

ΠΜΣ «Σύγχρονες Εφαρμογές Στην Ιατρική Απεικόνιση» ΤΒΙΕ – ΣΕΥΠ - ΠΑΔΑ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Ακτινοθεραπεία Μασχαλαίας – υπερκλείδιας χώρας. Ενδείξεις,
πρωτόκολλα Ακτινοθεραπείας.

Αιβαλιώτη Ασημίνα (Α.Μ 20032)

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Μυρσίνη Μπαλαφούτα PhD

Περικλής Παπαβασιλείου PhD

Ευάγγελος Παππάς PhD

Αθήνα, Νοέμβριος 2022

Μέλη Τριμελούς εξεταστικής επιτροπής

1. Μυρσίνη Μπαλαφούτα

2. Περικλής Παπαβασιλείου

3. Ευάγγελος Παππάς



ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Αιβαλιώτη Ασημίνα του Ιωάννη. με αριθμό μητρώου (ΑΜ) 20032 φοιτητή/τριας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση» του Τομέα Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Ακτινοθεραπεία Μασχαλιαίας – υπερκλείδιας χώρας. Ενδείξεις, πρωτόκολλα Ακτινοθεραπείας.» και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου». Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο/Η Δηλών/ούσα

Αιβαλιώτη Ασημίνα



Ευχαριστίες

Έχοντας φτάσει στο τέλος της παρακολούθησης του 1^{ου} Μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Σύγχρονες τεχνικές ιατρικής απεικόνισης» του Τομέα Ακτινολογίας Ακτινοθεραπείας, Τμήματος Βιοιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, οφείλω να ευχαριστήσω όσους συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση της.

Η συμβολή όλων των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, ήταν καθοριστική και οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα και καθηγήτρια μου, κυρία Μυρσίνη Μπαλαφούτα, Επίκουρη καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας, για τα ερεθίσματα που προκάλεσε με τις διαλέξεις της, τον ζήλο και την συστηματική επιστημονική καθοδήγηση που μου προσέφερε όλο αυτό το διάστημα της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας αλλά και την εν γένει ενθάρρυνση και υποστήριξη, η οποία επισφράγισε μια άριστη συνεργασία που ελπίζω να συνεχιστεί και στο μέλλον.

Για την πολύτιμη βοήθεια της στα επιστημονικά θέματα που άπτονταν του θέματος της εργασίας μου, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ολόθερμα την καθηγήτρια Μαρία Τόλια για την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας μέχρι την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κύριο Παπαβασιλείου Περικλή και τον κύριο Παππά Ευάγγελο για την πολύτιμη βοήθεια που παρείχαν οποτεδήποτε την χρειάστηκα.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου και ιδιαιτέρως την Ακτινοθεραπευτή - Ογκολόγο ,κυρία Ευφροσύνη Κυπραίου για την υπομονή της και την πολύτιμη συμβουλή που μου παρείχε στην συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας .

Τέλος, θέλω από τα βάθη της καρδιάς μου να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την ανεκτίμητη στήριξή τους, τόσο στην παρούσα εργασία, όσο και στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΑΣ-ΥΠΕΡΚΛΕΙΔΙΑΣ ΧΩΡΑΣ. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συνεχώς αυξανόμενη επιβίωση των γυναικών με καρκίνο μαστού καθιστά την βελτίωση της ποιότητας ζωής ιδιαίτερα σημαντική. Ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός (ALND)παρέχει εξαιρετικό τοπικό έλεγχο της νόσου αλλά συνδέεται με βλαβερές παρενέργειες.

Σκοπός: Μελετώντας την βιβλιογραφία, να εκτιμηθεί αν η ακτινοθεραπεία της μασχάλης παρέχει εξίσου ικανοποιητικό τοπικό έλεγχο με λιγότερες παρενέργειες καθώς και μια ανασκόπηση των πρόσφατων αλλαγών στην ακτινοθεραπεία των περιοχικών λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού αρχικών σταδίων.

Κλασσικές μελέτες που υποστηρίζουν την ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή (Danish 82b, Danish 82c, British Columbia) παρουσιάζουν 10% όφελος στην συνολική επιβίωση στα 10 έτη και μείωση των τοπικο-περιοχικών υποτροπών έως και 27%.

Την τελευταία δεκαετία περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν την ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή και των επιχώριων λεμφαδένων (RNI) σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη

κατηγορία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Επιπλέον , λόγω των εξελίξεων στη διαχείριση της μασχάλης ,η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SLNB) είναι η τεχνική που καθορίζει τους ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και όχι η κλασική , πραγματική παθολογική αξιολόγηση λεμφαδενικού σταδίου που αναδεικνύει τον ακριβή αριθμό προσβεβλημένων λεμφαδένων.

Η σύγχρονη εποχή στην λήψη αποφάσεων για την διαχείριση της μασχάλης και των επιχώριων λεμφαδένων περιλαμβάνουν μια ποικιλία επιλογών σε μελέτες όπως οι ACOSOG Z-11, NCIC MA 20, EORTC 29922, AMAROS. Η μελέτη AMAROS υποδεικνύει ότι η ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στη θέση του λεμφαδενικού καθαρισμού (ΛΚ) με λιγότερο λεμφοίδημα. 28% (ΛΚ) έναντι 14% (ΑΚΘ) Η μελέτη Z-11 ανέφερε καλά αποτελέσματα για ασθενείς με θετικούς φρουρούς λεμφαδένες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού , με ακτινοθεραπεία όλου του μαστού που περιλαμβάνει και ορισμένους μασχαλιαίους λεμφαδένες επιπέδων I, II αλλά όχι των υπερκλείδιων και έσω μαστικών λεμφαδένων . Για τους ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια της μελέτης Z0011, η ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης αποτελεί μία αξιόπιστη επιλογή θεραπείας. Οι μελέτες MA 20 και EORTC22922-10925 περιελάμβαναν στην ακτινοβολήση τους υπερκλείδιους και έσω μαστικούς λεμφαδένες όπου παρατηρείται αύξηση του τοπικο-περιοχικού ελέγχου και μείωση της θνητότητας χωρίς ιδιαίτερη επίδραση στην συνολική επιβίωση . LRR 5.5% WB έναντι 3.2% RNI (p=0.02), DFS 84% WB v 89.7% RNI (p=0.003), OS 90.7% WB v 92.3% RNI (p=0.07)

Συμπέρασμα: Η ακτινοθεραπεία με την βιοψία λεμφαδένα φρουρού οδήγησε τον λεμφαδενικό καθαρισμό να μην θεωρείται πλέον θεραπεία ρουτίνας σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και θετικούς λεμφαδένες. Παρά το ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στα πρωτόκολλα

ακτινοθεραπείας, η ακτινοθεραπεία μαστού και επιχώριων λεμφαδένων συστήνεται για ασθενείς αρχικών σταδίων κατά περίπτωση, σταθμίζοντας τους πιθανούς κινδύνους, τα οφέλη και τις προτιμήσεις των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος μαστού; Ακτινοθεραπεία; Θετικοί λεμφαδένες; Λεμφαδενικός καθαρισμός; Ενδείξεις

REGIONAL NODES RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER. INDICATIONS, PROTOCOLS

Abstract

Introduction: The ever-increasing survival of female breast cancer patients makes the quality of life improvement particularly important. Axillary lymph node dissection (ALND) provides excellent local control of disease but is associated with harmful side effects.

Aim: Reviewing the data to decide which patients require axillary radiotherapy based on local control, survival outcomes and side effects with the goal of minimizing the use of ALND and its associated morbidity as well as a review of recent changes in regional lymph node radiotherapy in patients with early stage breast cancer.

Classic studies supporting postmastectomy radiation therapy (PMRT)(Danish 82b, Danish 82c, British Columbia) show an overall Survival Benefit of 10% at 10 years and a decrease in local-regional recurrences of up to 27%.

Over past decade, there is more data to support PMRT and regional node irradiation (RNI) in patients not considered to have Locally advanced breast cancer. The AMAROS trial tells us that axillary

radiotherapy results in local control and survival outcomes equivalent to those seen with ALND, but with a lower risk of lymphedema.

The node-positive patients meeting ACOSOG Z0011 eligibility criteria, treated with SLNB alone and no isolated nodal recurrences were seen and the 5-year risk of any nodal recurrence was 1.4%, with only 21% of the group selected for nodal irradiation.

The need for nodal radiotherapy in the presence of positive nodes has been demonstrated in the MA.20 and the EORTC 22922-10925 studies which compared radiotherapy to the breast alone to treatment of the breast and node fields in patients with nodal metastases undergoing BCT with ALND. Both studies showed a significant decrease in locoregional recurrence and metastatic breast cancer, and a 1-2% overall survival difference at 10 years with radiotherapy.

Conclusion: The optimal approach to reduce the use of ALND when selecting axillary management strategy will depend upon the type of breast surgery being performed, however, ALND should no longer be considered routine management of the node-positive breast cancer patient. Despite the variety of protocols, PMRT with regional node irradiation is recommended for patients at intermediate risk on a case-by-case basis, weighing potential risks, benefits and patient preferences and values.

Key words: Breast cancer; Radiation therapy; Positive lymph nodes; Axillary dissection; Indications

Περιεχόμενα

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡ ΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	4
Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
1. Καρκίνος του μαστού	13
1.1 Επίπτωση και Επιδημιολογία	13
1.2 Παράγοντες κινδύνου.....	15
1.3 ANATOMIA	18
1.4 Παρακολούθηση καρκίνου μαστού- πληθυσμιακός έλεγχος (screening)	22
1.5 Παθολογία –Διάγνωση.....	24
2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	30
2.1 Καρκίνωμα In Situ	30
2.2 Καρκίνωμα In Situ Πόρων (DCIS, Ενδοπορικό Καρκίνωμα).....	31
2.3 Καρκίνωμα In Situ Λοβίων (LCIS)	31
2.4 Διηθητικό Καρκίνωμα.....	32
2.4.1. Διηθητικό Καρκίνωμα Πόρων (IDC)	32
2.4.2 Διηθητικό Καρκίνωμα Λοβίων (ILC)	33
2.5 Σταδιοποίηση - Αξιολόγηση κινδύνου.....	33
2.6 Θεραπεία.....	35
2.7 Χειρουργική Αντιμετώπιση.....	36
2.7.1 Χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού.....	37
2.7.2 Μαστεκτομή	38
2.7.3 Χειρουργική επέμβαση για in situ κακοήθεια	39
2.7.4 Προφυλακτική μαστεκτομή.....	40
2.7.5 Χειρουργική αντιμετώπιση μετά από νέο- επικουρική συστηματική θεραπεία	41
2.8 Πρόοδος νόσου στην μασχάλη.....	42
2.9 Λανθάνων καρκίνος του μαστού	43
2.10 Λεμφαδένας φρουρός	44
Κεφάλαιο 3ο.....	46
3.Εισαγωγή.....	46
3.1 ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ.....	46

3.2 Μασχαλιαίοι λεμφαδένες (ALNs)	46
3.3 Υπερκλείδιοι λεμφαδένες.....	47
3.4 Ακτινοθεραπεία.....	49
3.5 Ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού μετά από θεραπεία διατήρησης του μαστού (Breast Conserving Radiotherapy BCRT).....	50
3.6 Ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή (PMRT), ενδείξεις.....	51
3.7 Τοπικο-Περιοχική Ακτινοθεραπεία.....	56
3.8.1 Ακτινοθεραπεία επί θετικού λεμφαδένα φρουρού.....	57
3.8.3 Ακτινοθεραπεία περιοχικών λεμφαδένων.....	66
3.9 Υποκλασματοποίηση	71
4ο Κεφάλαιο.....	73
4. Διαχείριση της μασχάλης	73
4.1 Οφέλη από τη μασχαλιαία θεραπεία	73
4.2 Ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε νεοεπικυρική θεραπεία	74
4.3 Ασθενείς με κλινικά αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες	74
4.4 Με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό	75
4.5 Ένας έως δύο θετικοί λεμφαδένες	76
4.6 Περισσότεροι θετικοί λεμφαδένες.....	78
4.7 Επιβεβαιωμένη μασχαλιαία μετάσταση πριν από τη χειρουργική επέμβαση	80
4.8 Παράλειψη χειρουργείου μασχάλης- ηλικιωμένοι ασθενείς.....	80
5ο Κεφάλαιο.....	81
5. Τεχνικές Ακτινοθεραπείας.....	81
5.1 Υψηλά εφαπτόμενα πεδία (high tangents).....	82
5.2 Τεχνική τριών πεδίων- ενός ισοκέντρου (3 field, single iso technique).....	83
5.3 Τεχνική τριών πεδίων –δυτλό ισόκεντρο.(3 Field Double Iso Technique).....	83
5.4 Τεχνική VMAT για καρκίνο μαστού.....	84
5.6 Τεχνική βαθειάς εισπνοής, Deep Inspiration Breath Hold (DIBH).	85
5.7 Θεραπεία Πρωτονίων.....	86
Συμπεράσματα	87
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	88
ΠΙΝΑΚΕΣ.....	102

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1° Κεφάλαιο

1. Καρκίνος του μαστού

1.1 Επίπτωση και Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού παραμένει η πιο συνηθισμένη και συχνή θανατηφόρα ασθένεια , ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στις γυναίκες και η δεύτερη σε σειρά αιτία θανάτου στην ανατολική Μεσόγειο. *World health organization guidelines*

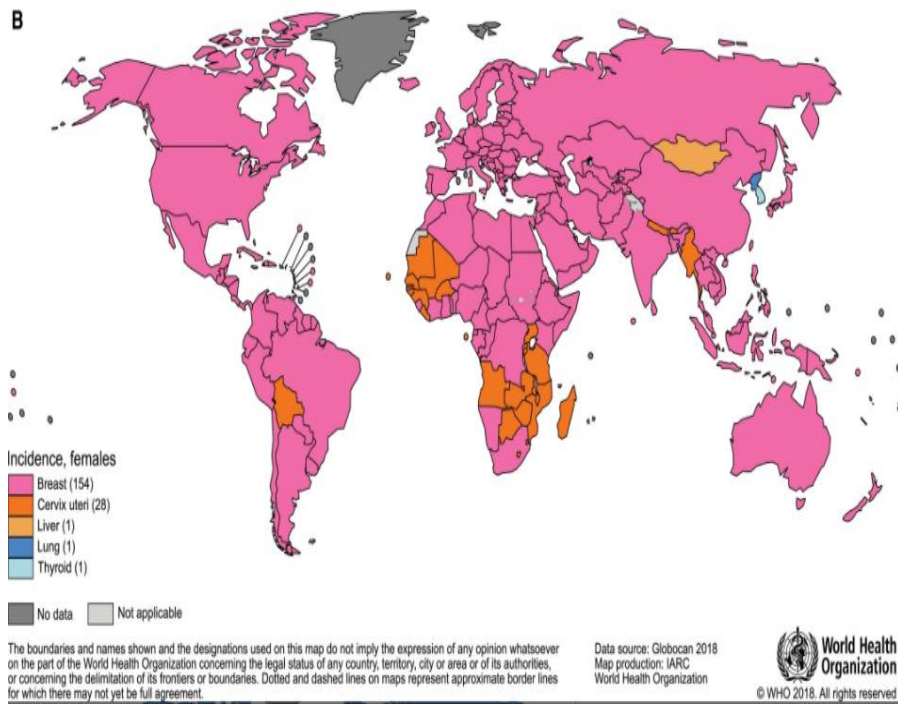
Το 2020, ο αριθμός των νέων καρκίνων μαστού ήταν περίπου 531.086, με εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης του και στα δύο φύλλα σε 128,6/100.000 και θνησιμότητα 32,9/100.000 και 142.018 προβλεπόμενους θανάτους σε 28 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

ECIS- European Cancer Information System Το 2018, παγκοσμίως υπολογίζεται πως υπήρχαν περίπου 2,1 εκατομμύρια διαγνώσεις με καρκίνο μαστού και περίπου 627,000 θάνατοι .

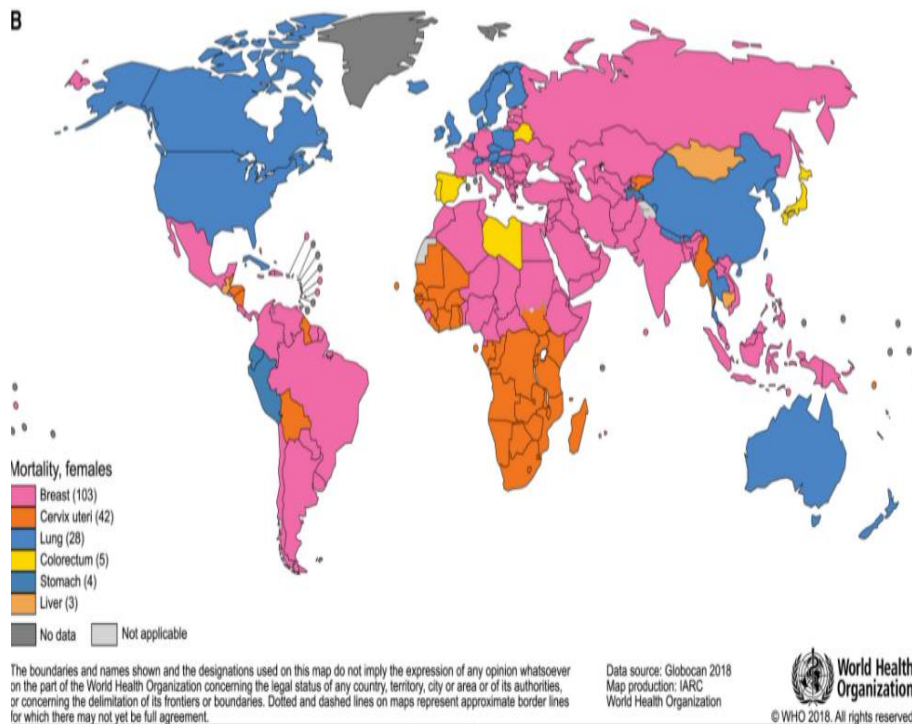
Ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες κατέχει την πρώτη θέση στους πιο συχνά διαγνωσμένους καρκίνους με νέα κρούσματα σε όλες τις χώρες του κόσμου (154 χώρες).

(Εικ. 1). Ενώ οι αιτίες θανάτου μεταξύ γυναικών παγκοσμίως παρουσιάζουν ετερογένεια

(εικ.2) ,εντούτοις , ο καρκίνος του μαστού μαζί με τον καρκίνο τραχήλου μήτρας αποτελούν κύριες αιτίες θανάτου σε 103 και 42 χώρες αντίστοιχα . *Bray F et al,2018*



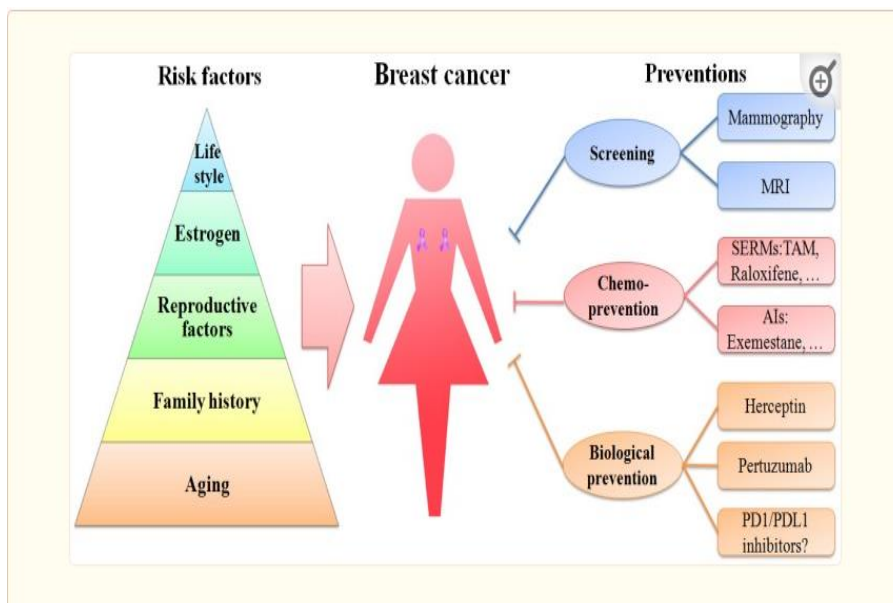
Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης των πιο συχνά διαγνωσμένων καρκίνων το 2018 σε κάθε χώρα μεταξύ (B) γυναικών. Ο αριθμός των χωρών που εκπροσωπούνται σε κάθε ομάδα αναφέρονται στην εικόνα. Πηγή: GLOBOCAN 2018.



Εικόνα 2. Παγκόσμιος χάρτης θνησιμότητας των πιο συχνών τύπων καρκίνου το 2018 μεταξύ (B) γυναικών. Ο αριθμός των χωρών που εκπροσωπούνται σε κάθε ομάδα αναφέρονται στην εικόνα. Πηγή: GLOBOCAN 2018.

1.2 Παράγοντες κινδύνου

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται στην ηλικία ,το οικογενειακό ιστορικό, αναπαραγωγικούς παράγοντες ,την έκθεση σε οιστρογόνα (ενδογενή και εξωγενή, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας θεραπείας υποκατάστασης ορμονών (HRT)) και τον τρόπο ζωής όπως απεικονίζονται στο διάγραμμα της πυραμίδας (εικ. 3). *Sun YS,et al, 2017*



Εικόνα 3 Σχηματικό διάγραμμα παραγόντων κινδύνου και πρόληψης καρκίνου του μαστού. Ηλικία, οικογενειακό ιστορικό ,παράγοντες αναπαραγωγής, οιστρογόνα, τρόπος ζωής, 5 από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου όπως αναπαριστώνται στην πυραμίδα Πηγή : Sun YS, Zhao Z et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. .

Υπολογίζεται ότι το 25% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού παγκοσμίως οφείλονται στο υπερβολικό βάρος/παχυσαρκία και στον καθιστικό τρόπο ζωής. Η πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών δείχνει ότι οι γυναίκες που κάνουν 3-4 ώρες την εβδομάδα μέτρια έως έντονη άσκηση έχουν 30%-40% χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού από τις γυναίκες που κάνουν καθιστική ζωή. Οι γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες έχουν 50%- 250% μεγαλύτερο κίνδυνο για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Χρήση αλκοόλ, ακόμη και σε μέτρια επίπεδα (δύο ποτά ανά ημέρα) αυξάνει τον κίνδυνο τόσο για προεμμηνοπαυσιακό όσο και για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Αναφέρεται

αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 7-10% για κάθε 10 γραμμάρια κατανάλωσης αλκοόλ σε καθημερινή βάση από ενήλικη γυναίκα. Η κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε αύξηση των οιστρογόνων , για αυτό η πιο καταστροφική του δράση ασκείται στα τέλη της εφηβείας και την πρώιμη ενήλικη ζωή . **McTiernan A,2003, Chen, W. Y.,**

Επιπλέον η ιοντίζουσα ακτινοβολία , η υψηλή πυκνότητα μαστού και το ιστορικό άτυπης υπερπλασίας περιλαμβάνονται στους παράγοντες κινδύνου.

Σχετικά με την ηλικία , το 2016, περίπου το 99,3% και το 71,2% όλων των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού στην Αμερική αναφέρθηκαν σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 και 60 ετών, αντίστοιχα. **Sun YS,et al, 2017** Ο κίνδυνος αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Η επίπτωση της είναι μικρή μέχρι την ηλικία των 25 ετών και φθάνει σε ένα ανώτερο επίπεδο μετά την ηλικία των 75 ετών. Αντίθετα ο καρκίνος μαστού στους άνδρες είναι σπάνιος , αντιπροσωπεύοντας περίπου το 1% των καρκίνων που εμφανίζονται στους άνδρες και το 1% όλων των καρκίνων μαστού παγκοσμίως. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου αναφέρονται σε ορμονικές ανισορροπίες ανδρογόνων και οιστρογόνων, αυξημένες γοναδοτροπίνες , γυναικομαστία, οικογενειακό ιστορικό, έκθεση σε ακτινοβολία, το σύνδρομο Klinefelter, μια σπάνια γενετική πάθηση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός επιπλέον χρωμοσώματος X (γονότυπος XXY) και σχετίζεται με δυσγενεσία των όρχεων .

Gucalp A et al,2019

Η επίπτωση της νόσου είναι υψηλότερη στην Β. Αμερική και την Β. Ευρώπη ενώ είναι μικρότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες. Μετανάστες σε χώρες με υψηλή επίπτωση,τείνουν μετά τη δεύτερη γενιά, υιοθετούν τον κίνδυνο της χώρας που κατοικούν μόνιμα, πράγμα που σημαίνει ότι οι διακυμάνσεις της επίπτωσης από χώρα σε χώρα οφείλονται και σε διαφορές του περιβάλλοντος, καθώς και σε άλλες συνήθειες και συνθήκες διαβίωσης όπως αποδεικνύεται από

μελέτες σε γυναίκες που μετανάστευσαν στις Ηνωμένες Πολιτείες από χώρες της Νοτίου Αμερικής. *Jemal A, et al, 2004*

Αν και τα παγκόσμια δεδομένα ως προς την επιβίωση του καρκίνου είναι σπάνια, για την περίοδο από το 1989 έως και το 2006, το ποσοστό θνησιμότητας στον καρκίνο μαστού σε 30 Ευρωπαϊκές χώρες παρουσιάζει μια μέση μείωση της τάξης του 19% (διακύμανση από 45% μείωση θνησιμότητας στην Ισλανδία έως 17% μείωση στην Ρουμανία), ειδικά σε νεώτερες ηλικιακές ομάδες λόγω της πρόωρης ανίχνευσης και των βελτιωμένων θεραπειών. *Autier P et al, 2010, Allemani et al 2015*

1.3 ANATOMIA

Αν και οι γνώσεις μας στην ανατομία του μαστού στηρίζονται στις περιγραφές ανατομίας μαστών από τον Cooper, ωστόσο, υπάρχει ανανεωμένο ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της ανατομίας του μαστού, ιδιαίτερα εκείνης των πόρων, με κίνητρο την καλύτερη κατανόηση της προέλευσης του καρκίνου του μαστού και τη δυνατότητα εντοπισμού ενδοπορικών θεραπειών. *Going JJ et al, 2006* Το στήθος αποτελείται από αδενικό (εκκριτικό) και λιπώδη ιστό. Ο ώριμος μαζικός αδένας αποτελείται κατά 90% περίπου από συνδετικό ιστό και λίπος και κατά 10% από ώριμο αδενικό στοιχείο. Ο εκκριτικός ιστός παροχετεύεται από ένα σύστημα πόρων που αποθηκεύει και μεταφέρει το γάλα στη θηλή κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Ο μαστός ενήλικης γυναίκας ζυγίζει από 30 έως και πάνω από 500 γραμμάρια βάρος και αποτελεί σημαντική αποθήκη λίπους. Εντοπίζεται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα από το στέρνο ως την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή και από την 2^η έως και την 7^η πλευρά. Εμφανίζει δύο επιφάνειες την πρόσθια και την οπίσθια με την πρόσθια να καλύπτεται από δέρμα και να εμφανίζει τη θηλή και τη θηλαία άλω. Ο συνδυασμός θηλής-θηλαίας άλω διέρχεται από

την γαλακτική γραμμή η οποία αρχίζει από την μασχάλη και τερματίζει στην ηβική περιοχή. Ο μαστός αποτελείται από δέρμα, περιμαστικό λίπος και κυρίως μαζικό αδένα. Το δέρμα, εκτός της θηλής και θηλαίας άλω, περιέχει ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες. Η θηλή είναι το κωνικό έπαρμα στο οποίο καταλήγουν οι γαλακτοφόροι πόροι ενώ η θηλαία άλως είναι η περιοχή πέριξ της θηλής όπου βρίσκονται οι αδένες του Montgomery. *Laurence DJ et al, 1991*

Η λειτουργική μονάδα του μαστού αποτελείται από το λόβιο και τον τελικό πόρο, ο οποίος έχει εξωλοβιακό και ενδολοβιακό τμήμα. Το εξωλοβιακό τμήμα περιβάλλεται από ινώδη συνδετικό ιστό, ενώ τα λόβια από χαλαρό αγγειακό στρώμα. Ο μαζικός αδένας τροφοδοτείται από δίκτυο αιμοφόρων και λεμφοφόρων αγγείων και στηρίζεται στον υποδόριο λιπώδη ιστό με δομές γνωστές ως σύνδεσμοι Cooper. Αυτοί οι σύνδεσμοι ξεκινούν από το στρωματικό ιστό του αδένα και εισέρχονται στην περιτονία του θωρακικού μυός και στο δέρμα.

Ο μαζικός αδένας αποτελείται από 15-20 λοβούς που διαχωρίζονται μεταξύ τους με τους συνδέσμους του Cooper (ινώδεις δεσμίδες).(εικ 4.) Γύρω από την θηλή διατάσσονται ακτινωτά οι λοβοί του μαστού που διαιρούνται σε 10-100 λόβια ο καθένας και αποτελούνται από αδενοκυψέλες. Με σύστημα σωληνώσεων από την περιφέρεια προς θηλή, οι πόροι διατάσσονται από τους εκφορητικούς εως και τελικά τους γαλακτοφόρους πόρους, οδηγώντας τα εκκρίματα των πόρων προς την θηλή. Οι μείζονες γαλακτοφόροι πόροι κάτω από τη θηλή επαλείφονται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο με κερατινοποίηση. Από τους μεγαλύτερους πόρους προέρχονται τα θηλώματα, από τον τελικό πόρο και λόβιο (λειτουργική μονάδα του μαστού) τα ιναδενώματα και οι κύστεις, ενώ από το 19 ενδολοβιακό τμήμα των τελικών πόρων η μεγάλη πλειοψηφία των καρκίνων του μαστού *Ellis H et al, 1993*. Σχεδόν όλες οι κακοήθειες του μαστού είναι αδενοκαρκινώματα, ενώ όλοι οι άλλοι τύποι

(πλακώδη καρκινώματα, φυλλοειδείς όγκοι, σαρκώματα και λεμφώματα) αποτελούν λιγότερο από 5% του συνόλου. **Rosen PP et al, 1989**. Οι αδενοκυψέλες αποτελούνται από βασική μεμβράνη επί της οποίας επικάθονται αδενικά κύτταρα, διάσπαρτα νευροενδοκρινικά κύτταρα και αρχέγονα κύτταρα (stem cells).

Με την ανατομία του μαστού σχετίζονται επίσης ο μείζων και ο ελάσσων θωρακικός μυς, ο υποκλείδιος μυς και ο πρόσθιος οδοντωτός μυς που σχηματίζει το πρόσθιο τοίχωμα της μασχαλιαίας κοιλότητας όπου πραγματοποιείται η λεμφική παροχέτευση του μαστού σχεδόν πάντα και έχει πυραμοειδές σχήμα.

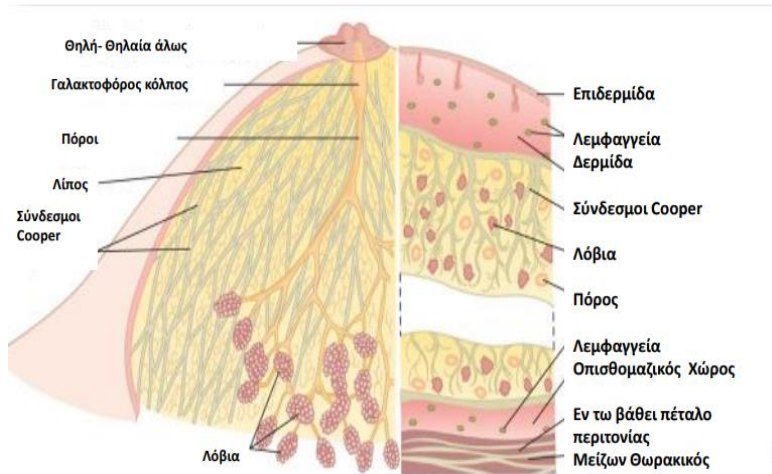
Το λεμφαγγειακό σύστημα στο μαστό είναι πολύ αναπτυγμένο εμφανίζοντας αναστομώσεις και αποχετευτικές οδούς. Τα λεμφαγγεία του μαστού αναπτύσσονται στο διάμεσο συνδετικό ιστό και παροχετεύουν την λέμφο από τους μεσοκυττάριους χώρους μέσω μικροσκοπικών λεμφοφόρων τριχοειδών που διαθέτουν ενδοθηλιακά κύτταρα και στερούνται βασικής μεμβράνης. Το δίκτυο αυτό διαθέτει βαλβίδες και επικοινωνεί με τα επιτολής λεμφαγγεία του δέρματος ενώ η θηλή έχει την μεγαλύτερη συγκέντρωση λεμφαγγείων.

Η λέμφος αθροιζόμενη από τα διάφορα δίκτυα αποχετεύεται στους μασχαλιαίους και έσω μαστικούς λεμφαδένες και δευτερευόντως στους μεσοπλευρίους λεμφαδένες. Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες αποτελούν τους βασικούς αποδέκτες του 75% της λέμφου του μαστού. Πιο πρακτική θεωρείται η χειρουργική ταξινόμηση τους που τους χωρίζει σε τρία επίπεδα ανάλογα με την σχέση τους με τον ελάσσονα θωρακικό μυ: 1^{ου} επιπέδου είναι αυτοί που βρίσκονται κάτω από το χείλος του μύος, 2^{ου} επιπέδου, αυτοί που διατάσσονται πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ και 3^{ου} επιπέδου αυτοί που εντοπίζονται άνωθεν του χείλους του μύος και αποτελούν τμήμα των υποκλείδιων λεμφαδένων. Κατά τον κλασικό

λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης στην τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή , αφαιρούνται οι λεμφαδένες του 1^{ου} και 2^{ου} επιπέδου.

Ο όρος λεμφαδένας φρουρός αναφέρεται στον πρώτο λεμφαδένα που χρωματίζεται ή επισημαίνεται ανάλογα με την χρήση χρωστικής μελάνης ή ραδιοφαρμάκου ή και των δυο , από τους μασχαλιαίους λεμφαδένες, στον οποίο παροχετεύεται η λέμφος από την περιοχή του όγκου.

Οι έσω μαστικοί λεμφαδένες είναι δύο ομάδες στα πλάγια χείλη του στέρνου στο ύψος των τριών πρώτων πλευρών που σχηματίζουν μια αλυσίδα κατά μήκος των έσω μαστικών αρτηριών. Οι μεσοπλευριοί λεμφαδένες τέλος εντοπίζονται πίσω από τις κεφαλές και αυχένες των πλευρών. Η διήθηση των λεμφαδένων στον καρκίνο του μαστού έχει μεγάλη προγνωστική σημασία.



Εικόνα 4 σχηματική παράσταση ανατομίας του μαστού. Πηγή Sabiston Textbook of Surgery 18th ed. 2007

1.4 Παρακολούθηση καρκίνου μαστού- πληθυσμιακός έλεγχος (screening)

Από τα 28 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), τα 25 σχεδιάζουν ή ήδη εφαρμόζουν πιλοτικά , προγράμματα προσυμπτωματικού μαστογραφικού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού με βάση τον πληθυσμό. Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του μαστού με βάση τον πληθυσμό στην ΕΕ ξεκίνησαν νωρίς στη Σουηδία (1986), στη Φινλανδία (1987), στο Ηνωμένο Βασίλειο (1988) και στην Ολλανδία (1989). Σχεδόν όλες οι χώρες έχουν αντικαταστήσει πλήρως τη απλή αναλογική μαστογραφία με ψηφιακή μαστογραφία ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου.. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu,2021> Η ανάπτυξη των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων γραμμών για τη διασφάλιση της ποιότητας στον προσυμπτωματικό έλεγχο και τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού δημιούργησε ένα συνοπτικό έγγραφο που παρέχει μια επισκόπηση των θεμελιωδών σημείων και αρχών που θα πρέπει να τηρούνται για κάθε πρόγραμμα ελέγχου ή διαγνωστική υπηρεσία. **Perry N et al,2007**

Τα μέλη του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο , υπέβαλλαν συστάσεις για τις υπηρεσίες προσυμπτωματικού έλεγχου να προσφέρονται ως πολιτική δημόσιας υγείας με την ισχυρότερη σύσταση να απευθύνεται σε γυναίκες ηλικίας 50–69 ετών ενώ υποδείξει υπό όρους απευθύνονται σε γυναίκες νεότερης και μεγαλύτερης ηλικίας. **European guidelines for breast cancer,2021**

Η ειδική υπηρεσία πρόληψης των Ηνωμένων Πολιτειών (USPSTF) συστήνει να μην γίνεται η μαστογραφία ρουτίνας προληπτικού ελέγχου σε γυναίκες ηλικίας 40 έως 49 ετών καθώς και τα στοιχεία για πρόσθετα οφέλη και βλάβες της μαστογραφίας σε γυναίκες 75 ετών και πάνω είναι ανεπαρκή. Η απόφαση για την έναρξη τακτικής, διετούς μαστογραφίας προληπτικού ελέγχου πριν από την ηλικία των 50 ετών θα πρέπει να είναι ατομική και να λαμβάνει υπόψη

το πλαίσιο του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των αξιών του ασθενούς σχετικά με συγκεκριμένα οφέλη και βλάβες. **Screening for breast cancer,2009**

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου του μαστού είναι ένα πολύπλοκο πολυεπιστημονικό εγχείρημα, στόχος του οποίου είναι η μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας από τη νόσο χωρίς να επηρεάζεται αρνητικά η κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων. Η ακριβής επίδραση της εξέτασης της μαστογραφίας στην μείωση της θνησιμότητας αποτελεί θέμα συζήτησης . Ανασκόπηση στο Ηνωμένο Βασίλειο τυχαιοποιημένων μαστογραφικών δοκιμών κατέγραψε μια σχετική μείωση της θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού κατά 20% σε γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών. Ταυτόχρονα όμως τονίστηκε η σημασία της συνεκτίμησης των περιστατικών υπερβολικής διάγνωσης και ψευδώς θετικών ελέγχων που εισάγουν σημαντική αβεβαιότητα. **Independent UK,Lancet 2012**

Η μαστογραφία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος του πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του μαστού. Πρέπει να δοθεί η δέουσα προσοχή στην απαιτούμενη ποιότητα που απαιτείται για την απόδοση και την ερμηνεία του, προκειμένου να βελτιστοποιηθούν τα οφέλη, να μειωθεί η θνησιμότητα και να παρέχεται επαρκής ισορροπία ευαισθησίας και ειδικότητας. Τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου ενδέχεται να καθυσχύσουν εσφαλμένα γιατρούς και ασθενείς μέσα από τον κίνδυνο των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Όλες οι μονάδες που πραγματοποιούν προσυμπτωματικό έλεγχο, διάγνωση ή αξιολόγηση πρέπει να λειτουργούν σύμφωνα με συμφωνημένα πρωτόκολλα που αποτελούν μέρος ενός τοπικού εγχειριδίου διασφάλισης ποιότητας (QA), που βασίζεται σε εθνικά ή ευρωπαϊκά έγγραφα που περιέχουν αποδεκτά κλινικά πρότυπα και δημοσιευμένες τιμές. Οι παραλλαγές

των πρακτικών και των περιβαλλόντων υγειονομικής περίθαλψης σε όλα τα κράτη μέλη πρέπει να συμμορφώνονται με αυτά τα πρότυπα.

Για λόγους κόστους και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που οδηγούν σε άσκοπες βιοψίες και παρεμβάσεις, συστήνεται τακτικός μαστογραφικός έλεγχος κάθε 1 με 2 χρόνια για γυναίκες ηλικίας 50 -69 ετών ενώ υπό όρους μπορεί να γίνει τακτικός και ο έλεγχος στην ηλικιακή ομάδα 40-49 και 70-74 αν και αμφισβητούνται τα οφέλη . *Screening for breast cancer,2009*

Οι γενικές αυτές οδηγίες αφορούν πληθυσμό χωρίς ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου.

Για γυναίκες με επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, με ή χωρίς ύπαρξη μετάλλαξης των γονιδίων BRCA1 και BRCA2, προτείνεται η ετήσια μαστογραφία σε συνδυασμό ή εναλλασσόμενα με μαγνητική (MR) μαστογραφία από την ηλικία των 35 ετών ή 10 χρόνια νωρίτερα από την ηλικία πρωιμότερης εμφάνισης καρκίνου στην οικογένεια .

Sardanelli F et al, 2010

1.5 Παθολογία –Διάγνωση.

Η έγκαιρη διάγνωση και σωστή προσέγγιση των ασθενών με καρκίνο μαστού ξεκινά με την κλινική εξέταση ,την απεικόνιση και ολοκληρώνεται με την παθολογοανατομική εκτίμηση. Η διαγνωστική προσπέλαση ξεκινά με την λήψη πλήρους ιστορικού και την κλινική εξέταση που περιλαμβάνει λεπτομερή ψηλάφηση των μαστών και των περιοχικών λεμφαδένων .Ακολουθείται από την μαστογραφία και τον υπερηχογραφικό έλεγχο των μαστών .

Η χρήση της **υπερηχοτομογραφίας** συμβάλλει στην διαφορική διάγνωση κυστικών ή συμπαγών χαρακτηριστικών στην αξιολόγηση των αλλοιώσεων. Επίσης κρίνεται απαραίτητη για τον έλεγχο ψηλαφητού ευρήματος σε γυναίκες κάτω των 30 ετών, καθώς και για τον

έλεγχο φλεγμονωδών εξεργασιών και αποστημάτων .Παίζει καθοριστικό ρόλο σε παρεμβατικές μεθόδους όπως η κατευθυνόμενη παρακέντηση κύστης, αποστήματος ή ύποπτης βλάβης για λήψη υλικού. Προεγχειρητικά , συμβάλλει επίσης στην τοποθέτηση οδηγού - σύρματος (ακίστρου) για την καθοδήγηση του χειρουργού κατά την εκτομή . **Lin H et al, 2013**

Η **μαγνητική μαστογραφία** μαστού έχει συγκεκριμένες ενδείξεις :

- στην εκτίμηση ψηλαφητής βλάβης με αρνητική μαστογραφία και υπερηχοτομογραφία
- στην εκτίμηση των πολυεστιακών καρκίνων του μαστού ιδιαίτερα του λοβιακού,
- στην ανάδειξη, σε διαγνωσμένο καρκίνο μαστού , επιπρόσθετων εστιών καρκίνου στον ίδιο μαστό ή σύγχρονου καρκίνου στον άλλο μαστό. Το ποσοστό ανίχνευσης επιπρόσθετης εστίας καρκίνου στον ίδιο μαστό ανέρχεται στο 15% (πολυεστιακός ή πολυκεντρικός καρκίνος), ενώ το ποσοστό ανίχνευσης επιπρόσθετης εστίας καρκίνου στον άλλο μαστό ανέρχεται στο 5%
- στην ύπαρξη θετικών μασχαλιαίων λεμφαδένων χωρίς να έχει αποδειχτεί η πρωτοπαθής εστία στο μαστό
- σε γυναίκες με προθέματα σιλικόνης
- στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη νέο –επικουρική (neo adjuvant) χημειοθεραπεία
- σε ασθενείς με γνωστές γενετικές μεταλλάξεις BRCA.
- σε περίπτωση διήθησης της εν τω βάθει περιτονίας σε υποτροπή καρκίνου του μαστού **Ojeda-Fournier H et al, 2009**

Η μαγνητική τομογραφία πρέπει να τονιστεί ότι χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική εξέταση μιας και για την καλύτερη εκτίμηση των αποτελεσμάτων της απαιτείται σύγκριση

της με τα ευρήματα της κλασικής μαστογραφίας. Στους περιορισμούς της τεχνικής αξίζει να αναφερθεί το υψηλό κόστος της, και η υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα της (95% και 76% αντίστοιχα) που συχνά οδηγεί σε επιπλέον εξετάσεις καθώς και η αδυναμία τοποθέτησης σύρματος οδηγού μέσω συγκεκριμένων πρωτοκόλλων. *Bick U et al, 2013*

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και δοκιμάζονται νέες τεχνικές όπως η απεικόνιση με τρισδιάστατη τομοσύνθεση μαστογραφίας, η μαστογραφία με έγχυση σκιαγραφικού, η ελαστογραφία, η μαγνητική φασματοσκοπία (MRS) με σκοπό να αυξήσουν την διαγνωστική ακρίβεια ιδιαίτερα σε γυναίκες με πυκνό μαστό. Η MRS μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια της MR μαστογραφίας στις ύποπτες βλάβες του μαστού με αύξηση της ειδικότητας της μεθόδου στην διαφορική διάγνωση καλοηθών από κακοήθεις βλάβες. *Bartella L et al, 2006*

Για την καλύτερη εκτίμηση της βλάβης έχει προταθεί η λεγόμενη τριπλή δοκιμασία (triple test) που περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, την μαστογραφία και την FNA στην βλάβη με στόχο την ελαχιστοποίηση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Η αξιολόγηση της νόσου προ της θεραπείας περιλαμβάνει παθολογο-ανατομική εξέταση του πρωτοπαθούς όγκου και κυτταρολογική/παθολογο-ανατομική εξέταση των μασχαλιαίων και υπερκλειδίων χώρων, εάν υπάρχει υποψία διήθησής τους. Οι κυτταρολογικές και ιστολογικές εξετάσεις πρέπει να γίνονται σε βιοψία είτε δια λεπτής βελόνης (Fine Needle Aspiration- FNA) είτε ως true cut βιοψία, η οποία έχει παρθεί υπο υπερηχογραφική ή στερεοτακτική καθοδήγηση. Εάν έχει προγραμματισθεί νέο-επικουρική χημειοθεραπεία, η βιοψία είναι υποχρεωτική στο να επιβεβαιώσει τη διάγνωση διηθητικής νόσου και να παρέχει τις πληροφορίες για την διαπίστωση έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων (ER, PR, Her). Ένα οδηγό σημείο (π.χ. χειρουργικό clip) πρέπει να τοποθετείται εντός του όγκου κατά τη διαδικασία της λήψης

βιοψίας. Σε περίπτωση ύπαρξης κλινικά ύποπτων λεμφαδένων, πρέπει να πραγματοποιηθεί τουλάχιστον βιοψία δια λεπτής βελόνης ή coreneedle βιοψία και να τοποθετηθεί clip.

Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται με διάφορα συστήματα και έχει ιδιαίτερη αξία για την ακριβέστερη πρόγνωση, καθορισμό της θεραπευτικής αγωγής αλλά και για λόγους επικοινωνίας μεταξύ των ειδικών και στην διεξαγωγή μελετών. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο σύστημα για την τελική παθολογο-ανατομική διάγνωση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) **Lakhani SR et al, 2012** και της όγδοης έκδοσης της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρκίνου (American Joint Committee on Cancer - AJCC) που αφορά τη σταδιοποίηση της νόσου και σχετίζεται με την πρωτοπαθή εστία, τους λεμφαδένες και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (TNM – staging system) . **Giuliano AE et al, 2017 Πίνακας 1.**

Τα καρκινώματα διακρίνονται σε in situ και διηθητικά. Το in situ καρκίνωμα περιορίζεται στους πόρους και τα λόβια χωρίς να διασπά τη βασική μεμβράνη αν και σπανίως, καρκινικά κύτταρα μπορούν να επεκταθούν στο δέρμα της θηλής χωρίς να διαπεράσουν τη βασική μεμβράνη και εμφανίζονται κλινικά ως νόσος Paget. Το καρκίνωμα in situ δεν εισβάλλει σε λεμφαγγεία και αιμοφόρα αγγεία και δεν δίνει μεταστάσεις. Το διηθητικό καρκίνωμα διασπά τη βασική μεμβράνη, εισχωρεί στο στρώμα και μπορεί να εισβάλλει σε αγγεία δίνοντας μεταστάσεις σε επιχώριους λεμφαδένες ή απομακρυσμένες περιοχές .Ανάλογα με την εντόπιση των εξαλλαγμένων κυττάρων ,και οι δυο παραπάνω κατηγορίες υποδιαιρούνται σε πορογενή που είναι και τα συχνότερα και σε λοβιακά εάν εξορμούνται από τους πόρους ή τα λοβία αντίστοιχα. Βέβαια οι όροι πορογενές και λοβιακό αναφέρονται κυρίως στην αρχιτεκτονική των κυττάρων του όγκου αφού πολλές μελέτες θεωρούν πως τα καρκινώματα του μαστού προέρχονται από την τελική πορο-λοβιακή μονάδα. **West N et al, 2001**

Ο καρκίνος του μαστού θεωρείται πολυπαραγοντική διαταραχή με παράγοντες κινδύνου ενδογενείς και εξωγενείς. Το 25% των κληρονομικών καρκίνων μαστού (ή το 3% όλων των

καρκίνων μαστού) μπορεί να αποδοθεί σε δύο αυτοσωματικά επικρατούντα γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας, το BRCA1 και το BRCA2. Φορείς αυτών έχουν υψηλότερο κίνδυνο 60% έως 85% να εμφανίσουν καρκίνο με μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου του μαστού κατά 20 έτη μικρότερη. Επιπρόσθετα το BRCA1 αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών στο 20% έως 40%, ενώ το BRCA2 τον αυξάνει στο 10% έως 20%, συνδέεται όμως πιο συχνά με καρκίνο μαστού σε άνδρες. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 είναι σπάνιες (0,1% έως 0,2% στο γενικό πληθυσμό). Ο γενετικός έλεγχος συχνά είναι δύσκολος ή μη διαγνωστικός αλλά επιβάλλεται αν προσβάλλονται πολλά μέλη της ίδιας οικογένειας ή αν το άτομο ανήκει σε εθνότητα με υψηλή επίπτωση τέτοιων μεταλλάξεων . *Carter RF, 2001* . Η αναγνώριση φορέων κλινικά σημαντικών μεταλλάξεων είναι σημαντική, δεδομένου ότι η προληπτική μαστεκτομή και ωοθηκεκτομή μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού . *Hartmann LC et al, 1999*. Οι κακοήθειες του μαστού που σχετίζονται με το BRCA1 συνήθως εμφανίζουν πολύ χαμηλή διαφοροποίηση και δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς είτε υπερεκφράζουν τον υποδοχέα HER2/neu (υποδοχέας ενός επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ο οποίος συχνά υπερεκφράζεται στον καρκίνο του μαστού και προσδίδει επιθετικότητα). Καρκίνοι μαστού με μοριακό προφίλ παρόμοιο με αυτό των καρκινωμάτων του BRCA1 έχουν ονομαστεί “basal like” λόγω του ότι εκφράζουν γονίδια που είναι χαρακτηριστικά των πρόδρομων κυττάρων μαζικού αδένα.

Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού εμφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση και χαρακτηρίζονται από υπερέκφραση οιστρογονικών υποδοχέων. Τα οιστρογόνα προξενούν μεταλλάξεις μέσω ελευθέρων ριζών που αλλοιώνουν το DNA, ευνοώντας έτσι τη δημιουργία προκαρκινικών αλλοιώσεων αλλά και καρκίνων. Δεδομένου όμως ότι πολλά νεοπλάσματα του μαστού είναι αρνητικά για οιστρογονικούς υποδοχείς, πιθανότατα συνυπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που διαδραματίζουν κάποιο ρόλο.

Τρέχουσες μέθοδοι χρησιμοποιούν την ανοσοιστοχημεία για να ανιχνεύσουν υποδοχείς στον πυρήνα του κυττάρου. Γυναίκες με όγκους που είναι θετικοί σε ορμονικούς υποδοχείς έχουν ελαφρώς καλύτερη πρόγνωση από γυναίκες με όγκους αρνητικούς σε ορμονικούς υποδοχείς. Το 80% των όγκων με οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς ανταποκρίνονται στην ορμονική θεραπεία, ενώ όγκοι που δε διαθέτουν υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης έχουν λιγότερο από 10% πιθανότητα ανταπόκρισης *Simpson JF et al,1992*. Ο ανθρώπινος υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2 ή cerb B2) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης. Η υπερέκφραση του HER/2 συνδέεται με φτωχή πρόγνωση με βάση τα αποτελέσματα πολλών μελετών. Ο HER2 ορίζεται ως θετικός εάν υπάρχει σκορ ίσο με (3+).

Στην παθολογο- ανατομική έκθεση αναφέρονται ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης (grade) , η παρουσία ή όχι ενδοπορικού καρκινώματος (DCIS), η ανοσοιστοχημεία (IHC), η κατάσταση των ER υποδοχέων και η κατάσταση των υποδοχέων PrR και της έκφρασης του HER2 στους διηθητικούς καρκίνους. Στην περίπτωση που δεν θα ακολουθήσει νέο-επικουρική θεραπεία αυτοί οι βιολογικοί δείκτες μπορούν να εκτιμηθούν και στην τελική ιστολογική έκθεση. *Mann GB et al, 2005*.

Η κατάσταση των λεμφαδένων της μασχάλης αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για το διηθητικό καρκίνωμα εφόσον δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η δεκαετής επιβίωση χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή αγγίζει το 70-80%. Τα περισσότερα καρκινώματα του μαστού παροχετεύονται από ένα ή δύο λεμφαδένες φρουρούς οι οποίοι είναι ιδιαίτερα προγνωστικοί της κατάστασης των υπόλοιπων λεμφαδένων. Οι μακρομεταστάσεις (> 0,2 εκατ.) έχουν αποδεδειγμένη προγνωστική

σημασία, ενώ η κλινική σημασία των μικρομεταστάσεων διερευνάται στις τρέχουσες μελέτες

Στα πλαίσια της βελτιωμένης πρόγνωσης και του καθορισμού κατάλληλης συμπληρωματικής αγωγής, πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι μεταλλάξεων γονιδίων όπως τα BRCA1 και BRCA2 σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου. Αυτές περιλαμβάνουν τις εξής κατηγορίες: α) εμφάνιση νόσου πριν την ηλικία των 50 ετών β) αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού γ) διάγνωση τριπλά αρνητικού καρκίνου μαστού πριν την ηλικία των 50 ετών δ) ατομικό ιστορικό ταυτόχρονου καρκίνου μαστού και ωθηκών ή άλλης κακοήθειας ε) οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού, ωθηκών, παγκρέατος, υψηλού grade καρκίνου προστάτη καρκίνου, μαστού άνδρα *Daly MB et al, 2010*

2οΚεφάλαιο

2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.1 Καρκίνωμα In Situ

Εμφανίζονται στη μαστογραφία ως αποτιτανώσεις και λιγότερο συχνά ως πύκνωση. Κλινικά μπορεί να εμφανιστούν ως ψηλαφητή μάζα ή έκκριμα από θηλή. Μπορεί επίσης να αποτελούν τυχαίο εύρημα σε βιοψία που γίνεται για άλλη βλάβη. Τα νεοπλάσματα in situ συνήθως περιλαμβάνουν ένα σύστημα πόρων και λοβίων μέσα στο οποίο περιορίζονται, χωρίς να διασπούν τη βασική μεμβράνη. Ορισμένες φορές τα κύτταρα του in situ καρκινώματος πόρων εξαπλώνονται σε πολλούς πόρους και λόβια και δημιουργούν εκτεταμένες βλάβες.

2.2 Καρκίνωμα In Situ Πόρων (DCIS, Ενδοπορικό Καρκίνωμα)

Το DCIS ορίζεται ως ενδοπορική κακοήθεια, η οποία δεν διηθεί τη βασική μεμβράνη και, τουλάχιστον θεωρητικά, δεν μεθίσταται. Δεν θεωρείται άμεσα απειλητικό για τη ζωή της ασθενούς. Μπορεί όμως να μετεξελιχθεί σε διηθητικό ή να έχει εξ αρχής διηθητικό στοιχείο, το οποίο δεν φαίνεται κλινικά ή με συμβατική απεικόνιση. Κατά συνέπεια, η ακριβής ανίχνευση και ο χαρακτηρισμός του DCIS μπορεί τελικά να επηρεάζει την επιβίωση. Η ταξινόμηση που βασίζεται στο βαθμό κακοήθειας του όγκου και την παρουσία ή απουσία νέκρωσης είναι πιο καθοριστική δυναμικής υποτροπής. Το 90% των DCIS που ανιχνεύονται στη μαστογραφία εμφανίζονται ως μικροαποτιτανώσεις, αλλά η όλη βλάβη μπορεί να μην αποτιτανώνεται. . *Kuhl CK. Et al, 2009*. Μόνο το 30 – 40% του διηθητικού καρκίνου εμφανίζει αποτιτανώσεις. Επειδή το DCIS πιθανόν αποτελεί πρόδρομο του διηθητικού καρκίνου έχει υποστηριχθεί ότι η πλειονότητα των DCIS δεν αποτιτανώνονται και δεν ανιχνεύεται μαστογραφικά *Menell JH et al, 2005*. Το ενδοπορικό καρκίνωμα έχει άριστη πρόγνωση με την θνησιμότητα λόγω καρκίνου του μαστού 10 χρόνια μετά τη διάγνωση DCIS να είναι μικρότερη από 2% *Virnig BA et al, 2010*. Όταν το DCIS υποτροπιάζει, στο 50% υποτροπιάζει ως διηθητικός καρκίνος. Ο ρυθμός εξέλιξής του σε διηθητικό καρκίνωμα πόρων αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 14% έως 75%. Η νεαρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση είναι ένας σταθερός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για την πιθανότητα υποτροπής του DCIS καθώς και η ύπαρξη παραγόντων αυξημένου κινδύνου για καρκίνο μαστού, ο χαρακτηρισμός υψηλής κακοήθειας του αρχικού όγκου, η παρουσία νέκρωσης και το μεγάλο μέγεθος της βλάβης.

2.3 Καρκίνωμα In Situ Λοβίων (LCIS)

Το LCIS αποτελεί τυχαίο εύρημα σε βιοψία που γίνεται για άλλο λόγο, δεδομένου ότι δεν συνδέεται με αποτιτανώσεις ή στρωματική αντίδραση που θα έδινε εικόνα πύκνωσης. Είναι

αμφοτερόπλευρο στο 20% - 40%, έναντι 10% - 20% στις περιπτώσεις DCIS και από τη στιγμή της διάγνωσης θεωρείται πολυεστιακό. Είναι συχνότερο στις νέες γυναίκες, εμφανίζεται με ίση συχνότητα και στους δύο μαστούς και από ορισμένους δεν θεωρείται αληθινό νεόπλασμα αλλά δείκτης κινδύνου για καρκίνο μαστού.

Το LCIS σπάνια καταστρέφει την αρχιτεκτονική του αδένα, είναι σχεδόν πάντα θετικό για υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης και δεν εμφανίζει υπερέκφραση HER2/neu.

2.4 Διηθητικό Καρκίνωμα

Η εικόνα των διηθητικών καρκίνων στην μαστογραφία είναι συνήθως αυτή της πύκνωσης και σε ποσοστό 50% των ασθενών δεν γίνεται ψηλαφητός παρά όταν έχει ήδη δώσει μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.

Οι πιο συχνοί ιστολογικοί τύποι διηθητικών νεοπλασμάτων του μαστού είναι το πορογενές (IDC) με συχνότητα 85% και το λοβιακό (ILC) με συχνότητα 5 έως 15% **Lakhani SR et al, 2012**.

Το φλεγμονώδες νεόπλασμα του μαστού δεν αντιπροσωπεύει συγκεκριμένο ιστολογικό υπότυπο αλλά διακρίνεται από την ιδιαίτερη κλινική του εικόνα αλλά και από το ότι η θεραπεία του διαφέρει από αυτήν των υπόλοιπων καρκίνων του μαστού. Η αναγνώριση σπάνιων τύπων καρκίνου του μαστού μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη διαχείριση της νόσου **Dixon JM et al, 1985**.

2.4.1. Διηθητικό Καρκίνωμα Πόρων (IDC)

Τα IDC αποτελούν τα πιο συχνά κακοήγη νεοπλάσματα του μαστού και προέρχονται από το επιθήλιο των πόρων. Μακροσκοπικά τα περισσότερα είναι συμπαγή και σκληρά, με ανώμαλα όρια και κεντρικά με μικρές αποτιτανώσεις. Σπανιότερα είναι καλά περιγεγραμμένα και μαλακά. Τα IDC εμφανίζονται

με διάφορες μορφές, είτε καλά διαφοροποιημένα με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, χωρίς υπερέκφραση HER2/neu, είτε αδιαφοροποίητα, με υπερέκφραση HER2/neu και αρνητικούς υποδοχείς. Η πλειοψηφία των IDC βρίσκεται μεταξύ αυτών των δύο άκρων.

Στα IDC συνυπάρχει σε ποικίλο βαθμό DCIS. Ο βαθμός κακοήθειας του DCIS συνήθως συσχετίζεται με το βαθμό κακοήθειας του IDC.

2.4.2 Διηθητικό Καρκίνωμα Λοβίων (ILC)

Τα βιολογικά χαρακτηριστικά του ILC είναι συνήθως λιγότερο ανησυχητικά από αυτά του IDC: Οι περισσότεροι όγκοι έχουν οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, ενώ η έκφραση των HER2 και του P53 είναι συχνότερα φυσιολογική. Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες συχνά δεν είναι θετικοί, αν και ο ILC είναι συχνά μεγαλύτερος σε μέγεθος από το IDC **Arpino G et al, 2004**. Υπάρχουν δύο τύποι ILC: Ο κλασσικός και ο πλειόμορφος τύπος, με τον τελευταίο να εμφανίζει μεγαλύτερη προδιάθεση για μεταστάσεις και χειρότερη πρόγνωση από τον κλασσικό τύπο.

Για τη σωστή θεραπεία του ILC η ακριβής σταδιοποίηση είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η μαγνητική μαστογραφία προτείνεται ως εξέταση εκλογής για την εκτίμηση του ILC.

2.5 Σταδιοποίηση - Αξιολόγηση κινδύνου

Το στάδιο της νόσου θα πρέπει να αξιολογείται σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης TNM της Αμερικάνικης Επιτροπής για τον Καρκίνο **Giuliano AE et al, 2017**.

Πριν το χειρουργείο διεξάγεται πλήρης αιματολογικός και ακτινολογικός έλεγχος με αξονική τομογραφία (CT) θώρακος, κοιλίας με σκιαγραφικό και σπινθηρογράφημα οστών για πλήρη σταδιοποίηση.

Η εξέταση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με φθοροδεοξυ-γλυκόζη (FDG- PET-CT) συστήνεται για την σταδιοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου και μπορεί να διαλευκάνει γενικά ερωτήματα όταν στην κλασσική απεικόνιση υπάρχουν ασάφειες.

Σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε νέο-επικουρική χημειοθεραπεία , πραγματοποιούνται έλεγχοι καρδιακής λειτουργίας με υπέρηχο καρδιάς.

Μετά το χειρουργείο, η παθολογο-ανατομική εξέταση των παρασκευασμάτων πρέπει πάλι να γίνεται με το σύστημα σταδιοποίησης TNM *Giuliano AE et al, 2017* όπου και πρέπει να αναφέρονται πληροφορίες για : α) τον αριθμό ,τη θέση και την διάμετρο των όγκων που αφαιρέθηκαν β) τον συνολικό αριθμό των λεμφαδένων που εξαιρέθηκαν , τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων καθώς και την έκταση των μεταστάσεων εκεί (μακρομεταστάσεις, μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα, μικρομεταστάσεις, εξωκαψική λεμφαδενική νόσος) γ) τον ιστολογικό τύπο και τον βαθμό κακοήθειας του όγκου δ) την αξιολόγηση των ορίων της εκτομής ε) την ανάλυση των βιοδεικτών καθώς και την λεμφαγγειακή διήθηση.

Οι προγνωστικοί παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στον πρώιμο καρκίνο μαστού είναι ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων, ο ιστολογικός τύπος του όγκου, το μέγεθος και ο βαθμός κακοήθειας , η έκφραση των υποδοχέων ER, PgR και HER2, ο δείκτης πολλαπλασιασμού (Ki67) , η λεμφαγγειακή διήθηση. Η παρουσία επίσης ενδοπυρρικού καρκινώματος σε ασθενείς που έχουν βρισκονται σε θεραπεία διατήρησης του μαστού (BCT) μπορεί να συσχετίζεται με κίνδυνο τοπικής υποτροπής . Διάφοροι έλεγχοι ανοσοιστοχημείας μπορούν να επηρεάσουν την λήψη της κατάλληλης θεραπευτικής απόφασης γι αυτό και έχουν ενσωματωθεί στην αναθεωρημένη 8^η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης TNM *Giuliano AE et al, 2017* μαζί με τον γονιδιακό έλεγχο όπου είναι διαθέσιμος για την σταδιοποίηση κάποιων μεταστατικών λεμφαδένων .Οι παραπάνω αναφερόμενες κλινικές παράμετροι έχουν επίσης περιληφθεί και σε διάφορα προγνωστικά εργαλεία , όπως το PREDICT και το Adjuvant Online , *Wishart GC et al, 2011* για την ακριβή εκτίμηση της συνολικής επιβίωσης και της πιθανότητας υποτροπής στον διηθητικό καρκίνο μαστού.

Η ανταπόκριση στην νέο-επικουρική θεραπεία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μαζί με το μέγεθος της υπολειπόμενης νόσου. Ορίζουμε σαν πλήρη παθολογο-ανατομική ανταπόκριση , την μη εύρεση διηθητικής νόσου τόσο στη μασχάλη όσο και στον μαστό. Σημαντικό επίσης είναι να αναφέρεται η ύπαρξη ή όχι υπολειμματικού ενδοπορικού καρκινώματος (DCIS).

Cortazar P et al,2014

2.6 Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού αποτελεί σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει συνδυασμό από τοπικές παρεμβάσεις (χειρουργείο, ακτινοθεραπεία), συστηματικές θεραπείες (ορμονοθεραπεία, χημειοθεραπεία, μοριακές στοχευμένες θεραπείες) καθώς και θεραπείες υποστήριξης.

Οι θεραπευτικοί χειρισμοί οφείλουν να γίνονται σε εξειδικευμένα κέντρα μαστού που μπορούν να παρέχουν συνδυασμένες θεραπείες από έμπειρες διεπιστημονικές ομάδες που ειδικεύονται στον καρκίνο του μαστού. Οι ομάδες πρέπει να περιλαμβάνουν χειρουργούς μαστού, πλαστικούς χειρουργούς, ογκολόγους , ακτινοδιαγνώστες, παθολογο-ανατόμους και νοσηλευτές.

Στόχος της συνδυαστικής αυτής παροχής θεραπείας σε εξειδικευμένα κέντρα , είναι να προσφέρουν βελτιωμένα αποτελέσματα στην συνολική επιβίωση (overall survival , OS), στην ελεύθερη της νόσου επιβίωση (Disease Free – Survival, DFS), αλλά και γενικότερα στην βελτίωση της ποιότητας ζωής .

Η επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής πρέπει να στηρίζεται σε παράγοντες όπως η θέση , το μέγεθος και ο αριθμός των βλαβών του πρωτοπαθούς όγκου, η συμμετοχή των λεμφαδένων, ο ιστολογικός τύπος της βλάβης καθώς και πληροφορίες γονιδιακής έκφρασης και βιοδεικτών .Σημαντικό ρόλο τέλος παίζουν στοιχεία όπως η ηλικία, η φάση του κύκλου

(προ- ή μετα- εμμηνοπαυσικά), οι γενικές προτιμήσεις της ασθενούς και η γενική κατάσταση υγείας της.

Οι ασθενείς αντιμετωπίζοντας την νέα πραγματικότητα του καρκίνου του μαστού, επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο μα καλούνται σε αυτή την φάση να επεξεργαστούν πληροφορίες σχετικά με την διάγνωση και την επιλογή κατάλληλης θεραπείας. Είναι σημαντική η ύπαρξη ψυχολόγων στα εξειδικευμένα κέντρα για τη στήριξη των ασθενών οι οποίοι πρέπει αφού ενημερωθούν με όλα τα μέσα (γραπτά , προφορικά , διαδίκτυο) να συμμετέχουν σε κάθε θεραπευτική απόφαση.

2.7 Χειρουργική Αντιμετώπιση.

Ενώ η συχνότητα της νόσου έχει αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια, η θνητότητα ελαττώνεται χρόνο με τον χρόνο γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην πρωιμότερη διάγνωση και τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Η βασική θεραπεία παραμένει η χειρουργική. Ξεκίνησε ως ακρωτηριαστική με πολλά προβλήματα (σήψη , διαπύημα τραύματος) για να μετεξελιχθεί σε κλασσική ριζική μαστεκτομή. Αυτή περιλαμβάνει εκτομή ολόκληρου του μαζικού αδένου, του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυ και λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης. Σήμερα εφαρμόζεται σπάνια και κυρίως σε όγκους με εκτεταμένη διήθηση του μείζονος και/ή ελάσσονος θωρακικού μυός. Έτσι επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά ελέγχου τοπικής υποτροπής. *Sakorafas GH et al, 2010* . Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή έχει περιγραφεί από τον Patey το 1948 και είναι παρόμοια με την κλασσική με διαφορά την διατήρηση του μείζονος θωρακικού μυός. Με την εισαγωγή της ακτινοθεραπείας στο προσκήνιο, επιτεύχθηκε σημαντική ελάττωση της τοπικής υποτροπής και έλεγχος της νόσου τοπικοπεριοχικά και λαμβάνοντας υπόψη πως οι ασθενείς με καρκίνο μαστού δεν

καταλήγουν από την τοπική υποτροπή αλλά από την συστηματική νόσο , οδηγηθήκαμε στην ριζική τροποποιημένη μαστεκτομή αφού η επιβίωση τελικά δεν αλλάζει. . *Fisher B et al, 2010*

Σήμερα η σημαντικότερη αλλαγή στην χειρουργική προσέγγιση για θεραπεία του αρχόμενου διηθητικού καρκινώματος του μαστού είναι η τάση για τεχνικές διατήρησης του μαστού . Η ογκοεκτομή σε υγιή όρια και διατήρηση του μαστού ακολουθείται από ακτινοθεραπεία και εφαρμόζεται μετά την διάγνωση είτε μετά τη νέο-επικουρική συστηματική θεραπεία, σε ποσοστό 60-80% των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων σήμερα στην Ευρώπη. Πρέπει να συυπολογίζονται βέβαια ,στην θεραπευτική απόφαση, τα συνοδά νοσήματα και η ηλικία της ασθενούς.

Οι αντενδείξεις ως προς τις θεραπείες διατήρησης μαστού που οδηγούν τελικά σε μαστεκτομή αφορούν: 1) την πολυεστιακή εντόπιση με όγκους σε περισσότερο από ένα τεταρτημόριο του μαστού 2) μικρό μέγεθος μαστού και μεγάλο μέγεθος όγκου (διαμετρος >4εκ.) 3) Αδυναμία επίτευξης υγιών ορίων εκτομής (αρνητικών) μετά από πολλαπλές προσπάθειες συντηρητικής προσέγγισης 4) Διηθητικό καρκίνωμα με πολυκεντρικό in situ πορογενές καρκίνωμα (DCIS), 5) προηγούμενη ακτινοθεραπεία στο θωρακικό τοίχωμα ή στον μαστό ή άλλες αντενδείξεις για ακτινοθεραπεία (νοσήματα του κολλαγόνου, πνευμονική ίνωση, εγκυμοσύνη πρώτου και δεύτερου τριμήνου) 6) επιλογή της ασθενούς 7) ακαταλληλότητα για ογκοπλαστική χειρουργική διατήρησης μαστού. *Bellon JR et al, 2011*

2.7.1 Χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού

Οι σημαντικότερες πρόοδοι στην αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνουν όλο και συντηρητικότερες επεμβάσεις .Αρχικά η προσθήκη της ογκοπλαστικής του μαστού στόχο έχει στην ανακατασκευή του μαστού μετά από μια ευρεία τοπική εκτομή και στο καλύτερο δυνατό αισθητικό αποτέλεσμα.

Η χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (BCS) είναι μια από τις επιλογές για τον καρκίνο του μαστού. Οι τεχνικές BCS χρησιμοποιούν κρημνούς, ενθέματα, διατατήρες ή και μειωτικές επεμβάσεις του άλλου μαστού με στόχο το καλό αισθητικό αποτέλεσμα και την συμμετρία. Οι ογκοπλαστικές επεμβάσεις μπορεί να βοηθήσουν ασθενείς με μεγάλους μαστούς, με λιγότερο ευνοϊκή αναλογία όγκου/μαστού ή δύσκολη εντόπιση του όγκου στο στήθος (κεντρικά ή έσω).

Franceschini G et al, 2012

Στον αντίποδα, υπάρχει κάποιο ποσοστό ασθενών με καρκίνο μαστού που επιλέγει την αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή. **Albornoz CR et al, 2015** Δεδομένα έχουν δείξει πως από τους ασθενείς με καρκίνο μαστού σε πρώιμο στάδιο, αυτοί που επιλέγουν την διατήρηση του μαστού πιθανότατα να έχουν καλύτερη επιβίωση σε σχέση με αυτές που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή. **Van Maaren MC et al, 2016** Απαραίτητη προϋπόθεση είναι να τηρούνται τα χειρουργικά όρια όπως αυτά ορίζονται από Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες. Αρνητικά χειρουργικά όρια είναι αυτά, που τα όρια του χειρουργικού παρασκευάσματος απέχουν 2 χιλιοστά τουλάχιστον για την τοπική νόσο.

2.7.2 Μαστεκτομή

Εκτός από την απλή μαστεκτομή και τη μαστεκτομή με διατήρηση του δέρματος (SSM), την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο η μαστεκτομή με διατήρηση του συμπλέγματος θηλής-θηλαίας άλω (NSM). Σε επιλεγμένους ασθενείς, η τελευταία έχει αποδειχθεί ασφαλής από ογκολογική άποψη και προσφέρει καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα σε θεραπευτικές χειρουργικές επεμβάσεις. **Wei CH et al, 2016**

Η άμεση αποκατάσταση μπορεί να διευκολύνει τους περισσότερους ασθενείς να αποδεχτούν την απώλεια του μαστού. Η μόνη ογκολογική αντένδειξη κατά της άμεσης αποκατάστασης είναι η περίπτωση του φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού. Από τις

τεχνικές αποκατάστασης, αυτές με χρήση αυτόλογου ιστού αντιμετωπίζουν καλά την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενώ αυτές με εμφυτεύματα μπορεί να δώσουν φτωχό αισθητικό αποτέλεσμα μετά την ακτινοθεραπεία. *Senkus-Konefka E et al, 2004*. Μελέτη αναφέρει μικρή πιθανότητα εμφάνισης αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλων κυττάρων σε γυναίκες που επιλέγουν την τεχνική αποκατάστασης με εμφυτεύματα . *Cardoso MJ et al, 2019*.

Η καταλληλότερη τεχνική αποκατάστασης είναι καθαρά υποκειμενική για κάθε γυναίκα λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ανατομία , η θεραπευτική προσέγγιση και οι προτιμήσεις της.

2.7.3 Χειρουργική επέμβαση για in situ κακοήθεια

Όσον αφορά στα in situ καρκινώματα , για το λοβιακό in situ (LCIS) επειδή αποτελεί προδιαθεσικό δείκτη για την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου και στους δυο μαστούς, αντιμετωπίζεται με παρακολούθηση ή ογκεκτομή και χορήγηση προφυλακτικής ορμονοθεραπείας .

Αντίθετα, το in situ πορογενές καρκίνωμα (DCIS) απαιτεί χειρουργική εξαίρεση αφού το 30% των DCIS θα οδηγήσουν σε διηθητικό καρκίνο ενώ με κατάλληλο χειρισμό η πενταετής επιβίωση ανέρχεται σε 100% *Allred DC,2010*. Η διάγνωση του φτάνει να είναι το 15% των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων αν και σπάνια πρόκειται για ψηλαφητή αλλοίωση αλλά για μαστογραφικό εύρημα με μικροαποτιτανώσεις. Η θεραπεία του γίνεται με ολική μαστεκτομή ή με θεραπεία διατήρησης του μαστού με προϋπόθεση την εκτομή με ελεύθερα όρια και κατευθυνόμενη από εντοπιστικό άγκιστρο αφού δεν είναι ψηλαφητή η βλάβη. Το DCIS συνυπάρχει συχνά με τον διηθητικό καρκίνο μαστού και εφόσον αποδειχτεί αποκτά πρωτεύουσα σημασία στις θεραπευτικές αποφάσεις.

Η αξιολόγηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων με πορογενές καρκίνωμα δεν απαιτείται σε περίπτωση in situ κακοήθειας, αλλά αποτελεί επιλογή σε περίπτωση μεγάλων και/ή υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκων, ιδιαίτερα όταν απαιτείται μαστεκτομή. Η απουσία διήθησης της βασικής στοιβάδας στο DCIS καθιστά εξ ορισμού περιττή την διενέργεια της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού. Ο κίνδυνος για θετικό φρουρό λεμφαδένα με καθαρό πορογενές καρκίνωμα είναι μικρός (7%-9%) και οι περισσότερες από τις μεταστάσεις που βρέθηκαν είναι μικρομεταστάσεις ή μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα που ανιχνεύθηκαν ανοσοϊστοχημικά. **Moore KH et al 2007**. Αν και η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα δεν θα πρέπει να είναι διαδικασία ρουτίνας, παρ' όλα αυτά πολλοί χειρουργοί διενεργούν την τεχνική όταν η νόσος είναι πολυεστιακή και διενεργούν μαστεκτομή ώστε σε περίπτωση ανάδειξης διηθητικής νόσου να μην υποβάλλουν την ασθενή σε δεύτερη χειρουργική επέμβαση για την σταδιοποίηση της μασχάλης. **Carlson RW et al, 2010**

2.7.4 Προφυλακτική μαστεκτομή

Τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και προς την κατεύθυνση της χειρουργικής θεραπείας, εφαρμόζεται η προφυλακτική μαστεκτομή και του άλλου μη πάσχοντος μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Αυτές είναι ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό, μετάλλαξη στα γονίδια BRCA, παρουσία στοιχείου LCIS στο μαστό που αφαιρέθηκε, υποβολή σε ακτινοθεραπεία στο παρελθόν σε νεαρή ηλικία, ακόμη και επιθυμία της ίδιας της ασθενούς.

Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού καθ' όλη τη διάρκεια ζωής σε φορέα της μετάλλαξης BRCA1 κυμαίνεται μεταξύ 65% και 90%, με τον 10ετή κίνδυνο για ετερόπλευρο καρκίνο του μαστού να κυμαίνεται από 25% έως 31%. **Kuchenbaecker KB et al, 2017** Με την αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή, ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού μειώνεται κατά 90%-95%, αν και τα δεδομένα δεν αποδεικνύουν βελτίωση στη θνησιμότητα. **Ludwig KK et al, 2016**

2.7.5 Χειρουργική αντιμετώπιση μετά από νέο- επικουρική συστηματική θεραπεία

Σκοπός της νέο-επικουρικής θεραπείας είναι να μπορέσει να ακολουθήσει χειρουργική επέμβαση.

Σε μονο-εστιακούς όγκους μεγάλου μεγέθους, προηγείται η νέο-επικουρική θεραπεία που στόχο έχει την προεγχειρητική υποσταδιοποίηση της νόσου ώστε να επιτύχουμε μια συντηρητική χειρουργική με διατήρηση του μαστού σε σημαντικό ποσοστό ασθενών ακόμη και σε όγκους που σε αρχική διάγνωση δεν ήταν δυνατόν να αφαιρεθούν .

Στις πολύ προχωρημένες περιπτώσεις, σε περίπτωση πολυεστιακής νόσου ή όταν η μείωση του αρχικού μεγέθους του όγκου δεν είναι ικανοποιητική , πραγματοποιείται μαστεκτομή. Η χειρουργική επέμβαση μετά από προεγχειρητική συστηματική θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται ακολουθώντας τους γενικούς κανόνες για το πρώιμο καρκίνο του μαστού και λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του αρχικού όγκου καθώς και τα αποτελέσματα μετά τη θεραπεία.

Ακόμη και σε ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις σταδίου IV η χειρουργική εκτομή προσφέρεται εκεί που απειλείται εξέλιξη της νόσου.

Σε ασθενείς με κλινικά και απεικονιστικά αρχικά αρνητική μασχάλη, παρόλο που η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε πριν είτε μετά την προεγχειρητική θεραπεία, είναι προτιμότερο η βιοψία να πραγματοποιείται μετά τη νέο-επικουρική θεραπεία, καθώς αποκλείει την ανάγκη για δύο ξεχωριστές χειρουργικές επεμβάσεις και διευκολύνει τον τελικό καθορισμό της πλήρους ανταπόκρισης της μασχάλης. **Galimberti V et al,2016**

Σε ασθενείς με περιορισμένη αρχική διήθηση των λεμφαδένων (cN1) (κατόπιν βιοψίας) που φαίνονται αρνητικοί, τα αποτελέσματα από τις μελέτες SENTINA και ACOSOGZ1071 έδειξαν ότι η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα μπορεί να πραγματοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Σε αυτές τις μελέτες, τα ψευδώς αρνητικά ποσοστά του φρουρού λεμφαδένα μετά τη συστηματική θεραπεία κυμαίνονται από 8% έως 14,2%. *Kuehn T et al,2013, Boughey JC et al, 2013*. Τα ποσοστά αυτά μπορεί να βελτιωθούν με την χρήση διπλού ιχνηθέτη, την σήμανση των θετικών λεμφαδένων από την βιοψία για επιβεβαίωση αναγκαιότητας αφαίρεσης τους και με την αφαίρεση 3 φρουρών λεμφαδένων. *Donker M et al, 2015, Caudle AS et al, 2016*. Σε ασθενείς με αρχική μασχαλιαία διήθηση μετά τη συστηματική θεραπεία, μπορεί να αποφευχθεί η επιπλέον μασχαλιαία χειρουργική επέμβαση επί αρνητικής βιοψίας φρουρού λεμφαδένα.

Αντιθέτως, σε περίπτωση αρχικής ογκώδους λεμφαδενικής μασχαλιαίας νόσου (cN2-3), δεν υποστηρίζεται η χρήση της βιοψίας λεμφαδένα φρουρού αλλά ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός (ALND).

2.8 Πρόσδος νόσου στην μασχάλη

Ο τοπικοπεριοχικός έλεγχος της νόσου και η ακριβής σταδιοποίηση και πρόγνωση του καρκίνου του μαστού απαιτεί έλεγχο των λεμφαδένων της μασχάλης. Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες είναι αυτοί που προσβάλλονται πρώτοι από τη νόσο με πρώτο τον λεμφαδένα φρουρό. Ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός σχετίζεται με λεμφοίδημα που επηρεάζει το σύστοιχο άνω άκρο σε ποσοστό έως 25% των γυναικών μετά από χειρουργική επέμβαση (έως 15% μετά από ακτινοθεραπεία μασχάλης, χωρίς χειρουργικό καθαρισμό και κάτω του 10% μετά από βιοψία του λεμφαδένα φρουρού). *Gebruers N et al, 2015*

Η συχνότητα εμφάνισης λεμφοειδήματος αυξάνεται σημαντικά (σε 40%) όταν ο καθαρισμός συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία στη μασχάλη. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα επιφέρει λιγότερη νοσηρότητα όσον αφορά την ακαμψία των ώμων και το λεμφοίδημα άνω άκρου και απαιτεί λιγότερη νοσηλεία. Με την κατάλληλη εκπαίδευση στη «διπλή τεχνική» (ραδιοϊσότοπο και μπλε χρωστική) ή άλλες τεχνικές (τεχνική φθορισμού ινδοκυανίνης με ενίσχυση πράσινου χρώματος ή υπερπαραμαγνητικού οξειδίου του σιδήρου), είναι εφικτά υψηλά ποσοστά αναγνώρισης (άνω του 97%), χαμηλά ψευδώς αρνητικά ποσοστά και ευνοϊκά ποσοστά μη ύπαρξης διήθησης μετά τη βιοψία του φρουρού λεμφαδένα . **Krag DN et al,2010**. Η τεχνική αφορά στις περιπτώσεις ογκεκτομής και διατήρησης του μαστού αλλά και στην μαστεκτομή. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά επηρεάζεται η συμπληρωματική αγωγή που μπορεί να περιλαμβάνει ακτινοβολία της μασχάλης μετεγχειρητικά σε πάνω από 3 διηθημένους λεμφαδένες και την χορήγηση χημειοθεραπείας.

2.9 Λανθάνων καρκίνος του μαστού

Ο λανθάνων καρκίνος του μαστού (Occult breast cancer, OBC) που εμφανίζεται ως μετάσταση στους λεμφαδένες χωρίς ανιχνεύσιμη πρωτοπαθή βλάβη στο μαστό, είναι ένας σπάνιος παθολογικός υπότυπος, που αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% όλων των καρκίνων του μαστού . Για να πραγματοποιηθεί διάγνωση, εκτός από τη συνήθη απεικόνιση του μαστού και τη μασχαλιαία απεικόνιση, απαιτείται μαγνητική τομογραφία του μαστού και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (για να αποκλειστεί άλλο πρωτοπαθές καρκίνωμα). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές για το Εθνικό Αντικαρκινικό Δίκτυο (NCCN) συνιστούν μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό (ALND) και μαστεκτομή ή ALND και ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού ± μασχαλιαία ακτινοθεραπεία για OBC . **National Comprehensive Cancer Network. Breast**

2.10 Λεμφαδένας φρουρός

Από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες στην θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο μαστού αποτελεί η ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων στην μασχαλιαία χώρα. Ο κλασικός μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός (ALND) ανεξαρτήτως σταδίου αποτελούσε μια αποδεκτή πρακτική με πολύ καλά αποτελέσματα. Σημαντικές επιπλοκές όμως όπως το λεμφοίδημα και η νευροπάθεια σε συνδυασμό με την εξέλιξη στην πρώιμη διάγνωση της νόσου χωρίς διήθηση λεμφαδένων, οδήγησαν σε εναλλακτικές αξιολογήσεις της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων με λιγότερη νοσηρότητα και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η νέα τεχνική βιοψίας λεμφαδένα φρουρού (Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB) μπορεί να πετύχει ακριβή σταδιοποίηση των λεμφαδένων της μασχάλης. Για την τεχνική αυτή επιλέγονται ασθενείς με αρνητική κλινική εξέταση για ύποπτους διογκωμένους λεμφαδένες.

Ως λεμφαδένας φρουρός ορίζεται ο πρώτος ή κύριος λεμφαδένας που απάγεται η λέμφος από το μαστό και 97% των περιπτώσεων εντοπίζεται στην μασχαλιαία περιοχή.

Η τεχνική στηρίζεται στην χρήση είτε ραδιοισοτοπικής ουσίας (Tc99^mnanocolloid), είτε την έγχυση μπλε χρωστικής (blue του μεθυλενίου, indigo carmine, isosulfane blue) είτε στη χρήση των ανωτέρω ουσιών ταυτόχρονα. Με την χρήση της μπλε χρωστικής η ακρίβεια της μεθόδου φτάνει το 80,3% με το ραδιοϊσότοπο 88,6% ενώ με τον συνδυασμό τους φτάνει το 96,7%. Όσον αφορά επίσης τα ποσοστά ψευδώς αρνητικών περιστατικών, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι βρίσκεται γύρω στο 5-10% .

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3ο

3.Εισαγωγή

Οι περιοχές λεμφικής παροχέτευσης του μαστού (μασχαλιαίες, εσω μαστικές και υπερκλείδιες λεμφαδενικές ομάδες) είναι οι λεμφαδένες που συνηθέστερα διηθούνται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή υποτροπή της νόσου.

3.1 ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ

Οι μασχαλιαίες λεμφαδένες λαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος της λεμφικής παροχέτευσης από όλα τα τεταρτημόρια του μαστού. Η υπόλοιπη παροχετεύεται στους εσω μαστικούς, υποκλείδιους και/ή υπερκλείδιους λεμφαδένες.

3.2 Μασχαλιαίοι λεμφαδένες (ALNs)

Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες (ALNs) λαμβάνουν το 85% της λεμφικής παροχέτευσης από όλα τα τεταρτημόρια του μαστού. Η πιθανότητα εμπλοκής των μασχαλιαίων λεμφαδένων σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου, τη θέση και ορισμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. βαθμός, λεμφαδενική διήθηση, κατάσταση υποδοχέα).

Μέγεθος όγκου – Γενικά, οι μεγαλύτεροι πρωτοπαθείς όγκοι σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμπλοκής των ALN. Για παράδειγμα, σε ένα σύνολο 6800 γυναικών που διαγνώστηκαν με διηθητικό καρκίνο του μαστού μετά από μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου, το ποσοστό επίπτωσης της προσβολής ALN αυξήθηκε με το μέγεθος του όγκου.

Weaver DL, et al Cancer 2006

Ωστόσο, οι μεταστάσεις ALN είναι σχετικά συχνές ακόμη και σε διηθητικούς καρκίνους του μαστού μεγέθους ≤ 1 cm. Σε μια αναφορά 919 γυναικών που υποβλήθηκαν σε εκτομή ALN, ανιχνεύθηκαν μεταστάσεις μασχαλιαίων λεμφαδένων στο 16% και 19% εκείνων με T1a

(μέγεθος όγκου 0,1 έως 0,5 cm στη μεγαλύτερη διάσταση) και όγκους T1b (μέγεθος όγκου 0,5 έως 1,0 cm), αντίστοιχα *Rivadeneira DE,et al, J Am Coll Surg 2000*

Εντόπιση όγκου – Οι ALNs εμπλέκονται συχνότερα με όγκους στο έξω, παρά στο έσω τμήμα του μαστού . Για παράδειγμα, σε μια μελέτη 1671 πρώιμων σταδίων καρκίνου του μαστού, η πιθανότητα για έναν όγκο στο έξω ημιμόριο του μαστού να έχει μετάσταση ALN ήταν κατά 1,33 μεγαλύτερη σε σχέση με έναν όγκο του έσω ημιμορίου. *Zhang Y,et al, Medicine (Baltimore) 2019*. Η πιο πιθανή εξήγηση για αυτή τη διαφορά είναι η προτιμώμενη παροχέτευση ορισμένων έσω όγκων στους εσω μαστικούς λεμφαδένες .

Ιστολογικά χαρακτηριστικά – Οι όγκοι ιστολογικού βαθμού κακοήθειας 1 (Grade 1) έχουν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό μεταστάσεων ALN σε σύγκριση με όγκους βαθμού 2 ή 3 . *Ravdin PM,et al, J Natl Cancer Inst 1994*.

Οι μονοεστιακοί όγκοι , Grade 1 όγκοι και <5 mm χωρίς λεμφική διήθηση και καθαρά βλεννώδη ή καθαρά σωληνώδη καρκινώματα <1 cm [17 , 18]. σχετίζονται με λιγότερο από 5 % μεταστάσεων στους ALN.

Μέθοδος ανίχνευσης πρωτοπαθούς όγκου – Σε όλες τις κατηγορίες μεγεθών, οι ασθενείς των οποίων οι διηθητικοί όγκοι ανιχνεύονται με μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου είναι πιο πιθανό να έχουν παθολογικά αρνητικούς λεμφαδένες από εκείνους που ανιχνεύονται κλινικά *Weaver DL,et al Cancer 2006*.

3.3 Υπερκλείδιοι λεμφαδένες

Παρουσίαση – Οι μεταστάσεις στους υπερκλείδιους λεμφαδένες συνήθως συνδέονται με εκτεταμένη προσβολή των μασχαλιαίων λεμφαδένων και είναι σπάνιες ελλείψει αυτής. Για παράδειγμα, σε ένα σύνολο 274 γυναικών που υποβλήθηκαν σε εκτομή υπερκλείδιων

λεμφαδένων, μεταστάσεις βρέθηκαν σε 18% και σε 0.7% αυτών με και χωρίς ALN μεταστάσεις αντίστοιχα .

DAHL-IVERSEN E, Mem Acad Chir (Paris) 1952.

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Οι μεταστάσεις υπερκλείδιων λεμφαδένων αντιπροσωπεύουν τοπικά προχωρημένη νόσο. Ωστόσο, η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι δυνατή με επιθετική πολυπαραγοντική θεραπεία, που συνήθως αποτελείται από νέο επικουρική συστηματική θεραπεία, χειρουργική επέμβαση, πιθανή επικουρική συστηματική θεραπεία και ακτινοβολία .

ΣΚΟΠΟΣ– Μελετώντας την βιβλιογραφία, σκοπός αυτής της μελέτης είναι να αναζητήσουμε απαντήσεις σε ερωτήματα όπως αν μπορούμε με ασφάλεια να θεωρήσουμε το τέλος του λεμφαδενικού καθαρισμού και των ωφελιών του, καθώς επίσης ,όσον αφορά στην ακτινοβολήση επιχώριων λεμφαδένων ,τι αλλάζει για ασθενείς με καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου.

3.4 Ακτινοθεραπεία

Ο πρωταρχικός ρόλος της ακτινοθεραπείας μετά τη μαστεκτομή (PMRT) και η ακτινοβόληση περιοχικών λεμφαδένων (RNI) στη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του μαστού είναι η εξάλειψη μικροσκοπικής νόσου εντός του υπολειπόμενου ιστού του μαστού, του θωρακικού τοιχώματος και των περιοχικών λεμφαδένων (LNs). **(εικ.5)**. Με την εξάλειψη της μικροσκοπικής νόσου, η PMRT μειώνει τον κίνδυνο τοπικό-περιοχικής υποτροπής (LRR) και δυνητικά βελτιώνει την επιβίωση. **(εικ.6)** *Overgaard M et al,1997, Overgaard M et al, 1999, Ragaz J et al,1997*. Ο προσδιορισμός των κατάλληλων ασθενών για PMRT για τα οποίους, τα οφέλη υπερτερούν των παρενεργειών συνεχίζει να αποτελεί πεδίο ενεργητικής έρευνας.

The Women's Oncology Review, March-June 2006;6(1-2):67-69

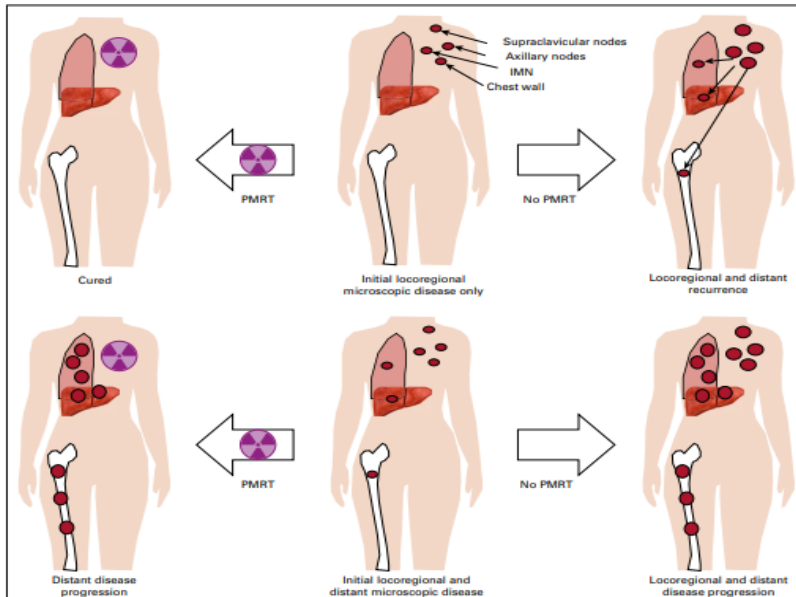
Critical Commentary
Basic Sciences

Radiation after breast conservative surgery or after mastectomy reduces local recurrence and improves overall survival in breast cancer

Early Breast Cancer Trailists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.

Commentary by: Thomas A. Buchholz, MD, Department of Radiation Oncology, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA

Εικόνα 6 *Lancet* 366:2087, 2005



Εικόνα 5. Η επίδραση της ακτινοβολίας μετά τη μαστεκτομή (PMRT) στην επακόλουθη τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή του καρκίνου του μαστού. Η εξέλιξη του καρκίνου με και χωρίς μετεγχειρητική, περιοχική ακτινοβολία. (Α, μεσαίο πλαίσιο) Μια γυναίκα έχει τοπικά υπολειπόμενη μικροσκοπική νόσο εντός του θωρακικού τοιχώματος και των επιχώριων λεμφαδένων μετά από μαστεκτομή και επικουρική χημειοθεραπεία. Η ακτινοβολία μετά μαστεκτομή στο θωρακικό τοίχωμα και τους λεμφαδένες αποτρέπουν την τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή του καρκίνου του μαστού και προάγει τη συνολική επιβίωση. (Β, μεσαίο πλαίσιο) Σε ασθενή με ευρέως μεταστατική νόσο, η ακτινοβολία μετά τη μαστεκτομή μπορεί να αποτρέψει την τοπική υποτροπή αλλά είναι απίθανο να έχει αντίκτυπο σε απομακρυσμένη νόσο. **IMN, εσω μαστικός αδένας, PMRT, ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή. Postmastectomy and Regional Nodal Radiation for Breast Cancer** Torres, Horst, M. Freedman, Asco. Journal of clinical Oncology, 2020

3.5 Ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού μετά από θεραπεία διατήρησης του μαστού (Breast Conserving Radiotherapy BCRT)

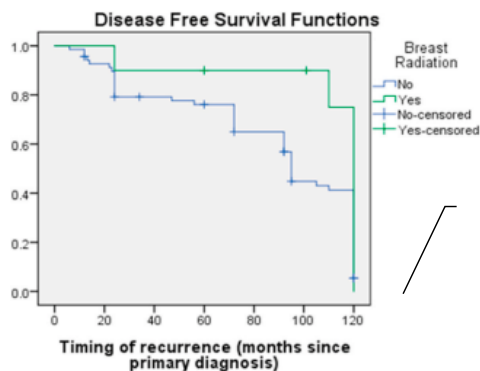
Μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού, συνιστάται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία που μειώνει την υποτροπή και τον θάνατο από καρκίνο του μαστού. Η ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού μειώνει τον 10ετή κίνδυνο για οποιαδήποτε τοπικο-

περιοχική υποτροπή (LRR) κατά 15% και τον 15ετή κίνδυνο θνησιμότητας (morbidity) που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού κατά 4%. *Darby S, et al, 2011*

Η χορήγηση επιπλέον δόσης (boost) στη κοίτη του όγκου, παρέχει περαιτέρω μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 50% της και ενδείκνυται για τους περισσότερους ασθενείς που έχουν δυσμενείς παράγοντες κινδύνου για τοπικό έλεγχο, όπως ηλικία <50 έτη, όγκοι βαθμού 3, αγγειακή διήθηση ή εκτεταμένο ενδοπορικό στοιχείο και θετικά χειρουργικά όρια εκτομής. *Van Werkhoven E et al, 2011*

3.6 Ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή (PMRT), ενδείξεις.

Η ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες μειώνει τον 10ετή κίνδυνο υποτροπής (τοπικής και/ή περιοχικής) κατά 10% και τον 20ετή κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού κατά 8%. *McGale P et al, 2014*. Τα οφέλη της ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή είναι ανεξάρτητα από τον αριθμό των διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων και τη χορήγηση επικουρικής συστηματικής θεραπείας και συνιστάται πάντα για ασθενείς υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με θετικά όρια εκτομής, ≥ 4 διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες και T3-T4 σταδίου ανεξάρτητα από την κατάσταση του λεμφαδένα. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη και για ασθενείς με 1-3 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu,2021> (εικ.7)



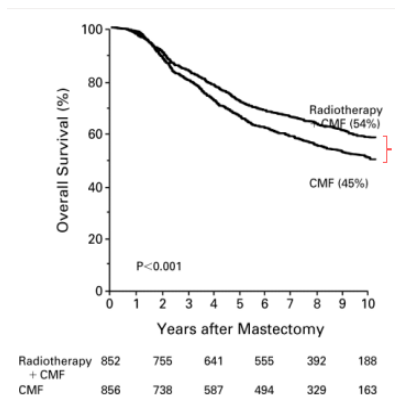
Ελεύθερη νόσου επιβίωση με και χωρίς ακτινοθεραπεία μετά μαστεκτομής (PMRT)

Εικόνα 7. Το διάγραμμα μας δείχνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση των 1620 ασθενών με νόσο T1, T2 με 1-3 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες : 755 (61,5%) χωρίς PMRT,291(38,5%) με PMRT .
Συμπέρασμα:η ΑΚΘ δρά κατά της μικροσκοπικής νόσου μετά την μαστεκτομή με αποτέλεσμα την μείωση των τοπικο-περιοχικών υποτροπών και αυξάνει την επιβίωση. *Vohra LM ,et al, Ann Med Surg (Lond). 2021*

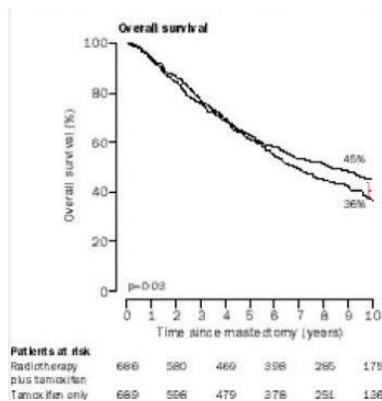
Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που δημοσιεύτηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1990, (Danish 82b, Danish 82c, British Columbia) είναι μελέτες ορόσημα που επηρεάζουν θεμελιωδώς τις σύγχρονες εθνικές και διεθνείς Κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής PMRT. **(εικ.8,9,10)**

Οι μελέτες της Δανίας Danish 82b και 82c περιέλαβαν προ- και μετα-εμμηνοπαυσικές γυναίκες με καρκίνο μαστού ,σταδίου II- III που είχαν υποβληθεί σε μαστεκτομή και είχαν λάβει χημειοθεραπεία. Τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, αυτής που έλαβε ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού και των περιοχικών λεμφαδένων συμπεριλαμβανομένων των έσω μαστικών έναντι της ομάδας παρατήρησης. Και στις δύο μελέτες (82b ,82c) παρουσιάστηκε

μείωση της τοπικο-περιοχικής υποτροπής (LRR) με την ακτινοθεραπεία από 32% σε 9% (μέση παρακολούθηση 114 μήνες) και από 35% σε 8% αντιστοίχως.(εικ.8,9)



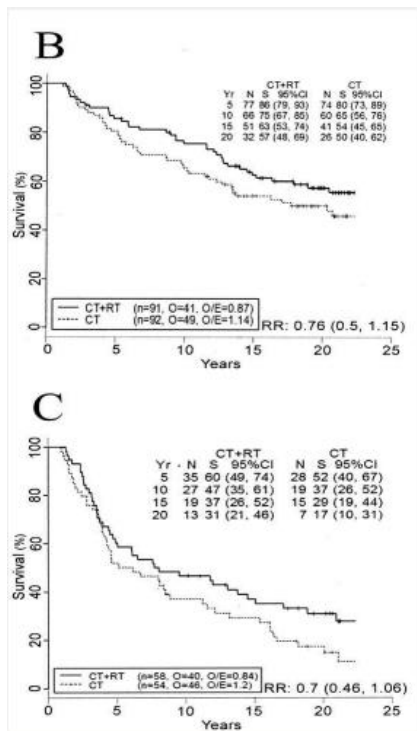
Εικόνα 8.



Εικόνα 9.

Εικόνα 8. Τυχαιοποιημένη μελέτη PMRT Danish 82b: 1708 προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες • Καρκίνος μαστού στάδιο II-III • Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή • 8 κύκλοι CMF • PMRT (θωρακικό τοίχωμα +μασχαλαίοι λεμφαδένες συμπ. IMNs) έναντι παρατήρησης *Overgaard, NEJM 1997*

Εικόνα 9.Τυχαιοποιημένη μελέτη PMRT Danish 82c : 1708 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες • Καρκίνος μαστού σταδίου II-III • Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή • Ταμοξιφαίνη • PMRT (θωρακικό τοίχωμα +επιχώριοι λεμφαδένες συμπ. IMNs) έναντι παρατήρησης *Overgaard, Lancet 1999*



⇒ 1-3 λεμφαδένες

⇒ >4 λεμφαδένες

Εικόνα 10. Τυχασιοποιημένη μελέτη PMRT British Columbia 318 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες – ≥1 θετικοί λεμφαδένες • Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή • εκτομή 11 διάμεσων λεμφαδένων • CMF • PMRT (θωρακικό τοίχωμα + επιχώρια λεμφαδένες συμπεριλαμβανομένων IMN) έναντι παρατήρησης. Συνολικό όφελος επιβίωσης παρατηρήθηκε τόσο στους 1-3 όσο και στους >4 LNs. *Ragaz, JNCI 2005*

Η μελέτη PMRT British Columbia περιέλαβε 318 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού με περισσότερους από έναν διηθημένους λεμφαδένες, που είχαν υποβληθεί σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με εκτομή και 11 διάμεσων λεμφαδένων και είχαν λάβει χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα ελέγχου που έλαβε ακτινοθεραπεία όλου του μαστού και των περιοχικών λεμφαδένων συμπεριλαμβανομένων και των έσω μαστικών και η ομάδα παρατήρησης. Όφελος στην συνολική επιβίωση με την

ακτινοθεραπεία παρατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς με 1-3 διηθημένους λεμφαδένες όσο και σε αυτούς με περισσότερους από 4 διηθημένους λεμφαδένες. **(εικ.10)**

Η Καναδική μελέτη περιέλαβε αποκλειστικά ασθενείς με λεμφαδενική διήθηση, ενώ οι κλινικές μελέτες της Δανίας συμπεριέλαβαν και αρνητικούς για λεμφαδένες όγκους >5 cm ή/και όγκους με διήθηση δέρματος ή θωρακικής περιτονίας, καθώς και ασθενείς με λεμφαδενική διήθηση (92% των ασθενών). **Overgaard M et al,1997, Overgaard M et al, 1999, Ragaz J et al,1997.** Η ακτινοθεραπεία (PMRT), συμπεριελάμβανε το θωρακικό τοίχωμα, τους υπερκλείδιους, υποκλείδιους, μασχαλιαίους και έσω μαστικούς λεμφαδένες, συσχετίστηκε με 16% έως 27% βελτίωση στον τοπικό έλεγχο, 12% έως 18% βελτίωση στην επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) και 8% έως 9% βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS).

Η διαφορά αυτή στα ποσοστά υποτροπής στις σύγχρονες μελέτες οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις εξελίξεις στη διαγνωστική απεικόνιση, τη χειρουργική, την παθολογία, και συστηματική θεραπεία. Η Καναδική και οι Δανέζικες μελέτες έχουν επικριθεί για τον σχετικά χαμηλό μέσο αριθμό των 7 μασχαλιαίων λεμφαδένων που ελήφθησαν δειγματοληπτικά, υποσταδιοποιώντας έτσι την λεμφαδενική διήθηση από N2 σε N1 καθώς και για τον ασυνήθιστα υψηλό αριθμό μασχαλιαίων υποτροπών 26-35%. **Overgaard M,1999** .

Ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή υπάρχει σαφής ένδειξη για ακτινοβόληση -εκτός του θωρακικού τοιχώματος και των λεμφαδένων (PMRT+RNI)σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο (T3N1, T4,N2-N3) καθώς η PMRT μειώνει τον απόλυτο κίνδυνο υποτροπής για 15 χρόνια τουλάχιστον κατά 20% και βελτιώνει τη συνολική επιβίωση κατά τουλάχιστον 4% έως 5%. **Clarke M et al,2005.** Δεν συνιστάται ακτινοθεραπεία συνήθως για ασθενείς T1/T2 με αρνητικούς λεμφαδένες καθώς το ποσοστό τοπικο περιοχικής υποτροπής είναι γενικά χαμηλό (περιπου 1% εως

2%). Τα θετικά χειρουργικά όρια θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένδειξη για ακτινοβόληση του θωρακικού τοιχώματος χωρίς επιχώριους λεμφαδένες σε αυτή την κατά τα άλλα χαμηλού ρίσκου ομάδα. Στους ασθενείς ενδιάμεσου σταδίου (στάδιο N1 και T3NO όγκων) το όφελος για ακτινοθεραπεία μετά μαστεκτομή συνεχίζει να είναι αντικείμενο συζήτησης και μελέτης. **McGale P et al, 2014**

3.7 Τοπικο-Περιοχική Ακτινοθεραπεία

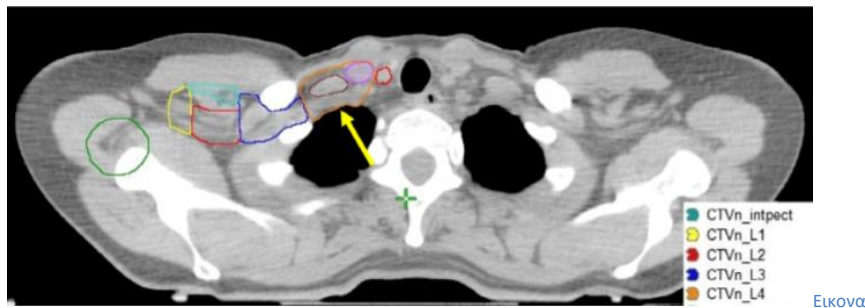
Η εκτεταμένη επιχώρια ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει εφραπτόμενα πεδία ακτινοβολίας στον μαστό ή στο θωρακικό τοίχωμα, που γενικά καλύπτει τους χαμηλούς ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Η πλήρης περιοχική ακτινοθεραπεία ορίζεται ως η χρήση ενός επιπλέον τρίτου πεδίου ακτινοβολίας και σε ορισμένες περιπτώσεις ενός τέταρτου πεδίου για τη ακτινοβόληση των υπερκλειδίων, υποκλειδίων και των ανώτερων μασχαλαίων λεμφαδένων.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν αυτή την προσέγγιση ιδιαίτερα σε ασθενείς με διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες **Poortmans PM et al, 2015, Whelan TJ et al, 2015**.

Αν και οι εμφανείς κλινικά υποτροπές των λεμφαδένων (ιδιαίτερα των μασχαλαίων και των έσω μαστικών) είναι σπάνιες, η ακτινοθεραπεία στους λεμφαδένες ενδείκνυται για ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες.

Μετά τον πλήρη μασχαλαίο λεμφαδενικό καθαρισμό, δεν πρέπει να ακτινοβοληθεί η μασχαλαία κοιλότητα, εκτός από περιπτώσεις εμφανούς υπολειμματικής νόσου. Μετά από θετική βιοψία του φρουρού λεμφαδένα χωρίς μασχαλαίο λεμφαδενικό καθαρισμό, συνιστάται περιοχική ακτινοθεραπεία. Τα επίπεδα των μασχαλαίων λεμφαδένων που θα πρέπει να ακτινοβοληθούν μπορούν να καθοριστούν με βάση την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου,

συμπεριλαμβανομένης της διαμέτρου του όγκου στον προσβληθέντα λεμφαδένα, του βαθμού κακοήθειας του όγκου, της αγγειακής διήθησης και της θέσης του όγκου (δηλαδή στις περιπτώσεις χαμηλότερου κινδύνου δεν γίνεται ακτινοθεραπεία). Στις περιπτώσεις μέσου κινδύνου εφαρμόζεται αποκλειστικά ακτινοθεραπεία επιπέδου 1-2 και σε περιπτώσεις υψηλότερου κινδύνου, θεραπεία των επιπέδων 1 έως και 4, συμπεριλαμβανομένων των εσωμαστικών λεμφαδένων). (εικ.11) **McGale P et al,2014**



Εικόνα 11. RT λεμφαδενικά επίπεδα I,II,III,IV(υπερκλείδιο) π.Γ.Ν Αττικών TPS EclipseVarian

3.8.1 Ακτινοθεραπεία επί θετικού λεμφαδένα φρουρού

Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα (SNLB) έχει αντικαταστήσει το μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό (ALND) ως την τυπική μέθοδο για την αξιολόγηση της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων στον κλινικά αρνητικό για λεμφαδένες, καρκίνο του μαστού. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την ακρίβεια και την υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της διαδικασίας του λεμφαδένα φρουρού. **Van der Ploeg IM .2008**. Τα ευρήματα από πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με αρνητικό φρουρό μπορούν να απαλλαγούν από τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα της μασχαλιαίας λεμφαδενικής εκτομής, και αυτό μεταφράζεται σε καλύτερη ποιότητα ζωής (QoL). **Mansel RE et al,2006**. Ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός σχετίζεται με μεγάλες και συχνά

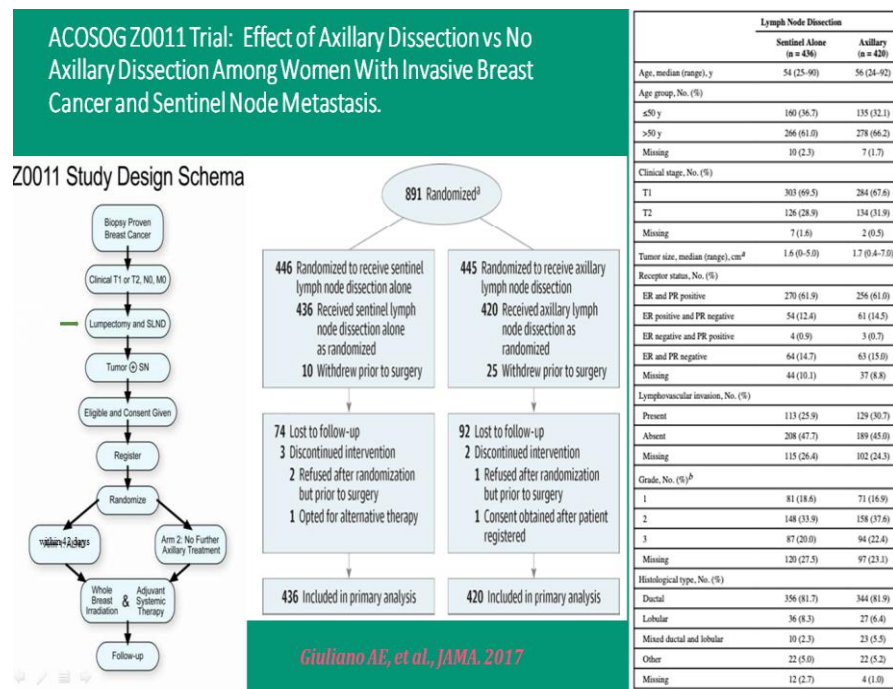
μόνιμες παρενέργειες, ιδιαίτερα λεμφοίδημα και περιορισμό στην κινητικότητα του ώμου. Για καιρό θεωρούνταν ως τυπική η θεραπεία της μασχάλης για ασθενείς με θετικό λεμφαδένα φρουρό. Πρόσφατα, τα ευρήματα από τη μελέτη ACOSOG Z001111, *Giuliano AE, et al Ann Surg. 2010* και τη μελέτη IBCSG 23-0113 *Galimberti V, et al, Lancet Oncol. 2013* έδειξαν ότι σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο στον λεμφαδένα-φρουρό ή στους λεμφαδένες που αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού, ακτινοβόληση ολόκληρου του μαστού και επικουρική συστηματική θεραπεία μπορεί να αποφευχθεί ο λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης χωρίς να διακυβεύεται ο τοπικό-περιοχικός έλεγχος (LLR) ή η συνολική επιβίωση (OS). Ως προς το λεμφοίδημα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 13% στους ασθενείς που προχώρησαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό (LNAD) έναντι μόνο σε 2% των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργείο μασχάλης (χωρίς LNAD) .

Στην ACOSOGZ11 πολυκεντρική , τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη από τον Μάιο του 1999 έως τον Δεκέμβριο του 2004 σε 114 κέντρα, συμμετείχαν 891 ασθενείς. Επρόκειτο για γυναίκες με καρκίνο μαστού cT1-2, cN0 και διήθηση ενός ή δύο φρουρών λεμφαδένων (SLNB), *Giuliano AE et al, 2017*. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μετά από θετική βιοψία φρουρού λεμφαδένα είτε να προχωρήσουν σε λεμφαδενικό καθαρισμό(ALND) είτε να μην προχωρήσουν σε άλλο χειρουργείο μασχάλης(SLNB). Μόνο οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ALND και είχαν 3 ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες δεν είχαν δικαίωμα να συνεχίσουν την τυχαιοποίηση.

Πρωτεύον στόχος της μελέτης ήταν ο καθορισμός εάν η 10ετής επιβίωση είναι κατώτερη με (ALND) ή χωρίς (SLNB) λεμφαδενικό καθαρισμό και δευτερεύον στόχος ,η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS). Και τα δυο σκέλη έλαβαν ακτινοθεραπεία μόνο με εφαιπτόμενα πεδία . (εικ.

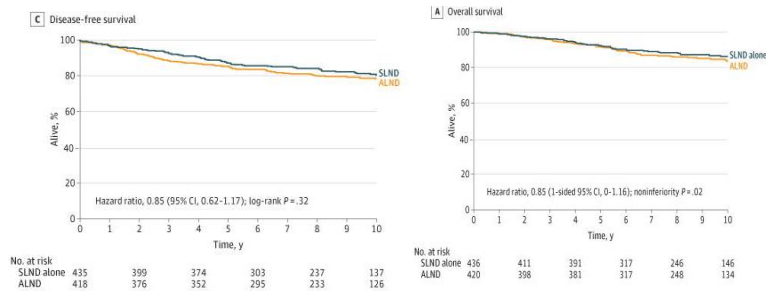
12,13)

Σε αναθεωρήσεις στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας έχουν προστεθεί στρατηγικές για παράλειψη μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού σε ασθενείς με μασχαλιαία προσβολή χαμηλού κινδύνου που αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού, ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού και επικουρική συστηματική θεραπεία. **Lyman GH et al, 2014**



Εικόνα 12. Ροή ασθενών μέσω θεραπείας και παρακολούθησης στη δοκιμή ACOSOG Z0011 (Alliance)

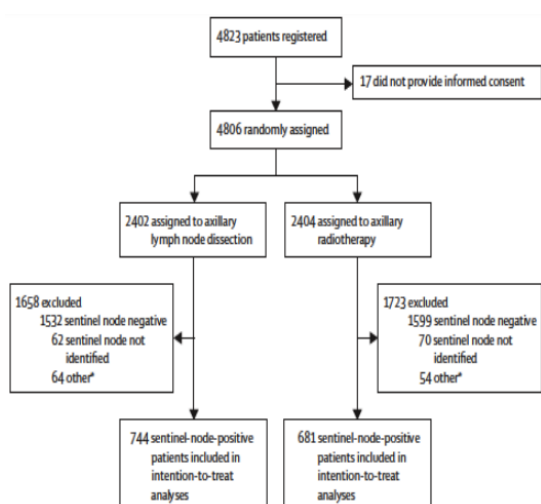
Giuliano AE et al, 2017



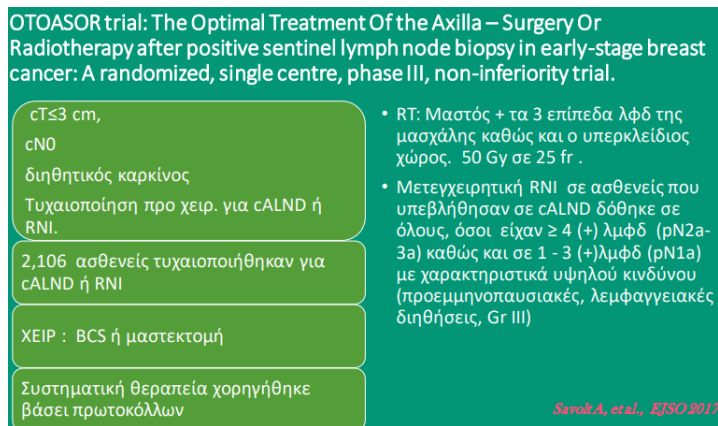
Εικόνα 13. Η 10ετής OS ήταν 86.3% στο SLND σκέλος και 83.6% στο ALND σκέλος .Η 10ετής DFS ήταν 80.2% στο σκέλος μόνο με SLND και 78.2% στο σκέλος της ALND. ACOSOG Z0011 (Alliance) **Giuliano AE et al, 2017**

Για ένα υποσύνολο ασθενών με προσβολή του φρουρού, η θεραπεία στους λεμφαδένες της μασχάλης εξακολουθεί να θεωρείται χρήσιμη. Οι ερευνητές έχουν εξετάσει ζητήματα χειρουργικής διαχείρισης της μασχάλης σε ορισμένες περιπτώσεις που δεν πληρούν το κριτήριο της Z11 μελέτης δηλαδή ασθενείς που υποβάλλονται σε μαστεκτομή, με περισσότερους από 2 φρουρούς λεμφαδένες θετικούς και χωρίς προηγηθείσα χημειοθεραπεία . Η συγκριτική μελέτη του λεμφαδενικού καθαρισμού(ALND) και της ακτινοθεραπείας της μασχάλης(RNI) σε ασθενείς με θετικό φρουρό εξάγει συμπεράσματα για τον περιοχικό έλεγχο και τις παρενέργειες. Γυναίκες που υποβάλλονται σε μαστεκτομή με θετικούς φρουρούς λεμφαδένες δικαιολογούν πρόσθετη θεραπεία στη μασχάλη, είτε ολοκλήρωση μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού είτε τοπική ακτινοθεραπεία όπως δείχνουν τα δημοσιευμένα ευρήματα της μελέτης AMAROS. **Donker M et al,2014** και OTOASOR (εικ.15) **Savolt A, et al., EJSO 2017**

Η πολυκεντρική μελέτη , the After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery (AMAROS) , διεξήχθη από το 2001 έως το 2010 σε 34 κέντρα (9 χώρες) με 4823 ασθενείς , γυναίκες με διηθητικό, μονοεστιακό καρκίνο μαστού T1-2, cN0 που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή ή χειρουργείο διατήρησης του μαστού (BCS) με θετικό λεμφαδένα φρουρό. Υποβλήθηκαν τυχαιοποιημένα είτε σε λεμφαδενικό καθαρισμό(ALND)(744 ασθενείς) είτε σε ακτινοθεραπεία (681 ασθενείς), 12 εβδομάδες μετά τη βιοψία με ακτινοβόληση 3 επιπέδων λεμφαδένων της μασχάλης και υπερκλείδιου χώρου (PMRT+RNI). Ποσοστό 95 % των ασθενών και στις δύο ομάδες είχαν έναν ή δύο θετικούς λεμφαδένες φρουρούς. **(Εικ.14)**



Εικονα 14. Ποή ασθενών. EORTC 10981-22023 AMAROS trial *Donker M,et al., Lancet Oncol 2014*

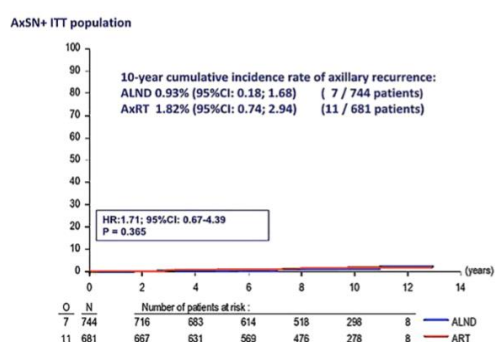


Εικόνα 15. OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla, Savolt A, et al., EJSO 2017

Σε αυτές τις μελέτες, τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα δύο σκέλη σε ασθενείς με καρκίνο pN1 που ήταν 84.6% (ALND) έναντι 81.4% (PMRT+RNI) για την 10ετή επιβίωση (**OS**), 81.7% (ALND) έναντι 78.2% (PMRT+RNI) για την 10ετή ελεύθερης απομακρυσμένων μεταστάσεων επιβίωση (DMFS) και 3.59% (ALND) έναντι 4.07% (PMRT+RNI) για τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής (**LRR**) αλλά παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά λεμφοιδήματος, σε ένα, τρία και πέντε χρόνια, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό 28% (LNAD) έναντι 14% (PMRT+RNI) (**εικ.16**)

Τα αποτελέσματα της 10ετούς παρακολούθησης της μελέτης AMAROS αναφέρουν πως, το ποσοστό υποτροπής της μασχάλης παρέμεινε χαμηλό και συγκρίσιμο μεταξύ της ομάδας λεμφαδενικού καθαρισμού (ALND) (7/744 ασθενείς, 0,93 %) και της ομάδας μασχαλιαίας ακτινοθεραπείας (11/681 ασθενείς, 1,82 %). Η μακροχρόνια επιβίωση χωρίς μετάσταση και τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια. Ενώ η δοκιμή AMAROS ανακάλυψε ότι αναπτύχθηκαν περισσότεροι δεύτεροι πρωτοπαθείς καρκίνοι σε ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία στη μασχάλη (11,0 έναντι 7,7 %), ορισμένοι από αυτούς ήταν ετερόπλευροι

καρκίνοι του μαστού. Δεν είναι σαφές πόσο από αυτό οφειλόταν στην ακτινοβολία της
 μασχάλης και πόσο στην πιθανότητα. *Rutgers EJ, et al, Cancer Res 2019*



Εικόνα 16.Υποτροπή στη μασχάλη, AMAROS trial , OTOASR trial, *Rutgers EJ, et al., presented San Antonio Breast Cancer Symposium 2018*

Οι επιστήμονες θεωρούν ότι ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός μετά από μαστεκτομή
 θα μπορούσε να παραλειφθεί σε ασθενείς με έναν έως δύο θετικούς φρουρούς λεμφαδένες
 εφόσον θα ακολουθήσει ακτινοθεραπεία και των περιοχικών λεμφαδένων RNI (**Πίνακας 2**).

Burstein HJ, et al, Ann Oncol. 2019

Baseline nodal status	Post-NST nodal status	Axillary surgery	Nodal pathology findings	Additional axillary surgery	Regional nodal irradiation
cN0	cN0	SLNB	pN0 pN1	None AxLND (preferred) or AxRT	No Yes if adverse factors ^a
cN1	cN0	SLNB+	pN0 pN1	Consider AxRT AxLND (preferred) or AxRT	Yes if adverse factors ^a Yes
cN1	cN1	AxLND	pN0 pN1	None None	Yes if adverse factors ^a Yes

Patients with pN2 or pN3 warrant AxLND and regional nodal irradiation.
^aAdverse risk factors: age < 40; grade 3; TNBC; T3-4; poor in-breast response to NST.
 SLNB, sentinel lymph node biopsy; SLNB+, targeted axillary approaches in combination with SLNB or >2 resected sentinel lymph nodes; AxLND, axillary lymph node dissection; AxRT, axillary radiation therapy.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της τοπικής θεραπείας (χειρουργική και ακτινοβολία) των μασχαλιαίων επιπέδων I-III και των λεμφαδένων μεσοθωρακίου, ανάλογα της ανταπόκρισης στη νεο επικουρική συστηματική θεραπεία *Burstein HJ ,et al, Ann Oncol. 2019.*

Για γυναίκες που παρουσιάζουν όγκους μεγαλύτερους από 5 cm και με έναν έως δύο θετικούς λεμφαδένες, οι επιστήμονες συνηγορούν υπέρ της παράλειψης καθαρισμού της μασχάλης μετά από βιοψία φρουρού, αφού θα ακολουθήσει ακτινοθεραπεία και των περιοχικών λεμφαδένων (RNI).

Σε περιπτώσεις όταν δεν έχει προγραμματιστεί ακτινοβολία ή όταν σχεδιάζεται ακτινοβολία μόνο στο θωρακικό τοίχωμα, οι επιστήμονες συστήνουν την ολοκλήρωση του λεμφαδενικού καθαρισμού μετά από μαστεκτομή σε γυναίκες με θετικό φρουρό λεμφαδένα. Τα στοιχεία υποστηρίζουν δύο εξαιρέσεις στην ανάγκη για ALND σε ασθενείς με μαστεκτομή θετικού λεμφαδένα φρουρού. Δύο μελέτες ασθενών με μικρομεταστάσεις φρουρού και καρκίνους αρχικού σταδίου (T<3.5 cm, clinical N0, M0) , συμπεριέλαβαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή. Τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς που είχαν υποβληθεί σε ALND έναντι αυτών που είχαν απλή παρακολούθηση. *Galimberti V ,et al,Lancet Onc 2013* Και οι δύο δεν έδειξαν

διαφορά στην χωρίς νόσο επιβίωση μεταξύ των ομάδων, υποδηλώνοντας ότι η ALND δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με μικρομεταστάσεις, ακόμη και απουσία ακτινοθεραπείας .

Η μελέτη AMAROS έδειξε ότι η ακτινοβολία του μαστού και της υπερκλείδιας μασχαλιαίας περιοχής έχουν ισοδύναμη αξία με τον λεμφαδενικό καθαρισμό (ALND), επομένως όταν η εύρεση μεταστάσεων του φρουρού λεμφαδένα σε συνδυασμό με άλλα χαρακτηριστικά όγκου αποτελεί επαρκή ένδειξη για ακτινοθεραπεία μετά τη μαστεκτομή χωρίς γνώση του συνολικού αριθμού των εμπλεκόμενων λεμφαδένων, η ALND δεν είναι απαραίτητη.

3.8.2 Βιοψία φρουρού λεμφαδένα μετά από νεοεπικουρική συστηματική θεραπεία (Neoadjuvant systemic therapy NST)

Η νέο επικουρική συστηματική θεραπεία αποτελεί τη συνηθισμένη αγωγή σε γυναίκες με κλινικά θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες (**πινακας 2**).Στις ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν θετικούς λεμφαδένες μετά τη νέο επικουρική θεραπεία συστήνεται λεμφαδενικός καθαρισμός.

Ακομη και στην περίπτωση μικρομεταστατικού υπολειπόμενου καρκίνου στην βιοψία λεμφαδένα φρουρού μετά την νέο επικουρική θεραπεία ,συστήνεται έντονα ο λεμφαδενικός καθαρισμός εκτός αν έχει προγραμματιστεί ακτινοθεραπεία επιχώριων λεμφαδένων. Ασθενείς που παρουσιάζονται με λεμφαδενική νόσο σταδίου cN2, ασχέτως της ανταπόκρισης στην νέο επικουρική θεραπεία πρέπει να προγραμματίζονται για λεμφαδενικό καθαρισμό και ακτινοθεραπεία επιχώριων λεμφαδένων (RNI). (**πινακας 2**).

3.8.3 Ακτινοθεραπεία περιοχικών λεμφαδένων

Όλες οι δημοσιευμένες μελέτες φάσης III για ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή έχουν συμπεριλάβει το θωρακικό τοίχωμα και τους περιοχικούς λεμφαδένες (RNI) με τις περισσότερες από αυτές να περιλαμβάνουν ειδικά τους υπερκλείδιους και μασχαλιαίους λεμφαδένες (11 από τις 14 τυχαιοποιημένες μελέτες ακτινοβόλησης περιοχικών λεμφαδένων RNI έναντι παρατήρησης) και με εννέα , να συμπεριλαμβάνουν επίσης τους έσω μαστικούς λεμφαδένες(IMN). **EBCTCG Meta-analysis SABCS 2018.**

Στην μετα -ανάλυση EBCTCG Meta-analysis SABCS 2018 , έγινε σύγκριση 14 μελετών σε 13.132 ασθενείς που είτε υποβλήθηκαν σε ακτινοβόληση περιοχικών λεμφαδένων είτε όχι. Έγινε διαχωρισμός μελετών σε σχέση παλαιές (1961-1978) και νέες τεχνικές (1989-2003) και με μέση παρακολούθηση τα 9 έτη .Η ακτινοθεραπεία με παλιές τεχνικές δεν μείωνε τις υποτροπές ενώ αύξανε την θνητότητα λόγω των παρενεργειών .Αντιθέτως η ακτινοθεραπεία με νέες τεχνικές μείωσε τις υποτροπές αλλά και την θνητότητα λόγω αποτελεσματικότερης θεραπείας και καλύτερου προφίλ τοξικότητας **EBCTCG Meta-analysis SABCS 2018. (Εικ.17)**

Μελέτες (έτη)	1961-1978	1989-2003
Αρ. Ασθενών	2178	10954
Μέση δόση καρδιάς	>8Gy	<8Gy
Εκτιμώμενη κάλυψη δόσης	<85%	>85%

Εικόνα 17. EBCTCG Meta-analysis SABCS 2018.

Δεδομένων των χαμηλών ποσοστών τοπικής υποτροπής και της τάσης για υποτροπές στο θωρακικό τοίχωμα, υπάρχουν ερωτηματικά για το εάν το RNI είναι ακόμα απαραίτητο. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το RNI μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση του καρκίνου του μαστού ανεξάρτητα από την επίδρασή του στο LRR.

Για την μελέτη ACSOG Z0011 υποστηρίζεται πως τα αποτελέσματα της δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν επικουρική ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης ή λαμβάνουν μερική ακτινοβολήση μαστού διότι δεν περιλαμβάνονται οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες . [Jagsi R et al, J Clin Oncol, 2014](#)

Τα αποτελέσματα των μελετών MA.20 και EORTC 22922/10925 υποστηρίζουν επιπλέον τον παραπάνω ισχυρισμό [Whelan TJ et al, N Engl J Med 2015](#), [Poortmans PM et al, N Engl J Med 2015](#)].

Η μελέτη MA.20 αξιολόγησε την προσθήκη ακτινοβολήσης επιχώριων λεμφαδένων σε ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού (WBRT) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και θετικούς λεμφαδένες και σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και επικουρική συστηματική θεραπεία. Ως υψηλού κινδύνου χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς T3 ή οι T2 με δυσμενείς παράγοντες όπως : όγκοι >5εκ. ή όγκοι >=2εκ. με λιγότερους από 10 μασχαλιαίους λεμφαδένες να έχουν εξαιρεθεί, σταδίου 3 ή LVI+ ή ER-. Απαιτήθηκε μασχαλιαίος καθαρισμός επιπέδου I ή II για τους ασθενείς με θετικά αποτελέσματα στη βιοψία λεμφαδένα φρουρού.

Μεταξύ 1832 γυναικών της μελέτης , το 99% είχε όγκους T1-T2 και το 85% είχε από 1 έως 3 θετικούς λεμφαδένες. Η πειραματική ομάδα (ομάδα ακτινοβολήσης επιχώριων λεμφαδένων), έλαβε τόσο ακτινοθεραπεία όλου του μαστού(WBRT) όσο και ακτινοβολήση στους εσω μαστικούς, υπερκλείδιους και μασχαλιαίους λεμφαδένες ενώ η ομάδα ελέγχου

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

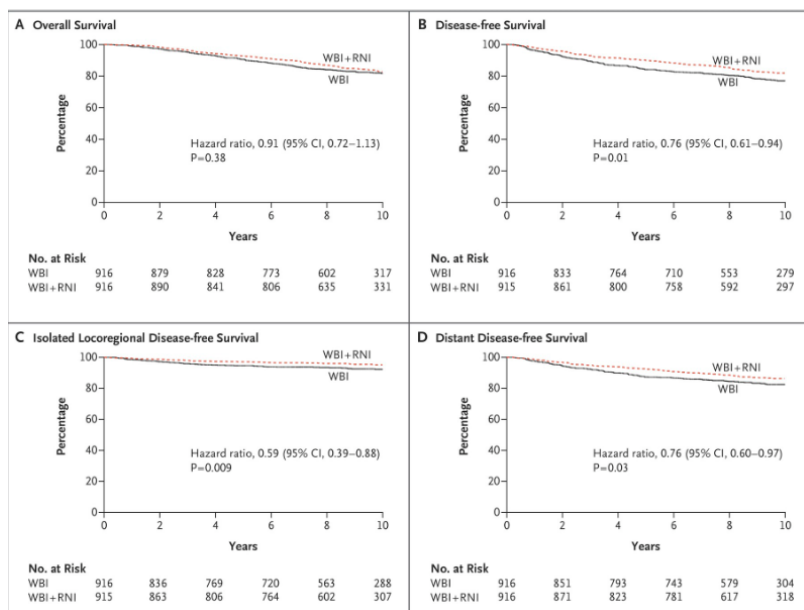
Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

έλαβε ακτινοθεραπεία του μαστού μόνο . Χορηγήθηκε δόση 50Gy σε 25 συνεδρίες. Σε 916 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο κάθε σκέλος, βελτίωση της 10ετούς επιβίωσης χωρίς νόσο (DFS) παρατηρήθηκε στο 82% στο πειραματικό σκέλος ακτινοβολίας έναντι του 77% στο σκέλος ελέγχου. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS).

(εικ.18)



Εικόνα 18. Εκτίμηση 10ετούς επιβίωσης Kaplan-Meier. Εμφανίζονται τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης (A), επιβίωσης ελεύθερης νόσου (B), επιβίωσης ελεύθερης μεμονωμένης τοπικής υποτροπής (C), επιβίωσης ελεύθερης απομακρυσμένων υποτροπών (D) μεταξύ ασθενών που

υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού και των επιχώριων λεμφαδένων(WBI+RNI) και εκείνους που υποβλήθηκαν σε WBI μόνο (ομάδα ελέγχου) *Whelan T et al. N Engl J Med, 2015*

Ομοίως, η μελέτη EORTC 22922/10925 έδειξε βελτιωμένο DFS μεταξύ γυναικών με καρκίνο μαστού πρώιμου σταδίου, με θετικό λεμφαδένα ή υψηλού κινδύνου με αρνητικό λεμφαδένα ,μετά από ακτινοβόληση των έσω μαστικών και υπερκλειδίων λεμφαδένων . Στη μελέτη EORTC 22922 που διεξήχθη από τον Ιούλιο 1996 έως τον Ιανουάριο 2004 μεταξύ 4004 ασθενών με αδενοκαρκίνωμα μαστού σταδίου I,II και III , σε 46 κέντρα 13 χωρών , περιλαμβάνονταν και γυναίκες με όγκο εντοπισμένο στα έσω τεταρτημόρια του μαστού και αντίθετα με τη μελέτη MA.20, το 24% των ασθενών υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή. **(εικ.19)** Οι ασθενείς είτε υποβλήθηκαν και σε ακτινοθεραπεία περιοχικών λεμφαδένων με δόση 50 Gy σε 25 κλάσματα (πειραματική ομάδα) είτε μόνο σε ακτινοβόληση του μαστού ή θωρακικού τοιχώματος (ομάδα ελέγχου). Επιπλέον, σε αυτήν τη μελέτη σημειώθηκε οριακή βελτίωση στη 10ετή επιβίωση OS σε ποσοστό 82,3% στην πειραματική ομάδα έναντι 80,7% στην ομάδα ελέγχου. Σημαντική επίσης μείωση παρατηρήθηκε στη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού με την ακτινοβόληση λεμφαδένων.

Και στις δύο μελέτες , με την ακτινοβόληση υπερκλειδίων ,μασχαλιαίων και έσω μαστικών λεμφαδένων μετά από μαστεκτομή ή θεραπεία διατήρησης μαστού , ενώ η βελτίωση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν της τάξης του 1 με 5%, παρατηρήθηκε σχετικά μικρή μόνο βελτίωση της τοπικο περιοχικής υποτροπής (LRR) (1-2%). Μια πιθανή εξήγηση για την βελτίωση στην ελεύθερη νόσου επιβίωσης που δεν αντιστοιχεί με αυτή της LRR είναι ότι η εφαρμογή της σύγχρονης χειρουργικής και της στοχευμένης συστηματικής θεραπείας

μπορούν να μειώσουν την τοπική επιβάρυνση της νόσου ενώ η ακτινοβόληση των επιχώριων λεμφαδένων είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην εξάλειψη μη ανιχνεύσιμων μικροσκοπικών εστιών που μπορεί να υπάρχουν μικροσκοπικά, μη ανιχνεύσιμες κλινικά και έχουν την τάση να δημιουργήσουν απομακρυσμένη υποτροπή πριν την εμφάνιση τοπικής υποτροπής. Αυτό το όφελος στο DFS από την ακτινοβόληση RNI χωρίς σημαντική καρδιοτοξικότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αιτιολογήσει την ακτινοβόληση επιχώριων λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού pN1.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients, According to Study Group.*

Characteristic	Control Group (N = 2002)	Nodal-Irradiation Group (N = 2002)	Total (N = 4004)
Age — yr			
Median	54.0	54.0	54.0
Range	22.0–75.0	19.0–75.0	19.0–75.0
Type of surgery — no. (%)			
Mastectomy	479 (23.9)	476 (23.8)	955 (23.9)
Breast-conserving surgery	1523 (76.1)	1526 (76.2)	3049 (76.1)
Pathological tumor stage — no. (%)			
pT1: ≤2 cm	1203 (60.1)	1205 (60.2)	2408 (60.1)
pT2: 2–5 cm	714 (35.7)	716 (35.8)	1430 (35.7)
pT3: >5 cm	71 (3.5)	70 (3.5)	141 (3.5)
Pathological nodal stage — no. (%)			
pN0: no axillary lymph nodes involved	890 (44.5)	888 (44.4)	1778 (44.4)
pN1a: 1–3 axillary lymph nodes involved	866 (43.3)	859 (42.9)	1725 (43.1)
pN2a: 4–9 axillary lymph nodes involved	201 (10.0)	195 (9.7)	396 (9.9)
pN3a: >9 axillary lymph nodes involved	44 (2.2)	59 (2.9)	103 (2.6)
Adjuvant treatment — no. (%)			
None	301 (15.0)	324 (16.2)	625 (15.6)
Chemotherapy	500 (25.0)	494 (24.7)	994 (24.8)
Hormonal therapy	599 (29.9)	586 (29.3)	1185 (29.6)
Both chemotherapy and hormonal therapy	602 (30.1)	598 (29.9)	1200 (30.0)

*Η ομάδα ελέγχου (control group) έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία μαστού ή θωρακικού τοιχώματος ενώ η ομάδα επιχώριων λεμφαδένων (Nodal Irradiation group) έλαβε επιπλέον και ακτινοθεραπεία επιχώριων λεμφαδένων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων

Εικόνα 19. Ομάδα ασθενών της μελέτης EORTC 22922 *Poortmans PM et al, N Engl J Med 2015*].

3.9 Υποκλασματοποίηση

Η ακτινοβόληση όλου του μαστού και των επιχώριων λεμφαδένων δίδεται συνήθως σε ημερήσια κλάσματα των 1,8 έως 2,0 Gy για 25 έως 28 ημέρες με συνολική δόση 45 έως 50,4 Gy περίπου, 4 έως 8 εβδομάδες μετά την επέμβαση ή 4 έως 6 εβδομάδες μετά τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, κατά περίπτωση.

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για διερεύνηση συντομότερων σχημάτων μετά από μαστεκτομή . Η υποκλασματοποίηση αναφέρεται σε υψηλότερες δόσεις ανά κλάσμα αλλά λιγότερες συνολικές θεραπείες, μειώνοντας έτσι τη συνολική διάρκεια της θεραπείας. Δεδομένα από αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικές διαφορές στο ογκολογικό αποτελέσματα μεταξύ τυπικών και υποκλασματοποιημένων σχημάτων μετά από χειρουργείο διατήρησης του μαστού (BCS) ενώ παρουσιάστηκε βελτίωση στην οξεία τοξικότητα και το κοσμητικό αποτέλεσμα με μικρότερα σχήματα θεραπείας. **Andrade TRM, et al, Breast , 2019**

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η χρήση υποκλασματοποιημένων σχημάτων μετά από BCS υποστηρίζεται από την Αμερικανική Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας (ASCO) αλλά όχι μετά από μαστεκτομή αφού οι τυχαίοποιημένες μελέτες συμπεριέλαβαν ελάχιστο ποσοστό ασθενών με ακτινοβόληση μετά από μαστεκτομή του θωρακικού τοιχώματος και των επιχώριων λεμφαδένων (PMRT/RNI) στα υποκλασματοποιημένα σχήματά τους. **Smith BD, et al ,2011**

Η ακτινοβόληση επιχώριων λεμφαδένων (RNI) εγείρει επιπρόσθετα ερωτήματα σχετικά με το εάν οι υψηλότερες δόσεις ανά κλάσμα οδηγούν σε αυξημένους κινδύνους λεμφοιδήματος, σύνδρομο βραχιόνιου πλεγματος ή καρδιοπνευμονικής τοξικότητας. Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αποκατάσταση μαστού, είναι επίσης ασαφές εάν το υποκλασματοποιημένο PMRT αυξάνει τις επιπλοκές της αποκατάστασης .

Επειδή είναι οικονομικά αποδοτικό και τελευταία λόγω της πανδημίας είναι και απίστευτα βολικό , υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον παγκοσμίως για την εφαρμογή υποκλασματοποιημένων θεραπειών σε ασθενείς που απαιτούν PMRT και/ή RNI .

Η μεγαλύτερη μελέτη φάσης III που συγκρίνει το υποκλασματοποιημένο έναντι του συμβατικού σχήματος PMRT διεξήχθη στην Κίνα. *Wang SL, et al, Lancet Oncol ,2019* Περισσότεροι από 800 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με μαστεκτομή χωρίς αποκατάσταση και τυχαιοποιήθηκαν σε συμβατικό (50 Gy σε 25 κλάσματα) ή υποκλασματοποιημένο σχήμα (43,5 Gy σε 15 κλάσματα) ακτινοθεραπείας στο θωρακικό τοίχωμα, μασχαλιαίους λεμφαδένες επιπέδου III και υπερκλειδίους λεμφαδένες , χωρίς να συμπεριλαμβάνονται οι έσω μαστικοί λεμφαδένες. Με μια μέση παρακολούθηση 58,5 μηνών , δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά 5ετούς τοπικο περιοχικής υποτροπής (LRR) (8,3% έναντι 8,1% στα υποκλασματοποιημένα και συμβατικά σκέλη αντίστοιχα). Επίσης, δεν υπήρχαν διαφορές στο διάστημα ελεύθερο νόσου DFS ή στη συνολική επιβίωση OS. Αντίστοιχα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που είχαν BCS , οι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με υποκλασματοποιημένο PMRT είχαν μικρότερη οξεία δερματική τοξικότητα βαθμού 3 από αυτές αντιμετωπίζονται με συμβατική θεραπεία (3% v 8%, αντίστοιχα.

Δεν υπήρχαν επίσης ,σημαντικές διαφορές στα ποσοστά πνευμονίτιδας, λεμφοιδήματος, ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή δυσλειτουργίας του ώμου ούτε κάποιος ασθενής υπέστη

σύνδρομο βραχιόνιου πλέγματος ή κάταγμα πλευρών.³⁶ Το υποκλασματοποιημένο σχήμα PMRT δεν παρουσιάστηκε κατώτερο από τη συμβατική θεραπεία, αν και απαιτείται μεγαλύτερη παρακολούθηση .

4ο Κεφάλαιο

4. Διαχείριση της μασχάλης

4.1 Οφέλη από τη μασχαλιαία θεραπεία

Η μασχαλιαία θεραπεία βελτιώνει τον περιφερειακό έλεγχο της νόσου. Ωστόσο, με την χρήση βελτιωμένων συστηματικών θεραπειών , δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις βελτίωσης της συνολικής επιβίωσης.

Σύγκριση των τρόπων θεραπείας — Υπάρχουν δύο μέθοδοι για την θεραπεία της μασχάλης για τον καρκίνο του μαστού, η χειρουργική επέμβαση (βιοψία λεμφαδένα φρουρού [SLNB], στοχευμένη μασχαλιαία εκτομή [TAD] ή ALND) και η ακτινοβολία (τοπική ακτινοθεραπεία). Με βάση τυχαιοποιημένες μελέτες που δείχνουν ότι πολλές γυναίκες με περιορισμένη ή καθόλου συμμετοχή λεμφαδένων φρουρών μπορούν να παραλείψουν με ασφάλεια τον λεμφαδενικό καθαρισμό (ALND) και να υποβληθούν σε θεραπεία μόνο με ακτινοβολία, αυτή έχει γίνει η τυπική προσέγγιση για γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια "Z0011", (T1/T2, 1-2

θετικοί λεμφαδένες, ακτινοβολήση όλου του μαστού, χωρίς προεγχειρητική χημειοθεραπεία)

Στοχευμένη μασχαλιαία εκτομή (TAD) – Το TAD είναι μια τεχνική μασχαλιαίας σταδιοποίησης που αφαιρεί τυχόν θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες που έχουν αποδειχθεί με βιοψία, οι οποίοι επισημαίνονται με ένα κλιπ ή τατουάζ πριν από τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, επιπλέον της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα SLNB. Το TAD είναι μια προσαρμογή της μασχαλιαίας βιοψίας που στοχεύει στην αφαίρεση θετικών λεμφαδένων ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη νοσηρότητα. Σε μια μετα-ανάλυση περισσότερων από 3000 ασθενών, το ποσοστό επιτυχίας για τον εντοπισμό και την ανάκτηση ενός σημειωμένου λεμφαδένα ήταν 90,0 %. Σε σύγκριση με το ALND σε 13 μελέτες, το TAD συχετίστηκε με ένα ψευδώς αρνητικό ποσοστό 5,18 % . *Swarnkar PK,et al, 2021*

4.2 Ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε νεοεπικουρική θεραπεία

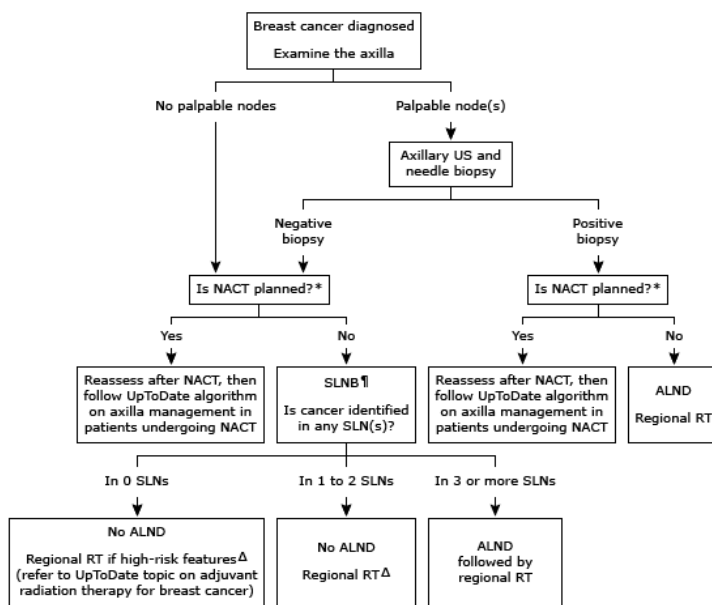
Οι περισσότεροι ασθενείς χωρίς γνωστές μασχαλιαίες μεταστάσεις υποβάλλονται σε βιοψία λεμφαδένα φρουρού και εν συνεχεία λεμφαδενικό καθαρισμό ή ακτινοβολία επιχώριων λεμφαδένων ή και τα δύο .

4.3 Ασθενείς με κλινικά αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες

Οι ασθενείς που στην προεγχειρητική κλινική εξέταση δεν βρέθηκαν με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες υποβάλλονται σε βιοψία λεμφαδένα φρουρού SLNB την στιγμή του χειρουργείου του μαστού .Αυτή αποτελεί κλασική μέθοδο σταδιοποίησης της μασχάλης που θα κρίνει αν απαιτείται λεμφαδενικός καθαρισμός ή μόνο ακτινοθεραπεία ή αν αρκεί η παρακολούθηση μόνο.

Ο επιπλέον χειρισμός της μασχάλης εξαρτάται από τα αποτελέσματα του φρουρού λεμφαδένα. (Εικ. 20)

Axillary management of breast cancer



Εικόνα 20. Αλγόριθμος διαχείρισης της μασχάλης για τον καρκίνο μαστού.

4.4 Με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό

Οι ασθενείς αυτοί δεν χρειάζονται λεμφαδενικό καθαρισμό. Για την πλειοψηφία των ασθενών που δεν έχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου του πρωτοπαθούς όγκου, δεν απαιτείται ακτινοθεραπεία επιχώριων λεμφαδένων (RNI).

Τυχαιοποιημένες μελέτες ,που περιλαμβάνουν και ασθενείς με καρκίνο μαστού υψηλού κινδύνου με αρνητικού λεμφαδένα, έχουν παρουσιάσει βελτίωση στην ελεύθερης νόσου επιβίωση (DFS) όταν ακτινοβολούνται οι επιχώριοι λεμφαδένες RNI *Poortmans PM et al] N Engl J Med. 2015*. Ως εκ τούτου συστήνεται περιοχική ακτινοθεραπεία σε γυναίκες με καρκίνο μαστού υψηλού κινδύνου High risk με αρνητικό λεμφαδένα, αν και αυτή η πρακτική ποικίλλει μεταξύ των κέντρων. (εικ.22) Η νόσος υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει τη νόσο T3 ή T4 καθώς και ασθενείς με όγκους T2 που έχουν υποβληθεί σε περιορισμένη μασχαλιαία εκτομή (<10 λεμφαδένες) και έχουν επίσης άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως υψηλό βαθμού κακοήθεια , όγκους αρνητικούς υποδοχέα οιστρογόνου (ER) ή λεμφαγγειακή διήθηση . *Whelan TJ et al, N Engl J Med 2015*

4.5 Ένας έως δύο θετικοί λεμφαδένες

A.Θεραπεία διατήρησης μαστού. Για τους περισσότερους ασθενείς που έχουν μία ή δύο μεταστάσεις στους λεμφαδένες φρουρούς και θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού με ακτινοθεραπεία σε όλο το μαστό (WBRT), δεν συστήνεται λεμφαδενικός καθαρισμός (ALND).

Για πολλούς από αυτούς τους ασθενείς, συστήνεται προσθήκη RNI στο WBRT. Ωστόσο, αυτή η πρακτική διαφέρει επίσης μεταξύ των κέντρων. Είναι συνηθισμένη πρακτική για ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια της μελέτης Z-0011. Σε ασθενείς που εμπίπτουν στα κριτήρια της μελέτης Z-0011 άλλα κέντρα διευρύνουν τα εφαιπτόμενα πεδία (**tangents**) του μαστού για να ακτινοβολούν περισσότερο από τη μασχάλη χωρίς να προσθέτουν επιπλέον πεδία (**High tangents**) (εικ.21)

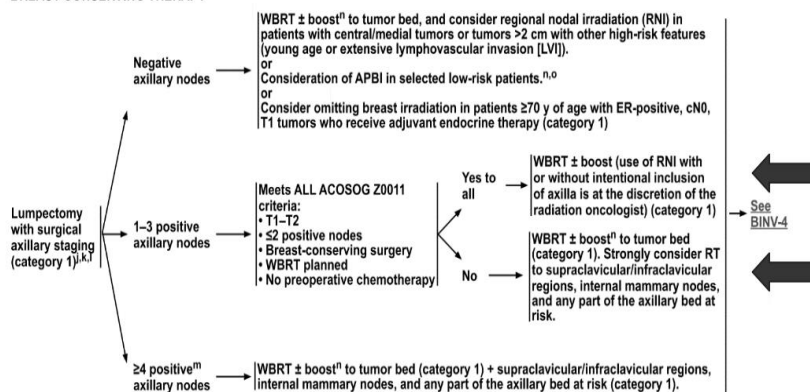
Εξαίρεση αποτελούν γυναίκες με μικρομεταστατική νόσο σε έναν έως δύο λεμφαδένες, όπου δεν συστήνεται περιοχική ακτινοθεραπεία ελλείψει άλλων χαρακτηριστικών υψηλού

κινδύνου. Ωστόσο, η περιοχική ακτινοθεραπεία δύναται να συσταθεί σε ασθενείς με μικρομεταστατική νόσο των λεμφαδένων εάν υπάρχουν άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου. **Patel M, et al, Breast. 2020**

B. Μαστεκτομή. Συστήνεται ακτινοθεραπεία μετά τη μαστεκτομή (PMRT) για μείωση του κινδύνου υποτροπής και δυνητικά βελτίωση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης, βάσει δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες. Ωστόσο, δεδομένου ότι το απόλυτο μέγεθος του οφέλους που προκύπτει εξαρτάται από τον βασικό κίνδυνο τοπικής αποτυχίας, είναι απαραίτητη μια εξατομικευμένη προσέγγιση που λαμβάνει υπόψη τις προτιμήσεις των ασθενών και τα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου

Οι ασθενείς που επιθυμούν άμεση αποκατάσταση μετά από μαστεκτομή μπορεί να μην είναι οι βέλτιστοι υποψήφιοι για PMRT, ιδίως αυτοί που υποβάλλονται σε ετερόλογη αποκατάσταση με ενθέματα, λόγω των συχνών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν όσον αφορά το κοσμητικό αποτέλεσμα ή και μία πιθανή χειρουργική επέμβαση. **Oliver JD, et al, Medicina (Kaunas). 2019** Σε αυτούς τους ασθενείς προσφέρεται PMRT με διαστολέα ιστού για την αποφυγή συσπάσεων και άλλων τραυμάτων που μπορεί να προκύψουν με την ακτινοβολία.

LOCOREGIONAL TREATMENT OF cT1-3, cN0 or cN+, M0 DISEASE:^a
BREAST-CONSERVING THERAPY



Εικόνα 21. Περιοχική θεραπεία νόσου CT1-3, cN0 or N+, M0.Θεραπεία διατήρησης μαστού. **NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021**

4.6 Περισσότεροι θετικοί λεμφαδένες

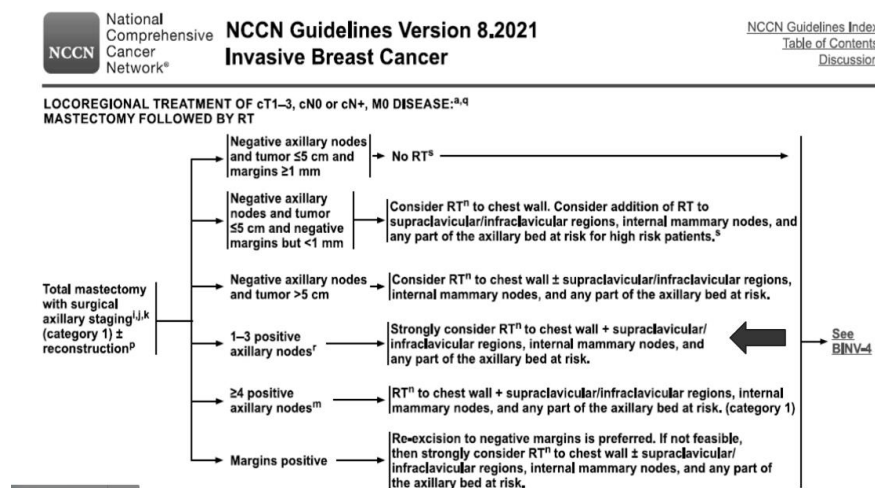
Συνίσταται λεμφαδενικός καθαρισμός (ALND) σε ασθενείς με τρεις ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες, ανεξάρτητα από το αν έκαναν μαστεκτομή ή χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού. **εικ.20** Η ανάγκη για περιοχική RT συστήνεται ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου.

Για ασθενείς με τέσσερις ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες, συνήθως χορηγείται εκτεταμένη περιοχική RT.

Ασθενείς με έναν έως τρεις θετικούς λεμφαδένες με άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (μεγάλος πρωτοπαθής όγκος, εκτεταμένη λεμφαγγειακή διήθηση κ.λπ.) συνήθως λαμβάνουν περιοχική RT.

Η περιοχική RT είναι πιο αμφιλεγόμενη για όσους έχουν μικρούς όγκους (T1 ή T2) με έναν έως τρεις λεμφαδένες χωρίς εξωκαψική νόσο ή εκτεταμένη λεμφαγγειακή διήθηση τόσο για εκείνους που υποβάλλονται σε θεραπεία διατήρησης του μαστού καθώς και για όσες υποβάλλονται σε μαστεκτομή. Άρα απαιτείται κλινική κρίση: πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες μείωσης της τοπικής υποτροπής, χρήση στρατηγικής « risk- adaptive strategy» σαν οδηγός για την ΑΚΘ μετά την μαστεκτομή, και συνεργασία ειδικοτήτων στο ογκολογικό συμβούλιο όπου θα λαμβάνεται η τελική απόφαση. Στις στρατηγική προσαρμογής του ρίσκου λαμβάνονται υπόψη δεδομένα όπως η ηλικία της ασθενούς, το προσδόκιμο ζωής (μέγεθος όγκου, grade όγκου, λεμφαγγειακή διήθηση, έμβολα, βιοδείκτες ή status ορμονικών υποδοχέων).

Η περιοχική RT, όταν εκτελείται μετά από θεραπεία διατήρησης του μαστού, εκτελείται επιπλέον της WBRT και ως μέρος της PMRT (επιπλέον της ακτινοβολίας του θωρακικού τοιχώματος) μετά από μαστεκτομή.



Εικόνα 22. Περιοχική θεραπεία νόσου CT1-3, cN0 or N+, M0.Ακτινοθεραπεία μετά μαστεκτομής.

NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021

4.7 Επιβεβαιωμένη μασχαλιαία μετάσταση πριν από τη χειρουργική επέμβαση

Ασθενείς με κλινικά προχωρημένη (bulky) νόσο , επιβεβαιωμένη με θετική βιοψία λεμφαδένων (π.χ. μέσω βιοψίας με βελόνα) πριν από τη χειρουργική επέμβαση μαστού που δεν υποβάλλονται σε νεοεπικουρική θεραπεία αντιμετωπίζονται με ALND κατά τη στιγμή της αρχικής επέμβασης μαστού δεδομένου των υψηλών ποσοστών υποτροπής σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου. *Niinikoski L, et al, Br J Surg. 2020* Συστήνεται σε τέτοιους ασθενείς συχνά επικουρική περιοχική RT.

4.8 Παράλειψη χειρουργείου μασχάλης- ηλικιωμένοι ασθενείς.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με μικρούς (≤ 3 cm) όγκους με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες, ER-θετικούς, HER-2/neu-αρνητικούς που θα λάβουν επικουρική ορμονοθεραπεία , μπορεί να αντιμετωπιστούν χωρίς καμία μασχαλιαία χειρουργική *Martelli G, et al Cancer 2008*. Αυτό συμβαίνει επειδή η γνώση της κατάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων μπορεί να μην επηρεάσει τις συστάσεις ή τα αποτελέσματα θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς . Αν και τα κριτήρια για την παράλειψη της μασχαλιαίας χειρουργικής μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τις οδηγίες , είναι γεγονός πως η χρονολογική ηλικία μπορεί να διαφέρει από τη "βιολογική ηλικία" και ορισμένες ηλικιωμένες γυναίκες με καλή αρχική κατάσταση υγείας μπορεί να έχουν υψηλότερη πιθανότητα οφέλους από θεραπείες όπως η RT ή η χημειοθεραπεία σε σχέση με έναν νεότερο ασθενή με σημαντικές συννοσηρότητες. Άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. βαθμός όγκου, έκφρασης ER, κ.λπ.) πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη.

5° Κεφάλαιο

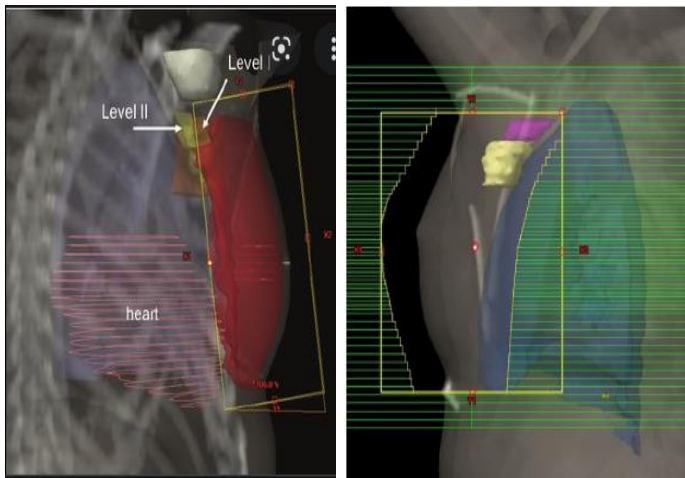
5.Τεχνικές Ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία στον καρκίνο μαστού μπορεί να δοθεί με φωτόνια, ηλεκτρόνια ή πρωτόνια, ή συνδυασμό αυτών των επιλογών. Η εξέλιξη των συστημάτων σχεδιασμού πλάνου θεραπείας, έχουν εδραιώσει τεχνικές διαμορφούμενης έντασης δέσμης IMRT, ογκομετρικά διαμορφούμενης έντασης δέσμης Vmat, απεικονιστικά καθοδηγούμενης Ακτινοθεραπείας IGRT, τεχνικές βαθιάς εισπνοής DIBH(Deep Inspiration Breath Hold) .Με αυτές επιτυγχάνουμε αποδοτικότερη δοσιμετρική κάλυψη και ομοιογένεια της κατανομής της δόσης. Με την χρήση ειδικών συστημάτων ακινητοποίησης και την επιβεβαίωση της θέσης θεραπείας μέσω απεικονιστικής καθοδήγησης IGRT- ConeBeamCT η Ακτινοθεραπεία του σήμερα είναι πιο ασφαλής από ότι στο παρελθόν. Με την επιλογή της κατάλληλης τεχνικής μπορεί να επιτευχθούν καλύτερα προκαθορισμένοι στόχοι ακτινοθεραπείας, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο σχεδιασμό και χρόνους θεραπείας καθώς και υψηλότερο κόστος (π.χ. ρυθμιζόμενη ένταση ακτινοθεραπεία [IMRT] ή πρωτόνια).

5.1 Υψηλά εφαπτόμενα πεδία (high tangents)

High tangent

Customised High tangent

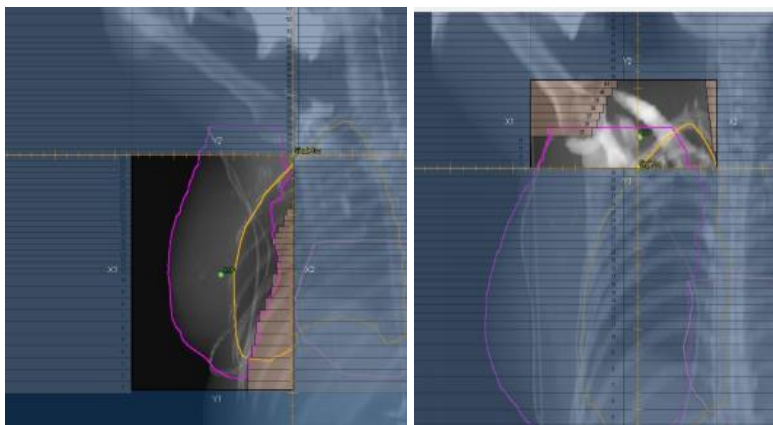


Εικόνα 23. Υψηλά εφαπτόμενα πεδία (high tangents) με επίπεδα I,II μασχαλιαίων λεμφαδένων να περιλαμβάνονται *Tanaka H,et al Breast Cancer (Auckl). 2017*

5.2 Τεχνική τριών πεδίων- ενός ισοκέντρου (3 field, single iso technique)

Εσω εφαπτόμενο πεδίο

Υπερκλείδιο πεδίο



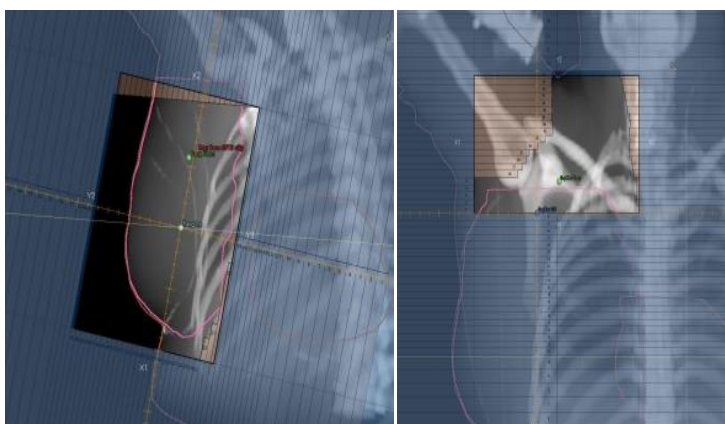
Εικόνα 24. Shannon MacDonald, MD, BREAST CANCER ASTRO REFRESHER 2018

Τεχνική ενός ισοκέντρου για τα εφαπτόμενα και τα υπερκλείδια πεδία. Τα εφαπτόμενα πεδία χρησιμοποιούν την μισή δέσμη (half beam) μπλοκαρισμένη προς τα πάνω και τα υπερκλείδια πεδία μισής δέσμης (half beam) με μπλοκάρισμα προς τα κάτω για αποφυγή επικάλυψης πεδίων. Ο κατευθυντήρας (collimator) για τα εφαπτόμενα πεδία ορίζεται στο μηδέν. Τα φύλλα του κατευθυντήρα (MLC) μπλοκάρουν τον πνεύμονα. **εικ.24**

5.3 Τεχνική τριών πεδίων –διπλό ισόκεντρο.(3 Field Double Iso Technique)

Τεχνική με ένα ισόκεντρο για τα εφαπτόμενα και ξεχωριστό ισόκεντρο για τα υπερκλείδια πεδία ιδιαίτερος χρήσιμο για ασθενείς μεγάλου ύψους και/ή όταν απαιτούνται υψηλά υπερκλείδια πεδία. Απαιτούνται συγκλίσεις και αποκλίσεις του κρεβατιού του γραμμικού επιταχυντή για να υπάρχει σύμπτωση του ανώτερου ορίου των εφαπτομένων πεδίων με το κατώτερο όριο των υπερκλείδιων πεδίων. Εφαρμόζεται γωνία του κατευθυντήρα (collimator)

για να ταιριάζει με το θωρακικό τοίχωμα και χρησιμοποιείται πεδίο μισής δέσμης (half beam) για τα υπερκλείδια πεδία .**εικ.25**



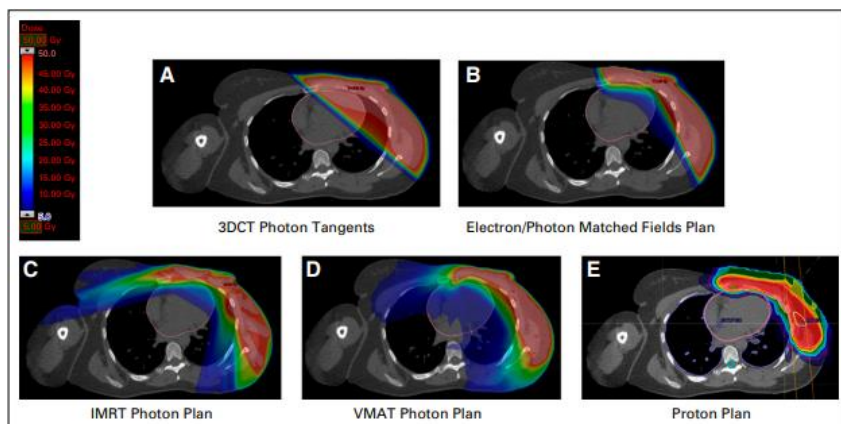
Εικόνα 25 Τεχνική τριών πεδίων –δύπλο ισόκεντρο *Shannon MacDonald, MD, BREAST CANCER ASTRO REFRESHER 2018*

5.4 Τεχνική VMAT για καρκίνο μαστού

Με την σύγχρονη αυτή τεχνική, ογκομετρικά διαμορφούμενης έντασης με χρήση πολλαπλών υποπεδίων σε τοξοειδή κίνηση επιτυγχάνεται καλύτερη κάλυψη του όγκου στόχου ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Πρέπει να αναφερθεί παρόλα αυτά πως οι τεχνικές IMRT, VMAT και τομοθεραπείας περιλαμβάνουν επιπλέον

γωνίες δέσμης και/ή τοξοειδείς θεραπείες που εκθέτουν μεγαλύτερα τμήματα του πνεύμονα, της καρδιάς, του ετερόπλευρου μαστού, του οισοφάγου και της σπονδυλικής στήλης σε περισσότερη ακτινοβολία χαμηλής δόσης από την παραδοσιακή τρισδιάστατη εφαπτομενική τεχνική.[103] *Rastogi K,et al, Radiat Oncol J2018* , **εικ.26**.

Αυτές οι τοξοειδείς, πολλαπλών υποπεδίων τεχνικές αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο για δευτερογενείς καρκίνους και επιπλοκές σε μακροχρόνια επιζώντες.



Εικόνα 26. Τεχνικές ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή *Mylin A. Torres,2020*

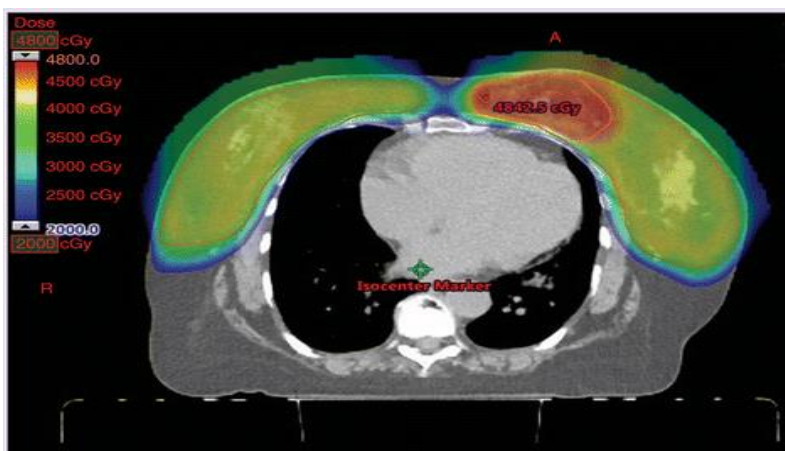
5.6 Τεχνική βαθιάς εισπνοής, Deep Inspiration Breath Hold (DIBH).

Η τεχνική αυτή μπορεί να εφαρμοστεί ταυτόχρονα με τους περισσότερους τρόπους ακτινοθεραπείας του μαστού για την μείωση της μέσης δόσης στην καρδιά καθώς η ασθενής λαμβάνει θεραπεία μόνο κατά την φάση της βαθιάς εισπνοής που αυξάνει το διάστημα μεταξύ του θωρακικού τοιχώματος και καρδιάς επειδή γεμίζει ο πνεύμονας με αέρα -και όχι κατά την εκπνοή-

Αφορά ασθενείς με νόσο στον αριστερό μαστό και κυρίως μετά από αριστερή μαστεκτομή και επιτυγχάνουμε μείωση της μέσης δόσης στην καρδιά (MCD) κατά 30 % τουλάχιστον σε σχέση με την ΑΚΘ σε ελεύθερη αναπνοή (FBRT) .Αποτελεί καλή τεχνική για την προστασία του πρόσθιου κατιόντα κλάδου της αορτής σε ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα, χαμηλό κλάσμα εξώθησης και αναπνευστικά προβλήματα. Απαιτεί άριστη συνεργασία του ασθενή . *Ferini, G.et al Cancers 2022*

5.7 Θεραπεία Πρωτονίων

Οι δέσμες πρωτονίων, με την ακριβέστερη κατανομή δόσης, παρέχουν δυνητικά μείωση της δόσης στην καρδιά και πνεύμονα σε σύγκριση με τεχνικές φωτονίων στην ακτινοβολή για καρκίνο μαστού. **Εικ.27** Η θεραπεία πρωτονίων αποτελεί μια ακριβή και λιγότερο διαθέσιμη τεχνική μπορεί να παρέχει πλεονεκτήματα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, με συμμετοχή των έσω μαστικών λεμφαδένων (αριστερά ή δεξιά), προηγηθείσα καρδιοτοξική χημειοθεραπεία, νεαρή ηλικία, μόνιμα εμφυτεύματα, κακή καρδιακή ανατομία, όγκους άνω-έσω τεταρτημόριου, προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, μειωμένη κινητικότητα του βραχιονίου, αμφοτερόπλευρος καρκίνος των μαστών, ή προδιάθεση για άλλους καρκίνους (μετάλλαξη γονιδίου P53).



Εικόνα 27. Ισοδοσιακές πρωτονίων γύρω από πολύπλοκο όγκο-στόχο *Corbin K S ,et al Proton therapy for breast cancer: progress & pitfalls Breast Cancer Management 2018*

Συμπεράσματα

Η βέλτιστη προσέγγιση στην διαχείριση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι πολύπλοκη και εξαρτάται από το είδος χειρουργικής θεραπείας του μαστού και την έκφραση του ορμονικού υποδοχέα HER2 του όγκου. Εντούτοις, ο λεμφαδενικός καθαρισμός πλέον δεν θεωρείται θεραπεία ρουτίνας σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και θετικούς λεμφαδένες με την βιοψία λεμφαδένα φρουρού (SLNB) μόνη της, την SLNB μαζί με ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης και τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία να είναι όλες εναλλακτικές αξιόπιστες επιλογές που υποστηρίζονται από στοιχεία.

Στο παρελθόν η σύσταση για ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) αφορούσε ασθενείς ενδιάμεσου προς υψηλού κινδύνου με εκτιμώμενο ποσοστό κινδύνου τοπικο-περιοχικής υποτροπής (LRR rate) $\geq 10\%$. Σήμερα μπορεί να γίνει σύσταση για ακτινοθεραπεία και σε ασθενείς με χαμηλότερο ποσοστό κινδύνου (LRR rate). Η απόφαση είναι συνδυαστική και πολυπαραγοντική, λαμβάνοντας υπόψη τα χαμηλά ποσοστά καρδιοπνευμονικής τοξικότητας και την δυνατότητα για αύξηση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης μετά από ακτινοθεραπεία. Υπάρχει ακόμα μεγάλη ετερογένεια στα πρωτόκολλα παρότι βασίζονται σε κοινές μελέτες.

Δύο μελέτες σε εξέλιξη, η **BIG 2.04 MRC/EORTC SUPREMO** και η **The Regional Radiotherapy in Biomarker Low-Risk Node-Positive Breast Cancer (TAILOR RT)**, λαμβάνοντας υπόψη την μοριακή ταυτότητα των όγκων με την χρήση βιοδεικτών, τους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου και την τοπικο περιοχική υποτροπή, θα βοηθήσουν να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος της ΑΚΘ με στόχο την βελτιστοποίηση της εξατομικευμένης ακτινοθεραπείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Albornoz CR, Matros E, Lee CN et al. Bilateral mastectomy versus breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: the role of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(6): 1518–1526.

Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385(9972): 977–1010.

Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):134-8. doi: 10.1093/jncimonographs/lgq035. PMID: 20956817; PMCID: PMC5161057.

Andrade TRM, Fonseca MCM, Segreto HRC, et al: Meta-analysis of long-term efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. *Breast* 48:24-31, 2019

Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. “Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome”. *Breast Cancer Res* 2004; 6 (3): R149-R156,

Autier P, Boniol M, La Vecchia C. et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010; 341(Aug 11): c3620.

Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, Liberman L, Thakur SB, Moskowitz C." Proton MR spectroscopy with choline peak as malignancy marker improves positive predictive value for breast cancer diagnosis: preliminary study". *Radiology* 2006; 239(3):686-92,

Bellon JR, Harris EE , Arthur BW, Bailey L, Carey L, Goyal S et al.ACR Appropriateness Criteria® Conservative surgery and Radiation – Stage I and II Breast Carcinoma: expert panel on radiation oncology:breast:breast J. 2011 Sep- Oct;17(5):448-55

Bick U, Engelken F, Diederichs G, Dzyuballa R, Ortmann M, Fallenberg EM. MRI of the breast as part of the assessment in population-based mammography screening. *Rofo.* 2013 Sep;185(9):849-56. doi: 10.1055/s-0033-1335518. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23740312.

Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14): 1455–1461.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424.

Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn HJ, Winer EP, Thurlimann B; Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1541-1557. doi: 10.1093/annonc/mdz235. PMID: 31373601.

Cardoso MJ, Wyld L, Rubio IT et al. EUSOMA position regarding breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and the use of textured implants. *Breast* 2019; 44: 90–93.

Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB et al. Breast cancer: noninvasive and special situations. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Oct;8(10):1182-207. doi: 10.6004/jnccn.2010.0087. PMID: 20971842.

Carter RF: "BRCA1, BRCA2 and breast cancer: concise clinical review". *Clin Invest Med* 2001; 24: 147-157,

Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1072–1078.

Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S.E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, 306(17), 1884–1890. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1590>

Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005

Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164–172.

DAHL-IVERSEN E. [Research on the microscopic metastases of breast cancers into the para-sternal and subclavicular lymph nodes]. *Mem Acad Chir (Paris)* 1952; 78:651.

Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, Garber JE, Goorha S, Gruber SB, Hampel H, Kaklamani V, Kohlmann W, Kurian A, Litton J, Marcom PK, Nussbaum R, Offit K, Pal T, Pasche B, Pilarski R, Reiser G, Shannon KM, Smith JR, Swisher E, Weitzel JN; National Comprehensive

Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. J Natl Compr Canc Netw. 2010 May;8(5):562-94. doi: 10.6004/jnccn.2010.0043. PMID: 20495085.

Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breastconserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378(9804): 1707–1716.

Dixon JM, Page DL, Anderson TJ, Lee D, Elton RA, Stewart HJ, Forrest AP. “Long term survivors after breast cancer”. Br J Surg 1985; 72: 445-448,

Donker M, Straver ME, Wesseling J et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. Ann Surg 2015; 261(2): 378–382.

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 15:1303-1310, 2014

Early Breast Cancer Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group: Regional node irradiation: Meta-analysis of 13,500 women in 14 trials. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium Annual Meeting, San Antonio, TX, December 4-8, 2018

ECIS- European Cancer Information System .<https://ecis.jrc.ec.europa.eu> (3 May 2022, date last accessed)

Ellis H, Colborn GL, Skandalakis SE. “Surgical embryology and anatomy of the breast an its related anatomic structures”. Surg Clin N Amer 1993; 73:611- 632,

European guidelines for breast cancer screening and diagnosis. <https://publications.europa.eu/s/jPcX> (25 March 2015, 2021, date last accessed).

Μορφοποιήθηκε: Αγγλικά (Ηνωμένων Πολιτειών)

Ferini, G.; Valenti, V.; Viola, A. et al. A Critical Overview of Predictors of Heart Sparing by Deep-Inspiration-Breath-Hold Irradiation in Left-Sided Breast Cancer Patients. *Cancers* 2022, 14, 3477. <https://doi.org/10.3390/cancers14143477>

Fisher B, Anderson SJ. The breast cancer alternative hypothesis; Is there evidence to justify replacing it? *J Clin Oncol*. 2010;28:366–374.

Franceschini G, Terribile D, Magno S, Fabbri C, Accetta C, Di Leone A, Moschella F, Barbarino R, Scaldaferrri A, Darchi S, Carvelli ME, Bove S, Masetti R. Update on oncoplastic breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Oct;16(11):1530-40. PMID: 23111966.

Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:297–305. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#) [\[Ref list\]](#)

Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Epub 2013 Mar 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):e254. PMID: 23491275; PMCID: PMC3935346.

Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(3): 361–368.

Gebruers N, Verbelen H, De Vrieze T et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96(6): 1131–1139.

Αλλαγή κωδικού πεδίου

Αλλαγή κωδικού πεδίου

Αλλαγή κωδικού πεδίου

Αλλαγή κωδικού πεδίου

Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(10): 918–926.

Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(4): 290–303

Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252:426–32. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]

Going JJ, Mohun TJ. Human breast duct anatomy, the 'sick lobe' hypothesis and intraductal approaches to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jun;97(3):285-91. doi: 10.1007/s10549-005-9122-7. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16791485.

Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 May 1;19(5):484-493. doi: 10.6004/jnccn.2021.0023. PMID: 34794122.

Gucalp A, Traina TA et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(1):37-48.

Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol*. 2011;29:4479–81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. "Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer". *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84,

Independent UK, Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380(9855): 1778–1786.

Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, Giuliano A, Haffty BG. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3600-6. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5838. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25135994; PMCID: PMC4220042.

Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, Wingo PA, Howe HL, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):3-27. doi: 10.1002/cncr.20288. PMID: 15221985.

Katz A, Smith BL, Golshan M, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2093–98. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10): 927–933.

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; 317(23): 2402–2416.

Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 609–618.

Kuhl CK. "Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images. *Radiology* 2009; 253: 281-283

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. WHO Classification of Tumours, Vol. 4, 4th edition. Geneva: IARC Press 2012.

Μορφοποιήθηκε: Αγγλικά (Ηνωμένων Πολιτειών)

Laurence DJ, Monaghan P, Gusterson BA. The development of the normal human breast. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1991;13:149-74. PMID: 1845333.

Lin H, Lin H, Liang H. [Diagnostic value of ultrasonography in combination with mammography for breast cancer within 2 cm: a meta-analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013 Nov;33(11):1699-703. Chinese. PMID: 24273283.

Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;22:97-101. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* 2016 Oct;212(4):660-669. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.06.010. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27649974.

Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32:1365-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]

Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5148-5154.

Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]

Martelli G, Miceli R, Costa A, et al. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. *Cancer.* 2008 Feb 1;112(3):481-8. doi: 10.1002/cncr.23213. PMID: 18098268.

McGale P, Taylor C, Correa C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9935): 2127–2135.

McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist* 2003; 8(4): 326–334.

Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Bregi E, Liberman L. “Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging”. *Breast J* 2005; 11(6): 382-390,

Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME et al. Outcomes for women with ductal carcinoma-in-situ and a positive sentinel node: a multiinstitutional audit. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(10): 2911–2917.

Mylin A. Torres, Kathleen C. Horst, and Gary M. Freedman *Journal of Clinical*

Oncology 2020 38:20, 2299-2309 [Postmastectomy and Regional Nodal Radiation for Breast Cancer](#)

Αλλαγή κωδικού πεδίου

National Comprehensive Cancer Network. Breast

Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

Αλλαγή κωδικού πεδίου

Niinikoski L, Hukkinen K, Leidenius, et al. Axillary nodal metastatic burden in patients with breast cancer with clinically positive axillary nodes. *Br J Surg*. 2020 Nov;107(12):1615-1624. doi: 10.1002/bjs.11653. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492194.

Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114(1): 3–10.

Ojeda-Fournier H, Comstock CE. MRI for breast cancer: Current indications. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Apr-Jun;19(2):161-9. doi: 10.4103/0971-3026.48431. PMID: 19881077; PMCID: PMC2765174.

Oliver JD, Boczar D, Huayllani MT, et al. Postmastectomy Radiation Therapy (PMRT) before and after 2-Stage Expander-Implant Breast Reconstruction: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 29;55(6):226. doi: 10.3390/medicina55060226. PMID: 31146506; PMCID: PMC6630203.

Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997

Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353:1641-1648, 1999

Overgaard M: Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 9:292-299, 1999

Patel M, Li C, Aronson JH, Howie CM, et al. The effect of post mastectomy radiation therapy on survival in breast cancer patients with N1mic disease. *Breast*. 2020 Jun;51:50-56. doi: 10.1016/j.breast.2020.02.009. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32213441; PMCID: PMC7375567.

Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol* 2007; 19(4): 614–622.

Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4): 317–327.

Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):317-27. doi: 10.1056/NEJMoa1415369. PMID: 26200978.

Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al: Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 373:317-327, 2015

Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 337: 956-962, 1997

Rastogi K, Sharma S, Gupta S, et al: Dosimetric comparison of IMRT versus 3DCRT for post-mastectomy chest wall irradiation. Radiat Oncol J 36:71-78, 2018

Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1771.

Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening in the European Union. <https://ecis.irc.ec.europa.eu> (25 March 2021, date last accessed)

Αλλαγή κωδικού πεδίου

Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. J Am Coll Surg 2000; 191:1.

Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. "A long term follow up study of survival in stage 1 (T1N0M0) and stage 2 (T1N1M0) breast carcinoma". J Clin Oncol 1989; 7: 355-368

Rutgers EJ, Donker M, Poncet C, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Blanken C, Orzalesi L, Klinkenbijn JH, van der Mijle HC, Veltkamp SC, van 't Riet M, Albrechts M, Marinelli A, Rijna H, Tobon Morales R, Snoj M, Bundred N, Chauvet MP, Merkus JW, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Peric A, Bogaerts J, van Tienhoven G. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023) [abstract]. Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr GS4-01.

Μορφοποιήθηκε: Αγγλικά (Ηνωμένων Πολιτειών)

Sakorafas GH, Safioleas M, Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century. Eur J Cancer Care (Engl)2010;Mar;19(2):145-66

Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010; 46(8): 1296–1316.

Screening for breast cancer: US Preventive Service Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009 Nov 17; 151(10):716-26, W-236

Senkus-Konefka E, Welnicka-Jaskiewicz M, Jaskiewicz J, Jassem J. Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(8): 671–682.

Simpson JF, Page DL. “ Prognostic value of histopathology in the breast”. *Semin Oncol* 1992; 19(3): 254-62,

Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al: Fractionation for whole breast irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:59-68, 2011

Sun YS, Zhao Z et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. . *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397

Swarnkar PK, Tayeh S, et al. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 26;13(7):1539. doi: 10.3390/cancers13071539. PMID: 33810544; PMCID: PMC8037051.

Tam MM, Wu SP, Perez C, et al: The effect of post-mastectomy radiation in women with one to three positive nodes enrolled on the control arm of BCIRG-005 at ten year follow-up. *Radiother Oncol* 123:10-14, 2017

Tanaka H, Ito M, Yamaguchi T, et al. High Tangent Radiation Therapy With Field-in-Field Technique for Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2017 Sep 20;11:1178223417731297. doi: 10.1177/1178223417731297. PMID: 28974918; PMCID: PMC5613839.

Van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1277–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): 1158–1170.

Van Werkhoven E, Hart G, van Tinteren H et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100(1):101–107.

Virnig BA, Tuttl TM, Shamliyan T, Kane RL. “Ductal carcinoma in situ of the breast :a systematic review of incidence, treatment and outcomes”. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(3): 170-178,

Vohra LM, Soomro R, Jabeen D, Ali N, Khan N. Utility of post mastectomy radiotherapy among patients with T1/ T2 N1 disease: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Apr 16;65:102295. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102295. PMID: 33948170; PMCID: PMC8079936.

Wang SL, Fang H, Song YW, et al: Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: A randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:352-360, 2019

Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006; 106:732.

Wei CH, Scott AM, Price AN, et al. Psychosocial and sexual well-being following nipple-sparing mastectomy and reconstruction. *The breast journal*. 2016; 22: 10-7.

West N, Blanchette C, Dressman H, Dressman H, Huang E, Ishida S, Spang R, Zuzan H, Olson JA Jr, Marks JR, Nevins JR. "Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles". *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 11462-11467,

Whelan TJ, Olivotto IA, Levine MN. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1878–1879.

Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al: Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373:307-316, 2015

Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340. PMID: 26200977; PMCID: PMC4556358.

Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, Caldas C, Pharoah PD. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011 May;37(5):411-7. doi: 10.1016/j.ejso.2011.02.001. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21371853.

World health organization guidelines for management of breast cancer

Zeidan YH, Habib JG, Ameye L, et al: Postmastectomy radiation therapy in women with T1-T2 tumors and 1 to 3 positive lymph nodes: Analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101:316-324, 2018

Zhang Y, Li J, Fan Y, et al. Risk factors for axillary lymph node metastases in clinical stage T1-2N0M0 breast cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e17481.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1.

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS) <u>a</u>	Ductal carcinoma in situ (DCIS)
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor \leq 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor \leq 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor $>$ 1 mm but \leq 5 mm in greatest dimension (round any measurement from $>$ 1.0-1.9 mm to 2 mm)
T1b	Tumor $>$ 5 mm but \leq 10 mm in greatest dimension

T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

- Lobular carcinoma in situ is a benign entity and is removed from TNM staging in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, eighth edition.

Πίνακας 2. American Joint Committee on Cancer Definition of Regional Lymph Nodes—Clinical (cN) and Pathological (pN)

cN _a	
cNX _b	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I and II axillary lymph node(s)

cN1mic	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN2a	Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I and II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I and II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
pNq	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)

pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel lymph nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary lymph nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I and II axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary lymph nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes