ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ - ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΣΙΑΜΠΛΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

"ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑΣ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΔΙΑ ΛΕΠΤΗΣ ΒΕΛΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΟΓΚΟΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ"

ΕΛΕΝΗ Α. ΛΥΚΑΚΗ
ΙΑΤΡΟΣ - ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΠΑΤΡΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2009

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)**

2. **ΤΖΩΡΑΚΟΕΛΕΥΘΕΡΑΚΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

3. **ΣΚΟΠΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **ΤΖΩΡΑΚΟΕΛΕΥΘΕΡΑΚΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

2. **ΣΚΟΠΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

3. **ΣΙΑΜΠΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

4. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

5. **ΚΑΛΟΦΩΝΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

6. **ΚΟΥΚΟΥΡΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

7. **ΚΩΣΤΑΡΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ**

"You can see a lot by just looking"

(Yogy Berra)

Η ικανότητα " **να βλέπουμε** " τον καρκίνο με τη Μαστογραφία έχει αποδειχθεί ότι σώζει ζωές.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σε αυτή την ιδιαίτερη στιγμή της σταδιοδρομίας μου θα ήθελα να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους που σταθήκαν αρωγοί μου στην προσπάθεια μου και αποτέλεσαν τους καθοδηγητές και τους συμβούλους μου, σε επιστημονικό και ηθικό επίπεδο, δίχως τη βοήθεια των οποίων τίποτε από όσα πραγματοποιήθηκαν δε θα ήταν εφικτό.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Ακτινολογίας κ. Ι. Δημόπουλο ο οποίος πίστεψε σε μένα και μου παρείχε κρίσιμες συμβουλές στην πορεία της εργασίας μου σε ένα τόσο σύνθετο και ευαίσθητο θέμα. Η εμπειρία του και οι εξειδικευμένες γνώσεις πάνω στην Μαστογραφία συνέβαλαν σημαντικά στην ολοκλήρωση της διατριβής μου. Ως επιβλέπων της διδακτορικής διατριβής μου, με καθοδήγησε, ήταν κοντά μου όταν το απαιτούσαν οι στιγμές και αποτέλεσε μια προσωπικότητα έμπνευσης και καθοδήγησης για μένα.

Οφείλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Ε. Τζωρακοελευθεράκη για την αμέριστη βοήθειά του και τη συμβολή του στην προσπάθεια εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Π.Γ.Ν.Π. Καθηγήτρια κ. Χ. Σκόπα για τις πολύτιμες και πρωτότυπες συμβουλές της και για τη δυνατότητα που μου έδωσε να χρησιμοποιήσω υλικό από το αρχείο του Εργαστηρίου της.

Επίσης ευχαριστώ το Διευθυντή του Εργαστηρίου Ακτινολογίας του Π.Γ.Ν.Π. Καθηγητή κ. Δ. Σιαμπλή για την αμέριστη υποστήριξη και ηθική συμπαράσταση καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ επίσης στην κα. Π. Ραβαζούλα, Αν. Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Π.Π.Γ.Ν.Π για την πολύτιμη συνεισφορά της όσον αφορά στην πραγματοποίηση και ανάλυση των εργαστηριακών πειραμάτων, χωρίς τη συμβολή των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η εκτέλεση της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης το φίλο Σπύρο Σκιαδόπουλο Διδάκτορα Ιατρικής Φυσικής και μεταδιδάκτορα ερευνητή του Τμήματος Ιατρικής για τη πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, και τη φίλη Άννα Καραχάλιου, υποψήφια διδάκτορα Ιατρικής Φυσικής, για την πολύτιμη βοήθεια στην ανάλυση των αποτελεσμάτων και την επιμέλεια του κειμένου.

Στο Θεόδωρο,
τη Μαριγιάννα, την Αναστασία και το Μαργαρίτη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ 5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 7
1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ-ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ 8
1.1 Εμβρυολογία- Ανάπτυξη 8
1.2. Ανατομία 9
1.2.1. Δομές του μαστού 9
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΑΣΤΟΣ 13
2.1. Κυκλικές μεταβολές 13
2.2. Γαλουχία 14
2.3. Αλλαγές ανάλογα της ηλικίας 14
3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΜΑΣΤΟΥ 16
4. ΟΓΚΟΜΟΡΦΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ 19
4.1. Γενικά 19
4.2. Ιστολογική ταξινόμηση 19
Α. Αλλοιώσεις του μείζονος πόρου 19
Β. Αλλοιώσεις των ελασσόνων και τελικών πόρων 21
Γ. Αλλοιώσεις των λοβίων 25
Δ. Αλλοιώσεις του ενδολοβιακού συνδετικού ιστού 27
Ε. Μη ταξινομημένες αλλοιώσεις 27
5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ 28
5.1. Φυσική Ιστορία και Επέκταση (Διασπορά) του Καρκίνου 28
5.2. Μικρομεταστατική νόσος του καρκίνου του μαστού 29
5.3. Επιδημιολογία 30
5.4. Παράγοντες κινδύνου 31
5.5. Σταδιοποίηση 34
6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ 36
6.1. Γενικά 36
6.2. Μέγεθος όγκου 37
6.3. Λεμφαδενικές μεταστάσεις 37
6.4. Βαθμός διαφοροποίησης του όγκου 39
6.5. Ιστολογικός τύπος 40
6.6. Δείκτες πολλαπλασιασμού 40
6.7. Κινητική κυττάρων 41
7. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ 43

7.1. Γενικά....43
7.2. Υποδοχείς στεροειδών....43
7.3. Ο υποδοχέας HER-2/neu (c-erbB2)....44
7.4. Καθεψίνη D....45
7.5. Πρωτείνη p53....46
8. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ....48
8.1. Βασικές αρχές της Μαστογραφίας....48
8.2. Προληπτική Μαστογραφία....51
8.3. Η Διαγνωστική μαστογραφία....56
8.4. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)....57
8.5. Υπέρηχοι μαστών....60
8.6. Μαγνητική Τομογραφία (MRI) Μαστών....62
9. ΒΙΟΨΙΑ ΟΓΚΟΜΟΡΦΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΜΑΣΤΟΥ....65
9.1. Βιοψία δια λεπτής βελόνας (FNA)....65
9.2. Βιοψία των μη ψηλαφητών ογκόμορφων αλλοιώσεων....69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ....73
Α. Αντικείμενο της παρούσης μελέτης....74
Β. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ....75
Β.1. ΥΛΙΚΟ....75
Β.2. ΜΕΘΟΔΟΙ....78
Β.2.1. Μαστογραφία και Διαγνωστική Μαστογραφία....78
Β.2.2. Βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA)....79
Β.2.3. Κατευθυνόμενη με Μαστογραφία βιοψία μη ψηλαφητών ογκόμορφων αλλοιώσεων79
Β.2.4. Ανοσοϊστοχημεία....79
Β.2.5. Στατιστική Ανάλυση....85
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ....86
Γ.1. Κατηγορία Α: ΑΤΟΝΕΣ ΣΚΙΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΣΑΦΗ Η ΕΝ ΜΕΡΕΙ ΑΣΑΦΗ ΟΡΙΑ....86
Γ.2. Κατηγορία Β: ΑΚΤΙΝΟΕΙΔΕΙΣ ΣΚΙΑΣΕΙΣ....87
Γ.3. Κατηγορία Γ: ΣΚΙΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ....88
Γ.4. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και ηλικίας ασθενών....91
Γ.5. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφών αλλοιώσεων και του μεγέθους του όγκου....92
Γ.6. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορωφν αλλοιώσεων και του βαθμού κακοηθείας του νεοπλάσματος (grade)....93
Γ.7. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφών αλλοιώσεων και των

λεμφαδενικών μεταστάσεων 95
Γ.8. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και Βιοψίας δια Λεπτής Βελόνης (FNA) 96
Γ.9. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 97
Γ.10. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης της πρωτείνης p53 98
Γ.11. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης του cerbB-2 99
Γ.12. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης της Καθεψίνης D 100
Γ.13. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης του ER και PR 101
Γ.14. Συσχέτιση μαστογραφικής απεικόνισης ογκόμορφων αλλοιώσεων Grade III με προγνωστικούς δείκτες 103
Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ 107
Ε. Συμπεράσματα 116
ΠΕΡΙΛΗΨΗ 118
ABSTRACT 120
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 122

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από πρόσφατες στατιστικές μελέτες γνωρίζουμε ότι ο καρκίνος του μαστού στις Η.Π.Α προσβάλλει μία στις οχτώ γυναίκες και στη Δυτική Ευρώπη μία στις 9 γυναίκες. Αν και γυναίκες σε ολόκληρο τον κόσμο εκτίθενται στον κίνδυνο να αναπτύξουν σε κάποια στιγμή της ζωής τους καρκίνο μαστού, δυστυχώς δεν γνωρίζουμε αρκετά ώστε να κάνουμε πρωτογενή πρόληψη. Εκατοντάδες ερευνητών σε ολόκληρο τον κόσμο μελετούν την αιτιολογία, την φυσική ιστορία και την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, δημιουργώντας την ανάγκη συνεχούς ενημέρωσης του κλινικού ιατρού που καλείται να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά το πολυδιάστατο πρόβλημα της κλινικής νόσου και τη σιωπηλή απειλή των παραγόντων κινδύνου του καρκίνου του μαστού.

Παρά το γεγονός ότι ο μαστός είναι ένα όργανο σε ορατή θέση του σώματος και εύκολα προσπελάσιμο σε οποιοδήποτε εξεταστή, κρύβει πολλές «διαγνωστικές παγίδες». Ο καρκίνος του μαστού στα αρχικά στάδια είναι παραπλανητικός και λανθάνοντας. Οι διαγνωστικές πλάνες είναι σύνηθες φαινόμενο και πολύ συχνά αλλάζουν μορφή. Η βεβαιότητα της σωστής διάγνωσης είναι αποτέλεσμα μιας σειράς εξετάσεων οι οποίες συμπληρώνουν η μία την άλλη, καθώς κάθε εξέταση είναι βασισμένη σε διαφορετική πηγή και μορφή πληροφόρησης. Έτσι η μαστογραφία πληροφορεί σχετικά με την ύπαρξη πυκνώσεων και σκιάσεων του μαστού, η υπερηχοτομογραφία ανακαλύπτει τις διαφορές στη σύσταση των ιστών ενώ η κυτταρολογία ενημερώνει για την φύση των κυττάρων. Με την ταυτόχρονη όμως εκτέλεση όλων των σχετικών εξετάσεων και την σύνθεση των δεδομένων, προκύπτει η αναγκαία πληροφορία από διαφορετικά σημεία, ελαχιστοποιείται η πιθανότητα λάθους, εξασφαλίζεται η σωστή διάγνωση και εξατομικεύεται η θεραπεία.

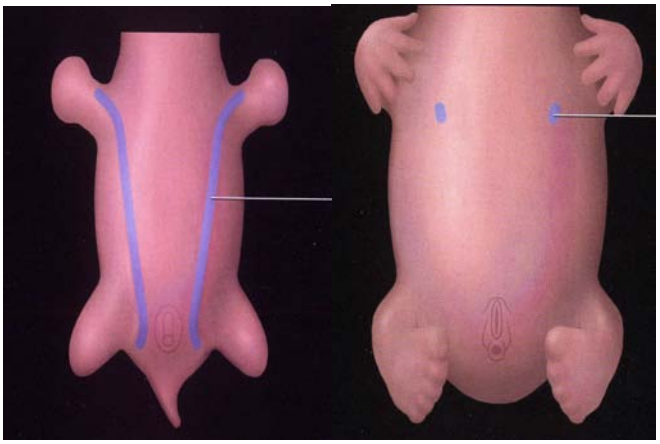
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ- ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ- ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ (Kopans 1989)

Η γνώση της ανατομίας, της ιστολογίας και της παθοφυσιολογίας της δομής τον μαστού, είναι χρήσιμη για δύο λόγούς: α) για να κατανοήσουμε τις παθολογικές επεξεργασίες του και β) για να μπορούμε να ερμηνεύσουμε την απεικόνιση του μαστού.

1.1 Εμβρυολογία- Ανάπτυξη

Οι μαστοί είναι αδένες που προέρχονται από το εξώδερμα. Αυτοί αναπτύσονται από τις μαστικές ακρολοφίες οι οποίες εμφανίζονται κατά την 5η εβδομάδα κυήσεως (γαλακτοφόρος γραμμή η οποία εκτείνεται από την μασχαλιαία μέχρι την βουβωνική χώρα). Το άνω τριτημόριο παραμένει και από την μαστική ακρολοφία σχηματίζεται ο μαστός ενώ το υπόλοιπο ατροφεί και εξαφανίζεται (Εικ. 1.1).



Εικόνα 1.1. (α) Γαλακτοφόρος γραμμή, (β) μαστική ακρολοφία

Η ανεπαρκής παλινδρόμηση της μαστικής ακρολοφίας έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη μαστού κατά μήκος της γαλακτοφόρου γραμμής (έκτοποι μαστοί).

Κατά την διάρκεια 1^{ου} & 3^{ου} μήνα κυήσεως το αρχέγονο εξώδερμα αρχίζει να παράγει χορδές και επιθηλιακά κύτταρα που εισέρχονται κάτω από το δέρμα (στο ιδίως χόριο).

Στο τέλος της κυήσεως το έμβρυο έχει δίκτυο από διακλαδιζόμενους γαλακτοφόρους πόρους (δίσκος οπίσθιο-θηλαία), ενώ τα λόβια εμφανίζονται πριν την εφηβεία. Έκκριση από την θηλή του εμβρύου μπορεί να συμβεί μετά την επίδραση των ορμονών της μητέρας.

Πριν την αρχή τον ορμονικού περιοδικού κύκλου η μαστική ακρολοφία αυξάνεται και αρχίζει να ψηλαφάτε σαν δίσκος κάτω από την θηλή. Αυτή η αύξηση μπορεί να αρχίσει ασύμμετρα γεγονός το οποίο οφείλεται στις ορμονικές διακυμάνσεις και την ευαισθησία του τελικού οργάνου. Η εμφάνιση ενός ασύμμετρου ογκιδίου οπισθοθηλαία πριν την εφηβεία δεν θα πρέπει να ανησυχεί. Αυτή η ασύμμετρη αύξηση αυτοπεριορίζεται και η ανάπτυξη του μαστού εξισώνεται. Δεν θα πρέπει να γίνεται βιοψία διότι η αφαίρεση τμήματος της μαστικής ακρολοφίας θα έχει σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη ανάπτυξη τον

μαστού. Μερικές φορές γυναικομαστία συμβαίνει στην ανδρική εφηβεία και συχνά είναι ασύμμετρη.

Η ανάπτυξη του μαστού γίνεται με αύξηση του όγκου του υποδορίου λίπους, του συνδετικού ιστού, των γαλακτοφόρων πόρων, και εμβάθυνση αυτών στο υποδόριο λίπος, η οποία συνοδεύεται με την ανάπτυξη των τελικών λοβιδίων (κυψελίδων).

Η ωρίμανση (η τέλεια ανάπτυξη) τον μαστού μπορεί να διαρκέσει πολλά χρόνια μέχρι και πριν την 3^{η} δεκαετία της ζωής. Ο ώριμος μαστός είναι λιγότερο ευαίσθητος στην καρκινική επίδραση, για αυτό ο κίνδυνος για τον καρκίνο μαστού ελαττώνεται στις γυναίκες που έχουν τέλειομηνη εγκυμοσύνη στην ηλικία των 18 χρόνων.

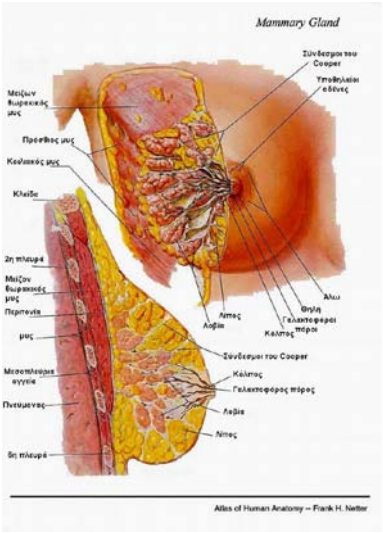
1.2. Ανατομία

1.2.1. Δομές του μαστού

Ο μαστός της γυναίκας βρίσκεται στην υποδόρια περιτονία της πρόσθιας επιφάνειας του θώρακος μεταξύ της στερνικής και της πρόσθιας μασχαλιαίας γραμμής και εκτείνεται από τη 2^{η} ή 3^{η} μέχρι την 6^{η} ή 7^{η} πλευρά . Εμφανίζει δύο επιφάνειες: την πρόσθια και οπίσθια και την περιφερική . Η πρόσθια επιφάνεια καλύπτεται από δέρμα και εμφανίζει τη θηλή και την άλω . Η κορυφή της θηλής παρουσιάζει ρωγμές στις οποίες βρίσκονται 15-20 στόμια που αποτελούν τις εκβολές των αντίστοιχων γαλακτοφόρων πόρων . Η γύρω από την θηλή καστανέρυθρη περιοχή του δέρματος αποτελεί την άλω και παρουσιάζει 10-15 υποστρόγγυλα υποδόρια φυμάτια (φυμάτια του Montgomery) είναι οι σμηγματογόνοι αδένες της θηλαίας άλω. Η οπίσθια επιφάνεια εφάπτεται στην περιτονία τον μείζονος θωρακικού μυός .

Η δομή του μαστού σχηματίζεται από τον ινώδη ιστό το οποίο περιβάλλει και διαπερνά αυτό. Ο μαστός περιβάλλεται από περιτονία, η οποία προέρχεται από την υποδόροια περιτονία Αυτή χωρίζεται στην εν τω βάθη και στην επιπολής περιτονία η οποία περικλείει το στρώμα, το επιθήλιο και το αδενικό στοιχείο τον μαστού.

Ένα διασταυρούμενο δίκτυο από στηρικτικές ινώδεις δομές οι οποίες πορεύονται μεταξύ της εν τω βάθει και επιπολής περιτονίας διαμερισματοποιούν τις δομές του μαστού. Αυτοί οι "σύνδεσμοι" οι οποίοι έχουν περιγραφή από τον Cooper το 1880, σχηματίζουν επικαλυπτόμενες δομές, οι οποίες είναι ανώμαλες στο σχήμα και κάνουν δύσκολη την ανάλυση της εικόνας του μαστού (Εικ. 1.2.).



Εικ. 1.2.: Ανατομία του μαστού

Αυτοί οι σύνδεσμοι εισέρχονται στο δέρμα διαμέσου των δεσμίδων του συνδετικού ιστού και ενώνονται με το χόριο του υποδορίου συνδετικού ιστού και σχηματίζουν μια συνεκτική δομή που ανθίσταται στο χειρουργικό διαχωρισμό των ιστών κατά επίπεδα και οι χειρούργοι θα πρέπει να χρησιμοποιούν διάφορες τεχνικές για τον διαχωρισμό τους όταν χειρουργούν τον μαστό.

Το μαζικό παρέγχυμα περιβάλλεται από στιβάδα υποδορίου λίπους το οποίο ποικίλλει σε πάχος. Αυτή η στιβάδα του λίπους εισέρχεται στο μαζικό παρέγχυμα διαμέσου των προσφύσεων του δέρματος και έτσι μπορεί να βρεθεί επιθήλιο των πόρων άμεσα στο βάθος της επιδερμίδας. Αυτή η επέκταση κάνει δυνατή την εκτέλεση της υποδόριας μαστεκτομής, οι επιθηλιακοί όμως ιστοί που παραμένουν κάνουν την μέθοδο αυτή ελλιπή για την πλήρη εξαίρεση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού.

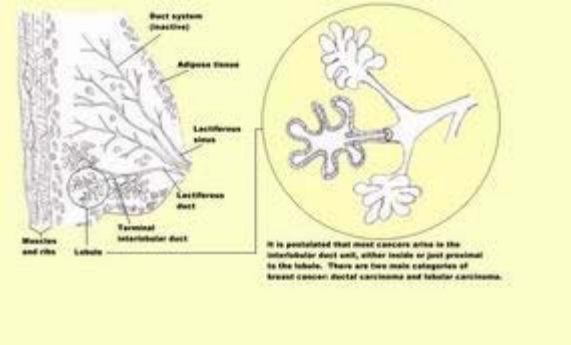
Η εν τω βάθει περιτονία χωρίζεται από τον μείζονα θωρακικό μύ από μία στιβάδα λίπους η οποία ποικίλει σε πάχος και σχηματίζει τον οπίσθιο μαστικό χώρο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, ο μαστός να έχει ένα βαθμό κινητικότητας στο θωρακικό τοίχωμα. Δυστυχώς ο οπίσθιο μαστικός χώρος και η περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός δεν χωρίζουν εντελώς.. Προεκβολές της εν τω βάθει περιτονίας περνούν τον οπίσθιο μαστικό χώρο στον μείζονα θωρακικό μύ και τα καρκινικά κύτταρα μπορεί διαμέσου των αγγείων και λεμφαγγείων να διηθούν το θωρακικό τοίχωμα. Αυτή ήταν και η αιτία λόγω ελλείψεως της τέλειας απομόνωσης τον μαστού *από* τον μείζονα θωρακικό μύ, που οδήγησε στην χειρουργική αντιμετώπιση που βασίζεται στην ριζική μαστεκτομή.

Η θηλή και η περιθηλαία άλω περιέχει στυτικούς λείους μύες καθώς και σμηγματογόνους αδένες. Επίσης στην περιθηλαία περιοχή υπάρχουν θύλακες τριχών, όπου σε σπάνιες περιπτώσεις οι αδένες ή οι θύλακες των τριχών περιέχουν αποτιτανώσεις οι οποίες δημιουργούν διαγνωστικό πρόβλημα στην μαστογραφία.

Οκτώ ή περισσότεροι γαλακτοφόροι πόροι έχουν την αρχή τους από την κορυφή της θηλής. Κάθε μείζων γαλακτοφόρος πόρος εκτείνεται στο μαστό σχηματίζοντας διακλαδώσεις από μικρότερους πόρους. Η έκταση που παροχετεύει κάθε πόρος θεωρείται ένας λοβός ή τμήμα του μαστού. Οι λοβοί

δεν αναγνωρίζονται σαν ιστολογικές χωριστές οντότητες, από την στιγμή που δεν υπάρχουν όρια που θα τις χωρίζουν μεταξύ τους. Οι κλάδοι που δίνει ένας πόρος μπορεί να εκτείνονται σε διάφορες κατευθύνσεις (εικ.1) και να επικαλύπτουν κλάδους από άλλον τμηματικό πόρο, αλλά ποτέ κλάδοι από ένα τμηματικό πόρο δεν επικοινωνούν με άλλους κλάδους άλλων πόρων.

Όπισθεν της θηλής ένα τμήμα τον κύριου πόρου το οποίο είναι διατεταμένο είναι γνωστό ως λήκυθος ή γαλακτοφόρος κόλπος. Πέρα αυτού του σημείου ο πόρος αρχίζει να δίνει κλάδούς σε μικρότερα τμήματα ποικίλου μήκους. Περαιτέρω κλάδοι μικρότεροι δημιουργούν την απομακρυσμένη περιοχή των κλάδων στα τελικά τους άκρα που σχηματίζουν τα μικροσκοπικά τελικά λόβια. Αυτές βασικά οι εκκριτικές μονάδες σχηματίζουν τις αδενικές κυψελίδες (Εικ.1.3.).



Εικ. 1.3. Ονοματολογία των κύριων ανατομικών στοιχείων του μαστού

Οι πόροι καλύπτονται από δύο τύπους κυττάρων. Ο ένας τύπος είναι τα κύτταρα της έσω επιθηλιακής στιβάδας, η οποία καλύπτεται από μία πιο λεπτή διακοπτόμενη στιβάδα από μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Αυτά τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα παίζουν πιθανώς κάποιο ρόλο στην έκκριση τον γάλακτος κατά την γαλουχία. Η παρουσία και των δύο ειδών κυττάρων σε μια αλλοίωση αυξάνουν την πιθανότητα της καλοήθειας.

Ο τελικός κλάδος από τον τμηματικό πόρο καλείται έξωλοβιακός τελικός πόρος. Αυτός συνεχίζει στους τυφλούς λεπτούς τελικούς πόρους το "λοβίδιο" που μοιάζει με δάκτυλα μέσα στα κύτταρα του λοβίου, παράγοντας 10- 100 κυψελίδες. Ιστολογικά υπάρχει όριο μεταξύ του έξω λοβιακού πόρου και της Τελική Πορολοβιακής μονάδα (TDLU) του λοβίου (Wellings 1973). Υπάρχει η θεωρία ότι οι περισσότεροι καρκίνοι ξεκινούν από τον εξωλοβιακούς τελικούς πόρους πόρο (Εικ.1.3.), ακριβώς εγγύς του λοβίου . Αυτό που είναι σημαντικό, είναι ότι στην θέση αυτήν χαλαρός συνδετικός ιστός καλύπτει τους έξωλοβιακούς τελικούς πόρους. Τα κύτταρα στους ένδολοβιακούς τελικούς πόρους διαφέρουν ιστολογικά από τα κύτταρα του έξω λοβιακού τελικού πόρού και αυτά διακρίνονται μικροσκοπικά. Το λόβιο διακρίνεται καθαρά από τους μεγάλους πόρους, από το στρώμα που το περιβάλλει. Το στρώμα, η μεσοκυττάριος ουσία, μπορεί να προέρχεται από το ιδίως χόριο, περιέχει πολύ λεπτές ίνες κολλαγόνου και δικτυωτό ιστό και είναι περισσότερο κυψελοειδής και ανάγγειος. Το λόβιο δεν μοιάζει με τους μεγάλους πόρους και δεν περιέχει ελαστικό ιστό. Αν και οι

περισσότεροι καρκίνοι τον μαστού είναι επιθηλιακής αρχής μπορεί και τα μη επιθηλιακά στοιχεία του στρώματος να παίζουν κάποιο ρόλο. Πιστεύεται ότι υπάρχει αλληλοεπίδραση μεταξύ στρώματος και επιθηλίου μεταφέροντας πληροφορίες οι οποίες προάγουν το κύτταρο για την δημιουργίας της κακοήθειας.

Αιμάτωση

Ο μαστός αιματώνεται από κλάδους της μασχαλιαίας αρτηρίας, των μεσοπλευρίων και από κλάδους της έσω μαστικής. Οι αρτηρίες δεν σκιαγραφούνται στη μαστογραφία, εκτός εάν υπάρχει εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στα τοιχώματα τους.

Οι φλέβες σχηματίζουν ένα αναστομωτικό κύκλο γύρω από την βάση της θηλής, μεταφέρουν το αίμα από την περιφέρεια του μαστού και απολήγουν στη μασχαλιαία και έσω μαστική φλέβα. Οι φλέβες σκιαγραφούνται σαφώς στη μαστογραφία, ιδιαίτερα όταν περιβάλλονται από λιπώδη ιστό. Στις κακοήθεις εξεργασίες και στις φλεγμονώδεις καταστάσεις παρατηρείται αυξημένη αγγειοβρίθεια.

Τα λεμφικά αγγεία και νεύρα δεν παίζουν σπουδαίο ρόλο στη μαστογραφία (Αποστολάκης 1950).

Νεύρωση

Γίνεται από το πρόσθιο και πλάγιο κλάδο των θωρακικών μεσοπλευρίων νεύρων με μερική νεύρωση από το αυχενικό πλέγμα για τον άνω μαστό.

Συχνά ο πόνος που προκαλείται από την πλευρίτιδα αντανακλά από τον μαστό και προέρχεται από το θωρακικό τοίχωμα.

Λεμφαγγεία

Υπάρχουν πολλές μελέτες για τα λεμφαγγεία. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των επιφανειακών δερματικών λεμφαγγείων και του εν τω βάθει συστήματος που κατανέμεται διαμέσου του μαστικού παρεγχύματος.

Τα δερματικά λεμφαγγεία έχουν ροή προς το περιθηλαίο πλέγμα και αυτό προς τα μασχαλιαία λεμφαγγεία.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μερικά λεμφαγγεία παροχετεύουν στους ενδομαστικούς λεμφαδένες. Η κύρια παροχέτευση της λέμφου από όλα τα τμήματα του μαστού και του έσω τμήματος, είναι η μασχαλιαία κοιλότητα.

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΑΣΤΟΣ: Κυκλικές μεταβολές, Γαλουχία, Αλλαγές ανάλογα με την ηλικία

Υπάρχει σύγχυση ως προς ορισμού ΄΄Φυσιολογικός΄΄ Μαστός. Μελέτες σε νεκροψίες έχουν δείξει ότι οι περισσότερες γυναίκες (50%) έχουν αλλαγές οι οποίες είναι περισσότερο παθολογοανατομικές και χαρακτηρίζονται σαν ΄΄Ινοκυστική νόσος΄΄(Davis 1964). Παρόμοιες αλλαγές έχουν σημειωθεί στην πλαστική σμίκρυνσης μαστού ή στις υποδόριες μαστεκτομές που γίνονται σε γυναίκες για θέματα υγείας. Έτσι συζητείται για τον χωρισμό σε παρεγχυματικούς τύπους. Είναι ένας ικανοποιητικός ορισμός για τον φυσιολογικό μαστό ανάλογα με απεικονιστικά κριτήρια, ο οποίος είναι όμως ελλιπής. Υπάρχει ένα φάσμα αλλαγών που μπορούν να συμβούν στο μαστό, χωρίς να υπάρχει οριοθέτηση μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού. Ο μαστός είναι ένα λειτουργικό δυναμικό όργανο, αν και αυτό δεν φαίνεται στο επίπεδο της απεικόνισης. Ιστολογικές αλλαγές σε μικρό χρονικό διάστημα όπως ο καταμήνιος κύκλος, και οι αλλαγές με το πέρασμα της ηλικίας βασίζονται σε « φυσιολογικούς ιστούς».

2.1. Κυκλικές μεταβολές

Κατά την διάρκεια της παραγωγικής φάσεως του καταμήνιου κύκλου ($3^{η}$-$7^{η}$ ημέρα) υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μιτώσεων στα κυψελιδικά κύτταρα του λοβίου. Δεν υπάρχει έκκριση, τα λόβια φαίνονται περισσότερο πυκνά `cellular mantle'. Κατά την $8^{η}$ -$14^{η}$ ημέρα (φάση ωορυξίας) δύο διαφορετικά κυψελιδικά κύτταρα εμφανίζονται και παράγεται περισσότερο κολλαγόνο ενώ η μιττωτική δραστηριότητα ελαττώνεται . Στην ωχρινική φάση που συμβαίνει μεταξύ $15^{ης}$ -$20^{ης}$ ημέρας εμφανίζονται 3 διαφορετικοί τύποι κυττάρων. Ο σχηματισμός των κενοτοπίων στα κύτταρα αυτά μπορεί να είναι ορατός και να βλέπουμε έκκριση στους πόρους (Vogel 1981).

Τα ανωτέρω συνδυάζονται με την "εξαφάνιση" του στρώματος εντός των λοβίων η οποία ακολουθείται από έκκριση στους πόρους κατά την διάρκεια της "εκκριτικής φάσεως". Οι ιστοί μέσα στα λόβια αρχίζουν να γίνονται οιδηματώδεις και υπάρχει αύξηση της αγγειακής παροχής η οποία αποτελεί και την *αιτία* που οι γυναίκες νοιώθουν άσχημα πριν την Εμμηνο Ρύση (Ε.Ρ.)

Ο καινούργιος κύκλος αρχίζει μετά την εκκριτική φάση στο τέλος της Ε.Ρ την $28^{η}$ + 2ημέρες.

Αυτές οι μικροσκοπικές αλλαγές δεν έχουν αποδειχθεί μακροσκοπικά στο επίπεδο της απεικόνισης. Οι περισσότεροι προτείνουν να γίνεται η Μαστογραφία πριν την ωορρηξία κυρίως για να αποφεύγουμε την δυσφορία από την πίεση του οιδηματώδους μαστού πριν την προεμμηνορυσιακή φάση.

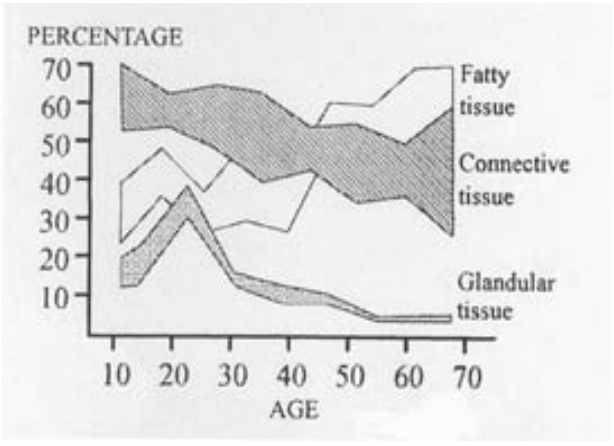
2.2. Γαλουχία

Η εγκυμοσύνη έχει αληθή επίδραση στο μαστό. Τα επιθηλιακά κύτταρα αρχίζουν να αλλάζουν από το 1° 3μηνο της εγκυμοσύνης. Κατά την διάρκεια του 2°υ 3μήνου τα λόβια αυξάνονται σε μέγεθος και υπάρχει γενικά πολλαπλασιασμός των τελικών λοβιδιακών κυψελίδων. Συνεχίζουν να αυξάνονται σε μέγεθος τα λόβια στο 3° 3μηνο το οποίο οδηγεί στην εναπόθεση συνδετικού ιστού ενδολοβιακά και έξωλοβιακά ενώ πριν ο θηλασμός να τελειοποιηθεί λεπτοί ινώδεις σύνδεσμοι χωρίζουν τα διογκωμένα λόβια. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα επιμηκύνονται. Υπάρχουν συσταλτά κύτταρα στο μαστό που βοηθούν πολύ την έκκριση του γάλακτος. Όταν η γαλουχία αρχίσει οι λιπώδεις γλομπουλίνες εκκρίνονται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Αυτές οι γλομπουλίνες έχουν μελετηθεί για τα αντιγονικά συνθετικά και μπορεί να παριστούν καρκινικούς δείκτες σε γυναίκες χωρίς θηλασμό.

Όταν ο θηλασμός σταματήσει ο μαστός επανέρχεται στο φυσιολογικά, αν και τα μεγάλα λόβια παραμένουν.

2.3. Αλλαγές ανάλογα της ηλικίας

Οι παθολογοανατόμοι φαίνεται να συμφωνούν γενικά με τις αλλαγές παλινδρομήσεως πού συμβαίνουν στο μαστό των γυναικών με την πάροδο της ηλικίας. Μια μεγάλη χρονική περίοδος που όπως φαίνεται δεν σχετίζονται με την ωοθηκική δραστηριότητα , συμβαίνουν ατροφικές αλλαγές, αλλά αυτές οι αλλαγές δεν γίνονται σε ολόκληρο τον μαστό. Τα κυψελιδικά κύτταρα στο λόβιο ελαττώνονται και τα λόβια *από* μόνα τους συρρικνώνονται σε μέγεθος. Ο συνδετικός ιστός στα λόβια αρχίζει να γίνεται περισσότερο πυκνός. Μικρές κύστεις μπορεί να σχηματισθούν στις κολαψαρισμένες κυψελίδες, αλλά τελικά γίνονται ινώδεις και εξαφανίζονται. Το επιθήλιο των πόρων επίσης ατροφεί και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην εξαφάνιση μερικών πόρων.



Εικ 2.1. Ελάττωση % των δομών του μαζικού αδένα σε σχέση με την ηλικία

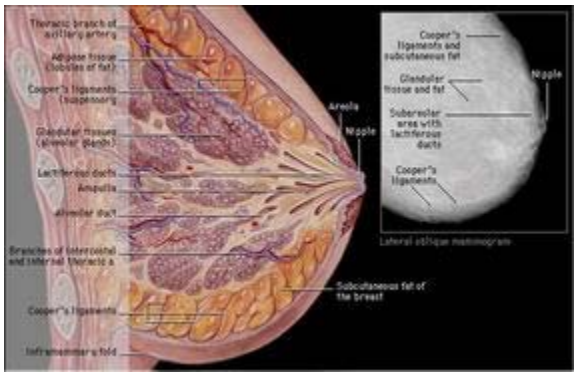
Υποθετικά, η παλινδρόμηση φαίνεται περισσότερο να συνδυάζεται με ορμονική αλληλεπίδραση

κατά το χρόνο της εμμηνοπαύσεως.

Μια πρόσφατη μελέτη από τον (Huston 1985) προτείνει ότι η παλινδρόμηση αρχίζει πρώιμα, πιο νωρίς από την γενικευμένη απάντηση της περιεμμηνοπαυσιακης περιόδου. Βασικά όλες αυτές οι μελέτες, καταλήγουν ότι η παλινδρόμηση αρχίζει πολύ νωρίς κατά την 3η 10ετεία. Σε μια μικρή μελέτη των μαστογραφικών τύπων κατά Wolfe (Wolfe 1976) παρατηρείται ότι συμβαίνει εναπόθεση λίπους στο μαστό στην περίοδο της εμμηνόπαυσης. Αυτό δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο η παρατηρούμενη αλλαγή ήταν τεχνικό λάθος ή κατά πόσο ορατές ακτινολογικές αλλαγές μπορούν να συμβούν.

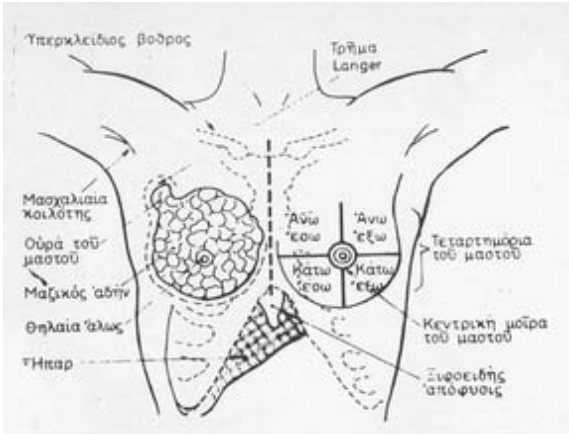
3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο φυσιολογικός μαστός στη μαστογραφία εικονιζόμενος δίδει ημισφαιρικό σχήμα. Μέσα στο σχήμα αυτό διακρίνεται μια πυκνή τριγωνική σκίαση που αντιστοιχεί στον αδενικό ιστό (γαλακτοφόροι πόροι με τις διακλαδώσεις τους, λοβίδια, κυψελίδες κ.τ.λ.) καθώς επίσης και στο υπόστρωμα (ινώδης συνδετικός ιστός) (Bilbao 1968). Η σκίαση αυτή που το μέγεθος της ποικίλει ανάλογα με τον τύπο τον μαστού, όπως θα αναφέρουμε παρακάτω δεν καταλαμβάνει ολόκληρο το μαστό αλλά την περιοχή πίσω από την θηλή με επέκταση προς τα έξω ημιμόρια και προς την μασχάλη. Χωρίζεται δε από το δέρμα με μια ακτινοδιάφανη ζώνη που αντιστοιχεί στον περιβάλλοντα κυτταρολιπώδη ιστό (Εικ.3.1,).



Εικ.3.1. Μαστογραφική απεικόνιση ανατομικών δομών

Για την καλύτερη μελέτη του μαστού και για να προσδιορίζεται επακριβώς η περιοχή της βλάβης ο μαστός διαιρείται σε 4 τεταρτημόρια δια δύο νοητών επιπέδων που διέρχονται δια της θηλής και είναι κάθετα μεταξύ τους. Το οριζόντιο επίπεδο που διαιρεί το μαστό σε άνω και κάτω ημιμόριο και το κάθετο επίπεδο που διαιρεί το μαστό σε έξω και έσω ημιμόριο. Έτσι διακρίνονται 4 τεταρτημόρια άνω-έσω, άνω-έξω, κάτω-έσω, κάτω-έξω (εικ.4).



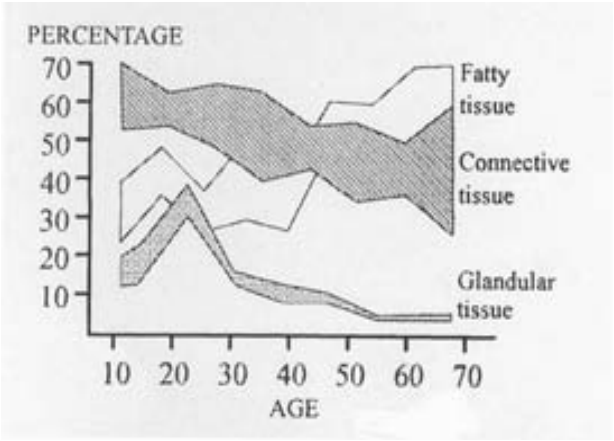
Εικ. 3.2. Τεταρτημόρια του μαστού

Η διαίρεση αυτή του μαστού έχει ιδιαίτερη σημασία στις περιπτώσεις όπού η βλάβη

απεικονίζεται στη μαστογραφία αλλά δεν ψηλαφάτε κλινικά. Κατ' αυτό τον τρόπο προσδιορίζεται το τεταρτημόριο μέσα στο οποίο υπάρχει η βλάβη και έτσι δενκολύνεται το έργο τον κλινικού γιατρού (αφαίρεση βλάβης, βιοψία, παρακέντηση κ.τ.λ.).

Για την μαστογραφική μελέτη του μαστού χρησιμοποιούνται τρεις προβολές: α) κεφαλοουραία, β) πλάγια και γ) λοξή ή μασχαλιαία.

Η ακτινολογική εικόνα του μαστού στη μαστογραφία ποικίλει με την ηλικία, τη φάση του κύκλου της εμμήνου ρύσεως ,την εγκυμοσύνη, την γαλουχία κ.α. (Witten ant Thuber 1964, Willemin 1972, Lamarque 1984). Η ακτινολογική εικόνα του μαστού εξαρτάται από την ποσοτική και ποιοτική σχέση μεταξύ των διαφόρων ιστικών στοιχείων (Εικ.3.3).



Εικ. 3.3: Ελάττωση % των δομών του μαζικού αδένα σε σχέση με την ηλικία

Τα βασικά δομικά στοιχεία του μαστού είναι ο ινώδης και ο αδενικός ιστός κατά πρώτο λόγω και ο λιπώδης ιστός κατά δεύτερο. Ο αδενικός και ο ινώδης ιστός είναι ακτινοσκιερός, ενώ ο λιπώδης είναι διαυγής και λιγότερο ακτινοσκιερός (Lamarque1984).

Στην μαστογραφία υπάρχει πράγματι μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών εικόνων, η οποία θα πρέπει να συσχετίζεται με την κλινική εικόνα. Η ποικιλία αυτή οφείλεται βασικά στη διάφορη περιεκτικότητα των μαστών σε ινώδη, αδενικό και λιπώδη ιστό. Από την εφηβεία μέχρι την κλιμακτηριακή περίοδο παρατηρείται διάφορος βαθμός αναπτύξεως των δομικών στοιχείων που καθορίζουν την ακτινολογική εικόνα.

Ο Wolfe (1976) ξεχωρίζει διάφορους τύπους φυσιολογικών μαστών ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας:

1. Μαστός νεανικής ηλικίας: Ο νεανικός μαστός λόγω του πυκνού αδενικού ιστού και της άφθονου αναπτύξεως ινώδούς συνδετικού ιστού εμφανίζει μια διάχυτη ομοιογενή σκίαση που καταλαμβάνει σχεδόν ολόκληρο το μαστό. Για το λόγο αυτό οι μαστοί δεν προσφέρονται για μαστογραφία (Εικ.3.4. (α)) .

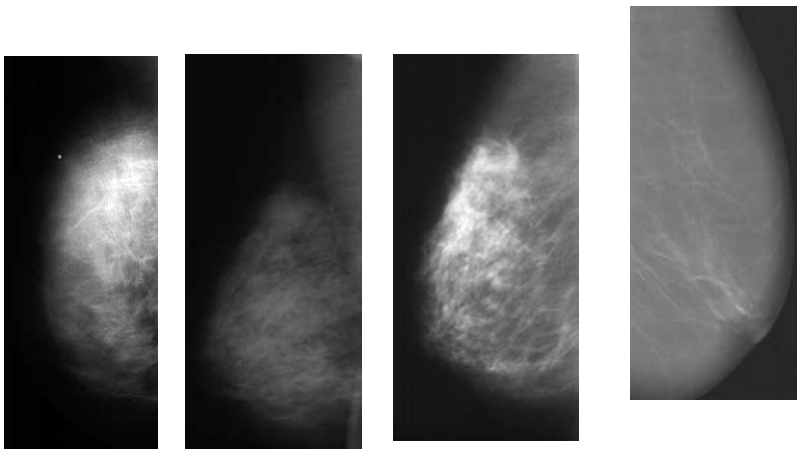
2. Μαστός ενήλικης γυναίκας: Όσο προχωρεί η ηλικία παρατηρείται μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους μεταξύ των πόρων και των κυψελίδων έτσι ώστε στη μαστογραφία ο μαστός παρουσιάζει σκιερές

ραβδώσεις που οφείλονται στους γαλακτοφόρους πόρούς που περιβάλλονται από λιπώδη ιστό (Εικ.3.4. (β))

3. Μαστός εγκύού γυναίκας: Κατά την εγκυμοσύνη ο μαστός διογκούται λόγω αναπτύξεως αδενικού ιστού. Οι πόροι πολλαπλασιάζονται και διευρύνονται. Στην μαστογραφία απεικονίζονται διατεταμένοι.

4. Μαστός κατά την κλιμακτήριο περίοδο: Κατά την περίοδο αυτή ο αδενικός ιστός αρχίζει να υποστρέφεται και τη θέση του καταλαμβάνει ο χαλαρός κυτταρολιπώδης ιστός. Έτσι παρατηρείται μεγαλύτερη διαυγαστική περιοχή που αντιστοιχεί στον ακτινοδιαφανή λιπώδη ιστό και μικρότερη σκιερά περιοχή που αντιστοιχεί στον αδενικό ιστό (Εικ.3.4. (γ)).

5. Μαστός γεροντικής ηλικίας: Ο αδενικός ιστός στην $7^{η}$ και $8^{η}$ δεκαετία, υποστρέφεται σχεδόν εξ ολοκλήρού. Επομένως σκίαση που να αντιστοιχεί στον αδενικό ιστό δεν παρατηρείται. Αντίθετα ολόκληρος ο μαστός παρουσιάζει διαύγαση λόγω λιπώδούς εκφυλίσεως. Οι κλάδοι των αρτηριών που όπως είναι γνωστό δεν απεικονίζονται στη μαστογραφία εδώ μπορεί να σκιαγραφηθούν εφόσον άλατα ασβεστίού εναποτεθούν στα τοιχώματά τους. Σπάνια ο μαστός εμφανίζει «θαμπή όψη» σχεδόν ομοιογενή πού οφείλεται στην προοδευτική εναπόθεση λίπους σε συνδυασμό με την ατροφία του συνδετικού ιστού (Εικ.3.4. (δ)).



(α) (β) (γ) (δ)

Εικ.3.4. Κατηγορίες μαστογραφικού παρεγχύματος

4. ΟΓΚΟΜΟΡΦΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

4.1. Γενικά

Ογκόμορφη αλλοίωση του μαστού, είναι η κλινικά ψηλαφητή μάζα ή η μη ψηλαφητή που απεικονίζεται και στις δύο μαστογραφικές λήψεις (κεφαλουραία , λοξή).

Πολλές είναι οι γυναίκες που έχουν συμπτώματα από τον μαστό, λίγες έχουν όμως κακοήθεια. Τα κύρια συμπτώματα είναι:

- Παρουσία ογκομορφής αλλοίωσης του μαστού (ογκίδιο ή μάζα)
- Έκκριμα της θηλής
- Πόνος

Το 95% αυτών των αλλοιώσεων θα είναι ένα από τα παρακάτω:

- Καρκίνος του μαστού
- Διάφορες μορφές ινοκυστικής νόσου (ΙΝΚΝ)
- Ινοαδένωμα

Πιο σπάνια μπορούν να παρουσιαστούν σαν ογκόμορφες αλλοιώσεις οι:

- Λιπώδης νέκρωση (τραυματική νέκρωση)
- Κύστεις (γαλακτοκήλη)
- Άλλοι όγκοι (σάρκωμα, θήλωμα)
- Διόγκωση θωρακικού τοιχώματος
- Απόστημα
- Γυναικομαστία

4.2. Ιστολογική ταξινόμηση

Οι πιο συχνές καλοήθεις και κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις στο σύστημα των πόρων είναι:

Α. Αλλοιώσεις του μείζονος γαλακτοφόρου πόρου

Β. Αλλοιώσεις των ελασσόνων και τελικών πόρων

Γ. Αλλοιώσεις των λοβίων

Δ. Αλλοιώσεις του ενδολοβιακού συνδετικού ιστού

Α. Αλλοιώσεις του μείζονος πόρου

Εκτασία πόρου

Μια ειδική διάσταση του συστήματος των μειζόνων πόρων, μπορούμε να την δούμε

στην μαστογραφία και στους υπέρηχους, υπό μορφή σωληνοειδών δομών οπισθοθηλαία. Επίσης τη διάσταση του πόρου μπορεί να την δούμε και πιο περιφερικά στο μαστό. Περιπορική φλεγμονή έχει σαν αποτέλεσμα την διάταση του πόρου και την διάχυση του υλικού στο γύρω στρώμα προκαλώντας λέπτυνση του τοιχώματος του πόρου και διάταση.

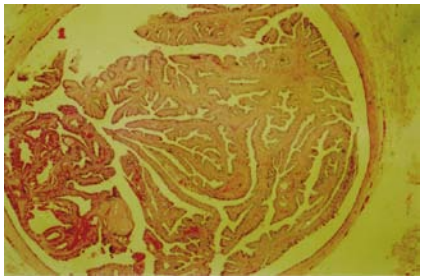
Θήλωμα μεγάλου πόρου



Εικ. 4.1. Ανάπτυξη θηλώματος σε πόρο

Είναι το μονήρες καλοήθες θήλωμα που μπορεί να συμβεί στους μεγάλους πόρους (Εικ. 4.1.). Τα επιθήλια πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν έναν μίσχο. Συνήθως το βρίσκουμε λίγα εκατοστά από τη θηλή και αυξάνεται ενδοαυλιακά μερικές φορές.

Μπορεί να προκαλέσει έκκριμα της θηλής και να είναι ορώδες ή οροαιματηρό. Ενδοπορικό θήλωμα μπορεί να συνδυάζεται με μονήρη διάταση πόρου. Τέτοια διάταση μπορεί να υπάρχει στο εγγύς ή απώτερο άκρο του θηλώματος. Αν και το θήλωμα του μεγάλου πόρου δεν αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθειας, μερικές μελέτες προτείνουν ότι σε γυναίκες με μονήρες θήλωμα πόρου αυξάνει πολύ ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας (Kriger 1992) (Faramir 1991) (Εικ 4.2.).

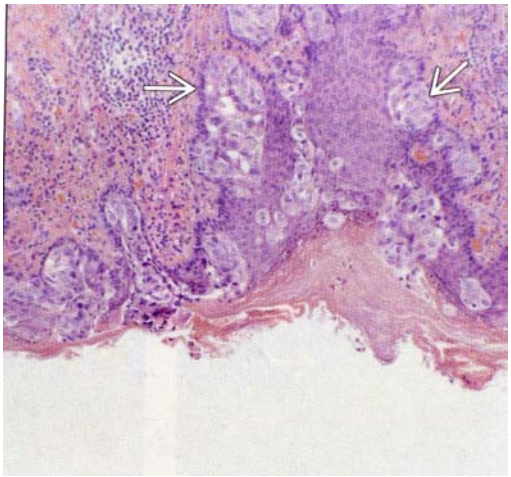


Εικ.4.2. Ενδοπορικό θήλωμα

Νόσος Paget

Παρατηρείται σε 1-4% των ασθενών με καρκίνο μαστού (Marcus 2004). Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζονται με ένα ιστορικό εκζεματοειδών αλλοιώσεων της θηλής με συνοδά συμπτώματα κνησμό, καύσο και/ή αιματηρό έκκριμα της θηλής. Συνήθως οι αλλαγές της θηλής συνδυάζονται με καρκίνο του μαστού ακριβώς κάτω από αυτήν ο οποίος ψηλαφάται σε 2/3 περίπου των ασθενών. Ιστολογικά πρόκειται τις περισσότερες φορές για πορογενές διηθητικό ή ενδοαυλικό καρκίνο. Η παθογένειά της παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη μεταξύ

δύο κύριων θεωριών. Η επιδερμοτροπική θεωρία υποστηρίζει ότι τα κύτταρα Paget προέρχονται από το επιθήλιο των πόρων που μεταναστεύουν στην επιδερμίδα της θηλής. Η δεύτερη θεωρία πιστεύει ότι αυτά προέρχονται από πολυδύναμα κύτταρα με λοβιακή διαφοροποίηση ή από ενδοδερμική επέκταση του μαζικού αδένα (Εικ.4.3.). Θεραπευτικά, διατήρηση του μαστού μπορεί να γίνει στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει ψηλαφητή μάζα κάτω από τη θηλή ή σε απουσία μαστογραφικών ευρημάτων, ενώ το παραπέρα πλάνο εξαρτάται από την ιστολογική διάγνωση (π.χ. ενδοπορικό καρκίνωμα = συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, κ.ο.κ.).



Εικ.4.3. Ιστολογία νόσου Paget

Β. Αλλοιώσεις των ελασσόνων και τελικών πόρων

Υπερπλασία

Μπορεί να συμβεί σε όλη την εκταση του γαλακτοφόρου συστήματος αλλά εμφανίζεται πιο συχνά στους τελικούς πόρους. Ο Wellings (1973) πιστεύει ότι η κακοήθεια πιο συχνά αναπτύσσεται στους τελικούς πόρους. Επίσης και η υπερπλασία του επιθηλίου είναι πολύ συχνή σε αυτό το τμήμα. Συχνά η υπερπλασία συνδυάζεται με κύστες οι οποίες σχηματίζονται από τη καλοήθη απόφραξη του πόρου εμποδίζοντας την παροχέτευση του λοβίου αν και η απόφραξη του πόρου δεν είναι πάντα απαραίτητος προϋπόθεση για την δημιουργία κύστεων. Οι Gallager και Martin (1969)θεωρούν την υπερπλασία σαν πρώιμο στάδιο της νεοπλασίας (προκαρκινωματώδη κατάσταση). Η υπερπλασία είναι φαινοτυπικά γενετικές αλλαγές των κυττάρων του επιθηλίου του τελικού πόρου.

Περιφερική πολλαπλή θηλωμάτωση

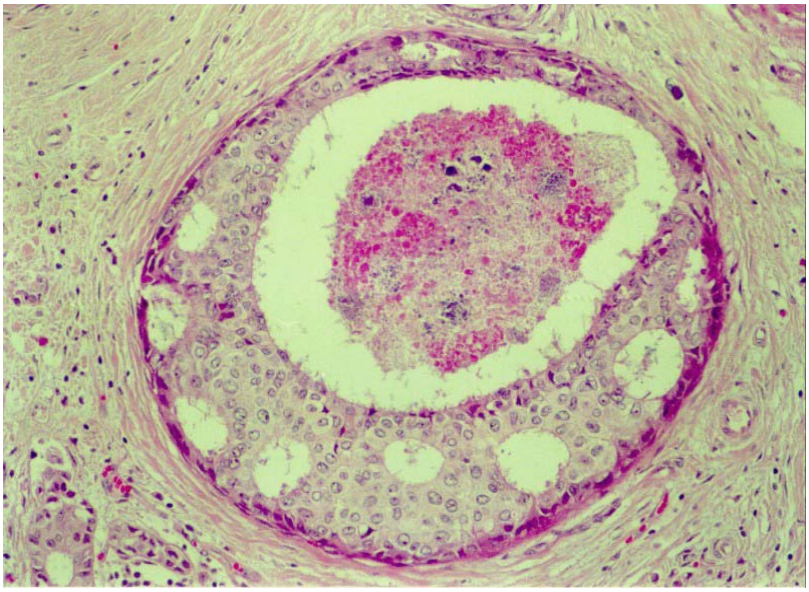
Είναι τύπος πολλαπλασιασμού των κυττάρων του επιθηλίου που έχει περιγράφει για τα

περιφερικά τμήματα των πόρων. Μπορούμε να βρούμε στην θέση αυτή μικροσκοπικές πολλαπλούς θηλωματώδεις σχηματισμούς του επιθηλίου (Ohuchi 1984). Παθολογοανατόμοι πιστεύουν ότι αυτή η εμφάνιση είναι διαφορετική από το μονήρες θήλωμα. Μπορεί να αντιπροσωπεύουν τμήμα τής συνέχειας της υπερπλαστικής αλλοίωσης και μπορεί να είναι, αυτός ο τύπος της πολλαπλής θηλωμάτωσης, μια προκαρκινωματώδης αλλαγή που αναδεικνύει τον αυξημένο κίνδυνο για μελλοντική κακοήθεια.

Πορογενές in situ Καρκίνωμα Μαστού (DCIS)

Αποτελεί πρόδρομη μορφή διηθητικού πορογενούς καρκίνου του μαστού της οποίας η πιθανότητα εμφάνισης λόγω της αυξανόμενης χρήσης της μαστογραφίας στα πλαίσια του πληθυσμικού ελέγχου έχει αυξηθεί. Πλέον αποτελεί μια μεμονωμένη και ιδιαίτερα σημαντική κλινική οντότητα (Burstein 2004).

Υπολογίζεται ότι αποτελεί περίπου το 20% όλων των καρκίνων που διαγιγνώσκονται με τη Μαστογραφία (Ernster 2002).



Εικ.4.4. Ιστολογία πορογενή καρκίνου in situ

Ο in situ πορογενής καρκίνος μαστού αποτελεί μια προδιηθητική βλάβη στα πλαίσια ανάπτυξης καρκίνου από άτυπη υπερπλασία. Αν και τα αρχικά στάδια και τα ακριβή μονοπάτια της καρκινογένεσης δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητά, φαίνεται ότι σχεδόν όλοι οι διηθητικοί καρκίνοι προέρχονται από τους in situ καρκίνους.

Ιστολογική ταξινόμηση του in situ καρκίνου (Εικ. 4.4.) στηρίζεται στο βαθμό διαφοροποίησης (grade) των καρκινικών κυττάρων (high-moderate-low), την αρχιτεκτονική μορφή ανάπτυξης του όγκου (solid-papillary-micropapillary-cribiform) και την ύπαρξη ή μη νέκρωσης comedo. Γενικά οι βλάβες με high-grade (υψηλή διαφοροποίηση) και παρουσία

νέκρωσης comedo σχετίζονται με υψηλά ποσοστά υποτροπών μετά από χειρουργική αφαίρεσή τους (Kerlikowske 2003).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι ο προσδιορισμός της πραγματικής έκτασης ενός in situ καρκίνου είναι δύσκολος. Περίπου τα 2/3 είδη των in situ καρκίνων υψηλής και μέσης διαφοροποίησης εμφανίζουν πολυεστιακή νόσο ενώ τα χαμηλής διαφοροποιήσεως εμφανίζουν εστιακή με μεγαλύτερη συνέχεια ιστού. Έτσι στα πρώτα οι απλές μαστογραφικές λήψεις μπορεί να οδηγήσουν στην υποεκτίμηση της πραγματικής έκτασης της νόσου και γι'αυτό το λόγο απαιτούνται μεγενθυντικές λήψεις (Διαγνωστική Μαστογραφία (Holland 1990, Faverly 1994).

Υπάρχουν πολλά κλινικοπαθολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν το πορογενή καρκίνο in situ από το φυσιολογικό μαζικό ιστό και από τις καλοήθεις βλάβες του μαστού. Αρκετοί μοριακοί δείκτες που σχετίζονται με την καρκινογένεση του μαστού έχουν ταυτοποιηθεί. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς εκφράζονται περίπου στο 70% των in situ καρκίνων, ενώ η υπερέκφραση του πρώτο-ογκονιδίου HER-2/neu παρατηρείται περίπου στο 50% των περιπτώσεων, αλλά όχι στην άτυπη υπερπλασία. Επιπλέον, μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *p*53 παρατηρούνται περίπου στο 25% των *in situ* καρκινωμάτων, αλλά πολύ σπάνια στην άτυπη υπερπλασία.

Με τις νεότερες τεχνολογίες πρωτεομικής και γενομικής έγινε εφικτή η ταυτόχρονη μελέτη της έκφρασης πολλών μοριακών δεικτών και βρέθηκε ότι οι σημαντικότερες αλλαγές της έκφρασής τους παρατηρούνται στην αρχική φάση της καρκινογένεσης έως στο σχηματισμό του in situ καρκίνου, ενώ η ανωτέρω αυτή μελέτη εμφανίζει παρόμοια έκφραση μοριακών δεικτών με το διηθητικό καρκίνο του μαστού (Porter 2003, Adeyinka 2002).

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι 5% των γυναικών με in situ καρκίνο έχουν μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να αυξάνει την συχνότητα του και έχει αυξημένη επίπτωση στις γυναίκες και στον διηθητικό καρκίνο του μαστού (Claous 2003).

Βασικός θεραπευτικός στόχος όσον αφορά στον in situ καρκίνο του μαστού είναι η αποτροπή της υποτροπής. Εάν οι ασθενείς αντιμετωπισθούν με απλή χειρουργική βιοψία μόνο, υπάρχει κίνδυνος υποτροπής μέσα στα 10 πρώτα χρόνια στο 27-28%. Η απλή μαστεκτομή είναι η κλασική μέθοδος θεραπείας καθώς επίσης χρησιμοποιείται και η ουραία τμημητεκτομή.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η μαστεκτομή σε σχέση με την τμηματεκτομή σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών αλλά παρόμοια επιβίωση αφού μόλις 1-2% θα πεθάνουν από καρκίνο του μαστού στα 10 χρόνια παρακολούθησης (Ernster 2000).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μαστεκτομή έχουν πιθανότητα 1-2% υποτροπής της νόσου στον ομόπλευρο ή ετερόπλευρο μαστό και 0,5-1% ανάπτυξης δεύτερου πρωτοπαθούς

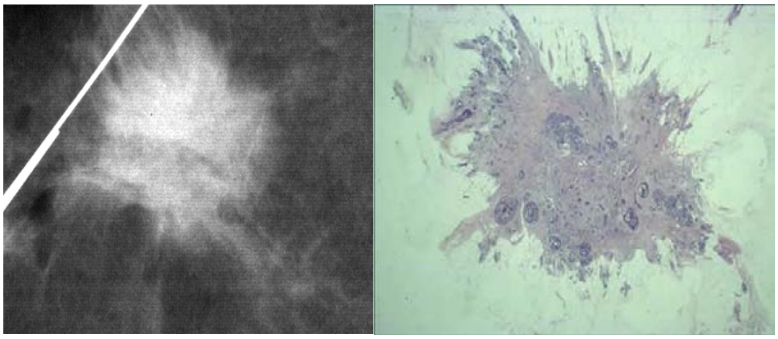
καρκίνου του μαστού (in situ ή διηθητικού) στον ομόπλευρο ή ετερόπλευρο μαστό (Habel 1997). Συνήθης πρακτική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τμηματεκτομή είναι η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία (44-50Gy, 180-200Cgy/ημέρα) η οποία φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής στον ομόπλευρο μαστό κατά 40-60% (Fisher 1993, Julien 2000). Η συμπληρωματική χρήση της ταμοξιφένης στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε τμηματεκτομή και ακτινοθεραπεία πιθανά μειώνει ακόμη περισσότερο τα ποσοστά τοπικών υποτροπών (Horighton 2003).

Η χημειοθεραπεία δεν έχει θέση στην θεραπευτική του in situ καρκίνου του μαστού, όπως επίσης και η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μαστεκτομή (Burstein 2004)

Διηθητικός πορογενής καρκίνος

Μπορεί να αναπτυχθεί από τον in situ πορογενή καρκίνο ή αναπτύσσεται ως διηθητικός καρκίνος του μαστού εξαρχής. Αναπτύσσεται από το επιθήλιο των πόρων.

Με βάση την αρχή ότι οι μορφολογικές μελέτες στηρίζονται στις ανατομικές και δομικές μονάδες που βρίσκονται σε κάποιον ιστό/όργανο και αφού ο μαστός αποτελείται από μεγάλου, μεσαίου και μικρού μεγέθους πόρους, μία μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων μπορεί να προκύψει (Εικ. 4.5.).

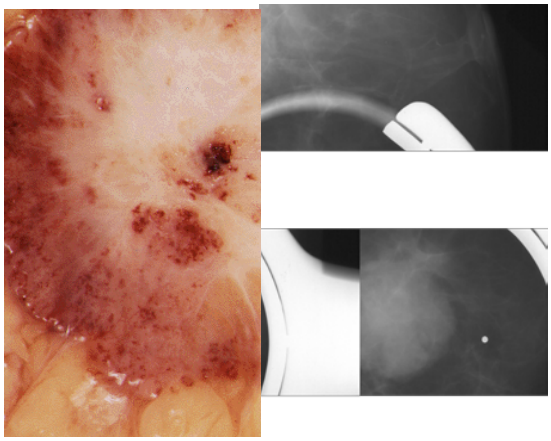


(α) (β)

Εικόνα 4.5. (α) Μαστογραφική απεικόνιση και (β) ιστολογία διηθητικού καρκίνου

Διάφοροι άλλοι τύποι που προέρχονται από μεγάλους πόρους: τα μυελοειδή καρκινώματα αποτελούν το 5-7% των καρκινωμάτων του μαστού και συχνά γίνονται ιδιαίτερα ευμεγέθη. Μεγάλη κλινική μελέτη έδειξε ότι οι καρκίνοι αυτοί έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα «αταυτοποίητα» καρκινώματα του μαστού (Fisher 1990). Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα BRCA1 σχετιζόμενα καρκινώματα του μαστού είναι σε μεγάλο ποσοστό μυελοειδή (Eichhorn 2004). Τα σωληνώδη καρκινώματα είναι διηθητικά στα οποία υπερισχύει ο σχηματισμός σωληναρίων. Η πρόγνωση τους είναι αρκετά καλή, ειδικά όταν το μέγεθός του είναι μικρό (Cabral 2003). Τα κολλώδη ή βλεννώδη καρκινώματα αποτελούν το 3%- 5% των καρκίνων του μαστού. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τους είναι η αργή ανάπτυξή τους και η

τάση να γίνονται ογκώδη. Η πρόγνωσή τους είναι αρκετά καλή (Harma 2003). Αποτελούν το 2% των καλώς περιγεγραμμένων όγκων που απεικονίζονται στην μαστογραφία με ομαλά και σαφή όρια. Έχουν την ίδια απεικόνιση με τις καλοήθεις αλλοιώσεις (Εικ.4.6.).



(α) (β)

Εικ.4.6. (α) Ιστολογία και (β) μαστογραφική απεικόνιση βλεννώδους καρκινώματος

Γ. Αλλοιώσεις των λοβίων

Οι περισσότερες καλοήθεις αλλοιώσεις αρχίζουν από τα λόβια.

Κύστη

Οι κύστεις κυμαίνονται από μικροσκοπικές ως μερικά εκατοστά. Συνήθως είναι αποτέλεσμα ιδιοπαθούς, αποκρινής μεταπλασίας του κυψελιδικού λοβιακού επιθηλίου. Τα κύτταρα του οποίου φαίνεται να υπερεκκρίνουν. Η αυξημένη έκκριση δεν αντισταθμίζεται από αυξημένη απορρόφηση με αποτέλεσμα να προκύπτει διάταση των λοβίων.

Πιθανολογείται ότι μια συνοδευμένη απόφραξη του τελικού πόρου, ίσως να είναι μέρος της εξέλιξης ή το αποτέλεσμα του διατεταμένου λοβίου που προκαλεί πίεση στον πόρο.

Ινοαδένωμα

Το ινοαδένωμα είναι αποτέλεσμα μιας ιδιοπαθούς αύξησης του ειδικού συνδετικού ιστού που περιβάλει τις κυψελίδες του λοβίου. Έχουν περιγραφεί υποκατηγορίες ινοαδενωμάτων (όπως ενδοαυλικά ή εξωαυλικά) αλλα δεν έχουν καμμία κλινική σημασία. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι τα ινοαδενώματα έχουν μικρό ή καθόλου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Επειδή αυτές οι αλλοιώσεις περιέχουν ένα στρώμα κυψελιδικού επιθήλιου, ο καρκίνος μπορεί να ξεκινήσει στα ιναδενώματα όπως συμβαίνει σε κάθε επιθήλιο μαστού. Μια μελέτη έχει υποδείξει ότι γυναίκες με σύνθετα ινοαδενώματα, που ορίζονται σαν αυτά που περιέχουν κύστες ,σκληρυντική αδένωση, επιθηλιακές ασβεστώσεις ή

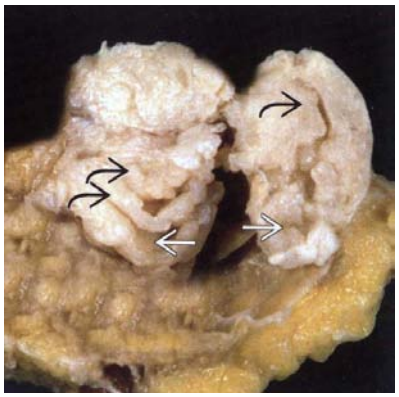
θηλώδεις αποκρινείς αλλαγές ήταν 3 φορές αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου συγκριτικά με άλλες ομάδες (Dupont 1994).

Αδένωση

Αδένωση είναι καλοήθης πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών στοιχείων των λοβίων που προκαλούν αύξηση του αριθμού των λοβιδίων. Αντί από μερικα εώς 100 λοβίδια, η αδένωση προκαλεί πολυάριθμα λοβίδια στο λοβό. Έτσι το λοβίδιο επιμηκύνεται και η τρισδιάστατη απεικόνιση του λοβού μοιάζει με σκαντζόχοιρο. Η αδένωση μπορεί να συνδυάζεται με ουλώδη εξεργασία και να καταστρέψει την αρχιτεκτονική δομή του μαζικού αδένα και να μην μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί από κακοήθεις αλλαγές. Αποττιτανώσεις μπορούμε να δούμε πολλές φορές μέσα στις κυψελίδες.

Φυλλοειδής όγκος

Ο φυλλοειδής όγκος (Εικ. 4.7) μοιάζει με το ινοαδένωμα και πολλές φορές συγχέεται με αυτό. Η αλλοίωση αυτή είναι επίσης του ειδικού συνδετικού ιστού που περιβάλει τις κυψελίδες του λοβίου. Συνήθως αναπτύσσεται γρήγορα. Περίπου το 25% αυτών των όγκων υποτροπιάζουν εάν δεν αφαιρεθούν πλήρως και περισσότεροι από το 10% μπορεί να δώσουν μεταστάσεις. Οι αλλοιώσεις αυτές έχουν συχνά τα χαρακτηριστικά του ινοσαρκώματος ή λιποσαρκώματος.



Εικ 4.7. Ιστολογία φυλλοειδή όγκου

Λοβιακός καρκίνος (Διηθητικός ή in situ)

Αν και οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού ξεκινούν από τον εξωλοβιακό τελικό πόρο, μερικοί από αυτούς φαίνεται να παράγονται από επιθηλιακά κύτταρα μέσα στο λόβιο και ονομάζονται λοβιακοί καρκίνοι.

Ο λοβιακός καρκίνος in situ δεν είναι τόσο ξεκάθαρος από τον διηθητικό καρκίνο. Αν και οι περισσότεροι παθολογοανατόμοι διαγιγνώσκουν συγχρόνως με in situ και διηθητικό

λοβιακό καρκίνο (συνυπάρχουν). Ο λοβιακός in situ εμφανίζεται με ίδια εικόνα με την άτυπη υπερπλασία. Αυτός είναι διάχυτος και συνήθως προσβάλλει μεγάλη περιοχή μαζικού παρεγχύματος. Γυναίκες με λοβιακό in situ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διηθητικό ή αμφοτερόπλευρο σε σχέση με τον πορογενή in situ.

Όταν ο λοβιακός in situ καρκίνος ανακαλύπτεται στην βιοψία του μαστού και οι δυο μαστοί έχουν 15% πιθανότητα να αναπτύξουν διηθητικό λοβιακό καρκίνο μέσα σε 20 με 30 χρόνια (Rosen 1978).

Δ. Αλλοιώσεις του ενδολοβιακού συνδετικού ιστού

Σάρκωμα

Είναι αλλοίωση του συνδετικού ιστού και είναι σπάνια. Το σάρκωμα, όπως και το λιποσάρκωμα και το ινοσάρκωμα, μπορεί να συμβούν αλλά είναι σπάνιοι όγκοι.

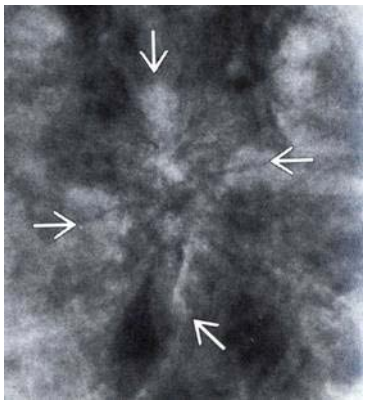
Ε. Μη ταξινομημένες αλλοιώσεις

Ακτινωτή ουλή

Αν και είναι πολύ συχνή παθολογοανατομική αλλοίωση, η ακτινολογική ουλή, αρχίζει να είναι περισσότερο ενδιαφέρουσα αλλοίωση διότι απεικονίζεται στην μαστογραφία και δύσκολα διαφοροδιαγιγνώσκεται από την κακοήθεια (Εικ. 4.8.).

Αυτή η αλλοίωση μπορεί να είναι πολύ μικρή ή μερικά εκατοστά σε μέγεθος.

Ο Page (1987) προτιμά, οι μεγαλύτερες αλλοιώσεις από την ακτινωτή ουλή να καλούνται σκληρυντικές αλλοιώσεις. Οι αλλοιώσεις συχνά αναδεικνύονται με υπερπλαστικές αλλαγές (συχνά θηλωματώδης εμφάνιση), αδένωση, κυστικούς σχηματισμούς και κύριο ινωτικό ή ελαστικό στοιχείο, που προκαλούν εστιακή καταστροφή των ιστών. Αν και αυτή η ουλώδης επεξεργασία δεν σχετίζεται με προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση και δεν θα πρέπει να συγχέεται με μετεγχειρητικές αλλαγές.



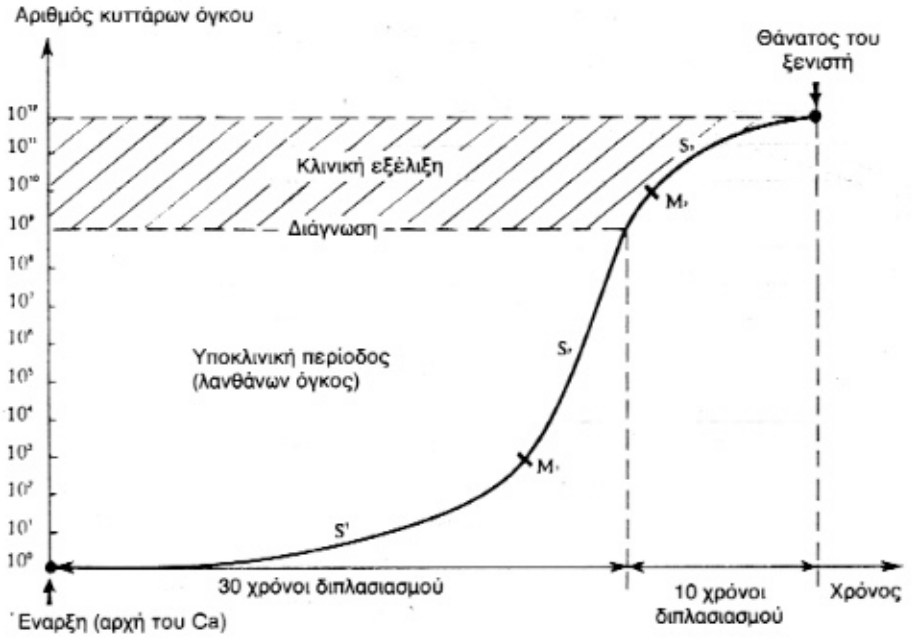
Εικόνα 4.8 Μαστογραφική απεικόνιση ακτινωτής ουλής

5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

5.1. Φυσική Ιστορία και Επέκταση (Διασπορά) του Καρκίνου

Η φυσική ιστορία του καρκίνου του μαστού είναι συνήθως πολύ μεγάλη (παρατεταμένη) ώστε να θεωρείται όπως και μερικοί άλλοι όγκοι (π.χ καρκίνος του θυρεοειδή) σαν χρόνια κακοήθεια.

Υπολογίζεται ότι από τη στιγμή της κακοήθους εξαλλαγής του πρώτου κυττάρου χρειάζονται περίπου 30 διαδοχικοί διπλασιασμοί και γύρω στα 7-8 έτη για να δημιουργηθεί όγκος διαμέτρου 1 εκ. Η αύξηση αυτή ακολουθεί την χαρακτηρηστική καμπύλη του Gompertz (Εικ.5, 1). Δηλαδή ο όγκος για να γίνει ανιχνεύσιμος διαμέτρου 1 εκ. αντιστοιχεί με 10^9 κύτταρα (δημιουργούνται σε 30 διαδοχικούς διπλασιασμούς).



Εικ. 5.1. Η καμπύλη του Gombertz

Ο χρόνος διπλασιασμού υπολογίζεται γύρω στις 83 μέρες με μέσες τιμές 115 έως 325 και πιθανή διάρκεια της προκλινικής νόσου γύρω στα 10 έτη, υποτροπές οι οποίες οφείλονται σε μεταστατικές εναποθέσεις (μικρομεταστάσεις) που υπάρχουν εξ'αρχής ή έγιναν πριν από την χειρουργική αφαίρεση του όγκου μπορεί να εμφανιστούν πριν 8-10 χρόνια μετεγχειρητικά.

Επίσης αν θεωρήσουμε ότι ο καρκίνος του μαστού είναι εξ'άρχής συστηματική νόσος

(μικρομεταστάσεις) ή ότι μεθίσταται σχετικά πρώιμα σε κάποια φάση μεταξύ μαστογραφικής και κλινικής ανίχνευσης είτε το ένα συμβαίνει είτε το άλλο, εξηγείται με το παραπάνω γιατί στα 10 έτη έχουμε ποσοστό θεραπείας γύρω στο 50% μόνο για τα στάδια I και II μαζί.

Γι'αυτό όλες οι νέες μέθοδοι θεραπείας για τον καρκίνο του μαστού οι οποίες δεν έχουν αξιολογηθεί προοπτικά με μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για 10 χρόνια τουλάχιστον θα πρέπει να θεωρούνται πειραματικές.

Υπολογίζεται ότι στις 100 γυναίκες με καρκίνο του μαστού οι 50 έχουν ήδη μεταστατική νόσο όταν πρωτοδιαγνωστούν, 30-40 μπορούν να θεραπευθούν με ευρεία αφαίρεση του όγκου, ενώ 10-15 έχουν μόλις αρχίσει να κάνουν μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες.

Ο καρκίνος του μαστού επεκτείνεται δια μέσου των λεμφαγγείων και της αιματικής ροής. Εάν τα καρκινικά κύτταρα περάσουν το φίλτρο των λεμφαδένων και διηθήσουν τους υπερκλείδιους λεμφαδένες, εισέρχονται στην φλεβική κυκλοφορία. Επίσης τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να μετακινηθούν προς τους έσω μαστικούς λεμφαδένες και από εκεί στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ή τους τραχηλικούς (υπερκλείδιους και εν τω βάθει τραχηλικούς) και από αυτούς στην φλεβική κυκλοφορία.

Η αιματική διασπορά είναι συνήθης έχει ιδιαίτερη προτίμηση σε ορισμένα όργανα ή συστήματα: σκελετό, πνεύμονες, ήπαρ και εγκέφαλος. Η συχνή μετάσταση στο σκελετό (κύρια σπονδυλική στήλη και οστά της πυελού) όταν δεν υπάρχουν πνευμονικές μεταστάσεις, αποδίδεται στην διασπορά των καρκινικών κυττάρων μέσω του παρασπονδυλικού φλεβικού πλέγματος, το οποίο συνδέεται άμεσα με τα μεσοπλεύρια αγγεία.

Οι σκελετικές μεταστάσεις μπορεί να είναι οστεολυτικές (85%) ή οστεοβλαστικες (15%) αλλά και μεικτού τύπου.

Συχνά κατά την διάγνωση του ο καρκίνος έχει υποκλινική μικροσκοπική διασπορά, ο κίνδυνος της οποίας μπορεί να εκτιμηθεί από διάφορες παραμέτρους όπως είναι το μέγεθος του όγκου και ο αριθμός των θετικών μασχαλιαίων λεμφαδένων.

5.2. Μικρομεταστατική νόσος του καρκίνου του μαστού

Είναι γνωστό ότι περίπου 30% των γυναικών με καρκίνο του μαστού που δεν έχουν καρκινική διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων θα υποτροπιάσουν σε απομακρυσμένη εστία μέσα σε 10 χρόνια από την αρχική διάγνωση (Devita 1989). Επίσης 10-20% των γυναικών που εμφανίζουν απομακρυσμένη υποτροπή καρκίνου μαστού δεν έχουν διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων κατά την αρχική διάγνωση της νόσου.

Αυτά τα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της πρώιμης διασποράς του καρκίνου του μαστού με την αιματογενή οδό και μάλιστα ανεξάρτητα της λεμφικής οδού. Καρκινικά κύτταρα μπορούν να ανιχνευθούν με διάφορες ευαίσθητες τεχνικές, στο αίμα και στο μυελό των οστών

ή και σε λεμφαδένες που με την κλασική μέθοδο θεωρούνται αρνητικοί για καρκινική διήθηση. Αυτή η ανίχνευση μεμωνομένων καρκινικών κυττάρων αναφέρεται σαν μικρομεταστατική νόσο (Pantel 1999) .

Για την ανίχνευση των μικρομεταστατικών κυττάρων χρησιμοποιούνται 2 μέθοδοι: η ανοσοϊστοχημεία και η RT-PCR.

Η ανοσοϊστοχημεία βασίζεται στην μικροσκοπική ανίχνευση των κυττάρων μετά από χρώση με ειδικά αντισώματα που στοχεύουν αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων.

Η RT-PCR εκλεκτικά ενισχύει και ανιχνεύει το mRNA γονιδίων που εκφράζονται αποκλειστικά ή κυρίως στα καρκινικά κύτταρα.

Με αυτές της μεθόδους μπορεί να ανιχνευτεί μέχρι και 1 καρκινικό κύτταρο ανάμεσα σε 105-107 φυσιολογικά κύτταρα (Schoenteld 1997). Μέχρι τώρα οι περισσότερες μελέτες που βασίζονταν στην ανοσοϊστοχημεία για την ανίχνευση μικρομεταστατικών κυττάρων στο μυελό των οστών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ανίχνευση της μικρομεταστατικής νόσου συνοδεύεται από χειρότερη πρόγνωση (Pantel 1999, Braun 2000).

Σε ορισμένες μελέτες η ανίχνευση της μικρομεταστατικής νόσου σχετίζεται με άλλους γνωστούς κακούς προγνωστικούς παράγοντες όπως π.χ μεγάλο μέγεθος του πρωτοπαθή όγκου ή διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων ενώ σ'άλλες μελέτες αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα.

Οι κυτταροκερατίνες είναι πρωτεΐνες που σταθερά και σε αφθονία εκφράζονται στην πλειονότητα των κυττάρων των επιθηλιακών όγκων ενώ σπάνια εκφράζονται και στα αιμοποιητικά κύτταρα και στα φυσιολογικά κύτταρα των λεμφαδένων (Pantel 1999) . Ειδικά η κυτταροκερατίνη-19 (CK-19) βρίσκεται στα φυσιολογικά και στα καρκινικά κύτταρα του μαστού και σε μερικά άλλα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα ενώ σπάνια μπορεί να ανιχνευτεί και σε μερικές περιπτώσεις μυελοδυσπλασίας (Pantel 1999) .

Η ανίχνευση CK-19mRNA θετικών κυττάρων στο αίμα ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού, πριν την χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου και μειωμένη ελεύθερης νόσου επιβίωση και συνολική επιβίωση (Μαυρούδης 2002).

Η ανίχνευση του CK-19mRNA στο αίμα έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία πριν παρά μετά την χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας αποτυγχάνει να εξαφανίσει τα κυκλοφορούντα CK-19mRNA θετικά κύτταρα στις μισές περίπου ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (Braun 1999)

5.3. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού με πάνω από 1 εκατομμύριο νέες περιπτώσεις το χρόνο,

αποτελεί το συχνότερο τύπο κακοήθειας στις γυναίκες αντιστοιχώντας σε 18% όλων των γυναικείων καρκίνων. Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αυξάνει με την ηλικία, διπλασιαζόμενη κάθε 10 χρόνια μέχρι την εμμηνόπαυση, οπότε και η κλίση της καμπύλης που αποτυπώνει την ειδική κατά ηλικία επίπτωση της νόσου γίνεται ηπιότερη μετά την ηλικία των 45-50 ετών.

Στις Η.Π.Α εκτιμάται ότι ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι 1:8, ενώ ως αιτία θανάτου από νεοπλασματική νόσο έρχεται δεύτερη μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Στη Μ. Βρετανία, η επίπτωση και η θνησιμότητα στις γυναίκες 40-50 ετών πλησιάζει στις δύο ανά 1000 γυναίκες κάθε χρόνο και αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου σ'αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Στη χώρα μας το νόσημα παρουσιάζει ενδιαμέσου μεγέθους επίπτωση με θνησιμότητα που εκτιμάται 65% εκείνης των Η.Π.Α.

Ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες είναι μια σπάνια νοσολογική οντότητα και αποτελεί το λιγότερο 1% του συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και περίπου 0,2% όλων των καρκίνων που παρουσιάζεται στον ανδρικό πληθυσμό.

5.4. Παράγοντες κινδύνου

Ι. Βιολογικοί παράγοντες

- **Φύλο**

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχει υπολογισθεί ότι είναι 100 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.

- **Ηλικία ενάρξεως εμμήνου ρύσεως και ηλικία εμμηνόπαυσης.**

Οι γυναίκες που έχουν πρώιμη εμμηναρχή και καθυστερημένη εμμηνόπαυση έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Γυναίκες που έχουν φυσική εμμηνόπαυση μετά την ηλικία των 55 ετών έχουν δύο φορές περισσότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 45 ετών.

- **Ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης και τεκνοποίησης.**

Η απουσία παιδιών και η μεγάλη ηλικία κατά την απόκτηση του πρώτου παιδιού αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος για τις γυναίκες που αποκτούν το πρώτο τους παιδί μετά την ηλικία των 30 είναι διπλάσιος απ'αυτό των γυναικών που αποκτούν το πρώτο τους παιδί πρίν την ηλικία των 20 ετών.

- **Θηλασμός**

Ο παρατεταμένος χρόνος θηλασμού φαίνεται να προσφέρει κάποια προστασία.

- **Οικογενειακό ιστορικό**

Ηλικία

Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι η συχνότητα του καρκίνου του μαστού αυξάνει με την ηλικία. Ειδικότερα έχει υπολογισθεί ότι σε ηλικία 20-30 ετών η συχνότητα είναι περίπου 10 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους, ενώ σε ηλικίες άνω των 60 ετών η συχνότητα αυξάνεται σε 200 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους. Εντούτοις, η σχέση αυτή δεν είναι γραμμική. Η μέση ηλικία διάγνωσης καρκίνου του μαστού είναι τα 64 έτη.

Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο

Ο καρκίνος του μαστού συναντάται συχνότερα σε γυναίκες υψηλότερο οικονομικό και εκπαιδευτικού επιπέδου. Αυτό σχετίζεται κυρίως με την ποιότητα ζωής τους (π.χ. δίαιτα, ηλικία πρώτης κύησης, χρήση εξωγενών ορμονών και κατανάλωση αλκοόλ) [Thompson 2004]. Πάντως, η θνητότητα είναι υψηλότερη σε λιγότερο προνομιακές κοινωνικές ομάδες, γεγονός που υπογραμμίζει ότι η δυνατότητα πρόσβασης σε παροχές υγείας και η έγκαιρη θεραπεία αποτελούν σημαντική παράμετρο της σωστής διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών.

Οικογενειακό Ιστορικό

Περίπου το 1/3 των ασθενών με καρκίνο του μαστού έχουν έναν ή περισσότερους 1^{ου} βαθμού συγγενείς με καρκίνο του μαστού, ενώ 4-9% των ασθενών θωρείται ότι έχει κληρονομικό καρκίνο μαστού [Calderon-Margalit 2004].

Η ταυτοποίηση και μελέτη των γονιδίων BRCA 1 & 2, τα οποία σχετίζονται με οικογενή καρκίνο μαστού (και ωοθηκών) ανέδειξε τη σημασία του οικογενειακού ιστορικού στην αξιολόγηση του πιθανού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού [Narod 2004]. Το γονίδιο BRCA1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q21, ο φυσιολογικός ρόλος του σχετίζεται με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και δρα σαν ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Το γονίδιο BRCA2 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 13q12 και οι μεταλλάξεις του σχετίζονται με πρώϊμης έναρξης καρκίνου του μαστού τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες, αλλά όχι καρκίνο ωοθηκών. Η συχνότητα των μεταλλάξεων του γονιδίου BRCA1 σε οικογένειες υψηλού κινδύνου είναι 20-80%.

Αξιοσημείωτο είναι ότι τα υψηλότερα ποσοστά έχουν παρατηρηθεί σε οικογένειες με καρκίνο ωοθηκών ή καρκίνου μαστού και ωοθηκών. Τα άτομα με μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών έχουν κίνδυνο 40-80% να αναπτύξουν καρκίνο μαστού στη διάρκεια της ζωής τους. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των BRCA1-σχετιζόμενων καρκίνων μαστού είναι: μικρή ηλικία, μικρό ποσοστό διπλοειδίας, υψηλός μιτωτικός δείκτης, υψηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού, υψηλότερο ποσοστό καρκινωμάτων με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και μεγαλύτερη λεμφοκυτταρική διήθηση.

Αντίθετα, οι BRCA2-σχετιζόμενοι καρκίνοι έχουν μικρότερο μιτωτικό δείκτη. Παρόλα τα δυσμενή χαρακτηριστικά τους, τα BRCA1-σχετιζόμενα νεοπλάσματα φαίνεται να έχουν

παρόμοια ή και καλύτερη πρόγνωση από τα σποραδικά καρκινώματα του ίδιου σταδίου. Άλλες γενετικές ανωμαλίες και συχνά οικογενή σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο Li-Fraumeni) σχετίζονται για το υπόλοιπο 1/3 του κληρονομήσιμου καρκίνου του μαστού. Με τη ταυτοποίηση όλων αυτών των γενετικών ανωμαλιών νέες έννοιες εισήλθαν στη κλινική πράξη – η γενετική πρόληψη και συμβουλευτική (genetic screening & counseling) – οι οποίες έχουν πυροδοτήσει σειρά επιστημονικών αντιπαραθέσεων για την ορθότερη χρήση τους (Esplen 2004, Schwartz 2004).

Ορμονικοί παράγοντες

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν τη ύπαρξη μίας άμεσης σχέσης μεταξύ των οιστρογόνων και την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η απουσία ολοκληρωμένης κύησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου του καρκίνου του μαστού, όπως επίσης, η πρώϊμη εμμηναρχή (πριν από τα 12 έτη) και η όψιμη εμμηνόπαυση (μετά από τα 54 έτη). Επιπλέον, έχει φανεί ότι η κύηση πριν από την ηλικία των 18 ετών έχει προστατευτικό ρόλο, ενώ αντίθετα η πρώτη κύηση μετά τα 30 έτη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο μακροχρόνιος θηλασμός έχει ευεργητική επίδραση όσον αφορά στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού (Clamp 2003, Wiseman 2004).

Ο IGF-1 (Insulin like growth factor 1) αποτελεί μιτογόνο ερέθισμα και επάγει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού και φαίνεται ότι ενέχεται στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού (Papatsoris 2005). Πρόσφατες μελέτες (Papatsoris 2005) έδειξαν συσχέτιση της έκφρασης του συγκεκριμένου παράγοντα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού σε προεμμηνοπαυσικές γυναίκες, ενώ δε βρέθηκε κάτι ανάλογο σε μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες.

- **Καλοήθεις νόσοι του μαστού**

Γυναίκες με ιστορικό σοβαρής άτυπης υπερπλασίας του επιθηλίου έχουν τέσσερις ή πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού από γυναίκες που δεν έχουν καμία υπερπλαστική αλλαγή στο μαστό. Οι γυναίκες με αυτές τις διεργασίες και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού (συγγενής πρώτου βαθμού) έχουν 9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Γυναίκες με ψηλαφητές κύστεις, ινοαδενώματα, σκλήρυνση και μέτρια ή αυξημένη επιθηλιακή υπερπλασία έχουν ελαφρά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (1,53-3 φορές) σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς αυτές τις αλλαγές.

*** Μαστογραφική πυκνότητα**

Το ποσοστό της πυκνής μαστογραφικής περιοχής στο σύνολο της μάζας του μαζικού αδένα μπορεί να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύει τον ολικό αριθμό των μαστικών κυττάρων που βρίσκονται σε κίνδυνο για κακοήθη εξαλλαγή. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε πρόσφατη μελέτη

βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα του ινσουλινοδραστικού παράγοντα Ι σε μαζικό αδένα γυναικών με μαστογραφίες υψηλής πυκνότητας. Το γεγονός αυτό εάν επιβεβαιωθεί, μπορεί να σημαίνει ότι τουλάχιστον σε μερικούς, το επιβαρυντικό αποτέλεσμα της ορμόνης αυτής στην καρκινογένεση του μαστού, μπορεί να οφείλεται σε απευθείας δράση στο μαζικό αδένα (Boyd 2001).

Σε γενικές γραμμές μαστογραφία υψηλής πυκνότητας –δηλαδή με πυκνή μαστογραφική εμφάνιση >75% της συνολικής μαστογραφικής, συνδυάζεται με μεγαλύτερο από το τετραπλάσιο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, σε σχέση με μαστογραφία χαμηλής πυκνότητας, δηλαδή με πυκνή μαστογραφική εμφάνιση <25% της συνολικής μαστικής επιφάνειας.

ΙΙ. Μικροπεριβαλλοντικοί και μακροπεριβαλλοντικοί παράγοντες

Διατροφή

* Οινόπνευμα

Σχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

*** Κάπνισμα**

Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση.

*** Αντισυλληπτικά**

Κατά την διάρκεια που οι γυναίκες λαμβάνουν αντισυλληπτικά και για 10 χρόνια μετά την διακοπή αυτών των παραγόντων υπάρχει μικρή ελάττωση του κινδύνου, ενώ ο κίνδυνος μηδενίζεται 10 χρόνια μετά την διακοπή.

*** Θεραπεία υποκατάστασης με ορμόνες.**

Μεταξύ των γυναικών που βρίσκονται τώρα σε θεραπεία υποκατάστασης με ορμόνες και αυτών που σταμάτησαν την θεραπεία πριν 1-4 χρόνια, ο σχετικός κίνδυνος αυξάνει κάθε 1023 για κάθε χρόνο χρήσης. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος μετά από συνδυασμένη λήψη οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η ορμονοθεραπεία αυξάνει την πυκνότητα του μαστού και ελαττώνει και την ειδικότητα και την ευαισθησία των απεικονιστικών μεθόδων ανίχνευσής του. Οι καρκίνοι που διαγιγνώσκονται σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονοθεραπεία είναι λιγότερο πιθανό να βρίσκονται σε προχωρημένο κλινικό στάδιο σε σχέση με αυτούς που διαγιγνώσκονται και σε γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ τέτοιους παράγοντες. Οι τρέχουσες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι η ορμονοθεραπεία δεν αυξάνει την θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού.

5.5. Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού είναι άμεση εκτίμηση του νεοπλάσματος και ο καθορισμός του τύπου της θεραπείας.

Ο καρκίνος του μαστού ταξινομείται με βάση την ανατομική έκτασή του σε τέσσερα

στάδια. Κάθε στάδιο περιλαμβάνει ένα σύνολο όγκων που έχουν περίπου παρόμοια πρόγνωση. Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι ένας σπουδαίος δείκτης και η εκτίμηση αυτή είναι κριτικής σημασίας για την περαιτέρω αντιμετώπιση των ασθενών.

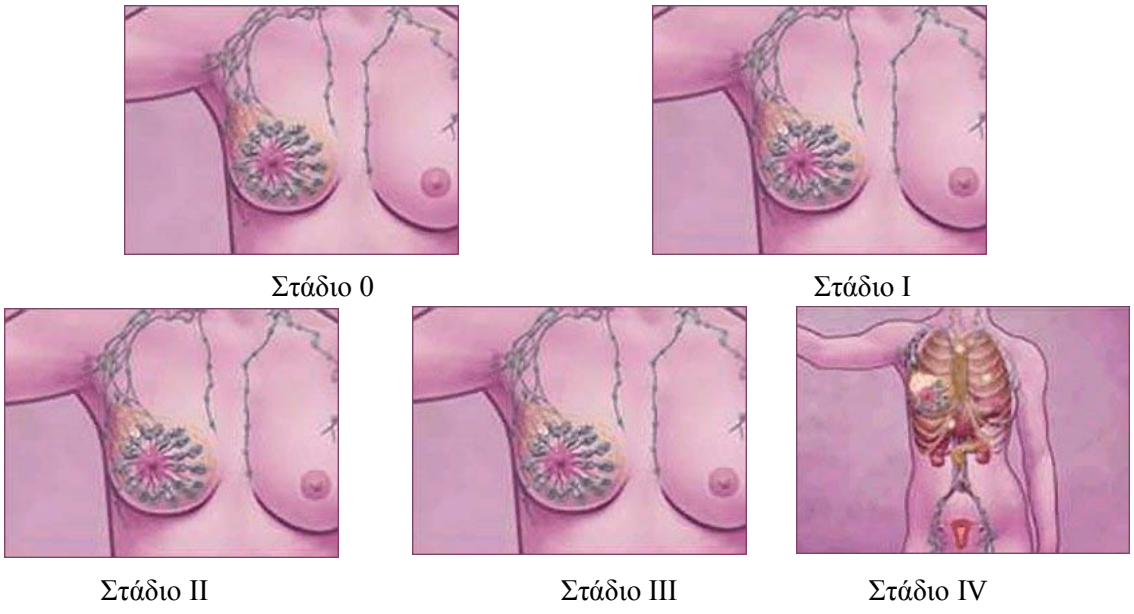
Η σταδιοποίηση είναι η κλινική και βασίζεται σε συνδυασμό της φυσικής εξέτασης και της μαστογραφίας.

Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση αντιθέτως στηρίζεται στην εξέταση από τον πρωτοπαθή όγκο, των μασχαλιαίων λεμφαδένων και των μακρινών μεταστάσεων άν υπάρχουν. Η κλινική και η παθολογοανατομική σταδιοποίηση δεν συμπίπτουν πάντα.

Το Yorkshire Breast Cancer Group βρήκε ότι οι παθολογοανατόμοι και χειρούργοι συμφωνούν στο 54% των περιπτώσεων ενώ οι χειρούργοι και οι ακτινολόγοι συμφωνούν στο 59% των περιπτώσεων.

Ένα σύστημα σταδιοποίησης το οποίο θεσπίστηκε το 1954 από το International Union Against Cancer βασίζεται στο μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T), την ύπαρξη επιχώριων λεμφαδένων (N) και τις μακρινές μεταστάσεις (M) (Εικ.5.2.).

Μετάσταση αλλού εκτός των μασχαλιαίων λεμφαδένων όπως είναι οι εσω μαστικοί, υπερκλείδιοι ή τραχηλικοί θεωρείται μακρινή μετάσταση.



Εικ. 5.2. Σύστημα σταδιοποίησης

6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

6.1. Γενικά

Μέχρι τώρα η αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού βασίζεται κυρίως στο στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση, τον αριθμό των προσβεβλημένων λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, τον βαθμό διαφοροποιήσεως του νεοπλάσματος και την παρουσία ή μη οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων. Ωστόσο, ο ακριβής καθορισμός της πορείας της νόσου είναι πρακτικά αδύνατος, ακόμη και σε ασθενείς με μη διηθημένους λεμφαδένες δεδομένου ότι στους ασθενείς αυτούς ο όγκος θα υποτροπιάσει σ'ένα ποσοστό περίπου 30% (Tavassoli 1992, Σκόπα 2002).

Για το λόγο αυτό πολλοί προτείνουν ότι όλοι ανεξαρτήτως οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με αρνητικούς λεμφαδένες, θα πρέπει μετά την χειρουργική επέμβαση να λαμβάνουν συστηματική επικουρική θεραπεία (Lee 1988, Σκόπα 2002).

Γνωρίζοντας όμως ότι αφενός η επικουρική θεραπεία δεν είναι άμοιρη επιπτώσεων και αφετέρου αρκετοί ασθενείς δεν πρόκειται να ωφεληθούν περισσότερα από μία περαιτέρω χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία, το ενδιαφέρον στην έρευνα του καρκίνου του μαστού έχει στραφεί στην ανεύρεση αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών, καθώς και δεικτών "πρόβλεψης", δύο όρων που χρησιμοποιούνται ευρέως και οι οποίοι ωστόσο έχουν διαφορετική έννοια (Gasparini 1993, Σκόπα 2002).

Προγνωστικός παράγων (prognostic factor) είναι ένας παράγοντας ικανός να δώσει πληροφορίες για την κλινική πορεία της νόσου κατά την στιγμή της διάγνωσης, ασχέτως με την θεραπεία που θα ακολουθηθεί.

Παράγων πρόβλεψης (predictive factor) είναι ένας παράγων ικανός να δώσει πληροφορίες για την πιθανότητα ανταπόκρισης του όγκου σε συγκεκριμένους θεραπευτικούς χειρισμούς, με άλλα λόγια για το αν θα ωφεληθεί ο άρρωστος από τη θεραπεία (Σκόπα 2002).

Τον Ιούνιο του 1999, το Κολλέγιο των Αμερικανών Παθολογοανατόμων σε συνεργασία με κλινικούς ιατρούς και στατιστικολόγους αποφάσισαν να ομαδοποιήσουν τους παράγοντες πρόγνωσης και πρόβλεψης του καρκίνου του μαστού σε τρεις κατηγορίες (Fitzgibbons 2000).

Κατηγορία Ι. Περιλαμβάνει παράγοντες που η προγνωστική τους σημασία είναι αποδεδειγμένη:

- Μέγεθος όγκων.
- Λεμφαδενικές μεταστάσεις.
- Βαθμός κακοήθειας.
- Ιστολογικός τύπος.

- Ορμονικοί υποδοχείς

Κατηγορία ΙΙ. Παράγοντες οι οποίοι έχουν μελετηθεί εκτενώς τόσο σε κλινικό όσο και σε βιολογικό επίπεδο, ωστόσο "εκκρεμείς" η πέρα από κάθε αμφισβήτηση στατιστική τεκμηρίωσή τους:

- Ογκογονίδιο c-erbB-2.
- Ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.
- Αγγειακή διήθηση.
- Δείκτες πολλαπλασιασμού

Κατηγορία ΙΙΙ. Όλους τους υπόλοιπους παράγοντες που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς:

- Ανάλυση της πλοειδίας του DNA.
- Αγγειογένεση.
- Αυξητικοί παράγοντες.
- Καθεψίνη D.

6.2. Μέγεθος όγκου

Το μέγεθος του όγκου είναι ένας από τους πιο ισχυρούς ανεξάρτητους παράγοντες στον καθορισμό της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου(Fitzgibbons 2000, Going II 2001).

Γενική παρατήρηση είναι ότι οι μεγαλύτεροι όγκοι χαρακτηρίζονται συχνότερα από διήθηση σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Η συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ασθενείς με όγκους μικρότερους από 1cm είναι 10-20% σε σχέση με αυτή μεγαλύτερων όγκων που είναι πάνω από 40%, ενώ η ελεύθερης νόσου 10ετής επιβίωση σε ασθενείς με όγκους μικρότερους του 1cm και μη προσβεβλημένων λεμφαδένων είναι περίπου 90% σε σύγκριση με όγκους 1,1-2,2cm που ελαττώνεται σε 73% (Σκόπα 2002).

Πάντως σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες το μέγεθος του όγκου είναι ιδιαίτερα σημαντικός δείκτης. Περίπου 25-30% των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες και μέγεθος όγκου < 2εκ. Θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου μέσα στην εικοσαετή παρακολούθηση (Rosen 1991).

6.3. Λεμφαδενικές μεταστάσεις

Η διήθηση των σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί έναν από τους πιο αξιόπιστους προγνωστικούς παράγοντες στο πρωτοπαθές καρκίνωμα του μαστού.

Γενικά, 50-70% των ασθενών με θετικούς λεμφαδένες θα υποτροπιάσουν, ενώ μόλις 20-

45% των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες θα εμφανίσουν υποτροπή μετά από την ιδανική τοπικοπεριοχική θεραπεία.

Ο κίνδυνος υποτροπής εξαρτάται άμεσα από τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων (Fisher 1983). Έτσι, οι ασθενείς με 4-10 θετικούς λεμφαδένες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από τους ασθενείς με 1-3 θετικούς λεμφαδένες, ενώ οι ασθενείς με >10 θετικούς λεμφαδένες έχουν 80% πιθανότητα υποτροπής και μετάστασης.

Επειδή η κλινική εκτίμηση των μασχαλιαίων λεφαδένων δεν είναι επαρκής, ο λεμφαδενικός καθαρισμός – τουλάχιστο στα επίπεδα I και II - αποτελεί πλέον μέρος της αρχικής χειρουργικής αντιμέτωπισης.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάσταση των λεμφαδένων αξιολογείται αξιόπιστα εφόσον τουλάχιστο 6 – ιδανικά 10 – λεμφαδένες εξαιρεθούν και μελετηθούν.

Η παρουσία μικρο- και μακρο-μεταστάσεων εντός των μασχαλιαίων λεμφαδένων έχει παρόμοια προγνωστική αξία (Rosen 1981). Ένας εναλλακτικός τρόπος αξιολόγησης των μασχαλιαίων λεμφαδέων είναι με τη τεχνική του λεμφαδένα φρουρού (Veronesi 1997, Giouliano 1997). Είναι ακόμη σε εξέλιξη κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τη τεχνική αυτή σε σχέση με την κλασσική εξαίρεση των λεμφαδένων.

Η πρόγνωση των ασθενών με μεμονωμένες μικρομετάστασεις (<0,2εκ. σε διαμέτρο) στους μασχαλιαίους λεμφαδένες φαίνεται να είναι ίδια με αυτή των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες, αν και μερικοί ερευνητές εισηγούνται ότι οι μικρομεταστάσεις αποτελούν ένδειξη χειρότερης πρόγνωσης(Fitzgibbons 2000,Going 2001, Clayton 1993).

Αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι το ποσοστό των μικρομεταστάσεων σε "αρνητικούς λεμφαδένες" κυμαίνεται από 9-13% σε τομές αιματοξυλίνης-ιωσύνης, έως 15-20% σε τομές που έχουν επεξεργαστεί ανοσοϊστοχημικός (Fitzgibbons 2000).

- **Ηλικία και εμμηνοπαυσιακή κατάσταση της ασθενούς**

Και οι δύο αυτοί παράγοντες έχουν μελετηθεί εκτενώς. Δε φαίνεται να αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, σε σχέση με κάποιους άλλους που θα αναφερθούν πιο κάτω.

Πάντως, μεγάλες κλινικές μελέτες με μακρύ διάστημα παρακολούθησης έχουν δείξει ότι οι γυναίκες 45-49 ετών έχουν την καλύτερη πρόγνωση, ενώ οι γυναίκες <35 ετών και οι ηλικιωμένες έχουν τη χειρότερη πρόγνωση (Ravdin 1997, Morrow 1994, Remvinkos 1995, Adami 1986, de la Rochefordiere 1993).

6.4. Βαθμός διαφοροποίησης του όγκου

Το σύστημα που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι η Elston-Ellis τροποποίηση της κλίμακας Scarf-Bloom-Richardson.

Σε αυτό το σύστημα, τα διηθητικά πορογενή καρκινώματα κατηγοριοποιούνται σε τρεις ιστολογικούς βαθμούς (grades) με βάση το βαθμό σχηματισμού σωληναρίων / αδένων, τη πλειομορφία των κυττάρων και των αριθμό των μιτώσεων ανά οπτικό πεδίο.

Σε κάθε μία από αυτές τις κατηγορίες υπάρχει επιπλέον μία βαθμολογία 1-3, όπου το 1 αντιπροσωπεύει τα πιο ευνοϊκά χαρακτηριστικά (υπερίσχυση αδένων, μικρή κυτταρική πλειομορφία και μικρός μιτωτικός δείκτης) και το 3 τα πιο άσχημα.

Τα καρκινώματα βαθμού (grade) I (καλά διαφοροποιημένα ή low grade) έχουν ένα συνολικό άθροισμα 3-5, τα καρκινώματα βαθμού (grade) II (μέσης διαφοροποίησης ή intermediate grade) 6-7 και τα καρκινώματα βαθμού (grade) III (χαμηλής διαφοροποίησης high grade) 8-9 βαθμούς (Elston 1991).

Βασικότερο μειονέκτημα της εκτίμησης του βαθμού διαφοροποίησης των όγκων είναι η υποκειμενική αξιολόγηση.

Παρόλα αυτά, φαίνεται να έχει σημαντική προγνωστική αξία, ειδικά σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες (Rosen 1989). Λιγότερο από 20% αυτών των ασθενών με grade I/II καρκινώματα θα εμφανίσουν υποτροπή στα 5 έτη παρακολούθησης, ενώ το ποσοστό ανέρχεται στο 30% σε ασθενείς με grade III καρκινώματα.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ο βαθμός διαφοροποίησης έχει συσχετισθεί με άλλους προγνωστικούς δείκτες, όπως το μέγεθος του όγκου, η ύπαρξη θετικών ορμονικών υποδοχέων, η πλοειδικότητα του όγκου, κ.ο.κ.

- **Νέκρωση του όγκου**

Νέκρωση ποικίλου βαθμού παρατηρείται σε περίπου 60% των διηθητικών καρκινωμάτων μαστού.

Η παρουσία νέκρωσης, ειδικά όταν είναι μεγάλου βαθμού και non-comedo ή comedo τύπου φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας της θεραπείας.

Πολλές μελέτες έγιναν ή είναι σε εξέλιξη και οι οποίες δεν έδειξαν συσχέτιση του βαθμού νέκρωσης με τη λεμφαδενική διήθηση, ενώ φαίνεται ότι σχετίζεται με την αποτυχία της θεραπείας ανεξάρτητα από το μέγεθος των όγκων που είναι <5 εκατοστά.

- **Διήθηση λεμφικών ή/και αιμοφόρων αγγείων**

Περίπου το 1\3 των ασθενών με διηθητικό καρκίνωμα μαστού εμφανίζει διήθηση των

περιοχικών λεμφαγγείων και αυτό το εύρημα σχετίστηκε με άλλα μη-ευνοϊκά ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Η διήθηση των αιμοφόρων αγγείων παρατηρείται μόλις στο 5% των ασθενών με διηθητικό καρκίνωμα και σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση 4 ή περισσότερων θετικών σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων, λεμφαγγειακή διήθηση και άλλα μη-ευνοϊκά ιστολογικά χαρακτηριστικά.

- **Δείκτες αγγειογένεσης**

Τα τελευταία χρόνια έχει γένει πλέον κατανοητός ο ρόλος της αγγειογένεσης στην ανάπτυξη και εξάπλωση των κακοήθων νεοπλασμάτων (Ellis 1996). Για αυτό το λόγο έχει γίνει προσπάθεια ανάπτυξης αξιόπιστων δεικτών της.

Η μέτρηση των τριχοειδών του όγκου με ανοσοϊστοχημεία με χρώση για τον παράγοντα VIII έχει δείξει σημαντική προγνωστική αξία. Ειδικότερα, φαίνεται ότι οι όγκοι με λιγότερα τριχοειδή έχουν μικρότερο μεταστατικό δυναμικό και άρα καλύτερη πρόγνωση (Weidner 1991).

Ακόμη βέβαια είναι υπό εξέλιξη η ταυτοποίηση και άλλων δεικτών αγγειογένεσης, ενώ μερικοί από αυτούς αποτελούν και δυνητικούς θεραπευτικούς στόχους (Fox 1997).

6.5. Ιστολογικός τύπος

Ορισμένοι ιστολογικοί τύποι διηθητικού καρκινώματος όπως το σωληνώδες, το ηθμοειδές, το μυελοειδές, το βλεννώδεις και το λοβιακό σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με το μη ειδικού τύπου πορογενές διηθητικό καρκίνωμα (Σκόπα 2002). Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η συνεκτίμηση του ιστολογικού τύπου με το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου προσδιορίζει ακριβέστερα την παράμετρο επιβίωσης (Going 2001).

6.6. Δείκτες πολλαπλασιασμού

Είναι γενικά παραδεκτό οτι η εκτίμηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού ενός όγκου και ειδικότερα του καρκίνου του μαστού, έχει προγνωστική σημασία Παλαιότερα, η εκτίμηση αυτή γινόταν με δύο κυρίως τρόπους: ο πρώτος και απλούστερος είναι η μέτρηση των πυρηνοκινησιών ανα μεγάλο οπτικό πεδίο. Η μέτρηση των πυρηνοκινησιών έχει αποδειχθεί αρκετά αξιόπιστη για αυτόν τον σκοπό με δύο προϋποθέσεις: τον σαφή καθορισμό του εμβαδού του οπτικού πεδίου και των κριτηρίων αναγνώρισης των μιτώσεων. Ο δεύτερος τρόπος είναι η χρήση ραδιοσεσημασμένης θυμιδίνης, ώστε να προσδιορισθεί ο αριθμός των κυττάρων του όγκου που βρίσκονται στην φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η μέθοδος αυτή είναι τεχνικά κοπιώδης και απαιτεί χρησιμοποίηση ραδιενεργών υλικών. Εναλλακτικά, για την εκτίμηση της φάσης S, σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως η κυτταρομετρία ροής ένας άλλος τρόπος εκτίμησης του ρυθμού πολλαπλασιαμού του καρκινώματος του μαστού, είναι η χρήση

αντισωμάτων έναντι αντιγόνων που εκφράζονται κατα την διάρκεια των φάσεων του κυτταρικού κύκλου. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει στον μαστό με αυτή την μέθοδο προσέγγισης, έχουν χρησιμοποίησει το αντίσωμα Ki-67, το οποίο αρχικά εφαρμοζόταν μόνο σε τομές κρυοστάτη. Η πρόσφατη έρευνα έχει δείξει οτι υπάρχει καλή αντιστοιχία μεταξύ των αποτελεσμάτων της ανοσοϊστοχημικής χρώσης με Ki-67, της κυτταρομετρίας ροής, της μέτρησης μιτώσεων και του δείκτη ραδιοσεσημασμένης θυμιδίνης.

Ο υπολογισμός του ρυθμού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων έχει σημνατική προγνωστική αξία για τα περισσότερα κακοήθη νεοπλάσματα, και για το καρκίνωμα του μαστού (Aaltomaa 1992).

Αρκετές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των καρκινικών κυττάρων. Οι κυριότερες είναι ο υπολογισμός του μιτωτικού δείκτη, του δείκτη χρώσης θυμιδίνης και ο SPF (S-Phase Fraction).

Ο μιτωτικός δείκτης υπολογίζεται εύκολα με τη μέτρηση των αριθμών των μιτώσεων ανά οπτικό πεδίο σε δείγματα του καρκινικού ιστού βαμμένα με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσύνης με τη χρήση οπτικού μικροσκοπίου και η χρήση του έχει τεκμηριωθεί σε πολλές κλινικές μελέτες (Le 1989).

Δύο άλλες τεχνικές χρειάζονται πιο εξειδικευμένο προσωπικό και υλικοτεχνική υποδομή και αφορούν κυρίως σε φρέσκο υλικό (Silvestrini 1990, Wenger 1998).

Γενικά, ο υψηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων σχετίζεται με άλλους κακούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως ο βαθμός διαφοροποίησης, η παρουσία ανευπλοειδίας και απουσία διήθησης μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Πολλοί ειδικοί χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες κατά τη διάρκεια λήψης θεραπευτικής απόφασης σε ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, ειδικά σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, αν και δεν υπάρχει ευρεία αποδοχή αυτού του κριτηρίου για την απόφαση έναρξης ή όχι συμπληρωματικής συστηματικής χημειοθεραπείας (Sigurdsson 1990).

6.7. Κινητική κυττάρων

Η κινητική ενός κυτταρικού πληθυσμού καθορίζεται τόσο από τον ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού όσο και από τον ρυθμό της απόπτωσης δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.

Οι παράμετροι αυτές επηρεάζουν εκτός από την ομοιόσταση του πληθυσμού και την διαδικασία της ογκογένεσης, γεγονός που υπογραμμίζεται από την σχετική έντονη ερευνητική δραστηριότητα σε διάφορους τύπους νεοπλασιών.

Από τις παραμέτρους που αφορούν στην κινητική του κυτταρικού κύκλου στην κατηγορία Ι ανήκει ο αριθμός των μιτώσεων, στην κατηγορία ΙΙ οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού (MIB-1, Ki-67) και το *p*53 ενώ στην κατηγορία ΙΙΙ η αντιαποπτωτική πρωτεΐνη bcl-2 (Κουρέα 2002).

1. Μιτωτική δραστηριότητα.

Υψηλή μιτωτική δραστηριότητα έχει συσχετισθεί με κακή πρόγνωση της νόσου (Clayton1991). Για την εκτίμησή της μετράται ο αριθμός των μιτώσεων σε συγκεκριμένη επιφάνεια νεοπλάσματος (Κουρέα 2002).

Είναι γνωστό ότι η μιτωτική δραστηριότητα αποτελεί μαζί με τον σχηματισμό σωληνίσκων και την πλειομορφία των πυρήνων, τις παραμέτρους που συνυπολογίζονται για τον καθορισμό του βαθμού διαφοροποίησης (grade) του όγκου (Elston 1991) .

Λόγω της σημαντικής προγνωστικής αξίας το Παθολογοανατομικό Κολέγιο των Η.Π.Α (Fitzgibbons 2000) συνιστά σήμερα την αναφορά της μιτωτικής δραστηριότητας ανεξάρτητα από τον συνυπολογισμό της στον καθορισμό του βαθμού διαφοροποίησης.

2. Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες πολλαπλασιασμού.

Οι πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται συχνότερα ως ενδεικτικές του ρυθμού πολλαπλασιασμού ενός κυτταρικού πληθυσμού, είναι για μεν φρέσκους κατεψυγμένους ιστούς η Ki-67 για δε μονιμοποιημένους σε φορμόλη ιστούς η MIB-1 (Κουρέα 2002). Το αντιγόνο Ki-67 αντιστοιχεί σε μια μη-ιστόνη πρωτεΐνη του πυρήνα, που εκφράζεται σε κύτταρα στις φάσεις G1 έως M του κυτταρικού κύκλου αλλά όχι σε κύτταρα στην φάση ηρεμίας (Brown1991).

3. Ανάλυση του κλάσματος κυτττάρων στην φάση S.

Έχει αποδειχθεί ότι το υψηλό κλάσμα κυττάρων στην φάση S έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου και θανάτου από το νεόπλασμα τόσο σε ασθενείς με αρνητικούς όσο και σε ασθενείς μα θετικούς λεμφαδένες(Hedley1993, Wenger1998) .

Ο προσδιορισμός του κλάσματος των κυττάρων στην φάση S γίνεται είτε με κυτταρομετρία ροής ή με ανάλυση εικόνας (Κουρέα 2002).

7. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

7.1. Γενικά

Έως πρόσφατα, η αξιολόγηση της πρόγνωσης των καρκινωμάτων του μαστού στηριζόταν σε κλινικές και ιστολογικές παραμέτρους.

Λόγω της συνεχώς αυξανόμενης γνώσης σχετικά με τη μοριακή βιολογία και τους μηχανισμούς καρκινογένεσης στο μαστό τα τελευταία χρόνια αρκετό ενδιαφέρον έχει εστιασθεί και στην αξιολόγηση σημαντικών μοριακών δεικτών.

Υπάρχουν ορισμένοι που υποστηρίζουν ότι η αξιολόγησή τους είναι δύσκολη και μπορεί να μην είναι αξιόπιστη λόγω της ετερογένειας που χαρακτηρίζει τα νεοπλάσματα, αν και πρόσφατες μελέτες φαίνεται να καταρρίπτουν αυτό τον ισχυρισμό και για τα διηθητικά και για τα *in situ* καρκινώματα του μαστού (Chhieng 2004).

Οι δείκτες αυτοί μπορεί να είναι προγνωστικοί, προβλεπτικοί ή/και να εκτιμούν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού.

Οι προγνωστικοί μοριακοί δείκτες παρέχουν πληροφορίες για την έκβαση της νόσου ανεξάρτητα από τη θεραπεία.

Οι προβλεπτικοί μοριακοί δείκτες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία (Janssens 2004).

Η αξιολόγηση της έκφρασης των δεικτών αυτών γίνεται σε υλικό είτε διαδερμικής ή ανοικτής βιοψίας μαστού με τη χρήση διαφόρων μορφολογικών μεθόδων.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η ανοσοϊστοχημική μελέτη τέτοιων ιδιαίτερα χρήσιμων δεικτών (π.χ. ορμονικοί υποδοχείς) σε υλικό διαδερμικών βιοψιών δεν είναι το ίδιο αξιόπιστη σε σχέση με υλικό ανοικτών βιοψιών, ειδικά σε μεγάλου μεγέθους όγκους (Cavaliere 2005).

Με τη βοήθεια της τεχνολογίας η μελέτη τέτοιων δεικτών πλέον γίνεται ανά ομάδες ενδιαφέροντος δημιουργώντας παράλληλα υπο-ομάδες ασθενών με διαφορετική έκφραση και πιθανά διαφορετική φυσική ιστορία και θεραπευτική ανταπόκριση (Sorlie 2004).

7.2. Υποδοχείς στεροειδών

Ο προσδιορισμός της ύπαρξης υποδοχέων οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR) σε βιοψίες διηθητικού καρκινώματος πριν την θεραπεία, αποτελεί μια σημαντική εξέταση στην αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του μαστού (Καραιωσηφίδη 2000).

Η αναγνώριση εκείνων των γυναικών που απαντούν σε ορμονική θεραπεία αποτελεί σοβαρό κλινικό πρόβλημα για την περαιτέρω θεραπεία τους. Περίπου το 55-65% των πρωτοπαθών όγκων και το 45-55% των μεταστάσεων έχει βρεθεί ότι περιέχουν υποδοχείς οιστρογόνων (Fountzilas 1997).

Μελέτες έχουν δείξει ότι το 55-60% των καρκίνων των γυναικών με οιστρογονικούς υποδοχείςαντιδρούν σε πρόσθετη ορμονική θεραπεία σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν οιστρογονικούς υποδοχείς και αντιδρούν στην θεραπεία μόνο στο 8%. Επιπλέον η παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων δείχνει καλύτερη απάντηση στη χημειοθεραπεία.

Καλά διαφοροποιημένοι καρκίνοι είναι περισσότερο πιθανοί να έχουν οιστρογονικούς υποδοχείς και επομένως σχετικά καλύτερη πρόγνωση.

Περίπου το 45-60% των πρωτοπαθών και μεταστατικών καρκίνων του μαστού έχουν προγεστερονικούς υποδοχείς.

Η παρουσία οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων στο ίδιο νεόπλασμα αυξάνει σε 75-80% τις πιθανότητες απάντησης σε ορμονική θεραπεία σε σύγκριση με το 55% της απάντησης όταν υπάρχουν μόνο οιστρογονικοί υποδοχείς (Thorpe 1988).

Η ύπαρξη προγεστερονικών υποδοχέων είναι της ίδιας αξίας με την ύπαρξη οιστρογονικών υποδοχέων όσον αφορά τη συμπεριφορά του καρκίνου και η έλλειψή του από τα καρκινικά κύτταρα συνοδεύεται με χειρότερη πρόγνωση.

Μερικές μελέτες υποθέτουν ότι τα νεοπλάσματα με οιστρογονικούς υποδοχείς, έχουν καλύτερη επιβίωση, ενώ σε άλλες μελέτες αυτό δεν αποδείχθηκε.

Όμως υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ οιστρογονικών υποδοχέων και ιστολογικού grade (Clark 1988).

Επιπλέον η ανεξάρτητη προγνωστική αξία των ορμονικών υποδοχέων, όσον αφορά στην επιβίωση των ασθενών δεν είναι απόλυτα σαφής. Διάφορες μελέτες εισηγούνται ότι η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων επηρεάζει την συνολική επιβίωση ενώ σε άλλες δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση της νόσου.

7.3. Ο υποδοχέας HER-2/neu (c-erbB2)

Ο υποδοχέας Her-2/neu (c-erbB2) μαζί με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR γνωστό ως Her-1/neu ή c-erbB1 και δύο άλλους ομόλογους υποδοχείς που ονομάζονται Her-3/neu (c-erbB3) και Her-4/neu (c-erbB4) απαρτίζουν την τετραμελή οικογένεια του EGFR.

Η οικογένεια των Hers με κύριο εκπρόσωπο τον EGFR και τους αντίστοιχους δεσμευτές (ligands) φαίνεται να αποτελεί την συχνότερα εμπλεκόμενη οικογένεια υποδοχέων αυξητικών παραγόντων στην καρκινογένεση του ανθρώπου (Κωστόπουλος 2002).

Το πρωτο-ογκογονίδιο Her-2/neu ανακαλύφθηκε την δεκαετία του 80 από τρεις ανεξάρτητες, διαφορετικές μεταξύ τους ερευνητικές προσεγγίσεις. Το ογκογονίδιο neu ταυτοποιήθηκε ως ένα μετασχηματίζον (transforming) στα νευροβλαστώματα των εμβρύων αρουραίων. Το c-erbB2 και το Her-2 είναι ανθρώπινα γονίδια τα οποία ταυτοποιήθηκαν

κατ'αναλογία του ρετροϊκού γονιδίου v-erbB (Kaptain 2001).

Περαιτέρω ανάλυση των γενετικών ακολουθιών και της χαρτογράφησης των χρωμοσωμάτων έδειξαν ότι τα γονίδια neu, Her-2 και c-erbB2 είναι ταυτόσημα. Το γονίδιο Her-2/neu εδράζεται στο χρωμόσωμα 17q21 και κωδικοποιεί την παραγωγή μιας πρωτεΐνης με MB 185KD και με τυροσινοκινασική δράση. Η εν λόγω πρωτεΐνη έχει ένα εξωκυττάριο, ένα διαμεμβρανικό και ένα κυτταροπλασματικό τμήμα (Κωστόπουλος 2002).

Στον καρκίνο του μαστού η ενίσχυση του πρωτο-ογκογονιδίου Her-2/neu και κατά συνέπεια η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p185 θεωρήθηκε σημαντικής προγνωστικής σημασίας βιολογικός δείκτης με εξέχοντα προβλεπτικό ρόλο, όπως διαφάνηκε από πρόσφατες μελέτες, αφού δύναται να καθορίζει τον βαθμό ανταπόκρισης της ασθενούς με καρκίνωμα του μαστού στην επικουρική θεραπεία (adjuvant therapy) (Allred 1998, Baselga 1998). Άρα λοιπόν ο προσδιορισμός του Her-2/neu είναι βασικό στοιχείο για την επίτευξη μιας ολοκληρωμένης εργαστηριακής διερεύνησης σ'ένα καρκίνο του μαστού παράλληλα με τον προσδιορισμό των υποδοχέων ER/PR. Για την ανίχνευση του χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι της ανοσοϊστοχημείας και του φθορίζοντα in situ υβριδισμού.

Η ενίσχυση ή η υπερέκφραση του Her-2/neu έχει πλέον αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σχετιζόμενος με την ανθεκτικότητα ή την ευαισθησία σε ορισμένες μορφές, επικουρικής θεραπείας με βραχύ χρόνο επιβίωσης σε ασθενείς είτε με αρνητικούς είτε με θετικούς λεμφαδένες (Mitchel 1999, Harbeck 1999).

Επιπλέον θεωρείται αντικειμενικός δείκτης για την έντονη πυρηνική ατυπία, τον υψηλό ιστολογικό βαθμό (grade III), την αυξημένη μεταστατική ικανότητα και γενικώς την επιθετική βιολογική συμπεριφορά του καρκινώματος του μαστού (Farabegoli 1999). Κατά προσέγγιση το 10-34% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού παρουσιάζουν υπερέκφραση ή ενίσχυση του Her-2/neu.

Όσον αφορά τον προβλεπτικό ρόλο του Her-2/neu υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που συνδέουν την ενίσχυση και την υπερέκφραση Her-2/neu, είτε με την ανθεκτικότητα και μειωμένη ή καθόλου ανταπόκριση σε ορισμένα φάρμακα όπως το χημειοθεραπευτικό σκεύασμα CMF (cyclophosphamide metotrexate fluorouracil) και η ταμοξιφένη είτε με αυξημένη ευαισθησία σ'άλλα φάρμακα όπως οι ανθρακυκλίνες και οι ταξάνες. (Kaptain 2001).

7.4. Καθεψίνη D

Η καθεψίνη D είναι μία λυσοσωμική πρωτεάση που ρυθμίζεται από τα οιστρογόνα καιάλλους αυξητικούς παράγοντες και φαίνεται πως έχει μιτογόνο δράση και σχέση με την διαδικασία της μετάστασης (Garcia 1996). Πολλές μελέτες (Spyratos 1989, Tandon 1990, Thorpe 1989) αποδίδουν προγνωστική σημασία στην ανίχνευση της καθεψίνης D στο

καρκίνωματου μαστού, τα αποτελέσματα όμως από την σύγκριση μεταξύ ραδιοανοσολογικών και βιοχημικών μεθόδων ποσοτικής μέτρησης αφ' ενός και ανοσοϊστοχημικών μεθόδων αφ'ετέρου, είναι ποικίλα και αντικρουόμενα μεταξύ τους. Ετσι, μέτρηση αυξημένης ποσότητας καθεψίνης D σε όγκο μαστού, έχει συχνά σχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση. Από την άλλη μεριά οι ανοσοϊστοχημικές μελέτες (Isola 1993, Kandalaft 1993) προσδίδουν άλλοτε επιβαρυντικό και άλλοτε ευνοϊκό ρόλο στην αυξημένη έκφραση της καθεψίνης, ενώ ορισμένες άλλες εργασίες δεν της αποδίδουν καμία προγνωστική σημασία.

Η ικανότητα γιά διήθηση τών καρκινικών κυττάρων είναι μια ενεργός διαδικασία, η οποία επιτελείται με αποδόμηση του εξωκυτταρίου υλικού με την βοήθεια πρωτεασών. Η καρβοξυλική πρωτεινάση καθεψίνη D εντοπίζεται μέσα στα λυσσοσώματα των κυττάρων των φυσιολογικών ιστών. Μελέτες (Henry 1990) σε αρκετά είδη διηθητικών νεοπλασμάτων έχουν δείξει διαταραχή στην έκκριση και αυξημένη δράση του ενζύμου συγκριτικά με τους φυσιολογικούς ιστούς

Μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία υψηλής συγκέντρωσης στα νεοπλασματικά κύτταρα της καθεψίνης D φαίνεται να σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση και ενίσχυση του ογκογονιδίου c-myc σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Thomas 1993).

7.5. Πρωτείνη p53

Τα πιό γνωστα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι σήμερα τα RB1και το R53. Διαταραχές στο γονίδιο ή την πρωτεΐνη p53 έχουν παρατηρηθεί στο 20-50% των καρκίνων του μαστού και έχουν συσχετισθεί σε ορισμένες μελέτες με υψηλό βαθμό κακοήθειας και κλινικά επιθετικότερη συμπεριφορά του όγκου (Thor 1992, Thor1998). Άλλες μελέτες σε καρκινώματα μαστού με αρνητικούς λεμφαδένες δεν επιβεβαίωσαν τον προγνωστικό ρόλο p53 Η προβλεπτική σημασία της p53 είναι ακόμη ασαφής αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ανιχνεύει ασθενείς που ανταποκρίνονται σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία (Bergh1995, Hawkins 1995).

Το γονίδιο p53 είναι ο πιό συχνός στόχος γενετικών αλλαγών στον ανθρώπινο καρκίνο (Batsakis 1995).

Ομόζυγος απώλεια του P53 γονιδίου έχει βρεθεί στο 70% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου, στο 30% των καρκινωμάτων του μαστού αλλά επίσης σε λευχαιμίες, λεμφώματα, σαρκώματα και νευρογενείς όγκους (Momand 1992).

Η ανοσοιστοστοχημική ανίχνευση και υπερέκφραση της p53 πρωτείνης έχει συσχετισθεί με μετάλλαξη του p53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου και περισσότερο επιθετική συμπεριφορά σε ένα πλήθος κακοήθων νεοπλασμάτων στον άνθρωπο. Το γονίδιο p53 εντοπίζεται στην ζώνη p13.1 του χρωμοσώματος 17 και η μετάλλαξη του έχει βρεθεί σε πληθώρα κακοήθων όγκων,

μεταξύ των οποίων και το καρκίνωμα του μαστού. Στην φυσιολογική του μορφή (άγριος τύπος), το γονίδιο p53 κωδικοποιεί μία πυρηνική φωσφοπρωτείνη 53 kD, που ελέγχει τον κυτταρικό κύκλο, την επιδιόρθωση και τηνσύνθεση του DNA, την κυτταρική διαφοροποίηση και τον κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Έτσι, το p53 περιγράφεται σαν ογκοκατασταλτικό γονίδιο, η μετάλλαξη του οποίου οδηγεί σε καρκινόγενεση με την συνεργασία και άλλων ογκογονιδίων (Marchetti 1993).

Οι περισσότερες μεταλλάξεις του γονιδίου p53 έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της πρωτεΐνης p53. Κατά συνέπεια, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης p53 μέσα στους πυρήνες αυξάνει και είναι δυνατόν να ανιχνευθεί ανοσοϊστοχημικά. Σημειώνεται πάντως ότι η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της πρωτεΐνης p53 δεν θα πρέπει να ταυτίζεται με μετάλλαξη του αντίστοιχου γονιδίου, αφού σε λίγες περιπτώσεις η φυσιολογική πρωτεΐνη p53 μπορεί να παραμένει ανενεργής και σταθεροποιημένη μέσα στο κυτταρόπλασμα, ορισμένες φορές συνδεδεμένη με άλλες κυτταρικές πρωτεΐνες (Han 1997).

8. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο ακτινολογικός έλεγχος είναι ένα σημαντικό τμήμα της διαδικασίας για την ανάδειξη και την αντιμετώπιση των παθήσεων του μαστού. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος για τον έλεγχο τον καρκίνού τον μαστού είναι η Μαστογραφία πού συμπληρώνεται από άλλες επεμβατικές ή μη ακτινολογικές εξετάσεις, με σκοπό τη διάγνωση ψηλαφητών ή μη ψηλαφητών βλαβών τον μαστού. Οι καθιερωμένες τεχνικές πού χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση βλαβών τον μαστού είναι η Κλασσική Μαστογραφία και το Υπερηχογράφημα. Άλλες τεχνικές είναι το MRI, το έγχρωμο Doppler, το Υπερηχογράφημα με σκιαγραφικά μέσα και η Ψηφιακή Μαστογραφία.

8.1. Βασικές αρχές της Μαστογραφίας

Οι ακτινογραφικές εικόνες οφείλονται στην διαφορά πυκνότητας των ακτίνων που απορροφούνται από τους διάφορους ιστούς. Γενικά ένας σαφής διαχωρισμός μεταξύ των φυσιολογικών ιστών και των νεοπλασματικών δεν είναι δυνατός επειδή η πυκνότητά τους είναι παρόμοια. Παρ'όλα αυτά και οι φυσιολογικοί λειτουργικά ιστοί και οι νεοπλασματικοί μπορούν να διαχωριστούν από λιπώδη ιστό ο οποίος φυσιολογικά περιβάλλει τον ενεργό μαζικό αδένα ακόμη και σε λεπτά άτομα. Αυτό οφείλεται στη σημαντικά χαμηλότερη πυκνότητα που παρουσιάζει το λίπος.

Στις μεγαλύτερες γυναίκες, ο λειτουργικός μαζικός αδένας μειώνεται αφήνοντας μόνο λεπτούς συνδετικούς ιστούς που σαφώς διαχωρίζονται από τον λιπώδη ιστό. Η Μαστογραφία σ'αυτούς τους "ώριμους μαστούς" είναι πολύ αποτελεσματική διότι και πολύ μικροί καρκίνοι αναδεικνύονται πολύ καλά από τον γύρω λιπώδη ιστό.

Επιπλέον πολλοί καρκίνοι παράγουν εναποθέσης ασβεστίου που απορροφούν έντονα ακτίνες Χ και φαίνονται εύκολα στη μαστογραφία.

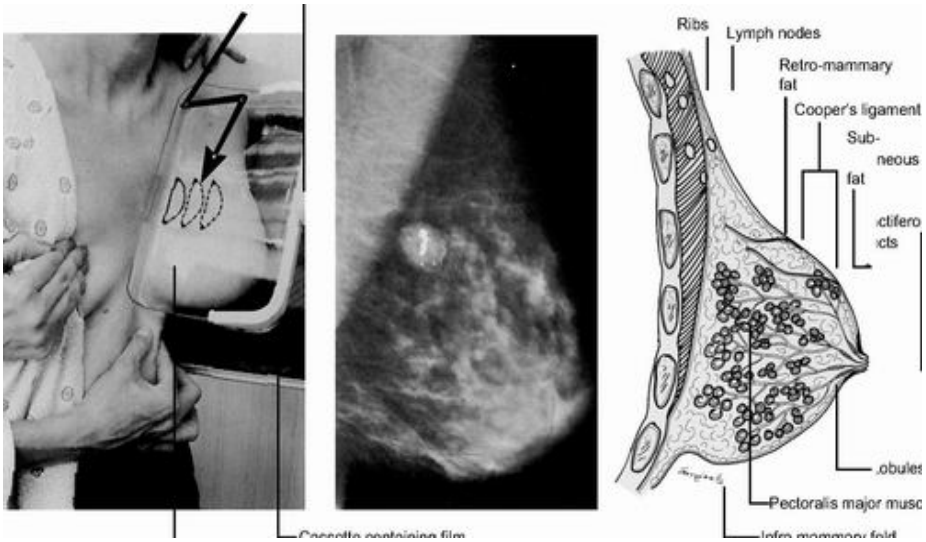
- **Τεχνική**

Για να χαρακτηρισθεί μια μαστογραφία καλή πρέπει οι εικόνες να είναι υψηλής ποιότητας (άριστη αμαύρωση, αντίθεση και διακριτική ικανότητα) με τη μικρότερη δυνατή δόση ακτινοβολίας. Αυτό έχει μεγάλη σημασία για την ανάδειξη καρκίνων στα αρχικά στάδια, οι οποίοι συνήθως εμφανίζούν ελάχιστα ακτινολογικά ευρήματα. Η επιλογή των μηχανημάτων και της κατάλληλης τεχνικής πρέπει να λαμβάνει υπόψη το μέγεθος τον μαστού, την αναλογία τον λιπώδους αδένα και συνδετικού ιστού στους διάφορους μαστούς, καθώς και την χαμηλή αντίθεση πού υπάρχει μεταξύ τον φυσιολογικού μαζικού ιστού και των συνηθισμένων παθολογικών αλλοιώσεων.

Κλασσική εξέταση περιλαμβάνει δύο λήψεις, 1^{ον} την κεφαλουραία και 2^{ον} την λοξή σε κάθε

μαστό. Η λοξή λήψη γίνεται με κλίση της λυχνίας στις 45° αλλά η κλίση μπορεί να είναι από 30°-60° ανάλογα με τη σωματοδομή της κάθε γυναίκας. Το μεγαλύτερο μέρος του μαστού, απεικονίζεται στην λοξή.

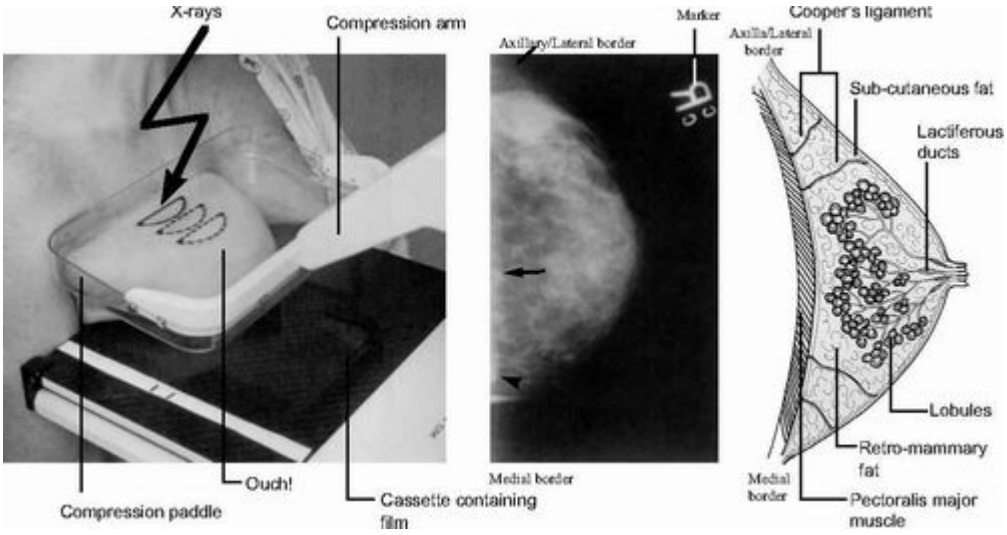
Πολύ σημαντική είναι η σωστή τοποθέτηση τον μαστού. Τα κριτήρια για την επαρκή τοποθέτηση τον μαστού στη λοξή λήψη (Εικ. 8.1.) είναι: (α) θηλή σε πλάγια θέση, (β) μείζων θωρακικός μυς ορατός έως το επίπεδο της θηλής, (γ) ορατή η οπισθομαστική πτυχή και (δ) μαζικός αδένας πιεσμένος και επαρκώς διαπερατός.



Εικ. 8.1. Τοποθέτηση του μαστού για λοξή λήψη

Η θηλή πρέπει να βρίσκεται σε πλάγια θέση, η πρόσθια επιφάνεια τον μείζονος θωρακικού μυός πρέπει να είναι ορατή έως το επίπεδο της θηλής, η οπισθομαστική πτυχή πρέπει επίσης να είναι ορατή, ο μαζικός αδένας πρέπει να είναι επαρκώς πιεσμένος μεταξύ του πιέστρου και της κασέτας και δεν πρέπει να συμπροβάλλονται πτυχές δέρματος στον μαστό.

Για να πετύχουμε την επιθυμητή θέση, ο τεχνολόγος ακτινολόγος θα πρέπει να κάνει τον ασθενή να χαλαρώσει όσο το δυνατό περισσότερο. Η κλασσική κεφαλουραία λήψη (Εικ.8.2.) γίνεται με κάθετη δέσμη ακτίνων Χ και η θηλή πρέπει να είναι σε πλάγια θέση. Η κεφαλουραία λήψη αναδεικνύει την οπισθοθηλιαία περιοχή καθώς και τις μεσαίες και πλάγιες περιοχές τον μαστού. Στη λήψη αυτή συχνά δεν απεικονίζεται η ουρά τον μαστού και η περιοχή της μασχάλης. Σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται η εκτεταμένη κεφαλουραία λήψη με μικρή στροφή της ασθενούς προς τα έξω ωστε να απεικονιστεί και η πλάγια περιοχή τον μαστού και η ουρά.



Εικ. 8.2. Τοποθέτηση του μαστού σε κεφαλουραία λήψη

- **Βασικοί περιορισμοί στην Μαστογραφία**

Η μαστογραφία παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα να διαχωρίσει το φυσιολογικό πυκνό μαζικό αδένα από τα νεοπλάσματα, ωστόσο είναι πιο αποτελεσματική όταν ο μαζικός αδένας μειώνεται με την ηλικία. Πολλές γυναίκες διατηρούν μαζικό αδένα καθώς ωριμάζουν, ο οποίος μπορεί να καλύψει όγκους μέχρι αυτοί να γίνουν αρκετά μεγάλοι. Ακόμη ο φυσιολογικός μαστός μιας νέας γυναίκας περιέχει περισσότερο μαζικό αδένα ο οποίος επίσης δυσκολεύει την ανίχνευση μικρών καρκίνων. Έτσι ανάλογα με τη σύνθεση του μαστού δηλαδή ανάλογα με στοιχεία που περιέχει τον κατατάσσουμε σε μια από τις ακόλουθες 4 κατηγορίες:

1. Σχεδόν εξ'ολοκλήρου από λιπώδη ιστό. Η μαστογραφία είναι πολύ αποτελεσματική. Αναδεικνύει ακόμη και μικρούς καρκίνους.
2. Διάσπαρτος ινοαδενώδης: Μικρή μείωση στην ευαισθησία της μαστογραφίας.
3. Παρουσία ανομοιογενούς πυκνού ιστού. Μέτρια πτώση στην ευαισθησία
4. Παρουσία εξαιρετικά πυκνού ιστού, αξιοσημείωτη μείωση της ευαισθησίας του μαστού.

Η μαστογραφία διατηρεί κάποια αξία ακόμη και σε πολύ πυκνούς μαστούς, διότι ανιχνεύει τις εναποθέσεις ασβεστίου (μικρό αποτιτανώσεις) οι οποίες είναι τόσο πυκνές, ώστε να μην επηρεάζονται από τους περιβάλλοντες ιστούς, αλλά δεν είναι αξιόπιστη στην ανίχνευση μικρών μη αποτιτανωμένων όγκων.

8.2. Προληπτική Μαστογραφία

Θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου του μαστού και κυρίως του πρώϊμου, καθώς μπορεί να ανιχνεύσει μικρού μεγέθους καρκινώματα τα οποία δεν διαπιστώθηκαν με την αυτοεξέταση ή τη κλινική εξέταση του μαστού (Smith 1997).

Το 1971, οι Shapiro et al για πρώτη φορά ανακοίνωσαν την σημαντική μείωση της θνητότητας από τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 40-69 ετών μετά από την εφαρμογή της κλασικής μαστογραφίας σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση από την περίοδο 1963-1969 (Shapiro 1971).

Τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης έδωσαν το ερέθισμα να ξεκινήσουν νεότερες συγκριτικές μελέτες σε μεγάλες πόλεις της Ευρώπης και της Αμερικής , με σκοπό να προσδιοριστεί η επίδραση του προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου στην μειώση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού (Shapiro 1987, Tabar 1989) Τα δύο κύρια χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού, που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο αυτού, είναι η προοδευτική εξέλλιξη και η ανομοιογένεια της νόσου[(6)]. Η φιλοσοφία του προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου έγκειται στην δυνατότητα ανίχνευσης του καρκίνου σε προκλινικό στάδιο (sojour time), στο χρονικό διάστημα δηλαδή πρίν απόι την ύπαρξη κλινικών ευρημάτων, όπου με την κατάλληλη θεραπεία μεταβάλλεται η φυσική εξέλιξη της νόσου και μειώνεται η θνησιμότητα (Halsted 1984).

Συγκεντρωτικά στοιχεία από τον προληπτικό έλεγχο σε 162.981 γυναίκες ηλικίας 40-74 ετών από δύο πόλεις της Σουηδίας ανάφεραν στατιστικώς σημαντική μείωση της θνησιμότητας σε ποσοστό 30%, ενώ τα αποτελέσματα από τη μελέτη μόνο της Στοκχόλμης κατέδειξαν μείωση της θνησιμότητας σε ποσοστό 21% για γυναίκες ηλικίας 40-65 ετών (Tabar 1995, Lindbrink 1995) Την άνοιξη του έτους 1989, η συνεδρίαση του Παγκόσμιου Αντικαρκινικού Ιδρύματος με την Αντικαρκινική Εταιρεία της Αμερικής, καθώς και με άλλους φορείς της υγείας, κατέληξε στην συμφωνία όσον αφορά την ηλικία έναρξης του προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου και την συχνότητά του και ομόφωνα κατέληξε στα παρακάτω συμπεράσματα:

* Η πρώτη μαστογραφία θα πρέπει να γίνεται στην ηλικία μεταξύ 35-40 ετών.
* Η μαστογραφία σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση να διενεργείται κάθε 1-2 χρόνια σε γυναίκες 40-49 ετών.
* Να διενεργείται ετήσιος προληπτικός μαστογραφικός έλεγχος σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω.

Ακριβώς 3,5 χρόνια αργότερα το Δεκέμβριο του 1993 το Παγκόσμιο Αντικαρκινικό Ίδρυμα διαφώνησε ως προς το μαστογραφικό προληπτικό έλεγχο γυναικών ηλικίας 40-49 ετών.

Η χρησιμότητα της μεθόδου αυτής φαίνεται να εξαρτάται άμεσα από την ηλικία (Feig

2004). Επίσης έχει αποδειχθεί ότι οι όγκοι σε γυναίκες 40-49 ετών εμφανίζουν περισσότερο όγκους χαμηλής διαφοροποίησης σε σχέση με γυναίκες μεγαλύτερες των 50 ετών.

Η συχνότητα του καρκίνου του μαστού στις διάφορες ηλικιακές ομάδες είναι:

* Στις ηλικίες 40-49 ετών σε 1,3-1,6 στις 1000 γυναίκες ετησίως.
* Στις ηλικίες 50-59 ετών αυξάνει σε 2,2-2,6 στις 1000 γυναίκες ετησίως.
* Στις ηλικίες 60-69 ετών αυξάνει σε 3,3-3,9 στις 1000 γυναίκες ετησίως.

Ηλικία 40-49 ετών

Το ιδεώδες χρονικό διάστημα προληπτικού μαστογραφικού επανελέγχου είναι συνάρτηση δύο παραγόντων α) της ταχύτητας εξέλιξης του καρκίνου του μαστού και β) της συχνότητας εμφάνισης αυτού στη κάθε ηλικιακή ομάδα του εξεταζόμενου πληθυσμού.

Οι Pelikan et al. υποστηρίζουν ότι ο μέσος χρόνος διπλασιασμού της νεοπλασματικής μάζας είναι περίπου 260 μέρε) ενώ οι Tahal et al διαπίστωσαν ότι το μέσο προκλινικό διάστημα ανίχνευσης του όγκου (sojour time) είναι 1,25 έτη για τις γυναίκες 40 ετών και 3,03 έτη για τις γυναίκες 50 ετών.

Επίσης οι καρκίνοι στις γυναίκες αυτής της ηλικίας έχουν επιθετικότερη φυσική πορεία και συχνά διαπιστώνονται στα μεσοδιαστήματα των προληπτικών ελέγχων (Buist 2004). Για αυτό το λόγο πρόσφατη μελέτη προτείνει την ετήσια μαστογραφία, έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανίχνευσης των πολύ επιθετικών καρκίνων μετά την ηλικία των 40 ετών (Buist 2004; Colbert 2004).

Επιπλέον είναι πολύ πιο δύσκολη η ανίχνευση των καρκίνων σ'αυτήν την ηλικία κυρίως λόγω αυξημένης πυκνότητας των μαστών. Έχει υπολογισθεί ότι περίπου 25% των καρκίνων αυτής της ηλικίας δεν διαπιστώνεται με την μαστογραφία. Σ'αυτήν την ηλικία (40-49 ετών) δεν είναι ξεκάθαρη η οφέλεια της προληπτικής μαστογραφίας στη θνητότητα από τον καρκίνο του μαστού (Smith 2004). Από αυτές τις μελέτες μόνο μια ήταν σχεδιασμένη να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της μαστογραφίας σ'αυτήν την ηλικιακή ομάδα (Miller 1992). Οι πληροφορίες από τις υπόλοιπες μελέτες προέρχονται από αναδρομική ανάλυση υπο-ομάδων (Ringash 2001; Feig 2004). Με εξαίρεση δύο μελέτες από τη Σουηδία οι οποίες έδειξαν 13% μείωση της θνητότητας μετά από 12ετή παρακολούθηση, ενώ τα αποτελέσματα των υπόλοιπων μελετών δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μείωση της θνητότητας μετά από 10-12 έτη παρακολούθησης (Alexander 1999, Andersson 1988, Frisell 1997, Miller 2000, Shapiro 1997, Tabar 1997).

Οι μελέτες αυτές διέφεραν όσον αφορά στη συχνότητα της μαστογραφίας (1-2 έτη), τη συμμόρφωση των ασθενών και το είδος της χρησιμοποιούμενης μεθόδου (μόνο μαστογραφία ή μαστογραφία και κλινική εξέταση του μαστού με ή χωρίς αυτοεξέταση). Επιπλέον, αν και όλες οι μελέτες περιελάμβαναν τα χρήση μαστογραφίας, υπήρχε διαφορά όσον αφορά στον

αριθμό και το είδος των λήψεων που ελάμβαναν σε κάθε μαστό (μία ή δύο λήψεις).

Ο προσδιορισμός της ηλικιακής ομάδας αποτελεί ένα ακόμη πρόβλημα αυτών των μελετών. Ειδικότερα, η πλειοψηφία αυτών των μελετών χρησιμοποίησε σα βάση ταξινόμησης των ασθενών την ηλικία διάγνωσης. Αυτό όμως μπορεί να υποβαθμίζει τη διαφορά στη θνητότητα καθώς η προληπτική μαστογραφία είναι σε θέση να διακρίνει καρκινώματα τα οποία είναι ασυμπτωματικά για αρκετά χρόνια. Επιπλέον, η ποιότητα της χρησιμοποιούμενης τεχνολογίας έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα οι πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες καλύτερης απεικονιστικής ανίχνευσης και εντοπισμού πρώϊμων καρκινωμάτων μαστού. Πρόσφατη μετανάλυση, η οποία όμως δεν έλαβε υπόψη της τους παραπάνω περιορισμούς, χρησιμοποίησε στοιχεία από 6 από αυτές τις κλινικές μελέτες και παρακολούθηση 10-12 ετών, και ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας 18% (Hendrick 1997). Μία πιο πρόσφατη και αμφιλεγόμενη μετανάλυση περιέλαβε μόνο 2 από αυτές τις κλινικές μελέτες και δεν έδειξε κανένα όφελος από τη χρήση της προληπτικής μαστογραφίας (Gotzsche 2000).

Ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 50 ετών

Όλες οι κλινικές πληθυσμιακές μελέτες με εξαίρεση μόνο μια, έδειξαν στατιστικά σημαντικά οφέλη της προληπτικής μαστογραφίας σε γυναίκες άνω των 50 ετών (Miller 1992). Ειδικότερα, φαίνεται ότι η προληπτική εφαρμογή της μαστογραφίας με ή χωρίς κλινική εξέταση του μαστού μειώνει την θνητότητα από τον καρκίνο του μαστού κατά 30-40%. Η μείωση αυτή της θνητότητας οφείλεται κυρίως στην έγκαιρη διάγνωση των καρκινωμάτων σε πρώιμα στάδια με αποτέλεσμα την καλύτερη ανταπόκριση στις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές. Το μέσο μέγεθος των όγκων που εντοπίζονται με την μαστογραφία είναι 1,4 εκατοστά ενώ μόλις το 10% αυτών των όγκων έχουν μετάσταση στους σύστοιχους λεμφαδένες.

Ιδιαίτερης αναφοράς χρήζουν δύο πρόσφατα δημοσιευμένες αναλύσεις οι οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι έως τώρα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αξιολόγησης του οφέλους από τη χρήση προληπτικής μαστογραφίας δεν προσφέρουν ουσιαστικό όφελος σε σχέση με τη μείωση της θνητότητας (Gotzsche 2000, Olsen 2001a,b). Οι κυριότερες ενστάσεις τους αφορούσαν στο στατιστικό σχεδιασμό, τον τρόπο τυχαιοποίησης των ασθενών και τη χρήση της θνητότητας από καρκίνο μαστού ως βασική παράμετρο αξιολόγησης. Ειδικότερα, υποστήριξαν ότι η στατιστική δύναμη αυτών των μελετών ήταν ανεπαρκής να δώσει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με τη συνολική θνητότητα, δημιουργώντας έτσι ένα τεχνητό όφελος υπέρ της προληπτικής μαστογραφίας. Επιπλέον, υποστήριξαν ότι η πρώϊμη διάγνωση των καρκινωμάτων του μαστού έχει σαν αποτέλεσμα την εφαρμογή πιο επιθετικών θεραπειών και την αύξηση των χειρουργικών επεμβάσεων για καρκινώματα με

αργή φυσική πορεία (Freedman 2004). Οι μελέτες αυτές αποτέλεσαν τη βάση μίας έντονης διεθνούς επιστημονικής αντιπαράθεσης, στην οποία δόθηκε και μεγάλη δημοσιότητα, με τελικό αποτέλεσμα σύγχυση των ασθενών, αλλά ευρεία αποδοχή της αξίας της προληπτικής μαστογραφίας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (Duffy 2001, Lee 2001, Miller 2001, Senn 2001, Horton 2001).

Οι κυριότεροι στόχοι της χρήσης της προληπτικής μαστογραφίας είναι οι εξής:

(α) Διάγνωση υψηλού ποσοστού πρώϊμων καρκινωμάτων μαστού

Κύριος στόχος της προληπτικής μαστογραφίας είναι η όσο το δυνατό μεγαλύτερη εντόπιση μικρών καρκινωμάτων μαστού με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, τα οποία χρειάζονται λιγότερο επιθετική θεραπεία, έχουν καλύτερη πρόγνωση και μικρότερη πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων (Fracheboud 2004, Barth 2005, Joensuu 2004). Υπάρχουν αρκετά κριτήρια που αξιολογούν αυτό το στόχο, τα οποία φαίνονται σχηματικά παρακάτω (Farria 2004).

(β) Αποδεκτό ποσοστό επανεκτίμησης (Recall Rate)

Στην προληπτική μαστογραφία το ψευδώς θετικό αποτέλεσμα αναφέρεται σε δύο κυρίως περιπτώσεις. Η πρώτη αφορά στην επανεκτίμηση όταν το καρκίνωμα δεν είναι ορατό και η δεύτερη στη σύσταση παραπέρα ελέγχου με βιοψία η οποία αναδεικνύει καλοήθη νόσο. Ο αριθμός των ψευδώς θετικών προληπτικών μαστογραφιών θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό μικρότερος, χωρίς παράλληλα να μειώνει το ποσοστό ανίχνευσης καρκινωμάτων. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφέρει ότι μία γυναίκα που υποβάλλεται σε προληπτική μαστογραφία θα έχει στη ζωή της τουλάχιστο μία φορά ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Για μία γυναίκα που υποβάλλεται σε 10 ετήσιες μαστογραφίες, ο αθροιστικός κίνδυνος ενός ψευδώς θετικού αποτελέσματος ανέρχεται σε 49%, με έναν αθροιστικό κίνδυνο 19% να υποβληθεί σε βιοψία για καλοήθη βλάβη (Elmore 1998).

Το ιδανικό ποσοστό επανεκτίμησης είναι λιγότερο από 10%. Αυτό μπορεί να επηρεασθεί από πολλούς παράγοντες. Για παράδειγμα το ποσοστό αυτό είναι σαφώς μεγαλύτερο στις περιπτώσεις που ο πληθυσμός μελέτης περιλαμβάνει υψηλό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε προληπτική μαστογραφία, ενώ η αξιολόγηση από έμπειρους ακτινολόγους συμβάλλει στη μείωση αυτού του ποσοστού (Kan 2000). Η χρήση της προληπτικής μαστογραφίας για μεγάλο χρονικό διάστημα σε μία γυναίκα, καθώς και η εγγενής ύπαρξη επιπλέον παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό μελέτης (π.χ. κληρονομικότητα, ηλικία, εθνικότητα, κ.α.) επηρεάζουν επίσης σημαντικά το ποσοστό αυτό (Duijm 2004).

(γ) Αποδεκτό ποσοστό βιοψιών

Ιδανικό κριτήριο είναι ότι λιγότερο από 1% των περιπτώσεων που διαπιστώνονται με προληπτική μαστογραφία να υποβάλλονται σε μαστογραφία. Από αυτές τις περιπτώσεις το αποδεκτό ποσοστό θετικότητας για κακοήθεια ανέρχεται σε 25% (D'Orsi 2003). Οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτά τα ποσοστά είναι οι ίδιοι που επηρεάζουν και το ποσοστό επανεκτίμησης.

Σε ποια ηλικία είναι ασφαλές να διακόπτεται ο προληπτικός μαστογραφικός έλεγχος;

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Περίπου 50% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και το 60% των θανάτων από την νόσο παρατηρείται σε γυναίκες άνω των 65 ετών. Η αυξημένη θνησιμότητα στις γυναίκες προχωρημένης ηλικίας αποδίδεται στην αυξημένη συχνότητα της νόσου και στο προχωρημένο στάδιο διάγνωσης του όγκου. Μολονότι πολλές συγκριτικές πλυθησμιακές μελέτες προληπτικού ελέγχου με μαστογραφία έχουν περιγράψει τη μείωση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών, λίγες μόνο από αυτές απευθύνονται στην αποτελεσματικότητα του προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου σε γυναίκες 65-74 ετών. Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι, διεθνώς, δεν υπάρχει καμμία μελέτη στην οποία να περιλαμβάνονται γυναίκες πέραν της ηλικίας των 74 ετών.

Το ανώτατο όριο ηλικίας διακοπής του προληπτικού ελέγχου δεν έχει επισήμως καθοριστεί. Ωστόσο τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες προτείνουν να συνεχίζεται ανά διετία ο προληπτικός έλεγχος με μαστογραφία για γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών και σε καλή γενική κατάσταση.

Ποια είναι η επίπτωση της ακτινοβολίας από την μαστογραφία;

Παρόλο ότι δεν έχει περιγραφή ανάπτυξη καρκίνου του μαστού μετά από μαστογραφία ή μετά από επανειλημμένους μαστογραφικούς επανελέγχους επί σειρά ετών. Ο κίνδυνος αυτός υφίσταται και έχει παρατηρηθεί σε πληθυσμούς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις ακτινοβολίας της τάξης των 0,25-20Gy (25-200rads). Όσο νεώτερη είναι η γυναίκα κατά το χρόνο έκθεσης στην ακτινοβολία, τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχει να αναπτύξει στη διάρκεια της ζωής της καρκίνο του μαστού. Ο καρκίνος του μαστού μετα ακτινικής αιτιολογίας εμφανίζεται τουλάχιστον 10 χρόνια μετά την έκθεση.

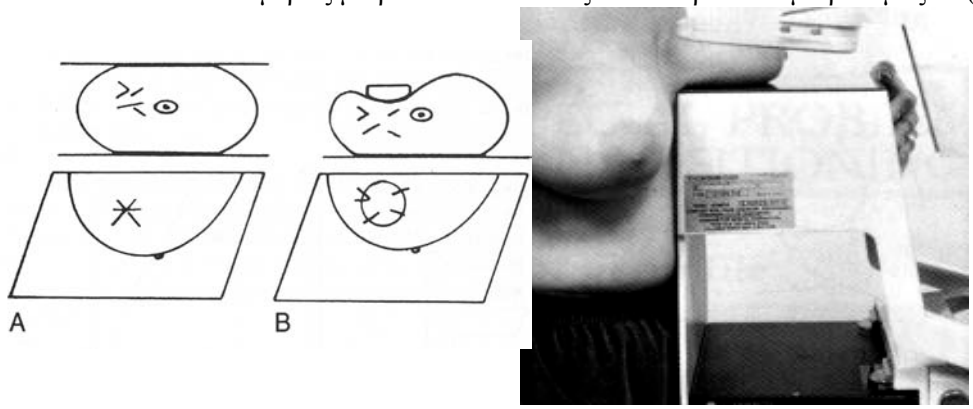
Η μέση δόση ακτινοβολίας από την λήψη δύο προβολών σε κάθε μαστό είναι 4mGy. Το άθροισμα αυτό, σε 100.000 γυναίκες για δέκα συνεχόμενα έτη, με έναρξη μαστογραφικού ελέγχου στην ηλικία των 35 ετών, έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση τουλάχιστον 8 θανάτων από καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

8.3. Η Διαγνωστική μαστογραφία

Είναι οι πρόσθετες μαστογραφικές λήψεις που χρησιμοποιούμε για να αναλύσουμε καλύτερα μια ογκόμορφη αλλοίωση που βρέθηκε στην ψηλάφηση ή στην κλασική μαστογραφία, όπως:

- Μεγενθυντικές λήψεις
- Πλάγια στροφή
- Εντοπιστικές λήψεις κ.λ.π

Μεγενθυντικές λήψεις λαμβάνονται με αύξηση της αποστάσεως αντικειμένου-φιλμ, δημιουργώντας κενό αέρας και χρησιμοποιώντας λεπτή τοπική εστία, για να αυξήσουν την ανάλυση. Ο παράγοντας μεγέθυνσης που είναι 1.5 συνήθως, και η αυξημένη ανάλυση βοηθούν στο να αναλυθούν λεπτομερώς μικροαποττιτανώσεις και τα όρια των μικρών μαζών (Εικ.8.3).



Εικ. 8.3. Τεχνική μεγενθυντικής λήψης

Όταν το οπίσθιο μέσο τμήμα του μαστού δεν απεικονίζεται ικανοποιητικά, μια εκτεταμένη κεφαλουραία λήψη με πλάγια στροφή της ασθενούς πραγματοποιείται.

Εντοπιστικές λήψεις: Γίνονται με χρήση μικρού πιέστρου. Οι εντοπιστικές λήψεις μπορεί να είναι και μεγεθυντικές. Η συμπίεση μιας περιοχής τον μαστού παρεκτοπίζει τους ιστούς που επιπροβάλλονται με τη βλάβη η οποία μας απεικονίζεται καλύτερα. Με αυτή την τεχνική αναλύονται καλύτερα ασύμμετρες σκιάσεις που οφείλονται είτε σε φυσιολογικό αδενικό ιστό είτε σε παθολογικές αλλοιώσεις.

Η διαγνωστική μαστογραφία θα πρέπει να γίνεται μετά την κυτταρολογική εξέταση και τους υπέρηχους, επειδή δεν μπορεί να διακρίνει μια κυστική βλάβη από συμπαγή. Εάν γίνει αρχικά και διαπιστωθεί μια αταξινόμητη βλάβη θα πρέπει να ακολουθήσει βιοψία δια λεπτής βελόνας όσο και υπέρηχοι μαστού. Είναι δυνατόν εάν προηγηθούν η κυτταρολογική και οι

υπέρηχοι, 20-25% των γυναικών στις οποίες θα διαπιστωθεί κύστη θα αποφύγουν την διαγνωστική μαστογραφία (Lycing 2001). Η διαγνωστική μαστογραφία μπορεί να γίνει την ίδια μέρα με την κυτταρολογική εξέταση χωρίς να επηρεάζεται η διαγνωστική της ικανότητα (Hindle 1997).

Περίπου 15% των γυναικών με ψηλαφητή βλάβη του μαστού θα υποβληθούν σε Διαγνωστική μαστογραφία η οποία δεν θα εμφανίσει ευρήματα συμβατά με κακοήθεια (Barlow 2002).

Εντούτοις μια αρνητική διαγνωστική μαστογραφία επί εδάφους μιας ύποπτης ψηλαφητής μάζας δεν αποκλείει την πιθανότητα κακοήθειας και θα πρέπει να ακολουθήσει βιοψία. Αντίθετα σε διαπίστωση υπόπτων μαστογραφικών ευρημάτων η πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας είναι πολύ υψηλή.

Το «τριπλό τεστ» κλινική εξέταση + διαγνωστική μαστογραφία + κυτταρολογική εξέταση (FNA) αποτελεί αξιόπιστο δείκτη κινδύνου παρουσίας καρκίνου του μαστού. Εάν και οι τρεις εξετάσεις είναι αρνητικές για κακοήθεια η πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του μαστού είναι μόλις 0,7%. Εάν και οι τρεις εξετάσεις είναι ύποπτες για κακοήθεια η πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του μαστού είναι πολύ ψηλή (99%) (Christian Hermansen 1987).

8.4. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

Για να υπάρχει ευρεία συμφωνία στην αξιολόγηση ύποπτων μαστογραφικών ευρημάτων έχει δημιουργηθεί μία διεθνώς αποδεκτή ταξινόμηση, η οποία αναφέρεται σαν BI-RADS (= Breast Imaging Reporting and Data System) (Kerlikowske 2003).

Πίνακας 8.1. Κατηγοριοποίηση κατά BI-RADS

Κατηγορία	Αξιολόγηση	πιθανότητα κακοηθείας
0	Απαραίτητη-πρόσθετη απεικονιστική εκτίμηση	
1	Αρνητική	0.05%
2	Καλοήθη ευρήματα	0.05%
3	Πιθανόν καλοήθη ευρήματα (επανέλεγχος)	< 2%
4	Ύποπτη αλλοίωση (βιοψία)	25%-50%
5	Υψηλής πιθανότητα κακοήθεια (αντιμετώπιση)	75%- 90%

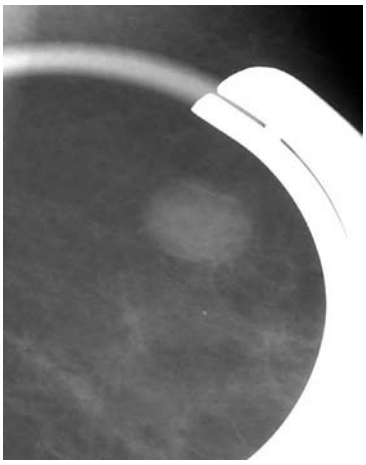
- BI-RADS Κατηγορίας **0:** Χρειάζονται περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος (Διαγνωστική Μαστογραφία κ.τ.λ)



Εικ. 8.4. Παραδείγματα μαστογραφικών ευρημάτων κατηγορίας BIRADS 0.

- BI-RADS Κατηγορίας**. 1:** Σ'αυτήν την κατηγορία δεν υπάρχει ιδιαίτερη ανωμαλία να αναφερθεί. Οι μαστοί είναι φυσιολογικοί και συμμετρικοί χωρίς μάζες ή ύποπτες αποτιτανώσεις. Σύσταση: Μαστογραφική παρακολούθηση ρουτίνας.

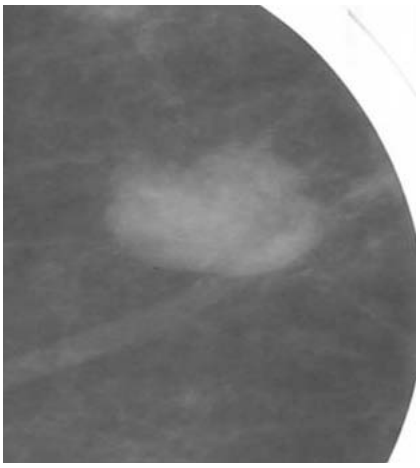
- BI-RADS Κατηγορίας **2:** Καλοήθη ευρήματα. Πρόκειται για αρνητική μαστογραφία στην οποία περιγράφεται ένα γνωστό καλοήθες εύρημα, όπως καλοήθεις αποτιτανώσεις, ενδομαστικοί λεμφαδένες και αποτιτανωμένα ινοαδενώματα



Εικ. 8.6. Παράδειγμα μαστογραφικού ευρήματος κατηγορίας BIRADS 2.

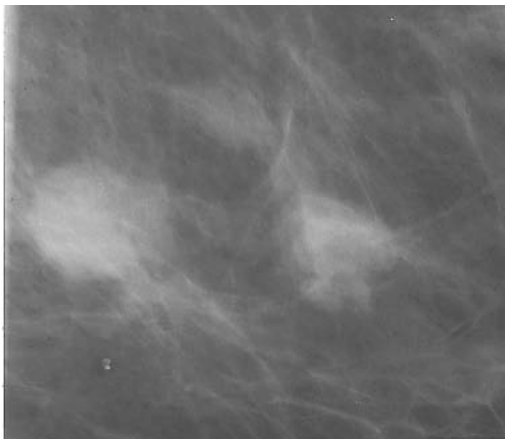
- BI-RADS Κατηγορίας **3:** Πιθανώς καλοήθη ευρήματα. Προτείνεται παρακολούθηση και επανέλεγχος σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ένα εύρημα αυτής της κατηγορίας θα πρέπει να έχει πολύ υψηλή πιθανότητα να είναι καλοήθης. Το εύρημα δεν αναμένεται

να αλλάξει στο μεσοδιάστημα της παρακολούθησης. Εφ'όσον δεν έχει αποδειχτεί η καλοήθειά του προσπαθούμε να αποδείξουμε την σταθερότητά του. Δύο μεγάλες μελέτες αναδρομικές όπου μελετήθηκαν πάνω από 80000 περιπτώσεις σ'αυτήν την κατηγορία "πιθανών καλοήθεις αλλοιώσεις βρέθηκαν λιγότεροι από 2% καρκίνοι σε διάρκεια παρακολούθησης δύο χρόνια . Έτσι στην κατηγορία αυτή προτείνεται η παρακολούθηση ανά έξι μήνες για 1 εώς και 2 χρόνια προκειμένου να αποδειχθεί η καλοήθεια και να αποφευχθεί η βιοψία. Τα κύρια μαστογραφικά ευρήματα στην κατηγορία αυτή είναι μη αποτιτανωμένη, καλώς περιγεγραμένη, συμπαγής μάζα με στρογγυλά ή λοβιώδη όρια, λεπτές αποτιτανώσεις, ασύμμετρη πυκνότητα.



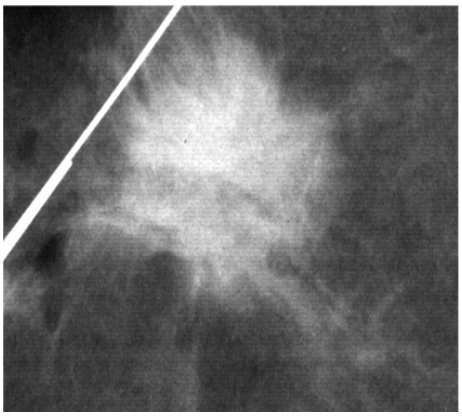
Εικ. 8.7. Παράδειγμα μαστογραφικού ευρήματος κατηγορίας BIRADS 2.

- BI-RADS Κατηγ. **4:** Ύποπτη αλλοίωση. Θα πρέπει να προτείνουμε τη βιοψία. Τα ευρήματα δεν έχουν την χαρακτηριστική μορφολογία καρκίνου αλλά έχουν σημαντική πιθανότητα κακοήθειας η οποία γενικά εκτιμάται στο 30% και γενικότερα στο 50%.



Εικ. 8.8. Παράδειγμα μαστογραφικού ευρήματος κατηγορίας BIRADS 4.

- BI-RADS Κατηγ. **5:** πιθανότητα κακοήθειας 75%-90% Υψηλή ένδειξη κακοήθειας. Τα ευρήματα είναι χαρακτηριστικά κακοήθειας και η βιοψία είναι απαραίτητη.



Εικ. 8.9. Παράδειγμα μαστογραφικού ευρήματος κατηγορίας BIRADS 5.

Για να αποφευχθεί η καθυστερημένη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και να αυξηθεί η ικανότητα της Προληπτικής και Διαγνωστικής μαστογραφίας έχουν αναπτυχθεί διάφορες στρατηγικές. Οι κυριότερες είναι:

* Χρησιμοποίηση πεπειραμένων ακτινολόγων.

* Συνθήκες υψηλού φωτισμού στην ανάγνωση των μαστογραφιών.

* Υψηλός ποιοτικός έλεγχος των μαστογραφικών μονάδων.

* Σύγκριση με παλαιότερες μαστογραφίες.

* Διπλή ανάγνωση

* CAD (computer-assisted detection). Χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών για την ανάλυση των ευρημάτων.

* Επανέλεγχος των γυναικών ανά ένα έτος ή ανά διετία

* Καλή παρακολούθηση των "πιθανώς καλοήθων αλλοιώσεων"

* Χρήση ψηφιακών συστημάτων για την καλύτερη ερμηνεία των ευρημάτων (Ψηφιακή μαστογραφία)

8.5. Υπέρηχοι μαστών

Η κύρια χρήση τους είναι η διαπίστωση της ύπαρξης ή μη κυστικής ογκόμορφης αλλοίωσης που ανέδειξε η κλινική εξέταση και η μαστογραφία (Kossot 2000).

Ακόμη μπορεί να χρησιμοποιηθούν:

* Για να εκτιμηθούν γυναίκες με προθέσεις στους μαστούς.

* Είναι εξέταση πρώτης επιλογής για γυναίκες κάτω των 30 χρονών, για έγκυες γυναίκες και γυναίκες που θηλάζουν.

Το International Breast Ultrasound School (IBUS) έχει προτείνει για την υπερηχογραφική εξέταση του μαστού τα ακόλουθα:

Η χρησιμοποίηση υψηλής ευκρίνειας μηχανημάτων με ηχοβολέα (7,5 MHz ή και υψηλότερο, με μήκος του ηχοβολέα μεγαλύτερο του 4cm και να δυεισδύει σε βάθος το λιγότερο 4cm).

Η υπερηχογραφική εξέταση θα πρέπει να γίνεται συστηματικά αμφετερόπλευρα και εντοπισμένη σε μια αναδειχθείσα αλλοίωση σε συσχέτιση με την μαστογραφική.

Η διάγνωση (report) θα πρέπει να περιέχει την περιγραφή κάθε αλλοίωσης με τα συνοδά ευρήματα όπως μέγεθος, μέγιστη διάμετρος, η θέση της αλλοίωσης (φορά των δεικτών) και η απόσταση της αλλοίωσης από τη θηλή. Επίσης πρέπει να γίνεται συσχέτιση μεταξύ κλινικών ή μαστογραφικών ευρημάτων και της πιθανής διάγνωσης από τα υπερηχογραφικά ευρήματα (Εικ.8.10.).



Εικ.8.10. Παραδείγματα υπερηχογραφικής απεικόνισης κακοήθειας

Τα υπερηχογραφικά κριτήρια τών καλοήθων από κακοήθες ογκόμορφες αλλοιώσεις είναι: όρια, ηχογενεια, διάμεσος ιστός, φαινόμενα όπισθεν της βλάβης, συμπίεση κ.λ.π (Πίνακας 8.2).

Πίνακας 8.2 Υπερηχογραφική διάγνωση ογκόμορφων αλλοιώσεων του μαστού

U/S κριτήρια	Απλή κύστη	Ινοαδένωμα	Ενδιάμεση	Ύποπτη
Όρια	σαφή, ομαλά	σαφή, ομαλά	Συνήθως σαφή και ομαλά, ίσως ασαφή	ασαφή
Ηχογένεια	Άνηχο	υπόηχο	ποικίλη	άνηχη, υπόηχη
Διάμεσος ιστός	-	ομοιγενής	ετερογενής	ετερογενής
Φαινόμενα όπισθεν της βλάβης	ενίσχυση	ενίσχυση, αμφω σκιά	ενίσχυση	σκιά ή τίποτα

Συμπίεση	Ναι	όχι	ποικίλη	όχι
Πλάγιοπλάγια/ πρόσθιοπίσθια διάμετρος	Ποικίλη	>1	ποικίλη	<1

Δεν χρησιμοποιούνται ευρέως διότι δεν έχουν μεγάλη διακριτική ικανότητα για μικρού μεγέθους αλλοιώσεις, στην διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής, ούτε μπορούν να αναδείξουν μικρό αποτιτανώσεις (Moven 2001). Ο συνδυασμός τους με τη μαστογραφία αυξάνει κατά πολύ τη διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας.

Οι υπέρηχοι του μαστού χρησιμοποιούνται για καθοδηγούμενη βιοψία δια λεπτής βελόνας (FNA) σε ψηλαφητές ή μη ογκόμορφες αλλοιώσεις του μαστού καθώς επίσης και για ιστική καθοδηγούμενη βιοψία αλλοιώσεων μαστού, αποφεύγοντας την ανοιχτή βιοψία για καλοήθεις αλλοιώσεις, και σχεδιάζοντας καλύτερα το πλάνο για θεραπευτική αντιμετώπιση των καλοηθών αλλοιώσεων.

8.6. Μαγνητική Τομογραφία (MRI) Μαστών

Η αρχική εφαρμογή της τεχνικής αυτής στο μαστό ήταν απογοητευτική, καθώς δεν ήταν σε θέση να διακρίνει τις κακοήθεις από τις καλοήθεις βλάβες σε καμιά ακολουθία. Αυτό άλλαξε δραματικά με την εφαρμογή των ενδοφλέβιων παραμαγνητικών ουσιών όπου καρκίνοι εμφανίζουν μεγάλη ενίσχυση του σήματος σε σχέση με το φυσιολογικό μαζικό αδένα.

Η ευαισθησία της μεθόδου είναι περίπου 94-99% για τους διηθητικούς καρκίνους του μαστού και 50-80% για τους in situ καρκίνους (Sardanell 2003) ενώ πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το MRI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την μαστογραφία όσον αφορά στην διάγνωση όγκων σε γυναίκες με κληρονομική προδιάθεση (Kriege 2004). Η ειδικότης της μαγνητικής τομογραφίας στο μαστό είναι μικρότερη από της ευαισθησία και κυμαίνεται από 50 μέχρι 70% σε πολλές μελέτες. Αυτό το μεγάλο εύρος της ειδικότητας οφείλεται σε διαφορετικούς πληθυσμούς που μελετώνται, από τα διαγνωστικά κριτήρια ερμηνείας. Επιπροσθέτως πολλές καλοήθεις αλλοιώσεις όσο και κακοήθεις έχουν την ίδια κινητική της παραμαγνητικής ενδοφλέβιας ουσίας, συμπεριλαμβανομένων και του ινοαδενώματος και των επιθηλιακών αλαγών του παρεγχύματος.

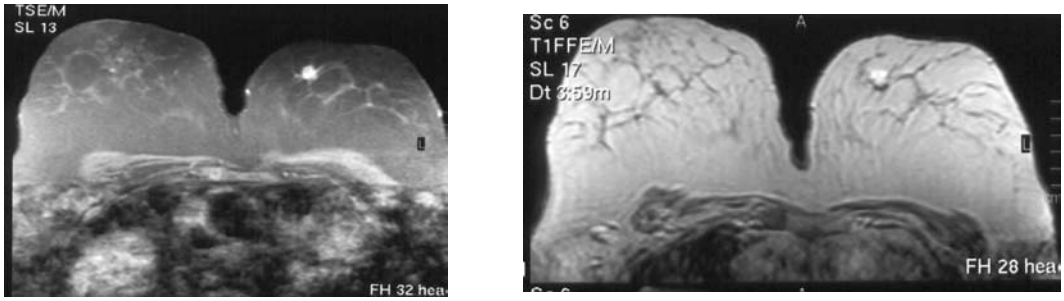
Φυσιολογικό παρέγχυμα μπορεί να έχει διαφορές στην ενίσχυση εστιακή της παραμαγνητικής ουσίας προκαλώντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα κυρίως στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Γι'αυτό η εξέταση θα πρέπει να γίνεται την δεύτερη βδομάδα του καταμήνιου κύκλου της γυναίκας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε 2-3 μήνες μετά την διακοπή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μπορεί να γίνεται έως και ένα μήνα μετά από χειρουργική επέμβαση με ευαισθησία 95% και θετική προγνωστική αξία 92% για κακοήθεια (Frei 2000).

Αποτελεί χρήσιμο εργαλείο σε συγκεκριμένες κλινικές περιπτώσεις:

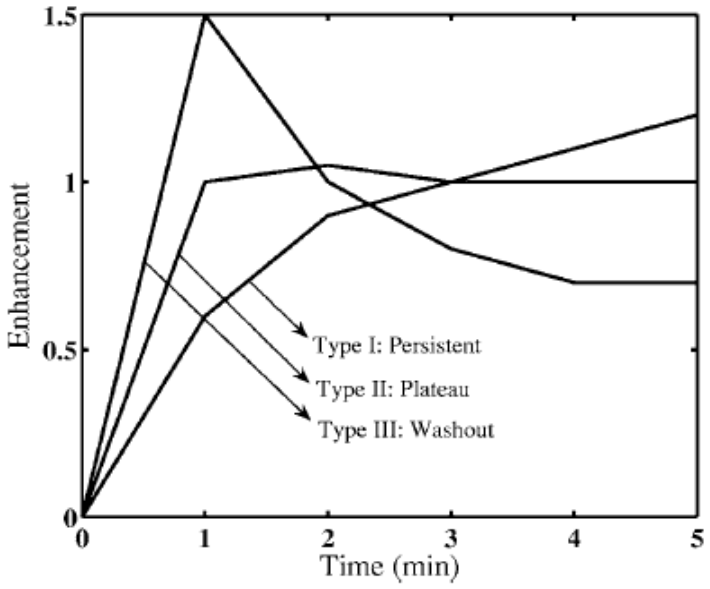
- Προεγχειρητική σταδιοποίηση ειδικά σε ασθενείς με πυκνούς μαστούς.
- Απεικόνηση χειρουργημένων μαστών.
- Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας.
- Διερεύνηση για πιθανή ύπαρξη κρυφών καρκίνων του μαστού.
- Προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου γυναικών υψηλού κινδύνου για οικογενή καρκίνο του μαστού.
- Ειδικές περιπτώσεις με αδιευκρίνιστη απεικονιστική εικόνα στην μαστογραφία και τον υπέρηχο.

Για την ερμηνεία χρησιμοποιούνται και μορφολογικά κριτήρια της αλλοίωσης καθώς και κριτήρια από την ενίσχυση της εικόνας κατόπιν χορηγήσεως ενδοφλέβιας παραμαγνητικής ουσίας. Τα μορφολογικά κριτήρια μπορεί να είναι ίδια με της μαστογραφίας όπως: σχήμα, ομαλά ή ανώμαλα όρια κ.λ.π (Εικ. 8.11.).



Εικ. 8.11. Παραδείγματα απεικόνισης κακοήθειας στη μαγνητική τομογραφία

Στα κριτήρια ενίσχυσης υπάρχουν 3 τύποι καμπυλών (Εικ. 8.12) ανάλογα με την κινητική της παραμαγνητικής ουσίας, σε 2 λεπτά από την ενδοφλέβια έγχυσή της. Ο τύπος I (Progressive), ο τύπος II (Plateau) και ο τύπος III (washout) (σχήμα). Ο τύπος I είναι συχνός σε καλοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις, ο τύπος III σε κακοήθεις και ο τύπος II σε καλοήθεις και κακοήθεις αλλοιώσεις (Kuhl (21)). Σε 266 περιπτώσεις ογκόμορφων αλλοιώσεων όπου οι 101 ήταν κακοήθεις και οι 165 κακοήθεις τύπο I είχαν 83% καλοήθεις και 9% κακοήθεις, τύπο II είχαν 12% καλοήθεις και 34% κακοήθεις και τύπο III είχαν 8% καλοήθεις και 57% κακοήθεις.



Εικ. 8.12 Τύποι κινητικών καμπυλών

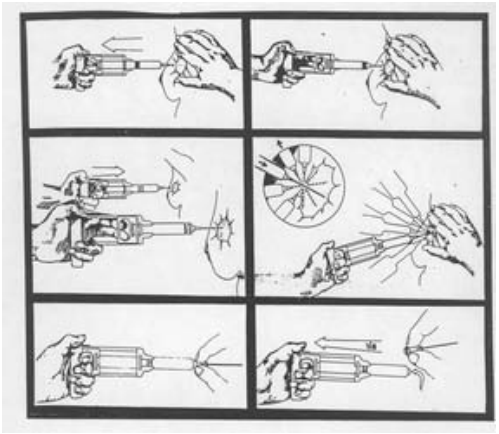
9. ΒΙΟΨΙΑ ΟΓΚΟΜΟΡΦΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΜΑΣΤΟΥ

9.1. Βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA)

Η παρακέντηση διά λεπτής βελόνης (FNA) κατά την αξιολόγηση μίας ψηλαφητής ογκόμορφης αλλοίωσης του μαστού αποτελεί τη πρώτη διαγνωστική εξέταση, ενώ μπορεί να αποτελεί και θεραπευτική λύση. Με την εφαρμογή της FNA γίνεται λήψη υγρού ή κυτταρικού υλικού από μία ογκόμορφη αλλοίωση του μαστού ή κάποια ύποπτη περιοχή. Η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου είναι 95% και 90% αντίστοιχα (Kerlikowske 2003).

Τεχνική (Τζωρακολευθεράκης 1992): Η ογκόμορφη αλλοίωση στην οποία θα γίνει βιοψία δια αναρροφήσεως με λεπτή βελόνα (ΒΑΛΒ) ακινητοποιείται ανάμεσα σε δύο δάκτυλα (συνήθως δείκτη-αντίχειρα ή δείκτη-μέσος) του ενός χεριού, αφού το υπερκείμενο δέρμα έχει καθαριστεί με βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Η τοπική αναισθησία δεν κρίνεται απαραίτητη διότι ο προκαλούμενος πόνος είναι συνήθως μικρότερος από αυτόν μιας αιμοληψίας. Χρησιμοπείται μια συνηθισμένη σύριγγα 5cc έως 20cc με βελόνα 19 έως 25 gauge.

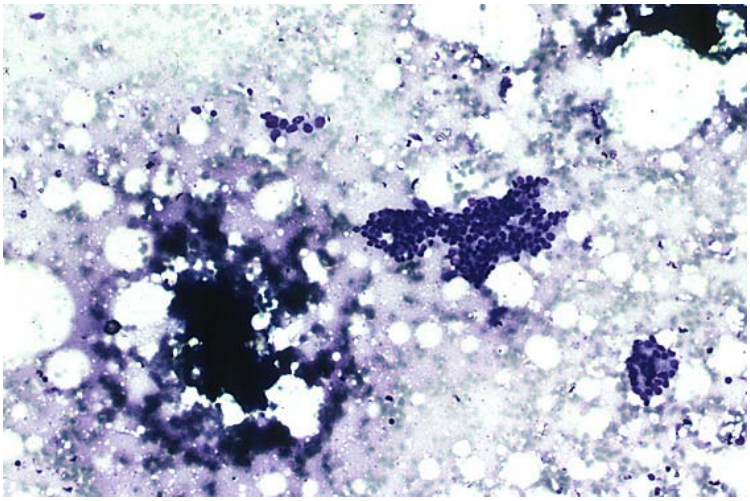
Η βελόνα εισάγεται στο δέρμα πάνω από το ογκίδιο σε ορθή γωνία και προωθείται έως ότου να φτάσει και να εισέλθει στο ογκίδιο, μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες στον πεπειραμένο γιατρό. Μπαίνοντας σε ινοαδένωμα δίνεται η εντύπωση ότι η βελόνα «καρφώνεται» σα γομολάστιχα. Η είσοδος σε κυστικό μόρφωμα δίνει την εντύπωση εισόδου σε κενό χώρο, μόλις η βελόνα περνάει από την αντίσταση του τοιχώματος της κύστεως. Αν πρόκειται για καρκίνο συναντούμε αντίσταση η οποία όμως δεν «μπλοκάρει» τη βελόνα, όπως στο ινοαδένωμα και στη περίπτωση ύπαρξης μικροαποττιτανώσεων στην αλλοίωση όπου οι δονήσεις από την πρόσκρουση της βελόνας μεταδίδονται στην σύριγγα και γίνονται αντιληπτές από τον γιατρό. Ακολούθως εφαρμόζεται αρνητική πίεση (έλκοντας το έμβολο της σύριγγας μέχρι τη γραμμή 10cc εάν είναι δυνατόν) και πραγματοποιούνται πολλαπλές διελεύσεις μέσα σαν ογκόμορφη αλλοίωση με διαφορετικές κατευθύνσεις, ούτως ώστε να πάρουμε όσο το δυνατόν περισσότερο υλικό, από όσον δυνατόν περισσότερες θέσεις του ογκιδίου (Εικ. 9.1).



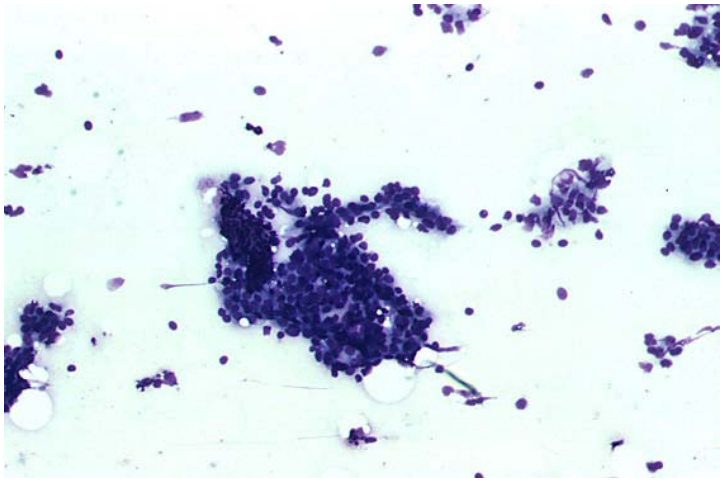
Εικ. 9.1. Τεχνική βιοψίας δια λεπτής βελόνης

Για να έχουμε ικανοποιητικό αποτέλεσμα απαιτούνται 4 έως 6 διελεύσεις της βελόνας μέσα στην ογκόμορφη αλλοίωση. Εάν η διαδικασία γίνει σωστά, θα εμφανιστεί το απορροφούμενο υλικό στην σύνδεση της βελόνας σύριγγας, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούμε να σταματήσουμε την αναρρόφηση γιατί έχουμε ήδη αρκετό υλικό. Αμέσως αποσυνδέεται από την σύριγγα, η οποία με το τράβηγμα του εμβόλου της γεμίζεται με αέρα και ακολουθεί επανασύνδεση σύριγγας-βελόνας. Στην συνέχεια προωθούμε το έμβολο της σύριγγας σταδιακά και έτσι το περιεχόμενο της βελόνας κατανέμεται σε σταγόνες πάνω στα αντικειμενοφόρα πλακάκια τα οποία έχουμε έτοιμα, όπου με την άκρη ενός πλακιδίου απλώνεται ομότιμα και εμβαπτίζονται σε αιθυλική αλκοόλη 95% ενώ είναι ακόμη υγρά, προκειμένου να μονιμοποιηθούν για την χρώση κατά Παπανικολάου και κυτταρολογική εξέταση. Η ταξινόμηση των ευρημάτων είναι η εξής (Subcommittees National Cancer Institute FNA of Breast Workshop, 1997):

- Κακοήθεια: τα ευρήματα είναι συμβατά με κακοήθεια (Εικ. 9.2)
- Ατυπία ή υποψία κακοήθειας: τα ευρήματα δεν είναι ξεκάθαρα καλοήθη ή είναι ενδεικτικά κακοήθειας.
- Καλοήθεια: τα ευρήματα είναι συμβατά με καλοήθεια (Εικ. 9.3).
- Μη-διαγνωστική ή μη-ικανοποιητική: ευρήματα ενδεικτικά λανθασμένης ή ανεπαρκούς δειγματοληψίας.



Εικ.9.2. Κυτταρολογική εξέταση με κακοήθη ευρήματα



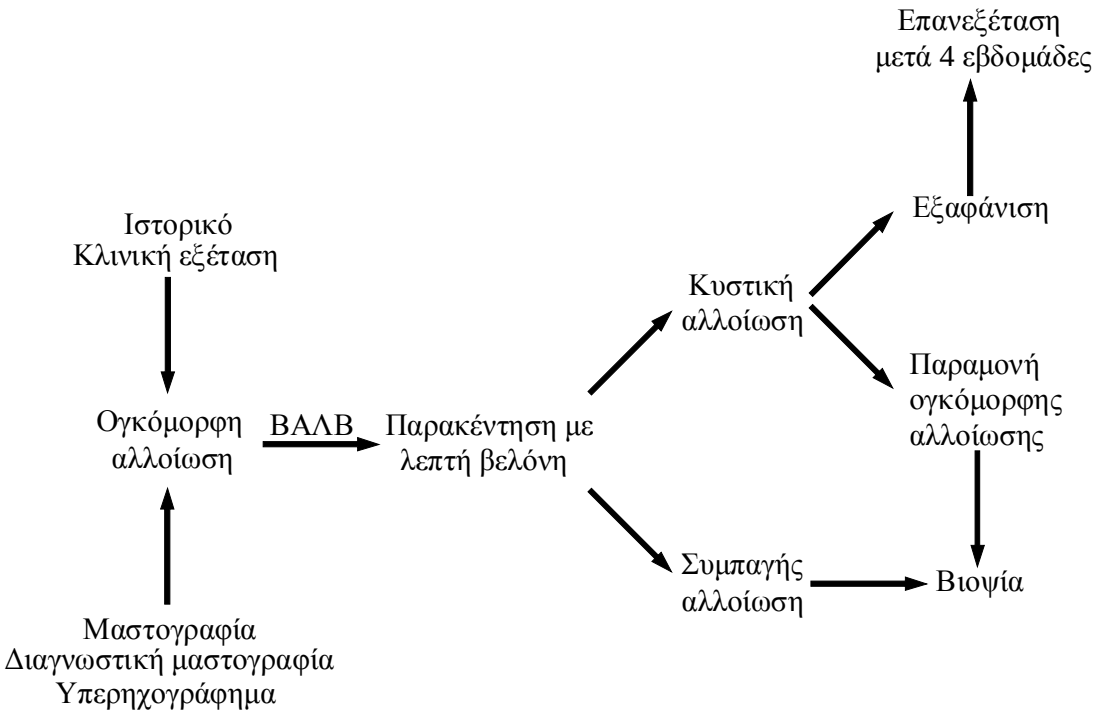
Εικ.9.2. Κυτταρολογική εξέταση με καλοήθη ευρήματα

Η αντιμετώπιση της κάθε μιας κατηγορίας κυτταρολογικών ευρημάτων εξαρτάται από τον κίνδυνο παρουσίας του καρκίνου του μαστού. Σε περίπτωση κακόηθων ευρημάτων η πιθανότητα καρκίνου του μαστού είναι πολύ υψηλή (99,5-100%) και οι ασθενείς θα πρέπει να απευθύνονται σε χειρούργο μαστού. Σε περίπτωση άτυπης ή ύποπτης για κακοήθεια κυτταρολογικής εξέτασης η πιθανότητα καρκίνου του μαστού είναι 50-70% και οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε core biopsy ή ανοικτή βιοψία. Σε περίπτωση καλοήθων ευρημάτων η πιθανότητα καρκίνου είναι 0,2-15,2% και οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε Διαγνωστική Μαστογραφία. Τέλος ο κίνδυνος παρουσίας καρκίνου σε μη-διαγνωστική ή μη-ικανοποιητική FNA ανέρχεται σε 5-22,2% και για αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε core biopsy ή ανοικτή βιοψία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρόμοια τακτική ακολουθείται και στις περιπτώσεις στις οποίες η κυτταρολογική είναι καλοήθης αλλά η διαγνωστική μαστογραφία θέτει υποψία καρκίνου (Kerlikowske 2003).

Όταν το υλικό της FNA είναι διαυγές ή πράσινο φαιό υγρό και η αλλοίωση εξαφανισθεί

τελείως η διάγνωση που γίνεται είναι απλή κύστη του μαστού. Σ'αυτήν τη περίπτωση η διάγνωση καρκίνου του μαστού είναι πάρα πολύ σπάνια (Ciatto 1987). Εάν το υγρό είναι αιματηρό ή ασύνηθες, θα πρέπει να στέλνεται για κυτταρολογική εκτίμηση, καθώς υπάρχει 7% πιθανότητα να πρόκειται για κακοήθεια (Hamed 1989). Εάν παραμένει ψηλαφητή βλάβη μετά την παρακέντηση, θα πρέπει να γίνεται εκ νέου παρακέντηση και το υλικό να στέλνεται για κυτταρολογική εξέταση.

Οι γυναίκες με απλές κύστεις θα πρέπει να επανελέγχονται κλινικά 4-6 εβδομάδες μετά την παρακέντηση ώστε να διαπιστωθεί εάν η κύστη έχει υποτροπιάσει ή υπάρχει υπολλειπόμενη βλάβη στο σημείο παρακέντησης. Εάν μια απλή κύστη υποτροπιάσει αρκετές φορές θα πρέπει να εξαιρεθεί (Hamed 1989). Στο Σχήμα 9. 1 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος για την αντιμετώπιση κυστικών ογκόμορφων αλλοιώσεων και συμπαγών.



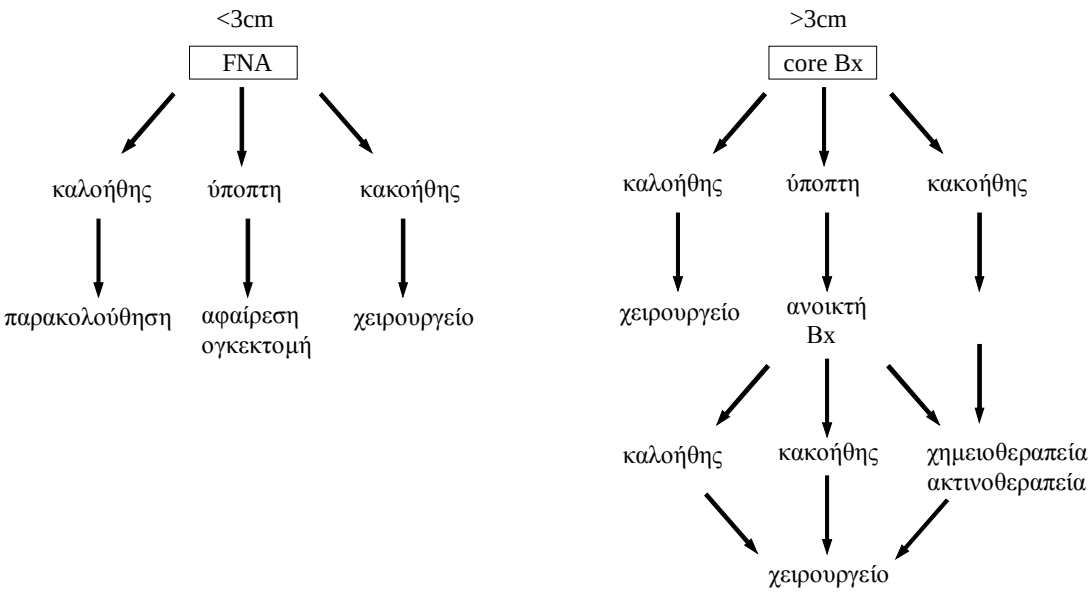
Σχήμα 9.1. Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση κυστικών ογκόμορφων αλλοιώσεων και συμπαγών.

Ιστική βιοψία με βελόνη (Core-needle biopsy)

Είναι κλειστή βιοψία όπου με τη χρησιμοποίηση μεγάλης διαμέτρου βελόνας (14-18 gauge), παίρνουμε τμήμα της ογκόμορφης αλλοίωσης μέχρι 3-4 εκ. όπου δίνει την δυνατότητα της πλήρους ιστολογικής ταυτοποίησης του όγκου. Επιτρέπει με την μεγαλύτερη ποσότητα

ιστού που λαμβάνεται σε σχέση με την FNA να γίνεται διάγνωση από καλοήθεις υπερπλαστικές αλλοιώσεις με ή χωρίς ατυπία και από τον in situ πορογενή καρκίνο (DCIS) από το διηθητικό (Shannon 2001). Και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι με τη μέθοδο αυτή λαμβάνεται μεγαλύτερη ποσότητα ιστού, μαζί και γειτονικός φυσιολογικός ιστός, που επιτρέπει τη παραπάνω διαφορική διάγνωση (Ballo 1996).

Η διαγνωστική της ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού είναι 85-95%, το βασικό της μειονέκτημα είναι ότι είναι δυσχερής η προσπέλαση μιας αλλοίωσης διαμέτρου <1cm οπότε μπορούν να προκύψουν ψευδή αρνητικά αποτελέσματα τα οποία χρειάζονται επιβεβαίωση με ανοιχτή βιοψία. Αυτός είναι ο λόγος που έχει αντικατασταθεί ευρύτατα από την βιοψία δια αναρροφήσεως με λεπτή βελόνα (FNAB). Το είδος βιοψίας των συμπαγών ψηλαφητών ογκόμορφων αλλοιώσεων εξαρτάται ανάλογα με το μέγεθός του: α) κάτω από 3 cm γίνεται FNA και β) πάνω από 3 cm γίνεται ιστική βιοψία (Σχήμα 9.2).

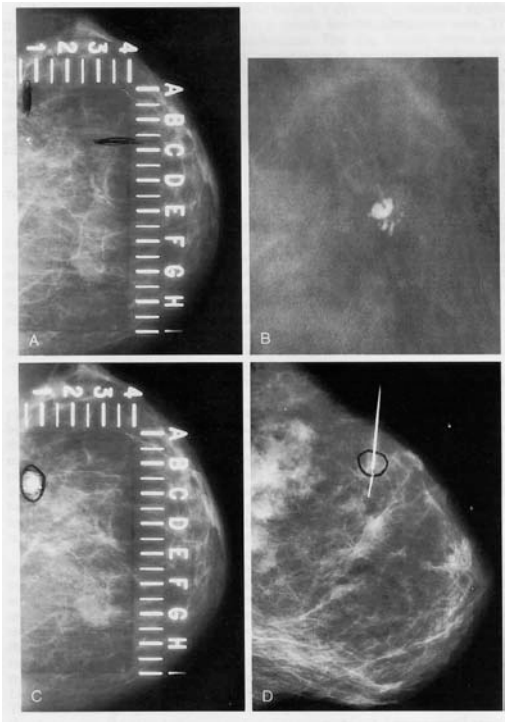


Σχήμα 9.2. Είδος βιοψίας των συμπαγών ψηλαφητών ογκόμορφων αλλοιώσεων μικρότερων και μεγαλύτερων από 3cm.

9.2. Βιοψία των μη ψηλαφητών ογκόμορφων αλλοιώσεων

Η μη ψηλαφητή ογκόμορφη αλλοίωση αποτελεί κύριο μαστογραφικό ή υπερηχογραφικό εύρημα, όπου τα χαρακτηριστικά της χρήζουν βιοψία. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να είναι: όπως έχουν αναφερθεί αστεροειδής σκίαση, ασαφή όρια, νέα αλλοίωση ή αύξηση μεγέθους παλαιότερης αλλοίωσης >1εκ., παρουσία αποττιτανώσεων, ύποπτη διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής κ.λ.π.

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για τον εντοπισμό μη ψηλαφητής αλλοίωσης του μαστού. Η πιο διαδεδομένη είναι η χειρουργική βιοψία με τη βοήθεια μαστογραφικού εντοπισμού με την χρήση λεπτής βελόνας (Kopans 1989). Από την αρχική μαστογραφία εντοπίζουμε το βάθος της αλλοίωσης όπου στις κεφαλουραίες λήψεις εισάγουμε την βελόνα με το άγκιστρο. Κατόπιν μια πλάγια λήψη για να ελέγξουμε το βάθος της βελόνας. Αν η κορυφή της βελόνας βρίσκεται ±1cm από την αλλοίωση, η θέση θεωρείται ικανοποιητική. Αν η θέση δεν είναι ικανοποιητική προσπαθούμε να διορθώσουμε με την έλξη της βελόνας προς τα πίσω και διάφορες γωνιώσεις και επαναλαμβάνουμε την μαστογραφία κατόπιν αφαιρούμε την βελόνα και στην θέση της παραμένει το άγκιστρο και η ασθενής οδηγείται στο χειρουργίο για βιοψία. Ακολουθεί μαστογραφία του χειρουργικού παρασκευάσματος ώστε να εξασφαλισθεί ότι η ύποπτη αλλοίωση έχει αφαιρεθεί ολόκληρη. Η ανωτέρω τεχνική απαιτεί τη στενή συνεργασία χειρούργου-ακτινολόγου-παθολογοανατόμου. Η επιτυχής εξαίρεση των υπόπτων αλλοιώσεων με τη μέθοδο αυτή φτάνει φτάνει στο 99% (Vekouizen 2000). Αν και ασθενείς που βρέθηκαν να έχουν διηθητικό καρκίνο με αυτή τη μέθοδο έχουν υψηλή πιθανότητα (1/4) διηθημένων μασχαλιαίων, περίπου το 30% των κακόηθων μη ψηλαφητών βλαβών του μαστού αποδεικνύονται in situ και όχι διηθητικοί καρκίνοι με σαφώς καλύτερη πρόγνωση (Moskowitz 1983, Burstein 2004) (Εικ. 9.3).



Εικ. 9.3 Προεγχειρητικός εντοπισμός μη ψηλαφητής αλλοίωσης

Άλλες τεχνικές είναι οι διαδερμικές βιοψίες των μη ψηλαφητών αλλοιώσεων με στερεοτακτικό μαστογραφικό εντοπισμό, με την χρήση διαφόρων βελονών όπως λεπτής βελόνας (FNA) ή large-core biopsy με 14-gauge needle (Schwartz 2002). Η χρήση αυτών των

τεχνικών έχει γίνει αρκετά ελκυστική για τις περιπτώσεις εκείνες όπου τα μαστογραφικά ευρήματα είναι μάλλον καλοήθη (Κατηγορία 3 BI-RADS), στα οποία απαιτείται παρακολούθηση ανά 6μηνο για 2 χρόνια. Η σωστή χρήση τους μπορεί να αποτρέψει περίπου 80% των ασθενών σε ανοικτή βιοψία (Lee 1997). Η ειδικότητα και η ευαισθησία ποικίλλει ανάλογα με την εμπειρία αυτών που την πραγματοποιούν (Kelikowske 2003). Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η μικρή ποσότητα βλάβης που αφαιρείται εμποδίζει την σωστή διάγνωση, διότι τα μικροσκοπικά ευρήματα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με τα απεικονιστικά, τα οποία πολλές φορές είναι δύσκολο να απεικονισθούν.

Επίσης υπάρχουν περιπτώσεις όπου απαιτείται ανοιχτή χειρουργική βιοψία για να αποκλεισθεί η περίπτωση κακοήθειας (π.χ. άτυπη υπερπλασία). Ακόμη υπάρχουν μαστογραφικά ευρήματα τα οποία αποκλείουν την διαδερμική βιοψία λόγω της μεγάλης πιθανότητας ύπαρξης κακοήθειας (π.χ. ακτινωτή ουλή) ή λόγω της θέσεώς της. Για παράδειγμα βλάβες που βρίσκονται επιφανειακά ή βαθιά στο μαστό.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. Αντικείμενο της παρούσης μελέτης

Η μαστογραφία μαζί με την κλινική εξέταση και την βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) "τριπλό τεστ" χρησιμοποιείται για την διάγνωση των ογκόμορφων αλλοιώσεων του μαστού εδώ και πολλά χρόνια . Η διαγνωστική του ακρίβεια με τον συνδυασμό και των τριών μεθόδων φθάνει το 98%.

Σήμερα η Μαστογραφία χρησιμοποιείται στα προληπτικά πληθυσμιακά προγράμματα ασυμπτωματικών γυναικών για την ανάδειξη του μη κλινικά ψηλαφητού καρκίνου του Μαστού.

Κύριος στόχος αυτών των προγραμμάτων είναι η διάγνωση του καρκίνου του Μαστού στα πρώιμα και σε καλύτερα θεραπεύσιμα στάδια.

Είναι γνωστό ότι τα πρώιμα στάδια του καρκίνου του Μαστού κατά TNM είναι τα στάδια I, II και III_A. Πάνω από το 90% των καρκίνων διαγιγνώσκονται σε αυτά τα στάδια με την βοήθεια της Μαστογραφίας.

Τα πρώιμα στάδια του καρκίνου του Μαστού είναι δυνητικά ιάσιμα με συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης, ακτινοθεραπείας και συστηματικής θεραπείας .

Μέχρι τώρα η αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού βασίζεται κυρίως με το στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση, τον αριθμό των προσβεβλημένων λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου και τον βαθμό διαφοροποιήσεως των νεοπλασμάτων και τη παρουσία ή όχι οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων.

Το ενδιαφέρον στην έρευνα σήμερα έχει στραφεί στην ανεύρεση πρώτον: αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών που δίνουν πληροφορίες για την κλινική πορεία της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης, άσχετα με την θεραπευτική αντιμετώπιση (π.χ μέγεθος όγκου, βαθμός κακοήθειας, ιστολογικός τύπος κ.α) και δεύτερον: αξιόπιστων δεικτών "πρόβλεψης" δηλαδή δεικτών που δίνουν πληροφορίες για την πιθανότητα ανταπόκρισης του όγκου σε συγκεκριμένους θεραπευτικούς χειρισμούς (όπως: ορμονικοί υποδοχείς, ογκογονίδια c-erbB-2, γονίδιο p53 κ.α).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η σχέση της Μαστογραφικής απεικόνισης του καρκίνου του Μαστού (αστεροειδής σκίαση, άτονη σκίαση με ασαφή όρια, καλώς περιγεγραμμένη σκίαση ή σκίαση με αποτιτανώσεις) με αυτούς τους προγνωστικούς και "προβλεπτικούς" παράγοντες του καρκίνου του Μαστού, θέτοντας έτσι το ερώτημα εάν η Μαστογραφική απεικόνιση μπορεί να θεωρηθεί προγνωστικός δείκτης στο καρκίνο του Μαστού.

Β. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Β.1. ΥΛΙΚΟ

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει 574 ογκόμορφες αλλοιώσεις ψηλαφητές ή μη του μαστού σε 570 ασθενείς που εξετάσθηκαν και έγινε μαστογραφικός έλεγχος στο εργαστήριό μας από το 1994 εως το 2004.

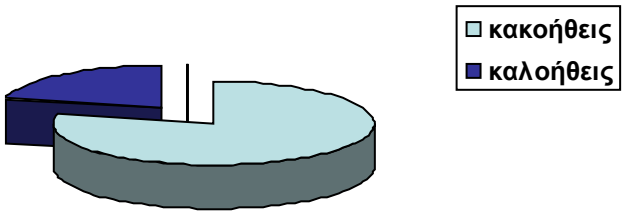
Σε όλες τις ασθενείς έγινε διάγνωση με βιοψία :

α) στις ψηλαφητές ογκόρμοφες αλλοιώσεις έγινε βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA)

β) στις μη ψηλαφητές έγινε εντοπισμένη ανοιχτή βιοψία καθοδηγούμενη από την Μαστογραφία.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 55ετών (36-76 έτη).

Η ιστολογική εξέταση έδειξε κακοήθεις αλλοιώσεις 410/574 και καλοήθεις αλλοιώσεις 164 /574.



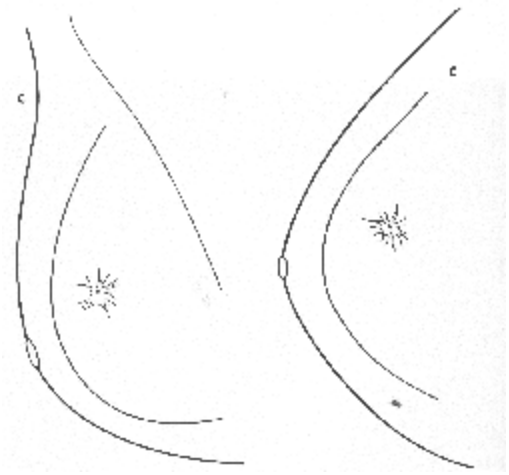
Εικ. Β.1.1 Κατανομή κακοηθών-καλοηθών αλλοιώσεων.

Σε όλες τις αλλοιώσεις έγινε παθολογοανατομική εξέταση και οι καρκίνοι ταξινομήθηκαν ως προς τον βαθμό κακοήθειας σύμφωνα με Eliston& Ellis (1991), ως grade I grade II , grade III. Στις κακοήθεις αλλοιώσεις έγινε άνοσοϊστοχημική μελέτη (όταν υπήρχε αρκετός διαθέσιμος ιστός).

Στα δείγματα αυτών των ασθενών ελέγχθηκε η παρουσία (έκφραση) ή μη των πρωτεϊνών ER, PR, p53, HER-2, Ki-67, Cath-D

Όλες οι ογκόμορφες αλλοιώσεις ταξινομήθηκα από την Μαστογραφική τους απεικόνιση με τα Μαστογραφικά κριτήρια σύμφωνα Breast Imaging Reporting and Dada System BI RADS σε τέσσερεις κατηγορίες (American College of Radiology 1998).

Η ογκόρμοφη αλλοίωση (μάζα) ορίζεται ως η παρουσία εντοπισμένης συλλογής ιστού που αναδεικνύεται σε δύο διαφορετικές προβολές (μαστογραφικές λήψεις) (Εικ.Β.1.2).



Εικ. Β.1.2. Ογκόμορφη αλλοίωση

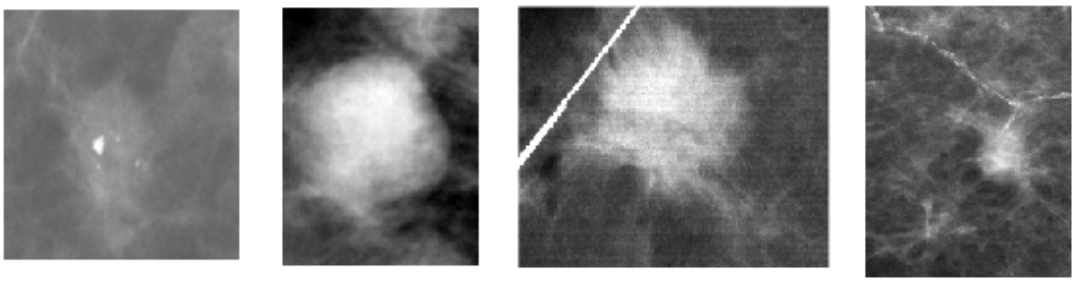
Οι τέσσερεις κατηγορίες απεικόνισης των ογκόμορφων αλλοιώσεων του δείγματος είναι οι:

α) Σκίαση με αποτιτανώσεις

β) Σκίαση με σαφή όρια

γ) Ακτινοειδή σκίαση ή αρχιτεκτονική διαταραχή

δ) Άτονή σκίαση με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια



(α) (β) (γ) (δ)

Εικ. Β.1.3. Παραδείγματα απεικόνισης ογκόμορφων αλλοιώσεων του δείγματος. (α) Σκίαση με αποτιτανώσεις, (β) Σκίαση με σαφή όρια, (γ) Ακτινοειδή σκίαση ή αρχιτεκτονική διαταραχή, (δ) Άτονή σκίαση με ασαφή όρια.

Η κατανομή των αλλοιώσεων σε καλοήθεις (164 /574) και κακοήθεις (410/574) φαίνεται στον πιο κάτω πίνακα.

Πίνακας Β.1.1. κατανομή των ογκόμορφων αλλοιώσεων σε συνάρτηση με κατηγορία μαστογραφικής απεικόνισης

	Καλοήθεις	Κακοήθεις
Άτονη σκίαση	91	148
Ακτινοειδής σκίαση	14	187
Σκίαση με αποτιτανώσεις	15	75
Σκίαση με σαφή όρια	35	0

Στις 410 κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις από την κλινική εξέταση ,την μαστογραφική εξέταση , την παολογοανατομική εξέταση σχεδιάσθηκαν και καταγραφήκαν τα κατωτέρω δεδομένα : η ηλικία της ασθενούς, η θέση της αλλοίωσης, τα μαστογραφικά ευρήματα , η κατηγορία, ο τύπος της εγχείρησης, ο ιστολογικός υπότυπος, μέγεθος, το grade (βαθμός διαφοροποίησης), λεμφαδενικό στάδιο, και προγωστικούς δείκτες (οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, cerbB-2, το Ki-67, καθεψίνη D, το p53).

Και κατόπιν έγινε η σύγκριση της απεικόνισης των κακοηθών αυτών αλλοιώσεων με την ηλικία, με τον ιστολογικό τύπο, με το μέγεθος, το grade, λεμφαδενικό στάδιο, τους προγνωστικούς δείκτες κτλ.

Β.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

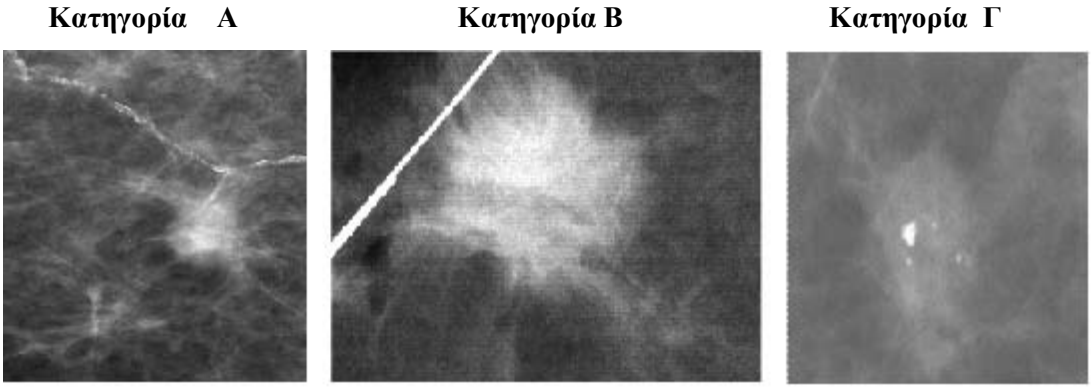
Β.2.1. Μαστογραφία και Διαγνωστική Μαστογραφία

Χρησιμοποιήθηκε η απλή μαστογραφία με τις γνωστές δύο μαστογραφικές λήψεις (λοξή και κεφαλουραία) και επιπλέον πρόσθετες λήψεις (Διαγνωστική Μαστογραφία) για την ανάλυση της ογκόμορφης αλλοίωσης Τα μαστογραφικά ευρήματα των κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων καταγράφηκαν σε 3 κατηγορίες:

Α. άτονες σκιάσεις με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια

Β. αστεροειδείς σκιάσεις

Γ. σκιάσεις με αποτιτανώσεις



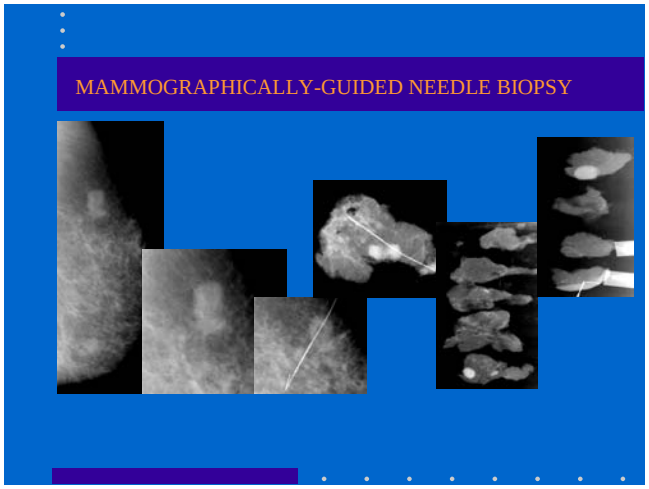
Εικ. Β.2.1. Παραδείγματα μαστογραφικής απεικόνισης κακοηθών ογκόμορφων αλλοιώσεων.

Β.2.2. Βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA)

Σε όλες τις ασθενείς με ψηλαφητές ογκόμορφες αλλοιώσεις έγινε βιοψία δια λεπτής βελόνης. Η όλη διαδικασία έχει περιγραφεί αναλυτικά στο γενικό μέρος.

Β.2.3. Κατευθυνόμενη με Μαστογραφία βιοψία μη ψηλαφητών ογκόμορφων αλλοιώσεων

Όλες οι ασθενείς με μη ψηλαφητές ογκόμορφες αλλοιώσεις υποβλήθηκαν σε βιοψία μαστού με την χρήση βελόνας Kopans (19 Gage, 9cm) (De Paredes. 1998). Η όλη διαδικασία έχει περιγραφεί αναλυτικά στο γενικό μέρος και απεικονίζεται σχηματικά στην Εικ. Β.2.1.



Εικ. Β.2.1 Κατευθυνόμενη με Μαστογραφία βιοψία μη ψηλαφητών ογκόμορφων αλλοιώσεων

Β.2.4. Ανοσοϊστοχημεία

Η ανάλυση της έκφρασης των προγνωστικών δεικτών έγινε με την μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας, λόγω των σημαντικών πλεονεκτημάτων που εμφανίζει:

- Εφαρμογή της μεθόδου σε μονιμοποιημένους σε φορμόλη και εγκλεισμένους σε παραφίνη ιστούς, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα διεξαγωγής αναδρομικών μελετών.
- Επιτρέπει τη μορφολογική μελέτη των κυττάρων.
- Επιτρέπει τη διάκριση της χρώσης των νεοπλασματικών από μη-νεοπλασματικά κύτταρα.
- Έχει μεγάλη ευαισθησία.
- Είναι σχετικά γρήγορη και απλή μέθοδος, ενώ η τελική εκτίμηση του αποτελέσματος γίνεται με απλό μικροσκόπιο.

- Δίνει μόνιμα αποτελέσματα και επιτρέπει την επανεκτίμησή τους, καθώς η χρώση στις τελικές θέσεις αντίδρασης δεν εξασθενεί ιδιαίτερα με την πάροδο του χρόνου.

Η ανοσοϊστοχημεία περιλαμβάνει τη χρήση πολυκλωνικών ή μονοκλωνικών αντισωμάτων για τον εντοπισμό αντιγόνων σε τομές ιστού. Τα μονοκλωνικά αντισώματα γενικά πλεονεκτούν έναντι των πολυκλωνικών επειδή έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα για μία απλή αλληλουχία ή επίτοπο του αντιγόνου. Το συγκεκριμένο πλεονέκτημα, όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις μετατρέπεται σε μειονέκτημα, καθώς μία πιθανή μετατροπή του συγκεκριμένου αντιγόνου κατά τη μονιμοποίηση του ιστού μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ανίχνευσης του υπό εξέταση μορίου [Polak 1987]. Η ιδιότητα του μονοκλωνικού αντισώματος να αντιδρά με μία μόνο θέση σύνδεσης του αντιγόνου έχει σαν αποτέλεσμα λιγότερα μόρια αντισώματος να συνδέονται με το αντιγόνο και τελικά η χρώση να είναι ασθενής.

Το κυριότερο ένζυμο που χρησιμοποιείται για τη σήμανση των αντισωμάτων στην ανοσοϊστοχημεία είναι η υπεροξειδάση. Η χρώση επιτυγχάνεται λόγω της ικανότητας της υπεροξειδάσης να μετατρέπει το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε νερό ($H_2O_2 > H_2O$), παρουσία δότη ηλεκτρονίων και να οξειδώνει το χρωμογόνο (διαμινοβενζιδίνη-DAB) σε μία χρωματισμένη μορφή.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται σήμερα είναι η:

- Έμμεση μέθοδος τριών βημάτων

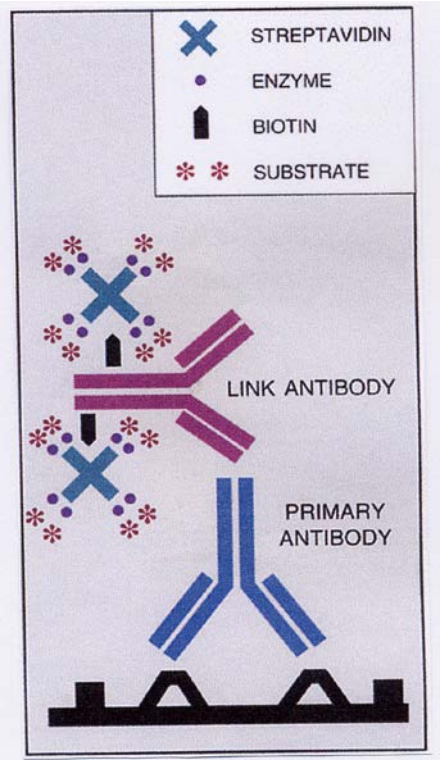
Μέθοδος βιοτίνης-στρεπταβιδίνης (B-SA) (Εικ Β.2.2.)

Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ικανότητα της βιοτίνης να συνδέεται μη-ανοσολογικά με τη στρεπταβιδίνη, μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 60 Kd, η οποία προέρχεται από το βακτήριο Streptomyces avidinii. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται τρία αντιδραστήρια:

1. Το πρώτο αντίσωμα (*primary Ab*), το οποίο είναι ειδικό για το υπό ανίχνευση αντιγόνο.
2. Το βιοτινυλιωμένο δεύτερο αντίσωμα (*secondary Ab*), το οποίο συνδέεται με το πρώτο αντίσωμα.
3. Το τρίτο αντίσωμα, που αποτελεί το σύμπλοκο στρεπταβιδίνης-ενζύμου (*streptavidin-peroxidase reagent*) και συνδέεται με το δεύτερο αντίσωμα.

Το τελικό αποτέλεσμα γίνεται ορατό μέσω μίας χρωμογόνου αντίδρασης της υπεροξειδάσης με το DAB.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται περισσότερο σήμερα, αφενός επειδή εφαρμόζεται με μεγάλη επιτυχία σε ιστούς μονιμοποιημένους σε παραφίνη και αφετέρου λόγω της ευαισθησίας και της μειωμένης μη-ειδικής χρώσης της (background).



Εικ Β.2.2. Μέθοδος βιοτίνης-στρεπταβιδίνης (B-SA.)Το πρώτο αντίσωμα χρησιμοποιείται για να εντοπίσει και στη συνέχεια να συνδεθεί με το υπό εξέταση αντιγόνο. Το δεύτερο αντίσωμα είναι συζευγμένο με βιοτίνη και συνδέεται με το πρώτο αντίσωμα. Το τρίτο αντίσωμα περιλαμβάνει στρεπταβιδίνη και ένζυμο (υπεροξειδάση). Η στρεπταβιδίνη συνδέεται με τη βιοτίνη του δεύτερου αντισώματος. Στη συνέχεια το ένζυμο υπεροξειδάση αντιδρά με το χρωμογόνο (π.χ. DAB) και γίνεται εμφανές το υπό εξέταση αντιγόνο.

Σύνηθες πρόβλημα των ανοσοϊστοχημικών μελετών είναι ότι η διαδικασία της μονιμοποίησης του ιστού επάγει πολλές φορές την επικάλυψη των υπό εξέταση αντιγόνων, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η ανίχνευσή τους. Η *προσπάθεια αποκάλυψης των αντιγόνων* γίνεται είτε με χρήση πρωτεολυτικών ενζύμων (π.χ. θρυψίνης), είτε με χρήση μη-ενζυματικών χημικών μέσων (π.χ. ουρίας, κ.α.) (Larson 1993).

Μία νεότερη μέθοδος είναι η *χρήση του φούρνου μικροκυμάτων* (Battifora 1995, Gown 1993, Taylor 1996, Shi 1996). Η διαδικασία αυτή αποκάλυψης των αντιγόνων χρησιμοποιείται σε ασθενώς μονιμοποιημένους ή υπερμονιμοποιημένους ιστούς. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη

μέθοδος για ιστούς μονιμοποιημένους σε παραφίνη. Η παραφίνη μονιμοποιεί τους ιστούς μπλοκάροντας τις άμινο-ομάδες και σχηματίζοντας methylene-γέφυρες ανάμεσα στα διάφορα αμινοξέα των πολυπεπτιδίων. Με αυτό το μηχανισμό, η παραφίνη δημιουργεί ποικίλους δεσμούς όχι μόνο μέσα σε ένα πρωτεϊνικό μόριο, αλλά και μεταξύ γειτονικών πρωτεϊνών. Αυτοί οι δεσμοί φαίνεται ότι ευθύνονται συχνά για την αδυναμία σύνδεσης των αντισωμάτων με τα υπό εξέταση αντιγόνα. Αν και ο ακριβής μηχανισμός, με τον οποίο η χρήση του φούρνου μικροκυμάτων βοηθά στην αποκάλυψη των αντιγονικών επιτόπων δεν είναι γνωστός, πολλές μελέτες έδειξαν αυξημένη ανοσοδραστικότητα ιστικών τομών μετά από τη χρήση φούρνου μικροκυμάτων. Μία μεγάλη ποικιλία ρυθμιστικών διαλυμάτων και συνθηκών έχουν χρησιμοιηθεί κατά τη χρήση του φούρνου μικροκυμάτων. Τα πλέον διαδεδομένο διάλυμα είναι το 0.01M κιτρικό Na με pH=6 (Gown 1993). Τελευταίες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση του διαλύματος 1Mm EDTA-NaOH με pH=8 έχει πολύ καλύτερα αποτελέσματα, προφανώς λόγω της δέσμευσης των ιόντων ασβεστίου των ιστών (Kim 1999). Στη παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αποκάλυψης αντιγόνων με φούρνο μικροκυμάτων με τη χρήση ρυθμιστικού διαλύματος κιτρικού νατρίου.

Αναλυτική μεθοδολογία της παρούσας μελέτης

Όλα τα παρασκεύσματα που χρησιμοποιήθηκαν είχαν μονιμοποιηθεί σε διάλυμα φορμόλης 10% και εγκλειστεί σε παραφίνη. Από κάθε περιστατικό που μελετήθηκε, χρησιμοποιήθηκαν ένας ή περισσότεροι αντιπροσωπευτικοί κύβοι παραφίνης, από τους οποίους ελήφθησαν συνεχόμενες τομές πάχους 4μm, οι οποίες τοποθετήθηκαν σε αντικειμενοφόρες πλάκες που είχαν προηγουμένως επικαλυφθεί με λεπτό στρώμα πολύ-L-λυσίνης (M.B: 150.000, SIGMA), ώστε να μην αποκολληθούν.

Τα αντισώματα και οι συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη αναφέρονται στον παρακάτω Πίνακα.

Για τον καλύτερο έλεγχο της διαδικασίας χρησιμοποιήθηκαν και αντίστοιχες τομές που επωάστηκαν με τη συνήθη μέθοδο, χωρίς την προσθήκη του πρωτογενούς αντισώματος (negative control).

Αντίσωμα	Εταιρεία	Αραίωση	Επώαση (Θερμ Δωμ)	Antigen Retreival Method	Buffer
ER	Novocasta (6F11)	1:100	Overnight	Φούρνος	Κιτρικό
PR	Novocasta (1A6)	1:100	Overnight	Φούρνος	Κιτρικό
P53	Dako p53 (DO-7)	1:50	Overnight	Φούρνος	Κιτρικό
Κι-67	Daco	1:100	½ ώρα	Φούρνος	Κιτρικό
Cathepsin D	Biogenex	Έτοιμο	½ ώρα	Όχι	Όχι
c-erbB-2	Biogenex (CB11)	1:100	Overnight	Φούρνος	Κιτρικό

Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος που εφαρμόσθηκε ήταν η μέθοδος βιοτίνης-στρεπταβιδίνης/υπεροξειδάσης και χρησιμοποιήθηκε το *Kit Biogenex* (1:80).

Η εφαρμογή της μεθόδου έγινε σε πρόσφατα προετοιμασμένες τομές, ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο της απώλειας αντιγονικότητας στην ανοσοϊστοχημική χρώση. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται ότι σχετίζεται με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την προετοιμασία των τομών μέχρι τη χρώση τους (Olapade-Olaopa 1998, Bertheau 1998).

Η αραίωση που τελικά χρησιμοποιήθηκε για το πρωτογενές αντίσωμα καθορίσθηκε μετά από δοκιμαστικές χρώσεις στις οποίες εκτιμήθηκαν τα ποιοτικά αποτελέσματα ποικίλων αραιώσεων. Οι αραιώσεις, οι χρόνοι επώασης, η θερμοκρασία επώασης και οι μέθοδοι αποκάλυψης των αντιγονικών επιτόπων επιλέχθηκαν έτσι ώστε να υπάρχει η βέλτιστη ένταση χρώσης με το μικρότερο δυνατό βαθμό μη-ειδικής χρώσης του υποστρώματος (background).

Με τη χρήση φωτονικού μικροσκοπίου μελετήθηκαν οι τομές ως προς την ύπαρξη μεμβρανικής, κυτταροπλασματικής ή πυρηνικής χρώσης. Η ύπαρξη θετικότητας τουλάχιστο 10% των κυττάρων εκάστοτε παρασκευάσματος ήταν το όριο (cut-off point value) για να θεωρηθεί κάθε δείγμα θετικό ως προς κάποια από τις υπό μελέτη πρωτεΐνες.

Περιγραφή ανοσοϊστοχημικής μεθόδου βιοτίνης-στρεπταβιδίνης/υπεροξειδάσης με τη χρήση φούρνου μικροκυμάτων

- Αποπαραφίνωση των τομών στους 56^0C επί 20 mins και εμβάπτιση σε ξυλόλη (2 φορές)

επί 15 mins κάθε φορά.

- Ενυδάτωση των ιστών σε κατιούσα αλκοολών (100^0, 96^0, 80^0, 70^0) επί 5 mins κάθε φορά. Έκπλυση με απεσταγμένο νερό επί 5 mins.
- Τοποθέτηση των τομών σε διάλυμα κιτρικού νατρίου και θέρμανσή τους 3 φορές επί 5 mins στην ένδειξη 700W στο φούρνο μικροκυμάτων. Μετά το πέρας κάθε πεντάλεπτου κύκλου οι τομές παραμένουν στο φούρνο μικροκυμάτων και εάν χρειάζεται προστίθεται buffer κιτρικού νατρίου, για την αντιστάθμιση απωλειών λόγω εξάτμισης.
- Μετά την ολοκλήρωση των τριών κύκλων οι τομές αφήνονται σε θερμοκρασία δωματίου επί 20 mins πριν προχωρήσει η διαδικασία.
- Ακολουθεί έκπλυση των τομών σε TBS (0.05M Tris buffered saline pH=7.6) επί 5 mins δύο φορές.
- Κατανάλωση της ενδογενούς υπεροξειδάσης των ιστών με εμβάπτιση των τομών σε διάλυμα 0.3% H_2O_2 σε μεθανόλη επί 10 mins.
- Επώαση με το Protein blocking agent επί 20 mins με σκοπό την αποφυγή μη-ειδικής δέσμευσης του αντισώματος.
- Επώαση με το ειδικό αντίσωμα, αραιωμένο σε TBS που περιέχει BSA 2% (Serva, Bovine serum). Η αραίωση, ο χρόνος επώασης και η θερμοκρασία επώασης αναφέρθηκαν πιο πάνω.
- Έκπλυση των τομών επί 5 mins σε TBS που περιέχει Tween 0.1% και στη συνέχεια 2 εκπλύσεις σε TBS χωρίς Tween.
- Επώαση επί 20 mins με το δευτερογενές αντίσωμα. Έκπλυση με τον τρόπο που περιγράφηκε πριν.
- Επώαση επί 20 mins με το σύμπλεγμα στρεπταβιδίνης-υπεροξειδάσης. Έκπλυση των τομών όπως προηγουμένως.
- Ανίχνευση των θέσεων δέσμευσης της υπεροξειδάσης με την εφαρμογή διαλύματος τετραϋδροχλωρικής διαμινοβενζιδίνης (DAB) επί 5 mins.
- Έκπλυση των τομών με τρεχούμενο νερό βρύσης και χρώση αντίθεσης των πυρήνων (counterstaining) με αιματοξυλίνη Harris, στιγμιαία εμβάπτιση των τομών σε οξυνισμένη αλκοόλη για την αφαίρεση περίσσειας αιματοξυλίνης και αφυδάτωσή τους σε ανιούσα αλκοολών.
- Εμβάπτιση σε ξυλόλη (2 φορές) και επικόλληση των καλυπτρίδων με τη χρήση διαλυτού στη ξυλόλη μέσου.

Διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν

- Tris-buffer 0.05M: 6.1gr TRIS σε 1000ml απεσταγμένο H_2O. Ρύθμιση pH=7.6 με 1N HCL.
- 1N HCL: 8.5ml HCL σε απεσταγμένο H_2O.
- Διάλυμα NaCL: 8.1gr NaCL σε 900ml απεσταγμένο H_2O.
- Tris-buffer saline (TBS) pH=7.6: 900ml NaCL (διάλυμα) + 100ml tris-buffer pH=7.6.
- Διάλυμα H_2O_2 0.3%: 98ml μεθανόλη + 2ml H_2O_2 30%.
- Διάλυμα κιτρικού Να. Ρύθμιση ρH=6
- Οξυνισμένη αλκοόλη: 105ml απόλυτη αλκοόλη + 45ml απεσταγμένο H_2O + 1.5ml πυκνό HCL.

Η ανάλυση της έκφρασης των προγνωστικών δεικτών έγινε με την μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας, λόγω των σημαντικών πλεονεκτημάτων που εμφανίζει:

Β.2.5. Στατιστική Ανάλυση

Ακολούθησε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μορφολογικής μελέτης και της αξιολόγησης των ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων και συσχέτιση με τα μαστογραφικά ευρήματα.

Το μέτρο συσχέτισης που χρησιμοποιήθηκε για όλες τις μεταβλητές (Ηλικία, Μέγεθος κτλ.) είναι ο συντελεστής Cramer. Οι τιμές που μπορεί να λάβει είναι από μηδέν (0) έως ένα (1). Πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος για την σημαντικότητα του αποτελέσματος δηλ. για το αν η τιμή του Cramer (*C*) δηλώνει ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών (π.χ. ηλικία με την απεικόνιση των αλλοιώσεων), με επίπεδο σημαντικότητας α=0.05.

Κατά τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων οι διαφορές και συσχετίσεις που προκύπτουν θεωρούνται στατιστικά σημαντικές αν και μόνο αν αντιστοιχούν σε πιθανότητα $p<0.05$ (επίπεδο σημαντικότητας) (όπως αυτή προκύπτει από τον αντίστοιχο κάθε φορά στατιστικό έλεγχο), διαφορετικά θεωρούνται μη στατιστικά σημαντικές (NS-$p>0.05$).

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γ.1. Κατηγορία Α: ΑΤΟΝΕΣ ΣΚΙΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΣΑΦΗ Η ΕΝ ΜΕΡΕΙ ΑΣΑΦΗ ΟΡΙΑ

Αναφορικά με το μέγεθός τους, σκιάσεις με διάμετρο < 2cm ανευρέθηκαν σε 48 ασθενείς (34,5%), σκιάσεις διαμέτρου από 2 έως και 5cm ανευρέθηκαν σε 75 ασθενείς (54%), ενώ σκιάσεις με διάμετρο >5cm ανευρέθηκαν σε 16 ασθενείς (11,5%).

Από τις ασθενείς της μελέτης μας, 46 (31%) ήταν ηλικίας < 50 ετών, 31 (21%) ήταν ηλικίας από 50 έως 59 ετών, ενώ 67 (46%) ήταν > 60 ετών.

Ως προς το βαθμό κακοήθειας, σε 4 ασθενείς (3,5%) ανευρέθηκε in situ καρκίνωμα, σε 7 ασθενείς (6,2%) η σκίαση αξιολογήθηκε ως grade 1, σε 53 ασθενείς (46%) ως grade 2 και σε 49 ασθενείς (43,4%) ως grade 3. Στη παρούσα μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν 35 ασθενείς στις οποίες ανευρέθηκαν με λοβιακά καρκινώματα ή με μυελοειδές καρκίνωμα ή χειρουργήθηκαν σε άλλο κέντρο.

Σαράντα ασθενείς (40.4%) δεν είχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις σε αντίθεση με 59 ασθενείς (59,6%) στις οποίες υπήρχε λεμφαδενική συμμετοχή. Σαράντα εννέα ασθενείς με in situ καρκίνωμα ή οι με διηθητικό οποίες χειρουργήθηκαν σε άλλο κέντρο εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Σε 63 ασθενείς (63,6%), η FNA ανέδειξε κακοήθεια, σε 11 ασθενείς (11,1%) ήταν αρνητική, ενώ σε 25 ασθενείς (25,3%) ήταν μη διαγνωστική.

Σε ό,τι αφορά στην πρωτεΐνη Ki-67, σε 7 ασθενείς (5,5%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 44 ασθενείς (34,4%), σε ποσοστό 11-30% σε 33 ασθενείς (25,8%), σε ποσοστό 31-70% σε 39 ασθενείς (30,5%) και σε ποσοστό > 70% σε 5 ασθενείς (3,9%). Είκοσι ασθενείς στις οποίες ο ιστός ήταν ανεπαρκής για παθολογοανατομική εξέταση δεν αξιολογήθηκαν.

Αναφορικά με την πρωτεΐνη p53, σε 68 ασθενείς (53,1%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 25 ασθενείς (19,5%), σε ποσοστό 11-30% σε 3 ασθενείς (2,3%), σε ποσοστό 31-70% σε 19 ασθενείς (14,8%) και σε ποσοστό > 70% σε 13 ασθενείς (10,2%). Είκοσι ασθενείς στις οποίες ο ιστός ήταν ανεπαρκής για παθολογοανατομική εξέταση δεν αξιολογήθηκαν.

Ως προς την πρωτεΐνη cerbB-2, έκφρασή της σε ποσοστό από 0-29% ανευρέθηκε σε ποσοστό 74,8%, ενώ στο 25,2% των ασθενών η έκφρασή του υπερέβαινε το 30%.

Για την καθεψίνη D, σε 45 ασθενείς (34,9%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 28 ασθενείς (21,7%), σε ποσοστό 11-30% σε 19 ασθενείς (14,7%), σε ποσοστό 31-70% σε 18 ασθενείς (14%) και σε ποσοστό > 70% σε 19 ασθενείς (14,7%).

Σε 32 ασθενείς (25,8%) δεν παρατηρήθηκε έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 19 ασθενείς (15,3%), σε ποσοστό 11-30% σε 14 ασθενείς (11,3%), σε ποσοστό 31-70% σε 26 ασθενείς (21%) και σε ποσοστό > 70% σε 33 ασθενείς (26,6%).

Ανάλογα, σε 37 ασθενείς (30,1%) δεν παρατηρήθηκε έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 31 ασθενείς (25,2%), σε ποσοστό 11-30% σε 21 ασθενείς (17,1%), σε ποσοστό 31-70% σε 16 ασθενείς (13%) και σε ποσοστό > 70% σε 18 ασθενείς (14,6%).

Γ.2. Κατηγορία Β: ΑΚΤΙΝΟΕΙΔΕΙΣ ΣΚΙΑΣΕΙΣ

Αναφορικά με το μέγεθός τους, σκιάσεις με διάμετρο < 2cm ανευρέθηκαν σε 52 ασθενείς (30,6%), σκιάσεις διαμέτρου από 2 έως και 5cm ανευρέθηκαν σε 114 ασθενείς (67,1%), ενώ σκιάσεις με διάμετρο >5cm ανευρέθηκαν σε 4 ασθενείς (2,9%).

Από τις ασθενείς της μελέτης μας, 43 (24%) ήταν ηλικίας < 50 ετών, 41 (22,9%) ήταν ηλικίας από 50 έως 59 ετών, ενώ 95 (53,1%) ήταν > 60 ετών.

Ως προς το βαθμό κακοήθειας, σε 4 ασθενείς (2,7%) ανευρέθηκε in situ καρκίνωμα, σε 23 ασθενείς (15,5%) η σκίαση αξιολογήθηκε ως grade 1, σε 90 ασθενείς (60,8%) ως grade 2 και σε 31 ασθενείς (20,9%) ως grade 3.

Σαράντα δύο ασθενείς (28,4%) δεν είχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις σε αντίθεση με 106 ασθενείς (71,6%) στις οποίες υπήρχε λεμφαδενική συμμετοχή.

Σε 96 ασθενείς (72,7%), η FNA ανέδειξε κακοήθεια, σε 8 ασθενείς (6,1%) ήταν αρνητική, ενώ σε 28 ασθενείς (21,2%) ήταν μη διαγνωστική.

Σε ό,τι αφορά στην πρωτεΐνη Ki-67, σε 7 ασθενείς (5,5%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 44 ασθενείς (34,4%), σε ποσοστό 11-30% σε 33 ασθενείς (25,8%), σε ποσοστό 31-70% σε 39 ασθενείς (30,5%) και σε ποσοστό > 70% σε 5 ασθενείς (3,9%).

Αναφορικά με την πρωτεΐνη p53, σε 65 ασθενείς (50,4%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 31 ασθενείς (24%), σε ποσοστό 11-30% σε 17 ασθενείς (13,2%), σε ποσοστό 31-70% σε 13 ασθενείς (10,1%) και σε ποσοστό > 70% σε 3 ασθενείς (2,3%).

Ως προς την πρωτεΐνη cerbB-2, έκφρασή της σε ποσοστό από 0-29% ανευρέθηκε σε ποσοστό 74,6%, ενώ στο 25,4% των ασθενών η έκφρασή του υπερέβαινε το 30%.

Για την καθεψίνη D, σε 24 ασθενείς (40,8%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 29 ασθενείς (22,3%), σε ποσοστό 11-30% σε 21 ασθενείς (16,2%), σε ποσοστό 31-70% σε 17 ασθενείς (13,1%) και σε ποσοστό > 70% σε 10

ασθενείς (7,7%).

Σε 24 ασθενείς (18,8%) δεν παρατηρήθηκε έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 10 ασθενείς (7,8 %), σε ποσοστό 11-30% σε 16 ασθενείς (12,5%), σε ποσοστό 31-70% σε 26 ασθενείς (20,3%) και σε ποσοστό > 70% σε 52 ασθενείς (40,6%).

Ανάλογα, σε 29 ασθενείς (22,8%) δεν παρατηρήθηκε έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 20 ασθενείς (15,7%), σε ποσοστό 11-30% σε 25 ασθενείς (19,7%), σε ποσοστό 31-70% σε 36 ασθενείς (28,3%) και σε ποσοστό > 70% σε 17 ασθενείς (13,4%).

Γ.3. Κατηγορία Γ: ΣΚΙΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ

Αναφορικά με το μέγεθός τους, σκιάσεις με διάμετρο < 2cm ανευρέθηκαν σε 23 ασθενείς (32,9%), σκιάσεις διαμέτρου από 2 έως και 5cm ανευρέθηκαν σε 45 ασθενείς (64,3%), ενώ σκιάσεις με διάμετρο >5cm ανευρέθηκαν σε 2 ασθενείς (2,9%).

Από τις ασθενείς της μελέτης μας, 19 (24%) ήταν ηλικίας < 50 ετών, 27 (22,9%) ήταν ηλικίας από 50 έως 59 ετών, ενώ 29 (53,1%) ήταν > 60 ετών.

Ως προς το βαθμό κακοήθειας, σε 2 ασθενείς (3,7%) ανευρέθηκε in situ καρκίνωμα, σε 3 ασθενείς (5,6%) η σκίαση αξιολογήθηκε ως grade 1, σε 32 ασθενείς (59,3%) ως grade 2 και σε 17 ασθενείς (31,5%) ως grade 3.

Δεκατέσσερις ασθενείς (25,5%) δεν είχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις σε αντίθεση με 41 ασθενείς (74,5%) στις οποίες υπήρχε λεμφαδενική συμμετοχή.

Σε 37 ασθενείς (66,1%), η FNA ανέδειξε κακοήθεια, σε 3 ασθενείς (5,4%) ήταν αρνητική, ενώ σε 16 ασθενείς (28,6%) ήταν μη διαγνωστική.

Σε ό,τι αφορά στην πρωτεΐνη Ki-67, σε 1 ασθενή (1,8 %) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 23 ασθενείς (40,4%), σε ποσοστό 11-30% σε 13 ασθενείς (22,8%), σε ποσοστό 31-70% σε 15 ασθενείς (26,3%) και σε ποσοστό > 70% σε 5 ασθενείς (8,8%).

Αναφορικά με την πρωτεΐνη p53, σε 29 ασθενείς (51,8%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 14 ασθενείς (25%), σε ποσοστό 11-30% σε 6 ασθενείς (10,7%), σε ποσοστό 31-70% σε 4 ασθενείς (7,1%) και σε ποσοστό > 70% σε 3 ασθενείς (5,4%).

Ως προς την πρωτεΐνη cerbB-2, έκφρασή της σε ποσοστό από 0-29% ανευρέθηκε σε ποσοστό 70,9%, ενώ στο 29,1% των ασθενών η έκφρασή του υπερέβαινε το 30%.

Για την καθεψίνη D, σε 14 ασθενείς (24,6%) δεν παρατηρήθηκε έκφρασή της. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 17 ασθενείς (29,8%), σε ποσοστό 11-30% σε 8

ασθενείς (14%), σε ποσοστό 31-70% σε 10 ασθενείς (17,5%) και σε ποσοστό > 70% σε 8 ασθενείς (14%).

Σε 14 ασθενείς (26,9%) δεν παρατηρήθηκε έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 13 ασθενείς (25%), σε ποσοστό 11-30% σε 10 ασθενείς (19,2%), σε ποσοστό 31-70% σε 10 ασθενείς (19,2%) και σε ποσοστό > 70% σε 5 ασθενείς (9,6%).

Ανάλογα, σε 13 ασθενείς (24,1%) δεν παρατηρήθηκε έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης. Έκφραση σε ποσοστό 5-10% παρατηρήθηκε σε 8 ασθενείς (14,8%), σε ποσοστό 11-30% σε 5 ασθενείς (9,3%), σε ποσοστό 31-70% σε 11 ασθενείς (20,4%) και σε ποσοστό > 70% σε 17 ασθενείς (31,5%).

Πίνακας Γ.1. Κατανομή μαστογραφικών ευρημάτων ως προς ηλικία και ιστολογικά χαρακτηριστικά.

	Άτονες σκιάσεις (n =148)	Αστεροειδείς σκιάσεις (n =184)	Σκιάσεις με αποτιτανώσεις (n = 75)
Ηλικία	(144/148)	(179/187)	
≤50	46 (31,9%)	43(24 %)	19(25,3%)
50-59	31 (21,5%)	41 (22,9%)	27 (36%)
≥ 60	67 (46,5%)	95 (53,1%)	29 (38,7%)
Μέγεθος(cm)	**(139/148)**	**(170/187)**	**(70/75)**
< 2 cm	48 (34,5%)	52 (30,6%)	23 (32,9%)
2-5 cm	75 (54%)	114 (67,1%)	45 (64,3%)
>5 cm	16 (11,5%)	4 (2,4%)	2 (2,9%)
Grade	**(113/148)**	**(148/184)**	**(54/75)**
0 (in situ)	4 (3,5%)	4 (2,7)	2 (3,7%)
I, I-II	7 (6,2%)	23 (15,5%)	3 (5,6%)
II, II-III	53 (46%)	90 (60,8%)	32 (59,3%)
III	49 (43,4%)	31 (20,9%)	17 (31,5%)
Λεμφαδένες	**(99/148)**	**(148/187)**	**(55/75)**
(-)	40 (40,4%)	42 (28,4%)	14 (25,5%)
(+)	59 (59,6%)	106 (71,6%)	41 (74,5%)
FNA	**(99/148)**	**(132/187)**	**(56/75)**
(+)	63 (63,6)	96 (72,7%)	37 (66,1%)
(-)	11 (11,1%)	8 (6,1%)	3 (5,4%)

(+/-)	25 (25,3%)	28 (21,2%)	16 (28,6%)
Ki-67	**(128/148)**	**(131/187)**	**(57/75)**
(-)	7 (5,5%)	12 (9,2%)	1 (1,8%)
5-10%	44 (34,4%)	62 (47,3%)	23 (40,4%)
11-30%	33 (25,8%)	35 (26,7%)	13 (22,8%)
31-70%	39 (30,5%)	19 (14,5%)	15 (26,3%)
≥ 70%	5 (3,9%)	3 (2,3%)	5 (8,8%)
p53	**(128/148)**	**(129/187)**	**(56/75)**
(-)	68 (53,1%)	65 (50,4%)	29 (51,8%)
5-10%	25 (19,5%)	31 (24%)	14 (25 %)
11-30%	3 (2,3%)	17 (13,2%)	6 (10,7%)
31-70%	19 (14,8%)	13 (10,1%)	4 (7,1%)
>70%	13 (10,2)	3 (2,3%)	3 (5,4%)
Cathepsin-D	**(129/148)**	**(130/187)**	**(57/75)**
(-)	45 (34,9%)	53 (40,8%)	14 (24,6%)
5-10%	28 (21,7%)	29 (22,3%)	17 (29,8%)
11-30%	19 (14,7%)	21 (16,2%)	8 (14%)
31-70%	18 (14%)	17 (13,1%)	10 (17,5%)
>70%	19 (14,7%)	10 (7,7%)	8 (14%)
ER	**(124/148)**	**(128/187)**	**(54/75)**
(-)	32 (25,8%)	24 (18,8%)	13 (24,1%)
5-10%	19 (15,3%)	10 (7,8%)	8 (14,8%)
11-30%	14 (11,3%)	16 (12,5%)	5 (9,3%)
31-70%	26 (21%)	26 (20,3%)	11 (20,4%)
>70%	33 (26,6%)	52 (40,6%)	17 (31,5%)
PR	**(123/148)**	**(127/187)**	**(52/75)**
(-)	37 (30,1%)	29 (22,8%)	14 (26,9%)
5-10%	31 (25,2%)	20 (15,7%)	13 (25%)
11-30%	21 (17,1%)	25 (19,7%)	10 (19,2%)
31-70%	16 (13%)	36 (28,3%)	10 (19,2%)
>70%	18 (14,6%)	17 (13,4%)	5 (9,6%)
c-erB-2	**n=(127/148)**	**n=(122/187)**	**n=(55/75)**
0-29%	95 (74,8%)	91 (74,6%)	39 (70,9%)
30-70%	32 (25,2%)	31 (25,4%)	16 (29,1%)

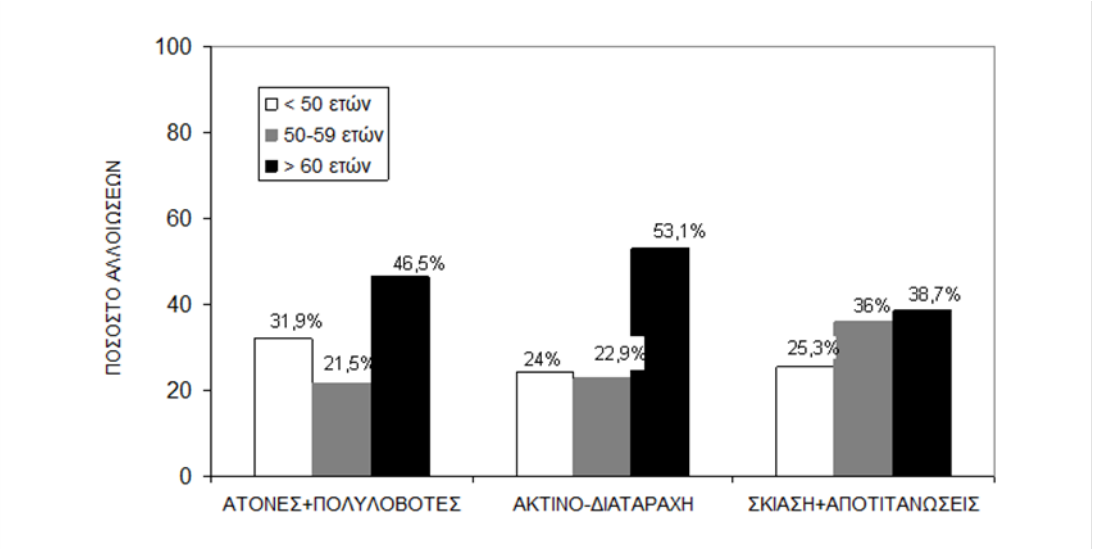
Γ.4. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και ηλικίας ασθενών

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του είδους της ογκόμορφης αλλοίωσης και της ηλικίας των ασθενών

Πίνακας Γ.2. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και ηλικίας ασθενών

Ηλικία	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
<50 ετών	46	39	43	49	19	20
50-59 ετών	31	36	41	45	27	19
>60ετών	67	69	95	86	29	36

Σε όλες τις κατηγορίες των ογκόμορφων αλλοιώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δεν διαφέρει σημαντικά από τον αριθμό των αναμενόμενων αλλοιώσεων (p=0.08>0.05).



Εικ. Γ.1. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς ηλικία

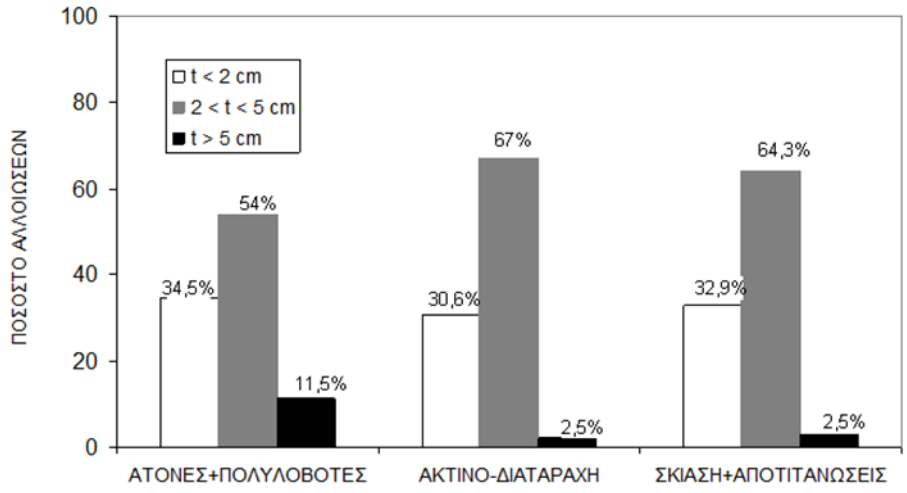
Γ.5. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφών αλλοιώσεων και του μεγέθους του όγκου

Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ μαστογραφικής απεικόνισης και του μεγέθους του όγκου.

Πίνακας Γ.3. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και του μεγέθους του όγκου

Μέγεθος	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
<2 cm	48	45	52	55	23	23
2-5 cm	75	86	114	105	45	43
>5cm	16	8	4	10	2	4

Στην κατηγορία των άτονων με ασαφή κι εν μέρει ασαφή όρια ογκόμορφων αλλοιώσεων προκύπτει ότι ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων με μέγεθος όγκου > 5 cm είναι μεγαλύτερος από τον αριθμό των αναμενόμενων και μάλιστα διπλάσιος. Αντίθετα συμβαίνει με τις αστεροειδείς σκιάσεις όπου ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων στην κατηγορία με μέγεθος όγκου > 5 cm είναι μικρότερος από τον αναμενομένων και μαλιστα έχουν μετατοπισθεί σε μικρότερου μεγέθούς 2-5cm. Το ίδιο συμβαίνει και με την κατηγορία (Γ). Προκύπτει σημαντική συσχέτιση της απεικόνισης των ογκόμορφων αλλοιώσεων και του μεγέθους (C=0.1403, p= 0.01<0.05).



Εικ. Γ.2. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς το μέγεθος

Γ.6. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορωφν αλλοιώσεων και του βαθμού κακοηθείας του νεοπλάσματος (grade)

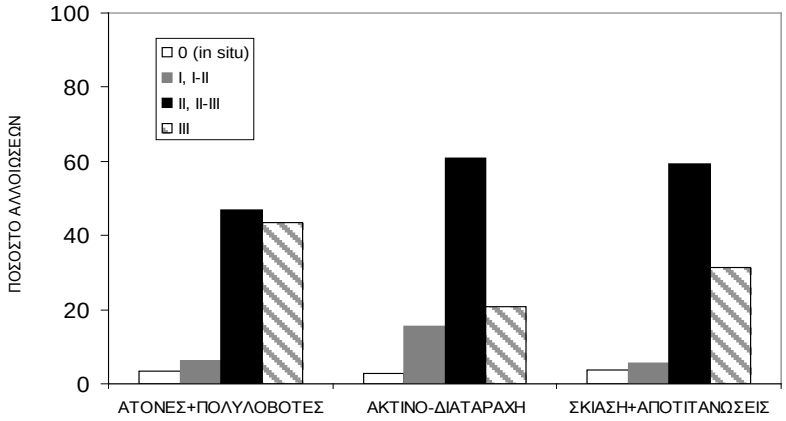
Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της μαστογραφικής απεικόνισης και του βαθμού κακοηθείας του νεοπλάσματος

Πίνακας Γ.4. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και του βαθμού κακοηθείας του νεοπλάσματος (grade)

grade	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
0 in situ	4	4	4	5	2	2
I, I-II	7	12	23	16	3	6
II, II-III	53	63	90	82	32	30
III	49	35	31	46	17	17

Στην κατηγορία των άτονων με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια ογκόμορφων αλλοιώσεων προκύπτει ότι ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων με grade III είναι μεγαλύτερος από το αναμενόμενο και παρατηρείται μετατόπιση από από grade I και II ενώ αντίθετα συμβαίνει με τις αστεροειδείς σκιάσεις όπου ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων σε grade III είναι μικρότερος από τον αναμενόμενο (παρατηρείται μετατοπίσει αλλοιώσεων σε μικρότερα grade I και II). Ενώ στην κατηγορία (Γ) δεν διαφέρει σημαντικά ο αριθμός των παρατηρούμενων από τους αναμενομένους.

Προκύπτει συμαντική συσχέτιση της απεικόνισης των κακοήθων ογκόμοφων αλλοιώσεων και grade (C=0,1778, p=0.005< 0.05).



Εικ. Γ.3. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς το grade

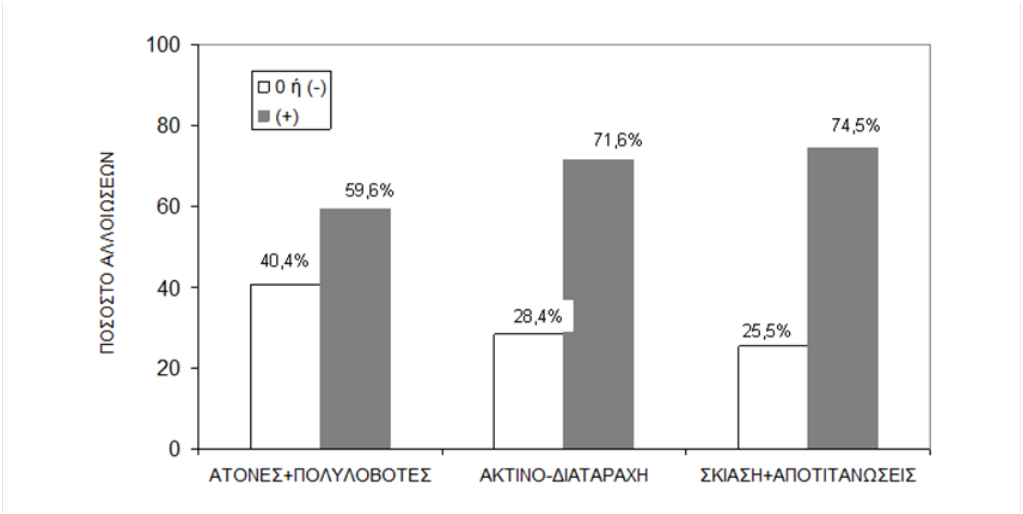
Γ.7. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφών αλλοιώσεων και των λεμφαδενικών μεταστάσεων

Οριακή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ μεταξύ της μαστογραφικής απεικόνισης και των λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Πίνακας Γ.5. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και των λεμφαδενικών μεταστάσεων

Λεμφαδένες	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
0 ή (-)	40	31	42	47	14	17
(+)	59	68	106	101	41	38

Παρατηρείται ότι στην κατηγορία με αστεροειδείς ογκόμορφες αλλοιώσεις ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων με θετικούς λεμφαδένες είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο με μετατοπίσει αλλοιώσεων με αρνητικούς λεμφαδένες. Το αντίθετο συμβαίνει με τις ογκόμοφες αλλοιώσεις άτονες με ασαφή και εν μέρει ασαφή όρια όπου ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων είναι μικρότερος από τον αναμενόμενων με θετικούς λεμφαδένες με μετατοπίσει αλλοιώσεων σε αρνητικούς λεμφαδένες. Προκύπτει οριακή συσχέτιση απεικόνισης ογκόμορφων αλλοιώσεων και λεμφαδένων.(C=0.1251, p=0.05=0.05).



Εικ. Γ.4. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων με θετικούς και αρητικούς λεμφαδένες

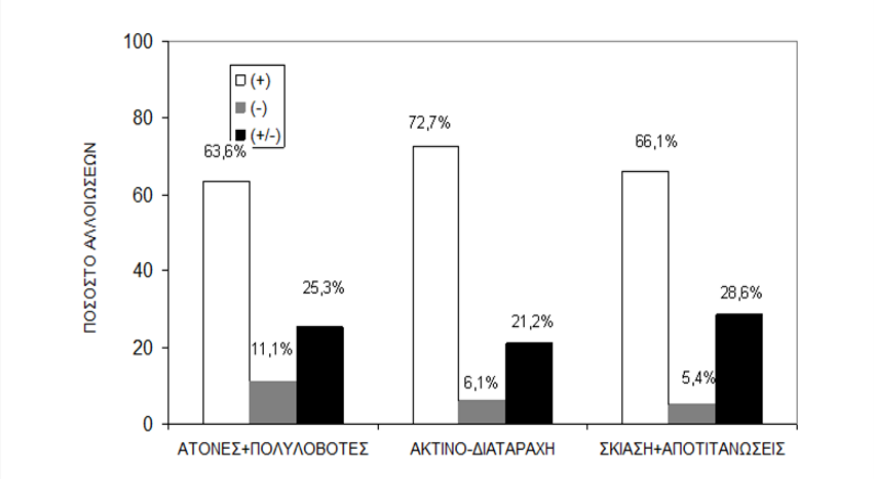
Γ.8. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και Βιοψίας δια Λεπτής Βελόνης (FNA)

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ μαστογραφικής απεικόνισης και της FNA.

Πίνακας Γ.6. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και Βιοψίας δια λεπτής βελόνης

FNA	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
(+)	63	68	96	90	37	38
(-)	11	8	8	10	3	4
(+/-)	25	24	28	32	16	13

Σε όλες τις κατηγορίες των ογκόμορφων αλλοιώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δεν διαφέρει σημαντικά από τον αριθμό των αναμενόμενων αλλοιώσεων. (p=0.4>0.05).



Εικ. Γ.5. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς FNA

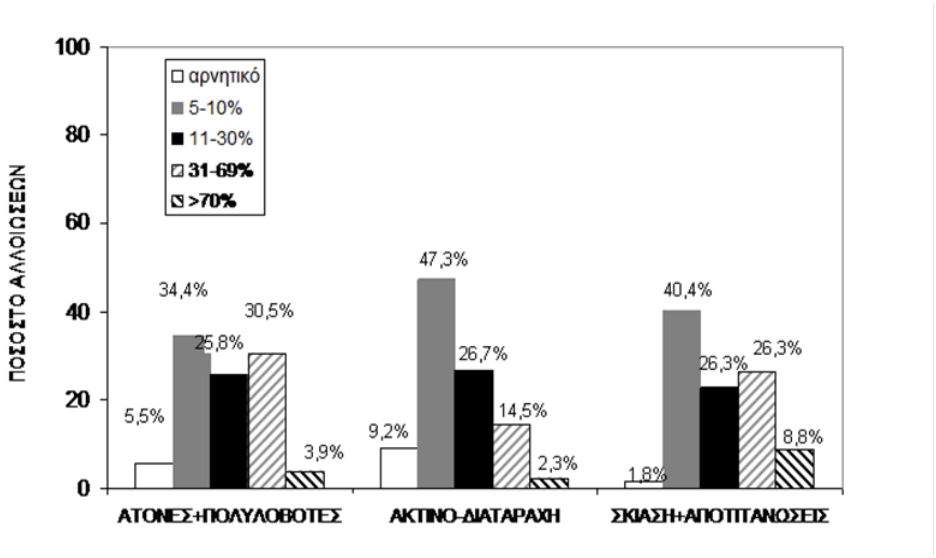
Γ.9. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67

Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της μαστογραφικής απεικόνισης και της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67

Πίνακας Γ.7. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67

Ki67	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
αρνητικό	7	8	12	8	1	4
5-10%	44	52	62	53	23	23
11-30%	33	33	35	34	13	15
31-69%	39	30	19	30	15	13
>70%	5	5	3	5	5	2

Για την κατηγορία των άτονων και πολυλοβοτών αλλοιώσεων προκύπτει ότι ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων είναι υψηλότερος σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό των συγκεκριμένων αλλοιώσεων στο ποσοστό 31-69% της PCNA-Ki67, δηλ. έχουμε μια μετατόπιση του πλήθους των αλλοιώσεων από το ποσοστό 5-10% προς το ποσοστό 31-69%. Το αντίθετο συμβαίνει στην κατηγορία των ακτινοειδών αλλοιώσεων και διαταραχή της αρχιτεκτονικής, όπου ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων είναι χαμηλότερος σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό των συγκεκριμένων αλλοιώσεων στα μεγάλα ποσοστά της PCNA-Ki67 (>30%), δηλ. έχουμε μια μετατόπιση του πλήθους των αλλοιώσεων προς μικρά ποσοστά (κυρίως στην 5-10%) καθώς και αρνητικά. Όσον αφορά την κατηγορία σκιάσεων και αποτιτανώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δε διαφέρει σημαντικά από τον αναμενόμενο αριθμό των συγκεκριμένων αλλοιώσεων. Προκύπτει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απεικόνισης των αλλοιώσεων και της PCNA-Ki67 (C=0.17, p=0.02<0.05).



Εικ. Γ.6. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67.

Γ.10. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης της πρωτείνης p53

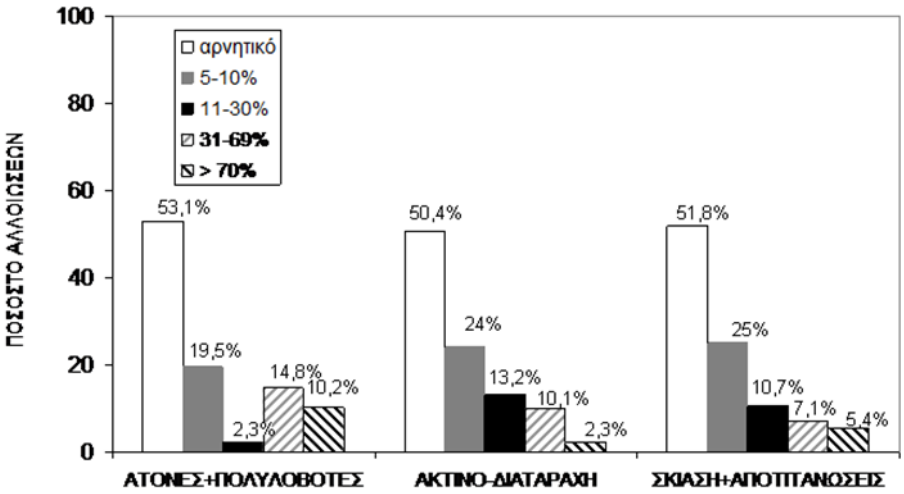
Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της μαστογραφικής απεικόνησης και της έκφρασης της πρωτείνης p53.

Πίνακας Γ.8. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης της πρωτείνης p53

P53	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
αρνητικό	68	66	65	67	29	29
5-10%	25	29	31	29	14	13
11-30%	3	11	17	11	6	5
31-69%	19	15	13	15	4	6
>70%	13	8	3	8	3	3

Για την κατηγορία των άτονων και πολυλοβοτών αλλοιώσεων προκύπτει ότι ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων είναι υψηλότερος σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό των συγκεκριμένων αλλοιώσεων στα μεγάλα ποσοστά της P53 (δηλ. >30%), δηλ. έχουμε μια μετατόπιση του πλήθους των αλλοιώσεων προς μεγάλα ποσοστά. Το αντίθετο συμβαίνει στην κατηγορία των ακτινοειδών αλλοιώσεων και διαταραχή της αρχιτεκτονικής, όπου ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων είναι χαμηλότερος σε σχέση με τον αναμενόμενο αριθμό των συγκεκριμένων αλλοιώσεων στα μεγάλα ποσοστά της P53 (>30%), δηλ. έχουμε μια

μετατόπιση του πλήθους των αλλοιώσεων προς μικρά ποσοστά (κυρίως στην 11-30%). Όσον αφορά την κατηγορία σκιάσεων και αποτιτανώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δε διαφέρει σημαντικά από τον αναμενόμενο αριθμό των συγκεκριμένων αλλοιώσεων. Προκύπτει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απεικόνισης των αλλοιώσεων και της P53 (C=0.18, $p=0.015$).



Εικ. Γ.7. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς την έκφρασης της πρωτείνης p53

Γ.11. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης του cerbB-2

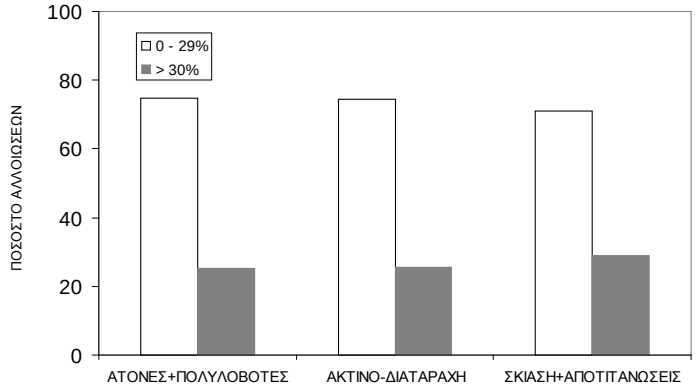
Πίνακας Γ.9. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης του cerbB-2

cerbB-2	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
αρνητικό	56	59	60	57	19	24
5-10%	30	24	18	24	16	12
11-30%	9	11	13	11	4	5
31-69%	13	14	14	13	4	6
>70%	19	18	17	18	12	9

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ μαστογραφικής απεικόνισης και της έκφρασης του cerbB-2.

Σε όλες τις κατηγορίες των ογκόμορφων αλλοιώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δεν διαφέρει σημαντικά από τον αριθμό των αναμενόμενων αλλοιώσεων.

(p=0.3>0.05).



Εικ. Γ.8. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς την έκφρασης του cerbB-2.

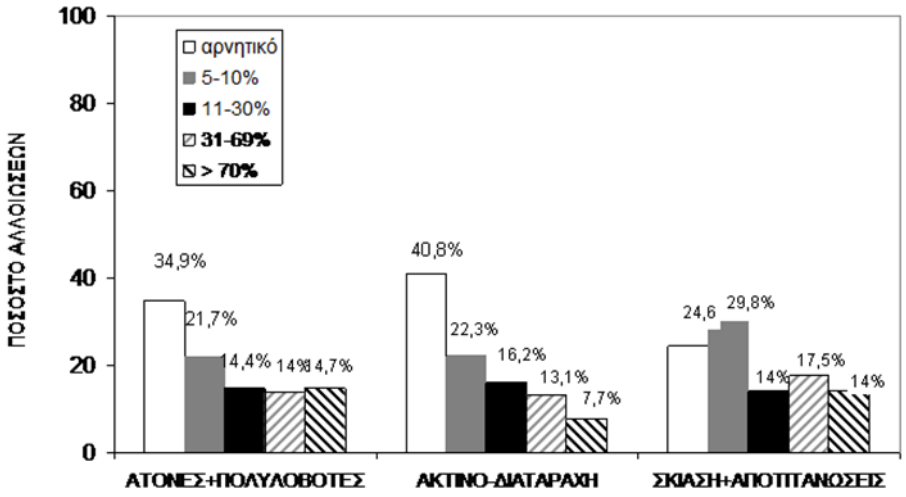
Γ.12. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης της Καθεψίνης D

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ μαστογραφικής απεικόνισης και της έκφρασης της Καθεψίνης D

Πίνακας Γ.10. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης της Καθεψίνης D

CATH D	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
αρνητικό	45	46	53	46	14	20
5-10%	28	30	29	30	17	13
11-30%	19	20	21	20	8	9
31-69%	18	18	17	19	10	8
>70%	19	15	10	15	8	7

Σε όλες τις κατηγορίες των ογκόμορφων αλλοιώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δεν διαφέρει σημαντικά από τον αριθμό των αναμενόμενων αλλοιώσεων. (p=0.4>0.05)



Εικ. Γ.9. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς την έκφρασης της Καθεψίνης

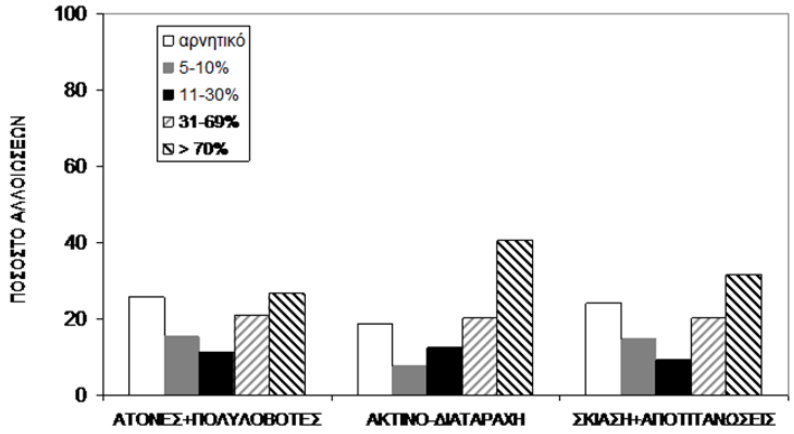
Γ.13. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης του ER και PR

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ μαστογραφικής απεικόνισης και της έκφρασης του ER και PR.

Πίνακας Γ.11. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της έκφρασης του ER

ER	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
αρνητικό	32	28	24	29	14	20
5-10%	19	15	10	15	17	13
11-30%	14	14	16	15	8	9
31-69%	26	26	26	26	10	8
>70%	33	41	52	43	8	7

Σε όλες τις κατηγορίες των ογκόμορφων αλλοιώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δεν διαφέρει σημαντικά από τον αριθμό των αναμενόμενων αλλοιώσεων. (p=0.4>0.05)

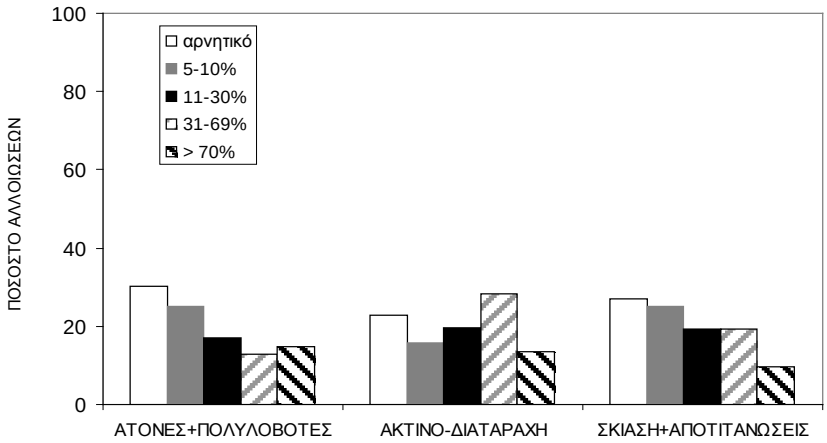


Εικ. Γ.10. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς την έκφρασης του ER

Πίνακας Γ.12. Συσχέτιση Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και της της έκφρασης του PR

PR	ΑΤΟΝΕΣ+ΠΟΛΥΛΟΒΟΤΕΣ		ΑΚΤΙΝΟ-ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΣΚΙΑΣΗ+ΑΠΟΤΙΤΑΝΩΣΕΙΣ	
	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο	Παρατηρούμενο	Αναμενόμενο
αρνητικό	37	33	29	34	14	14
5-10%	31	26	20	27	13	11
11-30%	21	23	25	24	10	10
31-69%	16	25	36	26	10	11
>70%	18	16	17	17	5	7

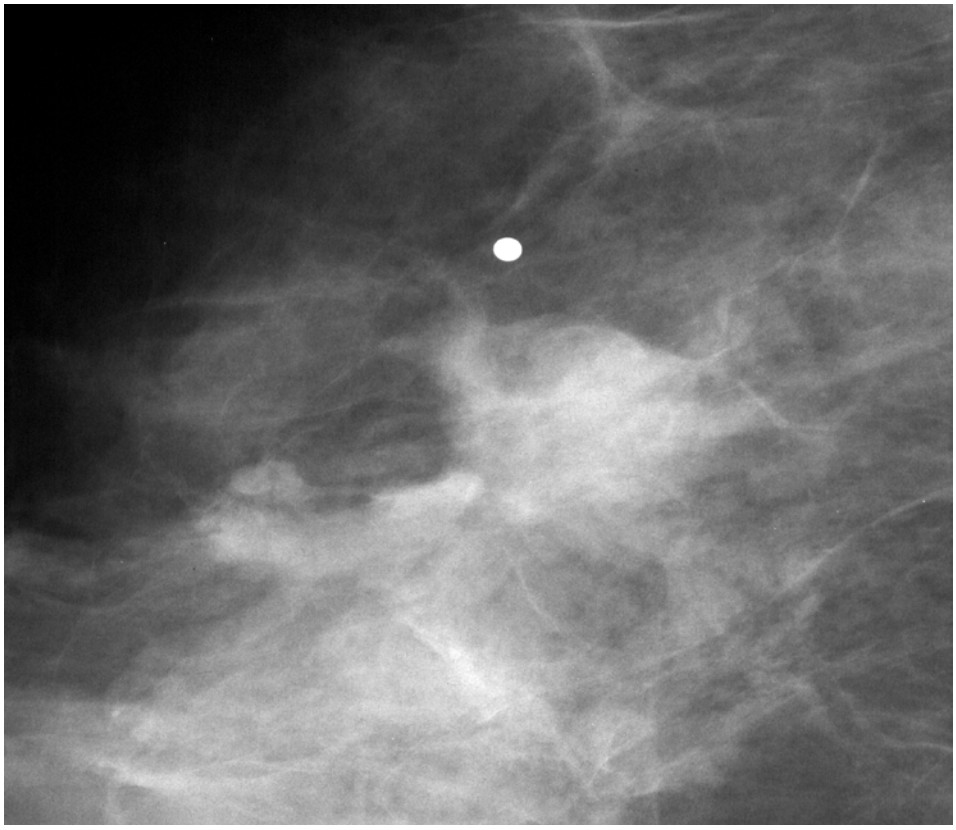
Σε όλες τις κατηγορίες των ογκόμορφων αλλοιώσεων ο αριθμός των παρατηρούμενων αλλοιώσεων δεν διαφέρει σημαντικά από τον αριθμό των αναμενόμενων αλλοιώσεων. (p=0.7>0.05)



Εικ. Γ.11. Ποσοστό ογκόμορφων αλλοιώσεων ως προς την έκφρασης του PR

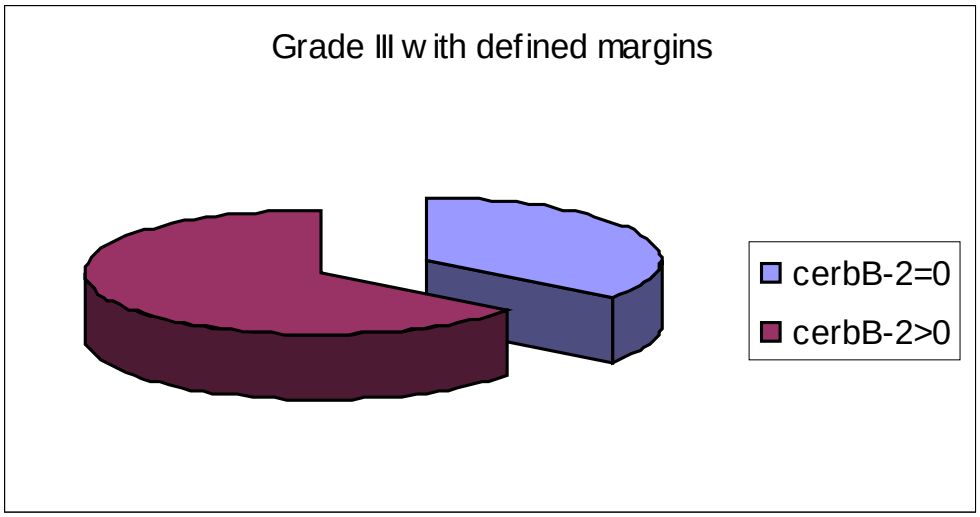
Γ.14. Συσχέτιση μαστογραφικής απεικόνισης ογκόμορφων αλλοιώσεων Grade III με προγνωστικούς δείκτες

Μελετήθηκαν επίσης 83 υψηλής κακοηθείας καρκινώματα μαστού, σε 60 από τα οποία μελετήθηκε και η μαστογραφική τους απεικόνηση.
Σε 49/60 (~82%) η μαστογραφική εικόνα έδειξε ασύμμετρη πυκνότητα με ασαφή όρια χωρίς μικροαποτιτανώσεις (Κατηγορία Α).

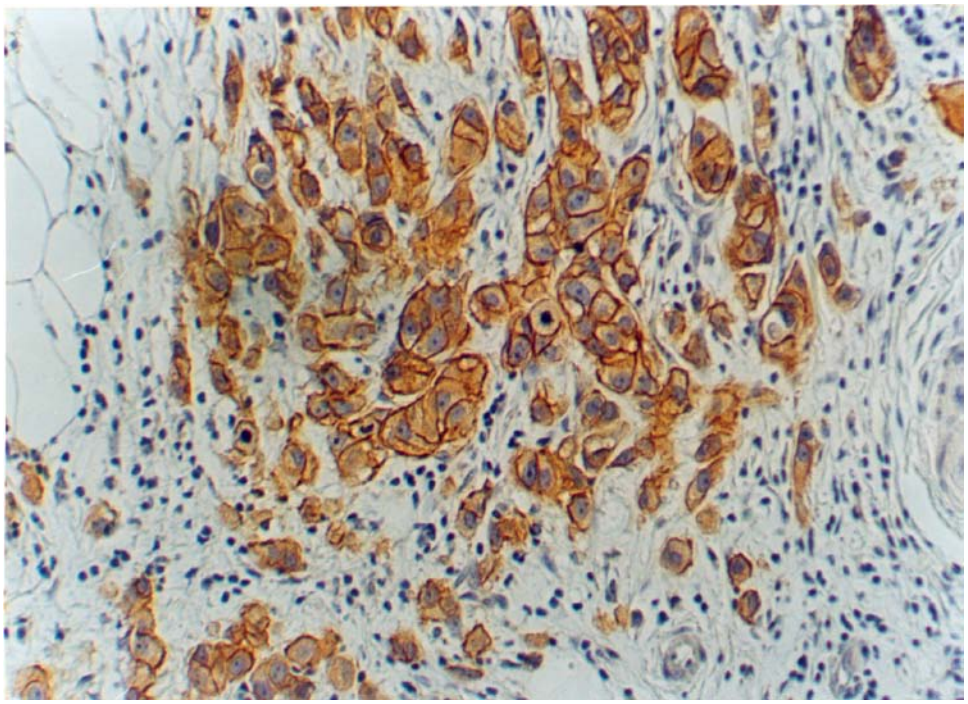


Εικ. Γ.12. Ογκόμορφη αλλοίωση grade III, με ασαφή όρια.

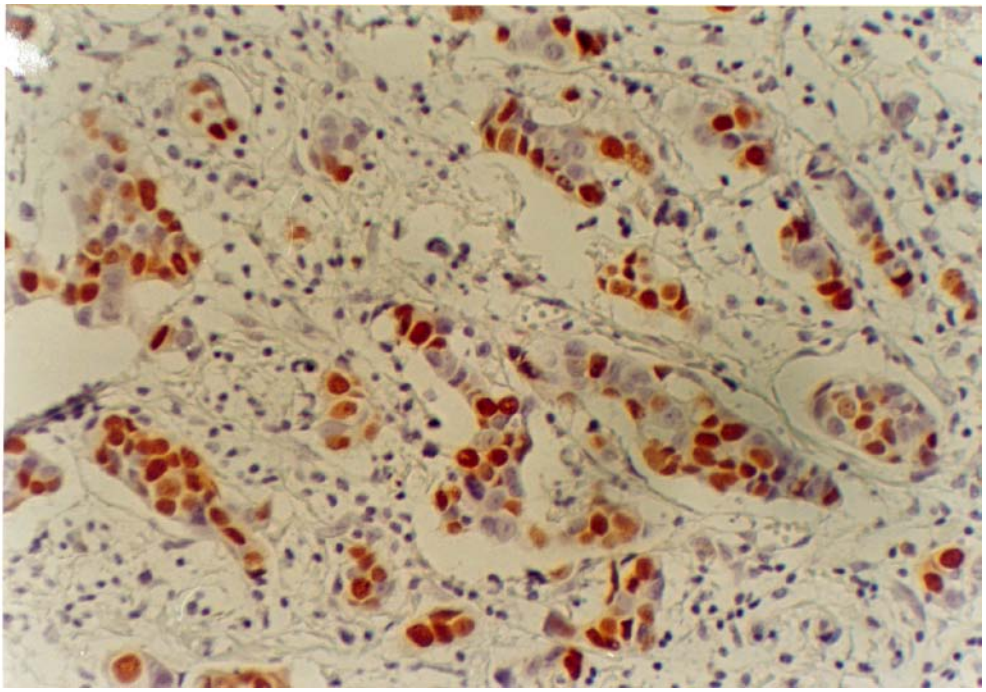
Σε 41 από τα 83 (~50%) υψηλής κακοηθείας κακινώματα παρατηρήθηκε απώλεια των υποδοχέων ER και PR, ενώ απώλεια μόνο των υποδοχέων PR παρατηρήθηκε σε 54/83(65%). Υπερέκφραση του CerbB-2 παρατηρήθηκε σε 57/83 (68,7%) υψηλής κακοηθείας καρκινώματα (Εικ. Γ.13).
Υπερέκφραση της πρωτεΐνης ρ53 καθώς και υψηλά επίπεδα έκφρασης (>20%) της Καθεψίνης D ανιχνεύτηκε σε 40/83 (48%) και 32/83 (38,5%) αντίστοιχα.



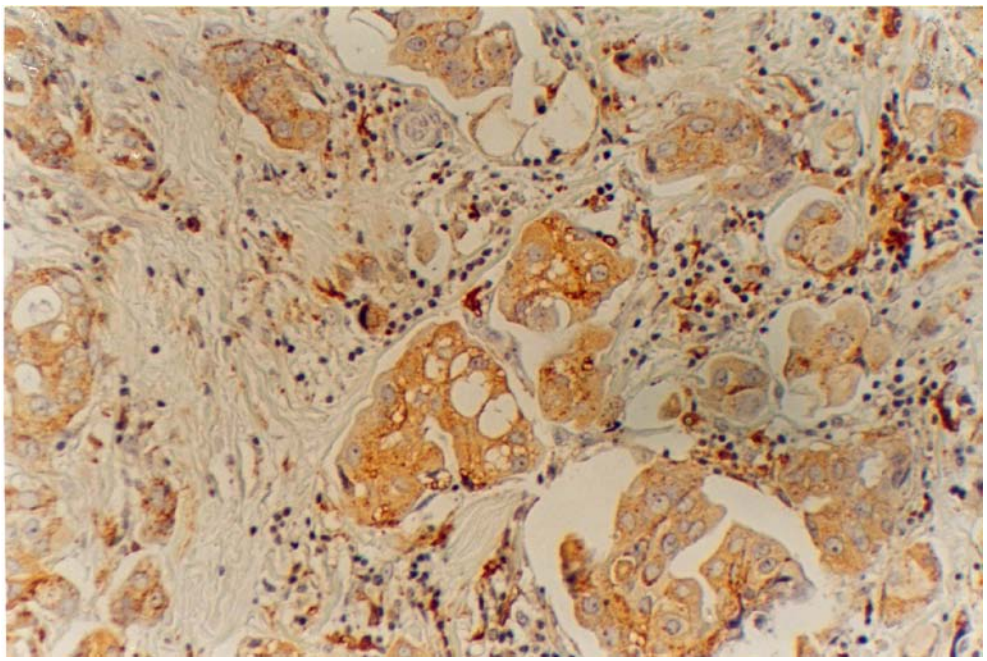
Εικ. Γ.13. Κατανομή των grade III αλλοιώσεων ως προς την υπερέκφραση του CerbB-2.



Εικ. Γ.14. Μεμβρανική ανοσοέκφραση του cerbB-2 σε διηθητικό grade III καρκίνωμα μαστού.



Εικ. Γ.15. Πυρηνική ανοσοέκφραση του p53 σε grade III καρκίνωμα μαστού



Εικ. Γ.16. Κυτταροπλασματική κοκκώδης ανοσοέκφραση στο αντίσωμα για την Καθεψίνη D σε grade III καρκίνωμα μαστού.

Υψηλή μιτωτική δραστηριότητα (>10% των νεοπλασματικών κυττάρων) παρατηρήθηκε σε 75/83 (90%) υψηλής κακοηθείας καρκινώματα.

Σημαντική στατιστικά συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της υπερέκφρασης του cerbB-2 (Her-

2/neu) και της μαστογραφικά ασύμμετρης πυκνότητας με ασαφή όρια χωρίς μικροαποτιτανώσεις ($p<0,001$)

Συσχέτιση στατιστικά παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ της έκφρασης της πρωτείνης p53 και της μαστογραφικά ασύμμετρης πυκνότητας με ασαφή όρια χωρίς μικροαποτιτανώσεις ($p<0,05$).

Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ακτινολόγος που πραγματοποιεί την Μαστογραφία θα πρέπει να είναι γνώστης ενός ευρέως φάσματος Μαστογραφικών ευρημάτων στον καρκίνο του μαστού, διότι οι μαστογραφικοί τύποι του καρκίνου του μαστού έχουν ένα ευρύ φάσμα διαφοροποιήσεων.

Ο Ciatto et al ανάλυσαν τα μαστογραφικά χαρακτηριστικά 1.182 μη ψηλαφητές βλάβες του μαστού από τα οποία οι 548 ήταν κακοήθεις. Βρήκαν ότι οι αστεροειδείς σκιάσεις και αυτές με ασαφή όρια έχουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας συγκριτικά με τις μάζες με ομαλά όρια και ότι οι μικροαποτιτανώσεις σε σημαντικό βαθμό συνδυάζονται με κακοήθεια αλλά σε λιγότερο ποσοστό.

Έχουν αναφερθεί (Burrell HC 1996) υψηλές θετικές προγνωστικές τιμές για τον καρκίνο του μαστού για τις ακτινωτές μάζες 94% και τις λεπτές ευθείες και με διακλαδώσεις αποτιτανώσεις 83%

Όπως οι μη αποτιτανωμένες βλάβες με ομαλά όρια είναι πολύ λιγότερο πιθανόν να είναι κακοήθεις σε σύγκριση με εκείνες που έχουν ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια (BI-RADS^{TM} 1998).

Ο Evans A. et al. αναφέρει ότι τα in situ καρκινώματα απεικονίζονται στο 90% με μικροαποτιτανώσεις. Ενώ οι διηθητικοί μη ψηλαφητοί απεικονίζονται σε 50% με μικροαποτιτανώσεις και 50% με μάζες με ή χωρίς αποτιτάνωσεις (Karamoyzis 2002).

Περίπου ένας στους τρεις καρκίνους (29%-36%) ήταν ακτινωτές μάζες σε τρεις μεγάλες μελέτες (Tinnemans JG1987, Rissanen TJ 1993, Burrell HC 1996) και ακτινωτές μάζες απαριθμούν το 21% σε άλλη μεγάλη μελέτη (Ciatto 1994).

Στην παρούσα μελέτη οι αστεροειδείς κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις ήταν το 44,8%, οι άτονες με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια το 36% , και οι κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις με αποτιτανώσεις το 18,2% όλων των κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων.

Οι αστεροειδείς κακοήθεις ογκόμορφες στην παρούσα μελέτη είχαν το μικρότερο μέγεθος συγκρινόμενες με τις άλλες κατηγορίες και σε μικρότερο ποσοστό σε λεμφαδενικές μεταστάσεις, σε αντιστοιχία με άλλες δημοσιεύσεις (Thurfjell 2002).

Ο Tabar (2004) είναι ο πρώτος ακτινολόγος που εστίασε την προσοχή του στους τύπους των όγκων που απεικονίζονται στην Μαστογραφία και πως εξελίσσονται. Από την ερευνά του αυτή προτείνε ότι η ταξινόμηση του TNM θα πρέπει να αλλάξει και να μετράται η μαστογραφική απεικόνιση του διηθητικού καρκίνου με μέγεθος όγκου 1-1,5 cm. Αναλυτικά ο Tabar διέκρινε τους όγκους ανάλογα με την μαστογραφική τους απεικόνιση σε 5 κατηγορίες. Μελέτη σε 750 γυναίκες (οι οποίες παρακολουθήθηκαν απο 1977-2001) ηλικίας 40-69 ετών με κακοήθη όγκο μεγέθους 1-14 mm ανέδειξε τα εξής:

Πιο συχνός καρκίνος ήταν της κατηγορίας με αστεροειδείς σκιάσεις χωρίς αποτιτανώσεις (59%). Οι γυναίκες με αυτούς τους καρκίνους είχαν 95% επιβίωση σε 24 χρόνια .
Οι γυναίκες με απεικόνιση του όγκου με κακοήθεις αποτιτανώσεις με ή χωρίς σκίαση (7%) είχαν επιβίωση 72%, ενώ οι γυναίκες που είχαν και θετικούς λεμφαδένες είχαν επιβίωση 72%.

Οι Alexander et all (2006) βρήκαν ότι οι αστεροειδείς όγκοι έχουν καλλίτερη πρόγνωση επιβίωσης σε σύγκριση με τους άλλους τύπους απεικόνισης ακόμη και αν αντιμετωπισθούν με διαφορετική θεραπεία. Επιπλέον παρατήρησαν ότι οι μικροί αστεροειδείς όγκοι τείνουν να είναι καλά διαφοροποιημένοι και έχουν μικρό κίνδυνο λεμφαδενικών μετατάσεων. Επίσης παρατήρησαν ότι και οι ασθενείς με μεγάλους αστεροειδείς όγκους , με θετικούς λεμφαδένες ή υψηλό grade είχαν καλή πρόγνωση. Ίσως οι ακτινωτοί όγκοι να αναπτύσσονται πιο αργά και να διεγείρουν περισσότερο την ανοσοβιολογική απάντηση των ασθενών αυτών, ή να έχουν βιολογικά χαρακτηριστικά από τα οποία τους κάνουν ειδικά ευπαθή στο ανοσοβιολογικό σύστημα της ασθενούς. Η ανάπτυξη του ακανόνιστου ινοελαστικου ιστού που δίνει σε αυτούς τους όγκους την χαρακτηριστική μαστογραφική εμφάνιση, μπορεί να καθρεπτίζει μια υψηλή και αποτελεσματική ανοσοβιολογική απάντηση.

Στην παρούσα μελέτη οι αστεροειδείς όγκοι είχαν ευνοϊκή προγνωστική επίδραση ως προς τις διαστάσεις του όγκου, ως προς το βαθμό διαφοροποίησης (grade), ως προς την έκφραση του ογκογονίδιου p53 και ως προς τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki 67 συγκρινόμενη με τις άλλες απεικονιστικές κατηγορίες.

Η καρκινογένεση του μαστού αποτελεί μία πολυσταδιακή διαδικασία που χαρακτηρίζεται από μία σειρά ενδιάμεσων υπερπλαστικών (με ή χωρίς ατυπία) και προδιηθητικών σταδίων (Tweedie 1997). Σύμφωνα με μία πρόσφατη υπόθεση, η εξέλιξη του νεοπλάσματος συμβαίνει αργά σε αυτό το προκλινικό στάδιο της φυσικής ιστορίας του, με ένα ποσοστό μη ψηλαφητών καρκινωμάτων του μαστού να υφίσταται αποδιοφοροποίηση με αύξηση του μεγέθους και άρα μεγαλύτερο διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό (Heimann R, 1998). Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό των DCIS (πορογενή in situ καρκινώματα) ήταν το 37,3% μεταξύ όλων των μη ψηλαφητών καρκινωμάτων μαστού το οποίο είναι σε αντιστοιχία με άλλες δημοσιευμένες σειρές (Ernster 2002). Στην συσχέτιση της μαστογραφικής απεικόνισης αυτών των μη ψηλαφητών καρκίνων με τους μοριακούς δείκτες βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με τις κακοήθεις αποτιτανώσεων (Karamouzis 2002).

Μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των συμτωματικών και των μαστογραφικά εντοπιζόμενων μη ψηλαφητών καρκινωμάτων του μαστού (Walker 1999, Cowan 1997).
Επιπλέον, αρκετοί ερευνητές πλέον φαίνεται να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα καλά προγνωστικά χαρακτηριστικά των καρκινωμάτων του μαστού που αναδεικνύονται με την προληπτική μαστογραφία σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την επίδραση βιολογικών

παραγόντων (Alexander 1990, Molino 2000).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη της σχέσης της μαστογραφικής απεικόνισης των κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων ψηλαφητών και μη με τους δείκτες που σχετίζονται με την επιθετικότητα ή μη της νόσου.

Μαστογραφική απεικόνιση της κακοήθους ογκόμορφης αλλοίωσης και ηλικία της ασθενούς

Είναι γνωστό ότι η συχνότητα του καρκίνου του μαστού αυξάνει με την ηλικία: όπου 1 καρκίνος / στις 225 γυναίκες ηλικίας < 40 ετών αυτός αυξάνεται στο 1 καρκίνο/24 γυναίκες ηλικίας 40-59 ετών και 1 καρκίνος /14 γυναίκες ηλικίας 60-79 ετών (Greenlee 2001).

Μεγάλες κλινικές μελέτες με μακρύ διάστημα παρακολούθησης έχουν δείξει ότι οι γυναίκες 45-49 ετών έχουν την καλύτερη πρόγνωση, ενώ οι γυναίκες <35 ετών και οι ηλικιωμένες έχουν τη χειρότερη πρόγνωση (Ravdin 1997, Morrow 1994, Remvinkos 1995, Adami 1986, de la Rochefordiere 1993).

Μελέτες έχουν αναδείξει ότι η απεικόνιση του καρκίνου σε νέες γυναίκες είναι διαφορετική από την απεικόνιση αυτού σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας (Csaba 2002, Zadelis 2003, Ferranti 2000).

Επειδή η πυκνότητα του μαστού ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ακτινολογικά ευρήματα γίνονται πιο εύκολα εμφανή ειδικά για μάζες και αλλοιώσεις με διαταραχή της αρχιτεκτονικής του μαζικού αδένα. Η ακτινολογική εμφάνιση εξαρτάται από την βιολογία των όγκων. Διαφορές στην ακτινολογική εμφάνιση της κακοήθειας στις διαφορετικές ηλικίες μπορεί να οφείλεται στην βιολογική διαφορά ή στις διαφορές του περιβάλλοντος μαζικού ιστού. Επειδή η κλινική συμπεριφορά του καρκίνου του Μαστού οφείλεται στις βιολογικές ιδιότητες , η ακτινολογική εμφάνιση του μη ψηλαφητού καρκίνου του μαστού πρέπει να προβλέπει την κλινική πορεία της νόσου.

Αναφέρεται βιβλιογραφικά ότι η μαστογραφική ανάδειξη του μη ψηλαφητού καρκίνου στις νέες γυναίκες απεικονίζεται με μικρό αποτιτανώσεις σαν αποτέλεσμα του DCIS (in situ) ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες οι μη ψηλαφητές κακοήθειες απεικονίζονται σαν μάζες από διηθητικούς πορογενείς καρκίνους (Hermann 1988, Wazer 1996, Papatestas 1990, Ewans 1997).

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι στις γυναίκες < 50 ετών οι κακοήθεις ογκόμορφες αλλοίωσεις απεικονίζονται πιο συχνά σαν άτονη σκίαση με ασαφή όρια σε ποσοστό (31,9%) και στις γυναίκες >60 απεικονίζονται πιο συχνά σαν αστεροειδής σκίαση σε ποσοστό (53%) χωρίς να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ απεικόνισης και ηλικίας (p=0.08>0.05). Η μελέτη μας περιλαμβάνει μόνο ογκόμοφες αλλοιώσεις και οι περισσότεροι καρκίνοι είναι διηθητικοί.

Μαστογραφικής απεικόνισης κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και των λεμφαδενικών μεταστάσεων

Η διήθηση των σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί έναν από τους πιο αξιόπιστους προγνωστικούς παράγοντες στο πρωτοπαθές καρκίνωμα του μαστού.

Γενικά, 50-70% των ασθενών με θετικούς λεμφαδένες θα υποτροπιάσουν, ενώ μόλις 20-45% των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες θα εμφανίσουν υποτροπή μετά από την ιδανική τοπικοπεριοχική θεραπεία.

Ο κίνδυνος υποτροπής εξαρτάται άμεσα από τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων (Fisher 1983). Έτσι, οι ασθενείς με 4-10 θετικούς λεμφαδένες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από τους ασθενείς με 1-3 θετικούς λεμφαδένες, ενώ οι ασθενείς με >10 θετικούς λεμφαδένες έχουν 80% πιθανότητα υποτροπής και μετάστασης.

Η παρουσία μικρο- και μακρο-μεταστάσεων εντός των μασχαλιαίων λεμφαδένων έχει παρόμοια προγνωστική αξία (Rosen 1981). Ένας εναλλακτικός τρόπος αξιολόγησης των μασχαλιαίων λεμφαδέων είναι με τη τεχνική του λεμφαδένα φρουρού (Veronesi 1997, Giouliano 1997). Είναι ακόμη σε εξέλιξη κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τη τεχνική αυτή σε σχέση με την κλασσική εξαίρεση των λεμφαδένων

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι ογκόμορφες αλλοιώσεις με αποτιτανώσεις είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό των λεμφαδενικών μεταστάσεων 74% (οριακή συσχέτιση $p = 0.05$). Το ίδιο παρατηρήθηκε σε ανάλογη μελέτη όπου στην μαστογραφική απεικόνιση των ψηλαφητών όγκων οι μάζες με αποτιτανώσεις παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό μασχαλιαίων λεμφαδένων (35%) (Csaba G.2002).

Μαστογραφική απεικόνιση και μέγεθος κακοήθης ογκόμορφης αλλοίωσης

Το μέγεθος του όγκου είναι ένας από τους πιο ισχυρούς ανεξάρτητους παράγοντες στον καθορισμό της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου (Fitzgibbons 2000, Going 2001).

Γενική παρατήρηση είναι ότι οι μεγαλύτεροι όγκοι χαρακτηρίζονται συχνότερα από διήθηση σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Πάντως σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες το μέγεθος του όγκου είναι ιδιαίτερα σημαντικός δείκτης. Περίπου 25-30% των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες και μέγεθος όγκου < 2εκ. θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου μέσα σε εικοσαετή παρακολούθηση (Rosen 1991).

Η προληπτική μαστογραφία στα πλαίσια προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου έχει αυξήσει τον αριθμό των μη-ψηλαφητών καρκινωμάτων μαστού που διαγιγνώσκονται σε ασυμπτωματικές γυναίκες. Τα μη-ψηλαφητά καρκινώματα του μαστού χαρακτηρίζονται από μικρό μέγεθος, ενώ είναι λιγότερο συχνές οι λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις

(Μπάδρα 2005) Το μέγεθος του όγκου είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας έκβασης σε καρκίνο του μαστού με αρνητικούς λεμφαδένες. Η αιτιολόγηση που γίνεται διεθνώς είναι : Το μέγεθος του όγκου αντανακλά στον αριθμό των κυττάρων, τροποποιημένα από τις διαστάσεις και ποσό του στρώματος. Είναι δυνατόν μικροί καρκίνοι με λίγα κύτταρα να καταστρέφονται από ανοσοβιολογικούς μηχανισμούς της ασθενούς. Ενώ στους μεγάλοι όγκοι με πολλά κύτταρα το ανοσοβιολογικό σύστημα να μην μπορεί να επιδράσει. Μια πιο ελκυστική υπόθεση για την επίδραση των διαστάσεων του όγκου στην έκβαση της νόσου είναι ότι μικροί όγκοι αν και διηθητικοί δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε γενετικές αλλαγές που προσδιορίζουν εκείνα τα φαινοτυπικά χαρακτηρίστηκα για να παρουσιάζουν κακή πρόγνωση (Alexander 2006).

Άλλη άποψη αναφέρει ότι οι μικροί διηθητικοί καρκίνοι εμφανίζουν να μην έχουν υποβληθεί σε ικανοποιητικούς κύκλους κυτταρικού πολλαπλασιασμού που να προκαλούν γενετικές αλλαγές οι οποίες να προσδιορίζουν του θνησιμότητα από τον καρκίνου του μαστού (Moezzi 1996).

Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά αυτών των νεοπλασμάτων αντιστοιχούν σε χαμηλότερο βαθμό κακοήθειας (Rajakariar 1995, Tweedie 1997).

Οι αστεροειδείς κακοήθεις ογκόμορφες στην παρούσα μελέτη είχαν το μικρότερο μέγεθος συγκρινόμενες με τις άλλες κατηγορίες πράγμα που είναι σε αντιστοιχία με άλλες δημοσιεύσεις (Thurfjell 2002).

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του μεγέθους και της απεικόνισης των κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων (p<0.005). Οι αστεροειδείς σκιάσεις με ή χωρίς αποτιτανώσεις εμφάνιζαν το μικρότερο μέγεθος (≤2 cm) συγκρινόμενες με τις άτονες με ασαφή όρια οι οποίες παρουσίαζαν μεγάλα μεγέθη (πολλές φορές >5cm).

Μαστογραφική απεικόνιση και βαθμός κακοήθειας(grade)

Ο βαθμός κακοήθειας (grade) έχει σημαντική προγνωστική αξία, ειδικά σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες (Rosen 1989). Λιγότερο από 20% αυτών των ασθενών με grade I/II καρκινώματα θα εμφανίσουν υποτροπή στα 5 έτη παρακολούθησης, ενώ το ποσοστό ανέρχεται στο 30% σε ασθενείς με grade III καρκινώματα.

Επίσης πρόσφατες μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των συμτωματικών και των μαστογραφικά εντοπιζόμενων μη ψηλαφητών καρκινωμάτων του μαστού (Walker 1999). Επιπλέον, αρκετοί ερευνητές πλέον φαίνεται να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα καλά προγνωστικά χαρακτηριστικά των καρκινωμάτων του μαστού που αναδεικνύονται με την προληπτική μαστογραφία σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την επίδραση βιολογικών

παραγόντων (Alexander 1997).

Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά αυτών των νοεπλασμάτων αντιστοιχούν σε χαμηλότερο βαθμό κακοήθειας (Rajakariar 1995, Tweedie 1997).

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν την μαστογραφική απεικόνιση με τα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των μαστογραφικά απεικονιζόμενων καρκίνων. Ο Thurfjell παρατήρησε ότι η μαστογραφική απεικόνιση αναδεικνύει τον ιστολογικό τύπο της κακοηθείας στους τρεις εκ των τεσσάρων καρκίνων. Συγκεκριμένα, μεταξύ των αστεροειδών κακοηθών σκιάσεων το 94% είναι διηθητικό grade I ή grade II , ενώ οι κακοήθεις μικροαποτιτανώσεις απεικονίζουν σε 83% in situ ή high-grade DCIS

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε τα ίδια αποτελέσματα και επίσης αναδείξαμε ότι η ασύμμετρη πυκνότητα με ασαφή όρια της κακοήθους ογκόμορφης αλλοίωσης σε ποσοστό 82% είναι grade III (Likaki-Karatza 2006), σε συμφωνία με Lamb et al (2000).

Οι αστεροειδείς σκιάσεις παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τον διηθητικό πορογενή καρκίνο grade I ή II, συμφωνία με Lamb 2000.

Μαστογραφική απεικόνιση και ορμονικοί υποδοχείς

Η σημασία του καθορισμού των ορμονικών υποδοχέων στα καρκινώματα του μαστού είναι πλέον ευρέως αποδεκτή, καθώς φαίνεται να σχετίζεται άμεσα τόσο με την πρόγνωση των ασθενών όσο και με την επιλογή του θεραπευτικού πλάνου. Οι ορμονικοί υποδοχείς πλέον αξιολογούνται με μορφολογικές μεθόδους, και ειδικότερα ανοσοϊστοχημεία, οι οποίες εμφανίζουν το πλεονέκτημα ότι αξιολογούν μόνο τα καρκινικά κύτταρα για την ύπαρξη θετικών ορμονικών υποδοχέων και είναι εύκολες στην εκτέλεση με σχετικά μικρό κόστος (Rhodes 2000). Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η χρήση της ανοσοϊστοχημείας, συγκριτικά με τις βιοχημικές μεθόδους (π.χ. RIA), αυξάνει την ευαισθησία και άρα τη συχνότητα θετικών ορμονικών υποδοχέων (Harvey 1999), αν και υπάρχουν άλλες μελέτες που δείχνουν ικανοποιητική αντιστοιχία των δύο αυτών μεθόδων (Saccani 1994).

Στην παρούσα εργασία, το χαμηλό ποσοστό των θετικών υποδοχέων προγεστερόνης, μόλις 50.7%, μπορεί να εξηγηθεί από το υψηλό ποσοστό διηθητικών καρκινωμάτων στα υπό μελέτη μη-ψηλαφητά καρκινώματα μαστού.

Η ανάπτυξη των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού ελέγχεται από στεροειδείς ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες (Duffy 2001). Η δράση μερικών ογκογονιδίων, τα οποία ενεργοποιούνται από τα οιστρογόνα (π.χ. HER-2) επάγει τη σύνθεση αυτών των πρωτεϊνών. Η υπερέκφραση των ογκογονιδίων έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια του ορμονικού ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η σταδιακή μείωση των υποδοχέων προγεστερόνης και η επικράτηση των υποδοχέων οιστρογόνων στα καρκινικά κύτταρα φαίνεται ότι αποτελεί το

πρώτο στάδιο αποδιαφοροποίησής τους. Σταδιακά, οι θετικοί οιστρογονικοί υποδοχείς μειώνονται σαν αποτέλεσμα της αύξησης της επιθετικότητας του νεοπλάσματος. Η ισχύουσα υπόθεση είναι ότι η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των ελεγκτικών μηχανισμών του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και των μονοπατιών της απόπτωσης είναι η κύρια αιτία της απορύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης, της παγίωσης σημαντικών γενετικών αλλαγών και της εξέλιξης της καρκινογένεσης (Gompel 2004).

Η θεωρεία αυτή επεξηγεί και τα ευρήματα της παρούσης μελέτης για τα καρκινώματα υψηλής κακοηθείας. Έτσι η απώλεια έκφρασης των υποδοχέων ER και PR στα υψηλής κακοηθείας καρκινώματα που μελετήσαμε συνηγορεί ότι υπάρχει μια σταδιακή ελάττωση των στεροειδών ορμονών όσο αυξάνει η επιθετικότητα του νεοπλάσματος.

Μαστογραφική απεικόνιση και πρωτεΐνη p53

Διαταραχές στο γονίδιο ή την πρωτεΐνη p53 έχουν παρατηρηθεί στο 20-50% των καρκίνων του μαστού και έχουν συσχετισθεί σε ορισμένες μελέτες με υψηλό βαθμό κακοήθειας και κλινικά επιθετικότερη συμπεριφορά του όγκου (Thor 1992, 1998). Άλλες μελέτες σε καρκινώματα μαστού με αρνητικούς λεμφαδένες δεν επιβεβαίωσαν τον προγνωστικό ρόλο της p53. Η προβλεπτική σημασία της p53 είναι ακόμη ασαφής αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ανιχνεύει ασθενείς που ανταποκρίνονται σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία (Bergh 1995, Hawkins 1995).

Στα καρκινώματα του μαστού η συχνότητα μεταλλάξεων του p53 παρατηρείται σε ποσοστό 35-50% των περιπτώσεων. Αξίζει να τονιστεί ότι η μη- μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης p53 έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσιας ζωής και δεν είναι συνήθως ανιχνεύσημη, αν και μπορεί να ανιχνευθεί στα πλαίσια αδρανοποίησης του σαν σύμπλοκο mdm2/p53. Οι γενετικές αλλοιώσεις της πρωτεΐνης έχουν σαν αποτέλεσμα αύξηση του χρόνου ημίσιας ζωής της, πυρηνική συσσώρευση και επομένως εύκολη ανίχνευση με την χρήση μορφολογικών μεθόδων. Αρκετές ερευνητικές εργασίες έχουν συσχετίσει την αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης p53 με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και με μεγαλύτερου μεγέθους όγκου μαστού.

Αρκετές μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι η έκφραση της πρωτεΐνης ρ53 μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη ανταπόκρισης του καρκίνου του μαστού στη χορήγηση χημειοθεραπείας, ενώ ειδικές μεταλλάξεις της έχουν σχετισθεί με κακή ανταπόκριση στην συμπληρωματική θεραπεία και χειρότερη συνολική επιβίωση (Eastman 2004).

Τέλος, αλλαγές της πρωτεΐνης p53 σχετίζονται συνήθως με κακή πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Ειδικότερα, φαίνεται ότι η πυρηνική υπερέκφραση της p53 ή έκφραση μεταλλαγμένων μορφών σχετίζεται με υψηλό μιτωτικό δείκτη, πρώϊμη υποτροπή της νόσου

και πρώϊμο θάνατο σε καρκινώματα μαστού με αρνητικούς λεμφαδένες, ενώ αποτελεί ένα γενικό δείκτη επιθετικότητας του νεοπλάσματος (Coradini 2004). Ιδιαίτερα σημαντική παρατήρηση είναι ότι η πρωτεϊνη p53 από μόνη της δεν αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Για αυτό το λόγο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους προγνωστικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την έκφραση των ορμονικών υποδοχέων σαν δείκτης ανταπόκρισης στην ορμονοθεραπεία, με το Bcl-2 σαν προβλεπτικός παράγοντας ανταπόκρισης στη θεραπεία, με το HER-2 για την επιθετικότητα του όγκου, με το Ki-67 σαν δείκτης υποτροπής και επιβίωσης.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική στατιστικά συσχέτιση επίσης μεταξύ της έκφρασης της πρωτεΐνης p53 και της μαστογραφικά ασύμμετρης πυκνότητας με ασαφή όρια χωρίς μικροαποτιτανώσεις ($p<0.05$) σε κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις Grade III.

Μαστογραφική απεικόνιση και δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67

Ο υπολογισμός του ρυθμού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων έχει σημνατική προγνωστική αξία για τα περισσότερα κακοήθη νεοπλάσματα, και για το καρκίνωμα του μαστού (Aaltomaa 1992).

Γενικά, ο υψηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων σχετίζεται με άλλους κακούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως ο βαθμός διαφοροποίησης, η παρουσία ανευπλοειδίας και απουσία διήθησης μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Πολλοί ειδικοί χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες κατά τη διάρκεια λήψης θεραπευτικής απόφασης σε ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, ειδικά σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, αν και δεν υπάρχει ευρεία αποδοχή αυτού του κριτηρίου για την απόφαση έναρξης ή όχι συμπληρωματικής συστηματικής χημειοθεραπείας (Sigurdsson 1990).

Οι δείκτες Ki-67, MIBI, PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) προσφέρουν επιπλέον πληροφορίες για το ρυθμό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων (Querzoli 1996, Railo 1993, Schonborn 1995).

Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι η έκφραση του Ki-67 είναι πιο υψηλή στα καρκινώματα με υψηλή κακοήθεια, και ιδιαίτερα στα καρκινώματα με έκφραση της πρωτεΐνης του γονιδίου p53. Το τελευταίο εύρημα είναι αναμενόμενο, αφού το p53 θεωρείται ως ένα από τα κύρια γονίδια που ασκούν έλεγχο πάνω στον κυτταρικό κύκλο. Ανάλογα αποτελέσματα άλλωστε είχαν και άλλοι συγγραφείς.

Μαστογραφική απεικόνιση και cerbB-2 (Her2-neu)

Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση του HER-2 σχετίζεται με κακούς προγνωστικούς παράγοντες σε προκαρκινικές βλάβες, σε μη διηθητικά και διηθητικά καρκινώματα μαστού (Karamouzis 2002, Stark 2000, Yarden 2001). Αυτά τα προκλινικά δεδομένα στη συνέχεια ενισχύθηκαν από την κλινική επιτυχία του trastuzumab, το οποίο είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στον HER-2 και το οποίο βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα μαστού, ενώ είναι υπό εξέλιξη κλινικές μελέτες αξιολόγησής του σαν συμπληρωματική του χειρουργείου θεραπεία σε ασθενείς με πρώϊμο καρκίνο του μαστού (Slamon 2001). Η υπερέκφραση του HER-2 έχει φανεί ότι πρόκειται για πρώϊμο γεγονός στην καρκινογένεση του μαστού.

Στην παρούσα μελέτη υπερέκφραση του HER-2 παρατηρήθηκε σε ίδιο περίπου ποσοστό και στις άτονες πολυλοβωτές και στις αστεροειδείς (25%) και 29% στις ογκόμορφες αλλοιώσεις με αποτιτανώσεις.

Από τα ευρήματα της μελέτης μας σε grade III πορογενή καρκινώματα είναι εμφανές ότι τα υψηλής κακοηθείας καρκινώματα μαστού έχουν παρόμοια μαστογραφική εικόνα με αυτή των καλοήθων βλαβών του μαστού που συσχετίζεται με υπερέκφραση των ογκογονιδίων cerbB-2 και p53.

Ε. Συμπεράσματα

Η Μαστογραφική απεικόνιση των ογκόμορφων αλλοιώσεων μπορεί να είναι διαγνωστική ή και προβλεπτική**.** Οι αστεροειδείς σκιάσεις και αυτές με ασαφή όρια έχουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας συγκριτικά με τις μάζες με ομαλά όρια και ότι οι μικρό αποτιτανώσεις σε σημαντικό βαθμό συνδυάζονται με κακοήθεια αλλά σε λιγότερο ποσοστό.

Η εμπειρία μας από την μελέτη 410 κακοήθων ογκόμοφων αλλοιώσεων κατατάσσοντας αυτές σε κατηγορίες ανάλογα με την Μαστογραφική τους απεικόνιση και στη ακολουθούμενη συσχέτιση με άλλους προγνωστικούς παράγοντες παρατηρήσαμε ότι η κατηγορία με τις αστεροειδείς ογκόμορφες αλλοιώσεις είχαν ευνοϊκότερη επίδραση από ότι η κατηγορία με τις άτονες με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια ή με τις ογκομορφές αλλοιώσεις και αποτιτανώσεις. Αναλυτικότερα, παρατηρήσαμε τα εξής:

- Καλής πρόγνωσης απεικονιστική κατηγορία ήταν η κατηγορία Β (Οι αστεροειδείς σκιάσεις). Οι αστεροειδείς σκιάσεις ήταν η κύρια απεικόνιση των κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων (44,8%), χαμηλής διαφοροποιήσεως (grade I ή II) σε ποσοστό 60,8%, με μικρότερο μέγεθος (67,1%), με με αρνητική έκφραση p53 και Ki 67 ή θετικό σε μικρά ποσοστά
- Κακής πρόγνωσης ήταν η απεικονιστική κατηγορία Α (άτονες σκιάσεις με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια). Οι άτονες σκιάσεις (36%) με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια σκιάσεις είχουν μεγαλύτερο μέγεθος, δεν ήταν συχνές στην απεικόνιση του καρκίνου, πολλές φορές απεικονίζοντο ως καλοήθεις αλλοιώσεις, με πιο συχνό grade III (43,4%) με υπερέκφραση p53 και Ki 67.
- Ενδιάμεσης πρόγνωσης ήταν η κατηγορία Γ (σκιάσεις με αποτιτανώσεις). Οι σκιάσεις με αποτιτανώσεις(18,2%) παρουσίαζαν συσχέτιση σε μικρότερο ποσοστό από τις άτονες πολυλοβωτές ογκόμορφες αλλοιώσεις στους αντίστοιχους προγνωστικούς παράγοντες.

Η μαστογραφική απεικόνιση του καρκίνου του καρκίνου του μαστού μπορεί να γίνει ο 3^{ος} γενικός προβλεπτικός παράγοντας για την νόσο, δεδομένου ότι ο 1^{ος} προβλεπτικός παράγοντας βασίζεται στο μέγεθος, στο grade, λεμφαδένες κλπ, και ο 2^{ος} προβλεπτικός ή και Βιολογικός παράγοντας βασίζεται στην έκφραση του όγκου στους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, cerb B-2 κλπ.

Για να το πετύχουμε αυτό απαιτούνται προσθετές μελέτες με σκοπό τον καθορισμό σαφών όρων και προϋποθέσεων που θα περιλαμβάνονται σε κάθε Προγνωστική Μαστογραφική Κατηγορία οι οποίες θα έχουν καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση, στην θεραπεία και έκβαση της νόσου. Έχω την πεποίθηση, ότι οι προσπάθειες όλων μας στον καρκίνο του μαστού είναι η ενίσχυση των προληπτικών απεικονιστικών μεθόδων για την ανάδειξη του όγκου σε πολύ αρχικό στάδιο όταν εντοπίζεται στο μαστό.Έτσι θα

καταστίσουμε λίγες τις περιπτώσεις που θα απαιτείται επιθετική θεραπεία (χημείο ορμονο θεραπεία) από ότι μια απλή χειρουργική επέμβαση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις αρχές της δεκαετίας του 80 μια νέα εποχή ξεκινά για την Μαστογραφία και τον καρκίνο του Μαστού, με τη χρήση της τεχνικής " χαμηλής δόσης Μαστογραφίας", τη σωστή ενημέρωση των γυναικών για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού και την εφαρμογή του πληθυσμιακού ελέγχου σε ασυμπτωματικές γυναίκες, με συνέπεια να αυξήσουν τον αριθμό των μη-ψηλαφητών και μη ψηλαφητών καρκίνων μαστού που διαγιγνώσκονται σε πρώιμα στάδια (0, I, II, IIIA κλπ) με καλλίτερη πρόγνωση και θεραπεία.

Προηγούμενες κλινικές μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν τα ακτινολογικά με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού αλλά δεν κατάφεραν να αναδείξουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ιστολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των συμπωματικών και των μαστογραφικά εντοπιζόμενων μη ψηλαφητών καρκινωμάτων του μαστού .

Επιπλέον, αρκετοί ερευνητές φαίνεται να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα καλά προγνωστικά χαρακτηριστικά των καρκινωμάτων του μαστού που αναδεικνύονται με την προληπτική μαστογραφία σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την επίδραση βιολογικών παραγόντων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη των δεικτών που σχετίζονται με την μαστογραφική απεικόνιση της κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων ψηλαφητών και μη και της επιθετικότητας της νόσου.

Μελετήθηκαν συνολικά πεντακόσιες εβδομήντα τέσσερεις ογκόμορφες αλλοιώσεις ψηλαφητές ή μη του μαστού σε πεντακόσιες εβδομήντα ασθενείς που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια του μαστογραφικού ελέγχου στο εργαστήριο μας κατά την περίοδο 1994- 2004. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA) ή κατευθυνόμενη από με μαστογραφία χειρουργική βιοψία.

Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε 410/574 (71,4%) κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις και 164/574 (28,5%) καλοήθεις. Ανοσοϊστοχημεία πραγματοποιήθηκε σε τομές παραφίνης σε 390 από τις 410 κακοήθεις αλλοιώσεις χρησιμοποιώντας μία ποικιλία μονοκλωνικών και πολυκλωνικών αντισωμάτων ενάντια στις εξής πρωτεΐνες: ER, PR, p53, HER-2,Ki 67 και KATH D.

Οι κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις ταξινομήθηκα από την Μαστογραφική τους απεικόνιση (σύμφωνα Breast Imaging Reporting and Dada System BI RADS) σε τρείς κατηγορίες : στην κατηγορία Β (οι αστεροειδείς κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις) ήταν το (44,8%), στην κατηγορία Α (οι άτονες με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια) το 36% και στην κατηγορία Γ (σκιάσεις και αποτιτανώσεις) που ήταν 18,2% όλων των κακοήθων ογκόμορφων

αλλοιώσεων.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μεταξύ της μαστογραφικής απεικόνισης των κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και των ιστολογικών και βιολογικών χαρακτηριστικών των ανέδειξε :

Σημαντική συσχέτιση της μαστογραφικής απεικόνισης με το μέγεθος των ογκόμορφων αλλοιώσεων (p=0.01<0.05). Σημαντική συσχέτιση με το βαθμό διαφοροποιήσεως της κακοήθειας (p=0.005<0.05). Σημαντική συσχέτιση με την έκφραση των πρωτεϊνών p53 (p=0.015) και Ki -67(p=0.02).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της απεικόνισης των ογκόμορφων αλλοιώσεων με την ηλικία των ασθενών (p=0.08>0.05), με την ανίχνευση πυρηνικής θετικότητας για τους οιστρογονικούς (ER) και τους προγεστερονικούς(PR) υποδοχείς (p =0.4>0.05) καθώς και με τις πρωτεΐνες HER-2. και KATH D.

Επίσης παρατηρήθηκε οριακή συσχέτιση στην απεικόνιση των κακοήθων ογκόμορφων αλλοιώσεων και των λεμφαδένων.

Συμπερασματικά βρήκαμε ότι η κατηγορία Β με τις αστεροειδείς ογκόμορφες αλλοιώσεις είχε ευνοϊκότερη επίδραση από τ η κατηγορία Α με τις άτονες με ασαφή ή εν μέρει ασαφή όρια και με τις ογκομορφές αλλοιώσεις και αποτιτανώσεις (κατηγορία Γ).

Οι άτονες με ασαφή ή με εν μέρει ασαφή όρια κακοήθεις ογκόμορφες αλλοιώσεις(κατηγορία Α) σχετίζονται με χαμηλής διαφοροποίηση κακοήθεια (grade 3) με υπερέκφραση του p53 και Ki -67 και με αρνητικούς υποδοχείς (PR και ER). Οι όγκοι αυτοί είναι μεγάλοι όγκοι με ίδια πολλές φορές μαστογραφική απεικόνιση με εκείνη των καλοηθών ογκόμορφων αλλοιώσεων.

ABSTRACT

At the beginning of 80 a new era for the Mammography and the breast cancer started with the use of the technique " low dose Mammography", with the correct information of women for the prevention of the breast cancer and the application of mass screening in asymptomatic women, with the result to increase the number of palpable and no- palpable breast cancers diagnosed in early stages (0,I,II,IIIA etr) with better prognosis and therapy.

Previous clinical studies have attempted to correlate the radiological with the histological characteristics of breast cancer but did not succeed to show significant differences as for us the histological and biological characteristics among the symptomatic and the mammographically localized non- palpable breast cancers.

Furthermore, many investigators see to conclude that the best prognostic characteristics of breast cancers that are identified with the preventive mammography are directly or indirectly related by the effect of biological factors.

The aim of the present study is to mark out indicators that are related with the mammographic appearance of malignant palpable and no- palpable lesions and the aggressiveness of disease.

In total five hundred seventy four palpable and no- palpable breast lesions have been studied in five hundred seventy patients that were localized during the mammographic screening in our department, between 1994 to 2004. All the patients were subjered to line needle biopsy (FNA) or mammographically guided open surgical biopsy.

Histological examination showed 410/574 (71.4%) malignant lesions and 164/574 (28.5%) benign lesions.

Immunohistochemistry was performed in paraffin sections in 390 of 410 malignant lesions using a variety of monoclonal and polyclonal antibodies against the following proteins ER,PR, P53, HER-2, Ki67and KATH D.

The malignant lesions were classified from their mammographic appearance (according to Breast Imaging Reporting and Dada System BI RADS) in three categories: category A (lesions with poorly defined or partially poorly defined margins)were 36%, category B (speculated malignant lesions) were 44.8% and category C (lesions wih calcifications) were 18.2% of all malignant lesions.

The analysis of our results between the mammographic appearance of the malignant lesions and their histological and biological characteristic showed the following:

1) Significant correlation existed between the mammographic appearance and the size of the lesions (p=0.01<0.05).

2) Significant correlation existed with the degree of differentiaton of malignancy (p=0.005<0.05).

3) Significant correlation existed with over expression of proteins P53 (p=0.015). and Ki- 67

(p=0.02).

No significant correlation was observed between the appearance of lesins with the age of the patients (p=0.08>0.05), with the detection of nuclear positivity of the estrogens (ER) and progesterone (PR) receptors (p=0.4>0.05) and also with the proteins HER-2 and KATH D.

Furthermore a bode line correlation was observed between the appearance of the malignant lesions and lymph notes.

In summary, it was found that the category B patients with the speculated lesions had a more favorable effect than category A with the poorly defined or partially poorly defined limits, and the category C lesions with calcifications.

The poorly defined or partially poorly defined limits malignant lesions (category A) are related with low grade malignancy (grade 3, with over expression of P53 and Ki-67 and with negative receptors (PR and ER). These are large size lesions and are difficulty diagnosed from benign lesions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Mitotic indexes as prognostic predictors in female breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol, 118: 75-81, 1992.

Adami HO, Malker B, Holmberg L, et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. N Engl J Med, 315: 559-563, 1986.

Adeyinka A, Emberley E, Niu Y, et al. Analysis of gene expression in ductal carcinoma in situ of the breast. Clin Cancer Res, 8: 3788-3795, 2002.

Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomized trial of breast-cancer screening. Lancet, 353: 1903-1908, 1999.

Alexander FE, Anderson TJ, Hubbard AL. Screening status in relation to biological and chronological characteristics of breast cancers: A cross sectional survey. J Med Screen, 4: 152-157, 1997.

Alexander FE, Anderson TJ, Hubbard AL. Screening status in relation to biological and chronological characteristics of breast cancers: A cross sectional survey. J Med Screen, 4: 152-157, 1997.

Alexander MC, Yankaskas BC, Biesemier KW Association of Stellate Mammographic Pattern with Survival in Small Invasive Breast Tumors. AJR: 18729-37, 2006

Allred DC, Harvey JM, Berado M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol 11:115-168,1998

Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: The Malmo mammographic screening trial. Br Med J, 297: 943-948, 1988.

Baak JPA. Mitosis counting in tumors. HumPathol 21:683-685, 1990

Balducci L, Schapira DV, Cox CE et al. Breast cancer of the older woman: an annotated review. J Am Geriatr Soc

Ballo MS, Sneige N. Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable and non-palpable breast lesions. Eur J Radiol, 24: 120-123, 1997

Barth RJ, Gibson GR, Carney PA, et al. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. AJR, 184: 324-329, 2005

Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination. Should it be done? How? JAMA, 282: 1270-1281, 1999.

Baselga J, Norton L, Albaanell J, Kim YM, Mendelsohn J. Recobinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu

overexpressing human brast cancer xenografts. Cancer Res 58:2825-1831, 1998

Batsakis JG, El-Naggar AK. p53: Fifteen yearsafter discovery. Adv Anat Pathol 2:71-88, 1995.

Battifora H, Alsabeh R, Jenkins KA, et al. Epitope retrieval (unmasking) in immunohistochemistry, Adv Path Lab Med, 8: 101-118, 1995

Bergh J, et al. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in the breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. Nat Med 1995, 1: 1029-1034

Bertheau P, Cazals-Hatem D, Meignin V, et al. Variability of immunohistochemical reactivity on stored paraffin slides, J Clin Pathol, 51: 370-374, 1998.

Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer : a study of 1409 cases of which 359 have been followed15 years. Br J Cancer 1957, 11: 359-377

Bolton WE, Mikulka WR, Healy CG, Scmit-tling RJ, Kenyon NS. Expression of prolifera-tion associated antigens in the cell cycle ofsynchronized mammalian cells. Cytometry13:117-126, 1992.

Boyd NF, Dite GS, Stone J, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. N Engl J Med, 347: 886-894, 20025

Braun S, Hepp F, Kentenich C, et al: Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients :monitoring of elimination of disseminated cytokeratin- positive tumor cells ih bone marrow. Clin. Cancer Res. 5: 3999- 4004, 1999.

Braun S, Pantel K, Muller P, et al :Cytokeratin- positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I,II or III breast cancer. N. Eng. J Med. 342:525-533, 2000

Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald Bravo H. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of polymerase-delta. Nature 326:515-517,1987.

Breast Imaging Reporting and Dada System (BI-RADSTM) 3rd ed Reston, Va: American College of Radiology, 1998

Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67. Its use in histopathology. Histopathol 1990, 17:489-503

Buist DAM, Porter PL, Lehman C, et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. J Natl Cancer Inst, 96: 1432-1440, 2004.

Burrell HC, Pinder SE, Wilson ARM, et al.The positive predictive value of mammographic signs : a review of 425 non-palpable lesions. Clin Radiol 1996 51:277-281

Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med, 350:

1430-1441, 2004

Cabral AH, Recine M, Paramo JC, et al. Tubular carcinoma of the breast: an institutional experience and review of the literature. Breast J, 9: 298-301, 2003

Calderon-Margalit R, Paltiel O. Precention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: A critical review of the literature. Int J Cancer, 112: 357-364, 2004.

Capony F, Morisset M, Barret A, et al. Phos-phorylation, glycosylation, and proteolytic ac-tivity of 52-KDa estrogen-induced protein se-creted by MCF-7 cells. J Cell Biol 104:352-362, 1987.

Cavaliere A, Sidoni A, Scheibel A, et al. Biopathologic profile of breast cancer core biopsy: is it always a valid method? Cancer Lett, 218: 117-121, 2005

Chieng DC, Frost AR, Niwas S, et al. Intratumor heterogeneity of biomarker expression in breast carcinomas. Biotech Histochem, 79: 25-36, 2004

Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P. The value of routine cytologic examination of breast cyst fluids. Acta Cytol, 31: 301-304, 1987.

Ciatto S, Del Turco MR, Bonardi R, et al Non- palpalble lesions of the breast detected by mammography : review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. Eur J Cancer 1994 30:40-44

Clark GM, McQuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer, Semin Oncol 1988 15: 20-25

Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ. Breast Cancer Res Treat, 78: 7-15, 2003

Clayton F, Hopkins CL,. Pathologic correlates of prognosis in lymph node- positive breast carcinomas. Cancer 1993, 71: 1780-1790

Colbert JA, Kaine EM, Bigby JA, et al. The age at which women begin mammographic screening. Cancer, 101: 1850-1859, 2004

Coradini D, Daidone MG. Biomolecular prognostic factors in breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol, 16: 49-55, 2004.

Cowan WK, Kelly P, Sawan A, Cunliffe WJ, Henry L, Higgs MJ, Lunt LG, Young JR, Horne CH and Angus B: the pathological and biological nature of screen-detected breast carcinoms: a morphological and immunohistochemical study journal of patology, vol. 128:29-35 (1997)

D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, et al. Breast Imaging Reporting and Data System. Reston (VA): American College of Radiology, 2003

Davis HH, Simons M, Davis JB: Cystic disease of the breast:Relationship to carcinoma. Cancer 17: 957, 1964

Devita VT, Jr: Breast cancer therapy : Exercising all our options N. Engl. J. Med 320 527-529, 1989

Duffy SW, Tabar L, Smith RA. Screening for breast cancer with mammography. Lancet, 358: 2166, 2001

Duijm LEM, Grenewoud JH, Jansen FH, et al. Mammography screening in the Nederlands: delay in the diagnosis of breast cancer after breast cancer screening. Br J Cancer, 91: 1795-1799, 2004

Dupont WD, Page DL, Pari FF. et al. Long-term risk of breast cancer women with fibroadenoma. N Engl J Med 1994 331: 10-15

Eastman A. Cell cycle checkpoints and their impact on anticancer therapeutic strategies. J Cell Biochem, 91: 223-231, 2004

Eichhorn JH. Medullary carcinoma, provocative now as then. Semin Diagn Pathol, 21: 65-73, 2004.

Ellis LM, Fidler IJ. Angiogenesis and metastasis. Eur J Cancer, 32: 2451-2460, 1996

Elmore JG, Barton MB, Mocceri VM , et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. N Engl J Med, 338: 1089-1096, 1998

Elmore JG, Barton MB, Mocceri VM , et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. N Engl J Med, 338: 1089-1096, 1998.

Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, Histopathol, 19: 403-410, 1991.

Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst, 94: 1546-1554, 2002.

Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based Surveillance, Epidemiology and End Results program. Arch Intern Med, 160: 953-958, 2000.

Esplen MJ, Hunter J, Leszcz M, et al. A multicenter study of supportive-expressive group therapy for women with BRCA1/BRCA2 mutations. Cancer, 101: 2327-2340, 2004

Evans A, Pinder S, Wilson R, Sibbering M, Poller D, Elston Ch, Ellis I: Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Correlation Between Mammographic and Pathologic Finding AJR: 162, 1307-1311 1994

Faverly DRG, Burgers L, Bult P, et al. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in

situ: clinical implications. Semin Diagn Pathol, 11: 193-198, 1994.

Feig SA. Adverse effects of screening mammography. Radiol Clin N Am, 42: 807-819, 2004

Fermo M. Prognostic factors in breast cancer :Abrief review. Anticancer Research 1998, 18:2167-2172

Ferranti C, Coopmans de Yoldi G, Biganzoli E, Bergonzi S, Mariani L, Scaperrota G and Marchesini M. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non- palpable breast cancer. The British Journal of Radiology 73 2000 698-705.

Fierson HF, Jr. Immuhistochemical analysis of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in infiltrating ductal carcinomas: comparison with clinical and pathologic variables. ModPathol 6: 290-294, 1993.

Fisher B, Bauer M, Wickerman DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer, 52: 1551-1557, 1983

Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. j Clin Oncol 1988, 6: 1076-1087

Fisher ER, Anterson S, Redmond C,Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvand Breast Project Protocol B-06:10- year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer 1993, 71:2507-2514

Fisher ER, Kenny JP, Sass R, et al. Medullary cancer of breast revisited, Breast Cancer Res Treat, 16: 215-229, 1990

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000, 124:966-978

Fountzilas G, Vasilaros S, Koukouras D, et al. Profnostic variables in Greek patients with stage II Breast Cancer: Hellenic Cooperative Oncology Group study. Anticancer Research 1997, 17:4681-4690.

Fountzilas G, Vasilaros S, Koukouras D, et al. Prognostic variables in Greek patients with stage II breast cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. Anticancer Research 1997 17: 4681-4690

Fox SB, Harris AL. Markers of tumor angiogenesis. Clinical applications in prognosis and antiangiogenic therapy. Invest New Drugs, 15: 15-28, 1997

Fraheboud J, Otto SJ, van Dijk JAAM, et al. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in Netherlands. Br J Cancer, 91: 861-867, 2004

Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. Int J Epidemiol, 33: 43-55, 2004.

Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, et al. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. AJR Am J Roentgenol, 175: 1577-1184, 2000.

Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, et al. Follow-up after 11 years – Update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. Breast Cancer Res Treat, 45: 263-270, 1997.

Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiß IJ, Herman G, Csepel J, Estabrook A, Rademarker AW. Mammographic Appearance of Nonpalpable Breast Cancer Reflects Pathologic Characteristics Annals of Surgery Vol 235:No 2, 246-251 2002

Gallager HS, Martin JE, Early phases in the development of the breast cancer. Cancer 1969 24: 1170-1178

Garcia M, Platet N, Liaudet E, Laurent V,Derocq D, Brouillet JP, Rochefort H .Biologi-cal and clinical significance of cathepsin D inbreast cancer metastasis. Stem Cells 14:642-650, 1996.

Gasparini G, Pozza F, Harris A. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1993, 85:1206-1210

Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol, 15: 2345-2350, 1997

Going II, Mallon EA, Leake RE, et al. What the clinician needs from the pathologist: evidence-based reporting in brast cancer. Eur J Cancer 2001, 37(suppl 7):S5-S17

Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet, 355: 129-134, 2000.

Gown AM, De Wever N, Battifora H. Microwave-based antigenic unmasking: A revolutionary new technique for routine immunihistachemistry, Appl Immunohistochem, 1: 256-266, 1993

Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2001. CA Cancer J Clint. 2001:51:15-36.

Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast perfomed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1989 to January 1984. Johns Hopkins Hosp Bull 1894-1895, 4:297

Hamed H, Coady A., Chaudary MA, et al. Follow-up of patients with aspirated breast cysts is necessary. Arch Surg, 124: 253-255, 1989

Harbeck N, Ross JS, Yurdseven S, Dettmar P, Polcher M, Kuhn W, et al. HER2/ neu gene implication

by fluorescence in situ hybridization allows risk-group easement in node negative breast cancer. Int J Oncol 14: 1999

Hartman AR, Ford JM. BRCA1 and p53: compensatory roles in DNA repair. J Mol Med, 81: 700-707, 2003

Hawkins DS, et al. Inactivation of p53 enhances sensitivity to multiple chemotherapeutic agents. Cancer Res 1996, 56:892-898

Hedley DW, et al. Consensus review of the clinical utility DNA cytometry in carcinoma of the breast. Cytometry 1993 ,14:482-485

Heimann R, Hellman S. Aging, progression, and phenotype in breast cancer. J Clin Oncol, 16: 2686-2692, 1998

Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH, et al. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst Monographs, 22: 87-92, 1997.

Hery M, Gioanni J, Lalanne CM, Namer M, Courdi A. The DNA labelling index: A prognostic factor in node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 9:207-211, 1987.

Horton R. Screening mammography – An overview revisited. Lancet, 358: 1284-1285, 2001.

Huston SW, Cowen PN, Bird CC : Morphometric studies of age related changes in the normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. J Clint Pathol 38: 281, 1985

Isola J, Weitz S, Visakorpi T, et al. CathepsinD Expression detected by immunohistochem-istry has independent prognostic value in node-negative breast cancer. J Clin Oncol 11:36-43,1993.

Isola JJ, Helin HJ, Helle MJ, Kallionemi O P.Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. Comparison of Ki-67 immunohistochemical study, DNA flow-cytometric analysis and mitotic count. Cancer 65:1180-1184,1990.

Janssens JP, Verlinden I, Gungor N, et al. Protein biomarkers for breast cancer prevention. Eur J Cancer Prev, 13: 307-317, 2004

Joensuu H, Lehtimaki T, Holli K, et al. Risk of distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. JAMA, 292: 1064-1073, 2004

Kan L, Olivotto IA, Sickles EA, et al. Standarized abnormal interpretation and cancer detection ratios to assess reading volume and reader performance in a breast screening program. Radiology, 215: 563-567, 2000.

Kaptain S, Tan LK, Chen B. Her-2/neu and Breast Cancer. Dign Mol Path 10(3):139-152, 2001

Καραιωσηφίδη Ε, Μπουρλή Α. Ορμονικοί υποδοχείς στον καρκίνο του μαστού – ανοσοίστοχιμική ανίχνευση. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2000 14 (Παραρτ 1) :58-68

Karamouzis MV, Likaki-Karatza E, Badra FA, et al. Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected malignant-appearing microcalcifications and molecular prognostic factors, Int J Cancer, 102: 86-90, 2002

Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. J Natl Cancer Inst, 95: 1692-1702, 2003

Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, et al. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. Ann Intern Med, 139: 274-284, 2003

Kim YS, Lee SJ, Kim I, et al. The use of alkaline EDTA solution improves heat-induced epitope retrieval for immunohistochemical localization of MIB-1 antigen, Acta Histo Cytochem, 32: 281-288, 1999

Kollias J, Elston CE, Ellis IO, et al. Early- onset breast cancer: histipathological and prognostic considerations, Br J Cancer 1997, 75:1318-1323

Kopans DB, Swann CA. Preoperative imaging-guided needle placement and localization of clinically occult breast lesions. AJR Am J Roentgenol, 152: 1-9, 1989

Kopans DB. Breast imaging. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1998.

Kopans DB. Mammography screening and the controversy concerning women aged 40-49. Radiol Clin North Am 1995, 33:1273-1290

Kossoff MB. Ultrasound of the breast. World J Surg, 24: 143-157, 2000

Κουρέα Ε. : Κινητική Κυττάρων : Κυτταρικός Πολλαπλασιασμός και Απόπτωση 3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμηνάριο με θέμα : Καρκίνος του Μαστού , από το Γονίδιο στη Θεραπεία , Θεσσαλονίκη 13-14 Σεπτεμβρίου 2002

Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. N Engl J Med, 351: 427-437, 2004

Ku DH, Travali S, Calabretta B, Huebner K,Baserga R. Human gene for proliferating cell nuclear antigen has pseudogenes and localizes to chromosome 20. Somat Cell Mol Genet 15:297-307, 1989

Κωστόπουλος Ι.Σ : HER-2/ neu (c-erbB2): Παθολογοανατομική αξιολόγηση και κλινική συσχέτιση. 3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμηνάριο με θέμα : Καρκίνος του Μαστού, από το Γονίδιο στη Θεραπεία , Θεσσαλονίκη 13-14 Σεπτεμβρίου 2002

Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, Welles CA: Correlation Between Ultrasound Characteristictis, Mammographic Findings and Histological Grade in Patients with Invasive Ductal Carcinoma of the

Breast Clinical Radiology 2000 55, 40-44

Larson LI. Tissue preparation methods for light microscopic immunohistochemistry, Appl Imm, 1: 2-16, 1993

Laszlo Tabar, Hsiu-His Tony Chen, M. F. Amy Yen, Tibor Tot, Tao-Hsin Tung, Li-Sheng Chen, Yueh-Hsia Chiu, Stephen W. D Duffy, Robert A. Smith Mammographic Tumor Features Can Predict Long-Term Outcomes Reliably in Women with 1-15 mm Invasive Breast Carcinoma CANCER 101: 8: 1745-1759 2004

Le DV, Tubiana-Hulin M, Hacene K, et al. Nuclear characteristics as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat, 14: 207-216, 1989.

Lee CH, Egglin TIK, Philpotts LE, et al. Cost-effectiveness of stereotactic core-needle biopsy: Analysis by means of mammographic findings. Radiology, 202: 849-854, 1997

Lee JH, Zuckerman D. Screening for breast cancer with mammography. Lancet, 358: 2164-2165, 2001

Lee KC, Devita V. The “clinical alert” from the National Cancer Institute. N. Engl J Med 1988, 319:948-949

Levine AJ. The p53 tumor suppressor geneand product. Cancer Surv 12:59-79, 1992

Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE. Digital mammography. Radiol Clin North Am, 42: 871-884, 2004

Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE. Digital mammography. Radiol Clin North Am, 42: 871-884, 2004.

Lidbrink E. Mammographic screening for breast cancer: aspects on benefits and risks. Dissertation. Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 1995

Likaki-Karatza E, Ravazoula P, Androutsopoulos G, Michail G, Batistatou A, Tzorakoleftherakis E, Kalofonos H, Kourounis G: Correlation of mammographic appearce and molecular prognostic factors in high- grade breast carcinomas. Eur. J. Gynaec. Oncol. 39-41 2006

Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. Curr Treat Options Oncol, 5: 153-160, 2004

May E, Mouriesse H, Levin-May F, et al. Human breast cancer, identification of population with a high risk of early relapse in relation to both estrogen receptor status and c-erbB-2 over expression. Br J Cancer 1990, 62:430-435

Μαυρούδης Δημήτρης : Η μικρομεταστατική νόσος στον Καρκίνο του Μαστού, 3^{ο} Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα : Καρκίνος του Μαστού , από το Γονίδιο στη Θεραπεία , Θεσσαλονίκη 13-14 Σεπτεμβρίου 2002

Mc Grogan G, BonichonF, De Mascarel L, et al. Prognostic value of p53 in breast invasive ductal carcinoma: an immunohistochemical study on 942 cases. Breast Cancer Res Treat 1995, 36:71-81

McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: a review of the literature. CA Cancer J Clin, 54: 345-361, 2004.

McVay C.B. Surgical Anatomy, Vol. I, 6th Ed. W.B Saunders Commpany, Philadelphia, 1984

Mercidyl Gelig Thurfjell, Anders Lindgren, Erik Thurfjell : Mammographic Appearance as Predictor of Histologic Type Radiology 166: 165-170 2002

Meyer JS, Friedman E, McCrate M, Bauer WC. Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine labelling. Cancer 51:1879-1886,1983.

Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian National Breast Screening Study: Breast cancer detection and death rates among women aged 50-59 years. Canadian Medical Association Journal, 147: 1477-1488, 1992

Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women age 50-59 years. J Natl Cancer Inst, 92: 149-1499, 2000.

Miller AB. Screening for breast cancer with mammography. Lancet, 358: 2164, 2001

Mincey BA, Palmieri FM, Perez EA. Adjuvant therapy for breast cancer: recommendations for management based on consensus review and recent clinical trials. Oncologist, 7: 246-250, 2002

Mitchell MS, Press MF, The role of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization for HER2/neu in assessing the prognosis of the breast cancer Semin Oncol 26 : 108-116 1999

Mittra I, Baum M, Thornton H, et al. Is clinical breast examination an acceptable alternative to mammographic screening? Br Med J, 321: 1071-1073, 2000.

Moezzi M, Melamed J, Vamvakas E, Inghirami G, Mitnick J, Quish A, Bose S, Zelman G, Roses D, Harris M and Feiner H. Morphological and Biological Characteristics of Mammogram- Detected Invasive Breast Cancer HUMAN PATHOLOGY Volume 27 No 9: 944-948 1996

Molino A, Pavarana M, Micciolo R, Nortili R, Pedersini R, Manno P, Bozzi P, Bonetti F, Piubello Q & Cetto GL : Comparative study of clinical, pathological and biological characteristics of symptomatic versus asymptomatic breast cancers. Annals Oncology 11: 581-586 2000

Momand J, Zambett GP, Olson DC, GeorgeDL, Levine AJ. The mdm-2 oncogene productforms a complex the p53 protein and inhibitsp53-mediated transactivation. Cell 69: 1237-1245, 1992.

Morrow M. Breast disease in elderly women. Surg Clin North Am, 74: 145-161, 1994

Moskowitz M. Minimal breast cancer redux. Radiol Clin North Am, 21: 93-114, 1983

Μπάδρα Φ.Α, Καραμούζης Μ.Β. Λυκακη- Καρατζά Ε.,Ραβαζούλα Π., Τζωρακοελευθεράκης Ε., Οικονόμου Γ., Κο κό ρας Δ., Παπαβασιλείου Α.Γ., Καλόφωνος Χ.Π.: Συσχέτιση της μαστογραφικής απεικόνησης, της έκφρασης των υποδοχέων Ε GFR, HER-2,HER-3, HER-4 και της εκφρασης των πρωτεϊνών που σχετίζονται με την απόπτωση σε μη- ψηλαφητά καρκινώματα μαστού. Βήμα Κλινικής Ογκολογίας, 2005, Τόμος 4, Τεύχος 4, Οκτώβριος-Δεκέμβριος.

Νακοπούλου Λ, Αλεξιάδου Α, Τζώνου Α και συν. Έκφραση της πρωτείνης του ογκογονιδίου c-erbB-2 και του κατασταλτικού ογκογονιδίου p53 σε καρκινώματα μαστού. Ιατρική 1997, 71: 357-363

Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer, 4: 665-676, 2004.

NIH Consensus Conference. Treatment of early- stage breast cancer. J Am. Assoc 1991, 265:391-393

Ohuchi N, Abe R, Kasai M. Possible changes of intraductal papillomas of the breast: a 3-D reconstruction study of 25 cases. Cancer 1984 54: 605-611

Olapade-Olaopa E, Mackay EH. Variability of immunohistochemical reactivity on stored paraffin slides, J Clin Pathol, 51: 943, 1998

Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review of screening for breast cancer with mammography. Lancet, 358: 1340-1342, 2001

Page DL, Anderson TJ, Diagnostic Histopathology of the Breast New York: Churchill Livingstone, 1987

Pantel K, Cote RJ, Fodstad O: Detection and clinical importance of micrometastatic disease. J Natl. Cancer Inst 91: 1113-1124, 1999

Papatsoris AG, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Novel insights into the implication of the IGF-1 network in prostate cancer, Trends in Molecular Medicine, 11: 52-55, 2005

Pelikans S, Moskowitz M. Sum and substance. Cancer 1993, 71:1998- 2005

Porter D, Lahti-Domenici J, Keshaviah A, et al. Molecular markers in ductal carcinoma in situ of the breast. Mol Cancer Res, 1: 362-375, 2003

Rajakariar R, Walker RA. Pathological and biological features of mammographically detected invasive breast carcinomas. Br J Cancer, 71: 150-154, 1995

Ravdin PM. Prognostic factors in breast cancer. In: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM, editors. Textbook of breast cancer – A clinical guide to therapy. St Louis (MO): CV Mosby, 35-63, 1997

Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer treated with conservative surgery. Clin Breast Cancer, 4: 104-113, 2003

Remvikos Y, Magdelenat H, Dutrillaux B. Genetic evolution of breast cancers. Age-dependent variations in the correlations between biological indicators of prognosis. Breast Cancer Res Treat, 34: 25-33, 1995.

Ringash J. Preventive health care, 2001 update: Screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. Canadian Medical Association Journal, 164: 469-476, 2001

Rissamen TJ, Makaratinen HP, Mattila SI, et al Wire localized biopsy of brast lesions; a review of 425 cases found in screening or clinical mammography. Clin Radiol 1993 47 14-22

Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. Lancet, 341: 1039-1043, 1993

Rosen PP, Grosben S, Saigo PE, et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol, 7: 1239-1251, 1989

Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Am J Surg. Pathol. 1978 2: 225-251

Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, et al. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer. Prognostic significance of tumor size. Ann Surg, 194: 585-591, 1981.

Sardanelli F, Iozelli A, Fausto A. MR imaging of the breast: indications, established technique, and new directions. Eur Radiol, 13 (suppl 3): 28-36, 2003

Schoenfeld A, Kruger KH, Gomm J, Sinnet HD, Gazet JC, Sacks N, Bender HG, Luqmani Y, Coombes RC: The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase chain reaction for keratin 19. Eur J Cancer33: 854-61 1997

Schwartz GF, Feig SA. Non palpable breast lesions: biopsy methods and patient management. Obstet Gynecol Clin North Am, 29: 137-157, 2002.

Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. J Clin Oncol, 22: 1823-1829, 2004

Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive compoment of the primary breast carcinoma to the axillary lymph node metastasis. Cancer 1995, 75:65-71

Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer.

JAMA 1971,215: 1777-1785

Shapiro S, Strax P. Evidence of screening for breast cancer from a randomized trial. Cancer 1987, 39 (Suppl 6):2772-2782

Shen Y, Zelen M. Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: Mammograms and physical examination. J Clin Oncol, 19: 3490-3499, 2001

Shi SR, Cote RF, Youg L, et al. Use of pH 9.5 Tris-HCL buffer containing 5% urea for antigen retrieval immunohistochemistry, Biotechnic & Histochemistry, 71: 190-196, 1996.

Siegel S, Castellan NJ. Measures of association and their tests of significance. In: JD Anker, editor. Nonparametric Statistics for Behavioral Sciences. New York: McGraw-Hill, 1988:224-312)

Sigurdsson H, Baletorp B, Borg A, et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. N Engl J Med, 322: 1045-1053, 1990

Silvestrini R, Daidone MG, Valagussa P, et al. 3H-thymidine-labeling index as a prognostic indicator in node-positive breast cancer. J Clin Oncol, 8: 1

Σκόπα Χρυσούλα : Καρκίνος του μαστού: Προγνωστικοί και Προβλεπτικοί Παράγοντες 3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα : Καρκίνος του Μαστού από το Γονίδιο στη Θεραπεία , Θεσσαλονίκη 13-14 Σεπτεμβρίου 2002

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med, 344: 783-792, 2001

Sophia Zadelis and Nehmat Houssami Mammographic features of breast cancer in young symptomatic women Australasian Radiology 2003 47 404-408

Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumor subtypes as distinct disease entities. Eur J Cancer 40: 2667-2675, 2004

Spyratos F, Bruillet JP, Dafrenne A, et al. Cathe-psin D: an independent prognostic factor for metastasis of breast cancer. Lancet 2:1115-1118,1989.

Stark A, Hulka BS, Joens S, et al. HER-2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer. J Clin Oncol, 18: 267-274, 2000.

Subcommittees National Cancer Institute FNA of Breast Workshop. The uniform approach to breast FNAB. Diagn Cytopathol 1997; 16: 295-311.

Tabar L, Chen HH, Fagerberg G, et al. Recent results from the Swedish Two-Country Trial: The effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. J Natl Cancer Inst Monographs, 22: 43-47, 1997.

Tabar L, Fagerberg G, Chen HH et al. Efficacy of breast cancer screening by age : new results from the S wedish two-country trial. Cancer 1995, 75:2507- 2517

Tabar L, Fagerberg G, Duffy DW et al. Update of the Swedish two-coubtry program of mammographic screening for breast cancer. Radiol Clin North Am 1992, 30: 187-210

Tabar L, Fagerberg G, Duffy S, Day N. The Swedish two country trial of mammographic screening for breast cancer: results and calculation of benefit. J Epidemiol Commun Health 43:107-114

Tabar L, Tony Chen HH, Amy Yen MF, Tot T, Tung TH, Chen LS, Chiu YH, Duffy SW, Smith RA.Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma. Cancer. 2004 Oct 15;101(8):1745-59

Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Chirg-winn JM, McGuire WL. Cathepsin D and prog-nosis in breast cancer. N Engl J Med 322:297-302, 1990.

Tavassoli FA (ed). Pathology of the Breast. Allepeton &Lange, Norwalk 1992

Tavassoli FA, Ductal carcinoma in situ: Introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. Mod Pthol 1998, 11:140-154

Taylor CR, Shi SR, Chen C, et al. Comparative study of antigen retrieval heating methods: Microwave, Microwave and pressure cooker, autoclave and steamer. Biotechnic & Histochemistry, 71: 263-270, 1996.

Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W. Weight control and breast cancer prevention: are the effects of reduced energy intake equivalent to those of increased energy expenditure? J Nutr, 134(12 Suppl): 3407S-3411S, 2004.

Thor AD, et al. Accumulation of p53 tumors suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. J Natl Cancer Inst 1992, 84: 845-855

Thor AD, et al. ErbB-2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in node positive breast cancer. J Natl Cancer Inst1998 90: 1346-1360

Thor AD, Yandell DW. Prognostic significanceof p53 overexpression in node-negative breastcarcinoma. Preliminary studies support cau-tious optimism. J Natl Cancer Inst 85:176-177, 1993.

Thorpe SM, Rochefort H, Garcia M, et al. Association between high concentration of Mw52.000 cathespin D and poor prognosis in primary human breast cancer. Cancer Res 49:6608-6614, 1989.

Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, et al. On behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Prognostic value of steroid hormone receptors: Multivariate analysis of systemically untreated patients

with node negative primary breast cancer. Cancer Res 1988, 48:5565-5569

Tinnemans JG, Wobbes T, Holland R, et al Mammographic and histopathologic correlation of nonpalpable lesions of the breast and the reliability of frozen section diagnosis. Surg Gynecol Obstetn 1987 16: 523-529

Travali S, Ku DH, Rizzo MG, Ottavio L, Baserga R, Calabretta B. Structure of human gene forproliferating cell nuclear antigen. J Biol Chem264:7466-7472, 1989.

Tweedie E, Tonkin K, Kerkvliet N, Doig GS, Sparrow RK, O'Malley FP. Biologic characteristics of breast cancer detected by mammography and by palpation in a screening program: A pilot study. Clin Invest Med, 20: 300-307, 1997.

Τζωρακοελευθεράκης Ε. Χειρουργικές παθήσεις του μαστού. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 1992

Verkooijen HM, Peeters PH, Pijnappel RM, et al. Diagnostic accuracy of needle-localized open breast biopsy for impalpable breast disease. Br J Surg, 87: 344-347, 2000

Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet, 349: 1864-1867, 1997

Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, et al: The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol 104 (1): 23 1981

Walker RA, Dearing SJ, Brown LA. Comparison of pathological and biological features of symptomatic and mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. Hun Pathol, 30: 943-948, 1999

Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med, 324: 1-8, 1991

Wellings SR, Jensen HM: On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. JNCI 50: 1111, 1973

Wenger CR, Clark GM. S- phase fraction on breast cancer: a decade of experience (review). Breast Cancer Res Treat 1998, 51:255-265

Williams PL, Warwick R, Dyson M Bannister LH (Eds) Gray's Anatomy. 37 th Ed. Churchill Livibgstone, Edinburgh, 1989

Wolfe JN : Breast parechymal patterns and their changes with age. Radiology 121: 545, 1976

Yarden Y. Untangling the ErbB signaling network. Nat Rev Mol Cell Biol, 2: 127-137, 2001

Zolota V, Gerokosta A, Melachrinou M, et al. Microvessel density, proliferating activity, p53 and bcl-2 expression in ductal carcinoma ih situ of the breast. Anticancer Res 1999, 19: 3269-3274

Zolota V, Gerokosta A, Scopa CD. The relationship of tumor size, grade and lymph nodes status in patients with brast cancer. Arch Hell Medicine1998, 15: 170-174