

**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

<ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ>

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΝΔΟΠΟΡΙΚΟΥ Ca
ΜΑΣΤΟΥ (DCIS)**

ΝΤΟΥΝΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ενδοπορικός καρκίνος του μαστού (DCIS) συνιστά ετερογενή ομάδα αλλοιώσεων και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη κακοηθών επιθηλιακών κυττάρων των πόρων, που περιορίζονται εντός του αυλού δίχως να διηθούν τη βασική μεμβράνη. Η παρούσα εργασία αποτελεί αναδρομική μελέτη ασθενών, διαφόρων ηλικιών, με DCIS και των συνοδών θεραπευτικών πρωτοκόλλων που ακολουθήθηκαν κατά περίπτωση. Οι συμμετέχοντες ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με ογκεκτομή ή μαστεκτομή βάση κριτηρίων, όπως μέγεθος όγκου, ιστολογικός τύπος, grade, εύρος ορίων, μαστογραφικά χαρακτηριστικά, ηλικία και επιθυμία ασθενούς. Οι ασθενείς με θετικούς υποδοχείς (ER-PR) έλαβαν μετεγχειρητικά Tamoxifen ή αναστολείς αρωματάσης (σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς). Οι περισσότερες ασθενείς με διατήρηση του μαστού υπεβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η χειρουργική αντιμετώπιση της μασχάλης, είτε ως χαμηλός λεμφαδενικός καθαρισμός, είτε ως βιοψία φρουρού λεμφαδένα, πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που βρίσκονταν σε σημαντικό κίνδυνο συνύπαρξης διηθητικής νόσου και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή. Το μετεγχειρητικό follow up των ασθενών περιελάμβανε ετήσια μαστογραφία ή ενίοτε MRI μαστών. Συμπερασματικά, το DCIS αποτελεί νόσο καλής πρόγνωσης, η έκβαση της οποίας εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης, την έκφραση ή όχι ορμονικών υποδοχέων και από τους εκάστοτε δείκτες επιθετικότητας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τους διοργανωτές του μεταπτυχιακού προγράμματος για την ευκαιρία που μου δόθηκε να παρακολουθήσω μία ολοκληρωμένη σειρά μαθημάτων με αντικείμενο τη χειρουργική ογκολογία. Ευχαριστώ τον υπεύθυνο καθηγητή μου κο Θεοδοσόπουλο Κ. Θεοδόση, Καθηγητή χειρουργικής, Αρεταίειο νοσοκομείο για την καθοδήγησή του στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη διοίκηση του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας» που μου επέτρεψε την πρόσβαση στα αρχεία των ασθενών, καθώς και τους ιατρούς της Β' χειρουργικής μαστού για την πολύτιμη συνεργασία τους. Βαθειά εκτίμηση και ειλικρινείς ευχαριστίες στον κο Λάππα Ηλία, Διευθυντή της εν λόγω κλινικής και στον κο Αθανάσιο Πολυχρόνη, τέως Διευθυντή της Β'Χ μαστού του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας» και νυν Διευθυντή της Χειρουργικής κλινικής μαστού του Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν».

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένειά μου για την ενθάρρυνση και τον υποστηρικτικό της ρόλο.

Πίνακας Περιεχομένων

Γενικό Μέρος	1
Εισαγωγικά στοιχεία	1
Ανατομία μαστού	2
Επιπολασμός DCIS.....	5
Υπερθεραπεία ασθενών με DCIS	6
Φυσική πορεία DCIS.....	8
Παθολογοανατομικά Χαρακτηριστικά	9
Διάγνωση	11
Μαστογραφία.....	11
Υπερηχογράφημα.....	11
Μαγνητική μαστογραφία	12
Βιοψία.....	12
Διαφορική διάγνωση	14
Μοριακοί Δείκτες	14
Ορμονικοί δείκτες	16
Γονίδιο HER2/neu.....	16
Γονίδιο p53	17
Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67.....	17
Θεραπεία	18
Χειρουργική αντιμετώπιση	19
Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία	19
Συμπληρωματική ορμονοθεραπεία	21
Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης υποτροπής.....	25
Κλινικοί παράγοντες.....	26
Παθολογοανατομικοί παράγοντες	27
Προγνωστικοί παράγοντες.....	28
Πρόβλεψη κινδύνου εκδήλωσης υποτροπής.....	30
Follow up παρακολούθησης μετά την θεραπεία	31
Προτεινόμενοι επεμβατικοί χειρισμοί σε ασθενείς με DCIS.....	32
Ενημέρωση ασθενών αναφορικά με τους κινδύνους εκδήλωσης DCIS	34
Επιβίωση	35
Συμπέρασμα	36
Ειδικό Μέρος	37

Σκοπός εργασίας	37
Σχεδιασμός μελέτης.....	37
Δείγμα & μετρήσεις συμμετεχόντων.....	37
Ανάλυση αποτελεσμάτων	38
Αποτελέσματα	38
Συζήτηση – Συμπεράσματα	51
Βιβλιογραφία.....	54

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 (σ. 2)

Εικόνα 2 (σ. 7)

Εικόνα 3 (σ. 9)

Εικόνα 4 (σ. 9)

Εικόνα 5 (σ. 18)

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 (σ. 15)

Πίνακας 2 (σ. 20)

Πίνακας 3 (σ. 24)

Πίνακας 4 (σ. 25)

Πίνακας 5 (σ. 33)

Πίνακας 6 (σ. 38)

Πίνακας 7 (σ. 39)

Πίνακας 8 (σ. 39)

Πίνακας 9 (σ. 45)

Πίνακας 10 (σ. 46)

Πίνακας 11 (σ. 46)

Πίνακας 12 (σ. 47)

Πίνακας 13 (σ. 47)

Πίνακας 14 (σ. 48)

Πίνακας 15 (σ. 48)

Πίνακας 16 (σ. 49)

Πίνακας 17 (σ. 49)

Πίνακας 18 (σ. 50)

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1 (σ. 40)

Γράφημα 2 (σ. 41)

Γράφημα 3 (σ. 42)

Γράφημα 4 (σ. 43)

Γράφημα 5 (σ. 44)

Γράφημα 6 (σ. 45)

Γενικό Μέρος

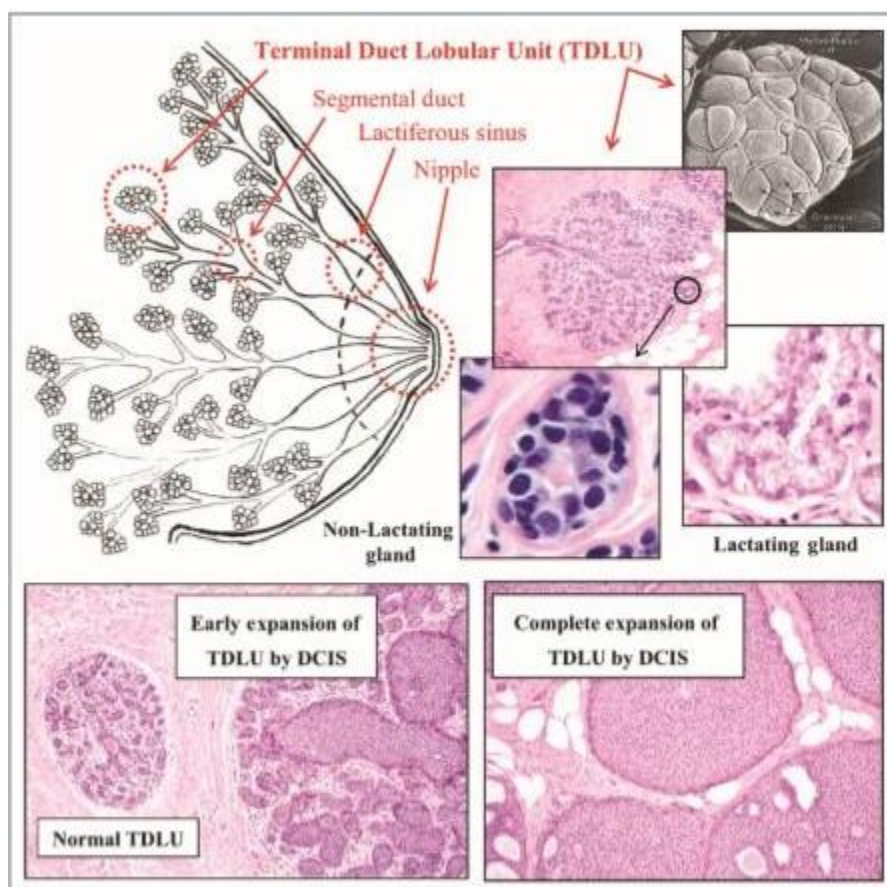
Εισαγωγικά στοιχεία

Το πορογενές ή ενδοπορικό καρκίνωμα in situ (ductal carcinoma in situ, DCIS) αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα μη-διηθητικού καρκίνου του μαστού και αντιστοιχεί περίπου στο 5% επί του συνόλου καρκίνου του μαστού. Οφείλεται σε κακοήγη, κλωνικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό που λαμβάνει χώρα σε μεμβρανικές δομές του μαστού και χαρακτηρίζεται από το γεγονός πως δεν επεκτείνεται από τον εκάστοτε λοβό μικρού μεγέθους ή αντίστοιχου πόρου όπου αρχικά εντοπίζεται, μη διηθώντας την βασική μεμβράνη.

Τα τελευταία χρόνια επικρατεί η άποψη πως το DCIS δεν αποτελεί μεμονωμένη οντότητα, αλλά ετερογενή ομάδα βλαβών, κλινικού, ακτινολογικού, μορφολογικού και γενετικού συνδρόμου. Η εν λόγω ετερογενής φύση του συγκεκριμένου καρκινικού τύπου περιλαμβάνει σύνθετες προκλήσεις στην καθημερινότητα ενός παθολογοανατόμου, σε μακροσκοπικό επίπεδο επεξεργασίας του κλινικού δείγματος, μικροσκοπικό επίπεδο διάγνωσης και εν τέλει πρόγνωσης ενός περιστατικού DCIS. Ο συγκεκριμένος καρκινικός τύπος είναι ιδιαιτέρως σημαντικός, καθώς αποτελεί το πρόδρομο στάδιο διηθητικών καρκίνων του μαστού, οι οποίοι και είναι δυνητικώς θανατηφόροι [2].

Ανατομία μαστού

Η ανατομία του φυσιολογικού γυναικείου μαστού, ο οποίος αποτελείται κυρίως από λιπώδη και συνδετικό ιστό, περιλαμβάνει δεκάδες εκατοντάδων λοβών μικρού μεγέθους, τα οποία και σχηματίζουν αδενικούς σχηματισμούς, μικρού μεγέθους και σε σχήμα σταφυλιού [47] (Εικόνα 1). Πιο συγκεκριμένα, κάθε μαστός χωρίζεται σε 15-20 τμήματα που ονομάζονται λοβοί, τα οποία και διαιρούνται περαιτέρω σε δομές μικρότερου μεγέθους που ονομάζονται λοβίδια. Τα τελευταία περιέχουν μικρούς αδένες που εκκρίνουν γάλα μέσω ενός δικτύου σωληνίσκων, οι οποίοι ονομάζονται γαλακτοφόροι πόροι, συμβάλλοντας στην συλλογή του γάλακτος σε περιοχή που εντοπίζεται κάτω από τη θηλή του μαστού. Ο αδένας που επιτελεί την λειτουργία παραγωγής γάλακτος ονομάζεται μαστικός ή μαζικός αδένας.



Εικόνα 1 Ανατομία του γυναικείου μαστού [2]

Οι μαστοί εντοπίζονται στην πρόσθια θωρακική επιφάνεια, συμμετρικά κάτω από τα οστά της κλείδας και εκτείνονται από την τρίτη έως την έκτη πλευρά. Τα βασικά χαρακτηριστικά του μαστού περιλαμβάνουν την θηλή, τη θηλαία άλω, το υποδόριο λίπος, τον λιπώδη ιστό, τον αδενικό ιστό, τους θωρακικούς μύες και τους γαλακτοφόρους πόρους. Η σύστασή του είναι μαλακή κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης και τεταμένη στην αρχή της περιόδου του θηλασμού. Αντιθέτως, ο μαστός είναι σκληρός και ελαστικός σε γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει.

Η πρόσθια επιφάνεια του μαστού αποτελείται από λεπτό και μαλακό δέρμα, ενώ η κεντρική επιφάνεια φέρει την θηλαία άλω, η διάμετρος της οποίας κυμαίνεται μεταξύ 3-5 cm.

Ο χρωματισμός της θηλαίας άλως διαμορφώνεται ανάλογα με την χρωστική του δέρματος και φέρει περισσότερο σκούρα απόχρωση κατά την διάρκεια της κύησης. Περιλαμβάνει τα οζίδια του Montgomery που αποτελούνται από σμηγματογόνους αδένες, ενώ η θηλή του μαστού που εντοπίζεται στο κέντρο της θηλαίας άλως φέρει σχήμα κωνοειδές, κυλινδροειδές ή/και δισκοειδές.

Η θηλή έχει πανομοιότυπη χρωματική απόχρωση με την θηλαία άλω και περιβάλλεται από 15-20 λοβούς, από τους οποίους και εκβάλλουν οι γαλακτοφόροι πόροι του μαστικού αδένα. Η επιφάνειά της τροποποιείται αναλόγως των συνθηκών και δύνανται να είναι πολύ σκληρή ή πολύ λεπτή, αντίστοιχα.

Ο αδενικός ιστός αρχίζει να αναπτύσσεται κατά την δεύτερη δεκαετία ζωής της γυναίκας και παρουσιάζει περαιτέρω αύξηση κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου, της εγκυμοσύνης, καθώς επίσης και ορμονικών μετατροπών. Η μέγιστη κατανομή του κατά μήκος του μαστού συμβαίνει στην εφηβεία και ακολούθως μειώνεται σταδιακά και αντικαθίσταται από λίπος.

Η αιμάτωση του μαστού περιλαμβάνει τρεις βασικούς αρτηριακούς κλάδους: την έσω μαστική αρτηρία, την πλάγια ή έξω θωρακική αρτηρία (κλάδος της μασχαλιαίας) και τον θωρακικό κλάδο της ακρωμιοθωρακικής αρτηρίας (κλάδος της μασχαλιαίας). Επιπρόσθετα, ο μαστός διαθέτει ένα πλούσιο δίκτυο υποδοριών φλεβών, οι οποίες ως επί το πλείστον εκβάλλουν στην έσω μαστική φλέβα, καθώς

επίσης και ένα αντίστοιχα πλούσιο λεμφικό πλέγμα που διοχετεύει το δέρμα και τον αδενικό ιστό του μαστού προς τα μασχαλιαία και έσω μαστικά λεμφογάγγλια. Τέλος, ο μαστός χαρακτηρίζεται και από μύες, που περιλαμβάνουν τον μείζονα θωρακικό, τον ελάσσονα θωρακικό, τον πρόσθιο οδοντωτό και τον πλατύ ραχιαίο.

Επιπολασμός DCIS

Η συχνότητα του DCIS έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που βασικά αποδίδεται στην ευρεία χρήση του προληπτικού μαστογραφικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening). Η υιοθέτηση της ψηφιακής μαστογραφίας έχει συμβάλλει περαιτέρω στην αύξηση της συχνότητας της νόσου. Σήμερα αποτελεί το 25% περίπου των διαγνωσμένων καρκίνων μαστού [77].

Στο παρελθόν η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε κλινικά συμπτώματα, κυρίως ψηλαφητό όγκο, αιματηρό έκκριμα από τη θηλή (γνωστή και ως νόσος Paget της θηλής). Στις μέρες μας το DCIS που διαγιγνώσκεται μαστογραφικώς είναι τυπικά ασυμπτωματικό [39].

Η επίπτωση του DCIS ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και την εθνικότητα. Επειδή η μαστογραφική απεικόνιση δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας σε γυναίκες ηλικίας < 40 ετών, το DCIS σπανίως διαγιγνώσκεται σε αυτές τις ηλικίες. Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία και κορυφώνεται στις ηλικίες μεταξύ 70-79 ετών.

Το DCIS θεωρείται γενικώς ως μη υποχρεωτική πρόδρομη βλάβη του διηθητικού καρκινώματος, αλλά η αιτιολογία του δεν έχει κατανοηθεί επαρκώς, συγκριτικά με τον διηθητικό καρκίνο. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τόσο το DCIS, όσο και το διηθητικό καρκίνωμα, έχουν παρόμοιους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, που περιλαμβάνουν αναπαραγωγικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία κατά την έναρξη της εμμηνου ρύσεως, αριθμός τοκετών, ηλικία στον πρώτο τοκετό, ηλικία κατά την εμμηνόπαυση) και μη αναπαραγωγικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, κατανάλωση οινοπνεύματος, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης). Η συσχέτιση του δείκτη σωματικής μάζας (BMI) με το DCIS παραμένει αδιευκρίνιστη.

Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης, τόσο του DCIS, όσο και του διηθητικού καρκινώματος. Αναφέρεται ότι το 3,2% των ασθενών με DCIS έχουν μεταλλάξεις σε ένα από τα παραπάνω γονίδια [13].

Πολλές έρευνες έχουν εστιάσει στις διαφορές στην αιτιολογία μεταξύ DCIS και διηθητικού καρκινώματος, αλλά και τα δυο έχουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου (περιβαλλοντικούς ή γενετικούς). Έτσι υποστηρίζεται η υπόθεση ότι το DCIS και το διηθητικό καρκίνωμα ίσως αποτελούν διαφορετικές φάσεις μιας αδιάλειπτης συνέχειας (continuum) της ίδιας νόσου [27].

Το πορογενές ή ενδοπορικό καρκίνωμα *in situ* εκδηλώνεται λιγότερο συχνά έναντι του διηθητικού καρκίνου του μαστού, με τον κίνδυνο εκδήλωσης να αυξάνεται ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα του εκάστοτε ασθενούς. Σπάνια εκδηλώνεται σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 30 ετών, με τον ρυθμό εκδήλωσης σε γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών να αντιστοιχεί σε 0,6 περιπτώσεις ανά 1.000 εξετάσεις ελέγχου και αντίστοιχα 1,3 περιπτώσεις ανά 1.000 εξετάσεις ελέγχου για γυναίκες ηλικίας 70-84 ετών [38].

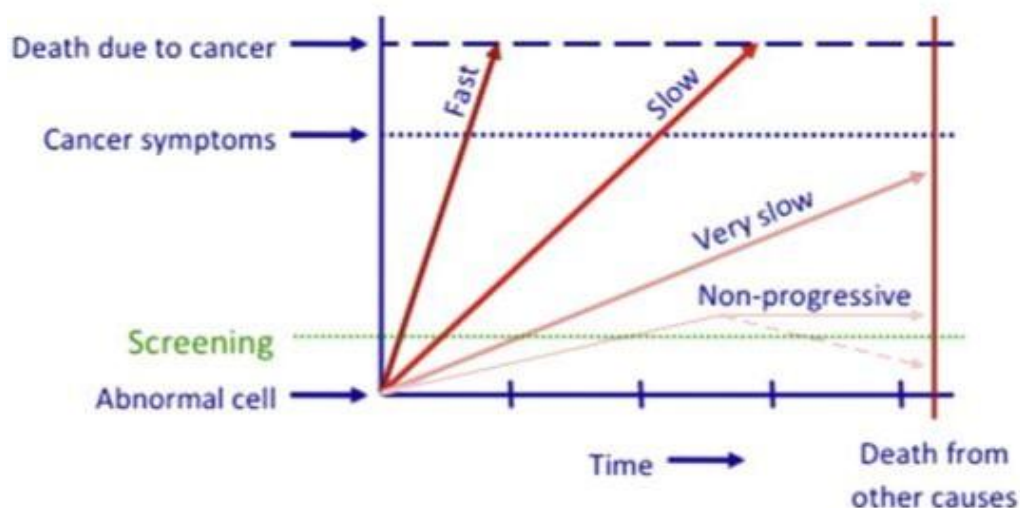
Υπερθεραπεία ασθενών με DCIS

Η αυξημένη συχνότητα του DCIS έχει αποδοθεί στον πληθυσμιακό προληπτικό έλεγχο γυναικών για καρκίνο του μαστού και την εφαρμογή της ψηφιακής μαστογραφίας [21][22][72]. Η τελευταία συμβάλλει στον εντοπισμό σημαντικά αυξημένων περιπτώσεων DCIS βλαβών [8][36], γεγονός που επισημαίνεται στα επίσημα αρχεία χωρών όπως η Ολλανδία (αύξηση κατά 5,6 φορές βλαβών *in situ* από το 1989 στο 2011) [66]. Είναι γεγονός πως ο αυξημένος βαθμός ευαισθησίας προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του μαστού, δύναται να εντοπίσει αυξημένο αριθμό υποψήφιων πιθανών περιστατικών, αρκετά εκ των οποίων μπορεί να μην εκδηλώσουν ποτέ διηθητικό καρκίνο [19][79]. Από την άλλη πλευρά και παρά την διενέργεια προληπτικού ελέγχου, ο επιπολασμός περιστατικών καρκίνου του μαστού δεν έχει παρουσιάσει μείωση [7][19].

Η προαναφερθείσα περιγραφή υποδηλώνει πως το φαινόμενο υπερδιάγνωσης και επομένως ‘υπερθεραπείας’ είναι υπαρκτό και υφίσταται για γυναίκες με DCIS, ακόμα και εάν αυτές ανήκουν σε ομάδα μειωμένου κινδύνου. Επομένως, προκύπτει το ερώτημα του κατά πόσο οι συγκεκριμένες κλινικές περιπτώσεις χρήζουν μόνο παρακολούθησης και όχι άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης [20][22]. Εκτιμάται πως ο υποψήφιος αριθμός γυναικών πρέπει να είναι υψηλός, καθώς το 80% των *in*

σίτη καρκινωμάτων περιλαμβάνει βλάβες DCIS, ενώ περίπου το 20% επί του συνόλου βλαβών DCIS ανήκει σε ομάδες ασθενών μειωμένου κινδύνου [40][60].

Το ετερογενές προφίλ εξέλιξης των διαφόρων καρκινικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων των προκαταρκτικών σταδίων εξέλιξης, απεικονίζονται διαγραμματικά στην εικόνα 2. Περιπτώσεις ταχέως εξελισσόμενων καρκινικών τύπων δύνανται να σχετίζονται με την εκδήλωση συμπτωματολογίας, ακόμα και θανάτου, έπειτα από περιορισμένο χρονικό διάστημα εξέλιξης της νόσου. Το ακριβώς αντίθετο σενάριο ισχύει για περιπτώσεις βραδέως εξελισσόμενων καρκινικών τύπων, οπότε και ο θάνατος όταν επέλθει δύναται να οφείλεται σε λοιπά αίτια. Η ίδια λογική ισχύει και για περιπτώσεις μη-εξελικτικών βλαβών που υποτροπιάζουν, όπως ισχύει και για την περίπτωση ασθενών με DCIS.



Εικόνα 2 Διαγραμματική απεικόνιση ετερογενούς προφίλ εξέλιξης καρκινικών τύπων [79]

Η πλειονότητα των βλαβών σε ασθενείς με DCIS δεν διαγιγνώσκεται κλινικώς, για την ακρίβεια μόλις ένα 10% των περιπτώσεων ανιχνεύεται λόγω συγκεκριμένων συμπτωμάτων, όπως εκκρίσεων από μία ή και τις δύο θηλές ή νόσο του Paget [72]. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούν μικροαποτιτανώσεις, οι οποίες γίνονται ορατές στη μαστογραφία. Ο συνδυασμός μη-εντοπισμένων βλαβών DCIS λόγω μαστογραφίας ή διαμέτρου της καρκινικής εστίας περιορίζουν σημαντικά την πραγματική έκταση του DCIS στην κλινική πράξη [30][34]. Ο εν λόγω ισχυρισμός επιβεβαιώνεται και από την αυξημένη συχνότητα DCIS (7-39%) σε νεκροτομές

ασθενών, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του μαστού [40][80].

Φυσική πορεία DCIS

Ο κίνδυνος εκδήλωσης *in situ* ή διηθητικής υποτροπής διαμορφώνεται από πολλαπλούς παράγοντες που έχουν περιγραφεί στην διεθνή βιβλιογραφία [42]. Η ανάλυση στρωματικών κυτταρικών σειρών σε ασθενείς με DCIS έδειξε πως το μικροπεριβάλλον διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην μετάβαση από την προ-διηθητική στην διηθητική ανάπτυξη [43][59]. Στους εν λόγω ασθενείς, το μυοεπιθήλιο επάγει τις κυτταρικές διαδικασίες του πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης, της διηθητικότητας και της αγγειογένεσης [12][35]. Δεν είναι απολύτως ξεκάθαρο κατά πόσο αλλαγές που επισυμβαίνουν στο στρώμα και/ή το μυοεπιθήλιο προηγούνται της διηθητικής ανάπτυξης ή κατά πόσο τα κύτταρα DCIS του αυλού δύνανται να επάγουν αλλαγές στο στρώμα και/ή το μυοεπιθήλιο, προετοιμάζοντας τον δρόμο για την εκδήλωση διηθητικότητας.

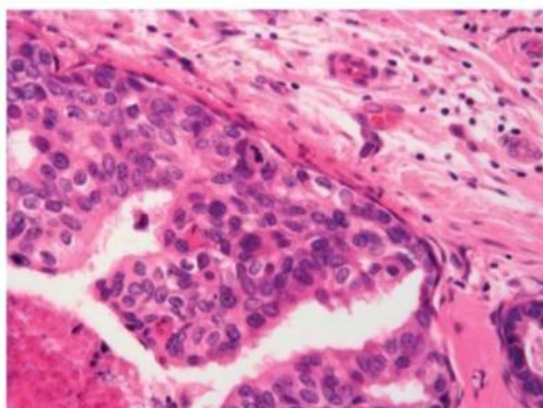
Η φυσική ιστορία του DCIS δεν έχει κατανοηθεί επαρκώς και για να διευκρινιστεί έχουν εφαρμοστεί διάφορες στρατηγικές. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από αναδρομικές μελέτες εσφαλμένων διαγνώσεων, δηλαδή περιστατικών που είχαν εσφαλμένα διαγνωστεί ως καλοήθεις αλλοιώσεις. Χωρίς αντιμετώπιση εκτιμάται ότι το 20-30% των DCIS θα εξελιχθεί σε διηθητική νόσο [48].

Από νεκροτομικές μελέτες προκύπτει ότι υπάρχει μια «δεξαμενή» DCIS που είτε δεν θα εξελιχθεί ποτέ σε διηθητική νόσο, είτε ο ρυθμός εξέλιξης είναι τόσο αργός που είναι κλινικώς ασήμαντος [24].

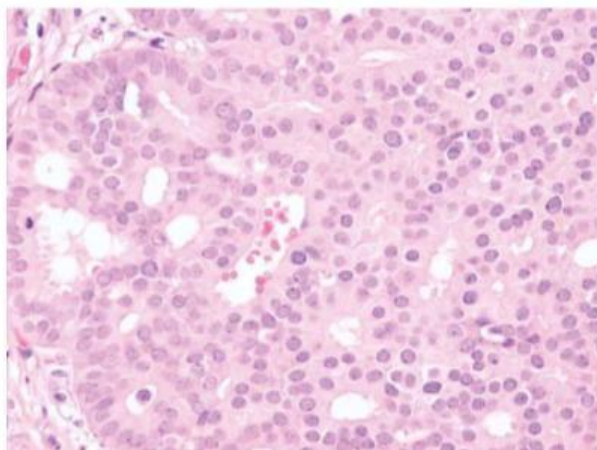
Μελετώντας την επίδραση της διάγνωσης του DCIS στην επίπτωση επακόλουθων διηθητικών καρκίνων μαστού προκύπτει ότι για κάθε τρεις γυναίκες με DCIS που διαπιστώθηκε με τον μαστογραφικό πληθυσμιακό έλεγχο, διαγιγνώσκεται ένας λιγότερο διηθητικός καρκίνος στα επόμενα τρία χρόνια, δηλαδή υπάρχουν οφέλη, σε πληθυσμιακό επίπεδο, με τη διάγνωση του DCIS μέσω πληθυσμιακού ελέγχου του μαστού [10].

Παθολογοανατομικά Χαρακτηριστικά

Ο απώτερος στόχος της παθολογοανατομικής εξέτασης ασθενών με DCIS είναι η αξιολόγηση του εκάστοτε βαθμού διαβάθμισης της κλινικής εικόνας, σε συνδυασμό με το εύρος των ορίων χειρουργικής εκτομής (Εικόνες 3 και 4). Τα συγκεκριμένα ευρήματα προσδίδουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες αναφορικά με την «επιθετικότητα» μίας συγκεκριμένης βλάβης DCIS. Βάση μορφολογικών κριτηρίων, ο συγκεκριμένος καρκινικός τύπος περιγράφεται βάση του μοτίβου κυτταρικής ανάπτυξης, κυτταροπλασματικών χαρακτηριστικών, βαθμού πυρηνικού grade και βαθμού μιτωτικής δραστηριότητας. Τα προαναφερθέντα κυτταροπυρηνικά γνωρίσματα αποτελούν την βάση βαθμολόγησης για ασθενείς με DCIS χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου εκδήλωσης [4]. Ωστόσο, η ακρίβεια του συστήματος βαθμολόγησης φέρει περιορισμούς, καθώς τα διαγνωστικά κριτήρια που απαιτούνται για την βαθμολόγηση δεν είναι πάντοτε ξεκάθαρα.



Εικόνα 3 Πορώδες καρκίνωμα υψηλής διαβάθμισης, διακρίνονται νεοπλαστικά κύτταρα (διάμετρος >2,5 ερυθροκυττάρων) [51]



Εικόνα 4 Πορώδες καρκίνωμα χαμηλής διαβάθμισης, διακρίνονται νεοπλαστικά κύτταρα (διάμετρος 1,5-2 ερυθροκυττάρων) [51]

Η παθολογοανατομική ταξινόμηση του DCIS περιλαμβάνει τόσο τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά όσο και τον βαθμό κυτταροπυρηνικής διαφοροποίησης (grade) και ποικίλλει ευρέως, ώστε να υπάρχουν αρκετά συστήματα ταξινόμησης, κανένα από τα οποία, όμως, δεν είναι ενιαία αποδεκτό [4]. Οι αρχιτεκτονικές υποκατηγορίες περιλαμβάνουν: α) το φαγεσωρικό (comedo), β) το ηθμοειδές, γ) το μικροθηλώδες, δ) το συμπαγές και ε) το μικτό, αλλά φαίνεται να μην έχουν ιδιαίτερη σχέση με τη φυσική ιστορία ή την πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Το εύρημα της κεντρικής νέκρωσης (νέκρωσης φαγεσωρικού τύπου-comedo) θεωρείται δυσοίωνα, αλλά αρκετοί ερευνητές αμφισβητούν την κλινική σημασία του. Μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης ασθενών με DCIS δείχνουν ότι υπάρχει ουσιαστική διαφορά στην εξέλιξη της νόσου ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης (grade). Έτσι το 35% των ασθενών (χαμηλού grade) εκδηλώνουν διηθητική νόσο σε χρονικό διάστημα 50 ετών, ενώ το 50% των ασθενών με νόσο χαμηλής διαφοροποίησης (υψηλού grade) εκδηλώνουν διηθητική νόσο σε διάστημα τριών ετών [4].

Διάγνωση

Μαστογραφία

Η πλειονότητα των DCIS ανιχνεύεται απεικονιστικά και συνήθως εμφανίζεται με τη μορφή αποτιτανώσεων (τα νεοπλασματικά κύτταρα αυξάνονται, πληρούν και μεγενθύνουν τους χώρους που περιορίζονται από τη βασική μεμβράνη. Η διαδικασία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική νέκρωση και στη δημιουργία μικροαποτιτανωμένων κοκκιδίων που είναι ορατά στη μαστογραφία). Σπανιότερα το DCIS εμφανίζεται ως όγκος ή ως περιοχή με διαταραχή της αρχιτεκτονικής. Σήμερα μικρός αριθμός DCIS εκδηλώνεται με κλινικά συμπτώματα, όπως προαναφέρθηκε (δηλαδή ως ψηλαφητός όγκος, αιματηρό έκκριμα από τη θηλή, ή νόσος Paget της θηλής) ή ως τυχαίο εύρημα σε χειρουργικό παρασκεύασμα που αφαιρέθηκε για άλλους λόγους. Ο καθορισμός της έκτασης της βλάβης είναι σημαντικός για την αντιμετώπιση της νόσου. Ασθενείς με μη φυσιολογική μαστογραφία πρέπει να υποβάλλονται σε μεγενθυντικές λήψεις για να εκτιμηθεί η έκταση της βλάβης. Η μαστογραφία συνήθως υποεκτιμά την έκταση του DCIS συγκριτικά με το παθολογοανατομικό μέγεθος [67].

Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα (U/S) δεν έχει σχεδιαστεί ειδικά για την ανίχνευση μικροαποτιτανώσεων, αλλά σε περίπου 5-15% των ασθενών με μικροαποτιτανώσεις διαπιστώνεται όγκος με χρήση υπερήχων [10]. Το συχνότερο υπερηχογραφικό εύρημα στο DCIS είναι υπόηχη μάζα με ασαφή όρια, παράλληλο προσανατολισμό και φυσιολογική ακουστική μετάδοση. Στο DCIS με μικροαποτιτανώσεις, το U/S μπορεί να είναι χρήσιμο στην εκτίμηση πιθανού διηθητικού στοιχείου και στην καθοδήγηση της βιοψίας. DCIS χωρίς αποτιτανώσεις μπορεί να διαπιστωθεί στην εκτίμηση μαστογραφικού ευρήματος (όγκου ή ασύμμετρης σκίασης) ή στην εκτίμηση της έκτασης της βλάβης. Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά δεν είναι ειδικά και περιλαμβάνουν όγκο, ενδοπορική ανωμαλία ή περιοχή αλλοιωμένης ηχοϋφής [75].

Μαγνητική μαστογραφία

Η προεγχειρητική μαγνητική μαστογραφία (MRI) σε ασθενείς με DCIS δεν φαίνεται να συνεισφέρει στην έκβαση της νόσου, σε μετα-ανάλυση, σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει διαφορά στο ποσοστό ασθενών με θετικά όρια μετά από επέμβαση διατήρησης του μαστού ή στο ποσοστό επανεπέμβασης λόγω θετικών ορίων μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν ή δεν υποβλήθηκαν σε MRI. Και μάλιστα η MRI φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα μαστεκτομής παρά συντηρητικότερης αρχικής προσέγγισης. Δηλαδή η MRI δεν φαίνεται να έχει ογκολογικό όφελος και επίσης έχει χαμηλότερη ευαισθησία για το DCIS, σε σύγκριση με τον διηθητικό καρκίνο [23][50]. Η μαγνητική μαστογραφία λοιπόν πρέπει να χρησιμοποιείται με επιφύλαξη σε ασθενείς με DCIS ως εξέταση ρουτίνας και συνιστάται α) αν υπάρχει ασυμφωνία για την έκταση της νόσου μεταξύ κλινικής εξέτασης και λοιπών απεικονιστικών εξετάσεων ή β) όταν η πυκνότητα του μαστού δεν επιτρέπει την ακριβή μαστογραφική εξέταση.

Βιοψία

Κάθε βλάβη, ύποπτη απεικονιστικώς, πρέπει να υποβάλλεται σε βιοψία. Η *κυτταρολογική εξέταση μετά από παρακέντηση του μαστού με λεπτή βελόνα (FNA)* έχει χαμηλή ευαισθησία και δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ *in situ* και διηθητικής νόσου, οπότε δεν συνιστάται για βλάβες που έχουν εντοπιστεί με τον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο [41]. Η *βιοψία με κόπτουσα βελόνη μεγάλης διαμέτρου (Core Biopsy)* προσφέρει ορθότερη εκτίμηση διότι διατηρείται η αρχιτεκτονική των ιστών και μπορεί να τεθεί η διάγνωση του DCIS και επίσης παρέχει επαρκές υλικό για εξέταση για ορμονικούς υποδοχείς. Πρέπει όμως να ληφθεί υπόψη ότι το δείγμα αποτελεί μόνο μικρό τμήμα της βλάβης και μια μικρή διηθητική εστία μπορεί να παραβλεφθεί. Η *στερεοτακτική βιοψία με κόπτουσα βελόνη μεγάλης διαμέτρου (SCB)* μπορεί να εφαρμοστεί για αποτιτανώσεις ορατές στη μαστογραφία, ή υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση σε βλάβη που διαπιστώνεται με το υπερηχογράφημα. Επίσης μπορεί να γίνει υπό MRI καθοδήγηση για αλλοιώσεις που δεν φαίνονται στη μαστογραφία ή στο υπερηχογράφημα. Σε ασθενείς με διάγνωση DCIS στη βιοψία με βελόνη μεγάλης διαμέτρου διαπιστώνεται διηθητικό καρκίνωμα σε ποσοστό 0-20%

μετά από χειρουργική εκτομή. Η στερεοτακτική κατευθυνόμενη βιοψία με τη βοήθεια κενού (*VAB; MIBB*), που χρησιμοποιεί βελόνες μεγαλύτερης διαμέτρου και εξελιγμένο τεχνολογικό εξοπλισμό έχει πλεονεκτήματα, αλλά και με τη συγκεκριμένη εξέταση μπορεί να παραβλεφθεί αφανής διηθητική νόσος σε ποσοστό 5-10% [10]. Η χειρουργική βιοψία υπό την καθοδήγηση συρμάτινου οδηγού είναι η μέθοδος αναφοράς, με μικρά ποσοστά αποτυχίας, αλλά είναι αιματηρή, αφήνει ουλή και είναι σχετικά δαπανηρή.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση του DCIS εξαρτάται από τον βαθμό διαφοροποίησης (grade) και από την έκταση της νόσου:

- α) Άτυπη υπερπλασία των πόρων και DCIS υψηλής διαφοροποίησης
- β) Λοβιακή νεοπλασία και συμπαγές DCIS υψηλής διαφοροποίησης
- γ) Πλειόμορφο λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS) και DCIS χαμηλής διαφοροποίησης
- δ) DCIS με μικροδιήθηση [4]

Μοριακοί Δείκτες

Ο αξιόπιστος διαχωρισμός μη επικίνδυνων από δυνητικά επικίνδυνα DCIS κλινικά περιστατικά επιβάλλει την αξιοποίηση της σωστής κλινικής διαχείρισης ενός περιστατικού, προλαμβάνοντας την άσκοπη θεραπευτική προσέγγιση. Ως εκ τούτου, απαιτείται η εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη αξιόπιστων προγνωστικών βιοδεικτών. Μία πλειάδα διαφορετικών βιολογικών δεικτών έχει προταθεί σε επίπεδο εντοπισμού DCIS υποομάδων με ανοσοϊστοχημεία, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων περιλαμβάνουν τους ER, PR, HER2, Ki67 και COX-2 (Πίνακας 1).

Κατά αναλογία με τον διηθητικό καρκίνο του μαστού, οι συγκεκριμένοι δείκτες χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του σταδίου κατηγοριοποίησης και τον βαθμό επιθετικότητας του DCIS. Υπάρχουν ευρήματα στην βιβλιογραφία, σύμφωνα με τα οποία η έκφραση ορμονικών υποδοχέων, καθώς επίσης και η εύρεση μικρού ποσοστού θετικών Ki67 κυττάρων σε ασθενείς με DCIS, σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης διηθητικής υποτροπής της νόσου [33][57]. Υπέρεκφραση του HER2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπών [33]. Υπάρχουν όμως και λοιπά παραδείγματα όχι τόσο συχνά χρησιμοποιούμενων δεικτών, όπως για παράδειγμα οι p16 και p53, η έκφραση των οποίων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης τοπικής υποτροπής [29][58]. Ο δείκτης COX-2 σχετίζεται με την διαδικασία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και ως εκ τούτου και με τον κίνδυνο εκδήλωσης τοπικής υποτροπής [29].

Είδος αντιγόνου	Αριθμός περιστατικών	Ευρήματα	Βιβλιογραφική αναφορά
ER/PR	119 DCIS	- Έκφραση PR σχετίζεται με έκφραση ER & έλλειψη φαγεσωρικής νέκρωσης DCIS - Αυξημένο tumor grade σχετίζεται με μειωμένη θετικότητα υποδοχέων ER & PR - Φαγεσωρική νέκρωση σχετίζεται με αρνητικούς υποδοχείς ER & PR	107
	118 αμιγή DCIS, 100 IBC	Διηθητικότητα σχετίζεται με σημαντικά αυξημένη έκφραση Ki67 και μειωμένη έκφραση ER, PR & HER-2	73
	95 DCIS	Κλινική υποτροπή DCIS σχετίζεται με έκφραση ER, PR & αρνητικού Bcl-2	75
HER2	180 DCIS	Αυξημένη έκφραση HER2neu αποτελεί προγνωστικό δείκτη τοπικής υποτροπής	74
	118 αμιγή DCIS, 100 IBC	Διηθητικότητα σχετίζεται με σημαντικά αυξημένη έκφραση Ki67 και μειωμένη έκφραση ER, PR & HER-2	73
	130 DCIS, 159 DCIS + IBC	Έλλειψη συσχετισμού DCIS & IBC	108
	226 DCIS	Απώλεια λειτουργίας ErbB2 (HER2) σχετίζεται με μη περαιτέρω εξέλιξη DCIS	109
Ki-67	324 αρχικά διεγνωσμένα DCIS	Θετικοί υποδοχείς για p16, COX-2 & Ki67 αποτελούν προγνωστικούς δείκτες υποτροπής και διηθητικότητας DCIS	4
	36 DCIS + IBC	Πολλαπλές βλάβες DCIS σχετίζονται με ετερογενή έκφραση προγνωστικών δεικτών	77
p53	118 αμιγή DCIS, 100 IBC	Διηθητικότητα σχετίζεται με σημαντικά αυξημένη έκφραση Ki67 και μειωμένη έκφραση ER, PR & HER-2. Συχνότερη καταγραφή p53 σε	73

	103 DCIS	αυξημένη σταδιοποίηση DCIS • Έκφραση μεταλλαγμένης p53 σχετίζεται με αυξημένη έκφραση VEGF & επιθετικού DCIS • Πολλαπλές βλάβες DCIS σχετίζονται με ετερογενή έκφραση προγνωστικών δεικτών	111
	36 DCIS + IBC		77
COX-2	58 αμιγή DCIS	• Πιθανός προγνωστικός δείκτης πρώιμης υποτροπής DCIS • Θετικοί υποδοχείς για p16, COX-2 & Ki67 αποτελούν προγνωστικούς δείκτες υποτροπής και διηθητικότητας DCIS	79
	324 αρχικά διεγνωσμένα DCIS		4

Πίνακας 1 Επιλογή IHC δεικτών με σκοπό την αξιολόγηση του βαθμού «επιθετικότητας» DCIS βλαβών, βασιζόμενοι σε συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής αντιγόνων (διαφοροποιημένης έκφρασης μεταξύ DCIS & IDC, πολυπαραγοντικής σημασίας, επιβεβαίωσης σημαντικότητας σε περισσότερες της μίας επιστημονικής δημοσίευσης) (Συντομογραφίες: IHC-immunohistochemistry, DCIS-ductal carcinoma in situ, IBC-invasive breast cancer, IDC-invasive ductal carcinoma) [32]

Ορμονικοί δείκτες

Η έκφραση των οιστρογονικών (ER) και προγεστερινικών (PR) υποδοχέων ελέγχεται στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα του DCIS για να εκτιμηθεί η κλινική ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία και ο πιθανός ρόλος της παρουσίας τους στην υποτροπή της νόσου (Περίπου 70-80% των DCIS είναι ER θετικά και η θετικότητά τους παρατηρείται συχνότερα σε όγκους υψηλής και ενδιάμεσης διαφοροποίησης).

Γονίδιο HER2/neu

Το γονίδιο HER2/neu (ογκογονίδιο erbB2) έχει διερευνηθεί ευρέως μαζί με τους ορμονικούς υποδοχείς, ωστόσο ο ρόλος του δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται όμως ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση της υπερέκφρασης του HER2/neu με την έκταση της νόσου και τον χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης. Πολλές μελέτες

έχουν ερευνήσει τη σχέση του HER2/neu με την τοπική υποτροπή και διαπιστώνεται ότι η θετικότητα του σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής.

Γονίδιο p53

Η έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 σχετίζεται με DCIS χαμηλής διαφοροποίησης, την παρουσία ιστολογικών χαρακτηριστικών νέκρωσης φαγεσωρικού τύπου και με υψηλότερη τοπική υποτροπή.

Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67

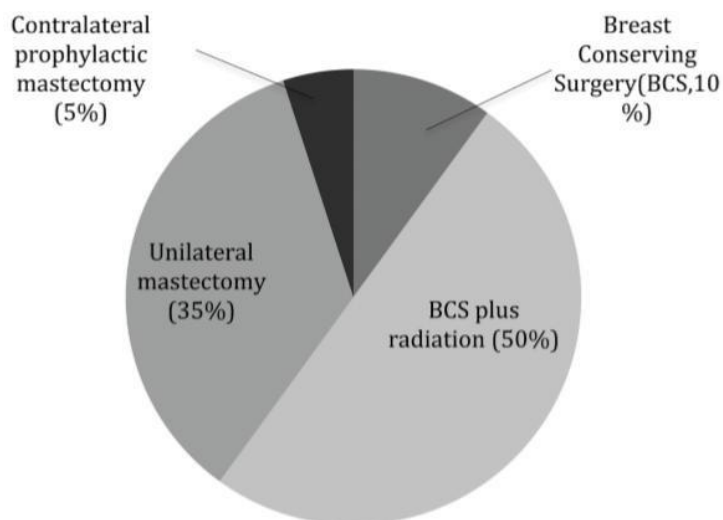
Παρομοίως έχει διαπιστωθεί ότι ο δείκτης Ki-67 σχετίζεται με την χαμηλή διαφοροποίηση, την παρουσία νέκρωσης φαγεσωρικού τύπου και με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Αν και προς το παρόν, δεν λαμβάνονται θεραπευτικές αποφάσεις στο DCIS με βάση τον Ki-67, η προγνωστική του πληροφόρηση μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή ασθενών για επιθετικότερες στρατηγικές αντιμετώπισης [27].

Συνοψίζοντας από τις παραπάνω πληροφορίες, μπορούμε να πούμε πως ακόμα απέχουμε από την διαμόρφωση και εφαρμογή στην κλινική πράξη ενός ολοκληρωμένου πάνελ βιοδεικτών. Απαιτούνται πρόσθετα βήματα που πρέπει να γίνουν, προκειμένου να αποκτήσουμε καλύτερη γνώση των μοριακών και κυτταρικών γεγονότων που επισυμβαίνουν κατά την διάρκεια των αρχικών καρκινικών σταδίων, μέσω των οποίων θα εντοπίσουμε τους κατάλληλους βιοδείκτες που θα επιτρέψουν την διαμερισματοποίηση DCIS περιστατικών σε επίπεδο κινδύνου.

Θεραπεία

Ο σκοπός της αντιμετώπισης του DCIS είναι ο αποκλεισμός της συνύπαρξης και η πρόληψη της ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος. Οι επιλογές αντιμετώπισης είναι: α) χειρουργική (ογκεκτομή, ευρεία εκτομή, μαστεκτομή), β) ακτινοθεραπεία, γ) ορμονοθεραπεία.

Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με DCIS περιλαμβάνουν την διενέργεια μαστεκτομής, την πραγματοποίηση συντηρητικής χειρουργικής επέμβασης του μαστού (breast-conserving surgery, BCS), την συνδυαστική προσέγγιση BCS και συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας (adjuvant radiation, RT), την συνδυαστική προσέγγιση BCS και πρόσθετης ορμονοθεραπείας, καθώς επίσης και τον συνδυασμό BCS, RT και ορμονοθεραπείας (Εικόνα 5). Εάν και τα ποσοστά επιβίωσης που σχετίζονται με τις προαναφερθείσες θεραπευτικές προσεγγίσεις κυμαίνονται σε ιδιαίτερος υψηλά επίπεδα, παρατηρούνται σημαντικές αποκλίσεις στον ρυθμό εκδήλωσης υποτροπιάζοντων κλινικών περιστατικών, αναλόγως του εκάστοτε τηρηθέντος θεραπευτικού πρωτοκόλλου [19][45][65].



Εικόνα 5 Ποσοστιαία κατανομή DCIS κλινικών περιστατικών με βάση το είδος της ακολουθούμενης φαρμακευτικής αγωγής (Συντομογραφίες: DCIS-ductal carcinoma in situ, BCS-breast conserving surgery) [31][63]

Χειρουργική αντιμετώπιση

Οι χειρουργικές επιλογές είναι η επέμβαση διατήρησης του μαστού (εκτομή επί αρνητικών ορίων) και η μαστεκτομή. Η επέμβαση διατήρησης του μαστού με συμπληρωματική ακτινοθεραπεία έχει γίνει αποδεκτή ως επιλογή στην αντιμετώπιση της διηθητικής νόσου, με ισοδύναμα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με τη μαστεκτομή και η επιλογή αυτή έχει επεκταθεί ώστε να συμπεριλαμβάνει και το DCIS. Η απόφαση μεταξύ διατήρησης του μαστού και μαστεκτομής βασίζεται σε κλινικούς, παθολογοανατομικούς και παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή. Συνήθως το DCIS είναι μονοεστιακή, μη ψηλαφητή βλάβη που διαπιστώνεται με τη μαστογραφία και ο εντοπισμός της ακτινογραφικής αλλοίωσης με συρμάτινο οδηγό ή με εμφύτευμα ραδιενεργού ιωδίου-125 [radioactive seed localization (RSL)] είναι συχνά απαραίτητος. Η μαστογραφική εκτίμηση του παρασκευάσματος επιβεβαιώνει την πλήρη εκτομή της βλάβης.

Η μαστεκτομή ενδείκνυται όταν: α) η νόσος είναι εκτεταμένη ή πολυεστιακή, οπότε είναι δύσκολη η επίτευξη αρνητικών χειρουργικών ορίων ή ικανοποιητικού αισθητικού αποτελέσματος, ακόμα και με ογκοπλαστικές τεχνικές, εάν διατηρηθεί ο μαστός, β) σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως σε φορείς γονιδιακών μεταλλάξεων BRCA1, BRCA2, γ) σε αντενδείξεις μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (κύηση, αγγειακή νόσος του κολλαγόνου, ιστορικό ακτινοθεραπείας) [27].

Η μαστεκτομή με διατήρηση της θηλής πρέπει να επιλέγεται με προσοχή σε ασθενείς με DCIS, διότι σε εκτεταμένη νόσο, με κεντρική εντόπιση και σε υποθηλαία βλάβη σε απόσταση μικρότερη των 2 cm από τη θηλή αντενδείκνυται [54].

Η προφυλακτική αντίπλευρη μαστεκτομή σε ασθενείς που δεν έχουν γενετική προδιάθεση για καρκίνο μαστού, δεν προσφέρει όφελος στην επιβίωση [54].

Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία

Τέσσερεις (4) προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν το χρονικό διάστημα 1985-1990 και συνέκριναν την επίδραση

συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με DCIS, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε BCS [16][18][76][78]. Τα περιστατικά των εν λόγω δοκιμών αντιστοιχούσαν σε περιπτώσεις μικρού μεγέθους, εστιασμένο DCIS (Πίνακας 2). Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε μεταανάλυση των προαναφερθέντων τεσσάρων κλινικών δοκιμών από την EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) επιστημονική ομάδα, στην οποία συμμετείχαν συνολικά 3.729 γυναίκες [19]. Η προσθήκη RT έπειτα από τοπική χειρουργική εκτομή μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπών έως και 50%, αντιστοιχώντας σε 10ετή κίνδυνο εκδήλωσης ομόπλευρης υποτροπής του μαστού της τάξεως του 15,2% (28,1% για μη-προσθήκη RT έναντι 12,9% για προσθήκη RT).

Study name	Study dates	N	Median F/U ^a (years)	% positive/unknown margins	Local recurrence	
					No RT	RT
NSABP ^b B-17 (5) [†]	1985–1990	818	17.25	0%	35.1%	17.7%
EORTC ^c 10853 (4) [‡]	1986–1996	1010	15.8	16%	31.0%	18.0%
SweDCIS ^d (6) [‡]	1987–1999	1067	17.5	20%	32.0%	20.0%
UK/ANZ DCIS ^e (3) [§]	1990–1998	1030	12.7	0%	19.4%	7.1%

[†] 15-year local recurrence rates

[‡] 20-year local recurrence rates

[§] 10-year local recurrence rates

^a Abbreviation: F/U, follow-up

^b Abbreviation: NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

^c Abbreviation: EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer

^d Abbreviation: SweDCIS, Swedish Ductal Carcinoma in Situ

^e Abbreviation: UK/ANZ DCIS, UK, Australia, and New Zealand Ductal Carcinoma In Situ

Πίνακας 2 Ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σύγκρισης BCS με ή χωρίς προσθήκη RT (Συντομογραφίες: BCS-Breast-Conserving Surgery, RT-adjuvant radiation, DCIS-Ductal Carcinoma In Situ) [5]

Σε ασθενείς με DCIS που υποβάλλονται σε επέμβαση διατήρησης του μαστού, χορηγείται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία έως και στα 2/3 των περιπτώσεων, σύμφωνα με τις ήδη δημοσιευμένες μελέτες. Η ακτινοθεραπεία μειώνει το ποσοστό τοπικής υποτροπής (in situ και διηθητικής) από 28,1% σε 12,9% και την επίπτωση διηθητικής νόσου από 11% σε 5%, σύμφωνα με μετα-ανάλυση, αλλά δεν φαίνεται να μεταβάλλει τη μακροπρόθεσμη ειδική για τον καρκίνο μαστού επιβίωση [14]. Αρκετές μελέτες αμφισβητούν την ανάγκη ακτινοθεραπείας σε περιστατικά χαμηλού κινδύνου και γενικώς υπάρχει διχογνωμία στα κριτήρια επιλογής. Οπότε, προς το παρόν, η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται [49].

Συμπληρωματική ορμονοθεραπεία

Η προσθήκη ταμοξιφένης, έπειτα από τοπική εκτομή, σε ασθενείς με DCIS (ανεξαρτήτως του εάν έχουν υποβληθεί ή μη σε RT), μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπών σύμφωνα με τα ευρήματα δύο τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Η NSABP B-24 δοκιμή μελέτησε με τυχαιοποιημένα κριτήρια για πέντε έτη 1.804 γυναίκες με DCIS, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε BCS και RT και στις οποίες χορηγήθηκε ταμοξιφένη, έναντι placebo που χορηγήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα της εν λόγω μελέτης ανέδειξαν περιθώρια καρκινικής αβεβαιότητας στο 25% των συμμετεχόντων ασθενών, εν αντιθέσει με την NSABP B-17 δοκιμή στην οποία όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν βρεθεί «ελεύθεροι νόσου». Η χορήγηση ταμοξιφένης μείωσε τον κίνδυνο 15ετούς εκδήλωσης ομόπλευρης υποτροπής καρκίνου του μαστού (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) από 18,3% σε 16%.

Το Ηνωμένο Βασίλειο, η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία πραγματοποίησαν από κοινού κλινική τυχαιοποιημένη δοκιμή, προκειμένου να αξιολογήσουν ταυτόχρονα την επίδραση RT και ταμοξιφένης για ασθενείς με DCIS. Χορηγήθηκε ταμοξιφένη σε ομάδα 1.576 γυναικών, βάση τυχαιοποιημένων κριτηρίων, εκ των οποίων 1.053 δεν υποβλήθηκαν και 523 υποβλήθηκαν σε RT. Καταγράφηκε μειωμένη εκδήλωση νέων υποτροπών (σχετικός κίνδυνος 0,71) και σημαντικά μειωμένη εκδήλωση ομόπλευρης DCIS υποτροπής (σχετικός κίνδυνος 0,70) και στον άλλο μαστό (σχετικός κίνδυνος 0,44). Αναφορικά με την παράμετρο της RT, η επίδραση χορήγησης της ταμοξιφένης καταγράφηκε μειωμένη σε ασθενείς που δεν

υπεβλήθησαν σε RT (σχετικός κίνδυνος 0,77) και μη στατιστικά σημαντική σε αντίστοιχη υποβολή σε RT (σχετικός κίνδυνος 0,93). Εν τέλει, η ταμοξιφένη δεν συνδυάστηκε με επίδραση έναντι εκδήλωσης ομόπλευρης διηθητικής νόσου (σχετικός κίνδυνος 0,95), ακόμα και έπειτα από υποβολή σε RT [16].

Το αποτέλεσμα των προαναφερθέντων κλινικών μελετών, σε επίπεδο μειωμένου κινδύνου εκδήλωσης καρκίνου του μαστού (ομόπλευρα ή ετερόπλευρα), καταγράφεται παραπλήσιος (29% στην UK/ANZ δοκιμή και 27% στην NSABP B-24 δοκιμή, αντίστοιχα) [16][76]. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθούν δύο σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο μελετών, η πρώτη εκ των οποίων σχετίζεται με το ότι στην B-24 δοκιμή όλες οι γυναίκες υπεβλήθησαν σε ακτινοβολία και καταγράφηκε μείωση κατά 32% στον κίνδυνο εκδήλωσης ομόπλευρης υποτροπής [76]. Από την άλλη πλευρά, στην UK/ANZ δοκιμή καταγράφηκε αντίστοιχος μειωμένος κίνδυνος ομόπλευρης δραστηριότητας υποτροπής του μαστού μόνο σε γυναίκες που δεν υπεβλήθησαν σε RT [16].

Η συμπληρωματική πενταετής ορμονοθεραπεία με ταμοξιφένη συνιστάται, σε εξατομικευμένη βάση, σε DCIS με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς που αντιμετωπίζεται με επέμβαση διατήρησης του μαστού. Στη μελέτη NSABP B-24 διαπιστώθηκε ότι σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ογκεκτομή και ακτινοθεραπεία, η ταμοξιφένη μείωσε τον κίνδυνο ομόπλευρης τοπικής υποτροπής κατά 30% και του καρκίνου μαστού στον αντίπλευρο μαστό κατά 50%. Ο απόλυτος κίνδυνος μη διηθητικής και διηθητικής νόσου στην πενταετία ήταν μικρός (8% στο σκέλος της ταμοξιφένης και 13% στο σκέλος του placebo), ενώ δεν επηρεάστηκε η επιβίωση [1]. Μετα-ανάλυση που συμπεριλαμβάνει τις σχετικές μελέτες δείχνει μικρό όφελος της ταμοξιφαίνης, σε σύγκριση με τον συνδυασμό ογκεκτομής και ακτινοθεραπείας, στη τοπική υποτροπή με μια μείωση από 14,1% σε 9,7% [65].

Ο αναστολέας της αρωματάσης αναστραζόλη, σε σύγκριση με την ταμοξιφένη, φαίνεται να βελτιώνει το ελεύθερο νόσου διάστημα, όπως προκύπτει από έρευνες. Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί όφελος στην επιβίωση, η αναστραζόλη αποτελεί εναλλακτική επιλογή στην ορμονοθεραπεία, ιδιαίτερα σε νεώτερες μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (< 60 ετών) με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς [27].

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στις NSABP B-24 και UK/ANZ κλινικές δοκιμές επιλέχθηκαν τυχαιοποιημένα, άνευ γνώσεως του επιπέδου των ορμονικών τους υποδοχέων. Οι Allred et al. [1] διερεύνησαν μία υποομάδα 732 γυναικών της B-24 μελέτης σε επίπεδο οιστρογονικών υποδοχέων και διαπίστωσαν πως η επίδραση της ταμοξιφένης καταγράφηκε περιορισμένη σε ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Πιο συγκεκριμένα, η εν λόγω ομάδα ασθενών κατέγραψε μειωμένο κατά 42% κίνδυνο εκδήλωσης νέου επεισοδίου του μαστού, 47% κίνδυνο εκδήλωσης διηθητικού καρκίνου του μαστού και 32% κίνδυνο εκδήλωσης ομόπλευρου καρκίνου του μαστού.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα ευρήματα των NSABP B-35 και IBIS-II (International Breast Cancer Intervention Studies) κλινικών δοκιμών, στο πλαίσιο των οποίων διερευνήθηκε η επίδραση της αναστροζόλης και της ταμοξιφένης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς για DCIS, οι οποίες και υπεβλήθησαν σε τοπική εκτομή [25][44]. Οι εν λόγω τυχαιοποιημένες, διπλατυφλές μελέτες περιελάμβαναν την υποβολή 3.104 γυναικών στην B-35 και 71% σε σύνολο 2.980 γυναικών στην IBIS-II κλινική δοκιμή, αντίστοιχα, σε ακτινοβολίες. Τα αποτελέσματα της B-35 δοκιμής έδειξαν πως ο 10ετής κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου του μαστού ήταν 6,9% για την αναστροζόλη (σχετικός κίνδυνος 0,73) και 10,9% για την ταμοξιφένη [44]. Από την άλλη πλευρά, τα αντίστοιχα αποτελέσματα της IBIS-II δοκιμής, έπειτα από 7,2 έτη παρακολούθησης των συμμετεχόντων, κατέγραψαν μειωμένη συχνότητα εκδήλωσης καρκίνου του μαστού και για τα δύο σκευάσματα (5%), μην διαχωρίζοντας την φαρμακευτική ανωτερότητα της αναστροζόλης [25]. Καταγράφηκαν παρόμοιες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις για αναστροζόλη και ταμοξιφένη, ενώ παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις σε επίπεδο φαρμακευτικών παρενεργειών αναλόγως του θεραπευτικού πρωτοκόλλου που χρησιμοποιήθηκε (Πίνακας 3).

NSABP B-35 [†]				
	Anastrozole	Tamoxifen	OR ^c (95%CI ^d)	P value
	N=1539	N=1538		
Endometrial cancer	8 (0.5%)	17 (1.1%)	0.47 (0.18–1.15)	NS ^e
Osteoporotic fractures	69 (4.4%)	50 (3.3%)	1.38 (0.95–2.03)	NS
Arthralgia ^a	504 (33%)	358 (23%)	–	–
Thromboembolic events ^a	12 (0.8%)	41 (2.7%)	–	–
IBIS-II				
	Anastrozole	Tamoxifen	OR (95% CI)	P value
	N=1449	N=1489		
Endometrial cancer	1 (0.06%)	11 (0.7%)	0.09 (0.002–0.64)	0.0044
Osteoporotic fractures	129 (9%)	100 (7%)	1.36 (1.03–1.80)	0.027
Arthralgia	832 (57%)	729 (49%)	1.41 (1.21–1.63)	<0.0001
Hot flashes	818 (56%)	899 (60%)	0.85 (0.73–0.99)	0.031
Vaginal dryness	189 (13%)	159 (11%)	1.25 (1.00–1.58)	0.047
Vaginal discharge	30 (2%)	136 (9%)	0.21 (0.14–0.32)	<0.0001
Thromboembolic events	7 (< 1%)	24 (2%)	0.30 (0.11–0.71)	0.0028
Cardiovascular events	93 (6%)	84 (6%)	1.15 (0.84–1.57)	0.38
Cataracts	72 (5%)	61 (4%)	1.22 (0.85–1.77)	0.26

[†]p values were not included for NSABP B-35

^ainformation about adverse events available for 3070 patients (1535 in each treatment arm)

^aAbbreviation: NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

^bAbbreviation: IBIS, International Breast Cancer Intervention Studies

^cAbbreviation: OR, odds ratio for women in the anastrozole group compared with those in the tamoxifen group

^dAbbreviation: CI, confidence interval

^eAbbreviation: NS, non-significant

Adapted with data from Margolese et al and Forbes et al (34, 35).

Note to Editor: This table was created by the authors using data from these 2 cited references. If permission to do so is required beyond this credit line, please notify the authors.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με την χορήγηση ενδοκρινικής θεραπευτικής αγωγής, στις NSABP B-35 και IBIS-II κλινικές δοκιμές [5]

Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης υποτροπής

Τα ευρήματα των προαναφερθεισών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών καταδεικνύουν την μείωση έως και 50% του κινδύνου εκδήλωσης υποτροπής, έπειτα από τοπική εκτομή σε ασθενείς με DCIS και προσθήκη πρόσθετων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Καθώς όμως ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπής διαφοροποιείται από ασθενή σε ασθενή, καθίσταται σαφές πως δεν δύνανται όλοι οι ασθενείς με DCIS να επωφεληθούν στον ίδιο βαθμό από τα οφέλη μίας συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης. Εάν και επί της ουσίας δεν έχει καταστεί εφικτός ο εντοπισμός μίας συγκεκριμένης υποομάδας ασθενών χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι δεν ωφελούνται από την υποβολή σε πρόσθετη RT, από τις υπάρχουσες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, υπάρχει διαρκές ενδιαφέρον προς την κατεύθυνση εύρεσης της συγκεκριμένης υποομάδας μέσω πρόσθετων κλινικών δοκιμών. Στον αντίποδα, ανάλογο ενδιαφέρον υπάρχει και για τον εντοπισμό ασθενών που τελούν σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης διηθητικής υποτροπής, με απώτερο στόχο την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης (Πίνακας 4).

	Risk factors
Age	<40 y (HR = 3.2 (vs ≥ 61 y)) Siverstein (43) ≤ 40 (HR = 1.89, 95% CI 1.12–3.19) Bijker et al. (27) <45 y (HR = 2.14, 95% CI 1.40–3.26) Wapnir et al. (1)
NG: nuclear grade	NG 3>NG 1 or 2 (HR = 2.2 (vs NG 1)) Siverstein (43) (HR = 1.76, 95% CI 1.23–2.52) Warren et al. (37), (HR = 2.0, 95% CI 1.3–3.1) Li et al. (38)
Comedo necrosis	Presence of comedo necrosis (HR = 1.4, 95% CI 1.1–1.7) (Li et al. (38); Fisher et al. (39))
Tumor size	≥ 2 cm (HR = 1.54, 95% CI 0.98–2.44) Warren et al. (37) ≥ 4.1 cm (HR = 3.3 (vs ≤ 1.5 cm)) Siverstein (43)
Margin width	<1 mm (HR = 2.54, 95% CI 1.25–5.18) Silverstein et al. (40) ≤ 1 mm (HR = 1.84, 95% CI 1.32–2.56) Bijker et al. (27)
HER 2 status	HER2 posite (HR: not shown) (Kepple et al. (41), Bames et al. (42))

Πίνακας 4 Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης περιπλευρικής υποτροπής καρκίνου του μαστού, έπειτα από BCS για DCIS (Συντομογραφίες: DCIS-ductal carcinoma in situ, BCS: breast conserving surgery) [37]

Κλινικοί παράγοντες

Το DCIS που εκδηλώνεται με συμπτώματα εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά υποτροπής. Ο κίνδυνος υποτροπής ελαττώνεται με την ηλικία και οι νέες ασθενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο η υποτροπή να αφορά διηθητική νόσο [15]. Επίσης, η υποτροπή φαίνεται να σχετίζεται με το οικογενειακό ιστορικό [10].

Ηλικία

Η νεαρή ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπών σε DCIS ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε BCS, τόσο σε επίπεδο αναδρομικών μελετών [68][70] όσο και τυχαιοποιημένων μελετών όπου οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε RT [16][18][19][76][78]. Οι Cronin et al. [15] διερεύνησαν τον συσχετισμό ανάμεσα στην ηλικία και την πιθανότητα εκδήλωσης υποτροπών σε μια μεγάλη ομάδα 3.000 ασθενών με DCIS, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε BCS. Οι συγγραφείς παρατήρησαν πως όσο αυξανόταν η ηλικία, τόσο μειώνονταν ο ρυθμός εκδήλωσης υποτροπών. Πιο συγκεκριμένα, ο 10ετής κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπών σε γυναίκες ηλικίας < 40 ετών ήταν 27,3%, εν αντιθέσει με μόλις 7,5% για γυναίκες ηλικίας ≥80 ετών. Τα ευρήματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, έπειτα από την προσαρμογή οκτώ διαφορετικών κλινικοπαθολογικών και θεραπευτικών μεταβλητών, έδειξαν πως όσο αυξάνονταν η ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων τόσο μειώνονταν ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπών [σχετικός κίνδυνος 0,82 για ηλικίες 40-49 ετών, σχετικός κίνδυνος 0,46 για ηλικίες 50-59 ετών, σχετικός κίνδυνος 0,50 για ηλικίες 60-69 ετών, σχετικός κίνδυνος 0,56 για ηλικίες 70-79 ετών και σχετικός κίνδυνος 0,21 για ηλικίες ≥80 ετών). Ένα πρόσθετο εύρημα αναφορικά με γυναίκες ηλικίας < 40 ετών ήταν πως ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης διηθητικών υποτροπών ήταν ιδιαίτερος αυξημένος. Πιο συγκεκριμένα, ο 10ετής κίνδυνος εκδήλωσης διηθητικών υποτροπών ήταν 15,8% για γυναίκες ≥40 ετών, έναντι μόλις 6,5% για γυναίκες < 40 ετών. Επομένως, η παράμετρος της ηλικίας θα πρέπει να αποτελέσει μέρος της συζήτησης με τον κλινικό ιατρό, πριν την τελική απόφαση εφαρμογής μίας συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης.

Εύρος ορίων

Η συγκεκριμένη παράμετρος αποτελεί τον μοναδικό δυνητικά τροποποιήσιμο παράγοντα εκ των διαφόρων παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης υποτροπών σε DCIS ασθενείς. Τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες όπου οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε RT έδειξαν πως η εύρεση θετικών ορίων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπών σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε BCS [18][19][76][78]. Οι [69] πρόσφατα αξιολόγησαν τον συσχετισμό ανάμεσα στο εύρος ορίων και την εκδήλωση υποτροπών σε περίπου 3.000 DCIS ασθενείς, έπειτα από 30 χρόνια παρακολούθησής τους και έχοντας υποβληθεί σε BCS. Το γενικό συμπέρασμα ήταν πως όσο αυξάνεται το εύρος ορίων, τόσο μειώνεται ο κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπών. Ο 10ετής κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπών καταγράφηκε 31% σε περιπτώσεις γυναικών με θετικά όρια, έναντι μόλις 13% για γυναίκες με όρια >10 mm (σχετικός κίνδυνος 0,44).

Παθολογοανατομικοί παράγοντες

- Το μέγεθος του DCIS >1,5-2 cm σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής
- Η παρουσία νόσου στα όρια εκτομής αυξάνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής, γι' αυτό συνιστώνται όρια εκτομής 2 mm
- Ο βαθμός διαφοροποίησης (grade) επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου, αλλά η εκτίμησή του με αναπαραγωγιμότητα είναι δύσκολη και επιπλέον υπάρχουν διάφορα συστήματα ταξινόμησης της διαφοροποίησης. Η ιστολογική υποκατηγορία του συμπαγούς (solid) DCIS φαίνεται να εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Η παρουσία νέκρωσης φαγεσωρικού τύπου (comedo) είναι χαρακτηριστικό που συχνά σχετίζεται με DCIS υψηλού grade και σε παλαιότερες έρευνες φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής
- Η πολυεστιακότητα (5 mm απόσταση μεταξύ δύο εστιών) σχετίζεται με την τοπική υποτροπή, αλλά πιθανώς ο κίνδυνος φαίνεται να αντισταθμίζεται μερικώς με τη χρήση ακτινοθεραπείας, εάν βεβαίως είναι δυνατή η διατήρηση του μαστού σε τέτοιες περιπτώσεις [10].

Προγνωστικοί παράγοντες

Κανένα προγνωστικό σύστημα ταξινόμησης που να προβλέπει με ακρίβεια τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής και εξέλιξης σε διηθητική νόσο δεν έχει επιτευχθεί. Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί για προγνωστικούς παράγοντες και συνδυασμούς αυτών, ώστε να αποσαφηνιστεί ο κίνδυνος εξέλιξης του DCIS και τελικά η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση.

Οι μοριακοί δείκτες περιλαμβάνουν τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), τους προγεστερινικούς υποδοχείς (PR), το HER2 και δείκτες πολλαπλασιασμού (Ki-67). Αρνητικοί ορμονικοί υποδοχείς, HER2 θετικό DCIS και υψηλός δείκτης Ki-67 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής [10].

Ο προγνωστικός δείκτης *Van Nuys-VNPI* περιλαμβάνει το μέγεθος της βλάβης, το εύρος ορίων, το grade και την ηλικία και γίνεται ταξινόμηση των ασθενών σε 3 ομάδες. Κάθε παράγοντας βαθμολογείται από 1 έως 3, με το 3 να παριστά τη χειρότερη πρόγνωση. Με βαθμολογία 4-6 συνιστάται μόνο εκτομή, με βαθμολογία 7-9 εκτομή και ακτινοθεραπεία και με βαθμολογία 10-12 μαστεκτομή. Ο δείκτης *Van Nuys* όμως δεν είναι ευρέως αποδεκτός και αρκετές μελέτες δεν αποδέχονται την κλινική του χρησιμότητα [49].

Έχουν επίσης δημιουργηθεί νομογράμματα για την πρόβλεψη του κινδύνου υποτροπής, όμως το νομόγραμμα του Memorial Sloan Kettering Cancer Center, το οποίο συμπεριλαμβάνει αρκετούς παράγοντες (ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, αρχική διάγνωση-κλινική, ακτινογραφική-ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, grade, παρουσία νέκρωσης, όρια, αριθμός επεμβάσεων) για τον υπολογισμό των υποτροπών στην πενταετία και δεκαετία. Μειονεκτεί όμως στο γεγονός ότι δεν περιλαμβάνει μοριακούς δείκτες [55].

Το *Oncotype DX DCIS* δημιουργήθηκε το 2013 και προέρχεται από την αντίστοιχη εξέταση για τη διηθητική νόσο. Είναι εξέταση 12 γονιδίων και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του κινδύνου τοπικής υποτροπής και διηθητικής νόσου. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες, σε μια κλίμακα από 0 έως 100: χαμηλού κινδύνου (< 39), ενδιάμεσου κινδύνου (39-54) και υψηλού κινδύνου (>55).

Και αυτή όμως η εξέταση έχει περιορισμούς, όπως το κόστος, λογιστικούς περιορισμούς και ίσως περιορισμένη εφαρμογή σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου [49].

Πρόβλεψη κινδύνου εκδήλωσης υποτροπής

Οι Solin et al. [61] ανέπτυξαν το Oncotype DX DCIS score, το οποίο αποτελεί μία ανάλυση 12 γονιδίων που ποσοτικοποιεί τον κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπών, καθώς επίσης και διηθητικών υποτροπών σε DCIS ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε BCS. Αφορμή αποτέλεσε η ECOG E5194 μελέτη που συμμετείχαν 327 ασθενείς και στην οποία ο 10ετής κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπών ήταν 10,6% για ομάδες μειωμένου κινδύνου, 26,7% για ενδιάμεσου κινδύνου και 25,9% για υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα.

Follow up παρακολούθησης μετά την θεραπεία

Οι πρώτες τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες DCIS που πραγματοποιήθηκαν τα τέλη της δεκαετίας του '80 διερεύνησαν την επίδραση της RT σε ασθενείς με DCIS [16][18][76][78]. Οι εν λόγω μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως έπειτα από 13-20 έτη παρακολούθησης των συγκεκριμένων ασθενών, ο κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπής σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε BCS κυμαίνονταν μεταξύ 26-36%, έναντι 9-23% σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε BCS και πρόσθετη RT. Τα τέλη της δεκαετίας του '90, στο πλαίσιο διεξαγωγής δύο προοπτικών μελετών μονής κατεύθυνσης, επελέγησαν περιπτώσεις γυναικών χαμηλού κινδύνου εκδήλωσης DCIS, οι οποίες έφεραν μειωμένο 10ετή κίνδυνο εκδήλωσης υποτροπής που κυμαίνονταν μεταξύ 12,5-15,6% [62][81]. Πρόσφατη μελέτη των McCormick et al. (2015) αναφέρει πως σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου εκδήλωσης DCIS, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε BCS και το 62% εξ' αυτών είχε λάβει ταμοξιφένη, ο 7ετής κίνδυνος εκδήλωσης υποτροπών ήταν της τάξεως του 6,7%. Επομένως, φαίνεται πως η εκδήλωση υποτροπών έπειτα από εκτομή σε ασθενείς με DCIS ακολουθεί πτωτική συχνότητα με το πέρασμα των ετών.

Προτεινόμενοι επεμβατικοί χειρισμοί σε ασθενείς με DCIS

Η διενέργεια προοπτικών μελετών ενεργούς παρακολούθησης DCIS ασθενών, κατηγοριοποιημένων ως χαμηλού κινδύνου, χρήζει περαιτέρω εντατικοποίησης στον χώρο της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η LORD (low risk DCIS) μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ευρώπη το 2016 περιελάμβανε τον τυχαιοποιημένο διαχωρισμό γυναικών με DCIS χαμηλού κινδύνου σε δύο ομάδες [20]. Η πρώτη ομάδα θα παρακολουθηθεί αποκλειστικά με ενεργό παρακολούθηση και η δεύτερη ομάδα θα υποβληθεί σε προβλεπόμενη θεραπευτική παρέμβαση. Εν συνεχεία, όλες οι συμμετέχουσες γυναίκες ανεξαρτήτως ομάδας θα παρακολουθηθούν για διάστημα 10 ετών, με απώτερο στόχο την καταγραφή του κινδύνου εκδήλωσης διηθητικού καρκίνου του μαστού. Παρόμοιες μελέτες περιλαμβάνουν την LORIS δοκιμή στο Ηνωμένο Βασίλειο [26], την COMET δοκιμή στις ΗΠΑ και την LARRIKIN δοκιμή στην Αυστραλία (Πίνακας 5).

Θα πρέπει επίσης να ενθυμούμαστε πως περιπτώσεις κατηγοριοποιημένων ασθενών ως χαμηλού κινδύνου, με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς για εκδήλωση διηθητικού καρκίνου του μαστού, δεν είναι ανησυχητικές καθώς η ανάπτυξη της καρκινικής εστίας εκτιμάται σε μερικά mm ετησίως. Επομένως, η όποια καθυστέρηση στον εντοπισμό της καρκινικής εστίας δεν επηρεάζει την πολύ καλή πρόγνωση του συγκεκριμένου καρκινικού τύπου [64].

Trial name	LORD	LORIS	COMET	LARRIKIN
Clarification acronym/trial name	Low risk DCIS	Low risk DCIS	Comparison of operative versus medical endocrine therapy for low risk DCIS	The Australian slang word 'larrikin' is associated with the Australian identity: a bloke who refuses to stand on ceremony.
Trial status	Recruitment will start in 2016	Recruiting from July 2014	Not yet recruiting	Funding request submitted
Setting and locations	Mainland Europe (n > 30)	United Kingdom (n > 20)	United States (n = 100)	Australia and New Zealand (n ≥ 12)
Inclusion criteria	Women ≥ 45 years with asymptomatic, pure low-grade DCIS based on representative vacuum-assisted biopsies (at least 6) of unilateral, calcifications only of any size detected by population-based or opportunistic screening mammography.	Women ≥ 46 years with asymptomatic pure, non-high grade DCIS (e.g. low grade DCIS and intermediate grade DCIS with low grade features) based on vacuum assisted core biopsies of screen-detected or incidental calcifications only of any size (uni-/bilateral).	Women ≥ 40 years with pure, non-mass forming low-risk DCIS, e.g. ER + and/or PR + and HER-2 receptor-negative grade I or II DCIS based on a core biopsy without evidence of other breast disease on physical examination and breast imaging within 6 months of registration.	Women ≥ 55 years with pure, asymptomatic and low risk DCIS (low and intermediate grade) based on either a core biopsy and/or vacuum-assisted biopsy or open diagnostic surgical biopsy of screen detected or incidental calcifications (uni/bilateral but unifocal) ≤ 20 mm.
Exclusion criteria	No prior history of DCIS or invasive breast cancer, a BRCA 1/2 gene mutation present in family, no bilateral DCIS, synchronous contralateral invasive breast cancer, lobular carcinoma in situ, Paget's disease, or invasive breast disease on cytology/histology	No prior history or current diagnosis of invasive breast cancer or ipsilateral DCIS and no high risk group for developing breast cancer	Not known.	No previous or current diagnosis of invasive cancer, previous ipsilateral DCIS, Paget's disease or LCIS, pregnancy/lactation or a known BRCA1/2 mutation
Central review	No central review of pathology.	Real time central review of histological slides by expert DCIS pathologists.	Not known.	No central review planned.
Interventions	Randomisation between standard treatment according to local policy (wide local excision with/without radiotherapy, mastectomy and possibly hormonal therapy by Tamoxifen) and active surveillance. Both study arms will be monitored with annual digital mammography for 10 years.	Randomisation between standard surgical and adjuvant treatment according to local policy and active surveillance, with specific notification that patients in the latter group should not receive anti-oestrogen treatment. Both study arms will be monitored with annual mammography for 10 years. Anti-oestrogen treatment is not allowed in the active surveillance arm.	Randomisation between standard treatment including surgery and radiation and active surveillance. Patients in both groups are free to decide whether to choose endocrine therapy. Both study arms will be carefully monitored with mammograms and physical exams every 6 months for 5 years.	Randomisation between standard treatment according to physician and patient choice (surgery with/without radiotherapy) and active surveillance. Patients in both groups are free to decide whether to opt for endocrine therapy for 5 years. Both groups will be monitored with annual mammography for at least 10 years and regular clinical examinations or at patient's request for 5 years then annually.
Randomisation	Allocation ratio 1:1	Allocation ratio 1:1	Allocation ratio 1:1	Allocation ratio 1:1
Primary end-points	Safety will be measured by ipsilateral invasive breast cancer-free percentage at 5 and 10 years.	Safety will be measured by ipsilateral invasive breast cancer-free survival time at 5 and 10 years.	Safety will be measured by assessing the invasive cancer rate in the affected breast at 2 and 5 years.	Safety will be measured by ipsilateral breast cancer free survival at 5 and 10 years.
Secondary end-points	- Rate of invasive disease or DCIS grade 2/3 at final pathology specimen - Time to ipsilateral grade II or III DCIS and time to contralateral DCIS - Cumulative incidence of contralateral invasive breast cancer - Ipsilateral mastectomy rate - Biopsy rate during follow-up - Time to failure of active surveillance strategy - Distant metastases free interval - Overall survival - Central collection of imaging data and biosamples for translational research purposes - Patient reported outcomes - Cost-effectiveness	- Time to development of ipsilateral, contralateral and any invasive breast cancer - Overall survival - Time to mastectomy or surgery - Quality of Life - Quality-adjusted life years - Translational exploratory assessment of predictive biomarkers - Patient reported outcomes - Cost-effectiveness	- Mastectomy and breast conservation rate - Contralateral invasive cancer rate - Overall and disease specific survival - Breast MRI rate - Breast biopsy rate - Radiation rate - Chemotherapy rate - Psychosocial outcomes - Decision quality - Financial burden/employment	- Rate of invasive disease and higher grade DCIS in final pathology specimen - Time to development of ipsilateral and any invasive breast cancer - Ipsilateral mastectomy rate at 5 years - Biopsy rate during follow-up - Overall survival - Time to failure of active surveillance strategy - Quality of Life - Cost Effectiveness
Sample size needed	1240 patients	932 patients	1189 patients	550 patients

Πίνακας 5 Σύγκριση προτεινόμενων προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών, φάσης III με σκοπό την αξιολόγηση μη έντονων θεραπευτικών προσεγγίσεων σε DCIS ασθενείς, κατηγοριοποιημένων ως χαμηλού κινδύνου (Συντομογραφίες: DCIS-ductal carcinoma in situ) [32]

Ενημέρωση ασθενών αναφορικά με τους κινδύνους εκδήλωσης DCIS

Ο βελτιωμένος τρόπος επικοινωνίας μεταξύ κλινικού ιατρού και ασθενούς, σε επίπεδο διάγνωσης και πρόγνωσης της νόσου, συνεπάγεται καλύτερη διαχείριση DCIS κλινικών περιστατικών. Ο DCIS καρκινικός τύπος χαρακτηρίζεται από αυξημένη αβεβαιότητα αναφορικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της οριστικής διάγνωσης, οι οποίες περιλαμβάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης διηθητικού καρκίνου του μαστού, καθώς επίσης του βαθμού θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Ως εκ τούτου, καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη η λήψη μίας απόφασης, με αποκλειστικό γνώμονα τις διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Από την πλευρά της ασθενούς, είναι επίσης δύσκολο στο να γίνει αντιληπτό πως το DCIS αποτελεί πρόδρομη κατάσταση καρκίνου του μαστού και όχι διηθητική καρκινική κατάσταση. Εξίσου όμως δύσκολο είναι να γίνει αντιληπτό πως σε ορισμένες περιπτώσεις είναι επιβεβλημένη η χορήγηση εντατικοποιημένης θεραπευτικής παρέμβασης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνυπολογίζεται στην τελική απόφαση η ποιότητα ζωής της ασθενούς, σε συνδυασμό με τα εκάστοτε επίπεδα θνητότητας και θνησιμότητας. Απαραίτητο στοιχείο αποτελεί η διαρκής εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και η διαμόρφωση ενός μοντέλου πρόβλεψης κινδύνου, με το τελευταίο να έχει ήδη εφαρμοσθεί με επιτυχία για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη [6][73].

Επιβίωση

Ο θάνατος από καρκίνο μαστού μετά από διάγνωση DCIS είναι σπάνιος: 1,1% στη δεκαετία και 3,3% στην εικοσαετία. Νέες γυναίκες με διάγνωση DCIS πριν από την ηλικία των 35, καθώς και ασθενείς της μαύρης φυλής έχουν χειρότερη πρόγνωση [45].

Οιστρογονικοί υποδοχείς (ER) αρνητικοί, το υψηλό grade, η παρουσία νέκρωσης φαγεσωρικού τύπου και το μεγάλο μέγεθος της βλάβης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο μαστού [45]. Η χειρουργική εκτομή σχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης για το DCIS ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου, αλλά όχι για τη νόσο χαμηλού κινδύνου [56]. Η μαστεκτομή έναντι της διατήρησης του μαστού δεν έχει σημαντική διαφορά στην επιβίωση. Η ακτινοθεραπεία, παρά την ελάττωση της τοπικής υποτροπής, δεν φαίνεται να προσφέρει όφελος στην επιβίωση, τουλάχιστον στη διάρκεια παρακολούθησης (follow-up) που διαθέτουν οι περισσότερες μελέτες. Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι η πρόληψη της διηθητικής νόσου μετά την αντιμετώπιση του DCIS έχει σημασία, καθώς η μειονότητα των ασθενών που εκδηλώσει διηθητικό καρκίνωμα έχει σχετικώς πτωχή επιβίωση [10].

Συμπέρασμα

Η πρόγνωση του DCIS είναι πολύ καλή, αλλά λόγω της βιολογικής ετερογένειας της νόσου και των πολλών παραγόντων που εμπλέκονται στην εξέλιξή της, υπάρχει διχογνωμία ως προς την αντιμετώπισή της. Αρκετές έρευνες βρίσκονται σε εξέλιξη για την εκτίμηση αυτών των παραγόντων και τη μεγάλη δυνητική επίπτωσή τους στις επιλογές της θεραπείας (π.χ. έχει θέση η επιλογή μόνο της ενεργού παρακολούθησης της νόσου και τότε, δεδομένου ότι το ήμισυ των διαγνωσμένων DCIS παραμένει αδρανές στη διάρκεια ζωής της ασθενούς).

Επειδή τα δεδομένα πρόβλεψης της διηθητικής νόσου είναι προς το παρόν περιορισμένα, η έγκαιρη διάγνωση με τη μαστογραφία στα πλαίσια του προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) είναι σημαντική. Επίσης, είναι επιβεβλημένος ο σχεδιασμός και η διεξαγωγή μεγάλων τυχαιοποιημένων ερευνών για την εκτενέστερη εκτίμηση των προγνωστικών παραγόντων του DCIS.

Ειδικό Μέρος

Σκοπός εργασίας

Ο βασικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εξέταση της επίδρασης δημογραφικών και κλινικών παραγόντων στην έκβαση ομάδας ασθενών με DCIS, καθώς και η θεραπεία που ακολουθήθηκε.

Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί παράδειγμα αναδρομικής δευτερογενούς έρευνας. Η εξέταση σχέσεων έκθεσης και έκβασης, όπου τόσο η έκθεση, όσο και η έκβαση έχουν πραγματοποιηθεί κατά το παρελθόν, αποτελούν το βασικό κριτήριο διαχωρισμού αναδρομικών μελετών [53]. Επιπρόσθετα, η εν λόγω μελέτη χαρακτηρίζεται και ως δευτερογενής, καθώς η συλλογή των δεδομένων προορίζεται για λοιπούς σκοπούς από τον βασικό σκοπό που έχει τεθεί σε επίπεδο μεθοδολογίας της μελέτης [11]. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης αποτελούσαν ιατρικά δεδομένα ασθενών με DCIS, τα οποία καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση επεξεργασίας και αναλύθηκαν για τους σκοπούς της έρευνας.

Δείγμα & μετρήσεις συμμετεχόντων

Το δείγμα των συμμετεχόντων αποτελούνταν από 68 ασθενείς με DCIS. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν από τους φακέλους των ασθενών ήταν η ηλικιακή ομάδα (30-40 / 41-50 / 51-60 / άνω των 60 ετών), η χειρουργική θεραπευτική αντιμετώπιση (ευρεία εκτομή / ογκεκτομή / μαστεκτομή), το tumor grade (I / II / III), η έκφραση του ER υποδοχέα (αρνητική / θετική), του PR (αρνητική / θετική), του c-erbB2 (αρνητικό / θετικό), του ki67 (χαμηλό / υψηλό), του p53 (αρνητικό / ήπια έκφραση / υπερέκφραση), η πραγματοποίηση ακτινοθεραπείας (ναι / όχι) και το follow-up (απουσία νόσου / αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο / τοπική υποτροπή / διηθητική υποτροπή). Το σύνολο των συμμετεχόντων είχε χειρουργηθεί 10 έτη προ της συμπερίληψης στην έρευνα.

Ανάλυση αποτελεσμάτων

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας έρευνας πραγματοποιήθηκε μέσω της χρήσης του στατιστικού προγράμματος SPSS για Windows (έκδοση 22^η). Αρχικώς, πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική για τον υπολογισμό της κατανομής των κοινωνικοδημογραφικών μεταβλητών εντός του εξεταζόμενου δείγματος. Καθώς το σύνολο των μεταβλητών ήταν κατηγορικές, οι σχετικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω απόλυτων τιμών και ποσοστών επί τοις εκατό. Εν συνεχεία, ακολούθησε η επαγωγική στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας, η οποία και πραγματοποιήθηκε με την χρήση του Chi-square (χ^2) ελέγχου, καθώς το σύνολο των μεταβλητών των εξεταζόμενων σχέσεων ήταν κατηγορικές. Ο δείκτης σημαντικότητας τέθηκε στο 0.05 για το σύνολο των αναλύσεων που υλοποιήθηκαν.

Αποτελέσματα

Αρχικά διερευνήθηκε η παράμετρος της ηλικίας των συμμετεχόντων ασθενών, η οποία και παρουσιάζεται στον πίνακα 6. Όπως καταδεικνύεται από τον εν λόγω πίνακα, το 38,2% των ατόμων της μελέτης ανήκε στην ηλικιακή ομάδα των 51-60 ετών, ενώ μικρότερα ποσοστά καταγράφηκαν για τις ομάδες 41-50 ετών (29,4%), 60+ ετών (27,9%) και 30-40 ετών (4,4%), αντίστοιχα.

Πίνακας 6. Η ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων		
	Απόλυτη τιμή	Ποσοστό %
30-40	3	4,4
41-50	20	29,4
51-60	26	38,2
60+	19	27,9
Σύνολο	68	100,0

Ακολούθως μελετήθηκε το είδος της χειρουργικής επέμβασης στην οποία είχαν υποβληθεί στο παρελθόν οι συμμετέχοντες, η ανάλυση της οποίας παρουσιάζεται στον πίνακα 7. Ένα ιδιαίτερα υπολογίσιμο ποσοστό των

συμμετεχόντων είχε υποβληθεί σε μαστεκτομή (43,8%) ενώ σε ένα 32,8% των συμμετεχόντων είχε πραγματοποιηθεί ευρεία εκτομή και σε ένα 25,0% ογκεκτομή.

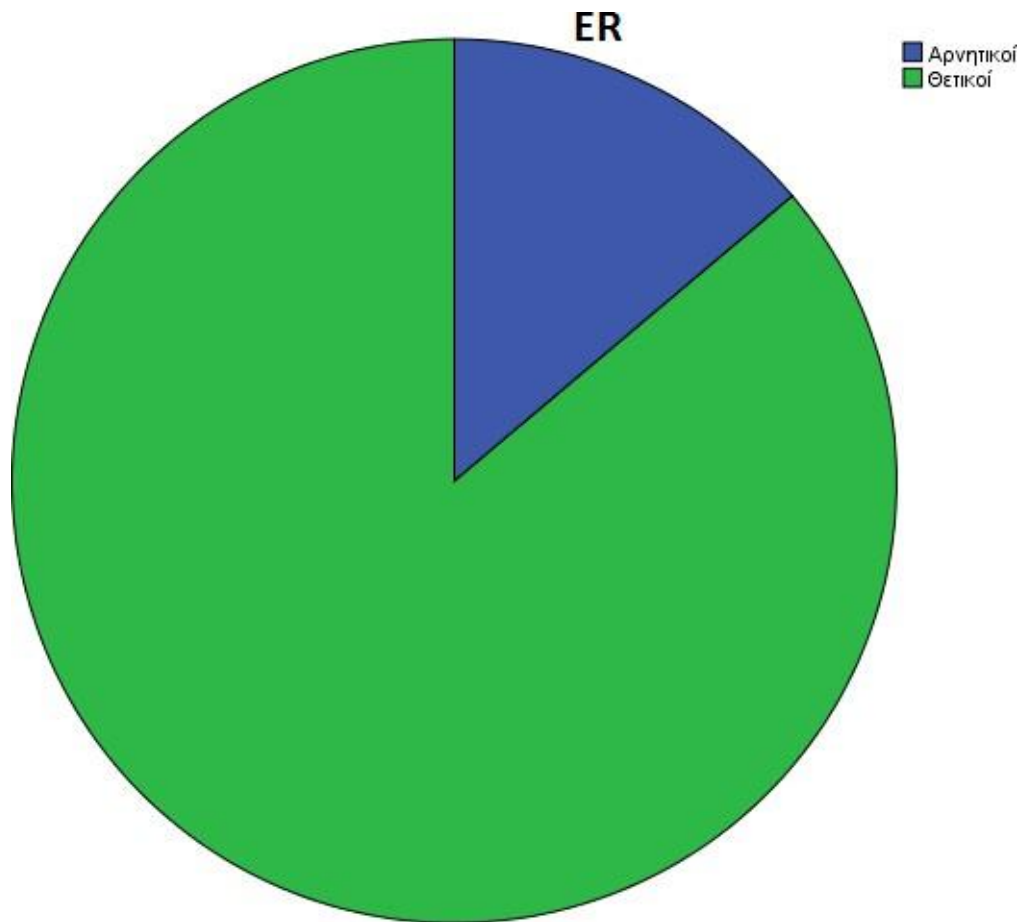
Πίνακας 7. Οι θεραπευτικές αντιμετώπισεις των συμμετεχόντων		
	Απόλυτη τιμή	Ποσοστό %
Ευρεία εκτομή	23	33,8
Ογκεκτομή	17	25,0
Μαστεκτομή	28	43,8
Σύνολο	68	100,0

Η διερεύνηση του tumor grade της καρκινικής εστίας έδειξε πως η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχε όγκο βαθμού II (56,3%), το 28,1% των συμμετεχόντων είχε όγκο βαθμού I και μόλις το 15,6% είχε όγκο βαθμού III (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Tumor grade		
	Απόλυτη τιμή	Ποσοστό %
I	18	28,1
II	36	56,3
III	10	15,6
Σύνολο	64	100,0

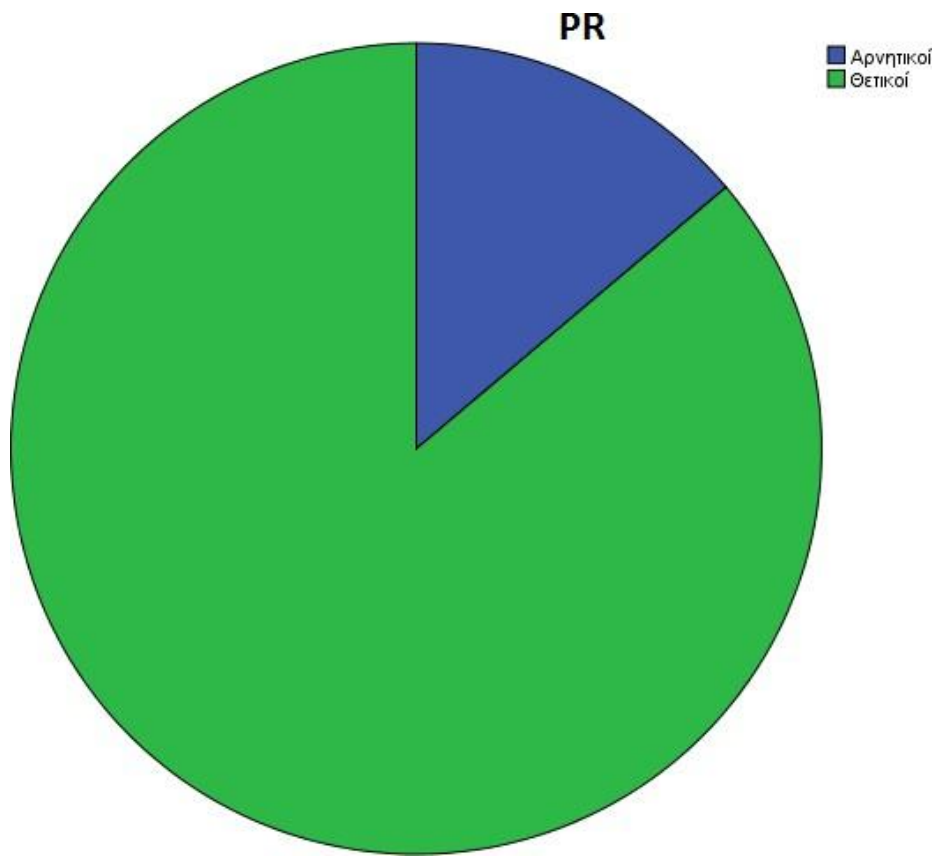
Αρχικά μελετήθηκε η απόκριση των συμμετεχόντων ασθενών στον ER υποδοχέα, με το 86,2% να καταγράφεται θετικό (N=56), έναντι μόλις 13,2% συμμετεχόντων ασθενών που καταγράφηκαν αρνητικοί (N=9) (Γράφημα 1).

Γράφημα 1. Οι συμμετέχοντες με θετικούς και αρνητικούς ER υποδοχείς



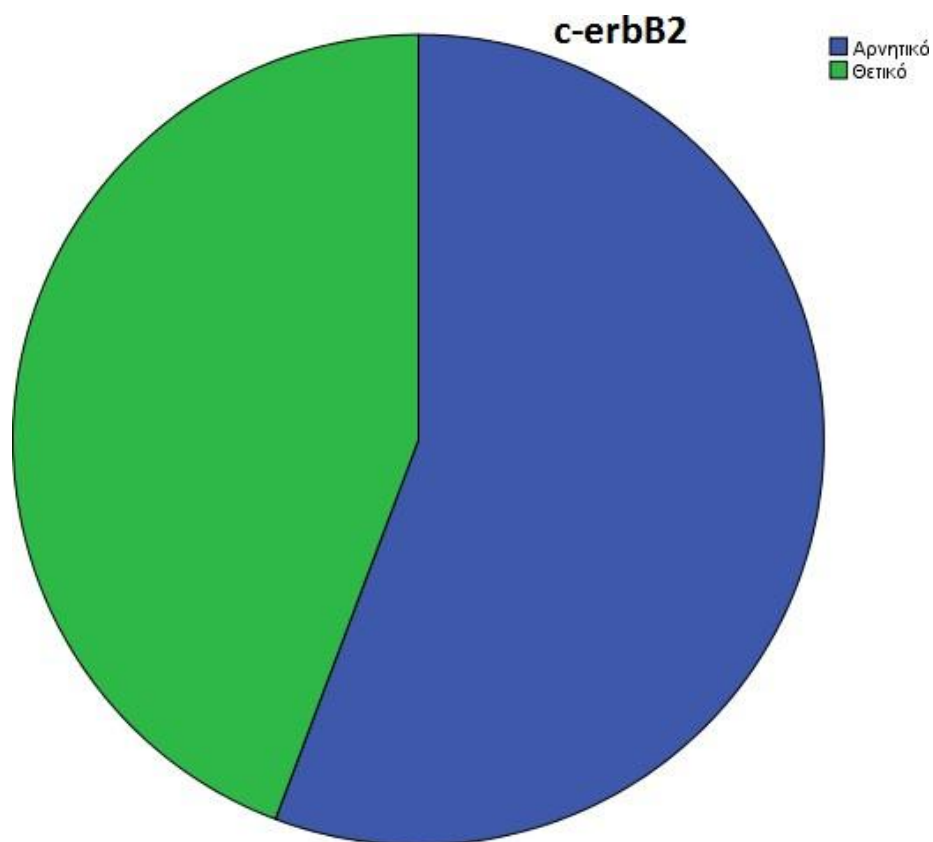
Ακολούθως μελετήθηκε ο PR υποδοχέας, με το 78,5% (N=51) να καταγράφονται θετικοί, έναντι 21,5% των συμμετεχόντων (N=14) που ήταν αρνητικοί στον συγκεκριμένο υποδοχέα (Γράφημα 2).

Γράφημα 2. Οι συμμετέχοντες με θετικούς και αρνητικούς PR υποδοχείς



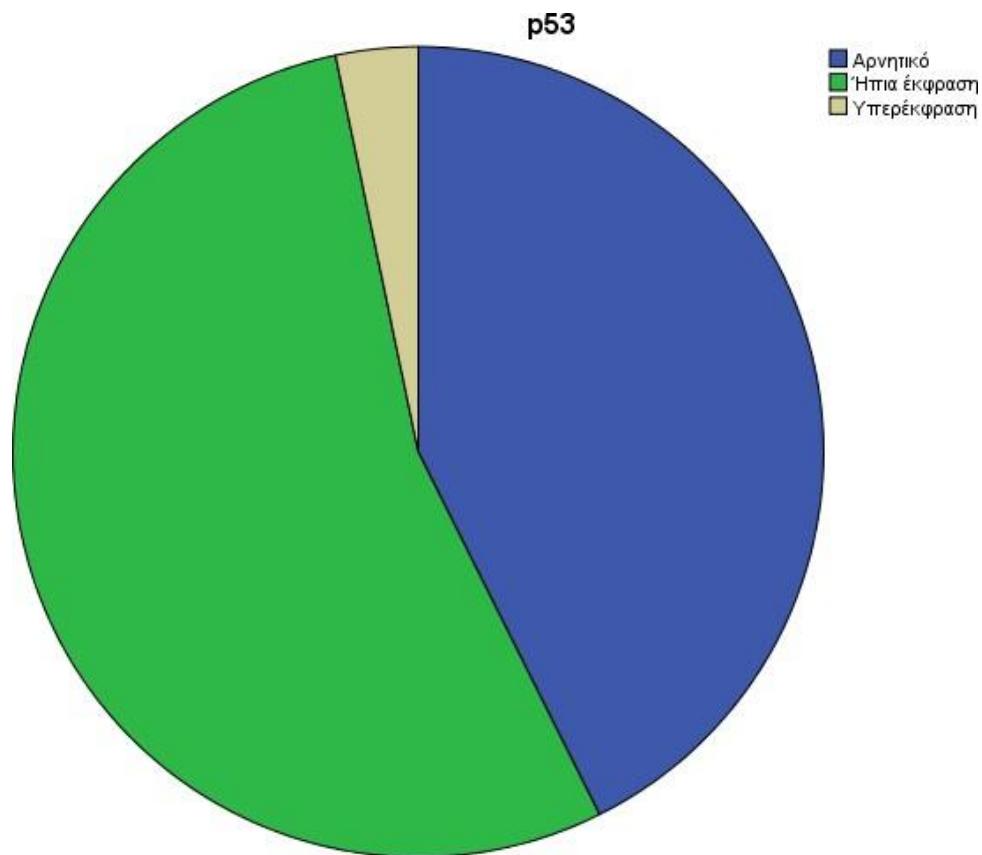
Μελετήθηκε επίσης η έκφραση του c-erbB2 ογκογονιδίου, οπότε το 55,7% των συμμετεχόντων καταγράφηκε αρνητικό (N=34) και το υπόλοιπο 44,3% θετικό (N=27) (Γράφημα 3).

Γράφημα 3. Οι διαφορές ως προς την έκφραση του c-erbB2 γονιδίου



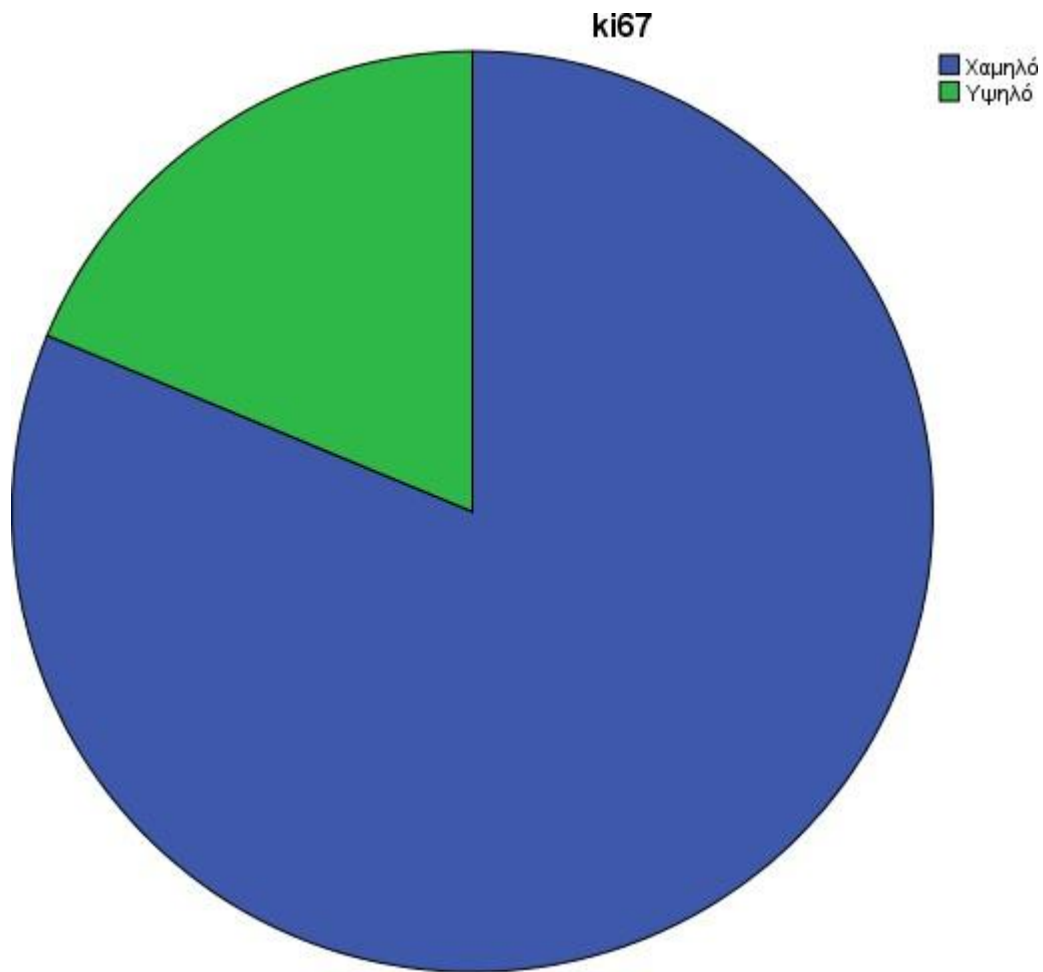
Καταγράφηκαν επίσης οι σχετικές διαφορές σε επίπεδο έκφρασης του p53 γονιδίου στο σύνολο των συμμετεχόντων ασθενών της παρούσας μελέτης (Γράφημα 4). Πιο συγκεκριμένα, το 42,6% ήταν αρνητικό (N=26), το 54,1% θετικό με ήπια έκφραση (N=33) και το 3,3% κατέγραψε γονιδιακή υπερέκφραση (N=2).

Γράφημα 4. Οι διαφορές στον βαθμό έκφρασης του p53 γονιδίου



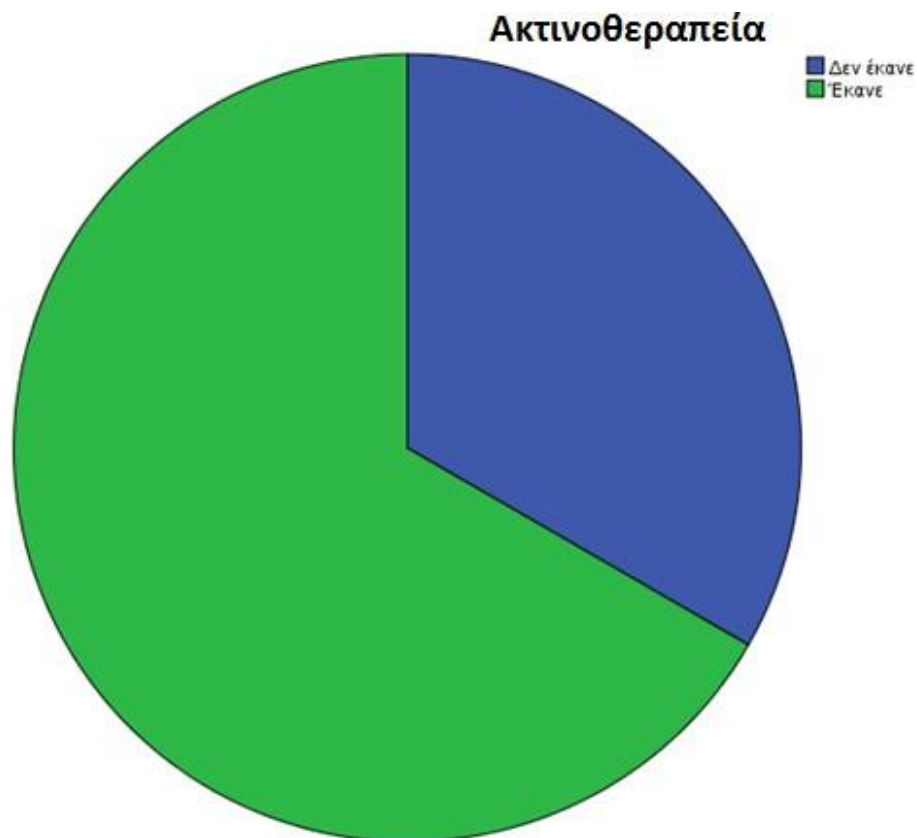
Αξιολογήθηκαν επίσης οι συμμετέχοντες με βάση το κριτήριο του δείκτη πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων, οπότε το 83,3% είχε υψηλό βαθμό πολλαπλασιασμού (N=52) και το 18,8% (N=12) είχε χαμηλό βαθμό πολλαπλασιασμού (Γράφημα 5).

Γράφημα 5. Ο βαθμός πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων



Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ασθενών (66,7% / N=42) δεν είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε ακτινοθεραπεία, έναντι του 33,3% (N=21) που είχε υποβληθεί στο εν λόγω είδος θεραπευτικής προσέγγισης (Γράφημα 6).

Γράφημα 6. Η πραγματοποίηση ή μη ακτινοθεραπείας



Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ασθενών της μελέτης καταγράφηκε άνευ νόσου στην φάση επαναξιολόγησης (86,4%). Η λεπτομερής κατηγοριοποίηση του συνόλου των συμμετεχόντων ασθενών παρατίθεται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9. Η κατάσταση της υγείας κατά την επαναξιολόγηση		
	Απόλυτη τιμή	Ποσοστό %
Άνευ νόσου	57	86,4
Τοπική υποτροπή	3	4,5
Εγκεφαλικό	4	6,1
Διηθητική υποτροπή	2	3,0
Σύνολο	66	100,0

Η επίδραση της ηλικίας στην έκβαση της υγείας των ασθενών της μελέτης παρουσιάζεται στον πίνακα 10 και δεν καταγράφηκε συσχετισμός μεταξύ των δύο παραμέτρων ($p=0.565$).

Πίνακας 10. Η επίδραση της ηλικίας στην έκβαση των συμμετεχόντων						
	<i>Έκβαση</i>				Σύνολο	p
	Άνευ νόσου	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή		
<i>Ηλικία</i> 30-40	3	0	0	0	3	0.565
41-50	18	1	0	0	19	
51-60	21	1	1	2	25	
60+	15	1	3	0	19	
Σύνολο	57	3	4	2	66	

Η επίδραση της χειρουργικής θεραπευτικής αντιμετώπισης στην έκβαση της νόσου παρουσιάζεται στον πίνακα 11 και δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση της έκβασης με βάση τον εκάστοτε τύπο χειρουργικής αντιμετώπισης ($p=0.157$).

Πίνακας 11. Η επίδραση της χειρουργικής αντιμετώπισης στην έκβαση των συμμετεχόντων						
	<i>Έκβαση</i>				Σύνολο	p
	Άνευ νόσου	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή		
Ευρεία εκτομή	19	1	1	0	21	0.157
Ογκεκτομή	10	1	2	2	15	
Μαστεκτομή	26	1	1	0	28	
Σύνολο	55	3	4	2	64	

Η επίδραση του tumor grade στην έκβαση της νόσου δεν κατέγραψε την οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση με βάση τον βαθμό του όγκου ($p=0.404$) (Πίνακας 12).

Πίνακας 12. Η επίδραση του tumor grade στην έκβαση της νόσου						
	<i>Tumor grade</i>				Σύνολο	p
	Άνευ νόσου	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή		
Βαθμός I	15	0	1	1	17	0.404
II	30	2	3	0	35	
III	8	1	0	1	10	
Σύνολο	53	3	4	2	62	

Η επίδραση του ER υποδοχέα στην έκβαση της νόσου παρουσιάζεται στον πίνακα 13, οπότε και καταγράφηκαν οριακά στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στην έκβαση της νόσου με βάση την διαφορετική έκφραση του ER. Για τον λόγο αυτό, η έκβαση επανακωδικοποιήθηκε σε δίτιμη κατηγορική μεταβλητή, διατηρώντας την άνευ νόσου κατάσταση ως κατηγορία αναφοράς και κωδικοποιώντας σε μία τιμή όλες τις αρνητικές εκβάσεις της υγείας των συμμετεχόντων. Ωστόσο, μέσω του ελέγχου αυτού δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις ($p=0.619$).

Πίνακας 13. Η επίδραση της έκφρασης του ER στην έκβαση της νόσου						
	<i>Έκβαση</i>				Σύνολο	p
	Άνευ νόσου	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή		
ER Αρνητικοί	7	0	0	2	9	0.044
Θετικοί	48	3	4	0	55	
Σύνολο	55	3	4	2	64	

Ο πίνακας 14 παρουσιάζει την ανάλυση της επίδρασης του PR υποδοχέα στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων της έρευνας. Όπως καταδεικνύεται και από τον πίνακα και σε αυτή την περίπτωση υπήρχαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις της έκφρασης ή μη έκφρασης του υποδοχέα. Ωστόσο, η χρήση της απουσίας νόσου ως κατηγορίας αναφοράς δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις με βάση τον PR υποδοχέα ($p=0.203$).

Πίνακας 14. Οι επιδράσεις της διαφορετικής έκφρασης του PR υποδοχέα στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων						
		Έκβαση				p
		Υγιής	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή	
PR	Αρνητικοί	10	0	2	2	0.027
	Θετικοί	45	3	2	0	
Σύνολο		55	3	4	2	

Σχετικά με την επίδραση της έκβασης της νόσου με βάση το c-erbB2 ογκογονίδιο, η σχετική ανάλυση παρουσιάζεται στον πίνακα 15. Όπως φαίνεται και από τον πίνακα, δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών ($p=0.645$).

Πίνακας 15. Η επίδραση της έκφρασης του c-erbB2 στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων						
		Έκβαση				p
		Άνευ νόσου	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή	
c-erbB2	Αρνητικό	29	1	2	2	0.645
	Θετικό	21	2	2	0	
Σύνολο		50	3	4	2	

Τέλος, η επίδραση της έκφρασης του p53 γονιδίου στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων ασθενών της μελέτης δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα, με πλήρη μάλιστα απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών ($p=1.000$) (Πίνακας 16).

Πίνακας 16. Η επίδραση της έκφρασης του p53 γονιδίου στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων						
		Έκβαση				p
		Άνευ νόσου	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή	
p53	Αρνητικό	22	1	2	1	1.000
	Ήπια έκφραση	27	2	2	1	
	Υπερέκφραση	2	0	0	0	
	Σύνολο	51	3	4	2	

Ο πίνακας 17 παρουσιάζεται η επίδραση της έκφρασης του ki67 στην έκβαση της υγείας των ατόμων του δείγματος. Μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις, με πλήρη μάλιστα απουσία στατιστικά σημαντικών επιδράσεων ($p=1.000$).

Πίνακας 17. Η επίδραση της έκφρασης του ki67 στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων						
		Έκβαση				p
		Υγιής	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή	
ki67	Χαμηλό	42	3	3	2	1.000
	Υψηλό	11	0	1	0	
	Σύνολο	53	3	4	2	

Η επίδραση της πραγματοποίησης ακτινοθεραπείας στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων παρουσιάζεται στον πίνακα 18, από όπου και προκύπτει πως η πραγματοποίηση ή μη πραγματοποίηση ακτινοθεραπείας δεν σχετιζόταν με την έκβαση της νόσου των συμμετεχόντων ($p=0.875$).

Πίνακας 18. Η επίδραση της πραγματοποίησης ακτινοθεραπείας στην έκβαση της υγείας των συμμετεχόντων

		Έκβαση				Σύνολο	p
		Ανευ νόσου	Τοπική υποτροπή	Εγκεφαλικό	Διηθητική υποτροπή		
Ακτινοθε-	Δεν έκανε	19	0	1	0	20	0.875
ραπεία	Έκανε	36	1	3	2	42	
Σύνολο		55	1	4	2	62	

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια, σημαντικός αριθμός μελετών έχει αναδείξει τον ρόλο ορμονικών υποδοχέων ανδρογόνων και οιστρογόνων ως προγνωστικών δεικτών σε πληθυσμούς DCIS ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία [28][52][71][74]. Η συμπεριφορά των ασθενών της παρούσας μελέτης, σε επίπεδο έκφρασης υποδοχέων οιστρογόνου και προγεστερόνης, κυμάνθηκε σε εξαιρετικά υψηλά θετικά επίπεδα, επιβεβαιώνοντας ανάλογα ευρήματα στην διεθνή βιβλιογραφία. Έπειτα από την ολοκλήρωση της στατιστικής ανάλυσης, αναδείχθηκαν οριακά στατιστικά σημαντικοί συσχετισμοί ανάμεσα στην επίδραση των ER και PR υποδοχέων στην έκβαση της νόσου, πιστοποιώντας την προγνωστική αξία των εν λόγω ορμονικών υποδοχέων.

Η παρούσα μελέτη επέλεξε να διερευνήσει δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί στην διεθνή βιβλιογραφία στην έκβαση ασθενών με DCIS. Ως εκ τούτου, εκτός από τους ER και PR υποδοχείς, μελετήθηκαν οι περιπτώσεις των Cerb2, p53 και Ki67 στο σύνολο των συμμετεχόντων ασθενών.

Ο Cerb2 υποδοχέας υπερεκφράζεται σε περιπτώσεις *in vitro* και *in vivo* καρκινικών μοντέλων, ωστόσο έχουν καταγραφεί ετερόκλητα ευρήματα στον χώρο της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με την προγνωστική του αξία στον καρκίνο του μαστού και ιδιαιτέρως σε πληθυσμούς DCIS ασθενών. Στο πλαίσιο υλοποίησης της παρούσας μελέτης, η πλειονότητα των συμμετεχόντων ασθενών ήταν αρνητική στο συγκεκριμένο καρκινικό υποδοχέα. Επιπρόσθετα, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον Cerb2 υποδοχέα και την έκβαση της νόσου, ακόμα και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών που εκδήλωσαν τοπική ή διηθητική υποτροπή και εγκεφαλικό.

Ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67 αποτελεί προγνωστικό δείκτη διηθητικού πορογενούς καρκινώματος του μαστού, ενώ πρόσφατα ευρήματα αναδεικνύουν την προγνωστική του αξία και σε επίπεδο τοπικών υποτροπών της νόσου, πάντοτε όμως συνδυαστικά με λοιπούς προγνωστικούς δείκτες [9][17]. Καταγράφηκε υψηλός βαθμός πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων στην συντριπτική πλειονότητα συμμετεχουσών ασθενών, ωστόσο δεν καταγράφη επίδραση της έκφρασης του Ki67

στην έκβαση της υγείας των ασθενών του εξεταζόμενου δείγματος, με πλήρη μάλιστα απουσία στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών. Ανάλογης φύσεως ευρήματα καταγράφηκαν και για το p53 γονίδιο, παρά το γεγονός πως ένας σημαντικός αριθμός των συμμετεχουσών ασθενών κατέγραψε θετικά επίπεδα έκφρασης του εν λόγω γονιδίου.

Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης είχαν σχεδόν αποκλειστικά υποβληθεί σε κάποιο είδος χειρουργικής επέμβασης, είτε με την μορφή μαστεκτομής, είτε με την μορφή ευρείας εκτομής της καρκινικής εστίας, είτε με την μορφή ογκεκτομής, με την πρώτη προσέγγιση να καταγράφεται στην πλειοψηφία των συμμετεχόντων ασθενών. Αξίζει να αναφερθεί πως αναφορικά με την υποβολή σε ακτινοθεραπεία, η πλειονότητα των συμμετεχουσών ασθενών δεν είχε υποβληθεί στο παρελθόν. Ωστόσο, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν ανέδειξαν κάποιας μορφής συσχετισμό ανάμεσα στο είδος χειρουργικής θεραπευτικής αντιμετώπισης που ακολουθήθηκε, έναντι της έκβασης της νόσου. Ταυτόχρονα, δεν ανεδείχθη επίσης συσχετισμός αναφορικά με την πραγματοποίηση ή μη πραγματοποίηση ακτινοθεραπείας, έναντι της έκβασης της νόσου των συμμετεχόντων. Τα εν λόγω ευρήματα διασταυρώθηκαν και στην φάση επαναξιολόγησης του συνόλου των συμμετεχουσών ασθενών, οπότε και πέραν ελαχίστων εξαιρέσεων, η πλειοψηφία κατεγράφη ελευθέρως νόσου.

Η παράμετρος της ηλικίας των ασθενών έχει μελετηθεί στην διεθνή βιβλιογραφία και φαίνεται πως επιδρά στην έκβαση της υγείας ασθενών με διηθητικό καρκίνο του μαστού, έναντι DCIS, περισσότερο σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας έναντι νεότερων ηλικιών [3]. Ο εν λόγω ισχυρισμός επιβεβαιώνεται από την φύση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, καθώς οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν διαγνωσθεί αποκλειστικά με DCIS και η πλειοψηφία εξ' αυτών ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 51-60 ετών. Η πραγματοποίηση στατιστικής ανάλυσης δεν κατέγραψε συσχετισμό ανάμεσα στην επίδραση της ηλικίας στην έκβαση της υγείας του συμμετέχοντος δείγματος.

Διερευνήθηκε επίσης η επίδραση του tumor grade στην έκβαση της νόσου των συμμετεχόντων ασθενών και δεν κατεγράφη κάποιας μορφής συσχετισμός. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν διαγνωσθεί με DCIS βαθμίδας II και ανήκαν στο

ηλικιακό εύρος 51-60 ετών, με ανάλογες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στην διεθνή βιβλιογραφία να αναφέρουν πως καταγράφονται δυσκολίες σε επίπεδο διάγνωσης της νόσου σε ασθενείς ηλικίας 50-60 ετών, διεγνωσμένων με DCIS βαθμίδας III [46].

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη ανέδειξε την αξιοπιστία των ER και PR υποδοχέων ως δεικτών αξιολόγησης της μετεγχειρητικής πορείας πληθυσμού ασθενών με DCIS. Λοιπές παράμετροι που διερευνήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων του CerbB2 υποδοχέα, του p53 γονιδίου, του Ki67 δείκτη πολλαπλασιασμού, του είδους χειρουργικής θεραπευτικής προσέγγισης, της υποβολής σε ακτινοθεραπεία ή μη κατά το παρελθόν, της ηλικίας και του βαθμού ταξινόμησης της καρκινικής εστίας, δεν ανέδειξαν συσχέτισμό έναντι της έκβασης της νόσου του συμμετέχοντος δείγματος.

Βιβλιογραφία

1. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1268-1273.
2. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: Terminology, classification and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 134-138.
3. Ayvaci MUS, Alagoz O, Chhatwal J, et al. Predicting invasive breast cancer versus DCIS in different age groups. *BMC Cancer* 2014; 14: 584-593.
4. Bane A. Ductal carcinoma in situ: what the pathologist needs to know and why. *Int J Breast Cancer* 2013; 2013: 914053.
5. Barrio AV & Van Zee KJ. Controversies in the treatment of DCIS. *Annu Rev Med* 2017; 68: 197-211.
6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate Cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932-942.
7. Bleyer A & Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367: 1998-2005.
8. Bluekens AMJ, Holland R, Karssemeijer N, et al. Comparison of digital screening mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study. *Radiology* 2012; 265: 707-714.
9. Bosch DE, Kilgore MR, Schmidt RA, et al. Comparison of proliferation markers Ki67 and Phosphohistone-H3 (pHH3) in breast ductal carcinoma in situ. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25: 543-547.

10. Carter SA, Pinder SE, Thompson AM. Ductal carcinoma in situ. In: Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, Senkus-Konefka E (eds). *Breast Cancer Management for Surgeons*. Germany: Springer International Publishing; 2018.
11. Cheng HG., Phillips MR. Secondary analysis of existing data: opportunities and implementation. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014; 26: 371-375.
12. Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, et al. Microenvironmental influences that drive progression from Benign breast disease to invasive breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 389-397.
13. Claus EB, Petruzella S, Matloff E, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA* 2005; 293: 964-969.
14. Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 162-177.
15. Cronin PA, Olcese C, Patil S, et al. Impact of age on risk of recurrence of ductal carcinoma in situ: outcomes of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2816-2824.
16. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 21-29.
17. Davis JE, Nemesure B, Mehmood S, et al. Her2 and Ki67 biomarkers predict recurrence of ductal carcinoma in situ. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: 20-25.
18. Donker M, Litiere S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and

outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4054-4059.

19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 162-177.
20. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ-the LORD study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1497-1510.
21. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1546-1554.
22. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA J Am Med Assoc* 2013; 310: 797-798.
23. Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, et al. Metaanalysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2015; 102: 883-893.
24. Feinberg J, Wetstone R, Greenstein D, et al. Is DCIS overrated? In: Gradishar W (eds) *Optimizing breast cancer management. Cancer Treatment and Research*, vol 173. Springer, Cham. 5.
25. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 866-873.

26. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS. LORIS trial Eur J Cancer 2015.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.017> , accessed at 01-10-18.
27. Fu F, Filmore RC, Jacobs LK. Ductal carcinoma in situ. Surg Clin N Am 2018; 98: 725-745.
28. Fujii K, Watanabe R, Ando T, et al. Alterations in three biomarkers (estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor 2) and the Ki67 index between primary and metastatic breast cancer lesions. Biomed Rep 2017; 7: 535-542.
29. Generali D, Buffa FM, Deb S, et al. COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment. Br J Cancer 2014; 111: 46-54.
30. Going JJ, Moffat DF. Escaping from Flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. J Pathol 2004; 203: 538-544.
31. Greenberg CC, Lipsitz SR, Hughes ME, et al. Institutional variation in the surgical treatment of breast cancer: a study of the NCCN. Annals of surgery 2011; 254: 339-345.
32. Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, et al. Finding the balance between -over and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). The Breast 2016; 3: 1-10.
33. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. Clin Oncol R Coll Radiol 2012; 24: 183-189.
34. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, et al. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1990; 335: 519-522.

35. Hu M, Yao J, Carroll DK, et al. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell* 2008; 13: 394-406.
36. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5319-5324.
37. Kanbayashi C & Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Japan J Clin Oncol* 2017; 47: 671-677.
38. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 627-637.
39. Koh VC, Lim JC, Thike AA, et al. Characteristics and behaviour of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast: comparison with symptomatic patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 293-304.
40. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009; 27: 279-288.
41. Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screendetected breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 95: 62-66.
42. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010; 57: 171-192.
43. Ma X-J, Dahiya S, Richardson E, et al. Gene expression profiling of the tumor microenvironment during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R7.

44. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 849-856.
45. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015; 1: 888-896.
46. Onega T, Weaver DL, Fredrick PD, et al. The diagnostic challenge of low-grade ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 2017; 80: 39-47.
47. Osborne MP. Breast anatomy and development. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Harris JRLM, Morrow M, Hellman S, Osborne CK, trans. Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004: 3-14.
48. Ozanne EM, Shieh Y, Barnes J, et al. Characterizing the impact of 25 years of DCIS treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 165-173.
49. Parich U, Chhor CM, Mercado CL. Ductal carcinoma in situ: The whole truth. *Am J Roentgenol* 2018; 210: 246-255.
50. Pilewskie M, Kennedy C, Shappell C, et al. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1522-1529.
51. Pinder SE. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Modern Pathol* 2010; 23: S8-S13.
52. Ravaioli S, Tumedei MM, Foca F, et al. Androgen and oestrogen receptors as potential prognostic markers for patients with ductal carcinoma in situ treated with surgery and radiotherapy. *Int J Exp Path* 2017; 98: 289-295.

53. Robson C. Real World Research: A Resource for Social Scientists and Practitioner-Researchers. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell: 2002.
54. Rosso KJ, Weiss A, Thompson AM. Are there alternative strategies for the local management of ductal carcinoma in situ? *Surg Oncol Clin N Am* 2018; 27: 69-80.
55. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3762-3769.
56. Sagara Y, Mallory MA, Wong S, et al. Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ: a population-based cohort study. *JAMA Surg* 2015; 150: 739-745.
57. Sarode VR, Han JS, Morris DH, et al. A comparative analysis of biomarker expression and molecular subtypes of pure ductal carcinoma in situ and invasive breast carcinoma by image analysis: relationship of the subtypes with histologic grade, Ki67, p53 overexpression, and DNA ploidy. *Int J Breast Cancer* 2011; 2011: 217060.
58. Shan M, Zhang X, Liu X, et al. P16 and p53 play distinct roles in different subtypes of breast cancer. *PLoS One* 2013; 8: e76408.
59. Sharma M, Beck AH, Webster JA, et al. Analysis of stromal signatures in the tumor microenvironment of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 123: 397-404.
60. Siziopikou KP. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 462-466.
61. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 701-710.

62. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3938-3944.
63. Sprague BL, McLaughlin V, Hampton JM, et al. Disease-free survival by treatment after a DCIS diagnosis in a population-based cohort study. *Breast cancer research and treatment* 2013; 141: 145-154.
64. Spratt JA, Fournier von D, Spratt JS, et al. Mammographic assessment of human breast cancer growth and duration. *Cancer* 1993; 71: 2020-2026.
65. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, et al. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 890-903.
66. The Netherlands Cancer Registry (2018), available at: <https://www.cijfersoverkanker.nl/?language=en>, accessed at 05-11-2018.
67. Thomas J, Hanby A, Pinder SE, et al. Adverse surgical outcomes in screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1880-1890.
68. Van Zee KJ, Liberman L, Samli B, et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age. *Cancer* 1999; 86: 1757-1767.
69. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breastconserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg* 2015; 262: 623-631.

70. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 296-306.
71. Villanueva H, Grimm S, Dhamne S, et al. The emerging roles of steroid hormone receptors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2018; 23: 237-248.
72. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 170-178.
73. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2696-2705.
74. Wan Z-B, Gao H-Y, Wei L, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and Ki67 in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion. *Medicine* 2018; 97: 44-48.
75. Wang LC, Sullivan M, Hongyan D, et al. US appearance of ductal carcinoma in situ. *RadioGraphics* 2013; 33: 213-228.
76. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 478-488.
77. Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, et al. Cancer statistics: breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 481-495.
78. Warnberg F, Garmo H, Emdin S, et al. Effect of radiotherapy after breastconserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3613-3618.

79. Welch HG & Black WC. Overdiagnosis in Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst 2010; 102: 605-613.
80. Welch HG & Black WC. Using autopsy series to estimate the disease “reservoir” for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? Ann Intern Med 1997; 127: 1023-1028.
81. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). Breast Cancer Res Treat 2014; 143: 343-350.