

Ο ρόλος του Γυναικολόγου στη διαχείριση των παθήσεων μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες. Ο Γυναικολόγος είναι ο φροντιστής της υγείας της γυναίκας και η εξέταση των μαστών αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της γυναικολογικής εξέτασης. Αντίστροφα, οι γυναίκες εμπιστεύονται το γυναικολόγο τους για την εξέταση των μαστών τους ως μέρος του γεννητικού/αναπαραγωγικού συστήματός τους.

Η συσχέτιση συμπτωμάτων από τους μαστούς με ορμονικές αλλαγές είναι σαφής και ο Γυναικολόγος είναι εξοικειωμένος με την διαχείρισή τους. Επιπλέον ο Γυναικολόγος είναι σε ιδεατή θέση να αναγνωρίσει κληρονομικά σύνδρομα που σχετίζονται με κακοήθειες (τα οποία στην πλειονότητά τους περιλαμβάνουν και περιστατικά Καρκίνου Μαστού) και να κατευθύνει την γυναίκα στον ειδικό για ανάλογη διερεύνηση και αντιμετώπιση. [ACOG Committee opinion, Number 634, June 2015]

Ο Γυναικολόγος πρέπει στην καθημερινή κλινική πράξη να συστήνει και να οργανώνει τον απαραίτητο προληπτικό έλεγχο. Έτσι, ο Γυναικολόγος είναι αυτός που σώζει τη ζωή της γυναίκας κατευθύνοντάς την στην πρώιμη διάγνωση. Επίσης, ο γυναικολόγος πρέπει να αξιολογεί και να κατευθύνει ορθά τις γυναίκες που εμφανίζουν προβλήματα μαστών.

Παράγοντες Κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου μαστού

I. Οι βασικοί παράγοντες, που συνδέονται με ουσιαστική αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι τρεις:

1. Η **ηλικία** (όσο αυξάνει η ηλικία τόσο αυξάνει και ο κίνδυνος για καρκίνο μαστού)
2. Το **οικογενειακό ιστορικό** – συμπεριλαμβάνονται και οι γνωστές μεταλλάξεις των *BRCA1/2* ή άλλων γονιδίων
3. Το **ατομικό ιστορικό** διηθητικού καρκινώματος ή καρκινώματος *in situ* ή άτυπης επιθηλιακής υπερπλασίας ή θεραπευτική ακτινοβολία στο θώρακα για άλλη νόσο σε νεαρή ηλικία (πχ λέμφωμα).

II. Παράγοντες κινδύνου με **μικρή συσχέτιση** με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και με ουσιαστικά μικρότερη κλινική σημασία:

A. Μικρή συσχέτιση με αύξηση του κινδύνου

1. Πρώιμη εμμηναρχή
2. Καθυστερημένη εμμηνόπαυση
3. Ηλικία πρώτου τοκετού >35 ετών
4. Ατοκία
5. Συνδυασμένα αντισυλληπτικά (οιστρογόνου – προγεσταγόνου)

6. Ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση
7. Υψηλά οιστρογόνα στην εμμηνόπαυση
8. Υψηλά ανδρογόνα
9. Διαγνωστική ακτινοβολία
10. Καθημερινή κατανάλωση οινοπνεύματος
11. Υψηλά επίπεδα προλακτίνης
12. Υψηλά επίπεδα IGF-1 πριν την εμμηνόπαυση
13. Παχυσαρκία στην εμμηνόπαυση
14. Υψηλή οστική πυκνότητα στην εμμηνόπαυση
15. Υψηλή μαστογραφική πυκνότητα στην εμμηνόπαυση

B. Μικρή συσχέτιση με μείωση του κινδύνου

1. Θηλασμός
2. Τοκετός σε μικρή ηλικία, πολυτοκία
3. Προεκλαμψία
4. Παχυσαρκία πριν την εμμηνόπαυση
5. Φυσική άσκηση
6. Βιταμίνη Α / ρετινοειδή, βιταμίνη D, φυλλικό οξύ
7. Ελαιόλαδο, φρούτα και λαχανικά – Μεσογειακή διατροφή

III. Υπάρχει μία σειρά από άλλους παράγοντες που βρίσκονται **υπό μελέτη** ή για τους οποίους δεν έχει βρεθεί **συσχέτιση** με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και δεν έχουν προς το παρόν ουσιαστική κλινική σημασία. Ωστόσο, στο 75% των γυναικών με καρκίνο μαστού δεν ανευρίσκεται κάποιος γνωστός προδιαθεσικός παράγοντας για την νόσο.

Κατάταξη γυναικών σε κατηγορίες κινδύνου

Η κατάταξη των γυναικών σε κατηγορίες κινδύνου:

- Γίνεται από τον ειδικό Γυναικολόγο-Χειρουργό Μαστού
- Βασίζεται κατά κύριο λόγο στους τρεις βασικούς παράγοντες κινδύνου:
 - 1) Ηλικία
 - 2) Οικογενειακό
 - 3) Ατομικό ιστορικό
- Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν συνδυάζονται περισσότεροι του ενός παράγοντες κινδύνου.
- Διακρίνονται τρεις ομάδες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού:
 - 1) Βασικού κινδύνου (ισόβιος κίνδυνος <15%)
 - 2) Ενδιάμεσου κινδύνου (ισόβιος κίνδυνος 15-20%)
 - 3) Υψηλού (μεγάλου) κινδύνου (ισόβιος κίνδυνος >20-25%)
- Στις γυναίκες υψηλού κινδύνου ενδείκνυται εντατικός (συχνός) ασυμπτωματικός έλεγχος ή και προφυλακτικές επεμβάσεις
- Η παρακολούθηση γυναικών υψηλού κινδύνου γίνεται από τον ειδικό Γυναικολόγο-Χειρουργό Μαστού

- Ο προσδιορισμός του κινδύνου γίνεται με βάσει στατιστικά μοντέλα που μπορούν να αναζητηθούν στο Internet (Gail, Typer- Cuzick κλπ).

Συστάσεις κατηγορίας 2A

[NCCN Guidelines Version 2.2015]

(Li, Malone et al. 2008), (Chlebowski, Hendrix et al. 2003), (Emaus, van Gils et al. 2014), (Hartmann, Radisky et al. 2014), (Gail and Costantino 2001), (Wong, Lim et al. 2011), (Michels, Pfeiffer et al. 2018), (Winters, Martin et al. 2017), (Neil-Sztramko, Winters-Stone et al. 2017), (Gillman, Gardiner et al. 2017)

Κληρονομικός και οικογενής καρκίνος μαστού

- Υπολογίζεται ότι περίπου στο 75% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού δεν ανευρίσκεται οικογενειακό ιστορικό (σποραδικός καρκίνος μαστού)
- Το 10-15% των περιπτώσεων συνδέεται με οικογενειακό ιστορικό (οικογενής καρκίνος μαστού)
- Μόνο το 5-10% συνδέεται με κληρονομούμενες μεταλλάξεις γονιδίων (κληρονομούμενος καρκίνος μαστού)
- Μεταλλάξεις των παρακάτω γονιδίων συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνιση καρκίνου του μαστού: *BRCA1*, *BRCA2*, *p53* (σύνδρομο *Li-Fraumeni*), *ATM* (αταξία-τηλαγγειεκτασία), *PTEN* (σύνδρομο *Cowden*), *STK11* (σύνδρομο *Peutz-Jeghers*), *hCHK2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C*

[NCCN Guidelines Version 2.2015]

- Η επιλογή ασθενών για γονιδιακό έλεγχο και η συζήτηση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται **από τον ειδικό Γυναικολόγο-Χειρουργό Μαστού** πιθανά σε συνεργασία με γενετιστή, λόγω πιθανών αρνητικών συνεπειών τόσο του θετικού όσο και του αρνητικού αποτελέσματος
- Ο γονιδιακός έλεγχος γίνεται με αλληλούχηση (*DNA sequencing*) ολόκληρου του γονιδίου ή στοχευμένα για την ανίχνευση γνωστών μεταλλάξεων που έχουν εντοπιστεί στην οικογένεια

A) Σημασία θετικού αποτελέσματος γονιδιακού ελέγχου:

- Η φορέας της μετάλλαξης έχει αυξημένο κίνδυνο να νοσήσει αλλά **δεν είναι σίγουρο** ότι θα νοσήσει
- Το θετικό αποτέλεσμα έχει συνέπειες για τους εξ αίματος συγγενείς και πιθανώς και κοινωνικές ή άλλες συνέπειες
- Τα αδέρφια εξ αίματος έχουν 50% πιθανότητα να έχουν κληρονομήσει τη μετάλλαξη
- Ο/Η φορέας της μετάλλαξης έχει 50% πιθανότητα να κληροδοτήσει τη μετάλλαξη στα παιδιά του/της – είναι δυνατή η παρέμβαση με προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο
- Η φορέας της μετάλλαξης ενδείκνυται να υποβληθεί σε **προφυλακτική επέμβαση** (αμφοτερόπλευρη υποδόρια ή απλή μαστεκτομή με αποκατάσταση

ή και εξαρτηματεκτομή) ή σε **τακτικό** προληπτικό ασυμπτωματικό έλεγχο (*screening*) (Balmana, Diez et al. 2011)

B) Σημασία αρνητικού αποτελέσματος γονιδιακού ελέγχου:

1. **Αληθώς Αρνητικό Αποτέλεσμα:** Αν υπάρχει συγγενής με **γνωστή** μετάλλαξη και το άτομο ελέγχεται αρνητικό για την μετάλλαξη αυτή, τότε ο κίνδυνος του ατόμου αυτού είναι παρόμοιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού.
2. **Ασαφές Αρνητικό Αποτέλεσμα:** Αν το άτομο που εξετάζεται έχει ισχυρό οικογενειακό ιστορικό στο οποίο δεν υπάρχει αναγνωρισμένη μετάλλαξη, τότε υπάρχει ο **κίνδυνος ψευδούς καθησυχασμού**, γιατί μπορεί να υπάρχει άλλη άγνωστη μετάλλαξη ή άλλος άγνωστος μηχανισμός αύξησης του κινδύνου.

Ορμονικές Θεραπείες και Καρκίνος Μαστού

- Οι ορμόνες φύλου και οι ορμονικές παρεμβάσεις έχουν διαχρονικά συσχετισθεί με τον καρκίνο μαστού. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου εξαρτάται από τη διάρκεια έκθεσης και τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, ενδογενών και εξωγενών.
- Τα *Ορμονικά Αντισυλληπτικά* που έχουν ληφθεί πριν την 1^η τελειόμηνη κύηση έχουν συσχετισθεί με μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο μαστού. Ο προαναφερόμενος κίνδυνος μειώνεται μετά από διακοπή 10ετών (ACOG, 2006)
- *Ορμονικές Θεραπείες για την Εμμηνόπαυση:*
 - Η χορήγηση Οιστρογόνων και Προγεστερόνης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού. Ταυτόχρονα, η αύξηση της μαστογραφικής πυκνότητας που προκαλεί η ορμονική θεραπεία καθυστερεί τη διάγνωση.
 - Η θεραπεία με Οιστρογόνα μόνο δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού. Νεότερες γυναίκες με υστερεκτομή ωφελούνται από αυτή τη θεραπεία. (*Level of evidence II*)
 - Τα μακροχρόνια αποτελέσματα μελετών όπως της WHI δεν υποστηρίζουν την χορήγηση Οιστρογόνων-Προγεστερόνης στην εμμηνόπαυση για πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων και άνοιας. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών συμβαμάτων είναι υπαρκτός σε κάθε ηλικία.
 - Συνιστάται Ορμονική Θεραπεία σε σοβαρά αγγειοκινητικά συμπτώματα και σοβαρό κίνδυνο οστεοπόρωσης για το μικρότερο δυνατόν χρονικό διάστημα και στην μικρότερη δυνατή θεραπευτική δόση. (*Level of evidence III*)
 - Τα οφέλη της Ορμονικής Θεραπείας είναι ισχυρότερα των κινδύνων για γυναίκες που ξεκινούν τη θεραπεία στην ηλικία των 60 ή νεότερες ή στην πρώτη 10ετία από την έναρξη της εμμηνόπαυσης (*Level of evidence I*) (Manson, Chlebowski et al. 2013), (Cordina-Duverger, Truong et al. 2013), (Anderson, Judd et al. 2003), (2017): The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

- *Ορμονικές Θεραπείες σε Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή:*

Οι γυναικείες ορμόνες ευοδώνουν την ανάπτυξη καρκίνου μαστού και οι ορμονικές παρεμβάσεις στα πλαίσια Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής αυξάνουν πολύ τα επίπεδα των κυκλοφορούντων Οιστρογόνων το χρονικό διάστημα κατά τη φάση της διέγερσης. Παρ'όλα αυτά, τα αποτελέσματα μελετών δεν έδειξαν σαφή αύξηση κινδύνου για καρκίνο μαστού. Όμως, απαραίτητος κρίνεται ο έλεγχος των μαστών πριν την εισαγωγή σε πρόγραμμα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής για τον αποκλεισμό ύπαρξης υποκλινικού καρκίνου που διαλάθει της αδρής κλινικής διάγνωσης. Επίσης, τα ζευγάρια που μπαίνουν στο πρόγραμμα εξωσωματικής, πρέπει να ενημερώνονται ότι οι ορμονικές θεραπείες ενδέχεται να συνδέονται με κίνδυνο νεοπλασιών ακόμη και αν αυτός δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. [Sergentanis TN, Diamantaras AA, et al (2014)]

Προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος (*screening*) για καρκίνο μαστού σε ασυμπτωματικές γυναίκες

- Πληθυσμιακός ασυμπτωματικός έλεγχος ή *screening* είναι ο περιοδικός έλεγχος μεγάλου αριθμού ασυμπτωματικών γυναικών με μαστογραφία για να επιλεγούν οι γυναίκες που εμφανίζουν κάποια ακτινολογική ανωμαλία. Αφού επιλεγούν οι γυναίκες στις οποίες διαπιστώθηκε ακτινολογική ανωμαλία στη μαστογραφία, στη συνέχεια υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική διεργασία.
- Το *Screening* για καρκίνο μαστού εφαρμόζεται σε γυναίκες χωρίς σημεία και συμπτώματα καρκίνου μαστού. Με τον τρόπο αυτό η νόσος μπορεί να διαγνωσθεί πολύ νωρίτερα και να αντιμετωπιστεί, με αποτέλεσμα μείωση της νοσηρότητας και αύξηση της επιβίωσης. Η ατομική διαγνωστική διερεύνηση διαφέρει από το *screening* γιατί σε αυτήν αξιολογείται ένα ήδη υπάρχον εύρημα ή σύμπτωμα (πχ ψηλαφητή μάζα ή έκκριμα θηλής).
- Το πώς θα γίνει το *screening* για τον καρκίνο μαστού και η εκτίμηση των ευρημάτων εξαρτάται από την ηλικία και άλλους παράγοντες όπως το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό την λήψη ή όχι ορμονικών σκευασμάτων, την ατεκνία, την πυκνότητα του μαστικού παρεγχύματος κ.α. που θα επιτρέψουν την αξιολόγηση του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού από τον ειδικό. Μπορεί επίσης να περιλαμβάνει ενημέρωση για καρκίνο μαστού, εξοικείωση της ασθενούς με την σύσταση των μαστών της, τακτική κλινική εξέταση με απεικόνιση μαστών με *screening* μαστογραφία και σε ειδικές περιπτώσεις με υπερηχογράφημα και μαγνητική μαστογραφία.
[Level of evidence IIa] [NCCN Guidelines 1.2017, Breast Cancer Screening and diagnosis]
- **Στόχοι:**
 - ο Πρωταρχικός στόχος του *screening* είναι η μείωση της θνησιμότητας.
 - ο Επιπρόσθετοι στόχοι είναι οι μικρότερης έκτασης επεμβάσεις, οι λιγότερες χημειοθεραπείες, το μικρότερο θεραπευτικό κόστος και η βελτίωση της ποιότητας της ζωής.

- **Εφαρμογή:** Καταγραφή των γυναικών μιας περιοχής από 40 ετών και άνω στην οποία θέλουμε να εφαρμοστεί το *screening*, ατομική πρόσκληση για συμμετοχή, προκαθορισμένη περιοδική μαστογραφία και κλινική εξέταση
- **Τι μας έχει διδάξει το *screening*:**
 - Η εξελικτική πορεία της νόσου μπορεί να ανατραπεί με το *screening*
 - Η ανίχνευση όγκων <15mm με αρνητικούς λεμφαδένες σώζει ζωές και προσφέρει πιο συντηρητικές θεραπείες
 - **Μείωση της θνησιμότητας** από καρκίνο του μαστού με τον περιοδικό έλεγχο με μαστογραφία, με βάση τη βιβλιογραφία (κυρίως με βάση επτά προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σε γυναίκες >40 ετών):
 - 1975-2003: 25%
 - 2003-2013: 50%

Επομένως το *screening* είναι η καλύτερη μορφή υποβοήθησης στη διάγνωση και στην ίαση από τον καρκίνο του μαστού.

- **Μικροαποτιτανώσεις:**
 - Οι μικροαποτιτανώσεις ανιχνεύονται αξιόπιστα μόνο με καλής ποιότητας μαστογραφία
 - Το πορογενές *in situ* καρκίνωμα (DCIS) πολύ συχνά συνοδεύεται από μικροαποτιτανώσεις και για αυτό είναι τόσο σημαντικό το *screening* με μαστογραφία γιατί μόνο στη μαστογραφία φαίνονται αξιόπιστα οι μικροαποτιτανώσεις
 - Περίπου το 60% των DCIS που ανιχνεύονται με το *screening* είναι υψηλού βαθμού και οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις αν δεν αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά θα εξελιχθούν σε 3-10 έτη σε διηθητικό καρκίνωμα
 - Ένα μεγάλο ποσοστό των διηθητικών καρκίνων σχετίζονται με μικροαποτιτανώσεις
Wilkinson L. Thomas V. et al (2017)
- **Ελληνική πραγματικότητα:**
 - Δεν υπάρχει οργανωμένο Εθνικό πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου με μαστογραφία (*screening*) στη χώρα μας.
 - Υπάρχει ατομικός μεμονωμένος έλεγχος των ασυμπτωματικών γυναικών. Αφορά μεμονωμένα την κάθε γυναίκα χωριστά και μπορεί να υποστηριχθεί και να βοηθηθεί από τον Γυναικολόγο. Αφορά δηλαδή στην αφύπνιση και ευαισθητοποίηση των γυναικών έναντι του καρκίνου του μαστού. Αυτή η ευαισθητοποίηση μπορεί να γίνει και με άλλους τρόπους όπως παρακολούθηση ενημερωτικών ημερίδων για το κοινό, από διάφορα έντυπα και από τα ΜΜΕ.
 - Σημαντικός ο ρόλος του Γυναικολόγου στην ευαισθητοποίηση των γυναικών έναντι της πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου μαστού
- **Στοιχεία του *Screening* ή του ατομικού ελέγχου ασυμπτωματικών γυναικών:**
 1. **Κλινική εξέταση μαστών:** Είναι το σημείο έναρξης της εκτίμησης για ανωμαλίες των μαστών. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, κλινική αξιολόγηση κινδύνου για καρκίνο μαστού και κλινική εξέταση μαστών (επισκόπηση και ψηλάφηση). Η συχνότητα της κλινικής εξέτασης εξαρτάται από την ηλικία και τον εκτιμώμενο κίνδυνο της γυναίκας για εμφάνιση καρκίνου μαστού. Η αποτελεσματικότητα της κλινικής εξέτασης στην μείωση της θνητότητας δεν έχει εκτιμηθεί με ξεχωριστά trial, όμως το σκεπτικό για την σύσταση βασίζεται στην προσπάθεια μεγιστοποίησης της δυνατότητας πρώιμης διάγνωσης ως συμπληρωματικό στοιχείο της μαστογραφίας.

2. **Αξιολόγηση κινδύνου:** σε περίπτωση αρνητικής κλινικής εξέτασης, η επόμενη απόφαση για την παρακολούθηση θα βασισθεί στην εκτίμηση κινδύνου της γυναίκας για καρκίνο μαστού. Έτσι οι γυναίκες ταξινομούνται σε τρεις βασικές κατηγορίες: σε άτομα βασικού και μέσου κινδύνου για καρκίνο μαστού που ακολουθούν τις γενικές οδηγίες screening και σε άτομα αυξημένου κινδύνου για καρκίνο μαστού, για τις οποίες προβλέπονται προσαρμοσμένες οδηγίες screening.
3. **«Αφύπνιση»-«Επίγνωση» θέματος καρκίνου μαστού (breast awareness):** αφορά τις ίδιες τις γυναίκες. Οι γυναίκες πρέπει να είναι έχουν αντίληψη της υφής, της σύστασης και των μεταβολών των μαστών τους. Η λεγόμενη αυτοεξέταση μπορεί να μην έχει αποδείξει όφελος στην επιβίωση, αλλά μπορεί να διευκολύνει την διάγνωση ενδιάμεσου καρκίνου που εμφανίζεται μεταξύ των screening.
4. **Μαστογραφία:** από τις διάφορες μεθόδους απεικόνισης, η μαστογραφία παραμένει η πλέον σημαντική. Μπορεί να εντοπίσει πολύ μικρούς όγκους και είναι η μοναδική που έχει δείξει όφελος στην μείωση της θνησιμότητας μέσω των προγραμμάτων screening. Η παρουσία αυξημένης μαστογραφικής πυκνότητας μειώνει τη διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας στην διάγνωση μικρών όγκων και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Έτσι, η αυξημένη μαστογραφική πυκνότητα έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένου κινδύνου και σε αρκετές περιπτώσεις συνιστάται συμπληρωματικός απεικονιστικός έλεγχος για τις γυναίκες αυτές.
5. **Υπερηχογράφημα μαστών:** το υπερηχογράφημα μαστών αποτελεί βασική εξέταση των νεαρών κοριτσιών και συμπληρωματική εξέταση της μαστογραφίας, ειδικά σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς. Αν και υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με το όφελος της υπερηχογραφίας ως συμπληρωματικής εξέτασης της μαστογραφίας screening στη διάγνωση καρκίνου μαστού, η χρήση υπερηχογραφήματος γενικευμένα στο screening ή αντικαθιστώντας τη μαστογραφία ΔΕΝ συνιστάται. Αποτελεί όμως συχνά την μέθοδο επιλογής για την παρακολούθηση μαστογραφικών ανωμαλιών ή για την πρώτη εκτίμηση ψηλαφητικών ευρημάτων.

[level of evidence **IIA**] [NCCN Guidelines 1.2017, Breast Cancer Screening and diagnosis] (Siegel, Miller et al. 2017), (Ιωαννίδου-Μουζάκα και Μπαρμπούνης, 200, 2007), (Humphrey, Helfand et al. 2002), (Barton, Harris et al. 1999), (Bever 2009), (Feig and Yaffe 1998), (Chiu, Duffy et al. 2010), (Scheel, Lee et al. 2015)

- **Πλεονεκτήματα της Μαστογραφίας:**
 - Μη επεμβατική, εύκολη, αποτελεσματική, αναπαραγόμενη μέθοδος, χαμηλού κόστους με δεδομένο ότι τηρεί τους κανόνες του ποιοτικού ελέγχου
 - Απαιτεί λιγότερο ιατρικό χρόνο σε σύγκριση με άλλες μεθόδους
 - Είναι αντικειμενική – μπορεί να μελετηθεί από περισσότερους του ενός ιατρούς
 - Αναδεικνύει αξιόπιστα τις μικροαποτιτανώσεις
 - Αναδεικνύει μη ψηλαφητούς όγκους
 - Μπορεί να συγκριθούν μεταξύ τους διαδοχικές εξετάσεις και να εντοπισθούν τυχόν διαφορές
- **Περιορισμοί της Μαστογραφίας:**
 - Όπως όλες οι εξετάσεις μαστού, μόνη της η μαστογραφία δεν μπορεί να θέσει τη διάγνωση, χρειάζεται η συμπλήρωσή της και από άλλες εξετάσεις
 - Η παρουσία πυκνού μαζικού παρεγχύματος μειώνει τη διαγνωστική ακρίβεια της μαστογραφίας

- Η μη σωστή τοποθέτηση του μαστού στον μαστογράφο από τον τεχνολόγο μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα
 - Η ρήξη ενός κρίκου στην αλυσίδα του ποιοτικού ελέγχου της μαστογραφίας μπορεί να παράγει κακής ποιότητας μαστογραφία
- **Κατευθυντήριες οδηγίες για μαστογραφία screening:** Προληπτικός έλεγχος με μαστογραφία ετησίως από την ηλικία των 40 ετών
 - Δεν υπάρχει ανώτατο ηλικιακό όριο
 - «Ισχυρή σύσταση» (*strong recommendation*) για γυναίκες 45-55 ετών
 - «Ειδική σύσταση» (*qualified recommendation*) για γυναίκες 40-45 και >55 ετών
 - Και στις δύο περιπτώσεις υπάρχουν οφέλη, αλλά στην περίπτωση της «ισχυρής» σύστασης τα οφέλη σαφώς υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.
 - Πιθανοί κίνδυνοι είναι η υπερδιάγνωση ή τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και οι περιττές βιοψίες

[American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. Obstetrics and Gynecology 2011;118(2 Pt 1):372–382]
 [NCCN Guidelines version 1.2017, Breast Cancer Screening and diagnosis]
 (Lee, Dershaw et al. 2010), (Oeffinger, Fontham et al. 2015), (Myers, Moorman et al. 2015)
 - **Μαστογραφία και κύηση:**
 - Συνιστάται να γίνεται η screening μαστογραφία στην αρχή του κύκλου στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας για να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει κύηση.
 - Κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται screening μαστογραφία σε ασυμπτωματικές γυναίκες, ακόμη και αν η γυναίκα είναι σε ηλικία screening.
 - Σε περίπτωση ύποπτου κλινικού συμπτώματος από το μαστό κατά την κύηση και τη γαλουχία, η μαστογραφία (απεικονιστικής διερεύνησης) συνιστάται και δεν αντενδείκνυται
 - Η μαστογραφία κατά τη διάρκεια της κύησης, όταν χρειάζεται, είναι γενικά ασφαλής. Για επιπλέον ασφάλεια του κυήματος είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί κάλυψη της κοιλίας
 - Αν μία γυναίκα έκανε μαστογραφία χωρίς να ξέρει ότι είναι έγκυος τότε δεν συστήνουμε διακοπή της κύησης

(Amant, Deckers et al. 2010), (Sabate, Clotet et al. 2007)
 - **Πλεονεκτήματα του υπερηχογραφήματος μαστών:**
 - Ευρέως διαθέσιμη, μη-επεμβατική μέθοδος με χαμηλό κόστος
 - Δεν χρησιμοποιείται ιονίζουσα ακτινοβολία
 - Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εγκύους ή θηλάζουσες
 - Η βασικότερη μέθοδος σε νέες γυναίκες (<40 και ιδιαίτερα <30 ετών)
 - Αυξάνει τις διαγνώσεις καρκίνου μαστού συμπληρωματικά της μαστογραφίας στο *screening* σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς.
 - Επιτρέπει την προεγχειρητική σταδιοποίηση και το σχεδιασμό της επέμβασης
 - Εύχρηστη μέθοδος για την καθοδήγηση βιοψίας και τον εντοπισμό της βλάβης με σύρμα-οδηγό σε πραγματικό χρόνο
 - Επιτρέπει τη σταδιοποίηση και τυχόν βιοψία από τη μασχάλη
 - **Μειονεκτήματα του υπερηχογραφήματος μαστών:**
 - Δεν υποκαθιστά τη μαστογραφία
 - Δεν είναι αξιόπιστη εξέταση για την απεικόνιση μικροαποτιτανώσεων

- Μπορεί να αυξήσει τα ψευδώς θετικά ευρήματα και τις άσκοπες βιοψίες
- Εξέταση υποκειμενική: Εξαρτάται από τον εκτελούντα ιατρό-χειριστή
- Το υπερηχογράφημα μαστών είναι σημαντικό εργαλείο, που χρησιμοποιείται από τον ειδικό Γυναικολόγο-Χειρουργό Μαστού για τη διαγνωστική προσέγγιση των παθήσεων του μαστού (Corsetti, Houssami et al. 2008), (Kaplan 2001), (Senkus, Kyriakides et al. 2013), (Winters, Martin et al. 2017)
- **Η μαγνητική τομογραφία (MRI)**
 - είναι μία εξέταση χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία
 - στον ασυμπτωματικό έλεγχο **συστήνεται από τον ειδικό** σε γυναίκες υψηλού κινδύνου με βάση το οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό και σε γυναίκες με ενθέματα σιλικόνης (Saslow, Boetes et al. 2007), (Senkus, Kyriakides et al. 2013), (Winters, Martin et al. 2017)

Screening σε Νεαρές Γυναίκες

- Ο καρκίνος του μαστού αν και είναι νόσος κυρίως των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, σε ένα μικρό ποσοστό εμφανίζεται και σε νέες. Η σχετικά μικρή επίπτωση της νόσου σε αυτή την ομάδα σε συνδυασμό με την αναμενόμενη αυξημένη μαστογραφική πυκνότητα, αποτρέπει από την ένταξη στο μαστογραφικό screening εκτός από τις γυναίκες υψηλού κινδύνου.
- Ο καρκίνος μαστού σε νεότερες γυναίκες έχει **επιθετικότερη πορεία** και χειρότερη πρόγνωση από την ίδια νόσο σε μεγαλύτερες γυναίκες. Αποτελεί μάλιστα την πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο για γυναίκες 30-50 ετών.
- Προς το παρόν, δεν υπάρχει αποδεκτό και αποτελεσματικό εργαλείο screening για τον καρκίνο μαστού σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών.
- Συνιστάται:
 - **Ενημέρωση** των γυναικών από την πρώτη γυναικολογική τους εξέταση για την αξία της εξέτασης των μαστών και την ανάγκη να ενημερώνεται ο γυναικολόγος για πιθανά ευρήματα.
 - **Κλινική εξέταση** από τον γυναικολόγο που παρακολουθεί την ασυμπτωματική γυναίκα κάθε 1-3 χρόνια στις ηλικίες 25-30. Κάθε εύρημα αναφέρεται και διερευνάται απεικονιστικά και ακολουθείται ανάλογη στρατηγική.
- Αν η φυσική εξέταση των μαστών είναι αρνητική σε ασυμπτωματική νέα γυναίκα, η περαιτέρω διαχείριση εξαρτάται από την **ταξινόμηση με βάση τον ατομικό της κίνδυνο** για καρκίνο μαστού. Η κατηγορία υψηλού κινδύνου για την οποία υπάρχουν ειδικές οδηγίες παρακολούθησης περιλαμβάνει: Γυναίκες με ατομικό ιστορικό καρκίνου, γυναίκες >35 ετών με κίνδυνο καρκίνου μαστού βάση Gail score >1,7% στην πενταετία, γυναίκες με ισόβιο (lifetime) κίνδυνο καρκίνου μαστού >20% με βάση κυρίως το οικογενειακό ιστορικό, γυναίκες που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στο θώρακα σε νεαρή ηλικία, γυναίκες με ατυπία ή LCIS και γυναίκες με γνωστή γενετική προδιάθεση βάσει γενετικού ελέγχου.
- **Οι έφηβες** με προβλήματα μαστών πρέπει να προσεγγίζονται σχετικά με το σύμπτωμά τους. Η πιθανότητα καρκίνου είναι αμελητέα. Η διάγνωση και η παρακολούθηση γίνεται με υπερηχογράφημα και κλινική εξέταση. Συμπαγή ογκίδια που κατά την παρακολούθηση μεγαλώνουν ή έχουν εξαρχής μεγάλες

διαστάσεις αφαιρούνται από ειδικό Γυναικολόγο-Χειρουργό Μαστού για να αποφεύγονται οι ιατρογενείς κακώσεις.
(Anders, Johnson et al. 2009), (Michala, Tsigginou et al. 2015), (Foxcroft, Evans et al. 2001)

Screening σε Ηλικιωμένες Γυναίκες

- Οι συνήθεις κατευθυντήριες οδηγίες είναι ασαφείς σχετικά με την ηλικία διακοπής του προληπτικού ελέγχου με μαστογραφία. Οι περισσότερες μελέτες δεν περιλαμβάνουν γυναίκες άνω των 70 ετών παρόλο που η συχνότητα της νόσου αυξάνει αυξανόμενης της ηλικίας.
- Το screening λειτουργεί πιο αποτελεσματικά στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας λόγω της αυξημένης διαγνωστικής ικανότητας της μαστογραφίας στις ηλικίες αυτές.
- Σε γυναίκες με γενική καλή υγεία που επιθυμούν να συνεχίσουν το screening, δεν συνιστάται να διακόπτεται ο περιοδικός μαστογραφικός έλεγχος.
- Γενικά, συνιστάται «**εξατομικευμένος προληπτικός έλεγχος**» βασισμένος στη γενική κατάσταση υγείας της κάθε γυναίκας, την ενδεχόμενη συν-νοσηρότητα, καθώς και τις επιθυμίες της.
(Braithwaite, Demb et al. 2016), (Oeffinger, Fontham et al. 2015), [American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. Obstetrics and Gynecology 2011;118(2 Pt 1):372–382]

Διάγνωση καρκίνου μαστού

- Η διάγνωση του καρκίνου του Μαστού είναι πάντα **Ιστολογική**
- Σε κάθε εύρημα ή σύμπτωμα από το μαστό ακολουθείται ο κανόνας της τριπλής αξιολόγησης:
 - Κλινική αξιολόγηση με ιστορικό και κλινική εξέταση
 - Απεικονιστική αξιολόγηση (υπερηχογράφημα, μαστογραφία κλπ). Το μαστογραφικό εύρημα μπορεί να είναι το πρώτο «σύμπτωμα» σε περιπτώσεις επιτυχίας του screening.
 - Βιοψία σε περιπτώσεις μη επαρκούς διαβεβαίωσης για την καλοήγη φύση της βλάβης
- Τύποι βιοψίας :
 - **Παρακέντηση δια λεπτής βελόνης** (Fine Needle Aspiration -FNA)-κυτταρολογική βιοψία. Μπορεί να γίνει σε ψηλαφητό εύρημα, ή σε μη ψηλαφητό με υπερηχογραφική καθοδήγηση. Είναι μέρος της τριπλής αξιολόγησης. Έχει καλή ευαισθησία και ειδικότητα διάγνωσης μόνο από έμπειρους κυτταρολόγους. Η απάντηση είναι ενδεικτική και όχι διαγνωστική του καρκίνου μαστού δεδομένου ότι δεν υπάρχει ιστολογική εξέταση.
 - **Παρακέντηση δια κόπτουσας βελόνης** (Core Biopsy) - ιστολογική διάγνωση. Μπορεί να γίνει χωρίς ή με υπερηχογραφική καθοδήγηση, στερεοτακτικά ή μέσω MRI, ανάλογα με τη μέθοδο ανίχνευσης της βλάβης. Η διάγνωση είναι

οριστική εάν η λήψη του υλικού είναι επαρκής και μπορεί να καθορίσει τον τύπο του καρκίνου και τους προγνωστικούς παράγοντες. Ενδείξεις:

- Βλάβες BIRADS 5,4 και 3 επί ενδείξεων
- Απαραίτητα πριν τη χορήγηση Νεο-επικουρικής χημειοθεραπείας
- **Ανοιχτή χειρουργική βιοψία** με ή χωρίς σήμανση - ιστολογική εξέταση παρασκευάσματος. Αποτελεί αφενός διαγνωστικό βήμα παραμένοντας η χρυσή σταθερά (gold standard) της διάγνωσης, αλλά και θεραπευτικό αφού αφαιρείται πλήρως και σε υγιή όρια η μελετώμενη βλάβη. Σε περιπτώσεις μη ψηλαφητής, απεικονιζόμενης βλάβης, η βιοψία γίνεται κατευθυνόμενα μετά από σήμανση με συρμάτινο οδηγό (Hook Wire) και σπανιότερα ραδιοϊσότοπο, χρωστική ή άλλη μέθοδο. Ενδείξεις Ανοιχτής Βιοψίας:
 - Αδυναμία εκτέλεσης ελάχιστα επεμβατικής βιοψίας που είναι η πρώτη επιλογή
 - Ασυμφωνία μεταξύ απεικονιστικών και ιστολογικών/κυτταρολογικών αποτελεσμάτων από προηγούμενη ελάχιστα επεμβατική βιοψία
 - Προηγούμενη ελάχιστα επεμβατική βιοψία με αποτέλεσμα:
 - άτυπη επιθηλιακή υπερπλασία
 - λοβιακή νεοπλασία (LCIS , ALH)
 - επίπεδη επιθηλιακή ατυπία (FEA)
 - ακτινωτή ουλή
 - ινοεπιθηλιακή βλάβη με κυτταροβριθές στρώμα
 - βλάβη με ατρακτοειδή κύτταρα (spindle cells)
 - θηλώδη βλάβη με ατυπία
 - βλεννοκήλη

[NCCN Guidelines version 1.2017, Breast Cancer Screening and diagnosis]

(Abati and Simsir 2005), (Levine, Simsir et al. 2006), (Senkus, Kyriakides et al. 2013)

Μακροχρόνια παρακολούθηση (*follow up*) μετά τη θεραπεία για καρκίνο μαστού

- Ακόμη και σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο της νόσου, επιβάλλεται η συνέχιση της παρακολούθησης ώστε να εντοπιστεί τυχόν υποτροπή της νόσου κατά προτίμηση σε στάδιο ολιγομεταστατικό ή μικρομεταστατικό.
- Ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής
- Ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς έχουν αρχικά αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, που εξομοιώνεται με τον κίνδυνο των υπόλοιπων ασθενών μετά το 5^ο έτος μετά τη διάγνωση.
- Κατά την παρακολούθηση πρέπει να αποφεύγονται οι άσκοπες εξετάσεις και η ψυχολογική φόρτιση των ασθενών.
- **Στόχοι της παρακολούθησης:**
 - Η έγκαιρη ανίχνευση τοπικών υποτροπών, μεταστάσεων ή και πρώιμη διάγνωση νέου καρκίνου στον ετερόπλευρο μαστό ή σε άλλα όργανα.
 - Η εκτίμηση και αντιμετώπιση των επιπλοκών της θεραπείας
 - Η επίβλεψη και συμμόρφωση στην ορμονική θεραπεία
 - Η ψυχολογική υποστήριξη

- **Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογικής Ογκολογίας (European Society of Medical Oncology – ESMO):**
 - Μαστογραφία ανά έτος (αμφοτερόπλευρη ή μόνο ετερόπλευρη σε μαστεκτομή)
 - MRI σε νέες ασθενείς ή σε κληρονομικό ιστορικό καρκίνου μαστού
- Επιβάλλεται εξατομικευμένη παρακολούθηση από τους ειδικούς στο μαστό ιατρούς. (Senkus, Kyriakides et al. 2013) , (Harris, Fritsche et al. 2007), (Montgomery, Krupa et al. 2007), (Burstein and Winer 2000), (Cardoso, Fallowfield et al. 2011)

Καρκίνος μαστού σχετιζόμενος με την κύηση

- Καρκίνος μαστού που σχετίζεται με εγκυμοσύνη ορίζεται ο καρκίνος του οποίου η διάγνωση γίνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό ή σε οποιαδήποτε φάση του θηλασμού.
- Πρόκειται για κατάσταση σχετικά σπάνια με επίπτωση σε 1/3000-1/10000 κυήσεις σύμφωνα με περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα, όλα αναδρομικά. Δεδομένου ότι οι γυναίκες σήμερα τεκνοποιούν σε μεγαλύτερες ηλικίες όπου η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη και ο καρκίνος μαστού εμφανίζεται σε πιο νεαρές γυναίκες από ό,τι στο παρελθόν, αναμένεται ο καρκίνος μαστού που συσχετίζεται με κύηση να αυξηθεί. Επίσης, πρώτος τοκετός μετά τα 30-35 έτη αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού.
- Η πρόγνωση του καρκίνου μαστού που σχετίζεται με την κύηση εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και η επιβίωση είναι όμοια με αυτή μη εγκύων γυναικών ίδιας ηλικίας και σταδίου. Δυστυχώς όμως, λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης, οι εγκυμονούσες γυναίκες έχουν χειρότερη έκβαση. Επομένως, ο χρόνος διάγνωσης του καρκίνου μαστού κύσεως είναι καθοριστικής σημασίας και η ευθύνη του Μαιευτήρα πολύ σημαντική.
- **Η εξέταση του μαστού της εγκύου και λεχωίδας είναι δύσκολη** λόγω των φυσιολογικών μεταβολών που επιφέρει η κύηση και ο θηλασμός στους μαστούς αλλά **δεν πρέπει να παραλείπεται** κυρίως όταν η έγκυος παρατηρεί αλλαγή στους μαστούς της ή αναφέρει ψηλαφητικό εύρημα. Η έγκυος **ενθαρρύνεται να εξετάζει τους μαστούς της μηνιαία κατά την κύηση και να αναφέρει στο μαιευτήρα** που την παρακολουθεί οποιαδήποτε ανωμαλία ή αλλαγή που την προβληματίζει.
- Οποιοδήποτε εύρημα από τους μαστούς κατά την κύηση ή τη λοχεία εξετάζεται **άμεσα** με υπερηχογραφικό έλεγχο και παραπέμπεται σε εξειδικευμένο γυναικολόγο-χειρουργό μαστού. Μαστογραφία μπορεί να γίνει κατά την κρίση του ιατρού αν χρειάζεται για την διάγνωση. Η screening μαστογραφία κατά κανόνα αναβάλλεται για μετά τον τοκετό.
- Σε κάθε περίπτωση νεοεμφανιζόμενης συμπαγούς βλάβης στο μαστό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η διερεύνηση πρέπει να είναι ιστολογική: μπορεί να γίνει core biopsy και επί μη συμβατών με το απεικονιστικό εύρημα αποτελεσμάτων απαιτείται ανοιχτή βιοψία της βλάβης. Η ανοιχτή βιοψία είναι αποδεκτή και ως πρώτη προσέγγιση.
- Η διαχείριση ενός περιστατικού καρκίνου μαστού κατά την κύηση, γίνεται σε **οργανωμένα κέντρα** που διαθέτουν εξειδικευμένη ομάδα πολλών ειδικοτήτων και **απαρτίζονται απαραίτητα από:** Μαιευτήρα, Χειρουργό Μαστού, Ειδικό Απεικονιστή μαστού, Παθολογοανατόμο, ειδικό Ογκολόγο, Ψυχολόγο και Νεογνολόγο. **Η κύηση θεωρείται υψηλού κινδύνου.**

- Η σταδιοποίηση έχει περιορισμούς κατά την κύηση με επιτρεπόμενες μόνο κλασσικές βιοχημικές και υπερηχογραφικές εξετάσεις εκτός και αν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις σοβαρής (απειλητικής για την ζωή) μεταστατικής νόσου, οπότε ο απεικονιστικός έλεγχος γίνεται κατά την κρίση της θεραπευτικής ομάδας.
 - **Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι εφικτή και αποτελεσματική** κατά τη διάρκεια της κύησης από ειδικό Γυναικολόγο-Χειρουργό Μαστού.
 - Η διακοπή της κύησης κατά το 1^ο ή 2^ο τρίμηνο **δεν** βελτιώνει την πρόγνωση και την επιβίωση της εγκύου.
 - Η εγκυμοσύνη μετά το 1^ο τρίμηνο, δεν είναι αντένδειξη για διενέργεια Χημειοθεραπείας και σύμφωνα με την γνωμοδότηση της διεπιστημονικής ομάδας ειδικών.
 - Η ακτινοθεραπεία είναι απαγορευτική καθόλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης.
 - Ο χρόνος τοκετού προσαρμόζεται στις ανάγκες της κύησης και στην απαραίτητη χρονική απόσταση από την ενδεχόμενη Χημειοθεραπεία.
 - Η υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου κατά την διάρκεια των θεραπειών είναι συχνότερη από αυτή της ανεπίπλεκτης εγκυμοσύνης, σύμφωνα με τη γνώμη του Μαιευτήρα που παρακολουθεί το περιστατικό.
 - Ο καρκίνος μαστού και οι θεραπείες του **δεν** αποτελούν ένδειξη Καισαρικής Τομής, αλλά ο χρόνος περαίωσης της κύησης πρέπει να προκαθορισθεί για τον προγραμματισμό των περαιτέρω θεραπειών.
 - Ο καρκίνος μαστού κατά την κύηση αποτελεί μια πολύπλοκη κατάσταση για την αντιμετώπιση της οποίας θα πρέπει να ενημερώνεται ενδελεχώς η έγκυος/λεχωίδα και οι αποφάσεις να συμβαδίζουν με τις επιθυμίες και τις αρχές της σε συνεργασία με την διεπιστημονική ομάδα ειδικών.
- (Amant, Deckers et al. 2010), (Azim, Gentilini et al. 2011), (Peccatori, Azim et al. 2013), (Garcia-Manero, Royo et al. 2009), (Lyons, Schedin et al. 2009)

Κύηση μετά από θεραπεία καρκίνου μαστού

- Περίπου το 20% των καρκίνων μαστού εμφανίζονται κατά την αναπαραγωγική περίοδο της γυναίκας. Ένα ποσοστό 40-60% των γυναικών αυτών θα επιθυμήσει να τεκνοποιήσει μετά τις θεραπείες για καρκίνο μαστού. Από αυτές, μόνο το 4-7% θα φτάσει σε τελειόμηνη κύηση.
- Οι μελέτες για την ασφάλεια μιας εγκυμοσύνης μετά από διάγνωση καρκίνου μαστού είναι περιορισμένες και περιλαμβάνουν κυρίως γυναίκες που είχαν άριστη πρόγνωση κατά τη διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου: Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως “healthy mother effect”.
- Σε περιπτώσεις καρκίνου Σταδίου I κατά τη διάγνωση, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην πρόγνωση γυναικών που προχώρησαν σε εγκυμοσύνη και αυτών που δεν προχώρησαν.
- Στις περιπτώσεις αυτές, η ασθενής που πληροί τα κριτήρια της νόσου καλής πρόγνωσης και που έχει ελεγχθεί, μετά από ενημέρωσή της ότι οι μελέτες είναι περιορισμένες και κάποιες φορές με αντικρουόμενα αποτελέσματα, σε συνεργασία με τον θεράποντα, **πρέπει να διακόψει την Ορμονοθεραπεία με σκοπό την επίτευξη κύησης.**
- Η προσπάθεια κύησης κατά τη διάρκεια λήψης Ταμοξιφαίνης αποθαρρύνεται και αν συμβεί θα χρειασθεί να ενημερωθεί η ασθενής για την ενδεχόμενη τοξικότητα του φαρμάκου στο έμβρυο. Θεραπευτική διακοπή της κύησης που προέκυψε κατά τη

διάρκεια ορμονοθεραπείας μπορεί να ζητηθεί από την έγκυο ή να συστηθεί από τον ιατρό της.

□ Σε περιπτώσεις καρκίνου πιο προχωρημένου σταδίου όπου απαιτείται Χημειοθεραπεία η οποία πιθανόν να επηρεάσει την ωθητική λειτουργία, χρειάζεται ενημέρωση της ασθενούς και παραπομπή σε ειδικό Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής ώστε να ληφθούν, αν είναι δυνατόν, **προληπτικά μέτρα για μεταγενέστερη κύηση** (φύλαξη εμβρύων, ωαρίων, ωθητικού ιστού κλπ).

(Hickey, Peate et al. 2009), (Peccatori, Azim et al. 2013), (Shakhar, Valdimarsdottir et al. 2007), (Pagani and Azim 2012)

Βιβλιογραφία

Table 8. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System^a)

Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large, randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomised trials without heterogeneity
II	Small, randomised trials or large, randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without the control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs ...), optional
D	Moderate evidence against the efficacy or for adverse outcomes, generally not recommended
E	Strong evidence against the efficacy or for adverse outcomes, never recommended

^aDykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139-144. By permission of the Infectious Diseases Society of America.

(2006). "ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions." *Obstet Gynecol* **107**(6): 1453-1472.

(2017). "The North American Menopause Society (NAMS) Continuing Medical Education Activity." *Menopause* **24**(7): 726-727.

Abati, A. and A. Simsir (2005). "Breast fine needle aspiration biopsy: prevailing recommendations and contemporary practices." *Clin Lab Med* **25**(4): 631-654, v.

Amant, F., S. Deckers, et al. (2010). "Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting." *Eur J Cancer* **46**(18): 3158-3168.

Anders, C. K., R. Johnson, et al. (2009). "Breast cancer before age 40 years." *Semin Oncol* **36**(3): 237-249.

Anderson, G. L., H. L. Judd, et al. (2003). "Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial." *JAMA* **290**(13): 1739-1748.

- Azim, H., Jr., O. Gentilini, et al. (2011). "Managing pregnant women with cancer: personal considerations and a review of the literature." *Ecancermedicalscience* **5**: 204.
- Balmana, J., O. Diez, et al. (2011). "BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Ann Oncol* **22 Suppl 6**: vi31-34.
- Barton, M. B., R. Harris, et al. (1999). "The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How?" *JAMA* **282**(13): 1270-1280.
- Bevers, T. B. (2009). "Breast awareness: a shift in the paradigm of breast self-examination." *J Natl Compr Canc Netw* **7**(10): 1042-1043.
- Braithwaite, D., J. Demb, et al. (2016). "Optimal breast cancer screening strategies for older women: current perspectives." *Clin Interv Aging* **11**: 111-125.
- Burstein, H. J. and E. P. Winer (2000). "Primary care for survivors of breast cancer." *N Engl J Med* **343**(15): 1086-1094.
- Cardoso, F., L. Fallowfield, et al. (2011). "Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* **22 Suppl 6**: vi25-30.
- Chiu, S. Y., S. Duffy, et al. (2010). "Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **19**(5): 1219-1228.
- Chlebowski, R. T., S. L. Hendrix, et al. (2003). "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial." *JAMA* **289**(24): 3243-3253.
- Cordina-Duverger, E., T. Truong, et al. (2013). "Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France." *PLoS One* **8**(11): e78016.
- Corsetti, V., N. Houssami, et al. (2008). "Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost." *Eur J Cancer* **44**(4): 539-544.
- Emaus, M. J., C. H. van Gils, et al. (2014). "Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study." *Int J Cancer* **135**(12): 2887-2899.
- Feig, S. A. and M. J. Yaffe (1998). "Digital mammography." *Radiographics* **18**(4): 893-901.

- Foxcroft, L. M., E. B. Evans, et al. (2001). "Presentation and diagnosis of adolescent breast disease." Breast **10**(5): 399-404.
- Gail, M. H. and J. P. Costantino (2001). "Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer." J Natl Cancer Inst **93**(5): 334-335.
- Garcia-Manero, M., M. P. Royo, et al. (2009). "Pregnancy associated breast cancer." Eur J Surg Oncol **35**(2): 215-218.
- Gillman, A. S., C. K. Gardiner, et al. (2017). "Body mass index, diet, and exercise: testing possible linkages to breast cancer risk via DNA methylation." Breast Cancer Res Treat.
- Harris, L., H. Fritsche, et al. (2007). "American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer." J Clin Oncol **25**(33): 5287-5312.
- Hartmann, L. C., D. C. Radisky, et al. (2014). "Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study." Cancer Prev Res (Phila) **7**(2): 211-217.
- Hickey, M., M. Peate, et al. (2009). "Breast cancer in young women and its impact on reproductive function." Hum Reprod Update **15**(3): 323-339.
- Humphrey, L. L., M. Helfand, et al. (2002). "Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **137**(5 Part 1): 347-360.
- Kaplan, S. S. (2001). "Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue." Radiology **221**(3): 641-649.
- Lee, C. H., D. D. Dershaw, et al. (2010). "Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer." J Am Coll Radiol **7**(1): 18-27.
- Levine, P., A. Simsir, et al. (2006). "Management issues in breast lesions diagnosed by fine-needle aspiration and percutaneous core breast biopsy." Am J Clin Pathol **125 Suppl**: S124-134.
- Li, C. I., K. E. Malone, et al. (2008). "Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk." Am J Epidemiol **167**(2): 230-239.
- Lyons, T. R., P. J. Schedin, et al. (2009). "Pregnancy and breast cancer: when they collide." J Mammary Gland Biol Neoplasia **14**(2): 87-98.
- Manson, J. E., R. T. Chlebowski, et al. (2013). "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials." JAMA **310**(13): 1353-1368.

- Michala, L., A. Tsigginou, et al. (2015). "Breast disorders in girls and adolescents. Is there a need for a specialized service?" J Pediatr Adolesc Gynecol **28**(2): 91-94.
- Michels, K. A., R. M. Pfeiffer, et al. (2018). "Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers." JAMA Oncol.
- Montgomery, D. A., K. Krupa, et al. (2007). "Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature." Br J Cancer **97**(12): 1632-1641.
- Myers, E. R., P. Moorman, et al. (2015). "Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review." JAMA **314**(15): 1615-1634.
- Neil-Sztramko, S. E., K. M. Winters-Stone, et al. (2017). "Updated systematic review of exercise studies in breast cancer survivors: attention to the principles of exercise training." Br J Sports Med.
- Oeffinger, K. C., E. T. Fontham, et al. (2015). "Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society." JAMA **314**(15): 1599-1614.
- Pagani, O. and H. Azim, Jr. (2012). "Pregnancy after Breast Cancer: Myths and Facts." Breast Care (Basel) **7**(3): 210-214.
- Peccatori, F. A., H. A. Azim, Jr., et al. (2013). "Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **24 Suppl 6**: vi160-170.
- Sabate, J. M., M. Clotet, et al. (2007). "Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation." Radiographics **27 Suppl 1**: S101-124.
- Saslow, D., C. Boetes, et al. (2007). "American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography." CA Cancer J Clin **57**(2): 75-89.
- Scheel, J. R., J. M. Lee, et al. (2015). "Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts." Am J Obstet Gynecol **212**(1): 9-17.
- Senkus, E., S. Kyriakides, et al. (2013). "Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **24 Suppl 6**: vi7-23.
- Sergentanis** TN, Diamantaras AA, et al (2014). "IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis." Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23.

- Shakhar, K., H. B. Valdimarsdottir, et al. (2007). "Heightened risk of breast cancer following pregnancy: could lasting systemic immune alterations contribute?" Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **16**(6): 1082-1086.
- Siegel, R. L., K. D. Miller, et al. (2017). "Cancer Statistics, 2017." CA Cancer J Clin **67**(1): 7-30.
- Wilkinson L. Thomas V. et al (2017). "Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy." Br J Radiol. 2017 Jan;90(1069):20160594.
- Winters, S., C. Martin, et al. (2017). "Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening." Prog Mol Biol Transl Sci **151**: 1-32.
- Wong, C. S., G. H. Lim, et al. (2011). "Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population." Br J Cancer **104**(5): 871-874.
- Ιωαννίδου-Μουζάκα Α. Σύγχρονη Μαστολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2007.