

ΔΠΜΣ "Εφαρμοσμένη Βιοχημεία: Κλινική Χημεία,
Βιοτεχνολογία, Αξιολόγηση Φαρμακευτικών προϊόντων"

Τμήμα Χημείας Παν/μιου Πατρών - Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. Δημόκριτος



ΜΑΣΤΟΣ

Μαστός

Μαστός ή Μαζικός Αδένας

- Προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη μαζός που σημαίνει «αυτός που υγροποιείται, γίνεται νωτερός».
- Είναι ένας τροποποιημένος αδένας του δέρματος που αναπτύσσεται διαφορετικά στο κάθε φύλο.
- Στις γυναίκες το μεγαλύτερο μέρος της ανάπτυξης του μαστού διαδραματίζεται μετά την γέννηση, σε αντίθεση με τους άνδρες.
- Ο ανδρικός μαστός διαθέτει μόνο λιπώδη ιστό και μερικούς αδένες.
- Στις γυναίκες, υφίσταται συνεχείς μεταβολές επηρεαζόμενος διαρκώς από τα επίπεδα των γενετικών ορμονών.

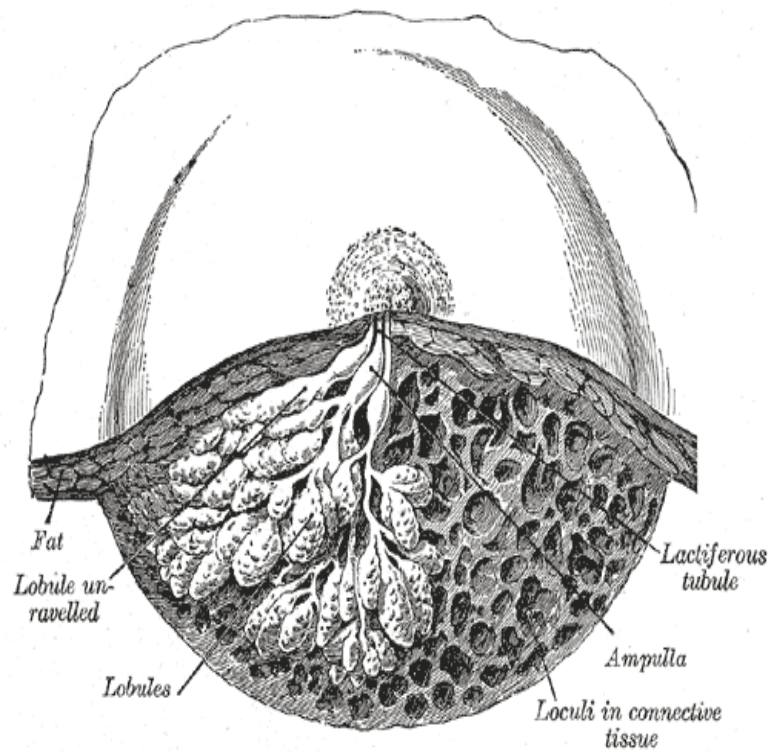
➔ κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης

➔ του εμμηνορυσιακού κύκλου

➔ της εγκυμοσύνης

➔ στη γαλουχία

- Οι μαστοί βρίσκονται στις πρόσθιες και εν μέρει επίσης στις πλευρικές επιφάνειες του θώρακα.



Ο μαστός κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη

- Κατά τη διάρκεια 1^{ου} και 3^{ου} μήνα κύησης το αρχέγονο εξώδερμα αρχίζει να παράγει χορδές και επιθηλιακά κύτταρα που εισέρχονται κάτω από το δέρμα.

- 5^η εβδομάδα κύησης:

Εμφάνιση μαστικών ακρολοφιών (γαλακτοφόρος γραμμή που εκτείνεται από την μασχालιαία μέχρι την βουβωνική χώρα).

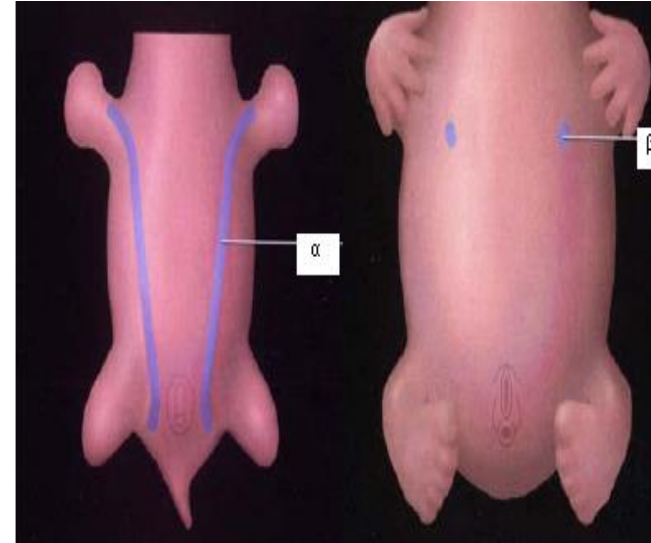
- 6^η εβδομάδα κύησης:

Ανάπτυξη από μια εκβλάστηση του εξωδέρματος.

- 35^η ημέρα: Πάχυνση εξωδέρματος και δημιουργία μαστικής ταινίας

- 36^η ημέρα : Μαστική λωρίδα

- 40^η ημέρα: Μαστικό λοφίο



α) Γαλακτοφόρος γραμμή

β) Μαστική ακρολοφία

Ο μαστός κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη

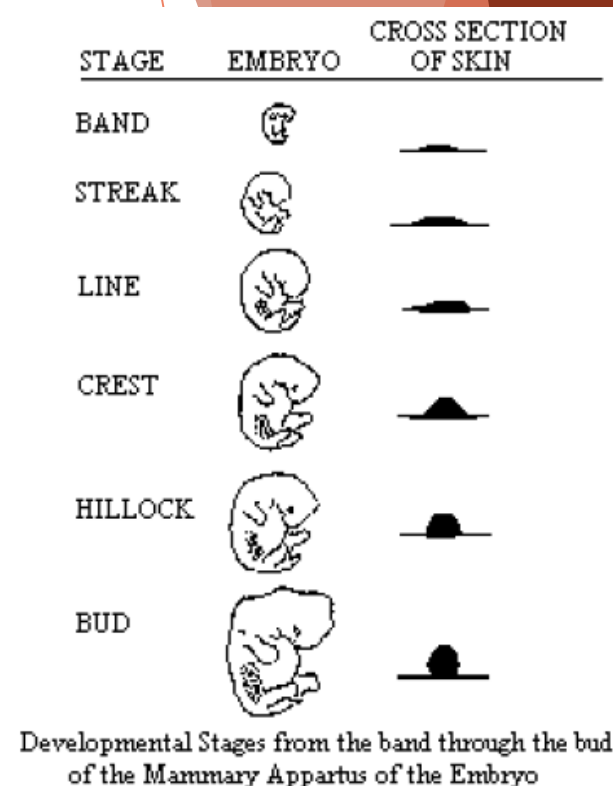
- 49^η ημέρα: Μαστική ακρολοφία απ' την οποία σχηματίζεται στη συνέχεια ο μαστός.

- Διαφοροποίηση της μαστικής ακρολοφίας σε :

πρωτογενείς εκβλαστήσεις


δευτερογενείς εκβλαστήσεις

- 20^η εβδομάδα: σχηματισμός πόρων και βοθρίου της θηλής.
- Κάθε πόρος σχηματίζει ένα λοβίο το οποίο περιβάλλεται από ένα ινώδες έλυτρο και εισδύει στο υποκείμενο μεσέγχυμα λιπώδους ιστού.
- Η ανάπτυξη του επιθηλίου πραγματοποιείται τόσο με πλευρική διακλάδωση (side branching), όσο και με διχασμό των τελικών εκβλαστήσεων (terminal end buds).



Εικόνα . Εμβρυϊκή ανάπτυξη μαστικού αδένου, έως το στάδιο της εκβλάστησης, Wysolmerski John et al 2002.

Ο μαστός κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη

- Ανεπαρκής παλινδρόμηση της μαστικής ακρολοφίας
-  Ανάπτυξη μαστού κατά μήκος της γαλακτοφόρου γραμμής (έκτοποι μαστοί).
- Τέλος κύησης : το έμβρυο έχει δίκτυο από διακλαδιζόμενους γαλακτοφόρους πόρους.
- **Η εμβρυϊκή προέλευση του λιπώδους στρώματος είναι μεσεγχυματική.**
- Η ρύθμιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης του μαστικού αδένου γίνεται κυρίως μέσω τοπικών σημάτων, αυξητικών παραγόντων και ρυθμιστικών γονιδίων.
- Οι ορμόνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη φάση της ανάπτυξης, αντίθετα με ότι συμβαίνει σε μεταγενέστερα σταδια.

Ο μαστός κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη

- Μια σημαντική ορμόνη είναι η παραθυρεοειδής ορμόνη PTHrP η οποία έχει αποδειχθεί πως είναι αρκετά σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη του μαστού.
- Τα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της εμβρυϊκής φάσης της ανάπτυξης είναι αυτά της οικογένειας homeobox genes.
- Ενδέχεται να είναι απαραίτητα και στην μετέπειτα ανάπτυξη και διαφοροποίηση του μαστού.
- Η εμβρυϊκή φάση ανάπτυξης του μαστού είναι η μοναδική που δεν βρίσκεται υπό τον άμεσο έλεγχο των φυλετικών ορμονών.
- Συγχρόνως αυξητικοί παράγοντες όπως ο FGF , TGF-β έχουν ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση της αλληλεπίδρασης επιθηλίου -στρώματος που είναι καθοριστική στη συγκεκριμένη φάση.
- Αναφορά στις ορμόνες και τους αυξητικούς παράγοντες θα γίνει αναλυτικά, στη συνέχεια.

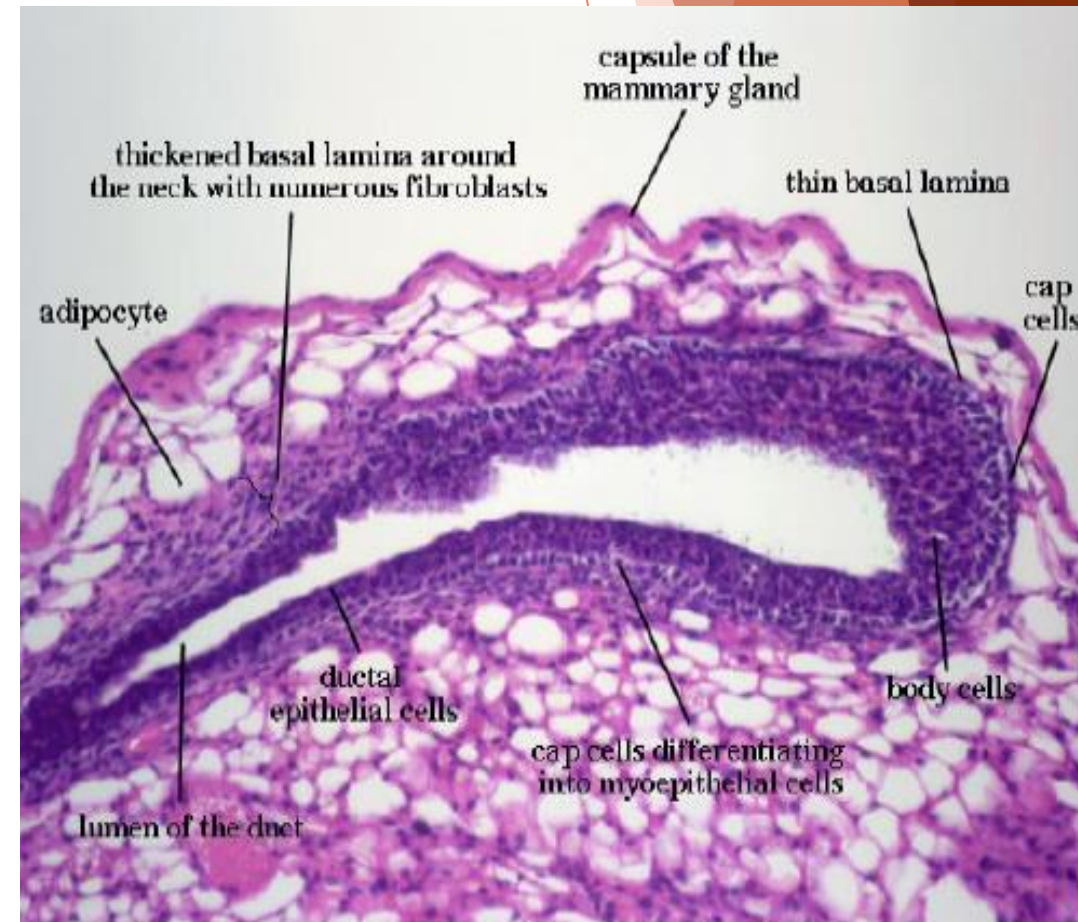
Ανάπτυξη μαστού μετά τη γέννηση

- Κατά τη γέννηση: Αναστροφή του βοθρίου της θηλής.

Στα άκρα των δευτερογενών διακλαδώσεων αναγνωρίζονται συμπαγείς ομάδες κυττάρων που ίσως συνιστούν πρόδρομες μορφές κυψελίδων, από τις οποίες μάλιστα συχνά παρατηρείται κάποια υποτυπώδης έκκριση, πιθανά υπό την επίδραση των μητρικών ορμονών (witch`s milk).

- Κατά την ίδια περίοδο έχουμε ανάπτυξη:

- ❖ αγγείων
- ❖ λεμφαγγείων
- ❖ συνδετικού ιστού του οργάνου



Κατά την προ εφηβεία

- Πρίν την αρχή του ορμονικού περιοδικού κύκλου:
 - Αύξηση μαστικής ακρολοφίας και αρχή ψηλάφησης υπό μορφή δίσκου κάτω από την θηλή.
- Αυτή η αύξηση μπορεί να αρχίσει ασύμμετρα, γεγονός το οποίο οφείλεται στις ορμονικές διακυμάνσεις και την ευαισθησία του τελικού οργάνου.
- Η εμφάνιση ενός ασύμμετρου ογκιδίου οπισθοθήλεια πριν την εφηβεία δεν θα πρέπει να ανησυχεί.
- Αύξηση και ανάπτυξη της διακλάδωσης των μαζικών αδένων. Γίνεται αργά κατά την διάρκεια της προεφηβείας.

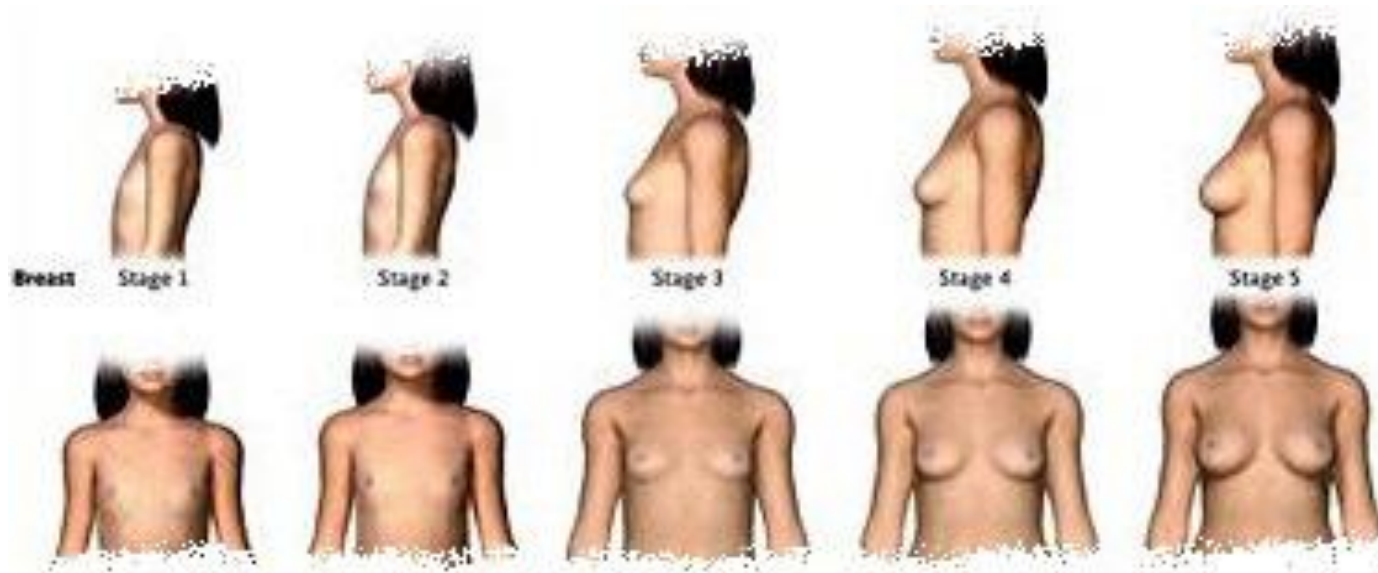
Κατά την εφηβεία

- ▶ Άνδρες: Η τεστοστερόνη δρα κατασταλτικά στην ανάπτυξη του μαστού
- ▶ Μερικές φορές γυναικομαστία, συμβαίνει στην ανδρική εφηβεία και συχνά είναι ασύμμετρη.
- ▶ Γυναίκες: Αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων δρουν στο μεσέγχυμα και επάγουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του επιθηλιακού ιστού του αδένου.
- ▶ Αλλομετρική ανάπτυξη: Πραγματοποιείται δηλαδή με πολύ μεγαλύτερους ρυθμούς σε σχέση με την ανάπτυξη των υπολοίπων οργάνων του σώματος.
- ▶ Οιστογόνα: Επιμήκυνση και διακλάδωση του δένδρου των πόρων
- ▶ Προγεστερόνη: Επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των μικρών πόρων και τη διεύρυνση τους
- ▶ Διόγκωση των άπων άκρων του επιθηλίου των πόρων και σχηματισμός σφαιρικών δομών αποτελούμενων από πολύστοιβο κυβοειδές επιθήλιο (συνιστούν τις τελικές εκβλαστήσεις).

Κατά την εφηβεία

▶ Ανάπτυξη μαστού με:

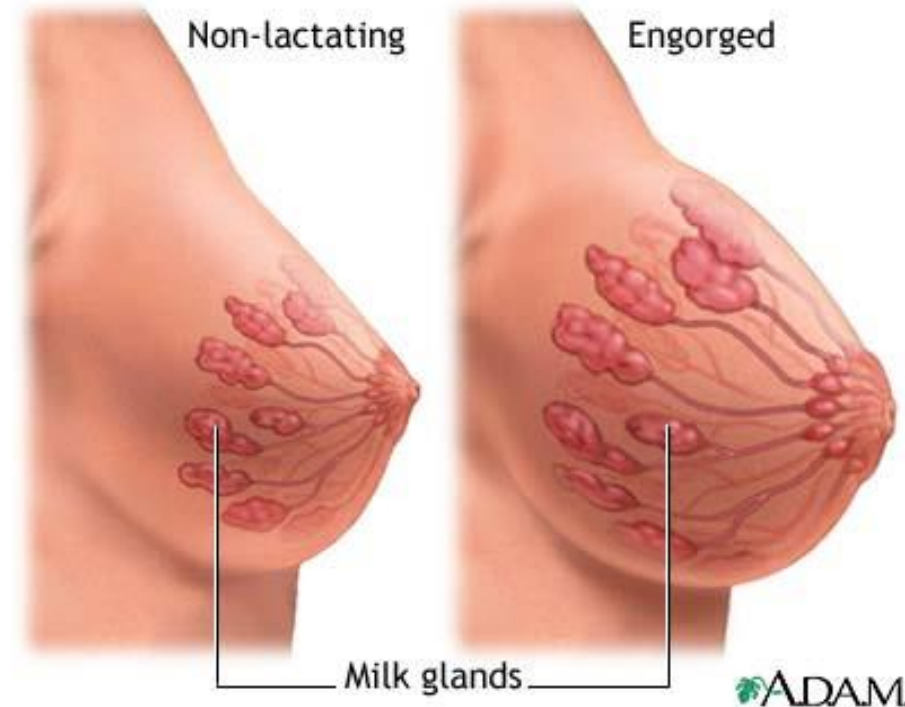
- αύξηση του όγκου του υποδορίου λίπους
- του συνδετικού ιστού
- των γαλακτοφόρων πόρων και εμβάθυνση αυτών στο υποδόριο λίπος, η οποία συνοδεύεται με την ανάπτυξη των τελικών λοβιδίων (κυψελίδων).



Στάδια Ανάπτυξης Μαστού

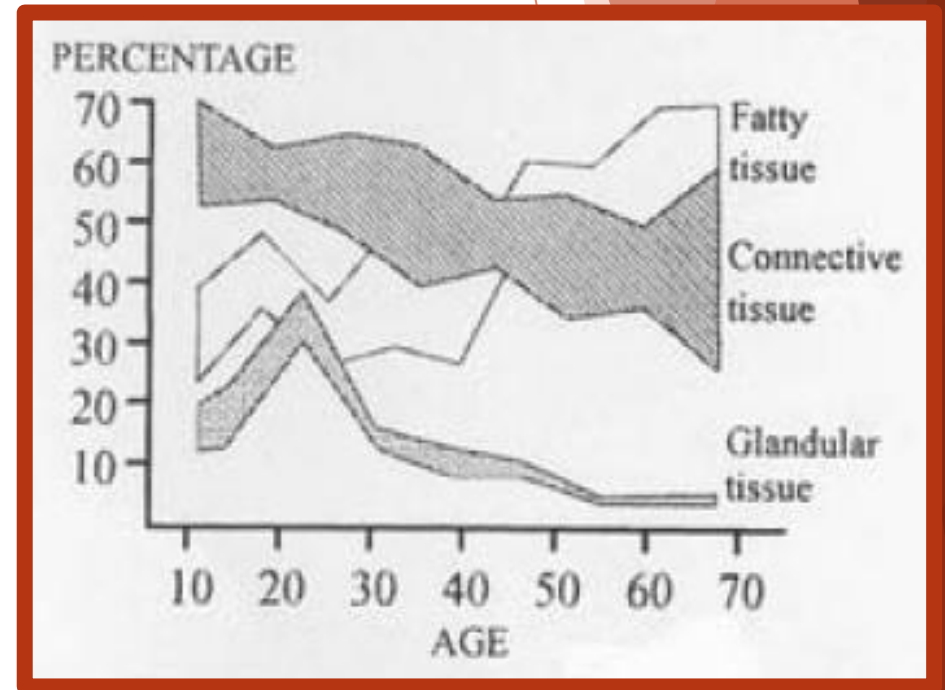
Γαλουχία

- ▶ Η εγκυμοσύνη έχει αληθή επίδραση στο μαστό.
- ▶ Αλλαγή επιθηλιακών κυττάρων από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.
- ▶ Αύξηση μεγέθους λοβίων και γενικός πολλαπλασιασμός των τελικών λοβιακών κυψελίδων κατά το δεύτερο τρίμηνο.
- ▶ Συνεχής αύξηση μεγέθους λοβίων στο τρίτο τρίμηνο, με αποτέλεσμα την εναπόθεση συνδετικού ιστού ενδολοβιακά και εξωλοβιακά.
- ▶ Πριν την τελειοποίηση του θηλασμού:
 - Λεπτοί ινώδεις σύνδεσμοι χωρίζουν τα διογκωμένα λοβία.
 - Επιμήκυνση μυοεπιθηλιακών κυττάρων.
- ▶ Αρχή γαλουχίας:
 - Λιπώδεις γλομπουλίνες εκκρίνονται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα.
- ▶ Όταν ο θηλασμός σταματήσει ο μαστός επανέρχεται, αν και τα μεγάλα λοβία παραμένουν.



Αλλαγές ανάλογα με την ηλικία

- Συμβαίνουν ατροφικές αλλαγές αλλά αυτές δεν γίνονται σε όλον τον μαστό.
- Τα κυψελιδικά κύτταρα στο λοβίο ελλατώνονται.
- Τα λοβία από μόνα τους συρρικνώνονται.
- Ο συνδετικός ιστός στα λοβία γίνεται πιο πυκνός.
- Μικρές κύστες μπορεί να εμφανιστούν στις κυψελίδες, αλλά τελικά γίνονται ινώδεις και εξαφανίζονται.
- Το επιθήλιο των πόρων ατροφεί οδηγώντας στην εξαφάνιση μερικών πόρων.
- Η παλινδρόμηση φαίνεται να συσχετίζεται κατά το χρόνο της εμμηνόπαυσης.



Εμμηνόπαυση

Με την πτώση των επιπέδων των ωοθηκικών ορμονών έχουμε:

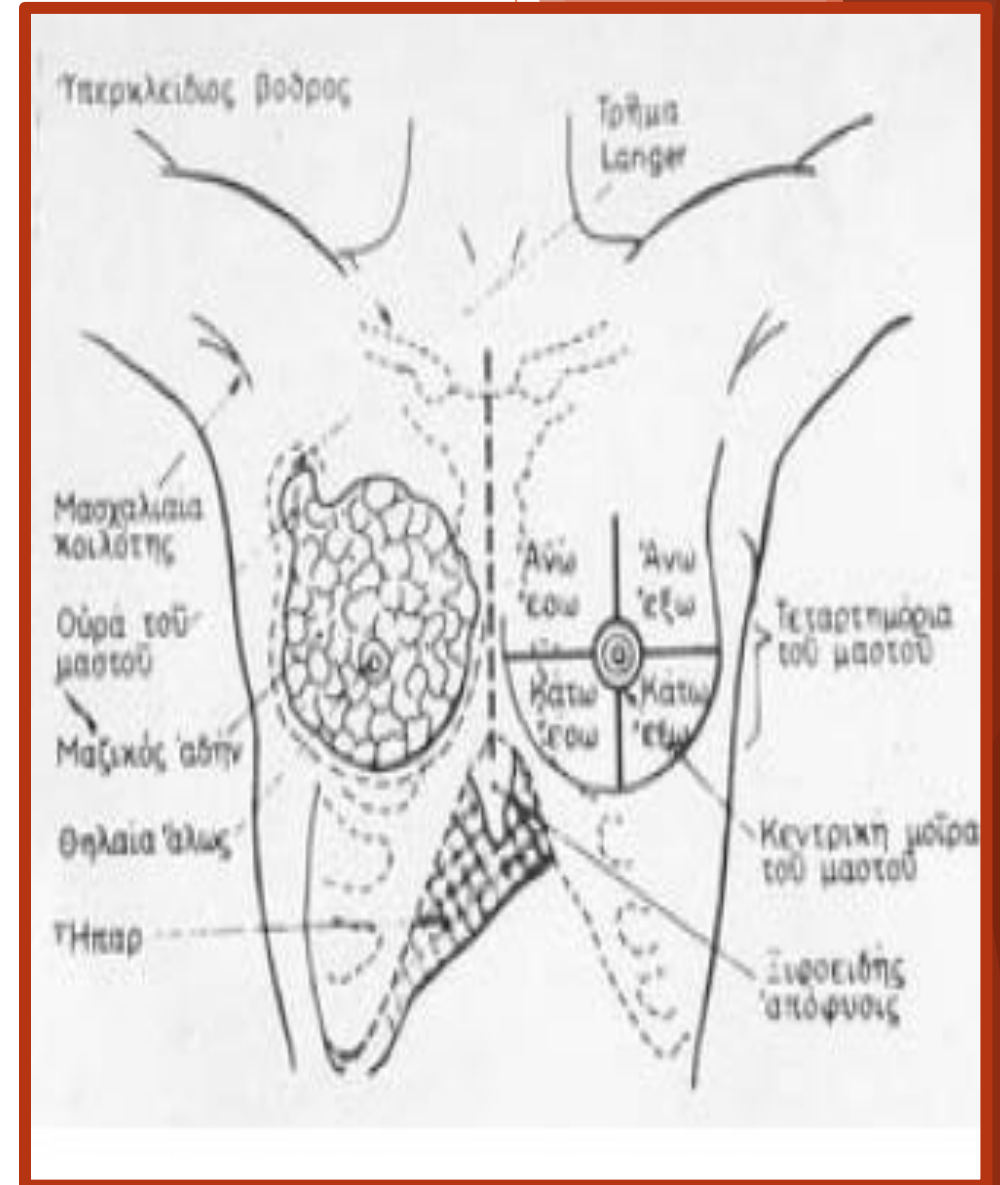
- ▶ Εκφύλιση του δένδρου των πόρων.
- ▶ Αντικατάσταση του πυκνού συνδετικού ιστού από χαλαρό.
- ▶ Παράλληλη αύξηση των ελαστικών ινών.
- ▶ Ελάττωση της κυτταροβριθείας του οργάνου.

Κυκλικές μεταβολές

- ▶ Παραγωγική φάση καταμήνιου κύκλου (3^η με 7^η ημέρα):
Μεγάλος αριθμός μιτώσεων στα κυψελιδικά κύτταρα του λοβίου.
- ▶ Φάση ωορηξίας(8^η- 14^η ημέρα):
Εμφανίζονται δύο διαφορετικά κυψελιδικά κύτταρα.
Παραγωγή κολλαγόνου.
Ελάττωση μιτωτικής δραστηριότητας.
- ▶ Ωχρινική φάση (15^η -20^η ημέρα):
Τρεις διαφορετικοί τύποι κυττάρων.
Ορατός ο σχηματισμός κενοτοπίων.
Έκκριση στους πόρους.
- ▶ Εξαφάνιση του στρώματος εντός των λοβίων, η οποία ακολουθείται από έκκριση στους πόρους κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης.
- ▶ Οιδηματώδεις ιστοί εντός των λοβίων.
- ▶ Αύξηση αγγειακής παροχής.

Ανατομία μαστού

- Βρίσκεται στην υποδόρια περιτονία της πρόσθιας επιφάνειας του θώρακος μεταξύ της στερνικής και πρόσθιας μασχαλιαίας γραμμής, και εκτείνεται από την 2^η ή 3^η μέχρι την 6^η ή 7^η πλευρά.
- Εμφανίζει 2 επιφάνειες:
 - πρόσθια και οπίσθια
 - περιφερική
- Η πρόσθια καλύπτεται από δέρμα και εμφανίζει την θηλή και την άλω.
- Η οπίσθια επιφάνεια εφάπτεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός.
- Το σύμπλεγμα θηλή-άλως βρίσκεται μεταξύ της τέταρτης και πέμπτης πλευράς.

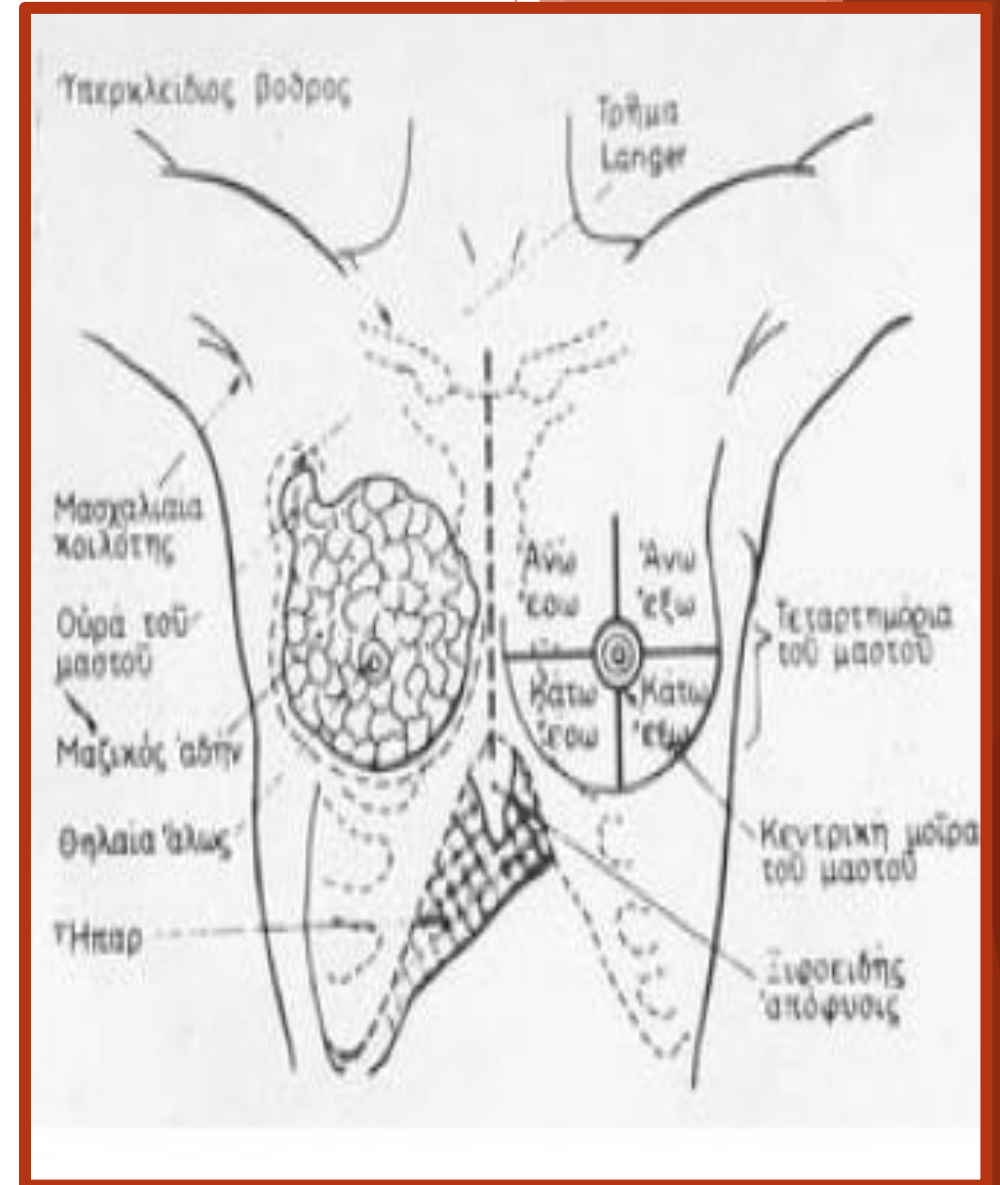


Ανατομία Μαστού

- Η κορυφή της θηλής παρουσιάζει ρωγμές στις οποίες βρίσκονται 15-20 στόμια τα οποία αποτελούν τις εκβολές των αντίστοιχων γαλακτικών πόρων.

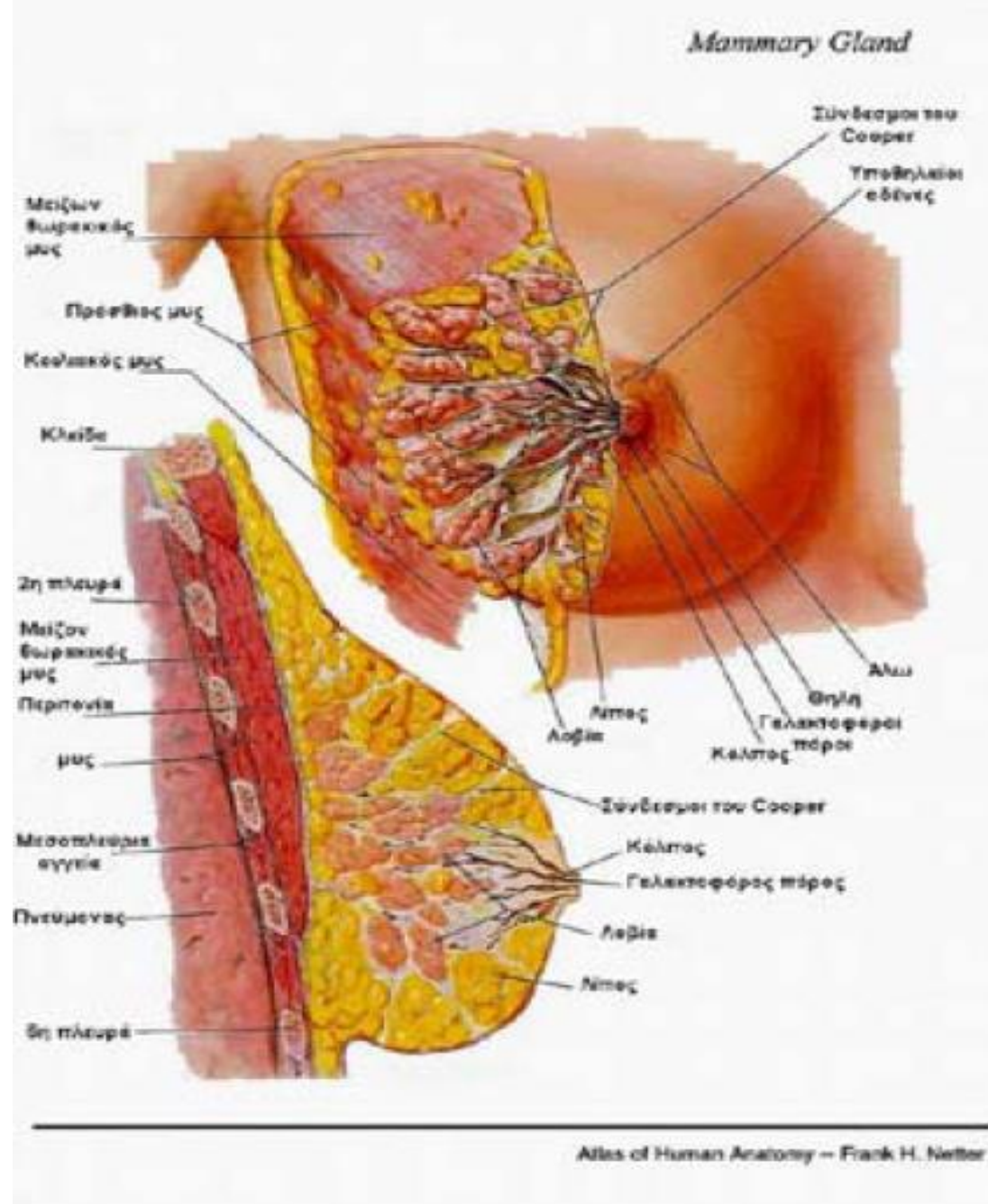
- Η καστανέρυθρη περιοχή γύρω από την θηλή ονομάζεται άλω και παρουσιάζει 10-15 υποστρόγγυλα υποδόρια φυμάτια (φυμάτια Montgomery).

- Οι φυσικές γραμμές τάσεως του δέρματος, γνωστές ως γραμμές Langer, επεκτείνονται εξωτερικά και περιμετρικά από το σύμπλεγμα θηλή-άλω.



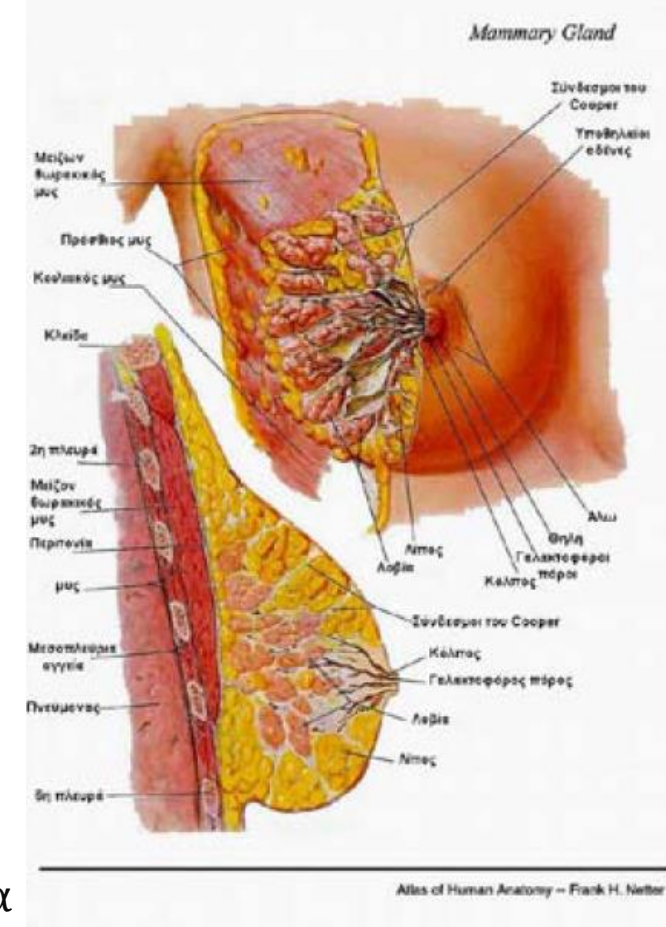
Δομές μαστού

- ▶ Η δομή του μαστού σχηματίζεται από τον ινώδη ιστό από τον οποίο περιβάλλεται και διαπερνά.
- ▶ Ο μαστός περιβάλλεται από περιτονία η οποία προέρχεται από την υποδόρεια.
- ▶ Χωρίζεται στην εν τω βάθει και στην επιπολής περιτονία, η οποία περικλείει
 - ▶ το στρώμα
 - ▶ το επιθήλιο
 - ▶ το αδενικό στοιχείο του μαστού.
- ▶ Ένα διασταυρούμενο δίκτυο από στηρικτικές ινώδεις δομές, οι οποίες πορεύονται μεταξύ της εν τω βάθει και της επιπολής περιτονίας, διαμερισματοποιούν τις δομές του μαστού. (δομές Cooper)



Δομές μαστού

- ▶ Αυτοί οι σύνδεσμοι, εισέρχονται στο δέρμα διαμέσου των δεσμίδων του συνδετικού ιστού, ενώνονται με το χώριο του υποδορίου συνδετικού ιστού και σχηματίζουν μια συνεκτική δομή που ανθίσταται στον χειρουργικό διαχωρισμό των ιστών κατά επίπεδα. (δυσκολία χειρουργική)
- ▶ Το μαζικό παρέγχυμα περιβάλλεται από στιβάδα υποδόριου λίπους το οποίο ποικίλει σε πάχος.
- ▶ Η στιβάδα εισέρχεται διαμέσου των προσφύσεων του δέρματος και έτσι μπορεί να βρεθεί επιθήλιο των πόρων άμεσα στο βάθος της επιδερμίδας.
- ▶ Η εν τω βάθει περιτονία χωρίζεται από τον μείζονα θωρακικό μύ από μια στιβάδα λίπους, και σχηματίζει τον οπίσθιο μαστικό χώρο. Αποτέλεσμα αυτού είναι η κίνηση του μαστού στο θωρακικό τοίχωμα.
- ▶ Ο οπίσθιος μαστικός χώρος δεν διαχωρίζεται εντελώς με την περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός.

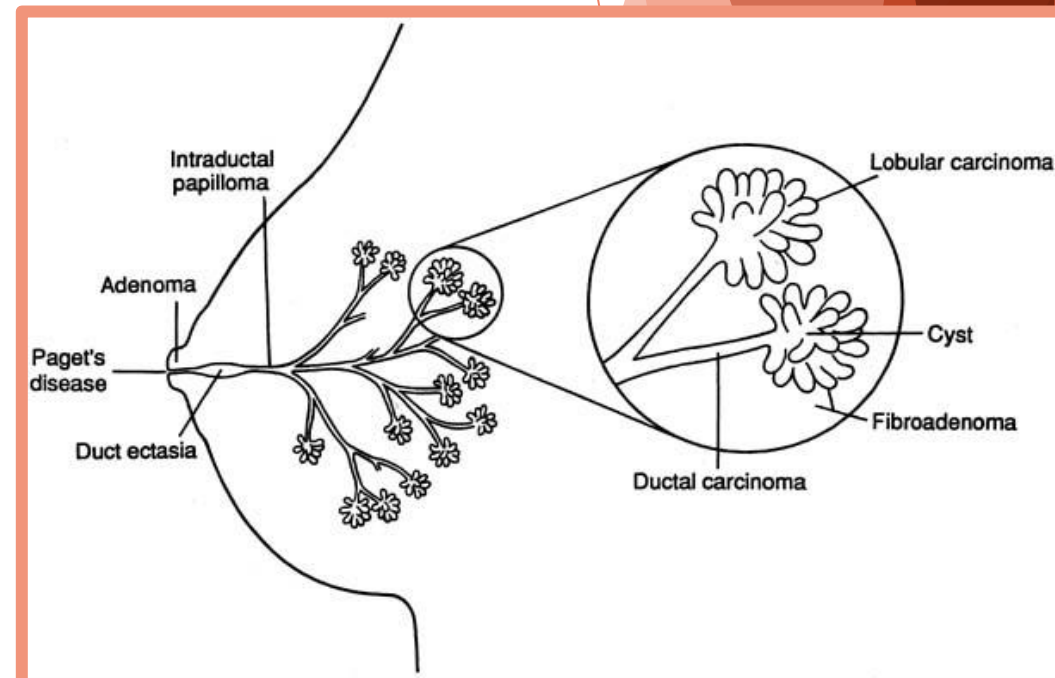
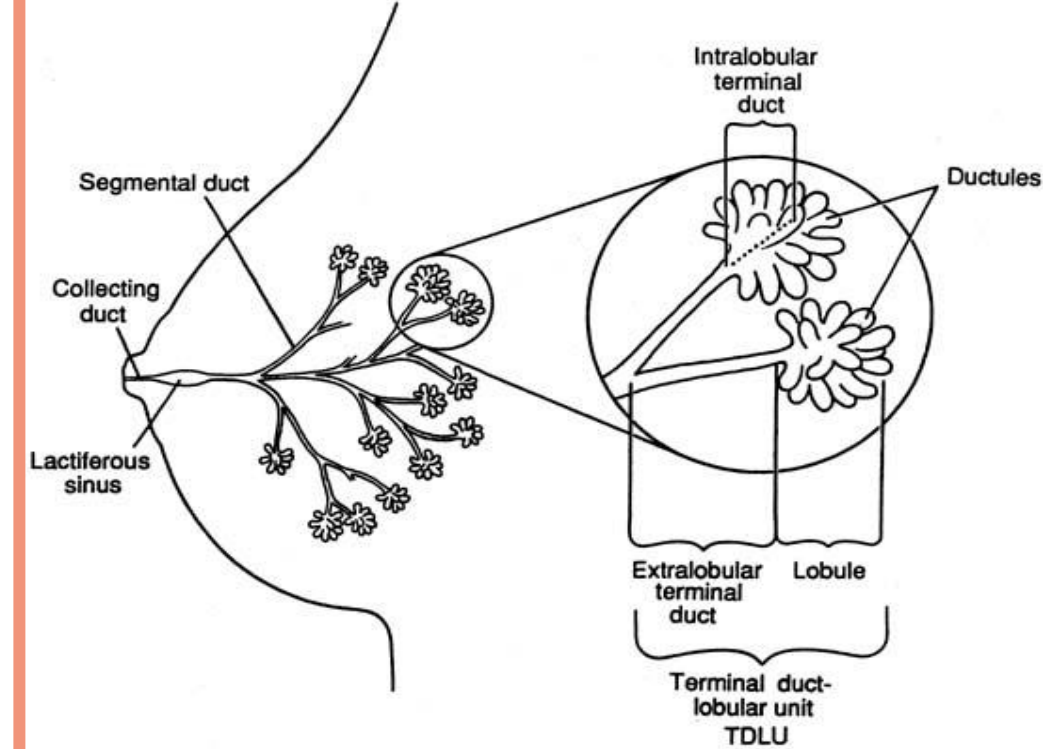


Δομές μαστού

- ▶ Η θηλή και η περιθήλαια άλω, περιέχει στυτικούς λείους μύες καθώς και σμηγματογόνους αδένες.
- ▶ Στην περιθήλαιη περιοχή υπάρχουν θύλακες τριχών (πρόβλημα στη μαστογραφία).
- ▶ 8 ή περισσότεροι γαλακτοφόροι πόροι έχουν την αρχή τους από την κορυφή της θηλής.
- ▶ Κάθε μείζων γαλακτοφόρος πόρος εκτείνεται στο μαστό σχηματίζοντας διακλαδώσεις από μικρότερους πόρους.
- ▶ Η έκταση που παροχετεύει ένας πόρος θεωρείται ένας λοβός ή τμήμα του μαστού.

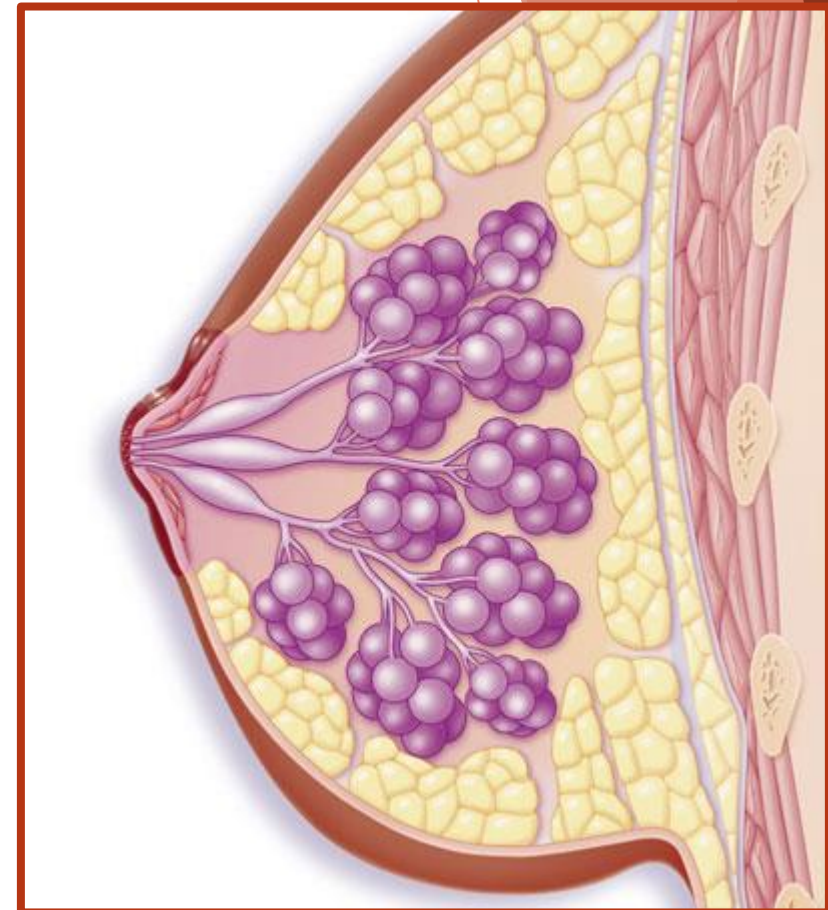
Δομές μαστού

- ▶ Όπισθεν της θηλής, ένα τμήμα του πόρου που είναι διατεταμένο είναι γνωστό ως λήκυθος ή γαλακτοφόρος κόλπος.
- ▶ Πέρα αυτού του σημείου ο πόρος αρχίζει να δίνει κλαδους σε μικρότερα τμήματα ποικίλου μήκους.
- ▶ Περαιτέρω κλάδοι σχηματίζουν τα μικροσκοπικά τελικά λοβία(εκκριτικές μονάδες) που σχηματίζουν τις αδενικές κυψελίδες.



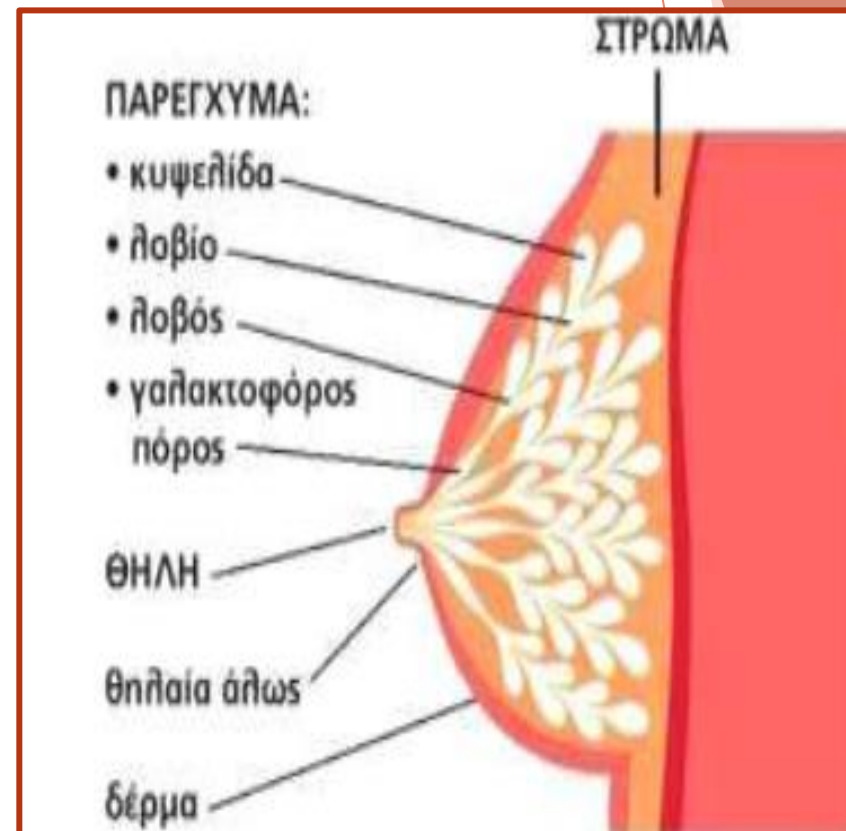
Δομές μαστού

- ▶ Οι πόροι καλύπτονται από δύο τύπους κυττάρων:
Κύτταρα έσω επιθυλιακής στιβάδας.
Λεπτή διακοπτόμενη στιβάδα από μυοεπιθηλιακά κύτταρα.
- ▶ Τελικός κλάδος τμηματικού πόρου: εξωλοβιακός τελικός πόρος
- ▶ Συνεχίζει στους τυφλούς λεπτούς τελικούς πόρους το λοβίδιο που μοιάζει με δάκτυλα παράγωντας 10-100 κυψελίδες.
- ▶ Οι περισσότεροι καρκίνοι ξεκινούν από τους εξωλοβιακούς τελικούς πόρους ,ακριβώς εγγύς του λοβίου. Στη θέση αυτή τους καλύπτει χαλαρός συνδετικός ιστός.

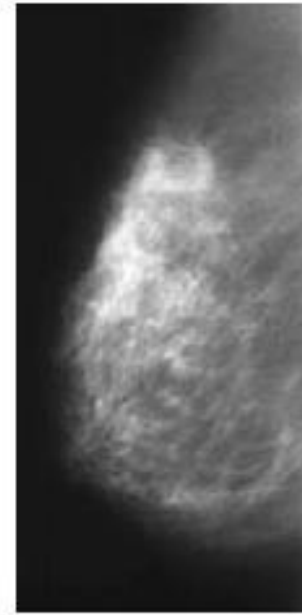
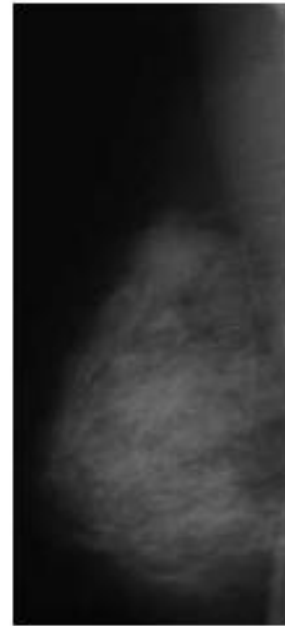
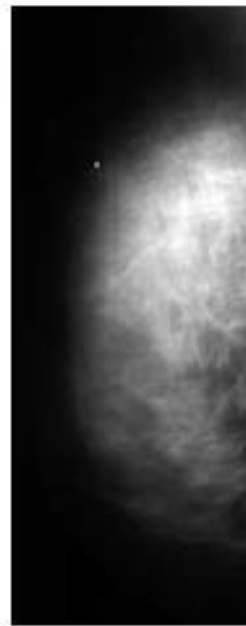
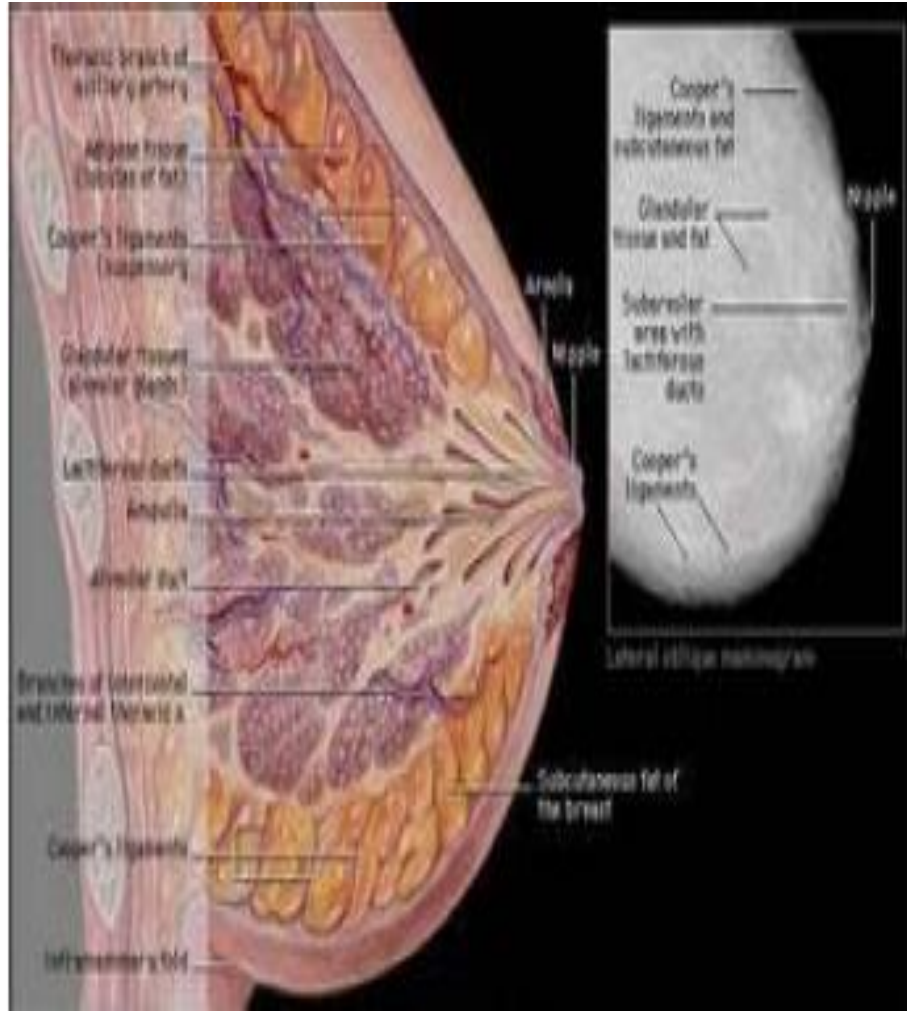


Δομές μαστού

- ▶ Τα κύτταρα στους ενδολοβιακούς τελικούς πόρους διαφέρουν ιστολογικά από τα κύτταρα του έξω λοβιακού τελικού πόρου.
- ▶ Λοβίο: Διακρίνεται καθαρά από τους μεγάλους πόρους από το στρώμα που το περιβάλλει. Δεν μοιάζει με τους μεγάλους πόρους και δεν περιέχει ελαστικό ιστό.
- ▶ Στρώμα (μεσοκυττάρια ουσία): μπορεί να προέρχεται από το ιδίως χόριο, περιέχει πολύ λεπτές ίνες κολλαγόνου και δικτυωτό ιστό και είναι περισσότερο κυψελλοειδής και ανάγγειος.



Δομή ώριμου φυσιολογικού μαστού



Επιθήλιο

- Το επιθήλιο στον ανώριμο μαστό αποτελείται από δύο στοιβάδες κυττάρων:
 - μια βασική με κυβοειδή
 - μια επιφανειακή με χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα.
- Υπό ορμονική επίδραση το επιθήλιο των κυψελίδων διαφοροποιείται αποτελούμενο από τρεις διαφορετικούς τύπους κυττάρων:

❖ Τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου A
είναι κυλινδρικά βασεόφιλα κύτταρα, πλούσια σε ριβοσώματα που συμμετέχουν ενεργά στη διαδικασία της έκκρισης.

❖ τα τύπου B
θεωρούνται τα προγονικά των A κυττάρων.

❖ τα μυοεπιθηλιακά
διαυγή κύτταρα με στρογγυλό πυρήνα που βρίσκονται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη. Είναι κύτταρα συσταλτά που περιέχουν μικροϊνίδια, με χαρακτηριστικά τόσο επιθηλιακών, όσο και λείων μυϊκών κυττάρων.

Συνδετικός ιστός

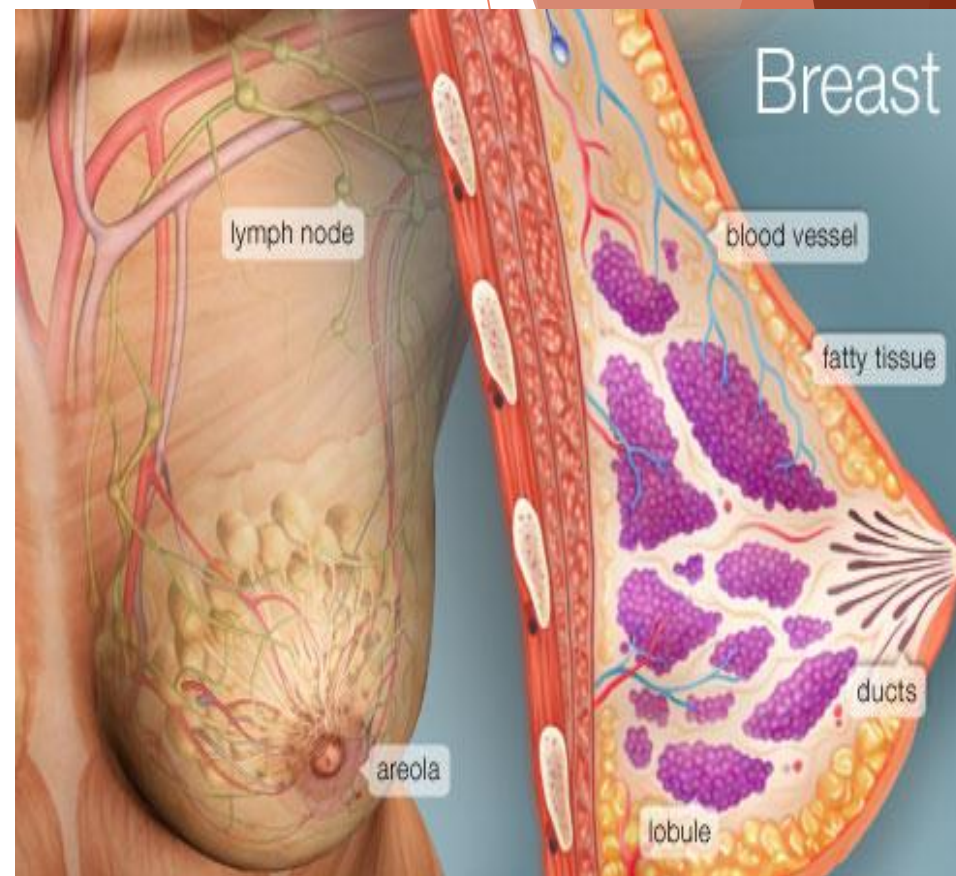
- ▶ Ο συνδετικός ιστός περιβάλλει σαν περιχειρίδα τα λοβία και τους πόρους και είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής και κυτταροβριθής.
- ▶ Περιέχει επίσης λεπτές κολλαγόνες και άφθονες προκολλαγόνες ίνες.
- ▶ Περιέχει σημαντικό ποσό ελαστικών ινών, ποσό το οποίο μειώνεται όσο προχωρούμε σε μικρότερους πόρους ενώ στο μεσέγχυμα γύρω από τα λοβία δεν υπάρχουν καθόλου ελαστικές ίνες.
- ▶ Ο συνδετικός ιστός που περιβάλλει τα λοβία και τους πόρους, ενώνεται με τους, πυραμοειδούς σχήματος, συνδέσμους του Cooper οι οποίοι επεκτείνονται τόσο στην εν τω βάθει περιτονία όσο και προς το δέρμα, αποτελούν το σύστημα στήριξης του μαστού.



Λεμφικό δίκτυο-αιματοση-νευρωση

ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

- Είναι μικροί σχηματισμοί μεγέθους ολίγων χιλιοστών
- Περίπου 500-600 λεμφαδένες υπάρχουν στο ανθρώπινο σώμα.
- Οι φυσιολογικοί λεμφαδένες (λεμφογάγγλια), το σχήμα των οποίων μοιάζει με αυτό των νεφρών, είναι ευκίνητοι και ελαστικοί και λειτουργούν ως «ισθμός» μέσω του οποίου συγκρατούνται υπολείμματα κατεστραμμένων κυττάρων, νεοπλασματικά κύτταρα αλλά και ξένα σωματίδια, μικρόβια κ.λπ.
- Οι λεμφαδένες που σχετίζονται με τον μαστό βρίσκονται:
 - στο λίπος της μασχάλης (μασχαλιαίοι λεμφαδένες)
 - στην περιοχή πάνω από την κλείδα (υπερκλείδιος χώρος)
 - στο κατώτερο τριτημόριο του λαιμού (κατώτεροι τραχηλικοί λεμφαδένες)
 - στο έσω ημιθωράκιο πίσω από την πλάγια επιφάνεια του στέρνου (έσω μαστικοί λεμφαδένες).



Λεμφαδένες

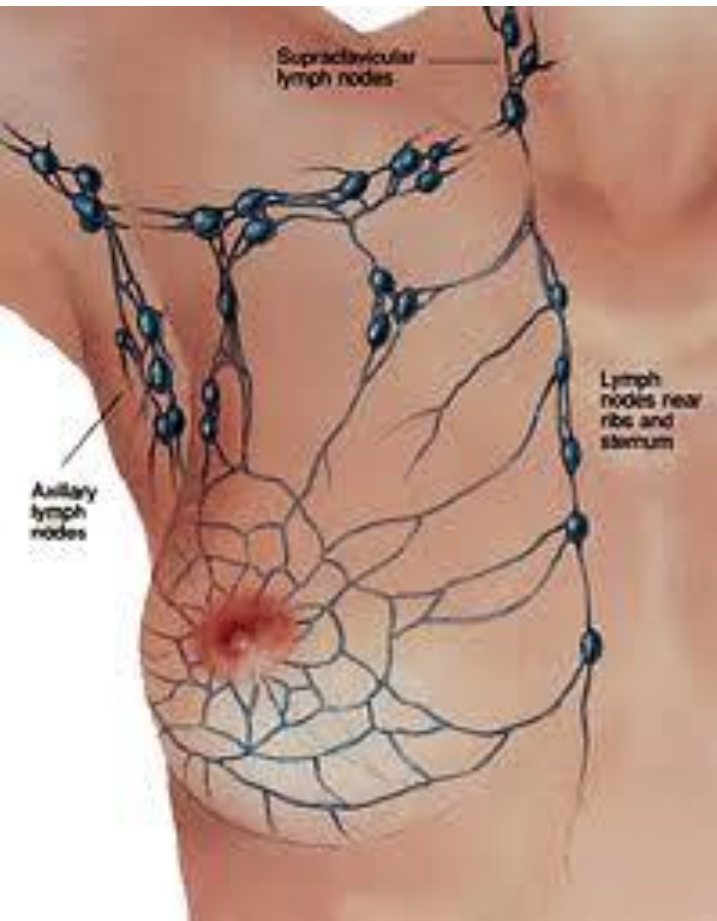
- ▶ Διακρίνονται σε τρεις ομάδες με βάση την ανατομική τους θέση:
 - 1) **Ομάδα I:** αφορά τους κεντρικούς λεμφαδένες της μασχάλης που βρίσκονται προς τα έξω του ελάσσονος θωρακικού μυός.
 - 2) **Ομάδα II:** αφορά τους λεμφαδένες που βρίσκονται ακριβώς πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό μυ.
 - 3) **Ομάδα III:** αφορά τους λεμφαδένες που βρίσκονται προς τα έξω του ελάσσονος θωρακικού μυ.
- ▶ Στους λεμφαδένες της μασχάλης έρχεται και η λέμφος από το χέρι.
- ▶ Η πιο συχνή αρχική θέση επέκτασης του καρκίνου του μαστού είναι οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες.
- ▶ Η κατάσταση της μασχάλης, το κατά πόσο δηλαδή έχει εξαπλωθεί η νόσος στους λεμφαδένες της μασχάλης, αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες της νόσου.



Λεμφαδένες

► Λεμφικό δίκτυο μαστού

- Έχει βρεθεί πως υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των επιφανειακών δερματικών αγγείων και του εν τω βάθει συστήματος.
- Τα δερματικά αγγεία έχουν ροή προς το περιθήλαιο πλέγμα και αυτό προς τα μασχαλιαία αγγεία.
- Μερικά λεμφαγγεία παροχετεύουν στους ενδομαστικούς λεμφαδένες.
- Τα λεμφαγγεία του μαστού επάγουν την λέμφο προς τα μασχαλιαία, υποκλείδια, υπερκλείδια και τα λεμφογάγγλια της έσω μαστικής αρτηρίας, τα οποία είναι αναστομούμενα μεταξύ τους.
- Κύρια παροχέτευση της λέμφου από όλα τα τμήματα του μαστού και του έσω τμήματος, είναι η μασχαλιαία κοιλότητα.



Λεμφικό δίκτυο

- Χειρουργική διάκριση λεμφαδένων.

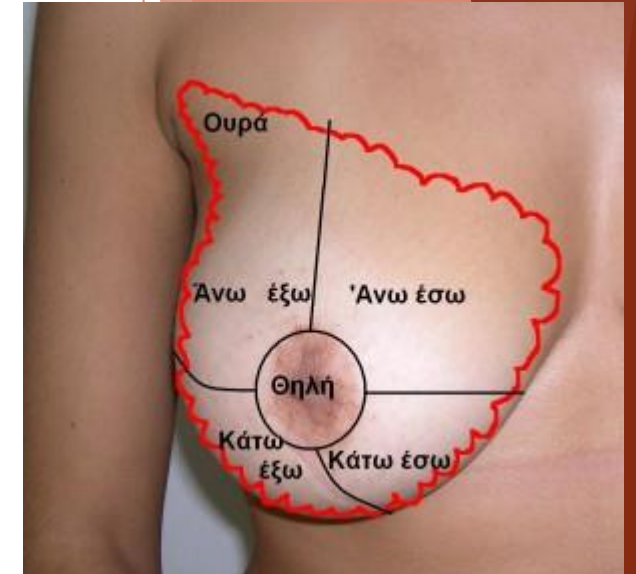
Διάκριση σε 3 επιπεδα:

Επίπεδο 1: Οι λεμφαδένες που βρίσκονται επί τα εκτός του έξω χείλους του ελάσσονα θωρακικού μυός.

Επίπεδο 2: Όσοι ανευρίσκονται όπισθεν του μυός.

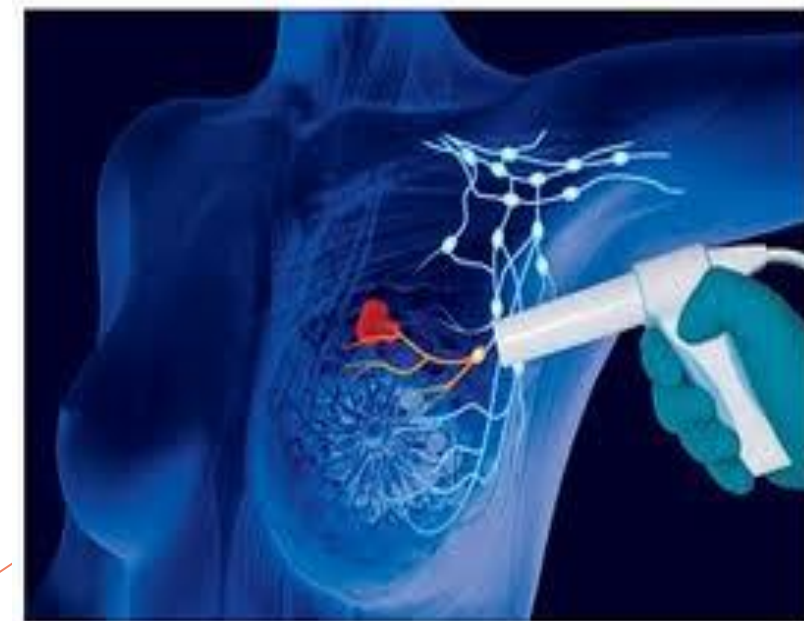
Επίπεδο 3: Όσοι εντοπίζονται επί τα εντός και άνω του έσω χείλους.

Υπάρχουν και ενδομαστικοί λεμφαδένες οι οποίοι βρίσκονται στην άνω έξω μοίρα του μαστού (περιοχή ουράς Spence)



Λεμφαδένας φρουρός

- Η υπόθεση του λεμφαδένα φρουρού περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1977 στο καρκίνωμα του πέους και αργότερα μελετήθηκε σε ασθενείς με μελάνωμα.
- Είναι ο πρώτος λεμφαδένας-σταθμός, που θεωρητικά μεταναστεύουν καρκινικά κύτταρα από έναν πρωτοπαθή όγκο.
- Στηρίζεται σε δύο βασικές αρχές:
(α) την ύπαρξη ενός συγκεκριμένου και προκαθορισμένου τρόπου λεμφικής παροχέτευσης στους επιχώριους λεμφαδένες και
(β) τη λειτουργία του πρώτου λεμφαδένα ως αποτελεσματικού φίλτρου για τα νεοπλασματικά κύτταρα
- Εάν τα κύτταρα του καρκίνου κατορθώσουν να μπουν στο λεμφικό σύστημα, τότε ο πρώτος λεμφαδένας (όχι αναγκαστικά ο πιο κοντινός προς στον όγκο) θα έχει και τη μεγαλύτερη πιθανότητα να περιέχει τα αποσπασθέντα καρκινικά κύτταρα.

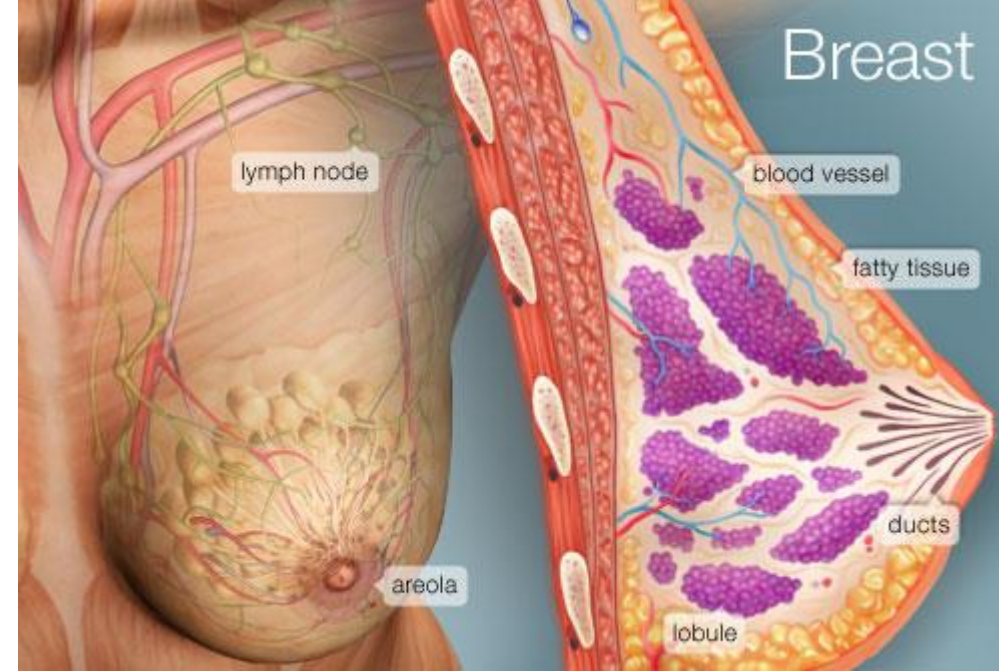


Λεμφαδένας Φρουρός

- ▶ Η θεωρία του λεμφαδένα φρουρού βασίζεται στην παραδοχή ότι: ο πρώτος λεμφαδένας που δέχεται τη λεμφαγγειακή παροχέτευση ενός όγκου αποτελεί και τον πρώτο σταθμό λεμφογενούς διασποράς της νόσου, δ
δεν συμβαίνουν «ασυνεχείς» λεμφαδενικές μεταστάσεις (skip metastases)
απουσία μεταστατικής νόσου στο λεμφαδένα φρουρό → απουσία μεταστάσεων σε όλο το λεμφικό δίκτυο της περιοχής.
- ▶ Είναι διαφορετικός για κάθε όγκο και για κάθε άτομο.
- ▶ Σε κάποιες μορφές καρκίνου η μετανάστευση (μετάσταση) των καρκινικών κυττάρων γίνεται αρχικά προς τους επιχώριους (γειτονικούς) λεμφαδένες κι εν συνεχεία προς τους πιο απομακρυσμένους σταθμούς λεμφαδένων.
- ▶ Αυτή η μεταστατική οδός ονομάζεται λεμφογενής.



Αιμάτωση μαστού

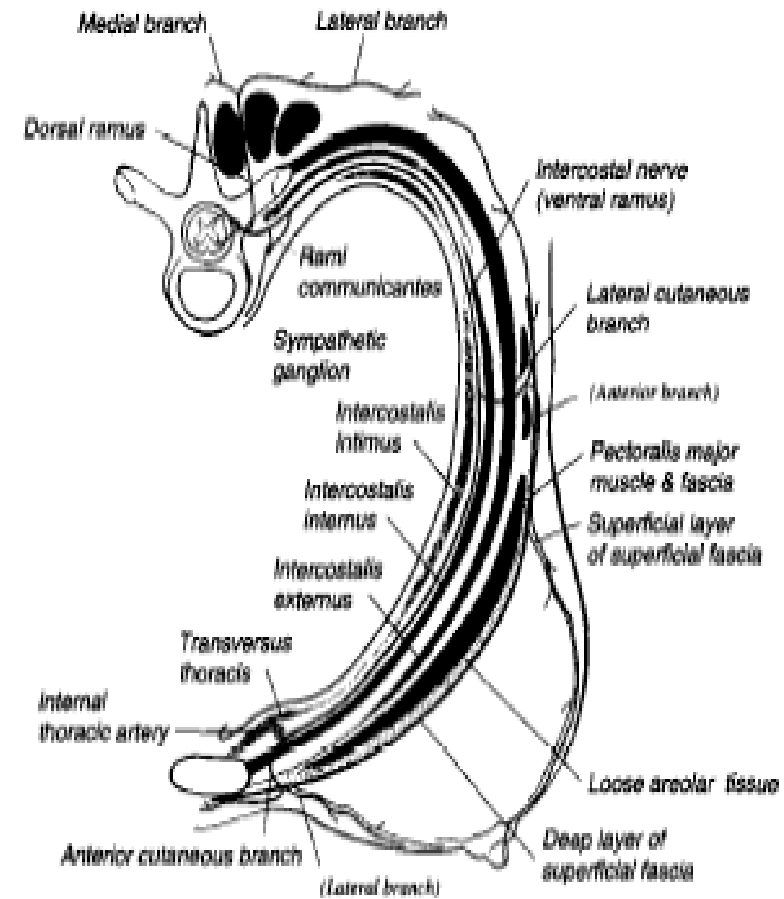
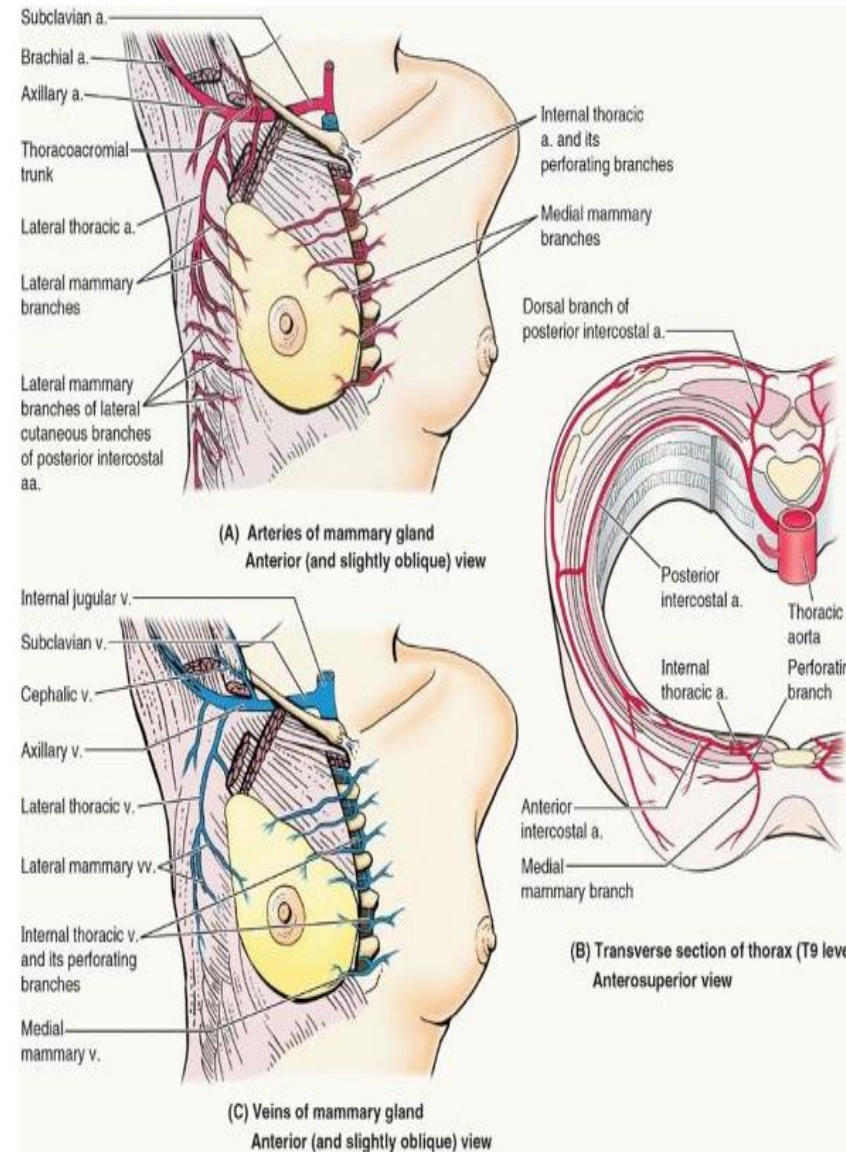


- ▶ Ο μαστός αιματώνεται από κλάδους:
 - ▶ Της μασχαλιαίας αρτηρίας
 - ▶ Των μεσοπλεύριων
 - ▶ Της έσω μαστικής.
- ▶ Οι φλέβες σχηματίζουν έναν αναστομωτικό κύκλο γύρω από την βάση της θηλής, μεταφέρουν το αίμα από την περιφέρεια του μαστού και απολήγουν στην μασχαλιαία και έσω μαστική φλέβα.
- ▶ Υποκλείδια αρτηρία:
 - αιματώνει την έξω πλάγια θωρακική αρτηρία και τους έξω μαστικούς κλάδους
 - παίρνει αίμα από τους έξω μαστικούς κλάδους των έξω δερματικών κλάδων των οπίσθιων μεσοπλεύριων αρτηριών
- ▶ Αιμάτωση έσω πλευράς:
 - έσω θωρακική αρτηρία και διατιτραίνοντες κλάδους της
 - έσω μαστικοί κλάδοι

Νεύρωση μαστού

Nerve supply of the breast

- Είναι πλούσια στο σύμπλεγμα θηλής-άλως όπου καταλήγουν πολλαπλές σωματικές και αισθητικές απολήξεις
- Η νεύρωση του παρεγχύματος γίνεται κυρίως από κλάδους του αυτονόμου νευρικού συστήματος.
- Γίνεται απ' τον πρόσθιο και πλάγιο κλάδο των θωρακικών μεσοπλεύριων νεύρων με μερική νεύρωση από το αυχενικό πλέγμα για τον άνω μαστό.



ΟΡΜΟΝΕΣ



Οι ορμόνες

- Υδρόφοβα μηνυματοφόρα μόρια

- Στεροειδείς ορμόνες όπως κορτιζόλη, οιστραδιόλη και τεστοστερόνη (Περίπου 15% των ορμονών είναι στεροειδή).

- Θυρεοειδείς ορμόνες όπως η θυροξίνη.

- Διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και προσδένονται σε υποδοχείς που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα ή στον πυρήνα.

- Εκκρίνονται κατευθείαν στο κυκλοφορικό σύστημα από εξειδικευμένα κύτταρα, τα ενδοκρινή, που απαντούν σε ορισμένους αδένες, όπως τον θυρεοειδή, τον παραθυρεοειδή, τους όρχεις, τις ωοθήκες, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια και την υπόφυση.

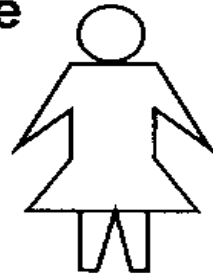
Growth

Involution
(Lob3>Lob2)

Puberty
(Lob1>Lob2)

Progesterone

Estrogen

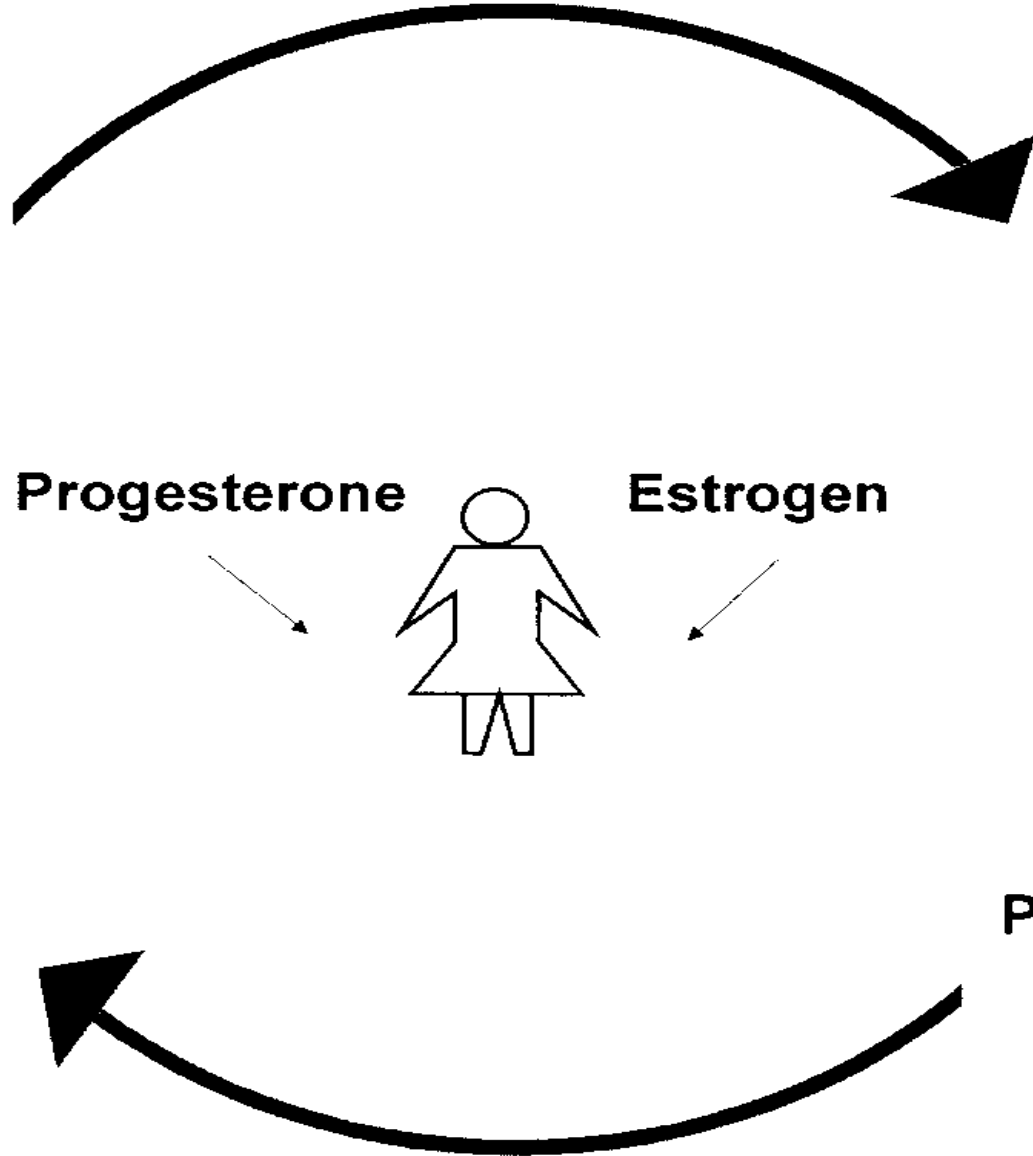


Pregnancy
(Lob3)

Lactation
(Lob4)

Apoptosis

Differentiation



Εφηβεία

Οιστραδιόλη

Προγεστερόνη

Κατά την εφηβεία οι μαστοί των κοριτσιών, κάτω από τη δράση των θηλυκών ορμονών **οιστραδιόλης** και **προγεστερόνης** που παράγουν οι ωοθήκες, αρχίζουν να μεγαλώνουν. Οι ορμόνες αυτές προκαλούν

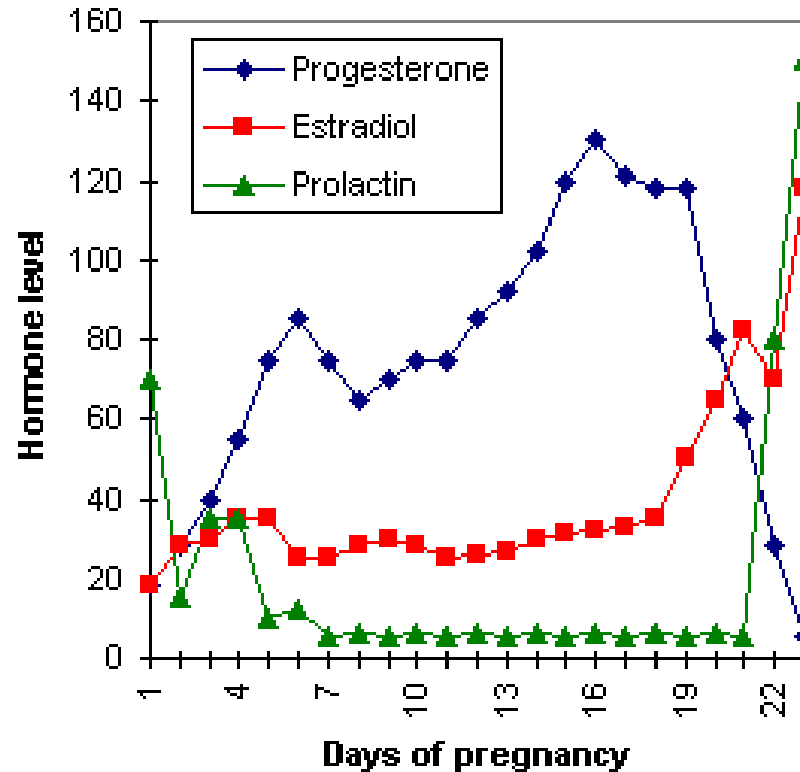
- Αύξηση των κυττάρων των αδενίων (που παράγουν το γάλα) και
- Αύξηση των κυττάρων των πόρων (που μεταφέρουν το γάλα).
- Εντείνουν επίσης την εναπόθεση του λίπους στους μαστούς που είναι και ο σημαντικότερος παράγοντας που θα καθορίσει τελικά το μέγεθός τους.

Με το τέλος της εφηβείας η αύξηση του μεγέθους των μαστών σταματάει, αφού έχει φθάσει σε όποιο μέγεθος είναι γενετικά προκαθορισμένο ανάλογα με τα γονίδια της κάθε γυναίκας.

Εγκυμοσύνη

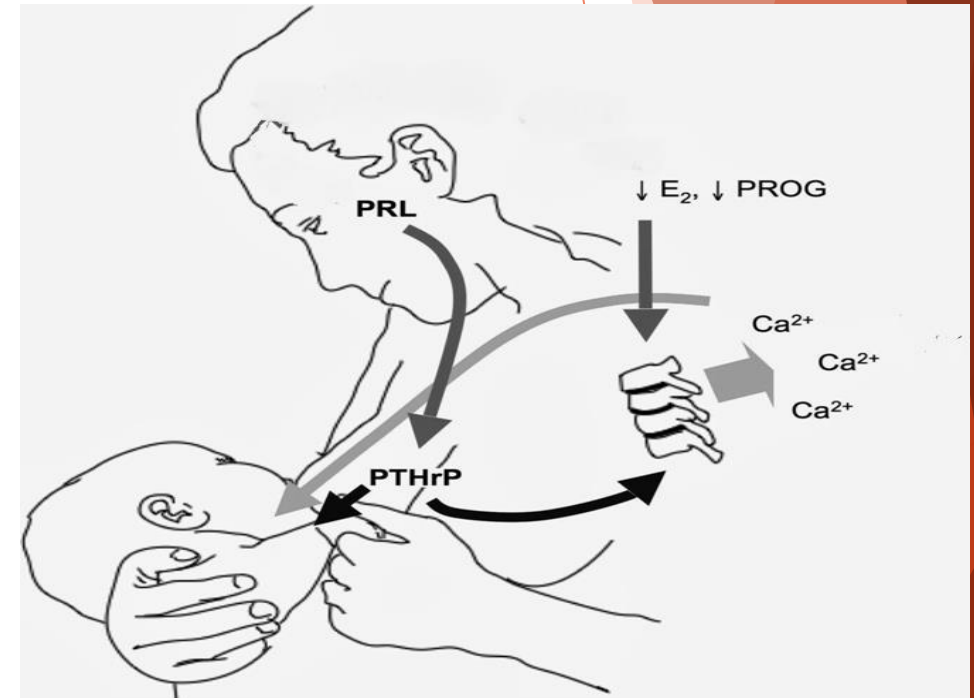
- ▶ Εκκρίνονται τεράστιες ποσότητες **οιστραδιόλης** και **προγεστερόνης** από τον πλακούντα, που δρουν στο μαστό, προκαλώντας ωρίμανση, αύξηση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λοβίων και των πόρων και περαιτέρω διακλάδωση του γαλακτοφόρου δένδρου.
- ▶ Προκαλούν αναστολή της εκκρίσεως της **προλακτίνης**, μίας ορμόνης που είναι υπεύθυνη για την παραγωγή του γάλακτος από τους μαστούς.

Circulating levels of progesterone, estradiol and prolactin during pregnancy in the rat



Μετά τη γέννηση και κατά το θηλασμό

- ▶ Μόλις το μωρό γεννηθεί, ο πλακούντας αποβάλλεται κι έτσι παύει πια να παράγει ορμόνες.
- ▶ Σταματάει η αναστολή της **προλακτίνης**, η οποία συνεπώς αρχίζει να παράγεται σε μεγάλες ποσότητες διεγείροντας με τη σειρά της την παραγωγή γάλακτος από το μαστό.
- ▶ Καθώς το μωρό θηλάζει ερεθίζει τις θηλές των μαστών και έτσι μέσω ειδικών νευρικών οδών ενημερώνεται ο εγκέφαλος που με τη σειρά του παράγει μια άλλη ορμόνη, την **ωκυτοκίνη**. Αυτή είναι που προκαλεί τη σύσπαση των αδενίων που περιέχουν το γάλα και την έκθλιψή του προς τους πόρους και από κει προς τη θηλή απ' όπου το παίρνει τελικά το μωρό.



🌱 προλακτίνη:

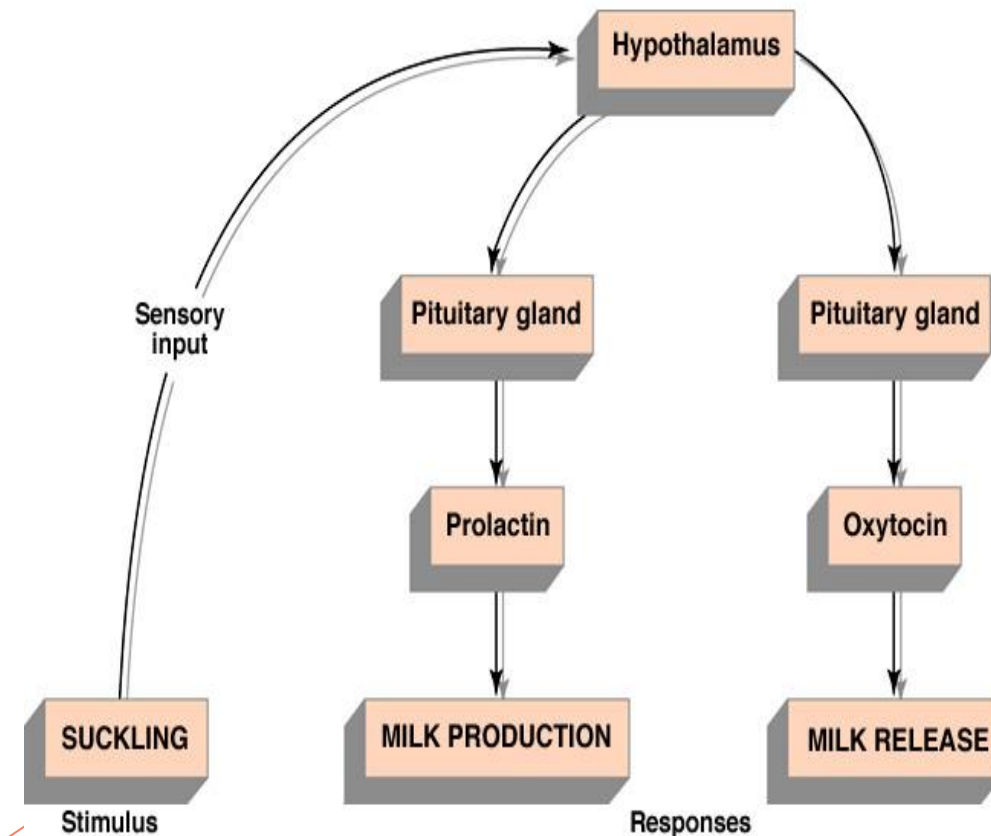
- Στον άνθρωπο η προλακτίνη παράγεται στην υπόφυση, στο φθαρτό υμένα, στο μυομήτριο, στο μαστό, στα λεμφοκύτταρα και στον προστάτη.
- Δρα με τρόπο παρόμοιο με μία κυτταροκίνη και ως ένας σημαντικός ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Η διαδικασία για την παραγωγή γάλατος συμβαίνει μαζί με τη δέσμευση των μαστικών υποδοχέων των επιθηλιακών κυττάρων, όπου διεγείρεται η σύνθεση του mRNA των πρωτεϊνών του γάλακτος.
- Η προλακτίνη είναι επίσης σημαντική για την αναστολή της ωορρηξίας.

🌱 ωκυτοκίνη :

- Παράγεται από την νευροπόφυση (οπίσθιο λοβό της υπόφυσης).
- Κατά τον θηλασμό, δειγνύεται η νευροϋπόφυση ώστε να αρχίσει η παραγωγή και η απελευθέρωση ωκυτοκίνης κατά διαστήματα. Η ωκυτοκίνη δρα στο στήθος για την παραγωγή γάλακτος ή για τη διακοπή της παραγωγής επίσης προκαλεί συστολές της μήτρας.
- Τα οπιούχα και οι ενδορφίνες Β που απελευθερώνονται κατά το στρες μπορεί να προκαλούν εμπόδιση της απελευθέρωσης της ωκυτοκίνης.
- Έλλειψη έκκρισης της ωκυτοκίνης αναστέλλει τη διαδικασία της παραγωγής γάλατος και το γάλα δεν μπορεί να αφαιρεθεί από το μαστό.


Byer/Shainberg/Galliano *Dimensions Of Human Sexuality*, 5e. Copyright © 1999. The McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Control of Lactation



Άλλες ορμόνες που παίζουν ρόλο κατά τη γαλουχία

- Η αυξητική ορμόνη είναι δομικά πολύ όμοια με την προλακτίνη και συμβάλλει στην γαλακτοποιητική λειτουργία.
- Πλακουντική γαλακτογόνος ορμόνη (HPL) – Από το δεύτερο μήνα της εγκυμοσύνης, ο πλακούντας απελευθερώνει μεγάλη ποσότητα. Φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του μαστού, της θηλής και της θηλαία άλω πριν από τη γέννηση.
- TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη) μια πολύ σημαντική γαλακτοποιητική ορμόνη, τα φυσικά επίπεδα της οποίας αυξάνονται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης.
- Θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH)
- Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH)



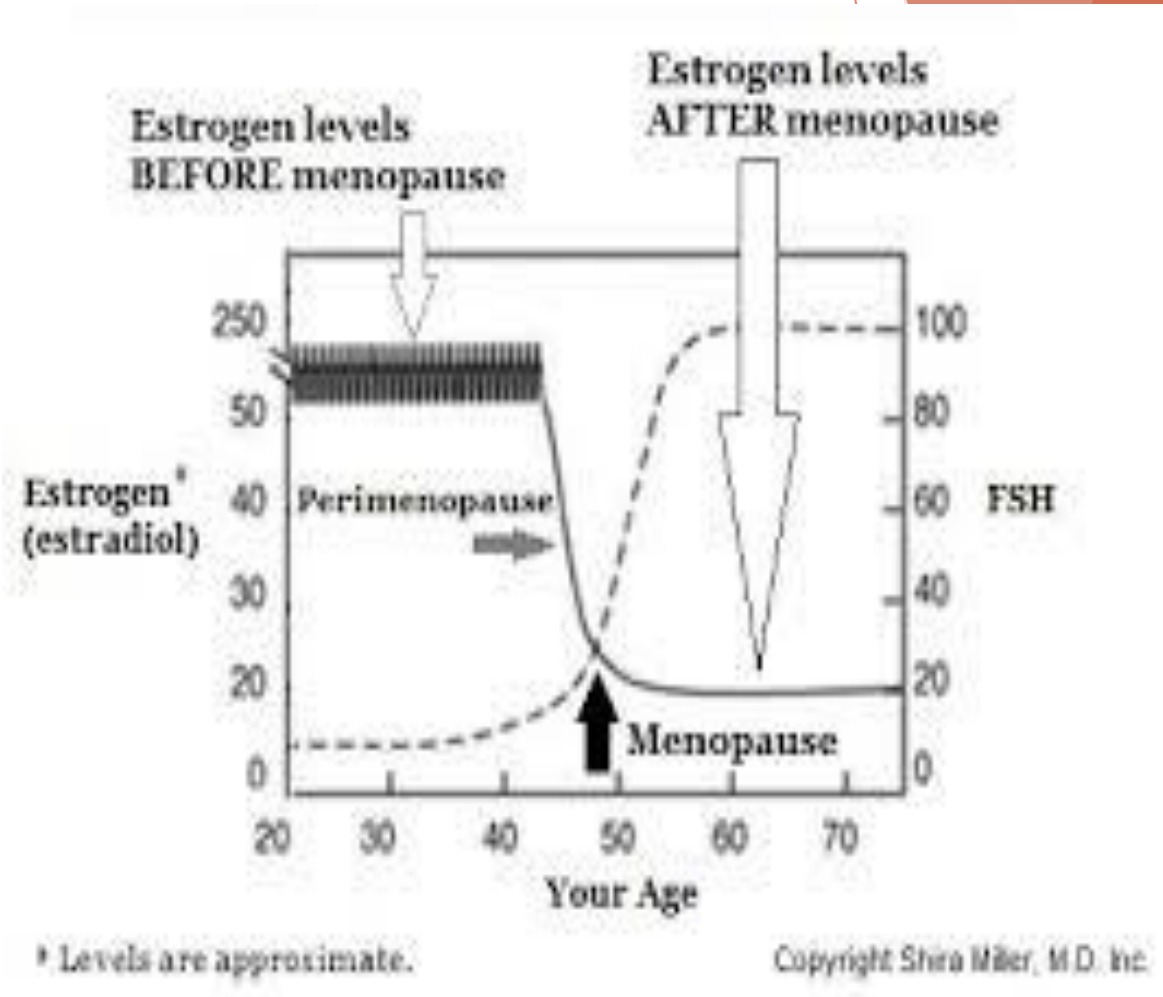
Γλυκοπρωτεϊνικές
ορμόνες

Κατά την εμμηνόπαυση

Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, το σώμα της γυναίκας καθιστά πολύ χαμηλότερες ποσότητες ορμονών από όταν είχε περίοδο.

Τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι χαμηλά και μετατρέπονται σε λίπος στο σώμα. Η έλλειψη αυτών των ορμονών μπορεί να προκαλεί εξάψεις, οστική απώλεια, κολπική ξηρότητα και εναλλαγές της διάθεσης.

Αλλά μακροχρόνια χρήση εμμηνοπαυσιακών ορμονών : οιστρογόνων και προγεστερόνης αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.



ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

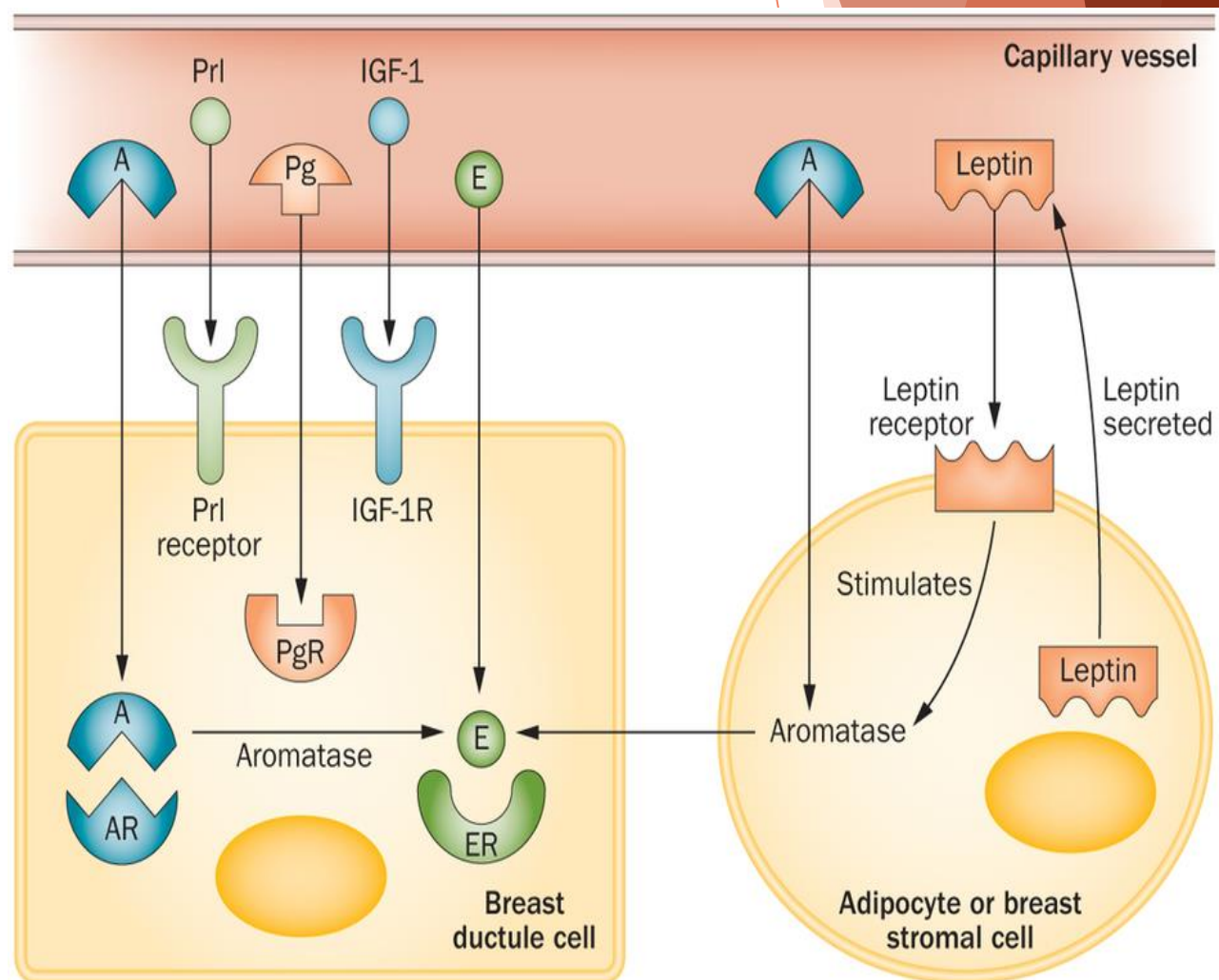
Οιστρογονικοί υποδοχείς

Η παραγωγή των οιστρογόνων από τις ωοθήκες επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, και την απόπτωση σε πολλά κύτταρα.

Οι δράσεις των οιστρογόνων στους διάφορους ιστούς, διαμεσολαβούνται μέσω της σύνδεσης των ορμονών στον υποδοχέα τους ER.

Οι οιστρογονικοί υποδοχείς είναι μέλη της υπερικογένειας των στεροειδικών-πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων.

Υπάρχουν δύο είδη οιστρογονικών υποδοχέων: ο ER-α και ο ER-β

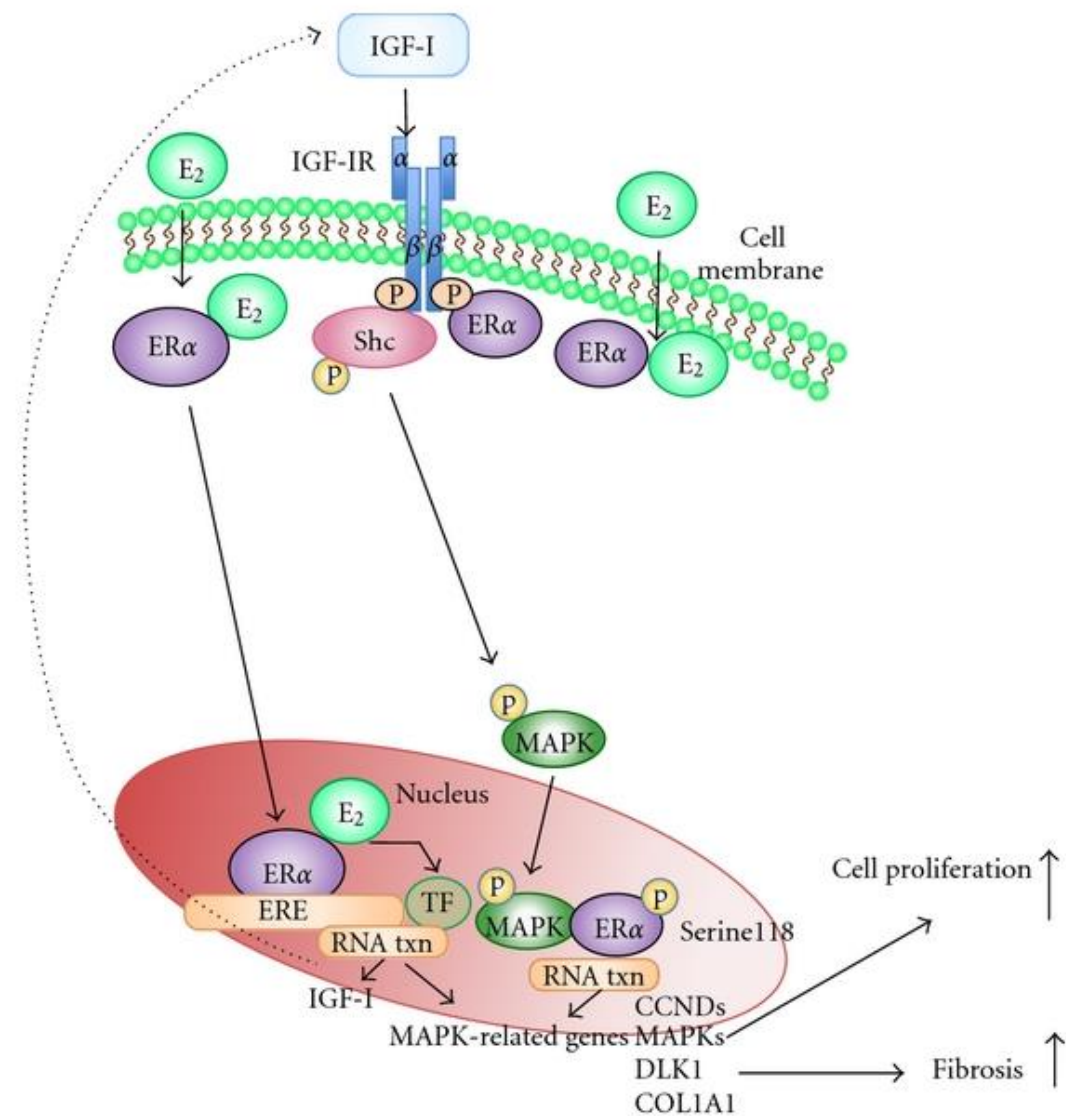


ER-α οιστρογονικός υποδοχός

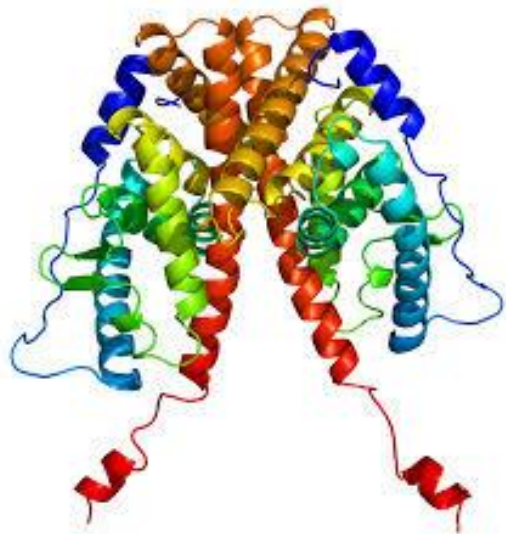
Ενεργοποιητικό μόριο το οποίο μετά τη σύνδεση του με τον αντίστοιχο προσδέτη, κινείται προς τον πυρήνα όπου δρα ως μεταγραφικός παράγοντας.

Συνδέεται στο γενετικό υλικό και αλληλεπιδρά με την αλληλουχία ERE του υποκινητή που είναι υπεύθυνη για την απάντηση στα οιστρογόνα (ERE, Estrogen-Response Elements). Η αλληλεπίδραση αυτή γίνεται είτε με άμεση πρόσδεση στην ακολουθία 5' GGTCAnnnnTGACC-3' είτε με έμμεση σύνδεση με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο Sp1 και ο AP1.

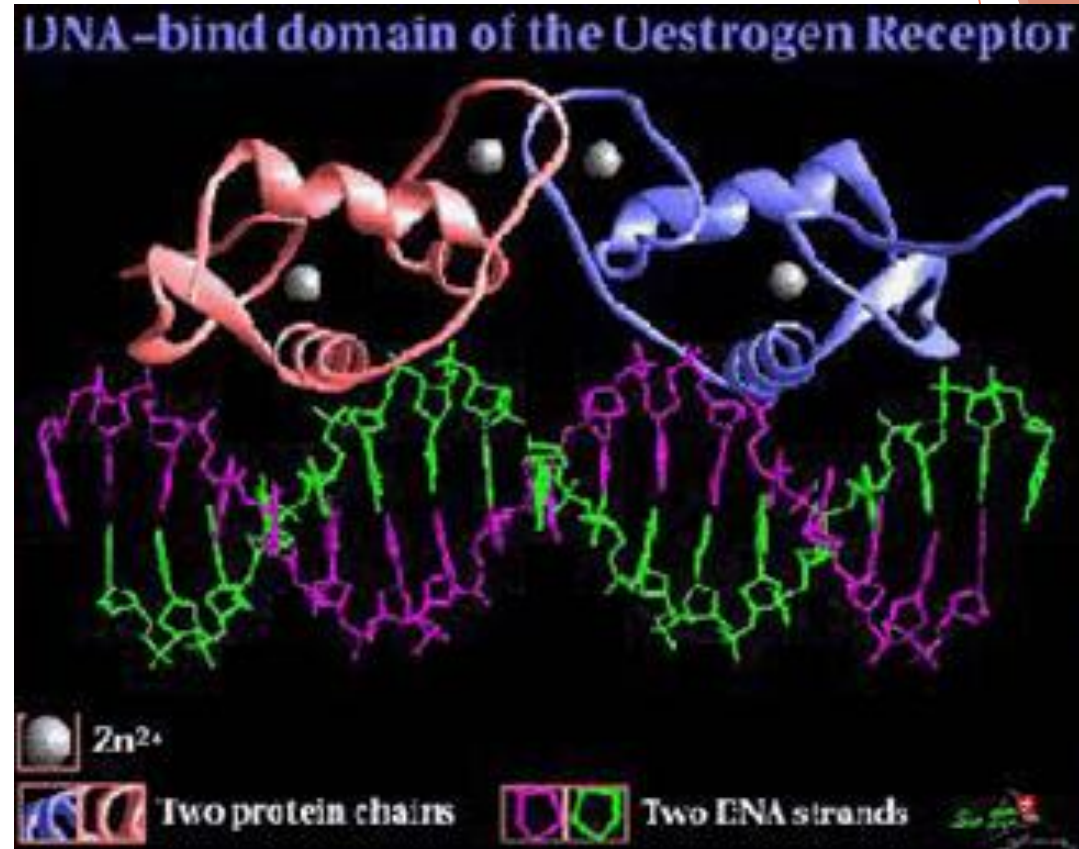
Ο ρόλος του ER-β είναι επίσης ενεργοποιητικός της μεταγραφής, ωστόσο ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι ακόμη απόλυτα ξεκαθαρισμένος



Η περιοχή πρόσδεσης του ER στο DNA αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες που σταθεροποιούνται μέσω δακτυλίων ψευδαργύρου. Οι δακτύλιοι αυτοί είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση της ERE περιοχής του DNA



Estrogen receptor



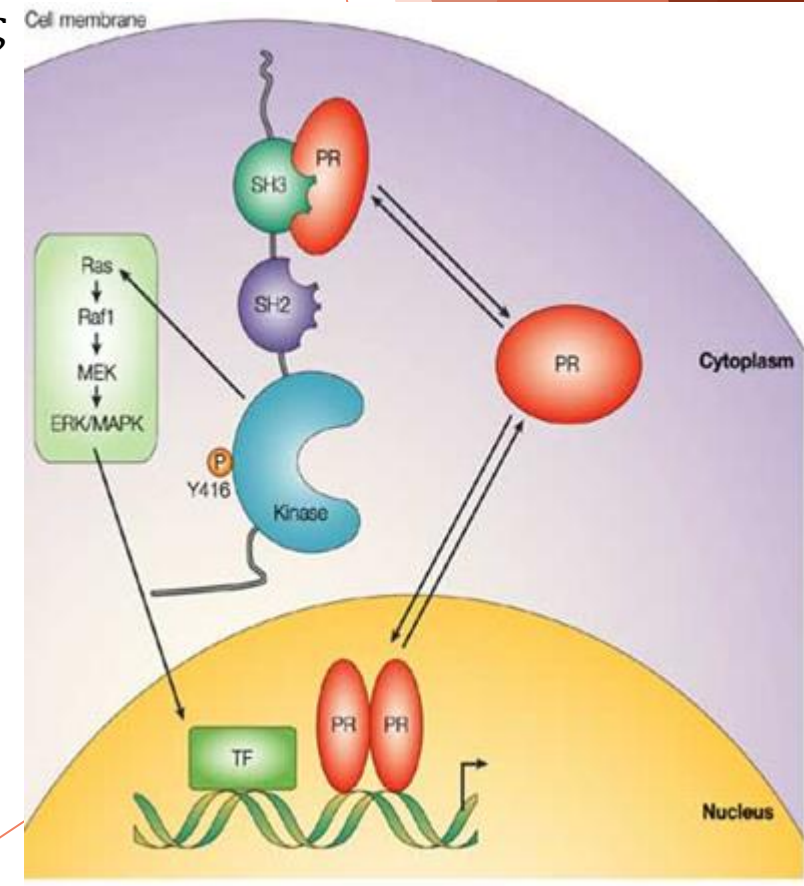
Προγεστερονικοί Υποδοχείς

✳️ Ο PR (Progesterone- Receptor) ανήκει στην υπερικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων-στόχων ως απάντηση στον ορμονικό ερεθισμό.

✳️ Τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ποντίκια, έχουν αναγνωριστεί δύο ισομορφές του προγεστερονικού υποδοχέα: ο PR-α και ο PR-β μόρια που προέρχονται από το ίδιο γονίδιο, με έναρξη της μεταγραφής από δύο διαφορετικά κωδικόνια έναρξης πράγμα που συμβαίνει υπό τον έλεγχο διαφορετικού υποκινητή.

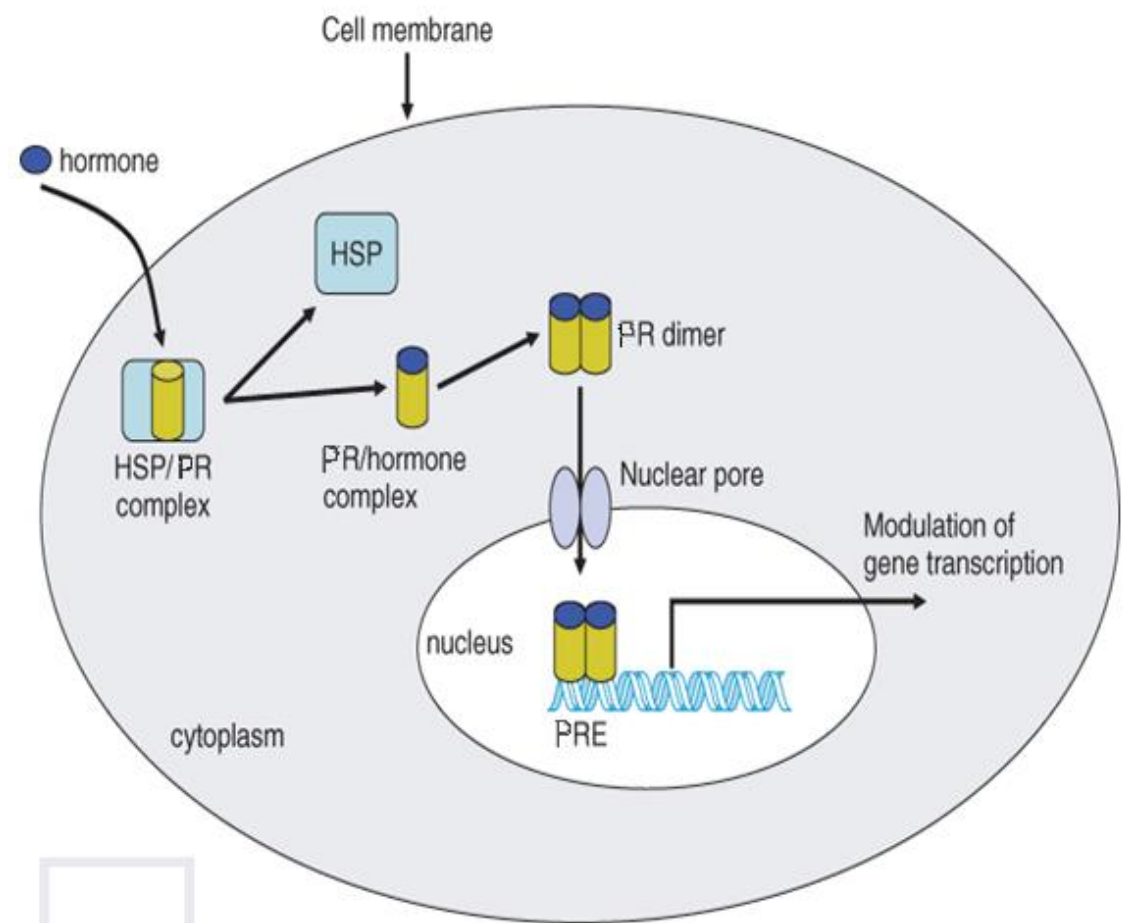
✳️ Ο PR-α αποτελεί «κολόβωμα» του PR-β αφού στερείται μιας περιοχής του αμινοτελικού άκρου του PR-β που αποτελείται από 164 αμινοξέα.

✳️ Εντός του μορίου και των δύο υποδοχέων αναγνωρίζονται δύο κοινές ενεργοποιητικές περιοχές, η AF-1, στο αμινοτελικό άκρο, της οποίας η ενεργοποίηση είναι ανεξάρτητη της παρουσίας συνδέτη και η AF-2, στο καρβοξυτελικό άκρο που είναι η περιοχή σύνδεσης του προσδέτη..

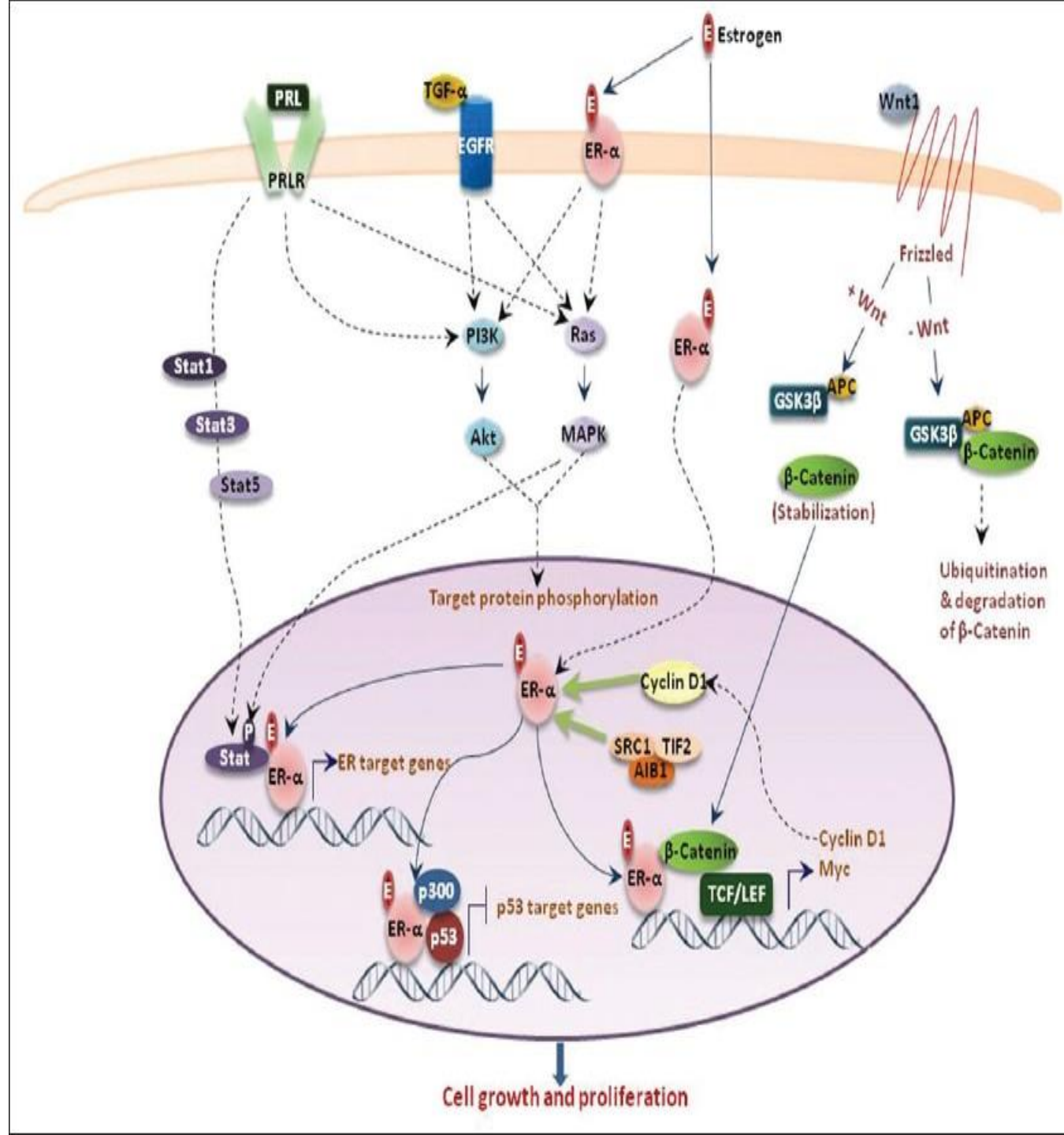


Σε απουσία προγεστερόνης ο υποδοχέας απομονώνεται σε ανενεργό μορφή σχετιζόμενος με κάποιες πρωτεΐνες όπως οι heat shock proteins (HSP) και είναι ανίκανος να επηρεάσει το συγγενή υποκινητή και να συμμετέχει στην έκφραση της γονιδιακής ρύθμισης.

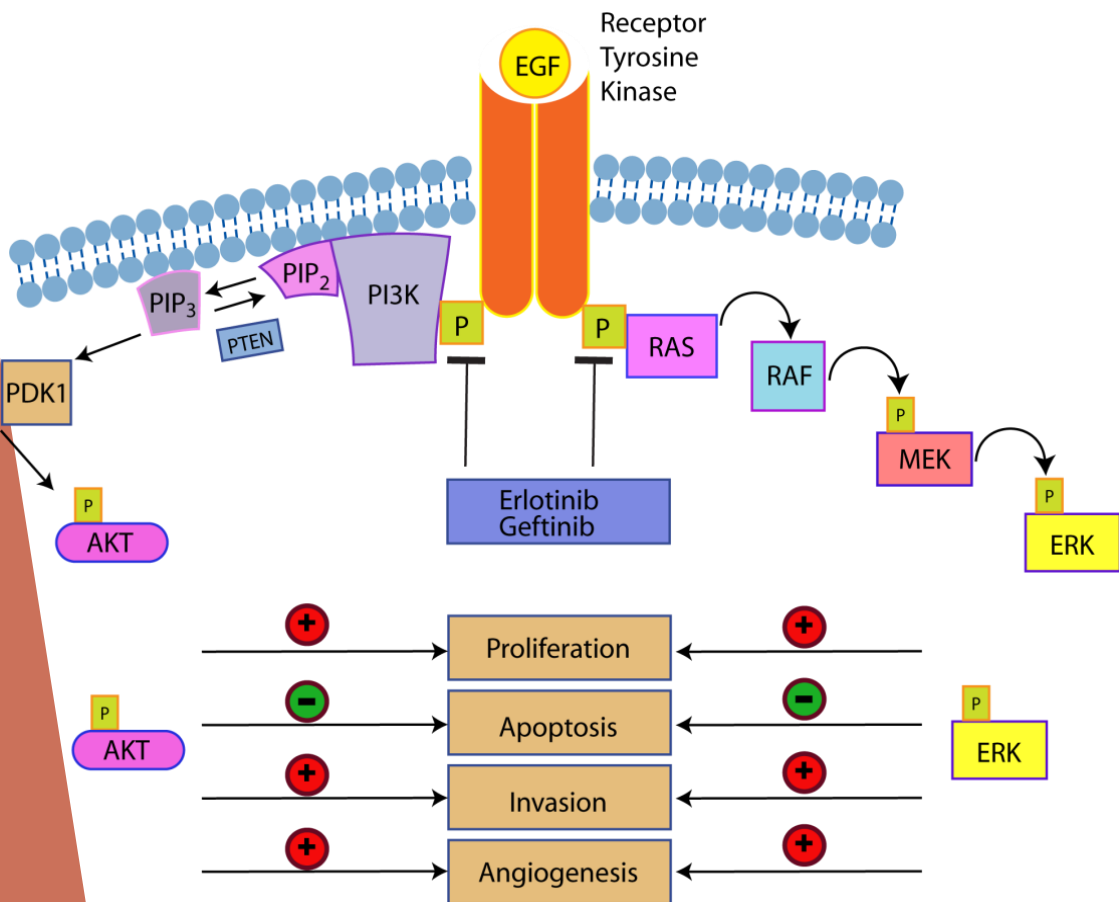
Η σύνδεση της προγεστερόνης επιφέρει αλλαγές στη στερεοδιαμόρφωση του υποδοχέα, αποσύνδεση του από τις HSP, διμερισμό, φωσφορυλίωση και τελικά μετάθεση του στον πυρήνα όπου γίνεται η σύνδεση με τα Progesterone-Response Elements (PRE) της ρυθμιστικής περιοχής των γονιδίων στόχων. Συγχρόνως στρατολογούνται διάφορα άλλα μόρια, συνενεργοποιητές της μεταγραφής και έχουμε έτσι το τελικό αποτέλεσμα της επαγωγής της γονιδιακής έκφρασης.



Σε καρκινώματα μαστού με θετική έκφραση ER-α και PR έχουν βρεθεί ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με τα καρκινώματα που ήταν αρνητικά στους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, γεγονός που πιθανότατα σχετίζεται με την καλύτερη ανταπόκριση της πρώτης ομάδας στην ορμονική θεραπεία. Μάλιστα, μελέτες έχουν δείξει ότι πάνω από το 50% των ασθενών με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς ανταποκρίνονται σε θεραπεία με ταμοξιφένη, η οποία αναστέλλει τη λειτουργία του ER-α.



EGF (epidermal growth factor) receptors



≧Ο ΕGF (επιδερμικός αυξητικός παράγοντας) προάγει τον πολλαπλασιασμό των μεσοδερμικών και εκτοδερμικών κυττάρων μέσω του EGFR.

≧Ο ΕGF μπορεί να διεγείρει την επούλωση πληγής.

≧Η μετάλλαξη του ΕGF υποδοχέα σχετίστηκε με τον καρκίνο.

Αναστολείς του ΕGF υποδοχέα χρησιμοποιούνται ως δυνητικές θεραπείες.

≧Ο υποδοχέας HER-2 μαζί με τον υποδοχέα του EGFR και δύο άλλους ομόλογους υποδοχείς απαρτίζουν τους υποδοχείς του ΕGF (epidermal growth factor).

≧Έχουν δράση κινάσης τυροσίνης.

≧Περιέχουν μια κυτταροπλασματική περιοχή κινάσης τυροσίνης, μια απλή διαμεμβρανική περιοχή και μια εξωκυττάρια περιοχή που εμπλέκεται στη δέσμευση του προσδέτη και στο διμερισμό του υποδοχέα.

Υποδοχέας HER-2

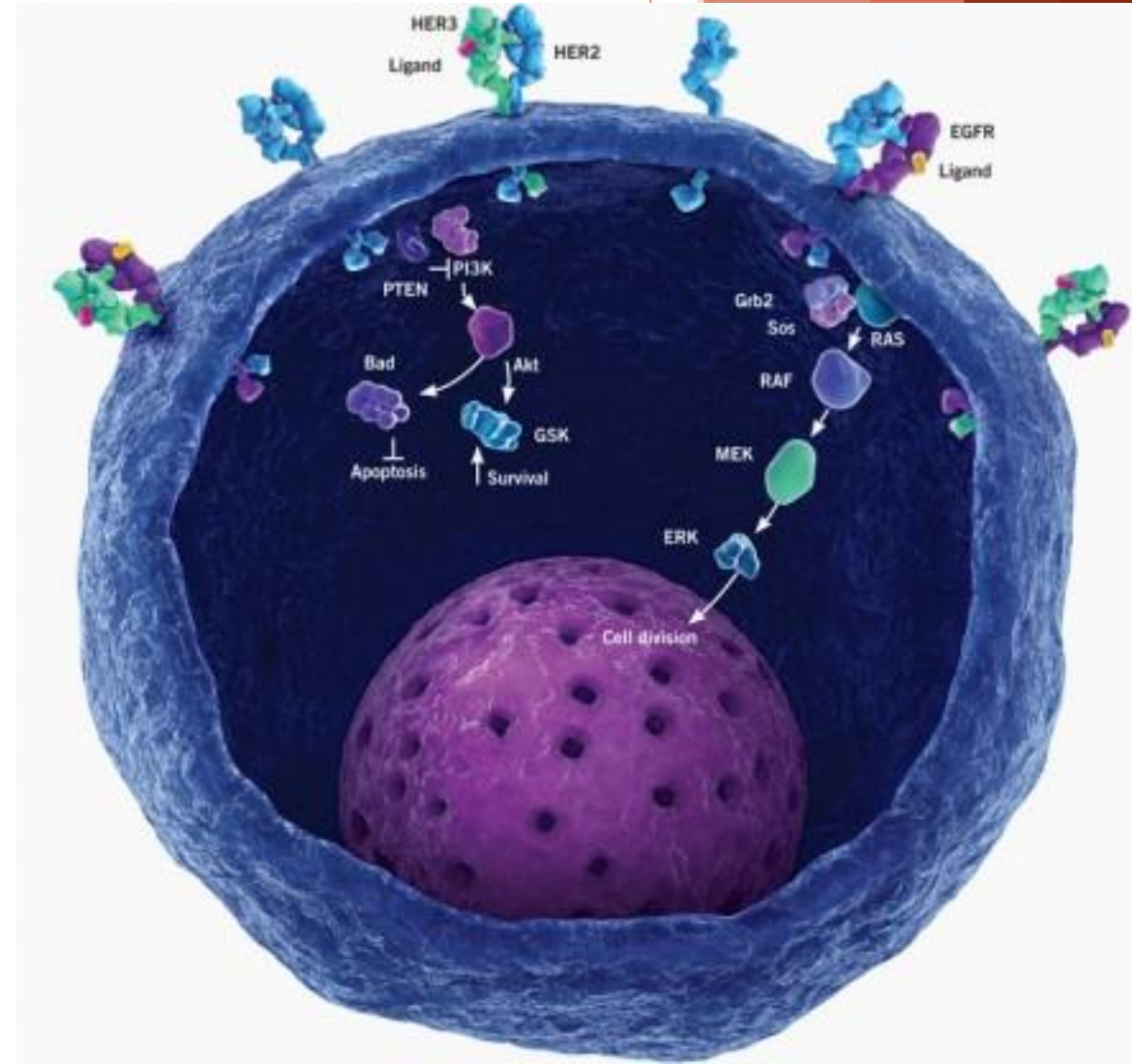
♀Υποδοχέας Ανθρώπινου Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα τύπου 2.

♀Λειτουργεί ως μεταβιβαστής του μηνύματος της διαίρεσης και της αύξησης.

♀Μπορεί να ετεροδιμεριστεί με οποιονδήποτε από τους άλλους τρεις υποδοχείς του EGF.

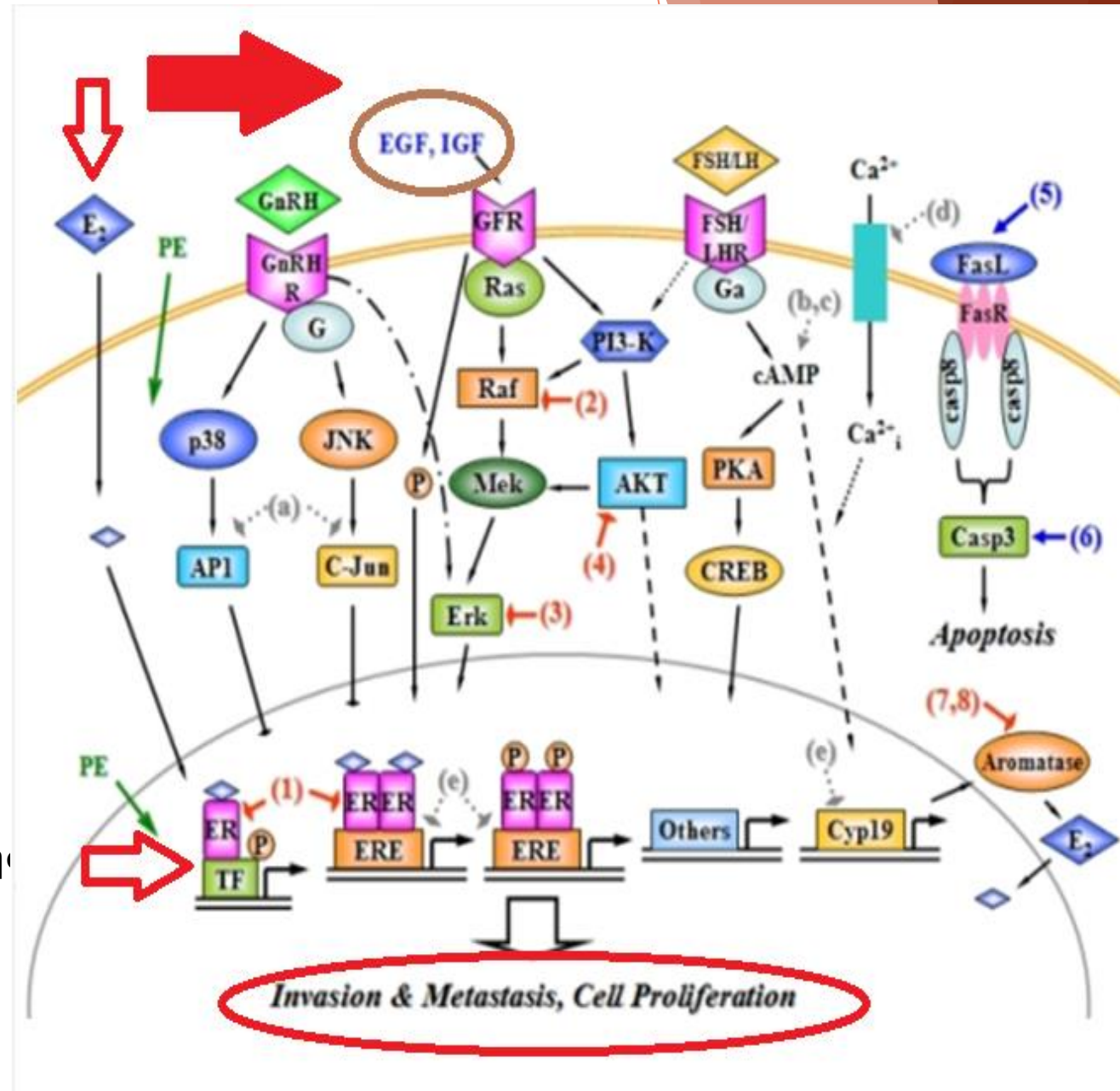
♀Η ενίσχυση ή υπερέκφραση του ογκογονιδίου έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη τύπων επιθετικού καρκίνου του μαστού.

♀Κάποια καρκινικά κύτταρα μπορεί να έχουν έως και 100 φορές μεγαλύτερη ποσότητα HER2 από τα φυσιολογικά κύτταρα..



IGF-1 (Insulin like growth factor 1)

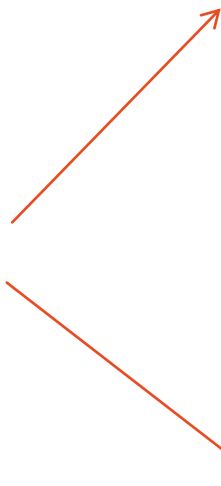
- ❖ Αποτελεί μιτογόνο ερέθισμα ώστε να δρά ως αυξητικός παράγοντας για πολλά κύτταρα σε καλλιέργεια ιστού.
- ❖ Λόγω της δομικής ομοιότητας του με την ινσουλίνη, μπορεί να προσδέεται στον υποδοχέα της αν και με μικρότερη συγγένεια.
- ❖ Επάγει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού
- ❖ Φαίνεται ότι ενέχεται στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού.
- ❖ Πρόσφατες μελέτες έδειξαν συσχέτιση της έκφρασης του συγκεκριμένου παράγοντα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού σε προεμμηνοπαυσικές γυναίκες, ενώ δε βρέθηκε κάτι ανάλογο σε μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες.



Παθήσεις του μαστικού αδένου

καλοήθειες

κακοήθειες



Καλοήθειες παθήσεις του μαστού

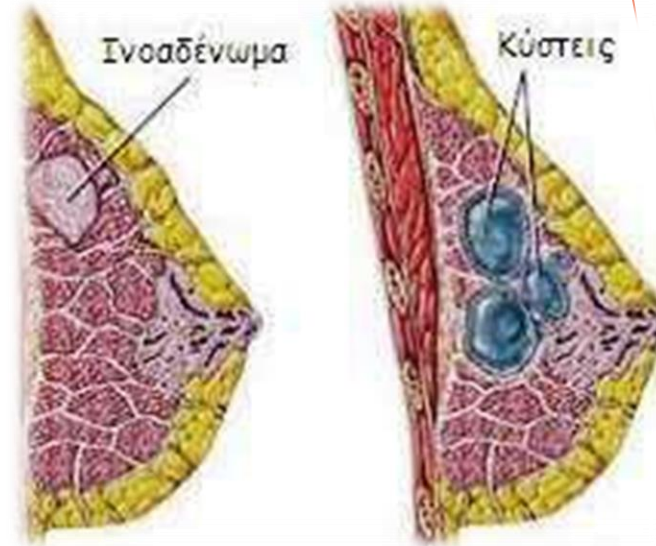
Περίπου μία στις πέντε γυναίκες, εμφανίζει καλοήγη πάθηση του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή της.

Ινοαδένωμα

Είναι το συνηθέστερο καλοήγη εξόγκωμα στην περιοχή του μαστού. Θωρείται καλοήγη νεοπλασία, αν και πολλοί είναι αυτοί που τη συνδέουν με υπερπλασία των μαστικών λοβίων. Συνίσταται στο σχηματισμό ενός όγκου από ινώδη και αδενικό ιστό. Τα βασικά του χαρακτηριστικά είναι τα εξής:

- Σκληρότητα.
- Κινητικότητα, καθώς δεν συσχετίζεται με το μαστικό αδένα ούτε συμφύεται με το δέρμα.
- Σπάνια πρόκληση πόνου.
- Πλήρως και ευκρινώς διακριτό σώμα με ομαλή επιφάνεια.

Το ινοαδένωμα διογκώνεται κατά την κύηση, την περίοδο του θηλασμού και την κλιμακτήριο ή την περίοδο προ της εμμηνόπαυσης. Το ινοαδένωμα εμφανίζεται σπάνια σε άρρενες. Ορισμένες μορφές του μπορούν να εξελιχθούν σε κάποια κακοήγη πάθηση – γεγονός που εξακριβώνεται με τη διενέργεια βιοψίας.



Κύστη

Παθολογική, καλοήθης ανάπτυξη ενός θύλακος σε κάποιο όργανο του σώματος, με ρευστό ή ημίρρευστο περιεχόμενο. Οι μαστικές κύστες σχηματίζονται από τοπική συλλογή υγρού.

- Κυκλικό, ομαλό περίγραμμα.
- Μαλακή σύσταση.
- Εύκολη μετακίνηση εντός του μαστού και δυνατότητα συμπίεσης.
- Ορισμένες φορές προκαλούν πόνο.

Διακρίνονται σε:

- Απλές κύστες: περιέχουν μόνο υγρό.
- Επιπεπλεγμένες κύστες: περιέχουν υγρό αλλά και συμπαγή στοιχεία. Σπάνια, σε ποσοστό μικρότερο του 0,5%, μπορεί να υποκρύπτουν κακοήθεια.
- Πολύπλοκες κύστες: μοιάζουν με κύστη αλλά και με συμπαγή όγκο. Συχνά, σε ποσοστό 20 – 40%, υποκρύπτουν κακοήθεια.



Εικόνα: Κύστη σε ΥΓ

Λίπωμα

Το λίπωμα είναι μία καλοήθης μάζα λιπώδους σύστασης που εμφανίζεται συνήθως υποδόρια (αμέσως κάτω από το δέρμα) αλλά ορισμένες φορές και σε βαθύτερα μυϊκά στρώματα. Σε περίπτωση συσχέτισής του με αδένες, τότε αναφερόμαστε σε αυτό ως αδενολίπωμα.

Βασικά του χαρακτηριστικά:

- Κινητικότητα.
- Σφαιρικό σχήμα.
- Ομαλό περίγραμμα.
- Ποικίλο μέγεθος (μερικά χιλιοστά ως μερικά εκατοστά – σπάνια περισσότερα από 3).
- Βραδεία ανάπτυξη.
- Δεν προκαλεί πόνο.

Δεν είναι πλήρως εξακριβωμένα τα αίτια εμφάνισής του, αλλά είναι βέβαιο πως δεν σχετίζονται με ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Η κληρονομική προδιάθεση φαίνεται πως παίζει κάποιο ρόλο.

Έχει παρατηρηθεί πως λιπώματα εμφανίζονται κάπως συχνότερα σε γυναίκες με ευμεγέθεις μαστούς.

Θήλωμα

Το θήλωμα είναι ένα είδος καλοήθους όγκου που αναπτύσσεται στο μαστό ή και σε άλλα όργανα. Ουσιαστικά αποτελεί μια καλοήθη υπερπλασία του επιθηλίου των γαλακτοφόρων πόρων του μαστού.

Διακρίνεται σε:

- ✓ Μονήρες θήλωμα.
- ✓ Πολλαπλά θηλώματα.
- ✓ Αδένωμα πόρων.
- ✓ Αδένωμα θηλής .

Βασικά του χαρακτηριστικά είναι:

- Η μάζα του είναι ψηλαφητή όταν εντοπίζεται σε μεγάλο μαστικό πόρο κοντά στη θηλή.
- Λείο, ομαλό περίγραμμα.
- Μπορεί να συνοδεύεται από ορώδη ή και αιμορραγικά εκκρίματα από τη θηλή.
- Μέγεθος από μερικά χιλιοστά ως αρκετά εκατοστά.
- Διάβρωση ή εξέλκωση της θηλής.
- Πιθανόν σχετίζεται με ορμονικές διαταραχές ή με παλιότερες κακώσεις ή τραυματισμούς του μαστού.
- Αφορά κυρίως γυναίκες 45 – 50 ετών και, παρότι δεν είναι κακοήθης παθολογία, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο μαστό.

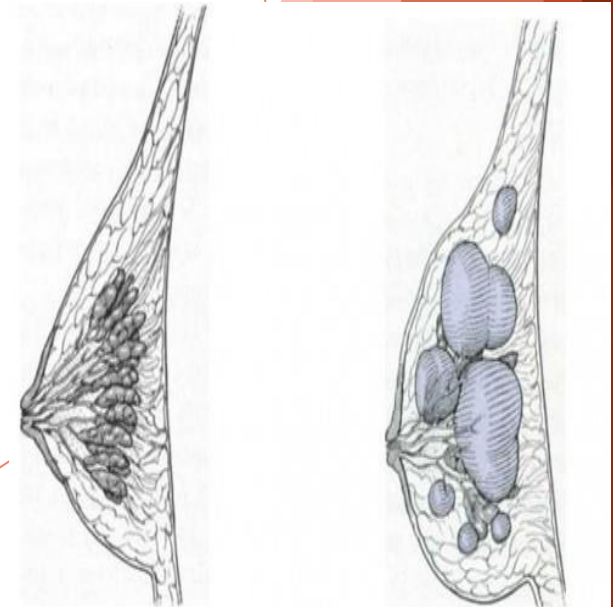
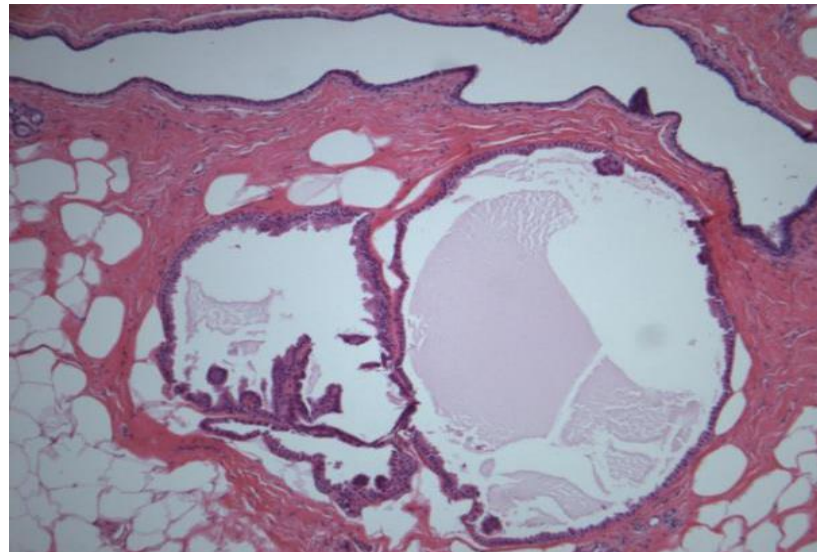
Ινοκυστική μαστοπάθεια

Η ινοκυστική μαστοπάθεια είναι μια αμιγώς καλοήθης πάθηση που περιλαμβάνει αλλοιώσεις στο μαστό χωρίς δυσάρεστες επιπλοκές. Συνίσταται στην παρουσία μικρών όγκων – κύστεων, που προκαλούνται από διάταση (τέντωμα) των πόρων του μαστικού αδένος

- ❖ Πριν την εμμηνόπαυση
- ❖ Οίδημα των μαστών πριν την έμμηνο ρύση / άλγος
- ❖ Οζίδια που οφείλονται σε πυκνό αδένια ή κύστεις
- ❖ Σε ποσοστό 10 – 20% εκκρίσεις από τη θηλή ορώδους ή και αιματώδους υγρού

Σχετίζεται με τη δράση των ορμονών στο σώμα της κατά την εμμηνορυσιακή περίοδο.

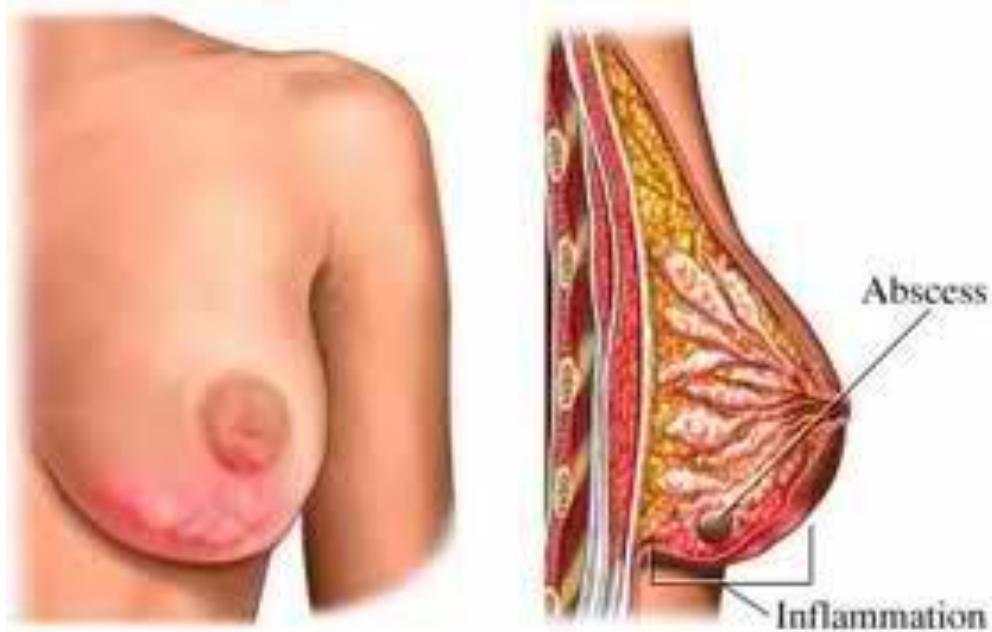
- κληρονομικότητα
- κακή διατροφή (καφεΐνη, λιπαρές τροφές).



Μαστίτιδα

Η μαστίτιδα είναι μια φλεγμονή του μαστού και διακρίνεται σε πολλές μορφές και σπάνια σχετίζεται με καρκίνο στο μαστό. Η πλέον συνήθης μορφή της πλήττει τους γαλακτοφόρους πόρους και αφορά γυναίκες που θηλάζουν.

➤ Κατά το θηλασμό μπορεί να σχηματιστούν διάφορες κύστεις με συσσωρευμένο γάλα. Οι κύστεις αυτά συχνά πιέζουν και πονούν το μαστό και συμβάλουν στη δημιουργία φλεγμονών όταν εισέλθουν μικροοργανισμοί στη θηλή μέσω κάποιων μικροτραυματισμών.



Μασταλγία

Η μασταλγία συνίσταται στον πόνο που προκαλείται στο μαστό από διάφορες αιτίες. Διακρίνεται σε διάφορες μορφές, η πιο κοινή από τις οποίες είναι η επονομαζόμενη «κυκλική μασταλγία».

Η κυκλική μασταλγία σχετίζεται με τις ορμονικές αλλαγές που σχετίζονται με την έμμηνο ρύση. Συχνά οι αλλαγές αυτές προκαλούν πόνο και στους δύο μαστούς κάποιες ημέρες πριν την έναρξη της περιόδου εμμήνου ρύσης, ο οποίος υποχωρεί σταδιακά με τη λήξη της περιόδου. Η κυκλική μασταλγία δεν σχετίζεται με κάποια μορφή κακοήθειας ή με κάποια άλλη σοβαρή μορφή πάθησης.

Η επονομαζόμενη «μη κυκλική μασταλγία» σχετίζεται με κακώσεις των μυών, του σκελετού ή του δέρματος και όχι με την έμμηνο ρύση. Η μη κυκλική μασταλγία μπορεί να σχετίζεται με καρκίνο στο μαστό, αλλά η πιθανότητα αυτή έχει αποδειχτεί πολύ μικρή



Φυλλοειδής όγκος

Ο φυλλοειδής όγκος είναι μια σπάνια μορφή μαστικού νεοπλάσματος, η οποία μπορεί να αναπτυχθεί είτε ως καλοήθης είτε ως κακοήθης (10% μπορεί να δώσουν μεταστάσεις). Μορφολογικά μοιάζει πολύ με το ινοαδένωμα, από το οποίο είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί.



Ο φυλλοειδής όγκος εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, αλλά έχει παρατηρηθεί και σε έφηβες.

Στην καλοήθη του μορφή χαρακτηρίζεται από:

- ✓ Λεία επιφάνεια.
- ✓ Σχετικά μεγάλο μέγεθος (5 – 15 εκατοστά).
- ✓ Ταχεία ανάπτυξη
- ✓ Κινητικότητα.
- ✓ Περιφερειακοί όζοι.
- ✓ Πρόκληση πόνου.
- ✓ Πιθανές αλλοιώσεις (όπως λέπτυνσης και διακριτικού χρωματισμού) του δέρματος λόγω ταχείας αύξησης του μεγέθους του μαστού.

Άλλες καλοήθειες παθήσεις του μαστού:

- Γαλακτοφορεκτασία
- Αμάτρωμα - Αδενολίπωμα
- Γαλακτοκήλη
- Νευροινωμάτωση
- Δερματικές βλάβες (σπίλοι, υπερκεράτωση)
- Λιπώδης νέκρωση- Ελαιώδης κύστη
- Καλοήθειες επασβεστώσεις

Γενετικές – γονιδιακές παθήσεις- δυσμορφίες

- Αμαστία
- Υπερπλασία μαστών
- Πολυμαστία- Υπεράριθμοι μαστοί
- Υπεράριθμες θηλές

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ιστορικά ...

- ▶ Περιστατικά καρκίνου του μαστού έχουν περιγραφεί από πολύ παλιά στους Αιγυπτιακούς παπύρους που βρέθηκαν στη Θήβα της Αιγύπτου το 1862, και είχαν καταγραφεί το 1600 π.Χ.
 - ▶ Θεραπευτικά αντιμετωπιζόταν με καυτηριασμό, με τη βοήθεια ενός εργαλείου που ονομαζόταν «τρυπάνι φωτιάς»
 - ▶ Στην Αρχαία Ελλάδα, οι πρώτες καταγραφές γίνονται από τον Ηρόδοτο (αναφορά στην Άτοσσα, μητέρα Πέρση βασιλιά Δαρείου, που είχε όγκο στο μαστό της).
 - ▶ Ο καρκίνος του μαστού έχει μελετηθεί από γιατρούς της Αρχαίας Ελλάδας και του Βυζαντίου.
 - ▶ Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) χρησιμοποίησε πρώτος τους όρους **«καρκίνος»** και **«καρκίνωμα»** για να περιγράψει όγκους όχι μόνο στους μαστούς, αλλά και σε άλλα σημεία του σώματος.
 - ▶ Στο “De Medicina libri octo” (περί ιατρικής) του Ρωμαίου Aulus Cornelius Celsus (30-50 μ.χ) βρίσκουμε κλινική περιγραφή του καρκίνου.
- Λεωνίδης (180μ.Χ.):* ο πρώτος που περιέγραψε εγχείριση για αφαίρεση όγκου μαστού
- Γαληνός (131-198μ.Χ.):* με επιτυχία συντηρητική αγωγή σε πρώιμο στάδιο
- Παύλος ο Αιγινήτης:* «όταν ο όγκος είχε γίνει μία μεγάλη μάζα μόνο το χειρουργείο μπορούσε να προσφέρει μία ελπίδα για ίαση»

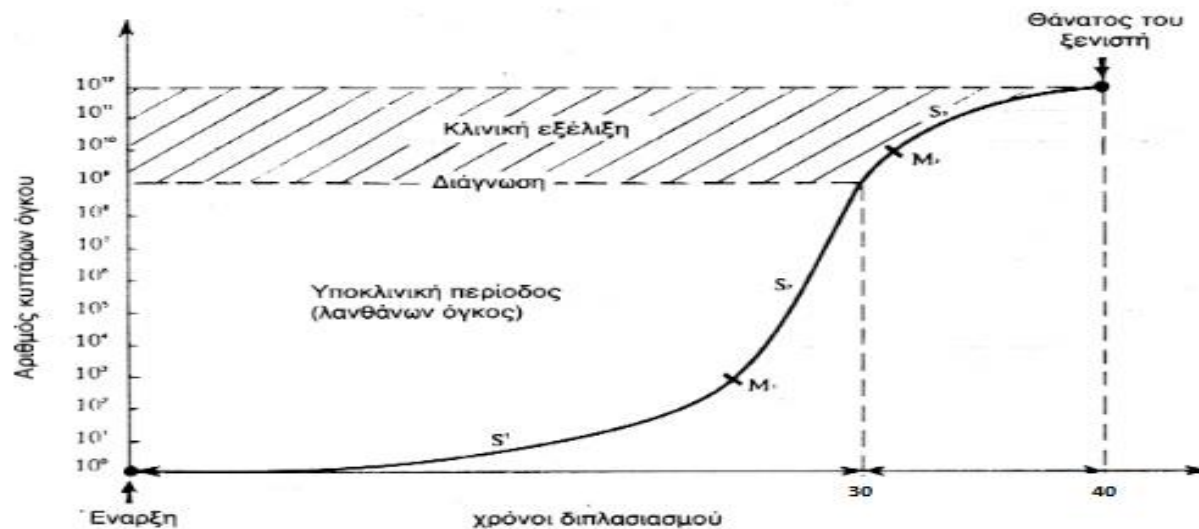
Γενικά ο καρκίνος του μαστού...

είναι μια γενετική ασθένεια που προκύπτει από αλλαγές σε συγκεκριμένα γονίδια, οι οποίες σχετίζονται με την αύξηση, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση του κυττάρου.

αναπτύσσεται στους γαλακτοπαραγωγούς αδένες του μαστού ή στους γαλακτοφόρους πόρους που μεταφέρουν το γάλα και μπορεί να εξαπλωθεί και σε άλλους ιστούς και όργανα.

- ▶ Υπολογίζεται ότι από τη στιγμή της κακοήθους εξαλλαγής του πρώτου κυττάρου χρειάζονται περίπου 30 διαδοχικοί διπλασιασμοί (83 μέρες έκαστος) και γύρω στα 7-8 έτη για να δημιουργηθεί όγκος διαμέτρου 1 εκ.

Δηλαδή για να γίνει ο όγκος ανιχνεύσιμος (διαμέτρου 1 εκ.) αντιστοιχεί σε 10^9 κύτταρα.



Γενικά ο καρκίνος του μαστού...

- ▶ αποτελεί το 1/5 των καρκίνων που εμφανίζονται στις γυναίκες και το 0.2% των καρκίνων στους άνδρες (<1% του συνόλου του καρκίνου του μαστού)

θεωρείται ότι προσβάλλει 1 στις 9 γυναίκες

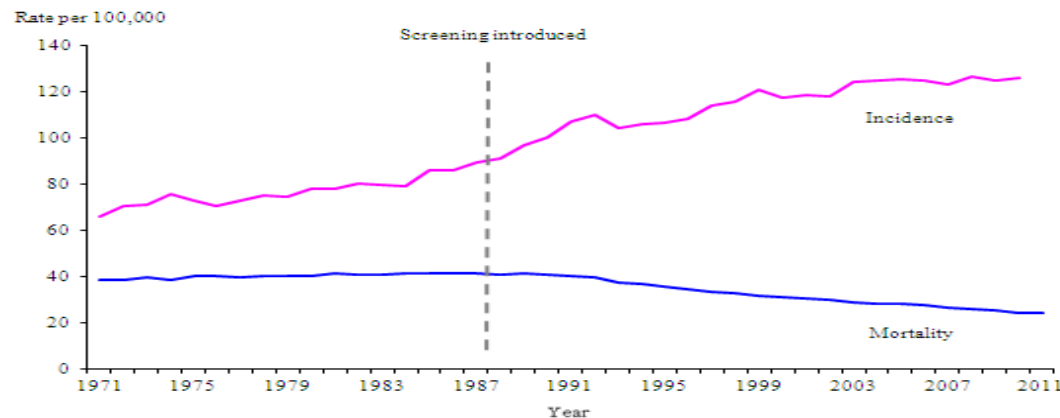
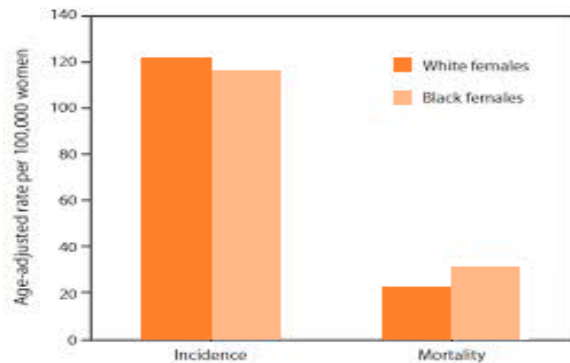
1.5 εκατομμύριο γυναίκες διαγιγνώσκονται με τη νόσο κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο

στις Η.Π.Α. κάθε 3 λεπτά γίνεται διάγνωση καρκίνου του μαστού και κάθε 12 λεπτά πεθαίνει μια γυναίκα από τη νόσο

στην Ευρώπη εμφανίζονται 200.000 κρούσματα το χρόνο

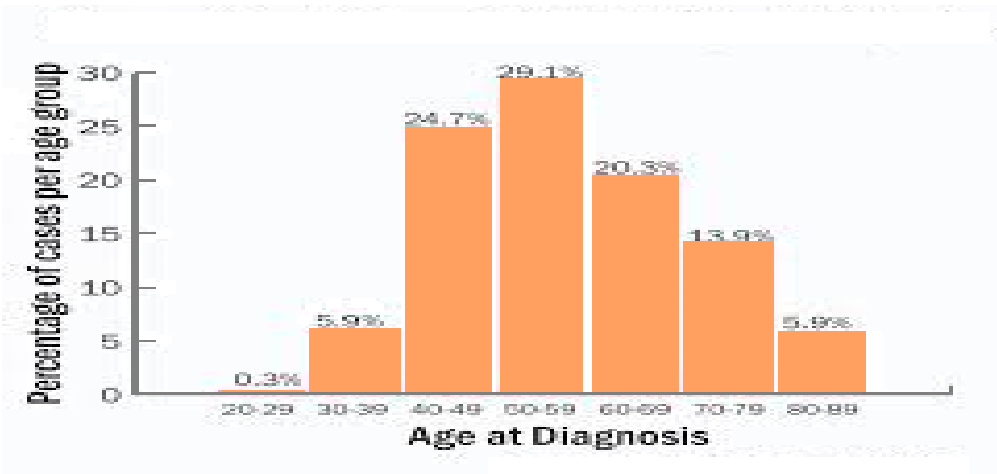
στην Ελλάδα 4.500 με συχνότητα αύξησης 1.5-2% ετησίως

- ▶ έχει αυξημένα επίπεδα εμφάνισης ανεξαρτήτως φυλής, ενώ τα επίπεδα θνησιμότητας εμφανίζουν πτωτική τάση



Γενικά ο καρκίνος του μαστού...

- ▶ είναι κατά κανόνα νόσος περιεμμηνοπαυσιακή
πρακτικά δε συναντάται σε ηλικία <20 ετών
εξαιρετικά σπάνια <28 ετών
>28 ετών παρατηρείται μια σταθερή αύξηση της επίπτωσης



υψηλότερο επίπεδο κατά την
εμμηνόπαυση

με μικρότερους ρυθμούς ανόδου,
στις μεγαλύτερες ηλικίες όπου
υπάρχει σταθερά ένας αρκετά
αυξημένος κίνδυνος

⚡ Στατιστικά μόνο το 50% των γυναικών υποβάλλεται σε προληπτικό έλεγχο
το 60% των διαγνώσεων σε πρώιμο στάδιο πραγματοποιείται στις ανεπτυγμένες χώρες
5% το ποσοστό στην Ελλάδα

Γενικά ο καρκίνος του μαστού...

- ▶ εμφανίζει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση
- ▶ αν και είχε θεωρηθεί νόσος που εμφανίζεται συχνότερα στο δυτικό κόσμο



- ▶ Έρευνες σε γυναίκες μετανάστριες (μετακίνηση από χώρες χαμηλού σε χώρες υψηλού κινδύνου) καταδεικνύουν ότι η επίπτωση εξομοιώνεται με την αντίστοιχη της χώρας υποδοχής, συνήθως δύο γενιές αργότερα.



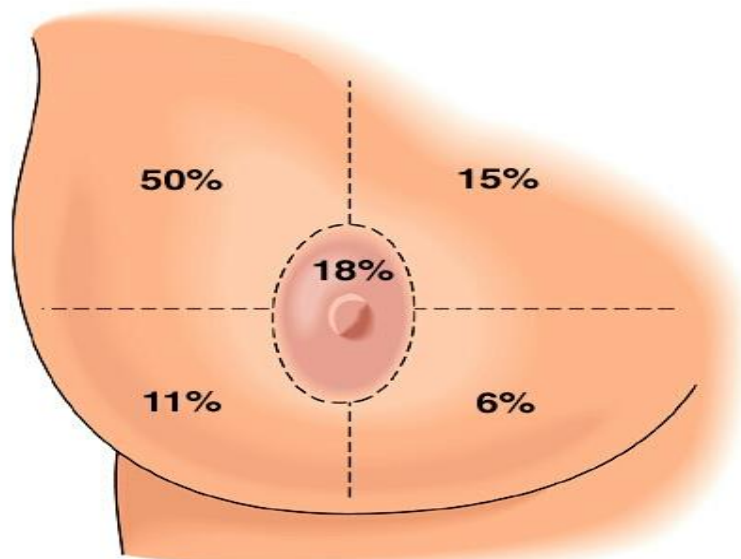
πιθανολογείται ότι οφείλεται σε περιβαλλοντικούς και όχι σε γενετικούς παράγοντες

Γενικά ο καρκίνος του μαστού...

- ▶ εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε γυναίκες υψηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου πιθανόν να συσχετίζεται με την ηλικία πρώτου τοκετού (συνήθως καθυστερεί) τον αριθμό των τοκετών (συνήθως μικρός)

Ωστόσο, η θνησιμότητα είναι αυξημένη σε λιγότερο προνομιακές κοινωνικές ομάδες → σημασία δυνατότητας πρόσβασης σε παροχές υγείας και έγκαιρης θεραπείας

- ▶ εμφανίζεται συχνότερα στον αριστερό μαστό απ' ότι στον δεξιό μαστό και συνήθως στο άνω έξω τεταρτημόριο αυτού.



Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

▶ Βιολογικοί παράγοντες:

❑ φύλο

100 φορές μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες

❑ ηλικία

αύξηση κινδύνου κοντά στην εμμηνόπαυση

❑ ηλικία έναρξης έμμηνης ρύσης και ηλικία εμμηνόπαυσης

αύξηση κινδύνου σε περιπτώσεις πρώιμης εμμηναρχής (<12 ετών) ή καθυστερημένης εμμηνόπαυσης (>54 ετών)

→ γυναίκες με φυσική εμμηνόπαυση μετά την ηλικία των 55 ετών έχουν 2 φορές περισσότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 45 ετών.

❑ ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης και τεκνοποίησης

αυξημένος κίνδυνος απουσία παιδιών ή απόκτησή τους σε μεγάλη ηλικία

→ γυναίκες που αποκτούν το πρώτο τους παιδί >30 ετών έχουν 2 φορές περισσότερο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες που αποκτούν το πρώτο τους παιδί <20 ετών.

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

▶ Βιολογικοί παράγοντες:

❑ Θηλασμός

ο παρατεταμένος χρόνος θηλασμού φαίνεται να προσφέρει κάποια προστασία (περίοδος οιστρογονοανεπάρκειας)

❑ οικογενειακό ιστορικό

περίπου το 1/3 των ασθενών με καρκίνο του μαστού έχουν 1 ή περισσότερους συγγενείς 1ου βαθμού με καρκίνο του μαστού

γυναίκες με μητέρα ή αδελφή πάσχουσα, εμφανίζουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου 1.5 έως 3 φορές μεγαλύτερο ιδίως σε περιπτώσεις ανάπτυξης της νόσου προεμμηνοπαυσιακά ή σε ύπαρξη αμφοτερόπλευρου καρκίνου

❑ ατομικό ιστορικό

αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης μετάχρονου καρκίνου στον άλλο μαστό σε 5-8%

είναι περισσότερο αυξημένο σε οικογενείς περιπτώσεις με μεταλλάξεις των BCRA1 και BCRA2 καθώς και σε λοβιακά καρκινώματα

❑ ορμονικοί παράγοντες

πολλά στοιχεία που δείχνουν τη ύπαρξη μίας άμεσης σχέσης μεταξύ των οιστρογόνων (και λιγότερο προγεστερόνης) και της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού

ο μηχανισμός με τον οποίο τα οιστρογόνα επάγουν την καρκινογένεση, είναι μέσω υποδοχέων τους (ER) και διέγερσης αυξητικών παραγόντων όπως ο TGF-α, IGF, EGF (υποδοχέας Her-2)

η προγεστερόνη μέσω των υποδοχέων της (PR)

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

► Βιολογικοί παράγοντες:

□ γενετικοί παράγοντες

5-10% των ασθενών θεωρείται ότι έχει κληρονομικό καρκίνο μαστού (γενετικές ανωμαλίες, οικογενή σύνδρομα)

ταυτοποίηση και μελέτη των γονιδίων **BRCA 1 και 2** (οικογενής καρκίνος μαστού και ωοθηκών)

BRCA1	BRCA2
χρωμόσωμα 17q21	χρωμόσωμα 13q12
σχετίζεται με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA δρα σαν ογκοκατασταλτικό γονίδιο	σχετίζεται με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA δρα σαν ογκοκατασταλτικό γονίδιο
οι BRCA1-σχετιζόμενοι καρκίνοι έχουν υψηλό μιτωτικό δείκτη, υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού, υψηλότερο ποσοστό καρκινωμάτων με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και μεγαλύτερη λεμφοκυτταρική διήθηση, ενώ εμφανίζονται σε μικρές ηλικίες	οι BRCA2-σχετιζόμενοι καρκίνοι έχουν μικρότερο μιτωτικό δείκτη οι μεταλλάξεις του σχετίζονται με πρώιμης έναρξης καρκίνο του μαστού

Τα άτομα με μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών έχουν κίνδυνο 50-85% να αναπτύξουν καρκίνο μαστού στη διάρκεια της ζωής τους.

Ωστόσο, οι BRCA1-σχετιζόμενοι καρκίνοι φαίνεται να έχουν παρόμοια ή και καλύτερη πρόγνωση από τα σποραδικά καρκινώματα του ίδιου σταδίου.

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

► Βιολογικοί παράγοντες:

□ γενετικοί παράγοντες

γονίδια	λειτουργίες
ATM	επιδιόρθωση του DNA
TP53	πρωτεΐνη p53 (μεταγραφικός παράγοντας, ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου) σύνδρομο Li-Fraumeni
CHEK2	σύνδρομο Li-Fraumeni
PTEN	ρύθμιση κυτταρικού κύκλου σύνδρομο Cowden
CDH1	κληρονομικό διάχυτο γαστρικό καρκίνο
STK11	σύνδρομο Peutz-Jeghers
PALB2	πρωτεΐνη που σχετίζεται με το BRCA2

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

▶ Βιολογικοί παράγοντες:

❑ καλοήθειες νόσοι του μαστού

ιστορικό σοβαρής άτυπης υπερπλασίας του επιθηλίου ➡ αύξηση κινδύνου 4 με 5 φορές



οικογενειακό ιστορικό ➡ αύξηση κινδύνου 9 φορές

ψηλαφητές κύστεις, ινοαδενώματα, σκλήρυνση και μέτρια ή αυξημένη επιθηλιακή υπερπλασία



ελαφριά αύξηση 1.5-3 φορές

❑ ιστορικό αδενοκρίωματος ενδομητρίου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού

❑ πυκνότητα μαστού

αύξηση κινδύνου με αύξηση ποσοστού ινώδους και αδενικού ιστού σε σχέση με το ποσοστό λιπώδους ιστού

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

▶ Μικρο- και μακρο-περιβαλλοντικοί παράγοντες:

□ τρόπος ζωής

διατροφή πλούσια σε λίπη διατροφή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πιθανώς μέσω της αυξημένης

σύνθεσης οιστρογόνων στο λιπώδη ιστό

φυσική δραστηριότητα αύξηση της άσκησης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού

κατανάλωση οινοπνεύματος σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού

(αναδρομικές και προοπτικές μελέτες), αυξάνοντας τα επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα

κάπνισμα περιέχει ουσίες, οι οποίες σε υψηλές συγκεντρώσεις προκαλούν καρκίνο του μαστού

σε τρωκτικά

χημικές ουσίες του καπνού φτάνουν στο μαστό και ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα

νυχτερινή εργασία πιθανολογείται αύξηση κινδύνου λόγω αύξησης μελατονίνης (έρευνα σε εξέλιξη)

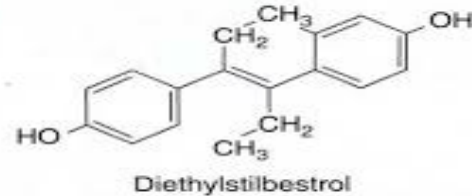
□ θεραπεία υποκατάστασης με ορμόνες (ορμονοθεραπεία κατά και μετά την εμμηνόπαυση)

δεν αυξάνει τη θνησιμότητα, αλλά αυξάνει την πυκνότητα του μαστού και ελαττώνει και την ειδικότητα και την ευαισθησία των απεικονιστικών μεθόδων ανίχνευσής του

ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος μετά από συνδυασμένη λήψη οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

- ❑ *φαρμακευτική αγωγή* (π.χ. έκθεση σε DES, αντισυλληπτικά)



- ❑ *έκθεση σε ακτινοβολία*

αύξηση κινδύνου μέσω της πρόκλησης μεταλλαγών στο σωματικό DNA

ισχυρότερη η επίδρασή της σε γυναίκες που σε νεαρή ηλικία είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή του μεσοθωρακίου

- ❑ *χημικά στο περιβάλλον*

ενώσεις με συστατικά σχετικά με οιστρογόνα

(είδη περιποίησης και προσωπικής φροντίδας, πλαστικά, φυτοφάρμακα → DDE, πολυχλωριωμένα διφαινύλια)

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

Αυξημένος κίνδυνος (>4 φορές του γενικού πληθυσμού)

Φύλο

Ηλικία

Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού

Οικογενειακό ιστορικό

Κληρονομική γενετική ευπάθεια (BRCA1,2)

Μέτριος κίνδυνος (2-4 φορές του γενικού πληθυσμού)

Άτοκες, γυναίκες με καθυστερημένη εγκυμοσύνη

Μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία

Υψηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο

Ατομικό ιστορικό καρκινώματος ενδομητρίου ή ωοθηκών

Αλλοιώσεις άτυπης επιθηλιακής υπερπλασίας

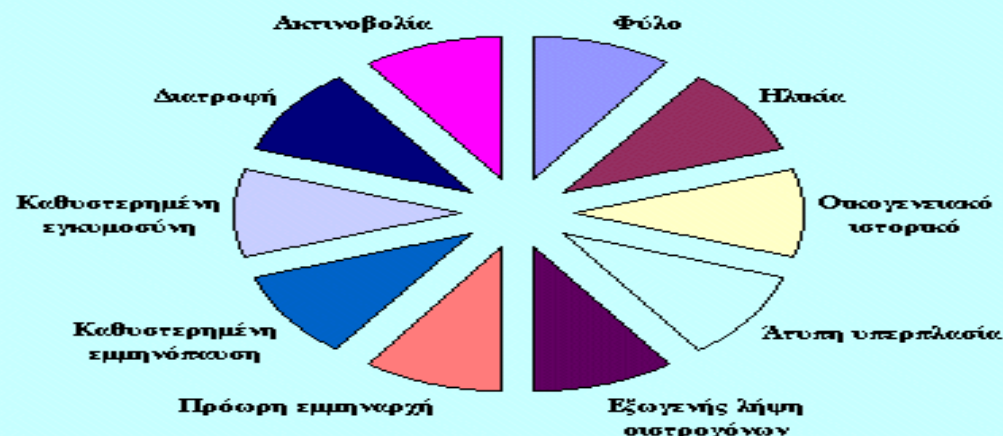
Ελαφρός κίνδυνος (1-2 φορές του γενικού πληθυσμού)

Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ

Πρώιμη εμμηναρχή

Ορμονική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακά

διατροφή



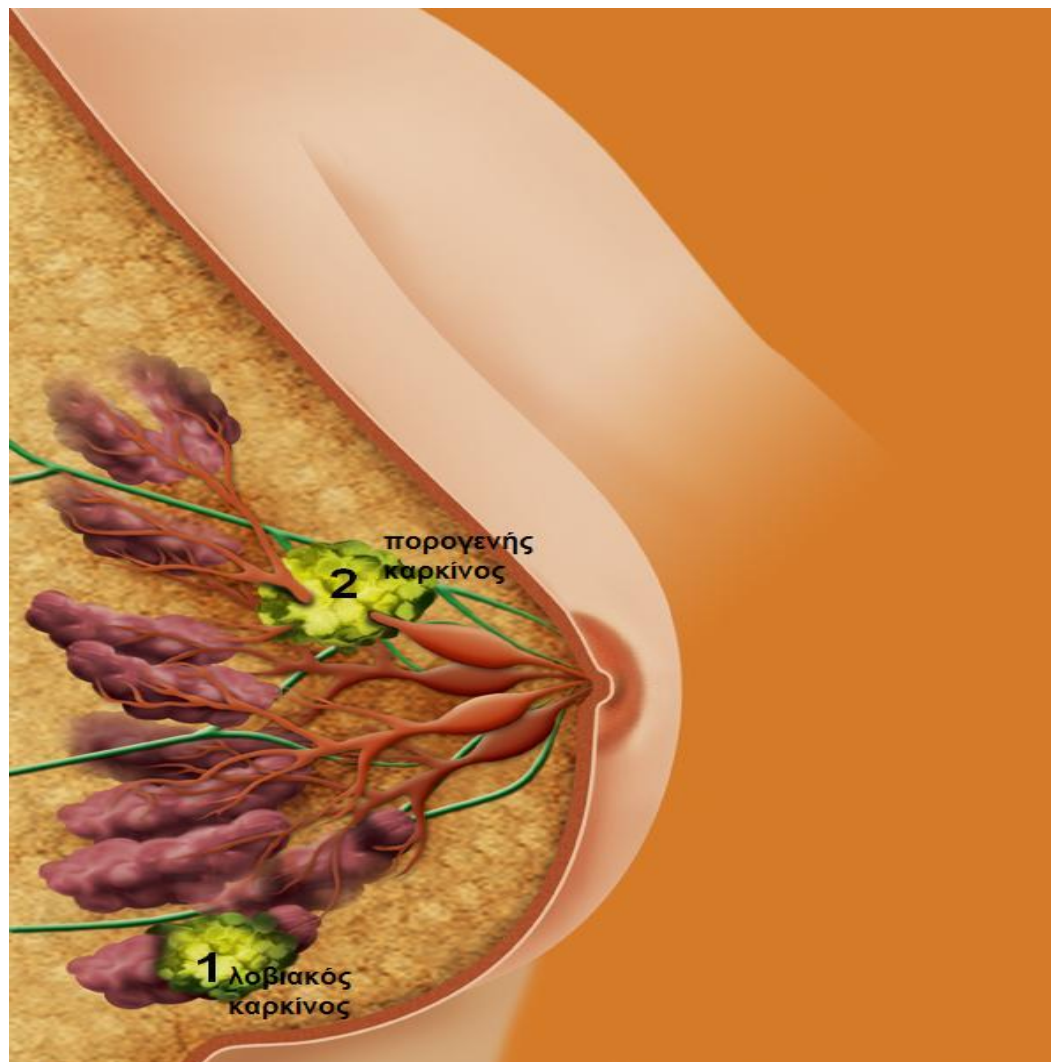
Κατηγοριοποίηση καρκινωμάτων

- ▶ Ιστολογικά τα καρκινώματα διακρίνονται ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων που τα αποτελούν και τον τρόπο ανάπτυξής τους.
τύπος κυττάρων (πορογενή-λοβιακά καρκινώματα)
τρόπος ανάπτυξης (*in situ*-διηθητικά καρκινώματα)
- ▶ Ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας που εμφανίζουν 1 (χαμηλό), 2 (μέτριο), 3 (υψηλό)
- ▶ Κληρονομούμενος ή μη κληρονομούμενος καρκίνος του μαστού
μεταλλάξεις στα BRCA γονίδια
- ▶ Ανάλογα αν τα κύτταρα εμφανίζουν ή όχι μεταβολή στην έκφραση ορμονών και υποδοχέων τους, ο καρκίνος του μαστού μπορεί να χαρακτηριστεί ως ορμονοεξαρτώμενος-μη ορμονοεξαρτώμενος.

ER (υποδοχείς οιστρογόνων ER-α, ER-β)
PR (υποδοχείς προγεστερόνης PR-α, PR-β)
HER-2 (υποδοχέας EGF)

(διπλά ή τριπλά) αρνητικός ή
θετικός καρκίνος του μαστού

Πορογενή-Λοβιακά καρκινώματα



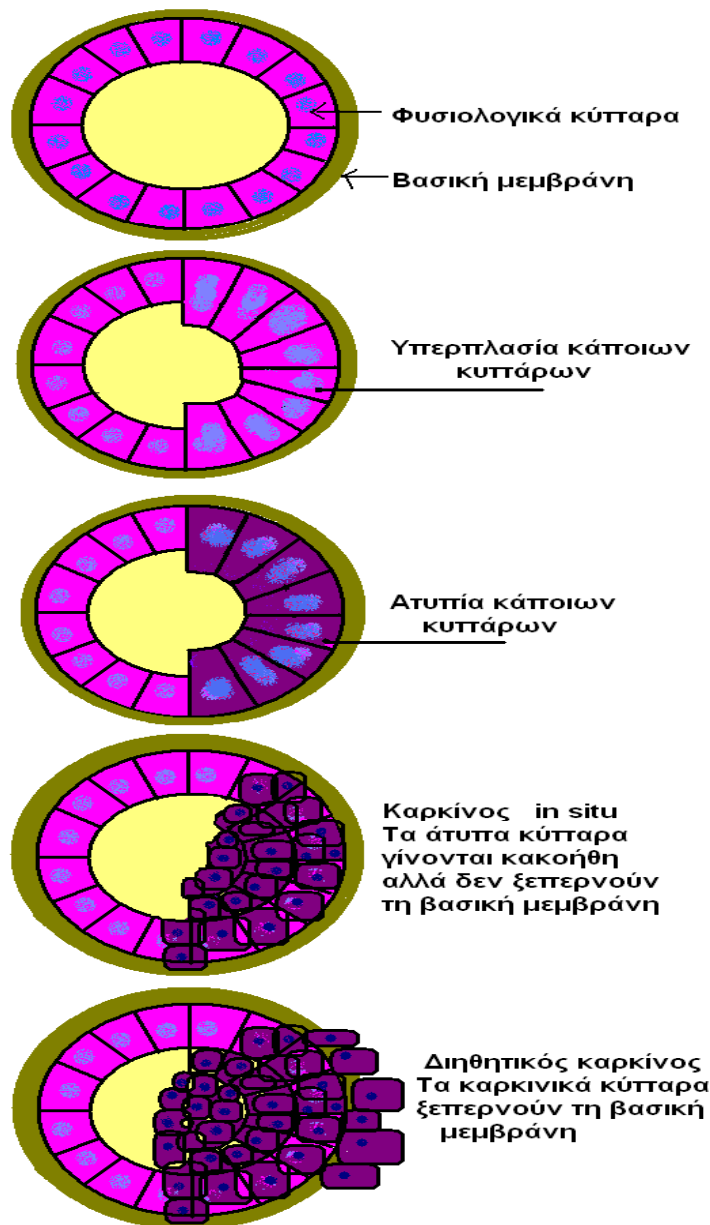
Πορογενές καρκίνωμα
προέρχεται από τα κύτταρα των τελικών πόρων του μαζικού αδένου (διηθητικό ή μη διηθητικό, ενώ ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης πορογενές καρκίνωμα βαθμού κακοήθειας I, II ή III).

Λοβιακό καρκίνωμα
προέρχεται από τα κύτταρα των λοβίων του μαζικού αδένου και διακρίνεται επίσης σε διηθητικό και μη διηθητικό. Αποτελεί το 10% περίπου των καρκίνων του μαστού και οι όγκοι είναι συνήθως πολυεστιακοί και αμφοτερόπλευροι.

διακρίνεται στο μη ειδικού τύπου (75% όλων των καρκινωμάτων) και στο ειδικού τύπου (μυελοειδές, βλεννώδες, σωληνώδες)

Αναγνωρίζονται διάφοροι τύποι διηθητικού λοβιακού καρκινώματος του μαστού (κλασσικός, βοτρυοειδής, συμπαγής, σωληνολοβιακός, πολύμορφος και ο μεικτός τύπος)

In situ-διηθητικά καρκινώματα



Συνήθως προηγείται του καρκίνου μια υπερπλασία κάποιων κυττάρων.



τα κύτταρα γίνονται άτυπα
(παραμορφωμένα)



καρκινικά (κακοήθη)

μεγαλώνουν κλεισμένα στη **βασική μεμβράνη**, απομονωμένα από τα υπόλοιπα κύτταρα του μαστού (**καρκίνος in situ**: ο καρκίνος θεωρείται εντοπισμένη νόσος, δεν κάνει μεταστάσεις σε άλλα όργανα και άρα είναι ιάσιμος με απλή χειρουργική αφαίρεση).

Ο **διηθητικός καρκίνος** είναι πιο προχωρημένη νόσος, μπορεί να κάνει μεταστάσεις σε άλλα όργανα, χωρίς όμως αυτό να είναι υποχρεωτικό.

Το διάστημα που μεσολαβεί για να μεταπέσει ένας καρκίνος από in situ σε διηθητικό μπορεί να είναι από κάποιοι μήνες, έως κάποια χρόνια.

Ιστολογική ταξινόμηση

Διηθητικά καρκινώματα

In situ καρκινώματα

Ιστολογικός τύπος	Συχνότητα %	5 ετής επιβίωση (%)
Πορογενές διηθητικό NOS	63.6	79
Λοβιακό διηθητικό	5.9	84
Μικτό διηθητικό	1.6	85
Μυελοειδές	2.8	82
Βλεννώδες	2.1	95
Σωληνώδες	1.4	87
Αποκρινές	0,5	80
Μεταπλαστικό	0,3	60

Ιστολογικός τύπος	Συχνότητα %	5 ετής επιβίωση (%)
Ενδοπορικό	3.6	>99%
Θηλώδες	0.4	>99%
Φαγεσωρικό (comedo)	0.3	>99%
Clinging	0.1	>99%
Λοβιακό in situ	1.6	>99%
Ενδοπορικό και λοβιακό in situ	0.2	>99%

Ιστολογική ταξινόμηση

▶ Σάρκωμα

σπάνια ξεχωριστή κατηγορία κακοήθους μορφής, που προέρχεται από τα κύτταρα των ινών του μαστού (<1% των κακοήθων παθήσεων του μαστού)

αν δεν το προλάβουμε, προκαλεί συνήθως αιματογενείς μεταστάσεις

▶ Νόσος Paget της θηλής

σπάνια μορφή πορογενούς διηθητικού καρκινώματος των τελικών γαλακτοφόρων πόρων της θηλής (<1% των κακοηθειών του μαστού)

διηθείται η θηλή του μαστού γιατί ο όγκος βρίσκεται σχεδόν από κάτω της, κοκκινίλα της θηλής και της θηλαίας άλω, που μοιάζει με έκζεμα

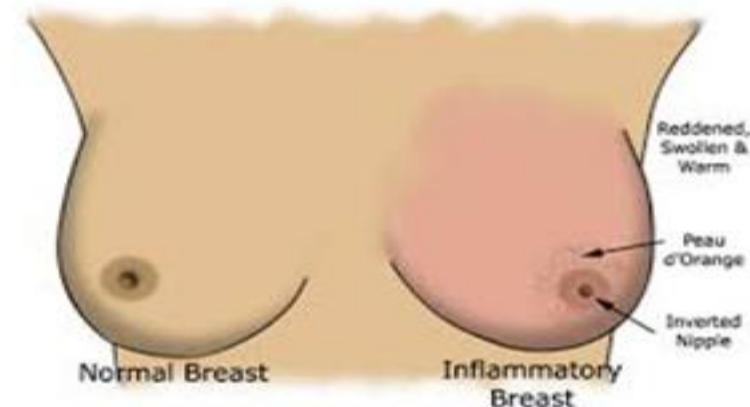
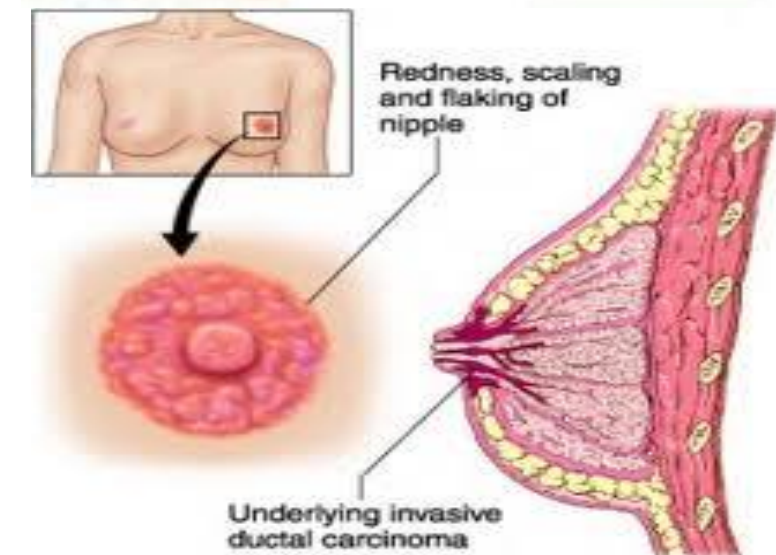
▶ Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού

μια ειδική κατηγορία καρκίνου

συνοδεύεται από μικροβιακή ή άσηπτη φλεγμονή των λεμφαγγείων μιας περιοχής του μαστού

η ερυθρότητα είναι διάχυτη και καταλαμβάνει μεγάλο μέρος της επιφάνειας του δέρματος, ακόμα και το 1/3

κατατάσσεται εξ αρχής στο 3^ο στάδιο καρκίνου μαστού



Βαθμός κακοήθειας

► βασικός δείκτης που δείχνει πόσο γρήγορα πολλαπλασιάζονται τα κύτταρα και συνεπώς πόσο γρήγορα μεγαλώνει ένας όγκος μαστού

τρεις βαθμοί: 1, 2 και 3



ο όγκος βαθμού κακοηθείας 1 μεγαλώνει πιο αργά, ενώ ο όγκος βαθμού 3 πιο γρήγορα, είναι δηλαδή πιο κακοήθης

κριτήρια: σωληνώδεις σχηματισμοί

(λιγότερες σωληνώδεις δομές → μεγαλύτερος βαθμός κακοήθειας)

πυρηνική πλειομορφία

(αύξηση ετερογένειας → αύξηση βαθμού κακοήθειας),

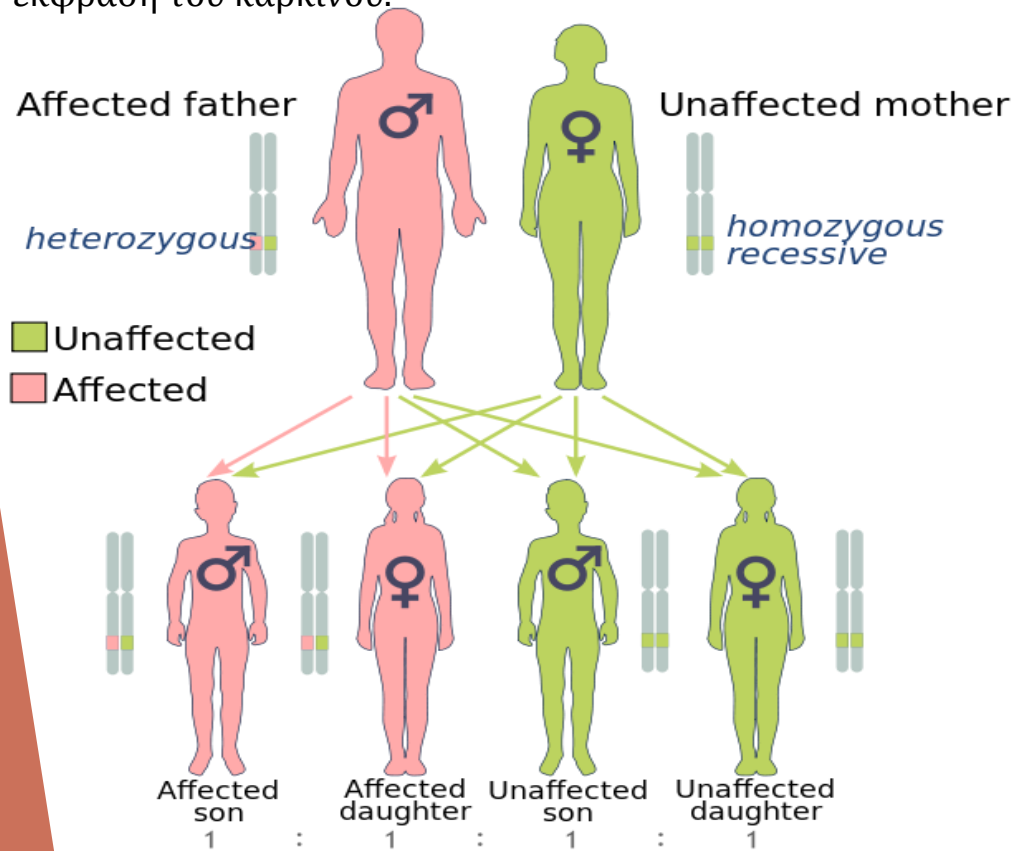
αριθμός μιτώσεων

(περισσότερες μιτώσεις → μεγαλύτερος βαθμός κακοήθειας)

Grade	5ετής επιβίωση	7ετής επιβίωση
1	95	90
2	75	65
3	50	45

Κληρονομούμενος-Μη κληρονομούμενος

- Ο κίνδυνος καρκίνου που προκαλείται από τις μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* κληρονομείται με επικρατούν τρόπο αν και συνήθως μόνο ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο κληρονομείται ευθέως από τους γονείς.
- Άτομα που φέρουν την μεταλλαγή είναι πολύ πιθανόν να αποκτήσουν και δεύτερη μεταλλαγή, οδηγώντας έτσι σε επικρατή έκφραση του καρκίνου.



➤ Ταξινόμηση:

Βλαβερή μετάλλαξη: Η αλλαγή έχει αποδειχθεί πως προκαλεί σημαντικούς κινδύνους.

Υποπτο ως παθολογικό: Ενώ τίποτα δεν έχει αποδειχτεί, η μετάλλαξη θεωρείται παθολογική.

Μετάλλαξη αγνώστου σημασίας VUS: Είναι άγνωστο εάν η μετάλλαξη έχει κάποια επίδραση.

Μετάλλαξη ευμενής στον πολυμορφισμό: Ενώ τίποτα δεν έχει αποδειχθεί, πιστεύεται πως η μετάλλαξη αυτή είναι ακίνδυνη.

Καλοήθης πολυμορφισμός: Η μετάλλαξη κατηγοριοποιείται ως ακίνδυνη. Αυτές μπορεί να αναφερθούν «ως μη μετάλλαξη».

Οι βλαβερές μεταλλάξεις έχουν υψηλή, μα όχι απόλυτα γενετική διεισδυτικότητα που σημαίνει πως τα άτομα με την μετάλλαξη έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ασθένειας, αν και ορισμένα μπορεί να μην αναπτύξουν εντέλει καρκίνο, παρά το ότι φέρουν μια παθολογική μετάλλαξη.

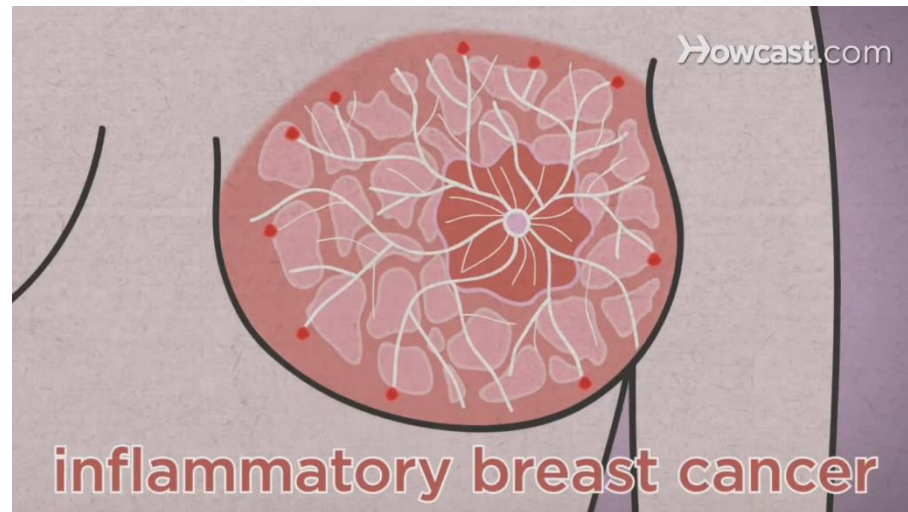
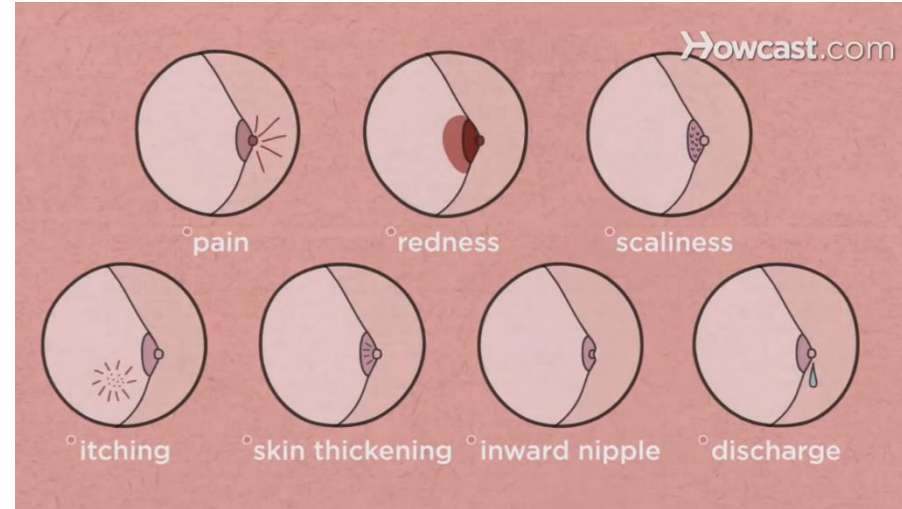
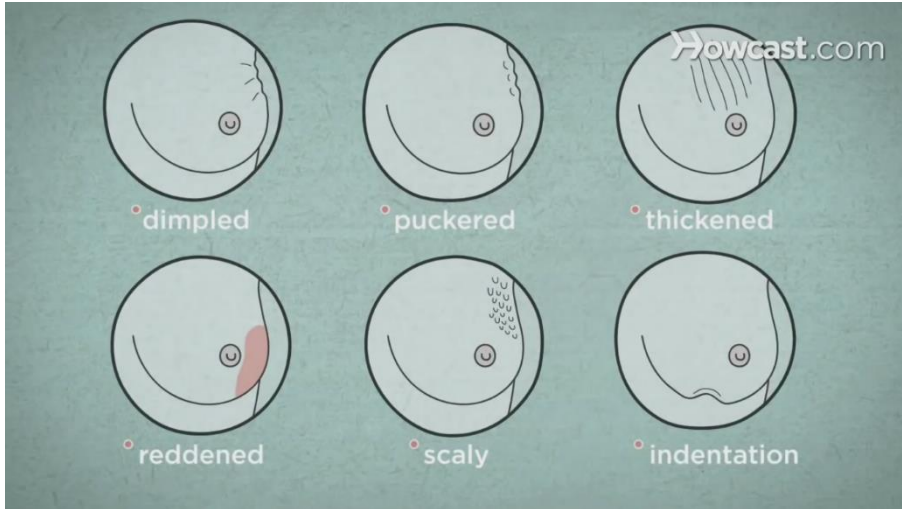
Σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού

Με βάση το σύστημα TNM (Tumor Nodes Metastasized), μπορεί να γίνει διαίρεση σε 4 στάδια ανάλογα με : το μέγεθος του όγκου (T), την εξάπλωση του όγκου στους λεμφαδένες (N) και εάν ο όγκος έχει κάνει μετάσταση (M).

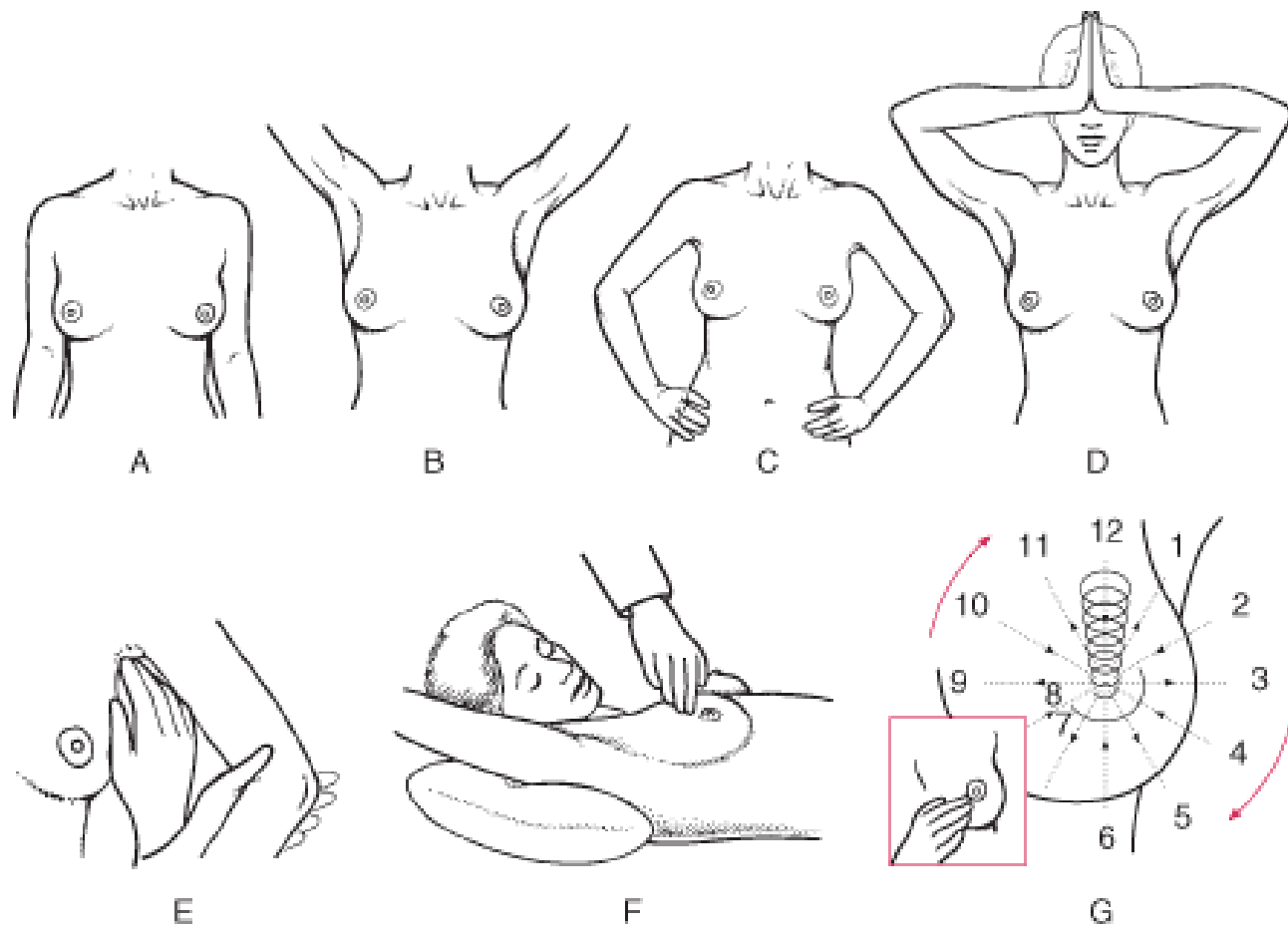
ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΚΑΙ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Διάγνωση

▶ Αυτοέλεγχος



Κλινική διάγνωση



Μαστογραφία

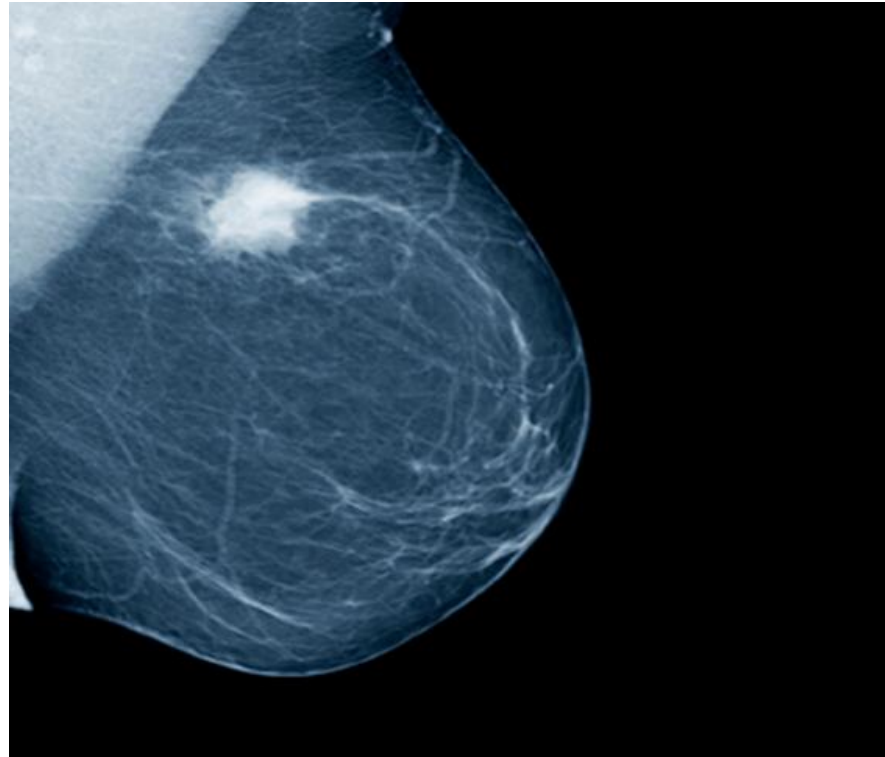
- ▶ Γυναίκες με υψηλό κίνδυνο
- ▶ Άνω των 35 ετών

Είδη:

- ▶ Κανονική μαστογραφία
- ▶ Ψηφιακή μαστογραφία
- ▶ 3-D μαστογραφία

Ειδική περίπτωση:

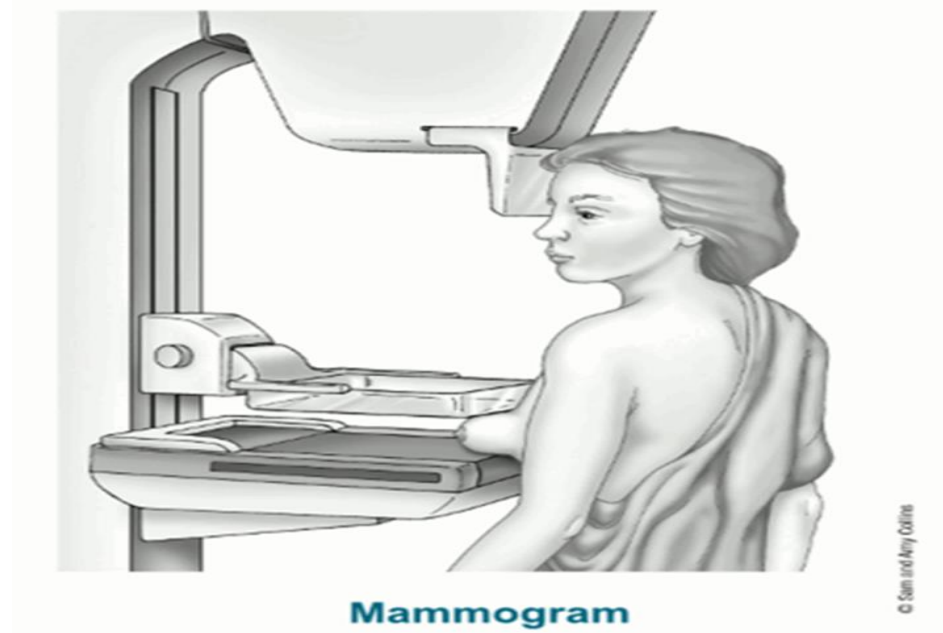
- ▶ Ductogram



Μαστογραφία

Χαρακτηρισμός όγκου:

- ▶ Ιστοπαθολογικό τύπο
- ▶ Ρυθμό ανάπτυξης
- ▶ Σύσταση μαζικού αδένου



Πρωτεύοντα	Δευτερεύοντα
Παρουσία μάζας	Εισολκή της θηλής, της άλω και η έλξη του δέρματος
Μικροεπασβεστώσεις	Αγγειακή ασυμμετρία
Διαταραχή της δομής του μαστού	Ασύμμετρη εμφάνιση των πόρων
Ασυμμετρία πυκνοτήτων στον μαστό	Διόγκωση των μασχαλιαίων λεμφαδένων
	Οίδημα του μαστού

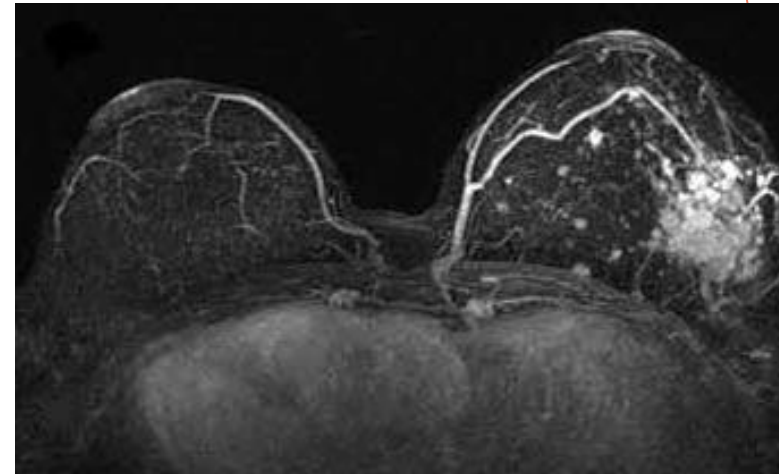
Άλλοι απεικονιστικοί έλεγχοι

Υπερηχογράφημα:

- ▶ Μικρότερη ευαισθησία από μαστογραφία
- ▶ Σε όλες τις ηλικίες

Μαγνητική τομογραφία (MRI):

- ▶ Άνω των 35 ετών
- ▶ Μεγαλύτερη ευαισθησία σε διηθητικούς καρκίνους
- ▶ Μικρότερη ευαισθησία σε μη διηθητικούς
- ▶ Υψηλό κόστος

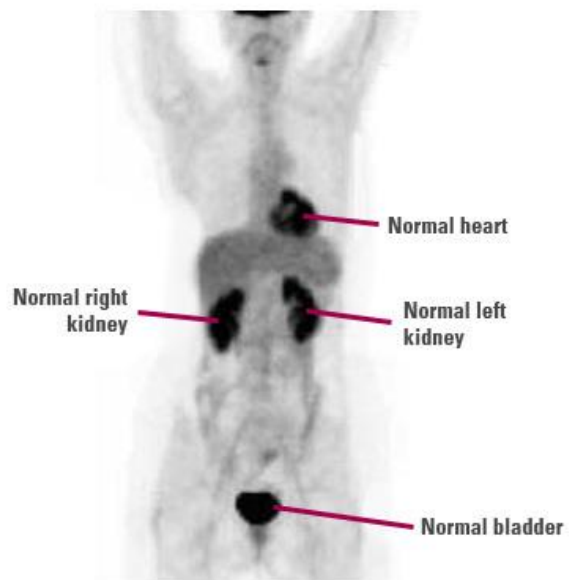


Ελαστογραφία:

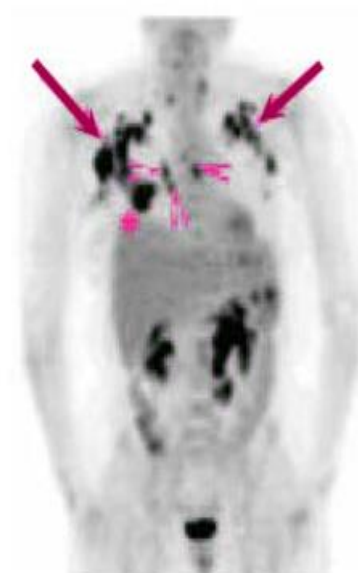
- ▶ Νέα μέθοδος
- ▶ Άνω των 35 ετών
- ▶ Σε συνδυασμό με υπερηχογράφημα

PET (Positron Emission Tomography) scan:

- ▶ Ακριβή μέθοδος
- ▶ Σε περιπτώσεις μεταστάσεων του όγκου



Φυσιολογικό

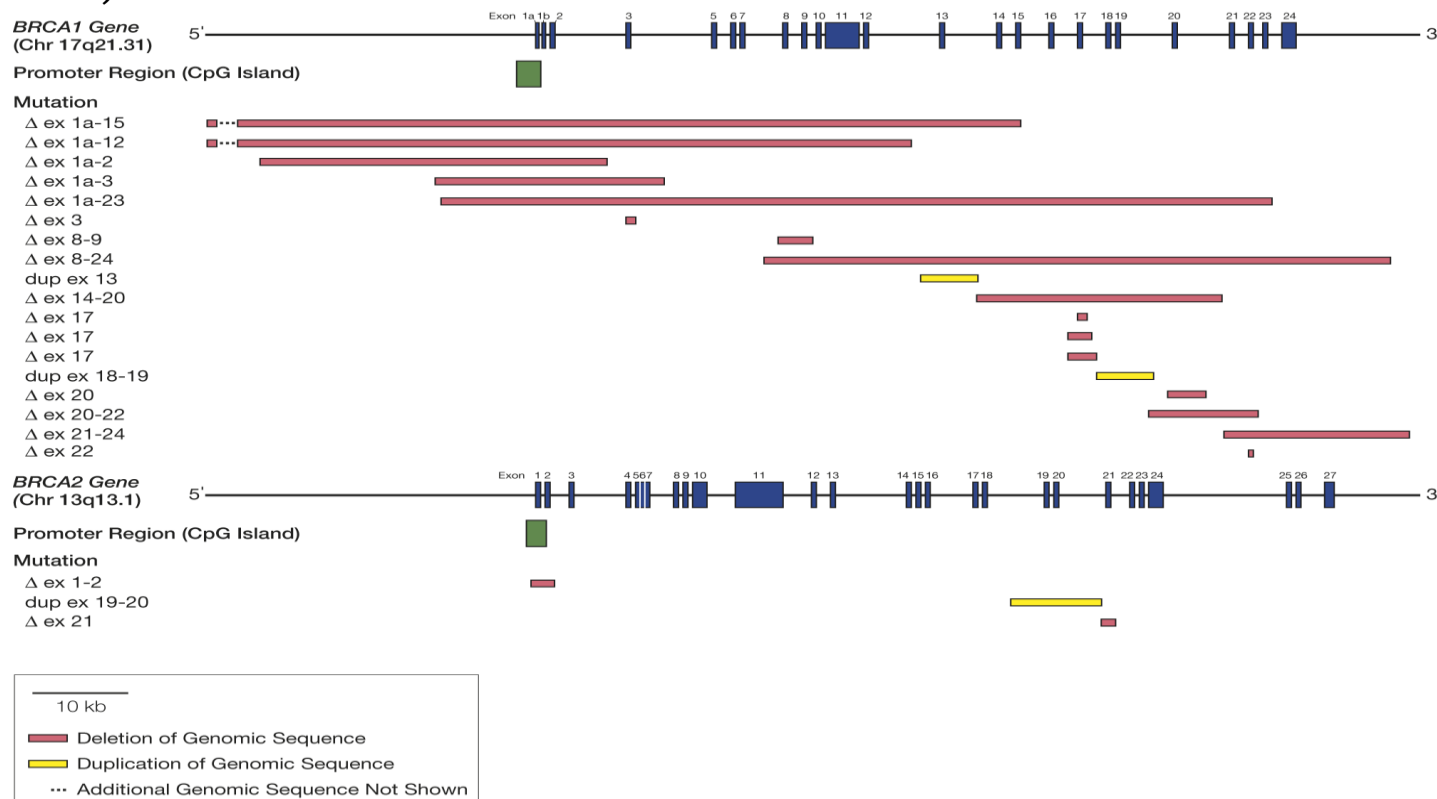


Μετάσταση στους λεμφαδένες

Αιματολογικές εξετάσεις

Γονίδια BRCA-1 και BRCA-2

- ▶ Έλεγχος για μεταλλάξεις
- ▶ Απαραίτητο για γυναίκες με κληρονομικό ιστορικό
- ▶ Μέθοδος PCR



Αιματολογικές εξετάσεις

Καρκινικοί δείκτες:

- ▶ CA 15-3
 - ▶ Πλέον γνωστός
 - ▶ Αυξημένος στη μετάσταση
 - ▶ Έλεγχος θεραπείας
 - ▶ CA 549
 - ▶ MSA
- } Μεγαλύτερη ευαισθησία

Άλλοι καρκινικοί δείκτες:

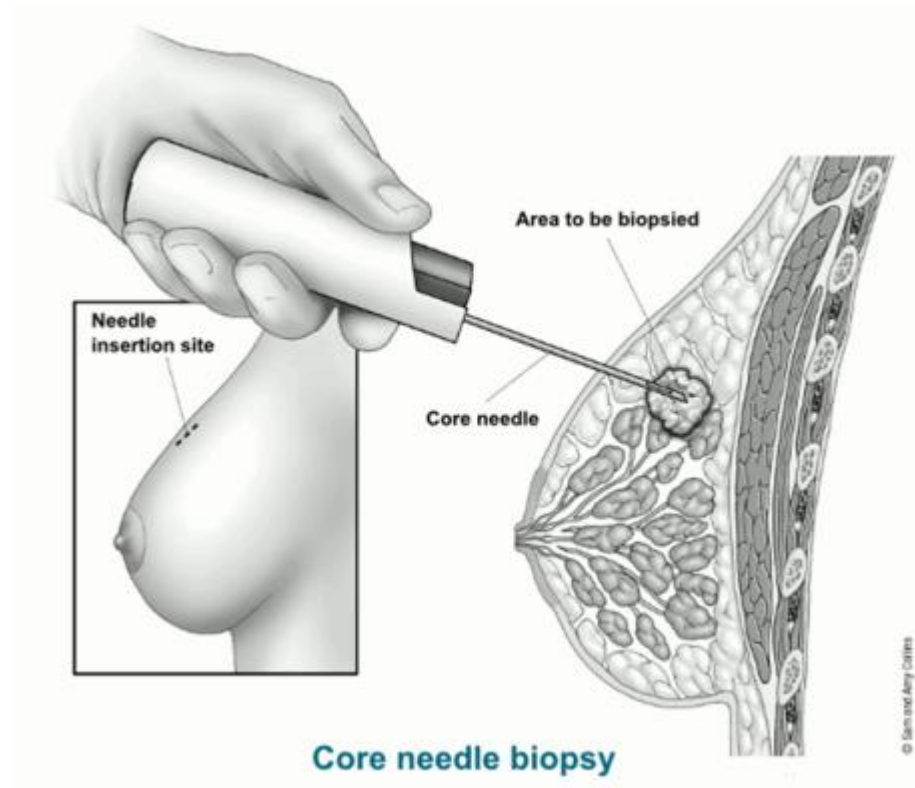
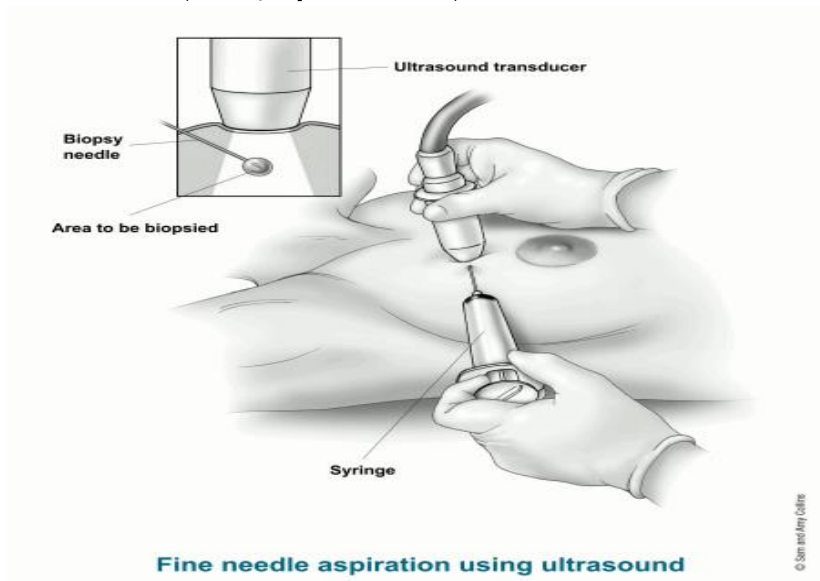
- ▶ CA 27.29
- ▶ CA-125
- ▶ uPA και PAI-1
- ▶ Πολύ (A) πολυμεράση (PAP)
- ▶ CEA
- ▶ CASA
- ▶ TPS
- ▶ TATI
- ▶ CRP
- ▶ CA 50
- ▶ TPA

Βιοψία

- ▶ Προσδιορισμός τύπου καρκίνου

Είδη:

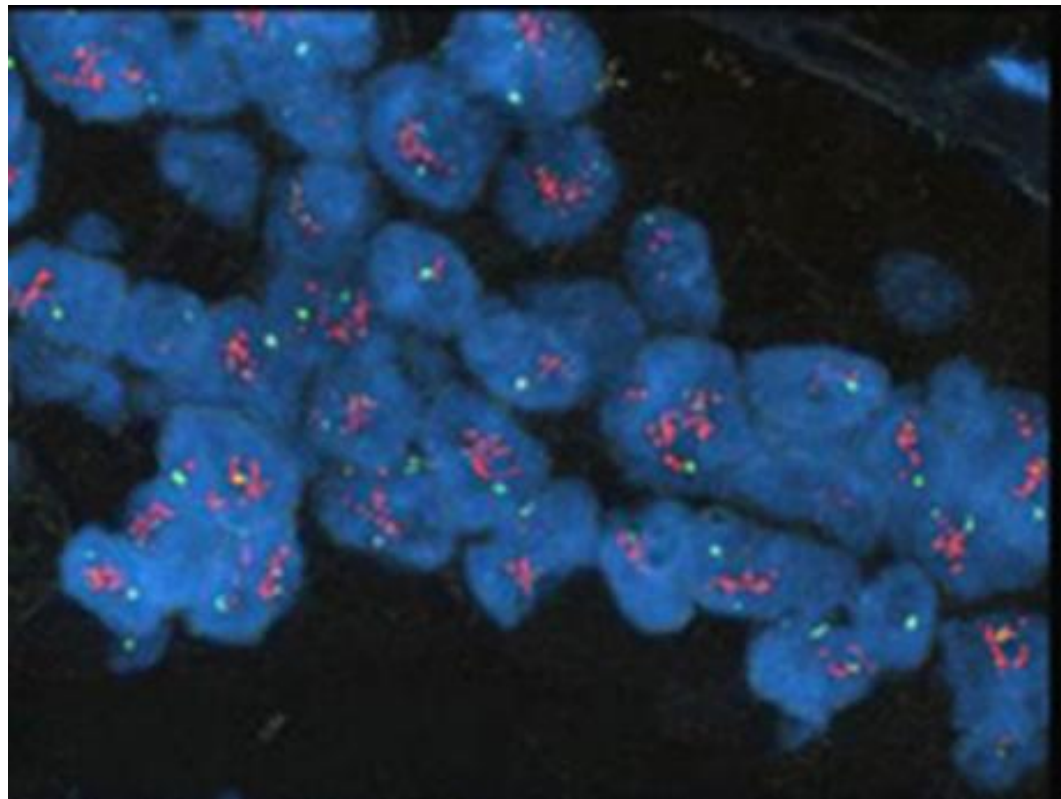
- ▶ Με λεπτή βελόνα (FNA)
- ▶ Core needle
- ▶ Με εγχείρηση
- ▶ Στους λεμφαδένες



Βιοψία

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

- ▶ Ανοσοϊστοχημεία σε επίπεδο πρωτεΐνης
- ▶ Μέθοδος FISH σε επίπεδο DNA

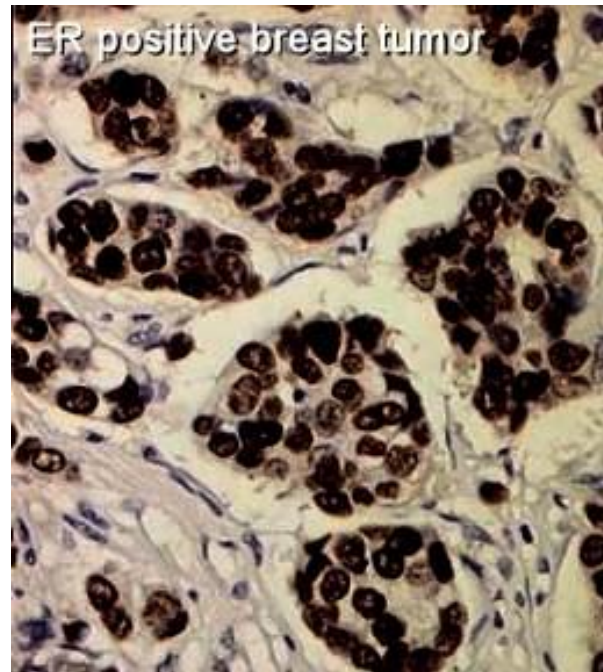


Βιοψία

Υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης (ER και PR)

- ▶ Ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι του μαστού
- ▶ Μέθοδος ανοσοϊστοχημείας

Τύπος καρκίνου	Ποσοστό (%)
ER+	80
ER+,PR+	65
ER+,PR-	13
ER-,PR+	2
ER-,PR-	25



Εξετάσεις έκφρασης γονιδίων

- ▶ MammaPrint test
 - ▶ Έγκαιρη διάγνωση για όγκο < 5 cm
 - ▶ Πρόβλεψη επανεμφάνισης στα επόμενα 10 χρόνια
 - ▶ Διάγνωση μετάστασης
 - ▶ 70 συγκεκριμένα γονίδια
 - ▶ Αμερική και Ολλανδία.
- ▶ Oncotype DX:
 - ▶ 21 διαφορετικά γονίδια.
 - ▶ Ίδια διαγνωστική αξία με MammaPrint test.
 - ▶ Πλεονέκτημα: έλεγχος αποτελεσματικότητας ορμονοθεραπείας και χημειοθεραπείας

Αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού

Εγχείρηση

Ορμονοθεραπεία

Χημειοθεραπεία

Βιολογική

Ραδιοθεραπεία

Εγχείρηση

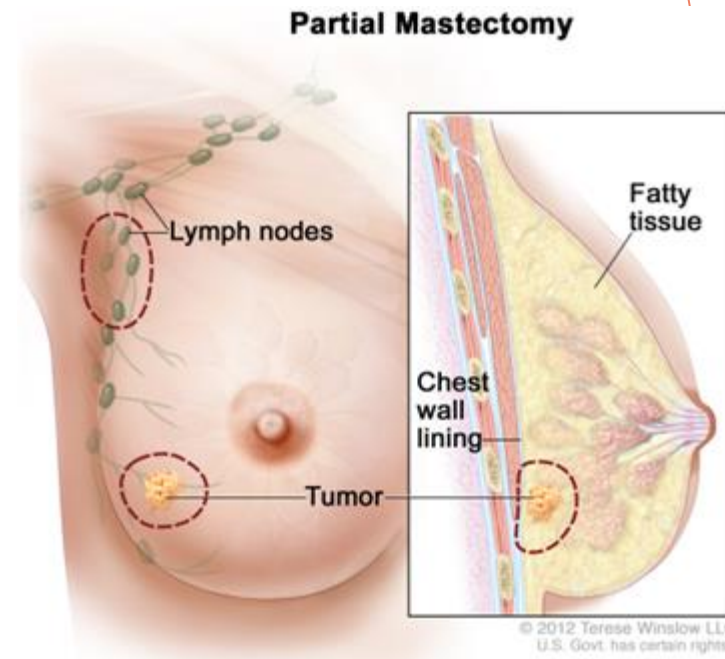
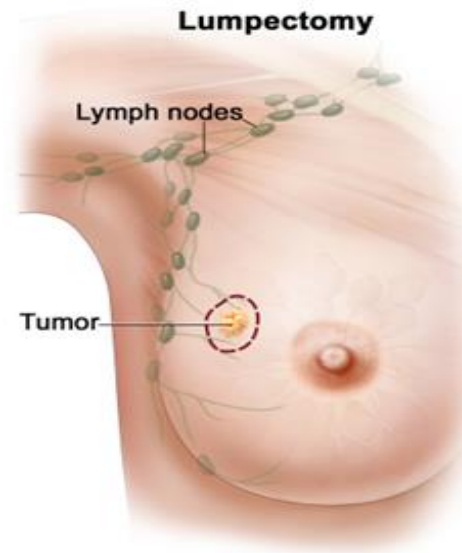
- ▶ Αφαίρεση και εξέταση λεμφαδένων

Ογκοεκτομή:

- ▶ Αφαίρεση όγκου
- ▶ Μικρής περιοχής του ιστού

Μερική μαστεκτομή:

- ▶ Αφαίρεση όγκου
- ▶ Μεγαλύτερης ποσότητας ιστού
- ▶ Μπορεί και θωρακικός μυς



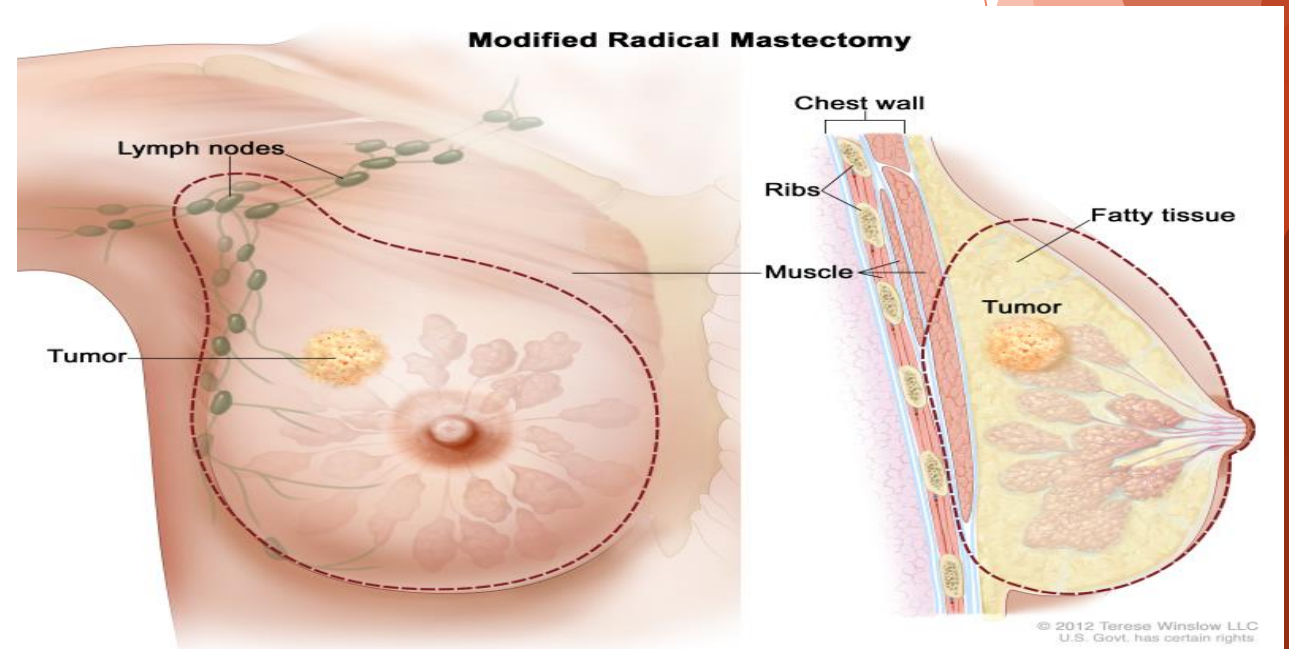
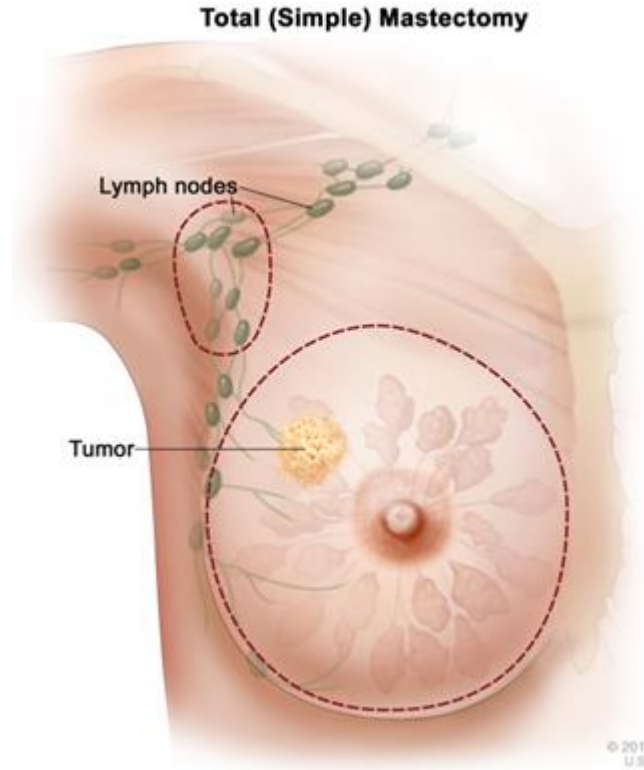
Εγχείρηση

Ολική μαστεκτομή:


- ▶ Αφαίρεση ολόκληρου του ιστού
- ▶ Αφαίρεση δέρματος, θήλης και άλω

Modified Radical Mastectomy (MRM)

- ▶ Αφαίρεση ολόκληρου του ιστού
- ▶ Αφαίρεση δέρματος, θήλης και άλω
- ▶ Αφαίρεση τμήματος θωρακικού μυ



Ορμονοθεραπεία

- ▶ Προϋπόθεση  Ασθενείς ER+
- ▶ Δεν συνδυάζεται με χημειοθεραπεία
- ▶ Συνδυασμός με αφαίρεση ωοθηκών

Αρχή θεραπείας:

- ▶ Αναστολή υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης
- ▶ Αναστολή αρωματάσης

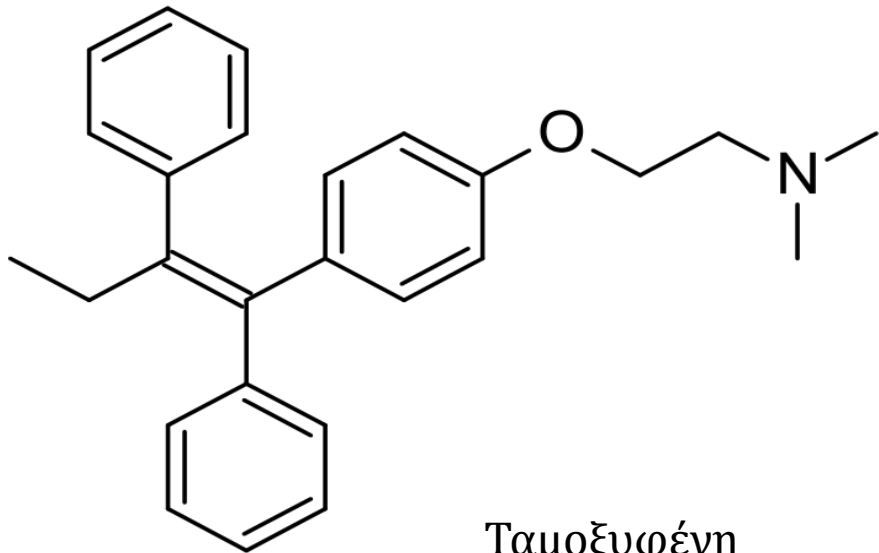
Κριτήρια:

- ▶ Ανταπόκριση σε ορμονοθεραπεία στο παρελθόν
- ▶ Εμμηνόπαυση ή όχι

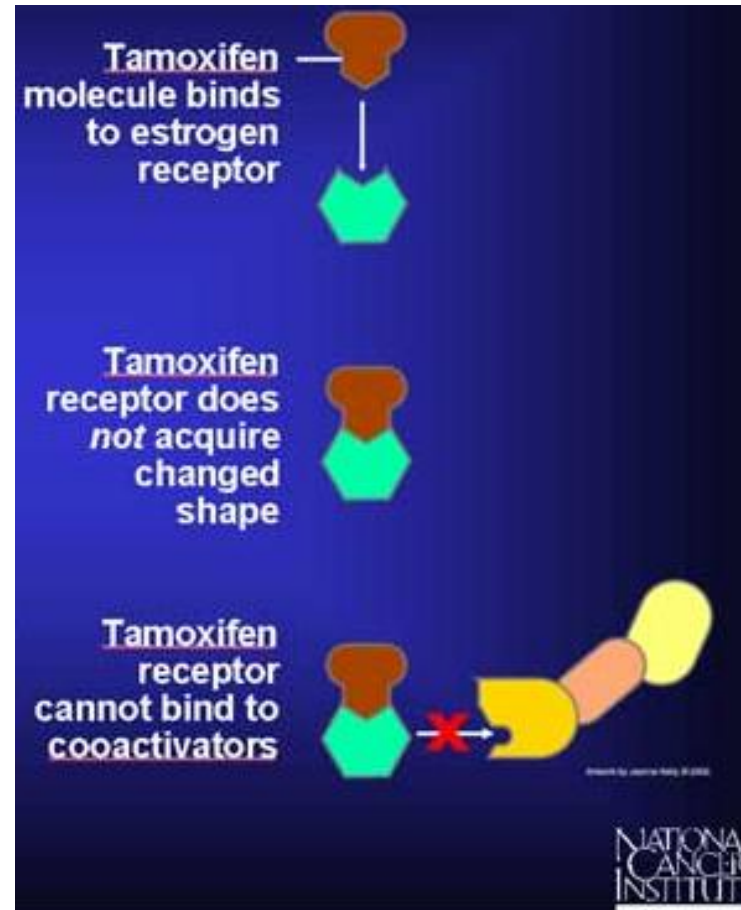
Ορμονοθεραπεία

Αναστολείς υποδοχέων ER και PR (SERMs):

- ▶ Ταμοξυφένη
- ▶ Συνδυασμός με αναστολείς hCG
- ▶ Πριν την εμμηνόπαυση



Ταμοξυφένη



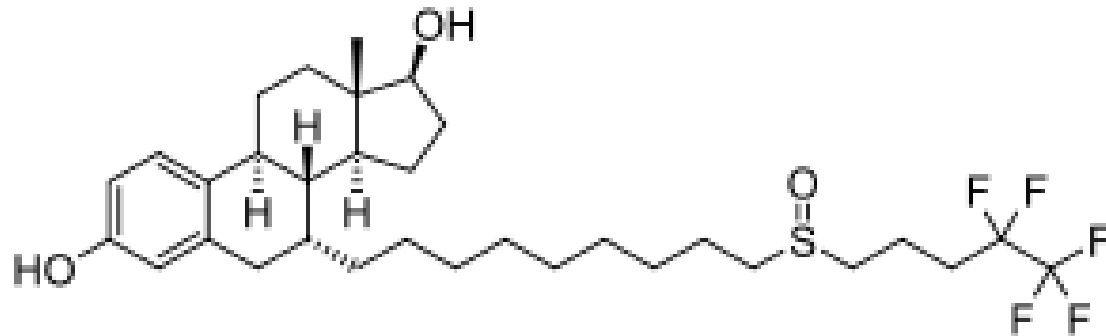
Ορμονοθεραπεία

Άλλα SERMs:

- ▶ Ραλοξυφένη
- ▶ Τορεμιφένη
- ▶ Λασοξυφένη

Fulvestrant:

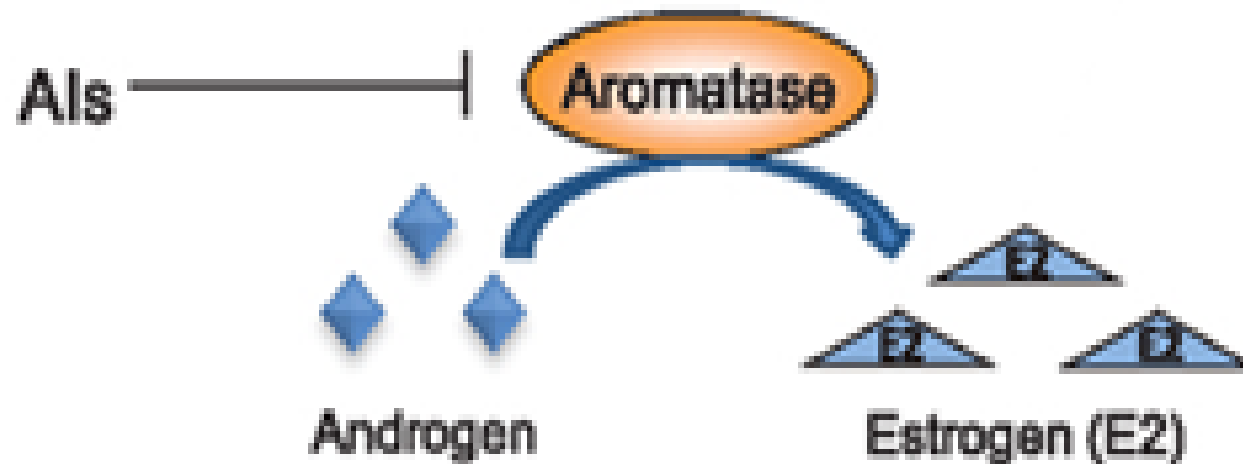
- ▶ Αναστολέας ER και PR
- ▶ Μετά την εμμηνόπαυση



Ορμονοθεραπεία

Αναστολείς αρωματάσης:

- ▶ Μετά την εμμηνόπαυση
- ▶ Στεροειδής και μη στεροειδής
- ▶ Ειδική και μη ειδική αναστολή αρωματάσης



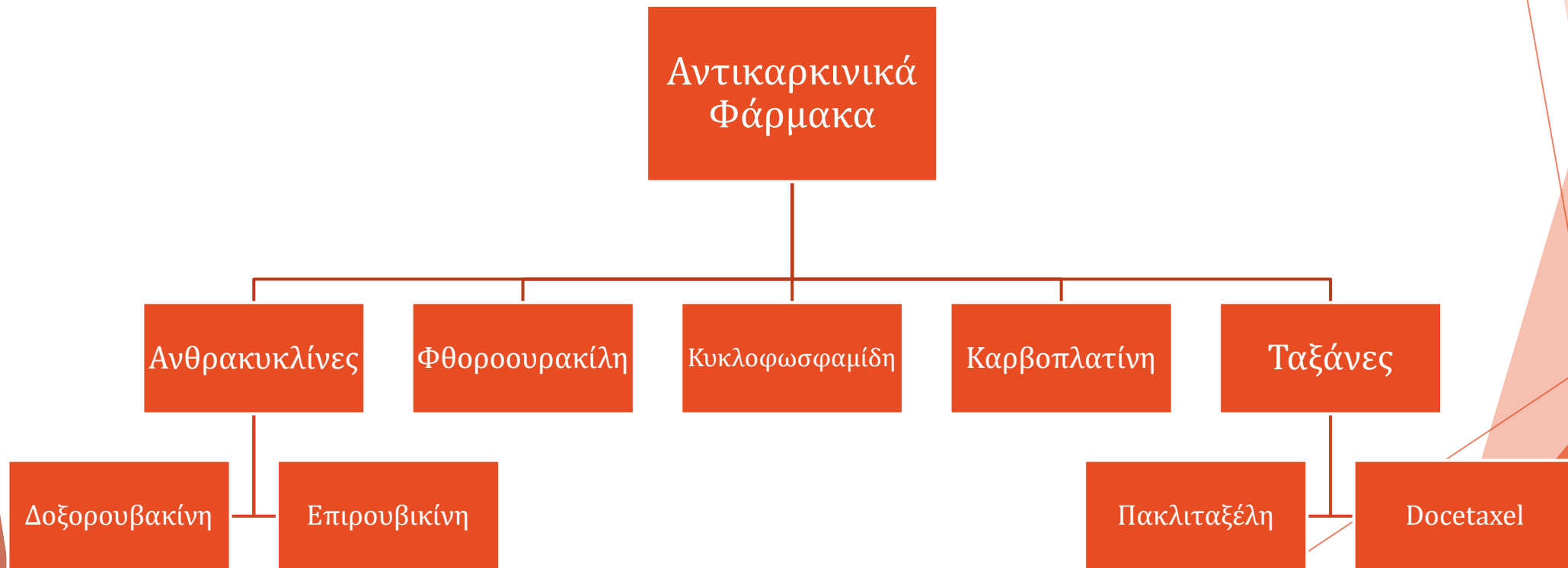
Ορμονοθεραπεία

Αναστολέας Αρωματάσης	Δέσμευση
Αμινογλουτεθιμίδιο	Μη-ειδική
Τεστολακτόνη	Μη-ειδική
Αναστροζόλη	Ειδική
Ρετροζόλη	Ειδική
Εξεμεστάνη	Ειδική
Βοροζόλη	Ειδική
Φορμεστάνη	Ειδική
Φαδροζόλη	Ειδική
4-υδροξυανδροστενοδιόνη	Άλλος
1,4,6-Androstatrien-3,17-dione	Άλλος
4-Androstene-3,6,17-trione	Άλλος

Οι αναστολείς 3^{ης} γενιάς προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα

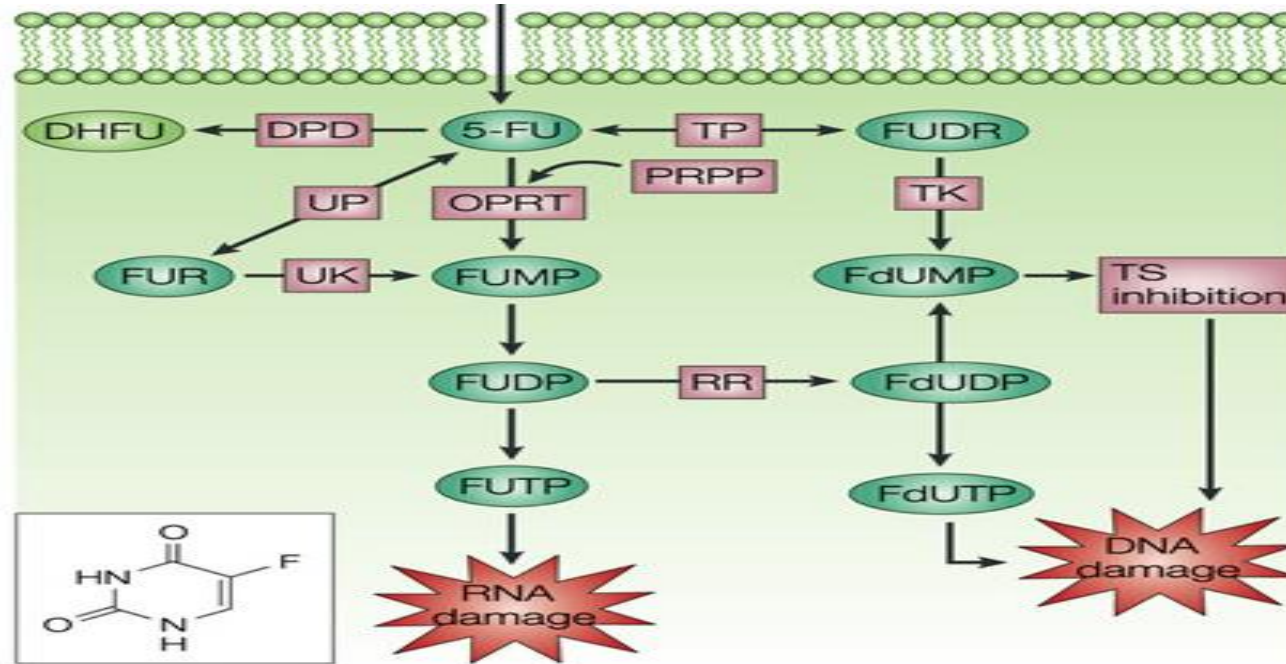
Χημειοθεραπεία

- ▶ Ανεξάρτητα αν είναι ορμονοεξαρτώμενος
- ▶ Ενδοφλέβια ένεση ή από το στόμα
- ▶ Πριν ή μετά την εγχείρηση



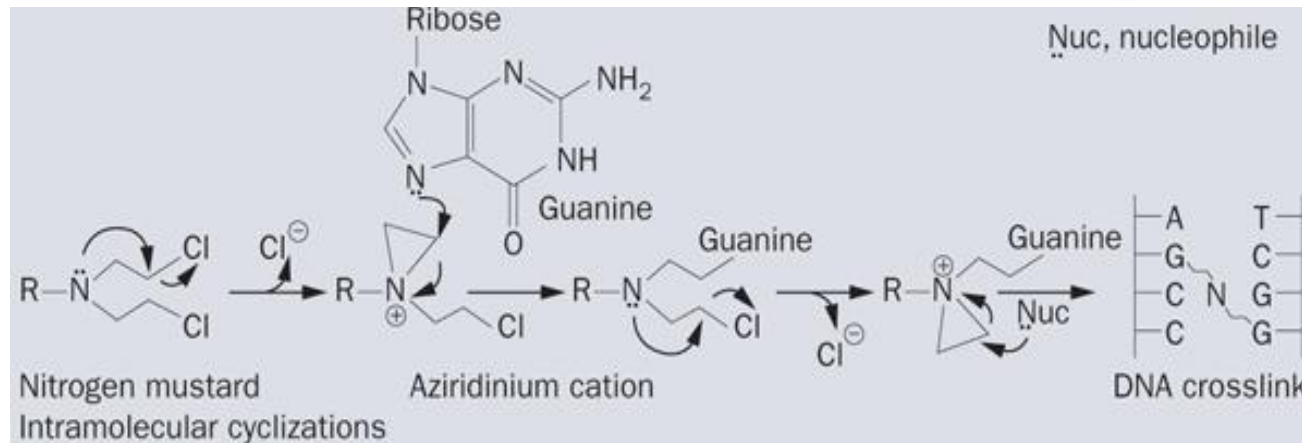
Χημειοθεραπεία

Φθοροουρακίλη:



Nature Reviews | Cancer

Κυκλοφωσφαμίδη:



Παρενέργειες χημειοθεραπείας

Κίνδυνος λευχαιμίας

Ψυχικές παθήσεις

Καρδιοπάθειες

Νευροπάθειες

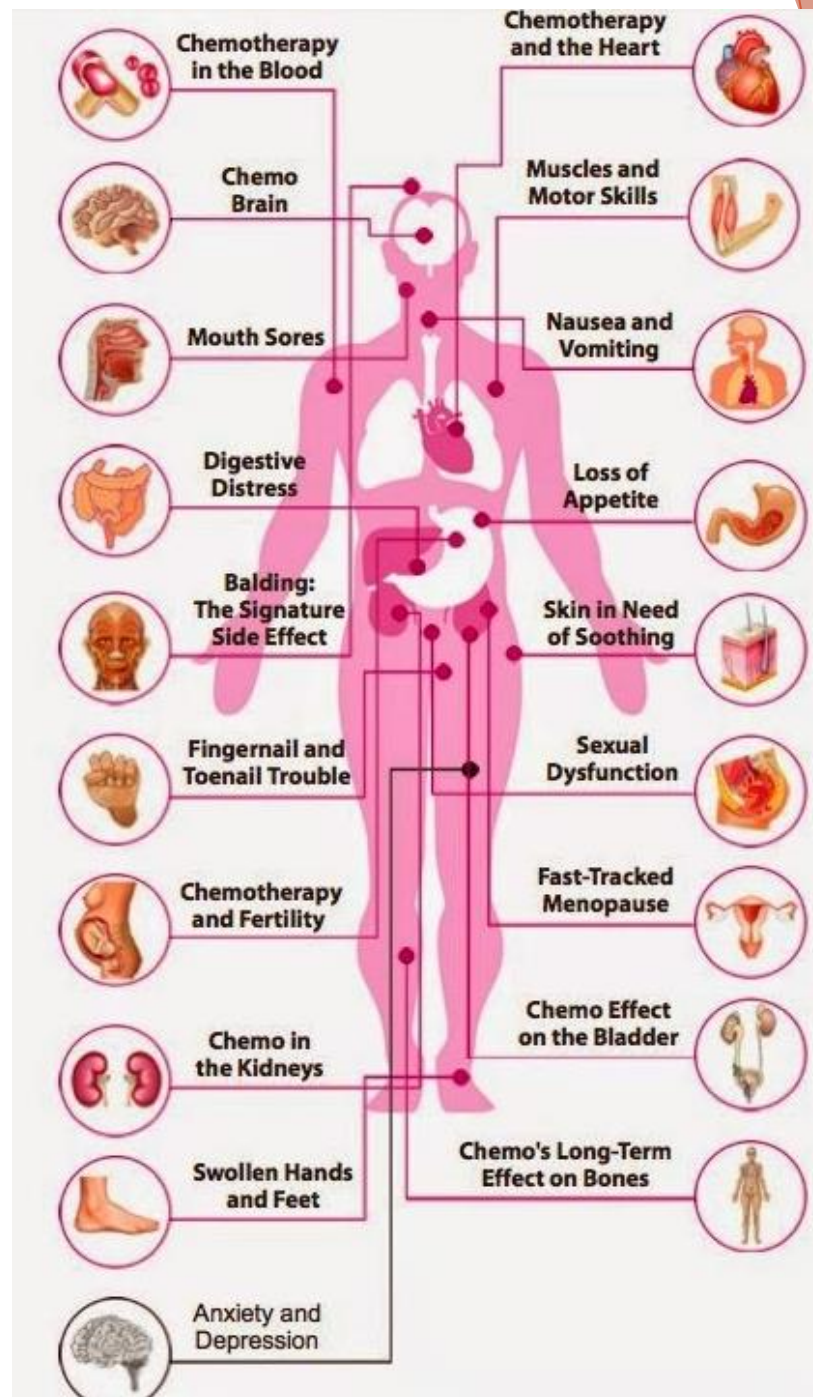
Αλλαγές στον
καταμήνιο κύκλο

Χαμηλές τιμές
αιμοσφαιρίνης

Ναυτία και εμετοί

Πληγές στο στόμα

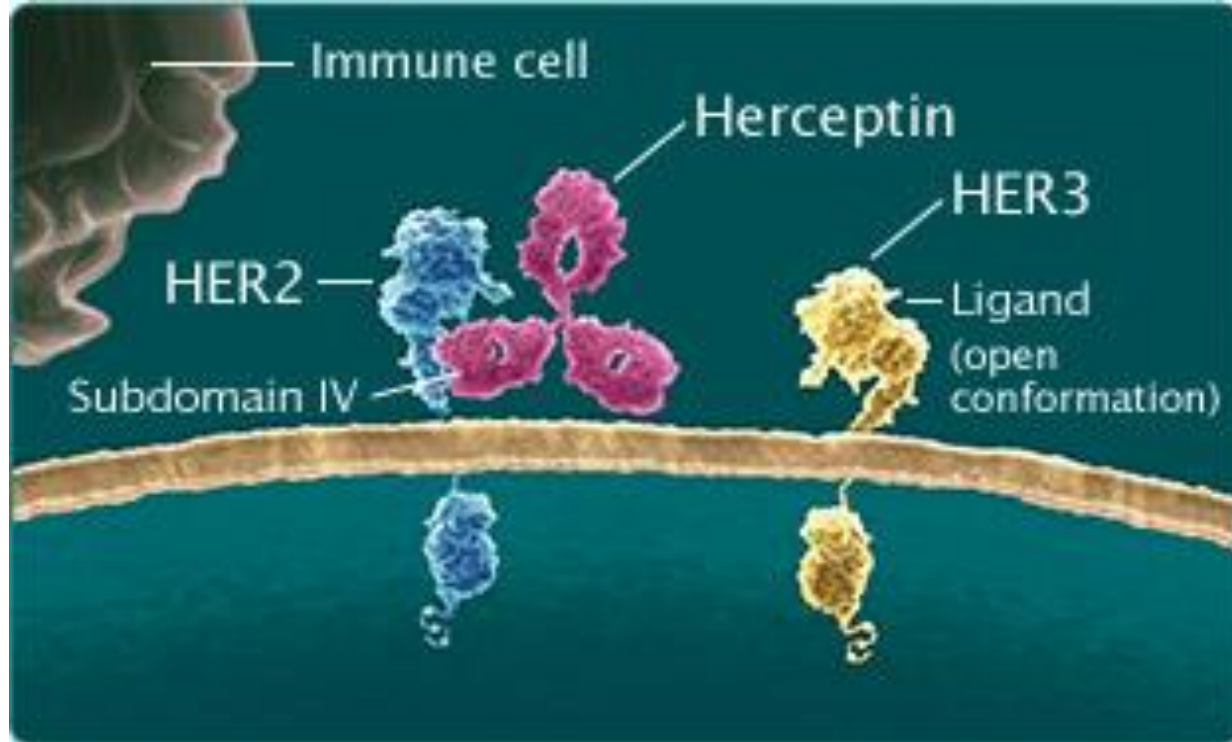
Απώλεια μαλλιών και
αλλαγές στα νύχια



Βιολογική Θεραπεία

Έναντι των υποδοχέων HER-2

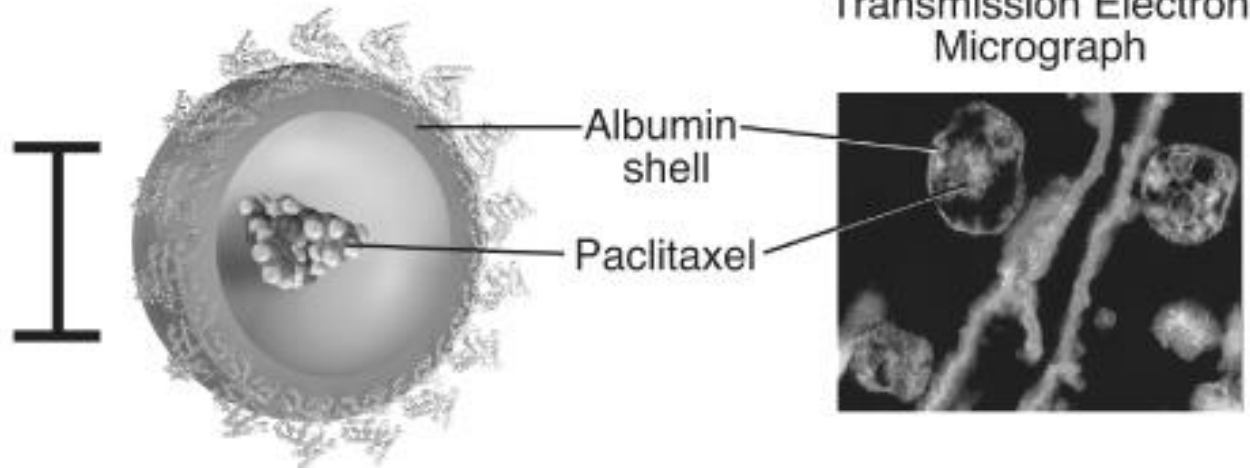
- ▶ Τραστουζουμάμπη (Herceptin)
 - ▶ Συνεργοποιητές: άλατα Pt



Θεραπεία με νανοσωματίδια

- ▶ Λιποσώματα
- ▶ Βιοδιασπώμενα συμπολυμερή
- ▶ Κέλυφος αλβουμίνης

$Z_{ave}=120-150$ nm
Negative charge



Ραδιοθεραπεία

- ▶ Χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας (ακτίνες X)
 - ▶ Καταστροφή καρκινικών κυττάρων
 - ▶ Καταστροφή του DNA
- ▶ Μετά από μαστεκτομή ή ογκοεκτομή
 - ▶ Μη επανεμφάνιση όγκου

Κατηγορίες:

- ▶ Εξωτερική
- ▶ Εσωτερική

Ραδιοθεραπεία

Εξωτερική ραδιοθεραπεία:

- ▶ Συχνά εφαρμοσμένη
- ▶ Εξωτερικά του μαστού
 - ▶ Όγκος
 - ▶ Λεμφαδένες
- ▶ Επιπτώσεις:
 - ▶ **Επηρεασμός καρδιακού μυ**
 - ▶ Πρήξιμο
 - ▶ Αίσθημα βάρους
 - ▶ Κόπωση
 - ▶ Αλλαγές στο δέρμα
 - ▶ Πρόβλημα στη γαλουχία
 - ▶ Λυμφοίδημα



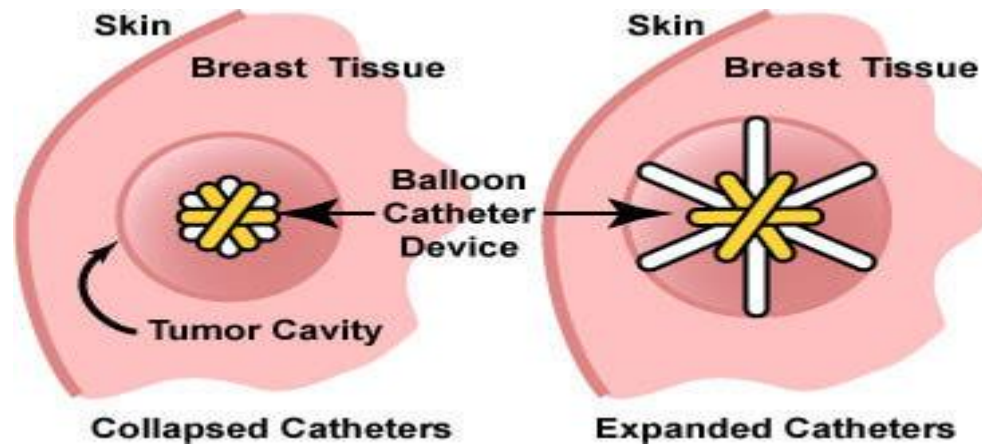
Ραδιοθεραπεία

Εσωτερική ραδιοθεραπεία:

- ▶ Διάμεση εσωτερική ραδιοθεραπεία:



- ▶ Εσωτερική ραδιοθεραπεία κοιλότητας:



Κλείνοντας...

Καλύτερη Θεραπεία = Έγκαιρη Διάγνωση

- ▶ Μετά τα 20 έτη
 - ▶ Μηνιαίος αυτοέλεγχος
 - ▶ Αιματολογικές εξετάσεις
 - ▶ Μαστογραφία κάθε 3 χρόνια
- ▶ Μετά τα 40 έτη
 - ▶ Μαστογραφία κάθε χρόνο

