



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ UNIVERSITY OF WEST ATTICA

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ: ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

**ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗΣ (GRADE I,II,III), ΜΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΕΣ
ΜΕΘΟΔΟΥΣ.**

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ (19678068)

Επιβλέπων καθηγητής: Κωνσταντίνος Νίνος

Αθήνα, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
UNIVERSITY OF WEST ATTICA

UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

DIVISION: MEDICAL LABORATORIES

GRADUATE THESIS:

PATTERN RECOGNITION IN HISTOLOGICAL IMAGE DATA OF BREAST CANCER (GRADE I,II ,III) WITH COMPUTATIONAL METHODS

CHRISTINA EVANGELOPOULOU (19678068)

Supervisor: Konstantinos Ninos

ATHENS, 2024

ΥΠΟΓΡΑΦΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε από την κάτωθι εξεταστική επιτροπή:

- 1) **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΝΙΝΟΣ** - ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
- 2) **ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ ΚΑΛΥΒΑΣ** - ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
- 3) **ΚΛΗΜΗΣ ΝΤΑΛΙΑΝΗΣ** - ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή κύριο Κωνσταντίνο Νίνο για την πολύτιμη καθοδήγησή του. Οι γνώσεις και οι συμβουλές του τόσο κατά την εκπόνηση της συγκεκριμένης πτυχιακής όσο και σε όλο το προηγούμενο διάστημα είχαν καθοριστικό ρόλο στο αποτέλεσμα. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Διονύσιο Κάβουρα για τη συμβολή του στην ολοκλήρωση αυτού του έργου. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου και τους φίλους μου για την ακλόνητη υποστήριξη τους. Η αδιάκοπη ενθάρρυνση τους μου επέτρεψε να φτάσω στο τέλος αυτού του εγχειρήματος.

Χριστίνα Ευαγγελοπούλου

Περιεχόμενα

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	9
1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	9
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΡΙΣΚΟΥ	10
1.3.1 ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ:	10
1.4 ΗΛΙΚΙΑ	12
1.5 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	12
1.6 ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ/ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ	13
1.7 ΠΡΟΛΗΨΗ	14
1.7.1 Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού	14
1.7.2 Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού (screening)	15
1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	16
1.9 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	17
1.9.1 TNM	19
1.9.2 Nottingham grading system	20
1.10 ΤΥΠΟΙ / ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	22
1.11 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΔΟΣ	25
1.12 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ (DECISION SUPPORT SYSTEMS: DSS)	27
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	31
2.1 Σκοπός	31
2.2 Υλικά και μέθοδοι	31
2.2.1 Επεξεργασία ιστοπαθολογικών δειγμάτων	31
2.2.2 P63	33
2.2.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΦΗΣ	34
2.2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ	41
2.2.5 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ BOX PLOT	43
2.2.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	49
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	52
Βιβλιογραφία	54

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως με τον πολλαπλασιασμό των περιστατικών να αυξάνει τις απαιτήσεις για την καλύτερη διαχείριση της νόσου. Μέρος των προκλήσεων που αντιμετωπίζουν οι εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας οφείλονται στην μεγάλη ετερογένεια του καρκίνου του μαστού τόσο στη μορφολογία όσο και στο μοριακό επίπεδο.

Στην παρούσα ερευνητική εργασία εφαρμόζονται μέθοδοι αναγνώρισης προτύπων σε ιστοπαθολογικές εικόνες καρκίνου του μαστού διαφόρων διαβαθμίσεων (Grade I,II,III). Οι ιστοπαθολογικές εικόνες έχουν βαφτεί αρχικά με αιματοξυλίνη ηωσίνη και με ανοσοιστοχημική χρώση για την ανάδειξη των πυρήνων που εκφράζουν την πρωτεΐνη p63. Οι ιστοπαθολογικές εικόνες ψηφιοποιήθηκαν και πραγματοποιήθηκαν μέθοδοι επεξεργασίας εικόνας και μη εποπτευόμενης ταξινόμησης για την τμηματοποίηση της εικόνας και τελικά την επιλογή των πυρήνων που έχουν εκφραστεί με την p63 χρώση. Σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος επιλέχθηκαν 20 εκφρασμένοι πυρήνες από τους οποίους προέκυψαν ορισμένα χαρακτηριστικά υφής πρώτης και δεύτερης τάξης. Τα χαρακτηριστικά αυτά εξετάστηκαν για τη διαχωριστική τους ικανότητα μεταξύ των διαφορετικών βαθμών κακοήθειας και αντλήθηκαν ορισμένα συμπεράσματα από τα θηκογράμματα που προέκυψαν.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του μαστού, αναγνώριση προτύπων, p63, τμηματοποίηση εικόνας, χαρακτηριστικά υφής.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women globally with its rising occurrence increasing the requirements for a better management of the disease. Part of the challenges faced by healthcare professionals are due to breast cancer's heterogenous nature in both its morphological features and its molecular levels.

In this research paper pattern recognition methods are being applied to histopathological images of varying grades (Grade I,II,III). The images were initially stained using hematoxylin and eosin stain as well as immunohistochemical stain to highlight the nuclei expressing the p63 protein. The histopathological images were later digitalised with image processing methods and unsupervised classification being applied to them for the segmentation of the images and the selection of the nuclei expressing the p63 protein. In each region of interest 20 nuclei were selected from which some texture features were extracted. These features were evaluated for their ability to differentiate between different grades of malignancy and some conclusions were drawn from the created boxplots.

Key words: breast cancer, pattern recognition, p63, image segmentation, texture features.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

EGFR: Epidermal Growth Factor

IBC: Inflammatory Breast Cancer

LN: Lymph Node Status

FNA: Fine Needle Aspiration Biopsy

MRI: Magnetic Resonance Imaging

DCIS: Ductal Carcinoma in Situ

IDC: Invasive Ductal Cancer

LCIS: Lobular Carcinoma in Situ

ILC: Invasive Lobular Carcinoma

H&E: Hematoxylin and Eosin

IHC: Immunohistochemistry

HR: Hormone Receptor

TIFF: Tagged Image Format File

ROI: Region of Interest

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνή μορφή καρκίνου στις γυναίκες αν και το 0.5-1% των πασχόντων είναι άντρες. Το 2020 παγκοσμίως διαγνώστηκαν 2.3 εκατομμύρια γυναίκες με σύνολο 685.000 θανάτους. Μέχρι το τέλος του 2020 συνολικά 7.8 εκατομμύρια γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού εντός της προηγούμενης πενταετίας επιβίωσαν. Η έκβαση της νόσου επηρεάζεται από το επίπεδο των υπηρεσιών παροχών θεραπείας και πρόληψης. Σύμφωνα με τις προβλέψεις του **International Agency for Research on Cancer** υπολογίζεται αύξηση 47% των περιστατικών έως το 2040. (Sung, 2021)

1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός αποτελεί μία προβάλλουσα επιφανειακή δομή του θωρακικού τοιχώματος. Αποτελείται από το μαζικό αδένα, το σθηκτικό λίπος και τον ινώδη ιστό. Ο μαζικός αδένας είναι ένας τροποποιημένος ιδρωτοποιός αδένας που αποτελείται από δύο στοιχεία: το παρέγχυμα ή γαλακτοπαραγωγός μοίρα του αδένα και το στρώμα ή ινώδες δίκτυο του αδένα. Αποτελείται από 15-20 λοβούς από τους οποίους ο καθένας εκβάλλει με δικό του εκφορητικό πόρο στη θηλή και υποδιαιρείται σε 20-40 λοβία. Τα λοβία αυτά υποδιαιρούνται σε πόρους και αδενικά λοβίδια. Το σύνολο των πόρων και των αδενικών λοβιδίων αποτελούν την τελική πορολοβιακή μονάδα του μαστικού αδένα. Τους λοβούς διαχωρίζει συνδετικός ιστός οι συγκεντρώσεις του οποίου αποτελούν τους συνδέσμους του Cooper. Οι σύνδεσμοι του Cooper και το πέταλο της επιπολής θωρακικής περιτονίας συμβάλουν στη στήριξη των μαστών.

1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΡΙΣΚΟΥ

Ο οικογενής καρκίνος του μαστού αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό των περιστατικών με την πλειοψηφία να εμφανίζονται τυχαία στο πληθυσμό.

1.3.1 ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ:

BRCA1/2: Τα γονίδια BRCA1 και 2 εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 17q21 και 13q12 αντίστοιχα και κωδικοποιούν ογκοκατασταλτικές πρωτείνες. Οι μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και των ωθηκών. Ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού/ωθηκών κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2 γονιδίων έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος και του προστάτη. Η πρόγνωση είναι επίσης χειρότερη σε σχέση με ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις στα BRCA γονίδια. Οι πιθανότητες επιβίωσης μειώνονται ειδικά στους ασθενείς με μεταλλάξεις του BRCA1 γονιδίου. Τα γονίδια αυτά ενοχοποιούνται για το 25% των περιστατικών οικογενή καρκίνου. (Melchor, 2013) (Casaubon, 2023) (Sun, 2017)

HER2: Το HER2 είναι ογκογονίδιο και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17, συγκεκριμένα στη θέση 17q12. Η έκφραση του ενεργοποιείται κυρίως μέσω της γονιδιακής ενίσχυσης και re-arrangement. Είναι υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) που ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων τυροσίνης κινάσης. Ο EGFR αποτελεί προϊόν του c-erbB πρωτο-ογκογονιδίου. Οι υποδοχείς αυτοί σχηματίζουν ετεροδιμερή με άλλα μέλη της οικογένειας όπως τα Her3 και Her4. Η αδρανοποίηση του γονιδίου σε ποντίκια διαταράσσει τη φυσιολογική ανάπτυξη του μαστικού τους αδένου. (Sun, 2017)

EGFR: Η υπερέκφραση του βρίσκεται σε περισσότερες από το 30% των περιστατικών inflammatory breast cancer (IBC). Οι θετικοί σε EGFR ασθενείς με IBC έχουν κακή πρόγνωση. (Sun, 2017)

Άλλα γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού είναι τα ATM, TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11 και PALB2. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 σχετίζονται με το σύνδρομο Li-Fraumeni και κατά συνέπεια αύξηση των πιθανοτήτων διάγνωσης ορισμένων τύπων καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού. Μία μετάλλαξη στο γονίδιο CHECK2 μπορεί να διπλασιάσει τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ακόμα οι μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN σχετίζονται με το σύνδρομο Cowden το οποίο συνοδεύεται από την ανάπτυξη κακοηθών και μη όγκων στο μαστό. Παρόμοια οι μεταλλάξεις του γονιδίου STK11 μπορούν να οδηγήσουν σε σύνδρομο Peutz-Jeghers και κατά συνέπεια αύξηση του ρίσκου. Επιπλέον, ο κληρονομικός διάχυτος γαστρικός καρκίνος που συσχετίζεται με αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης διηθητικού λοβιακού καρκινώματος μπορεί να συνδεθεί με μεταλλάξεις του γονιδίου CDH1. Τέλος, το γονίδιο PALB2 μεταφράζει μία πρωτεΐνη που αντιδρά με τις πρωτεΐνες που μεταφράζει το BRCA2 γονίδιο προκαλώντας εν τέλει μεταλλάξεις στο BRCA2. (Feng, 2018) (Sun, 2017)

1.4 ΗΛΙΚΙΑ

Η εμφάνιση καρκίνου του μαστού βρίσκεται πως σχετίζεται με την ηλικία του ασθενή. Σύμφωνα με τα δεδομένα του American Cancer Society το 83% των invasive καρκίνων του μαστού διαγνώσκονται μεταξύ γυναικών ηλικίας 50 ετών και άνω, με το 91% των θανάτων να συμβαίνει σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Το 50% των θανάτων συμβαίνει σε γυναίκες ηλικίας 70 ετών και άνω. Γενικότερα η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 62 αν και αυτό αλλάζει σύμφωνα με τη διαφορετική ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού κάθε φυλής. Το ρίσκο διάγνωσης κορυφώνεται στα 70-79 έτη (4.1%) και μειώνεται έπειτα, όμως το ρίσκο θανάτου από την ασθένεια συνεχίζει να αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. (Giaquinto, 2022)

Παρατηρείται αύξηση και του αριθμού των περιστατικών σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών με μεγάλο βαθμό κακοήθειας, έκφραση των υποδοχέων στεροειδών, υπερέκφραση του HER-2 υποδοχέα και εμφάνιση του μοριακού υποτύπου βασικού τύπου (basal-like). (Smolarz, 2022)

Ακόμα τα περιστατικά καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που βρίσκονται σε προεμμηνόπαυση έχουν σχεδόν διπλασιαστεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. (Religioni, 2020)

1.5 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Το οικογενειακό ιστορικό σχετίζεται στενά με τον καρκίνο του μαστού. Περίπου το 5-10% των περιστατικών εκτιμάται πως ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία. Υπολογίζεται πως το ρίσκο διπλασιάζεται για τις γυναίκες οι οποίες έχουν πρώτου βαθμού συγγενείς που νοσούν και αυξάνεται περισσότερο όταν αυτοί οι πρώτοι βαθμού συγγενείς έχουν νοσήσει πριν την ηλικία των 50 σε σχέση με αργότερα στη ζωή τους.

(Brewer, 2017), (Liu, 2021)

1.6 ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ/ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνεται σύμφωνα με τον χρόνο έκθεσης στα οιστρογόνα, ο οποίος εξαρτάται από την ηλικία έναρξης της εμμηνου ρήσης, της εμμηνόπαυσης, την ηλικία του πρώτου τοκετού και των αριθμό των τέκνων.

Η πρόωρη έναρξη της εμμηνου ρύσης έχει σχετιστεί με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού (ειδικότερα λοβιακού καρκινώματος) όπως και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση (μετά τα 54 έτη). Οι γυναίκες που βρίσκονται σε προεμμηνόπαυση έχουν μεγαλύτερο ρίσκο (περίπου 40%) σε σχέση με γυναίκες της ίδιας ηλικίας που έχουν μπει στην εμμηνόπαυση. (collaborativegroup, 2012)

Η ανάλυση δείχνει πως οι καρκίνοι θετικοί σε υποδοχείς οιστρογόνων και τα λοβιακά καρκινώματα είναι πιο ευαίσθητα σε ορμόνες των ωοθηκών σε σχέση με τους αρνητικούς σε υποδοχείς οιστρογόνων και τα πορογενή καρκινώματα του μαστού. Οι γυναίκες που μετά την εμμηνόπαυση δέχθηκαν ορμονοθεραπεία έχουν μεγαλύτερη αύξηση στους θετικούς σε υποδοχείς οιστρογόνων καρκίνους και λοβιακά καρκινώματα. Επιπλέον οι θεραπείες αποκλεισμού των οιστρογόνων έχουν θετικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών θετικών σε υποδοχείς οιστρογόνων αλλά όχι σε αρνητικών σε υποδοχείς οιστρογόνων. (collaborativegroup, 2012) (collaborativegroup, 2012)

Μελέτες καταδεικνύουν επίσης πως το ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις διεμφυλικές γυναίκες σε σχέση με τους βιολογικούς άντρες είναι αρκετά αυξημένο. Το ρίσκο επίσης μειώνεται για τους διεμφυλικούς άντρες σε σχέση με τις βιολογικές γυναίκες. Στη διάρκεια χρήσης ορμονοθεραπείας αυτό το ρίσκο αυξήθηκε σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα και τα χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού των πασχόντων είχαν χαρακτηριστικά που απαντώνται σε άλλες βιολογικά γυναίκες ασθενείς. Οι έκφραση των υποδοχέων HER2 στις διεμφυλικές γυναίκες ήταν πολύ αυξημένη σε σχέση με την αναμενόμενη έκφραση τους σε βιολογικούς άντρες. Ενδεικτικά ανάλυση που έλαβε μέρος στην Ολλανδία το 2019 αναλύοντας την επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού σε διεμφυλικά άτομα που λαμβάναν ορμονοθεραπεία στην επικράτεια, κατέληξε στο συμπέρασμα πως η ορμονοθεραπεία αλλάζει το ρίσκο καρκίνου του μαστού σε σχέση με το αρχικό ρίσκο

σύμφωνα με το βιολογικό φύλο των υποκειμένων. Η μέση ηλικία θετικής διάγνωσης ήταν 52 για τις διεμφυλικές γυναίκες και 46 για τους διεμφυλικούς άντρες σε σχέση με τις βιολογικές γυναίκες στην Ολλανδία με μέσο όρο ηλικίας διάγνωσης τα 61 έτη. (Blok, 2019)

1.7 ΠΡΟΛΗΨΗ

1.7.1 Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Ως πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου ορίζεται η λήψη μέτρων που περιορίζουν την έκθεση ή αναστέλλουν την επήρεια της έκθεσης του ατόμου σε παράγοντες που αποτελούν έναυσμα για την έναρξη της νόσου ή προωθούν τη συνέχεια της καρκινογένεσης. Η σχέση μεταξύ των παραγόντων αυτών και του καρκίνου προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες και διακρίνονται σε εξωγενείς (περιβαλλοντικοί) παράγοντες και ενδογενείς παράγοντες. Σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες ενοχοποιούνται (χωρίς να έχει προσδιοριστεί κάποιος παθοφυσιολογικούς μηχανισμός) το κάπνισμα και η πρόσληψη αλκοόλ. Προστατευτική φαίνεται να είναι η κατανάλωση βιταμίνης A, ελαιόλαδου, ρετινοειδών και σόγιας. Η εφαρμογή των παραπάνω δε συνεισφέρει μόνο στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού αλλά αποτελεί και μία γενικότερη προσέγγιση για τη βελτίωση της υγείας του ατόμου. Ενοχοποιείται ακόμα η αναίτια έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία και προτείνεται η αποφυγή των άσκοπων ακτινολογικών εξετάσεων ειδικά στις πρώτες 2 δεκαετίες της ζωής. Όσον αφορά τους ενδογενείς παράγοντες που σχετίζονται με ορμονικές παραμέτρους θεωρείται πως η τεκνοποίηση πριν την ηλικία των 30 ετών μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Προτείνεται ακόμα η εξατομικευμένη ορμονοθεραπεία στην εμμηνόπαυση σε αντίθεση με το συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνου ή ακόμα και ή μονοθεραπεία με οιστρογόνα που έχουν σχετιστεί με αύξηση της πιθανότητας νόσου. (Μ.Ζαφράκας, 2009)

1.7.2 Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού (screening)

Στη δευτερογενή πρόληψη εντάσσεται η λήψη μέτρων από φορείς υγειονομικής περίθαλψης με στόχο τον εντοπισμό προκαρκινικών καταστάσεων ή των αρχικών σταδίων του καρκίνου. Βασική μέθοδο αποτελεί η μαστογραφία. Η συγκεκριμένη απεικονιστική μέθοδος επιτρέπει την ανίχνευση παθολογικών μικροαποτιτανώσεων. Οι παθολογικές μικροαποτιτανώσεις ανιχνεύονται περίπου στο 30-40% των διηθητικών καρκινωμάτων και έως και στο 90% των καρκινωμάτων in situ του μαστού. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη διενέργεια μαστογραφίας σε γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών ετησίως. Η πραγματοποίηση μαστογραφίας σε γυναίκες ηλικίας 40-50 ετών ανά διετία αν και έχει αποδειχθεί πως μειώνει τη θνησιμότητα λόγω κόστους για το σύστημα υγείας δεν αποτελεί μέρος των δωρεάν ελέγχων στην Ελλάδα. (Μ.Ζαφράκας, 2009)

1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στα αρχικά στάδια του καρκίνου του μαστού τα κύρια χαρακτηριστικά που εξετάζονται είναι η αξιολόγηση του αριθμού των λεμφαδένων που έχουν επηρεαστεί (Lymph Node Status: LN), μέγεθος του όγκου και ιστολογικό grade.

Οι ιστολογικές εξετάσεις που αφορούν την ιστοπαθολογία του μαστού χρησιμοποιούν ως διαγνωστικές τεχνικές συνήθως την βιοψία μαστού με λεπτή βελόνα (FNA-Fine Needle Aspiration Biopsy) ή την υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη μικροβιοψία μαστού (Core Biopsy). Η βιοψία μαστού με λεπτή βελόνα είναι μία ελάχιστα επεμβατική διαδικασία που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση ψηλαφητών ή μη μορφωμάτων για το διαχωρισμό τους σε καλοήγη ή κακοήγη. Αν και δεν μπορεί να δώσει πολλές λεπτομέρειες για τα χαρακτηριστικά μιας κακοήθειας χρησιμοποιείται για την αναγνώριση καρκινικών ή άτυπων κυττάρων. Για την παρακέντηση εισάγεται στον ιστό μια λεπτή βελόνα η οποία εισέρχεται στο εύρημα με κάποια απεικονιστική καθοδήγηση (πχ υπέρηχος). Στην υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη μικροβιοψία μαστού συλλέγεται μεγαλύτερη ποσότητα ιστού σε σχέση με τη βιοψία μαστού με λεπτή βελόνα. Ένα επιπλέον προτέρημα είναι πως δε διαταράσσει σε μεγάλο βαθμό την αρχιτεκτονική του μαστού και έτσι δεν καθιστά δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μελλοντικών μαστογραφιών. Σε περίπτωση κακοήθειας η βλάβη δεν αφαιρείται εξαρχής αλλά διενεργείται μικροβιοψία σε ορισμένα τεμάχια για την επιλογή κατάλληλης αγωγής με ανοσοιστοχημικό έλεγχο. Έπειτα παρακολουθείται στενά η ανταπόκριση της βλάβης με απεικονιστικά μέσα (υπέρηχο, MRI, μαστογραφία) στο σώμα του ασθενή. Η συγκεκριμένη οδός επιτρέπει τη στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης της βλάβης στην αγωγή καθώς η χειρουργική αφαίρεσή της εξαρχής δεν επιτρέπει την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

1.9 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Τα στάδια που περιγράφουν τον καρκίνο του μαστού εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου, τον τύπο και κατά πόσο αυτά τα κύτταρα έχουν διηθήσει στους περιβάλλοντες ιστούς. Τα στάδια αυτά αναλύονται ως εξής:

- **Στάδιο 0:**

Σηματοδοτεί πως τα καρκινικά και μη κύτταρα βρίσκονται εντός των ορίων ενός τμήματος του μαστού. Αν και έχει ξεκινήσει η ανάπτυξη όγκου δεν υπάρχουν ευρήματα που να υποδηλώνουν τη διήθηση των γειτονικών ιστών.

- **Στάδιο 1:**

Σε αυτό το στάδιο η διήθηση κοντινών ιστών σε μικρή κλίμακα είναι πιθανή . Στην υποκατηγορία 1A συμπεριλαμβάνονται περιστατικά στα οποία ο όγκος έχει διάμετρο έως 2 εκατοστά και δε σημειώνεται μετάσταση σε λεμφαδένες. Αντίστοιχα στην υποκατηγορία 1B βρίσκονται ομάδες καρκινικών κυττάρων μεγαλύτερων των 0.2 χιλιοστών στο λεμφαδένα φρουρό.

- **Στάδιο 2:**

Το στάδιο 2 διακρίνεται επίσης στις υποκατηγορία 2A και 2B . Στην υποκατηγορία 2A βρίσκεται μετάσταση στο λεμφαδένα φρουρό έως 2 εκατοστά . Ο όγκος μπορεί να έχει διάμετρο έως 5 εκατοστά αν δε σημειώνεται μετάσταση στο λεμφαδένα φρουρό. Στο στάδιο 2B παρόλα αυτά ο όγκος μπορεί να είναι μεγαλύτερος 5 εκατοστών αλλά δεν έχει βρεθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.

- **Στάδιο 3:**

Διαχωρίζεται στις κατηγορίες 3A, 3B και 3C όπου, στο στάδιο 3A δε βρίσκονται όγκοι στον ιστό του μαστού αλλά μπορούν να βρεθούν σε 4-9 μασχαλιαίους λεμφαδένες φρουρούς. Το στάδιο 3B περιγράφει όγκους διαφόρων μεγεθών με

την προϋπόθεση να έχουν δημιουργήσει οίδημα ή έλκος και πιθανότατα να έχουν διηθήσει έως 9 μασχαλιαίους λεμφαδένες. Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού θεωρείται πως ανήκει στην υποκατηγορία 3B. Τέλος στο στάδιο 3C ο όγκος προσβάλλει 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες και έχει προχωρήσει στους λεμφαδένες πάνω ή κάτω της περιοχής της κλείδας.

- **Στάδιο 4:**

Είναι το τελευταίο και πιο προχωρημένο στάδιο κατά το οποίο ο καρκίνος έχει πλέον μεταστάσει και σε άλλα όργανα. (Akram, 2017)

Σημειώνεται πως ο φρουρός λεμφαδένας αναφέρεται σε λεμφαδένα της μασχάλης που δέχεται τη λέμφο μίας περιοχής του μαστού. Κάθε περιοχή του μαστού αντιστοιχεί σε έναν φρουρό λεμφαδένα. Στις περιπτώσεις κακοηθών όγκων του μαστού τα καρκινικά κύτταρα περνάνε πρώτα από τον λεμφαδένα φρουρό και για αυτό είναι ο πρώτος που ελέγχεται για πιθανές διηθήσεις. Εάν ο λεμφαδένας φρουρός δεν έχει επηρεαστεί τότε δεν απαιτείται η αφαίρεση όλων των μασχαλιαίων λεμφαδένων.

1.9.1 TNM

Η τωρινή χρήση του TNM βασίζεται στις όγδοες εκδόσεις των σχετικών εντύπων του Union for International Cancer Control (UICC) και American Joint Committee on Cancer (AJCC) . Όπως υποδηλώνει και το όνομα, το σύστημα περιγράφει τα χαρακτηριστικά του πρωταρχικού όγκου (Tumour), των λεμφαδένων (Nodes) και την ύπαρξη ή μη μεταστάσεων (Metastasis). (Cserni, 2018)

Πίνακας 1: Το σύστημα TNM στη βασική του μορφή.

T: (Πρωτοπαθής όγκος)	TX: Αδυναμία εκτίμησης	Tis/Ta: Όγκοι που έχουν διηθήσει τη βασική μεμβράνη	T0: Απουσία πρωτοπαθούς όγκου	T1,T2,T3,T4: Η αύξηση του αριθμού αντιστοιχεί σε αύξηση του μεγέθους του όγκου
N: (Λεμφαδένες)	NX: Αδυναμία εκτίμησης		N0: Απουσία μετάστασης στους λεμφαδένες	N1,N2,N3: Η αύξηση του αριθμού αντιστοιχεί σε αύξηση των προσβληθέντων λεμφαδένων
M: (Μεταστάσεις)	MX: Αδυναμία εκτίμησης		M0: Απουσία μετάστασης	M1: Μετάσταση

Οι κυριότερες προσθήκες στο σύστημα αφορούν την ενσωμάτωση των βιοδεικτών ER, PR, HER2, Ki-67 και του Grade για τη βέλτιστη ικανότητα πρόγνωσης. (Giuliano, 2017)

1.9.2 Nottingham grading system

Το πιο κοινώς χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης στην κλινική πρακτική είναι το σύστημα Νότινχαμ (**Nottingham grading system**).

Grade I: (Βαθμός χαμηλής διαβάθμισης). Τα κύτταρα δεν έχουν υποστεί αρκετές αλλοιώσεις και διατηρούν αρκετά χαρακτηριστικά των φυσιολογικών κυττάρων. Ο όγκος δεν αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς και τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται σχετικά αργά.

Grade II: (Βαθμός ενδιάμεσης διαβάθμισης). Τα κύτταρα είναι μέτρια διαφοροποιημένα. Πολλαπλασιάζονται και αυξάνονται με μέτρια ταχύτητα.

Grade III: (Βαθμός υψηλής διαβάθμισης). Τα κύτταρα έχουν αλλοιωθεί σε μεγάλο βαθμό παρουσιάζοντας πλέον ελάχιστες ομοιότητες με τα φυσιολογικά κύτταρα του ιστού. Θεωρούνται πτωχής διαφοροποίησης. Πολλαπλασιάζονται και αυξάνονται με ταχύ ρυθμό.

Το σύστημα Νότινχαμ αποτελεί παραλλαγή του συστήματος Μπλουμ - Ρίτσαρντσον. Κατά τη μικροσκοπική εξέταση αξιολογούνται οι σχηματισμοί σωληναρίων, ο πυρηνικός πλειομορφισμός και ο μιτωτικός ρυθμός. Τα σωληνάκια είναι ομάδες κυττάρων που ενώνονται και δημιουργούν στρογγυλούς σχηματισμούς. Στο στήθος φυσιολογικά βρίσκονται αδένες. Ανάλογα με το αν ο όγκος αποτελείται κυρίως από αδένες ή σωληνάκια δίνεται η αντίστοιχη βαθμολογία. Για όγκους που αποτελούνται κυρίως από αδένες δίνεται ως βαθμολογία το 1 και για όγκους που αποτελούνται κυρίως από σωληνάκια δίνεται το 3. Αντίστοιχα ο πυρηνικός πλειομορφισμός χρησιμοποιείται για να περιγράψει το ότι ένας πυρήνας διαφέρει κατά πολύ από τον πυρήνα ενός φυσιολογικού κυττάρου. Όσο πιο έντονος ο πλειομορφισμός τόσο αυξάνεται η βαθμολογία. Τέλος, για την αξιολόγηση του μιτωτικού ρυθμού ο παθολογοανατόμος μετρά τον αριθμό των μιτωτικών μορφών στα πεδία υψηλής

ισχύος. Ως μιτωτική μορφή ορίζεται ένα κελί που διαιρείται. Με 1 βαθμολογούνται οι όγκοι με μικρό αριθμό μιτωτικών φιγούρων ενώ με 3 οι όγκοι με μεγάλο αριθμό μιτωτικών φιγούρων.

Σε κάθε μία από αυτές τις κατηγορίες δίνεται ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός (1,2 ή 3). Το άθροισμα των τριών κατηγοριών καθορίζει το Grade.

3 - 5 πόντοι: Η διαφοροποίηση θεωρείται καλή (Grade I).

6 - 7 πόντοι: Η διαφοροποίηση θεωρείται ενδιάμεση (Grade II).

8 - 9 πόντοι : Η διαφοροποίηση θεωρείται πτωχή (Grade III). (Virendrakumar, 2023)

1.10 ΤΥΠΟΙ / ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

i. **Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (DCIS – Ductal Carcinoma in Situ)**

Τα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται στη βασική μεμβράνη χωρίς να έχουν ξεφύγει από αυτή. Είναι μη διηθητικό καρκίνωμα και συνήθως δεν είναι ψηλαφητό.

ii. **Διηθητικός πορογενής καρκίνου μαστού μη ειδικού τύπου (IDC- Invasive Ductal Cancer NOS)**

Είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου του μαστού με τα περιστατικά να ανέρχονται στο 75-80%. Ξεκινάει στα επιθηλιακά κύτταρα των γαλακτοφόρων πόρων του μαστού και έπειτα προσβάλλει γειτονικούς ιστούς.

iii. **Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (LCIS-Lobular Carcinoma In Situ)**

Αν και δε συγκαταλέγεται στους τύπους καρκίνου του μαστού, περιλαμβάνεται στους παράγοντες κινδύνου αφού η ύπαρξη του σηματοδοτεί κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου 30-40%. Συνήθως ακολουθείται στενή παρακολούθηση

iv. **Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα μαστού (ILC- Invasive Lobular Carcinoma)**

Αποτελεί περίπου το 10% των καρκίνων του μαστού. Ξεκινά στα λοβία του μαστού και προσβάλλει τους γειτονικούς ιστούς. Η διάγνωση και η αντιμετώπιση του εμφανίζουν πολλές προκλήσεις.

v. **Μυελοειδές λοβιακό καρκίνωμα μαστού (Medullary Breast Carcinoma)**

Ο συγκεκριμένος υπότυπος του διηθητικού καρκινώματος του μαστού. συναντάται συχνότερα σε φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου BRCA1 αλλά δεν αντιπροσωπεύει μεγάλο ποσοστό του συνόλου των νεοπλασμάτων στον

πληθυσμό. Η έκβαση είναι συνήθως καλύτερη σε σχέση με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

vi. Βλεννώδες ή κολλοειδές καρκίνωμα μαστού (Mucinous- Colloid Carcinoma)

Συναντάται συνήθως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και λόγω της αργής του ανάπτυξης έχει αρκετά θετική πρόγνωση στη δεκαετία (περίπου 90% ποσοστό επιβίωσης). Αποτελεί υπότυπο του διηθητικού καρκινώματος του μαστού.

vii. Σωληνώδες καρκίνωμα μαστού (Tubular Carcinoma)

Το συγκεκριμένο καρκίνωμα είναι συνήθως μικρού μεγέθους και υψηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα με πολύ καλή πρόγνωση.

viii. Θηλώδες καρκίνωμα μαστού (Papillary Carcinoma)

Σπάνιος τύπος που συναντάται συνήθως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Χαρακτηρίζεται από καλή έκβαση. Αποτελεί υπότυπο του διηθητικού καρκινώματος του μαστού.

ix. Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού

Είναι μία σπάνια και επιθετική κατάσταση κατά την οποία καρκινικά κύτταρα προσβάλλουν τα λεμφαγγεία του δέρματος δίνοντας χαρακτηριστική όψη φλεγμονής. Το στήθος παρουσιάζει ερυθρότητα, οίδημα και σκληρότητα.

x. Νόσος Paget της θηλής

Στην περίπτωση αυτή καρκινικά κύτταρα πορογενούς τύπου καρκινώματος διηθούν στο δέρμα της θηλής ή στις θηλαίας άλω. Συνήθως συνοδεύεται και από

την παρουσία όγκου στον μαστικό ιστό. Το δέρμα της προσβεβλημένης θηλής παρουσιάζει ερυθρότητα και συνοδεύεται από απολέπιση.

Ο όρος πορογενής αναφέρεται για τον καρκίνο που αναπτύσσεται στο επιθήλιο των τελικών πόρων του αδένου. Αντίστοιχα ο όρος λοβιακός αναφέρεται στον καρκίνο που αναπτύσσεται στο επιθήλιο των τελικών λοβίων του αδένου. Ακόμα ορισμοί όπως σωληνώδης, βλενώδης, θηλώδης, ηθμοειδής και μυελοειδής χρησιμοποιούνται για την περιγραφή καρκίνων με ιδιότυπο τρόπο ανάπτυξης και μορφολογίας των καρκινικών κυττάρων. Αντίθετα καρκίνοι χωρίς αυτά τα χαρακτηριστικά αποκαλούνται μη ειδικού τύπου.

1.11 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΔΟΣ

Για τους περισσότερους ασθενείς η χειρουργική αντιμετώπιση του όγκου είναι καθοριστικής σημασίας. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται η μαστεκτομή και η χειρουργική διατήρηση του μαστού. Σε πολλές περιπτώσεις η χειρουργική διατήρηση του μαστού έχει αντικαταστήσει τη μαστεκτομή και συνοδεύεται από μικρότερο αριθμό μετεγχειρητικών επιπλοκών. Σύμφωνα με κλινικές δοκιμές η χειρουργική διατήρηση του μαστού έχει ίδια ποσοστά επιβίωσης με τη μαστεκτομή για ασθενείς με καρκίνο σταδίου 1 και σταδίου 2. Η τοπική υποτροπή φαίνεται πως σχετίζεται περισσότερο με τον τύπο του καρκίνου παρά με τη μέθοδο χειρουργικής αντιμετώπισης. Η τοπική υποτροπή φαίνεται πως είναι πιο συχνή σε ασθενείς με αρνητικό ορμονικό υποδοχέα (HR) ή σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Σημειώνεται πως με τον όρο “τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού” αναφέρονται οι καρκίνοι με αρνητικούς τους ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης όπως και τον υποδοχέα του γονιδίου *cerbB2*.

Σε ορισμένες περιπτώσεις εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία προεγχειρητικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις λόγω προυπάρχουσας ασθένειας ή εγκυμοσύνης η ακτινοθεραπεία δεν εφαρμόζεται και επιλέγεται διαφορετική θεραπευτική οδός. Η ακτινοθεραπεία μετά τη μαστεκτομή είναι σημαντικό μέρος της θεραπείας ειδικότερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Στις περιπτώσεις ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο ρίσκο τοπικής υποτροπής η συγκεκριμένη μέθοδος έχει θεωρηθεί εδώ και χρόνια αποτελεσματική.

Στον καρκίνο του μαστού εφαρμογή βρίσκει και η επικουρική χημειοθεραπεία (αλλιώς συμπληρωματική ή μετεγχειρητική). Σκοπό έχει τη μείωση των πιθανοτήτων επανεμφάνισης. Η προεγχειρητική (εισαγωγική) χημειοθεραπεία είχε αρχικά σκοπό τη μετατροπή μη εγχειρήσιμων αναπτυσσόμενων όγκων σε εγχειρήσιμους. Σε πιο πρόσφατες εφαρμογές χρησιμοποιείται και σε εγχειρήσιμους όγκους με στόχο τη διαφύλαξη του μαστού και σε ορισμένες περιπτώσεις με στόχο την αποφυγή της εκτομής των λεμφαδένων μέσω της υποσταδιοποίησης του όγκου. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου συνίσταται γενικά συστηματική χημειοθεραπεία.

Μία επιλογή για του ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς είναι η ορμονοθεραπεία. Η ορμονοθεραπεία μπορεί να έχει διάρκεια 5-10 χρόνια ή και περισσότερο. Η μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας έχει σχετιστεί με καλύτερη πρόγνωση. Συνήθως η ταμοξιφαίνη χρησιμοποιείται σε γυναίκες είτε βρίσκονται πριν ή μετά την εμμηνόπαυση. Οι αναστολείς της αρωματάσης παρόλα αυτά χρησιμοποιούνται μόνο σε γυναίκες που βρίσκονται στο στάδιο μετά την εμμηνόπαυση.

Για τη στοχευμένη διαχείριση του HER2-θετικού καρκίνου ο οποίος θεωρείται επιθετικός και με κακή πρόγνωση πλέον υπάρχει η επιλογή ειδικών φαρμάκων που στοχεύουν το HER2. Τα νεότερης γενιάς συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου μπορούν να χρησιμοποιήσουν αντισώματα ως φορείς των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων επιτρέποντας τους να εισέλθουν στο καρκινικό κύτταρο-στόχο . Η τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη (trastuzumab deruxtecan T-DXd) έχει λάβει ένδειξη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για τη θεραπεία ασθενών με HER2 θετικό ΜΚΜ οι οποίοι στο παρελθόν έχουν λάβει τουλάχιστον δύο σχήματα αντι-HER2 θεραπείας. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με τραστουζουμάμπη σε δοκιμές έδειξε σχεδόν 50% μείωση της πιθανότητας υποτροπής. Δεδομένα έχουν επίσης δείξει πως υπάρχει θετική απόκριση και στο συνδυασμό της τραστουζουμάμπης με περτουζουμπάμπη (ένα ανασυνδυασμένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα). (Moo, 2018)

1.12 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ (DECISION SUPPORT SYSTEMS: DSS)

Ο συνεχώς αυξανόμενος όγκος πληροφοριών σε συνδυασμό με το περατό της ανθρώπινης νοημοσύνης αποτελεί μεγάλη πρόκληση για το χώρο της υγείας και πρόνοιας. Στον τομέα της ογκολογίας τα συστήματα υποστήριξης αποφάσεων μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας στη λήψη ενημερωμένων και έγκαιρων αποφάσεων σχετικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και τη διαχείριση των ασθενών. Αυτά τα συστήματα χρησιμοποιούν προηγμένη τεχνολογία, ανάλυση δεδομένων και πληροφορίες για την παροχή όσο των δυνατών καλύτερων αποτελεσμάτων. (Walsh, 2019)

Μπορούν επιπλέον να μειώσουν το κόστος παροχής υπηρεσιών καθώς και τα ιατρικά σφάλματα. Υπάρχει ακόμα η δυνατότητα να υποβοηθήσουν τις προτάσεις φαρμάκων για τον ασθενή και την διενέργεια εξετάσεων με πιο αποδοτικό τρόπο. Τα συστήματα υποστήριξης αποφάσεων μπορούν ακόμα να αναλύουν και ενσωματώνουν ένα μεγάλο μέγεθος πληροφοριών διάφορων ασθενών όπως είναι το ιατρικό τους ιστορικό, εργαστηριακά αποτελέσματα και δεδομένα απεικονίσεων. Κάποια συστήματα μπορούν να ενσωματώνουν πληροφορίες για κλινικές δοκιμές που βρίσκονται ακόμα σε εξέλιξη δίνοντας στους παρόχους υπηρεσιών υγείας την ευκαιρία να αναζητήσουν περισσότερες επιλογές για τους ασθενείς τους. Προς το παρόν η χρήση των συστημάτων υποστήριξης αποφάσεων στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού είναι περιορισμένα και αμφισβητείται η χρησιμότητά τους στην εύρεση εξατομικευμένων θεραπειών.

Μερικά από τα πιο σχετικά συστήματα υποστήριξης αποφάσεων στον καρκίνο του μαστού είναι τα εξής:

Adjutant!Online: Διαδικτυακό εργαλείο με σκοπό την βοήθεια λήψης αποφάσεων σχετικά με την επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Τα δεδομένα που χρησιμοποιεί για την αξιολόγηση της θνησιμότητας βασίζονται σε δεδομένα του SEER για γυναίκες ηλικίας 36-69. Με την καταχώρηση δεδομένων πάνω στην ηλικία και

χαρακτηριστικών του όγκου υπολογιζόταν η πιθανότητα να μην υπάρξει υποτροπή εντός 10 ετών.

PREDICT: Είναι ένα διαδικτυακό εργαλείο που χρησιμοποιεί πληροφορίες 5694 γυναικών που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο για διηθητικό καρκίνο του μαστού από το Eastern Cancer Registration and Information Centre (ECRIC), καθώς και ένα επιπλέον σύνολο δεδομένων από το West Midlands Cancer Intelligence Unit (WMCIU) για επιβεβαίωση. Το σύστημα στοχεύει στην βοήθεια ασθενών και θεραπειών να εξετάσουν τον τρόπο με τον οποίο διαφορετικές θεραπείες επηρεάζουν τις πιθανότητες επιβίωσης μετά από χειρουργείο για διηθητικό καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου. Το σύστημα χρησιμοποιεί την ηλικία, μέγεθος και grade του όγκου, τρόπο ανίχνευσης, αριθμό θετικών λεμφαδένων και την κατάσταση υποδοχέων όπως ο ER, HER2 και Ki67.

ONCOassist: Έχει χτιστεί βασιζόμενο στον αλγόριθμο του PREDICT και είναι διαθέσιμο τόσο σε διαδικτυακή εφαρμογή όσο και σε δωρεάν εφαρμογή για κινητά τηλέφωνα. Απευθύνεται σε επαγγελματίες υγείας και εκτιμά τις πιθανότητες επιβίωσης με ή χωρίς επικουρική θεραπεία για 5-10 χρόνια μετά τη διενέργεια χειρουργείου. Δίνει τη δυνατότητα εκτίμησης της έκβασης θεραπειών όπως η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία. Μπορεί να εφαρμοστεί και σε περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και του παχέος εντέρου.

Oncotype IQ: Χρησιμοποιεί το Risk score του ασθενούς, την ηλικία στην οποία πραγματοποιήθηκε το χειρουργείο, το grade και το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου όπως και το αν θα ακολουθήσει ο ασθενής ενδοκρinoθεραπεία. Έχει βασιστεί σε ένα σύνολο δεδομένων 643 ασθενών του UPMC Cancer Center. Οι όγκοι ήταν ER θετικοί HER2 αρνητικοί με έως 3 θετικούς λεμφαδένες. Ο αλγόριθμος προτείνει θεραπευτικές προσεγγίσεις ανάλογα με το risk score του ασθενούς.

DESIREE: Το DESIREE είναι ένα υπό ανάπτυξη ηλεκτρονικό εργαλείο σχεδιασμένο για τη διαχείριση του πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού από εξειδικευμένες μονάδες. Περιλαμβάνει προτάσεις για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την αποθεραπεία. Το DESIREE DBCP είναι ένα ψηφιακό μοντέλο που ενσωματώνει πληροφορίες για το ιστορικό, τη διάγνωση, τις θεραπευτικές μεθόδους που έχει πραγματοποιήσει ο κάθε ασθενής. Περιλαμβάνει απεικονιστικά και γενετικά δεδομένα, όπως και πληροφορίες για βιοδείκτες, διαγνωστικές μεθόδους, παράγοντες ρίσκου και κλινικές δοκιμές με όσο το δυνατόν πιο σύγχρονες πηγές. Ακόμα χρησιμοποιεί εξόρυξη δεδομένων και εργαλεία οπτικής ανάλυσης. Οι λεπτομέρειες για τη βάση δεδομένων 400 ασθενών που έχει χρησιμοποιηθεί δεν είναι δημοσίως γνωστές προς το παρόν.

CancerMath: Δημιουργήθηκε από το CancerMath.net group χρησιμοποιώντας δεδομένα του SEER 779.999 περιπτώσεων. Η παρουσίαση των δεδομένων είναι προσιτή τόσο για ασθενείς όσο και επαγγελματίες υγείας. Χρησιμοποιεί πέντε διαδικτυακά εργαλεία και πληροφορίες για την ηλικία, μέγεθος του όγκου και grade, αριθμό προσβεβλημένων λεμφαδένων και HER-2 status για να προβλέψει την έκβαση μεμονωμένων ασθενών. Ακόμα βάσει των παραπάνω στοιχείων εκτιμά την πιθανότητα μετάστασης σε λεμφαδένες, πιθανότητα προσβολής της θηλής και την αποτελεσματικότητα της ορμονοθεραπείας και χημειοθεραπείας για κάθε περιστατικό σε βάθος 15 ετών.

CTS5 Calculator: Αναπτύχθηκε από ερευνητές του πανεπιστημίου Queen Mary στο Λονδίνο. Προβλέπει την πιθανότητα υποτροπής σε γυναίκες με ER θετικό πρωτοπαθή όγκο που δεν είχαν υποτροπή εντός πενταετίας με ενδοκρinoθεραπεία και εκτιμά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σύμφωνα με την επιβίωση ή όχι του ασθενούς σε βάθος 10 ετών. Για τη δημιουργία του εργαλείου CTS5 χρησιμοποιήθηκαν τα σύνολα δεδομένων ATAC και BIG1-98. Για τη λειτουργία του καταχωρούνται δεδομένα όπως το μέγεθος και το grade του όγκου, όπως και η ηλικία και ο αριθμός των προσβεβληθέντων λεμφαδένων. Το CTS5 έχει στόχο να χρησιμοποιείται από κλινικούς ιατρούς με σκοπό να συμπεριλαμβάνονται τα

αποτελέσματα στην ενημέρωση των ασθενών για τα πιθανά οφέλη ή παρενέργειες της ενδοκρinoθεραπείας.

Residual Cancer Burden Calculator: Είναι ένα εργαλείο εκτίμησης της πιθανότητας επιβίωσης χωρίς υποτροπές. Έχει αναπτυχθεί στο MD Anderson Cancer Center στο Χιούστον του Τέξας χρησιμοποιώντας δεδομένα 5000 ασθενών. Χρησιμοποιεί πληροφορίες για το μέγεθος του όγκου, τα χαρακτηριστικά των πυρήνων, τη διηθητικότητα του καρκίνου, τον αριθμό θετικών λεμφαδένων και τη διάμετρο της μετάστασης σε περίπτωση που υπάρχει και παρουσιάζει τα αποτελέσματα σε κλίμακα RBC. (Mazo, 2020)

Για τους σκοπούς της συγκεκριμένης εργασίας χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα ROIs and features.m, αλγόριθμος στη γλώσσα του MATLAB.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Σκοπός

Στην παρούσα διπλωματική εργασία προσεγγίζεται η χρήση αλγορίθμων ταξινόμησης για την ταυτοποίηση του grade σύμφωνα με τις αρχές υλοποίησης μοντέλου ανάλυσης ιατρικής εικόνας. Χρησιμοποιούνται δεδομένα ιστοπαθολογικών εικόνων καρκίνου του μαστού και ερευνώνται τα χαρακτηριστικά υφής που διαχωρίζουν καλύτερα μεταξύ των Grade.

2.2 Υλικά και μέθοδοι

Οι εικόνες συλλέχθηκαν σε μεγέθυνση x400 χρησιμοποιώντας ένα Zeiss-Axiostar Plus μικροσκόπιο φωτός (Zeiss, Göttingem, Germany) και μία έγχρωμη βιντεοκάμερα Leica DC 300F (Leica, Wetzlar, Germany). Οι ψηφιακές εικόνες αποθηκεύτηκαν σε μη συμπιεσμένο tagged image format file (.TIFF).

Οι εικόνες και οι πληροφορίες για τη χρώση προέρχονται από το άρθρο: *Kostopoulos, S., Glotsos, D., Cavouras, D., Daskalakis, A., Kalatzis, I., Georgiadis, P., Bougioukos, P., Ravazoula, P., Nikiforidis, G. "Computer-based association of the texture of expressed estrogen receptor nuclei with histologic grade using immunohistochemically-stained breast carcinomas" (2009) Analytical and Quantitative Cytology and Histology, 31 (4), pp. 187-196.*

2.2.1 Επεξεργασία ιστοπαθολογικών δειγμάτων

Αρχικά πραγματοποιείται η μακροσκοπική επεξεργασία του δείγματος όπου αυτό φωτογραφίζεται (ή κατασκευάζεται το σχήμα του), ζυγίζεται, καταγράφονται οι διαστάσεις του και περιγράφεται η όψη του. Τα χειρουργικά όρια καθορίζονται με ειδική χρωστική. Ο ιατρός λαμβάνει τομές (συνήθως από τον όγκο, τα χειρουργικά όρια, τους λεμφαδένες και το περιβάλλον λίπος). Το δείγμα δεν πρέπει να ξηρανθεί, καταστραφεί ή επιμολυνθεί. Το δείγμα επανατοποθετείται σε μονιμοποιητικό υλικό (συνήθως διάλυμα φορμαλδεύδης 10%). Η αναλογία πρέπει να είναι 1:10-1:20 και μονιμοποιείται με ταχύτητα 1mm/h. Η χρήση μονιμοποιητικών διαλυμάτων

αναστέλλει την αυτόλυση και η σήψη των ιστών καθώς και συμβάλλει στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του ιστού. Σήμερα η διαδικασία της μονιμοποίησης μπορεί να γίνει με την τοποθέτηση ιστοτεμαχίων σε αυτόματη ιστοκινέτα. Στην ιστοκινέτα το κάθε καψάκι περνάει από μια θέση που έχει φορμόλη για τη συντήρηση του μέχρι να περάσει από διαλύματα αλκοολών σε ανιούσα σειρά (50-100 βαθμών) για την αφυδάτωση του ιστοτεμαχίου σύμφωνα με το ωσμωτικό φαινόμενο. Στη συνέχεια θα περάσει από διάλυμα ξυλόλης σε μια διαδικασία που ονομάζεται διαύγαση/διαφανοποίηση για την απομάκρυνση της περίσσειας αλκοόλης πριν εντέλει περάσει από παραφίνη η οποία συμβάλλει στη διατήρηση της δομής του ιστού. Η παραφίνη είναι υγρή στους 70 βαθμούς κελσίου. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιηθεί μεταλλικό καλούπι κατάλληλου μεγέθους για το αναλυόμενο ιστοτεμάχιο. Προστίθεται αρχικά μικρή ποσότητα της υγρής παραφίνης, το ιστοτεμάχιο τοποθετείται προσεκτικά στη μέση και με ζεστή λαβίδα πιέζεται όλη η επιφάνεια του ώστε να κάθεται σε ευθεία στην παραφίνη. Έπειτα το καλούπι συμπληρώνεται με παραφίνη και καλύπτεται με το πάνω μέρος της κασέτας στο οποίο προηγουμένως βρισκόταν ο ιστός. Το μπλοκ παραφίνης σταθεροποιείται σε ψυχόμενη πλάκα.

Για τη λήψη τομών ίσου πάχους από το μπλοκ παραφίνης (για μικροσκόπηση 3-5 μm) χρησιμοποιείται μικροτόμος. Αρχικά ρυθμίζεται ώστε να κόβει τομές μεγαλύτερου πάχους ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια παραφίνης και να αποκαλυφθεί ο ιστός. Η διαδικασία αυτή αποκαλείται τριμάρισμα και αφού ολοκληρωθεί ρυθμίζεται πάλι στα 3-5 μm . Οι τομές τοποθετούνται σε υδατόλουτρο και έπειτα σε αντικειμενοφόρο πλάκα πάνω στην οποία έχει σημειωθεί ο αριθμός πρωτοκόλλου του δείγματος. Οι πλάκες μεταφέρονται για περίπου 45 λεπτά σε επωαστικό κλίβανο (60-80 βαθμοί κελσίου) και στη συνέχεια θα ακολουθήσει χρώση τους. Η πιο συνηθισμένη χρώση είναι η αιματοξυλίνη ηωσίνη. Ανεξάρτητα του ποιες διαφορετικές ιστοχημικές χρώσεις θα χρησιμοποιηθούν για έναν ιστό πάντα χρησιμοποιείται και πλακάκι αιματοξυλίνης ηωσίνης.

Στη συγκεκριμένη μελέτη για τη χρώση χρησιμοποιήθηκε αιματοξυλίνη ηωσίνη (H&E) και ανοσοιστοχημική χρώση (IHC staining) για την εκφραση του p63 αντισώματος. Για τη διαδικασία της χρώσης H&E αρχικά πρέπει να γίνει αποπαραφίνωση με χρήση

ξυλόλης. Στη συνέχεια χρησιμοποιούνται διαδοχικά διαλύματα αλκοολών σε κατιούσα σειρά για την ενυδάτωση του ιστού (100,95,70). Το πλακάκι ξεπλένεται με νερό βρύσης πριν βυθιστεί σε αιματοξυλίνη για 8-10 λεπτά. Η αιματοξυλίνη βάφει τους πυρήνες μπλε προς μαύρο. Ξεπλένεται πάλι πριν γίνει διαφοροποίηση με διάλυμα οξινισμένου νερού και ξεπλένεται πάλι με νερό βρύσης. Στη συνέχεια βυθίζεται σε ηωσίνη για 4-5 λεπτά. Η ηωσίνη βάφει το κυτταρόπλασμα ροζ προς κόκκινο. Το πλακάκι ξεπλένεται με νερό βρύσης και με διαλύματα αλκοολών σε ανιούσα σειρά αφυδατώνεται πάλι (50,70,95,100 βαθμοί). Τέλος χρησιμοποιείται πάλι ξυλόλη.

2.2.2 P63

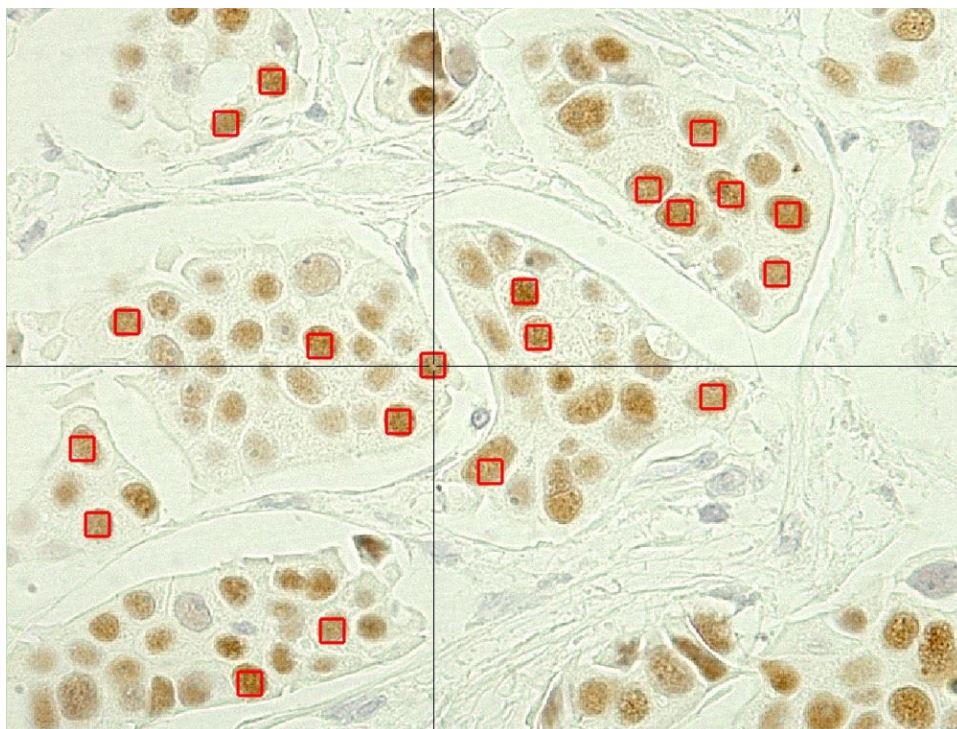
Η ανοσοιστοχημική χρώση για την έκφραση η p63 αναδεικνύει καλύτερα τα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τη χρώση H&E που βάφει και το παρέγχυμα. Αυτό σχετίζεται με την υπερέκφραση της πρωτεΐνης p63 σε ορισμένους καρκίνους. Η πρωτεΐνη p63 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που κωδικοποιείται από το γονίδιο TP63 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q28. Η παθολογία χρησιμοποιεί τη συνεχώς αυξημένη έκφραση της p63 σε ορισμένα κύτταρα και ιστούς για διαγνωστικούς σκοπούς. Η χρήση της στην ανοσοιστοχημεία βρίσκει εφαρμογή στην κατάδειξη βασικών κυττάρων των μαστικών αδένων, ή άλλων ιστών, τα οποία έχουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση καρκινωμάτων. Μαζί με άλλους βιοδείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ τύπων όπως και να αναγνωρίσουν τον πρωταρχικό όγκο εξετάζοντας τη μετάσταση του.

Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα στα ποσοστά των p63 θετικών καρκίνων για τα οποία μπορεί να ευθύνεται η χρήση διαφορετικών αντιγόνων, πρωτοκόλλων και ανάλυσης αποτελεσμάτων.

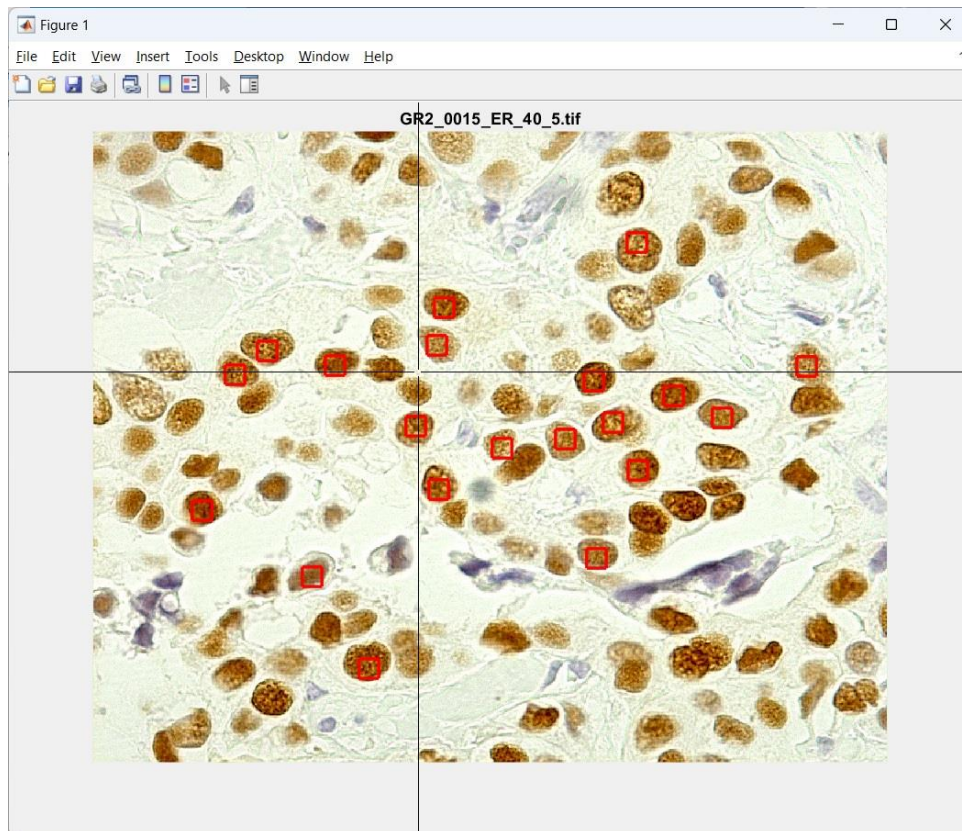
2.2.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΦΗΣ

Σε μία ψηφιακή εικόνα η κατανομή των ρixel σε μία ανατομική περιοχή καθορίζει την υφή της περιοχής και είναι χαρακτηριστική για εκείνη. Η υφή αυτών των ανατομικών περιοχών μπορεί να ποσοτικοποιηθεί χρησιμοποιώντας συστήματα αναγνώρισης προτύπων. Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν **20** πυρήνες από τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI: Region Of Interest) μετά την ψηφιακή επεξεργασία ιστοπαθολογικών δειγμάτων Grade I, Grade II και Grade III και υπολογίστηκαν τα χαρακτηριστικά υφής.

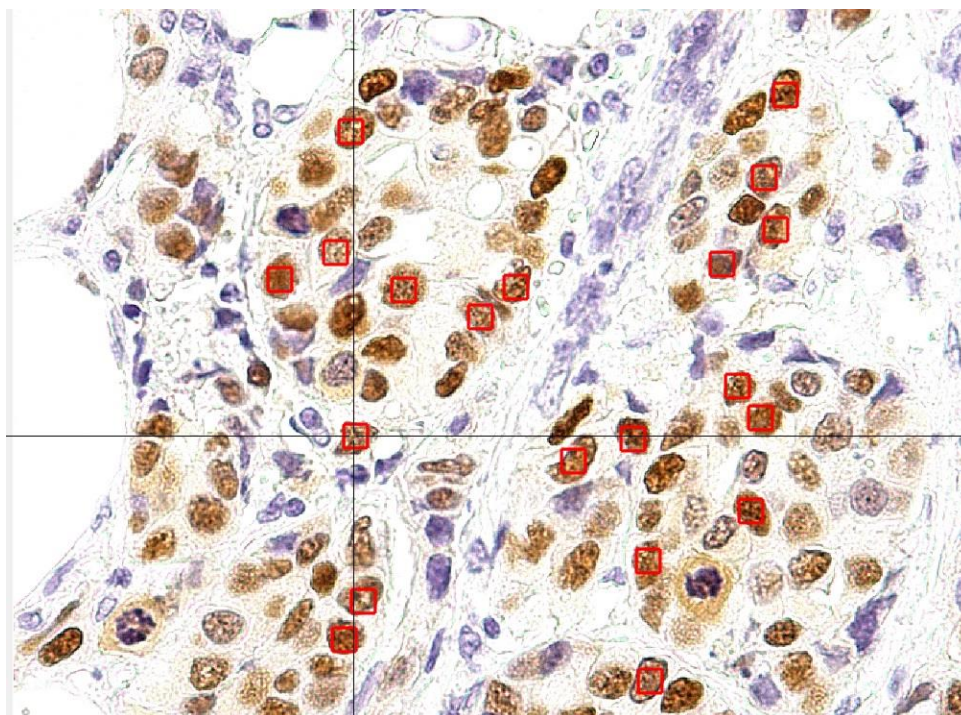
Εικόνα 1: Grade I με επιλεγμένους 20 πυρήνες.



Εικόνα 2: Grade II με επιλεγμένους 20 πυρήνες.



Εικόνα 3: Grade III με επιλεγμένους 20 πυρήνες.



Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά υφής 1^{ης} τάξης

Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Skewness (λοξότητα)	Κύρτωση
GRADE I			
153.57943	25.268255	0.63059856	4.7284056
135.93756	23.324079	0.071985197	3.4884393
134.52433	18.129173	0.090804988	2.8893092
163.95776	23.303979	0.62409466	3.5909133
148.14692	28.046418	0.44318311	3.3390478
134.74472	26.493566	0.7751645	5.5169899
147.01837	33.104581	1.4738643	4.9146066
136.95684	28.083204	0.4789889	2.9536222
164.11203	18.698713	0.47580431	3.2855632
160.13774	28.055836	1.2644314	4.6442185
119.13958	32.399488	1.0374779	4.7266182
142.50872	35.799767	0.95052826	3.9771186
151.80165	20.350268	0.51450767	3.4126533
166.3214	25.87064	0.64851569	3.7339261
155.97521	19.82558	0.67245606	4.3980561
120.28742	36.032857	1.2837613	5.8459804
147.74472	31.138788	0.053765989	3.1467283
158.58953	26.932847	0.32936342	3.1470349
150.3517	32.121385	0.35183882	2.9812891
167.33058	25.472321	0.60895482	3.4352357
GRADE II			
91.286501	32.247472	0.25288903	3.5146652
90.747475	25.513757	0.067698802	3.2769139
132.02204	37.590742	-0.0007517087	2.6058591
162.25344	41.940062	0.17888349	2.3258215
129.68044	25.492805	0.074117952	2.8927615
120.53811	35.693686	0.155444	2.3715847
113.02755	30.9851	0.44248155	2.8079368
113.89899	31.745757	0.2646418	3.6320433
114.81359	39.37059	0.1462592	2.8582911
106.12948	39.09595	1.107286	3.7342709
101.42332	30.175313	0.19649835	3.0189833
124.33517	25.694198	0.26808778	3.3321842
103.7337	29.668214	-0.11834761	3.0140221
97.093664	35.333787	0.50911438	4.3046134
77.113866	22.984567	0.29854668	3.5150593
140.0404	26.450811	0.083199355	2.9120917
142.81818	29.065564	-0.0019680273	2.811409
140.13866	45.57214	0.13580947	2.7902194
125.0854	32.521925	1.1716396	6.2070464
122.83196	42.714621	1.6180962	4.8077285
GRADE III			
180.31405	40.361357	-0.037719789	2.3918558
128.19559	37.435647	0.16220722	3.0708048
144.81267	38.848639	0.29256814	2.9456082

129.85216	44.955709	0.73593863	3.8003209
113.7438	51.979948	0.78514507	3.1085153
145.43802	40.831996	0.57303165	3.0315199
128.99082	54.372033	0.40110252	2.6601785
117.27824	39.783383	1.4308813	5.1372144
137.16804	50.953394	0.45392656	2.4363312
131.89991	37.716045	0.52259427	2.9336179
143.24793	55.479022	0.43013476	2.1781251
99.630854	36.725452	0.90053594	5.0387404
129.54178	45.885831	0.63113002	3.527544
131.07989	39.48727	0.55635938	3.2008216
95.550964	44.038747	1.2803812	5.5707279
114.41322	35.651861	1.1673304	5.2984238
130.31772	48.941423	0.65117113	3.1713591
110.71625	25.519228	1.0331742	4.9484698
141.8292	46.101892	0.31877426	2.679503
111.5932	50.066158	0.88349612	3.6859914

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά πρώτης τάξης προκύπτουν ως εξής:

$$\text{Μέση τιμή: } \mu = \frac{\sum_i \sum_j g(i,j)}{N} \quad (1)$$

$$\text{Τυπική απόκλιση: } SD = \sqrt{\sigma^2}, \text{ όπου } \sigma^2 = \frac{\sum_i \sum_j (g(i,j) - \mu)^2}{N} \quad (2)$$

$$\text{Λοξότητα: } sk = \frac{1}{N} \frac{\sum_i \sum_j I(i,j) - m^3}{std^3} \quad (3)$$

$$\text{Κύρτωση: } k = \frac{1}{N} \frac{\sum_i \sum_j (g(i,j) - \mu)^4}{\sigma^4} \quad (4)$$

Ως $g(i,j)$ ορίζεται ο τόνος γκρι του pixel (i,j) και ως N ο συνολικός αριθμός των pixel της ανατομικής περιοχής της εικόνας.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά υφής 2^{ης} τάξης

Contrast mean	Contrast range	Correlation means	Correlation range
GRADE I			
10.820313	7.5521129	0.73157801	0.193141
14.122559	7.7695904	0.66636649	0.18972614
20.313758	11.138938	0.64877651	0.19795273
12.980572	6.9316998	0.74078267	0.15140804
13.602694	7.7663648	0.75633478	0.15117232
11.413559	6.2534624	0.68639844	0.18139903
12.46915	10.377338	0.80834473	0.17017392
14.378492	8.120857	0.76407271	0.14002832
17.766727	9.7727273	0.67095739	0.18192518
13.029896	8.9031723	0.79452589	0.14740056
8.2502441	5.301965	0.77240539	0.16050793
10.448213	6.786044	0.81835466	0.12588975
13.007272	7.1380504	0.69081974	0.1785994
13.004653	7.2799479	0.77261992	0.13113709
10.953036	5.8952119	0.65183572	0.20589371
10.917606	6.0863222	0.79100494	0.12655381
9.2534624	5.5162169	0.7830445	0.13112392
8.5166164	5.8146899	0.82180862	0.12801558
12.740419	6.9763849	0.78048131	0.12502375
11.250503	5.8669804	0.79111714	0.11355612
GRADE II			
11.805494	5.7071496	0.80885318	0.090990383
8.8276515	4.4360204	0.8103153	0.099608886
13.362024	8.2258819	0.79865726	0.12628831
18.696733	14.63666	0.81319736	0.14596046
14.524362	9.840554	0.69901059	0.20543501
13.54851	8.7662169	0.83742386	0.10478596
11.613303	8.2125355	0.82464745	0.12891687
12.015965	6.4775391	0.72565836	0.15124061
16.663892	12.068182	0.76769071	0.16660811
7.2576054	6.2203776	0.88828221	0.10091788
13.535127	7.9683653	0.78543463	0.12403582
13.167251	9.0095289	0.7305138	0.18876772
11.84068	5.7911636	0.81521864	0.090625081
8.4895241	5.3063743	0.79444087	0.13633849
8.2252678	4.0029889	0.83023404	0.08582161
17.916001	11.858487	0.67532063	0.21957637
14.58354	7.9480942	0.69077611	0.16603447
14.064387	10.007901	0.82180219	0.12747723
9.0661103	6.6020064	0.77229153	0.18073405
7.480454	6.8374171	0.9277132	0.067832762
GRADE III			
21.494836	13.876598	0.75842213	0.16222883
15.666341	9.837861	0.73062629	0.16786865
13.499238	7.3719519	0.77710038	0.12445991

11.405162	9.1905777	0.8481773	0.12634558
10.130526	6.413737	0.88980482	0.071257282
16.785363	11.722212	0.78982877	0.15054698
14.735721	11.156368	0.85331983	0.11326485
10.243186	8.1283736	0.85849175	0.12100246
9.9329501	7.2728752	0.90006746	0.074522844
13.94677	8.2420099	0.79490408	0.12132902
15.462683	10.918205	0.88523642	0.081383074
8.8828939	5.2019709	0.77942632	0.14213527
14.834088	11.926551	0.7895735	0.17386891
16.065304	9.3456439	0.78206326	0.12699936
12.143562	9.599343	0.81154277	0.15484569
8.2566288	4.3600556	0.84060604	0.086624584
16.740131	11.295484	0.79453967	0.14176547
8.467729	4.8273556	0.80360963	0.12264274
17.439705	11.077563	0.80200579	0.12383343
13.243845	11.239524	0.83290343	0.14847553

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά δεύτερης τάξης προκύπτουν από τη μήτρα συνεμφάνισης τόνων του γκρι (co-occurrence). Η μήτρα συνεμφάνισης τόνων του γκρι υπολογίζεται σε κατεύθυνση 0° , 45° , 90° , 135° στο επίπεδο της εικόνας με αποτέλεσμα για κάθε περιοχή ενδιαφέροντας να προκύπτουν τέσσερις μήτρες συνεμφάνισης τόνων του γκρι. Μία co-occurrence μήτρα περιγράφει τη συχνότητα δύο παρακείμενων τόνων του γκρι κατά συγκεκριμένη κατεύθυνση. Από κάθε co-occurrence μήτρα προκύπτουν τέσσερις τιμές ανά χαρακτηριστικό οι οποίες σύμφωνα με τη θεωρία του Haralick μπορούν να αντιπροσωπευτούν από δύο τιμές, τη μέση τιμή και το εύρος τιμών.

Contrast (αντίθεση):

$$CON = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} (p(i, j))^2 \right\}, |i-j|=n \quad (5)$$

Correlation (συσχέτιση):

$$COR = \frac{\sum_{i=0}^{N_g-1} \sum_{j=0}^{N_g-1} (ij) p(i, j) - m_x m_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad (6)$$

Με m_x , m_y , σ_x και σ_y συμβολίζονται οι μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις των p_x και p_y , όπου:

$$p_x(j) = \sum_{i=1}^{N_{rows}} p(i, j)$$

$$p_y(j) = \sum_{i=1}^{N_{columns}} p(i, j)$$

2.2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ

Στα παραπάνω χαρακτηριστικά εφαρμόζεται η δοκιμασία student-test. Σκοπός είναι η εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις μέσες τιμές μιας παραμέτρου σε δύο κατηγορίες. Η δοκιμασία χρησιμοποιείται σε περίπτωση **κανονικών κατανομών** ($p >$ Lilliefors δοκιμασία).

Το στατιστικό κριτήριο t ορίζεται ως:

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{s^2}{N_1} + \frac{s^2}{N_2}}}$$

μ_1, μ_2 : οι μέσες τιμές των δύο κατηγοριών (ή κλάσεων),

N_1, N_2 : είναι το πλήθος των δεδομένων στις 2 κλάσεις

Το s^2 προκύπτει ως:

$$s^2 = \frac{(N_1 - 1)\sigma_1^2 + (N_2 - 1)\sigma_2^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

όπου σ_1 και σ_2 είναι οι τυπικές αποκλίσεις των δύο κλάσεων. (Νίνος Κ., 2021)

Με την εφαρμογή της δοκιμασίας student t-test στα χαρακτηριστικά υφής **1^{ης}** τάξης (mean, standard deviation, skewness, kurtosis) και **2^{ης}** τάξης (contrast mean, contrast range, correlation mean, correlation range) για το Grade I και το Grade III προέκυψαν οι εξής τιμές:

Grade I Vs Grade III

Mean value	Standard deviation	Skewness	Kurtosis	Contrast mean	Contrast range	Correlation mean	Correlation range
0.000647	0.000000001	0.8739	0.2441	0.3270	0.01351	0.00015	0.00280
4111632	232775252	097132	380475	810095	201531	3697824	2631523

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίζεται στη **μέση τιμή**, στην **τυπική απόκλιση**, στο **contrast range**, **correlation mean**, **correlation range** ανάμεσα στο Grade I και Grade III.

Η ίδια διαδικασία εφαρμόστηκε και για το Grade I με Grade II:

Grade I Vs Grade II

Mean	Standard deviation	Skewness	Kyrtosis	Contrast mean	Contrast range	Correlation mean	Correlation range
0.0000036 76959574	0.002564 842511	0.03290 494402	0.05181 326034	0.89755 28733	0.37570 09685	0.02783 713658	0.07224 548884

Από τα παραπάνω δεδομένα στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίζεται στη **μέση τιμή**, **τυπική απόκλιση**, **λοξότητα** και στο **correlation mean** ανάμεσα στο Grade I και Grade II.

Τέλος, η παραπάνω διαδικασία εφαρμόστηκε και για τις τιμές των χαρακτηριστικών στο Grade II και Grade III.

Grade II Vs Grade III

Mean	Standard deviation	Skewness	Kyrtosis	Contrast mean	Contrast range	Correlation mean	Correlation range
0.093175 76022	0.0000375 0346554	0.020354 75094	0.51940 31693	0.30235 12486	0.1789 65881	0.15715 17084	0.46135 96061

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται στην **τυπική απόκλιση** και τη **λοξότητα** ανάμεσα στο Grade II και Grade III.

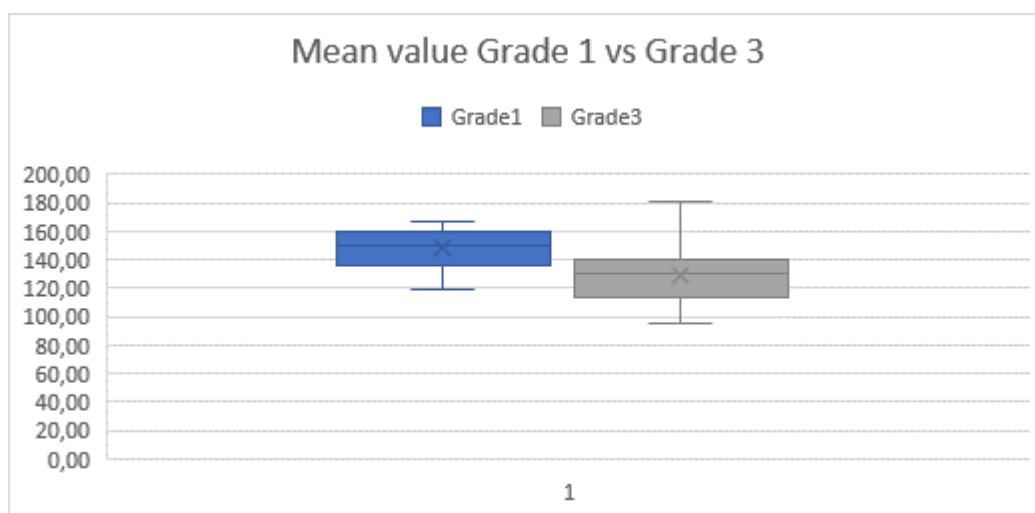
2.2.5 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ BOX PLOT

Για τα χαρακτηριστικά που υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κλάσεων ελέγχθηκαν οπτικά οι διαφορές στις διακυμάνσεις των τιμών στις διάφορες κλάσεις με το σχεδιασμό boxplot. Αυτό διευκολύνει στην εκτίμηση της τάσης των τιμών του χαρακτηριστικού.

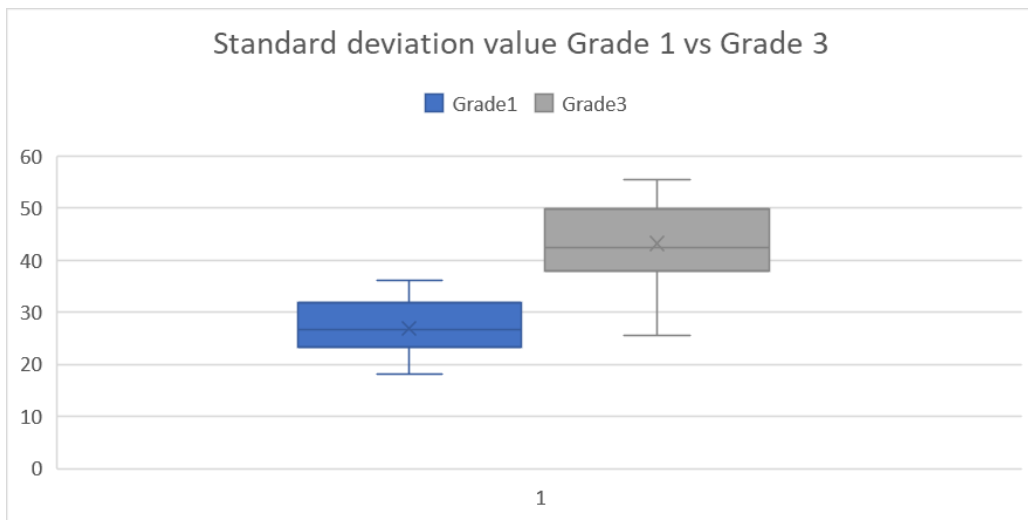
Για το σχεδιασμό των boxplot τα δεδομένα καταχωρήθηκαν και επεξεργάστηκαν στο Microsoft Excel.

BOXPLOT ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΛΑΣΕΙΣ GRADE I ΚΑΙ GRADE III

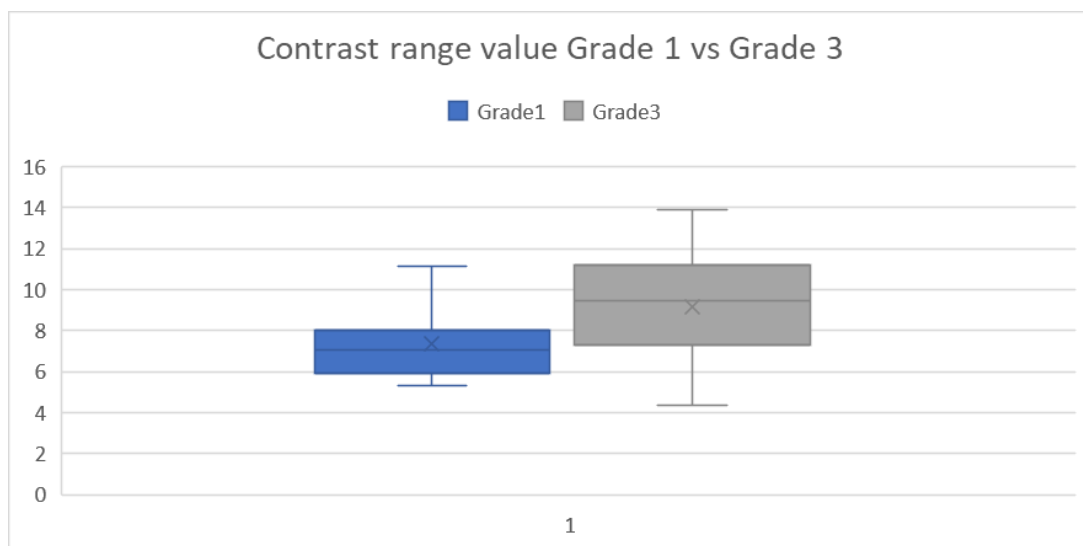
Γράφημα 1: Boxplot για το χαρακτηριστικό mean value



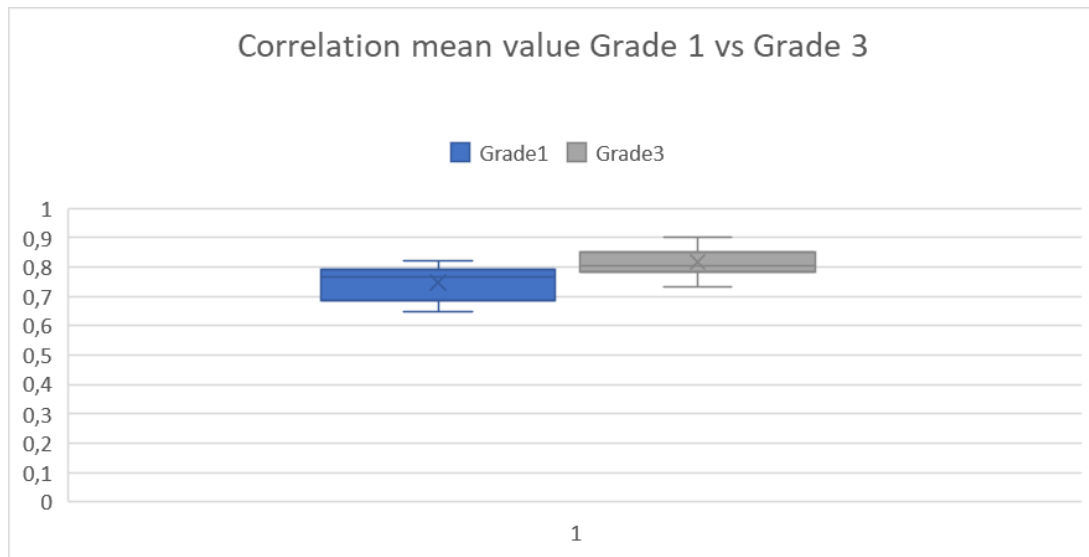
Γράφημα 2: Βoxplot για το χαρακτηριστικό Standard Deviation



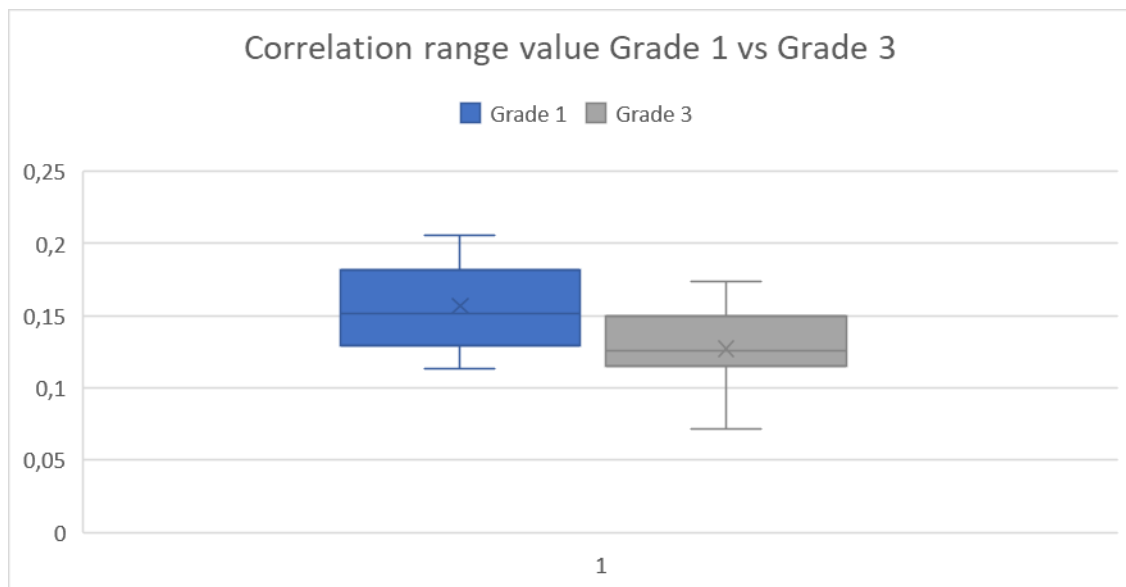
Γράφημα 3: Βoxplot για το χαρακτηριστικό contrast range



Γράφημα 4: Βοxplot για το χαρακτηριστικό correlation mean

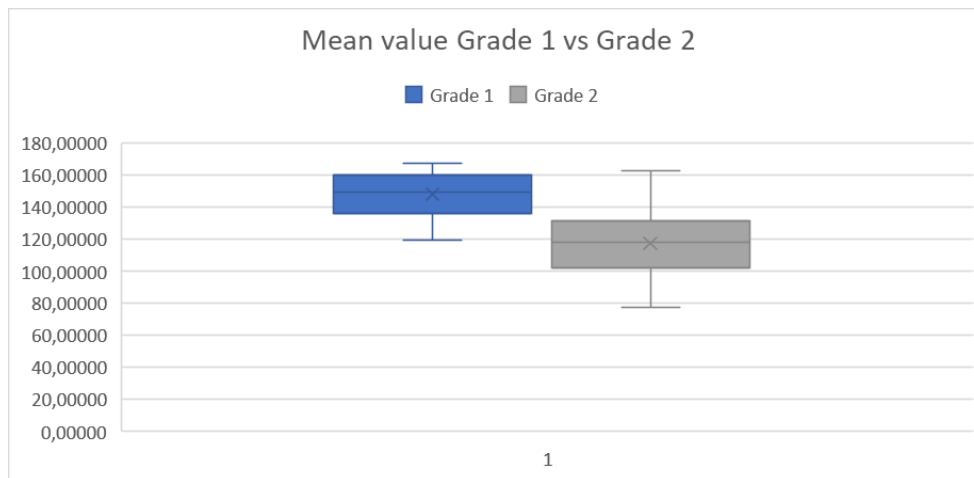


Γράφημα 5: Βοxplot για το χαρακτηριστικό correlation range

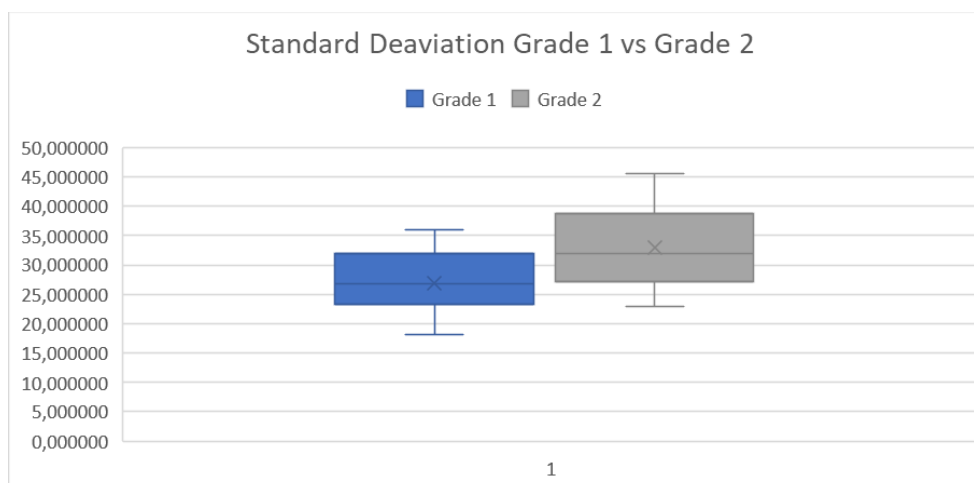


ΒΟΧΠΛΟΤ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΛΑΣΕΙΣ GRADE I ΚΑΙ GRADE II

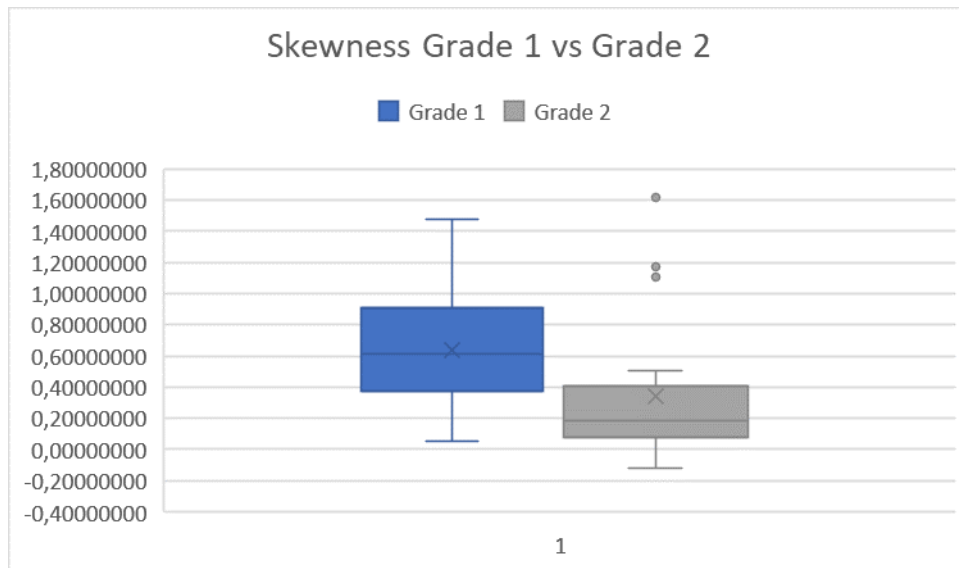
Γράφημα 6: Βοχplot για το χαρακτηριστικό mean value



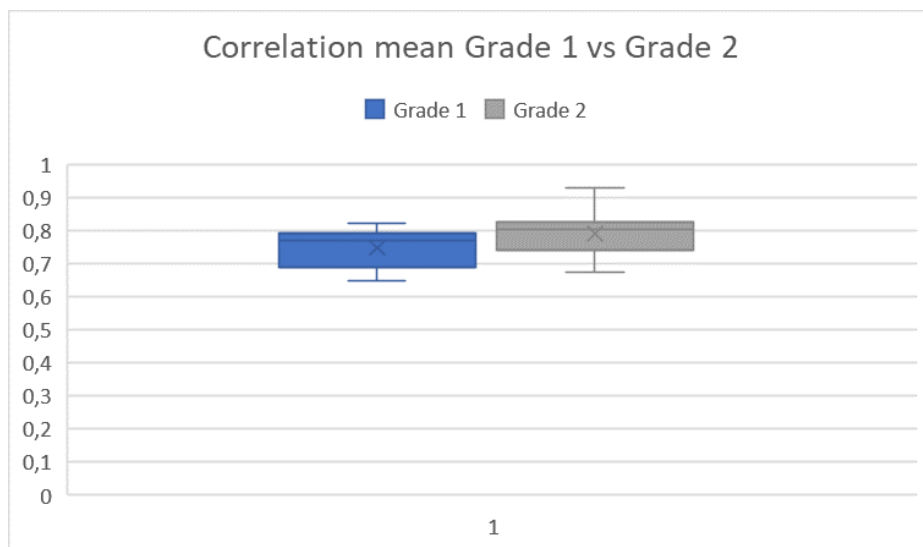
Γράφημα 7: Βοχplot για το χαρακτηριστικό standard deviation



Γράφημα 8: Βοχplot για το χαρακτηριστικό skewness

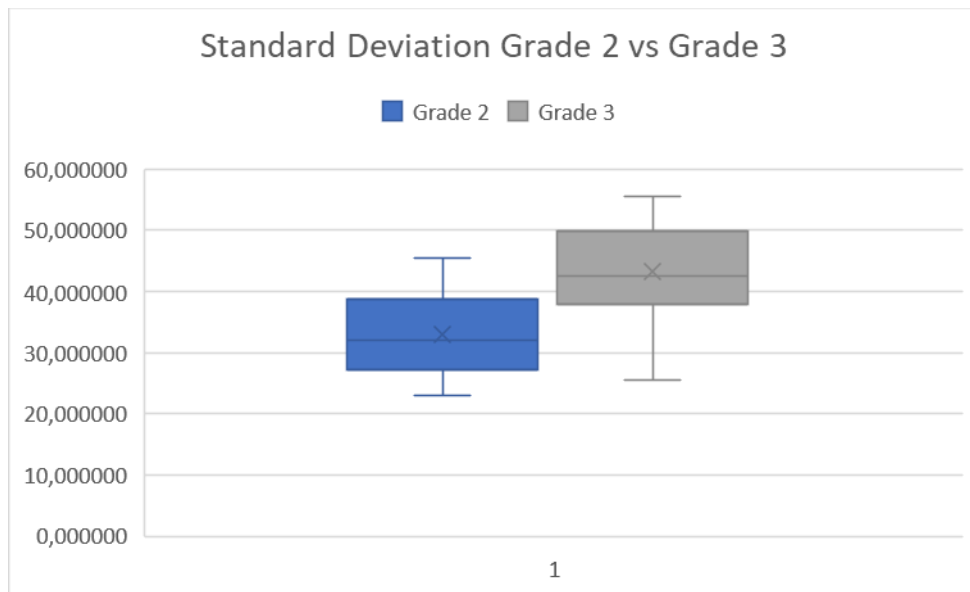


Γράφημα 9: Βοχplot για το χαρακτηριστικό correlation mean

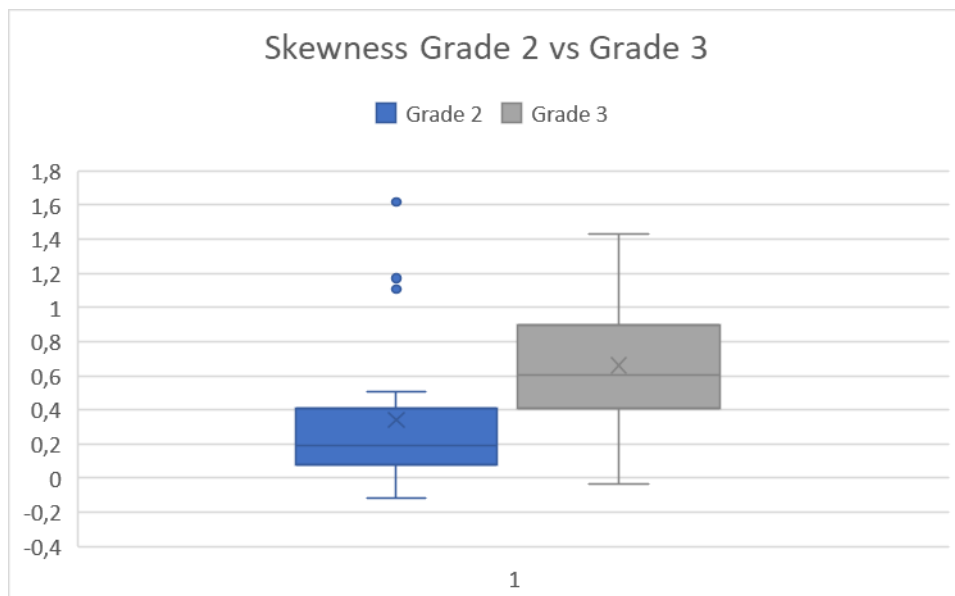


ΒΟΧΠΛΟΤ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΛΑΣΕΙΣ GRADE II ΚΑΙ GRADE III

Γράφημα 10: Βοχplot για το χαρακτηριστικό standard deviation



Γράφημα 11: Βοχplot για το χαρακτηριστικό skewness



2.2.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Σε ένα θηκόγραμμα το οριζόντιο ευθύγραμμο τμήμα που βρίσκεται μέσα στο ορθογώνιο αναπαριστά τη διάμεσο. Η κάτω βάση του ορθογωνίου ορίζει το πρώτο τεταρτημόριο (Q_1) και η πάνω βάση το τρίτο τεταρτημόριο (Q_3). Η διαφορά $Q_3 - Q_1$ ονομάζεται ενδοτεταρτημοριακό εύρος και περιλαμβάνει το ενδιάμεσο 50% των παρατηρήσεων. Από το υπόλοιπο 50% των παρατηρήσεων το 25% είναι μικρότερο του Q_1 και το υπόλοιπο 25% μεγαλύτερο του Q_3 . Τα θηκογράμματα μπορούν να παρέχουν και πληροφορίες για τη συμμετρία ή το είδος της ασυμμετρίας της κατανομής.

Στο **γράφημα 1** παρατηρείται πως η μέση τιμή παίρνει μεγαλύτερες τιμές ως επί το πλείστον στους πυρήνες του Grade 1 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 3. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η μέση τιμή παίρνει τιμές από $Q_1=136.702$ έως $Q_3 = 158.9766$ με διάμεσο $s=149.25$. Στο Grade 3 η μέση τιμή παίρνει τιμές από $Q_1=114.2459$ έως $Q_3 = 138.3333$ με διάμεσο $s=129.697$.

Στο **γράφημα 2** παρατηρείται πως η τυπική απόκλιση παίρνει μεγαλύτερες τιμές στους πυρήνες του Grade 3 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 1. Η διαφορά παρουσιάζεται αρκετά έντονα. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η τυπική απόκλιση παίρνει τιμές από $Q_1=23.31905$ έως $Q_3 = 31.38444$ με διάμεσο $s=27$. Στο Grade 3 η τυπική απόκλιση παίρνει τιμές από $Q_1=38.56549$ έως $Q_3=49.22261$ με διάμεσο $s=42.43537$.

Στο **γράφημα 3** παρατηρείται πως η contrast range παίρνει μεγαλύτερες τιμές στην πλειοψηφία των πυρήνων του Grade 3 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 1. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η contrast range παίρνει τιμές από $Q_1=6.038545$ έως $Q_3 = 7.857407$ με διάμεσο $s=7$. Στο Grade 3 η contrast range παίρνει τιμές από $Q_1=7.347183$ έως $Q_3 = 11.17716$ με διάμεσο $s=9.472493$. Το ενδοτεταρτημοριακό εύρος στο Grade 3 είναι επίσης μεγαλύτερο ($Q_3 - Q_1 = 3,829974$).

Στο **γράφημα 4** παρατηρείται πως η correlation mean παίρνει μεγαλύτερες τιμές ως επί το πλείστον στους πυρήνες του Grade 3 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 1. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η correlation mean παίρνει τιμές από

$Q_1=0.689714$ έως $Q_3 = 0.791033$ με διάμεσο $s=0.768239$. Στο Grade 3 η correlation mean παίρνει τιμές από $Q_1=0.787696$ έως $Q_3 = 0.849463$ με διάμεσο $s=0.802808$. Το ενδοτερτημοριακό εύρος στο Grade 3 ($Q_3-Q_1 = 0.06177$) είναι μικρότερο σε σχέση με το ενδοτερτημοριακό εύρος στο Grade 1 ($Q_3-Q_1=0.10132$).

Στο **γράφημα 5** παρατηρείται πως η correlation range παίρνει μεγαλύτερες τιμές ως επί το πλείστον στους πυρήνες του Grade 1 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 3. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η correlation range παίρνει τιμές από $Q_1=0.124303$ έως $Q_3 = 0.181531$ με διάμεσο $s=0.15129$. Στο Grade 3 η correlation range παίρνει τιμές από $Q_1=0.119068$ έως $Q_3 = 0.148993$ με διάμεσο $s=0.125403$. Στην περίπτωση του Grade 3 παρατηρείται ότι το ενδοτερτημοριακό εύρος ($Q_3 - Q_1=0.05723$) συγκρίνοντας το με το Grade 1 ($Q_3-Q_1= 0.02993$).

Στο **γράφημα 6** όπως και στο γράφημα 1 η μέση τιμή παίρνει τις μεγαλύτερες τιμές στο Grade 1. Σύμφωνα με τον υπολογισμό των τεταρτημορίων το 50% των παρατηρήσεων για τη μέση τιμή στο Grade 1 παίρνει τιμές από $Q_1=136.70202$ έως $Q_3 = 158.976583$ με διάμεσο $s=149.24931$ και στο Grade 2 παίρνει τιμές από $Q_1=103.156105$ έως $Q_3 = 130.26584$ με διάμεσο $s=117.67585$.

Στο **γράφημα 7** η τυπική απόκλιση παίρνει μεγαλύτερες τιμές στους πυρήνες του Grade 2 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 1. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η τυπική απόκλιση παίρνει τιμές από $Q_1=23.319054$ έως $Q_3 = 31.3844373$ με διάμεσο $s=26.713207$. Στο Grade 2 η τυπική απόκλιση παίρνει τιμές από $Q_1=28.411875$ έως $Q_3=37.967044$ με διάμεσο $s=31.996615$. Το αντίστοιχο παρατηρείται και στο γράφημα 10 με τις τιμές της τυπικής απόκλισης στο Grade 3 να είναι μεγαλύτερες από αυτές στο Grade 2.

Στο **γράφημα 8** οι τιμές της λοξότητας για τους πυρήνες στο Grade 1 είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τους πυρήνες στο Grade 2. Κοιτώντας τις τιμές των τεταρτημορίων για το Grade 1 $Q_1=0.42034704$ έως $Q_3 = 0.81900544$ με διάμεσο $s=0.61652474$ ενώ για το Grade 2 $Q_1=0.080929$ έως $Q_3 = 0.3345304$ με διάμεσο $s=0.18769092$. Στα θηκογράμματα τα στίγματα αναπαριστούν ακραίες τιμές του δείγματος. Ακραίες τιμές παρατηρούνται και στο γράφημα 8 και στο γράφημα 11. Στο γράφημα 11 οι τιμές της λοξότητας είναι παρατηρείται πως η μέση τιμή παίρνει

μεγαλύτερες τιμές ως επί το πλείστον στους πυρήνες του Grade 1 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 2. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η μέση τιμή παίρνει τιμές από $Q_1=0.80929004$ έως $Q_3 = 0.334530398$ με διάμεσο $s=0.18769092$. Στο Grade 2 η μέση τιμή παίρνει τιμές από $Q_1=0.4228767$ έως $Q_3 = 0.88776075$ με διάμεσο $s=0.602080835$.

Στο **γράφημα 9** η correlation mean παίρνει μεγαλύτερες τιμές στους πυρήνες του Grade 2 σε σχέση με τους πυρήνες του Grade 1. Για το 50% των παρατηρήσεων του Grade 1 η correlation mean παίρνει τιμές από $Q_1=0.68971442$ έως $Q_3 = 0.79103299$ με διάμεσο $s=0.76823905$. Στο Grade 2 η correlation mean παίρνει τιμές από $Q_1=0.75839648$ έως $Q_3=0.822513505$ με διάμεσο $s=0.80375522$.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι φυσιολογικοί πυρήνες των κυττάρων στην πλειοψηφία τους έχουν ελλειψοειδές σχήμα και ομαλά περιγράμματα. Η μορφολογία αυτή διαταράσσεται στην περίπτωση των καρκινικών κυττάρων όπου συναντώνται κύτταρα με αυξημένο μέγεθος του πυρήνα, ακανόνιστα περιγράμματα και διαταραγμένη κατανομή της χρωματίνης. Η μορφή αυτή του πυρηνικού περιγράμματος οφείλεται σε αυλακώσεις, εγκολπώσεις του πυρηνικού φακέλου. Η πυρηνική μορφολογία των καρκινικών κυττάρων παρουσιάζει ομοιότητες με κύτταρα που στερούνται πρωτεΐνες πυρηνικού φακέλου ή εκφράζουν μεταλλαγμένες πρωτεΐνες πυρηνικού φακέλου δημιουργώντας μία πιθανή σύνδεση ανάμεσα στα καρκινικά κύτταρα και την απορρύθμιση των πρωτεϊνών του πυρηνικού φακέλου.

Ο πυρηνικός φάκελος έχει σαφή οριοθέτηση στα φυσιολογικά κύτταρα και προστατεύει το γενετικό υλικό. Η διάσπασή του φυσιολογικά περιορίζεται μόνο στη μίτωση και ακολουθείται από επανασυναρμολόγησή του. Σε καρκινικά κύτταρα έχει παρατηρηθεί η προσωρινή ρήξη του πυρηνικού φακέλου και η επανασυναρμολόγησή του κατά τη διάρκεια της ενδιάμεσης φάσης όπου παγιδεύονται οργανίδια του κυτταροπλάσματος στον πυρήνα λόγω της προσωρινής επαφής των περιβαλλόντων. Αντίστοιχα η ρήξη σχετίστηκε με το σχηματισμό πυρηνίσκων, την έξοδο τμημάτων χρωματίνης από τον πυρήνα και πρωτεϊνών.

Οι αλλαγές στη διάταξη της χρωματίνης μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη σκληρότητα του πυρήνα. (Denais, 2014)

- Η μέση τιμή αποτελεί χαρακτηριστικό πρώτης τάξης και εκφράζει τη φωτεινότητα ή μέση ένταση της υφής. Η μέση τιμή παρατηρείται ότι διαχωρίζει καλά ανάμεσα σε Grade I και Grade III όπως και ανάμεσα σε Grade I και Grade II. Και στις δύο περιπτώσεις το εύρος τιμών στο Grade I είναι μεγαλύτερο από ότι στα υπόλοιπα grade. Πιθανότατα η καταστροφή των κυτταρικών δομών στο Grade III οδηγεί σε μικρότερη δέσμευση χρωστικής από τους πυρήνες. Έτσι παρουσιάζουν εν τέλει μικρότερη μέση ένταση.

- Η τυπική απόκλιση αποτελεί μία ποσοτικοποίηση της ανομοιογένειας της υφής του πυρήνα. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά του κριτηρίου σε όλους τους συνδυασμούς Grade (Grade I vs Grade II, Grade I vs Grade III και Grade II vs Grade III). Με αύξηση του grade εμφανίζεται και αύξηση των τιμών της τυπικής απόκλισης. Η τάση αυτή των τιμών μπορεί να δικαιολογηθεί μέσω της τάσης των κυττάρων να εμφανίζουν αλλαγές στην ομοιομορφία της υφής του πυρήνα με την εξέλιξη της νόσου. Οι κατεστραμμένοι υποδοχείς δεν απορροφούν χρωστική και υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στην ένταση.
- Το χαρακτηριστικό contrast range εκφράζει την αντίθεση ή το μέγεθος των τοπικών μεταβολών των τόνων του γκρι. Στο Grade III η μέση τιμή είναι μεγαλύτερη δηλώνοντας μεγάλη ανομοιογένεια στην απορρόφηση χρωστικής.
- Μέσω του correlation (correlation mean είτε το correlation range) εκφράζεται το μέγεθος της γραμμικής εξάρτησης των τόνων του γκρι. Ως προς το correlation mean παρατηρείται αύξηση του εύρους τιμών του με την αύξηση του grade. Η τιμή της συσχέτισης είναι μεγαλύτερη στο Grade 3 λόγω εκτεταμένων περιοχών όπου οι υποδοχείς δεν είναι λειτουργικοί και κατά συνέπεια τα γειτονικά εικονοστοιχεία έχουν παρόμοια μικρές τιμές. Στην περίπτωση του correlation range το εύρος τιμών στο Grade I είναι μεγαλύτερο από το εύρος στο Grade 3.
- Η κατανομή της έντασης των εικονοστοιχείων σε υψηλές ή χαμηλές τιμές φωτεινότητας εκφράζεται με τη λοξότητα ή ασυμμετρία. Το συγκεκριμένο μέτρο διαχωρίζει καλά ανάμεσα σε Grade I και Grade II όπως και ανάμεσα σε Grade II και Grade III. Η λοξότητα στο Grade I λαμβάνει μεγαλύτερο εύρος τιμών σε σχέση με το Grade II. Παρατηρείται επίσης ότι στο Grade III το εύρος τιμών του χαρακτηριστικού είναι μεγαλύτερο από το εύρος τιμών στο Grade II.

Βιβλιογραφία

- Akram, M. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625777/>
- Blok, C. J. (2019). Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515308/>
- Brewer, H. R. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511313/>
- Cancer, C. G. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet*. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70425-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70425-4/fulltext)
- Casaubon, J. T. (2023). BRCA1 and BRCA2 Mutations. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>
- Cserni, G. (2018). The new TNM-based staging of breast cancer. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380126/>
- Denais, C. (2014). Nuclear Mechanics in Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591936/>
- Feng, Y. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304218300680#bib22>
- Giaquinto, A. N. (2022). Breast Cancer Statistics 2022. *CA : A Cancer Journal for Clinicians .The flagship journal of the American Cancer Society*. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21754>
- Giuliano, A. E. (2017). Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians .The flagship journal of the American Cancer Society*. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21393>
- Liu, L. (2021). Correlation between family history and characteristics of breast cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7973811/>
- Mazo, C. (2020). Clinical Decision Support Systems in Breast Cancer: A Systematic Review. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041094/>
- Melchor, L. (2013). The complex genetic landscape of familial breast cancer. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552954/>
- Moo, T.-A. (2018). Overview of Breast Cancer Therapy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092031/>

- Religioni, U. (2020). Cancer incidence and mortality in Poland. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398419304336>
- Smolarz, B. (2022). Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139759/#B10-cancers-14-02569>
- Sun, Y. S. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/>
- Sung, H. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. *The flagship journal of the American Cancer Society*. Ανάκτηση από <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
- Virendrakumar, P. (2023). *PathologyOutlines.com*. Ανάκτηση από <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignanthistologic.html>
- Walsh, S. (2019). Decision Support Systems in Oncology. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873918/>
- Μ.Ζαφράκας. (2009). Πρωτογενής και Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.iatrikionline.gr/ELL_M_2_2009/6.pdf
- Νίνος Κ. (2021). *Αναγνώριση προτύπων σε ιατρικές εικόνες*. Αθήνα. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΣΤΑΜΟΥΛΗ. <https://service.eudoxus.gr/search/#a/id:102503021/0>