



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αξιολόγηση της επίδρασης του καρκινικού δείκτη CA 15-3
στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Μελέτη επί 60
περιστατικών καρκίνου μαστού.**

POST GRADUATE THESIS

**Evaluation of the impact of the tumor marker CA 15-3 in the prognosis
of breast cancer. A study of 60 cases of breast cancer.**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Παρασκευή Κωνσταντινίδη

Paraskevi Konstantinidi

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF SUPERVISOR

Φραγκίσκη Ανθούλη - Αναγνωστοπούλου

Fragkiski Anthouli – Anagnostopoulou

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2020



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**Evaluation of the impact of the tumor marker CA 15-3 in the prognosis
of breast cancer. A study of 60 cases of breast cancer.**

NAME OF STUDENT

Paraskevi Konstantinidi

Registration Number

Dml 19003

Email: konstantinidievi@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Fragkiski Anthouli - Anagnostopoulou

SECOND SUPERVISOR

Anastasios Papanastasiou

THIRD SUPERVISOR

Anastasios Kriebardis

AIGALEO 2020

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κωνσταντινίδα Παρασκευή του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου dml 19003 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 6 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα

Κωνσταντινίδα Παρασκευή

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τους:

- ◇ Κα Φραγκίσκη Ανθούλη – Αναγνωστοπούλου, ιατρό Παθολογοανατόμο και εισηγήτρια της διπλωματικής εργασίας
- ◇ Κος Αναστάσιο Παπαναστασίου, ιατρό Παθολογοανατόμο και επιβλέποντα Β΄ της διπλωματικής εργασίας
- ◇ Κος Νικόλαο Δόγκα, βιολόγο του βιοχημικού εργαστηρίου στο ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ. Ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά του στο ερευνητικό μέρος της διπλωματικής εργασίας
- ◇ Κα Ολυμπία Τζαΐδα, ιατρό και διευθύντρια του παθολογοανατομικού εργαστηρίου στο ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ
- ◇ Κος Γεώργιο Δημόπουλο, τεχνολόγο ιατρικών εργαστηρίων του παθολογοανατομικού εργαστηρίου στο ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ
- ◇ Το βιοχημικό εργαστήριο του ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ και ιδιαίτερα την Κα Βασιλική Βυλλιώτου, κλινικό χημικό και υπεύθυνη του εργαστηρίου
- ◇ Κος Κοσμά Εμμανουηλίδη, προϊστάμενο της κλινικής μιας ημέρας του ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ
- ◇ Κα Αθανασία Μπίκα, προϊστάμενη του τμήματος πληροφορικής του ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ
- ◇ Κος Ανδρέα Χατζηβασιλείου, διευθυντή της εταιρείας Leriva.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου και το δεύτερο συχνότερο αίτιο θανάτου λόγω καρκίνου μεταξύ των γυναικών (1). Το καρκινικό αντιγόνο CA 15-3 είναι ένας συχνά χρησιμοποιούμενος βιοδείκτης για τον καρκίνο του μαστού, και τα τελευταία χρόνια, έχει εξεταστεί σε πολυάριθμες μελέτες ως προς την προγνωστική του αξία σε διάφορες υποομάδες ασθενών με καρκίνο του μαστού, καθώς και σε συνδυασμό με άλλους δείκτες.

Σκοπός: Κύριος σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, έγινε προσπάθεια διερεύνησης και συζήτηση της δυνατότητας χρήσης του και ως προβλεπτικού βιοδείκτη για τον καρκίνο του μαστού.

Μεθοδολογία: Το υλικό ήταν 60 κατά σειρά τρέχοντα περιστατικά καρκινώματος μαστού, που αντιμετωπίζονται στο νοσοκομείο Μεταξά. Στους ασθενείς που επιλέχθηκαν, διερευνήθηκε η έκφραση του δείκτη CA 15-3 στον ορό και συσχετίστηκε αυτή με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων, όπως παρέχονται από τα αποτελέσματα του παθολογοανατομικού εργαστηρίου. Η αρχή μεθόδου για την ανίχνευση του CA 15-3 που χρησιμοποιήθηκε ήταν η χημειοφωταύγεια.

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα του δείκτη CA 15-3 στο σύνολο των γυναικών του δείγματος κυμαίνονταν από 3,7 U / ml έως και 3.444 U / ml, και κατά μέσο όρο, η τιμή του δείκτη CA 15 – 3 στο δείγμα ήταν ίση με $207,1 \pm 628,49$ U / ml. Άξιο προσοχής είναι ότι ελαφρά αυξημένες έως πολύ αυξημένες τιμές του δείκτη, δεν συνδυάζονται πάντα με κακή πρόγνωση, αφού στην παρούσα έρευνα το 36.7% δεν συνδυάζεται με αιματογενείς μεταστάσεις, γεγονός που θέτει το ερώτημα αν ο δείκτης αυτός έχει αξιόλογη προγνωστική σημασία καθόσον περίπου το 1/3, των περιστατικών, δεν εμφάνισε αιματογενείς μεταστάσεις, παρά μόνο στην κατηγορία των ελαφρώς ως μέτρια αυξημένων τιμών του (32-99 U/ml), ποσοστό, 3.3%, γεγονός που θέτει σε αμφισβήτηση το μέγεθος της προγνωστικής του αξίας για τον διηθητικό καρκίνο του μαστού.

Αντίθετα, τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τον ιστολογικό τύπο του λοβιακού καρκινώματος, με την παρουσία ή μη πορογενούς καρκινώματος, με την

παρουσία ή μη διηθητικού καρκινώματος, με την έκφραση του υποδοχέα προγεστερόνης (PR), και με τα αποτελέσματα ως προς την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53.

Τέλος, τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με το είδος θεραπείας που έλαβαν οι γυναίκες του δείγματος, ούτε με το είδος των φαρμάκων.

Συζήτηση-Συμπεράσματα: Στην παρούσα έρευνα, επιχειρήθηκε η εξέταση του εάν τα αυξημένα επίπεδα του δείκτη CA 15-3 θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν δύνανται να δώσουν καθαρή προβλεπτική αξία στο δείκτη, αλλά έμμεση, καθόσον οι αυξημένες τιμές του προδικάζουν θετικούς ER υποδοχείς σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75%, γεγονός που οδηγεί σε στοχευμένη θεραπεία εξαρτώμενη από τους θετικούς ER υποδοχείς. Όσον αφορά την παρουσία ή μη των αιματογενών μεταστάσεων, η προγνωστική αξία του δείκτη 15-3, τίθεται σε αμφισβήτηση, καθιστάμενος προγνωστικός μόνο, όσον αφορά τις λεμφαδενικές μεταστάσεις. Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση της προβλεπτικής αξίας, ως προς το είδος θεραπείας και το είδος φαρμάκων που χορηγούνται στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού, αλλά και της προγνωστικής αξίας του δείκτη CA 15-3 όσον αφορά τη δυνατότητα αιματογενών μεταστάσεων και προτείνεται, στις επόμενες σχετικές μελέτες, να αξιοποιηθεί μεγαλύτερο δείγμα γυναικών, οι οποίες θα επιλεγθούν με τυχαία δειγματοληψία, ώστε να είναι πιο αντιπροσωπευτικά τα αποτελέσματα και να μπορούν να γενικευθούν στον πληθυσμό των γυναικών με καρκίνο του μαστού.

Λέξεις – Κλειδιά: καρκίνος του μαστού, πρόγνωση, καρκινικοί δείκτες μαστού, CA 15-3

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer and the second most common cause of death due to cancer among women. Cancer antigen CA 15 – 3 is a commonly used biomarker for breast cancer, and in recent years, it has been examined in numerous studies in terms of its prognostic value in various subgroups of breast cancer patients, as well as in combination with other markers.

Purpose: The main purpose of this study was to evaluate the effect of CA 15-3 on the prognosis of breast cancer. In addition, an attempt was made to investigate and discuss the possibility of using it as a predictive biomarker for breast cancer.

Method: The material was 60 consecutive current cases of breast cancer, treated at Metaxa hospital. Among the selected patients, the expression of the marker CA 15-3 in the serum was investigated and correlated with several histological features of the tumors, as they are provided by the results of the pathoanatomical laboratory. The method used for detecting CA 15-3 was chemiluminescence.

Results: CA15-3 levels ranged from 3,7 U/ml to 3,444 U/ml and on average, the value of CA 15-3 in the sample was equal to $207,1 \pm 628,49$ U/ml. It is noteworthy that slightly increased to very high values of the biomarker are not always associated with a poor prognosis, since in the present study, 36,7% are not associated with hematogenous metastases. This fact raises the question whether this index has a significant prognostic value, since about 1/3 of the cases showed no hematogenous metastases, except in the category of slightly to moderately increased values (32-99 U/ml) (percentage = 3,3%), fact that puts in doubt the prognostic value of CA 15-3 for invasive cancer.

On the contrary, the levels of CA 15-3 were not significantly correlated with the histological type of lobular carcinoma, with the presence or absence of ductal carcinoma, with the presence or absence of non invasive carcinoma, with the PR expression and with the results as to the tumor suppressor protein p53. Finally, CA 15-3 levels were not significantly associated neither with the type of treatment the women of the sample received nor with the type of medication.

Discussion: In the present study, there was an investigation of whether increased levels of CA 15-3 could be used for targeted therapy of breast cancer. However, the results cannot give a clear predictive value to this biomarker, but they indicated it indirectly,

since the elevated levels of this biomarker predispose to positive ER receptors by more than 75%, fact that leads to a targeted treatment depended on positive ER receptors. As it concerns the presence or absence of hematogenous metastases, the prognostic value of CA 15-3 is under question, and it is only prognostic as regards lymph node metastases. Therefore, further investigation of the predictive value of the marker CA 15-3 is necessary as it considers the type of treatment and the type of medicine given to women with breast cancer, but also the prognostic value of CA 15-3 as it regards the possibility of hematogenous metastases. In the future studies, it is recommended a larger sample of women, which will be selected by random sampling, in order the results to be more representative and to be able to be generalized to the whole population of women with breast cancer.

Keywords: breast cancer, breast cancer markers, prognosis, CA 15-3

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Περίληψη	vi
Abstract	viii
Συνομογραφίες.....	xii
Πρόλογος.....	1
Εισαγωγή.....	4
Κεφάλαιο 1 Καρκίνος μαστού	6
1.1 Ορισμός	6
1.2 Επιδημιολογία	6
1.3 Μοριακοί υπότυποι.....	8
1.4 Πρόληψη	10
1.4.2 Δευτερογενής πρόληψη.....	16
1.4.2.1 Μαστογραφία.....	17
1.4.2.4 Αυτοεξέταση μαστού	20
1.5 Διάγνωση.....	20
1.6 Θεραπεία.....	21
Κεφάλαιο 2.....	23
2.1 Πρόγνωση & Προγνωστικοί Δείκτες.....	23
2.2 Καρκινικό αντιγόνο 15-3.....	24
2.3 Βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών που αφορούν στο ρόλο του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού	26
Σκοπός και επιμέρους στόχοι	35
Μεθοδολογία	36
Ερευνητική Διαδικασία	36
Δεδομένα και Μέθοδοι λήψης των δεδομένων	36
4.3 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων.....	38

4.4 Ηθική και Δεοντολογία	39
Κεφάλαιο 5 Αποτελέσματα	40
5.1 Περιγραφική Στατιστική ανάλυση	40
5.1.1 Δημογραφικά Χαρακτηριστικά	40
5.1.2 Επίπεδα δείκτη CA 15-3	43
5.1.3 Κλινικά Στοιχεία	48
5.1.4 Θεραπεία	70
5.2 Επαγωγική Στατιστική Ανάλυση	75
5.2.1 Κατηγορίες CA 15-3 & Λεμφαδενικές Μεταστάσεις	75
5.2.2 Κατηγορίες CA 15-3 & Αγγειακή Διασπορά	77
5.2.3 Κατηγορίες CA 15-3 & Λοβιακό καρκίνωμα	81
5.2.4 Κατηγορίες CA 15-3 & Πορογενές καρκίνωμα	83
5.2.5 Κατηγορίες CA 15-3 & Διηθητικό καρκίνωμα	86
5.2.6 Κατηγορίες CA 15 – 3 & ER (DAKO κλώνος EP1)	89
5.2.7 Κατηγορίες CA 15 – 3 & PR (DAKO κλώνος 636)	92
5.2.8 Κατηγορίες CA 15 – 3 & P53 (κλώνος DO - 7)	94
5.2.9 Κατηγορίες CA 15 – 3 & Θεραπεία	97
5.2.10 Κατηγορίες CA 15 – 3 & Φάρμακα	99
5.2.11 Κατηγορίες CA 15 – 3 & Είδη φαρμάκων	103
Κεφάλαιο 6. Συζήτηση – Συμπεράσματα	106
Συμπεράσματα	111
Αναφορές	112
Πηγές Εικόνων	118

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3	Καρκινικό Αντιγόνο 15-3
ER	Estrogen Receptor	Οιστρογονικός υποδοχέας
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	Υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2
TNBC	Triple – Negative Breast Cancer	Τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού
PgR	Progesterone Receptor	Υποδοχέας της Προγεστερόνης
ΔΜΣ	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
IGF	Insulin – Like growth factors	Ινσουλινομιμητικοί Αυξητικοί παράγοντες
HRT	Hormone Replacement Therapy	Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
ABT	Atypical Breast Hyperplasia	Άτυπη υπερπλασία μαστού
ECM	Clinical Exams of Breasts	Κλινικές εξετάσεις των μαστών
MMG	Mammographies	Μαστογραφίες
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική Τομογραφία
CT	Computed Tomography	Αξονική Τομογραφία
CEA	Carcinoembryonic Antigen	Καρκινοεμβρυονικό αντιγόνο
CA125	Cancer Antigen 125	Καρκινικό Αντιγόνο 125
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9	Καρκινικό Αντιγόνο 19-9
TPS	Tissue polypeptide – specific antigen	Ειδικό ιστικό πολυπεπτίδιο
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule	Ενδοκυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Αμερικανική Κοινότητα Κλινικής Ογκολογίας
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Εθνικό Δίκτυο Καρκίνου
Non - pCR	non - pathological complete response	Μη παθολογική ολοκληρωμένη απόκριση
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor	Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους

Πρόλογος

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου και το δεύτερο συχνότερο αίτιο θανάτου λόγω καρκίνου μεταξύ των γυναικών (1). Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αυξάνεται ετησίως, αλλά η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία μπορούν να μειώσουν σημαντικά το ποσοστό θνησιμότητας λόγω του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου (1) (2). Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η εύρεση και χρήση αξιόπιστων προγνωστικών παραγόντων για τη λήψη αποφάσεων και τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας (1).

Τα τελευταία 30 χρόνια, στη μοριακή ογκολογία, διερευνώνται διάφοροι καρκινικοί δείκτες ως προγνωστικοί παράγοντες, και οι βιοδείκτες αυτοί αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της εξατομικευμένης ιατρικής (1) (2). Το καρκινικό αντιγόνο 15-3 ("Cancer Antigen 15-3", CA 15-3) είναι ένας συχνά χρησιμοποιούμενος βιοδείκτης, ο οποίος παρουσιάζει σχετικά χαμηλή ευαισθησία, επομένως χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για τη μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών και όχι για την αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού (3). Σύμφωνα με σχετική μετα – ανάλυση, τα υψηλά επίπεδα CA 15-3 στον ορό σχετίζονται με πιο πτωχή επιβίωση χωρίς υπολειμματική νόσο και με πιο πτωχή συνολική επιβίωση, επομένως, όποτε είναι δυνατή η μέτρηση του εν λόγω δείκτη στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καλό θα ήταν να εφαρμόζεται και να αξιοποιείται για την πρόγνωση των ασθενών (4). Παράλληλα, μέχρι σήμερα, ο δείκτης CA 15-3 έχει εξεταστεί σε πολυάριθμες μελέτες ως προς την προγνωστική του αξία σε διάφορες υποομάδες ασθενών με καρκίνο του μαστού, καθώς και σε συνδυασμό με άλλους δείκτες.

Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έχουν υποβληθεί σε ριζική χειρουργική επέμβαση, τα επίπεδα του CA15-3 δεν βρέθηκαν να διαφέρουν κατά τον 1^ο και τον 6^ο μήνα μετά την επέμβαση στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν υποτροπή και στην ομάδα των ατόμων που δεν εμφάνισαν υποτροπή, κι έτσι, ο δείκτης αυτός δεν φαίνεται να είναι χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της υποτροπής της νόσου ύστερα από χειρουργική επέμβαση (5). Σύμφωνα με άλλη μελέτη, τα επίπεδα του CA 15-3 είναι χρήσιμα για την πρόβλεψη της θεραπευτικής απόκρισης και της παρακολούθησης της στοχευμένης στο HER – 2 θεραπείας μεταξύ ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό

καρκίνο του μαστού (6). Μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού με μη παθολογική ολοκληρωμένη απόκριση (“non - pathological complete response”, non - pCR) σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, ο συνδυασμός των επιπέδων CA15-3 και του εναπομείναντος υπολειμματικού όγκου φαίνεται να είναι ένας σημαντικός και ανεξάρτητος δείκτης πτωχής έκβασης, κι έτσι, θα μπορούσαν να εντοπιστούν ευκολότερα οι ασθενείς με χειρότερη πρόγνωση και να ελεγχθούν για επιπρόσθετες επικουρικές θεραπείες (7). Ένας άλλος αποτελεσματικός συνδυασμός δεικτών για την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού φαίνεται να είναι ο συνδυασμός της μέτρησης των επιπέδων CA15-3 και του ογκογονιδίου Twist1 στους μασχαλιαίους λεμφαδένες (8).

Τα επίπεδα CA 15-3 ενδεχομένως να μπορούσαν να αξιοποιηθούν και στην πρόβλεψη της πρόγνωσης των ασθενών με εγχερίσιμο πρώιμο καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως υποτύπου, και τα επίπεδα CA 15-3 του ορού σε πρώιμο στάδιο θα μπορούσαν να αντανakλούν τα χαρακτηριστικά του όγκου ως προς το μεταστατικό του δυναμικό, ακόμα και όταν τα επίπεδα αυτά βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα (9). Τέλος, ο δείκτης CA 15-3 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί είτε για τη μετέπειτα παρακολούθηση της εξέλιξης του μεταστατικού καρκίνου του μαστού είτε για την ανίχνευση της υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, παρόλο που η αξία του δείκτη CA 15-3 στην παρακολούθηση της εξέλιξης του μεταστατικού καρκίνου του μαστού έχει επιβεβαιωθεί, αμφιλεγόμενο ζήτημα παραμένει ακόμα εάν τα επίπεδα του CA 15-3 στον ορό αυξάνονται σε ασθενείς με πρώιμη ή τοπική νόσο. Για το λόγο αυτό, τα επίπεδα του εν λόγω δείκτη δεν μπορούν να ερμηνευθούν εάν δεν υπάρχει μία ολιστική προσέγγιση, όπου λαμβάνονται υπόψη η φυσική εξέταση, το κλινικό ιστορικό του ασθενούς και τα αποτελέσματα της διαγνωστικής απεικόνισης (10).

Βάσει όλων των παραπάνω, γίνεται σαφές ότι ο δείκτης CA 15-3 έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες ως προς:

- την αξία πρόγνωσης μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του μαστού, ωστόσο, οι μελέτες αυτές διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς το ακριβές τύπο / υπότυπο καρκίνο του μαστού,
- τη θεραπεία που λαμβάνουν οι ασθενείς,
- τον τρόπο αξιολόγησης της πρόγνωσης και

- τον συνδυασμό του δείκτη με άλλους δείκτες ή όχι.

Ως εκ τούτου, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση του εν λόγω δείκτη, προκειμένου να επιβεβαιωθούν ή να απορριφθούν τα ήδη υπάρχοντα ευρήματα, και να διερευνηθούν νέα ερευνητικά ερωτήματα.

Στο πλαίσιο αυτό, βασικός σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αξιολόγηση της επίδρασης του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Αρχικά, στο θεωρητικό μέρος, θα παρουσιαστούν πληροφορίες για τον καρκίνο του μαστού και τον δείκτη CA 15-3 και θα πραγματοποιηθεί μία ανασκόπηση των πρόσφατων μελετών για την προγνωστική αξία του συγκεκριμένου δείκτη στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού, ενώ στο ερευνητικό μέρος, θα διεξαχθεί μία έρευνα σε 60 περιστατικά ασθενών με καρκίνο του μαστού, όπου θα διερευνηθεί ο δείκτης CA 15-3 σε σχέση με τα ιστολογικά αποτελέσματα των ασθενών και θα μελετηθεί η επίδραση του εν λόγω δείκτη στο στάδιο του καρκίνου του μαστού.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου και το δεύτερο συχνότερο αίτιο θανάτου λόγω καρκίνου μεταξύ των γυναικών, σε παγκόσμιο επίπεδο (1). Η πρόγνωση είναι ιδιαίτερα σημαντική για τον καθορισμό της πορείας των ασθενών με καρκίνο του μαστού, για τον καθορισμό της πιο κατάλληλης θεραπείας για κάθε άτομο, ξεχωριστά, και για την απόδοση διαφορετικής προσοχής σε κάθε άτομο, ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασής του, και μέχρι σήμερα, έχουν διερευνηθεί διάφοροι καρκινικοί δείκτες ως προγνωστικοί παράγοντες, και οι βιοδείκτες αυτοί αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της εξατομικευμένης ιατρικής (1) (10) .

Οι δείκτες πρόγνωσης πρέπει να είναι ειδικοί, ευαίσθητοι και αξιόπιστοι, ενώ, παράλληλα, πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμοι, μη επεμβατικοί και χωρίς υψηλό κόστος (11). Ένας από τους δείκτες που έχουν προταθεί έως σήμερα είναι το καρκινικό αντιγόνο 15-3, μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, αυξάνεται σημαντικά στον ορό των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του μαστού, και προτείνεται ως ένας μη επεμβατικός, χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόγνωση, τη διάγνωση και την παρακολούθηση του καρκίνου του μαστού (11) (12).

Ωστόσο, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ο δείκτης αυτός παρουσιάζει πτωχή ευαισθησία, ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου και δεν είναι ικανός να ανιχνεύσει τον καρκίνο του μαστού στα αρχικά του στάδια (11) (3). Επιπλέον, ο δείκτης αυτός δεν έχει την απαιτούμενη ειδικότητα για τον έλεγχο, τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση ή / και την αποκλειστική χρήση του για την παρακολούθηση της υποτροπής των ασθενών ύστερα από τη θεραπεία (13).

Μέχρι σήμερα, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που εστίασαν στο CA 15-3, ωστόσο τα ευρήματά τους είναι αρκετά αντιφατικά μεταξύ τους, επομένως το εάν θα πρέπει να αξιοποιείται το καρκινικό αντιγόνο 15-3 ως προγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του μαστού παραμένει μέχρι σήμερα ένα ιδιαίτερο αμφιλεγόμενο ζήτημα (1).

Στο πλαίσιο αυτό, βασικός σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αξιολόγηση της επίδρασης του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Αρχικά, στο θεωρητικό μέρος, θα παρουσιαστούν πληροφορίες για τον καρκίνο του μαστού και τον δείκτη CA 15-3 και θα πραγματοποιηθεί μία ανασκόπηση των

πρόσφατων μελετών για την προγνωστική αξία του συγκεκριμένου δείκτη στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού, ενώ στο ερευνητικό μέρος, θα διεξαχθεί μία έρευνα σε 60 περιστατικά ασθενών με καρκίνο του μαστού, όπου θα διερευνηθεί ο δείκτης CA 15-3 σε σχέση με τα ιστολογικά αποτελέσματα των ασθενών και θα μελετηθεί η επίδραση του εν λόγω δείκτη στο στάδιο του καρκίνου του μαστού.

Κεφάλαιο 1 Καρκίνος μαστού

1.1 Ορισμός

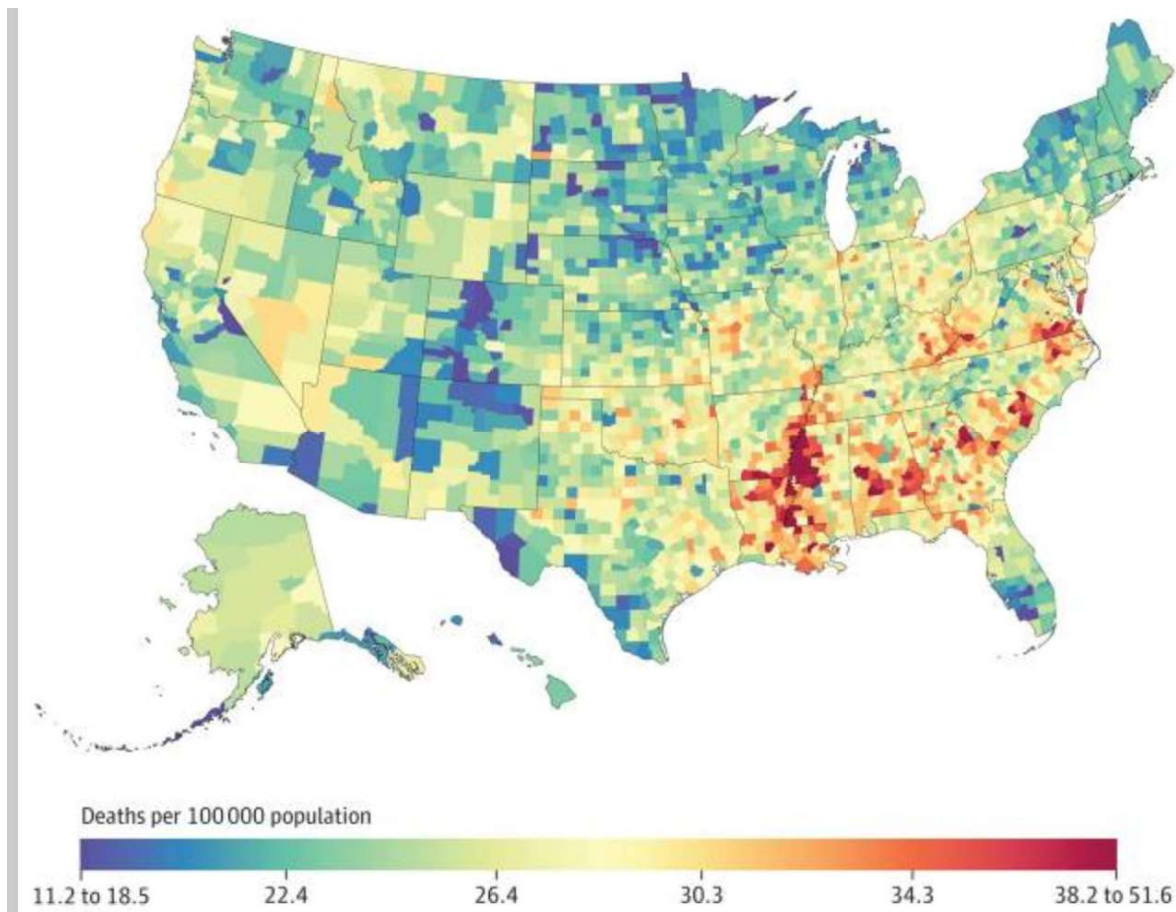
Ο καρκίνος του μαστού ορίζεται ως «μία κακοήθης νεοπλασματική νόσος του ιστού του μαστού, η οποία προέρχεται από το παρέγχυμα» (14) (15).

1.2 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου και το δεύτερο συχνότερο αίτιο θανάτου λόγω καρκίνου μεταξύ των γυναικών, σε παγκόσμιο επίπεδο, και ανήκει στους τρεις πιο συχνούς καρκίνους παγκοσμίως, μαζί με το καρκίνο του παχέος εντέρου και του πνεύμονα, ανεξαρτήτως φύλου (15) (16). Περίπου 1 εκατομμύριο νέα περιστατικά καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκονται ετησίως, με τους μισούς αυτούς ασθενείς και το 60% περίπου των θανάτων να εντοπίζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Επιπλέον, παρατηρείται τεράστια διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης ύστερα από τον καρκίνο του μαστού μεταξύ των διαφορετικών χωρών και περιοχών, με τις ανεπτυγμένες χώρες να παρουσιάζουν 80% πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης, και τις αναπτυσσόμενες χώρες να παρουσιάζουν 40% πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης των ασθενών (17).

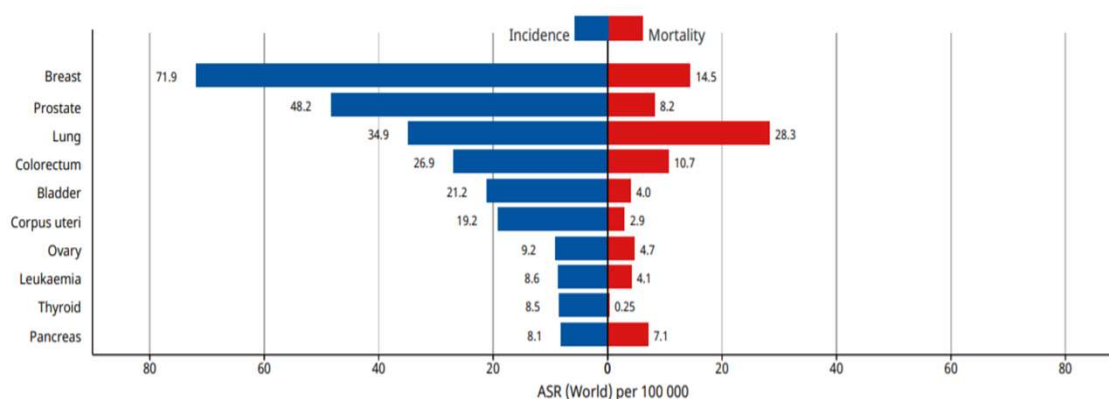
Ο καρκίνος του μαστού είναι υπεύθυνος για το 18% του συνόλου των καρκίνων μεταξύ των γυναικών, και η επίπτωση του σήμερα υπολογίζεται να είναι περίπου 85 ανά 100.000 γυναίκες. Στις ΗΠΑ, η επίπτωση του καρκίνου του μαστού ισούται με 1 ανά 8 γυναίκες, ενώ στην Ασία, η επίπτωση αυτή είναι 1 ανά 35 γυναίκες, με τον υψηλότερο επιπολασμό να παρατηρείται στις περιοχές των αναπτυσσόμενων χωρών της Νότιας Ασίας με υψηλότερο πληθυσμό (17).

Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού και τα ποσοστά θανάτου αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας, και το 95% των νέων περιστατικών συμβαίνουν σε γυναίκες 40 ετών και άνω. Στις ΗΠΑ, τα ποσοστά επίπτωσης συνεχίζουν να αυξάνονται μετά την εμμηνόπαυση και φτάνουν στα υψηλότερα επίπεδα στις κατηγορίες μεγαλύτερης ηλικίας (18) (βλ. Εικ. 1).



Εικόνα 1. Το τυποποιημένο ως προς την ηλικία (age - standardized) ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού μεταξύ γυναικών. Πηγή: [Epidemiology of Breast Cancer in Women , Trends and Patterns of Disparities in Cancer Mortality Among US Counties, 1980-2014](#)

Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται να είναι ίσος με 1,3, και ο αριθμός των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο του μαστού ανέρχεται περίπου στις 562.000 από ένα σύνολο 262 εκατομμυρίων γυναικών (19). Στην Ελλάδα, μόνο το έτος 2020, εμφανίστηκαν συνολικά 7.772 νέα περιστατικά καρκίνου του μαστού, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 12% περίπου των νέων περιστατικών καρκίνου στη χώρα. Διακρίνοντας τα δύο φύλα, όλα αυτά τα περιστατικά αφορούσαν στις γυναίκες, με αποτέλεσμα το ποσοστό των περιστατικών του καρκίνου του μαστού στο γυναικείο φύλο να αντιστοιχεί στο 27,5%, ενώ στο αρσενικό φύλο, το ποσοστό αυτό είναι 0%. Τέλος, μόνο το έτος 2020, καταγράφηκαν 2.333 θάνατοι λόγω καρκίνου του μαστού (20) (βλ. Εικ. 2).



Εικόνα 2. Ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας στην Ελλάδα για τους 10 πιο συχνούς τύπους καρκίνου, έτος 2020. Πηγή: [Cancer Today](#)

1.3 Μοριακοί υπότυποι

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας ετερογενής όγκος με 4 βασικούς μοριακούς υπότυπους (12) (1):

- Ο αυλικός τύπος A (Luminal type A). Ο αυλικός υπότυπος A είναι ο συχνότερος τύπος, είναι ορμονοευαίσθητος όγκος που φέρει ER+ ή PR+ υποδοχείς, και αποτελεί ένα HR(+)/HER2(-)/Ki67-low υπότυπο χαμηλού πολλαπλασιασμού (21) (22).
- Ο αυλικός τύπος B (Luminal type B). Ο αυλικός υπότυπος B είναι ορμονοευαίσθητος όγκος που φέρει ER+ ή PR+ υποδοχείς και αποτελεί ένα HR(+)/HER2(-)/Ki67-high υπότυπο υψηλού πολλαπλασιασμού (21) (22).
- Ο HER2+. Ο υπότυπος HER2+ είναι ένας ορμονοάντοχος όγκος με ER- και PR- που τείνει να είναι ο πιο επιθετικός και ταχέως αυξανόμενος καρκίνος του μαστού, και έχει τη χειρότερη πρόγνωση, διότι μπορεί να λάβει περισσότερους αυξητικούς παράγοντες μέσω των υπερεκφρασμένων υποδοχέων αυξητικών παραγόντων στην επιφάνεια του κυττάρου (23).

- Ο τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού (“Triple – Negative Breast Cancer”, TNBC). Ο τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού είναι ένας ετερογενής και ποικίλος τύπος καρκινώματος, και είναι ένας ορμονοάντοχος όγκος με ER- και PR-. Ο TNBC ορίζεται ως ο υπότυπος που είναι αρνητικός για τον οιστρογονικό υποδοχέα (ER), τον υποδοχέα της προγεστερόνης (PgR), και τον υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) (24) (25). Ο TNBC αντιπροσωπεύει το 10 έως 20% όλων των τύπων καρκίνου του μαστού, είναι δεύτερος σε συχνότητα μετά από τον αυλικό τύπο A και εντοπίζεται πιο συχνά στις γυναίκες μικρότερης ηλικίας και στις γυναίκες που φέρουν το γονίδιο BRCA (25) (βλ. Πιν. 1).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και Συχνότητα υπότυπων καρκίνου του μαστού (26) (27) (28).

Υπότυποι	ER	PR	HER2	Ki-67	Συχνότητα	5ετής Επιβίωση	10ετής Επιβίωση
Αυλικός τύπος A	ER θετικό (+) ή / και PR θετικό (+)		Αρνητικό (-)	<14%	21,67%	99,6%	97,9%
Αυλικός τύπος B	ER θετικό (+) ή / και PR θετικό (+)		Αρνητικό (-)	≥14%	23,33%	95,7%	86,3%
	ER θετικό (+) ή / και PR θετικό (+)		Θετικό (+)	Όχι		89,5%	80,6%
HER2+	Αρνητικό (-)	Αρνητικό (-)	Θετικό (+)	Όχι	15%	92,4%	88,6%
TNBC	Αρνητικό (-)	Αρνητικό (-)	Αρνητικό (-)	Όχι	40%	85,6%	83,9%

1.4 Πρόληψη

Από το σύνολο των περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού, μόνο το 5-10% των περιστατικών προκαλούνται από γενετικές διαταραχές, ενώ το εναπομένον ποσοστό (90 – 95%) συνδέεται με τον τρόπο ζωής και με περιβαλλοντικούς παράγοντες (29). Ως εκ τούτου, βασικός στόχος της σύγχρονης ιατρικής δεν είναι μόνο η θεραπεία των ήδη ανεπτυγμένων καρκίνων του μαστού, αλλά και η προαγωγή της υγείας των ανθρώπων, μέσω της πρόληψης του καρκίνου του μαστού. Η πρόληψη του καρκίνου του μαστού μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω παρεμβάσεων που αφορούν σε ολόκληρο τον πληθυσμό είτε μέσω της εφαρμογής στρατηγικών στις γυναίκες σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, μία μείωση στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού κατά 25% μπορεί να επιτευχθεί μέσω μίας παρέμβασης που μειώνει τον κίνδυνο κατά 25% που εφαρμόζεται ε ολόκληρο τον πληθυσμό, ή μέσω της εφαρμογής μίας παρέμβασης που μειώνει τον κίνδυνο από το 42-45% στο 20% ή στο 10%, μεταξύ των γυναικών σε υψηλό κίνδυνο (30). Στο πλαίσιο αυτό, η πρόληψη διακρίνεται σε δύο βασικές κατηγορίες (31):

- Στην πρωτογενή πρόληψη, και
- Στη δευτερογενή πρόληψη.

Η πρωτογενής πρόληψη στοχεύει στην αποτροπή της έναρξης της ασθένειας, ενώ η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει την ανίχνευση της νόσου στα αρχικά της στάδια, ώστε να μειώσει το φορτίο και την επικινδυνότητα της νόσου (32).

1.4.1 Πρωτογενής πρόληψη

Η πρωτογενής πρόληψη στοχεύει στην εξάλειψη των αιτιών που οδηγούν σε εμφάνιση της νόσου του καρκίνου του μαστού, και στην αύξηση ή ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος του πληθυσμού (31). Πρόκειται για μία από τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για τη μείωση του φορτίου του καρκίνου του μαστού, αλλά δεν χρησιμοποιείται ευρέως (30).

Συγκεκριμένα, μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι ακόλουθοι (30) (31) (33) (34):

➤ **Η διατροφή.**

Σύμφωνα με σχετικές συστάσεις, μία υγιεινή διατροφή για την πρόληψη του καρκίνου είναι μία διατροφή που συμβάλλει στη διατήρηση του φυσιολογικού σωματικού βάρους και είναι πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, όσπρια, δημητριακά, που περιέχει περιορισμένη ποσότητα αλατιού και κόκκινου κρέατος, και δεν περιλαμβάνει καθόλου επεξεργασμένο κρέας. Επιπλέον, συνιστάται η αποφυγή κατανάλωσης τροφίμων με πολλές θερμίδες και αλκοολούχων ποτών. Τα βασικά συστατικά της διατροφής που αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν τα trans – λιπαρά οξέα, και η καταστροφική τους επίδραση ασκείται μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως μέσω των διαταραχών των μεταβολικών διαδικασιών και των μονοπατιών σηματοδότησης, της διέγερσης της φλεγμονής, της αύξησης των επιπέδων λιπιδίων στο αίμα, της δυσλειτουργίας του αγγειακού επιθηλίου, του σωματικού βάρους, της αύξησης της κοιλιακής παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη (31).

➤ **Η σωματική δραστηριότητα.**

Η σωματική δραστηριότητα, όπως ορίζεται ως «οποιαδήποτε κίνηση του σώματος που πραγματοποιείται από τους σκελετικούς μύες και οδηγεί σε κατανάλωση ενέργειας» συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, και συγκεκριμένα, η τακτική σωματική άσκηση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έως και 30-40% (30) (33) (31). Παράλληλα, έχει μία θετική επίδραση στην ψυχική υγεία των ασθενών που υποφέρουν από κακοήθεις όγκους, αλλά, παράλληλα, συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο θανάτου μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του μαστού (31) (33).

➤ **Η κατανάλωση αλκοόλ.**

Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σχετίζεται σημαντικά με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, ιδίως αυλικού τύπου A και του τύπου με υπερέκφραση του HER2, και η συσχέτιση αυτή αυξάνεται βάσει της δόσης του αλκοόλ, σε συνδυασμό με τους βιολογικούς μηχανισμούς, όπου η αιθανόλη και η ακεταλδεΐδη κατέχουν σημαντικό ρόλο (31) (33). Συγκεκριμένα, προτείνεται ότι υπάρχουν 3 βασικοί μηχανισμοί που μπορούν να ερμηνεύσουν την επιρροή του αλκοόλ στην

ανάπτυξη καρκίνου του μαστού: η ανάπτυξη παραπροϊόντων του μεταβολισμού του αλκοόλ, η επιρροή του αλκοόλ στα επίπεδα υποδοχέων των οιστρογόνων και η επιρροή του αλκοόλ στα επίπεδα των οιστρογόνων (35) (36).

➤ **Το σωματικό βάρος, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), και η παχυσαρκία.**

Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ενώ, αντίθετα, ο περιορισμός των θερμίδων έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τη διαδικασία της νεοπλασίας. Συγκεκριμένα, οι παχύσαρκες γυναίκες φαίνεται ότι παρουσιάζουν κατά 33% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος, ενώ μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου είναι η αυξημένη παραγωγή ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων (“Insulin – Like growth factors”, IGF), η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια, η χρόνια φλεγμονή, η αλλαγή στο μεταβολισμό των ορμονών φύλου, η αλλαγή στην παραγωγή των λιποκυτταροκινών στους λιπώδεις ιστούς, το οξειδωτικό στρες, οι μεταβολές στην ανοσοαπόκριση, οι αλλαγές στην παραγωγή των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων, και η χρόνια φλεγμονή (31) (37) (38).

Η επίδραση της παχυσαρκίας και γενικά του δείκτη μάζας σώματος στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού επηρεάζεται σημαντικά από την κατάσταση εμμηνόπαυσης, και συγκεκριμένα, μεταξύ προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, ο υψηλότερος ΔΜΣ παρουσιάζει πιθανή συσχέτιση με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού αυλικού τύπου A και με αυξημένο κίνδυνο τριπλού αρνητικού καρκίνου. Αντίθετα, τα ευρήματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ ΔΜΣ και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου αυλικού τύπου B είναι αρκετά ασυνεπή (33). Μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η παχυσαρκία σχετίζεται σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, και συγκεκριμένα, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με παχυσαρκία παρουσιάζουν 30% υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (39) (40).

➤ **Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (“Hormone Replacement Therapy”, HRT).**

Η χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, και στη σχέση αυτή μεσολαβεί η πυκνότητα του μαστού, αφού οι γυναίκες με μεγαλύτερη πυκνότητα τείνουν να παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ της HRT και του καρκίνου του μαστού (41).

➤ **Ο θηλασμός.**

Η μεγαλύτερη διάρκεια θηλασμού σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, και κυρίως καρκίνου αυλικού τύπου A ή B και τριπλού αρνητικού καρκίνου του μαστού (33). Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι για κάθε έτος θηλασμού, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μπορεί να μειωθεί κατά 4%, και για κάθε γέννα, 7% (30).

➤ **Η ηλικία κύησης.**

Η κύηση σε μικρή ηλικία έχει συνδεθεί με έως και 50% μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με γυναίκες που κυοφορούν σε ηλικία 35 ετών και άνω ή σε γυναίκες που δεν αποκτούν ποτέ παιδιά (30).

➤ **Η ηλικία εμμηνοαρχής.**

Η μεγαλύτερη ηλικία εμμηνοαρχής σχετίζεται με μέτρια μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ιδίως τριπλού αρνητικού καρκίνου του μαστού και καρκίνου αυλικού τύπου A. Συγκεκριμένα, παράγοντα κινδύνου αποτελεί η πρόωμη εμμηνοαρχή και η όψιμη εμμηνόπαυση, ενώ, αντίθετα, η πρόωμη εμμηνοαρχή και η πρόωμη εμμηνόπαυση ή η όψιμη εμμηνοαρχή, συνδυαζόμενη με πρόωμη ή όψιμη εμμηνόπαυση, δεν αποτελούν υψηλό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (33).

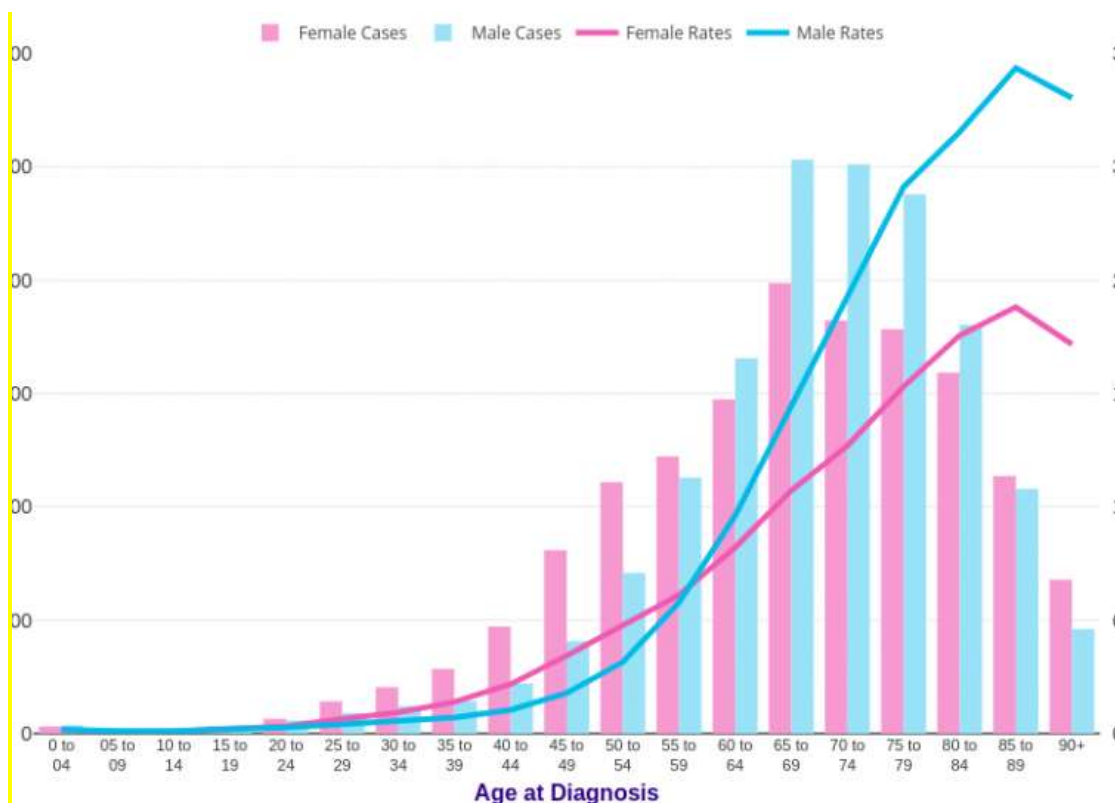
➤ **Η κληρονομικότητα και το οικογενειακό ιστορικό για τον καρκίνο του μαστού.**

Το οικογενειακό ιστορικό, ιδίως αυτό που αφορά σε έναν ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού, είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για διάφορους τύπους καρκίνου του μαστού, όπως οι καρκίνοι αυλικού τύπου A και

Β, ο τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος με υπερέκφραση του HER2 (33).

➤ **Η ηλικία.**

Η ηλικία είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού, καθώς η επίπτωση του καρκίνου του μαστού, καθώς και ο κίνδυνος θανάτου λόγω του καρκίνου αυτού, αυξάνεται σημαντικά καθώς αυξάνεται η ηλικία του ατόμου (34) (βλ. Εικ. 3).



Εικόνα 3. Ηλικιακή κατανομή του καρκίνου του μαστού, τόσο μεταξύ γυναικών όσο και μεταξύ ανδρών. Πηγή: [Increase in Cancer rates over past year is by 324%](#)

➤ **Το φύλο.**

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται, σε συντριπτική πλειοψηφία (99%), σε γυναίκες, και πολύ σπάνια εντοπίζεται σε άνδρες, και μάλιστα, σε έδαφος γυναικομαστίας.

➤ **Η παρουσία καλοήθους ασθένειας στο μαστό.**

Οι γυναίκες ενδέχεται να αναπτύξουν ανώμαλες μάζες στο μαστό λόγω των αλλοιώσεων του πολλαπλασιασμού, όπως η υπερβολική ανάπτυξη του ινώδους μαστικού ιστού ή μπορεί να έχουν αυξήσεις στον ιώδη ιστό, ενίσχυση του πόρου ή μη πολλαπλασιαστικές αλλοιώσεις, όπως είναι οι σχηματισμοί κύστεων. Οι γυναίκες με ιστορικό πολλαπλασιαστικών βλαβών του μαστού έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ιδίως εάν υπάρχει άτυπη υπερπλασία (“Atypical Breast Hyperplasia”, ABT) (42).

Άλλες νόσοι που αποτελούν προκαρκινωματώδεις καταστάσεις για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και αυξάνουν τον κίνδυνο του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου είναι η ινοκυστική μαστοπάθεια (“Fibrocystic Mastopathy”), το ενδοπορικό θήλωμα (“Intraductal Papilloma”), το ινοαδένωμα του μαστού (“Fibroadenoma”), το οποίο χαρακτηρίζεται από ένα οζίδιο ινώδους ιστού με επιθηλιακά στοιχεία, και το φυλλοειδές ινοαδένωμα (ή γιγάντιο ινοαδένωμα) (“Giant fibroadenoma”), το οποίο είναι ένας συμπαγής, αμφίπλευρος, κινητός και όχι επώδυνος καλοήθης όγκος του μαστού (43) (44) (45) (46).

➤ **Η πυκνότητα του μαστού.**

Η πυκνότητα του μαστού έχει εδραιωθεί ως ένας ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντα κινδύνου του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με μαστογραφίες που δείχνουν λιγότερο πυκνό μαστό έχουν περίπου 5 φορές μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (42).

Από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν και άλλοι που δεν μπορούν να τροποποιηθούν. Συγκεκριμένα, οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής (30):

- Η υπεριώδης ακτινοβολία.
- Η κατανάλωση αλκοόλ.
- Η παχυσαρκία.
- Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.
- Η διατροφή.
- Η σωματική άσκηση.

- Ο θηλασμός.
- Η κύηση σε μικρή ηλικία.

Αντίθετα, οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι οι ακόλουθοι (30) (47) (48):

- Η σημαντική κληρονομική ευπάθεια στον καρκίνο του μαστού.
- Το οικογενειακό ιστορικό για τον καρκίνο του μαστού.
- Η ηλικία.
- Το φύλο.
- Η παρουσία καλοήθους ασθένειας στο μαστό.
- Η πυκνότητα του μαστού.

1.4.2 Δευτερογενής πρόληψη

Η καλύτερη πρόγνωση που οδηγεί σε μείωση των ποσοστών θνησιμότητας σχετίζεται με τον έλεγχο και την έγκαιρη διάγνωση της νόσου (49). Αυτό συμβαίνει μέσω της δευτερογενούς πρόληψης, όπου διεξάγονται πολυάριθμες ενέργειες πρόληψης, και η δευτερογενής πρόληψη στοχεύει στ διακοπή της διαδικασίας ανάπτυξης της νόσου πριν διαγνωστούν τα συμπτώματα, η οποία μπορεί να αναστείλει ή να προλάβει την ανάπτυξη κακοήθους όγκου (31) (49).

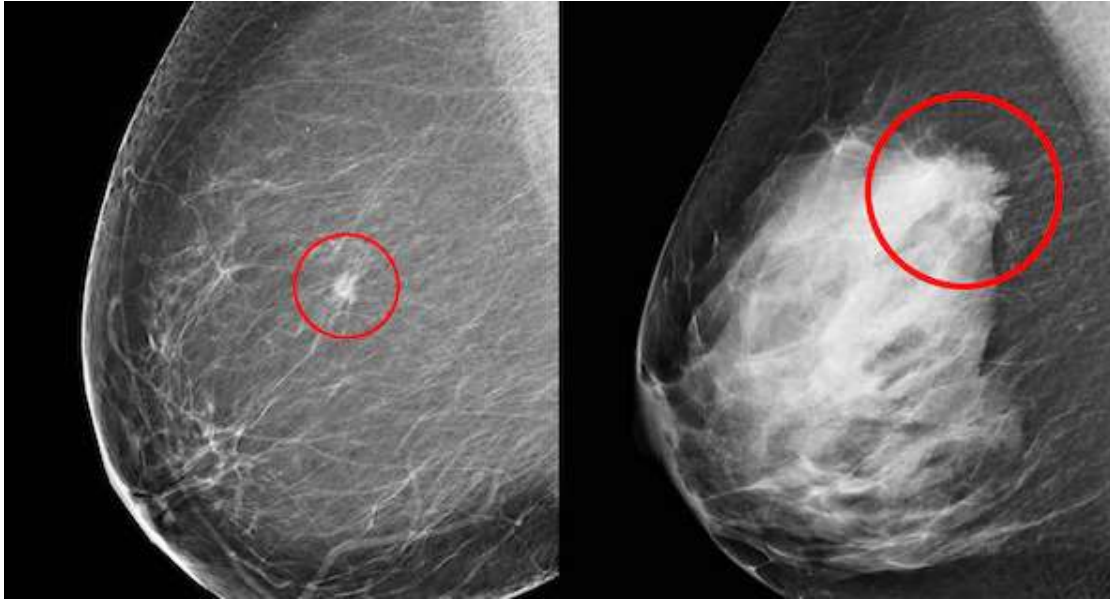
Οι πιο αποτελεσματικές από αυτές τις ενέργειες είναι η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού μέσω κλινικών εξετάσεων των μαστών (“Clinical Exams of Breasts”, ECM) και μαστογραφιών (“Mammographies”, MMG) (34). Η φαρμακευτική θεραπεία του καρκίνου του μαστού με αντιοιστρογόνα, όπως η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη, μπορεί επίσης να επιτύχει την πρόληψη της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε άτομα με προδιάθεση, ενώ η χειρουργική εκτομή και των δύο μαστών είναι ένα επιπρόσθετο προληπτικό μέτρο για τα άτομα με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου (17) (50). Αντίθετα, η αυτοεξέταση των μαστών δεν υποστηρίζεται ως μεμονωμένη στρατηγική έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου του μαστού (49).

Ο τακτικός έλεγχος είναι το βασικό παράδειγμα δευτερογενούς πρόληψης και στοχεύει σε συγκεκριμένες ομάδες του υγιούς πληθυσμού, όπως είναι τα άτομα υψηλού κινδύνου (31). Ο έλεγχος για καρκίνο του μαστού ξεκινά κατά την ηλικία των 40 ετών,

μέσω ετήσιων κλινικών εξετάσεων του μαστού, ενώ ακολούθως, μεταξύ των ηλικιών 50 και 60 ετών, οι γυναίκες θα πρέπει να διεξάγουν εξετάσεις μαστογραφίας, ανά 2 έτη το πολύ. Σε περίπτωση που οι γυναίκες παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ο τακτικός έλεγχος πρέπει να διεξάγεται νωρίτερα, από την ηλικία 35 ετών και ύστερα. Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συνιστώμενη ηλικία έναρξης του τακτικού ελέγχου και ο τύπος της μεθόδου διαφέρει εν μέρει ανάλογα με τις συστάσεις των ειδικών και τις διαφορετικές χώρες (49).

1.4.2.1 Μαστογραφία

Η μαστογραφία δεν συνιστάται σε γυναίκες με μέτριο κίνδυνο καρκίνου του μαστού με ηλικία κάτω των 40 ετών, διότι η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να επάγει την διαδικασία ανάπτυξης του όγκου, και ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος για τις γυναίκες μικρότερης ηλικίας, ειδικά εάν έχουν εκτεθεί στην ακτινοβολία πριν γίνουν 30 ετών. Το βασικό μειονέκτημα της μαστογραφίας είναι η «υπερβολική αναγνώριση», η οποία αυξάνει τις ανιχνεύσεις του καρκίνου του μαστού μέχρι το 33%, ενώ το 75% των αλλοιώσεων που ανιχνεύονται στη μαστογραφία ανιχνεύονται ως παθολογικά ήπιες (31). Σήμερα, η μαστογραφία χρησιμοποιεί ψηφιακή ποιότητα, μέσω της άμεσης λήψης εικόνας σε ηλεκτρονικό υπολογιστή (digital mammography) (51). Η συγκεκριμένη μέθοδος απεικόνισης μειώνει τον κίνδυνο θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού κατά 15-20% (52) (βλ. Εικ. 4).



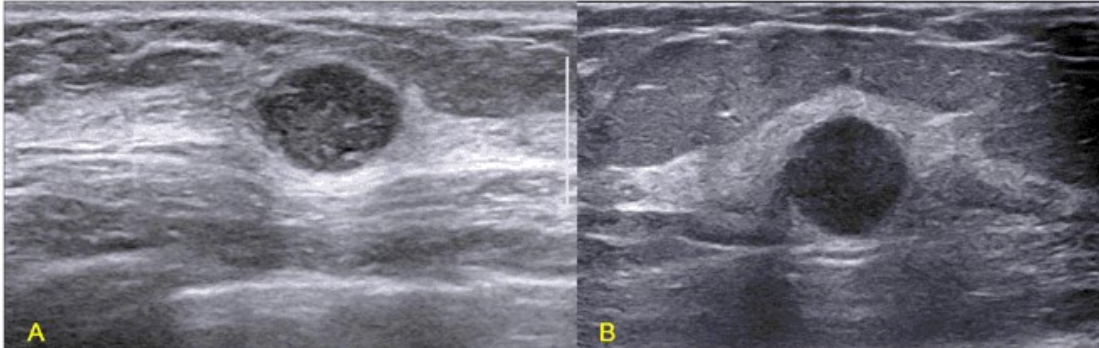
Εικόνα 4. Μαστογραφία: Διαφορά δυσκολίας εντοπισμού του όγκου μεταξύ μαστών με διαφορετική πυκνότητα (αριστερά εικόνα: όχι υψηλή πυκνότητα μαστού, δεξιά εικόνα: υψηλή πυκνότητα μαστού) Πηγή: [mammography, 3d mammography \(tomosynthesis\)](#)

1.4.2.2 Υπερηχογραφία

Η υπερηχογραφία μπορεί να αξιολογήσει την εσωτερική δομή, τη μορφολογία, τα όρια των αλλοιώσεων και τον προσανατολισμό, μέσω πολλών διαφορετικών εικόνων υψηλής ανάλυσης από τις μαστικές, λιπώδεις και πυκνές δομές του μαστού (53). Πρόκειται για μία μη επεμβατική και ασφαλή μέθοδο, καθώς δεν χρησιμοποιεί ιονίζουσα ακτινοβολία, και συμπληρώνει άλλες διαγνωστικές εξετάσεις. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται σε γυναίκες υψηλού κινδύνου και για την αξιολόγηση μαστών υψηλής πυκνότητας, όπου η εφαρμογή και η αποτελεσματικότητα της μαστογραφίας είναι περιορισμένη, ωστόσο, σημαντικό μειονέκτημά της είναι η χαμηλή της ειδικότητα (31). Η υπερηχογραφία χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των καλοήθων, συμπαγών αλλοιώσεων, και διακρίνει τις κυστικές αλλοιώσεις και τις συμπαγείς αλλοιώσεις, με προβλεπτική αρνητική αξία 99,5%, και η αξιολόγηση των όγκων πραγματοποιείται βάσει συγκεκριμένων χαρακτηριστικών (31) (53).

Βάσει των χαρακτηριστικών της υπερηχογραφίας, οι καλοήθεις όγκοι του μαστού είναι στρόγγυλου σχήματος, παράλληλοι, μαλακοί, ετερογενείς, χωρίς ασβέστωση και φαινόμενα σύμπτυξης, και με καμία μεταβολή στον γύρω ιστό. Αντίθετα, οι κακοήθεις

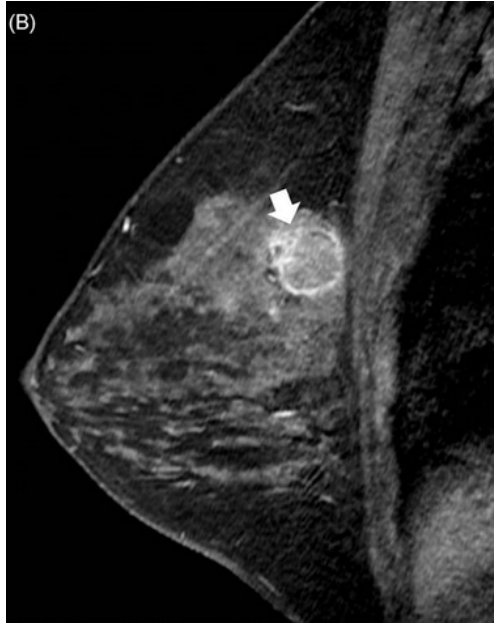
όγκοι έχουν μη φυσιολογικό σχήμα, είναι κάθετοι, ομογενείς, εμφανίζονται με σκιές, παρουσιάζουν φαινόμενα σύμπτυξης, μικροασβέστωση και αρχιτεκτονική αλλοίωση (53) (βλ. Εικ. 5).



Εικόνα 5. Υπερηχογραφία: Τριπλός Αρνητικός Καρκίνος του Μαστού. (Α) Επεμβατικό πορογενές καρκίνωμα σε γυναίκα ασθενή 35 ετών (BI – RADS: 4A, βαθμός III, Ki67 30%), (Β) Επεμβατικό πορογενές καρκίνωμα σε γυναίκα ασθενή 55 ετών (BI – RADS: 4A, βαθμός III, Ki67 30%) Πηγή: [Triple-negative invasive breast carcinoma: the association between the sonographic appearances with clinicopathological feature](#)

1.4.2.3 Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία (“Magnetic Resonance Imaging”, MRI) αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εργαλείο ανίχνευσης καρκίνου του μαστού, η οποία δημιουργεί εικόνες του μαστού μέσω της μέτρησης των αλλαγών στην κίνηση των πρωτονίων στο νερό και στο λίπος, με την εφαρμογή εναλλασσόμενων μαγνητικών πεδίων (54). Πρόκειται για ένα μέσο απεικόνισης που συμπληρώνει τη μαστογραφία, μέσω της αύξησης της πιθανότητας ανίχνευσης των κακοήθων αλλοιώσεων, ωστόσο πρόκειται για μία επεμβατική εξέταση, σε σύγκριση με τη μαστογραφία, αφού χρησιμοποιεί έναν παράγοντα δημιουργίας αντίθεσης που χορηγείται με ένεση. Η ευαισθησία της MRI ανέρχεται στο 88,1% και βασικό της πλεονέκτημα είναι η ακριβής απεικόνιση των μαλακών ιστών (31). Η MRI αξιοποιείται ως συμπληρωματική μέθοδος ελέγχου για τις γυναίκες υψηλού κινδύνου (54) (βλ. Εικ. 6).



Εικόνα 6. Απεικόνιση MRI: Τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού. Πηγή: [Location of triple-negative breast cancers: comparison with estrogen receptor-positive breast cancers on MR imaging](#)

1.4.2.4 Αυτοεξέταση μαστού

Η αυτοεξέταση του μαστού αρχικά προτάθηκε ως ένα μη επεμβατικό, ανέξοδο και διεθνώς αποδεκτό μέσο προσδιορισμού των νεοπλασμάτων μαστού πρώιμου σταδίου. Ωστόσο, η σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης πρακτικής και η γενική της εφαρμογή αποθαρρύνεται από τις περισσότερες ιατρικές κοινωνίες. Τα προγράμματα αυτοεξέτασης μπορεί να ωφελήσουν συγκεκριμένους πληθυσμούς σε χώρες με χαμηλούς πόρους, ωστόσο, η ιδέα αυτή παραμένει υπό εξέταση (55).

1.5 Διάγνωση

Ο έγκαιρος εντοπισμός του καρκίνου του μαστού χωρίς ανιχνεύσιμες, απομακρυσμένες μεταστάσεις, είναι απαραίτητος, καθώς είναι πολύ πιθανό να θεραπευθεί ο καρκίνος. Για το λόγο αυτό, η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι κρίσιμης σημασίας (16).

Για τη διάγνωση του ακριβούς τύπου του καρκίνου του μαστού και πριν την τελική επιλογή της θεραπείας, απαιτείται η ολοκλήρωση συγκεκριμένων εξετάσεων, όπως η κλινική εξέταση και η ενδεδειγμένη απεικόνιση του μαστού (υπέρηχος μαστού, μαστογραφία). Αρχικά, η διάγνωση της κακοήθειας συνήθως επιβεβαιώνεται με βασική βιοψία, ωστόσο, ακολούθως, απαιτείται η διεξαγωγή μαγνητικής τομογραφίας (MRI), η οποία διακρίνει τις ειδικές καταστάσεις, όπως η λοβική ιστολογία και ο πυκνός ιστός, ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού, και η υποψία πολυκεντρικής νόσου. Η σταδιοποίηση και η αναζήτηση για τυχόν μεταστάσεις είναι απαραίτητη μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς ή στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (16). Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της μετάστασης στους ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι υψηλός στους μεγάλους όγκους, δηλαδή στους όγκους με διάμετρο μεγαλύτερη των 5 εκατοστών, ή στους ασθενείς με εκτεταμένη οζώδη νόσο, όπου συμπεριλαμβάνονται περισσότεροι από 3 λεμφαδένες (16) (56).

Οι τακτικές εξετάσεις σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν την αξονική τομογραφία (“Computed Tomography”, CT) των οστών, το σπινθηρογράφημα των οστών, τον κοιλιακό υπέρηχο και την ακτινογραφία θώρακος. Ωστόσο, η CT μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ή στους συμπτωματικούς ασθενείς, λόγω της υψηλής ευαισθησίας της μεθόδου (16).

1.6 Θεραπεία

Σήμερα, υπάρχουν πολλές διαφορετικές ιατρικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, στα άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, συχνές θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι οι ακόλουθες (17):

- Η χημειοθεραπεία,
- Η χειρουργική επέμβαση.
- Η ακτινοθεραπεία,
- Η ορμονική θεραπεία, και
- Η στοχευμένη θεραπεία.

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, ύστερα από τη διάγνωση, κρίνεται αναγκαία η συζήτηση των επιλογών και η λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία που θα εφαρμοστεί σε κάθε ασθενή από μία πολυεπιστημονική

ομάδα. Στη χειρουργική θεραπεία, ως βασικό χειρουργικό πρότυπο φροντίδας για τις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού έχει καθοριστεί να είναι η διατήρηση του μαστού. Οι σημαντικές εξελίξεις στις χειρουργικές τεχνικές, όπως είναι η ογκοπλαστική, και στις διεπιστημονικές προσεγγίσεις, όπως είναι η πρωτογενής συστημική θεραπεία, έχουν βελτιώσει σημαντικά την πρόσβαση των γυναικών στη χειρουργική διαδικασία που εξασφαλίζουν τη διατήρηση του οργάνου (16). Η πρωτογενής χειρουργική επέμβαση και η αφαίρεση του όγκου μπορεί να μην είναι η καλύτερη επιλογή για κάθε ασθενή, παρόλο που αυτό είναι συνήθως το αρχικό λογικό αίτημα του ασθενούς. Ωστόσο, για συγκεκριμένους βιολογικούς τύπους όγκου, όπως είναι ο HER2 θετικός καρκίνος του μαστού ή ο τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού, συνιστάται η πρωτογενής συστημική θεραπεία (16).

Κεφάλαιο 2

2.1 Πρόγνωση & Προγνωστικοί Δείκτες

Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αυξάνεται ετησίως, αλλά η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική θεραπεία μπορούν να μειώσουν σημαντικά το ποσοστό θνησιμότητας λόγω του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου (1) (2). Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η εύρεση και χρήση αξιόπιστων προγνωστικών παραγόντων για τη λήψη αποφάσεων και τη χορήγηση της πιο κατάλληλης θεραπείας (1).

Όπως συμβαίνει και με την επιλογή της θεραπείας, η αξιολόγηση της πρόγνωσης στην κλινική πρακτική βασίζεται ως επί το πλείστον στους διακριτούς μοριακούς υποτύπους του καρκίνου του μαστού (12). Οι προγνώσεις των ασθενών με καρκίνο του μαστού καθορίζονται κυρίως από τα παθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων, όπως ο βαθμός (Grade), η κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα, ο υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) και το στάδιο (Stage) (12).

Τα τελευταία 30 χρόνια, στη μοριακή ογκολογία, διερευνώνται διάφοροι καρκινικοί δείκτες ως προγνωστικοί παράγοντες, και οι βιοδείκτες αυτοί αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της εξατομικευμένης ιατρικής (1) (10). Πράγματι, μέχρι σήμερα, υπάρχει διαρκής αναζήτηση νέων προγνωστικών δεικτών για τη βελτίωση της απόδοσης της πρόβλεψης της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού, και τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για την εύρεση συγκεκριμένων δεικτών πρόγνωσης (12).

Οι δείκτες πρόγνωσης πρέπει να είναι ειδικοί, ευαίσθητοι και αξιόπιστοι, ενώ, παράλληλα, πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμοι, μη επεμβατικοί και χωρίς υψηλό κόστος (11). Ορισμένοι από τους δείκτες πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού που έχουν προταθεί μέχρι σήμερα είναι οι ακόλουθοι (57):

- Το καρκινοεμβρυονικό αντιγόνο CEA
- Το καρκινικό αντιγόνο CA 15-3
- Το καρκινικό αντιγόνο CA125
- Το καρκινικό αντιγόνο 19-9
- Το ειδικό ιστικό πολυπεπτίδιο TPS (“Tissue polypeptide – specific antigen”)

2.2 Καρκινικό αντιγόνο 15-3

Το καρκινικό αντιγόνο 15-3 (“Cancer Antigen 15-3”, CA 15-3) είναι μέλος της οικογένειας των γλυκοπρωτεϊνών MUC – 1, και αποτελεί μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που καλύπτει την επιφάνεια του επιθηλιακού ιστού, παρέχοντας περαιτέρω προστασία (11) (12). Το αντιγόνο αυτό αποβάλλεται από τα καρκινικά κύτταρα και είναι ένας ιδιαίτερα δημοφιλής ορολογικός δείκτης για την παρακολούθηση της κλινικής πορείας των ασθενών με καρκίνο του μαστού (13).

Το CA 15-3 υπερεκφράζεται στους καρκίνους και προσδιορίζεται ως ένας χρήσιμος καρκινικός δείκτης που καθοδηγείται από τη μεταβαλλόμενη γλυκοζυλίωση του εαυτού του (12). Έχει παρατηρηθεί ότι μία θετική επίδραση στο σχηματισμό του καρκίνου προκύπτει από την αλληλεπίδραση με τα ενδοκυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης που ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό, και με μόρια προσκόλλησης, όπως το ICAM (“Intercellular Adhesion Molecule”, ή CD 54), γεγονός που υποδεικνύει ότι το CA 15-3 είναι μία αποτελεσματική πρωτεΐνη με επεμβατικές και μεταστατικές ιδιότητες (11).

Το αντιγόνο CA 15-3 αυξάνεται σημαντικά στον ορό των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του μαστού, και προτείνεται ως ένας μη επεμβατικός, χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόγνωση, τη διάγνωση και την παρακολούθηση του καρκίνου του μαστού (11). Μία επίμονη αύξηση στη συγκέντρωση του κυκλοφορούντος CA 15-3 μπορεί να υποδηλώνει ανεπαρκή απόκριση στην αντικαρκινική θεραπεία μεταξύ των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (13).

Ωστόσο, ο δείκτης αυτός έχει πτωχή ευαισθησία, ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου, επομένως χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για τη μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών και όχι για την αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού (3). Συγκεκριμένα, ο δείκτης αυτός έχει αποτύχει για την ανίχνευση των ασθενών που βρίσκονται σε αρχικά στάδια καρκίνου του μαστού (11). Επιπλέον, τα επίπεδα του δείκτη CA 15-3 μπορεί επίσης να είναι αυξημένα σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καλοήθεις καταστάσεις, επομένως, ο δείκτης αυτός δεν έχει την απαιτούμενη ειδικότητα για τον έλεγχο, τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση ή / και την αποκλειστική χρήση του για την παρακολούθηση της υποτροπής των ασθενών ύστερα από τη θεραπεία (13).

Τέλος, ο δείκτης CA 15-3 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί είτε για τη μετέπειτα παρακολούθηση της εξέλιξης του μεταστατικού καρκίνου του μαστού είτε για την ανίχνευση της υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, παρόλο που η αξία του δείκτη CA 15-3 στην παρακολούθηση της εξέλιξης του μεταστατικού καρκίνου του μαστού έχει επιβεβαιωθεί, αμφιλεγόμενο ζήτημα παραμένει ακόμα εάν τα επίπεδα του CA 15-3 στον ορό αυξάνονται σε ασθενείς με πρώιμη ή τοπική νόσο. Για το λόγο αυτό, τα επίπεδα του εν λόγω δείκτη δεν μπορούν να ερμηνευθούν εάν δεν υπάρχει μία ολιστική προσέγγιση, όπου λαμβάνονται υπόψη η κλινική εξέταση, το κλινικό ιστορικό του ασθενούς και τα αποτελέσματα της διαγνωστικής απεικόνισης (10).

Μέχρι σήμερα, το εάν θα πρέπει να αξιοποιείται το καρκινικό αντιγόνο 15-3 ως προγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του μαστού είναι ένα ιδιαίτερο αμφιλεγόμενο ζήτημα. Η Αμερικανική Κοινότητα Κλινικής Ογκολογίας (“American Society of Clinical Oncology”, ASCO) δεν συνιστούν, μέχρι σήμερα, τη χρήση του δείκτη CA 15-3 για τη διάγνωση, τον έλεγχο, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση της θεραπείας ύστερα από πρωτογενή θεραπεία, και το Εθνικό Δίκτυο Καρκίνου (“National Comprehensive Cancer Network”, NCCN) δεν συνιστά επίσης τη χρήση του εν λόγω δείκτη για την κλινική αξιολόγηση των ασθενών πριν τη θεραπεία. Αντίθετα, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Δεικτών Όγκων (“European Group on Tumor Markers”) έχουν συστήσει τη χρήση των επιπέδων του CA 15-3 για την εκτίμηση της πρόγνωσης, τον έγκαιρο εντοπισμό της εξέλιξης της νόσου και την παρακολούθηση των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία. Ως εκ τούτου, γίνεται σαφές πως οι απόψεις και οι συστάσεις για το αντιγόνο CA 15-3 δίστανται, και ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση της δυναμικής του ρόλου του συγκεκριμένου αντιγόνου στην πρόγνωση, στη διάγνωση και στην παρακολούθηση του καρκίνου του μαστού (1).

2.3 Βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών που αφορούν στο ρόλο του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού

Σύμφωνα με σχετική μετα – ανάλυση, τα υψηλά επίπεδα CA 15-3 στον ορό σχετίζονται με πιο πτωχή επιβίωση ελεύθερης νόσου και με πιο πτωχή συνολική επιβίωση, επομένως, όποτε είναι δυνατή η μέτρηση του εν λόγω δείκτη στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καλό θα ήταν να εφαρμόζεται και να αξιοποιείται για την πρόγνωση των ασθενών (4). Παράλληλα, μέχρι σήμερα, ο δείκτης CA 15-3 έχει εξεταστεί σε πολυάριθμες μελέτες ως προς την προγνωστική του αξία σε διάφορες υποομάδες ασθενών με καρκίνο του μαστού, καθώς και σε συνδυασμό με άλλους δείκτες. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένες από τις πρόσφατες μελέτες που εστίασαν στο συγκεκριμένο δείκτη.

Αρχικά, οι Wang et al. (2017) πραγματοποίησαν μία μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της διαγνωστικής αξίας των καρκινικών δεικτών CA 15-3, CEA, CA125, CA 19-9 και TPS στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Το δείγμα αποτελούνταν από 164 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και από 200 ασθενείς χωρίς μετάσταση, στους οποίους καταγράφηκαν τα παθολογικά, γενικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά, και μετρήθηκαν οι καρκινικοί δείκτες CA 15-3, CEA, CA125, CA 19-9 και TPS. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση και στα ποσοστά όλων των εξεταζόμενων δεικτών μεταξύ των ασθενών με μετάσταση και των ασθενών χωρίς μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η υψηλότερη ευαισθησία για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού παρατηρήθηκε στον δείκτη CEA και η υψηλότερη ειδικότητα στο CA125, ενώ σε συνδυασμό δύο δεικτών μαζί, ο συνδυασμός των TPS και CEA είχαν την υψηλότερη διαγνωστική ευαισθησία, και ο συνδυασμός CA125 και CA 15-3 είχε την υψηλότερη ειδικότητα. Επίσης, παρατηρήθηκαν διαφορές σημαντικές ως προς τα θετικά ποσοστά των CA 15-3 και CEA μεταξύ των μεταστάσεων των οστών και των άλλων μεταστάσεων, και ο συνδυασμός των δύο αυτών δεικτών στη διάγνωση των μεταστάσεων των οστών είχε την υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία. Επίσης, υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα θετικά ποσοστά των TPS και CA 15-3 μεταξύ των μεταστάσεων του ήπατος και άλλων μεταστάσεων, και η ειδικότητα και ευαισθησία

του συνδυασμού των δύο αυτών δεικτών στη διάγνωση των μεταστάσεων του ήπατος ήταν ίσες με 45,6% και 92,3%, αντίστοιχα. Συνολικά, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι οι δείκτες CA 15-3, CEA, CA125, CA 19-9 και TPS μπορούν να χρησιμοποιούν στη διάγνωση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, και η χρήση διαφορετικών συνδυασμών των δεικτών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική διαγνωστική αξία (57).

Στη μελέτη των Jiang et al. (2017), διερευνήθηκε ο ρόλος του συνδυασμού των επιπέδων CA 15-3 στον ορό και της έκφρασης του Twist1 στους μασχαλιαίοι λεμφαδένες με μετάσταση στην αξιολόγηση της πρόγνωσης, ως προς τα ποσοστά επιβίωσης, μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού. Το δείγμα αποτελούνταν από 102 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, στους οποίους εκτιμήθηκαν οι συγκεντρώσεις του CA 15-3 πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση, τα επίπεδα των πρωτεϊνών βιμεντίνη, E - καντερίνη και N – καντερίνη, καθώς και οι διαφοροποιήσεις στη στην έκφραση των Twist1, ALD1, CD24 και CD44, σε φυσιολογικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και σε μασχαλιαίους λεμφαδένες με μετάσταση. Βάσει των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την εν λόγω μελέτη, η έκφραση των Twist1, ALDH1 και CD44 στους πρωτογενείς καρκίνους του μαστού ήταν ανοδικά ρυθμισμένη, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Η έκφραση των πρωτεϊνών βιμεντίνη και N – καντερίνη στους μασχαλιαίους αδένες ήταν πτωχή στους ιστούς με καρκίνο του μαστού, ωστόσο, η έκφραση της πρωτεΐνης E – καντερίνη ήταν υψηλότερη στους φυσιολογικούς μασχαλιαίους αδένες και στους μασχαλιαίους αδένες με μετάσταση, σε σύγκριση με τους πρωτογενείς καρκινικούς ιστούς. Τα επίπεδα του CA15-3 στους ασθενείς στα στάδια I και II ήταν σημαντικά χαμηλότερα, σε σύγκριση με τα στάδια III και IV. Τέλος, οι ομάδες των ασθενών CA15-3+/Twist1+/HER2-negative, CA15-3+/Twist1 και CA15-3/Twist1+/Triple-receptor- παρουσίασαν μία πιο σύντομη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών. Συνεπώς, ένας αρκετά αποτελεσματικός συνδυασμός δεικτών για την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού φαίνεται να είναι ο συνδυασμός της μέτρησης των επιπέδων CA15-3 και του ογκογονιδίου Twist1 στους μασχαλιαίους λεμφαδένες (8).

Ο κύριος σκοπός της μελέτης των Liu et al. (2018) ήταν η διερεύνηση της διαφορικής διαγνωστικής αποτελεσματικότητας της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD - 1) και άλλων μορίων του ανοσοποιητικού συστήματος σε

συνδυασμό με το καρκινικό αντιγόνο 15-3, ως προς τη διάκριση του καρκίνου του μαστού από τον καλοήγη καρκίνο του μαστού. Σε ένα δείγμα 91 ασθενών με καρκίνο του μαστού και 31 ασθενών με καλοήγη όγκο, στους οποίους συλλέχθηκε περιφερικό αίμα και ελέγχθηκαν η έκφραση mRNA της PD-1, η ιντερλευκίνη 10, το κυτταροτοξικό T λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4, ο υποδοχέας α της ιντερλευκίνης 2 (IL-2Rα) και ο μετασηματιστικός αυξητικός παράγοντας b, βρέθηκε ότι η αποτελεσματικότητα στη διάγνωση των παραμέτρων PD-1, IL-10 και IL-2Rα στη διάκριση του αρχικού σταδίου καρκίνου του μαστού και του προχωρημένου καρκίνου του μαστού από τον καλοήγη όγκο ήταν συνεπής. Ο συνδυασμός των CA 15-3, IL – 2Rα, IL -10 και PD-1 είχαν ειδικότητα 72,4% και ευαισθησία 93,3% για τη διάκριση του καλοήθους όγκου, ενώ για τη διάκριση του καρκίνου του μαστού αρχικού σταδίου, η ειδικότητα του ίδιου συνδυασμού ήταν 61,4% και η ευαισθησία ήταν ίση με 93,3%. Τέλος, για τη διάκριση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, ο συνδυασμός των CA 15-3, IL -10 και PD-1 παρουσίασαν την υψηλότερη ικανότητα, με ειδικότητα 78,3% και ευαισθησία 93,3%. Συνεπώς, ο συνδυασμός των δεικτών CA 15-3, IL – 2Rα, IL -10 και PD-1 μπορεί να διακρίνει αποτελεσματικά τον καλοήγη όγκο από τον καρκίνο του μαστού (58).

Οι Svobodova et al. (2018) διεξήγαγαν μία μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση της ικανότητας του καρκινικού αντιγόνου (CA 15-3), του καρκινοεμβρυονικού αντιγόνου (CEA) και του ιστοειδικού πολυπεπτιδικού αντιγόνου TPS στην πρόβλεψη της υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έχουν υποβληθεί σε ριζική χειρουργική επέμβαση, 6 μήνες ύστερα από τη χειρουργική επέμβαση. Το δείγμα αποτελούνταν από 422 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, τα επίπεδα των CA 15-3, CEA και TPS εκτιμήθηκαν κατά τον 1^ο, τον 3^ο και 6^ο μήνα ύστερα από την επέμβαση, και η υποτροπή της νόσου καταγράφηκε μεταξύ του 7^{ου} και του 12^{ου} μήνα ύστερα από την εγχείρηση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, από το σύνολο των ασθενών που εξετάστηκαν, οι 412 παρέμειναν σε κατάσταση χωρίς υποτροπή, ενώ οι 60 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή του καρκίνου του μαστού. Τα επίπεδα του CA 15-3 δεν βρέθηκαν να διαφέρουν κατά τον 1^ο και τον 6^ο μήνα μετά την επέμβαση στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν υποτροπή και στην ομάδα των ατόμων που δεν εμφάνισαν υποτροπή, και το ίδιο συνέβη και με το CEA. Αντίθετα, τα επίπεδα TPS ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ του 1^{ου} και του 6^{ου} μήνα ύστερα από την επέμβαση, μεταξύ των ομάδων των ασθενών με υποτροπή και χωρίς υποτροπή.

Επομένως, ο δείκτης CA 15-3 δεν φαίνεται να είναι χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της υποτροπής της νόσου ύστερα από χειρουργική επέμβαση, όπως και το CEA, ενώ, αντίθετα, τα επίπεδα του TPS κατά την 6^ο μήνα ύστερα από τη χειρουργική επέμβαση είναι ο καλύτερος υποψήφιος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της υποτροπής της νόσου (5).

Ο βασικός σκοπός της μελέτης των Fujimoto et al. (2018) ήταν η εξέταση των επιπέδων CA 15-3 και CEA, καθώς και άλλων κλινικοπαθολογικών παραγόντων, μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού με μη παθολογική ολοκληρωμένη απόκριση (“non - pathological complete response”, non - pCR), τόσο πριν όσο και μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Το δείγμα αποτελούνταν από 185 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, και σε αυτούς, εκτιμήθηκαν τα επίπεδα του CA 15-3 και του CEA πριν και μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, μεταξύ των καρκίνων με μη παθολογική ολοκληρωμένη απόκριση, η ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών με χαμηλά επίπεδα CA 15-3 κατά την αρχική μέτρηση ήταν σημαντικά καλύτερη από εκείνη των ασθενών με υψηλά επίπεδα CA 15-3. Τα επίπεδα του CA 15-3 κατά την αρχική μέτρηση βρέθηκαν να είναι σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας για ελεύθερη νόσου επιβίωση, όπως προγνωστικός παράγοντας αναδείχθηκε να είναι και το εναπομένον μέγεθος εισβολής. Ο συνδυασμός των δύο αυτών παραγόντων αναδείχθηκε επίσης ένας ακριβής παράγοντας πρόβλεψης της ελεύθερης νόσου επιβίωσης, ανεξαρτήτως υποτύπων καρκίνου του μαστού. Συνεπώς, μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού με μη παθολογική ολοκληρωμένη απόκριση σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, ο συνδυασμός των επιπέδων CA15-3 και του εναπομείνοντος επεμβατικού μεγέθους φαίνεται να είναι ένας σημαντικός και ανεξάρτητος δείκτης πτωχής έκβασης, κι έτσι, θα μπορούσαν να εντοπιστούν ευκολότερα οι ασθενείς με χειρότερη πρόγνωση και να ελεγχθούν για επιπρόσθετες επικουρικές θεραπείες (7).

Οι Imamura et al. (2018) διεξήγαγαν μία μελέτη με σκοπό την εκτίμηση της προγνωστικής σημασίας των επιπέδων ορισμένων καρκινικών δεικτών πριν την επέμβαση στους πρώιμους καρκίνους του μαστού, και συγκεκριμένα, τη διερεύνηση των επιπέδων των CA 15-3 και CEA τόσο πριν όσο και μετά την επέμβαση. Το δείγμα αποτελούνταν από 1076 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση για καρκίνο του

μαστού, χωρίς ένδειξη μετάστασης, και αναλύθηκαν τα επίπεδα των CA 15-3 και CEA πριν και μετά την επέμβαση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, η ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών με υψηλά επίπεδα CA 15-3 ήταν σημαντικά χειρότερη από εκείνη των ασθενών με χαμηλά επίπεδα CA 15-3, και αντίστοιχα σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στους ασθενείς και για τα επίπεδα CEA. Σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν στα επίπεδα CA 15-3 και στην ελεύθερη νόσου επιβίωση, ανεξαρτήτως υποτύπων, ενώ η μετάσταση στους λεμφαδένες, το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός του όγκου και τα επίπεδα των CA 15-3 και CEA αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες. Συνεπώς, τα επίπεδα CA 15-3 ενδεχομένως να μπορούσαν να αξιοποιηθούν και στην πρόβλεψη της πρόγνωσης των ασθενών με εγχερίσιμο πρώιμο καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως υποτύπου, και τα επίπεδα CA 15-3 του ορού σε πρώιμο στάδιο θα μπορούσαν να αντανακλούν τα χαρακτηριστικά του όγκου ως προς το μεταστατικό του δυναμικό, ακόμα και όταν τα επίπεδα αυτά βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα (9).

Ο κύριος σκοπός της αναδρομικής μελέτης των Nam et al. (2019) ήταν η αξιολόγηση της προγνωστικής αποτελεσματικότητας των καρκινικών δεικτών CA 15-3 και CEA, βάσει του καρκινικού υπότυπου. Για το σκοπό αυτό, αναλύθηκαν διάφορες κλινικοπαθολογικές παράμετροι από 149.238 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στην Κορέα, και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CA 15-3 και CEA είχαν χειρότερη συνολική επιβίωση από τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα CA 15-3 και CEA. Όσον αφορά στον αυλικό υπότυπο A, η ομάδα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα CA 15-3 και CEA είχαν αναλογία κινδύνου ("Hazard Ratio", HR) 2,14, και ξεχωριστά, οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CA 15-3 είχαν HR 2,38 και οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CEA είχαν HR ίσο με 1,79. Στον αυλικό υπότυπο B, η ομάδα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα CA 15-3 και CEA είχαν HR 3,99, και ξεχωριστά, οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CA 15-3 είχαν HR 2,38 και οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CEA είχαν HR ίσο με 1,79. Για τον υπότυπο HER2, τα αυξημένα επίπεδα CEA ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, ενώ, αντίθετα, για τον υπότυπο TNBC, τα αυξημένα επίπεδα CA 15-3 και CEA πριν την επέμβαση δεν ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση. Συνεπώς, τα επίπεδα των CA 15-3

και CEA πριν τη χειρουργική επέμβαση παρουσιάζει σημαντική προγνωστική ικανότητα μόνο για τους αυλικούς υπότυπους A και B (1).

Οι Khorrami et al. (2019) πραγματοποίησαν μία μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση του συνδυασμού CA 15-3 και S100A8/A9 ως προς την παράλληλη παρουσία τους στον ορό, ως βιοδείκτες καρκίνου, καθώς και ως προς την προγνωστική τους αξία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σε υγιή άτομα. Σε ένα δείγμα 30 ασθενών με καρκίνο του μαστού σε διαφορετικά στάδια της νόσου και υγιών ατόμων χωρίς ιστορικό καρκίνου, αυτοάνοσων, φλεγμονωδών ασθενειών, εκτιμήθηκαν τα επίπεδα των CA 15-3 και S100A8/A9, και βρέθηκε ότι τα επίπεδα τόσο του CA 15-3 όσο και του S100A8/A9 ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Επίσης, τα επίπεδα αυτά συσχετίστηκαν θετικά με το μέγεθος του δείγματος, και τα επίπεδα ειδικά του S100A8/A9 είχαν 100% ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Συνεπώς, τόσο το S100A8/A9 όσο και το CA 15-3 αποτελούν χρήσιμους πιθανούς βιοδείκτες για την καλύτερη διάγνωση και πρόγνωση του καρκίνου του μαστού (11).

Στην προοπτική μελέτη των Perrier et al. (2020), διερευνήθηκε η κλινική χρησιμότητα των CA 15-3, CEA και sHER2 για την παρακολούθηση της θεραπείας για τον καρκίνο του μαστού. Το δείγμα αποτελούνταν από 47 ασθενείς με HER2 – θετικό, μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό τραστοζουμάμπης και πακλιταξέλης, και τόσο πριν όσο και μετά τη θεραπεία (1, 30, 60 και 90 ημέρες μετά τη θεραπεία), εκτιμήθηκαν τα επίπεδα των τριών βιοδεικτών στον ορό των ασθενών. Η εκτίμηση της ασθένειας πραγματοποιήθηκε με τα κριτήρια RECIST (“Response Evaluation Criteria in Solid Tumor”) κατά την ημέρα 90. Βάσει των αποτελεσμάτων, οι ασθενείς με προοδευτική νόσο κατά την ημέρα 90 είχαν μικρότερες σχετικές μεταβολές από την ημέρα 1 έως την ημέρα 30, σε σύγκριση με τις πλήρεις, μερικές ή σταθερές αποκρίσεις κατά την ημέρα 90 (CA 15-3: +23% έναντι -17%). Οι ασθενείς με προοδευτική νόσο, όπως αυτή αξιολογήθηκε κατά την ημέρα 90, ήταν λιγότερο πιθανό από άλλους ασθενείς να εμφανίσουν μία σχετική μείωση πάνω από 20% στα επίπεδα των τριών εξεταζόμενων βιοδεικτών κατά την ημέρα 30 (CA 15-3: 0% έναντι 27%). Κανένας ασθενής με προοδευτική (προχωρημένη) νόσο κατά την ημέρα 90 δεν είχε μεγαλύτερη από 20% μείωση στα μέσα επίπεδα των βιοδεικτών κατά την ημέρα

30, ενώ το 63% των ασθενών είχαν χωρίς προοδευτική νόσο. Τέλος, κανένας ασθενής με προοδευτική νόσο κατά την ημέρα 90 δεν είχε αύξηση κατά 10% των βιοδεικτών κατά την ημέρα 30, ενώ στην ομάδα των ασθενών που δεν ανιχνεύθηκε προοδευτική νόσος, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν ίσο με 78%. Συνεπώς, τα επίπεδα του CA 15-3 είναι χρήσιμα για την πρόβλεψη της θεραπευτικής απόκρισης και της παρακολούθησης της στοχευμένης στο HER – 2 θεραπείας μεταξύ ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού (6).

Ο βασικός σκοπός της μελέτης κόορτης των Li et al. (2020) ήταν η εξέταση της σχέσης ανάμεσα στους καρκινικούς δείκτες CA 15-3, CEA και CA125 και στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού, σε διαφορετικούς μοριακούς υποτύπους του καρκίνου του μαστού. Το δείγμα αποτελούνταν από 10.836 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οι οποίες κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο για τη συγκέντρωση των επιδημιολογικών και δημογραφικών παραγόντων, ενώ, παράλληλα, καταγράφηκαν διάφορες κλινικοπαθολογικές παράμετροι, και εκτιμήθηκαν η ελεύθερη νόσου επιβίωση και η ειδική για τον καρκίνο του μαστού επιβίωση. Ανάμεσα σε όλο το δείγμα των ασθενών, τα αυξημένα επίπεδα των CA 15-3 και CEA παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά και σταθερά μειωμένα επίπεδα ειδικής για τον καρκίνο του μαστού επιβίωσης, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά επίπεδα, και παρόμοια τάση παρατηρήθηκε και για την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Όσον αφορά στους διάφορους υποτύπους του καρκίνου του μαστού, στον καρκίνο του μαστού αυλικού τύπου A, τα υψηλά επίπεδα CEA και CA 15-3 συσχετίστηκαν με μειωμένη ελεύθερης νόσου επιβίωση και ειδικής για τον καρκίνο του μαστού επιβίωση, ενώ στο βασικό υπότυπο, μόνο τα αυξημένα επίπεδα CEA συσχετίστηκαν με τη μείωση της ειδικής για τον καρκίνο του μαστού επιβίωσης. Τέλος, καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ του αποτελέσματος του καρκίνου του μαστού και των επιπέδων CA125. Συνεπώς, τα επίπεδα CA 15-3 και CEA διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών μοριακών υπότυπων του καρκίνου του μαστού και έχουν ισχυρή προγνωστική αξία μεταξύ των γυναικών με καρκίνο του μαστού, ιδίως πριν τη χειρουργική επέμβαση (12).

Οι Lasham et al. (2020) πραγματοποίησαν μία μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης του εάν τα RNAs αποτελούν χρήσιμους προγνωστικούς δείκτες για τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, και παράλληλα, εκτιμήθηκαν και τα επίπεδα CA 15-3

των ασθενών αυτών. Σε ένα δείγμα 30 ασθενών με καρκίνο του μαστού και 10 υγιών ατόμων, επιλέχθηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν τα microRNA 923 (miR – 923) σε δείγματα ορού, ενώ, παράλληλα, μετρήθηκαν τα επίπεδα της πρωτεΐνης του CA 15-3. Βάσει των αποτελεσμάτων, τα επίπεδα των CA 15-3 και miR-923 κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού συσχετίστηκαν σημαντικά με την πρόγνωση, ανεξαρτήτως θεραπείας. Επιπλέον, σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιείχε διάφορες παθολογικές και κλινικές παραμέτρους, η προσθήκη των CA 15-3 και miR-923 οδήγησε σε σημαντικά καλύτερη πρόγνωση της υποτροπής της νόσου στους ασθενείς, ανεξαρτήτως θεραπείας, σε σύγκριση με τη χρήση μόνο των άλλων κλινικοπαθολογικών δεδομένων. Συνεπώς, η χρήση των CA 15-3 και miR – 923, σε συνδυασμό με άλλους κλινικοπαθολογικούς παράγοντες πρόβλεψης, αποτελεί μία σημαντική, μη επεμβατική, προεγχειρητική προγνωστική εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών, ώστε να εντοπιστεί ποιες γυναίκες μπορεί να χρειαστούν πιο επιθετική θεραπεία ή πιο στενή παρακολούθηση μετά την εγχείρηση (59).

Τέλος, στην προοπτική μελέτη των Clatot et al. (2020), συγκρίθηκε ο κίνδυνος πρώιμης εξέλιξης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης πρώτης γραμμής, βάσει των επιπέδων των κυκλοφορούντων CA – 15.3, του κυκλοφορούντος ελεύθερου κυτταρικού DNA, και των μεταλλάξεων ESR1. Συγκεκριμένα, συγκεντρώθηκε ένα σύνολο 103 ασθενών, στους οποίους ελέγχθηκαν οι παραπάνω βιοδείκτες ανά 3 μήνες, και επιχειρήθηκε η εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης ή του θανάτου για την επόμενη επίσκεψη της μετέπειτα παρακολούθησης, η οποία θα πραγματοποιούνταν 3 μήνες αργότερα. Από τους 103 ασθενείς, οι 70 είχαν προοδευτική νόσο, και μεταλλάξεις ESR1 ανιχνεύθηκαν στους 22 ασθενείς με προοδευτική νόσο αλλά σε κανέναν ασθενή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και η ανίχνευση των μεταλλάξεων αυτών συσχετίστηκε με 5πλάσια σχεδόν (x4,9) αύξηση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου σε 3 μήνες. Αξιοποιώντας ένα όριο 25% ή 100%, η αύξηση του CA 15-3 συσχετίστηκε επίσης με την εξέλιξη της νόσου, ενώ, αντίθετα, η αύξηση του ελεύθερου κυκλοφορούντος DNA δεν συσχετίστηκε με την εξέλιξη της νόσου. Συνεπώς, οι μεταλλάξεις του ESR1 και τα επίπεδα του CA 15-3 σχετίζονται με την πορεία εξέλιξης του μεταστατικού καρκίνου του μαστού (60).

Βάσει όλων των παραπάνω μελετών, γίνεται σαφές ότι ο δείκτης CA 15-3 έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες ως προς την αξία πρόγνωσης μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του μαστού, σε διάφορους τύπους, ωστόσο, οι μελέτες αυτές διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς το ακριβές τύπο / υπότυπο καρκίνο του μαστού, τη θεραπεία που λαμβάνουν οι ασθενείς, τον τρόπο αξιολόγησης της πρόγνωσης και τον συνδυασμό του δείκτη με άλλους δείκτες ή όχι. Ως εκ τούτου, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση του εν λόγω δείκτη, προκειμένου να επιβεβαιωθούν ή να απορριφθούν τα ήδη υπάρχοντα ευρήματα, και να διερευνηθούν νέα ερευνητικά ερωτήματα.

Σκοπός και επιμέρους στόχοι

Κύριος σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αξιολόγηση της επίδρασης του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, οι επιμέρους στόχοι που έχουν τεθεί στην παρούσα έρευνα είναι οι ακόλουθοι:

- Η διερεύνηση και συζήτηση της δυνατότητας χρήσης του δείκτη CA 15-3 και ως προβλεπτικού βιοδείκτη για τον καρκίνο του μαστού.
- Η διερεύνηση του εάν οι τιμές του CA 15-3 προδικάζουν επιβαρυντικό ιστολογικό τύπο, χαμηλό βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησης (aggressive cancer, Gradell-III, GradeIII), λεμφαδενικές μεταστάσεις, στοιχεία που θα μπορούσαν να προβλέψουν την πιθανότητα υποτροπών και αιματογενούς διασποράς της νόσου.
- Η διερεύνηση της προβλεπτικής αξίας του CA 15-3 σε σχέση με τη θεραπεία που δόθηκε σε κάθε ασθενή, ενδεχομένως και στοχευμένη θεραπεία, με απώτερο σκοπό να θεωρηθεί το CA 15-3 και ως προβλεπτικός δείκτης των μεταστάσεων.

Μεθοδολογία

Ερευνητική Διαδικασία

Το ερευνητικό μέρος της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε στο Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά ΜΕΤΑΞΑ, και το σύνολο των ασθενών που αποτέλεσαν το δείγμα της έρευνας ήταν 60 ασθενείς. Συγκεκριμένα, προσεγγίστηκαν 60 γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού, οι οποίες προσήλθαν μία ημέρα για την θεραπεία τους στην κλινική μιας ημέρας, στο Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά ΜΕΤΑΞΑ. Οι γυναίκες αυτές ερωτήθηκαν εάν επιθυμούν να συμμετέχουν στην παρούσα έρευνα και αφού ενημερώθηκαν πλήρως για την έρευνα αυτή, έδωσαν την γραπτή συγκατάθεσή τους.

Δεδομένα και Μέθοδοι λήψης των δεδομένων

Τα βασικά δεδομένα που χρειάστηκαν από τις 60 γυναίκες με καρκίνο του μαστού του δείγματος ήταν τα ακόλουθα:

1. Το αποτέλεσμα ως προς την τιμή CA 15-3 του ορού,
2. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά - ευρήματα του όγκου, τα οποία λήφθηκαν από το παθολογοανατομικό εργαστήριο του νοσοκομείου ΜΕΤΑΞΑ, ενώ σε περίπτωση που η βιοψία έγινε σε άλλο νοσοκομείο, τότε λήφθηκαν από τον ιατρικό τους φάκελο που φυλάσσεται στα αρχεία.
3. Το είδος θεραπείας στο οποίο υποβάλλονται οι γυναίκες του δείγματος (χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία)

Η προσέγγιση των γυναικών που συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα και η συλλογή των απαραίτητων δειγμάτων πραγματοποιήθηκαν κατά το διάστημα 4 Φεβρουαρίου 2021 μέχρι και 5 Μαΐου 2021, κατά τις πρωινές ώρες 8:00 με 10:30.

Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν με πεταλούδα (Vacutainer) και σε κάθε μία ασθενή, αξιοποιούνταν ένα σωληνάριο που περιείχε γέλη διαχωρισμού. Ακολουθούσε φυγοκέντριση στις 3.500 στροφές για 7 λεπτά, και ακολούθως, τα δείγματα διαχωρίζονταν σε σωληνάρια Ria, τα οποία κλείνονταν με πώμα και οι οροί φυλάσσονταν σε καταψύκτη, στους -18°C.

Ο προσδιορισμός του καρκινικού αντιγόνου CA 15.3, ως δείκτης, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για την διαχείριση ασθενών με καρκίνου του μαστού, διενεργήθηκε στον αυτόματο ανοσολογικό αναλυτή UniCelDxI 800 του οίκου BeckmanCoulter. (στο Βιοχημικό εργαστήριο του Νοσοκομείου ΜΕΤΑΞΑ).

Η αρχή της μεθόδου που αξιοποιήθηκε ήταν ο διαχωρισμός μέσω μαγνητικών σωματιδίων και η χημειοφωταύγεια. Η χημειοφωταύγεια, ως μέθοδος, προσφέρει υψηλή ανίχνευση και ευαισθησία της προς προσδιορισμού παραμέτρου (καρκινικό αντιγόνο CA 15.3).

Για την εκτέλεση της εξέτασης στον ανοσοχημικό αναλυτή απαιτήθηκαν:

- (1) **Αντιδραστήριο.** Στο αντιδραστήριο περιέχονται τα μαγνητικά σφαιρίδια στα οποία είναι δεμένο το ειδικό αντίσωμα. Το αντιγόνο δεσμεύεται και μαζί και το ένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης. Το σύμπλοκο σφαιρίδιο/αντίσωμα/αντιγόνο/ένζυμο καθλώνεται με την δράση μαγνητών και με την προσθήκη του υποστρώματος – αφού προηγηθούν πλύσεις ώστε να απομακρυνθούν οι περιττές ουσίες - παράγεται φως η ένταση του οποίου είναι ανάλογη της συγκέντρωσης.
- (2) **Βαθμονομητής.** Πρόκειται για έξι φιαλίδια προτύπων διαλυμάτων S0, S1, S2, S3, S4 και S5, γνωστών συγκεντρώσεων της προς προσδιορισμό ουσίας για την βαθμονόμηση του αντιδραστηρίου, και από τις τιμές που προκύπτουν κατασκευάζεται πρότυπο καμπύλης.
- (3) **Οροί ελέγχου.** Πρόκειται για δύο φιαλίδια 95% ανθρωπίνου ορού τα οποία περιέχουν την προς προσδιορισμό ουσία. Το ένα φιαλίδιο έχει τιμή στα φυσιολογικά όρια και το δεύτερο στα παθολογικά, και λειτουργούν ως «μάρτυρες», στοχεύοντας στον ποιοτικό έλεγχο της μεθόδου.

Η ένταση του παραγόμενου φωτός από το κάθε δείγμα αντιστοιχείται με συγκέντρωση, βάσει της πρότυπης καμπύλης. Ακολούθως, η έκφραση του δείκτη CA 15-3 στον ορό θα συσχετισθεί με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων, όπως αυτά παρέχονται από τα αποτελέσματα του παθολογοανατομικού εργαστηρίου.

4.3 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

Ύστερα από τη συγκέντρωση όλων των απαραίτητων δεδομένων, πραγματοποιήθηκε στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS v22. Αρχικά, υπολογίστηκαν οι συχνότητες και τα ποσοστά (απλά, έγκυρα και αθροιστικά) για όλες τις μεταβλητές και η μέση τιμή, η Τυπική Απόκλιση (Standard Deviation), η μέγιστη τιμή, η ελάχιστη τιμή και το εύρος για τις ποσοτικές μεταβλητές (περιγραφική στατιστική), και στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε έλεγχος στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των επιμέρους κατηγοριών των διάφορων κλινικών χαρακτηριστικών βάσει των τιμών του αντιγόνου CA 15-3. Όταν οι εξαρτημένες μεταβλητές ήταν ποιοτικές, πραγματοποιήθηκε έλεγχος Chi square, ενώ όταν οι εξαρτημένες μεταβλητές ήταν ποσοτικές μεταβλητές, ακολουθήθηκε άλλη μέθοδος συσχέτισης. Συγκεκριμένα, οι ποσοτικές εξαρτημένες μεταβλητές ελέγχθηκαν ως προς το εάν ακολουθούν την κανονική κατανομή, και βάσει του ελέγχου αυτού, βρέθηκε ότι δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, επομένως, μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών, πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης κατά Spearman (βλ. Πιν. 2).

Πίνακας 2. Έλεγχος κανονικότητας ποσοτικών εξαρτημένων μεταβλητών.

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Βαθμοί ελευθερ ίας (df)	Sig.	Statistic	Βαθμοί ελευθερ ίας (df)	Sig.
Grade:	,449	25	,000	,565	25	,000
HERCEPT TEST ΤΗΣ DAKO	,333	25	,000	,752	25	,000
a. Lilliefors Significance Correction						

4.4 Ηθική και Δεοντολογία

Για τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας λήφθηκαν οι εξής άδειες:

- (1) η άδεια του Επιστημονικού συμβουλίου,
- (2) η άδεια του Διοικητικού συμβουλίου και
- (3) οι γραπτές συγκαταθέσεις (υπογραφές) των ασθενών που έλαβαν μέρος στην έρευνα.

Κατά την ενημέρωσή τους για τους στόχους της παρούσας έρευνας και τα δικαιώματά τους, οι ασθενείς λάμβαναν και ένα ενημερωτικό σημείωμα, έτσι ώστε να ενημερώνονται και γραπτώς για το θέμα της παρούσας έρευνας, το σκοπό, τη μεθοδολογία καθώς και για τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Με τον τρόπο αυτό, επιχειρήθηκε η καλύτερη και πιο ουσιαστική ενημέρωση των ασθενών, προκειμένου η συγκατάθεση συμμετοχής στην έρευνα να είναι ενημερωμένη συγκατάθεση.

Κεφάλαιο 5 Αποτελέσματα

5.1 Περιγραφική Στατιστική ανάλυση

5.1.1 Δημογραφικά Χαρακτηριστικά

Το δείγμα της παρούσας έρευνας αποτελούνταν από 60 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, εκ των οποίων όλα τα άτομα ήταν γυναίκες (100%). Οι μεταβλητές που συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν στην παρούσα έρευνα ήταν ως επί το πλείστον κλινικές, και δεν υπήρξε καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των γυναικών. Στο πλαίσιο αυτό, δεν ήταν γνωστή η ηλικία των γυναικών που έλαβαν μέρος στην παρούσα έρευνα, αλλά καταγράφηκε μόνο η ηλικία κατά την οποία εμφανίστηκε ο καρκίνος του μαστού.

Βάσει των δεδομένων, η ηλικία εμφάνισης της νόσου του καρκίνου του μαστού κυμαινόταν μεταξύ των 23 ετών και των 85 ετών, με τις υψηλότερες συχνότητες να σημειώνονται στις ηλικίες 58, 59, 47 και 51 ετών, με ποσοστά 8,5%, 6,8%, 5,1% και 5,1%, αντίστοιχα (βλ. Πιν. 4, Γραφ. 1). Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου μεταξύ των γυναικών του δείγματος ήταν ίση με $57,42 \pm 13,73$ ετών (βλ. Πιν. 3).

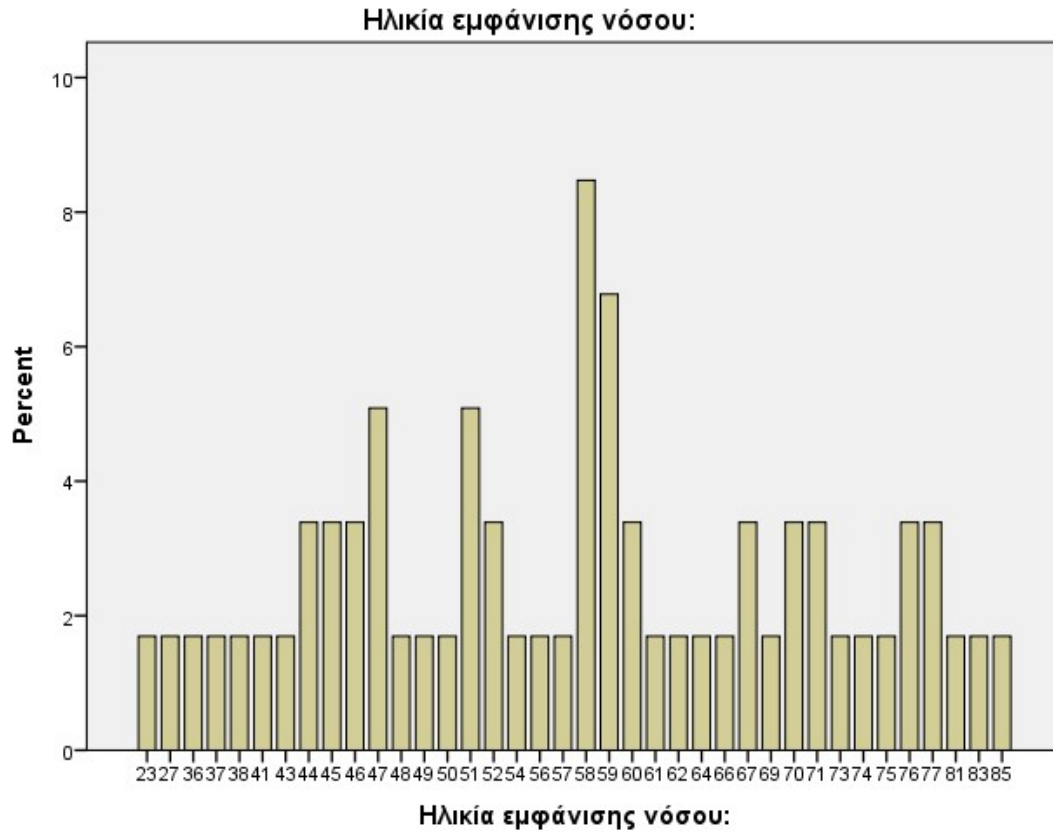
Πίνακας 3. Μέτρα περιγραφικής στατιστικής για την ποσοτική μεταβλητή «Ηλικία εμφάνισης νόσου».

Περιγραφική Στατιστική						
	N	Εύρος (Range)	Ελάχιστη τιμή (minimum)	Μέγιστη τιμή (Maximum)	Μέση Τιμή (Mean)	Τυπική Απόκλιση (Standard Deviation)
Ηλικία εμφάνισης νόσου:	59	62	23	85	57,42	13,734

Πίνακας 4. Συχνότητα και ποσοστά ηλικίας εμφάνισης νόσου.

Ηλικία εμφάνισης νόσου:					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	23	1	1,7	1,7	1,7
	27	1	1,7	1,7	3,4
	36	1	1,7	1,7	5,1
	37	1	1,7	1,7	6,8
	38	1	1,7	1,7	8,5
	41	1	1,7	1,7	10,2
	43	1	1,7	1,7	11,9
	44	2	3,3	3,4	15,3
	45	2	3,3	3,4	18,6
	46	2	3,3	3,4	22,0
	47	3	5,0	5,1	27,1
	48	1	1,7	1,7	28,8
	49	1	1,7	1,7	30,5
	50	1	1,7	1,7	32,2
	51	3	5,0	5,1	37,3
	52	2	3,3	3,4	40,7
	54	1	1,7	1,7	42,4
	56	1	1,7	1,7	44,1
	57	1	1,7	1,7	45,8
	58	5	8,3	8,5	54,2
59	4	6,7	6,8	61,0	
60	2	3,3	3,4	64,4	
61	1	1,7	1,7	66,1	
62	1	1,7	1,7	67,8	
64	1	1,7	1,7	69,5	
66	1	1,7	1,7	71,2	

	67	2	3,3	3,4	74,6
	69	1	1,7	1,7	76,3
	70	2	3,3	3,4	79,7
	71	2	3,3	3,4	83,1
	73	1	1,7	1,7	84,7
	74	1	1,7	1,7	86,4
	75	1	1,7	1,7	88,1
	76	2	3,3	3,4	91,5
	77	2	3,3	3,4	94,9
	81	1	1,7	1,7	96,6
	83	1	1,7	1,7	98,3
	85	1	1,7	1,7	100,0
	Σύνολο	59	98,3	100,0	
Άκυρες απαντήσεις	999	1	1,7		
Σύνολο		60	100,0		



Γράφημα 1. Ποσοστά ηλικίας εμφάνισης νόσου.

5.1.2 Επίπεδα δείκτη CA 15-3

Τα επίπεδα του δείκτη CA 15-3 στο σύνολο των γυναικών του δείγματος κυμαίνονταν από 3,7 U / ml έως και 3.444 U / ml, με την υψηλότερη συχνότητα να σημειώνεται στην τιμή 6,5 (3,3%) και στην τιμή 21,5 (3,3%), ενώ κατά μέσο όρο, η τιμή του δείκτη CA 15 – 3 στο δείγμα ήταν ίση με $207,1 \pm 628,49$ U / ml (βλ Πιν. 5 & 6, Γραφ. 2).

Πίνακας 5. Μέτρα περιγραφικής στατιστικής για την ποσοτική μεταβλητή των επιπέδων CA 15-3.

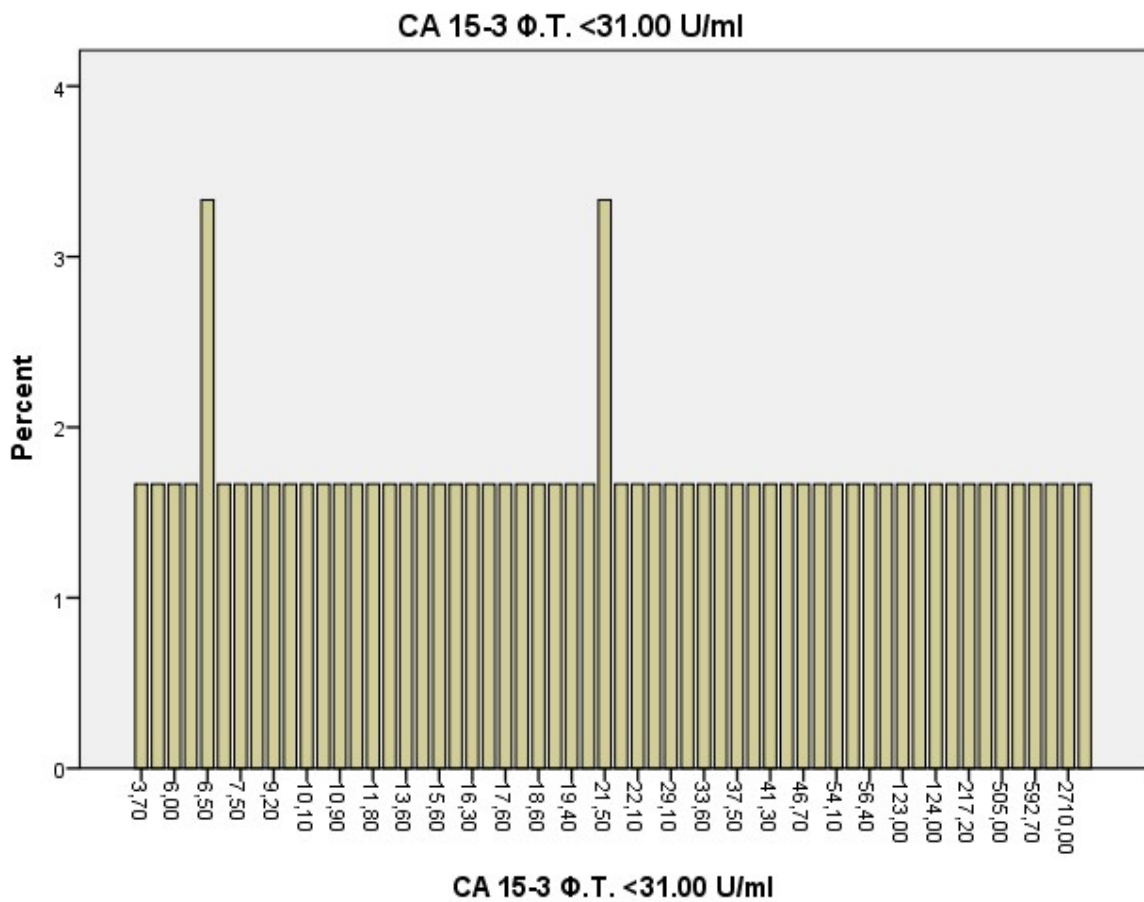
Περιγραφική Στατιστική						
	N	Εύρος (Range)	Ελάχιστη τιμή (minimum)	Μέγιστη τιμή (Maximum)	Μέση Τιμή (Mean)	Τυπική Απόκλιση (Standard Deviation)
CA 15-3	60	3440,30	3,70	3444,00	207,0950	628,48498

Πίνακας 6. Συχνότητα και ποσοστά για τα επίπεδα του δείκτη CA 15-3.

CA 15-3					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	3,70	1	1,7	1,7	1,7
	5,30	1	1,7	1,7	3,3
	6,00	1	1,7	1,7	5,0
	6,40	1	1,7	1,7	6,7
	6,50	2	3,3	3,3	10,0
	6,80	1	1,7	1,7	11,7
	7,50	1	1,7	1,7	13,3
	8,80	1	1,7	1,7	15,0
	9,20	1	1,7	1,7	16,7
	9,30	1	1,7	1,7	18,3
	10,10	1	1,7	1,7	20,0
	10,50	1	1,7	1,7	21,7
	10,90	1	1,7	1,7	23,3
	11,00	1	1,7	1,7	25,0
11,80	1	1,7	1,7	26,7	
12,70	1	1,7	1,7	28,3	
13,60	1	1,7	1,7	30,0	

15,20	1	1,7	1,7	31,7
15,60	1	1,7	1,7	33,3
16,20	1	1,7	1,7	35,0
16,30	1	1,7	1,7	36,7
17,40	1	1,7	1,7	38,3
17,60	1	1,7	1,7	40,0
18,20	1	1,7	1,7	41,7
18,60	1	1,7	1,7	43,3
18,90	1	1,7	1,7	45,0
19,40	1	1,7	1,7	46,7
20,20	1	1,7	1,7	48,3
21,50	2	3,3	3,3	51,7
22,00	1	1,7	1,7	53,3
22,10	1	1,7	1,7	55,0
27,00	1	1,7	1,7	56,7
29,10	1	1,7	1,7	58,3
29,50	1	1,7	1,7	60,0
33,60	1	1,7	1,7	61,7
34,40	1	1,7	1,7	63,3
37,50	1	1,7	1,7	65,0
41,00	1	1,7	1,7	66,7
41,30	1	1,7	1,7	68,3
46,20	1	1,7	1,7	70,0
46,70	1	1,7	1,7	71,7
46,80	1	1,7	1,7	73,3
54,10	1	1,7	1,7	75,0
55,10	1	1,7	1,7	76,7
56,40	1	1,7	1,7	78,3
80,00	1	1,7	1,7	80,0
123,00	1	1,7	1,7	81,7
123,70	1	1,7	1,7	83,3

	124,00	1	1,7	1,7	85,0
	193,20	1	1,7	1,7	86,7
	217,20	1	1,7	1,7	88,3
	458,20	1	1,7	1,7	90,0
	505,00	1	1,7	1,7	91,7
	508,70	1	1,7	1,7	93,3
	592,70	1	1,7	1,7	95,0
	2330,00	1	1,7	1,7	96,7
	2710,00	1	1,7	1,7	98,3
	3444,00	1	1,7	1,7	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

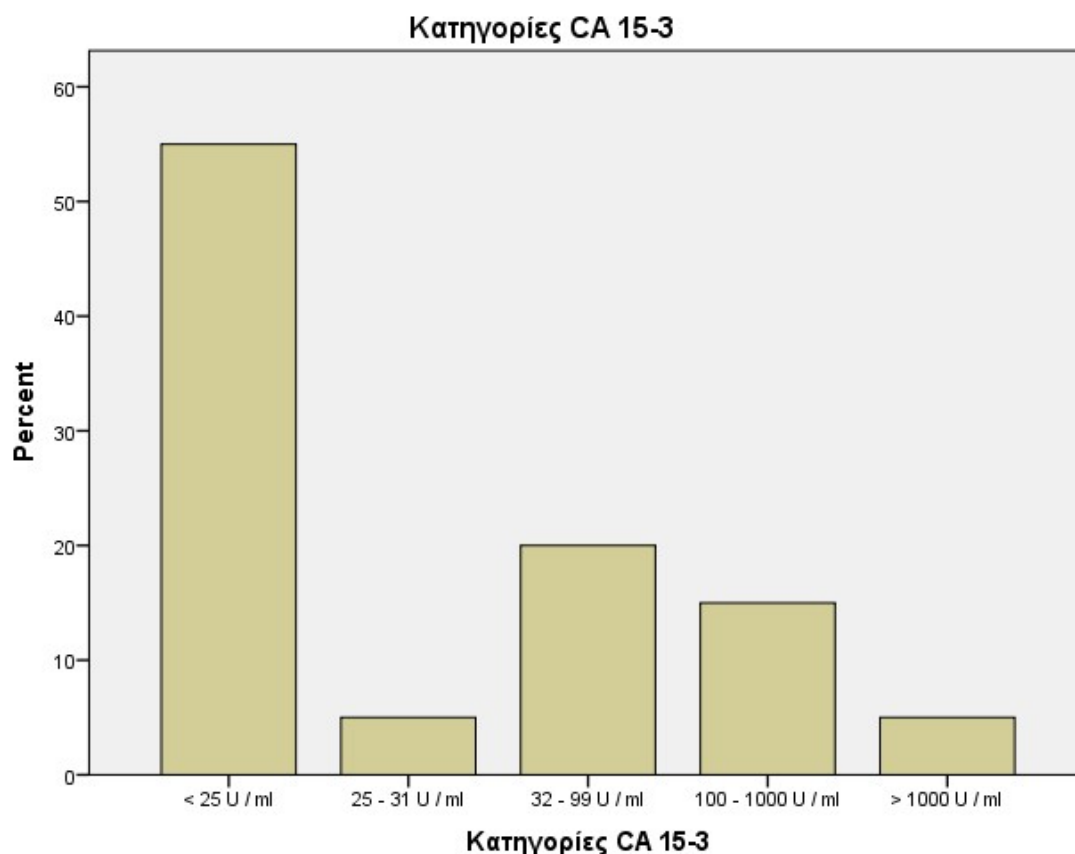


Γράφημα 2. Ποσοστά των επιπέδων CA 15-3.

Ομαδοποιώντας τις επιμέρους τιμές του CA 15 - 3 σε κατηγορίες, παρατηρήθηκε ότι περίπου οι μισές γυναίκες του δείγματος είχαν φυσιολογικά επίπεδα CA 15 - 3 (< 25 U / ml), το 5% των γυναικών του δείγματος είχαν οριακά φυσιολογικές τιμές CA 15 - 3 (32 - 99 U / ml), ενώ το 20% είχαν μη φυσιολογικά επίπεδα CA 15 - 3 που κυμαίνονται μεταξύ των τιμών 100 - 1000 U / ml, το 15% σημείωσαν αυξημένες τιμές CA 15 - 3, από 100 έως και 1000 (100 - 1000 U / ml), ενώ τέλος, το 5% είχε πολύ αυξημένα επίπεδα CA 15 - 3 (> 1000 U / ml) (βλ. Πιν. 7, Γραφ. 3).

Πίνακας 7. Συχνότητα και ποσοστά για τις κατηγορίες CA 15-3.

Κατηγορίες CA 15-3					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	< 25 U / ml	33	55,0	55,0	55,0
	25 - 31 U / ml	3	5,0	5,0	60,0
	32 - 99 U / ml	12	20,0	20,0	80,0
	100 - 1000 U / ml	9	15,0	15,0	95,0
	> 1000 U / ml	3	5,0	5,0	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	



Γράφημα 3. Ποσοστά των κατηγοριών CA 15-3.

5.1.3 Κλινικά Στοιχεία

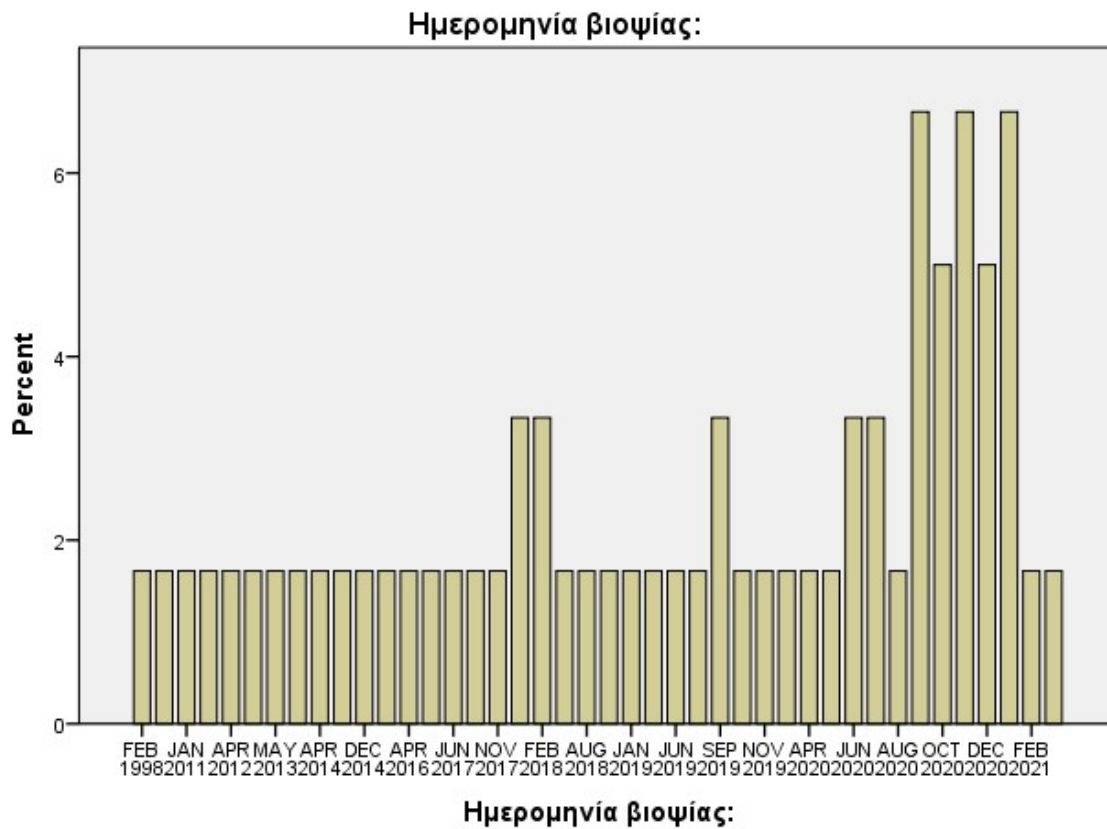
Η βιοψία πραγματοποιήθηκε από το έτος 1998 έως και έτος 2021. Μόνο 2 βιοψίες διεξήχθησαν πριν το έτος 2010, ενώ το μεγαλύτερο μέρος των βιοψιών (75%) πραγματοποιήθηκε από το έτος 2017 έως και τον Μάρτιο του 2021 (βλ. Πιν. 8, Γραφ. 4).

Πίνακας 8. Συχνότητα και ποσοστά για την ημερομηνία βιοψίας.

Ημερομηνία βιοψίας:					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαν	FEB 1998	1	1,7	1,7	1,7
	JAN 2002	1	1,7	1,7	3,3
	JAN 2011	1	1,7	1,7	5,0

τήσσει ς	JUN 2011	1	1,7	1,7	6,7
	APR 2012	1	1,7	1,7	8,3
	NOV 2012	1	1,7	1,7	10,0
	MAY 2013	1	1,7	1,7	11,7
	SEP 2013	1	1,7	1,7	13,3
	APR 2014	1	1,7	1,7	15,0
	NOV 2014	1	1,7	1,7	16,7
	DEC 2014	1	1,7	1,7	18,3
	JUL 2015	1	1,7	1,7	20,0
	APR 2016	1	1,7	1,7	21,7
	NOV 2016	1	1,7	1,7	23,3
	JUN 2017	1	1,7	1,7	25,0
	SEP 2017	1	1,7	1,7	26,7
	NOV 2017	1	1,7	1,7	28,3
	JAN 2018	2	3,3	3,3	31,7
	FEB 2018	2	3,3	3,3	35,0
	JUN 2018	1	1,7	1,7	36,7
	AUG 2018	1	1,7	1,7	38,3
	NOV 2018	1	1,7	1,7	40,0
	JAN 2019	1	1,7	1,7	41,7
	MAY 2019	1	1,7	1,7	43,3
	JUN 2019	1	1,7	1,7	45,0
	JUL 2019	1	1,7	1,7	46,7
	SEP 2019	2	3,3	3,3	50,0
	OCT 2019	1	1,7	1,7	51,7
	NOV 2019	1	1,7	1,7	53,3
	JAN 2020	1	1,7	1,7	55,0
	APR 2020	1	1,7	1,7	56,7
	MAY 2020	1	1,7	1,7	58,3
	JUN 2020	2	3,3	3,3	61,7
JUL 2020	2	3,3	3,3	65,0	

	AUG 2020	1	1,7	1,7	66,7
	SEP 2020	4	6,7	6,7	73,3
	OCT 2020	3	5,0	5,0	78,3
	NOV 2020	4	6,7	6,7	85,0
	DEC 2020	3	5,0	5,0	90,0
	JAN 2021	4	6,7	6,7	96,7
	FEB 2021	1	1,7	1,7	98,3
	MAR 2021	1	1,7	1,7	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

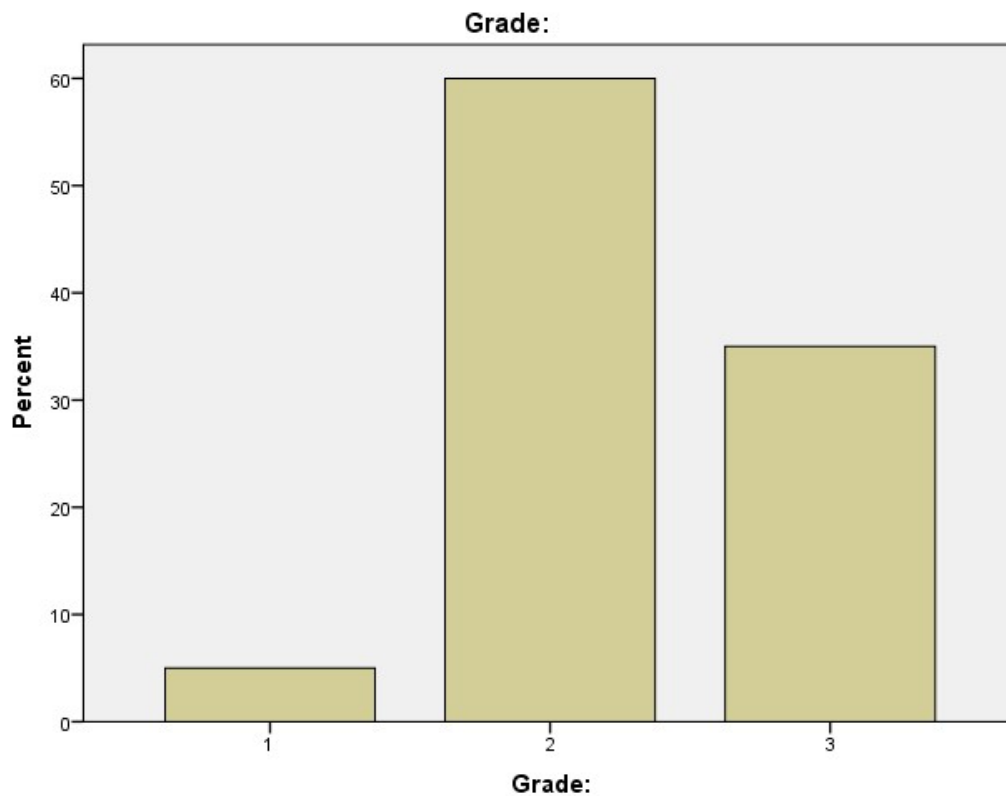


Γράφημα 4. Ποσοστά για την ημερομηνία βιοψίας.

Όσον αφορά στο βαθμό (grade) του καρκίνου του μαστού, η πλειοψηφία των γυναικών που συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα (60%) παρουσίασαν καρκίνο grade 2, το 35% των γυναικών παρουσίασαν καρκίνο grade 3, ενώ μόνο το 5% των γυναικών του δείγματος είχαν καρκίνο grade 1 (βλ. Πιν. 9, Γραφ. 5).

Πίνακας 9. Συχνότητα και ποσοστά για τον grade του καρκίνου του μαστού.

		Grade:			
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	1	3	5,0	5,0	5,0
	2	36	60,0	60,0	65,0
	3	21	35,0	35,0	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

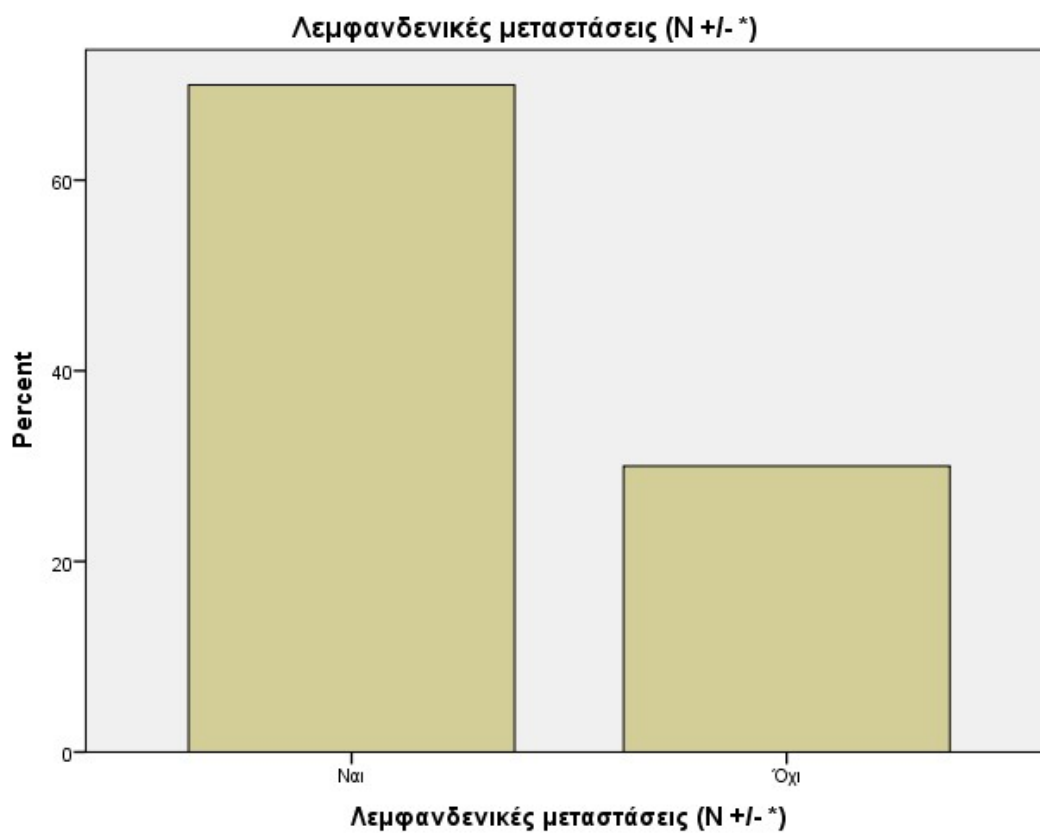


Γράφημα 5. Ποσοστά για τον grade του καρκίνου του μαστού.

Λεμφαδενικές μεταστάσεις εντοπίστηκαν στο 70% του συνόλου των γυναικών που συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα, ενώ στο εναπομένον 30% των γυναικών, δε βρέθηκαν λεμφαδενικές μεταστάσεις (βλ. Πιν. 10, Γραφ. 6).

Πίνακας 10. Συχνότητα και ποσοστά για λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Λεμφαδενικές μεταστάσεις					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Ναι	42	70,0	70,0	70,0
	Όχι	18	30,0	30,0	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

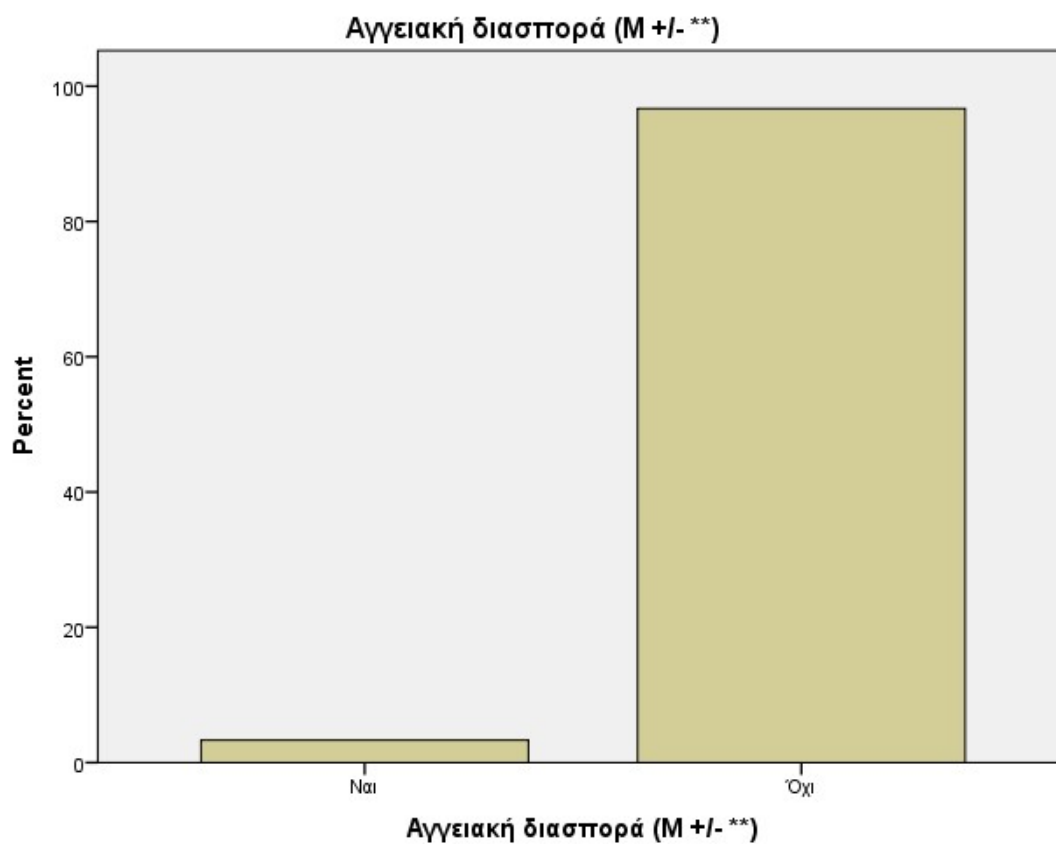


Γράφημα 6. Ποσοστά για τις λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Αναφορικά με την αγγειακή διασπορά, η τελευταία εντοπίστηκε μόνο σε 2 άτομα (3,3%), ενώ στη συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών του δείγματος (96,7%), δεν υπήρξε αγγειακή διασπορά (βλ. Πιν. 11, Γραφ. 7).

Πίνακας 11. Συχνότητα και ποσοστά για την αγγειακή διασπορά.

Αγγειακή διασπορά					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Ναι	2	3,3	3,3	3,3
	Όχι	58	96,7	96,7	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

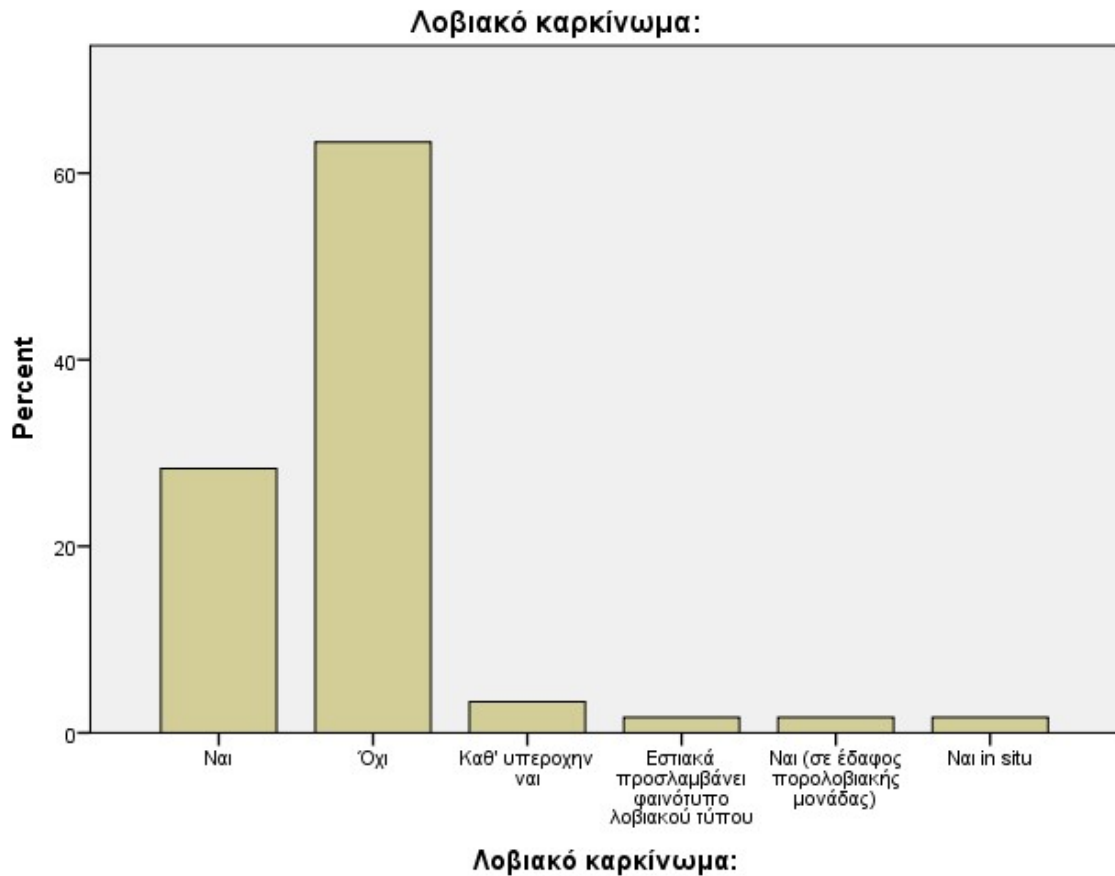


Γράφημα 7. Ποσοστά για την αγγειακή διασπορά.

Λοβιακό καρκίνωμα παρουσίασαν το 36,7% των γυναικών του δείγματος, εκ των οποίων το 3,3% των δειγμάτων ήταν καθ' υπεροχήν θετικό για λοβιακό καρκίνωμα, το 1,7% των περιπτώσεων εστιακά προσλαμβάνει φαινότυπο λοβιακού τύπου και στο 1,7%, υπήρξε λοβιακό καρκίνωμα σε έδαφος πορογενούς και λοβιακής υπερπλασίας, στο 1,7% διαγνώστηκε λοβιακό καρκίνωμα in situ. Αντίθετα, στο 63,3% των συμμετεχόντων, δεν υπήρξε λοβιακό καρκίνωμα (βλ. Πιν. 12, Γραφ. 8).

Πίνακας 12. Συχνότητα και ποσοστά για το λοβιακό καρκίνωμα.

Λοβιακό καρκίνωμα:					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Ναι	17	28,3	28,3	28,3
	Όχι	38	63,3	63,3	91,7
	Καθ' υπεροχήν ναι	2	3,3	3,3	95,0
	Εστιακά προσλαμβάνει φαινότυπο λοβιακού τύπου	1	1,7	1,7	96,7
	Ναι (σε έδαφος πορολοβιακής μονάδας)	1	1,7	1,7	98,3
	Ναι in situ	1	1,7	1,7	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

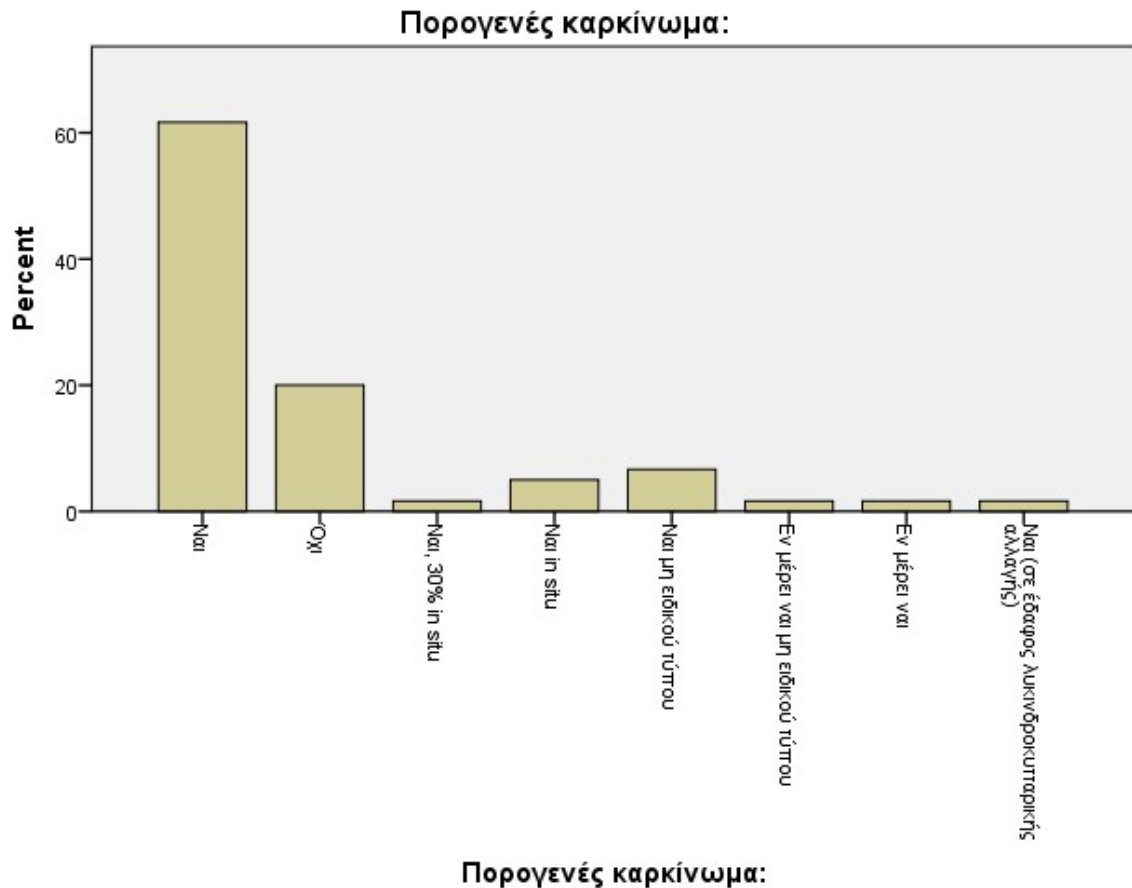


Γράφημα 8. Ποσοστά για το λοβιακό καρκίνωμα.

Πορογενές καρκίνωμα εντοπίστηκε στο 80% των γυναικών του δείγματος, εκ των οποίων, και συγκεκριμένα, το 61,7% των ασθενών είχαν πορογενές καρκίνωμα, το 6,7% των γυναικών είχαν πορογενές καρκίνωμα μη ειδικού τύπου και το 5% των γυναικών είχαν καρκίνωμα in situ. Σε μικρότερη συχνότητα, εντοπίστηκε ένα πορογενές καρκίνωμα κατά 30% in situ (1,7%), ένα εν μέρει πορογενές καρκίνωμα (1,7%), ένα εν μέρει πορογενές καρκίνωμα μη ειδικού τύπου (1,7%) και ένα πορογενές καρκίνωμα σε έδαφος λυκινδροκυτταρικής αλλαγής (1,7%). Αντίθετα, στο 20% του δείγματος, δεν εντοπίστηκε πορογενές καρκίνωμα (βλ. Πιν. 13, Γραφ. 9).

Πίνακας 13. Συχνότητα και ποσοστά για το πορογενές καρκίνωμα.

Πορογενές καρκίνωμα:					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Ναι	37	61,7	61,7	61,7
	Όχι	12	20,0	20,0	81,7
	Ναι, 30% in situ	1	1,7	1,7	83,3
	Ναι in situ	3	5,0	5,0	88,3
	Ναι μη ειδικού τύπου	4	6,7	6,7	95,0
	Εν μέρει ναι μη ειδικού τύπου	1	1,7	1,7	96,7
	Εν μέρει ναι	1	1,7	1,7	98,3
	Ναι (σε έδαφος λυκινδροκυτταρικής αλλαγής)	1	1,7	1,7	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

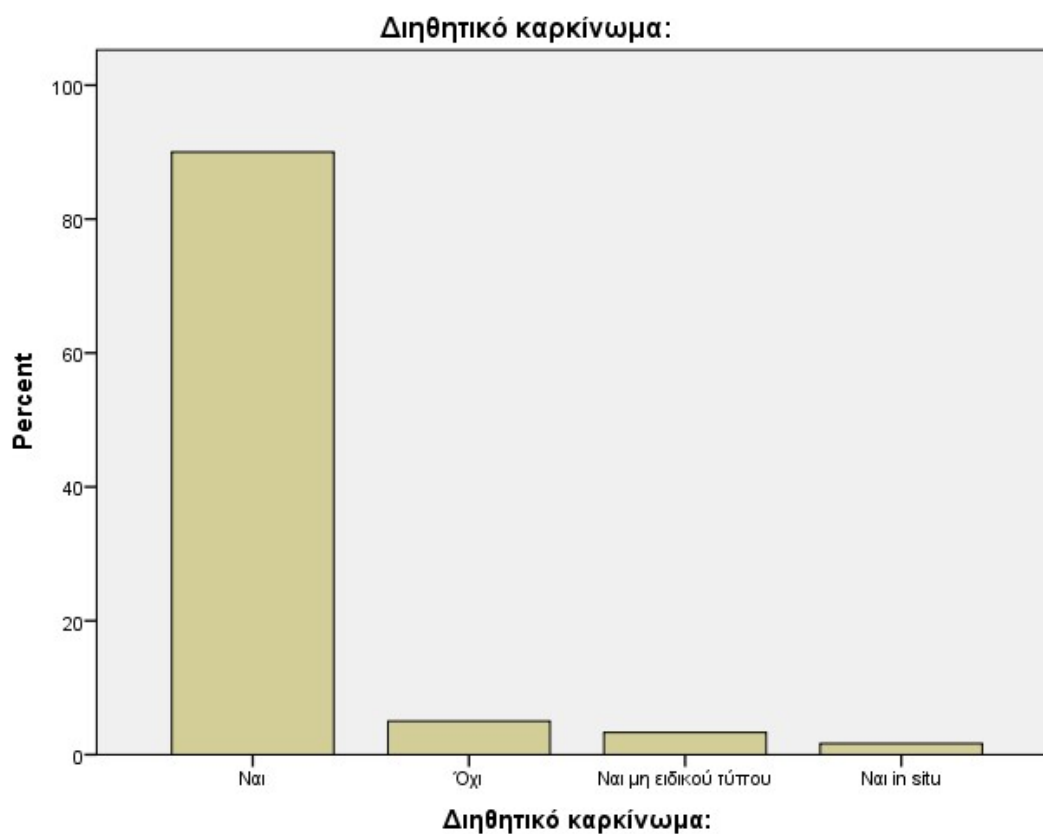


Γράφημα 9. Ποσοστά για το πορογενές καρκίνωμα.

Διηθητικό καρκίνωμα παρουσίασε η συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών που έλαβαν μέρος στην παρούσα έρευνα (95%), εκ των οποίων, στις 2 περιπτώσεις (3,3%), παρατηρήθηκε διηθητικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου και στο 1,7%, δηλαδή σε μία περίπτωση, παρατηρήθηκε διηθητικό καρκίνωμα in situ. Αντίθετα, στο 5% των γυναικών, δεν εντοπίστηκε διηθητικό καρκίνωμα (βλ. Πιν. 14, Γραφ. 10).

Πίνακας 14. Συχνότητα και ποσοστά για το διηθητικό καρκίνωμα.

Διηθητικό καρκίνωμα:					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Ναι	54	90,0	90,0	90,0
	Όχι	3	5,0	5,0	95,0
	Ναι μη ειδικού τύπου	2	3,3	3,3	98,3
	Ναι in situ	1	1,7	1,7	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

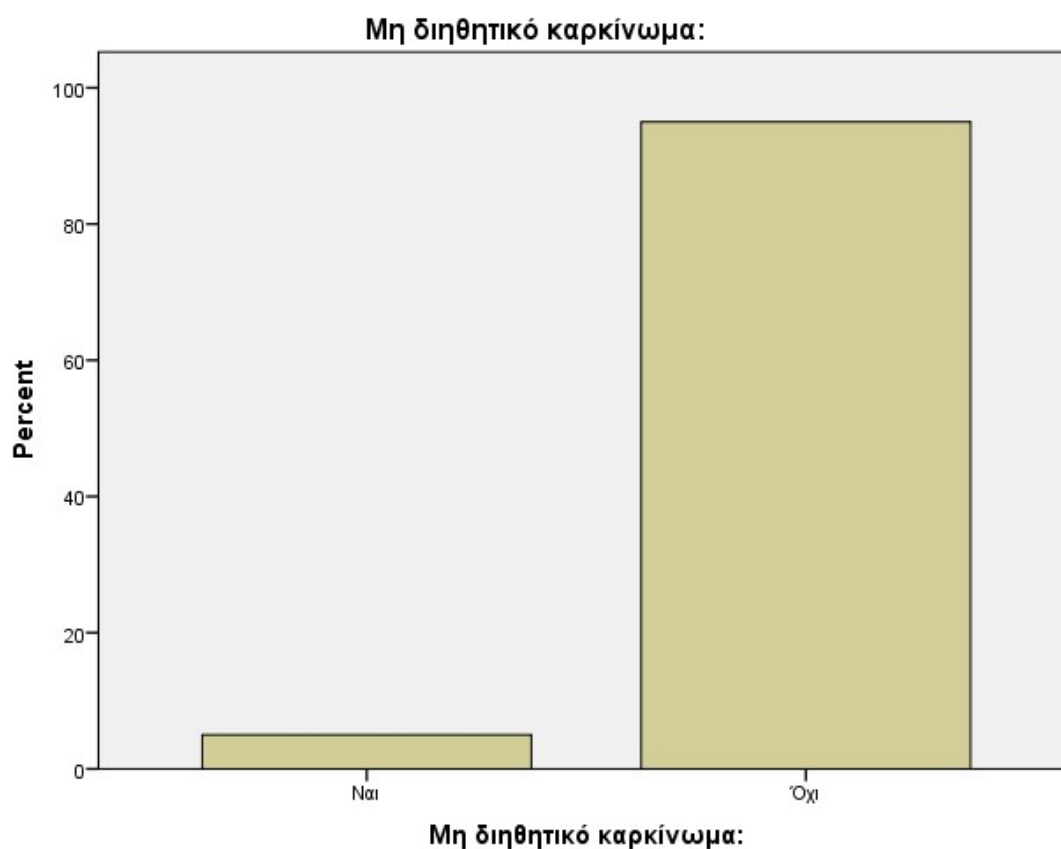


Γράφημα 10. Ποσοστά για το διηθητικό καρκίνωμα.

Αντίστοιχα, στο 5% του δείγματος εντοπίστηκε μη διηθητικό καρκίνωμα, ενώ στο 95% δε βρέθηκε μη διηθητικό καρκίνωμα (βλ. Πιν. 15, Γραφ. 11).

Πίνακας 15. Συχνότητα και ποσοστά για το μη διηθητικό καρκίνωμα.

Μη διηθητικό καρκίνωμα:					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Ναι	3	5,0	5,0	5,0
	Όχι	57	95,0	95,0	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

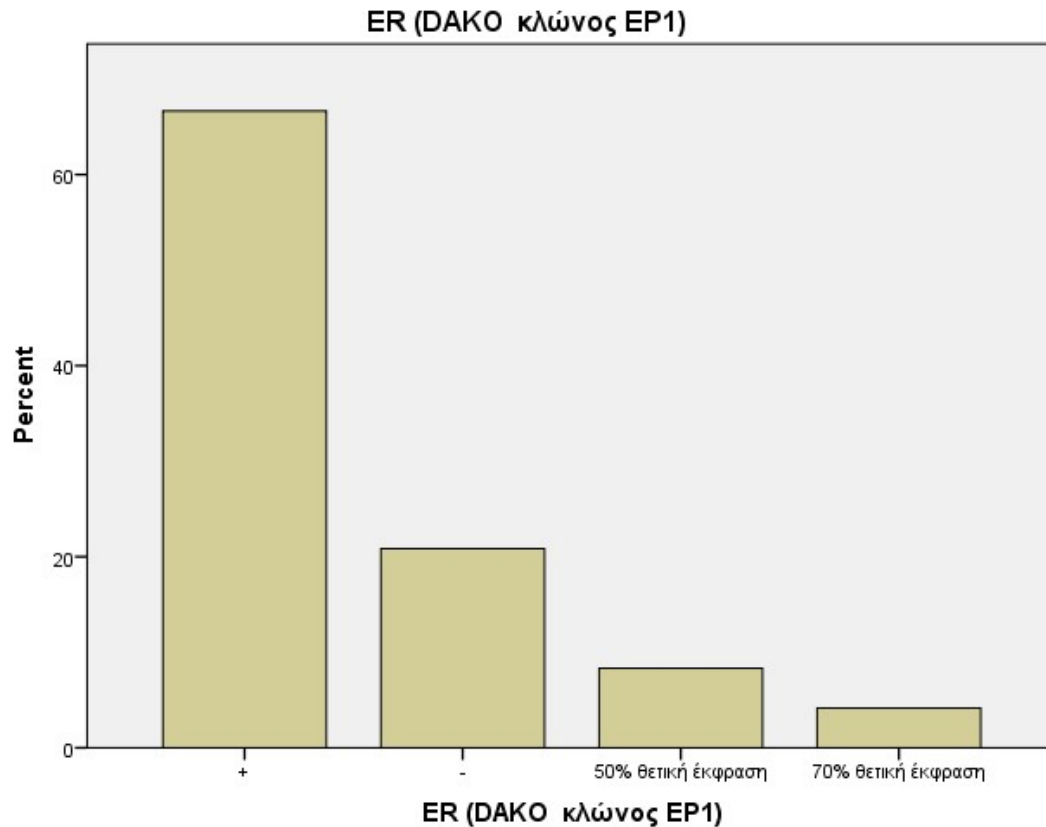


Γράφημα 11. Ποσοστά για το μη διηθητικό καρκίνωμα.

Η έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER) εξετάστηκε με τη χρήση του κλώνου EP1 DAKO και βάσει των αποτελεσμάτων, το 66,7% των γυναικών του δείγματος ήταν ER θετικές, το 20,8% ήταν αρνητικές για το ER, ενώ το 8,3% των γυναικών εμφάνισαν 50% θετική έκφραση και το 4,2% 70% θετική έκφραση (βλ. Πιν. 16, Γραφ. 12).

Πίνακας 16. Συχνότητα και ποσοστά για την έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER).

ER (DAKO κλώνος EP1)					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	+	16	26,7	66,7	66,7
	-	5	8,3	20,8	87,5
	50% θετική έκφραση	2	3,3	8,3	95,8
	70% θετική έκφραση	1	1,7	4,2	100,0
	Σύνολο	24	40,0	100,0	
Άκυρες απαντήσεις	999	36	60,0		
Σύνολο		60	100,0		

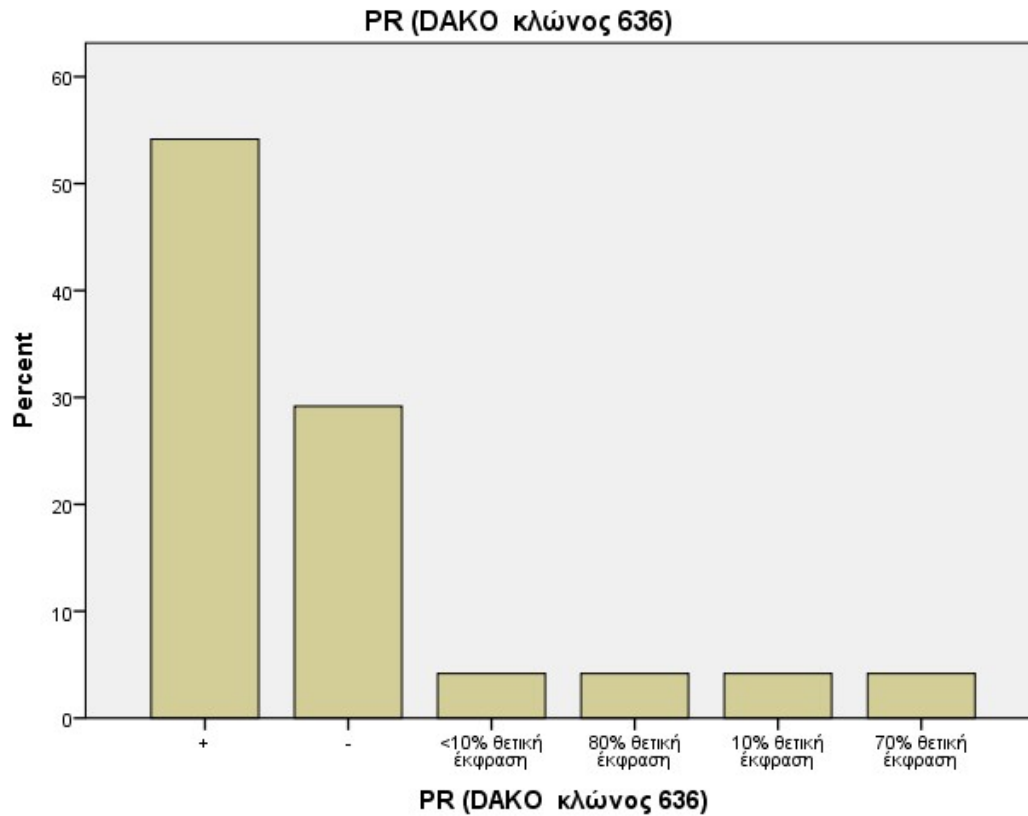


Γράφημα 12. Ποσοστά για την έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER).

Η έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης (PR) εξετάστηκε με τη χρήση κλώνου 636 DAKO, και βάσει των αποτελεσμάτων, στις μισές περιπτώσεις περίπου γυναικών του δείγματος (54,2%), ο καρκίνος του μαστού ήταν θετικός για τους υποδοχείς προγεστερόνης, το 29,2% των γυναικών του δείγματος είχαν αρνητικό για τους PR καρκίνο του μαστού, ενώ υπήρξαν ορισμένες περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε μικρότερη από 10% θετική έκφραση (4,2%), 10% θετική έκφραση (4,2%), 70% θετική έκφραση (4,2%) και 80% θετική έκφραση (4,2%) (βλ. Πιν. 17, Γραφ. 13).

Πίνακας 17. Συχνότητα και ποσοστά για έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης (PR).

PR (DAKO κλώνος 636)					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	+	13	21,7	54,2	54,2
	-	7	11,7	29,2	83,3
	<10% θετική έκφραση	1	1,7	4,2	87,5
	80% θετική έκφραση	1	1,7	4,2	91,7
	10% θετική έκφραση	1	1,7	4,2	95,8
	70% θετική έκφραση	1	1,7	4,2	100,0
	Σύνολο	24	40,0	100,0	
Άκυρες απαντήσεις	999	36	60,0		
Σύνολο		60	100,0		

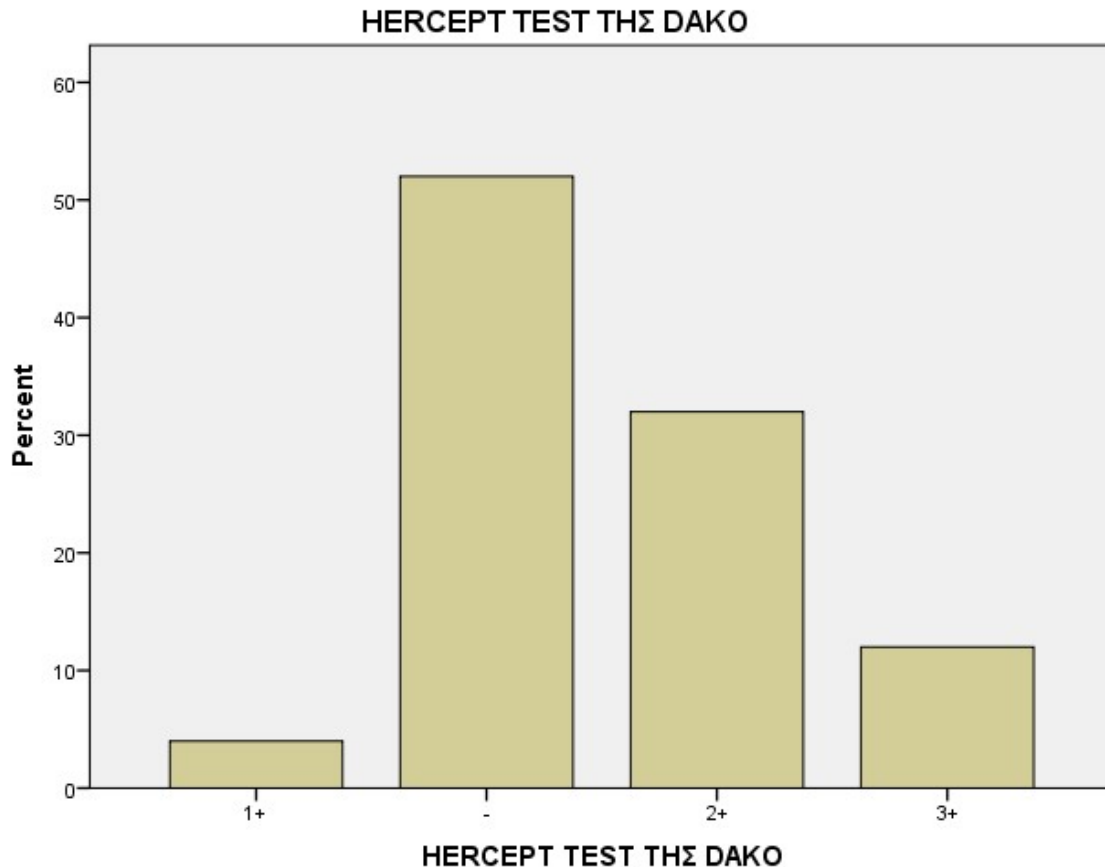


Γράφημα 13. Ποσοστά για την έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης (PR).

Από τη δοκιμασία Hercep Test της DAKO στην οποία υποβλήθηκαν όλες οι γυναίκες του δείγματος για την εξέταση του ενδεχόμενου υποβολής τους σε θεραπεία με Herceptin (trastuzumab), το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό (0 ή 1+) για την πλειοψηφία του δείγματος, με ποσοστό 56%, και συγκεκριμένα στο 52% των γυναικών, το αποτέλεσμα ήταν ίσο με 0 και στο 4% ήταν ίσο με 1+. Στο 1/3 περίπου του δείγματος (32%), το αποτέλεσμα ήταν ασθενώς θετικό (ένταση χρώσης 2+), ενώ στο 12% των γυναικών της παρούσας έρευνας, το αποτέλεσμα ήταν έντονα θετικό (ένταση χρώσης 3+) (βλ. Πιν. 18, Γραφ. 14).

Πίνακας 18. Συχνότητα και ποσοστά για τη δοκιμασία Hercep Test της DAKO.

HERCEPT TEST ΤΗΣ DAKO					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	1+	1	1,7	4,0	4,0
	0	13	21,7	52,0	56,0
	2+	8	13,3	32,0	88,0
	3+	3	5,0	12,0	100,0
	Σύνολο	25	41,7	100,0	
Άκυρες απαντήσεις	999	35	58,3		
Σύνολο		60	100,0		

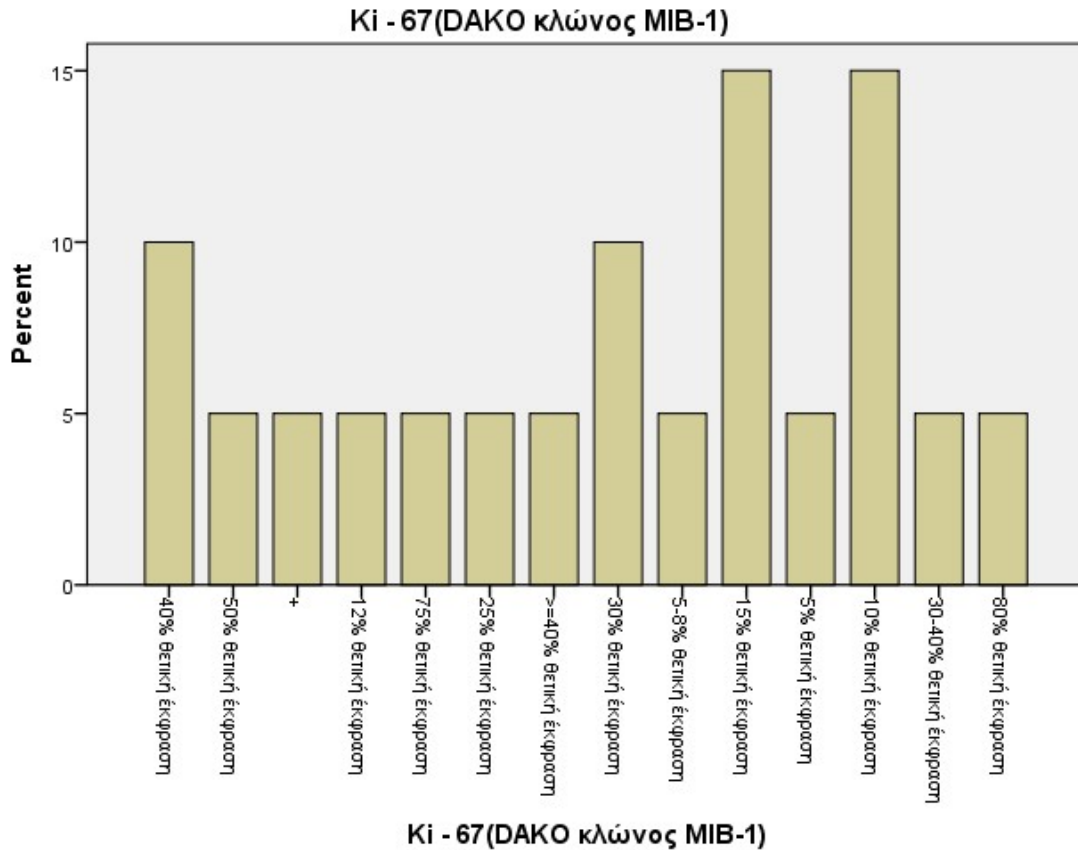


Γράφημα 14. Ποσοστά για τη δοκιμασία Hercep Test της DAKO.

Από την εξέταση του αντιγόνου Ki-67, το οποίο αποτελεί μία πυρηνική πρωτεΐνη που παρουσιάζει αντιδραστικότητα με το μονοκλωνικό αντίσωμα από τον κλώνο Ki – 67, με τη χρήση του κλώνου MIB – 1 της DAKO, προέκυψε ότι στο 1/3 περίπου του δείγματος, παρατηρήθηκε θετική έκφραση 10% (15%) και 15% (15%), ακολουθεί η 30% θετική έκφραση (10%) και η 40% θετική έκφραση, ενώ σε ένα δείγμα, σημειώθηκε θετική έκφραση, χωρίς ποσοστό (5%). Επιπλέον, σε ένα δείγμα (5%), η θετική έκφραση ήταν ίση με 50%, η 12% θετική έκφραση σημείωσε ποσοστό ίσο με 5%, και ποσοστό 5% σημείωσαν επίσης η 12% θετική έκφραση, η 75% θετική έκφραση, η 25% θετική έκφραση, η μεγαλύτερη ή ίση θετική έκφραση με 40%, η 5 έως 8 % θετική έκφραση, η 5% θετική έκφραση, η 30 έως 40% θετική έκφραση, και η 80% θετική έκφραση (βλ. Πιν. 19, Γραφ. 15).

Πίνακας 19. Συχνότητα και ποσοστά για την εξέταση του αντιγόνου Ki-67.

Ki - 67(DAKO κλώνος MIB-1)					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	40% θετική έκφραση	2	3,3	10,0	10,0
	50% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	15,0
	+	1	1,7	5,0	20,0
	12% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	25,0
	75% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	30,0
	25% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	35,0
	>=40% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	40,0
	30% θετική έκφραση	2	3,3	10,0	50,0
	5-8% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	55,0
	15% θετική έκφραση	3	5,0	15,0	70,0
	5% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	75,0
	10% θετική έκφραση	3	5,0	15,0	90,0
	30-40% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	95,0
	80% θετική έκφραση	1	1,7	5,0	100,0
	Σύνολο	20	33,3	100,0	
Άκυρες απαντήσεις	999	40	66,7		
Σύνολο		60	100,0		

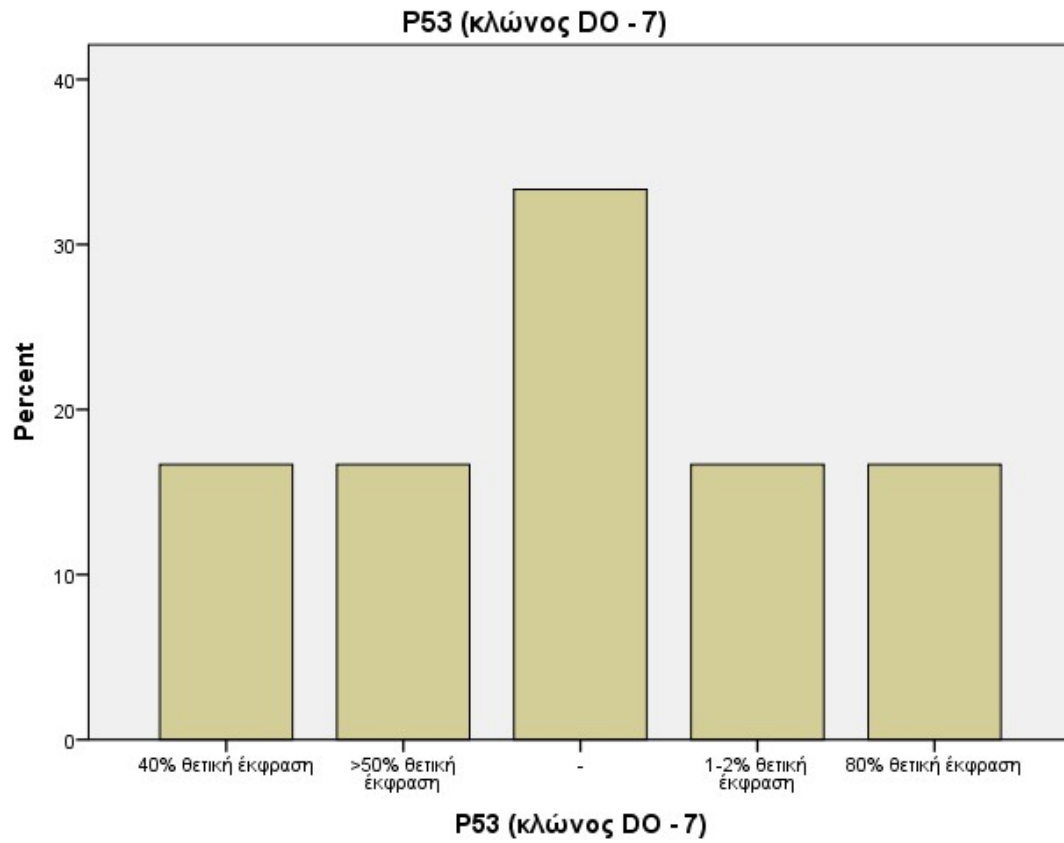


Γράφημα 15. Ποσοστά για την εξέταση του αντιγόνου Ki-67.

Από τη δοκιμασία εντοπισμού της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 με τη χρήση του κλώνου MIB – 1 της DAKO, το 1/3 των 6 διαθέσιμων δειγμάτων (33,3%) βρέθηκαν να είναι αρνητικά, στο 1 δείγμα, εντοπίστηκε 40% θετική έκφραση (16,7%), σε ένα δείγμα, βρέθηκε μεγαλύτερη από 50% θετική έκφραση (16,7%), σε ένα δείγμα, βρέθηκε 1-2% θετική έκφραση (16,7%) και σε ένα δείγμα, εντοπίστηκε 80% θετική έκφραση (βλ. Πιν. 20, Γραφ. 16).

Πίνακας 20. Συχνότητα και ποσοστά για τη δοκιμασία εντοπισμού της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 με τη χρήση του κλώνου MIB – 1 της DAKO.

P53 (κλώνος DO - 7)					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	40% θετική έκφραση	1	1,7	16,7	16,7
	>50% θετική έκφραση	1	1,7	16,7	33,3
	-	2	3,3	33,3	66,7
	1-2% θετική έκφραση	1	1,7	16,7	83,3
	80% θετική έκφραση	1	1,7	16,7	100,0
	Σύνολο	6	10,0	100,0	
Άκυρες απαντήσεις	999	54	90,0		
Σύνολο		60	100,0		



Γράφημα 16. Ποσοστά για τη δοκιμασία εντοπισμού της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 με τη χρήση του κλώνου MIB – 1 της DAKO.

5.1.4 Θεραπεία

Αναφορικά με τη θεραπεία που έλαβαν οι γυναίκες που έλαβαν μέρος στην παρούσα έρευνα, οι μισές περίπου γυναίκες (53,3%) λάμβαναν ανοσοθεραπεία, ενώ οι υπόλοιπες γυναίκες, με ποσοστό 46,7%, ακολούθησαν χημειοθεραπεία (βλ. Πιν. 21).

Πίνακας 21. Συχνότητα και ποσοστά για τη θεραπεία.

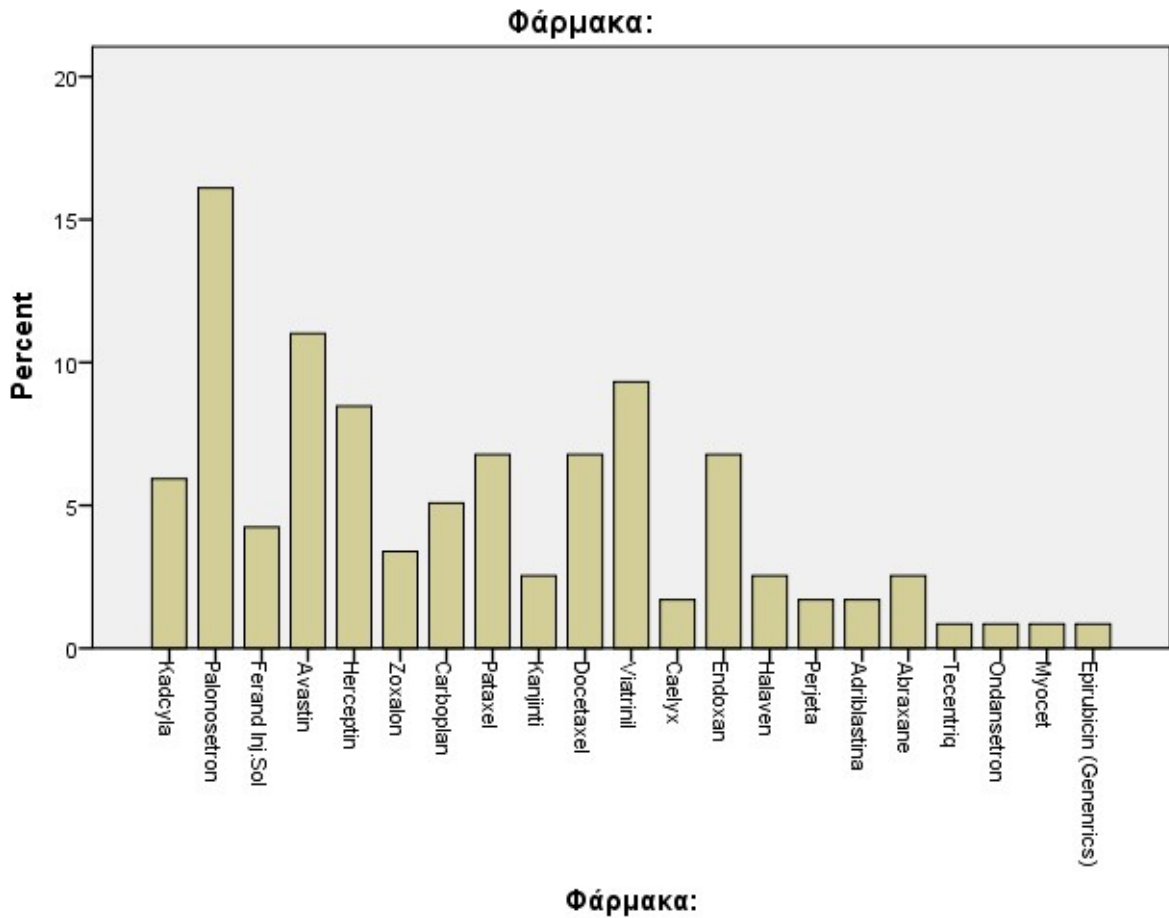
Θεραπεία:					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Ανοσοθεραπεία	32	53,3	53,3	53,3
	Χημειοθεραπεία	28	46,7	46,7	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	

Στο σύνολο των γυναικών του δείγματος, χορηγούνταν συνολικά 118 φάρμακα, εκ των οποίων τα πιο συχνά χορηγούμενα φάρμακα ήταν το Palonosetron (16,1%) και το Avastin (11%), ενώ ακολουθούσαν τα φάρμακα Viatrinil (9,3%), Herceptin (8,5%), Pataxel (6,8%) και Endoxan (6,8%) (βλ. Πιν. 22, Γραφ. 17).

Πίνακας 22. Συχνότητα και ποσοστά για τα φάρμακα.

Φάρμακα					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Kadcyla	7	5,9	5,9	5,9
	Palonosetron	19	16,1	16,1	22,0
	Ferand Inj.Sol	5	4,2	4,2	26,3
	Avastin	13	11,0	11,0	37,3
	Herceptin	10	8,5	8,5	45,8
	Zoxalon	4	3,4	3,4	49,2

	Carboplan	6	5,1	5,1	54,2
	Pataxel	8	6,8	6,8	61,0
	Kanjinti	3	2,5	2,5	63,6
	Docetaxel	8	6,8	6,8	70,3
	Viatrinil	11	9,3	9,3	79,7
	Caelyx	2	1,7	1,7	81,4
	Endoxan	8	6,8	6,8	88,1
	Halaven	3	2,5	2,5	90,7
	Perjeta	2	1,7	1,7	92,4
	Adriblastina	2	1,7	1,7	94,1
	Abraxane	3	2,5	2,5	96,6
	Tecentriq	1	,8	,8	97,5
	Ondansetron	1	,8	,8	98,3
	Myocet	1	,8	,8	99,2
	Epirubicin (Generics)	1	,8	,8	100,0
	Σύνολο	118	100,0	100,0	

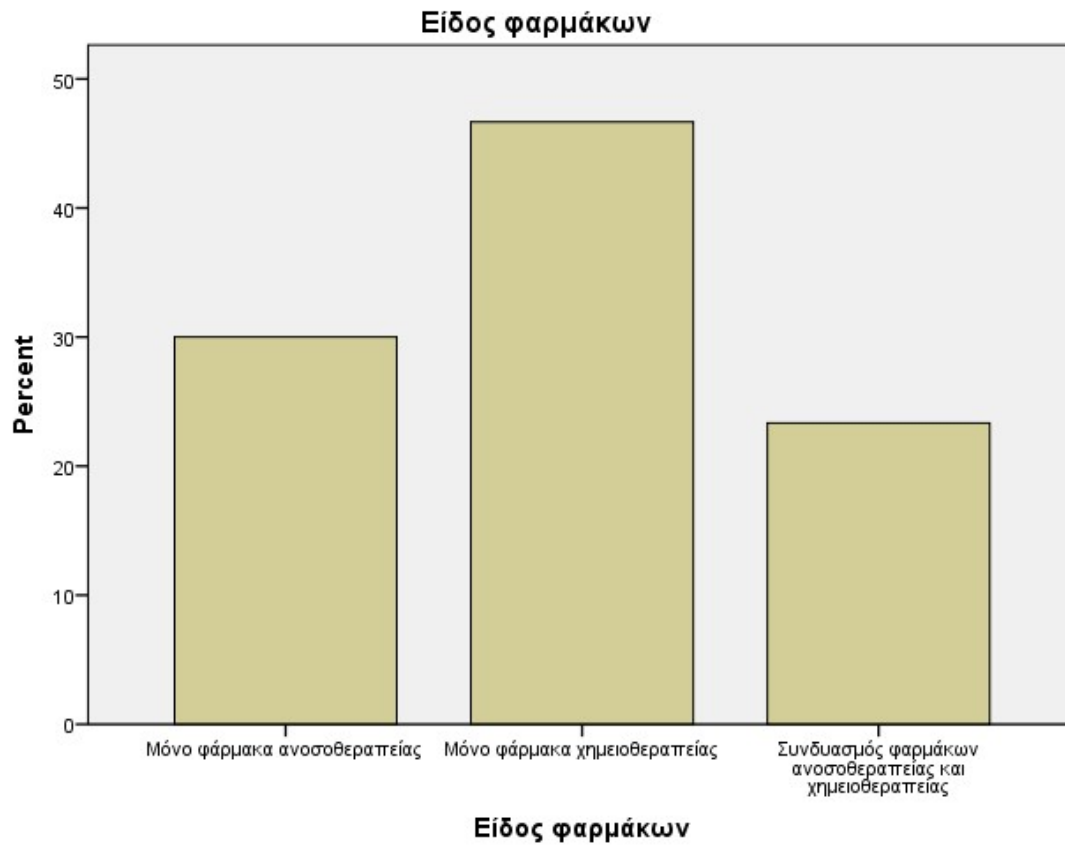


Γράφημα 17. Ποσοστά για τη θεραπεία.

Επειδή πολλές γυναίκες λάμβαναν παράλληλα περισσότερα από ένα φάρμακα, οι συμμετέχουσες διακρίθηκαν σε κατηγορίες βάσει του εάν λάμβαναν μόνο φάρμακα ανοσοθεραπείας, μόνο φάρμακα χημειοθεραπείας ή αντιεμετικά, ή συνδυασμό των δύο κατηγοριών. Βάσει των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης, το 46,7% των γυναικών του δείγματος λάμβαναν μόνο φάρμακα χημειοθεραπείας ή αντιεμετικά φάρμακα, το 30% των γυναικών λάμβαναν μόνο φάρμακα ανοσοθεραπείας, ενώ το 23,3% λάμβαναν συνδυασμό φαρμάκων ανοσοθεραπείας και φαρμάκων χημειοθεραπείας ή αντιεμετικών φαρμάκων (βλ. Πιν. 23, Γραφ. 18).

Πίνακας 23. Συχνότητα και ποσοστά για το είδος φαρμάκων.

Είδος φαρμάκων					
		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Έγκυρες απαντήσεις	Μόνο φάρμακα ανοσοθεραπείας	18	30,0	30,0	30,0
	Μόνο φάρμακα χημειοθεραπείας ή αντιεμετικά	28	46,7	46,7	76,7
	Συνδυασμός φαρμάκων ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας / αντιεμετικών φαρμάκων	14	23,3	23,3	100,0
	Σύνολο	60	100,0	100,0	



Γράφημα 18. Ποσοστά για το είδος φαρμάκων.

5.2 Επαγωγική Στατιστική Ανάλυση

5.2.1 Κατηγορίες CA 15-3 & Λεμφαδενικές Μεταστάσεις

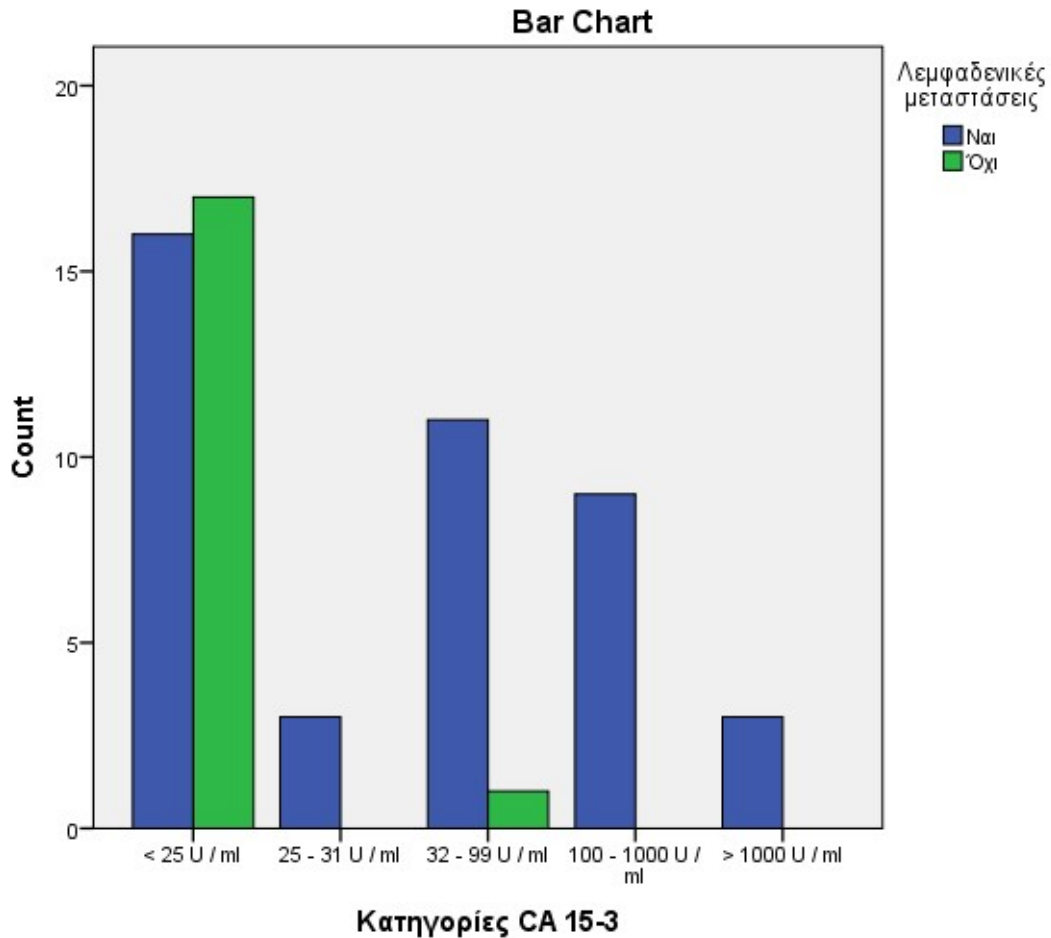
Τα επίπεδα CA 15 – 3 συσχετίστηκαν σημαντικά με τις λεμφαδενικές μεταστάσεις (p Τιμή (value) = 0,003 < 0,1) (βλ. Πιν. 25). Συγκεκριμένα, φαίνεται πως στα φυσιολογικά επίπεδα CA 15 – 3, οι μισές περίπου περιπτώσεις είναι θετικές για λεμφαδενικές μεταστάσεις (48,5%) και στις υπόλοιπες μισές (51,5%), δεν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Ενώ σε όλες τις υπόλοιπες κατηγορίες των επιπέδων CA 15 - 3, η πλειοψηφία ή όλα τα δείγματα παρουσίασαν λεμφαδενικές μεταστάσεις (βλ. Πιν. 24, Γραφ. 19). Επομένως, η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων απουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων εντοπίστηκε στους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα CA 15 - 3.

Πίνακας 24. Κατηγορίες CA 15-3 & Λεμφαδενικές Μεταστάσεις: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab				
		Λεμφαδενικές μεταστάσεις		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	16	17	33
		48,5%	51,5%	100,0%
	25 - 31 U / ml	3	0	3
		100,0%	0,0%	100,0%
	32 - 99 U / ml	11	1	12
		91,7%	8,3%	100,0%
100 - 1000 U / ml	9	0	9	
	100,0%	0,0%	100,0%	
> 1000 U / ml	3	0	3	
	100,0%	0,0%	100,0%	
Σύνολο		42	18	60
		70,0%	30,0%	100,0%

Πίνακας 25. Κατηγορίες CA 15-3 & Λεμφαδενικές Μεταστάσεις: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	16,385 ^a	4	,003
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	20,702	4	,000
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	13,814	1	,000
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 19. Κατηγορίες CA 15-3 & Λεμφαδενικές Μεταστάσεις: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.2 Κατηγορίες CA 15-3 & Αγγειακή Διασπορά

Τα επίπεδα CA 15 – 3 συσχετίστηκαν σημαντικά με την αγγειακή διασπορά (p Τιμή (value) = 0,082 < 0,1) (βλ. Πιν. 27). Συγκεκριμένα, στα φυσιολογικά επίπεδα CA 15 – 3, όλα τα περιστατικά ήταν αρνητικά για αγγειακή διασπορά, όπως συνέβη και στην κατηγορία των επιπέδων 25 – 31 U / ml. Στην κατηγορία 32 – 99 U / ml, το 16,7% των δειγμάτων παρουσίασαν αγγειακή διασπορά, ενώ στις κατηγορίες των μεγαλύτερων τιμών CA 15 – 3 (100 – 1000 U / ml, > 1000 U / ml), όλες οι περιπτώσεις δεν είχαν αγγειακή διασπορά (βλ. Πιν. 26, Γραφ. 20).

Ιδιαίτερα αξιοσημείωτο είναι ότι ποσοστό 16.7% με μέτρια αυξημένες τιμές (32—99U/ml), ποσοστό 15% με αυξημένες τιμές του δείκτη (100 - 1000 U / ml) και ποσοστό

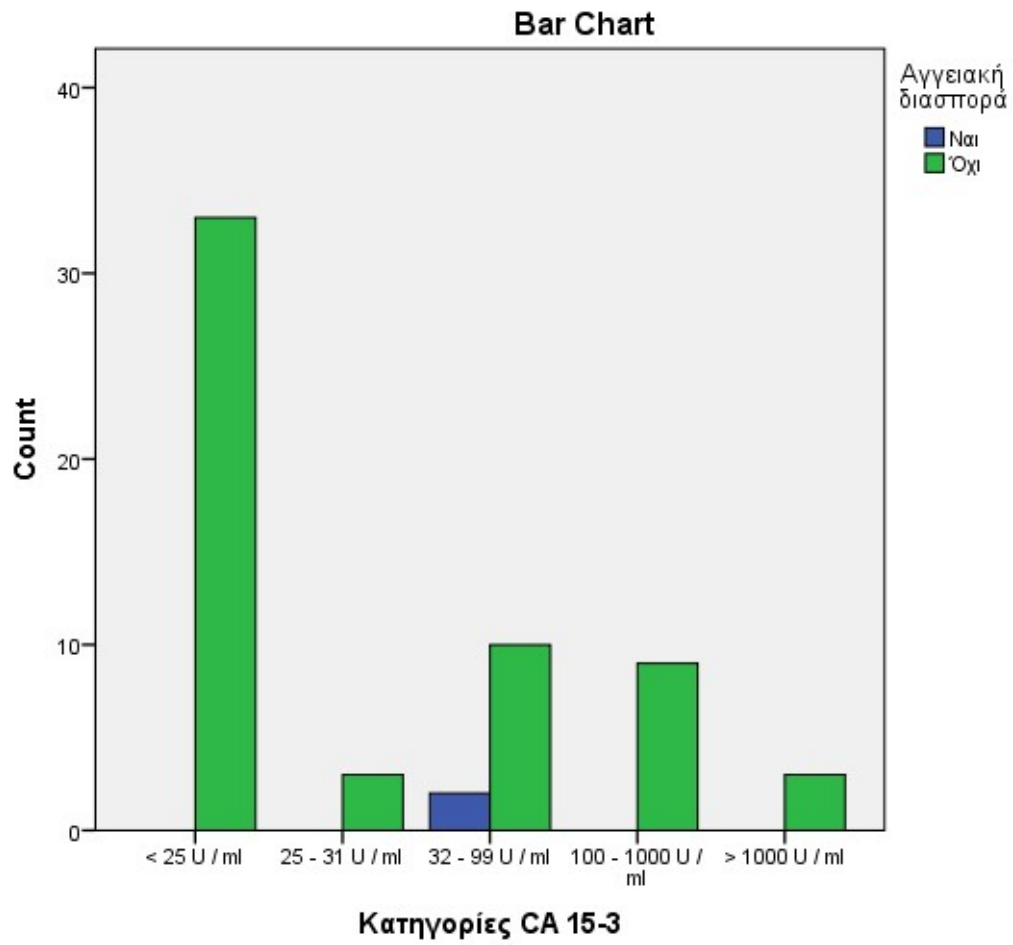
5% με πολύ αυξημένες τιμές του δείκτη (> 1000 U / ml), δεν συνδυάζονται με αιματογενείς μεταστάσεις, γεγονός που δείχνει ότι το 36.7% των περιστατικών (22) με αυξημένες τιμές του δείκτη δεν συνδυάζεται με αιματογενείς μεταστάσεις.

Πίνακας 26. Κατηγορίες CA 15-3 & Αγγειακή Διασπορά: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab					
		Αγγειακή διασπορά		Σύνολο	
		Ναι	Όχι		
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	0	33	33	
		0,0%	55%	55%	
	25 - 31 U / ml	0	3	3	
		0,0%	5%	5%	
	32 - 99 U / ml	2	10	12	
		3.3%	16.7%	20%	
	100 - 1000 U / ml	0	9	9	
		0,0%	15%	15%	
	> 1000 U / ml	0	3	3	
		0,0%	5%	5%	
	Σύνολο		2	58	60
			3,3%	96,7%	100,0%

Πίνακας 27. Κατηγορίες CA 15-3 & Αγγειακή Διασπορά: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερ ίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	8,276 ^a	4	,082
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	6,724	4	,151
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	,921	1	,337
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 20. Κατηγορίες CA 15-3 & Αγγειακή Διασπορά: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.3 Κατηγορίες CA 15-3 & Λοβιακό καρκίνωμα

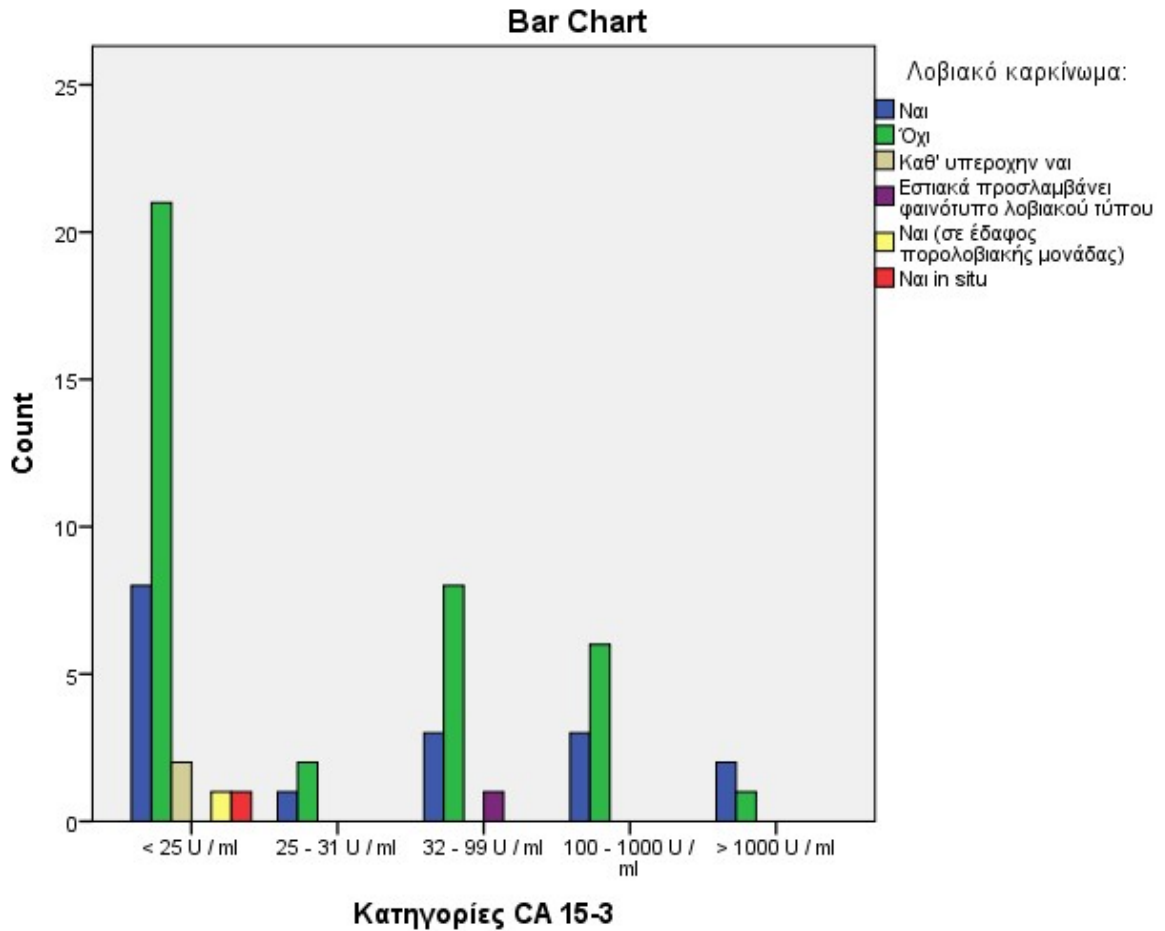
Τα επίπεδα CA 15 – 3 δε συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατηγορία του λοβιακού καρκινώματος (p Τιμή (value) = 0,9742 > 0,1) (βλ. Πιν. 28 & 29, Γραφ. 21).

Πίνακας 28. Κατηγορίες CA 15-3 & Λοβιακό καρκίνωμα: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab								
		Λοβιακό καρκίνωμα:						Σύνολο
		Ναι	Όχι	Καθ' υπερροήν ναι	Εστιακά προσλαμβάνει φαινότυπο λοβιακού τύπου	Ναι (σε έδαφος πορολοβιακή ς μονάδας)	Ναι in situ	
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	8	21	2	0	1	1	33
		24,2%	63,6%	6,1%	0,0%	3,0%	3,0%	100,0%
	25 - 31 U / ml	1	2	0	0	0	0	3
		33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	32 - 99 U / ml	3	8	0	1	0	0	12
		25,0%	66,7%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	100,0%
	100 - 1000 U / ml	3	6	0	0	0	0	9
33,3%		66,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
> 1000 U / ml	2	1	0	0	0	0	3	
	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Σύνολο		17	38	2	1	1	1	60
		28,3%	63,3%	3,3%	1,7%	1,7%	1,7%	100,0%

Πίνακας 29. Κατηγορίες CA 15-3 & Λοβιακό καρκίνωμα: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	9,645 ^a	20	,974
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	10,037	20	,968
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	2,081	1	,149
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 21. Κατηγορίες CA 15-3 & Λοβιακό καρκίνωμα: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.4 Κατηγορίες CA 15-3 & Πορογενές καρκίνωμα

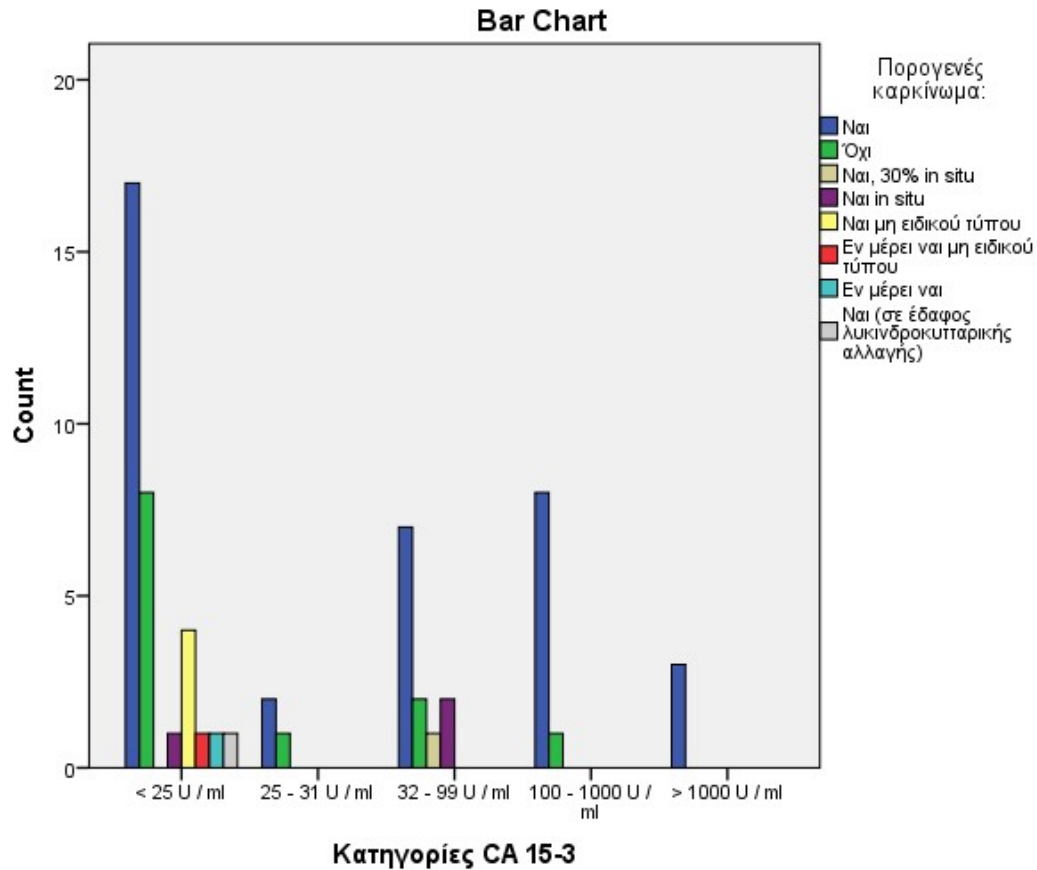
Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία ή μη και την κατηγορία του πορογενούς καρκινώματος (p Τιμή (value) = 0,927 > 0,1) (βλ. Πιν. 30 & 31, Γραφ. 22).

Πίνακας 30. Κατηγορίες CA 15-3 & Πορογενές καρκίνωμα: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab										
		Πορογενές καρκίνωμα:								Σύνολο
		Ναι	Όχι	Ναι, 30% in situ	Ναι in situ	Ναι μη ειδικού τύπου	Εν μέρει ναι μη ειδικού τύπου	Εν μέρει ναι	Ναι (σε έδαφος λυκινδροκυττ αρκικής αλλαγής)	
Κατηγορί ες CA 15- 3	< 25 U / ml	17	8	0	1	4	1	1	1	33
		51,5%	24,2%	0,0%	3,0%	12,1%	3,0%	3,0%	3,0%	100,0%
	25 - 31 U / ml	2	1	0	0	0	0	0	0	3
		66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	32 - 99 U / ml	7	2	1	2	0	0	0	0	12
		58,3%	16,7%	8,3%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	100 - 1000 U / ml	8	1	0	0	0	0	0	0	9
		88,9%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
> 1000 U / ml	3	0	0	0	0	0	0	0	3	
	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Σύνολο		37	12	1	3	4	1	1	1	60
		61,7%	20,0%	1,7%	5,0%	6,7%	1,7%	1,7%	1,7%	100,0%

Πίνακας 31. Κατηγορίες CA 15-3 & Πορογενές καρκίνωμα: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερ ίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	17,968 ^a	28	,927
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	19,767	28	,873
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	5,052	1	,025
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 22. Κατηγορίες CA 15-3 & Πορογενές καρκίνωμα: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.5 Κατηγορίες CA 15-3 & Διηθητικό καρκίνωμα

Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την παρουσία ή μη και την κατηγορία του διηθητικού καρκινώματος (p Τιμή (value) = 0,941 > 0,1) (βλ. Πιν. 32 & 33, Γραφ. 23).

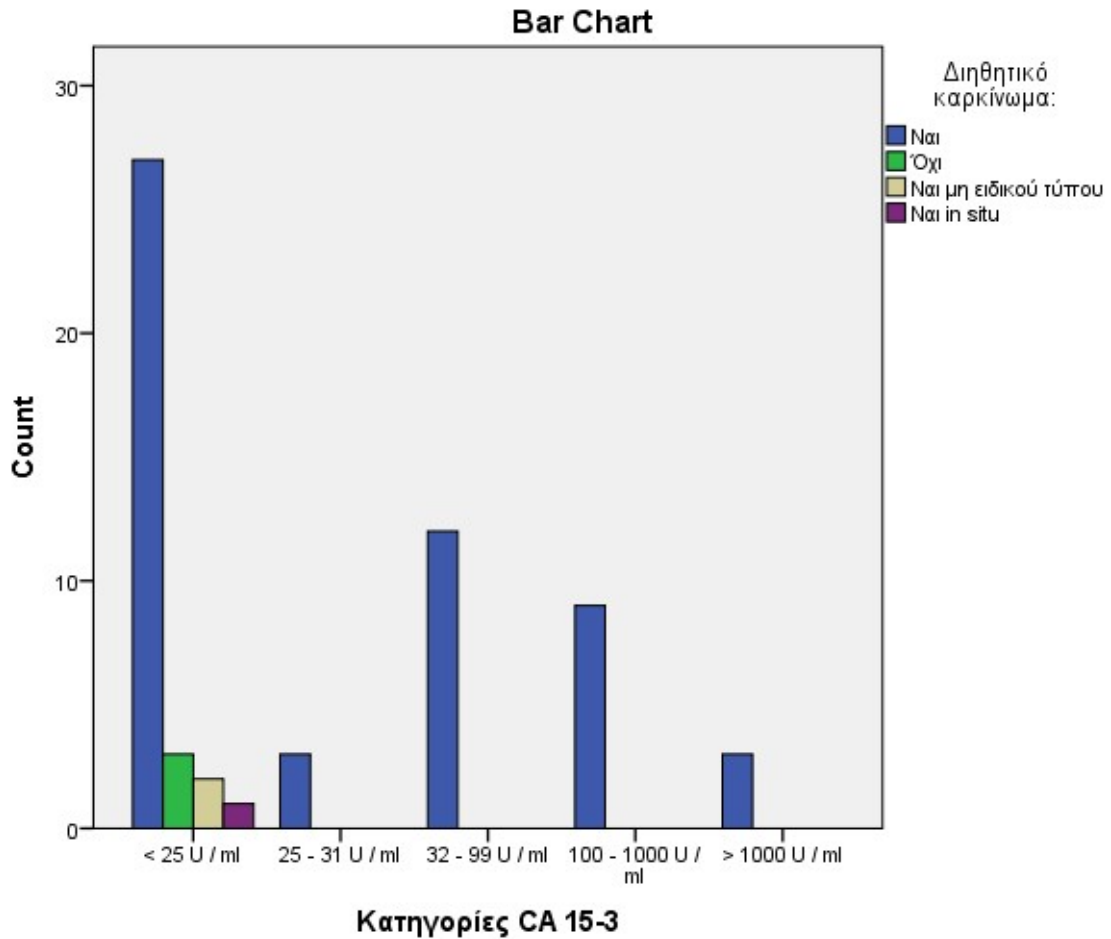
Πίνακας 32. Κατηγορίες CA 15-3 & Διηθητικό καρκίνωμα: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab						
		Διηθητικό καρκίνωμα:				Σύνολο
		Ναι	Όχι	Ναι μη ειδικού τύπου	Ναι in situ	
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	27	3	2	1	33
		81,8%	9,1%	6,1%	3,0%	100,0%
	25 - 31 U / ml	3	0	0	0	3
		100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	32 - 99 U / ml	12	0	0	0	12
		100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	100 - 1000 U / ml	9	0	0	0	9
100,0%		0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
> 1000 U / ml	3	0	0	0	3	
	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Σύνολο		54	3	2	1	60
		90,0%	5,0%	3,3%	1,7%	100,0%

Πίνακας 33. Κατηγορίες CA 15-3 & Διηθητικό καρκίνωμα: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	5,455 ^a	12	,941
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	7,717	12	,807

Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	3,626	1	,057
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 23. Κατηγορίες CA 15-3 & Διηθητικό καρκίνωμα: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.6 Κατηγορίες CA 15 – 3 & ER (DAKO κλώνος EP1)

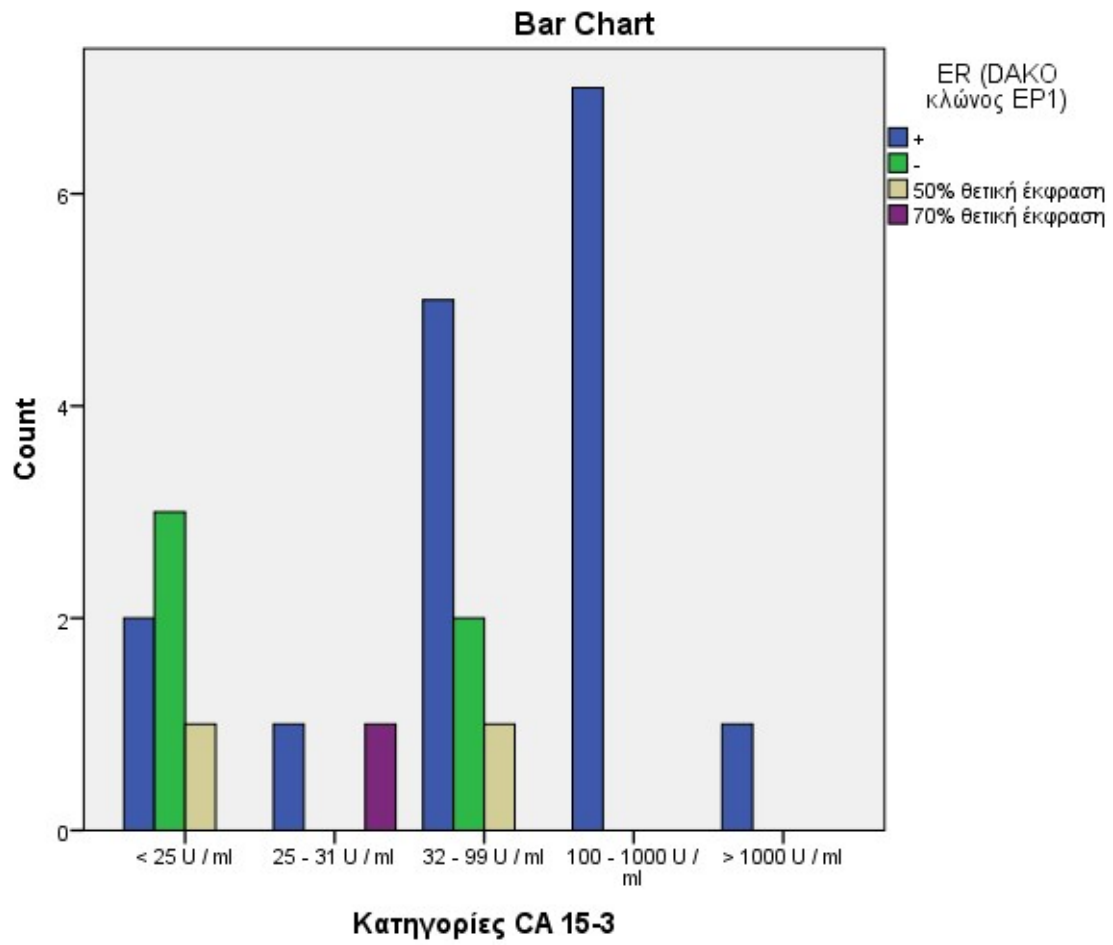
Τα επίπεδα CA 15 – 3 συσχετίστηκαν σημαντικά με την έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER) (p Τιμή (value) = 0,076 < 0,1) (βλ. Πιν. 35). Συγκεκριμένα, στα φυσιολογικά επίπεδα CA 15 – 3, οι μισές περιπτώσεις είναι ER αρνητικές και οι άλλες μισές είναι ER θετικές, και συγκεκριμένα, το 33,% είναι απλά θετικές και το 16,7% παρουσίασαν 50% θετική έκφραση. Στην κατηγορία των επιπέδων CA 15 – 3 25 έως 31 U/ml, όλοι οι καρκίνοι του μαστού που εξετάστηκαν ήταν ER θετικοί, το 50% απλώς θετικοί και το 50% είχαν 70% θετική έκφραση. Στην κατηγορία 32 έως 99 U/ml, το 62,5% των περιστατικών ήταν θετικά, το 25% ήταν ER αρνητικά, και το 12,5% είχε 50% θετική έκφραση. Τέλος, όλες οι γυναίκες που είχαν 100 U/ml και πάνω είχαν ER θετικό καρκίνο του μαστού (βλ. Πιν. 34, Γραφ. 24).

Πίνακας 34. Κατηγορίες CA 15-3 & ER: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab							
		ER (DAKO κλώνος EP1)				Σύνολο	
		+	-	50% θετική έκφραση	70% θετική έκφραση		
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	2	3	1	0	6	
		33,3%	50,0%	16,7%	0,0%	100,0%	
	25 - 31 U / ml	1	0	0	1	2	
		50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%	
	32 - 99 U / ml	5	2	1	0	8	
		62,5%	25,0%	12,5%	0,0%	100,0%	
	100 - 1000 U / ml	7	0	0	0	7	
		100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
	> 1000 U / ml	1	0	0	0	1	
		100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
	Σύνολο		16	5	2	1	24
			66,7%	20,8%	8,3%	4,2%	100,0%

Πίνακας 35. Κατηγορίες CA 15-3 & ER: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	19,538 ^a	12	,076
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	15,643	12	,208
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	4,407	1	,036
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	24		



Γράφημα 24. Κατηγορίες CA 15-3 & ER: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.7 Κατηγορίες CA 15 – 3 & PR (DAKO Κλώνος 636)

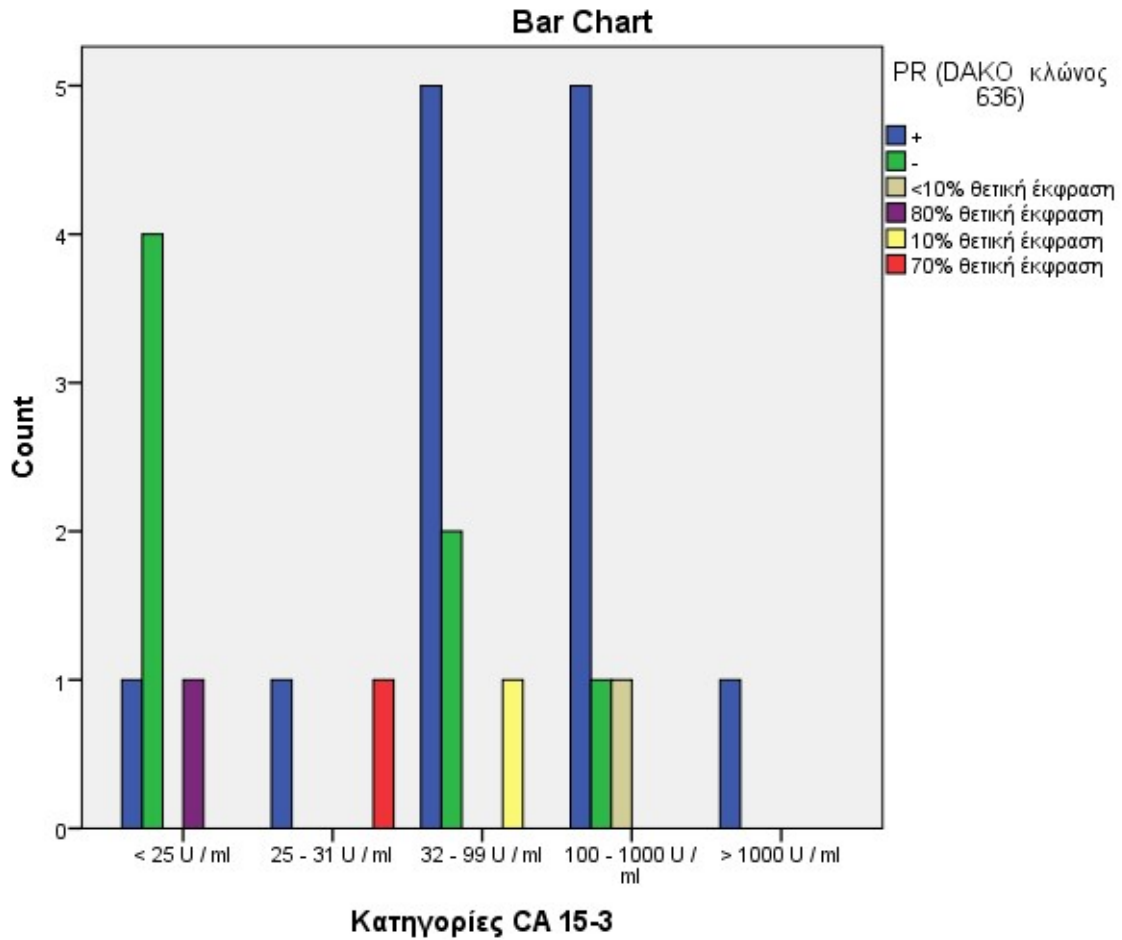
Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την έκφραση προγεστερόνης (PR)
(p Τιμή (value) = 0,193 > 0,1) (βλ. Πιν. 36 & 37, Γραφ. 25).

Πίνακας 36. Κατηγορίες CA 15-3 & PR: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab								
		PR (DAKO κλώνος 636)						Σύνολο
		+	-	<10% θετική έκφραση	80% θετική έκφραση	10% θετική έκφραση	70% θετική έκφραση	
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	1	4	0	1	0	0	6
		16,7%	66,7%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	100,0%
	25 - 31 U / ml	1	0	0	0	0	1	2
		50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%
	32 - 99 U / ml	5	2	0	0	1	0	8
		62,5%	25,0%	0,0%	0,0%	12,5%	0,0%	100,0%
	100 - 1000 U / ml	5	1	1	0	0	0	7
		71,4%	14,3%	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
> 1000 U / ml	1	0	0	0	0	0	1	
	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Σύνολο		13	7	1	1	1	1	24
		54,2%	29,2%	4,2%	4,2%	4,2%	4,2%	100,0%

Πίνακας 37. Κατηγορίες CA 15-3 & PR: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	25,215 ^a	20	,193
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	19,879	20	,465
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	2,028	1	,154
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	24		



Γράφημα 25. Κατηγορίες CA 15-3 & PR: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.8 Κατηγορίες CA 15 – 3 & P53 (Κλώνος DO - 7)

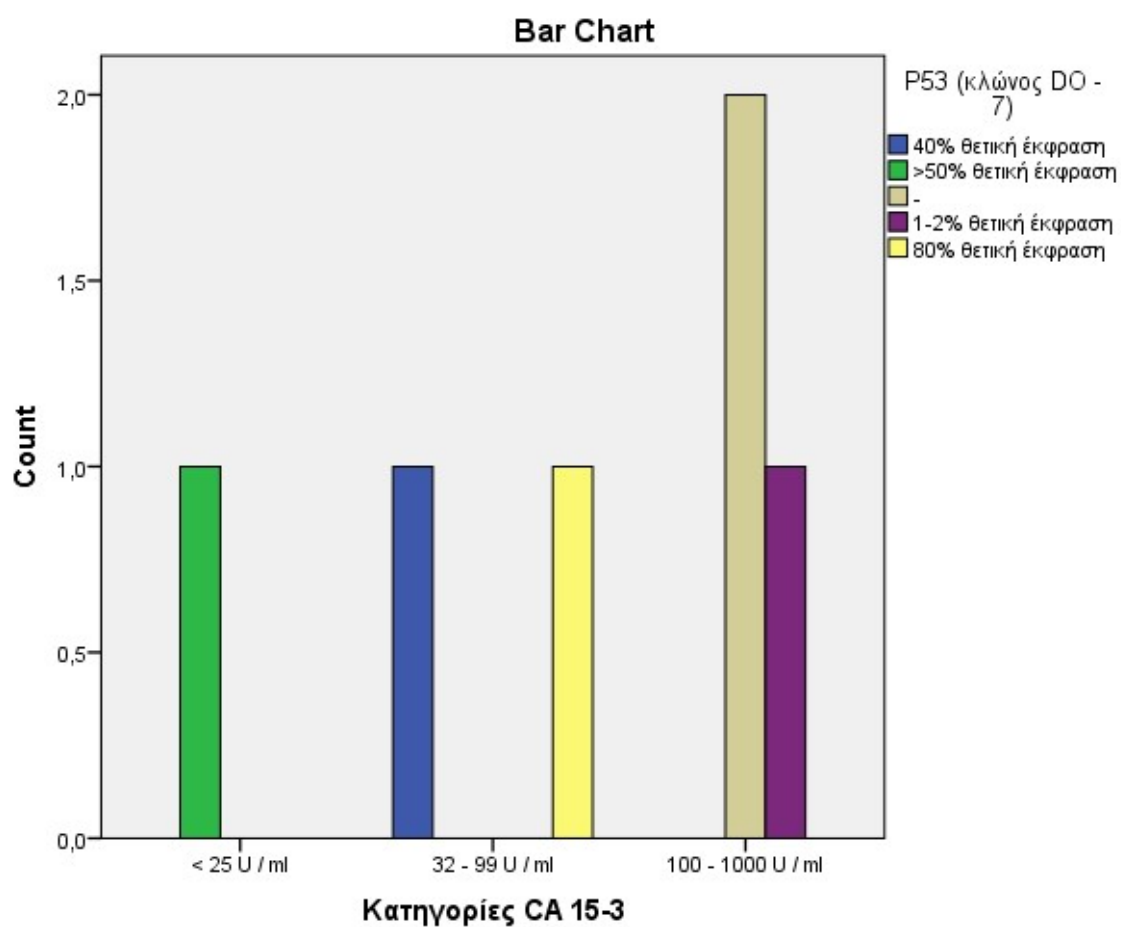
Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τα αποτελέσματα ως προς την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 (p Τιμή (value) = 0,151 > 0,1) (βλ. Πιν. 38 & 39, Γραφ. 26).

Πίνακας 38. Κατηγορίες CA 15-3 & P53: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab							
		P53 (κλώνος DO - 7)					Σύνολο
		40% θετική έκφραση	>50% θετική έκφραση	-	1-2% θετική έκφραση	80% θετική έκφραση	
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	0	1	0	0	0	1
		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	32 - 99 U / ml	1	0	0	0	1	2
		50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%
	100 - 1000 U / ml	0	0	2	1	0	3
		0,0%	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
Σύνολο		1	1	2	1	1	6
		16,7%	16,7%	33,3%	16,7%	16,7%	100,0%

Πίνακας 39. Κατηγορίες CA 15-3 & P53: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	12,000 ^a	8	,151
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	12,137	8	,145
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	,659	1	,417
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	6		



Γράφημα 26. Κατηγορίες CA 15-3 & P53: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.9 Κατηγορίες CA 15 – 3 & Θεραπεία

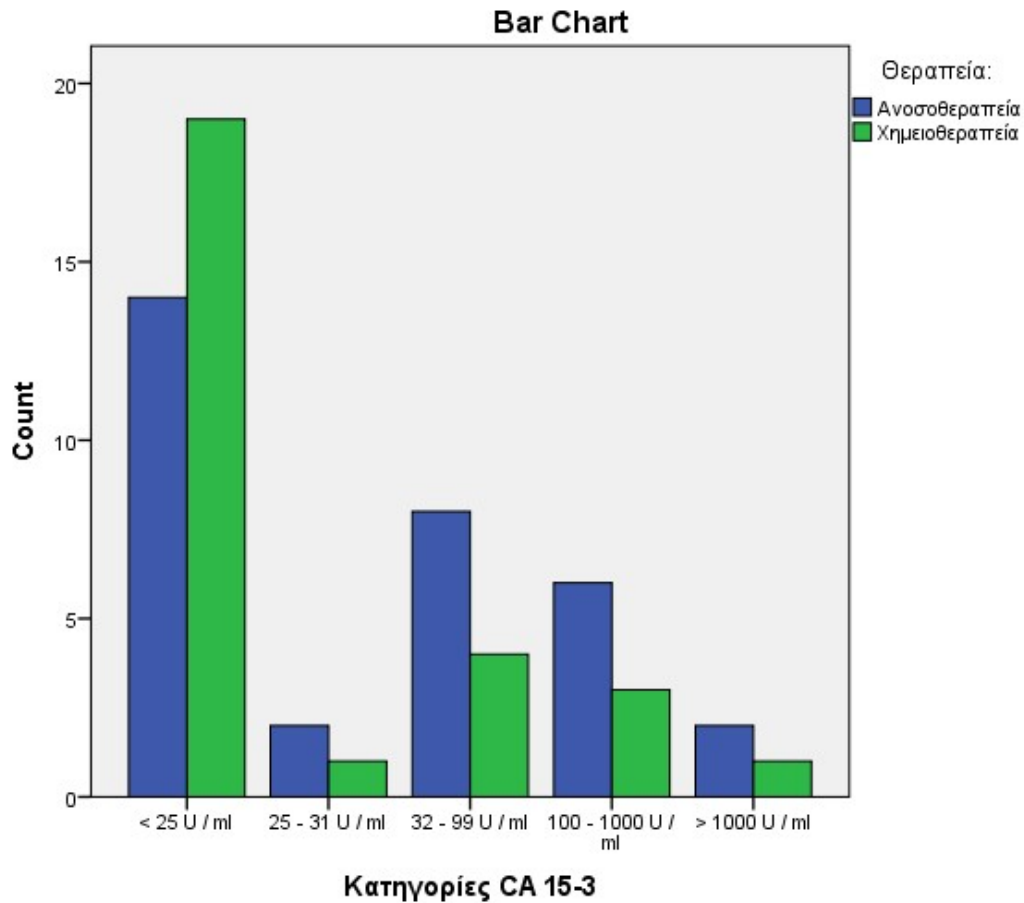
Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με το είδος θεραπείας που έλαβαν οι γυναίκες του δείγματος (p Τιμή (value) = 0,151 > 0,1) (βλ. Πιν. 40 & 41, Γραφ. 27).

Πίνακας 40. Κατηγορίες CA 15-3 & Θεραπεία: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab					
		Θεραπεία:		Σύνολο	
		Ανοσοθεραπεία	Χημειοθεραπεία		
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	14	19	33	
		42,4%	57,6%	100,0%	
	25 - 31 U / ml	2	1	3	
		66,7%	33,3%	100,0%	
	32 - 99 U / ml	8	4	12	
		66,7%	33,3%	100,0%	
	100 - 1000 U / ml	6	3	9	
		66,7%	33,3%	100,0%	
	> 1000 U / ml	2	1	3	
		66,7%	33,3%	100,0%	
	Σύνολο		32	28	60
			53,3%	46,7%	100,0%

Πίνακας 41. Κατηγορίες CA 15-3 & Θεραπεία: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερ ίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	3,506 ^a	4	,477
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	3,552	4	,470
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	2,849	1	,091
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 27. Κατηγορίες CA 15-3 & Θεραπεία: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.10 Κατηγορίες CA 15 – 3 & Φάρμακα

Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τα φάρμακα που έλαβαν οι γυναίκες του δείγματος (p Τιμή (value) = 0,890 > 0,1) (βλ. Πιν. 42 & 43, Γραφ. 28).

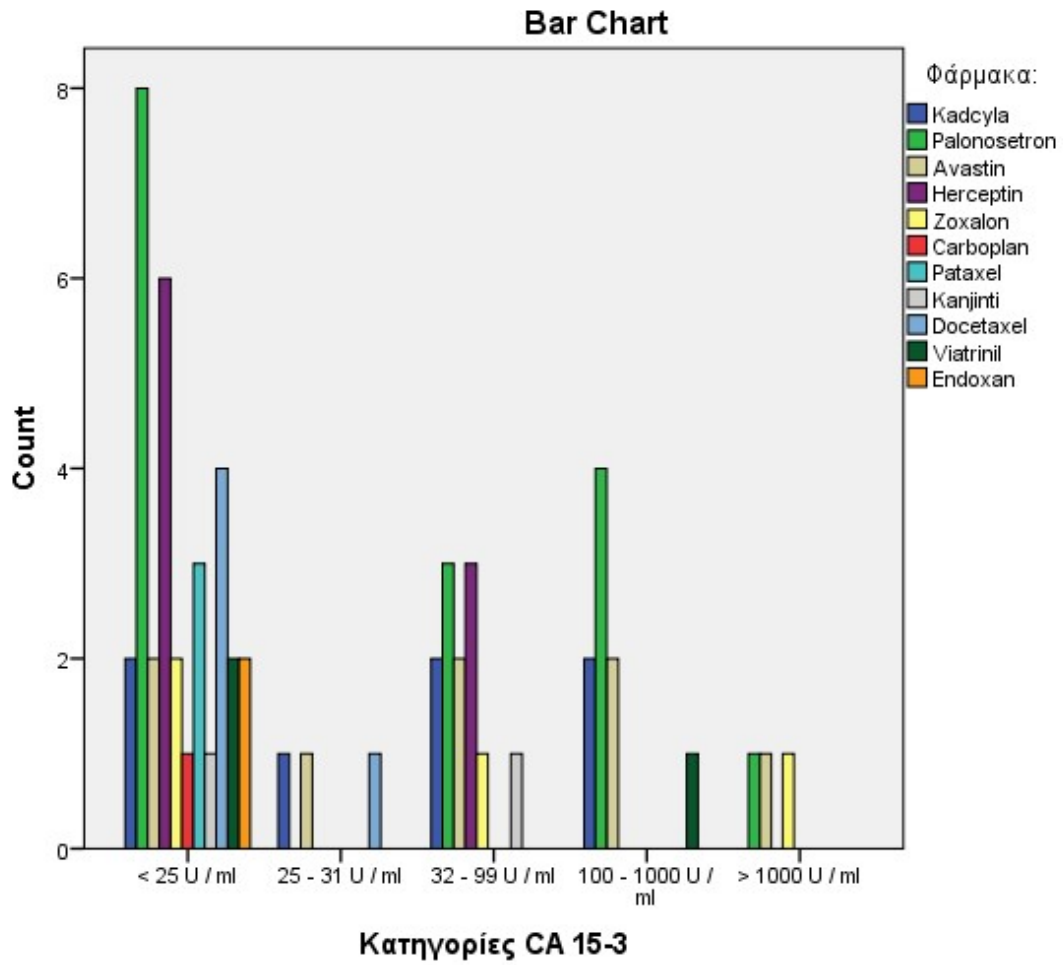
Πίνακας 42. Κατηγορίες CA 15-3 & Φάρμακα: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab													
		Φάρμακα:											Σύνολο
		Kadcyla	Palonosetron	Avastin	Herceptin	Zoxalon	Carboplan	Pataxel	Kanjinti	Docetaxel	Viatrinil	Endoxan	
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U	2	8	2	6	2	1	3	1	4	2	2	33
	/ ml	6,1%	24,2%	6,1%	18,2%	6,1%	3,0%	9,1%	3,0%	12,1%	6,1%	6,1%	100,0%
	25 -	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3
	31 U /	33,3%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	100,0%
	ml												
	32 -	2	3	2	3	1	0	0	1	0	0	0	12
	99 U /	16,7%	25,0%	16,7%	25,0%	8,3%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	ml												
100 -	2	4	2	0	0	0	0	0	0	0	1	9	
1000	22,2%	44,4%	22,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%	100,0%	
U / ml													
>	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3	
1000	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
U / ml													

Σύνολο	7	16	8	9	4	1	3	2	5	3	2	60
	11,7%	26,7%	13,3%	15,0%	6,7%	1,7%	5,0%	3,3%	8,3%	5,0%	3,3%	100,0%

Πίνακας 43. Κατηγορίες CA 15-3 & Φάρμακα: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	29,431 ^a	40	,890
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	35,162	40	,688
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	5,845	1	,016
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 28. Κατηγορίες CA 15-3 & Φάρμακα: Σύγκριση ποσοστών.

5.2.11 Κατηγορίες CA 15 – 3 & Είδη φαρμάκων

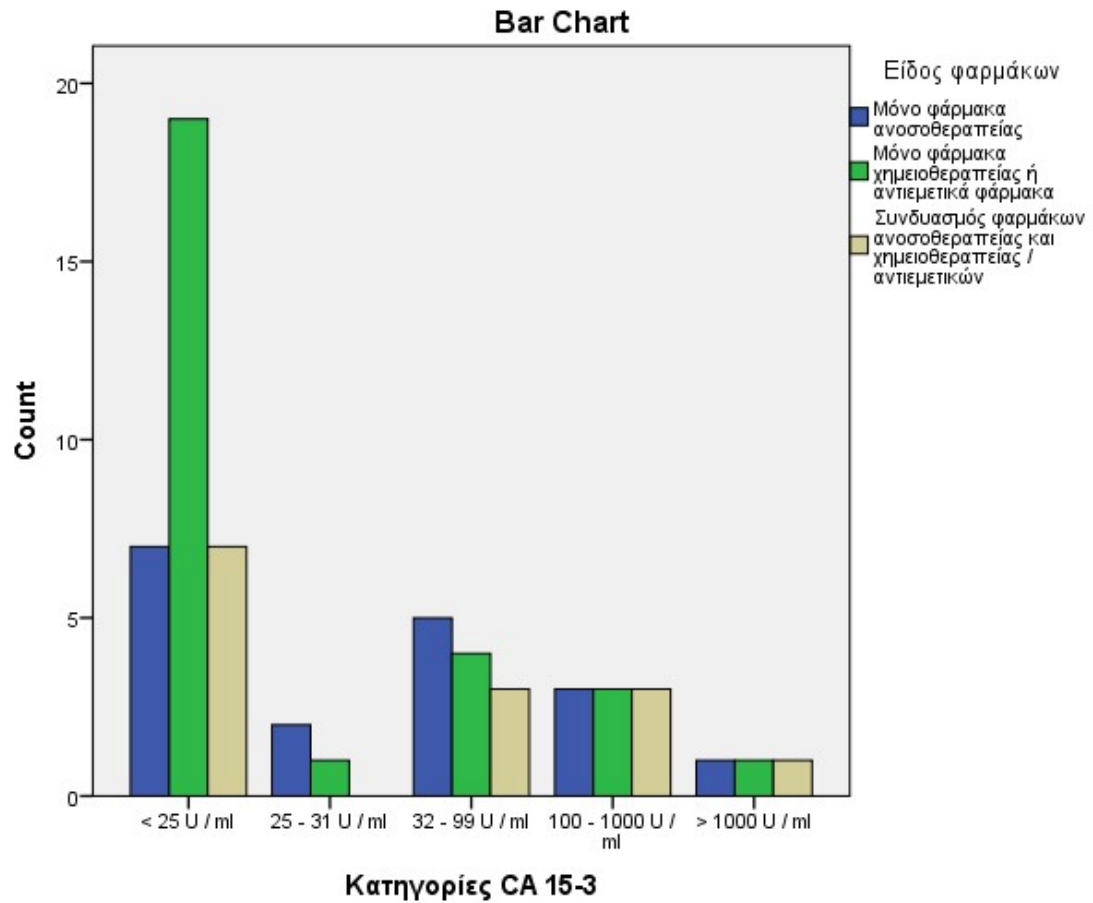
Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τα είδη φαρμάκων που έλαβαν οι γυναίκες του δείγματος (p Τιμή (value) = 0,653 > 0,1) (βλ. Πιν. 44 & 45, Γραφ. 29).

Πίνακας 44. Κατηγορίες CA 15-3 & Είδη φαρμάκων: Περιγραφικά στοιχεία.

Crosstab					
		Είδος φαρμάκων			Σύνολο
		Μόνο φάρμακα ανοσοθεραπείας	Μόνο φάρμακα χημειοθεραπείας ή αντιεμετικά φάρμακα	Συνδυασμός φαρμάκων ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας / αντιεμετικών	
Κατηγορίες CA 15-3	< 25 U / ml	7	19	7	33
		21,2%	57,6%	21,2%	100,0%
	25 - 31 U / ml	2	1	0	3
		66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
	32 - 99 U / ml	5	4	3	12
		41,7%	33,3%	25,0%	100,0%
	100 - 1000 U / ml	3	3	3	9
		33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
> 1000 U / ml	1	1	1	3	
	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
Σύνολο		18	28	14	60
		30,0%	46,7%	23,3%	100,0%

Πίνακας 45. Κατηγορίες CA 15-3 & Είδη φαρμάκων: Έλεγχος Chi - square.

Έλεγχοι Chi - square (Chi-Square Tests)			
	Τιμή (value)	Βαθμοί ελευθερ ίας (df)	P value
Pearson Chi-Square	5,945 ^a	8	,653
Αναλογία πιθανοφάνειας (Likelihood ratio)	6,328	8	,610
Γραμμική συσχέτιση (Linear-by-Linear Association)	,044	1	,833
Αριθμός έγκυρων απαντήσεων	60		



Γράφημα 29. Κατηγορίες CA 15-3 & Είδος φαρμάκων: Σύγκριση ποσοστών.

Κεφάλαιο 6. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου και το δεύτερο συχνότερο αίτιο θανάτου λόγω καρκίνου μεταξύ των γυναικών, σε παγκόσμιο επίπεδο, και ανήκει στους τρεις πιο συχνούς καρκίνους παγκοσμίως (1) (16). Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό ισούται με 1,3, και στην Ελλάδα, μόνο το προηγούμενο έτος (2020), υπήρξαν 7.772 νέα περιστατικά και 2.333 θάνατοι λόγω καρκίνου του μαστού (19) (20). Λόγω του μεγάλου αυτού επιπολασμού και του μεγάλου αριθμού των θανάτων που οφείλονται στον καρκίνο του μαστού, τα τελευταία χρόνια, έχουν γίνει συστηματικές προσπάθειες περαιτέρω μελέτης και κατανόησης του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, και εύρεσης πιο αποτελεσματικών θεραπειών για την αντιμετώπισή του.

Αναμφισβήτητα, σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού κατέχει η πρόληψη, είτε πρωτογενής είτε δευτερογενής, ωστόσο, σήμερα, έχουν αναπτυχθεί και πολλές διαφορετικές ιατρικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού (17) (30) (31) (49). Συγκεκριμένα, στα άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, συχνές θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία, η ορμονική θεραπεία και η στοχευμένη θεραπεία (17).

Λόγω του μεγάλου αριθμού των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών και την παρουσία τόσο πλεονεκτημάτων όσο και σημαντικών μειονεκτημάτων και κινδύνων σε καθεμία από τις επιλογές αυτές, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην απόφαση σχετικά με τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί (16). Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η εύρεση και χρήση αξιόπιστων προγνωστικών παραγόντων για τη λήψη αποφάσεων και τη χορήγηση της πιο κατάλληλης θεραπείας (1). Έτσι, τα τελευταία χρόνια, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για την εύρεση των πιο κατάλληλων προγνωστικών δεικτών που θα προσδώσουν την καλύτερη πρόβλεψη της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού και τη διάκριση των υποπεριπτώσεων του καρκίνου του μαστού σε διαφορετικές θεραπείες, βάσει των επιπέδων των δεικτών αυτών (1) (10). Μεταξύ των δεικτών πρόγνωσης που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια, ανήκει το καρκινικό αντιγόνο CA 15-3 .

Το καρκινικό αντιγόνο CA 15-3 αποβάλλεται από τα καρκινικά κύτταρα και αυξάνεται σημαντικά στον ορό των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του μαστού, με αποτέλεσμα να είναι ένας ιδιαίτερα δημοφιλής ορολογικός δείκτης για την πρόγνωση και παρακολούθηση της κλινικής πορείας των ασθενών με καρκίνο του μαστού (11). Ωστόσο, ο δείκτης αυτός έχει πτωχή ευαισθησία, ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου, επομένως χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για τη μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών και όχι για την αρχική διάγνωση του καρκίνου του μαστού (3).

Μέχρι σήμερα, το εάν θα πρέπει να αξιοποιείται το καρκινικό αντιγόνο 15-3 ως προγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του μαστού είναι ένα ιδιαίτερο αμφιλεγόμενο ζήτημα (1). Στο πλαίσιο αυτό, ως κύριος σκοπός της παρούσας έρευνας τέθηκε η αξιολόγηση της επίδρασης του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού, και συγκεκριμένα, επιχειρήθηκε η διερεύνηση της δυνατότητας χρήσης του δείκτη CA 15-3 ως προβλεπτικού βιοδείκτη για τον καρκίνο του μαστού, η διερεύνηση του εάν οι τιμές του μπορούν να προβλέψουν διάφορα κλινικά στοιχεία, όπως ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός κυτταρικής διαφοροποίησης, και η διερεύνηση της προβλεπτικής αξίας του CA 15-3 σε σχέση με τη θεραπεία.

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων, συγκεντρώθηκε ένα σύνολο 60 γυναικών με καρκίνο του μαστού, μέσης ηλικίας $57,42 \pm 13,73$ ετών, από το Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά ΜΕΤΑΞΑ, και πραγματοποιήθηκε έλεγχος και καταγραφή διάφορων ιστολογικών και κλινικών στοιχείων, καθώς και των επιπέδων CA 15-3 στον ορό. Τα επίπεδα του δείκτη CA 15-3 στο σύνολο των γυναικών του δείγματος κυμαίνονταν από $3,7 \text{ U / ml}$ έως και 3.444 U / ml , και κατά μέσο όρο, η τιμή του δείκτη CA 15 - 3 στο δείγμα ήταν ίση με $207,1 \pm 628,49 \text{ U / ml}$. Διακρίνοντας τις γυναίκες του δείγματος σε ομάδες ανάλογα με τις επιμέρους τιμές του CA 15 - 3, οι μισές γυναίκες περίπου του δείγματος είχαν φυσιολογικά επίπεδα CA 15 - 3 ($< 25 \text{ U / ml}$), το 5% των γυναικών του δείγματος είχαν οριακά φυσιολογικές τιμές CA 15 - 3 ($25 - 31 \text{ U / ml}$), ενώ το 20% είχαν μη φυσιολογικά επίπεδα CA 15 - 3 από 32 έως και 99 U / ml , το 15% σημείωσαν τιμές από 100 έως και 1000 U / ml , ενώ τέλος, το 5% είχε εξαιρετικά αυξημένα επίπεδα CA 15 - 3 ($> 1000 \text{ U / ml}$).

Αναφορικά με τη θεραπεία που έλαβαν οι γυναίκες στην παρούσα έρευνα, οι μισές περίπου γυναίκες (53,3%) λάμβαναν ανοσοθεραπεία, ενώ οι υπόλοιπες γυναίκες ακολούθησαν χημειοθεραπεία. Στο σύνολο των γυναικών αυτών, χορηγούνταν συνολικά 118 φάρμακα, εκ των οποίων τα πιο συχνά χορηγούμενα φάρμακα ήταν το Palonosetron, το Avastin, το Viatrinil, το Herceptin, το Pataxel και Endoxan. Επίσης, οι μισοί περίπου γυναίκες του δείγματος λάμβαναν μόνο φάρμακα χημειοθεραπείας ή αντιεμετικά φάρμακα, το 30% των γυναικών λάμβαναν μόνο φάρμακα ανοσοθεραπείας, ενώ το 23,3% λάμβαναν συνδυασμό φαρμάκων ανοσοθεραπείας και φαρμάκων χημειοθεραπείας ή αντιεμετικών φαρμάκων.

Από τον έλεγχο των συσχετίσεων, προέκυψε ότι τα επίπεδα CA 15 – 3 συσχετίστηκαν σημαντικά με τις λεμφαδενικές μεταστάσεις, με τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων απουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων να εντοπίζεται στους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα CA 15 – 3, ενώ στις υπόλοιπες κατηγορίες για το CA 15-3, δεν υπήρξαν σχεδόν καθόλου αρνητικά δείγματα για λεμφαδενικές μεταστάσεις. Το εύρημα αυτό συμφωνεί εν μέρει με τα αποτελέσματα άλλης μελέτης, όπου παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση του δείκτη CA 15 – 3 μεταξύ των ασθενών με μετάσταση και των ασθενών χωρίς μεταστατικό καρκίνο του μαστού (57). Επίσης σημαντική σχέση παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων CA 15 – 3 και της αγγειακής διασποράς, όπου σε όλες τις γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα και με οριακά φυσιολογικά CA 15 – 3 (< 25 U / ml και 25 – 31 U / ml), στις γυναίκες με επίπεδα CA 15 – 3 στο εύρος 32 έως 99 U / ml, το 3.3% των δειγμάτων παρουσίασαν αγγειακή διασπορά, ενώ στις κατηγορίες των μεγαλύτερων τιμών CA 15 – 3 από 100 U / ml, όλες οι περιπτώσεις δεν είχαν αγγειακή διασπορά (20%). Αυτό που είναι αξιοσημείωτο είναι ότι ποσοστό 16.7% με μέτρια αυξημένες τιμές (32—99U/ml), ποσοστό 15% με αυξημένες τιμές του δείκτη (100 - 1000 U / ml), και ποσοστό 5% με πολύ αυξημένες τιμές του δείκτη (> 1000 U / ml), δεν συνδυάζονται με αιματογενείς μεταστάσεις, γεγονός που δείχνει ότι το 36.7% των περιστατικών (22) με αυξημένες τιμές του δείκτη δεν συνδυάζεται με αιματογενείς μεταστάσεις.

Άρα ο δείκτης αυτός δεν έχει σημαντική προγνωστική σημασία αφού δεν συνδυάζεται με αιματογενείς μεταστάσεις σε ποσοστό μεγαλύτερο του 1/3 του δείγματος της μελέτης, με παρουσία αιματογενών μεταστάσεων μόνο σε ποσοστό 3.3% και αυτό μόνο στην κατηγορία των μέτρια αυξημένων τιμών του δείκτη (32—99U/ml).

Τα επίπεδα CA 15 – 3 δε συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατηγορία του λοβιακού καρκινώματος, με την παρουσία ή μη πορογενούς καρκινώματος, με την παρουσία ή μη διηθητικού καρκινώματος, με την έκφραση προγεστερόνης (PR), και με τα αποτελέσματα ως προς την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53. Αντίθετα, τα επίπεδα CA 15 – 3 συσχετίστηκαν σημαντικά με την έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER). Συγκεκριμένα, στα φυσιολογικά επίπεδα CA 15 – 3, οι μισές περιπτώσεις είναι ER αρνητικές και οι άλλες μισές είναι ER θετικές, στην κατηγορία των επιπέδων CA 15 – 3 25 έως 31 U / ml, όλοι οι καρκίνοι του μαστού που εξετάστηκαν ήταν ER θετικοί, στην κατηγορία 32 έως 99 U / ml, το 75% των περιστατικών ήταν θετικά και το 25% ήταν ER αρνητικά, ενώ τέλος, όλες οι γυναίκες που είχαν 100 U / ml και πάνω είχαν ER θετικό καρκίνο του μαστού.

Αυτό μας υποδηλώνει ότι υψηλές τιμές συνδυάζονται με θετικούς ER υποδοχείς, σε ποσοστό 75%, γεγονός που προσδίδει αφενός, προγνωστική σημασία στο δείκτη, αλλά αφετέρου, σηματοδοτεί τη δυνατότητα χρησιμοποίησης του ως συμπληρωματικού προβλεπτικού δείκτη και τη χορήγηση στοχευμένης θεραπείας.

Τα επίπεδα CA 15 – 3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με το είδος θεραπείας που έλαβαν οι γυναίκες του δείγματος, ούτε με το είδος των φαρμάκων που έλαβαν. Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η προβλεπτική αξία του δείκτη, καθώς ούτε η θεραπεία ούτε τα φάρμακα που χορηγούνταν στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τα επίπεδα του δείκτη CA 15-3.

Η μη σημαντική αυτή σχέση, ωστόσο, θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα του τρόπου κατηγοριοποίησης των διάφορων μεταβλητών, τόσο των επιπέδων του CA 15-3 όσο και των ίδιων των φαρμάκων, ή να προκύπτει λόγω του σχετικά μικρού αριθμού των γυναικών του δείγματος.

Αξιόλογο σημείο της παρούσας έρευνας είναι η πρωτοτυπία του θέματος και των μεταβλητών που εξετάζονται για την πληρέστερη κάλυψη του τελευταίου, αφού στις περισσότερες μελέτες που εντοπίστηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία για το CA 15-3, διερευνούνταν κυρίως η προγνωστική αξία του εν λόγω δείκτη, σε σχέση με την υποτροπή της νόσου ή την ελεύθερης νόσου επιβίωση των ασθενών, και συνήθως, η εκτίμηση των επιπέδων CA 15-3 πραγματοποιείται ύστερα από την εφαρμογή των διάφορων θεραπειών, ώστε να εντοπιστεί εάν μπορούσε να προβλεφθεί η εξέλιξη της νόσου και της υγείας των ασθενών βάσει του εν λόγω δείκτη (5) (7) (9).

Αντιθέτως, στην παρούσα έρευνα, επιχειρήθηκε η εξέταση του εάν τα επίπεδα του δείκτη CA 15-3 μπορούν να προβλέψουν τη θεραπεία και τα φάρμακα που χορηγούνται στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν δύνανται να δώσουν καθαρή προβλεπτική αξία στο δείκτη, αλλά έμμεση, καθόσον οι αυξημένες τιμές του προδικάζουν θετικούς ER υποδοχείς σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75%, γεγονός που οδηγεί σε στοχευμένη θεραπεία εξαρτώμενη από τους θετικούς ER υποδοχείς.

Αντίθετα, ο δείκτης του καρκινογόνου CA 15-3 δεν φάνηκε να μπορεί να προβλέψει σημαντικά το είδος της θεραπείας που χορηγείται στις γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ή / και το είδος φαρμάκων που παρέχονται στις ίδιες.

Τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να οφείλονται στους διάφορους μεθοδολογικούς περιορισμούς της παρούσας έρευνας.

Συγκεκριμένα, σημαντικοί περιορισμοί που εντοπίζονται στην παρούσα έρευνα είναι το σχετικά μικρό δείγμα των γυναικών που αξιοποιήθηκε, η μέθοδος δειγματοληψίας, η οποία δεν ήταν τυχαία δειγματοληψία, και ο τρόπος κατηγοριοποίησης των δεδομένων.

Επομένως, όσον αφορά την παρουσία ή μη των αιματογενών μεταστάσεων, ο δείκτης 15-3, η προγνωστική αξία του δείκτη τίθεται σε αμφισβήτηση, καθιστάμενος προγνωστικός μόνο, όσον αφορά τις λεμφαδενικές μεταστάσεις. Επίσης, άξιο προσοχής είναι ότι οριακές τιμές ή αυξημένες έως πολύ αυξημένες τιμές του δείκτη, δεν συνδυάζονται πάντα με κακή πρόγνωση, αφού στην παρούσα έρευνα το 36.7% δεν συνδυάζεται με αιματογενείς μεταστάσεις, γεγονός που θέτει το ερώτημα αν ο δείκτης αυτός έχει αξιόλογη προγνωστική σημασία καθόσον περίπου το 1/3, των περιστατικών, δεν εμφάνισε αιματογενείς μεταστάσεις, παρά μόνο στην κατηγορία των ελαφρώς ως μέτρια αυξημένων τιμών του (32-99 U/ml), ποσοστό, 3.3%, γεγονός που θέτει σε αμφισβήτηση το μέγεθος της προγνωστικής του αξίας για τον διηθητικό καρκίνο του μαστού.

Συμπεράσματα

Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση της προβλεπτικής αξίας, αλλά και της προγνωστικής αξίας του εξεταζόμενου δείκτη CA 15-3 ως προς το είδος θεραπείας και το είδος φαρμάκων που χορηγούνται στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού, και προτείνεται, στις επόμενες σχετικές μελέτες, να αξιοποιηθεί μεγαλύτερο δείγμα γυναικών, οι οποίες θα επιλεγθούν με τυχαία δειγματοληψία, ώστε να είναι πιο αντιπροσωπευτικά τα αποτελέσματα και να μπορούν να γενικευθούν στον πληθυσμό των γυναικών με καρκίνο του μαστού.

Αναφορές

1. Sang Eun Nam , Woosung Lim , Joon Jeong , Seeyoun Lee , Jungeun Choi , HeungKyu Park , et al. The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA, CA15-3) elevation in breast cancer patients: data from the Korean Breast Cancer Society Registry. *Breast cancer research and treatment*. 2019 October; 177(3): 669-678.
2. Eun Hwa Park , Sun Young Min , Zisun Kim , Chan Seok Yoon , Kyu-Won Jung , Seok Jin Nam , et al. Basic facts of breast cancer in Korea in 2014: the 10-year overall survival progress. *Journal of Breast Cancer*. 2017 March; 20(1): 1-11.
3. Rui Chen , Chaojun Jiang , Qiannan Zhu , Sainan You , Yan Li , Shuo Li , et al. Combining the tumor abnormal protein test with tests for carcinoembryonic antigens, cancer antigen 15-3, and / or cancer antigen 125 significantly increased their diagnostic sensitivity for breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020 July; 99(29): e21231.
4. Xuan Li , Danian Dai , Bo Chen , Hailin Tang , Xiaoming Xie , Weidong Wei. Clinicopathological and prognostic significance of cancer antigen 15-3 and carcinoembryonic antigen in breast cancer: A meta - analysis including 12,993 patients. *Disease Markers*. 2018 May;: 9863092.
5. Sarka Svobodova , Radek Kucera , Ondrej Fiala , Marie Karlikova , Andrea Narsanska , Ilona Zedníková , et al. CEA, CA 15-3, and TPS as prognostic factors in the follow - up monitoring of patients after radical surgery for breast cancer. *Anticancer research*. 2018 Jan; 38(1): 465-469.
6. Alexandre Perrier , Pierre-Yves Boelle , Yves Chrétien , Joseph Gligorov , Jean-Pierre Lotz , Didier Brault , et al. An updated evaluation of serum sHER2, CA15-3, and CEA levels as biomarkers for the response of patients with metastatic breast cancer to transtuzumab - based therapies. *PLoS One*. 2020 January; 15(1): e0227356.
7. Yukie Fujimoto , Tomoko Higuchi , Arisa Nishimukai , Yoshimasa Miyagawa , Ayako Kira , Hiromi Ozawa , et al. High levels of serum CA15-3 and residual invasive tumor size are associated with poor prognosis for breast cancer patients with non - pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of surgical oncology*. 2018 Jul; 118(1): 228-237.
8. Xiaowei Jiang , Dan Guo , Wenfang Li , Tianwu Yu , Jian Zhou , Jianping Gong. Combination Twist1 and CA15-3 in axillary lymph nodes for breast cancer prognosis. *Molecular medicine reports*. 2017 March; 15(3): 1123-1134.
9. Imamura M, Morimoto T, Nomura T, Michishita S, Nishimukai A, Higu T, et al. Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes. *World Journal of Surgical oncology*. 2018 February; 16(1): 26.

10. Elie El Rassy , Maya Al Ghor , Joseph Kattan. CA 15-3 predicting breast cancer relapse: beware of vitamin B12 deficiency. *Personalized medicine*. 2018 May; 15(3): 163-165.
11. Samaneh Khorrami , Masoumeh Tavakoli , Elahe Safari. Clinical Value of Serum S100A8/A9 and CA15-3 in the Diagnosis of Breast Cancer. *Iran J Pathol*. 2019 Spring; 14(2): 104-112.
12. Junxian Li , Luyang Liu , Ziwei Feng , Xin Wang , Yubei Huang , Hongji Dai , et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study. *Breast Cancer*. 2020 Jul; 27(4): 621 - 630.
13. Joonas Terävä , Leena Tiainen , Urpo Lamminmäki , Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen , Kim Pettersson , Kamlesh Gidwani. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. *PLoS One*. 2019 Jul; 14(7): e0219480.
14. I M D Maysanjaya , I M A Pradnyana , I M Put. Classification of breast cancer using Wrapper and Naïve Bayes algorithms. *Journal of Physics: Conference Series*. 2018 Jun; 1040.
15. MaryAnn Ulery , Linnette Carter , Barbara L McFarlin , Carmen Giurgescu. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health*. 2009 Sep-Oct; 54(5): 357-363.
16. Nadia Harbeck , Michael Gnant. Breast cancer. *Lancet*. 2017 Mar; 389(10074): 1134 - 1150.
17. Muhammad Akram , Mehwish Iqbal , Muhammad Daniyal , Asmat Ullah Khan. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017 Oct; 50(1): 33.
18. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*. 2019;(1152): 9-29.
19. Michael Co , Ava Kwong. Breast Cancer Rate and Mortality in Female Flight Attendants: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2020 Oct; 20(5): 371-376.
20. Cancer today. [Online]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
21. Naoko Mori , Hideki Ota , Shunji Mugikura , Chiaki Takasawa , akanori Ishida , Gou Watanabe , et al. Luminal-Type Breast Cancer: Correlation of Apparent Diffusion Coefficients with the Ki-67 Labeling Index. *Radiology*. 2015 Jan; 274(1): 66-73.
22. Tsuda H. Histological Significance of Intrinsic Subtype Classification. *Annals of Oncology*. 2012 Oct; 23(11): xi59.
23. Yuan Tang , Yue Wang , Mohammad F Kiani , Bin Wang. Classification, Treatment Strategy, and Associated Drug Resistance in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016

Oct; 16(5): 335-343.

24. Hirotaka Iwase , Junichi Kurebayashi , Hitoshi Tsuda , Tomohiko Ohta , Masafumi Kurosumi , Kazuaki Miyamoto , et al. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer*. 2010 Apr; 17(2): 118-2.
25. Garpis N, Damaskos C, Garpis A, Nikolettos K, Dimitroulis D, Diamantis E, et al. Molecular Classification and Future Therapeutic Challenges of Triple-negative Breast Cancer. *In Vivo*. 2020 Jul-Aug; 34(4): 1715-1727.
26. Seho Park , Ja Seung Koo , Min Suk Kim , Hyung Seok Park , Jun Sang Lee , Jong Seok Lee , et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast*. 2012 Feb; 21(1): 50-7.
27. Anniina Jääskeläinen , Nelli Roininen , Peeter Karihtala , Arja Jukkola. High Parity Predicts Poor Outcomes in Patients With Luminal B-Like (HER2 Negative) Early Breast Cancer: A Prospective Finnish Single-Center Study. *Front. Oncol*. 2020 August.
28. Shabnam Karangadan , Anuradha Ganesh Pati , Sainath Karnappa Andola. Immunohistochemical characterization of molecular classification of breast carcinoma and its relation with Ki-67. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2016; 5(5): 430-436.
29. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, et al. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PLoS One*. 2015 May; 10(5): e0126096.
30. Mangesh A Thorat , Rajeshkumar Balasubramanian. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;(65): 18-31.
31. Agnieszka Kolak , Marzena Kamińska , Katarzyna Sygit , Agnieszka Budny , Dariusz Surdyka , Bożena Kukiełka-Budny , et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017 Dec; 24(4): 549-553.
32. Lori Mandelzweig , Angela Chetrit , Tova Amitai , Barbara Silverman , Nava Siegelmann-Danieli , Siegal Sadetzki. Primary prevention and screening practices among long-term breast cancer survivors. *Cancer Causes Control*. 2017 Jul; 28(7): 657-666.
33. Mollie E Barnard , Caroline E Boeke , Rulla M Tamimi. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug; 1856(1): 73-85.
34. Yi-Sheng Sun , Zhao Zhao , Zhang-Nv Yang , Fang Xu , Hang-Jing Lu , Zhi-Yong Zhu , et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov; 13(11):

1387-1397.

35. Ying Liu , Nhi Nguyen , Graham A Colditz. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015 Jan; 11(1): 65-77.
36. Gerardo Daniel Castro , José A Castro. Alcohol drinking and mammary cancer: Pathogenesis and potential dietary preventive alternatives. *World J Clin Oncol*. 2014 Oct; 5(4): 713-29.
37. Henry J Thompson , Scot M Sedlacek , Pamela Wolfe , Devchand Paul , Susan G Lakoski , Mary C Playdon , et al. Impact of Weight Loss on Plasma Leptin and Adiponectin in Overweight-to-Obese Post Menopausal Breast Cancer Survivors. *Nutrients*. 2015 Jun; 7(7): 5156-76.
38. Melinda Protani , Michael Coory , Jennifer H Martin. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Oct; 123(3): 627-35.
39. C Agnoli , F Berrino , C A Abagnato , P Muti , S Panico , P Crosignani , et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Jan; 20(1): 41-8.
40. Manuel Picon-Ruiz , Cynthia Morata-Tarifa , Janeiro J Valle-Goffin , Eitan R Friedman , Joyce M Slingerland. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017 Sep; 67(5): 378-397.
41. Shadi Azam , Theis Lange , Stephanie Huynh , Arja R Aro , My von Euler-Chelpin , Ilse Vejborg , et al. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control*. 2018 Jun; 29(6): 495-505.
42. Fakhsheena Anjum , Nighat Razvi , Amir Maqbool , Noor Jahan. A REVIEW OF BREAST CANCER RISK FACTORS. Dow College of Pharmacy, Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakistan. 2017 November; 2(5): 40-45.
43. Gulbarshin Darisheva , Bolat Saktashev , Aigul Brimova. Mastopathy Myths and Reality: Good Choice for Pharm Industry? *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2018; 3(49): 28-31.
44. Chieko Mishima , Naofumi Kagara , Jun-Ichiro Ikeda , Eiichi Morii , Tomohiro Miyake , Tomonori Tanei , et al. Mutational Analysis of AKT1 and PIK3CA in Intraductal Papillomas of the Breast with Special Reference to Cellular Components. *Am J Pathol*. 2018 May; 188(5): 1106-1112.
45. Jingmei Li , Keith Humphreys , Peh Joo Ho , Mikael Eriksson , Eva Darai-Ramqvist , Linda Sofie Lindström , et al. Family History, Reproductive, and Lifestyle Risk Factors

- for Fibroadenoma and Breast Cancer. JNCI Cancer Spectrum. 2018 July; 2(3): pky051.
46. Suleyman U Celik , Dilara Besli Celik , Ece Yetiskin , Ergun Ergun , Sibel Percinel , Seher Demirer. Giant juvenile fibroadenoma of the breast: a clinical case. Arch Argent Pediatr. 2017 Dec; 115(6): e428-e431.
 47. Valerie A McCormack , Isabel dos Santos Silva. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jun; 15(6): 1159-69.
 48. Jack Cuzick , Ivana Sestak , Mangesh A Thorat. Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease. Breast. 2015 Nov;; 51-5.
 49. Carla Vitola Gonçalves , Valéri Pereira Camargo , Jussara Marli Cagol , Bruna Miranda , Raul Andres Mendoza-Sassi. Women's knowledge of methods for secondary prevention of breast cancer. Cien Saude Colet. 2017 Dec; 22(12): 4073-4082.
 50. Jing Peng , Surojeet Sengupta , V Craig Jordan. Potential of selective estrogen receptor modulators as treatments and preventives of breast cancer. Anticancer Agents Med Chem. 2009 Jun; 9(5): 481-99.
 51. Parinaz Mehnati , Maede Jafari Tirtash. Comparative Efficacy of Four Imaging Instruments for Breast Cancer Screening. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(15): 6177-86.
 52. Anuradha Godavarty , Suset Rodriguez , Young-Jin Jung , Stephanie Gonzalez. Optical imaging for breast cancer prescreening. Breast Cancer (Dove Med Press). 2015 Jul ; 20(7): 193-209.
 53. Rongrong Guo , Guolan Lu , Binjie Qin , Baowei Fei. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. Ultrasound Med Biol. 2018 Jan; 44(1): 37-70.
 54. James V Fiorica. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. Clin Obstet Gynecol. 2016 Dec; 59(4): 688-709.
 55. Micah M. Pippin , Roxanne Boyd. Breast Self Examination. StatPearls. 2020 Dec.
 56. Bernd Gerber , Eva Seitz , Heiner Müller , Annette Krause , Toralf Reimer , Günther Kundt , et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. Breast Cancer Res Treat. 2003 Nov; 82(1): 29-37.
 57. Weigang Wang , Xiaoqin Xu , Baoguo Tian , Yan Wang , Lili Du , Ting Sun , et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. Clin Chim Acta. 2017 Jul;; 51-55.

58. Chao Liu , Bing Sun , Bin Xu , Xiangying Meng , Lan Li , Yang Cong , et al. A panel containing PD-1, IL-2R α , IL-10, and CA15-3 as a biomarker to discriminate breast cancer from benign breast disease. *Cancer Manag Res*. 2018 Jun; 26(10): 1749-1761.
59. Annette Lasham , Sandra J Fitzgerald , Nicholas Knowlton , Tamsin Robb , Peter Tsai , Michael A Black , et al. A Predictor of Early Disease Recurrence in Patients With Breast Cancer Using a Cell-free RNA and Protein Liquid Biopsy. *Clin Breast Cancer*. 2020 Apr; 20(2): 108-116.
60. Clatot F, Perdrix A, Beaussire L, Lequesne J, Lévy C, Emile G, et al. Risk of early progression according to circulating ESR1 mutation, CA-15.3 and cfDNA increases under first-line anti-aromatase treatment in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2020 May; 22(1): 56.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: [Epidemiology of Breast Cancer in Women , Trends and Patterns of Disparities in Cancer Mortality Among US Counties, 1980-2014](#)

Εικόνα 2: [Cancer Today](#)

Εικόνα 3: [Increase in Cancer rates over past year is by 324%](#)

Εικόνα 4: [mammography, 3d mammography \(tomosynthesis\)](#)

Εικόνα 5: [Triple-negative invasive breast carcinoma: the association between the sonographic appearances with clinicopathological feature](#)

Εικόνα 6: [Location of triple-negative breast cancers: comparison with estrogen receptor-positive breast cancers on MR imaging](#)