



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

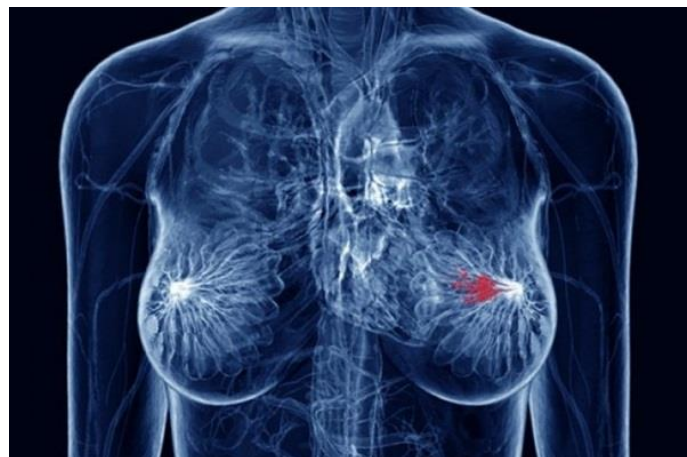


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Καρκίνος του μαστού: βιοδείκτες πρόβλεψης και πρόγνωσης

POST GRADUATE THESIS

### Breast cancer: prognostic and predictive biomarkers



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

**Γκουγκούλετσιου Χρυσούλα**

Gougouletsiou Chrysoula

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Φραγκίσκη Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου**

Fragkiski Anthouli-Anagnostopoulou

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



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



POST GRADUATE THESIS

## **Breast cancer prognostic and predictive biomarkers**

GOUGOULETSIOU CHRYSOULA

DML21006

[Dml21006@uniwa.gr](mailto:Dml21006@uniwa.gr)

FIRST SUPERVISOR

FRAGKISKI ANTHOULI-ANAGNOSTOPOULOU

SECOND SUPERVISOR

FORTIS SOTIRIOS

AIGALEO 2024

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 9/2/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Φραγκίσκη Ανθούλη - Αναγνωστοπούλου	
2 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Φόρτης Σωτήριος	

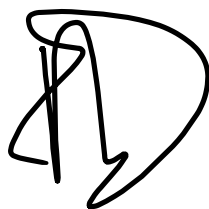
## Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Γκουγκουλέτσιου Χρυσούλα του Χρήστου, με αριθμό μητρώου dml21006 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».

Η Δηλούσα

Χρυσούλα Γκουγκουλέτσιου



## Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος Βϊοιατρικές Μέθοδοι και Τεχνολογία στην Διάγνωση του τμήματος Βϊοιατρικών Επιστημών, κατά το έτος 2023. Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για την συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου. Η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη της καθηγήτριας μου, Κα Φραγκίσκη Ανθούλη, της εκφράζω ένα βαθύ ευχαριστώ για όλη την βοήθεια που μου προσέφερε, καθώς και για την άριστη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια της εκπόνησης αυτής της εργασίας, τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε για να μου δώσει σημαντικά στοιχεία και εξηγήσεις πάνω στο θέμα, άλλα και για την προθυμία της και την βοήθεια, που ποτέ δεν δίστασε να μου δώσει. Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τους φίλους και συμφοιτητές μου για την υποστήριξη που μου έδειξαν καθώς και για τα υπέροχα δυο μεταπτυχιακά μας χρόνια γεμάτα χαράς, συγκίνησης, ευτυχία και φυσικά διασκέδασης. Τέλος θέλω να ευχαριστήσω πολύ τους γονείς μου, Γκουγκουλέτσιος Χρήστο & Μίχου Ανδρονίκη, οι οποίοι υπήρξαν πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα για εμένα και στους οποίους οφείλω όλη την διαδρομή των σπουδών μου, μέχρι και σήμερα.

## Αφιερώσεις

Αυτή τη διπλωματική την αφιερώνω στην οικογένεια μου που με στηρίζει όλα μου τα χρόνια.

## Περίληψη

Το θέμα της παρούσας εργασίας είναι ο καρκίνος του μαστού και οι βιοδείκτες πρόγνωσης και πρόβλεψης της νόσου. Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή κακοήθεια και πρωταγωνιστεί στον 21<sup>ο</sup> αιώνα ως δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου στο γυναικείο φύλο. Ο καρκίνος οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό μη φυσιολογικών κυττάρων. Κάποιοι από τους παράγοντες που παίζουν ρόλο στην δημιουργία του καρκίνου του μαστού είναι το φύλο, η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και η έκθεση του οργανισμού σε επιβλαβείς και καρκινογόνες ουσίες. Βέβαια, εκτός από αυτά πρέπει να λάβει κανείς υπόψη τον κληρονομικό καρκίνο, τους ορμονικούς παράγοντες, την διατροφή, το τρόπο ζωής και την πυκνότητα του μαστού. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι καρκίνου του μαστού όπως πορογενές και λοβιακό καρκίνωμα, τριπλά αρνητικός καρκίνος κ. α. Οι περισσότεροι από αυτούς εμφανίζουν κοινά συμπτώματα. Στις μέρες μας με την εξέλιξη της τεχνολογίας, ο ρόλος των βιοδεικτών στην πρόβλεψη και την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού είναι εξέχουσας σημασίας. Στους βιοδείκτες συγκαταλέγονται το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 και τα γονίδια BRCA1, BRCA2, το καρκινικό αντιγόνο CA15-3, ο υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (human epidermal growth factor receptor ή HER-2), ορμονικοί υποδοχείς (hormone receptors ή HR), ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (urokinase plasminogen activator ή uPA), ο αναστολέας ενεργοποιητής πλασμινογόνου – 1 (plasminogen activator inhibitor PAI-1), η οστεοποντίνη, η μαστοσφαίρινη, οι υποδοχείς αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (fibroblast growth factor receptors ή FGFR2), το ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης (phosphatase and tensin homolog ή PTEN), βλάβες του DNA, microRNAs κ. α. Στο τέλος της εργασίας θα γίνει ανασκόπηση των διαθέσιμων θεραπευτικών μεθόδων για το καρκίνο του μαστού και πιο συγκεκριμένα η Επικουρική Συστηματική Θεραπεία, η Νεοεπικουρική Συστηματική Θεραπεία, ενώ θα διερευνηθεί και ο πιθανός ρόλος των βιοδεικτών στην έγκαιρη και καλύτερη κατηγοριοποίηση ασθενών ώστε να υπάρχει το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τέλος, θα αναλυθούν πιθανοί βιοδείκτες για την πρόβλεψη αντίστασης των ασθενών στην χημειοθεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: βιοδείκτες, καρκίνος μαστός, θεραπεία, πρόγνωση, πρόβλεψη

## **Abstract**

The topic of this paper is breast cancer and biomarkers of prognosis and prediction of the disease. Breast cancer is the most common malignancy and stars in the 21st century as the second most common cause of death in the female sex. Cancer is due to the uncontrolled proliferation of abnormal cells. Some of the factors that play a role in the creation of breast cancer are gender, age, family history and the body's exposure to harmful and carcinogenic substances. Of course, in addition to these, one must take into account hereditary cancer, hormonal factors, diet, lifestyle and breast density. There are diverse types of breast cancer such as ductal and lobular carcinoma, triple-negative cancer, etc. Most of them show common symptoms. Nowadays with the evolution of technology, the role of biomarkers in the prediction and prognosis of breast cancer is of paramount importance. Biomarkers include the tumor suppressor gene p53 and genes BRCA1, BRCA2, cancer antigen CA15-3, human epidermal growth factor receptor or HER-2, hormone receptors (HR), urokinase plasminogen activator (uPA), plasminogen activator – 1 (plasminogen activator or PAI-1), osteopontin, mastosphere, fibroblast growth factor receptors FGFR2, phosphatase and tensin homolog PTEN, DNA damage, microRNAs, etc. . At the end of the thesis, there will be a review of the available therapeutic methods for breast cancer and more specifically Adjuvant Systemic Therapy, Neoadjuvant Systemic Therapy, while the possible role of biomarkers in the early and better categorization of patients will be investigated. so that there is the best therapeutic effect. Finally, possible biomarkers will be analyzed to predict patients' resistance to chemotherapy.

**Key words:** biomarkers, cancer, breast, treatment, prognostic, predictive



## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες .....	v
Αφιερώσεις .....	vi
Περίληψη .....	vii
Abstract .....	viii
Συνομογραφίες .....	x
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή .....	4
Κεφάλαιο 1. 1. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μαστού.....	6
Κεφάλαιο 1. 2 Περιγραφική Επιδημιολογία.....	10
Κεφάλαιο 1. 3 Επιδημιολογία Βιοδεικτών .....	14
Κεφάλαιο 2. Ιστολογία του μαστού αδένα .....	16
Κεφάλαιο 2. 2. Σταδιοποίηση κακοήθειας του μαστού .....	22
Κεφάλαιο 2. 3 Λεμφαδενικές μεταστάσεις..... Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	
Κεφάλαιο 2. 4 Μοριακοί τύποι καρκίνου του μαστού.....	24
Κεφάλαιο 2. 4. 1. Νέοι προγνωστικοί βιοδείκτες .....	28
Κεφάλαιο 2. 4. 2. Mi-RNAs .....	33
Κεφάλαιο 3. Άλλοι προβλεπτικοί και προγνωστικοί δείκτες.....	37
Συμπεράσματα .....	41
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	43

## Συντομογραφίες

	<b>Αγγλική ορολογία</b>	<b>Ελληνική ορολογία</b>
BRCA1	Breast cancer 1	Καρκίνος μαστού 1
BRCA2	Breast Cancer 2	Καρκίνος μαστού 2
Ca15-3	Cancer antigen 15-3	Καρκινικό αντιγόνο 15-3
HER2	Human epiderma growth Factor receptor 2	Υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα -2
HR	Hormone receptors	Ορμονικοί Υποδοχείς
UPA	Urokinase plasminogen activator	Ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor PAI-1	Αναστολέας ενεργοποιητής πλασμινογόνου – 1
FGFR2	Fibroblast growth factor receptors	Οι υποδοχείς αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	Το ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης
DNA	Deoxyribonucleic acid	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
IDC	Invasive Ductal Cancer	Διθηθητικό καρκίνωμα του πόρου χωρίς ειδικό τύπο
ILC	Invasive Lobular Carcinoma	Διθηθητικό λοβιακό καρκίνωμα κλασικού τύπου
IHC	Immunohistochemical	Ανοσοϊστοχημεία
ER	Estrogen receptor	Υποδοχέα οιστρογόνου
PR	Progesterone receptor	Υποδοχέα προγεστερόνης
NGS	Next-Generation Sequencing	Αλληλουχία επόμενης γενιάς
PTEN	Phosphatase and tensin homolog	Το ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης
STK11	Serine/threonine kinase 11	Η κίνηση σερίνης/θρεονίνης 11
CDH1	Cadherin-1	καντερίνη-1
PALB2	Partner and localizer of BRCA2	Συνεργάτης και εντοπιστής του BRCA2
ATM	Ataxia-telangiectasia	Αταξία-τελαγγειεκτασία
CHEK2	Checkpoint kinase 2	Σημείο ελέγχου κινάση 2
NBN	Nibrin gene	Γονίδιο νιβρίνης
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	Συνδεδεμένη με ένζυμο ανοσοπροσροφητικός προσδιορισμός
IL-6	Interleukin 6	Ιντερλευκίνη 6
LCN2	Lipocalin-2	Λιποκαλίνη-2
TGF-B	Transforming growth factor beta	Μετασχηματιζόμενος αυξητικός παράγοντας βήτα
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1	Ιστικός Αναστολέας Μεταλλοπρωτεϊνάσης-1
HGF	Hepatocyte growth factor	Αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
MMPS	Matrix metalloproteinases	Μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας
IGF-1	Insulin-like growth factor 1	Αυξητικός παράγοντας 1 που μοιάζει με ινσουλίνη
CSCs	Cancer stem cells	Καρκινικά βλαστοκύτταρα

<b>BCsCs</b>	Breast Cancer Stem Cells	Βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού
<b>OCT-4</b>	octamer-binding transcription factor 4	Παράγοντας μεταγραφής 4 που δεσμεύει το οκταμερές
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer	Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο
<b>LCIS</b>	Lobular carcinoma in situ	Λοβιακό καρκίνωμα
<b>CEA</b>	Carcinoembryonic antigen	Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology	Αμερικανική Εταιρεία Κλινική Ογκολογία
<b>CTCS</b>	Circulating tumor cells	Κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα
<b>CtDNA</b>	Circulating tumor DNA	Κυκλοφορούντα DNA όγκου
<b>CFDNA</b>	Circulating cell-free DNA	Κυκλοφορούντα DNA χωρίς κύτταρα
<b>EVs</b>	Extracellular vesicles	Εξωκυτταρικά κυστίδια
<b>EGFR</b>	Epidermal growth factor receptor	Υπερέκφραση υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα
<b>GRB7</b>	Growth factor receptor-bound protein 7	Γονίδιο πρωτεΐνης 7
<b>MMP11</b>	Matrix metalloproteinase 11	Μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας 11
<b>GSM</b>	Genitourinary syndrome of menopause	Ουρογεννητικό σύνδρομο εμμηνόπαυσης
<b>INCRNA</b>	Long non-coding RNAs	Μακρά μη κωδικοποιημένα RNA
<b>SNCRNA</b>	Small non-coding RNAs	Μικρά μη κωδικοποιημένα RNA
<b>SNORNA</b>	Small nucleolar RNA	Μικρά πυρηνικά RNA
<b>PACT</b>	Interferon-induced protein kinase	Ιντερφερόνη πρωτεϊνική κινάση
<b>BLIMP1</b>	B-lymphocyte-induced maturation protein-1	πρωτεΐνη ωρίμανσης που προκαλείται από Β-λεμφοκύτταρα-1
<b>PARP</b>	Poly (ADP-ribose) polymerase	Πολυμεράση πολυ (ADP-ριβόζης)

## Πρόλογος

Η ετερογένεια της νόσου του καρκίνου του μαστού εντοπίζεται τόσο ως προς τις κλινικές και τις ακτινολογικές εκδηλώσεις και την ανταπόκριση θεραπεία(1) Στην πλειοψηφία, ο καρκίνος του μαστού είναι αδενοκαρκινώματα και η ταξινόμηση τους σχετίζεται με την διεισδυτικότητα, την μορφολογία, την έκφραση ανοσοϊστοχημικών δεικτών και γενετικών χαρακτηριστικών. Όλα αυτά είναι εξέχουσας σημασίας αφού βάση αυτών των χαρακτηριστικών διαμορφώνεται η θεραπεία, η πρόγνωση και η πρόβλεψη της νόσου(2).

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια συλλογή ασθενειών και ορίζεται από ευδιάκριτα παθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ο καρκίνος του μαστού ταξινομείται με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του σε διηθητικό καρκίνωμα του πόρου χωρίς ειδικό τύπο (Invasive Ductal Cancer ή IDC) (75-80%) ή διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, κλασσικού τύπου (Invasive Lobular Carcinoma, ή ILC) (10-15%) (3). Επίσης, χωρίζεται σε διάφορους υποτύπους και ο καθένας από αυτούς διαθέτει ξεχωριστά παθολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την πρόγνωση και την θεραπεία της νόσου (3).

Η χορήγηση της θεραπείας εξαρτάται από την ανοσοϊστοχημεία (Immunohistochemical ή IHC) και συγκεκριμένα από τον υποδοχέα οιστρογόνου (Estrogen receptor ή ER), τον υποδοχέα προγεστερόνης (Progesterone receptor ή PR) και τον υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (human epidermal growth factor receptor-2 ή HER2)(2). Λόγω της εξέλιξης της βιολογίας του καρκίνου του μαστού και της ανοσοϊστολογικής έρευνας υπάρχουν τέσσερις τύποι με βάση τον μοριακό υπότυπο, ο αυλός A (Luminal A) αφορά το 40%, ο αυλός B (Luminal B) το 20%, ο θετικός HER2 και ο τριπλά αρνητικός καρκίνος (1,4). Επίσης, οι αναστολείς PARP των φαρμάκων όπως για παράδειγμα ο αναστολέας διφωσφορικής-ριβόζης πολυμεράσης σχετίζονται με τα γονίδια BRCA1, BRCA2 και είναι υπεύθυνα για τον έλεγχο του κληρονομικού καρκίνου και συγκεκριμένα στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο(5,6).

Μέσα από την πραγματοποίηση μελετών με την μέθοδο Next-Generation Sequencing (NGS) ανακαλύφθηκαν γονίδια τα οποία βοηθούν στην προδιάθεση του καρκίνου του μαστού και το καθένα από αυτά έχει την δική του εκτίμηση και αξιολόγηση. Ως γονίδια αυξημένης διείσδυσης είναι το TP53, PTEN, STK11 και CDH1. Τα PALB2, ATM,

BARD1, BRIP1, CHEK2, NF1, NBN, RAD51D, RAD51C θεωρούνται γονίδια μέτριας και χαμηλής διείσδυσης. Τα γονίδια ομαδοποιούνται με βάση την βαθμό διείσδυσης τους και τις γενετικές διαταραχές. Για να γίνει διαχωρισμός στον βαθμό διείσδυσης της γενετικής παραλλαγής θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ο σχετικός κίνδυνος (relative risk RR). Αν είναι >10,0 θεωρείται υψηλός αν είναι 5,0-10,0 είναι μέτριος και αν είναι 2,0-5,0 είναι χαμηλός(7).

Με το πέρασμα των χρόνων πραγματοποιούνται όλο και πιο συχνά βιοψίες υγρών από του ασθενείς με καρκίνο του μαστού αφού έχει διαπιστωθεί πως όλοι οι καρκίνοι απελευθερώνουν τα συστατικά τους στην κυκλοφορία του αίματος. Ως βιοδείκτες στο αίμα θεωρούνται τα καρκινικά κύτταρα, κύτταρα αίματος, πρωτεΐνες καθώς και το γενετικό υλικό (DNA, miRNA και εξωσώματα). Οι πρωτεΐνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην μετάσταση του καρκίνου αφού η αποβολή τους και η έκκριση τους γίνεται στα εξωκυττάρια ή σωματικά υγρά. Ο καρκίνος μπορεί να παράγει πρωτεΐνες όπως ένζυμα, κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Η ανίχνευση πρωτεϊνών στο αίμα, γίνεται με ELISA. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ανίχνευση πρωτεϊνών σε υγρό δείγμα χρησιμοποιώντας αντισώματα (8).

Οι πρωτεΐνες χωρίζονται σε δυο κατηγορίες ανάλογα με την προέλευση τους, σε αυτές που προέρχονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και σε αυτές από τα κύτταρα του όγκου. Στην πρώτη κατηγορία κατατάσσονται η ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6 ή IL-6), κυτοκίνες και λιποκαλίνη (Lipocalin 2 ή LCN2). Στην δεύτερη αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-βήτα (Transforming growth factor ή TGF-β), ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης 1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 ή TIMP-1), LRP6N, Ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (Hepatocyte growth factor ή HGF), Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular endothelial growth factor ή VEGF), Απτοσφαιρίνη (Haptoglobin ή HP), Μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (Matrix metalloproteinases ή MMPs), Τυροσινική κινάση με ανοσοσφαιρίνη και επιδερμικό αυξητικό παράγοντα πεδία ½ (Tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor-homology domains ½ ή TIE-1/2) και ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας (Insulin growth factor ή IGF-1) (8).

Στο εσωτερικό ενός όγκου υπάρχουν ορισμένα βλαστικά καρκινικά κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται, αυτοανανεώνονται και θεωρούνται βασικό χαρακτηριστικό για την εξέλιξη της νόσου και την ποικιλομορφία του όγκου. Κάποιοι κυτταρικοί δείκτες και βιοδείκτες, είναι χρήσιμοι για την απομόνωση των φαινοτύπων των βλαστοκυττάρων του καρκίνου του μαστού και θεωρούνται ως προγνωστικοί βιοδείκτες για την ανταπόκριση

και παρακολούθηση της θεραπείας. Ωστόσο νέοι βιοδείκτες με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία είναι οι μη κωδικοποιημένοι microRNAs (miRNAs) τα οποία παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση του καρκίνου. Οι κατηγορίες των βλαστοκυττάρων είναι τα ενήλικα και εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα, καρκινικά βλαστοκύτταρα (Cancer Stem Cells ή CSCs) και βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού (Breast Cancer Stem Cells ή BCSCs). Οι βιοδείκτες που σχετίζονται με τα BCSCs είναι ο Συντελεστής μεταγραφής δέσμησης οκταμερών (Octamer binding transcription factor 4 ή Oct-4), Nanog, CD133, CD44, Αφυδρογονάση Αλδεΐδης 1 (Aldehyde Dehydrogenase 1) και άλλοι πιθανοί προγνωστικοί βιοδείκτες(9).

Συμπερασματικά, ένας καλός βιοδείκτης θα πρέπει να είναι χρήσιμος και για την ανταπόκριση στην θεραπεία(10). Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού συμπεριλαμβάνει την χειρουργική επέμβαση, την νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία, και την ακτινοθεραπεία. Μία σωστή θεραπεία απαιτεί υψηλή αποτελεσματικότητα έτσι ώστε οι ασθενείς να έχουν όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες και μία καλή ποιότητα ζωής. Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί ότι, ένας σωστός συνδυασμός θεραπειών θα εξασφαλίσει στον ασθενή την δυνατότητα ελαχιστοποίησης της υποτροπής αλλά και την δυνατότητα να αντισταθεί στις τοξικές επιδράσεις(11).

## Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζει υψηλή συχνότητα σε παγκόσμιο επίπεδο και γι' αυτό τον λόγο χρειάζεται μεγαλύτερη προσοχή στην αντιμετώπιση της νόσου σε πολλαπλά επίπεδα. Για να επιτευχθεί η σωστή αντιμετώπιση της είναι σημαντικός ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου αλλά και η ορθή διάγνωση και θεραπεία (12) Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια τόσο σε μορφολογικό όσο και σε μοριακό επίπεδο. Με βάση το μοριακό επίπεδο οι ασθενείς χρειάζονται διαφορετική πρόγνωση και έγκαιρη διάγνωση με αποτέλεσμα να βελτιωθεί η επιβίωση τους(12).

Η συχνότητα της νόσου είναι αλληλένδετη με την ανθρώπινη ανάπτυξη. Συγκεκριμένα, ο δείκτης της ανθρώπινης ανάπτυξης συνδέεται με το προσδόκιμο ζωής, τον πλούτο και την εκπαίδευση και αποτελεί μέτρο σύγκρισης των χωρών. Έχει διαπιστωθεί ότι, οι χώρες με αυξημένα επίπεδα ανθρώπινης ανάπτυξης έχουν μεγαλύτερη εμφάνιση καρκίνου του μαστού(12). Βάση των διαφόρων μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, διαπιστώθηκε ότι ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως ανεξαρτήτως φυλής ή εθνικότητας και θεωρείται υπεύθυνος για πάνω 600. 000 θανάτους το 2018. Λαμβάνοντας υπόψιν την έκθεση της Αμερικάνικης Αντικαρκινικής Εταιρείας το ποσοστό του καρκίνου του μαστού έχει αυξηθεί κατά 0,3% ετησίως(13).

Το 2020 οι περιπτώσεις καρκίνου μαστού ξεπέρασαν τα 2 εκατομμύρια παγκοσμίως. Τα τελευταίες τρεις δεκαετίες τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας έχουν αυξηθεί λόγω τροποποιήσεων των προφίλ των παραγόντων κινδύνου, των καλύτερων καταγραφών καρκίνου καθώς και της ανίχνευσης του. Ο καρκίνος του μαστού είναι σημαντικό πρόβλημα στην δημόσια υγεία παγκοσμίως και συγκεκριμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι υπεύθυνος για το 29% όλων των νέων καρκίνων στις γυναίκες(14,15). Σήμερα ο καρκίνος του μαστού είναι η 5<sup>η</sup> πιο κοινή αιτία θανάτου με ποσοστό 88% υψηλότερο σε χώρες σε μεταβατικό στάδιο όπως Δυτική Αφρική, Μικρονησία-Πολυνησία, Καραϊβική και Μελανησία σε σχέση με αυτές που βρίσκονται ήδη σε μετάβαση όπως Βόρεια Ευρώπη, Δυτική Ευρώπη, Βόρεια Ευρώπη Αμερική, Αυστραλία-Νέα Ζηλανδία(14).

Η επίπτωση, η θνησιμότητα και τα ποσοστά επιβίωσης του καρκίνου του μαστού διαφέρουν μεταξύ των μερών του κόσμου και αυτό οφείλεται σε αρκετούς παράγοντες όπως οι γενετικοί παράγοντες, ο τρόπος ζωής, το περιβάλλον και η πληθυσμιακή δομή.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, περίπου το 80% των ασθενών με καρκίνο του μαστού είναι άτομα με ηλικία > 50 ετών. Το στάδιο του καρκίνου αλλά και ο μοριακός υπότυπος παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση(14,16).



## **Κεφάλαιο 1.1. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μαστού**

Ο κίνδυνος να αναπτύξει μια γυναίκα καρκίνο του μαστού, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Κάποιοι αυξάνουν τον κίνδυνο και κάποιοι τον μειώνουν. Οι παράγοντες κινδύνου χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες(13,16).

Η πρώτη κατηγορία είναι οι σταθεροί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, αλλά είναι αμετάβλητοι όπως το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η εμμηνόπαυση, οι βιοδείκτες, τα γενετικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά που έχουν σχέση με την φυλή και το έθνος.

Η δεύτερη κατηγορία είναι οι παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν ή να αλλάξουν και παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού όπως το κάπνισμα, η σωματική αδράνεια, η παχυσαρκία, το αλκοόλ, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος και η πρόσληψη διαιτητικών ινών(13,16).

Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου είναι το οικογενειακό ιστορικό καθώς είναι υπεύθυνο για τον κίνδυνο ανάπτυξη των διαφόρων μορφών κινδύνου γι' αυτό και θεωρείται ένας ετερογενής παράγοντας. Λαμβάνοντας υπόψιν τον αριθμό των μελών της οικογένειας, περίπου το 13-19% των ασθενών με καρκίνο του μαστού έχουν πρώτου βαθμού συγγένεια που επηρεάζονται από την ίδια πάθηση. Αν οι ασθενείς είναι κάτω από 50 ετών τότε ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του μαστού μπορεί να είναι μεγαλύτερος. Η συσχέτιση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού και ηλικίας καθοδηγείτε από περιβαλλοντικούς παράγοντες και επιγενετικές αλλαγές που δρουν ως παράγοντες κινδύνου(14,17).

Η Συνεργατική Ομάδα Ενδογενών Ορμονών και Καρκίνου του Μαστού υποστηρίζει ότι το γυναικείο φύλο λόγω της ορμονικής διέγερσης είναι αλληλένδετο με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Συγκριτικά με τον αντρικό φύλο, το γυναικείο φύλο παρουσιάζει κύτταρα του μαστού τα οποία είναι πολύ ευάλωτα στις ορμόνες. Οι ορμόνες αυτές είναι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Οι μεταβολές στα φυσιολογικά επίπεδα των ενδογενών επιπέδων των ορμονών φύλου έχουν σαν συνέπεια την αύξηση κινδύνου του καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες(14,17).

Στην περίπτωση των αντρών, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού όπως, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, οι μεταλλάξεις BRCA2/BRCA1,

το σύνδρομο Klinefelter, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό καθώς και η έκθεση στην ακτινοβολία. Ένας μέσος όρος ηλικίας των αντρών κατά την διάγνωση είναι 67 ετών. Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται σπάνια στους άντρες, και θεωρείται πιο επικίνδυνος σε σχέση με τις γυναίκες καθώς κατά την στιγμή της διάγνωσης είναι σε προχωρημένο στάδιο. Το ποσοστό εμφάνισης όλων των καρκίνων του μαστού είναι λιγότερο από 1% στους άντρες(14,17).

Η προχωρημένη ηλικία είναι ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου καθώς η προχωρημένη ηλικία για γάμο, ο πρώτος τοκετός και η εμμηνόπαυση συνδέονται στενά με την εμφάνιση ασθενειών. Βάση μίας μελέτης για την επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στα αποτελέσματα που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες κάτω των 65 ετών, βρέθηκε ο κίνδυνος 7,0% σε γυναίκες που παντρεύτηκαν σε ηλικία 30 ετών και πάνω, σε σύγκριση με τις γυναίκες που παντρεύτηκαν στην ηλικία των 20 ετών(12,18).

Επίσης διαπιστώθηκε ότι αν η ηλικία γάμου είναι κάτω από 30 αλλά η ηλικία πρώτου τοκετού είναι 30 ή περισσότερο, τότε ο κίνδυνος είναι 1,4% μεγαλύτερος. Οι γυναίκες από την φύση τους μετά την ηλικία των 50 ετών διανύουν την περίοδο της εμμηνόπαυσης με αποτέλεσμα να έχουν παρατεταμένη έκθεση οιστρογόνων(12). Συμπερασματικά περίπου το 80% των ασθενών με καρκίνο του μαστού είναι >50 ετών, ενώ περισσότερο από 40% είναι άτομα άνω των 65 ετών. Έχει παρατηρηθεί ότι ο επιθετικός ανθεκτικός τριπλά αρνητικός υπότυπος του καρκίνου του μαστού είναι συχνότερος στην γυναίκες ηλικίας κάτω των 40 ετών, σε αντίθεση με τον υπότυπο A που είναι πιο συχνός σε ασθενείς >70 ετών(12,18).

Επιπλέον, σχετικά με τα γενετικά χαρακτηριστικά υπάρχουν δύο βασικά γονίδια που αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και με κύριο χαρακτηριστικό την διεισδυτικότητα τους. Αυτά τα γονίδια είναι το BRCA1 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 και το BRCA2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13. Τα γονίδια αυτά είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση βλάβης του DNA και είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια. Οι ασθενείς που είναι φορείς των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 και έχουν ηλικία <70 ετών έχουν ποσοστό ανάπτυξης καρκίνου του μαστού 57% και 49% αντίστοιχα. Επίσης, οι μεταλλάξεις αυτές τείνουν να προσβάλλουν αρκετά και άτομα νεότερης ηλικίας. Οι ασθενείς που χρειάζονται μεγαλύτερη επιτήρηση είναι αυτοί με τις μεταλλάξεις BRCA καθώς είναι υψηλού κινδύνου. Ένα μέσο για την βαθμολόγηση κινδύνου αυτών των ασθενών είναι το

σύστημα βαθμολόγησης Manchester. Άλλα γονίδια όπως το TP53, CDH1, STK11 και PTEN θεωρούνται εξίσου σημαντικά με υψηλό ποσοστό διεισδυτικότητας(14,18).

Ένας παράγοντας που παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι το διαφορετικό μεταξύ των εθνοτικών ομάδων. Μελέτες έδειξαν πως το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερο στις μαύρες γυναίκες πριν από την ηλικία των 45 ετών σε σχέση με τις λευκές γυναίκες. Αντίθετα στην ηλικία 60 με 84 οι λευκές γυναίκες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις μαύρες γυναίκες. Σύμφωνα με τους διάφορους υποτύπους καρκίνου του μαστού, όπως ο υπότυπος ER+ και HER2/neu-θετικός, ο υπότυπος ER+και HER2/neu-αρνητικός και ο βασικός καρκίνος του μαστού, γνωστός ως τριπλός αρνητικός και ο πιο επιθετικός, ο οποίος προσβάλλει περισσότερο τις μαύρες γυναίκες σε νεότερες ηλικίες(17,18).

Στην δεύτερη κατηγορία παραγόντων κινδύνου είναι ο τρόπος ζωής. Η παχυσαρκία έχει άμεση σχέση με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού καθώς οι ανδρογόνες πρόδρομες ουσίες έχουν την δυνατότητα τροποποίησης σε οιστρογόνα μέσω του λιπώδη ιστού. Επίσης η ινσουλίνη μπορεί να διεγείρει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ένας προγνωστικός δείκτης που παίζει ρόλο στην συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Το αλκοόλ είναι ένας ακόμη παράγοντας που συνδέεται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού καθώς ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 3-10% ανά 10g δηλαδή 1 ποτήρι αλκοόλ που καταναλώνει το άτομο την ημέρα. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει παρατηρηθεί πως αυξάνονται τα επίπεδα οιστρογόνων λόγω του αλκοόλ και αυτή η σύνδεση έχει δημιουργηθεί μέσα ελεγχόμενες διατροφές. Πρόσφατες μελέτες που έχουν γίνει ανάμεσα στην διατροφή και το αλκοόλ έχουν δείξει ότι οι ορμονικοί υποδοχείς και ο ιστολογικός υπότυπος συσχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού(16,19).

Τα υψηλά επίπεδα σωματικής άσκησης έχουν ως αποτελέσματα την μείωση καρκίνου του μαστού σε σχέση με τα σωματική αδράνεια ή καθιστική συμπεριφορά η οποία συσχετίζεται με την αύξηση κινδύνου. Η σωματική δραστηριότητα έχει την δυνατότητα να ρυθμίζει τις ορμόνες και τις μεταβολικές οδούς που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση(14,20).

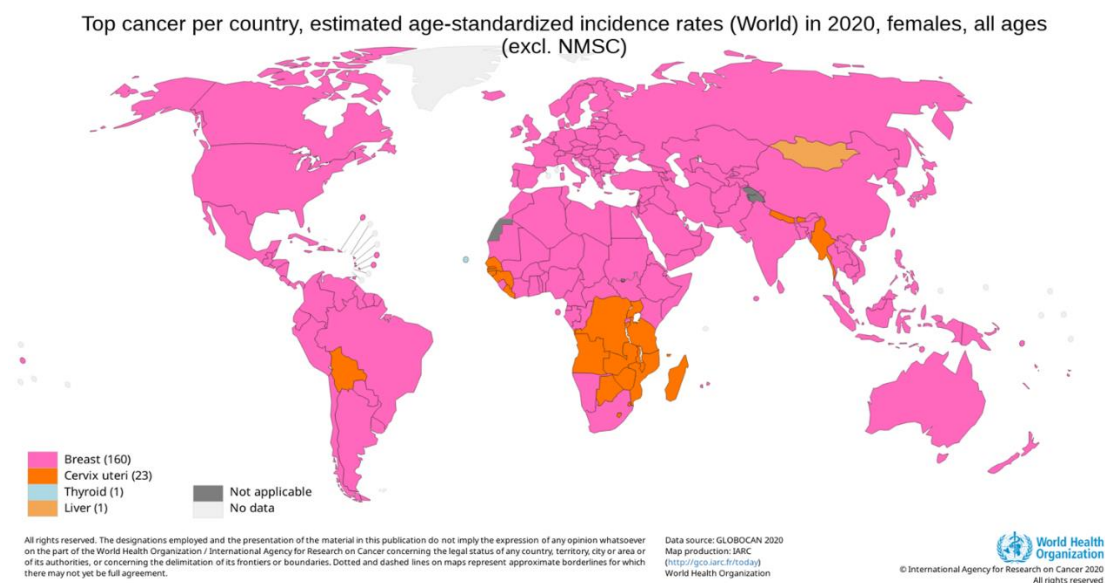
Λαμβάνοντας υπόψιν την διατροφή και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το επεξεργασμένο κρέας θεωρείται ένας κύριος παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε αντίθεση με τα λαχανικά, τα φρούτα, όσπρια, ολικής αλέσεως και τα

χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά που μειώνουν την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Τα τρόφιμα τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία το νάτριο, το λίπος και η ζάχαρη προδιαθέτουν την παχυσαρκία. Έχει παρατηρηθεί μια αύξηση κατά 10% των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων μέσω της διατροφής με αποτέλεσμα 11% μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Θρεπτικά συστατικά που έχουν αξιολογηθεί για την μείωση καρκίνου του μαστού είναι το ασβέστιο, η βιταμίνη D και τα καροτενοειδή και συγκεκριμένα το β-καροτένιο(14,21).

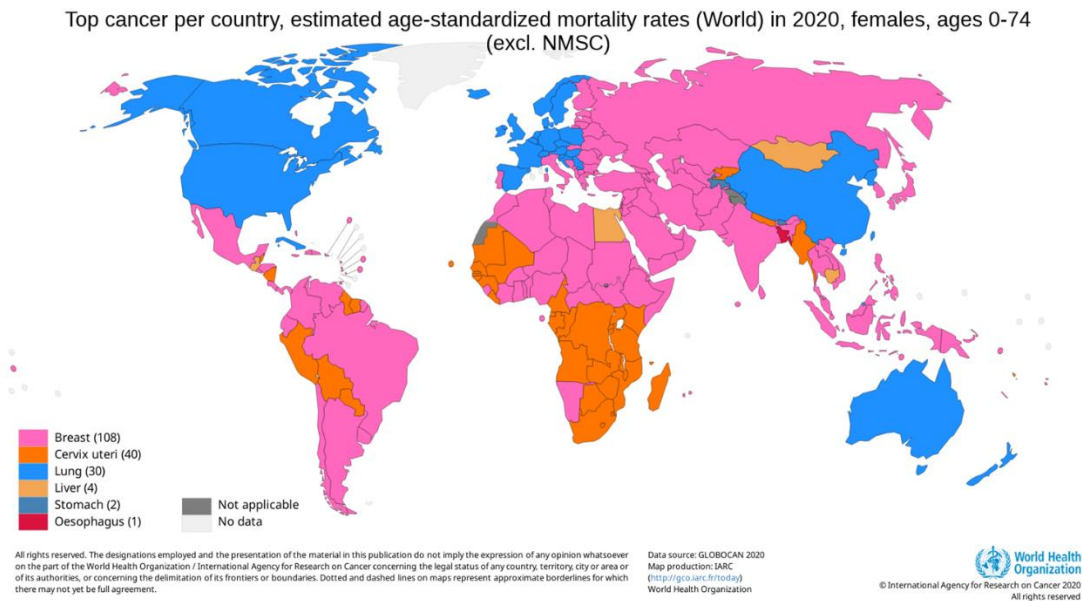
## Κεφάλαιο 1.2 Περιγραφική Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού ξεπερνάει τον καρκίνο του πνεύμονα και είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος παγκοσμίως καθώς το φορτίο του έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Το 2020 σημειώθηκαν 2,261,419 εκατομμύρια περιπτώσεις και 684. 996 θάνατοι από καρκίνο του μαστού σε γυναίκες. Ως βάση δεδομένων για τον καρκίνο του μαστού, έχει χρησιμοποιηθεί το σύστημα GLOBOCAN cancer today 2020. Το σύστημα αυτό, φιλοξενείται από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, IARC), ο ιστότοπος του Παγκόσμιου Παρατηρητηρίου για τον Καρκίνο, διαθέτει όλες τις κατάλληλες πηγές δεδομένων για την συχνότητα εμφάνισης, την θνητότητα και τον επιπολασμό των 36 τύπων του καρκίνου σε 185 χώρες ή εδάφη(22–24).

Το 2020 είχαμε 11,7% νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με μελέτες, ο καρκίνος του μαστού αντιπροσωπεύει ότι 1 στις 4 γυναίκες πάσχει από καρκίνο του μαστού και 1 στις 6 πεθαίνει από την νόσο του καρκίνου του μαστού. Βάση αυτού συνεπάγεται πως ο καρκίνος του μαστού όσο αναφορά την συχνότητα εμφάνισης, βρίσκεται στην πρώτη θέση με αποτέλεσμα την συντριπτική πλειοψηφία των χωρών δηλαδή 159 από τις 185 (βλ. Εικ. 1) και όσο αναφορά την θνητότητα σε 110 χώρες (βλ. Εικ. 2)(25).



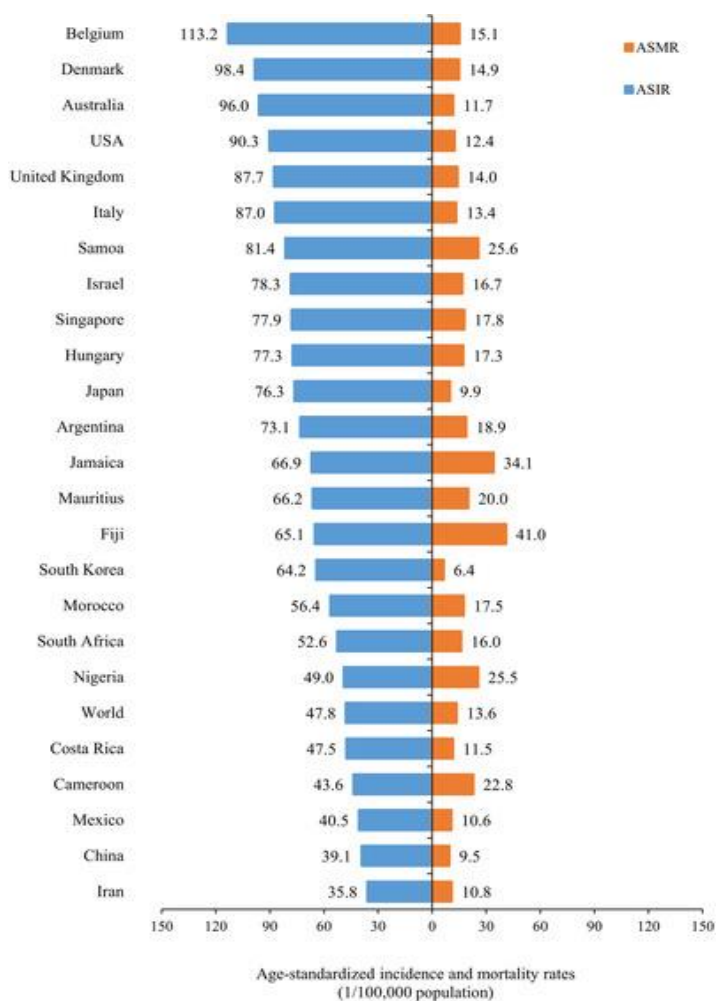
**Εικόνα 1:** Κορυφαίος καρκίνος ανά χώρα, εκτιμώμενα τυποποιημένα κατά ηλικία ποσοστά επίπτωσης 2020, οι γυναίκες ηλικίας 0-74 ετών. [Ο καρκίνος σήμερα \(iarc. fr\)](http://gco.iarc.fr)



**Εικόνα 2:** Κορυφαίος καρκίνος ανά χώρα, εκτιμώμενα ποσοστά θνησιμότητας ηλικίας 2020, γυναίκες ηλικίας 0-74 ετών. [Ο καρκίνος σήμερα \(iarc. fr\)](http://iarc.fr)

Τα ποσοστά συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού το 2020 τα εκτιμώμενα ακατέργαστα ποσοστά ήταν το αργό επιτόκιο 58,5 και το 47,8 ανά 100. 000 κατοίκους. Σύμφωνα με τον GLOBOCAN 2020 ο αριθμός νέων κρουσμάτων στις Ηπείρους ήταν: η Ασία εμφάνισε 1,026,171 περιπτώσεις, η Ευρώπη 531,086 η Βόρεια Αμερική 281,591, η Λατινικά Αμερική και η Καραϊβική 210,100, η Αφρική 186,598 και η Ωκεανία 25,873. Ειδικότερα οι χώρες με το μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων ήταν η Κίνα με 18,4% και οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με 11,8% (ΗΠΑ). Τα ποσοστά επιπτώσεων σε παγκόσμιο επίπεδο ανάμεσα στο Βέλγιο και το Ιράν ήταν 3 φορές υψηλότερα. Συγκεκριμένα το Βέλγιο είχε ποσοστό επίπτωσης 113,2 και το Ιράν 35,8. Λαμβάνοντας υπόψιν τα τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας οι χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης ήταν οι αναπτυγμένες όπως το Βέλγιο, η Δανία, η Αυστραλία, στις Η. Π. Α, το Ηνωμένο Βασίλειο και η Ιταλία. Σε αντίθεση με τις αναπτυσσόμενες χώρες όπως το Ιράν, η Κίνα, το Μεξικό, το Καμερούν και η Κόστα Ρίκα που είχαν τα χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης (βλ. Εικ. 3). Σύμφωνα με έρευνες που έγιναν, τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, αυξήθηκαν μετά την ηλικία των < 25 ετών. Οι χώρες που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού σε νεότερη ηλικία δηλαδή 40 ετών ήταν το Καμερούν και η Νότια Κορέα. Ωστόσο, οι χώρες με που εμφάνισαν τα κορυφαία ποσοστά βάση ηλικίας των γυναικών 55-60ετων ήταν η Κίνα, η Ιαπωνία, το Ιράν, τα Φίτζι και το Μαρόκο. Βάση της

ηλικιακής κλίμακας οι ΗΠΑ, το Βέλγιο, η Αυστραλία και το Ηνωμένο Βασίλειο ήταν τελευταία καθώς η ηλικία έναρξης του καρκίνου του μαστού, ήταν 70 ετών(22).



**Εικόνα 3:** Τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας γυναικείου καρκίνου του μαστού σε διάφορες χώρες σύμφωνα με το GLOBOCAN 2020. [Παγκόσμια πρότυπα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και θνησιμότητας: Ανάλυση δεδομένων μητρώου καρκίνου με βάση τον πληθυσμό από το 2000 έως το 2020 - PMC \(nih.gov\)](#)

Το 2020 οι περιπτώσεις θανάτων καρκίνου του μαστού στο γυναικείο φύλων ήταν 684. 996, και στο σύνολο των καρκίνων παγκοσμίως είχε ως αντίκτυπο το ποσοστό 15,5%. Λαμβάνοντας γνώση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τα στοιχεία κατά ηλικία ποσοστά θνησιμότητας, αντιστοιχούσαν σε ποσοστό 17,7 και 13,6 αντίστοιχα ανά 100. 000 κατοίκους(22).

Η Κίνα εκτός από των μεγάλων αριθμό περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου του μαστού, είχε και το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας 17,1%. Η δεύτερη χώρα με το μεγαλύτερο ποσοστό ήταν οι Η. Π. Α με ποσοστό 6,2% των θανάτων από καρκίνο του μαστού.

Παρατηρήθηκε πως η διαφορά βάση ηλικία στα ποσοστά θνησιμότητας ανάμεσα στα Φίτζι και στην Νότια Κορέα ήταν περίπου 7 φορές, δηλαδή στα Φίτζι από 41,0 ανά 100. 000 κατοίκους έως 6,4 ανά 100. 000 στην Νότια Κορέα (βλ. Εικ. 3)(22).

Απεναντίας, με τα ποσοστά εμφάνισης, τα ποσοστά θνησιμότητας παρατηρήθηκαν αυξημένα στις υπανάπτυκτες χώρες στα Φίτζι, στην Τζαμάικα, στην Σαμόα, στην Νιγηρία και στο Καμερούν. Τα ποσοστά θνησιμότητας αυξήθηκαν κατά πολύ με την ηλικία >70 ετών. Επιπλέον, ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης (Human Development Index HDI) χωρίζεται σε τέσσερα επίπεδα, στον πολύ υψηλό, υψηλό, μεσαίο και χαμηλό. Οι χώρες με πολύ υψηλό HDI αντιστοιχούσαν σε ποσοστό 45,0% των περιπτώσεων εμφάνισης καρκίνου του μαστού και 33,8% των θανάτων. Σε αντίθεση με τις χώρες με μεσαίο και χαμηλό HDI που είχαν ποσοστό 18,4% εμφάνισης καρκίνου του μαστού και 30,1% των θανάτων. Συμπερασματικά, οι χώρες με πολύ υψηλό/ υψηλό HDI είχαν έως και 2 φορές υψηλότερα ποσοστά επίπτωση κατά ηλικία σε σύγκριση με τις χώρες που είχαν μεσαίο/χαμηλό HDI. Αντίστοιχα τα ποσοστά θνησιμότητα ήταν υψηλότερα στις χώρες με μεσαίο/χαμηλό HDI (22,26).



## Κεφάλαιο 1.3 Επιδημιολογία Βιοδεικτών

Η συχνότητα εμφάνισης και ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού βάση των μοριακών υποτύπων, εξαρτάται κυρίως από την ηλικία, το κάπνισμα και αναπαραγωγικούς παράγοντες. Ο καρκίνος του μαστού χωρίζεται σε τέσσερις κύριους υποτύπους, που ορίζονται από διαφορετικά επίπεδα έκφρασης του υποδοχέα οιστρογόνων (ER), του υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και του υποδοχέα αυξητικού παράγοντα (HER2). Οι υπότυποι είναι οι κάτωθι: Luminal A (ER+ve/PR+ve/HER2+ve), Luminal B (ER+ve/PR+ve/HER2+ve), HER2 υπερέκφραση (ER-ve/PR-ve/HER+ve) και βασική (τριπλά αρνητική: ER-ve/PR-ve/HER-ve). Οι πιο συχνοί καρκίνοι του μαστού είναι οι υπότυποι του αυλικού A και B (Luminal A και Luminal B) με ποσοστό 70-80%, ο HER2 υπερέκφραση (10-20%) και οι βασικοί 10%. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την ηλικία(27).

**Πίνακας 1.** Συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και ο κίνδυνος ζωής βάση μοριακού υποτύπου και ηλικία.

Μοριακό υπότυπος καρκίνου του μαστού	Συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανά ηλικιακή ομάδα					Κίνδυνος ζωής (ανά υπότυπο)
	<40	40-49(26)	50-59	60-69	>70	
Αυλικός A	2,9%	14,2%	28,3%	31,9%	22,7%	6,79% (Αυλικός A&B)
Αυλικός B	8,1%	20,7%	32,4%	20,8%	17,9%	
HER2	5,5%	16,3%	31,6%	28,8%	17,8%	1,78%
Τριπλός αρνητικός	10,8%	26,5%	35,0%	17,5%	10,1%	1,2%

Είναι φανερό από τον πίνακα 1. ότι, η ηλικιακή ομάδα κάτω των 40 ετών έχει περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξει τον επιθετικό τριπλά αρνητικό υπότυπο καρκίνου του μαστού με ποσοστό 10,8%. Η αύξηση αυτή παρατηρείται μέχρι την ηλικία των 60 ετών καθώς από εκεί έπειτα ο υπότυπος Luminal A είναι ο πρώτος σε υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης. Στις ηλικίες μεταξύ 50-59 ετών ο τριπλά αρνητικός καρκίνος είναι ο πιο διαδεδομένος με ποσοστό 35% ενώ ο Luminal A είναι ο λιγότερο κοινός υπότυπος με ποσοστό 28,3%. Επιπλέον, μεταξύ των ηλικιών 60-69 και >70, ο πιο κοινός καρκίνος εμφάνισης είναι ο Luminal A με ποσοστά 31,9% και 22,7% αντίστοιχα. Σύμφωνα με τον κίνδυνο ανά υπότυπο, η πιο συχνή μορφή καρκίνου είναι ο Luminal A και Luminal B (6,79%) ενώ ο λιγότερο συχνός είναι ο τριπλά αρνητικός με 1,2%. Κατόπιν διερεύνησης, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ηλικίας <40 ετών, εμφανίζουν ποσοστό 5,3% σε μεταλλάξεις του γονιδίου Breast Cancer 1 (BRCA1). Στην πληθυσμιακή ομάδα 40-49 ετών αυτό

μειώνεται στο 2,2%, ενώ στην ηλικία 50-70 ετών μειώνεται στο 1,1% για ασθενείς με καρκίνο του μαστού (27).

## Κεφάλαιο 2. Ιστολογία του μαστού αδένια

Ο μαστικός αδένια είναι ένα αρκετά δυναμικό όργανο το οποίο λόγω της ανθρώπινης φύσης υφίσταται βαθιές αναδιαμορφώσεις κατά την εφηβεία και τον αναπαραγωγικό κύκλο. Επίσης εξελίχθηκε από τον επιδερμικό αδένια, τους αδένες του δέρματος σε ένα βοηθητικό αναπαραγωγικό όργανο(28,29).

Αυτές οι αναδιαμορφώσεις τροφοδοτούνται από μια ιεραρχική σειρά των μαστικών βλαστοκυττάρων και των προγόνων που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του οργάνου αλλά επιπλέον προάγουν την επιμήκυνση και διακλάδωση των μαστικών αδένων και την ανάπτυξη των κυψελίδων στην εγκυμοσύνη. Ο μαστικός αδένια αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα τα οποία επεξεργάζονται τον πόρο του αδένια και μεγιστοποιούν την επιφάνεια μέσα σε ένα συγκεκριμένο όγκο και τα στρωματικά κύτταρα ή οι συνδετικοί ιστοί με πρωτεΐνη εξωκυτταρικής μήτρας στηρίζουν τους αδένες. Οι στρωματικοί συνδετικοί ιστοί εμπεριέχουν τα λιποκύτταρα τα οποία συμπεριλαμβάνουν το μαστικό λίπος, τους ινοβλάστες που υποστηρίζουν το αιμοποιητικό σύστημα, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία στηρίζουν τα αιμοφόρα αγγεία και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως μακροφάγα και μαστοκύτταρα. Εκτός από την δομή του η σύνθεση μεταξύ επιθηλίου και υποστρώματος είναι σημαντική για την ανάπτυξη του μαστικού αδένια(28–31).

Το λιπώδες στρώμα λειτουργεί ως δίκτυο στήριξης για την διστρωματική δομή του επιθηλίου και έχει την δυνατότητα παροχής πολλών θρεπτικών συστατικών, ανοσολογικές άμυνες και αίματος. Η λειτουργία του κάθε κυττάρου είναι η έγκριση διδακτικών σημάτων για την ανάπτυξη και την λειτουργία του επιθηλίου. Δύο είναι τύποι του επιθηλίου το αυλό και το βασικό. Το επιθήλιο του αυλού έχει την δυνατότητα σχηματισμού της εσωτερικής στιβάδας των αγωγών ως δικτυωτός πόρος. Η παραγωγή εκκριτικών κυττάρων γάλακτος κατά την γαλουχία είναι η βασική λειτουργία των κυττάρων του αυλού. Τα επιθηλιακά κύτταρα του αυλού είναι χαμηλού μοριακού βάρους αυλικές κυτοκερατίνες ενώ τα εξωτερικά μυοεπιθηλιακά κύτταρα είναι μορφολογικά και φαινοτυπικά ετερογενή. Το βασικό επιθήλιο αποτελείται από το εξωτερικό στρώμα επιμήκων μυοθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται δίπλα στη βασική μεμβράνη. Αυτά τα κύτταρα μαζί δημιουργούν μεγάλη μορφογένεση και αναγέννηση στο γυναικείο φύλο καθ' όλη την διάρκεια την ζωής. Αντίθετα η αποβολή γάλακτος προέρχεται από την συσταλτική ιδιότητα των μυοεπιθηλιακών κυττάρων (28,29,31).

## **Κεφάλαιο 2. 1. Ιστολογικοί τύποι καρκίνου του μαστού**

Τα χαρακτηριστικά του βασικού καρκίνου του μαστού είναι το μέγεθος του όγκου μεγαλύτερο από 2cm, υψηλού βαθμού κακοήθειας 3, δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα και ελάχιστα μοιάζουν με τα φυσιολογικά κύτταρα του μαστού και έχουν υψηλό μιτωτικό ρυθμό. Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζονται με φυσαλιδώδες μοτίβο χρωματίνης και προέχοντα πυρήνια. Συνήθως στο εσωτερικό του όγκου παρατηρείται μια κεντρική νέκρωση σε περίπου 65% των περιπτώσεων και μία γεωγραφική νέκρωση σε 40% των βασικών καρκίνων του μαστού. Επίσης, παρατηρείται μία έντονη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση σε αντίθεση με τους μη βασικούς καρκίνους(32).

Ο καρκίνος του μαστού είναι μία ετερογενής ομάδα όγκων και με βάση την ιστοπαθολογία υπάρχουν διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι που είναι ευδιάκριτοι από τις διαφορετικές μορφές των κυττάρων και τα διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναγνωρίζει 21 διαφορετικούς τύπους καρκίνου του μαστού. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την ιστολογία του είτε στο καρκίνωμα *in situ* είτε σε διηθητικό καρκίνωμα. Συγκεκριμένα είναι το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (Ductal Carcinoma *In Situ*, DCIS), μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (Lobular Carcinoma *In Situ*, LCIS), διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μη ειδικού τύπου (Invasive Ductal Carcinoma, IDC-NOS) και διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (Invasive Lobular Carcinoma, ILC). Οι υπότυποι του διηθητικού καρκίνου του μαστού είναι το μυελοειδές καρκίνωμα μαστού, βλεννώδες ή κολλοειδές καρκίνωμα του μαστού, σωληνώδες καρκίνωμα του μαστού και θηλώδες καρκίνωμα του μαστού (βλ. εικ. 4). Ως διηθητικό ορίζεται το καρκίνωμα του οποίου τα κύτταρα έχουν επεκταθεί πέραν της αδενικής δομής, στο συνδετικό υπόστρωμα του μαστού γι' αυτό και διακρίνεται όπως και το *in situ* σε δυο κατηγορίες στο πορογενές και το λοβιακό, οι οποίες προέρχονται από την τελική πορολοβιακή μονάδα του μαζικού αδένου(28,31).



**Εικόνα 4:** Ιστολογική ταξινόμηση υποτύπων καρκίνου του μαστού. Φαίνεται η ετερογένεια στον καρκίνο του μαστού. <https://olympias.lib.uoi.gr/jspui/bitstream/123456789/31975/1/%CE%94.%CE%94.%20%CE%A0%CE%95%CE%A1%CE%99%CE%A3%CE%A4%CE%95%CE%A1%CE%97%20%CE%94%CE%97%CE%9C%CE%97%CE%A4%CE%A1%CE%91%202022.pdf>

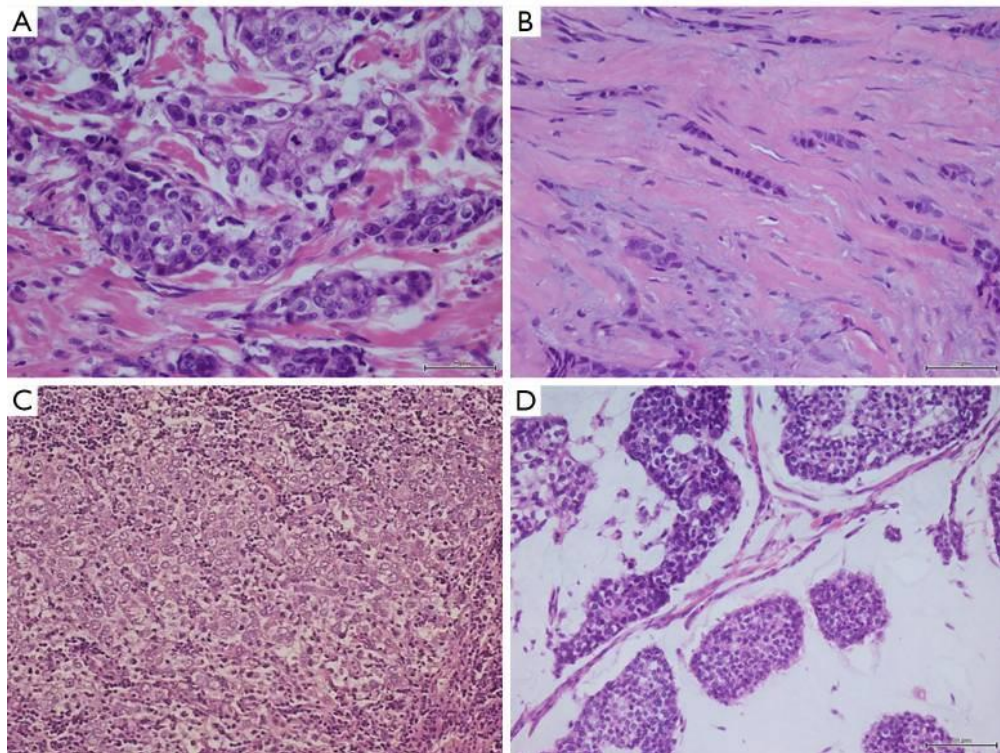
Ο πιο κοινός τύπος βάση ιστολογίας καρκίνου του μαστού είναι το καρκίνωμα in situ και περιορίζονται στο αδένιο του γάλακτος (λοβό) είτε στο γαλακτοφόρο πόρο, αντίστοιχα. Το καρκίνωμα in situ αντιπροσωπεύει το ποσοστό 15% έως 30% των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων του μαστού και υπολογίζεται πως 4 στις 5 διαγνώσεις είναι πορογενές καρκίνωμα in situ. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί εάν δεν αντιμετωπιστούν άμεσα οι δυο μορφές καρκινώματος in situ. Αν υπάρχει συνύπαρξη μη διηθητικού πορογενές καρκινώματος και διηθητικού καρκινώματος εντός της ίδιας βλάβης, δείχνει ότι το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα είναι ένας μη υποχρεωτικός πρόδρομος του διηθητικού καρκινώματος μη ειδικό τύπο(33,34).

Το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) αντιπροσωπεύει τον πιο συχνό διηθητικό καρκίνο του μαστού. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά αυτό του τύπου είναι η παραμόρφωση, η διάταση και η επινέμεση των παρακείμενων πόρων και των λοβιακών μονάδων. Το πορογενές καρκίνωμα έχει διαφορετικές ταξινομήσεις και αυτό οφείλεται στην διαφορετική μορφολογία. Ένα κλινικά ιδιαίτερο ιστολογικό χαρακτηριστικό είναι η παρουσία ενδοαυλιακής νέκρωσης (comedo). Το μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα in situ με μορφολογία comedo έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να υποτροπιάσει μετά από χειρουργική εκτομή ή ακόμη και να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο καθώς επίσης χαρακτηρίζεται και από κεντρική νέκρωση των προσβεβλημένων πόρων(35,36).

Στο 80% των περιπτώσεων στον υψηλό κυτταρικό βαθμό κακοήθειας DCIS κυριαρχεί η υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2, ενώ στον χαμηλό κυτταρικό βαθμό κακοήθειας DCIS η υπερέκφραση του γονιδίου HER2 καλύπτει μόνο το 10%. Όσο αναφορά του

υποδοχείς οιστρογόνου, τα χαμηλού και ενδιάμεσου κυτταρικού βαθμού κακοήθειας DCIS παρουσιάζουν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνου στο 70% των περιπτώσεων ενώ τα υψηλού έχουν αντίστοιχο ποσοστό 50%. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς εντοπίζονται κατά τον προληπτικό έλεγχο και εμφανίζουν όγκους που σχετίζονται με την παρουσία μικροαποτιτανώσεων οι οποίες μπορεί να είναι συρρέουσες ή διάσπαρτες και διακλαδίζονται χαρακτηριστικά στο εσωτερικό του πόρου που λαμβάνει συμμετοχή στην νεοπλασματική εξεργασία. Αντίθετα οι συμπτωματικοί ασθενείς οι οποίοι προσέρχονται με ψηλαφητό ογκίδιο, έκκριμα από τη θηλή ή καρκίνο Paget(36).

Το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (NST) είναι ο συνηθέστερος τύπος και το 75% όλων των καρκινωμάτων ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία. Ο λόγος που χαρακτηρίζονται ως IDC-NST είναι γιατί δεν αντιπροσωπεύουν έναν συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο. Βασικά χαρακτηριστικά του IDC-NSI είναι η διαφορετική μορφολογία των κυττάρων, με πολλές μιτώσεις, προέχοντα πυρήνια και τα κύτταρα συγκεντρώνονται για να σχηματίσουν διάχυτα φύλλα, κορδόνια, φωλιές ή μεμονωμένα κύτταρα συχνά με διαφοροποίηση πόρων. Στα καρκινώματα αυτά η μεγαλύτερη προγνωστική αξία είναι ο βαθμός πυρηνικής διαφοροποίησης. (βλ. Εικ. 5A). Επίσης, το διηθητικό λοβιακό και σωληναριακό καρκίνωμα μπορεί με αλυσιδωτή όψη νεοπλασματικών κυττάρων. Ο σωληναριακό καρκίνωμα είναι πολύ καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα σε γυναίκες 50 ετών, έχει καλή πρόγνωση όταν βρίσκεται σε αμιγή μορφή. (βλ. Εικ. 5B). Το μυελοειδές καρκίνωμα εμφανίζεται περίπου στο 10% των βασικών καρκινικών κυττάρων και τα χαρακτηριστικά του είναι: μεγάλα και πλειόμορφα κύτταρα, η διαφοροποίησή τους είναι ελάχιστη με ελάχιστο στρώμα και ενδοκαρκινική λεμφοκυτταρική διήθηση. Εμφανίζεται σε γυναίκες κάτω των 50 ετών. (βλ. Εικ. 5Γ). Το βλενώδες καρκίνωμα είναι καρκινικά κύτταρα τα οποία χαρακτηρίζονται από μέτρια πυρηνική ατυπία με άφθονη εξωκυττάρια βλέννη. Επίσης αποτελεί το 2-4% των καρκινωμάτων και εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας (60-70 ετών) (βλ. Εικ. 5Δ) (31,32,36).



**Εικόνα 5:** Κύριο ιστολογικοί τύποι του βασικού καρκίνου του μαστού. Α) διηθητικό πορογενές καρκίνωμα χωρίς ειδικό τύπο Β) λοβιακό καρκίνωμα Γ) μυελοειδές καρκίνωμα Δ) βλενώδες καρκίνωμα [Μορφολογικά και παθολογικά χαρακτηριστικά του βασικού καρκίνου του μαστού - PMC \(nih.gov\)](#)

Στον καρκίνος Paget της θηλής του μαστού η κλινική του μορφή είναι το εξάνθημα που μπορεί να εμφανιστεί εκζεματώδες με διαρροή, σχηματισμό κυστιδίων, απολέπιση και μπορεί να προκαλέσει κνησμό, πόνο και κάψιμο. Αντιπροσωπεύει το 1-3% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού κ εμφανίζεται συχνά στις γυναίκες άνω των 50 ετών. Το φλεγμονώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από σημεία φλεγμονής δηλαδή ο ασθενής παρουσιάζει ερυθρότητα και οίδημα στο δέρμα του μαστού. Σημαντικό ιστολογικό χαρακτηριστικό είναι η εκτεταμένη λεμφαγγειακή διήθηση του μαζικού παρεγχύματος ή του χορίου το δέρματος(37,38).

Τα λοβιακά καρκινώματα χωρίζονται σε δυο κατηγορίες στο μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (LCIS) και στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Το μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα δεν θεωρείται κακοήθεια αλλά παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μίας κακοήθειας. Η αντιμετώπιση του δεν χρειάζεται χειρουργική παρέμβαση δεν χρειάζεται χειρουργική παρέμβαση και αποτελεί τυχαίο εύρημα από βιοψία. Συστήνεται συχνή παρακολούθηση και σε ορισμένες περιπτώσεις την λήψη ορμονοθεραπείας. Αντίθετα το Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας 52 ετών και αποτελεί το 5-10% των καρκινωμάτων του μαστού. Η ιστολογική του εικόνα μπορεί να είναι ένα

κλασσικό ή συμπαγές ,κυψελιδικό ή μεικτό που έχουν χειρότερη πρόγνωση από το κλασσικό(36,39).



## Κεφάλαιο 2.2. Σταδιοποίηση κακοήθειας του μαστού

Η κατηγοριοποίηση κακοήθειας καρκίνου του μαστού στηρίζεται σε τέσσερα βασικά χαρακτηριστικά: στην διηθητική ή μη διηθητική κακοήθεια, στο μέγεθος του όγκου, στη μεταστατική διήθηση μασχαλιαίων λεμφαδένων και η μετάσταση σε άλλα. Για την σωστή διάγνωση ο θεράπων ιατρός λαμβάνει υπόψιν του και τα στάδια καρκίνου του μαστού καθώς θεωρούνται προγνωστικοί παράγοντες καρκίνου του μαστού(40).

Τα στάδια είναι: στάδιο 0 το πορογενές καρκίνωμα *in situ* το οποίο δεν χρειάζεται χειρουργική επέμβαση αλλά εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνο με ποσοστό ασθενών 40%. Η αντιμετώπιση του πορογενούς καρκινώματος *in situ* γίνεται με ογκεκτομή και ακτινοβολία η μαστεκτομή. Οι ασθενείς που πάσχουν από την μορφή πορογενούς καρκινώματος *in situ* έχουν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER) και λαμβάνουν ενδοκρινική θεραπεία. Το στάδιο I χωρίζεται σε δυο υποκατηγορίες. Στάδιο Ia όπου η διάμετρος του όγκου είναι μέχρι 2 εκ. και έχει αρνητικό λεμφαδένα φρουρό ενώ το στάδιο Ib όπου η διάμετρος είναι 2 εκ. και υπάρχει μικρομετάσταση στον λεμφαδένα φρουρό. Στο στάδιο IIa ο όγκος έχει διάμετρο 2εκ. και είναι θετικό για μετάστασή φρουρό λεμφαδένα ή ο όγκος έχει διάμετρο 2-5εκ. και αρνητικό φρουρό αδένα. Στο στάδιο IIb ο όγκος έχει διάμετρο 2-5εκ. με μικρομετάσταση στον λεμφαδένα φρουρό ή ο όγκος έχει διάμετρο 2-5 εκ με 1-3 θετικούς λεμφαδένες ή ο όγκος έχει διάμετρο 5 εκ. με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό (Εικ. 5). Οι φρουροί λεμφαδένες είναι περιφερειακοί κόμβοι που διοχετεύουν την λέμφο από τον πρώιμο καρκίνο. Δεν υπάρχει κάποια ακριβής μέθοδο απεικόνισης κατά το πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού αλλά η βιοψία λεμφαδένα φρουρού είναι μία καλή μέθοδος που χρησιμεύει στον έλεγχο των μασχαλιαίων κόμβων και στην σωστή αναγνώριση μεταστατικών ασθενειών σε περιφερειακούς λεμφαδένες(41-43).

Επίσης, στο στάδιο IIIa ο όγκος έχει οποιοδήποτε μέγεθος και 4-9 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή μπορεί να είναι όγκος μεγαλύτερος από 5εκ. με μικρομετάσταση στο λεμφαδένα φρουρό ή να είναι όγκος μεγαλύτερος από 5 εκ. με 1-3 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Στο στάδιο IIIb ο όγκος είναι οποιουδήποτε μεγέθους με διήθηση στο τοίχωμα του θώρακος ή του δέρματος του μαστού ή διήθηση σε περισσότερους από 10 λεμφαδένες Στο στάδιο αυτό κατατάσσεται και ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού. Στο στάδιο IIIc ο όγκος διηθεί στο εσωτερικό του δέρματος ή του θωρακικού τοιχώματος και η μετάσταση γίνεται σε 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή η μετάσταση

γίνεται σε υπερκλειδίους λεμφαδένες. Τέλος στο τελευταίο στάδιο IV υπάρχουν αιματογενής μετάσταση και σε άλλα όργανα (Εικ. 5)(36,43).



**Εικόνα 6:** Τα στάδια καρκίνου του μαστού. 1) Στάδιο I, 2) Στάδιο II, 3) Στάδιο III, 4) Στάδιο IV <https://fyssas.gr/stadiopoiisi-karkinou-mastou/>

Η ταξινόμηση του διηθητικού καρκινώματος γίνεται με τον βαθμό διαφοροποίησης και μπορεί να δώσει τις απαραίτητες πληροφορίες για την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Τρία χαρακτηριστικά χρησιμοποιούνται για να προκύψει ο βαθμός διαφοροποίησης, ο σχηματισμός των αδένων, ο πλειομορφισμός των πυρήνων και η συχνότητα των μιτώσεων. Κάθε ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά βαθμολογούνται στην κλίμακα 1 έως 3 και το άθροισμα αυτών δίνει ως αποτέλεσμα των βαθμό διαφοροποίησης. Η ταξινόμηση των διηθητικών καρκινωμάτων είναι η εξής: 1) βαθμός διαφοροποίησης (I) με σκορ 3 έως 5 χαρακτηρίζεται από μέτρια διαφοροποιημένους όγκους που έχουν κύτταρά και διεισδύουν σαν συμπαγείς σωληνώδεις σχηματισμοί. Επίσης, οι πυρήνες είναι ομοιογενείς με λίγα ή καθόλου στοιχεία μιτωτικής δραστηριότητας. Αναπτύσσονται αργά και μοιάζουν περισσότερο με τα φυσιολογικά κύτταρα του μαστού 2) βαθμός διαφοροποίησης (II) με σκορ 6 έως 7, χαρακτηρίζεται από μέτρια διαφοροποιημένους όγκους και τα κύτταρα διεισδύουν με μερική αδενική διαφοροποίηση. Παρατηρείται πυρηνική πολυμορφία και μέτριο επίπεδο μιτωτικής δραστηριότητας. 3) βαθμός διαφοροποίησης (III) με σκορ 8 έως 9 χαρακτηρίζεται από χαμηλής διαφοροποίησης όγκους, συντίθεται από συμπαγείς αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων χωρίς στοιχεία σχηματισμού αδένων. Στην κατηγορία αυτή, υπάρχει μεγάλη ατυπία και μιτωτική δραστηριότητα. Ο βαθμός διαφοροποίησης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη(36,41,43).

## Κεφάλαιο 2. 3 Μοριακοί τύποι καρκίνου του μαστού

Οι διαφορετικές ομάδες όγκων και η διαφορετική κλινική συμπεριφορά και πρόγνωση οφείλονται στην κυτταρική και η μοριακή ετερογένεια. Ο καρκίνος του μαστού βάση της γονιδιακής έκφρασης έχει κατηγοριοποιηθεί σε 4 υποτύπους βάση της μοριακής ταξινόμησης: Luminal A, Luminal B, Her2 και οι βασικοί. Αυτοί οι υπότυποι διαχωρίζονται μεταξύ τους βάση της παρουσίας θετικών (+) είτε της απουσίας αρνητικών (-) συγκεκριμένων μοριακών δεικτών, είτε για τους υποδοχείς οιστρογόνων (ER), είτε για τους υποδοχείς προγεστερόνης (PR) και τον ανθρώπινο επιδερμικό αυξητικό παράγοντα. Ο Luminal A έχει θετικό υποδοχέα οιστρογόνου και προγεστερόνης και αρνητικό στο HER2, ο Luminal B έχει θετικό υποδοχέα οιστρογόνου και προγεστερόνης αλλά θετικό HER2, ο HER2 έχει αρνητικό υποδοχέα οιστρογόνων και προγεστερόνης και θετικό HER και οι βασικοί είναι αρνητικοί. (Πιν. 3)(44).

Πίνακας 3: Διαφορετικοί υπότυποι καρκίνου του μαστού

Υπότυποι	ER	PR	HER2
Luminal A	+	+	-
Luminal B	+	+	+
HER 2	-	-	+
Βασικοί	-	-	-

Ο δείκτης πολλαπλασιασμού παίζει σημαντικό ρόλο στην ταξινόμηση. Ο Luminal A έχει χαμηλά επίπεδα Ki-67 σε αντίθεση με τον Luminal B ο οποίος έχει υψηλά επίπεδα Ki-67 και ο HER2 (+) έχει οποιαδήποτε από αυτές τις τιμές Ki-67. Ο υποδοχέας οιστρογόνου (ER) είναι ένας σημαντικός δείκτης και η απώλειά του έχει ως αποτέλεσμα την αντίσταση του ασθενούς στη ενδοκρινική θεραπεία. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός ελέγχεται από το ER και HER2 αν υπάρξει περίπτωση θετικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού. Οι βασικού και οι HER2 υπότυποι είναι περισσότεροι επιθετικοί σε σχέση με τους όγκους Luminal A και B. Τέλος, οι βασικοί όγκοι είναι τριπλά αρνητικοί και αποτελούν το 10-15% όλων των διηθητικών τύπων καρκίνων του μαστού(44,45).

Όσο αναφορά την θεραπεία, οι καρκίνοι που είναι θετικοί σε ορμονικούς υποδοχείς και επιρρεπείς σε ορμονικούς χειρισμούς και στην χημειοθεραπεία έχουν καλή πιθανότητα ανταπόκρισης στην θεραπεία και καλή πρόγνωση. Επίσης, οι καρκίνοι υπερέκφρασης HER2 αντιμετωπίζονται με μονοκλωνικά αντισώματα με σκοπό την βελτίωση της

πρόγνωσης. Η χημειοθεραπεία είναι η μονή λύση για τους ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο(46,47).

Οι ορολογικοί δείκτες δεν χρησιμοποιούνται για την διάγνωσή ή τον έλεγχο του καρκίνου μαστού γιατί έχουν μειωμένη ευαισθησία και εξειδίκευση. Οι μόνοι δείκτες που χρησιμοποιούνται είναι ο CA15-3,CA27. 29 για την παρακολούθηση της νόσου. Επίσης άλλοι δείκτες γλυκοπρωτεΐνης όπως το αντιγόνο καρκίνου CA125,το αντιγόνο καρκίνου CA19-9 και το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο CEA ενδέχεται να είναι αυξημένοι σε καρκίνο του μαστού. Γενικά η χρησιμότητά-τα των δεικτών αυτών είναι πολύ περιορισμένη(47).

Οι μοριακοί δείκτες που παίζουν ρόλο στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού είναι το αντιγόνο ki-67, ο υποδοχέας οιστρογόνου (ER), ο υποδοχέας προγεστερόνης (PR), ο υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα HER2, ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη P53, PIK3CA (Phosphatidylinositol 3-kinase), ο αναστολέας uPA/PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1)(47,48).

Το ki-67 έχει προγνωστική αξία και αποτελεί σημαντικό εργαλείο πρόβλεψής σε σχέση με τα ποσοστά επιβίωσης και υποτροπής. Το ki-67 είναι μία κυτταρική πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την μεταγραφή ριβοσωμικού RNA. Επίσης είναι μία πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο MKI67. Σε περιπτώσεις θετικών ορμονικών υποδοχέων (HR) έχει χρησιμοποιηθεί ως διαχωριστής μεταξύ του αυλικού A και B. Στον αυλικό B σε σχέση με τον αυλό A, ο δείκτης ki-67 είναι πιο πολλαπλασιαστικός και έχει μεγαλύτερη ανίχνευση σε σχέση με τον αυλό A. Στην νεοεπικουρική ενδοκρινική θεραπεία ο δείκτης ki-67 χρησιμοποιείται περισσότερο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αλλά εξακολουθεί να μην χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική ρουτίνα(48).

Ο υποδοχέα 2 (HER2) ανθρώπινου επιδερμικού παράγοντα είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στις μεμβράνες των κυττάρων και κωδικοποιείται από το γονίδιο ERBB2. Η ενίσχυση ή η υπερέκφραση αυτού του γονιδίου έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη των επιθετικών όγκων του καρκίνου του μαστού. Σε περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού είναι απαραίτητη η μέτρηση του HER2 καθώς και σε περιπτώσεις υποτροπών ή μεταστάσεων. Για την διάγνωση του καρκίνου του μαστού και την σωστή θεραπεία, τα επίπεδα του δείκτη HER2 αξιολογούνται με ανοσοϊστοχημεία. Με την ανοσοϊστοχημεία η υπερέκφραση του HER2 αξιολογείται από 0-3, όπου το 0-1 θεωρείται αρνητικό, το 2 θεωρείται διφορούμενο και 3 θετικό. Οι όγκοι που αναπτύσσονται

με βαθμολογία 3 έχουν αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Σχετικά με τις θεραπείες αντί-HER2, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι μονοκλωνικά αντισώματα αντι-HER2, όπως περτουζουμάμπη, αναστολείς της τυροσίνης κινάσης (Tyrosine kinase inhibitor,TKI) όπως νερατιμίμπη και συζευγμένα αντισώματα φάρμακα (Antibody-drug conjugates,ADC) τα οποία έχουν την ικανότητα δέσμησης κυτταρικού παράγοντα και μονοκλωνικού αντισώματος όπως τρανστοζουμάμπη δερουξετεκάνη και η αδοτραστοζουμάμπη εμτανσίνη(48,49).

Τα κριτήρια για τον προσδιορισμό των HER2 θετικών όγκων έχουν οριστεί από της κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology,ASCO) και του Κολλεγίου Αμερικάνικων Παθολόγων (College of American Pathologists,CAP). Το προφίλ της γονιδιακής ενίσχυσης του HER2 καθορίζεται με την τεχνική του επιτόπιου υβριδισμού (in situ hybridization,ISH). Η υπερέκφραση του HER2 είναι ένα αποτέλεσμα της γονιδιακής ενίσχυσης του HER2, αντίθετα τα υψηλά επίπεδα έκφρασης του HER2 με σχετικά φυσιολογικό HER2 γονιδιακό προφίλ, είναι σπάνια στους καρκίνους του μαστού. Έχει διαπιστωθεί πως, το 30% του όγκου του μαστού, διαθέτει κύτταρα που παρουσιάζουν την γονιδιακή ενίσχυση του HER2 και σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση και πρόγνωση. Ο HER2 παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου των κυττάρων του μαστού. Φλεγμονώδη καρκινώματα παρουσιάζουν HER2 υπερέκφραση(36,48,49).

Ο υποδοχέας οιστρογόνων ER και ο υποδοχέας προγεστερόνης PR ανήκουν την οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων και ο λειτουργούν ως παράγοντες μεταγραφής που ενεργοποιούνται από συνδετή. Ο ER είναι ένας προγνωστικός δείκτης για την ταξινόμηση και την επιλογή θεραπείας και χρησιμοποιείται στην ενδοκρινική θεραπεία. Έχει δυο ισόμορφες που βρίσκονται στον πυρήνα ο ERα και ERβ. Η λειτουργία του ERα είναι η μεταγραφή στα γονίδια που έχουν σχέση με τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κυττάρων ενώ ο ERβ δεν έχει συγκεκριμένο ρόλο. Η μέτρηση του ER γίνεται στις νέες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του μαστού και η ανταπόκριση του στην ενδοκρινική θεραπεία εξαρτάται από τα ποσοστά θετικότητας του βιοδείκτη αλλά και τα επίπεδα έκφρασης του όγκου του. Οι θεραπείες καταστολής οιστρογόνων ER θετικών κυττάρων, χρησιμοποιούν τους ανταγωνιστές του ER. Διάφοροι τύποι ενδοκρινικής θεραπείας όπως οι αναστολείς αρωματάσης έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν τη βιοσύνθεση των οιστρογόνων και αυτό συνεπάγεται ότι μειώνονται τα επίπεδα οιστρογόνων στους μετεμμηνοπαυσιακούς

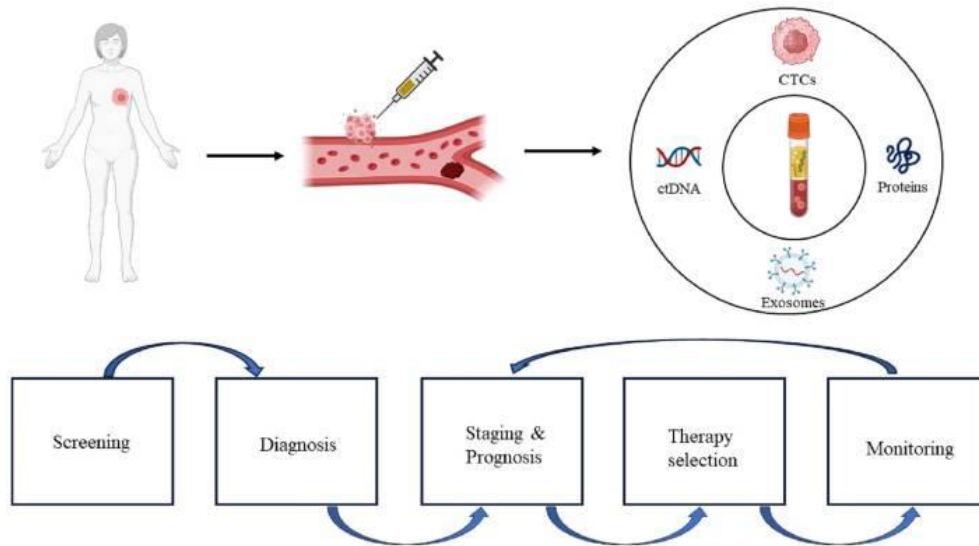
ασθενείς. Αντίθετα οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων ανταγωνίζονται τα οιστρογόνα για την δέσμευση ER, έχουν ανταγωνιστική δράση στον ιστό του μαστού και χρησιμοποιούνται σε προεμμηνόπαυσιακούς ασθενείς. . Επίσης, οι εκλεκτικοί αποικοδομητές υποδοχέων οιστρογόνων έχουν στο ER ανοικοδομητικές και ανταγωνιστικές δράσεις, και στο στήθος έχουν αντι-οιστρογονική δράση(48,49).

Ο ρόλος του υποδοχέα προγεστερόνης PR είναι η σύνδεση του με τον DNA με σκοπό την ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων γονιδίων του κυτταρικού κύκλου, την διαφοροποίηση των κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό. Όταν το ER- είναι θετικό στον καρκίνο του μαστού αυτό αντιπροσωπεύει την θετικότητα του PR με ποσοστό 80-90%. Το PR είναι ένα γονίδιο που η ρύθμιση του εξαρτάται από τα οιστρογόνα και σύνθεση σου στα φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα απαιτεί οιστρογόνα ER. Σε υποτροποιάζουσες και μεταστατικές βλάβες είναι υποχρεωτική η μέτρηση PR και ER. Ο υποδοχέας προγεστερόνης είναι βιοδείκτης που υποδεικνύει μία λειτουργική και άθικτη οδό οιστρογόνων, η οποία ασκεί επιρροή στην ικανότητα ενός όγκου να ανταποκρίνεται στις ενδοκρινικές θεραπείες. Ακόμη η υψηλή έκφρασή του υποδοχέα προγεστερόνης PR είναι συχνότερη στους υποτύπους του αυλικού A και παρουσιάζουν μεγαλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους υποτύπους του αυλικού B. Γενικά οι υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης είναι θετικοί στο 15-30% των επιθηλιακών κυττάρων του αυλού(48,50).

## Κεφάλαιο 2.4 Νέοι προγνωστικοί βιοδείκτες

Οι βιοδείκτες περιέχουν πληροφορίες για την πρόγνωση και την ανταπόκριση του ασθενούς στην θεραπεία. Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού εξατομικεύεται συνεχώς βάσει των κριτηρίων όπως η μορφολογία του όγκου, ο βαθμός και το στάδιο του καρκίνου, η έκφραση του υποδοχέα οιστρογόνων (Estrogen receptor, ER), του υποδοχέα προγεστερόνης (Progesterone receptor, PR) και του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα -2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2). Με την λέξη «βιοδείκτες» εννοούμε την παρουσία μιας μετάλλαξης στο DNA του όγκου που προσδίδει στον όγκο ευαισθησία σε συγκεκριμένα αντικαρκινικά φάρμακα. Οι βιοδείκτες ορού μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την δυνατότητα ανίχνευσης της εξέλιξης της νόσου ή της ανταπόκρισης στην θεραπεία πριν την απεικόνιση. Μολαταύτα, οι βιοδείκτες ορού δεν είναι τόσο χρήσιμοι για την διαχείριση καρκίνου του μαστού(28,49,50).

Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί πως, η υγρή βιοψία έχει την δυνατότητα ανάλυσης των συστατικών υγρών του όγκου στα σωματικά υγρά καθώς και την δυνατότητα προηγούμενης παρακολούθησης καρκίνου. Οι υγρές βιοψίες παρέχουν στους ιατρούς την ανατροφοδότηση σε πραγματικό χρόνο για την κατάσταση του ασθενούς, γι' αυτό τον λόγο χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά. Οι βιοδείκτες όγκου που αναλύονται στο περιφερειακό αίμα είναι τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (Circulating Tumor Cells ή CTCs), κυκλοφορούντα DNA όγκου (Circulating Tumor DNA ή ctDNA), κυκλοφορούντα DNA χωρίς κύτταρα (Circulating free DNA ή ccfDNA) εξωκυτταρικά κυστίδια (Extracellular vesicles, EVs), πρωτεΐνες όγκου και αιμοπετάλια. (Βλ. Εικ. 5). Οι βιοδείκτες έχουν την δυνατότητα εντοπισμού ενεργών μεταλλάξεων και χαρακτηριστικών όγκου με αποτέλεσμα να κατευθύνουν την θεραπεία του ασθενούς(47,48,50).



**Εικόνα 5:** Εφαρμογές υγρής βιοψίας. Με την υγρή βιοψία λαμβάνουμε ανοσολογικές πληροφορίες για την παρακολούθηση και τον έλεγχο της νόσου κατά το πρώιμο στάδιο, την διάγνωση, τη εξατομικευμένη θεραπεία αλλά και την παρακολούθηση υποτροπής. [Βιοδείκτες υγρής βιοψίας για την καθοδήγηση της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού - PMC \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/)

Ως κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs) ορίζεται μία ομάδα αδιαφοροποίητων κυττάρων, με δυνατότητες αυτοανανέωσης και πολυδύναμης διαφοροποίησης. Τα CTCs υπάρχουν στο περιφερειακό αίμα και ταυτοποιούνται με την βοήθεια αναλυτικών μεθόδων βασιζόμενα σε βιολογικά και φυσικά χαρακτηριστικά αλλά είναι σπάνια σε αριθμό καθώς αραιώνονται από τα γύρω κύτταρα του αίματος, με αποτέλεσμα η ανίχνευση τους να είναι δύσκολη. Ανιχνεύονται στον πρώιμο και μεταστατικό καρκίνο αφού αποβάλλονται από τον πρωτογενή όγκο στην κυκλοφορία. Η Τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση τους στηρίζεται στο μέγεθος, την PCR και το επιθήλιο. Σήμερα, το σύστημα Cell-Search είναι η μόνη εγκεκριμένη από τον FDA πλατφόρμα που μπορεί να ανιχνεύσει CTC στο μεταστατικό καρκίνο(51,52).

Η ολοκληρωμένη λειτουργική αναδιαμόρφωση του προφίλ των CTCs, παρέχει εργαλεία για τον εντοπισμό προγνωστικών βιοδεικτών για την θεραπεία. Οι μονοκυτταρικές, πρωτεομικές, μεταγραφομικές και μεταβολικές αναλύσεις των καρκινικών κυττάρων είναι χρήσιμες στον διαχωρισμό χαρακτηριστικών για την ανταπόκριση στην θεραπεία. Το πρωτεομικών προφίλ έχει την δυνατότητα να ξεχωρίσει συγκεκριμένους υποπληθυσμούς καρκινικών κυττάρων που σχετίζονται με ανοσοθεραπευτική ευαισθησία ή αντίσταση. Επίσης, οι μεταβολικές αναλύσεις παρέχουν πληροφορίες για τους φαινότυπους που επηρεάζουν την ανοσοθεραπεία. Η



μεταγραφική αλληλουχία μπορεί να διαχωρίσει γονιδιακές υπογραφές των καρκινικών κυττάρων που σχετίζονται με μηχανισμούς ανοσοδιαφυγής(51,52).

Τα κυκλοφορούντα ccfDNA συμπεριλαμβάνουν τα ctDNA. Συγκεκριμένα τα ctDNA απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος από τα καρκινικά κύτταρα ενώ τα ccfDNA από φυσιολογικά αποπτωτικά ή νεκρωτικά κύτταρα ή από την απελευθέρωση DNA από ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Τα ccfDNA βρίσκονται σε υγιείς ασθενείς αλλά η ποσότητα τους είναι υψηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο σε σχέση με τα υγιή άτομα. Οι σωματικές γονιδιωματικές αλλοιώσεις για τα καρκινικά κύτταρα, δίνουν την δυνατότητα της διαφοροποίησης του ctDNA προερχόμενο από έναν όγκο, σε σύγκριση με ένα φυσιολογικό ccfDNA από το αίμα. Η ποσοτικοποίηση των ccfDNA αποτελεί έναν χρήσιμο προγνωστικό δείκτη για την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία τόσο στο πρώιμο στάδιο του καρκίνου όσο και στην μετάσταση. Στον πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού αλλά και στο μεταστατικό καρκίνο η μεθυλίωση του ccfDNA είναι ένα εργαλείο που θα βοηθήσει μελλοντικά μέσω των νέων τεχνολογιών στην διάγνωση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση στη θεραπεία. Βέβαια, τα ctDNA εκτός από την παρακολούθηση του φορτίου του όγκου δίνει πληροφορίες για τους μηχανισμούς ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία(51–53).

Τα CTC και τα ctDNA έχουν αναγνωρισθεί ως βιοδείκτες του καρκίνου του μαστού από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ. Όμως η εύρεση των κυκλοφορούντων κυττάρων CTC είναι δύσκολη, καθώς και τα επιφανειακά αντιγόνα τους είναι ετερογενή με αποτέλεσμα η ανίχνευση τους να καθίσταται δύσκολη. Επίσης, στα CTC η διάρκεια ζωής τους είναι μικρή δηλαδή 1-2,4 ώρες. Σε σχέση με τα CTC και τα ctDNA, η έκκριση των εξωκυτταρικών κυστιδίων (EV) είναι μία διαδικασία που γίνεται από μεγάλο αριθμό κυττάρων. Τα εξωκυτταρικά κυστίδια (EV) προέρχονται από τα μητρικά κύτταρα και είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, DNA, RNA και άλλα συστατικά. Επίσης, μπορούν να αποθηκευτούν στους -80 βαθμούς για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς να υποστούν αλλοιώσεις τόσο στην μορφολογία τους όσο και στην περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνες(53,54).

Μεγάλες έρευνες έχουν γίνει για την απομόνωση των εξωκυτταρικών κυστιδίων. Η υπερφυγοκέντρηση θεωρείται η πρώτη διαδικασία για τον διαχωρισμό των εξωκυτταρικών κυστιδίων. Άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό είναι η υπερδιήθηση, η χρωματογραφία αποκλεισμού μεγέθους, η ανοσοσύλληψη, η φυγοκέντρηση βαθμίδωσης πυκνότητας κ. α. Πάρα την χρήση διαφόρων τεχνικών, ο διαχωρισμός και η

απομόνωση των EV είτε από το εσωτερικό του κυττάρου είτε από το βιολογικό υγρό, είναι δύσκολη λόγω της ετερογένειας τους και λόγω της εξωτερικής κάλυψης τους από λιπορωτεΐνες και άλλα σωματίδια. Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν πως η καλύτερη μέθοδος διαχωρισμού των εξωκυτταρικών κυστιδίων είναι η υπερφυγοκέντρωση(54).

Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει βοηθήσει στην ανίχνευση των πρωτεϊνών EV μέσω της κλασικής ενζυμικής ανοσοπροσοφικής δοκιμασίας (ELISA), της κηλίδωσης Western και της φασματομετρίας μάζας. Διαθέσιμα kit εξωκυτταρικών κυστιδίων ELISA υπάρχουν στο εμπόριο, όπως οι τετρασπανίτες CD9,CD63 ή CD81. Η τεχνική της φασματομετρίας μάζας είναι χρήσιμη για την ανίχνευση χαρακτηριστικών των πρωτεϊνών μεγάλης κλίμακας. Επίσης, η κυτταρομετρία ροής υψηλής ανάλυσης έχει βοηθήσει στην μοριακή ετερογένεια των υποομάδων EV με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση της νόσου Υπάρχουν πρωτεΐνες στα εξωκυτταρικά κυστίδια οι οποίες χρησιμοποιηθήκαν από μελέτες για την διάγνωση καρκίνου του μαστού στο πλάσμα του αίματος, στον ιστό, στο περιφερειακό αίμα, στον ορό, στα ούρα και στην κυτταρική καλλιέργεια. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι EDIL3, Claudin-1, Φιμπρονεκτίνη, πρωτεΐνες FAK, EGFR, Ρ-καντερίνη, αντιγόνο CD82, MMP-1/CD663 και γ-γλουταμιλοτρανσφεραση(54).

Επίσης την τελευταία δεκαετία υπάρχουν νέες προγνωστικές εξετάσεις για τον καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα αναφέρονται ως δοκιμασίες πολλαπλών γονιδίων, πολλαπλών αναλυτών ή πολλαπλών παραμέτρων. Οι καλύτερες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται είναι το Oncotype DX, MammaPrint και UPA/PAI-1. Το Oncotype DX χρησιμοποιείται περισσότερο ως προγνωστικός προσδιορισμός για ER+ στον καρκίνο του μαστού και κατηγοριοποιείται ως εξής, σε χαμηλός (<18), σε ενδιάμεσος (18 έως 30) και σε υψηλό (>31) κίνδυνο υποτροπής. Είναι μία ανάλυση 21 γονιδίων που έχει την δυνατότητα να προβλέπει την χημειοθεραπεία και τον κίνδυνο εμφάνισης απομάκρυνσης υποτροπής. Από τα 21 γονίδια τα 16 σχετίζονται με τον καρκίνο και είναι για τον πολλαπλασιασμό το ki67, STK15, Survivin, κυκλίνη B1 και MYBL2 στο HER2 είναι GRB7 και HER, στα οιστρογόνα ER, PR BC12 και SCUBE και στην εισβολή MMP11, CTMSL2 και GSM BAG1. Τέλος, βοηθάει στην λήψη αποφάσεων για επικουρική χημειοθεραπεία σε γυναίκες με καρκίνο πρώιμου καρκίνου του μαστού(41,55).

Το MammaPrint είναι ένα γονιδιακό τεστ που αναλύει την δραστηριότητα ορισμένων γονιδίων στον καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο. Συγκεκριμένα είναι μια υπογραφή 70 γονιδίων που κατατάσσει τους ασθενείς σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου κατά

το πρώιμο στάδιο του καρκίνου του μαστού. Στην συνέχεια η διασταύρωση των αποτελεσμάτων MammaPrint προσδιορίζει 4 υποομάδες κινδύνου. Αυτές οι υποομάδες είναι εξαιρετικά χαμηλού (UL), χαμηλού, υψηλού 1 και υψηλού 2 με συγκεκριμένα προγνωστικά αποτελέσματα. Η MammaPrint έχει την δυνατότητα να αλλάξει την διαχείριση ασθενών με καρκίνο του μαστού. Επίσης, παρέχει στοιχεία για την μειωμένη χορήγηση της επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου(41,55).

Τέλος, ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA) και ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1) προβλέπει την μειωμένη επιβίωση και ανταπόκριση στην θεραπεία στον πρώιμο καρκίνο του μαστού. Το uPA/PAI-1 χρησιμοποιείται μαζί με τους υπόλοιπους βιοδείκτες στην κλασική ρουτίνα για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας αλλά δεν θεωρείται επαρκής δείκτης. Ο παθογενετικός του ρόλος δεν είναι σαφής, γιατί αν και μεμονωμένες πρωτείνες ελέγχουν την αιμάτωση των ιστών και ρυθμίζουν τον σχηματισμό θρόμβων ως βασικά συστατικά του ινωδολυτικού συστήματος(56).

## Κεφάλαιο 2.4.1. Mi-RNAs

Σύμφωνα με το πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος τα κωδικοποιημένα γονίδια αντιστοιχούν στο 1,5% του ανθρώπινου γονιδιώματος και το υπόλοιπο είναι αλληλουχίες που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Πολλές από την αλληλουχίες DNA μεταγράφονται σε RNA και δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες, γι' αυτό και αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία όλων των μεταγραφών RNA. Οι τύποι μη κωδικοποιημένου RNA (ncRNAs) χωρίζονται σε τα μακρά μη κωδικοποιημένα RNA (lncRNA) και μη κωδικοποιημένα RNA (sncRNAs) ανάλογα με το μήκος τους. Τα τελευταία χρόνια τα μη κωδικοποιημένα RNA (sncRNAs) χωρίζονται σε μικρά περιβαλλόμενα RNAs (siRNAs), σε μικρά νουκλεολικά RNAs (snoRNAs), τα microRNAs (mi-RNAs) και PIWI-αλληλοεπιδρώντα RNAs (piRNAs). Οι έρευνες έχουν δείξει ότι miRNAs και τα lncRNAs εμπλέκονται σε διάφορους καρκίνους όπως στον καρκίνο του μαστού. Τα lncRNAs στοχεύουν στον εντοπισμό νέων βιοδεικτών για την διάγνωση του καρκίνου του μαστού αλλά και για την θεραπεία των πιο θανατηφόρων μορφών(57,58).

Τα μακρά μη κωδικοποιημένα RNAs (lncRNAs) και τα microRNAs (miRNAs) είναι οι δυο κύριες κατηγορίες που έχουν μελετηθεί παγκοσμίως και διαθέτουν δυνατότητες ως θεραπευτικοί στόχοι του καρκίνου του μαστού. Τα μακρά μη κωδικοποιημένα RNAs (lncRNAs) είναι μια κατηγορία μεταγραφών μεγαλύτερων από 200 νουκλεοτίδια αλλά δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Τα lncRNAs ανιχνεύονται σε σωματικά υγρά και χρησιμεύουν ως πιθανοί βιοδείκτες στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, την υποτροπή και την θεραπευτική αντίσταση του καρκίνου. Επίσης τα lncRNA μεταγράφονται από τις 98-99% μη κωδικοποιημένες περιοχές του ανθρώπινου γονιδιώματος. Τα lncRNAs έχουν την δυνατότητα να ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση μέσα από διάφορους μηχανισμούς, την τροποποίηση της χρωματίνης, την ωρίμανση mRNA, την μεταφορά mRNA. Η ανώμαλη έκφραση των lncRNAs έχει παρατηρηθεί στον καρκίνο του μαστού και μπορούν να ταξινομηθούν σε ογκοκατασταλτικά lncRNAs και σε ογκογόνα lncRNA(59,60).

Τα microRNAs είναι μονόκλινα μικρά μη κωδικοποιημένων νουκλεοτιδίων RNA μήκους 18 έως και 25 που δεσμεύουν και αναστέλλουν την μετάφραση των mRNA στόχων τους. Ο ρόλος των mi-RNAs είναι η μεταγραφική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης καθώς και οι κυτταρικές διεργασίες. Οι κυτταρικές διαδικασίες είναι ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η απόπτωση και ο διαχωρισμός. Για πρώτη φορά τα mi-RNA περιεγράφηκαν το 1993 αλλά τα τελευταία χρόνια ο επιστημονικός τους ρόλος έχει αυξηθεί, με τα

ανώμαλα προφίλ έκφρασης του mi-RNAs να εμπλέκονται σε διαφορετικές παθολογικές διαδικασίες συμπεριλαμβανομένου και της ογκογένεσης. Τα mi-RNA εμποδίζουν την έκφραση του mRNA μέσω αποδόμησης ή αναστολής μετάφρασης και αυτό συμβαίνει γιατί ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο με αποτέλεσμα να δεσμεύουν 3' ή 5' μη μεταφρασμένες περιοχές του mRNA στόχου(52,61).

Στο σύνολο τους τα mi-RNAs εμφανίζονται με δυο τρόπους, είτε ως ογκογόνα ή ογκοκατασταλτικά με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την ανάπτυξη του καρκίνου. Η βιογένεση του mi-RNAs είναι μία διαδικασία με πολλαπλά στάδια. Το αρχικό στάδιο είναι η εμφάνιση τους στον κυτταρικό πυρήνα πριν ολοκληρωθεί η διαδικασία παραγωγής στο κυτταρόπλασμα δηλαδή τα γονίδια miRNA μεταγράφονται από την RNA πολυμεράση II/III στον πυρήνα με σκοπό να σχηματίσουν ένα μεγάλο, καλυμμένο και πολυαδενυλιώμενο πρωτογενές μεταγραφές miRNA (pri-miRNA). Αμέσως μετά τα pri-miRNA ακολουθούν την διαδικασία διάσπασης σε προ-miRNA που έχουν μήκος 70-90 νουκλεοτίδια, από το συζευγμένο ένζυμο RNase III Drosha και τον συμπληρωματικό εταίρο δέσμησης DCGR8. Τα προ-miRNA είναι τα πρόδρομα μόρια των miRNAs και στην συνέχεια εξάγονται έξω από τον πυρήνα στην ατελή δομή. Στην συνέχεια, τα προ-miRNA διασπώνται σε miRNA στο κυτταρόπλασμα από RNase III Dicer είτε με την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη δέσμησης (TAR RNA binding protein, TRBP) είτε με τον ενεργοποιητή πρωτεΐνης της επαγόμενης από ιντερφερόνη πρωτεϊνική κινάση (interferon-induced protein kinase, PACT), με έναν από αυτούς του κλώνους να αντιπροσωπεύει το ώριμο miRNA το οποίο σχηματίζει το σύμπλεγμα σιγής RNA σε συνδυασμό με πολλές άλλες πρωτεΐνες ώριμος κλώνος ενσωματώνεται στο σύμπλεγμα σιγής που προκλήθηκε από το RNA που σχηματίζεται με miRNAs (miRISC), το οποίο βοηθάει το RISC να στοχεύσει το mRNA λόγω των συμπληρωματικών αλληλουχιών του στο ώριμο mRNA, με αποτέλεσμα να επηρεάζει και να αλλάζει την έκφραση του γονιδίου(61,62).

Έχουν εντοπιστεί miRNA τα οποία έχουν την δυνατότητα πρόβλεψης των υποδοχέων ER, PR και HER2. Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι τα miRNAs μπορούν να συσκευαστούν σε εξωκυτταρικά κυστίδια (EV) όπως τα εξωσώματα και έτσι να μεταφερθούν στα κύτταρα τοπικά ή συστηματικά. Τα microRNAs έχουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη και στην μετάσταση του καρκίνου του μαστού. Όσο αναφορά τις ανθρώπινες ασθενείς και συγκεκριμένα τον ανθρώπινο καρκίνο τα miRNAs παίζουν ρυθμιστικό ρόλο, λόγω των αλλαγών έκφραση του miRNA, όπως η μετάλλαξη, η ενίσχυση ή η διαγραφή στους τόπους των

miRNAs. Ένα από τα ογκοκατασταλτικά miRNA είναι το Lethal-7 (let-7) το οποίο εκφράζεται στους επιθηλιακούς ιστούς και στοχεύει ογκογονίδια όπως MYC, RAS, HMGA2, BLIMP1 και LIN28. Το ογκογονίδιο LIN28 είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο, εκφράζεται στον καρκίνο του μαστού, έχει την δυνατότητα να οδηγήσει ή να επιταχύνει την διαδικασία της ογκογένεσης μέσω της οικογένειας let-7. Επιπλέον, μια άλλη οικογένεια ογκοκατασταλτικών miRNAs είναι το miR-200 συμβάλλει στον υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού και στην διεισδυτικότητα(63).

Τα πρότυπα έκφρασης των miRNAs συσχετίζονται με κάποιους υποτύπους του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα στον επιθετικό υπότυπο δηλαδή στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC), έχουμε miR-21, miR-210 και miR-221 τα οποία υπερκεράζονται σημαντικά ενώ τα miR-10b,miR-145,miR-205,miR-122a υπορυθμίζονται. Αντίθετα, το ογκοκατασταλτικό γονίδιο MiR-21 συμμετέχει στον καρκίνο του μαστού, δηλαδή στοχεύει στο χρωμόσωμα δέκα (PTEN) το οποίο είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα την κακή πρόγνωση. Επίσης, ένα ακόμη ογκογονίδιο που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού είναι το MiR-10b καθώς και η οικογένεια MiR-335 του miRNAs μπορεί να αναγνωριστεί ως αναστολέας μετάστασης μέσω της αλληλεπίδρασης του με τον μεταγραφικό παράγοντα SOX4 και την πρωτεΐνη εξωκυτταρικής μήτρας TNC που επίσης συμμετέχει στον καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, ένα άλλο miRNA που εμπλέκεται στον καρκίνο του μαστού είναι miR-155, το οποίο δεσμεύεται με το γονίδιο BRCA1 και ασκεί αρνητική επιρροή στα γονίδια SOCS-1 και FOXO3a τα οποία είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Ακόμη το γονίδιο miR34-α έχει την δυνατότητα να ρυθμίζει τον καρκίνο του μαστού. Όταν υπάρχει μείωση του γονιδίου miR-205 τότε αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μετάσταση του καρκίνου του μαστού, ενώ η εξάντληση του γονιδίου αυτού συνεπάγεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του όγκου του μαστού και την μετάσταση. Παράλληλα αυξάνονται τα επίπεδα των πρωτεϊνών ERBB3,VEGFA και ZEB1(60,63).

Μεγάλη πλειοψηφία κλινικών μελετών χρησιμοποιούν τα ncRNA ως βιοδείκτες για την ανίχνευση του καρκίνου ή ως προγνωστικός δείκτης για την έκβαση της νόσου. Όλο το χρονικό διάστημα που ο ασθενής κάνει την θεραπεία, η απορρύθμιση των ncRNAs στις υγρές βιοψίες μπορεί να προβλέψει την επιβίωση την μετάσταση ή την ανταπόκριση στην θεραπεία. Ακόμη, τα ncRNAs χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικός δείκτης ή παράγοντας στον καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα, η διαταραχή της έκφρασης του RNA παίζει

καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη του όγκου αλλά και στην ανάπτυξη του, με αποτέλεσμα την προς τα κάτω ρύθμιση των κατασταλατικών ncRNAs του όγκου και την ανοδική ρύθμιση των ογκογόνων ncRNAs. Μία θεραπεία του καρκίνου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διασφαλίσει την κανονική ρύθμιση δικτύου σημάτων, είναι η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων των ncRNAs με την προώθηση της ογκοκατασταλτικής λειτουργίας του miRNA και την αναστολή της ογκογόνου λειτουργίας. Ωστόσο οι κλινικές μελέτες καταλήγουν στον συμπέρασμα ότι, τα ncRNAs ως θεραπευτικός στόχος είναι λιγότερο ελπιδοφόρα(63).

### Κεφάλαιο 3. Άλλοι προβλεπτικοί και προγνωστικοί δείκτες

Με την πρόοδο της τεχνολογίας έχουν ανακαλυφθεί βιοδείκτες για την διάγνωση, την πρόγνωση και την πρόβλεψη του καρκίνου του μαστού με αποτέλεσμα να βελτιώνουν την θεραπεία του ασθενούς. Πολλοί βιοδείκτες έχουν ανακαλυφθεί και σε συνδυασμό με τους παραδοσιακούς βιοδείκτες δίνουν στους γιατρούς την δυνατότητα επιτυχίας της θεραπείας. Οι παραδοσιακοί προγνωστικοί βιοδείκτες όπως οι μετάσταση των λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, ο ιστολογικός βαθμός του όγκου δεν είναι επαρκή για να βοηθήσουν στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Με την ανακάλυψη των μοριακών βιοδεικτών, οι οποίοι είναι χρήσιμοι ως προβλεπτικοί δείκτες, βοηθούν τον θεράποντα ιατρό στην σωστή λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, στην διεξαγωγή της θεραπείας με συνέπεια την βέλτιστη θεραπεία αλλά και την αποφυγή υπερθεραπείας, υποθεραπείας και λανθασμένης θεραπείας(48,63).

Υπάρχουν ορισμένα γονίδια που παίζουν ρόλο στην πρόγνωση και στην πρόβλεψη του καρκίνου του μαστού όπως τα γονίδια BRCA1/BRCA2, η φωσφατάση και ομόλογη τενσίνη (phosphatase and tensin homolog,PTEN), το γονίδιο CHEK2 (checkpoint kinase 2), το γονίδιο ATM, το γονίδιο PALB2 (Partner and localizer of BRCA2), το γονίδιο BRIP1 (Fanconi anemia group J protein),το γονίδιο CD1 (Cadherin-1), το γονίδιο BARD1 (Domain protein 1) και PIK3CA (Phosphatidylinositol 3-kinase) (48,63).

Το P53 είναι μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη που κωδικοποιείται στο μεταλλαγμένο γονίδιο P53 στον καρκίνο του μαστού και αποτελεί το 30% όλων των περιπτώσεων. Ο λειτουργικός ρόλος την ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης είναι η μεταγραφική ρύθμιση που σχετίζεται με την γήρανση, την απόπτωση, την διακοπή του κυτταρικού κύκλου, την επιδιόρθωση του DNA, την κυτταρική ανάπτυξη και την διαφοροποίηση. Το μεγαλύτερο μέρος των μεταλλάξεων διενεργείται στην εσωτερική περιοχή δέσμευσης του DNA και αυτό προκαλείται από λάθος σημειακές μεταλλάξεις με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η μεταγραφική δραστηριότητα. Διαπιστώθηκε πως, η μετάλλαξη του γονιδίου P53 είναι χαμηλότερη στον υπότυπο του αυλού με ποσοστό 26% και συγκεκριμένα ο αυλός A είχε συχνότητα μετάλλαξης 17% ενώ ο αυλός B 41%. Επιπλέον οι βασικοί όγκοι έχουν συχνότητα μετάλλαξης 88% ενώ οι HER2 έχουν 53%. Η υπερέκφραση του HER2 έχει την χειρότερη πρόγνωση. Οι μεταλλάξεις P53 εμφανίζονται σε επιθετικούς υποτύπους καρκίνου του μαστού όπως ο HER2 και ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC)(48,64).



Υπάρχουν γονίδια τα οποία θεωρούνται βιοδείκτες πρόγνωσης στον καρκίνο του μαστού. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια BRCA1/BRCA2 εκφράζονται στα κύτταρα του μαστού και των άλλων ιστών και βοηθούν στην αποκατάσταση του DNA. Έχουν εντοπιστεί χιλιάδες μεταλλάξεις το γονίδιο BRCA1 πολλές από τις οποίες σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού. Οι γυναίκες με μη φυσιολογικό γονίδιο BRCA1 και BRCA2 έχουν έως και 80% κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στην ηλικία των 80 ετών. Η μη σωστή λειτουργία των γονιδίων μπορεί να οδηγήσει στην αναποτελεσματική επιδιόρθωση του DNA με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα ποσοστά μετάλλαξης καθώς και η ανάπτυξη του όγκου. Επίσης, τα γονίδια BRCA1/BRCA2 παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, στον έλεγχο της μεταγραφής και στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Το 75% των παθογόνων παραλλαγών του καρκίνου του μαστού BRCA1 είναι διηθητικά πορογενή καρκινώματα και το 10% είναι άτυποι μυελικοί καρκίνοι ενώ στην παθολόγο παραλλαγή /BRCA2 ο λοβιακός ή ο πορογενής ιστολογικός τύπος είναι συχνότερος. Οι ασθενείς με παθογόνο παραλλαγή καρκίνου του μαστού BRCA1/BRCA2 έχουν αποτελεσματικότητα στην χημειοθεραπεία. Οι αναστολείς διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP)-Ριβόζη πολυμεράσης,PARP) είναι χρήσιμοι στην επιδιόρθωση των θραυσμάτων μονού κλώνου DNA χρησιμοποιούνται συχνότερα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με παθογόνες παραλλαγές BRCA1/BRCA2. Ο δευτερογενής καρκίνος του μαστού έχει αποτελεσματικότητα στην χημειοπροφύλαξη. Αν υπάρχει ενδεχόμενο εμφάνισης παθογόνων παραλλαγών BRCA1/BRCA2 είναι απαραίτητος ο γενικός έλεγχος BRCA(48,65,66).

Η φωσφατάση και η ομόλογη τενσίνη (PTEN) είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο με διπλή πρωτεϊνική φωσφατάση και λιπιδική φωσφατάση. Το γονίδιο PTEN συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό κυττάρων, στην μετανάστευση, στην διαφοροποίηση και στην απόπτωση. Ακόμη, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό και στην σταθερότητα του γονιδίου. Μέσα από διάφορες μελέτες έχει διαπιστωθεί πως η έλλειψη ή η μείωση του γονιδίου PTEN σχετίζεται με τα χειρότερα αποτελέσματα σε HER2 καρκίνο του μαστού. Αν και υπάρχουν μελέτες για τη λειτουργία του γονιδίου αυτού, δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για να θεωρηθεί σημαντικός προγνωστικός ή προβλεπτικός δείκτης(67,68).

Το γονίδιο ATM είναι ογκοκατασταλτικό γονίδιο και ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνικών κινασών. Το γονίδιο ATM συμβάλλει στην επισκευή κατεστραμμένου DNA και ρυθμίζει τον κυτταρικό κύκλο. Είναι μέτρια διεισδυτικότητας γονίδιο και σχετίζεται τον

κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και κυρίως σε θετικούς και αρνητικούς υποδοχείς HER2. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις γονιδίου ATM έχουν ενδιαμέσου ή υψηλού βαθμού νόσο με συνέπεια να υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα μετάστασης λεμφαδένων, πιο επιθετικούς όγκους και χειρότερη πρόγνωση(69,70).

Το γονίδιο PALB2 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που λειτουργεί στην συντήρηση του γονιδιώματος. Αυτή η πρωτεΐνη συνδέεται και συνεντοπίζεται με την πρωτεΐνη πρώιμης έναρξης του καρκίνου του μαστού (BRCA2). Οι παραλλαγές στο γονίδιο PALB2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού όπως οι μεταλλάξεις BRCA2 και τα κύτταρα είναι ευαίσθητα στους αναστολείς PARP. Άρα, οι γυναίκες που έχουν παθολογικές παραλλαγές στο γονίδιο PALB2 διατρέχουν παρόμοιο κίνδυνο όπως εκείνες που φέρουν παθολογικές παραλλαγές του BRCA2(71).

Το BRIP1 είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που βοηθάει στην διασφάλιση της σταθερότητας του γονιδιώματος και στην αποκατάσταση της βλάβης του DNA. Η εξέλιξη του όγκου μπορεί να αποδειχθεί από το μεταλλαγμένο ή υπερεκφρασμένο BRIP1 αφού σχετίζεται με την έναρξη καρκίνου του μαστού. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί αυτό το γονίδιο είναι της οικογένειας ελικάσης RecQ DEAH. Το BRIP1 αλληλεπιδρά με το BRCA1 με αποτέλεσμα, αν χαθεί ή είναι ελλιπής δεν μπορεί να πραγματοποιήσει αυτήν την αλληλεπίδραση, άρα δεν μπορεί να αποκαταστήσει την βλάβη του DNA. Με αυτόν τον τρόπο το γονίδιο δρα ως καταστολέας όγκων αφού έχει ζωτικό ρόλο για την διατήρηση της γενετικής πληροφορίας του κυττάρου. Το BRIP1 εκτός από προγνωστικός και προβλεπτικός δείκτης μπορεί να λειτουργήσει και ως λανθάνων θεραπευτικός δείκτης(72,73).

Το Cadherin-1 είναι ένα κλασικό μέλος της οικογένειας Cadherin. Η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη είναι μια εξαρτώμενη από το ασβέστιο γλυκοπρωτεϊνής προσκόλλησης κύτταρο με κύτταρο. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου αυτό σχετίζονται με κληρονομικούς διάχυτους γαστρικούς και λοβιακούς καρκίνους του μαστού. Η μη λειτουργία και έκφραση της πρωτεΐνης Cadherin-1, σχετίζεται με την μετάσταση του καρκίνου, οφειλόμενη στην απώλεια της κυτταρικής προσφυγής και αυτό συνεπάγεται την αύξηση κυτταρικής κινητικότητας. Η αύξηση της κυτταρικής κινητικότητας δίνει την δυνατότητα στα καρκινικά κύτταρα να διασχίσουν την βασική μεμβράνη και να εισβάλλουν στους κοντινούς ιστούς. Η υπερμεθυλίωση του γονιδίου CDH1 που κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη Cadherin-1 έχει διαγνωστικό, προγνωστικό και προβλεπτικό δυναμικό και είναι αυξημένη σε HER2- και ER-

αρνητικό καρκίνο του μαστού. Η δυσλειτουργία του γονιδίου CDH1 έχει χειρότερη πρόγνωση και χαμηλή επιβίωση(74,75).

Η φωσφατιδυλινοσιτόλη-3-κινάση (PI3K), με το γονιδιακό σύμβολο PIK3CA, εμπλέκεται στις κυτταρικές λειτουργίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός, η κινητικότητα, η επιβίωση και η ενδοκυτταρική διακίνηση τα οποία με την σειρά τους εμπλέκονται στον καρκίνο. Οι μεταλλάξεις PIK3CA είναι συχνές στον καρκίνο του μαστού και αυτό συνεπάγεται κακές εκβάσεις και χημειοαντίσταση σε ασθενείς με προχωρημένο ορμονικό υποδοχέα θετικό/HER2 αρνητικό (HR/HER2+). Επιπλέον, ο Alpelisib είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας PIK3CA εγκεκριμένος για την θεραπεία του θετικού ορμονικού υποδοχέα/αρνητικού HER2 HR/HER2+)(76,77).

Τέλος, τα miRNAs αποτελούν τον προγνωστικό δείκτη του καρκίνου του μαστού. Η δυσλειτουργία των miRNAs παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και στην μετάσταση του καρκίνου του μαστού. Τα miRNAs που τα καθιστούν καλούς διαγνωστικούς βιοδείκτες καθώς παραμένουν σταθερά ακόμη και σε δύσκολες συνθήκες όπως η μεταβολές του pH ή συνεχής ψύξη και απόψυξη. Γενικά, βρίσκονται σε διαφορετικά σωματικά υγρά, είτε ελεύθερα είτε δεσμευμένα με πρωτεΐνες, είτε ενθυλακωμένα σε εξωσώματα με αποτέλεσμα να καθίσταται πιο εύκολη η ανάλυση τους χωρίς πολλές τεχνικές όπως η υγρή βιοψία. Τα miRNAs σύντομα θα μπορέσουν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη(78).

## Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που πλήττει την σημερινή εποχή. Δεν είναι μία απλή ασθένεια. Όλοι οι καρκίνοι αναπτύσσονται από κύτταρα που δεν πολλαπλασιάζονται φυσιολογικά με αποτέλεσμα να σχηματίζουν έναν όγκο. Οι όγκοι διακρίνονται στους καλοήθεις και στους κακοήθεις. Οι κακοήθεις μπορεί να δώσουν μεταστάσεις και τελικά να καταλήξουν σε θάνατο. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου.

Βιοϊατρικοί επιστήμονες έχουν προσπαθήσει να εντοπίσουν με διάφορους τρόπους για την διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε πρώιμη, ιάσιμη φάση ή για την βέλτιστη θεραπεία για κάθε ασθενή. Υπάρχει τεράστια ευκαιρία να βελτιωθούν τα αποτελέσματα για τα άτομα με καρκίνο του μαστού με ενίσχυση των προσεγγίσεων για ανίχνευση και θεραπεία και οι βιοδείκτες είναι καθοριστικής σημασίας για την εν λόγω μετάβαση. Λόγω της ετερογένειάς μεταξύ των ασθενειών, οι βιοδείκτες είναι το κλειδί για το μέλλον της ιατρικής. Ένας βιοδείκτης ορίζεται ως οποιοδήποτε χαρακτηριστικό που μπορεί να μετρηθεί και να αξιολογηθεί ως ένας δείκτης κανονικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογική απόκριση σε μία θεραπευτική παρέμβαση αντικειμενικά.

Η ανίχνευση των βιοδεικτών, είτε σε μεμονωμένα είτε σε μεγάλα σύνολα μπορεί να επιτευχθεί με μια μεγάλη ποικιλία μεθόδων, που κυμαίνονται από βιοχημική ανάλυση των δειγμάτων αίματος ή ιστού σε βιοϊατρική απεικόνιση. Στον καρκίνο του μαστού ο πιο ισχυρός προγνωστικός βιοδείκτης που χρησιμοποιείται και που παρέχει τον δείκτη ευαισθησίας στην ενδοκρινική θεραπεία είναι ο υποδοχέας οιστρογόνου (ER) αλλά και ο υποδοχέας προγεστερόνης (PR) είναι ένας σημαντικός προβλεπτικός βιοδείκτης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καθώς και το HER2 που ενισχύεται σε περίπου 10-35% των ανθρώπινων καρκινωμάτων του μαστού και θεωρείται ως προγνωστικός παράγοντας σε πρώιμα στάδια της νόσου. Μελέτες επιβεβαίωσαν ότι το ki-67 είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού. Άλλοι βιοδείκτες, UPA-PAI1, παρόλο που δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική αυτή τη στιγμή, είναι μεταξύ των καλύτερων επικυρωμένων βιοδεικτών που είναι διαθέσιμοι σήμερα για τον καρκίνο του μαστού και έχουν υποβληθεί σε κλινική επικύρωση.

Τέλος, αρκετοί μη επεμβατικοί βιοδείκτες όπως ο έλεγχος μεταλλάξεων DNA (ctDNA), miRNAs, CTC παίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της ανίχνευσης και του

εντοπισμού του καρκίνου και στη βελτίωση της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων. Αυτοί οι αναδυόμενοι βιοδείκτες θα πρέπει να υποβληθούν τόσο σε αναλυτική όσο και σε κλινική επικύρωση πριν χρησιμοποιηθούν. Είναι σημαντικό να δοθεί περισσότερη προσοχή στους μοριακούς βιοδείκτες καθώς συμβάλλουν στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Η πρόληψη είναι πολύ σημαντική καθώς σε πρώιμα στάδια ο καρκίνος μπορεί να ιαθεί πλήρως ενώ ακόμη στα προχωρημένα στάδια οι διαθέσιμες σήμερα θεραπευτικές επιλογές που εξατομικεύονται από μοριακούς δείκτες εξασφαλίζουν μακρά επιβίωση και καλή ποιότητα ζωής.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Dobruch-Sobczak K, Gumowska M, Mączewska J, Kolasińska-ćwikła A, Guzik P. Immunohistochemical Subtypes of The Breast Cancer in The Ultrasound and Clinical Aspect – Literature Review. *J Ultrason* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 27];22(89):93. Available from: [/pmc/articles/PMC9231515/](#)
2. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Mar 24];30(5):822. Available from: [/pmc/articles/PMC8104131/](#)
3. Jenkins S, Kachur ME, Rechache K, Wells JM, Lipkowitz S. Rare Breast Cancer Subtypes. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2023 Mar 27];23(5):54. Available from: [/pmc/articles/PMC8204849/](#)
4. Park M, Kim D, Ko S, Kim A, Mo K, Yoon H. Breast Cancer Metastasis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Mar 27];23(12). Available from: [/pmc/articles/PMC9224686/](#)
5. Litton JK, Burstein HJ, Turner NC. Molecular Testing in Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019 May 17;(39):e1–7.
6. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jun 6 [cited 2023 Mar 24];384(25):2394. Available from: [/pmc/articles/PMC9126186/](#)
7. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Mar 24];21(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7038038/](#)
8. Veysière H, Bidet Y, Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N, Durando X. Circulating proteins as predictive and prognostic biomarkers in breast cancer. *Clin Proteomics* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Mar 25];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9275040/](#)
9. Ko CCH, Chia WK, Selvarajah GT, Cheah YK, Wong YP, Tan GC. The Role of Breast Cancer Stem Cell-Related Biomarkers as Prognostic Factors. *Diagnostics* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Mar 26];10(9). Available from: [/pmc/articles/PMC7555329/](#)
10. Iwamoto T, Kajiwara Y, Zhu Y, Iha S. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Mar 26];9(3):27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192349/>
11. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2023 Mar 26];7(3):3. Available from: [/pmc/articles/PMC6691849/](#)
12. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 10];2022. Available from: [/pmc/articles/PMC9038417/](#)
13. Poorolajal J, Heidarimoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, et al. Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Res Health Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 23];21(3):e00520. Available from: [/pmc/articles/PMC8957681/](#)
14. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 23];13(17). Available from: [/pmc/articles/PMC8428369/](#)

15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Nov 23];69(1):7–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21551>
16. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer : Targets and Therapy* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 23];11:151. Available from: </pmc/articles/PMC6462164/>
17. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 29];1152:31. Available from: </pmc/articles/PMC6941147/>
18. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2015 May 22 [cited 2023 Dec 1];7(2):908. Available from: </pmc/articles/PMC4491690/>
19. Baglia ML, Malone KE, Tang MTC, Li CI. Alcohol Intake and Risk of Breast Cancer by Histologic Subtype and Estrogen Receptor Status Among Women Aged 55 to 74 Years. *Horm Cancer* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Dec 3];8(4):211. Available from: </pmc/articles/PMC5779634/>
20. Hidayat K, Zhou HJ, Shi BM. Influence of physical activity at a young age and lifetime physical activity on the risks of 3 obesity-related cancers: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Dec 4];78(1):1–18. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuz024>
21. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Dec 4];30(5):822. Available from: </pmc/articles/PMC8104131/>
22. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 4];41(11):1183. Available from: </pmc/articles/PMC8626596/>
23. Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Dec 4];41(10):1037. Available from: </pmc/articles/PMC8504144/>
24. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 4];66:15. Available from: </pmc/articles/PMC9465273/>
25. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Dec 15];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
26. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Dec 17];8(8):e1027–37. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2214109X20302151/fulltext>
27. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2015 May 22 [cited 2023 Dec 19];7(2):908. Available from: </pmc/articles/PMC4491690/>

28. Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jan 10];22(12):663. Available from: /pmc/articles/PMC7586061/
29. Biswas SK, Banerjee S, Baker GW, Kuo CY, Chowdhury I. The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 19];23(7). Available from: /pmc/articles/PMC8998991/
30. Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jan 11];22(12):663. Available from: /pmc/articles/PMC7586061/
31. Fu NY, Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Stem cells and the differentiation hierarchy in mammary gland development. *Physiol Rev* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jan 13];100(2):489–523. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00040.2018>
32. Botti G, Cantile M, Collina F, Cerrone M, Sarno S, Anniciello A, et al. Morphological and pathological features of basal-like breast cancer. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jan 13];8(Suppl 5):S503. Available from: /pmc/articles/PMC8797286/
33. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2024 Jan 10];121(4):285. Available from: /pmc/articles/PMC6697179/
34. Pareja F, Brown DN, Lee JY, Paula ADC, Selenica P, Bi R, et al. Whole-Exome Sequencing Analysis of the Progression from Non-Low Grade Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Ductal Carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2024 Jan 10];26(14):3682. Available from: /pmc/articles/PMC7367727/
35. Shekhar MPV, Tait L, Pauley RJ, Wu GS, Santner SJ, Nangia-Makker P, et al. Comedo-ductal carcinoma in situ: A paradoxical role for programmed cell death. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jan 20];7(11):1774. Available from: /pmc/articles/PMC4657570/
36. ΔΗΜΗΤΡΑ ΠΕΡΙΣΤΕΡΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ. «ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑΣ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟΥΣ ( $\leq 3$ ) ΦΡΟΥΡΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ T12» [ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ]. [ΙΩΑΝΝΙΝΑ]: ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ; 2022.
37. Jagsi R, Mason G, Overmoyer BA, Woodward WA, Badve S, Schneider RJ, et al. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 20];192(2):235. Available from: /pmc/articles/PMC8926970/
38. Lützow-Holm C. [Paget's disease of the nipple]. *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 20];143(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36987906/>
39. Eroglu I, Sevilimedu V, Park A, King TA, Pilewskie ML. Accuracy of the Breast Cancer Surveillance Consortium Model Among Women with LCIS. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jan 20];194(2):257. Available from: /pmc/articles/PMC10229518/
40. Nahhat F, Doyya M, Zabad K, Laban TA, Najjar H, Saifo M, et al. Breast cancer quality of care in Syria: screening, diagnosis, and staging. *BMC Cancer* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 20];23(1). Available from: /pmc/articles/PMC10722692/



41. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct 1;52:56–73.
42. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022 Sep 1;52(5):551–60.
43. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ Canadian Medical Association Journal.* 2004 Mar 16;170(6):983–94.
44. Mohammed AA. The clinical behavior of different molecular subtypes of breast cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2021 Jan 1;29:100469.
45. Schwarzenbach H, Gahan PB. Interplay between LncRNAs and microRNAs in Breast Cancer. *Int J Mol Sci [Internet].* 2023 May 1 [cited 2024 Jan 14];24(9). Available from: /pmc/articles/PMC10179369/
46. Pazaiti A, Fentiman IS. Basal phenotype breast cancer: Implications for treatment and prognosis. *Women’s Health [Internet].* 2011 Mar 1 [cited 2024 Jan 14];7(2):181–202. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2217/WHE.11.5>
47. Terävä J, Verhassel A, Botti O, Islam MK, Leivo J, Wittfooth S, et al. Primary breast cancer biomarkers based on glycosylation and extracellular vesicles detected from human serum. *Cancer Rep [Internet].* 2022 Aug 1 [cited 2024 Jan 17];5(8). Available from: /pmc/articles/PMC9351655/
48. Neves Rebello Alves L, Dummer Meira D, Poppe Merigueti L, Correia Casotti M, do Prado Ventorim D, Ferreira Figueiredo Almeida J, et al. Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End. *Genes (Basel) [Internet].* 2023 Jul 1 [cited 2024 Jan 17];14(7). Available from: /pmc/articles/PMC10378988/
49. Stejskal P, Goodarzi H, Srovnal J, Hajdúch M, van ’t Veer LJ, Magbanua MJM. Circulating tumor nucleic acids: biology, release mechanisms, and clinical relevance. *Molecular Cancer* 2023 22:1 [Internet]. 2023 Jan 21 [cited 2024 Jan 16];22(1):1–21. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01710-w>
50. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther [Internet].* 2022 [cited 2024 Jan 18];16:305. Available from: /pmc/articles/PMC8801368/
51. Yang J, Qiu L, Wang X, Chen X, Cao P, Yang Z, et al. Liquid biopsy biomarkers to guide immunotherapy in breast cancer. *Front Immunol [Internet].* 2023 [cited 2024 Jan 14];14. Available from: /pmc/articles/PMC10701691/
52. Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating Biomarkers in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer [Internet].* 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 14];22(3):e319–31. Available from: <http://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526820921002640/fulltext>
53. Lee Y, Ni J, Beretov J, Wasinger VC, Graham P, Li Y. Recent advances of small extracellular vesicle biomarkers in breast cancer diagnosis and prognosis. *Mol Cancer [Internet].* 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 16];22(1). Available from: /pmc/articles/PMC9933347/
54. Li D, Lai W, Fan D, Fang Q. Protein biomarkers in breast cancer-derived extracellular vesicles for use in liquid biopsies. *Am J Physiol Cell Physiol [Internet].* 2021 Nov 1 [cited 2024 Jan 14];321(5):C779–97. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00048.2021>
55. Abdelhakam DA, Hanna H, Nassar A. Oncotype DX and Prosigna in breast cancer patients: A comparison study. *Cancer Treat Res Commun.* 2021 Jan 1;26:100306.

56. Uhl B, Mittmann LA, Dominik J, Hennel R, Smiljanov B, Haring F, et al. uPA-PAI-1 heteromerization promotes breast cancer progression by attracting tumorigenic neutrophils. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2021 Jun 6 [cited 2024 Jan 18];13(6). Available from: [/pmc/articles/PMC8185543/](#)
57. Giuliani B, Tordonato C, Nicassio F. Mechanisms of Long Non-Coding RNA in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 19];24(5):4538. Available from: [/pmc/articles/PMC10002950/](#)
58. Xu J, Wu K jing, Jia Q jun, Ding X feng. Roles of miRNA and lncRNA in triple-negative breast cancer. *J Zhejiang Univ Sci B* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jan 19];21(9):673. Available from: [/pmc/articles/PMC7519626/](#)
59. Wang W, Min L, Qiu X, Wu X, Liu C, Ma J, et al. Biological Function of Long Non-coding RNA (LncRNA) Xist. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2024 Jan 21];9. Available from: [/pmc/articles/PMC8222981/](#)
60. Venkatesh J, Wasson MCD, Brown JM, Fernando W, Marcato P. LncRNA-miRNA axes in breast cancer: Novel points of interaction for strategic attack. *Cancer Lett*. 2021 Jul 1;509:81–8.
61. Davey MG, Lowery AJ, Miller N, Kerin MJ. MicroRNA expression profiles and breast cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Jan 16];22(19). Available from: [/pmc/articles/PMC8509379/](#)
62. Schwarzenbach H, Gahan PB. Interplay between LncRNAs and microRNAs in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jan 16];24(9). Available from: [/pmc/articles/PMC10179369/](#)
63. Sarvari P, Sarvari P, Ramírez-Díaz I, Mahjoubi F, Rubio K. Advances of Epigenetic Biomarkers and Epigenome Editing for Early Diagnosis in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jan 17];23(17). Available from: [/pmc/articles/PMC9455804/](#)
64. Marvalim C, Datta A, Lee SC. Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy. *Theranostics* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 18];13(4):1421. Available from: [/pmc/articles/PMC10008729/](#)
65. Antunes Meireles P, Fragoso S, Duarte T, Santos S, Bexiga C, Nejo P, et al. Comparing Prognosis for BRCA1, BRCA2, and Non-BRCA Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 18];15(23). Available from: [/pmc/articles/PMC10705326/](#)
66. Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 18];40(2):114. Available from: [/pmc/articles/PMC6822003/](#)
67. Chen J, Sun J, Wang Q, Du Y, Cheng J, Yi J, et al. Systemic Deficiency of PTEN Accelerates Breast Cancer Growth and Metastasis. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2024 Jan 18];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8971716/](#)
68. Carbognin L, Miglietta F, Paris I, Dieci MV. Prognostic and Predictive Implications of PTEN in Breast Cancer: Unfulfilled Promises but Intriguing Perspectives. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Jan 18];11(9). Available from: [/pmc/articles/PMC6769721/](#)
69. Stucci LS, Internò V, Tucci M, Perrone M, Mannavola F, Palmirota R, et al. The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 18];12(5). Available from: [/pmc/articles/PMC8152746/](#)
70. Lowry KP, Geuzinge HA, Stout NK, Alagoz O, Hampton J, Kerlikowske K, et al. Breast Cancer Screening Strategies for Women With ATM, CHEK2, and PALB2 Pathogenic Variants: A Comparative Modeling Analysis. *JAMA Oncol* [Internet].

- 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 18];8(4):587. Available from: /pmc/articles/PMC8855312/
71. Boonen RACM, Rodrigue A, Stoepker C, Wiegant WW, Vroling B, Sharma M, et al. Functional analysis of genetic variants in the high-risk breast cancer susceptibility gene PALB2. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jan 18];10(1). Available from: /pmc/articles/PMC6876638/
  72. Khan U, Khan MS. Prognostic Value Estimation of BRIP1 in Breast Cancer by Exploiting Transcriptomics Data Through Bioinformatics Approaches. *Bioinform Biol Insights* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 18];15. Available from: /pmc/articles/PMC8619737/
  73. Moyer CL, Ivanovich J, Gillespie JL, Doberstein R, Radke MR, Richardson ME, et al. Rare BRIP1 missense alleles confer risk for ovarian and breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2024 Jan 18];80(4):857. Available from: /pmc/articles/PMC8722358/
  74. Corso G, Figueiredo J, De Angelis S Pietro, Corso F, Girardi A, Pereira J, et al. E-cadherin deregulation in breast cancer. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jan 18];24(11):5930. Available from: /pmc/articles/PMC7294130/
  75. Bücker L, Lehmann U. CDH1 (E-cadherin) Gene Methylation in Human Breast Cancer: Critical Appraisal of a Long and Twisted Story. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jan 18];14(18). Available from: /pmc/articles/PMC9497067/
  76. Rugo HS, Raskina K, Schrock AB, Madison RW, Graf RP, Sokol ES, et al. Biology and Targetability of the Extended Spectrum of PIK3CA Mutations Detected in Breast Carcinoma. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2023 Mar 3 [cited 2024 Jan 18];29(6):1056. Available from: /pmc/articles/PMC10011882/
  77. Reinhardt K, Stückerath K, Hartung C, Kaufhold S, Uleer C, Hanf V, et al. PIK3CA-mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 18];196(3):483. Available from: /pmc/articles/PMC9633529/
  78. Nogueras Pérez R, Heredia-Nicolás N, de Lara-Peña L, López de Andrés J, Marchal JA, Jiménez G, et al. Unraveling the Potential of miRNAs from CSCs as an Emerging Clinical Tool for Breast Cancer Diagnosis and Prognosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Jan 18];24(21). Available from: /pmc/articles/PMC10647353/