



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Ν.Καβαντζάς Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και
Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

Διευθυντής ΠΜΣ

Σ.Θεοχάρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

«ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ »

Κολιντζίκης Βασίλειος

Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Αρ. μητρώου: 20190633

Επιβλέπων ΜΔΕ: Νόννη Αφροδίτη



Αθήνα Ιούνιος 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και
Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
A.NONNH (Επιβλέπων)	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
M. KONTOS	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
Χ.ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

Στη Μητέρα μου

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
Εισαγωγή	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	9
1.1.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα	9
1.1.2 Παράγοντες Κινδύνου	11
1.2 Ανατομική του μαστού	15
1.3 Διαγνωστικές μέθοδοι	17
1.3.1 Σημεία και συμπτώματα	17
1.3.2 Triple diagnostic approach	18
1.3.3 Κατευθυνόμενη βιοψία και σταδιοποίηση της μασχάλης	19
1.4 Ιστολογική Ταξινόμηση του Καρκίνου Μαστού	21
1.4.1 Λοβιακή Νεοπλασία /Λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS)	21
1.4.2 Πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS)	22
1.4.3 Μικροδιηθητικό καρκίνωμα	25
1.4.4 Διηθητικό καρκίνωμα του μαστού	25
1.5 Ανοσοϊστοχημική Ταξινόμηση του Καρκίνου Μαστού	32
1.5.1 Υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης	32
1.5.2. HER 2 υποδοχέας	35
1.5.3 Κριτήρια Ταξινόμησης	36
1.6.1 Μοριακοί Υπότυποι του Καρκίνου του Μαστού	38
1.6.2 Συνθέτοντας τη μοριακή με την ιστολογική ταξινόμηση	40
1.7 Σταδιοποίηση κατά TNM (AJCC 8 TH Edition)	45
1.8 Προγνωστικοί Παράγοντες	45

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	54
ΤΟ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	54
2.1 Εισαγωγή	54
2.1.1 Επιδημιολογία – Παράγοντες κινδύνου	54
2.1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	56
2.2.1 Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά	56
2.2.2 Ειδικοί TNBC ιστολογικοί τύποι	58
2.3 Απεικόνιση των TNBC	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	64
ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	64
3.1 TNBC και Basal-like καρκίνος του μαστού κατά την PAM 50 Ταξινόμηση	64
3.2 TNBC και BRCA1	64
3.3 Νέα Συστήματα Ταξινόμησης του TNBC	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	72
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ TNBC	72
4.1 Μη Μεταστατική Νόσος	72
4.1.1 Χειρουργική θεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού	72
4.1.2 Ακτινοθεραπεία των τριπλά αρνητικών καρκίνων του μαστού	73
4.1.3 Χημειοθεραπεία	74
4.2 Μεταστατική νόσος	79
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	84
ΝΕΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ	84
5.1 Μονοπάτια ανοσολογικού ελέγχου	84
5.2 Στόχοι εντός του πυρήνα	85
5.3 Στόχοι κυτταρικής επιφάνειας	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	95

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC), ένας συγκεκριμένος υπότυπος καρκίνου του μαστού που δεν εκφράζει υποδοχείς οιστρογόνων (ER), υποδοχείς προγεστερόνης (PR) ή υποδοχείς του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER-2), έχει κλινικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν υψηλή κακοήθεια, υψηλό μεταστατικό δυναμικό, τάση για υποτροπή και κακή πρόγνωση. Επειδή οι TNBC όγκοι στερούνται έκφρασης ER, PR και HER2, δεν είναι ευαίσθητοι στην ορμονική και στην αντι- HER2 θεραπεία. Η χημειοθεραπεία αποτελεί εδώ και δεκαετίες τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας τόσο στο πρώιμο όσο και στο μεταστατικό στάδιο, με την πρόγνωση ωστόσο να παραμένει πτωχή. Ως εκ τούτου, η μοριακή ταξινόμηση του TNBC αποτελεί το πρώτο και απαραίτητο βήμα για την ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων. Έτσι, πολλές πρόσφατες μελέτες προσπάθησαν να ταξινομήσουν μοριακά τον TNBC σε διάφορους διακριτούς υποτύπους με βάση συγκεκριμένες βιολογικές οδούς. Παρά τις διαφορετικές μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν και τον ποικίλο αριθμό τελικών υποτύπων, αυτές οι μελέτες συνέκλιναν ότι ο TNBC αποτελείται από τέσσερις κύριους τύπους: ο βασικός, ο μεσεγχυματικός, με υποδοχείς ανδρογόνων και ο ανοσο-εμπλουτισμένος.. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να παρουσιάσει τα νέα συστήματα μοριακής ταξινόμησης, να συνοψίσει τα υπάρχοντα θεραπευτικά φάρμακα και την αποτελεσματικότητά τους στους διάφορους μοριακούς υποτύπους και να παρουσιάσει ορισμένες νέες μελέτες για στοχευμένα φάρμακα, που πιθανώς να εμπλουτίσουν τη θεραπευτική φαρέτρα του Κλινικού Ογκολόγου.

Λέξεις- κλειδιά: τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού, γονιδιακή έκφραση, μοριακή ταξινόμηση, θεραπευτικά σχήματα, νέοι στόχοι

ABSTRACT

Triple-negative breast cancer (TNBC), a specific subtype of breast cancer that does not express estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), or human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), has clinical features that include high invasiveness, high metastatic potential, proneness to relapse, and poor prognosis. Because TNBC tumors lack ER, PR, and HER2 expression, they are not sensitive to endocrine therapy or HER2 treatment. Chemotherapy is the current mainstay of therapy for TNBC in the adjuvant, neoadjuvant, and metastatic settings and standardized treatment regimens are still lacking. Tumor heterogeneity of triple-negative breast cancer (TNBC) has been the main barrier in conquering breast cancer. To dissect the molecular diversity of TNBC and discover therapeutic targets for TNBC, the molecular classification of TNBC is a prioritized issue in research area. Accordingly, recent studies have been successful in classifying TNBC into several distinct subtypes with specific biologic pathways. Despite the different methodologies used and varied number of final subtypes, these studies identically suggested that TNBC consists of four major subtypes: basal-like, mesenchymal, luminal androgen receptor, and immune-enriched. Therefore, development of new TNBC treatment strategies has become an urgent clinical need. By summarizing existing treatment regimens, therapeutic drugs, and their efficacy for different TNBC subtypes and reviewing some new preclinical studies and targeted treatment regimens for TNBC, this paper aims to provide new ideas for TNBC treatment.

Keywords: triple negative breast cancer, gene expression, molecular classification, treatment regimens, new targets

Εισαγωγή

Το τριπλά αρνητικό καρκίνωμα του μαστού (TNBC) χαρακτηρίζεται από την απουσία έκφρασης: υποδοχέων οιστρογόνων (Estrogen Receptor- ER), υποδοχέων προγεστερόνης (Progesteron Receptor- PR) και υποδοχέων του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Human Epidermal Growth Factor ReceptorHER2). Αποτελεί περίπου το 15% των καρκινωμάτων του μαστού και εμφανίζεται κυρίως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε γυναίκες κάτω των 40 ετών.

Αποτελεί νεόπλασμα που συνήθως εμφανίζει μεγάλο μέγεθος, υψηλό βαθμό κακοήθειας, μεγάλο ποσοστό υποτροπών και απομακρυσμένες μεταστάσεις, εκ των οποίων οι συχνότερες και σημαντικότερες στη σπονδυλική στήλη, τις μήνιγγες, τον εγκέφαλο, το ήπαρ και τους πνεύμονες. Έχει πτωχή γενική πρόγνωση, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους καρκινώματος του μαστού (Ruijter TC et al, 2010). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα σε μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA1 και του τριπλά αρνητικού καρκινώματος του μαστού σε ποσοστό τουλάχιστον 25% .

Αποτελεί τον πέμπτο υπότυπο στην ταξινόμηση του καρκινώματος του μαστού που χαρακτηριζόταν παλαιότερα ως βασικού τύπου (basal-like) και θεωρείται ότι αναπτύσσεται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα της εξωτερικής στιβάδας των πόρων του μαστού. Το TNBC χαρακτηρίζεται από σημαντικό βαθμού μοριακή ετερογένεια. Υπάρχει ποικιλία στα ιστολογικά πρότυπα και τους μεταγραφικούς υποτύπους του. Η πλειοψηφία των TNBCs είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας διηθητικά καρκινώματα, αλλά υπάρχει ένα μικρό υποσύνολο με ξεχωριστή παθολογία και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, όπως το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα.

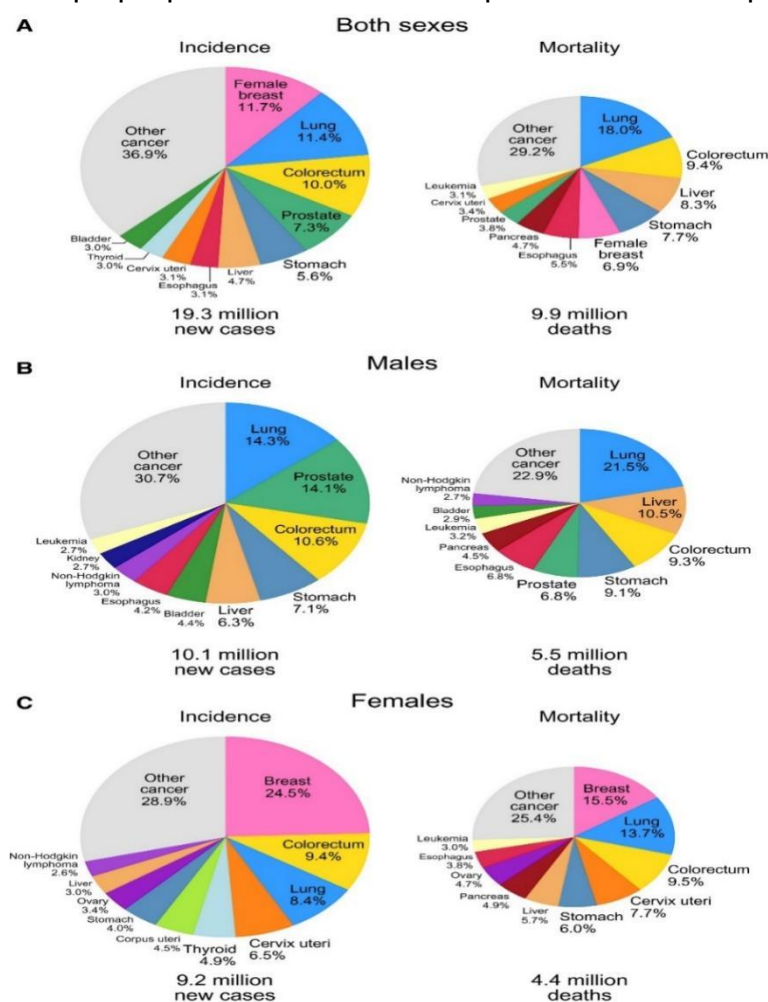
Η κυριότερη μορφή θεραπείας για το TNBC παραμένει ακόμα και σήμερα η χημειοθεραπεία. Ωστόσο, νέες και περισσότερο αποτελεσματικές προσεγγίσεις στη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου αποτελούν αντικείμενο έρευνας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

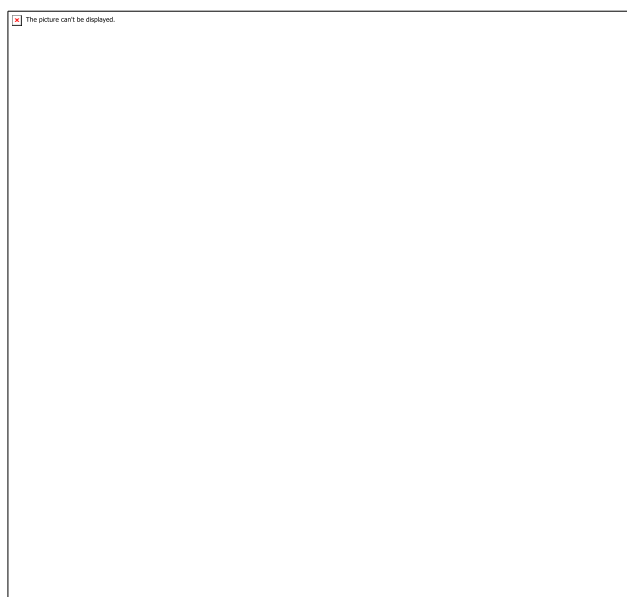
1.1.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια, ξεπερνώντας τον καρκίνο του πνεύμονα, με τον αριθμό των κρουσμάτων, για το 2020, να ανέρχεται στα 2.300.000 περιστατικά (11,7 %), ενώ αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο (6,9%) και στα δύο φύλα. Στο γυναικείο πληθυσμό, καταλαμβάνει την πρώτη θέση, τόσο στην επίπτωση όσο και στη θνησιμότητα, παγκοσμίως, με σημαντικές ωστόσο διαφοροποιήσεις, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Στην Ελλάδα, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο και στα δύο φύλα.



Εικόνα 1: Κατανομή των νέων περιστατικών και των θανάτων από καρκίνο, παγκοσμίως, για το έτος 2020 και για τα δύο φύλα (α), για τους άνδρες (β) και για τις γυναίκες (γ) *Πηγή: Globocan 2020*

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού ποικίλουν σημαντικά μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών, με την επίπτωση να είναι 88% υψηλότερη στις ανεπτυγμένες απ' ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες (55,9 και 29,7/100,000 αντίστοιχα), ενώ η θνησιμότητα είναι κατά 17% υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, από ότι στις αναπτυγμένες (15 και 12,8/100,000 αντίστοιχα). Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις πιο ανεπτυγμένες χώρες αντικατοπτρίζει τη μακροχρόνια επίδραση αναπαραγωγικών και ορμονικών παραγόντων κινδύνου (ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, μεγαλύτερη ηλικία τεκνοποίησης, μικρός αριθμός απογόνων, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης), τις διαφορές στον τρόπο ζωής μεταξύ των πληθυσμών (υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, λήψη αλκοόλ, έλλειψη άσκησης), καθώς επίσης και τη δυνατότητα πρόσβασης σε προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και την εφαρμογή της προληπτικής μαστογραφίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε γυναίκες απογόνους των Εβραίων Ashkenazi (Εβραίοι Ευρωπαϊκής καταγωγής), συγκεκριμένες μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και το BRCA2, που προδιαθέτουν σε καρκίνο του μαστού, συναντώνται με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι σε άλλους πληθυσμούς (1-2,5%).



Εικόνα 2: Ποσοστά διάγνωσης και θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού με βάση την γεωγραφική κατανομή *Πηγή: American Cancer Society Journals*

1.1.2 Παράγοντες Κινδύνου

- **Ηλικία και Φύλο:** Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αυξάνεται σταθερά με την ηλικία, με περίπου το 75% των περιπτώσεων να αφορά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σήμερα, μία στις οχτώ γυναίκες (12%) παγκοσμίως θα διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή της. Ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες είναι σπάνιος, αντιπροσωπεύοντας μόλις το 1% όλων των περιπτώσεων και συνήθως αφορά άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών, με γενετική προδιάθεση λόγω μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA2 και PALB2, με σύνδρομο Klinefelter και με αυξημένη αναλογία οιστρογόνων / τεστοστερόνης στο πλαίσιο παχυσαρκίας ή ηπατικής κίρρωσης.
- **Ενδογενή οιστρογόνα:** Οι ακόλουθες καταστάσεις, που συνοδεύονται από αυξημένη έκθεση σε ενδογενή οιστρογόνα, έχουν συσχετιστεί, μέσω επιδημιολογικών μελετών, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

α) Ατοκία

β) Μεγάλη ηλικία πρώτης ολοκληρωμένης κύησης

γ) Πρώιμη εμμηναρχή (κάτω των 12 ετών)

δ) Καθυστερημένη εμμηνόπαυση (άνω των 55 ετών)

ε) Ο θηλασμός πιθανώς μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού

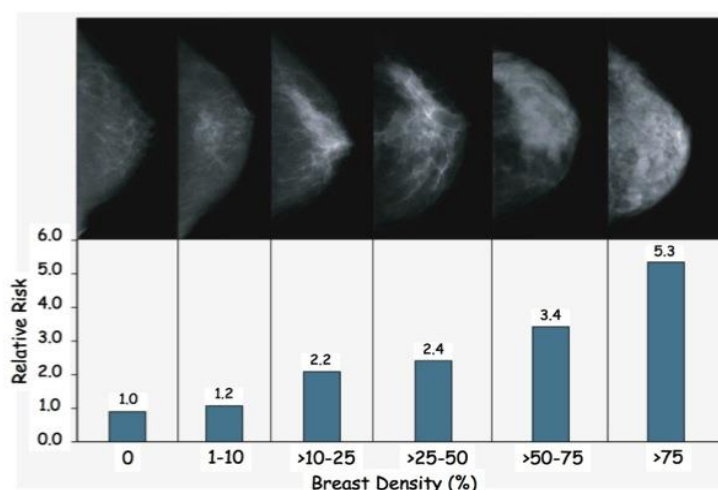
- **Λήψη εξωγενών οιστρογόνων και προγεστερινοειδών: Μετεμμηνοπαυσιακή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT)**

Η μακροχρόνια χορήγηση σκευασμάτων, που περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερινοειδή, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του μαστού και μάλιστα πιο προχωρημένου σταδίου, κατά την αρχική διάγνωση. Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να εξαλείφεται δύο έτη μετά την διακοπή τους. Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων σχετίζεται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA.

- **Ιονίζουσα Ακτινοβολία:** Η έκθεση στη ραδιενέργεια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Χορήγηση ακτινοβολίας στο θώρακα, όπως στην περίπτωση ακτινοθεραπείας εκτεταμένου πεδίου για λέμφωμα Hodgkin, προδιαθέτει σε ανάπτυξη της νόσου, ενώ το ίδιο ισχύει και για την έκθεση σε ραδιενεργά κατάλοιπα πυρηνικών όπλων. Οι κακοήθειες του μαστού, που

οφείλονται σε ραδιενέργεια, κατά κανόνα, εμφανίζονται μετά από μακρά λανθάνουσα περίοδο.

- **Αλκοόλ:** Έχει αποδειχθεί η γραμμική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
- **Φυσική άσκηση:** Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει προστατευτική δράση της φυσικής άσκησης, ανεξάρτητα από την ηλικία, στην οποία έγινε.
- **Παχυσαρκία:** Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος ($BMI > 30$) αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων από τον λιπώδη ιστό.
- **Καλοήθεις παθήσεις του μαστού:** Οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις χωρίς ατυπία (επιθηλιακή υπερπλασία, σκληρυντική αδένωση, ενδοπορικά θηλώματα) αυξάνουν ελάχιστα τον κίνδυνο για κακοήθεια, ενώ οι υπερπλαστικές αλλοιώσεις με ατυπία (άτυπη λοβιακή υπερπλασία, άτυπη υπερπλασία των πόρων, LCIS) αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 4-5 φορές, σε χρονική περίοδο μετά από 10-20 έτη. Η λοβιακή νεοπλασία (άτυπη λοβιακή υπερπλασία, λοβιακό καρκίνωμα *in situ*) σχετίζεται με 30% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στα επόμενα 25 έτη.
- **Πυκνότητα μαστών:** Γυναίκες με πυκνότητα μαστών $> 75\%$, στην μαστογραφία, έχουν 4-6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.



Εικόνα 3: Σχέση πυκνότητας μαστού και σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου μαστού. Πηγή: DenseBreast-info.org

- **Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό:** Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, ιδιαίτερα αν η διάγνωση έγινε σε ηλικία μικρότερη από τα 50 έτη, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος. Περίπου το 5-10% όλων των περιπτώσεων σχετίζεται με μεταλλάξεις σε υψηλής διεισδυτικότητας γονίδια κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού (BRCA1 και BRCA2). Επιπρόσθετα, το 15-20 % των γυναικών, που διαγιγνώσκονται, έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό, γεγονός που μπορεί να οφείλεται είτε σε κληρονομούμενα χαμηλής διεισδυτικότητας γονίδια, είτε στην έκθεση στους ίδιους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τέλος, ασθενείς με ατομικό ιστορικό καρκίνου μαστού έχουν αυξημένες πιθανότητες για ανάπτυξη καρκίνου στον άλλον μαστό.
- **Κληρονομικές γονιδιακές ανωμαλίες:** Από το 1990, που ανακαλύφθηκε το πρώτο γονίδιο, του οποίου οι μεταλλάξεις σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για καρκίνο του μαστού, ανακαλύπτονται συνεχώς νέα γονίδια. Τα γονίδια αυτά διακρίνονται σε υψηλής (υψηλή πιθανότητα για εμφάνιση καρκίνου), μέσης (μέση πιθανότητα) και χαμηλής διεισδυτικότητας (χαμηλή πιθανότητα). Τα πιο συχνά γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού είναι τα **BRCA1** και **BRCA2**, τα οποία είναι γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας. Μερικά γονίδια, που σχετίζονται επίσης με τον καρκίνο του μαστού, αλλά οι παθογόνες μεταλλάξεις τους είναι σπανιότερες, είναι τα εξής:

Υψηλής διεισδυτικότητας (CDH1, NBS1, NF1, PTEN, TP53, STK11)

Μέσης διεισδυτικότητας (ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD50)

Χαμηλής διεισδυτικότητας ((FGFR2, LSP1, MAP3K1, TGFB1, TOX3)

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο BRCA-1, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21, κωδικοποιεί μια πυρηνική πρωτεΐνη με πλειοτροπική δράση, που σχετίζεται με την ανίχνευση βλαβών του DNA, με τη ρύθμιση της μεταγραφής, με το μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA κατά τη μεταγραφή και με τη δράση του ενζύμου λιγκάση της ουβικουιτίνης. Περίπου το 20% των οικογενών περιστατικών καρκίνου του μαστού οφείλονται σε μεταλλάξεις του BRCA-1. Οι μεταλλάξεις κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατητικό τύπο κληρονομικότητας και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού, ωοθηκών, παχέος εντέρου και προστάτη.

Η αλληλουχία του γονιδίου BRCA-2, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q12, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, που συμμετέχει στην επιδιόρθωση του DNA. Οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις του γονιδίου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (και στους άνδρες), των ωοθηκών, του παγκρέατος και μελανώματος.

Το σύνδρομο Li-Fraumeni προκαλείται από κληρονομούμενες μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 17p13. Χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού, εγκεφάλου, επινεφριδίων, σαρκωμάτων και λευχαιμίας.

Το σύνδρομο Cowden οφείλεται σε μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN (10q22-23) και χαρακτηρίζεται από πολλαπλά καλοήγη αμαρτώματα, τριχειλημμώματα του προσώπου, ινώματα του στοματικού βλεννογόνου και αυξημένη πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και του θυρεοειδούς.

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού (μη τροποποιήσιμοι)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
Φύλο (Θήλυ vs Άρρεν)	100
Ηλικία (< 50 vs > 50)	6,7
Ορμονικοί Παράγοντες	
Ηλικία εμμηναρχής (<12)	1.4-1.9
Ηλικία πρώτης κύησης (>35)	1.7
Ατοκία	1.4
Ηλικία Εμμηνόπαυσης (>55)	1.3
Καλοήθεις παθήσεις του μαστού	
ADH, LCIS	4.0-5.0
Οικογενειακό ιστορικό	
Α΄ βαθμού συγγενής	2.0-7.0
BRCA1 / BRCA2 μετάλλαξη	10-30
PALB2 μετάλλαξη	5.0-9.0
p53 (Li-Fraumeni)	1.5-6.0
Σύνδρομο Cowden	2.0-4.0
Εβραϊκή εθνικότητα (Ashkenazi)	1.4
Ακτινοθεραπεία	35

ADH, atypical ductal hyperplasia; LCIS, lobular carcinoma in situ

Πηγή: ASCO- SEP Sixth Edition

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού (τροποποιησιμοι)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
Εξωγενείς Ορμόνες	
Αντισυλληπτικά δισκία	0.9-1.0
Ορμονική Υποκατάσταση (>10 χρόνια)	1.1
Οιστρογόνα και προγεστερόνη	1.4-3.0
BMI>30	2.5
Άσκηση (>3 ώρες/εβδομάδα)	0.6
Αλκοόλ	1.1-2.2
Διατροφή	1.0
Υψηλή μαστογραφική πυκνότητα	4.0-6.0

Πηγή: ASCO- SEP Sixth Edition

1.2 Ανατομική του μαστού

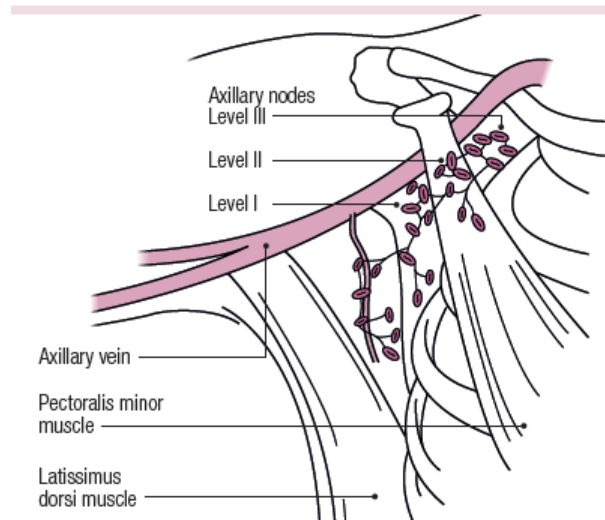
Ο μαστός της ενήλικης γυναίκας εκτείνεται από την 2η έως την 6η πλευρά και από το στήρνο μέχρι την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, σχηματίζοντας προς τη μασχάλη μία πυραμοειδή προσεκβολή, την ουρά του Spence.

Ο αδένας επικάθεται σε μία λεπτή περιτονία, που καλύπτει κυρίως τον μείζονα θωρακικό μυ και μερικά τον πρόσθιο οδοντωτό. Το σύμπλεγμα θηλής-άλω ευρίσκεται επί της γαλακτικής γραμμής και στην επιφάνεια της άλω ανευρίσκονται μικρά επάρματα, που αποτελούν τα ανοίγματα των μικρών σμηγματογόνων αδένων του Montgomery.

Η **αιμάτωση** του μαστού προέρχεται από την μασχαλιαία αρτηρία μέσω της ακρωμιοθωρακικής, πλαγίας θωρακικής και υποπλάτιας αρτηρίας και από την υποκλείδιο αρτηρία μέσω της έσω θωρακικής (μαστικής). Επίσης, δέχεται διατιπρόντες κλάδους από τις άνω μεσοπλεύριες αρτηρίες. Το φλεβικό δίκτυο, ιδιαίτερα πλούσιο κάτω από την θηλή, καταλήγει στις μεσοπλεύριες, μασχαλιαίες και έσω θωρακικές φλέβες.

Η **λεμφική παροχέτευση** του μαστού, που παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάσταση του καρκίνου, αρχίζει με μικρά λεμφικά πλέγματα μέσα από το μαζικό παρέγχυμα και την υποθηλαία περιοχή και κατευθύνεται στους λεμφαδένες, κυρίως της σύστοιχης μασχάλης, οι οποίοι διακρίνονται σε τρία χειρουργικά επίπεδα : I, II και III, ανάλογα με την εντόπιση τους επί τα εκτός, πίσω και επί τα εντός, αντίστοιχα, του ελάσσονα θωρακικού μυός. Μία μικρή οδός λεμφικής παροχέτευσης υπάρχει προς

τον αντίθετο μαστό και προς τη θήκη του ορθού κοιλιακού. Επίσης, μέρος του έσω τμήματος του αδένα παροχετεύει μέσω διατιτραινόντων λεμφικών αγγείων προς τους έσω θωρακικούς και μεσοθωράκιους λεμφαδένες.

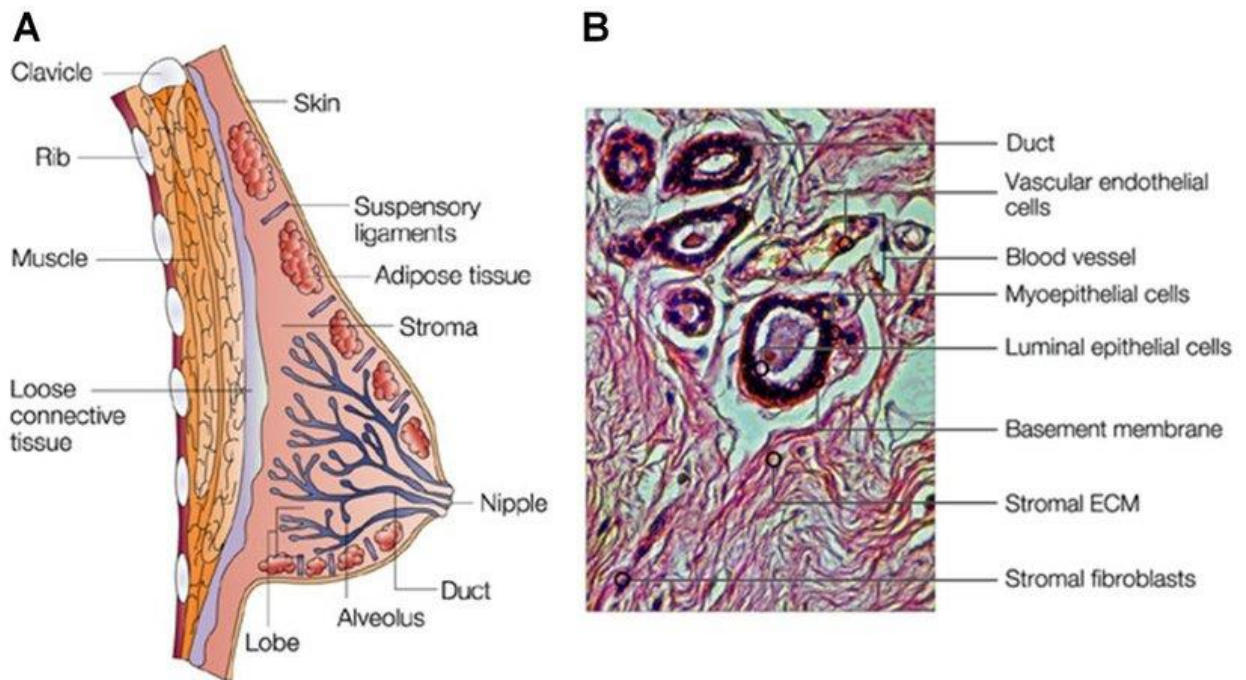


Εικόνα 4: Λεμφική Παροχέτευση του μαστού

Η **νεύρωση** του δέρματος του άνω ημιμορίου του μαστού προέρχεται από νευρικές ίνες εκ της 3ης και 4ης ρίζας του αυχενικού πλέγματος, ενώ του κάτω ημιμορίου του, από πλάγια μεσοπλεύρια νεύρα. Σημαντικά κατά την διάρκεια των επεμβάσεων είναι το θωρακοραχιαίο νεύρο, που βρίσκεται πάνω στον υποπλάτιο μυ και νευρώνει τον πλατύ ραχιαίο μυ. Η διατομή του συνεπάγεται αδυναμία στην έσω στροφή και απαγωγή, χωρίς να παρατηρείται εμφανής δυσμορφία.

Μικροσκοπικά, ο μαστός αποτελείται από ένα σύστημα διακλαδούμενων κεντρικών πόρων, οι οποίοι αρχίζοντας από τη θηλή καταλήγουν στις τελικές λειτουργικές μονάδες πόρου - λοβιδίου του αδένα (ductal - alveolar unit) που σχηματίζουν τα λόβια. Το επιθήλιο, τόσο των πόρων όσο και των λοβίων αποτελείται από δύο στοίχους κυττάρων, τα βασικά-κυβοειδή (μυοεπιθηλιακά) κύτταρα και τα κυλινδρικά-επιφανειακά (επιθηλιακά) κύτταρα, που προβάλλουν προς τον αυλό. Το τοίχωμα των συμπλεγμάτων πόρου λοβίου περιβάλλεται από μυοεπιθηλιακά κύτταρα, που ανταποκρίνονται με σύσπαση στον ερεθισμό της ωκυτοκίνης, κατά τη διάρκεια του θηλασμού, για την προώθηση του γάλακτος. Το στρώμα του μαστού αποτελείται κυρίως από λίπος και συνδετικό ιστό, που αρχίζει από τα λόβια του αδένα, περιβάλλει τους πόρους και συνδέεται με τους πυραμοειδούς σχήματος συνδέσμους του Cooper,

που επεκτεινόμενοι τόσο στην εν τω βάθει περιτονία όσο και προς το δέρμα, αποτελούν το σύστημα στηρίξεως του μαζικού αδένα.



Εικόνα 5: Σχηματική (A) και ιστολογική (B) φυσιολογική δομή του μαστού

Πηγή: Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Cancer (4;5)

1.3 Διαγνωστικές μέθοδοι

1.3.1 Σημεία και συμπτώματα

- Όζοι του μαστού

Περίπου το 90% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού είναι τοπικά ή περιοχικά εντοπισμένοι, κατά τη διάγνωση. Το 60% των ασθενών παρουσιάζουν ψηλαφητό μόρφωμα, το οποίο συνήθως είναι μονήρες, μονόπλευρο, συμπαγές, σκληρό, ακονόνιστου σχήματος και ανώδυνο.

- Αυτόματη έκκριση από την θηλή

Είναι το δεύτερο συχνότερο σημείο της νόσου. Εμφανίζεται περίπου στο 3% των γυναικών και στο 20% των ανδρών με καρκίνο του μαστού, ωστόσο στο 90% των περιπτώσεων αφορά σε καλοήγη νόσο. Έκκριση από τη θηλή, σε άτομα άνω των 50 ετών, οφείλεται συχνότερα σε καρκίνο, παρά σε καλοήθεις καταστάσεις. Γαλακτώδεις και πυώδεις εκκρίσεις, πολύ σπάνια, υποδηλώνουν κακοήθεια.

- Άλλες εκδηλώσεις

Δερματικές αλλοιώσεις, ασυμμετρία, εισολκή της θηλής, εξελκώσεις, μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια και μαστωδυνία μπορούν, επίσης, να παρατηρηθούν. Κοιλιακό άλγος, βήχας, δύσπνοια, νευρολογική σημειολογία και οστικά άλγη θέτουν την υποψία μεταστατικής νόσου.

- Νόσος Paget

Εκδηλώνεται ως μονόπλευρο έκζεμα της θηλής. Σχετίζεται με διηθητικό ή in situ καρκίνωμα στο 90% των περιπτώσεων και χρήζει απεικονιστικής διερεύνησης, με μαστογραφία ή υπερηχογράφημα και δερματικής βιοψίας. Σε αντιδιαστολή, λιγότερο από 5% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού εκδηλώνονται ως νόσος Paget.



Εικόνα 6: Νόσος Paget της θηλής

Πηγή: www.aboutcancer.com

- Φλεγμονώδες καρκίνωμα

Χαρακτηρίζεται από ερύθημα και οίδημα ολόκληρου του μαστού ή τουλάχιστον του ενός τρίτου του δέρματος και επισκοπικά έχει όψη δίκην «φλοιού πορτοκαλιού». Συνήθως, προκαλείται από πορογενές καρκίνωμα, πτωχής διαφοροποίησης, με παρουσία καρκινικών εμβόλων στα λεμφαγγεία του δέρματος. Επώδυνη ερυθρότητα του μαστού και παρουσία πυρετού είναι τυπικές εκδηλώσεις μαστίτιδας.

1.3.2 Triple diagnostic approach

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει τη φυσική εξέταση, τις απεικονιστικές μεθόδους και την βιοψία διά βελόνης.

Ιστορικό και κλινική εξέταση

Το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, ο αριθμός των τοκετών και η ηλικία της πρώτης εγκυμοσύνης, το ιστορικό βιοψιών και

επεμβάσεων στο μαστό και η λήψη ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να καταγράφονται, κατά την λήψη του ατομικού ιστορικού.

Η ψηλάφηση των μαστών θα πρέπει να γίνεται σε όρθια ή καθιστή θέση με τα χέρια ελεύθερα (α) και με τα χέρια ανυψωμένα (β) και η εξέταση να επαναλαμβάνεται σε ύπτια θέση (γ και δ). Μορφώματα του άνω μέρους του μαστού ελέγχονται καλύτερα σε όρθια θέση, ενώ του κατώτερου τμήματος σε ύπτια θέση, με ανυψωμένα τα χέρια.

Απεικονιστικές μέθοδοι

Περιλαμβάνουν τη μαστογραφία και το υπερηχογράφημα των μαστών και της μασχάλης. Τυπικά ευρήματα στην **μαστογραφία**, που συνηγορούν υπέρ κακοήθειας, αποτελούν οι βλάβες με ακανόνιστα όρια και ακτινωτές προσεκβολές και οι μικροαποτιτανώσεις. Η ευαισθησία της μαστογραφίας είναι χαμηλότερη σε νεαρές γυναίκες με πυκνούς μαστούς.

Στο **υπερηχογράφημα** μαστών, οι ύποπτες βλάβες παρουσιάζονται ως ακανόνιστου μεγέθους, υποηχοϊκές περιοχές.

Γυναίκες κάτω των 30 ετών με όζο μαστού:

Η υπερηχογραφία είναι η διαγνωστική εξέταση εκλογής. Αν η μάζα είναι συμπαγής και θέτει την υποψία κακοήθειας, συνιστάται μαστογραφία και ακολούθως βιοψία. Αν το μόρφωμα έχει εικόνα απλής κύστης δεν απαιτείται καμία παρέμβαση. Αν όμως μοιάζει με σύνθετη κύστη, ενδείκνυται η αναρρόφηση. Αν με την αναρρόφηση η μάζα εξαφανιστεί και δεν αναρροφηθεί αιμορραγικό υγρό δεν απαιτείται περαιτέρω παρέμβαση και η ασθενής μπορεί να ακολουθήσει το σύνηθες πρόγραμμα προ συμπτωματικού ελέγχου.

Γυναίκες άνω των 30 ετών με όζο μαστού:

Συνιστάται διαγνωστική μαστογραφία, που αν δεν δώσει σαφή εικόνα ακολουθείται από υπερηχογράφημα. Τα μορφώματα, που κρίνονται ύποπτα θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία.

1.3.3 Κατευθυνόμενη βιοψία και σταδιοποίηση της μασχάλης

Ανοιχτή βιοψία: Χειρουργική επέμβαση που απαιτεί γενική αναισθησία και νοσηλεία του ασθενούς και μπορεί να οδηγήσει σε έλλειμμα ιστού και μεγάλη ουλή.

Είναι αναποτελεσματική στο 10 – 22% (miss rate) λόγω μη σωστής τοποθέτησης (5 - 10%) ή μετακίνησης του συρμάτινου οδηγού (1 – 3%) και έχει μεγάλο κόστος.

Αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA): Μέθοδος με χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, που δεν μπορεί να διακρίνει διηθητικό από in situ καρκίνωμα.

Core Biopsy: Μέθοδος με ευαισθησία 90% και παρέχει ικανό βιοπτικό υλικό για μελέτη του ιστολογικού υπότυπου, του grading και των δεικτών ER, PR, HER-2 και Ki 67.

Στερεοτακτική βιοψία υποβοηθούμενη με αναρρόφηση ιστού (Mammotome): Γίνεται με τοπική αναισθησία, σε 20-30 λεπτά και δίνει τη δυνατότητα πολλαπλής λήψης δειγμάτων, μέσω ενός και μόνο σημείου εισαγωγής με τομή 4mm. Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιηθούν microclips και να ληφθούν δείγματα από βλάβες κάτω των 5mm.

Breast Lesion Excision System (B.L.E.S.): Το σύστημα Intact-B.L.E.S. αφαιρεί εξ' ολοκλήρου μη ψηλαφητές αλλοιώσεις μαστού (ακέραια αρχιτεκτονική με υγιή όρια). Λειτουργεί με αρχή στερεοταξίας, δεν απαιτεί γενική αναισθησία και έχει άριστα αισθητικά αποτελέσματα.

Σταδιοποίηση μασχάλης: Η διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για την υποτροπή του καρκίνου του μαστού. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί σημαντικό μέρος της διαγνωστικής και θεραπευτικής στρατηγικής. Η βιοψία φρουρού λεμφαδένα πραγματοποιείται όταν δεν ανιχνευθεί λεμφαδενική νόσος με την υπερηχογραφία.

Άλλες διαγνωστικές απεικονιστικές μέθοδοι:

Οι κύριες ενδείξεις της **μαγνητικής μαστογραφίας** είναι:

1. Έλεγχος ασθενούς με διαγνωσμένο καρκίνο, για πιθανή πολυκεντρική νόσο (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις λοβιακού καρκινώματος)
2. Έλεγχος εγκύου γυναίκας, με ύποπτη βλάβη στο μαστό
3. Έλεγχος ασθενούς, που έχει υποβληθεί σε μαστεκτομή για καρκίνο του μαστού και σε αποκατάσταση με μυοδερματικό κρημνό
4. Έλεγχος ασθενούς με καρκίνο μαστού, που υποβάλλεται σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία, προκειμένου να αξιολογηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία και

να σχεδιαστεί η χειρουργική αντιμετώπιση, ειδικά αν αυτή είναι τμηματική εκτομή

5. Προληπτικός έλεγχος γυναικών με γονιδιακή μετάλλαξη (BRCA1, BRCA2)

Αξονική Τομογραφία και Pet scan, αναλόγως της κλινικής υποψίας για μεταστατική νόσο και για εκτίμηση της ανταπόκρισης σε θεραπεία.

1.4 Ιστολογική Ταξινόμηση του Καρκίνου Μαστού

1.4.1 Λοβιακή Νεοπλασία /Λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS)

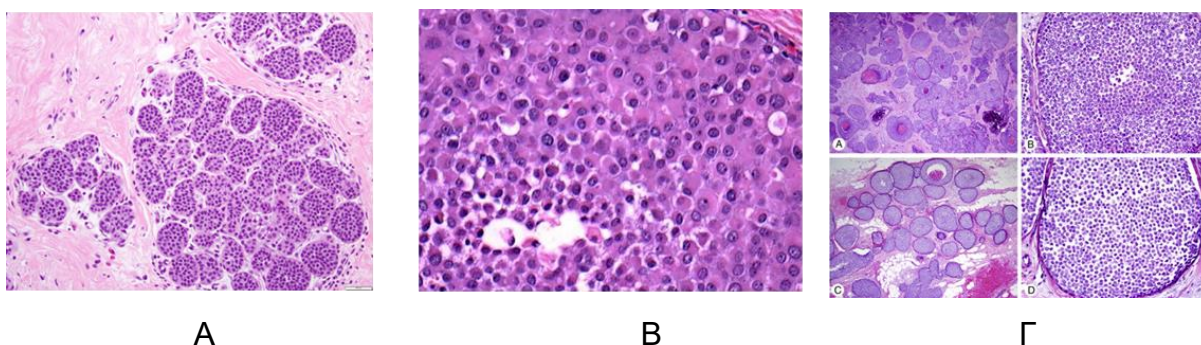
Ο όρος «λοβιακή νεοπλασία» αναφέρεται σε ένα φάσμα αλλοιώσεων, που χαρακτηρίζονται από μη διηθητική νεοπλασματική υπερπλασία κυττάρων εντός της τελικής πορολοβιακής μονάδας και αφορά μονόμορφα, με απώλεια της συνοχής, κύτταρα, που επινέμονται σε άλλοτε άλλο βαθμό την πορολοβιακή μονάδα.

Είναι συνήθως μια αλλοίωση πολυκεντρική (80% των ασθενών) και αμφοτερόπλευρη (30-67%) και ανευρίσκεται συχνότερα σε νέες, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 45 έτη. Με τη χρήση της μαστογραφίας η συχνότητά της έχει αυξηθεί.

Ιστολογικά, οι λοβιακές κυψελίδες πληρούνται και μεγεθύνονται από κύτταρα με αφρώδες κυτταρόπλασμα και μικρούς πυρήνες. Τα κύτταρα εκτείνονται, συχνά, κατά μήκος του τοιχώματος των πόρων (pagetoid spread).

Η απενεργοποίηση του CDH1 οδηγεί σε απώλεια της λειτουργίας της E-cadherin, μιας πρωτεΐνης, που συμβάλλει στην κυτταρική προσκόλληση και αναστέλλει την κυτταρική αύξηση. Η μετάλλαξη του CDH1 παρατηρείται στο 81% των LCIS.

Περιγράφονται τρεις υπότυποι LCIS: Κλασσικός τύπος με μικρά ομοιόμορφα κύτταρα, ο πλειόμορφος τύπος με πλειόμορφους πυρήνες > 4 φορές το μέγεθος του λεμφοκυττάρου και ο Florid («συρρέων») τύπος.



Εικόνα 7: Ιστολογικοί υπότυποι LCIS Α. Κλασσικός, Β. Πλειόμορφος, Γ. Συρρέων

Το LCIS θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του μαστού και όχι προκαρκινική αλλοίωση. Τα καρκινώματα, που αναπτύσσονται, είναι συνήθως διηθητικά πορογενή, ενώ τα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα συμβαίνουν στο 25% έως 37% των ασθενών.

Στη χειρουργική αντιμετώπιση του LCIS δεν χρειάζονται αρνητικά όρια, ενώ η ακτινοθεραπεία δεν έχει κανένα ρόλο στη διαχείριση των LCIS. Το National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου, για ανάπτυξη καρκινώματος, με τη χρήση της ταμοξιφένης, για χημειοπροφύλαξη.

1.4.2 Πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS)

Στο πορογενές καρκίνωμα in situ, τα νεοπλασματικά κύτταρα περιορίζονται εντός των πόρων χωρίς να διηθούν τη βασική μεμβράνη. Το DCIS θεωρείται ότι είναι πρόδρομη αλλοίωση του διηθητικού καρκινώματος. Σε αντίθεση με το LCIS, το διηθητικό καρκίνωμα συμβαίνει πάντα στον ομόπλευρο μαστό. Διαγιγνώσκεται, συνήθως, μαστογραφικά, με την παρουσία μικρο-αποστιτανώσεων, μπορεί όμως να εκδηλωθεί και κλινικά, ως ψηλαφητή μάζα.

Πρόκειται για μια κλωνική νεοπλασματική αλλοίωση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη επιθηλιακή ανάπτυξη, ήπιας έως έντονης κυτταρικής ατυπίας και μια έμφυτη, αλλά όχι απαραίτητα υποχρεωτική τάση εξέλιξης, σε διηθητικό καρκίνωμα.

Στη διάγνωση του DCIS πρέπει πάντα να αναφέρεται ο βαθμός πυρηνικής ατυπίας. Διακρίνεται σε τρεις βαθμούς με βάση κυρίως το βαθμό της πυρηνικής ατυπίας και την παρουσία ενδοαυλικής νέκρωσης και λιγότερο τη μιτωτική δραστηριότητα και την παρουσία μικροασβεστώσεων.

Κατηγοριοποιούνται σε 3 ομάδες κατά Silverstein:

Ομάδα 1 -LG DCIS : χαμηλόβαθμο πυρηνικό grade χωρίς νέκρωση

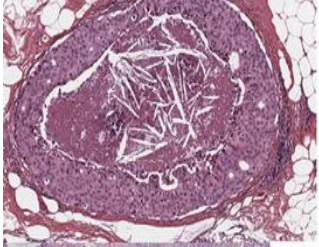
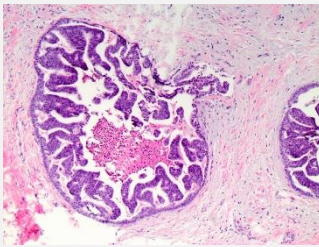
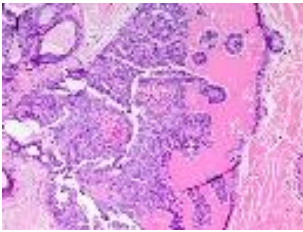
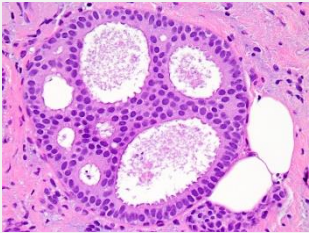
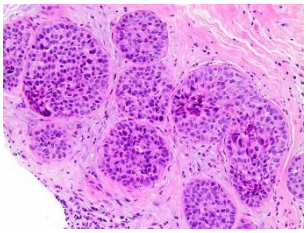
Ομάδα 2- IG DCIS: χαμηλόβαθμο πυρηνικό grade με νέκρωση

Ομάδα 3 – HG DCIS: υψηλόβαθμο πυρηνικό grade, είτε με παρουσία νέκρωσης είτε χωρίς

Το LG DCIS τείνει να είναι πιο συχνά ER/PR θετικό (91%) και HER2/neu αρνητικό (18%), ενώ το HG DCIS είναι λιγότερο πιθανό να είναι ER/PR θετικό (57%) και περισσότερο Her2/neu θετικό (69%).

Συνιστάται εκτεταμένη δειγματοληψία και μικροσκοπική εξέταση, για να αποκλειστεί η διήθηση. Μία μελέτη των Silverstein et al. έδειξε ότι το μέγεθος του ελεύθερου ορίου είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας υποτροπής. Στη μελέτη αυτή, δεν υπήρχε διαφορά στο ποσοστό υποτροπής, στις περιπτώσεις DCIS, που αντιμετωπίζονταν με ογκεκτομή ή ογκεκτομή και ακτινοθεραπεία, εφόσον το καθαρό όριο εκτομής ήταν 1 εκατοστό. Για όρια μεταξύ 1-10 mm το ποσοστό υποτροπής ήταν χαμηλότερο. Αρνητικό όριο για το DCIS θεωρούνται, σήμερα, τα 2 mm.

Πίνακας 3: Αρχιτεκτονικά πρότυπα DCIS

Πρότυπο	Χαρακτηριστικά	Πιθανότητα Διήθησης	Ιστολογική Εικόνα
Φαγεσωρικό (Comedo)	Ψηλαφητή μάζα High grade Πυρηνική ατυπία Νεκρώσεις Αυξημένες μιτώσεις Ίνωση και ελάστωση στρώματος	Ο πιο επιθετικός τύπος DCIS με πιθανότητα μικροδιήθησης 24%	
Μικροθηλώδες (Micropapillary)	Πολυκεντρικό (80%) Μέτρια ατυπία πυρήνων Επιμήκεις προσεκβολές στον αυλό των πόρων και απουσία αγγειοσυνδετικών αξόνων.	Μέτρια	
Θηλώδες (papillary)	Σπανιότερος τύπος Απουσία μυοεπιθηλιακών κυττάρων Επένδυση αγγειοσυνδετικών αξόνων με καρκινικά κύτταρα.	Πολύ μικρή	
Ηθμοειδές (cribriform)	Ενίοτε πολυκεντρικό Μικρά κύτταρα με μικρή ατυπία και λίγες μιτώσεις. Οι πόροι πληρούνται από κύτταρα, που σχηματίζουν αυλούς.	Σπάνια	
Συμπαγές (Solid)	Ενίοτε πολυκεντρικό Μεσαίου μεγέθους κύτταρα με μέτρια ατυπία. Πλήρωση των πόρων με καρκινικά κύτταρα.	Σπάνια	

1.4.3 Μικροδιηθητικό καρκίνωμα

Πρόκειται για όγκο, στον οποίο η κύρια αλλοίωση είναι μη διηθητική, αλλά υπάρχουν μία ή περισσότερες, σαφώς διαχωριζόμενες μικροσκοπικές εστίες διήθησης μέσα σε μη ειδικό ενδολόβιο στρώμα. Παρατηρείται σε περιοχές υψηλού βαθμού DCIS.

Ορίζεται είτε ως το καρκίνωμα μεγέθους 1mm, είτε ως 2-3 εστίες, από τις οποίες καμιά δεν ξεπερνά το 1mm, σε μεγαλύτερη διάμετρο. Το υπόστρωμα της μικροδιήθησης είναι συχνά η πυκνή περιπορική / περιλοβιακή λεμφοκυτταρική διήθηση και το δεσμοπλαστικό στρώμα.

1.4.4 Διηθητικό καρκίνωμα του μαστού

Το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού είναι μια ομάδα κακοήθων επιθηλιακών όγκων, που χαρακτηρίζεται από διήθηση των παρακείμενων ιστών και από σημαντική τάση μετάστασης, σε απομακρυσμένες θέσεις. Η πλειονότητα των όγκων αυτών είναι αδenoκαρκινώματα, προερχόμενα από κύτταρα της τελικής πορολοβιακής μονάδας (TDLU). Οι όγκοι αυτοί επιδεικνύουν μεγάλη ποικιλία μορφολογικών φαινότυπων και ειδικών ιστοπαθολογικών τύπων, με ιδιαίτερα προγνωστικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Κύριος στόχος της ταυτοποίησης ειδικών τύπων του διηθητικού καρκινώματος του μαστού είναι η πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς και της απάντησης στη θεραπεία, σε συνδυασμό και με τους άλλους προγνωστικούς παράγοντες, όπως το λεμφαδενικό στάδιο, το ιστολογικό grade, το μέγεθος του όγκου και τη λεμφαγγειακή διήθηση.

Πορογενές διηθητικό μη ειδικού τύπου (IDC-NST)

Το πορογενές διηθητικό μη ειδικού τύπου (NST) καρκίνωμα αποτελεί τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο και αντιστοιχεί στο 70% έως 80% όλων των καρκινωμάτων του μαστού. Το υπόλοιπο 20% έως 30% αποτελείται από τους ειδικούς τύπους και περιλαμβάνει το λοβιακό, το σωληνώδες, το βλενώδες κ.α. Για να χαρακτηριστεί ένα καρκίνωμα ως κάποιο από αυτούς τους τύπους, πρέπει στην πλειοψηφία του (90%) να έχει τα ειδικά χαρακτηριστικά, ενώ το NST ποικίλει σε εμφάνιση και μπορεί να έχει μικρής έκτασης περιοχές από διάφορους τύπους.

Το IDC μπορεί να παρουσιαστεί ως ψηλαφητή μάζα ή μαστογραφική ανωμαλία. Ο εντοπισμός κεντρικά μπορεί να σχετίζεται με εισολκή θηλής, ενώ μπορεί να διηθεί

το υπερκείμενο δέρμα ή την υποκείμενη περιτονία και τους θωρακικούς μύες. Μακροσκοπικά, εμφανίζεται συνήθως ως μάζα, με ασαφή όρια και αστεροειδή παρυφή, γκριζωπή χροιά και σκληρή σύσταση. Μικροσκοπικά, υπάρχει άφθονος συνδετικός ιστός εντός του οποίου περικλείονται πεπαχυμένοι και αποφραγμένοι πόροι. Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται είτε μεμονωμένα, διάσπαρτα, είτε σχηματίζοντας σωληνώδεις, συμπαγείς ή δοκιδώδεις αρθροίσεις, ενώ μπορεί να παρουσιάζει περιοχές αιμορραγικής διήθησης ή κυστικής εκφύλισης. Μικροαποπιτανώσεις μπορεί να ανευρίσκονται στο τοίχωμα των πόρων ή διάσπαρτες στο στρώμα. Συνήθως, συνυπάρχει DCIS και συνήθως, ο βαθμός κακοήθειας των δύο είναι σύμφωνος.

Λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα (ILC)

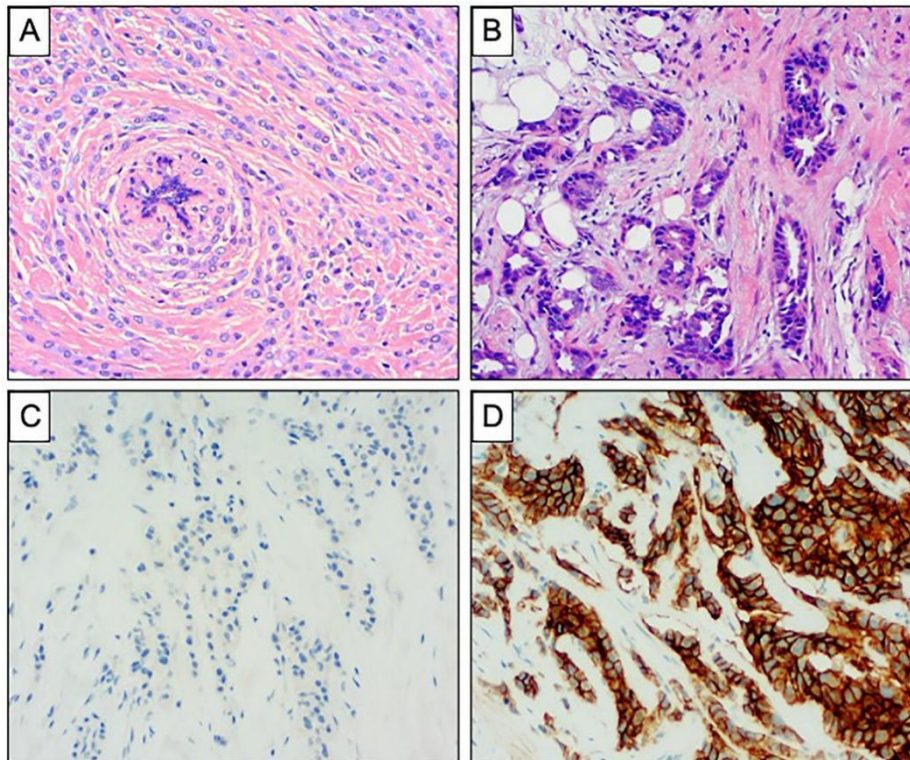
Αποτελεί το 5%-10% περίπου των καρκινωμάτων του μαστού. Το καρκίνωμα θα πρέπει να έχει λοβιακή μορφολογία σε >90% της έκτασής του, για να χαρακτηριστεί λοβιακό.

Μπορεί να είναι πολυκεντρικό, ενώ πολύ συχνά έχει σύγχρονη ή μετάχρονη αμφοτερόπλευρη εμφάνιση. Το ILC μπορεί να παρουσιαστεί ως ψηλαφητή μάζα ή μαστογραφική ανωμαλία (διαταραχή της αρχιτεκτονικής, σκίαση ασαφών ορίων, εντοπισμένη ασυμμετρία στην πυκνότητα του μαστού), ενώ μπορεί να μην είναι εμφανές στη μαστογραφία.

Μικροσκοπικά, αποτελείται από κύτταρα χωρίς συνοχή, κατανεμημένα μεμονωμένα ή διατασσόμενα με ένα πρότυπο γραμμοειδούς μονού στίχου, μέσα σε ινώδες στρώμα.

Στον κλασσικό τύπο, τα κύτταρα είναι μικρά με στρογγυλό πυρήνα και λίγες μιτώσεις, παρόμοια με εκείνα του LCIS, σχηματίζοντας αλύσους ("Indian file pattern"). Λιγότερο συχνά, παίρνουν την μορφή σφραγιστήρα δακτυλίου ("Signet ring type"), οπότε είναι πιο επιθετικό και έχει χειρότερη πρόγνωση. Χαρακτηριστική αλλά όχι παθογνωμονική είναι η απώλεια έκφρασης της E-cadherin. Δίνει συχνότερα μεταστάσεις στις εγκεφαλικές μήνιγγες, στο περιτόναιο και τα αναπαραγωγικά όργανα, από ότι το IDC. Μεταστάσεις στους πνεύμονες, το ήπαρ και τον εγκέφαλο είναι λιγότερο συχνές.

Πέραν του κλασικού τύπου, άλλες ποικιλίες του λοβιακού καρκινώματος είναι το συμπαγές, το κυψελιδώδες, το πλειόμορφο και το σωληνο-λοβιακό.



Εικόνα 8: Σύγκριση διηθητικού λοβιακού καρκινώματος (ILC) και διηθητικού πορογενούς καρκινώματος μη ειδικού τύπου (IDC -NOS) . (A, B) Χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης: Μορφολογία των ILC και IDC NOS. (A) ILC που δείχνει διάχυτη διήθηση του στρώματος από κύτταρα χωρίς συνοχή, κατανεμημένα με ένα πρότυπο γραμμοειδούς μονού στίχου, διατασσόμενα με ομόκεντρο τρόπο. (B) IDC που δείχνει πιο συνεκτικά καρκινικά κύτταρα που σχηματίζουν σωληνάρια με καταστροφική διήθηση του μαστικού στρώματος. (C, D) Σύγκριση της έκφρασης E Cadherin σε ILC και IDC-NOS. (C) Πλήρης απουσία χρώσης παρατηρείται στην ILC. (D) Ισχυρή και διάχυτη μεμβρανώδης έκφραση παρατηρείται στην IDC.

Πηγή: Front. Oncol., 15 January 2021Sec. Women's Cancer Volume 10 - 2020

Νόσος του Paget

Αποτελεί συνήθως το 1% των καρκινωμάτων του μαστού. Κλινικά, η νόσος του Paget παρουσιάζεται ως ερυθρηματώδες έκζεμα του συμπλέγματος θηλής και θηλαίας άλω. Μπορεί να συνοδεύεται από κνησμό και ρύση θηλής. Η βιοψία δέρματος δείχνει

καρκινικά κύτταρα. Στο 95% των περιπτώσεων της νόσου του Paget υπάρχει υποκείμενη μάζα, που είναι είτε διηθητικό πυρογενές καρκίνωμα ή φαγεσωρικό DCIS. Πολύ σπανιότερα, μπορεί να βρεθεί και ανεξάρτητο διηθητικό νεόπλασμα, μέσα στο μαζικό αδένα. Μακροσκοπικά, μπορεί να παρατηρηθεί εισολκή θηλής, οίδημα θηλαίας άλω, παρουσία υποθηλαίας αστεροειδούς βλάβης ή ανάδειξη καρκινώματος σε άλλη κεντρική θέση του μαστού.

Οριστική διάγνωση τίθεται με βιοψία της θηλής. Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις είναι απαραίτητες για να γίνει διάκριση της νόσου του Paget από μελάνωμα. Αντιμετωπίζεται ή με κεντρική εκτομή, αν ο όγκος περιορίζεται εκεί, ή και μαστεκτομή. Έχει παρόμοια πρόγνωση με το διηθητικό πυρογενές καρκίνωμα.

Φλεγμονώδες καρκίνωμα του μαστού

Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για όγκους που παρουσιάζονται με τη μορφή οξείας φλεγμονής, λόγω της εκτεταμένης διήθησης των δερματικών λεμφαγγείων από καρκινικά κύτταρα. Αποτελεί το 1-2% των καρκινωμάτων του μαστού. Συνήθως υπάρχει μία υποκείμενη διάχυτη διηθητική μάζα, η οποία λόγω του εκτεταμένου οιδήματος είναι δύσκολο να ψηλαφηθεί. Η διάγνωση τίθεται με βιοψία δέρματος ή με βιοψία του υποκείμενου όγκου. Έχει πολύ κακή πρόγνωση, με συνήθως σύγχρονη διήθηση επιχώριων λεμφαδένων και εμφάνιση γενικευμένης μεταστατικής νόσου. Για την αντιμετώπισή του χρειάζεται προεγχειρητική χημειοθεραπεία, η οποία ακολουθείται από χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία, ανάλογα με την ανταπόκριση.

Σωληνώδες καρκίνωμα

Το σωληνώδες διηθητικό καρκίνωμα έχει συχνότητα 1%-4% και διαγιγνώσκεται με συχνότητα 7,7% -27%, στο μαστογραφικό έλεγχο πληθυσμών. Τα σωληνώδη καρκινώματα παρατηρούνται, συχνότερα, σε μεγαλύτερης ηλικίας, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Απαραίτητο χαρακτηριστικό για τη διάγνωση του είναι, μικροσκοπικά, η παρουσία σωληνωδών δομών, με επένδυση από μία μόνο στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων, με πυρήνες χαμηλού βαθμού ατυπίας, στο 90% της έκτασής του. Το στρώμα του, συνήθως, χαρακτηρίζεται από δεσμοπλαστική αντίδραση. Αν υπάρχουν σωληνώδεις σχηματισμοί, αλλά εκτείνονται σε λιγότερο από το 90%, τότε

διαγιγνώσκεται ως μικτό καρκίνωμα (NST και σωληνώδες. Το σωληνώδες καρκίνωμα είναι ER (+), Her2/neu (-) και εξ ορισμού grade I.

Ηθμοειδές καρκίνωμα

Το ηθμοειδές διηθητικό καρκίνωμα έχει, επίσης, πολύ καλή πρόγνωση. Μπορεί να συνδυάζεται με το σωληνώδες. Μικροσκοπικά, ο όγκος έχει ηθμοειδή αρχιτεκτονική, και τυπικά τα κύτταρα έχουν χαμηλή πυρηνική ατυπία. Η διαφορική διάγνωσή του από το ηθμοειδές DCIS μπορεί να είναι δύσκολη. Στο διηθητικό καρκίνωμα υπάρχει, σχεδόν πάντα, δεσμοπλαστική αντίδραση, ενώ τα κύτταρα αναπτύσσονται τυχαία. Λεμφαγγειακή διήθηση και παρουσία μασχαλιαίων μεταστάσεων, σπάνια, παρατηρούνται στο ηθμοειδές καρκίνωμα.

Βλεννώδες καρκίνωμα

Το βλεννώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από εξωκυττάρια βλέννη και έχει εξαιρετική πρόγνωση, με χαμηλά ποσοστά υποτροπής και αυξημένη επιβίωση, ειδικά όταν οι λεμφαδένες είναι αρνητικοί. Εμφανίζεται, συνήθως, σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (έβδομη δεκαετία). Μικροσκοπικά, αποτελείται από λίμνες εξωκυττάριας βλέννης με παρουσία, εντός αυτών, μικρών αρθροίσεων κυττάρων χαμηλής πυρηνικής ατυπίας. Για να τεθεί η διάγνωσή του, πρέπει η μορφολογία αυτή να καταλαμβάνει το 90% έως 100% της έκτασης του όγκου. DCIS συνυπάρχει συχνά. Τα κύτταρα του βλεννώδους καρκινώματος είναι τυπικά θετικά για ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικά για Her2/neu .

Μυελοειδές καρκίνωμα

Εμφανίζεται συχνότερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αποτελεί το 4% περίπου των καρκίνων του μαστού. Είναι περισσότερο κοινό σε γυναίκες με μεταλλάξεις BRCA1 και αυτό μπορεί, εν μέρει, να εξηγήσει την εκδήλωσή του σε χαμηλότερο μέσο όρο ηλικίας. Ιστολογικά η περιφέρειά του είναι απωθητικού τύπου με λίγες προσεκβολές. Τα κύτταρα είναι ευμεγέθη, με πυρηνική ατυπία και πολλές μιτώσεις και σχηματίζουν αθροίσεις, που διαχωρίζονται με συνδετικό ιστό εντός του οποίου παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση της WHO, δεν αποτελεί ειδικό τύπο και χαρακτηρίζεται σαν καρκίνωμα μη ειδικού τύπου, με μυελοειδές

πρότυπο. Είναι συνήθως αρνητικό για ορμονικούς υποδοχείς και η υπερέκφραση του HER2/neu είναι συχνή.

Θηλώδες καρκίνωμα

Σπάνιο διηθητικό καρκίνωμα του μαστού, που παρουσιάζεται συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ως οζώδης μάζα. Τα θηλώδη καρκινώματα έχουν συνήθως θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και έχουν αναφερθεί να έχουν καλή πρόγνωση.

Μεταπλαστικό καρκίνωμα

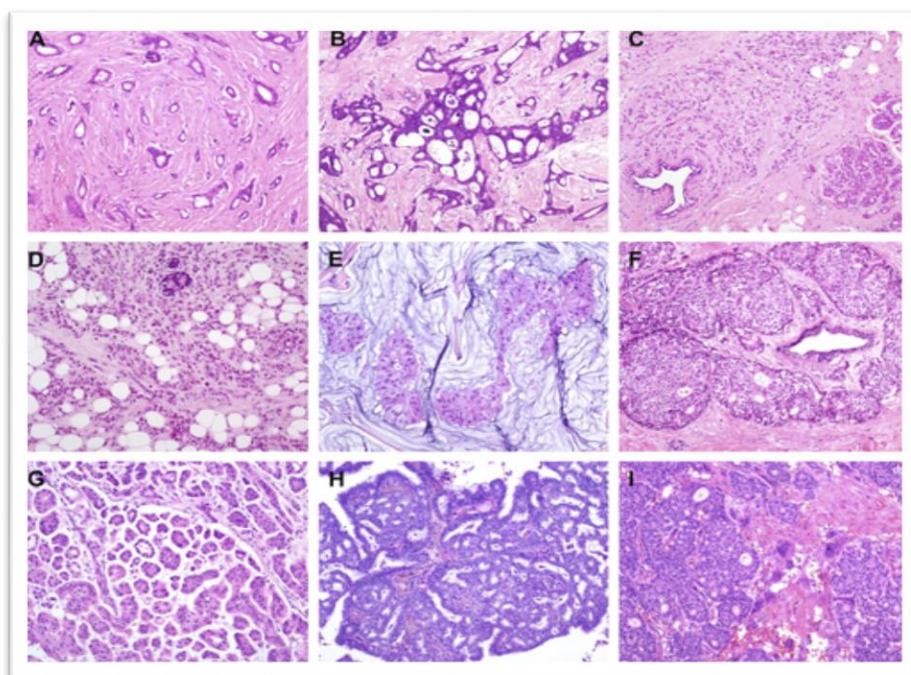
Σπάνιο διηθητικό καρκίνωμα του μαστού, που αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα νεοπλασιών, στην οποία τα κύτταρα προσλαμβάνουν χαρακτήρες άλλων επιθηλιακών ή μεσεγχυματικών στοιχείων, όπως τα πλακώδη κύτταρα. Είναι, συνήθως, τριπλά αρνητικά καρκινώματα.

Αδενοκυστικό καρκίνωμα

Η μορφολογία του είναι ταυτόσημη με εκείνη του όγκου, που παρατηρείται συχνά στους σιελογόνους αδένες, στο μαστό, όμως, έχει καλή πρόγνωση, σε αντίθεση με τη βιολογική συμπεριφορά του στους σιελογόνους αδένες.

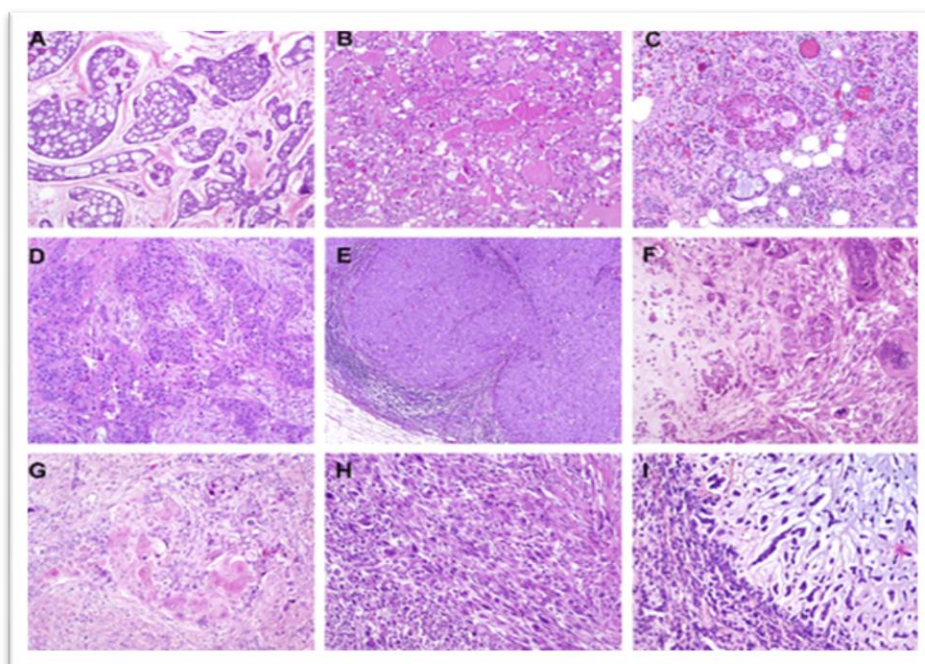
Άλλες σπάνιες μορφές καρκινωμάτων

Μυοεπιθηλιακά, αποκρινή, λιποεκκριτικά, βλεννο-επιδερμοειδή, νευροενδοκρινή και μικτά καρκινώματα.



Εικόνα 9: Ιστολογικοί ειδικοί τύποι καρκίνου του μαστού κατά προτίμηση θετικοί σε υποδοχείς οιστρογόνων. (Α) σωληνοειδές καρκίνωμα, (Β) cribriform καρκίνωμα, (C) κλασικό διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, (D) πλειόμορφο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, (Ε) βλεννώδες καρκίνωμα, (F) νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, (G) μικροθηλώδες καρκίνωμα, (H) θηλώδες καρκίνωμα, (I) χαμηλού βαθμού διηθητικό πορογενές καρκίνωμα με οστεοκλαστικά γιγαντοκύτταρα.

Πηγή: Molecular Oncology, Volume 4, Issue 3, June 2010, Pages 192-208



Εικόνα 10: Ιστολογικοί ειδικοί τύποι καρκίνου του μαστού κατά προτίμηση αρνητικοί σε υποδοχείς οιστρογόνων. (Α) αδενοκυστικό καρκίνωμα, (Β) εκκριτικό καρκίνωμα, (C) acinic-cell καρκίνωμα, (D) αποκρινές καρκίνωμα, (Ε) μυελοειδές καρκίνωμα, (F) μεταπλαστικό καρκίνωμα με ετερόλογα στοιχεία, (G) μεταπλαστικό καρκίνωμα με πλακώδη μεταπλασία, (H) μεταπλαστικό καρκίνωμα ατρακτοκυττάρων, (I) μεταπλαστικό καρκίνωμα που παράγει θεμέλια ουσία

Πηγή: Molecular Oncology, Volume 4, Issue 3, June 2010, Pages 192-208

1.5 Ανοσοϊστοχημική Ταξινόμηση του Καρκίνου Μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια ετερογενή ομάδα κακοήθων νεοπλασμάτων, με βάση τα φαινοτυπικά και γενετικά τους χαρακτηριστικά. Με τη βοήθεια των μεθόδων ανοσοϊστοχημείας και FISH (φθορίζωντος in situ υβριδισμού) γίνεται ο προσδιορισμός προγνωστικών παραγόντων και δεικτών, απαραίτητων για την ταξινόμηση και την ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων.

1.5.1 Υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης

Υποδοχείς οιστρογόνων, ER

Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού στον άνθρωπο είναι αρχικά ER θετικοί, και η ανάπτυξή τους μπορεί να διεγερθεί από οιστρογόνα και να ανασταλεί από αντιοιστρογόνα. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς ανευρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα αυλικού τύπου (luminal epithelial cells), εντοπισμένα στα λόβια του μαζικού αδένου.

Υπάρχουν δύο ισομορφές οιστρογονικών υποδοχέων, οι ERα και ERβ. Ο ERα υποδοχέας έχει μελετηθεί εκτενώς, ενώ ο ERβ έχει παρόμοια δομή και λειτουργία με τον ERα, αλλά η σημασία του για τον καρκίνο του μαστού δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι, ο ERβ μπορεί να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο ενάντια στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, αφού τα επίπεδα mRNA του ERβ υποδοχέα φαίνεται να μειώνονται στο διηθητικό καρκίνωμα, σε σχέση με το φυσιολογικό μαζικό αδένου και μάλιστα, σε πολλούς όγκους του μαζικού αδένου χάνεται η έκφραση του ERβ υποδοχέα, πιθανόν μέσω του μηχανισμού μεθυλίωσης του υποδοχέα του γονιδίου .

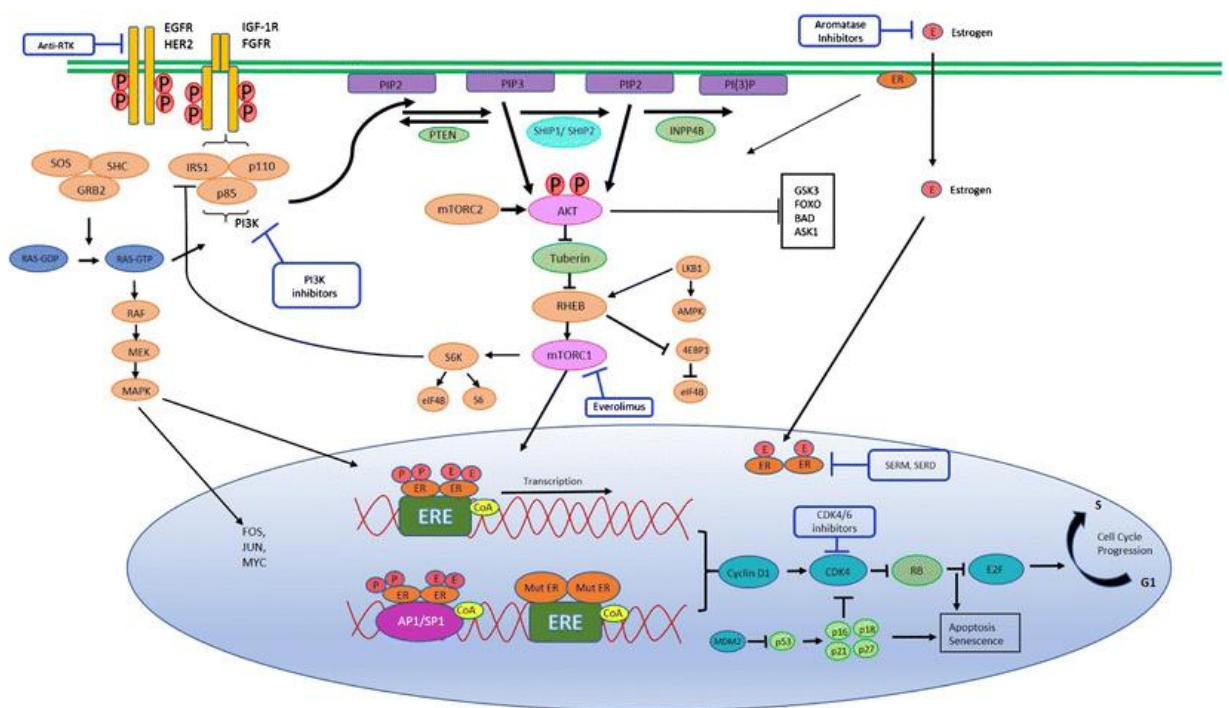
Ο ERα έχει την τυπική δομή στεροειδούς υποδοχέα. Αποτελείται από έξι λειτουργικές περιοχές (domains), εκ των οποίων μία είναι εξειδικευμένη για την πρόσδεση με το συνδέτη (ligand-binding domain) και η οποία συμπεριλαμβάνει την περιοχή AF-2 (activation function-2 domain). Ο συνδέτης, 17-β οιστραδιόλη, εισέρχεται στο κύτταρο διαμέσου της μεμβράνης και συνδέεται στην ειδική περιοχή σύνδεσης του οιστρογονικού υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή οδηγεί στο διμερισμό των ER και τη σύνδεσή τους σε ειδικές αλληλουχίες του DNA, τα ειδικά στοιχεία ανταπόκρισης στα οιστρογόνα (SERE, specific estrogen response elements). Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν την ανάπτυξη, διαφοροποίηση και λειτουργία των οργάνων του γυναικείου και ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, αλλά και άλλων ιστών του ανθρώπινου σώματος.

Γενικότερα, η οιστραδιόλη επάγει την έκφραση γονιδίων, που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, συμπεριλαμβανομένων της κυκλίνης A, της κυκλίνης D1 και της survivin, και μειώνει την έκφραση (downregulates) γονιδίων, που σχετίζονται με την απόπτωση, όπως οι κασπάσες 2 και 9, ενώ μία άλλη περιοχή του ERα υποδοχέα, η AF1, ρυθμίζεται από αυξητικούς παράγοντες, που χρησιμοποιούν μονοπάτια σηματοδότησης των MAP κινάσων (mitogen activated protein kinase) .

- ✚ Υποδοχείς προγεστερόνης, PgR

Οι προγεστερονικοί υποδοχείς (PgR) έχουν επίσης σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη του μαζικού αδένα. Η ενεργοποίηση των PgR είναι πανομοιότυπη με αυτή των ER υποδοχέων και προκαλεί ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων, όπως της κυκλίνης D1, των εξαρτώμενων από κυκλίνες κινασών, των c-fos και c-myc.

Οι προγεστερονικοί υποδοχείς (PgR) έχουν επίσης σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη του μαζικού αδένα. Η ενεργοποίηση των PgR είναι πανομοιότυπη με αυτή των ER υποδοχέων και προκαλεί ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων, όπως της κυκλίνης D1, των εξαρτώμενων από κυκλίνες κινασών, των c-fos και c-myc.



34

στόχος μεταγραφής των οδών σηματοδότησης του ER , ο οποίος ενεργοποιεί την κινάση CDK4/6 και επάγει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 στη φάση S. Η ενεργοποίηση του συμπλόκου κυκλίνης D -κινάσης CDK4 / 6 συνδέεται συχνά με ενδοκρινική αντίσταση. Επισημαίνονται κατηγορίες φαρμάκων που αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων, τη λειτουργία ή την αποδόμηση του ER και αναστολείς έναντι των κινασών , PI3K και mTOR.

Πηγή: Current Breast Cancer Reports volume 9, pages13–25 (2017)

1.5.2. HER 2 υποδοχέας

Γνωστός, επίσης, και ως CD340 ή HER2/neu, κωδικοποιείται από το γονίδιο erbB2, που βρίσκεται στο μακρό άκρο του χρωμοσώματος 17 (17q12). Ο HER2 ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων κινάσης της τυροσίνης μαζί με τους HER1 (που είναι γνωστός ως υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, (epidermal growth factor receptor, EGFR), HER3 και HER4. Και οι τέσσερις περιέχουν μία εξωκυττάρια περιοχή δέσμευσης του συνδέτη, μια διαμεμβρανική περιοχή και μία ενδοκυττάρια περιοχή. Κατά την πρόσδεσή τους με το συνδέτη, οι HER1, HER3 ή HER4 ομοδιμερίζονται ή ετεροδιμερίζονται μεταξύ τους, είτε με τον HER2, οδηγώντας στη φωσφορυλίωση μιας τυροσίνης μέσα στην κυτταροπλασματική περιοχή του υποδοχέα, που με τη σειρά της οδηγεί στην ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως για παράδειγμα αυτού των MAPK κινασών. Αξίζει να σημειωθεί ότι, για το HER2 δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί συνδέτες, αλλά μπορεί να ετεροδιμεριστεί με οποιονδήποτε από τα άλλους τρεις υποδοχείς.

Έχει καταδειχθεί ότι, η ενίσχυση ή υπερέκφραση αυτού του ογκογονιδίου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη ορισμένων επιθετικών μορφών καρκίνου, όπως του μαστού, των ωοθηκών και του ενδομήτριου. Η ενίσχυση του HER2 γονιδίου οδηγεί στην ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K, μέσω του οποίου, τα καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν την απόπτωση, ενώ η ενεργοποίηση των HER2 υποδοχέων οδηγεί στην έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος (matrix metalloproteinases), οι οποίες προωθούν την κυτταρική διήθηση και μετάσταση. Στο μαστό, υπερεκφράζεται στο 20%, περίπου, των ασθενών, γεγονός που τον έχει καταστήσει ως ένα σημαντικό βιοδείκτη και στόχο θεραπείας.

1.5.3 Κριτήρια Ταξινόμησης

Η εκτίμηση των όγκων, σε σχέση με τους παραπάνω αναφερθέντες υποδοχείς, γίνεται με τη βοήθεια των μεθόδων ανοσοϊστοχημείας και FISH/CISH (φθορίζων in situ υβριδισμός) με σκοπό την ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών και αποτελείται από τους:

1. ER θετικούς όγκους (60-70% των καρκίνων του μαστού), που συνήθως εκφράζουν και τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και στην πλειονότητά τους ανταποκρίνονται σε ER-στοχευμένη θεραπεία, όπως οι εκλεκτικοί ρυθμιστές ER (π.χ. ταμοξιφένη) ή οι αναστολείς αρωματάσης.
2. HER2/neu θετικούς όγκους (15-20% των καρκίνων του μαστού), που μπορεί να είναι ER θετικοί ή αρνητικοί. Αντιμετωπίζονται επίσης με στοχευμένη θεραπεία (trastuzumab, pertuzumab).
3. Τριπλά αρνητικοί όγκοι (triple negative breast cancer TNBC) (10-15% όλων των καρκίνων του μαστού), που είναι HER2/neu και ER/PR αρνητικοί.

Για να θεωρηθεί ένας όγκος ER (+) και PR(+) πρέπει τα καρκινικά κύτταρα να εκφράζουν τους ορμονικούς υποδοχείς σε ποσοστό >1%

Μελέτη HER-2 status

Ανοσοϊστοχημεία (IHC)

Μετράται το ποσοστό των καρκινικών κυττάρων με μεμβρανική (πλήρη ή μερική) χρώση και κατατάσει το καρκίνωμα σε μία από τις 4 ακόλουθες βαθμίδες (Scores):

0: Αρνητικό για υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2. Απουσία μεμβρανικής χρώσης στα κύτταρα ή ασθενής και μόλις υποσημεινόμενη σε <10% των καρκινικών κυττάρων.

1+: Αρνητικό, με ασθενή, ατελή μεμβρανική χρώση σε οποιοδήποτε ποσοστό (>10%) των νεοπλασματικών κυττάρων.

2+: Απροσδιόριστο, με ατελή και / ή ασθενή /μέτρια μεμβρανική έκφραση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων, ή πλήρης και περίγραπτη μεμβρανική έκφραση, έντονη σε < 10% των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα αποτελέσματα αυτά εκτιμώνται περαιτέρω με FISH για τον προσδιορισμό της κατάστασης υπερέκφρασης του γονιδίου.

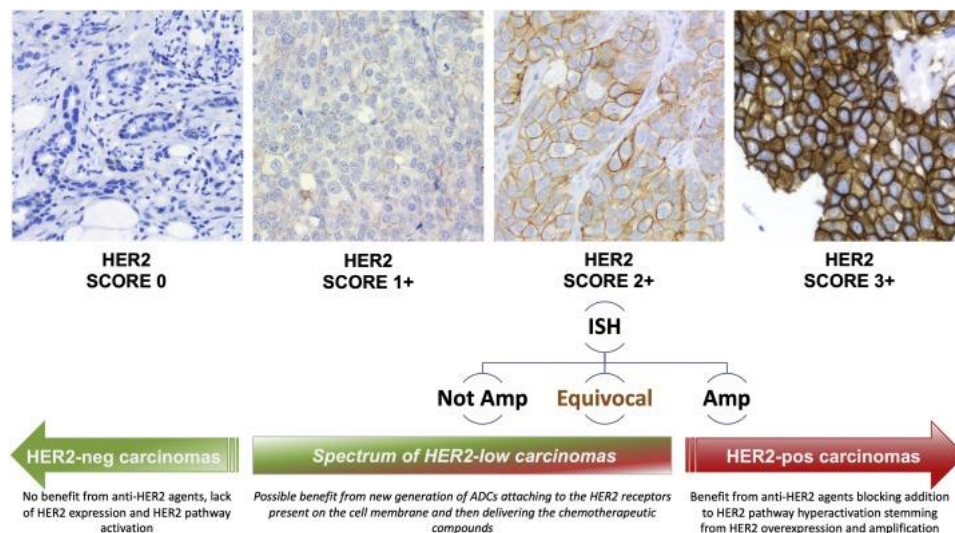
3+: **Θετικό**, με έντονη, ομοιόμορφη πλήρη μεμβρανική χρώση σε >10% των κυττάρων.

Φθορίζων in situ φθορισμός (FISH):

Με την μέθοδο αυτή αναγνωρίζουμε την παρουσία ή όχι επιπλέον αντιγράφων του γονιδίου HER2.

Αρνητικό για επαύξηση θεωρείται όταν ο λόγος του HER2/CEP17 < 2.0 ή αναγνωρίζονται < 4 HER2 αντίγραφα/πυρήνα.

Θετικό για επαύξηση θεωρείται όταν ο λόγος του HER2/CEP17 > 2.0 ή αναγνωρίζονται > 4 HER2 αντίγραφα/πυρήνα. Νεότερη μέθοδος ανίχνευσης της επαύξησης του HER2 αποτελεί ο χρωμογόνος in situ υβριδισμός (CISH).



Εικόνα 11: Ορισμός του HER2 status στον καρκίνο του μαστού- Νέοι ορίζοντες

Ο σημερινός τρόπος βαθμολόγησης του HER2 (θετικό ή αρνητικό) μπορεί να επανεξεταστεί με την εισαγωγή ενός συστήματος 3 κατηγοριών, i) HER2-θετικό (κόκκινο βέλος, συμπεριλαμβανομένου του σκορ 3+ και του σκορ 2+ με ενίσχυση HER2), ii) HER2-αρνητικό (βαθμολογία 0) και iii) HER2-low καρκινώματα μαστού (βαθμολογία 1+ και βαθμολογία 2+ χωρίς ενίσχυση HER2). Η κατηγορία του HER2-low καρκίνου του μαστού αποτελεί ένα φάσμα καρκινωμάτων με διαφορετικούς βαθμούς έκφρασης του HER2: προς το παρόν, όπως απεικονίζεται στην εικόνα, ορίζεται ως το καρκίνωμα που παρουσιάζει έκφραση HER2 ταξινομημένη ως βαθμολογία 1+ ή βαθμολογία 2+ και στερείται ενίσχυσης HER2.

Πηγή: Seminars in Cancer Biology, Volume 72, July 2021, Pages 123-135

1.6.1 Μοριακοί Υπότυποι του Καρκίνου του Μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι μία ετερογενής ομάδα κακοήθων όγκων, με διαφορετική μορφολογία, πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε μοριακό επίπεδο, με τη χρήση μικροσυστοιχιών DNA (DNA micro-arrays), έχουν ταυτοποιηθεί πέντε μείζονες υποκατηγορίες καρκίνου του μαστού:

- Η υποομάδα αυλικού τύπου A (**Luminal A**). Αντιστοιχεί στο 40% των καρκίνων του μαστού και έχει καλή πρόγνωση. Χαρακτηρίζεται από υψηλή έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης, χαμηλό βαθμό έκφρασης του HER-2 και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67).
- Η υποομάδα αυλικού τύπου B (**Luminal B**). Αντιστοιχεί στο 20% των καρκίνων του μαστού και έχει δυσμενέστερη πρόγνωση από την Luminal A. Ο όγκος εκφράζει υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης, αλλά σε μικρότερο ποσοστό συγκριτικά με την A, η έκφραση του HER-2 μπορεί να είναι υψηλή ή χαμηλή, όμως χαρακτηρίζεται από υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67.
- Η υποομάδα **HER-2 Enriched**. Αντιστοιχεί στο 10-15% των καρκίνων του μαστού και έχει κακή πρόγνωση. Χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό έκφρασης του HER-2, από υψηλό βαθμό έκφρασης των γονιδίων πολλαπλασιασμού και από απουσία έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων.
- Η τριπλά αρνητική υποομάδα (**triple negative ή basal like**). Αντιστοιχεί στο 5-10% των καρκίνων. Η πρόγνωση είναι κακή. Χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλό βαθμό έκφρασης των πρωτεϊνών κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67), από απουσία ορμονικών υποδοχέων και HER-2 και από αυξημένη έκφραση του EGFR και των κυτταροκερατινών CK5, CK14, CK17. Η τριπλά αρνητική νόσος σχετίζεται με ελαττωμένη πιθανότητα οστικών μεταστάσεων, αλλά αυξημένη πιθανότητα εγκεφαλικών και σπλαχνικών μεταστάσεων και μεγαλύτερο κίνδυνο για τοπική υποτροπή. Το 80% των καρκίνων του μαστού με μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA1 ανήκουν στην τριπλά αρνητική υποομάδα.
- **Normal-like** και **Claudin-low** όγκοι. Η εξέλιξη των μελετών γονιδιακής έκφρασης έχει οδηγήσει στην αναγνώριση επιπλέον μοριακών υποτύπων για τον καρκίνο του μαστού, όπως οι Normal-like και οι Claudin-low όγκοι. Η πρώτη κατηγορία αντιπροσωπεύει το 5-10% του συνόλου των καρκινωμάτων του μαστού και περιλαμβάνει όγκους, που δεν είναι καλά χαρακτηρισμένοι. Τα

συγκεκριμένα καρκινώματα εκφράζουν γονίδια, που είναι χαρακτηριστικά του λιπώδους ιστού και κατατάσσονται στην ίδια κατηγορία με τα ινοαδενώματα και τους φυσιολογικούς μαστικούς ιστούς. Η πρόγνωση τους μέτρια, μεταξύ των luminal και basal-like όγκων και συνήθως δεν ανταποκρίνονται στην επικουρική χημειοθεραπεία. Επιπλέον, οι συγκεκριμένοι όγκοι μπορούν να χαρακτηρισθούν "τριπλά αρνητικοί" καθώς δεν εκφράζουν τους ER, PR και HER-2 υποδοχείς, διαφοροποιούνται όμως από τους basal-like, αφού είναι αρνητικοί για την κυτοκερατίνη CK5 και τον υποδοχέα EGFR.

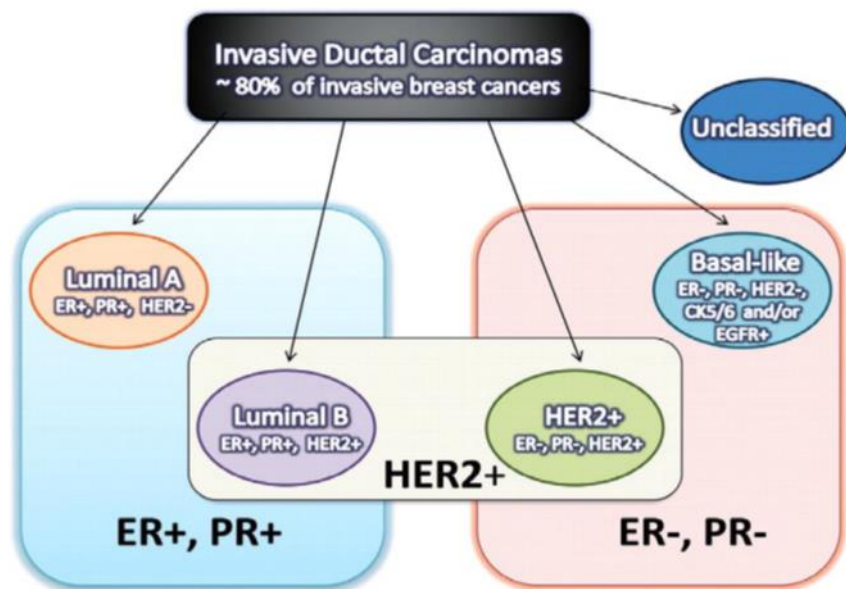
Στην πραγματικότητα, υπάρχουν ακόμα πολλές αμφιβολίες για την ύπαρξη της συγκεκριμένης κατηγορίας και πολλοί πιστεύουν, ότι η αναγνώριση αυτού του υποτύπου οφείλεται σε τεχνικό σφάλμα λόγω της επιμόλυνσης των εξεταζόμενων καρκινικών δειγμάτων με φυσιολογικό μαστικό ιστό κατά την πειραματική διαδικασία.

Το 2007 αναγνωρίστηκε ένας νέος υπότυπος, ο οποίος περιλαμβάνει όγκους με περιορισμένη έκφραση γονιδίων, που κωδικοποιούν πρωτεΐνες εμπλεκόμενες στο σχηματισμό συνδέσμων μεταξύ των κυττάρων. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι οι Claudin-3, 4, και 7 (γεγονός που εξηγεί την ονομασία "Claudin-low"), cingulin, occludin και E-Cadherin. Πρόκειται για μία σπάνια υποκατηγορία, στην οποία ανήκουν διηθητικά πορογενή καρκινώματα αυξημένου βαθμού κακοήθειας. Οι όγκοι, που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία, μοιράζονται σημαντικές ομοιότητες με τους basal-like.. Είναι κυρίως ατρακτοκυτταρικά καρκινώματα, με λεμφοκυτταρικές διηθήσεις. Ωστόσο, διαφοροποιούνται από τους basal-like όγκους, στο ότι παρουσιάζουν υπερέκφραση 40 γονιδίων, που σχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση.

BRCA1, BRCA2 γονίδια και βασικός τύπος

Τα γονίδια αυτά συμβάλλουν στην γενετική σταθερότητα. Μεταλλάξεις (germline) του BRCA1, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17(17q21) και του BRCA2 στο 13(13q21), προδιαθέτουν σε ανάπτυξη καρκίνου, μέχρι την ηλικία των 70 ετών, σε ποσοστό 65% και 45%, αντίστοιχα. Τα ποσοστά είναι υψηλότερα όταν υπάρχει οικογενειακό κληρονομικό ιστορικό, που προφανώς εμπλέκονται περισσότερα γονίδια. Οι γυναίκες με μετάλλαξη του BRCA1 αναπτύσσουν στην πλειοψηφία τους βασικού τύπου – τριπλά αρνητικό καρκίνωμα, κυρίως μυελοειδούς τύπου, σε αντίθεση με τα καρκινώματα, που προκύπτουν από μετάλλαξη του BRCA2 και είναι ER (+).

Και στις δύο περιπτώσεις, παρατηρείται υψηλό ποσοστό μετάλλαξης του p53, και αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών, στις γυναίκες και καρκίνου προστάτη, στους άνδρες. Αν και ανταποκρίνονται στην θεραπεία, η πρόγνωσή τους είναι πτωχή.



Εικόνα 12: Η «κλασική» μοριακή ταξινόμηση στον καρκίνο μαστού

1.6.2 Συνθέτοντας τη μοριακή με την ιστολογική ταξινόμηση

Η μακροχρόνια πεποίθηση, ότι οι διάφοροι ιστολογικοί τύποι καρκίνου του μαστού προκύπτουν από διακριτές μικροανατομικές δομές του φυσιολογικού μαστού αμφισβητήθηκε από τους Wellings and Jensen (1973) και Wellings et al. (1975), οι οποίοι απέδειξαν, ότι η συντριπτική πλειονότητα των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού, και τα *in situ* καρκινώματα, προέρχονται από την τελική πορολοβιακή μονάδα, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο. Πρέπει να τονιστεί, ότι οι όροι πορογενές και λοβιακό καρκίνωμα, σε καμία περίπτωση, δεν υποδηλώνουν ιστογένεση από κάποιο στοιχείο του μαζικού παρεγχύματος. Αντίθετα, πρόκειται για οντότητες, που ορίζονται με βάση τα διακριτά αρχιτεκτονικά μοτίβα, τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά και τα ανοσοϊστοχημικά προφίλ τους.

Την περασμένη δεκαετία, οι μικροσυστοιχίες DNA εφαρμόστηκαν στη μελέτη του μοριακού υπόβαθρου των βιολογικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του μαστού,

όπως η μεταστατική τάση (Wang et al., 2005; van't Veer et al., 2002; van de Vijver et al., 2002) και ο βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης (grading) (Sotiriou et al., 2006). Ο εντοπισμός υπογραφών, που σχετίζονται με την πρόγνωση (Sotiriou et al., 2006; Wang et al., 2005; van't Veer et al., 2002; van de Vijver et al., 2002) και την ανταπόκριση στη θεραπεία (Potti et al., 2006), υπήρξε πεδίο ευρείας έρευνας.

Στη μελέτη των Perou et al. (2000), οι συγγραφείς πραγματοποίησαν ανάλυση μικροσυστοιχίας cDNA 38 διηθητικών καρκίνων του μαστού (36 πορογενή καρκινώματα και 2 λοβιακά καρκινώματα), 1 πορογενούς καρκινώματος *in situ*, 1 ινοαδενώματος και 3 δειγμάτων φυσιολογικού μαστού, καθώς και ενός αριθμού βιολογικών αντιγράφων από τον ίδιο ασθενή, και όρισε μια «εγγενή» λίστα γονιδίων, δηλαδή γονίδια που διαφέρουν περισσότερο μεταξύ όγκων από διαφορετικούς ασθενείς σε σύγκριση με δείγματα από τον ίδιο όγκο/ασθενή.

Η ανάλυση αυτής της «εγγενούς λίστας γονιδίων» αποκάλυψε: (i) τη διάκριση σε ER- θετικά και ER-αρνητικά καρκινώματα μαστού (Weigelt et al., 2010; van't Veer et al., 2002; Correa Geyer and Reis-Filho, 2009; Gruvberger et al., 2001) και (ii) την ύπαρξη τεσσάρων μοριακών υποτύπων καρκινωμάτων του μαστού: luminal, normal-like, HER2 enriched και βασικού τύπου (Perou et al., 2000). Η ίδια ομάδα έδειξε, σε μια μεταγενέστερη μελέτη, χρησιμοποιώντας μια εκτεταμένη σειρά ασθενών, ότι η luminal κατηγορία θα μπορούσε να διαχωριστεί σε τουλάχιστον 2 υποομάδες, A και B τύπο, και οι διαφορετικοί μοριακοί υπότυποι συσχετίστηκαν με διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά (Sorlie et al., 2001). Αυτοί οι μοριακοί υπότυποι του καρκίνου του μαστού επιβεβαιώθηκαν και επεκτάθηκαν σε μετέπειτα σύνολα δεδομένων μικροσυστοιχιών (Sorlie et al., 2003; Hu et al., 2006) και σε κάποιο βαθμό και από ανεξάρτητες ομάδες (Sotiriou et al.).

Οι ER θετικοί luminal όγκοι περιγράφηκαν, αρχικά, ως εκείνοι, που εμφανίζουν μοτίβα έκφρασης, που θυμίζουν «φυσιολογικά αυλικά επιθηλιακά κύτταρα» του μαστικού αδένα, συμπεριλαμβανομένων κυτταροκερατινών χαμηλού μοριακού βάρους 8/18, και γονιδίων που σχετίζονται με το μονοπάτι του ER (Weigelt et al., 2010; Perou et al., 2000; Sorlie et al., 2001, 2003; Parker et al., 2009). Οι luminal A τύποι έχουν υψηλά επίπεδα έκφρασης γονιδίων του μονοπατιού του οιστρογονικού υποδοχέα και χαμηλά επίπεδα γονιδίων, που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό, είναι συνήθως χαμηλού ιστολογικού βαθμού και έχουν καλή πρόγνωση, ενώ οι luminal

B είναι πιο συχνά υψηλότερου ιστολογικού βαθμού, έχουν υψηλότερα ποσοστά Ki67 και χειρότερη πρόγνωση (Weigelt et al., 2010c; Perou et al., 2000; Sorlie et al., 2001, 2003; Correa Geyer and Reis-Filho, 2009; Parker et al., 2009). Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι μια πρόσφατη μεγάλη μετανάλυση πρότεινε, ότι ο διαχωρισμός αυτών των όγκων σε δύο υποομάδες, με βάση το δείκτη πολλαπλασιασμού μπορεί να είναι αυθαίρετος (Wirapati et al., 2008).

Στους ER- αρνητικούς όγκους, εντοπίστηκαν τρεις υπότυποι: normal- like, HER2 enriched και basal. Το γονιδιακό προφίλ των normal – like όγκων μοιάζει με αυτό των ινοαδενωμάτων του φυσιολογικού μαστικού αδένα και του λιπώδους ιστού (Peppercorn et al., 2008). Η κλινική τους σημασία δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί (Correa Geyer and Reis-Filho, 2009; Pusztai et al., 2006). Οι HER2 enriched και οι basal μοριακοί υπότυποι σχετίζονται με επιθετική κλινική συμπεριφορά. Οι HER2 enriched όγκοι υπερεκφράζουν το HER2 και τα γονίδια, που σχετίζονται με την οδό HER2 και/ή το amplicon HER2 στο 17q12 (π.χ. GRB7). Πρέπει να σημειωθεί ότι, αν και η πλειονότητα (>80%) των HER2 θετικών καρκινωμάτων, όπως ορίζονται με την ανοσοϊστοχημική έκφραση και τον in situ υβριδισμό, εμπίπτουν στην κατηγορία HER2 enriched, ένας σημαντικός αριθμός HER2 θετικών όγκων, στην πραγματικότητα, εμπίπτουν στον luminal υπότυπο (Parker et al., 2009; Rouzier et al., 2005). Ο βασικός υπότυπος, ο οποίος έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια, ονομάστηκε «βασικός», διότι τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν γονίδια, που βρίσκονται συνήθως σε φυσιολογικά βασικά/μυοεπιθηλιακά κύτταρα του μαστού, συμπεριλαμβανομένου υψηλού μοριακού βάρους κυτοκερατίνες (5 και 17), P-cadherin, caveolins 1 και CD44 και EGFR.

Ωστόσο, οι basal- like όγκοι μπορεί να εκφράζουν γονίδια χαρακτηριστικά του αυλικού επιθηλίου, συμπεριλαμβανομένης της κυτοκερατίνης 8/18, αν και σε χαμηλότερα επίπεδα από τους luminal τύπους, καθώς και το c-KIT, το οποίο εκφράζεται από ER- αρνητικούς, luminal B τύπους (Westbury et al., 2009). Τα βασικά καρκινώματα είναι συνήθως υψηλού ιστολογικού βαθμού, έχουν υψηλό μιτωτικό δείκτη, κεντρική ζώνη νέκρωσης, εμφανή λεμφοκυτταρική διήθηση, τυπικά/άτυπα μυελοειδή χαρακτηριστικά και μεταπλαστικές περιοχές (Fulford et al., 2006; Livasy et al., 2006; Reis-Filho et al., 2006b; Turner et al., 2007). Αυτός ο υπότυπος είναι πιο διαδεδομένος σε νεαρές γυναίκες αφρικανικής και ισπανικής καταγωγής, σχετίζεται με διακριτούς παράγοντες κινδύνου και παρουσιάζει υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης στα

παραδοσιακά χημειοθεραπευτικά σχήματα (Rakha et al., 2008a; Reis-Filho and Tutt, 2008; Carey et al., 2006). Τα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά των βασικών καρκινωμάτων είναι παρόμοια με αυτά που περιγράφονται για τους όγκους, που προκύπτουν σε φορείς της μετάλλαξης BRCA1 (Turner and Reis-Filho, 2006; Foulkes et al., 2003; Lakhani et al., 1992, 2005) και υπάρχουν ενδείξεις, ότι η οδός BRCA1 είναι δυσλειτουργική σε σποραδικούς basal-like καρκίνους (Turner et al., 2007; Silver et al., 2010).

Πρόσφατα έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 3 επιπλέον ER αρνητικοί μοριακοί υπότυποι:

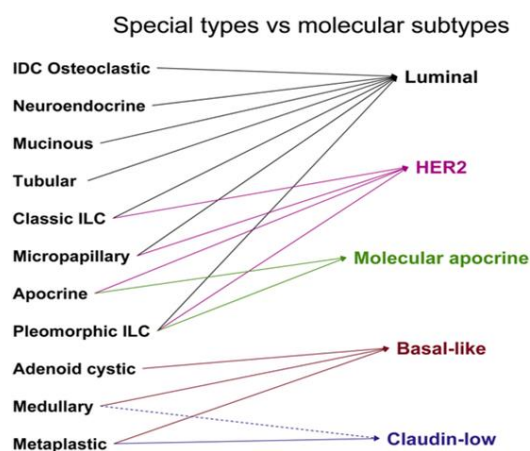
- Ο «αποκρινής» τύπος, ο οποίος παρουσιάζει ομοιότητες με τον υπότυπο HER2 και χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση της σηματοδότησης του υποδοχέα ανδρογόνων (Farmer et al., 2005b; Doane et al., 2006).
- Ο τύπος «ιντερφερόνης», ο οποίος χαρακτηρίζεται από υψηλή έκφραση γονιδίων ρυθμιζόμενων με ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένου του STAT1 (Hu et al., 2006).

Ο «claudin-low» τύπος, ο οποίος περιλαμβάνει όγκους, με μεταγραφικά χαρακτηριστικά, που υποδηλώνουν φαινότυπο «καρκινικών βλαστοκυττάρων» (Herschkowitz et al., 2007; Hennessy et al., 2009). Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι η κλινική και βιολογική σημασία των όγκων, που σχετίζονται με αυτές τις πρόσφατα περιγραφείσες κατηγορίες, μένει να προσδιοριστεί.

Συνοψίζοντας, η τρέχουσα μοριακή ταξινόμηση παρέχει ακριβή «πορτρέτα» του καρκίνου του μαστού, που εξηγούν την ποικιλομορφία του. Ωστόσο, οι ειδικοί ιστολογικοί τύποι δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά, πιθανώς λόγω της χαμηλής συχνότητάς τους και της περιορισμένης διαθεσιμότητας φρέσκων/κατεψυγμένων δειγμάτων. Μάλιστα, οι Perou et al. (2000) ανέλυσαν μόνο IDC-NST και δύο διηθητικά λοβιακά καρκινώματα. Ως εκ τούτου, βρίσκεται υπό αμφισβήτηση, εάν αυτά τα πορτρέτα θα μπορούσαν να βρουν εφαρμογή σε όλους τους ιστολογικούς τύπους.

Το ερώτημα εάν αυτή η ταξινόμηση θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε ειδικούς ιστολογικούς τύπους καρκίνου του μαστού έχει συζητηθεί πρόσφατα (Weigelt et al., 2008, 2009a; Lien et al., 2007; Bertucci et al., 2006, 2008; Zhao et al., 2004; Korkola et al., 2003; Jacquemier et al., 2005; Vincent-Salomon et al., 2007). Η ανάλυση μικροσυστοιχιών 11 ειδικών τύπων καρκίνου του μαστού έδειξε ότι, στο μεταγραφικό

επίπεδο, οι ειδικοί τύποι καρκίνου του μαστού είναι πιο ομοιογενείς από τα IDC-NST και τα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα (Weigelt et al., 2008). Κάθε ιστολογικός ειδικός τύπος, που μελετήθηκε, αφορούσε μόνο έναν μοριακό υπότυπο, με εξαίρεση τα αποκρινή καρκινώματα. Για παράδειγμα, τα σωληνώδη, τα βλεννώδη και τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα εμφάνιζαν σταθερά έναν luminal φαινότυπο, ενώ τα αδеноειδή-κυστικά, τα μυελοειδή και τα μεταπλαστικά καρκινώματα basal φαινότυπο (Weigelt et al., 2008). Ωστόσο, κανένας από τους όγκους δεν ήταν normal – like υπότυπος και το 6% των ειδικών τύπων καρκίνου του μαστού εμφάνισαν μοριακό αποκρινή φαινότυπο (Weigelt et al., 2008).



Εικόνα 13: Αντιστοιχία μεταξύ ειδικών ιστολογικών και μοριακών τύπων.

Πίνακας 4: Μοριακοί υπότυποι και τα χαρακτηριστικά τους

	Luminales		HER2		Triple-negative	
	50%	15%	20%		15%	
Frequency	Luminal A	Luminal B	Luminal	Enriched	Non Basal-like	Basal-like
Molecular type	+++	++	++	-	-	-
E receptor	+++(>20%)	+/-	+/-	-	-	-
Pr receptor	-	-	+++	+++	-	-
HER2	-	-	-	-	-	+++
CK 5/6	-	-	-	-	-	+++
HER1	-	-	-	-	-	+++
Histological grade	I & II	II & III	III	III	III	III
Ki67	<14%	14-30%	>14%	High	High	High
Mutations		BRCA2		In p53 (40-80%)		In p53 (100%) 85% of BRCA1
Histological forms	Tubular CA, ICD, low-grade UC				poorly differentiated ICD, metaplastic and some with a better prognosis: medullary CA, adenoid-cystic, apocrine, fibromatosis-like ...	
Prognosis	Good	Intermediate	Intermediate	Bad	Bad	
Treatment	Hormone Therapy	CT Hormone Therapy	CT Herceptin Hormone Therapy	CT Herceptin	CT and others currently under investigation	
CT response	Low	Intermediate	High	High	High	

1.7 Σταδιοποίηση κατά TNM (AJCC 8TH Edition)

Για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού χρησιμοποιείται ευρέως το σύστημα σταδιοποίησης TNM της American Joint Committee on Cancer (AJCC). Όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού θα πρέπει να ταξινομούνται σε κλινικό και αν είναι εφικτό σε παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου. Η σταδιοποίηση επιτρέπει την ικανοποιητική αναγνώριση της τοπικής νόσου, επιλογή της κατάλληλης συστηματικής θεραπείας, σύγκριση των αποτελεσμάτων της θεραπείας στις κλινικές μελέτες, ενώ παρέχει πληροφορίες, που αφορούν την πρόγνωση της νόσου. Η AJCC, πρόσφατα, τροποποίησε τη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού (8η έκδοση - 2018).

Πίνακας 5: Σταδιοποίηση κατά TNM

Stage	TNM
Stage 0	Tis, N0, M0
Stage IA	T1, N0, M0
Stage IB	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0
Stage IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
Stage IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Stage IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Stage IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Stage IIIC	Any T, N3, M0
Stage IV	Any T, Any N, M1

1.8 Προγνωστικοί Παράγοντες

Ιστολογικός βαθμός κακοήθειας (grade)

Καθορίζεται από το κατά πόσο τα καρκινικά μοιάζουν με τα φυσιολογικά κύτταρα του μαστού. Έτσι, ένα καρκίνωμα μπορεί να είναι καλής διαφοροποίησης (χαμηλού βαθμού κακοήθειας), μέσης (ενδιάμεσου) ή πτωχής διαφοροποίησης (υψηλού βαθμού κακοήθειας). Η πρόγνωση είναι ανάλογη της διαφοροποίησης. Το σύστημα κατά Nottingham, που θεωρείται η "gold standard" μέθοδος, χρησιμοποιεί 3 παραμέτρους (μορφολογικές), οι οποίες βαθμολογούνται ξεχωριστά (1-3) και από το άθροισμά τους προκύπτει ο βαθμός κακοήθειας.

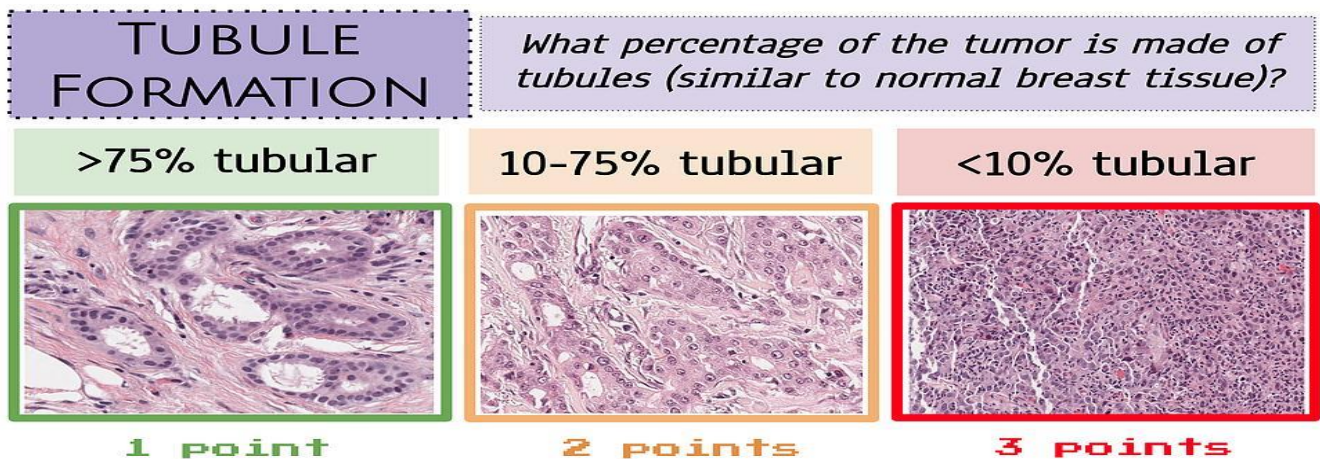
Οι παράμετροι αυτές είναι:

Σωληνώδεις σχηματισμοί

1 βαθμός: σωλήνια, τα οποία καταλαμβάνουν έκταση >75% του καρκινώματος

2 βαθμοί: σωλήνια, τα οποία καταλαμβάνουν έκταση 10-75%

3 βαθμοί: σωλήνια, τα οποία καταλαμβάνουν έκταση < 10%



Εικόνα 14: Βαθμολόγηση σωληνωδών σχηματισμών

Πυρηνικός πλειομορφισμός

1 βαθμός: πυρήνες με ελάχιστη ατυπία σε μέγεθος και σχήμα.

2 βαθμοί: πυρήνες με μέτρια ατυπία

3 βαθμοί: πυρήνες με έντονη ατυπία

Μιτώσεις

Μετρώνται σε περιφερικές θέσεις του όγκου και στις μιτωτικά πιο ενεργείς περιοχές.

Πίνακας 6: Βαθμολόγηση των μιτώσεων

	(a)	(b)	(c)
1 point:	0 - 5	0 - 9	0 - 11
2 points:	6 - 11	10 - 19	12 - 22
3 points:	11+	20+	23+

(a) Nikon or Labophot 40x objective or comparable with field diameter of 0.44 mm

(b) Leitz or Ortholux 25x objective or comparable with field diameter of 0.59 mm

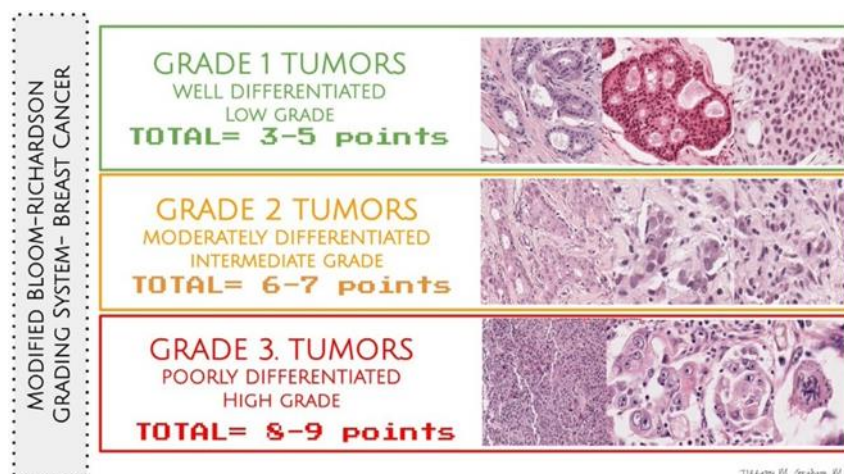
(c) Leitz or Diaplan 40x objective or comparable with field diameter of 0.63 mm

Το συνολικό άθροισμα :

3-5 βαθμοί: χαμηλού βαθμού κακοήθειας, Grade 1 (καλής διαφοροποίησης)

6-7 βαθμοί: ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας, Grade 2 (μέσης διαφοροποίησης)

8-9 βαθμοί: υψηλού βαθμού κακοήθειας, Grade 3 (πτωχής διαφοροποίησης)



Εικόνα 15: Grading κατά Bloom- Richardson στον καρκίνο μαστού

Κριτικές στο σύστημα βαθμολόγησης Nottingham Bloom Richardson

Η βαθμολόγηση έχει επικριθεί για χαμηλή αναπαραγωγιμότητα (Mod Pathol 2005;18:1067, Virchows Arch 2007;450:627).

Όγκοι με μοτίβο 3 + 3 + 1 (δηλαδή < 10% σωληνάρια, έντονος πυρηνικός πλειομορφισμός, αλλά λίγες μιτώσεις) μπορεί να έχουν χαμηλό αριθμό μιτώσεων λόγω αποτυχίας μονιμοποίησης του όγκου, αμέσως μετά την εκτομή, γεγονός που επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να ολοκληρώσουν την κυτταρική διαίρεση. Το Ki67

μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης για τον προσδιορισμό της μπιωτικής δραστηριότητας, σε αυτές τις περιπτώσεις (Oncologist 2008; 13:477).

Μέγεθος του όγκου και Λεμφαδενική Διήθηση

Ο κίνδυνος υποτροπής αυξάνεται γραμμικά με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, για ασθενείς με λιγότερους από 4 διηθημένους λεμφαδένες. Σε ασθενείς με περισσότερους από 4 θετικούς λεμφαδένες, η πρόγνωση καθορίζεται από το λεμφαδενικό status. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη δημοσίευση στο *Frontiers in Oncology* (Yin Liu et al.), παρατηρήθηκε ότι, σε ασθενείς με εκτεταμένη λεμφαδενική νόσο, το μέγεθος του όγκου παραμένει ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας, ανεξάρτητος από το ER, PR, HER2 και το grade. Σε ασθενείς με όγκους T4Nx ή TxN3, οι όγκοι T4 παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση από τους όγκους N3, ανεξάρτητα από άλλους προγνωστικούς παράγοντες.

Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Κλινικοί παράγοντες

Μεσοδιάστημα ≥ 2 ετών από τη διάγνωση ως την εμφάνιση μεταστατικής νόσου σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση.

Οι ασθενείς με μεταστάσεις στο θωρακικό τοίχωμα, τα οστά ή τους λεμφαδένες, έχουν μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) και καλύτερη ολική επιβίωση (OS), συγκριτικά με αυτούς με ηπατικές μεταστάσεις, λεμφαγγειακή πνευμονική διήθηση, διήθηση του μυελού των οστών και λεπτομηνιγγική διασπορά. Οι ασθενείς χωρίς σπλαχνική κρίση, αλλά με φτωχά προγνωστικά χαρακτηριστικά, αντιπροσωπεύουν μια ενδιάμεση κατηγορία.

Οι ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς έχουν γενικά πιο ευνοϊκή πρόγνωση και οι ασθενείς με όγκους θετικούς, τόσο για τον υποδοχέα οιστρογόνου (ER), όσο και για τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR), έχουν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση από αυτούς με όγκους ER-θετικούς/PR-αρνητικούς ή ER-αρνητικούς/PR-θετικούς). Οι ασθενείς είτε με υπερέκφραση HER2, είτε με τριπλά (ER, PR, HER2)-αρνητικό MBC έχουν μικρότερη επιβίωση, ειδικότερα, την εποχή χωρίς στοχευμένη anti-HER2 θεραπεία.

Άλλα δυσμενή προγνωστικά χαρακτηριστικά είναι η σημαντική απώλεια βάρους, το κακό performance status και η αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού.

Η ηλικία κάτω των 35 ετών είναι κακός προγνωστικός παράγοντας για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, αλλά η επίδραση της ηλικίας στην επιβίωση μετά την υποτροπή δεν έχει τεκμηριωθεί σαφώς.

Κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs)

Φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (MBC). Η παρουσία CTC (συνήθως ορίζεται ως ≥ 5 κυττάρων/7,5 mL ολικού αίματος) στο περιφερικό αίμα γυναικών, με καρκίνο του μαστού, έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση, σε ασθενείς με MBC (έναντι μη ανιχνεύσιμων ή < 5 κυττάρων/7,5 mL ολικού αίματος). Ωστόσο, ο ρόλος τους στην παρακολούθηση των ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενος. Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι η μέτρηση των CTC δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να επηρεάσει τις αποφάσεις θεραπείας σε μεταστατική νόσο.

Κυκλοφορούν DNA του όγκου

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με MBC έχουν θραύσματα DNA όγκου και είναι δυνητικά ανιχνεύσιμα. Οι αναλύσεις κυκλοφορούντος DNA όγκου (ctDNA) προς το παρόν, δεν έχουν επικυρωμένο κλινικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού.

Ορμονικοί υποδοχείς

Η έκφραση ER και PR σχετίζεται με καλή πρόγνωση, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Τα δεδομένα υποδηλώνουν, ότι η ολική επιβίωση, το διάστημα ελεύθερο νόσου και ο χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα ER και PR. Ωστόσο, ενώ το ετήσιο ποσοστό υποτροπής για τους ER θετικούς καρκίνους είναι χαμηλότερο, τα πρώτα πέντε χρόνια μετά την αρχική θεραπεία, σε σύγκριση με τους καρκίνους που είναι ER αρνητικοί, οι μελέτες δείχνουν ότι, μπορεί να είναι υψηλότερο μετά την πενταετία.

Η κατάσταση του ER σχετίζεται, επίσης, με συγκεκριμένες θέσεις μεταστατικής εξάπλωσης. Οι ER θετικοί όγκοι είναι πιο πιθανό, να αναπτύξουν κλινικά εμφανείς μεταστάσεις στα οστά, στους μαλακούς ιστούς και στην ουρογεννητική οδό. Αντίθετα, οι ER αρνητικοί όγκοι δίνουν συχνότερα μεταστάσεις στον εγκέφαλο και στο ήπαρ, θέσεις που σχετίζονται με μικρότερη επιβίωση.

Οι ER θετικοί όγκοι συνήθως είναι καλά διαφοροποιημένοι, έχουν χαμηλότερο δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού και είναι διπλοειδείς. Είναι, επίσης, λιγότερο

πιθανό να σχετίζονται με μεταλλάξεις, απώλεια ή ενίσχυση γονιδίων, όπως το p53, το HER2 ή το HER1, τα οποία και έχουν συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση.

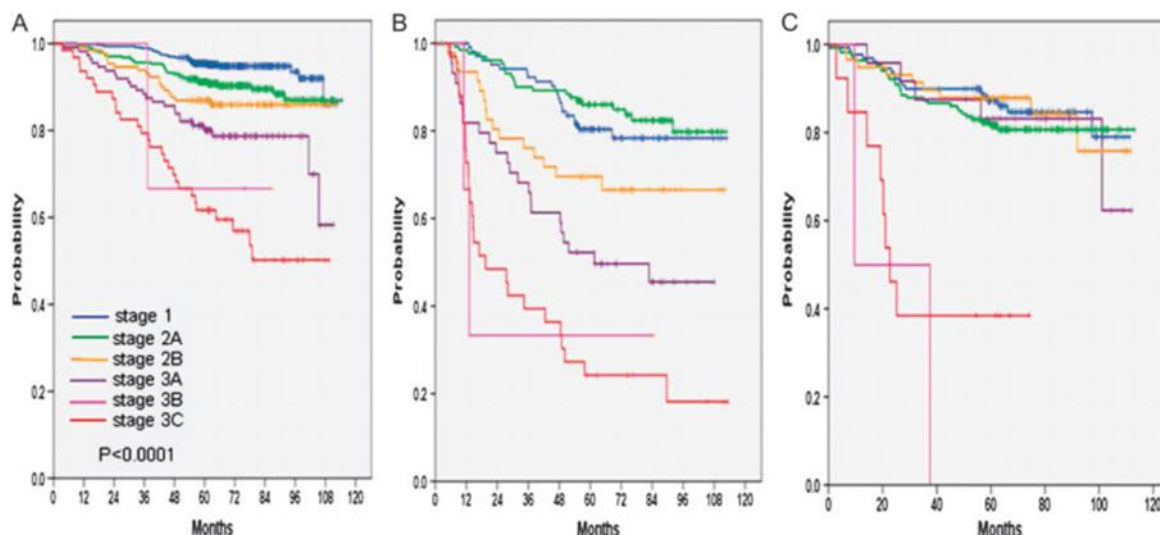
Ο υποδοχέας PR φαίνεται να έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία. Αυτό φάνηκε σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη σειράς, που περιελάμβανε περισσότερες από 1000 γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, με θεραπευτικό σκοπό. Η απουσία έκφρασης PR συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση, ακόμη και εντός της ER θετικής, αρνητικής σε λεμφαδένες ομάδας και δεν επηρεάστηκε από την ενδοκρινική θεραπεία. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι, οι ασθενείς με ER-θετική, PR-αρνητική νόσο έχουν έναν πιο επιθετικό υπότυπο θετικού σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνου του μαστού και συχνά εμπίπτουν στον υπότυπο luminal B.

Γενικά, οι όγκοι που είναι θετικοί σε μεμονωμένους υποδοχείς ορμονών (δηλαδή, ER θετικοί και PR αρνητικοί, ή PR θετικοί και ER αρνητικοί) φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους, που είναι ER θετικοί και PR θετικοί.

Υπερέκφραση HER2

Η υπερέκφραση HER2 σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση, ιδιαίτερα εάν οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και αντι-HER2 θεραπεία. Ωστόσο, η προγνωστική του αξία στην κλινική πράξη είναι αμφίβολη σήμερα, επειδή τα αποτελέσματα επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη χορήγηση της θεραπείας.

Στην προ αντι- HER2 εποχή, η υπερέκφραση HER2 ήταν δείκτης κακής πρόγνωσης, τόσο σε ασθενείς με λεμφαδενική νόσο, όσο και σε αυτές με αρνητικούς λεμφαδένες, ακόμα και σε όγκους ≤ 1 cm.



Εικόνα 16: Επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) σύμφωνα με το στάδιο TNM (όγκος-κόμβος-μετάσταση) και τον ανοσοϊστοχημικό υπότυπο του καρκίνου του μαστού. (A) RFS των ασθενών με HR+ (n = 1118), (B) RFS των ασθενών με HER2+ (n = 362) και (C) RFS των ασθενών με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (n = 391).

Πηγή: Annals of Oncology 22: 1554–1560, 2011

Ιστολογικός τύπος

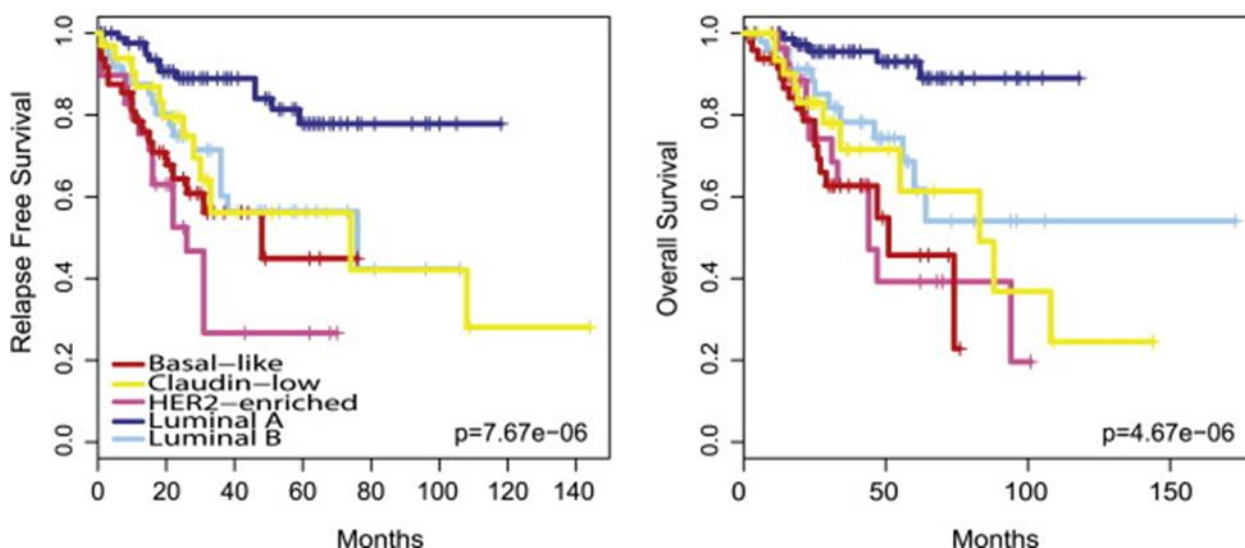
Ο πιο κοινός τύπος είναι το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα NST (IDC), που αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 70% όλων των περιπτώσεων, ακολουθούμενο από το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC), με συχνότητα περίπου 10%. Το ILC έχει μια χαρακτηριστική βιολογία και κλινική συμπεριφορά σε σύγκριση με το IDC, αν και ο προγνωστικός αντίκτυπος της ιστολογίας φαίνεται να ποικίλλει με το χρόνο. Αυτό φάνηκε σε μια ανάλυση περισσότερων από 9000 ασθενών, όπου ασθενείς με ILC είχαν 16 % χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, σε σύγκριση με ασθενείς με IDC, κατά τα πρώτα έξι χρόνια παρακολούθησης, ενώ μετά την εξαετία ο κίνδυνος υποτροπής ήταν 54% υψηλότερος στην κατηγορία του λοβιακού καρκινώματος.

Το σωληνώδες, το θηλώδες, το βλεννώδες, το μυελοειδές και αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα έχουν συσχετιστεί με καλή πρόγνωση. Αντίθετα, τα μικροθηλώδη και μεταπλαστικά καρκινώματα φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση.

✚ Λεμφαγγειακή διήθηση

Η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης φαίνεται να είναι κακός προγνωστικός δείκτης, ιδιαίτερα σε όγκους υψηλότερου grade, αλλά η κλινική του χρησιμότητα μένει να προσδιοριστεί.

✚ Μοριακοί υπότυποι



Εικόνα 17: Συσχέτιση του μοριακού υπότυπου και της ελεύθερης υποτροπής(RFS) και ολικής επιβίωσης (OS).

Οι όγκοι **luminal A**, που αποτελούν περίπου το 40% όλων των καρκινωμάτων του μαστού, έχουν συνήθως υψηλή έκφραση γονιδίων, που σχετίζονται με το ER, χαμηλή έκφραση της ομάδας γονιδίων HER2 και χαμηλή έκφραση γονιδίων, που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό. Είναι ο πιο κοινός υπότυπος και, γενικά, έχει την καλύτερη πρόγνωση από όλους τους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού. Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο του μαστού προέρχονται από την ER-θετική, HER2-αρνητική νόσο.

Οι λιγότερο συχνοί (περίπου 20%) **luminal B** όγκοι έχουν σχετικά χαμηλότερη έκφραση γονιδίων, που σχετίζονται με το ER, ποικίλη έκφραση του HER2 και υψηλότερο δείκτη Ki-67. Έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους όγκους τύπου A.

Ο υπότυπος **HER2 enriched** αποτελεί περίπου το 10 έως 15 % των καρκινωμάτων του μαστού και χαρακτηρίζεται από υψηλή έκφραση του HER2 και

υψηλότερο δείκτη Ki-67. Οι όγκοι αυτοί είναι αρνητικοί για ER και PR και θετικοί για HER2.

ER αρνητικοί υπότυποι: Περιλαμβάνει πολλούς υπότυπους, όπως basal-like, claudin -low, interferon. Οι περισσότεροι από αυτούς εμπίπτουν στην κατηγορία των τριπλά αρνητικών καρκινωμάτων του μαστού επειδή είναι επίσης PR και HER2 αρνητικά.

Ο υπότυπος **claudin-low**: Χαρακτηρίζεται από χαμηλή έκφραση των γονιδίων του αυλού και του HER2. Για το λόγο αυτό, αυτοί οι όγκοι είναι τυπικά ER αρνητικοί, PR αρνητικοί και HER2 αρνητικοί. Ωστόσο, ενώ οι περισσότεροι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι του μαστού είναι basal-like και οι περισσότεροι basal-like όγκοι είναι τριπλά αρνητικοί, υπάρχει σημαντική διαφορά (έως και 30%) μεταξύ της ανοσοφαινοτυπικής και μοριακής ταξινόμησης.

Προφίλ γονιδιακής έκφρασης

Το προφίλ της γονιδιακής έκφρασης του όγκου χρησιμοποιείται στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, σε θετικούς για ορμονικούς υποδοχείς/αρνητικούς για HER2 μη μεταστατικούς καρκίνους του μαστού. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες NCCN, παρόλο που είναι διαθέσιμες αρκετές προγνωστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής (π.χ. Oncotype DX RS, EndoPredict, Predictor Analysis of Microarray 50 [PAM50], MammaPrint), μόνο το RS έχει επικυρωθεί για την πρόβλεψη του οφέλους από την προσθήκη επικουρικής χημειοθεραπείας.

Ki-67

Η σχέση μεταξύ του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 και της πρόγνωσης στον πρώιμο καρκίνο του μαστού έχει μελετηθεί εκτενώς. Παρά την ετερογένεια στις κλινικές δοκιμές και τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αξιολόγησης του Ki-67, τα αποτελέσματα δύο μεγάλων μετα-αναλύσεων είναι σύμφωνα με την ανεξάρτητη προγνωστική του αξία. Μια μεταανάλυση που περιελάμβανε 46 μελέτες (και πάνω από 12.000 ασθενείς) ανέφερε ότι, τα υψηλά επίπεδα Ki-67 σχετίζονται με ψηλότερο κίνδυνο υποτροπής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΟ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.1 Εισαγωγή

Το τριπλά αρνητικό καρκίνωμα του μαστού (TNBC) είναι ένας όρος, που έχει χρησιμοποιηθεί ιστορικά για καρκινώματα, που στερούνται έκφρασης του υποδοχέα οιστρογόνων (ER), του υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Το TNBC τείνει να συμπεριφέρεται πιο επιθετικά από άλλους τύπους καρκινώματος του μαστού. Σε αντίθεση με άλλους υπότυπους, δεν υπάρχουν διαθέσιμες, εγκεκριμένες, στοχευμένες θεραπείες. Ως "τριπλά αρνητικά" νοούνται τα καρκινώματα, που έχουν <1% έκφραση ER και PR, όπως προσδιορίζεται από την ανοσοϊστοχημεία (IHC), και που είναι, για το HER2, είτε Score 0 έως 1+ από την IHC ή IHC Score 2+ και (FISH) αρνητικό (not amplified). Αν και οι βασικές αρχές διάγνωσης και διαχείρισης του TNBC είναι παρόμοιες με αυτές του καρκίνου του μαστού γενικά, πολλές πτυχές, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου, των μοριακών και ιστολογικών χαρακτηριστικών, της φυσικής ιστορίας και της ευαισθησίας στη χημειοθεραπεία, είναι μοναδικές για το TNBC.

2.1.1 Επιδημιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Το TNBC αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των καρκινωμάτων του μαστού, που διαγιγνώσκονται παγκοσμίως και ανέρχεται σε σχεδόν 200.000 περιπτώσεις, κάθε χρόνο. Σε σύγκριση με το θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνωμα του μαστού, το TNBC διαγιγνώσκεται, συχνότερα, σε γυναίκες μικρότερες των 40 ετών. Σε μια μελέτη, υπήρχε διπλάσιος αποδιδόμενος κίνδυνος TNBC σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, σε σύγκριση με γυναίκες άνω των 50 ετών. Επιπλέον, το TNBC φαίνεται να είναι σχετικά πιο κοινό μεταξύ των μαύρων γυναικών, σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες.

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάγνωση του TNBC περιλαμβάνουν:

BRCA1

Η παρουσία των μεταλλάξεων BRCA1 (germline mutations) είναι ένας από τους πιο ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του TNBC, αυξάνοντας τον

κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής των φορέων του έως και 85%, με το 90% αυτών να είναι TNBC. 24% των Εβραίων Ashkenazi, που διαγιγνώσκονται σε ηλικία νεότερη των 65, φέρουν BRCA1 μετάλλαξη. Οι Young et al. εξέτασαν την έκφραση των παθογενετικών μεταλλάξεων BRCA1 & BRCA2 σε 54 TNBC, χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, και βρήκαν έκφραση του BRCA1 σε ποσοστό 11% και του BRCA2 στο 1.8% των περιπτώσεων. Κατά συνέπεια, ο γενετικός έλεγχος για BRCA1 πρέπει να διενεργείται σε γυναίκες με πρώιμη έναρξη TNBC, ακόμη και εν απουσία του θετικού οικογενειακού ιστορικού, σε αντίθεση με το BRCA2, που σπανίως σχετίζεται με TNBC.

Ηλικία

Τα TNBCs είναι πιο διαδεδομένα σε νεότερες προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, ηλικίας κάτω των 50 ετών, αυξάνοντας τις πιθανότητες υποτροπής της νόσου. Σε μια μελέτη 1601 όγκων, 180 ήταν TNBCs. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ήταν μικρότερη κατά 5 έτη από εκείνη των ασθενών με μη-TNBC. Στη μελέτη του μαστού CAROLINA, οι ασθενείς με BLBC είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι κάτω των 40 ετών. Συνολικά, ωστόσο, τα περισσότερα TNBCs ανιχνεύονται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας >59 ετών.

Φυλή και γεωγραφική κατανομή

Τα TNBCs είναι πιο συχνά σε Αφροαμερικανίδες γυναίκες, εκπροσωπώντας το 21-47%, σε σύγκριση με το 11%-21%, στο γενικό πληθυσμό. Ορισμένες μελέτες δείχνουν επίσης, μια υψηλότερη συχνότητα μεταξύ των ισπανόφωνων γυναικών. Σύμφωνα με τον Bauer et al., TNBC παρατηρείται στο 17% των ισπανόφωνων γυναικών, σε σύγκριση με 11% στις μη-ισπανόφωνες λευκές γυναίκες. Μια άλλη μελέτη, 2074 ισπανόφωνων ασθενών με καρκίνωμα του μαστού, η συχνότητα εμφάνισης των TNBCs ήταν 23%. Σε αντίθεση, μια μικρότερη μελέτη 415 ασθενών με καρκίνωμα του μαστού, έδειξε παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ανάμεσα σε ισπανόφωνες και μη-ισπανόφωνες γυναίκες. Στον ιαπωνικό πληθυσμό, μόνο 7% των διαγνωσμένων καρκινωμάτων του μαστού είναι TNBCs και τούτο σχετίζεται με 5ετή συνολική επιβίωση 86.2%. Οι Κινέζοι αναφέρουν μεγαλύτερο ποσοστό TNBCs, 19%, και οι Κορεάτες 14.7%. Παραμένει αβέβαιο, κατά πόσο αυτές οι φυλετικές και εθνικές διαφορές σχετίζονται με γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες, ή και τα δύο.

Άλλοι παράγοντες

Αυξημένη τεκνοποίηση, νεαρή ηλικία στην πρώτη ολοκληρωμένη κύηση, απουσία ιστορικού θηλασμού, καταστολή γαλουχίας με φαρμακευτική αγωγή και πρώιμη έναρξη της εμμηναρχής θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για TNBC. Σε μια μελέτη 2473 ασθενών με καρκίνο του μαστού, από τους Shinde et al., βρέθηκε ότι ο TNBC σχετιζόταν με μικρότερη διάρκεια του θηλασμού. Οι Dolle et al. ανέφεραν ότι, η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών για >1 έτους συσχετίστηκε με 4,5 φορές αυξημένο κίνδυνο TNBC σε γυναίκες κάτω των 40 ετών, ενώ δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για τους ασθενείς με μη TNBC .

Οι καρκίνοι TNBC και BLBC είναι πιο συχνοί σε γυναίκες με κοιλιακή παχυσαρκία. Σε μια αναδρομική μελέτη 418 ασθενών TNBC από τους Ademuyiwa et al., 31% των ασθενών ήταν υπέρβαρες και το 39% παχύσαρκες .

Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, έχει επίσης, συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο TNBC. Μια μελέτη στην πόλη Ατλάντα, έδειξε σχεδόν 2 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο TNBC μεταξύ των γυναικών, που ζουν κάτω από το όριο της φτώχειας.

2.1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μεγάλο ποσοστό των TNBCs συμβαίνουν σε νεότερες γυναίκες, ειδικότερα στις Αφροαμερικανίδες, καθώς επίσης και σε γυναίκες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Τα καρκινώματα του μαστού, που διαγιγνώσκονται στις Αφροαμερικανίδες, έχουν διπλάσια πιθανότητα να είναι TNBC απ' ό,τι τα καρκινώματα, που διαγιγνώσκονται στις λευκές γυναίκες. Οι TNBCs φαίνεται να είναι συχνότεροι και στις ισπανόφωνες γυναίκες σε σχέση με τις λευκές. Οι TNBCs είναι πιο επιθετικοί από τους άλλους τύπους, αφού υποτροπιάζουν συχνότερα, δίνοντας μεταστάσεις το κεντρικό νευρικό σύστημα και στα σπλάχνα. Σε μία μελέτη 1,601 γυναικών με καρκίνο του μαστού, 180 γυναίκες με TNBC είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ποσοστό 33.9%, σε σχέση με 20.4% σε μη-TNBCs.

2.2.1 Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του TNBC δεν είναι συγκεκριμένα. Οι τριπλά αρνητικοί όγκοι συχνά παρουσιάζουν μεγάλες περιοχές κεντρικής νέκρωσης και ίνωσης, πράγμα που αποτελεί, επίσης, ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό μερικών

διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων, υψηλού βαθμού κακοήθειας και κακής πρόγνωσης. Οι τριπλά αρνητικοί όγκοι συνδέονται με πρόωρη εμφάνιση εγκεφαλικών και πνευμονικών μεταστάσεων και, ως εκ τούτου, θεωρείται ένας ανεξάρτητος κακός προγνωστικός παράγοντας. Έναν άλλο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αποτελεί η λεμφοκυτταρική διήθηση, η οποία, σε αντίθεση με την κεντρική ίνωση, συνδέεται με ευνοϊκή πρόγνωση. Σε μια μελέτη 97 ασθενών TNBC, οι Kreike et al. έδειξαν ότι, όγκοι με μεγάλες ποσότητες λεμφοκυτταρικής διήθησης και απουσία κεντρικής ίνωσης σχετίζονταν με καλύτερη ελεύθερης νόσου επιβίωση. Οι περισσότεροι TNBCs ταξινομούνται ως διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μη ειδικού τύπου. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο TNBC ορίζεται από την έλλειψη της έκφρασης των ER, PR και HER2, στην ανοσοϊστοχημική διερεύνηση, ενώ χαρακτηρίζεται από τη μεταβλητή έκφραση αρκετών δεικτών.

Πίνακας 7: Ανοσοϊστοχημική έκφραση στον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΕΚΦΡΑΣΗ
High molecular weight / basal cytokeratins: CK5/6, CK14, CK17	Στην πλειονότητα των TNBC εκφράζεται μία από αυτές τις κυτταροκερατίνες.
SOX 10	31%
AR	41%
EGFR	89%
GATA 3	35%
Mammaglobin	28%
c-KIT	11-38%
GCDFP-15	25%
p63	10%
Smooth muscle actin	8%
P53	50-56%

Υπάρχουν όμως και ιστολογικά χαρακτηριστικά, που υποδηλώνουν ένα τριπλά αρνητικό ανοσοφαινότυπο. Οι TNBCs συνήθως χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο μέγεθος, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, άτυπες μιτώσεις, υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού (μόνο το 20% των όγκων TNBC έχουν Ki67 <20%) και χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης, με κεντρική νέκρωση και απωθητικά όρια. Επίσης, συχνά, επιδεικνύουν αυξημένη κυτταρική διήθηση του στρώματος. Το μέγεθος των αιμοφόρων αγγείων ποικίλει στον TNBC και πολλές φορές περιλαμβάνει αγγεία με πεπαχυμένα τοιχώματα.

DCIS παρατηρείται σπάνια στους TNBCs και αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το υψηλό ποσοστό πολλαπλασιασμού, που παρατηρείται στους τριπλά αρνητικούς όγκους, οδηγώντας σε ταχεία εξέλιξη του DCIS σε διηθητικό καρκίνο. Άλλα επιπλέον χαρακτηριστικά, που παρατηρούνται συνήθως στους TNBCs, είναι η περιλοβιακή λεμφοκυτταρική διήθηση στον παρακείμενο του όγκου μαζικό ιστό, ενώ εντός του όγκου μπορεί να υπάρχει έντονη λεμφοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι, τα B- και T-λεμφοκύτταρα μπορούν να αυξάνουν την επιθετικότητα του όγκου, έμμεσα, με τη ρύθμιση της δραστηριότητας των μυελοειδών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των μονοκυττάρων και των μαστοκυττάρων. Τα M1 μακροφάγα διεγείρουν την απόκριση Th1 (T βοηθητικά κύτταρα τύπου 1), ενώ τα M2 μακροφάγα καταστέλλουν τη δραστηριότητα των Th 1, προωθώντας έτσι, την εισβολή και τη μετανάστευση των κυττάρων του όγκου και προάγοντας την αγγειογένεση. Γι' αυτό και η πυκνή διήθηση του στρώματος του όγκου από M2 μακροφάγα συσχετίζεται συχνότερα με TNBC/basal-like καρκίνο του μαστού, ενώ συνήθως δεν παρατηρείται στα luminal A καρκινώματα του μαστού. Η σχέση μεταξύ αυτού του ευρήματος και του υψηλότερου ποσοστού υποτροπής των TNBCs αποτελεί μία περιοχή συνεχιζόμενης έρευνας. Ιστολογική ανομοιογένεια μπορεί να παρατηρηθεί, συχνά, και εντός του όγκου, γεγονός που καθιστά πιο δύσκολη τη θεραπευτική προσέγγιση.

2.2.2 Ειδικό TNBC ιστολογικοί τύποι

Οι TNBCs είναι κυρίως διηθητικά πορογενή καρκινώματα μη ειδικού τύπου. Λιγότεροι συχνόι ιστολογικοί τύποι είναι το μυελοειδές, το μεταπλαστικό και το αδενοειδές-κυστικό καρκίνωμα.

Μεταπλαστικό

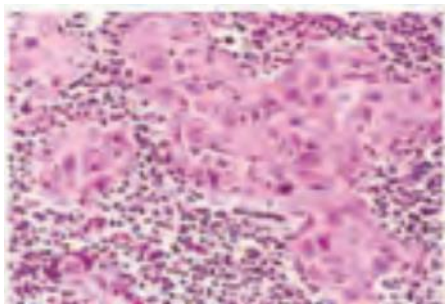
Σπάνιος τύπος που αποτελεί, λιγότερο από το 1% του συνόλου των καρκινωμάτων του μαστού. Ο ανοσοφαινότυπός του είναι πιο συχνά τριπλά αρνητικός, ενώ γονιδιακά είναι συνήθως basal-like. Ιστολογικά, μπορεί να αποτελείται μόνο από επιθηλιακά κύτταρα ή να είναι μικτό και να αποτελείται από επιθηλιακά και μεσεγχυματικά κύτταρα. Εκφράζει συχνά τον EGFR και έχει φτωχή πρόγνωση.

Μυελοειδές

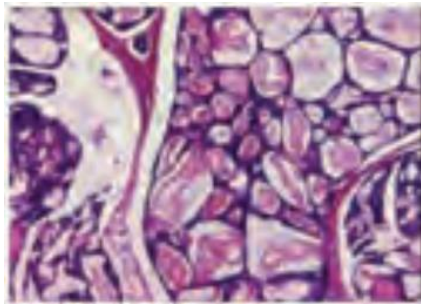
Αποτελεί το 3%-5% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού. Είναι συνήθως καλά περιγεγραμμένος όγκος, που χαρακτηρίζεται από ένα έντονο συγκυτιακό πρότυπο ανάπτυξης, υψηλή πυρηνική ατυπία, έντονη μιτωτική δραστηριότητα, διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση, ενώ οι αδενικοί σχηματισμοί απουσιάζουν και in situ καρκίνωμα συνήθως δεν παρατηρείται. Ο ανοσοφαινότυπός του είναι πιο συχνά τριπλά αρνητικός, ενώ γονιδιακά είναι συνήθως basal-like. Έχουν καλύτερη πρόγνωση από διηθητικά καρκινώματα μαστού μη ειδικού τύπου.

Αδενοειδές-κυστικό

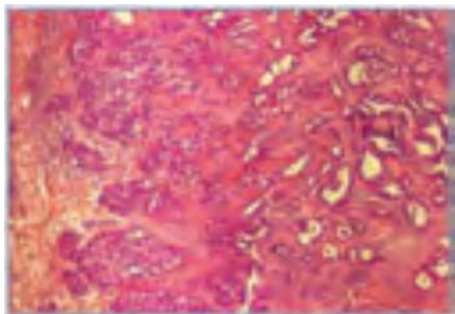
Τα αδενοειδή-κυστικά καρκινώματα είναι σπάνια στο μαστό και αντιπροσωπεύουν περίπου το 2% των πρωτοπαθών καρκινωμάτων του μαστού. Είναι χαρακτηριστικά τριπλά αρνητικά. Οι περισσότεροι από αυτούς τους όγκους αποτελούνται από επιθηλιακά αλλά και μυοεπιθηλιακά κύτταρα και το ποσοστό αναλογίας των δύο κυτταρικών πληθυσμών ποικίλλει από περίπτωση σε περίπτωση. Είναι παρόμοια με τα νεοπλάσματα, που συμβαίνουν στους σιελογόνους αδένες, αλλά με κάποιες σημαντικές διαφορές. Το αδενοειδές-κυστικό καρκίνωμα είναι αρκετά ασυνήθιστο στο μαστό, γι' αυτό και δεν έχει ακόμα πλήρως χαρακτηριστεί. Ανοσοϊστοχημικά, εκτός του ότι είναι τριπλά αρνητικό, τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν την p63 ογκοπρωτεΐνη (TP63) και c-kit. Υπερέκφραση του TP53 δεν παρατηρείται. Σε αντίθεση με την επιθετική κλινική πορεία των TNBCs, το αδενοειδές-κυστικό καρκίνωμα έχει εξαιρετική πρόγνωση, με μια μικρή σειρά ασθενών να αναφέρει μέχρι και 87.5% επιβίωση, σε 6.5 χρόνια παρακολούθησης. Η θεραπεία του, τις περισσότερες φορές, απαιτεί ογκεκτομή ή απλή μαστεκτομή.



Μυελοειδές



Αδενοειδές-κυστικό



Εκκριτικό



Low grade πλακώδες

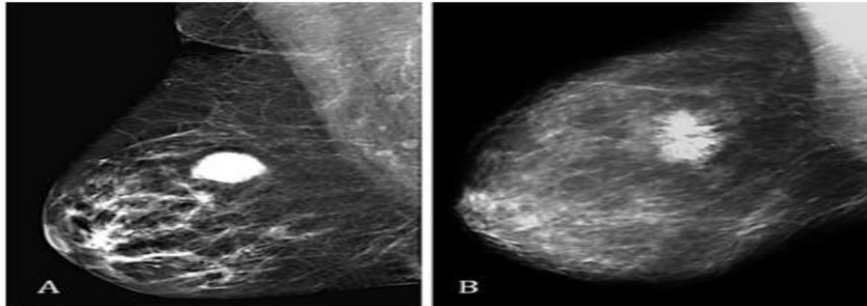
Εικόνα 18: Ιστολογικοί τύποι TNBC με εξαιρετική πρόγνωση

2.3 Απεικόνιση των TNBC

Μαστογραφία

Η διάγνωση του TNBC, με μαστογραφία, μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη, λόγω της αυξημένης πυκνότητας του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η πιο κοινή παρουσίαση των TNBCs, στη μαστογραφία, είναι με τη μορφή μάζας, μη καλά περιγεγραμμένης χωρίς την παρουσία αποτιτανώσεων (49%-100% των περιπτώσεων). Συχνά μαστογραφικά χαρακτηριστικά των TNBCs περιλαμβάνουν: μάζα υψηλής πυκνότητας (89,3%) με οβάλ (68,9%) ή λοβιοειδές σχήμα (28,6%) και μη διακριτά (42,9%) ή περιγεγραμμένα όρια (32,1%). Μη τυπικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά των TNBCs αποτελούν το ασαφές σχήμα, τα ακτινωτά όρια και οι ύποπτες αποτιτανώσεις. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, παρά το συχνά μεγάλο μέγεθός τους, οι TNBCs μπορεί να μην είναι εμφανή στη μαστογραφία (18% των

περιπτώσεων). Σε αυτές τις περιπτώσεις, καλό είναι οι ασθενείς να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία (MRI). Έχει παρατηρηθεί επίσης, μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξής τους στο μεσοδιάστημα δύο μαστογραφιών, υποδηλώνοντας ταχύτερο ρυθμό ανάπτυξης.



Εικόνα 19: Α. Μαστογραφία ΔΕ μαστού [MLO view] γυναίκας 49 ετών, με τριπλά αρνητικό καρκίνωμα, που εμφανίζει περίγραπτη, λοβιοειδή, με ομαλά όρια, πυκνή μάζα. Β. Μαστογραφία ΔΕ μαστού γυναίκας 53 ετών, με τριπλά θετικό καρκίνωμα μαστού, που εμφανίζει ανώμαλων ορίων πυκνή μάζα.

Υπερηχογράφημα μαστών

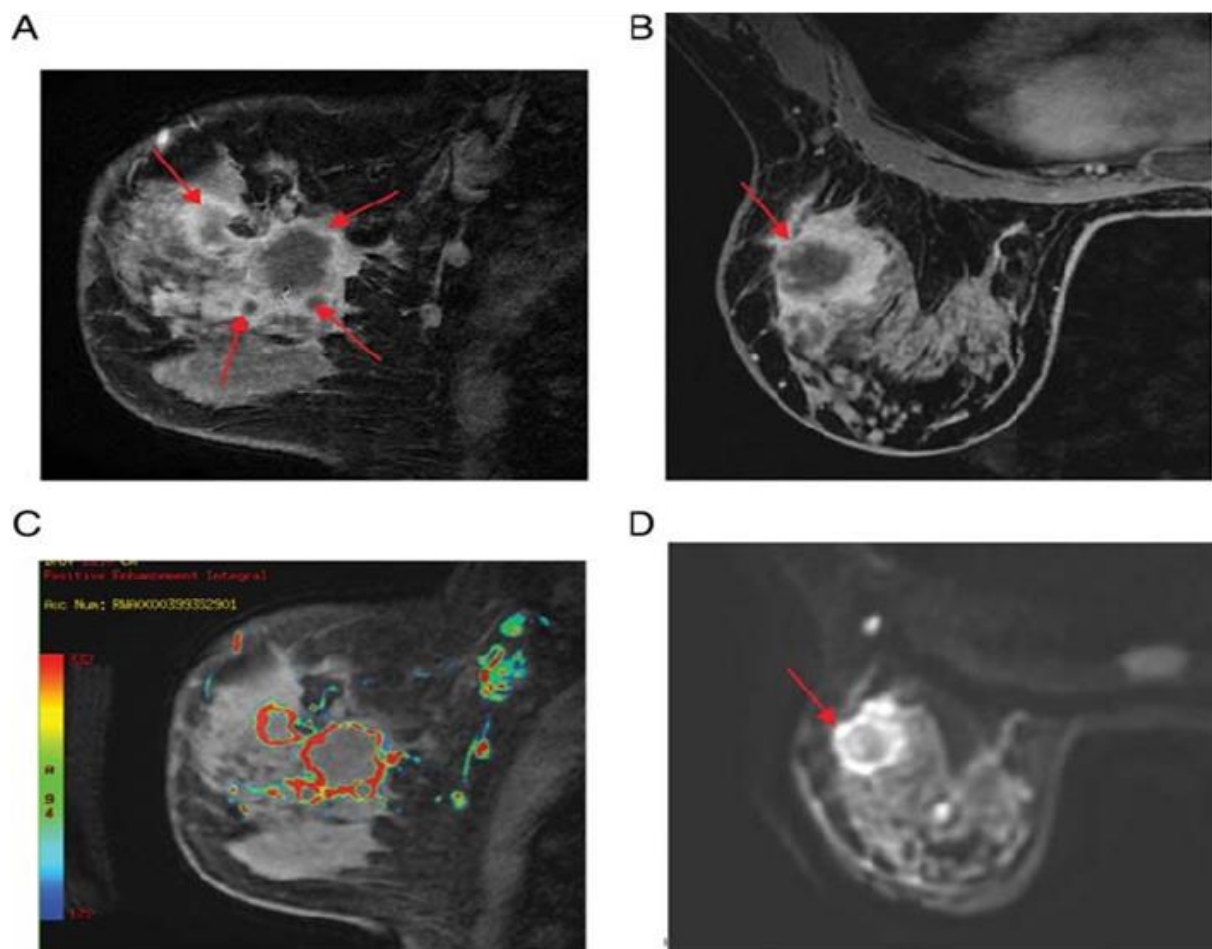
Το υπερηχογράφημα έχει 92% έως 100% ευαισθησία για την ανίχνευση των TNBCs. Παρουσιάζονται ως διακριτή μάζα, καλά περιγεγραμμένη, στο 21% έως 27% των περιπτώσεων. Οπίσθια ακουστική ενίσχυση παρατηρείται σε 24% έως 41% των περιπτώσεων και μπορεί να είναι ενδεικτική νέκρωσης, που αποτελεί ένα κοινό χαρακτηριστικό των TNBCs. Ωστόσο, αυτά τα χαρακτηριστικά (καλά οριοθετημένη βλάβη με οπίσθια ακουστική σκιά) μπορεί να παρατηρηθούν και σε καλοήθεις βλάβες, όπως καλοήγη νεοπλάσματα, κύστεις και αποστήματα. Οι TNBCs μπορεί να παρουσιαστούν ως ασαφής βλάβη (68,9%) ή ωοειδής βλάβη (28,9%) με λοβωτό περίγραμμα στο 46,7%, καλά περιγεγραμμένη στο 17,8%, ή μη διακριτή βλάβη στο 17,8%.



Εικόνα 20: Το υπερηχογράφημα εμφανίζει υποηχοϊκή μάζα με γωνιώδη όρια (κοντό βέλος). Προέχον εύρημα όπισθεν της μάζας είναι η ακουστική ενίσχυση (μακριά βέλη)

Μαγνητική Τομογραφία

Έχει την υψηλότερη ευαισθησία για τα TNBCs. Γραμμική ενίσχυση στη μαγνητική τομογραφία θεωρείται εξαιρετικά κακό προγνωστικό σημείο κακοήθειας και αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των TNBCs (παρατηρείται στο 76% των περιπτώσεων). Άλλα χαρακτηριστικά τους στην MRI, περιλαμβάνουν την ενίσχυση σήματος με τη μορφή μάζας, περιοχές υψηλής, εντός του όγκου, έντασης σήματος T2, λοβώδες σχήμα και ομαλά όρια. Παρά την αυξημένη ευαισθησία, τόσο του υπερηχογραφήματος, όσο και της MRI, στην ανίχνευση καρκίνων του μαστού, και οι δύο συνδέονται με ένα υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Ο συνδυασμός και των τριών μεθόδων, μαστογραφίας, υπερηχογραφήματος και MRI, παρέχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση των καρκίνων του μαστού.



Εικόνα 21:

Τυπικά ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας (MRI) σε ασθενή με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC).

(Α και Β) Εικόνες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού και καταστολή λίπους , οβελιαία (αριστερά) και αξονικά (δεξιά) T1- απεικόνιση όγκου για αξιολόγηση του μαστού (VIBRANT) που δείχνει πολυεστιακή κακοήθεια με πολλαπλές εστίες περιφερικής ενίσχυσης (κόκκινα βέλη) με προεξέχουσα κεντρική νέκρωση, ένα κοινό εύρημα σε αυτή την ομάδα.

(C) Μετα-επεξεργασμένη εικόνα ανασύνθεσης που δείχνει πολλαπλές εστίες ενίσχυσης δίκην «δακτυλιδιού» (περιοχή που απεικονίζεται με κόκκινο χρώμα) με ταχεία πρόσληψη περιφερικά και κεντρικές νεκρωτικές εστίες χωρίς πρόσληψη.

(D) Ο καρκίνος παρουσιάζει περιορισμό της διάχυσης περιφερικά, όπως υποδεικνύεται από το λευκό περιφερειακό χείλος (κόκκινο βέλος), το οποίο αντιστοιχεί στην περιοχή πρόσληψης στην εικόνα (C)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

3.1 TNBC και Basal-like καρκίνος του μαστού κατά την PAM 50 Ταξινόμηση

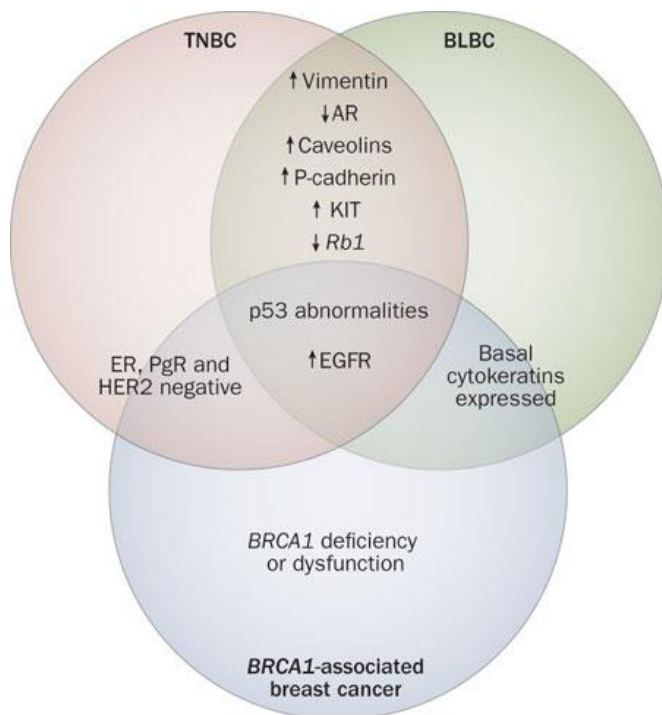
Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο basal-like υποτύπος (BLBC) αποτελεί τον κύριο μοριακό υποτύπο του TNBC, αλλά όχι τον μοναδικό. Αν και οι ιστολογικοί και ανοσοϊστοχημικοί φαινότυποι των TNBCs και BLBCs επικαλύπτονται, οι δύο αυτοί όροι, συχνά, χρησιμοποιούνται εναλλακτικά από τους κλινικούς ιατρούς, αλλά στην πραγματικότητα δεν είναι συνώνυμοι. Ασυμφωνία μέχρι 30% έχει περιγραφεί μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, 15-45% των BLBCs ήταν ER θετικοί και το 14% ήταν HER2 θετικοί. Ο TNBC διαγιγνώσκεται όταν δεν υπάρχει ανοσοϊστοχημική έκφραση των ER, PgR και HER2, ενώ ο BLBC υπερεκφράζει γονίδια, που χαρακτηρίζουν τη βασική επιθηλιακή στιβάδα κυττάρων του μαστού. Λόγω της πολυπλοκότητας αυτών των μοριακών υπογραφών, τα BLBCs ορίζονται ανοσοϊστοχημικά με τη χρήση 5 δεικτών: ER-αρνητικό, PgR-αρνητικό, HER2-αρνητικό, υψηλή έκφραση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και θετική κυτταροτοκερατίνη-5/6 και κυτταροκερατίνη 17. Αυτή η προσέγγιση έχει ευαισθησία μέχρι και 83% και ειδικότητα έως 100%, για την ακριβή ταξινόμηση του υποτύπου BLBC.

3.2 TNBC και BRCA1

Εκτός από τον BLBC, υπάρχει επίσης μία σημαντική επικάλυψη μεταξύ TNBCs και BRCA1 μεταλλαγμένων όγκων. Πάνω από το 75% των BRCA1 μεταλλαγμένων όγκων (αλλά όχι των BRCA2) είναι TNBC ή έχουν φαινότυπο BLBC, ή και τα δύο, ιδιαίτερα σε γυναίκες νεότερες των 50 ετών. Ένας από τους κύριους ρόλους της πρωτεΐνης BRCA1 είναι η επιδιόρθωση του DNA και η απώλεια της λειτουργίας της προωθεί, κατά συνέπεια, την χρωμοσωμική αστάθεια, οδηγώντας συχνά στην καρκινογένεση.

Οι BRCA1 όγκοι έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τα σποραδικά BLBCs. Ο όρος «BRCAness» χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία ομάδα σποραδικών BLBCs, που στερούνται σωματικών μεταλλάξεων του γονιδίου BRCA1, αλλά χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία της οδού του BRCA1. Σε μια πρόσφατη μελέτη

των Turner et al., όπου εξετάστηκε η οδός BRCA1 σε 37 σποραδικούς όγκους του μαστού, παρατηρήθηκε δυσλειτουργία της οδού BRCA1 και χαμηλά επίπεδα της BRCA1 πρωτεΐνης. Ο αιτιολογικός βιολογικός μηχανισμός της BRCANess δεν είναι ακριβώς γνωστός. Μελέτες έχουν δείξει ότι, η μεθυλίωση του υποκινητή μπορεί να συμβάλει σε αυτή την μειωμένη έκφραση BRCA1, που εμφανίζεται σε 10-15% των σποραδικών καρκίνων του μαστού συνολικά, και στο 40-50% των TNBCs. Ο ID4, ένας αρνητικός ρυθμιστής του BRCA1, έχει αναφερθεί ότι υπερεκφράζεται σε BLBCs, υποδηλώνοντας ένα πιθανό μηχανισμό για αρνητική ρύθμιση του BRCA1. Ανεξάρτητα από τον υποκείμενο μηχανισμό της BRCANess, η σύνδεσή της με τους TNBCs έχει οδηγήσει σε μία από τις πλέον υποσχόμενες στοχευμένες θεραπείες, σε ορισμένες σποραδικές υποομάδες του καρκίνου του μαστού (αναστολείς PARP).



1.Υψηλός βαθμός κακοήθειας
2. Χρωμοσωμιακή αστάθεια
3.Συχνή έκφραση των κυταροκερατινών (CK5/6,14,17)
5.Συχνή έκφραση των μυοεπιθηλιακών δεικτών (caveolin 1 and 2, c-kit and P cadherin)
6.Υψηλή έκφραση του EGFR

Εικόνα 22: Τα κοινά χαρακτηριστικά του τριπλά αρνητικού, του basal-like υποτύπου και των όγκων που φέρουν μετάλλαξη ή δυσλειτουργία του γονιδίου BRCA-1.

3.3 Νέα Συστήματα Ταξινόμησης του TNBC

Το 2011, οι **Lehmann et al.** ανέλυσαν το προφίλ γονιδιακής έκφρασης δειγμάτων όγκων από 587 ασθενείς με TNBC και τον κατηγοριοποίησαν σε έξι υπότυπους (TNBCtype-6):

- **Βασικός τύπος 1 (Basal-like 1 - BL1)**

Χαρακτηρίζεται από ανώμαλη έκφραση γονιδίων, που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο και σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA. Συγκεκριμένα χαρακτηρίζεται από ενίσχυση των MYC, PIK3CA, CDK6, AKT2, KRAS, FGFR1, IGF1R, CCNEKN2A και BB και ετερόζυγη ή ομόζυγη διαγραφή γονιδίων, που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA, όπως BRCA2, PTEN, MDM2, RB1 και TP53. Πιθανά θεραπευτικά φάρμακα για τον υποτύπο BL1 περιλαμβάνουν τους αναστολείς πολυ (ADP-ριβόζης) πολυμεράσης (PARP inhibitors) και γενοτοξικούς παράγοντες. Οι ασθενείς με BL1 ήταν ευαίσθητοι στη θεραπεία με σισπλατίνη.

- **Βασικός τύπος 2 (Basal-like 2 - BL2)**

Ο υπότυπος BL2 χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική ενεργοποίηση οδών σηματοδότησης EGFR, MET, NGF, Wnt/β-κατενίνης και IGF-1R και τα πιθανά στοχευμένα θεραπευτικά φάρμακα περιλαμβάνουν αναστολείς mTOR και αναστολείς αυξητικού παράγοντα (lapatinib, gefitinib και cetuximab).

- **Μεσεγχυματικός τύπος (Mesenchymal - M)**

Ο υπότυπος M έχει ενεργοποιημένα τα μονοπάτια σηματοδότησης, που σχετίζονται με τη μετανάστευση κυττάρων (ρυθμιζόμενα από την ακτίνη), μονοπάτια αλληλεπίδρασης με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και μονοπάτια διαφοροποίησης (οδός Wnt, οδός κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος, TGF-β). Ιστολογικά, ταυτίζεται με το μεταπλαστικό καρκίνωμα. Ο υπότυπος M έχει ιστολογικά χαρακτηριστικά σαρκώματος ή πλακώδους επιθηλιακού κυττάρου και παρουσιάζει αντοχή στα κλασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς του υποτύπου M μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία με αναστολείς mTOR ή φάρμακα που στοχεύουν στην επιθήλιο -μεσεγχυματική μετατροπή.

- **Μεσεγχυματικός βλαστικός τύπος (Mesenchymal stem-like - MSL)**

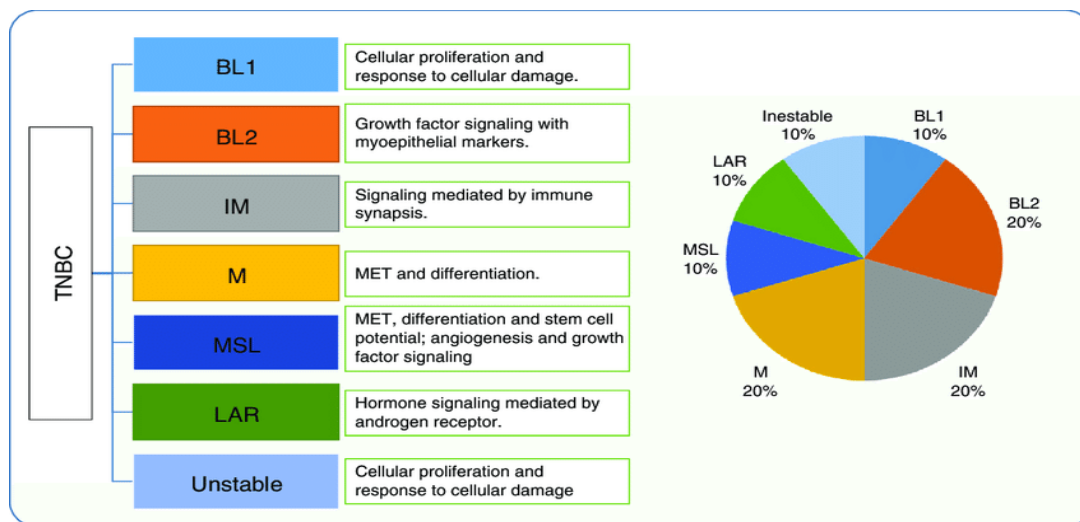
Σε σύγκριση με τον υπότυπο M, ο MSL εκφράζει χαμηλά επίπεδα γονιδίων, που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και υψηλά επίπεδα γονιδίων, που σχετίζονται με αρχέγονα κύτταρα και ειδικούς δείκτες μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (BMP2, ENG, ITGAV, KDR, NGFR, NT5E, PDGFR, THY1 και VCAM1). Εικάζεται ότι, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία με αναστολείς PI3K, ανταγωνιστές Src ή αντιαγγειογενετικά φάρμακα. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι, το dasatinib, ένας αναστολέας Abl/Src, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού υπότυπου M και MSL.

- **Ανοσοτροποποιητικός τύπος (Immunomodulatory type - IM)**

Ο υπότυπος IM έχει ενισχυμένα γονίδια, που σχετίζονται με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και μονοπάτια μεταγωγής σήματος, όπως η οδός Th1/Th2, η οδός των κυττάρων NK, η οδός σηματοδότησης του υποδοχέα των B λεμφοκυττάρων, η οδός των δενδριτικών κυττάρων (DC), η σηματοδότηση του υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων, η ιντερλευκίνη (IL) -12 και η IL-7. Ο υπότυπος αυτός μοιάζει με τον μυελοειδή ιστολογικό τύπο. Συνιστάται η χρήση των PD1, PDL1, CTLA-4 αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος.

- **Αυλικός τύπος του ανδρογονικού υποδοχέα (Luminal Androgen Receptor - LAR)**

Ο LAR έχει σημαντικά διαφορετικό προφίλ γονιδιακής έκφρασης από τους άλλους υπότυπους TNBC. Αν και ο υπότυπος LAR δεν εκφράζει τον ER υποδοχέα, έχει όντως ενεργοποιημένα μονοπάτια σηματοδότησης, που σχετίζονται με ορμόνες (συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης στεροειδών και του μεταβολισμού της πορφυρίνης και των ανδρογόνων/οιστρογόνων). Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο υποδοχέας ανδρογόνων (AR) εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον υπότυπο LAR του καρκίνου του μαστού. Η ανοσοϊστοχημεία ανιχνεύει, επίσης, υψηλή έκφραση του AR. Επομένως, η θεραπεία αντι-AR πιθανώς να έχει αποτέλεσμα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υποτύπου LAR.



Εικόνα 23: Η μοριακή ταξινόμηση του τριπλά αρνητικού καρκίνου μαστού κατά Lehmann TNBCtype-6

Ο Masuda et al., πραγματοποίησε μια προγνωστική ανάλυση των διαφορετικών υποτύπων TNBC και διαπίστωσε ότι, οι ασθενείς με τύπο LAR είχαν υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς μετάσταση και συνολικό ποσοστό επιβίωσης (OS), ενώ εκείνοι με M και BL2 είχαν φτωχότερη πρόγνωση. Τα ποσοστά υποτροπής σε 3 έτη των υποτύπων M και BL2 ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτά του υποτύπου LAR. Επιπλέον, η αναδρομική ανάλυση 130 ασθενών με TNBC, που έλαβαν χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη και πακλιταξέλη έδειξε ότι, παρόλο που το συνολικό ποσοστό πλήρους παθολογικής ύφεσης (pCR) ήταν 28%, υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποτύπων. Το ποσοστό pCR του υποτύπου BL1 ήταν το υψηλότερο (52%), ενώ εκείνο των υποτύπων BL2, LAR και MSL ήταν 0%, 10% και 23%, αντίστοιχα.

Πέντε χρόνια αργότερα, η ομάδα του Lehmann βελτίωσε την ταξινόμηση, καθώς παρατήρησε την παρουσία TILs (tumor-infiltrating lymphocytes) και στρωματικών κυττάρων στους υποτύπους IM και MSL, αντίστοιχα. Έτσι, οι υποτύποι TNBC τροποποιήθηκαν ως BL1, BL2, M, και LAR (ταξινόμηση **TNBCtype-4**).

Οι Lehmann et al. πραγματοποίησαν σύγκριση των TNBC υποτύπων με τους έξι «κλασσικούς» μοριακούς τύπους κατά PAM50. Διαπιστώθηκε ότι, εκτός από τους υποτύπους LAR και MSL, όλοι οι υπόλοιποι TNBC υπότυποι ανήκαν στον basal-like τύπο (BL1 [99%], BL2 [95%], IM [84%] και M [97%]). Οι υποτύποι LAR περιελάμβαναν HER2 enriched (74%) και luminal B (14%) καρκινώματα. Οι υποτύποι MSL περιλάμβαναν basal-like (50%), normal-like (28%) και luminal B (14%) καρκινώματα.

Το 2014, προτάθηκε μια άλλη ταξινόμηση των TNBCs από τους ερευνητές του Baylor University (**Burstein et al**). Αυτή περιλαμβάνει τους ακόλουθους τέσσερις υποτύπους:

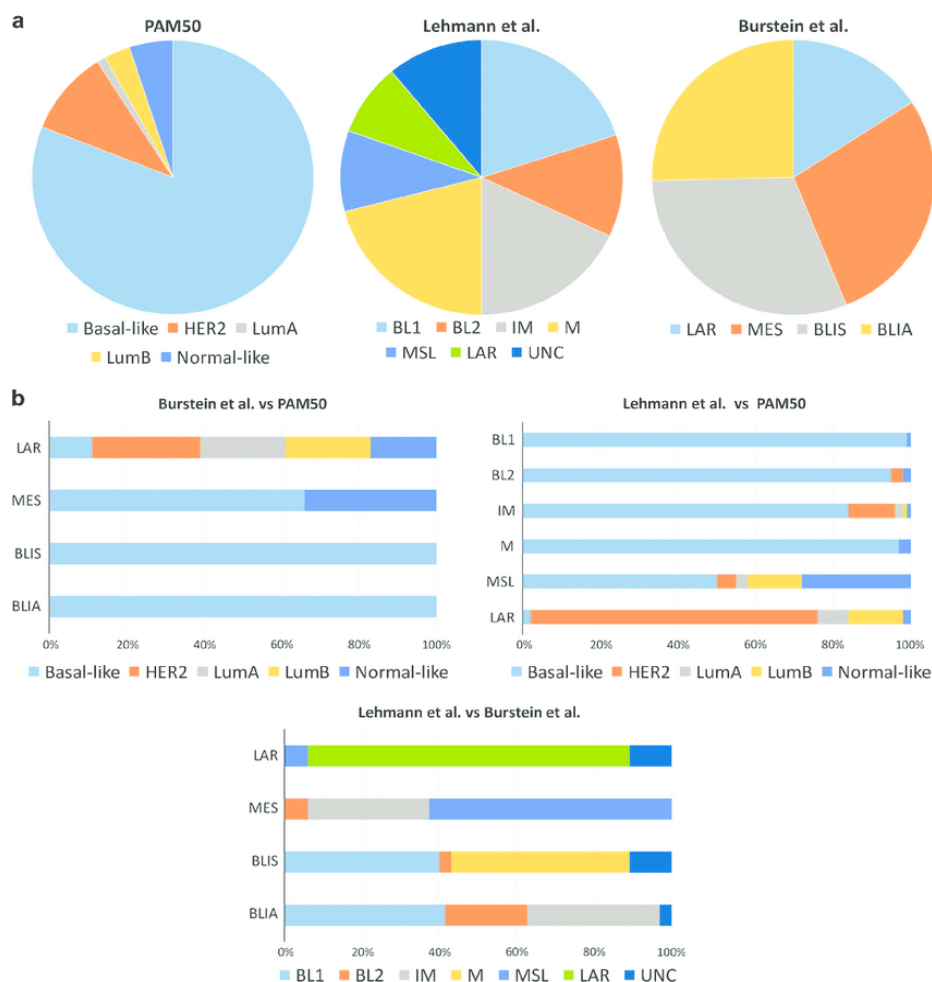
- (1) LAR,
- (2) Μεσεγχυματικό (MES),
- (3) Ανοσοκατασταλτικό βασικό τύπο (BLIS)
- (4) Ανοσο-ενεργοποιημένο βασικό τύπο (BLIA)

Ο BLIS έδειξε τη χειρότερη πρόγνωση, ενώ ο BLIA είχε την καλύτερη πρόγνωση (BLIA > M > LAR > BLIS). Η σύγκριση του Burstein subtype και του Lehmann subtype έδειξε ότι, ο υπότυπος LAR ήταν ταυτόσημος και στις δύο ταξινομήσεις. Επιπλέον, οι περισσότερες περιπτώσεις του υποτύπου MES περιείχε τους υποτύπους MSL και M, σύμφωνα με την ταξινόμηση Lehmann. Ωστόσο, υπήρχε ασυμφωνία μεταξύ των υποτύπων BL1, BL2, και IM της ταξινόμησης Lehmann, με εκείνες του υποτύπου Burstein, με τους BL1 και BL2 υποτύπους να κατανέμονται στους BLIS και BLIA υποτύπους, ενώ όγκοι με IM ταξινομούσαν ως MES και BLIA.

Ερευνητές από το Unicancer center, στη Γαλλία (Jézéquel et al), πρότειναν μια άλλη μέθοδο ταξινόμησης των TNBCs. Με την ανάλυση του γονιδιακού προφίλ σε 197 τριπλά αρνητικούς καρκίνους ταυτοποίησαν 3 υποτύπους:

- C1, αυλικό (luminal) AR, (22.4%).
- C2, βασικό τύπο (basal-like) (44.9%), με χαμηλή ανοσοποιητική απόκριση και υψηλή συγκέντρωση M2 μακροφάγων,
- C3, βασικό τύπο (basal-like) (32.7%), με υψηλή ανοσοποιητική απόκριση και χαμηλή συγκέντρωση M2 μακροφάγων. Οι C2 και C3 σχετίζονταν με χαμηλότερο βαθμό διαφοροποίησης και υψηλότερο Nottingham prognostic

index, απ' ότι ο C1. Η επιβίωση ήταν υψηλότερη στους C3, σε σχέση με τους C1 ή C2 όγκους.



Εικόνα 24: Συγκριτική απεικόνιση των συστημάτων ταξινόμησης PAM 50, Lehmann, Burstein

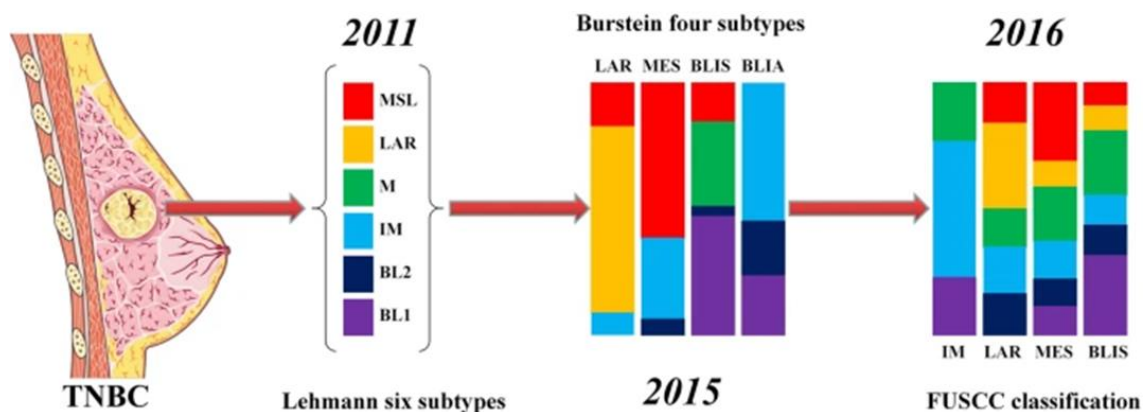
Λαμβάνοντας υπόψη το σημαντικό ρόλο του long non coding RNA (lncRNAs) στις κυτταρικές διεργασίες, μια νέα ταξινόμηση, που ενσωματώνει το προφίλ μεταγραφώματος του αγγελιαφόρου RNA (mRNA) με το lncRNA, θα βοηθούσε στην καλύτερη κατανόηση της ετερογένειας του TNBC. Μετά από ανάλυση 165 δειγμάτων TNBC, οι Liu et al., συνδύασαν το προφίλ έκφρασης mRNA και lncRNA για την κατασκευή του συστήματος ταξινόμησης του Πανεπιστημίου Fudan (**FUSCC**).

Παρόμοια με τα ευρήματα των Lehman et al. και Burstein et al., ταυτοποιήθηκαν τέσσερις υπότυποι:

Πίνακας 8: Ταξινόμηση κατά FUSCC

FUSCC classification	GO terms/canonical pathway
IM	Cytokine-cytokine receptor interaction↑ T cell receptor signaling pathway ↑ B cell receptor signaling pathway ↑ Chemokine signaling pathway ↑ NF-kappa B signaling pathway ↑
LAR	Steroid hormone biosynthesis ↑ Porphyrin and chlorophyll metabolism ↑ PPAR signaling pathway ↑ Androgen and estrogen metabolism ↑
MES	ECM-receptor interaction ↑ Focal adhesion ↑ TGF-beta signaling pathway ↑ ABC transporter ↑ Adipocytokine signaling pathway ↑
BLIS	Mitotic cell cycle↑ Mitotic prometaphase↑ M phase of mitotic cell cycle↑ DNA replication↑ DNA repair↑ Immune response↓ Innate immune response ↓ T cell receptor signaling ↓

Οι συγγραφείς συνέκριναν αυτές τις ομάδες με την ταξινόμηση TNBCtype-6. Βρήκαν ότι, οι ομάδες IM ήταν σχεδόν πανομοιότυπες και στις δύο μελέτες και οι LAR και BLIS κάλυπταν εν μέρει τις ομάδες LAR και BL1 του Lehmann, αντίστοιχα.



Εικόνα 25: Η εξέλιξη των συστημάτων ταξινόμησης στον TNBC

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ TNBC

4.1 Μη Μεταστατική Νόσος

Οι αρχές για τη χειρουργική διαχείριση και τις επιλογές ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του μαστού εφαρμόζονται, επίσης, με παρόμοιο τρόπο.

4.1.1 Χειρουργική θεραπεία του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού

Συχνά οι TNBCs παρουσιάζονται ως τοπικά προχωρημένοι καρκίνοι του μαστού λόγω του ταχύτερου ρυθμού πολλαπλασιασμού και της δυσκολίας διάγνωσής τους με τη μαστογραφία. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς είναι καλοί υποψήφιοι για NAC (neoadjuvant chemotherapy), με σκοπό τη συρρίκνωση του όγκου. Μία μικρή μελέτη με 117 ασθενείς, που συνέκρινε την ογκεκτομή με ακτινοθεραπεία (BCS+RT) στους TNBCs και nonTNBCs, δεν βρήκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τοπική υποτροπή, μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόλα αυτά, σε μια συστηματική ανάλυση της βιβλιογραφίας για την τοπική υποτροπή, που περιέλαβε 14 μελέτες και 7174 ασθενείς, το ποσοστό τοπικής υποτροπής ήταν υψηλότερο στους TNBCs. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, οι Abdulkarim et al. συνέκριναν το ποσοστό τοπικής υποτροπής σε 762 ασθενείς με T1/T2 TNBC όγκους, που υπεβλήθησαν είτε σε BCS+RT, είτε σε μαστεκτομή. Μετά από 7.2 χρόνια παρακολούθησης, κατά μέσο όρο, το ποσοστό

5ετους επιβίωσης χωρίς τοπική υποτροπή ήταν 96% για BCS+RT, σε σχέση με 90% στις ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή. Βέβαια, μόλις το 33% των ασθενών, που υποβλήθηκαν σε BCS+RT είχαν T2 όγκους, σε σχέση με το 47% των ασθενών με μαστεκτομή. Ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό (74%) των ασθενών, που υποβλήθηκαν σε BCS+RT έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, σε σχέση με τις ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή (61%). Περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες χρειάζονται, για να μελετήσουν περαιτέρω τη χειρουργική θεραπεία στους TNBCs. Όσον αφορά τους λεμφαδένες, ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός σε θετικό λεμφαδένα φρουρό (SLNB) αποτελεί την κύρια θεραπεία. Και τούτο, κυρίως, γιατί η μελέτη Z0011, βάσει της οποίας έχει αλλάξει ο τρόπος χειρισμού της μασχάλης σε θετικό SLNB, απέκλεισε ασθενείς με NAC, ενώ περιελάμβανε ER θετικούς ή αρνητικούς όγκους, χωρίς όμως να αναφέρεται το HER2 status, κάνοντας την εφαρμογή της πολύ δύσκολη στους TNBCs. Επίσης, μόνο 17% των ασθενών ήταν ER(-), άρα, αν το HER2 status ήταν επίσης διαθέσιμο, ο αριθμός των TNBCs θα ήταν στην πραγματικότητα πολύ μικρός για την αξιολόγηση της οποιαδήποτε θεραπείας. Η καθιερωμένη θεραπεία των TNBCs στα στάδια I/II είναι BCS+RT και τα ευρήματα της National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06, δείχνουν ότι, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο χειρουργικών θεραπειών.

4.1.2 Ακτινοθεραπεία των τριπλά αρνητικών καρκίνων του μαστού

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι, οι TNBCs έχουν υψηλότερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και μεταστάσεως σε σχέση με άλλους υποτύπους. Κάποιες πιο πρόσφατες μελέτες, έχουν δείξει αυξημένη ευαισθησία των TNBCs στην ακτινοθεραπεία (RT) και ότι η RT μπορεί να προσφέρει καλύτερο τοπικό έλεγχο. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, στη μελέτη των Haffty et al., που συνέκρινε την ογκεκτομή συν ακτινοθεραπεία (BCS+RT) στους TNBCs και non-TNBCs, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τοπική υποτροπή, μεταξύ των δύο ομάδων. Βάσει αυτού ο Haffty εισηγήθηκε ότι, οι TNBCs μπορεί να είναι πιο ακτινοευαίσθητοι, όπως παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στους DNA βλαπτικούς παράγοντες. Όμως, παρά την επίδειξη ισότιμου τοπικού ελέγχου μεταξύ των δύο ομάδων, με την προσθήκη RT και συστηματικής θεραπείας, οι TNBCs εμφάνιζαν πιο γρήγορα απομακρυσμένες μεταστάσεις, σε σχέση με την άλλη ομάδα. Οι Abdulkarim et al. μελέτησαν τους παράγοντες, που αυξάνουν τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής, σε 768 ασθενείς με TNBC, που υπεβλήθησαν σε BCS, μαστεκτομή και μαστεκτομή συν RT.

Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι, σε σχέση με BCS, η μαστεκτομή χωρίς ακτινοθεραπεία αποτελούσε ένα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα τοπικής υποτροπής, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ BCS και μαστεκτομής ακολουθούμενης από RT, υποδηλώνοντας ότι, η RT αποτελεί ένα πολύ σημαντικό παράγοντα, που μπορεί να μειώσει την τοπική υποτροπή στους TNBCs. Βάσει των διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών, η χορήγηση RT αποφασίζεται με βάση το μέγεθος του όγκου και τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων. Οι Abdulkarim et al. αμφισβητούν αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές και εισηγούνται ότι, η βιολογία του όγκου πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη. Το Danish Breast Cancer Cooperative Group δημοσίευσε μια ανάλυση, όπου η χορήγηση RT στους TNBCs μετά από μαστεκτομή έδειξε μικρή, αλλά σημαντική βελτίωση στην τοπική υποτροπή.

4.1.3 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία συνιστάται σε γυναίκες με TNBC >0,5cm ή με TNBC και θετικούς λεμφαδένες (ανεξαρτήτως μεγέθους όγκου). Αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής.

Neoadjuvant vs Adjuvant Χημειοθεραπεία

Η NACT σχετίζεται με υψηλά ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης και μεγαλύτερη πιθανότητα καλύτερης αισθητικά χειρουργικής επέμβασης. Για παράδειγμα, ασθενείς που αρχικά δεν είναι υποψήφιοι για μερική μαστεκτομή μπορεί να καταστούν κατάλληλοι μετά από νεοεπικουρική θεραπεία. Επίσης, ασθενείς με περιορισμένη λεμφαδενική νόσο (cN1) μπορεί να είναι κατάλληλοι για έναν πιο περιορισμένο μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό μετά από NACT. Ωστόσο, η NACT δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ελεύθερη νόσου ή τη συνολική επιβίωση, σε σύγκριση με την επικουρική θεραπεία. Σε σύγκριση με την επικουρική χημειοθεραπεία, η νεοεπικουρική θεραπεία παρουσιάζει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Αυξημένη συχνότητα επίτευξης μερικής μαστεκτομής (breast conservative surgery) μαστού (65 έναντι 49 %).
- Ισοδύναμο κίνδυνο απομακρυσμένης υποτροπής (38 % στα 15 έτη) και θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού (34 % στα 15 έτη).
- Αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής (21 έναντι 16 % στα 15 έτη).

- Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία, η επίτευξη πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) αποτελεί προγνωστικό δείκτη.

Επιλογή χημειοθεραπευτικού σχήματος

Τα σχήματα που χρησιμοποιούνται στη νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία του TNBC χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες:

- Αυτά που περιέχουν ανθρακυκλίνη: doxorubicin ή epirubicin /cyclophosphamide ακολουθούμενη από χορήγηση ταξάνης (paclitaxel ή docetaxel)
- Αυτά που δεν περιέχουν ανθρακυκλίνη: Docetaxel/Cyclophosphamide (TC)

Τα αποτελέσματα της μελέτης Anthracycline in Breast Cancer (ABC), η οποία αξιολόγησε τα σχήματα, που βασίζονται στην ανθρακυκλίνη, έναντι έξι κύκλων TC στην επικουρική θεραπεία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η προσθήκη της ανθρακυκλίνης προσφέρει όφελος, κυρίως σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες.

Τα σχήματα, που δεν βασίζονται στην ανθρακυκλίνη, θεωρούνται εναλλακτική επιλογή για ασθενείς με TNBC, χαμηλού ρίσκου (π.χ. αρνητικοί λεμφαδένες, <1 cm,) ή για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής νόσου.

Η προσθήκη ταξάνης σε σχήματα, που βασίζονται στην ανθρακυκλίνη, είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά, σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης. Για παράδειγμα, στη μελέτη NSABP B27, 2411 ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους AC, μετά από τους οποίους τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: 1) να μην λάβουν περαιτέρω χημειοθεραπεία, 2) να λάβουν τέσσερις κύκλους docetaxel, κάθε τρεις εβδομάδες, ή 3) να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και κατόπι να λάβουν τέσσερις κύκλους επικουρικής docetaxel. Η προσθήκη ντοσεταξέλης αύξησε το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) από 13 σε 26%, αν και η προσθήκη αυτού του παράγοντα, είτε χορηγήθηκε πριν, είτε μετά την επέμβαση, δεν είχε αποδεδειγμένη επίδραση στη συνολική επιβίωση.

Επιλογή ταξάνης

Στις ασθενείς που λαμβάνουν σχήματα, που περιέχουν ανθρακυκλίνη, χρησιμοποιείται η διαδοχική χορήγηση 12 κύκλων paclitaxel / εβδομάδα, είτε 4 κύκλων

docetaxel ανά 3 εβδομάδες. Για ασθενείς που είχαν προηγούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας σε ταξάνη, η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με νανοσωματίδια λευκωματίνης (nabpaclitaxel) είναι μια αποδεκτή, εναλλακτική λύση. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη **GeparSepto** υποδηλώνουν ότι, η nab-paclitaxel βελτιώνει τους δείκτες pCR και το DFS, σε σχέση με την πακλιταξέλη, αλλά σχετίζεται με μεγαλύτερη τοξικότητα.

Προσθήκη carboplatin

Τα άλατα λευκόχρυσου (cisplatin and carboplatin) είναι επίσης πολύ σημαντικά, προκαλώντας βλάβη στο DNA, ιδιαίτερα στους TNBCs. Το έντονο ενδιαφέρον για θεραπείες με βάση την πλατίνα προέρχεται από το γεγονός ότι, μεγάλο ποσοστό των TNBCs ανήκουν στην υποομάδα των μοριακών BLS. Η προσθήκη καρβοπλατίνης στα κλασικά NACT σχήματα για TNBC, αυξάνει τα απόλυτα ποσοστά pCR κατά τουλάχιστον 13% και βελτιώνει το EFS, με βάση τα αποτελέσματα από το CALGB 40603, BrightTNess και δύο μελέτες, που παρουσιάστηκαν το 2019, στο San Antonio Breast Cancer Symposium, GeparX and KEYNOTE-522

Οι αναστολείς PARP (Poly [ADP Ribose] polymerase)

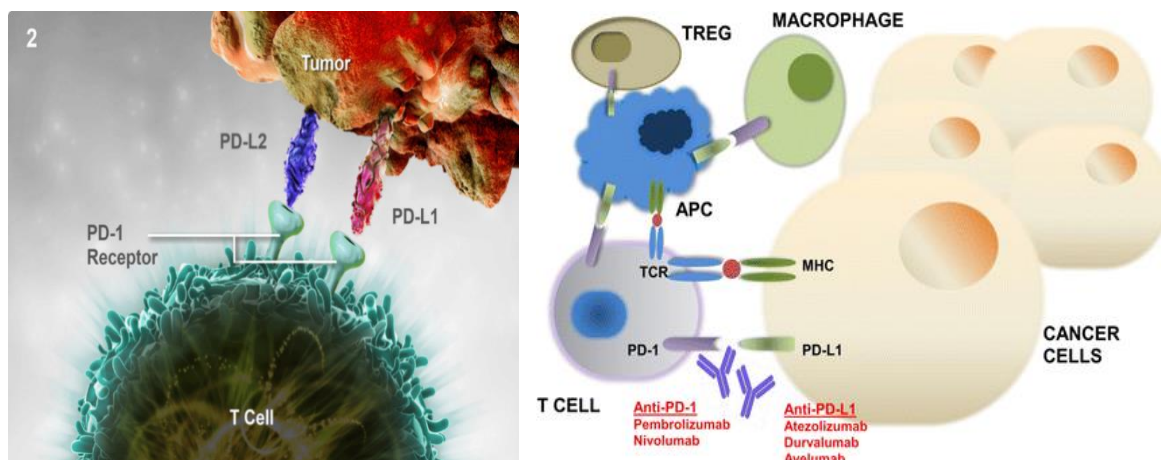
Οι PARPs αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια πολυλειτουργικών ενζύμων, με τον PARP1 τον πιο συχνά ανευρισκόμενο. Ο PARP1 και ο PARP2 εμπλέκονται στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA με μηχανισμούς όπου συνενεργούν και τα BRCA1/BRCA2. Το DNA μπορεί να υποστεί ποικίλες βλάβες, όπως θραύση μονής έλικας, ή διπλή θραύση, ή έλλειψη του ομόλογου ανασυνδυασμού. Είναι ήδη γνωστό ότι, αναστολή των PARPs έχει εκλεκτική αντικαρκινική δράση σε BRCA1 και BRCA2 καρκίνους, με 100-1000 φορές μεγαλύτερη δύναμη θανάτωσης στους BRCA1 μεταλλαγμένους όγκους, παρά σε μη μεταλλαγμένους όγκους. Η δυσλειτουργία των BRCA1 ή BRCA2 οδηγεί στην έλλειψη του ομόλογου ανασυνδυασμού του DNA, που έχει ως αποτέλεσμα την ευαισθητοποίηση των καρκινικών κυττάρων στους αναστολείς. Οι PARPs θα μπορούσαν να επισκευάσουν βλάβες του DNA, που προκαλούνται από τη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο τη δράση τους. Με την αναστολή των PARPs, οι TNBCs, που είναι BRCA1-μεταλλαγμένοι μπορεί να ευαισθητοποιηθούν σε αυτούς τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Επί του παρόντος, διάφοροι αναστολείς PARP, όπως olaparib, veliparib, rucaparib, niraparib και talazoparib διερευνώνται σε

διάφορες κλινικές μελέτες. Το Olaparib είναι καλά ανεκτός από του στόματος αναστολέας PARP και έχει δείξει ελπιδοφόρα δραστηριότητα στη μονοθεραπεία, σε ασθενείς με BRCA1- ή BRCA2-μεταλλάξεις, που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών. Οι Gelmon et al. κατέδειξαν, για πρώτη φορά, δραστηριότητα του olaparib σε ασθενείς με καρκίνους υψηλού βαθμού κακοήθειας, χωρίς παρουσία μεταλλάξεων στα BRCA1 ή BRCA γονίδια, υποδεικνύοντας ότι, το olaparib μπορεί να αποτελεί μία υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για γυναίκες με αυτές τις επιθετικές μορφές καρκίνου. Οι ασθενείς με BRCA μεταλλάξεις αποτελούν τον πληθυσμό που έχει διερευνηθεί περισσότερο, στις διάφορες κλινικές δοκιμές διαφορετικών αναστολέων PARP. Η θεραπεία με συνδυασμό αναστολέων PARP και χημειοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία έχει δυνητικά περισσότερα πλεονεκτήματα για τη θεραπεία του TNBC. Μόνο λίγες δοκιμές έχουν αποδείξει, μέχρι σήμερα, την αποτελεσματικότητα των αναστολέων PARP σε ασθενείς, που έχουν TNBC τόσο στην προεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία, όσο και στο μεταστατικό TNBC. Στο πλαίσιο της μελέτης BrighTNess, ο συνδυασμός των carboplatin και veliparib, προστιθέμενος σε εβδομαδιαία paclitaxel και ακολουθούμενος από doxorubicin/cyclophosphamide, οδήγησε σε διπλασιασμό του ποσοστού PCR, σε ασθενείς με TNBC.

Ανοσοθεραπεία και πρώιμος TNBC

Πρόσφατες μελέτες, έχουν αναδείξει βελτιωμένη πρόγνωση των καρκινωμάτων, συνδεδεμένη με την αύξηση των επιπέδων των λεμφοκυττάρων, που διηθούν τον όγκο (TILs). Ο καρκίνος του μαστού έχει την ικανότητα να διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο βαθμός της ανοσολογικής απόκρισης επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου και σχετίζεται με καλύτερη κλινική έκβαση. Υψηλά επίπεδα programmed death ligand 1 (PD-L1), που αποτελεί ένα ανοσολογικό σημείο ελέγχου, όπως και τα υψηλά επίπεδα TILs, ανευρίσκονται πολύ συχνά στους τριπλά αρνητικούς καρκίνους του μαστού. Όπως αναφέρεται και παρακάτω, η πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) αποτελεί έναν ανοσολογικό φραγμό, που περιορίζει τις λειτουργίες των T-κυττάρων μέσα στους ιστούς. Η σύνδεση του PD-L1, που βρίσκεται στην επιφάνεια των T-κυττάρων με την PD-1, προκαλεί απενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα pembrolizumab και nivolumab είναι αναστολείς του ανοσολογικού σημείου ελέγχου προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1), ενώ το durvalumab, το avelumab και το atezolizumab του PDL-1.



Εικόνα 26: Μηχανισμός δράσης των ανοσοθεραπευτικών παραγόντων

Τα υψηλά TILs, που αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικούς παθολογικούς προγνωστικούς παράγοντες, ειδικά για την NAC με ανθρακυκλίνες/ταξάνες, έχουν συσχετιστεί με βελτιωμένα ποσοστά pCR, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοπλατίνη. Μελέτες έδειξαν ότι, τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα αυξάνουν τα ποσοστά ανταπόκρισης στη NAC. Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη των ανοσοθεραπειών, απαιτώντας την εκτίμηση της ανοσογονικότητας του TNBC και υποδεικνύοντας, έτσι, ένα υποσύνολο TNBC ασθενών, που μπορούν να επωφεληθούν από ανοσοθεραπεία.

Στη μελέτη KEYNOTE 522, τυχαιοποιήθηκαν (σε αναλογία 2:1) ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού σταδίου II ή III, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, για να λάβουν νεοεπικουρική θεραπεία με τέσσερις κύκλους pembrolizumab (σε δόση 200 mg) κάθε 3 εβδομάδες συν πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη (784 ασθενείς), ή εικονικό φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες συν πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη (390 ασθενείς). Στη συνέχεια, οι δύο ομάδες έλαβαν επιπλέον τέσσερις κύκλους pembrolizumab ή εικονικό φάρμακο και δοξουβικίνη-κυκλοφωσφαμίδη ή επιρουβικίνη-κυκλοφωσφαμίδη. Μετά την οριστική χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς έλαβαν επικουρικά pembrolizumab ή εικονικό φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες για έως και εννέα κύκλους.

Στην πρώτη, ενδιάμεση ανάλυση, των πρώτων 602 ασθενών που υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση, το ποσοστό των ασθενών με πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση ήταν 64,8%, στην ομάδα pembrolizumab-χημειοθεραπεία και 51,2%, στην ομάδα εικονικού φαρμάκου-χημειοθεραπείας. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 15,5 μηνών, 58 από τους 784 ασθενείς (7,4%) στην ομάδα χημειοθεραπείας με pembrolizumab και 46 από τους 390 ασθενείς (11,8%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου-χημειοθεραπείας, είχαν εξέλιξη της νόσου, που απέκλεισε την οριστική χειρουργική επέμβαση, καθώς είχε τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή, ή δεύτερο πρωτοπαθή όγκο, ή πέθανε από οποιαδήποτε αιτία.

Neoadjuvant χημειοθεραπεία και μη πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση μετά το χειρουργείο: (non pCR)

- CREATE-X trial: επικουρική θεραπεία με 6-8 κύκλους capecitabine
- OlympiA trial: σε φορείς BRCA μετάλλαξης, 1 έτος επικουρική θεραπεία με olaparib

4.2 Μεταστατική νόσος

Η χημειοθεραπεία υπήρξε ο βασικός άξονας της συστηματικής θεραπείας για το TNBC, καθώς η ενδοκρινική θεραπεία και οι anti-HER2 θεραπείες είναι αναποτελεσματικές. Ωστόσο, αρκετές μελέτες επικεντρώνονται σε νέες θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της πολυμεράσης πολυ(ADP-ριβόζης) (PARP) και των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, θα πρέπει να λαμβάνεται επιβεβαιωτική βιοψία μιας ύποπτης βλάβης, όταν είναι δυνατόν, με τις ακόλουθες εκτιμήσεις:

- Επαναξιολόγηση των ER, PR και HER2: Αυτό συμβαίνει επειδή υπάρχει πιθανή ασυμφωνία αυτών των δεικτών μεταξύ της πρωτοπαθούς και της μεταστατικής νόσου. Παράδειγμα, σε μια συγκεντρωτική ανάλυση δύο προοπτικών μελετών, τα ποσοστά ασυμφωνίας σε ER, PR και HER2, μεταξύ της πρωτοπαθούς και της μεταστατικής νόσου, ήταν 13%, 28% και 5%, αντίστοιχα.
- Έκφραση PD-L1: Η διαγνωστική ανοσοϊστοχημική δοκιμασία PD-L1, SP142, είναι εγκεκριμένη για την επιλογή ασθενών με TNBC για atezolizumab και η ανάλυση 22C3 pharmDX χρησιμοποιείται για την επιλογή για pembrolizumab.
- Ανίχνευση μετάλλαξης BRCA

Αρχική θεραπεία για την ταχέως εξελισσόμενη σπλαχνική νόσο: Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία μπορεί να είναι κατάλληλη για άτομα με εκτεταμένη ή ταχέως εξελισσόμενη σπλαχνική νόσο, στα οποία η μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης θεωρείται ότι, υπερτερεί των υψηλών κινδύνων τοξικότητας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν προοπτικά δεδομένα, που να δείχνουν ότι, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία βελτιώνει τη συνολική επιβίωση (OS), σε σύγκριση με τη διαδοχική χορήγηση μονοθεραπείας.

Πίνακας 9 : Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, που χρησιμοποιούνται, ως μονοθεραπεία, στον μεταστατικό TNBC

Taxanes	Anthracyclines	Antimetabolites	Other Microtubule Inhibitors	Platinum Agents
●Paclitaxel ●Nab-paclitaxel ●Docetaxel	●Doxorubicin ●Pegylated liposomal doxorubicin ●Epirubicin	●Capecitabine ●Gemcitabine	●Vinorelbine ●Eribulin ●Ixabepilone	●Carboplatin ●Cisplatin

Ανθρακυκλίνες, ταξάνες και καρβοπλατίνη

Οι **ανθρακυκλίνες** είναι τα πιο κοινά αντικαρκινικά αντιβιοτικά. Τα αντιβιοτικά της επιρουβικίνης και της δοξορουβικίνης είναι παραδείγματα ανθρακυκλινών. Μπορούν να λειτουργήσουν με διαφορετικούς μηχανισμούς, όπως η παρεμπόδιση της αντιγραφής του DNA και της μιτοχονδριακής λειτουργίας, η δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου, η ενεργοποίηση της απόπτωσης καθώς και οι ανοσολογικές αντιδράσεις. Οι πιο συνηθισμένοι συνδυασμοί ανθρακυκλινών είναι το AC/EC (δοξορουβικίνη/επιρουβικίνη συν κυκλοφωσφαμίδη). Επιπλέον, η doxorubicin ενθυλακωμένη σε λιπόσωμα έχει αποδειχθεί ότι, είναι λιγότερο καρδιοτοξική από την παραδοσιακή δοξορουβικίνη. Η χρήση της ανθρακυκλίνης σχετίζεται με μυελοτοξικότητα, αλωπεκία, ναυτία και έμετο και επίσης, με δοσοεξαρτώμενη και μη αναστρέψιμη καρδιοτοξικότητα (πάνω από 1000 mg/m² στην περίπτωση της επιρουβικίνης ή 450 mg /m² στην περίπτωση της δοξορουβικίνης).

Οι **ταξάνες** είναι αναστολείς μικροσωληνίσκων, που αναστέλλουν επίσης, την αγγειογένεση του όγκου και θεωρούνται ως η θεραπεία πρώτης γραμμής, σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στην ανθρακυκλίνη ή δεν μπορούν να λάβουν περισσότερη

θεραπεία με ανθρακυκλίνη. Η ντοσεταξέλη και η πακλιταξέλη είναι παραδείγματα ταξανών, τα οποία έδειξαν υψηλό ποσοστό απόκρισης.

Η **καρβοπλατίνη** είναι ένας αλκυλιωτικός παράγοντας, που χρησιμοποιείται στη διαχείριση ασθενών, που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες (20-35% ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR)). Ο συνδυασμός καρβοπλατίνης με ντοσεταξέλη/πακλιταξέλη έδειξε υψηλότερη αποτελεσματικότητα από τη θεραπεία μόνο με καρβοπλατίνη ή ταξάνη, ιδιαίτερα σε ύπαρξη εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Capecitabine, Gemcitabine, Vinorelbine

Η θεραπεία με Capecitabine χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στη θεραπεία με ανθρακυκλίνη ή ταξάνες. Χρησιμοποιείται ως από του στόματος προφάρμακο για τη δημιουργία 5FU. Η θεραπεία με Capecitabine έδειξε ποσοστό ανταπόκρισης 15–26% με δόση 1250 mg/m² δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες [5]. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας είναι η ναυτία, το σύνδρομο χεριού-ποδιού και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις η αλωπεκία και η καταστολή του μυελού.

Η Gemcitabine είναι ένας αντιμεταβολίτης, ανάλογο της δεοξυκυτιδίνης, που αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Σχετίζεται με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αλωπεκίας, ναυτίας και εμέτου και οι πιο κοινές δόσοπεριοριστικές τοξικότητες είναι η θρομβοπενία και η ουδετεροπενία. Η μεγάλη αποτελεσματικότητα, η φαρμακοδυναμική και η περιορισμένη τοξικότητα της γεμισιταβίνης την καθιστούν ιδανικό παράγοντα για συνδυασμούς πολυχημειοθεραπείας, ειδικά με βινoreλβίνη και παράγωγα πλατίνης.

Το Vinorelbine είναι ένα ημισυνθετικό και τρίτης γενιάς αλκαλοειδές vinca. Είναι ασφαλές και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Η από του στόματος μορφή δοσολογίας της βινoreλβίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά της ενδοφλέβιας. Η θεραπεία με Vinorelbine έδειξε ανταπόκριση 35–50%, όταν χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Ωστόσο, οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, η περιφερική νευροπάθεια, η ουδετεροπενία και οι γαστρεντερικές τοξικότητες.

Το **Eribulin** είναι ένα συνθετικό ανάλογο της αλιχονδρίνης B, ενός φυσικού προϊόντος, που απομονώνεται από τον θαλάσσιο σπόγγο *Halichondria okadai* και

είναι αναστολέας των μικροσωληνίσκων της μιτωτικής ατράκτου. Παρουσιάζει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης, που βασίζεται στη τουμπουλίνη και έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της φάσης πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων, χωρίς καμία αναστολή της φάσης του αποπολυμερισμού.

Η μελέτη STUDY 301 συνέκρινε τη χορήγηση μονοθεραπείας με eribulin ή capecitabine, σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, για τον οποίο είχαν λάβει >2 γραμμές θεραπείας, με ανθρακυκλίνη και ταξάνη. Στον TNBC το eribulin προσέφερε όφελος στην ολική επιβίωση 14,4 μήνες, έναντι 9,4 μηνών στο σκέλος της capecitabine.

PD-L1-θετικό mTNBC.

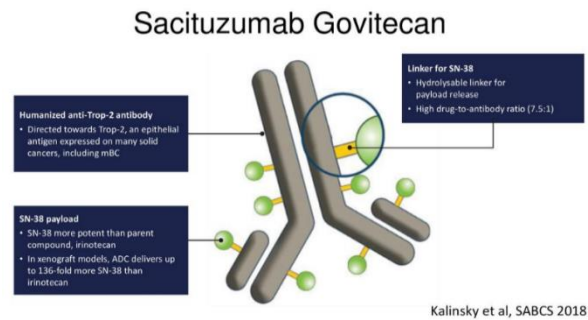
Τρεις μελέτες έχουν ασχοληθεί με την προσθήκη της ανοσοθεραπείας στην χημειοθεραπεία σε mTNBC, δύο με atezolizumab και μία με pembrolizumab.

Η **IMpassion130** αξιολόγησε το atezolizumab συν nab-paclitaxel, ενώ η IMpassion131 αξιολόγησε το atezolizumab συν πακλιταξέλη. Η IMpassion130 είχε πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία το PFS και το OS. Στον θετικό PD-L1 πληθυσμό έδειξε OS 25 έναντι 15,1 μηνών, ευνοώντας το σκέλος με atezolizumab. Με βάση αυτά τα δεδομένα, ο συνδυασμός atezolizumab + nab-paclitaxel εγκρίθηκε από τον EMA και μπορεί να θεωρηθεί ως επιλογή στην πρώτη γραμμή θεραπείας, σε ασθενείς με mTNBC, των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση PD-L1 1%. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της IMpassion130, στον PD-L1-θετικό πληθυσμό της IMpassion131, η προσθήκη atezolizumab δεν προσέφερε όφελος του PFS ή του OS, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στην **KEYNOTE-355**, οι ασθενείς ήταν παρόμοιοι με αυτούς της IMpassion130. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, το PFS, βελτιώθηκε σημαντικά με την προσθήκη του pembrolizumab στη χημειοθεραπεία (nab-paclitaxel, paclitaxel ή gemcitabine/carboplatin) (9,7 έναντι 5,6 μηνών,) σε ασθενείς με CPS score >10.

Το **Sacituzumab govitecan** είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα - φάρμακο (Antibody-drug conjugates – ADC), που στοχεύει κύτταρα, που εκφράζουν Trop-2 και εκλεκτικά φέρει στα καρκινικά κύτταρα το SN-38, έναν ενεργό μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης. Στη μελέτη **ASCENT**, 235 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν sacituzumab govitecan και 233 ασθενείς για να λάβουν χημειοθεραπεία (54% eribulin,

20% vinorelbine, 13% capecitabine και 12% gemcitabine). Σε ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις, που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας, η θεραπεία με sacituzumab govitecan οδήγησε σε διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου 5,6 μήνες έναντι 1,7 μηνών. Επιπλέον, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 12,1 μήνες έναντι 6,7 μηνών.



Εικόνα 27: Η δομή του Sacituzumab Govitecan, ενός ADC

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΝΕΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ

5.1 Μονοπάτια ανοσολογικού ελέγχου

- Κυτταροτοξική πρωτεΐνη 4, που σχετίζεται με τα Τ λεμφοκύτταρα (CTLA-4)

Το CTLA-4 είναι μια άλλη πρωτεΐνη σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού, που εκφράζεται σε ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα. Το CTLA-4 ανταγωνίζεται το ομόλογο μόριο του, το CD28, για δέσμευση με CD80 και CD86, σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Το CTLA-4 έχει υψηλότερη συγγένεια για τα CD80 και CD86, και σε αντίθεση με το CD28, το CTLA-4 μεταδίδει ανασταλτικά σήματα στο Τ-κύτταρο. Το CTLA-4 εκφράζεται, επίσης, σε ρυθμιστικά Τ-κύτταρα (Tregs), που μεσολαβούν σε ανοσοκατασταλτικές αποκρίσεις. Επομένως, η αναστολή του CTLA-4 πιστεύεται ότι, επάγει τον πολλαπλασιασμό των Τ-κυττάρων, που οδηγεί σε ενίσχυση των ανοσολογικών αποκρίσεων. Το ipilimumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CTLA-4 και αναστολέας σημείων ελέγχου. Ομοίως, το tremelimumab, ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CTLA-4, βρίσκεται υπό κλινικές μελέτες.

- Γονίδιο ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων 3 (LAG-3)

Το LAG-3 είναι ένας υποδοχέας του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου, που όπως το CTLA-4 και το PD-1, είναι αρνητικός ρυθμιστής της ενεργοποίησης και πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων και καταστολέας των Tregs. Περίπου το 15% των ασθενών με TNBC αναφέρεται ότι, συνεκφράζουν PD-1 και LAG-3 και σχετίζονται με την παρουσία TILs. Επομένως, η αναστολή τόσο του LAG-3, όσο και του PD-1 μπορεί να έχει συνεργιστικά, αντικαρκινικά ανοσολογικά αποτελέσματα. Επί του παρόντος, γίνονται κλινικές δοκιμές, που διερευνούν τα αντισώματα anti-LAG-3, σε ασθενείς με TNBC, συνήθως σε συνδυασμό με έναν anti-PD-1 παράγοντα.

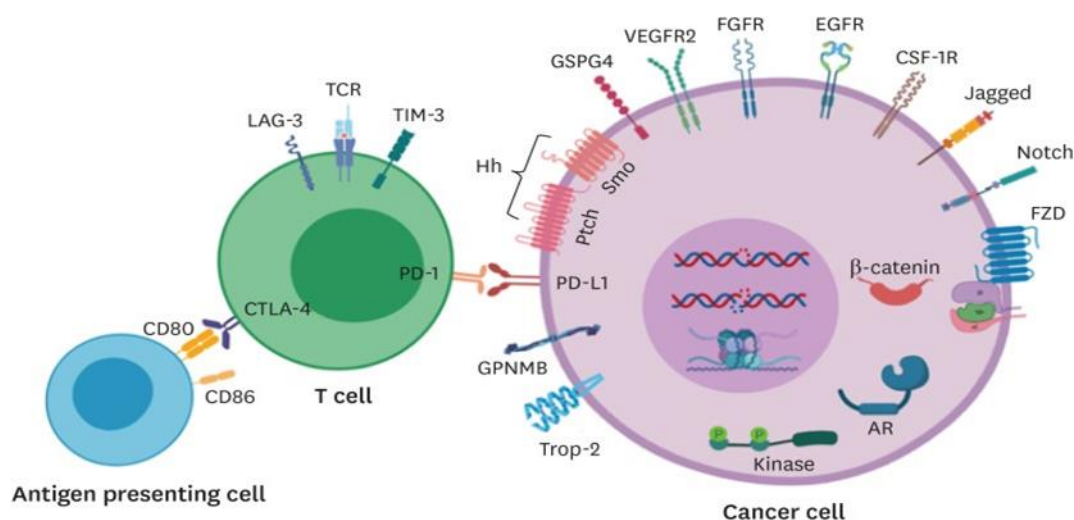
- Ανοσοσφαιρίνη Τ-λεμφοκυττάρων και περιοχή που περιέχει βλεννίνη-3 (TIM-3)

Το TIM-3 είναι ένας υποδοχέας της κυτταρικής επιφάνειας και σημείο ελέγχου του ανοσοποιητικού, το οποίο μαζί με τα PD-1 και LAG-3 αναστέλλει τα CD8+ Τ-κύτταρα. Το TIM-3 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα TILs.

- Οδός σηματοδότησης Hedgehog (Hh) και neuropilin-2 (NRP-2).

Η οδός σηματοδότησης Hh εμπλέκεται στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των εμβρύων, στην αγγειογένεση και στη ρύθμιση της μοίρας των κυττάρων. Είναι

σημαντικό ότι, αυτή η οδός σηματοδότησης είναι ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος, παίζει ρόλο στην εξέλιξη του TNBC και συμβάλλει στη δημιουργία καρκινικών κυττάρων στο TNBC. Επιπλέον, ο NRP-2, ένας υποδοχέας VEGF, εκφράζεται σε κύτταρα έναρξης όγκου, που εμπλέκονται στην έναρξη και τη γένεση των TNBCs. Στην πραγματικότητα, η ενεργοποίηση του NRP-2 προκαλεί έκφραση του GLI1, που επάγει έναν άλλο βασικό παράγοντα βλαστοκυττάρων, το BMI-1. Το Visodegib και το sonidegib είναι αναστολείς σηματοδότησης Hedgehog, που έχουν εγκριθεί στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος.

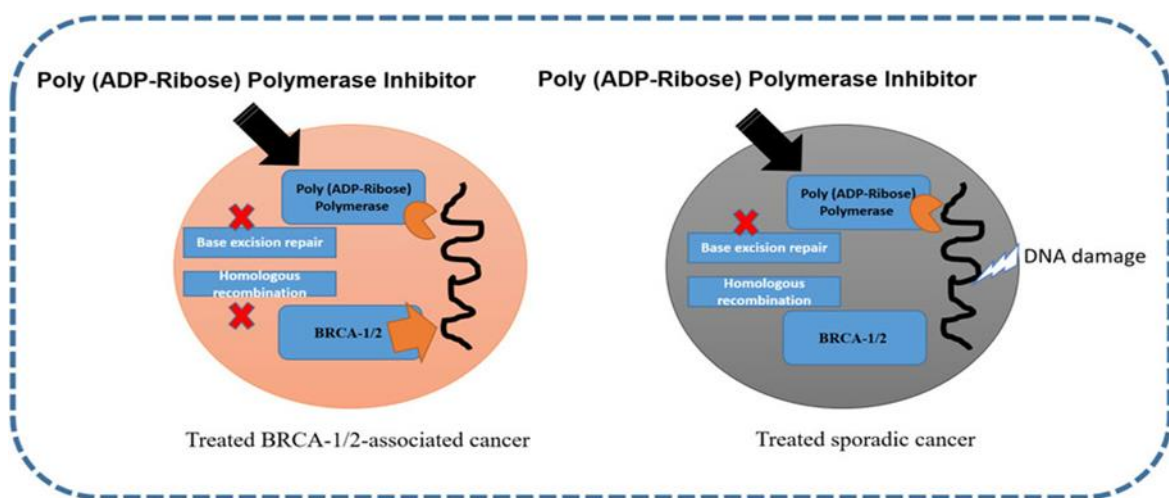


Εικόνα 28: Νέοι στόχοι ανοσολογικού ελέγχου

5.2 Στόχοι εντός του πυρήνα

- Αναστολείς Poly-ADP ριβόζη-πολυμεράσης (PARP)

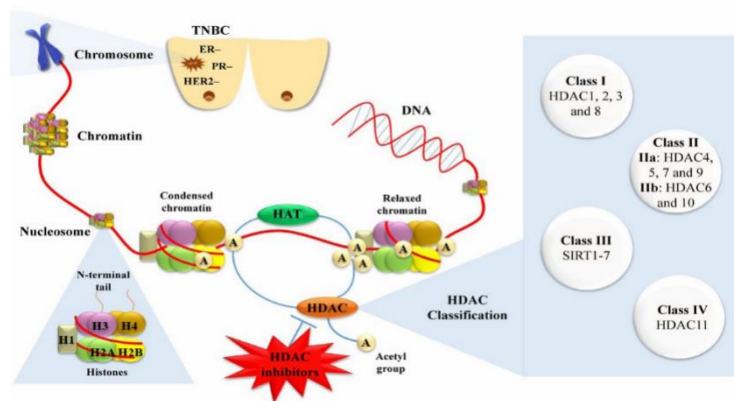
Το PARP είναι υπεύθυνο για την επιδιόρθωση μονόκλωνων θραυσμάτων DNA. Οι παράγοντες αναστολής PARP (PARPi) ή οι παγιδευτές PARP αναστέλλουν την ενεργό θέση του ενζύμου. Το σύμπλεγμα PARP/PARPi συνδέεται με την κατεστραμμένη περιοχή, αλλά χωρίς την καταλυτική δραστηριότητα, που είναι απαραίτητη για την εξαρτώμενη από το PARP επιδιόρθωση βλάβης του DNA. Σε υγιή κύτταρα, με φυσιολογική λειτουργία BRCA, το BRCA επιδιορθώνει τελικά αυτή τη βλάβη και το κύτταρο επιβιώνει. Σε περιπτώσεις μεταλλάξεων BRCA, οι δίκλωνες ρήξεις επιμένουν και το κύτταρο τελικά πεθαίνει. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με μεταλλαγμένο BRCA μπορεί να ωφεληθούν από τους παράγοντες PARPi μαζί με φάρμακα με βάση την πλατίνη.



Εικόνα 29: Αναστολή πολυμεράσης πολυ (ADP-ριβόζης) σε σχετιζόμενους με BRCA-1/2 και σποραδικούς καρκίνους

- Αποακετυλάσες ιστονών (HDACs)

Οι ακετυλοτρανσφεράσες ιστόνης (HATs) καταλύουν την αναστρέψιμη διαδικασία ακετυλίωσης λυσίνης στην ε-αμινομάδα των πρωτεΐνογονικών υπολειμμάτων λυσίνης. Η ακετυλίωση ιστόνης εξουδετερώνει το θετικό φορτίο των υπολειμμάτων λυσίνης, επομένως συσχετίζεται με τη χαλάρωση της χρωματίνης και τη μεταγραφή ενεργού γονιδίου. Από την άλλη πλευρά, οι λειτουργικοί ανταγωνιστές των HATs, οι αποακετυλάσες ιστόνης (HDACs) αφαιρούν τις ομάδες ακετυλίου, οδηγώντας έτσι, σε συμπιεσμένη δομή χρωματίνης (ετεροχρωματίνη) και καταστέλλουν τη γονιδιακή μεταγραφή. Είναι σαφές ότι, τόσο η ακετυλίωση ιστόνης, όσο και η αποακετυλίωση επηρεάζουν την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και αποτελούν ισχυρούς επιγενετικούς μηχανισμούς. Είναι ενδιαφέρον ότι, τα επίπεδα HDAC είναι αυξημένα σε ορισμένους τύπους καρκίνου. Γενικά, οι αναστολείς HDAC επάγουν την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Όπως είναι γνωστό, τα HDAC συμμετέχουν στην οδό επιδιόρθωσης ομόλογου ανασυνδυασμού του DNA, δεδομένου του γεγονότος ότι, ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με αυτή τη διαδικασία .



Εικόνα 30: Θεραπευτική στρατηγική που στοχεύει τις αποακετυλάσες ιστόνης κατά του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού και την ταξινόμηση των αναστολέων της αποακετυλάσης ιστόνης.

- p53, ChK1 και ATR

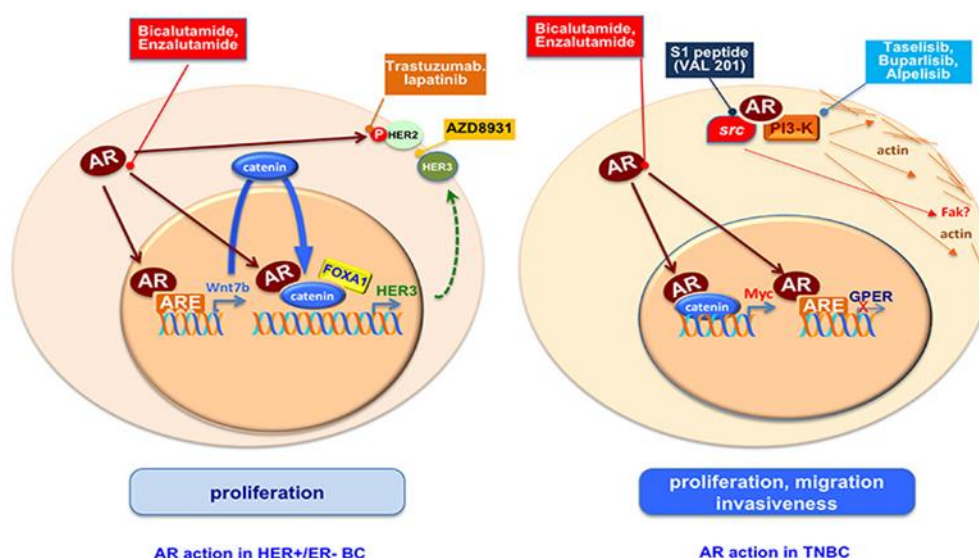
Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 είναι ένα πολύ γνωστό ογκογονίδιο. Το p53 είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη, που είναι υπεύθυνη για την επιδιόρθωση του DNA και προκαλεί απόπτωση, σε περιπτώσεις ανεπανόρθωτης βλάβης του DNA, ή πρόκληση γήρανσης, διακοπή του κυτταρικού κύκλου, νέκρωση ή αυτοφαγία. Οι μεταλλάξεις στο p53 είναι πολύ συχνές στο TNBC (60%-70%) και έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της καταστολής του όγκου, που προκαλείται από το p53. Το μεταλλαγμένο p53 χάνει την ικανότητά του ως ρυθμιστή στο σημείο ελέγχου G1 του κυτταρικού κύκλου και ως αποτέλεσμα, το κύτταρο βασίζεται περισσότερο στο ChK1, για να σταματήσει τον κυτταρικό κύκλο. Η ενεργοποιημένη οδός ATR-Chk1 επηρεάζει πολλαπλές αποκρίσεις σε σημεία ελέγχου της αντιγραφής.

- Androgen Receptor (AR)

Τα ανδρογόνα είναι στεροειδείς ορμόνες υπεύθυνες για την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών και του αναπαραγωγικού συστήματος στους άρρενες, ενώ έχουν βασικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη. Ο AR αποτελεί μέλος των στεροειδικών ορμονικών υποδοχέων, που περιλαμβάνουν και τους υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. Στις γυναίκες, 50% των ανδρογόνων παράγονται από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια και εκκρίνονται σε υψηλότερα επίπεδα από ό,τι τα οιστρογόνα. Το υπόλοιπο 50% συντίθεται από τα επινεφριδιακά ανδρογόνα σε άλλα μέρη του σώματος (π.χ. στο λιπώδη ιστό). Το ένζυμο αρωματάση μεταβολίζει την τεστοστερόνη σε E2 και την ανδροστενοδιόνη σε οιστρόνη, η οποία μπορεί επίσης να μετατραπεί σε E2 από την 17b-υδροξυστεροειδή αφυδρογονάσης. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα κύρια ανδρογόνα, που κυκλοφορούν είναι τα

DHEAS, DHEA, η ανδροστενεδιόνη, τεστοστερόνη και διυδροτεστοστερόνη. Το AR έχει υψηλότερη συγγένεια με την τεστοστερόνη (T) και την διυδροτεστοστερόνη (DHT).

Το γονίδιο του AR βρίσκεται στο χρωμόσωμα Xq11-12 και κωδικοποιεί ένα 110 kDa κυτταροπλασματικό πολυπεπτίδιο, το οποίο έχει τέσσερις διακριτές λειτουργικές περιοχές. Κυκλοφορούντα ανδρογόνα, όπως η τεστοστερόνη και διυδροτεστοστερόνη δεσμεύονται στο C-terminal ligand-binding domain, εκτοπίζοντας τις δεσμευμένες heat shock proteins. Η δέσμευση των ανδρογόνων στο AR οδηγεί στο διμερισμό του και στην φωσφορυλίωση της κινάσης τυροσίνης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί την μετατόπιση του AR συμπλέγματος στον πυρήνα. Η περιοχή δέσμευσης του DNA στο AR συνδέεται με στοιχεία απόκρισης ανδρογόνων, τόσο στον προαγωγέα όσο και στον γονιδιακό ενισχυτή, δημιουργώντας ένα ενεργό σύμπλεγμα μεταγραφής κατά την πρόσληψη των ρυθμιστικών πρωτεϊνών.



Εικόνα 31: Η ομάδα LAR του TNBC εκφράζει AR. Αυτή η κατηγορία TNBC έχει γίνει στόχος για θεραπεία. Η βικαλουταμίδα, ένας αναστολέας AR και η ενζαλουταμίδα, ένας αναστολέας του πυρηνικού εντοπισμού AR, που χρησιμοποιούνται κυρίως για τον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, φαίνεται πως προσφέρουν όφελος σε ασθενείς με TNBC, που εκφράζουν τον AR.

- Hsp90 αναστολείς

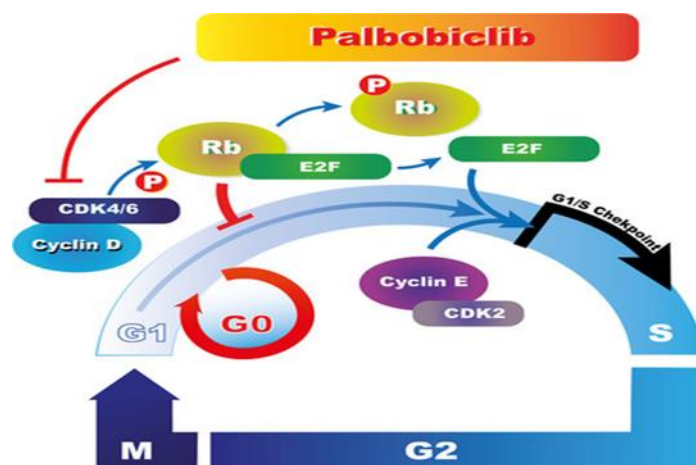
Η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 90 (Hsp90) ρυθμίζει και σταθεροποιεί έναν αριθμό ρυθμιστικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των p53, PI3K, AKT και EGFR. Η Hsp90 εμπλέκεται στη ρύθμιση του wt-p53 αλλά και του mt-p53 και η υψηλή

συσσώρευση της mt-p53 πρωτεΐνης, στα καρκινικά κύτταρα, μπορεί να προάγεται άμεσα από μοριακές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης και της Hsp90. Παρά το γεγονός ότι, οι TNBCs παρουσιάζουν αντίσταση στους Hsp90 αναστολείς πρώτης γενιάς, όπως η geldanamycin, μελέτες με κυτταρικές σειρές καρκινικών κυττάρων έχουν δείξει μεγαλύτερη ευαισθησία σε νεότερους παράγοντες, όπως η ganetespib.

- Αναστολείς CDK4/6 σε TNBC

Η εξαρτώμενη από την κυκλίνη κινάση (CDK) 4/6 είναι ένας βασικός ρυθμιστής της μετάβασης από τη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου. Σε αυτό το μονοπάτι, η κυκλίνη D1 σχηματίζει ένα σύμπλοκο ενεργοποίησης με το CDK4 και CDK6, που συνεχίζουν να φωσφορυλιώνουν την πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (Rb).

Μόλις φωσφορυλιωθεί, η φωσφόρο-Rb (pRb) συνδέεται με τους μεταγραφικούς παράγοντες E2F, οι οποίοι στη συνέχεια ρυθμίζουν την έκφραση μιας σειράς γονιδίων, που ξεκινούν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου. Στον καρκίνο, αυτή η οδός είναι απορυθμισμένη, με αποτέλεσμα τον ανώμαλο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Σχεδόν το 50% των ασθενών με καρκίνο του μαστού εμφανίζουν υπερέκφραση της κυκλίνης D1 και αυτό, με τη σειρά του, έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση του Rb και την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη αναστολέων CDK4/6 που έχουν αποδειχθεί επιτυχείς, μόνοι τους και σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία, στον ER-θετικό καρκίνο του μαστού. Είναι σημαντικό ότι, όχι μόνο παρατηρήθηκαν άμεσες αντικαρκινικές επιδράσεις, αλλά προκλήθηκε ευαισθητοποίηση των ανθεκτικών στην ενδοκρινική θεραπεία όγκων.



Εικόνα 32: Υπό κανονικές συνθήκες, η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb) από το σύμπλεγμα CDK 4/6-κυκλίνη D έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπασή της από το E2F, επιτρέποντας έτσι τη μεταγραφή γονιδίων για την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Οι αναστολείς CDK4/6, όπως το Palbociclib στοχεύουν στην πρόληψη της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου και στη διατήρηση της διακοπής του κυτταρικού κύκλου

Στον TNBC, δυσλειτουργία του Rb εμφανίζεται σε περίπου 30% των περιπτώσεων. Επιπλέον, από 180 δείγματα ασθενών TNBC, στο 51% βρέθηκε θετικό Rb, αντιπροσωπεύοντας έτσι έναν στόχο για θεραπεία. Πρώιμες *in vitro* μελέτες αποσκοπούσαν στη διερεύνηση των επιδράσεων της αναστολής CDK4/6 για τον εντοπισμό πιθανών στοχεύσιμων οδών στο TNBC. Χρησιμοποιώντας τον αναστολέα CDK4/6 palbociclib, ο Finn et al. έδειξε ότι, η ανάπτυξη κυτταρικών σειρών TNBC αναστέλλεται, αν και λιγότερο από τις κυτταρικές σειρές θετικών στο ER. Μια πιο λεπτομερής ανάλυση, έδειξε ότι τα κύτταρα LAR TNBC επέδειξαν υψηλότερη ευαισθησία στους αναστολείς CDK4/6 palbociclib και ribociclib. Αυτό ίσχυε, επίσης, για όγκους που αναπτύσσονται *in vivo*. Αυτά τα περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι συγκεκριμένες υποομάδες TNBC μπορεί να είναι ευαίσθητες στην αναστολή του CDK4/6 και απαιτούνται περαιτέρω προκλινικές μελέτες, για να καθοριστεί ο τρόπος με τον οποίο μπορούν να ταυτοποιηθούν.

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αντίσταση στους αναστολείς CDK4/6 είναι ελάχιστα κατανοητοί. Ωστόσο, η απώλεια Rb (που παρατηρείται στο 7–20% του TNBC) και η υπερέκφραση της κυκλίνης E έχει αποδειχθεί ότι, προσδίδει αντοχή στους αναστολείς CDK4/6. Ο άξονας κυκλίνης E–CDK2 παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη

ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Ως εκ τούτου, η κατάσταση των Rb και CDK2 μπορεί να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες για τη στοχευμένη αναστολή των CDK4/6.

Στο ER-θετικό BC, οι αναστολείς CDK4/6 έχουν επιφέρει σημαντική βελτίωση του DFS και του OS, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ενδοκρινικές θεραπείες. Η επιτυχία των αναστολέων CDK4/6, όπως το abemaciclib (μελέτες MONARCH), το ribociclib (μελέτες MONALEESA), καθώς και το palbociclib (μελέτες PALOMA), σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία, έχει αποδειχθεί. Αντίθετα, λίγα δεδομένα υπάρχουν για τους αναστολείς CDK4/6 σε κλινικές δοκιμές στο TNBC, παρά τις προκλινικές μελέτες, που δείχνουν ότι τα TNBCs εκφράζουν CDK4/6 και η ανάπτυξή τους αναστέλλεται από αναστολείς CDK4/6, όπως περιγράφεται παραπάνω.

- Αναστολείς mTOR/PI3K

Εναλλακτικές οδοί, που ρυθμίζουν επίσης τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την ανάπτυξη, όπως τα μονοπάτια mTOR/PI3K και PARP, έχουν αποδειχθεί ότι, απορρυθμίζονται στο BC. Στο TNBC, ο συνδυασμός ribociclib και alpelisib (ένας αναστολέας PI3K) έδειξε σημαντικά αυξημένη απόπτωση και διακοπή του κυτταρικού κύκλου σε Rb-θετικές κυτταρικές σειρές TNBC, in vitro. Η συνδυασμένη αναστολή των μονοπατιών CDK4/6, PI3K και σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού θα μπορούσε να αποτελεί μια θεραπευτική προσέγγιση.

- Μονοπάτι RAF-MEK-ERK

Το TNBC είναι ο μόνος υπότυπος BC, που έχει υψηλή έκφραση διαφόρων γονιδίων, εμπλεκόμενων στην οδό Raf/MEK/ERK, υπογραμμίζοντας τη σημασία της στόχευσης αυτής της οδού σηματοδότησης. Η στόχευση MEK με τη χορήγηση του trametinib, σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να είναι μια πολύτιμη επιλογή, ενός αναστολέα MEK1/2. Αυτό το φάρμακο μόνο του ή σε συνδυασμό με έναν αναστολέα AKT, GSK2141795, δοκιμάστηκε σε μια κλινική μελέτη (NCT01138085) και έδειξε περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε 50 ασθενείς με TNBC. Μόνο 2 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση και ένας είχε σταθερή νόσο μετά από 8 κύκλους. Μια άλλη κλινική μελέτη περιλαμβάνει το trametinib σε συνδυασμό με spartalizumab (anti-PD-1) (NCT02900664).

- Janus kinase (JAK)

Οι πρωτεΐνες JAK είναι μια οικογένεια 4 κινάσων τυροσίνης, που εμπλέκονται στην οδό JAK-STAT. Αυτή η οδός, μαζί με τους διάφορους ρόλους της, αλλάζει τη

μεταγραφή των γονιδίων, που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την ανάπτυξη των μαστικών αδένων κατά την εφηβεία και την εγκυμοσύνη και τον καρκίνο. Μελέτες έχουν δείξει ότι, οι όγκοι TNBCs έχουν ενισχυμένο το amplicon του JAK2. Η ρουξολιπινίμπη είναι ένας σημαντικός αναστολέας των JAK1 και JAK2, εγκεκριμένος από τον FDA για τη θεραπεία της μυελοϊνωσης. Δεδομένων των επιδράσεων αυτού του φαρμάκου και της σημασίας του JAK2 στο TNBC, επί του παρόντος, βρίσκονται σε εξέλιξη 3 κλινικές δοκιμές, που επικεντρώνονται σε αυτό το μονοπάτι σηματοδότησης.

- Νέοι αναστολείς CDK7 — Υπερνίκηση της αντίστασης στους αναστολείς CDK4/6

Ως μέρος του μηχανισμού αντίστασης στην αναστολή CDK4/6, άλλοι ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου μπορεί να ενεργοποιηθούν για να αντισταθμίσουν τη δραστηριότητα του CDK4/6. Ένας από αυτούς είναι το CDK7, το οποίο δρα ως κινάση, που ενεργοποιεί το CDK (CAK) και ρυθμίζει τη φάση G2/M. Επιπλέον, το CDK7 έχει αποδειχθεί ότι, διατηρεί το CDK4/6 σε ενεργή κατάσταση. Εκτός από τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, το CDK7 είναι ένα συστατικό του βασικού μεταγραφικού παράγοντα TFIIH, που φωσφορυλιώνει την πολυμεράση RNA 2 (PolII), με αποτέλεσμα τη μεταγραφή των γονιδίων που απαιτούνται για την εξέλιξη στον κυτταρικό κύκλο. Το CDK7 επομένως, αποτελεί έναν ενδιαφέροντα πιθανό στόχο για αντικαρκινικές θεραπείες και ο παράγοντας ICEC0942 (samuraciclib) αποδεικνύεται ότι, είναι ένας ισχυρός, ειδικός για το CDK7, αναστολέας, τόσο σε ER-θετικές, όσο και σε TNBC κυτταρικές σειρές.

5.3 Στόχοι κυτταρικής επιφάνειας

- VEGFR2

Ο VEGFR2, ένας RTK βασικός μεσολαβητής της αγγειογένεσης, εμπλέκεται στην παθογένεση του BC. Ο VEGF, ο συνδέτης του VEGFR2, έχει προγνωστική σημασία στο TNBC. Το 60% των TNBCs εμφανίζουν υψηλή έκφραση VEGF-A και η πρόγνωση αυτής της ομάδας ασθενών είναι ακόμη χειρότερη. Η αναστολή αυτής της οδού περιλαμβάνει τον αποκλεισμό της ενεργοποίησης του υποδοχέα VEGF, με εξουδετέρωση του VEGF (π.χ. bevacizumab), τον αποκλεισμό του υποδοχέα (π.χ. ramucirumab), τη χρήση μιμητικών υποδοχέων (π.χ. aflibercept) ή τη χρήση

μικρομοριακών αναστολέων κινάσης τυροσίνης, που έχουν ευρύ φάσμα δράσης σε RTKs (π.χ. sorafenib).

- EGFR

Ο EGFR διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη πολλών συμπαγών όγκων, στη μεταστατική διαδικασία, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της αγγειογένεσης και της απόπτωσης. Τουλάχιστον το 50% των TNBC υπερεκφράζουν EGFR, που συσχετίζεται αρνητικά με την επιβίωση των ασθενών. Δύο κατηγορίες αναστολέων EGFR είναι διαθέσιμες αυτήν τη στιγμή, συμπεριλαμβανομένων μικρομοριακών αναστολέων κινάσης τυροσίνης, όπως το gefitinib, το afatinib και το erlotinib, και μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το cetuximab και το panitumumab.

- FGFR

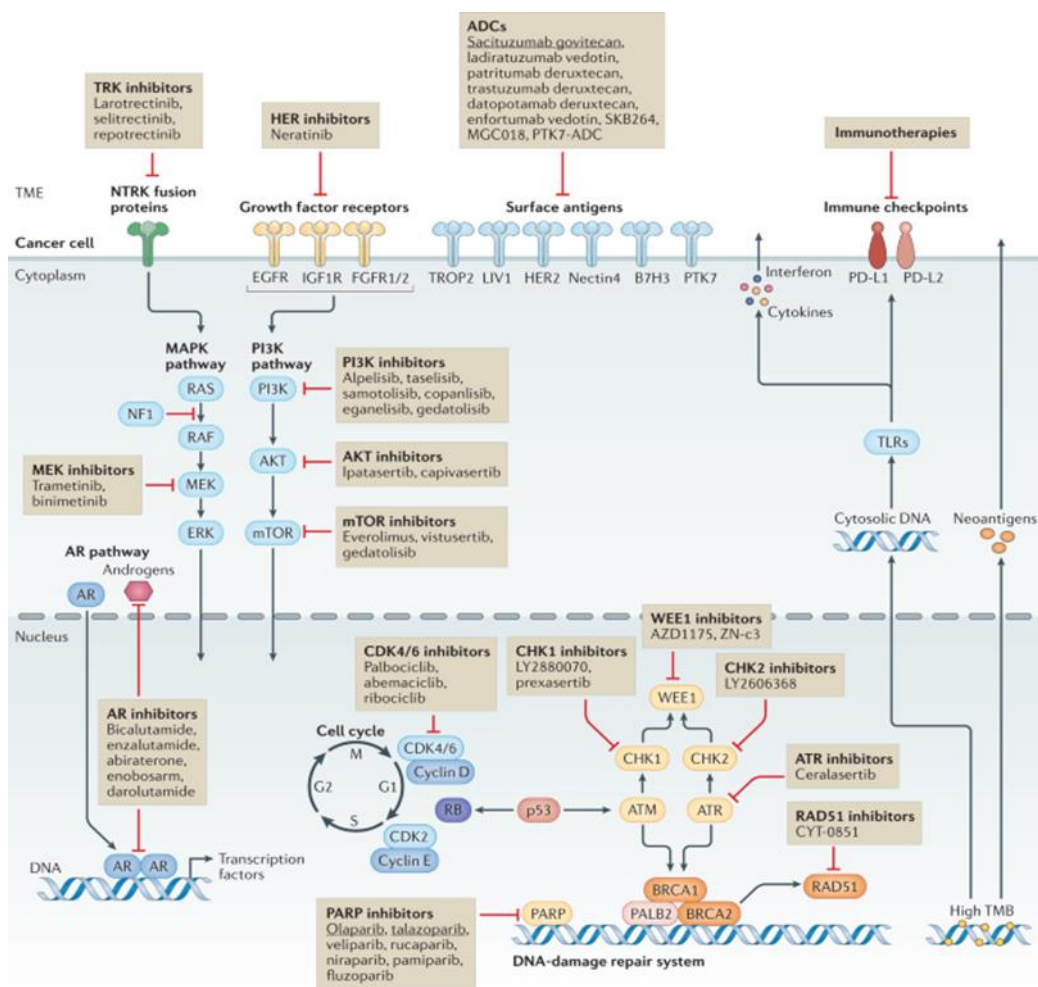
Ο FGFR είναι μια άλλη πρωτεΐνη RTKs με πέντε υποτάξεις (FGFR1-5). Το 4% των TNBCs υπερεκφράζουν FGFR2. Οι FGFR1 και FGFR2 αναφέρονται ότι, αντιπροσωπεύουν περίπου το 16% και 13% των ασθενών με TNBCs. Επομένως, μικρομοριακοί αναστολείς κινάσης τυροσίνης ή μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να είναι εφαρμόσιμοι σε ορισμένους τύπους TNBCs.

- Trop-2

Το Trop-2, μια επιθηλιακή γλυκοπρωτεΐνη-1, είναι ένας υποδοχέας της κυτταρικής επιφάνειας, που εμπλέκεται σε διάφορες πτυχές του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, της επιθηλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής, της μετανάστευσης και της μετάστασης. Η υπερέκφραση του Trop-2 είναι συχνή στο TNBC. Όπως αναφέρθηκε, το Sacituzumab govitecan, ένα συζευγμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα anti-trop-2 με SN-38, έχει δείξει αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του μεταστατικού TNBC. Το Datorotamab deruxtecan είναι ένα διαφορετικό anti-Trop-2 αντίσωμα συζευγμένο με έναν αναστολέα τοποϊσομεράσης I.

- GPNMB

Το GPNMB ή οστεοακτιβίνη είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου I, η οποία υπερεκφράζεται στο 40%-60% των περιπτώσεων BC. Το glembatumumab vedotin, είναι αντίσωμα που στοχεύει το GPNMB.



Εικόνα 33: Overview των νέων θεραπευτικών στόχων

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abramson VG, et al. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8–16.
2. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121:8–16.
3. Ahn SG, Lee HM, Lee HW, Lee SA, Lee SR, Leem SH, et al. Prognostic discrimination using a 70-gene signature among patients with estrogen receptor-positive breast cancer and an intermediate 21-gene recurrence score. *Int J Mol Sci*. 2013;14:23685–23699.
4. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ september 22-24, 2009. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102:161–169. PMID: 20071686.
5. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2015-2016.<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf>. Accessed January 20,2016.
6. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer.*Br J Cancer*. 2004;91:1580–1590. PMID: 15381934.
7. Atezolizumab Extends Survival for Breast Cancer. *Cancer Discov*, 2017. 7(6):p. OF10.
8. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, et al. The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Co-operative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat*. 1994;32:281–290. PMID: 7865856.
9. Barton VN, et al. Androgen receptor biology in triple negative breast cancer: a case for classification as AR+ or quadruple negative disease. *Horm Cancer*. 2015;6(5–6):206–13.
10. Bertucci F, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res*. 2006;66(9):4636–44.
11. Bonnetterre J, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer:

- 10-year follow-up results of the French adjuvant study group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2686–93.
12. Breast Cancer Facts and Figures 2013–2014. Am Cancer Soc, 2013.
13. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1310–1316. PMID: 10433620.
14. Brennan ME, Houssami N, Lord S, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol*. 2009;27:5640–5649. PMID: 19805685.
15. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005;23:7350–7360. PMID: 16145060.
16. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:1688–1698.
17. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:717–729. PMID: 27557300.
18. Carey LA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492–502.
19. Carey LA, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2615–23.
20. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-negative breast cancer: who should receive neoadjuvant chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):141–53.
21. Chen X, Li J, Gray WH, Lehmann BD, Bauer JA, Shyr Y, et al. TNBCtype: a subtyping tool for triple-negative breast cancer. *Cancer Inform*. 2012;11:147–156.
22. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:439–448. PMID: 15770008.

23. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in post menopausal women. *N Engl J Med*. 2009;360:573–587. PMID: 19196674.
24. Cho SY. Identification of ERBB pathway-activated cells in triple-negative breast cancer. *Genomics Inform*. 2019;17(1):e3.
25. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol*. 2005;23:5534–5541. PMID: 16110014.
26. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991;48:232–242. PMID: 1990835.
27. Collignon J, et al. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2016;8:93–107.
28. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:272–282. PMID: 17312304.
29. De Vos M, Schreiber V, Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(2):137–46.
30. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2671–2677. PMID: 17563394.
31. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429–34.
32. Ding YC, et al. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer in women of different race and ethnicity. *Oncotarget*. 2019;10(2):198–208.
33. Doane AS, et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene*. 2006;25(28):3994–4008.
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687–1717.

35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687–1717. PMID: 15894097.
36. Edwardson DW, et al. Role of drug metabolism in the cytotoxicity and clinical efficacy of anthracyclines. *Curr Drug Metab*. 2015;16(6):412–26.
37. Euhus DM, Smith KC, Robinson L, et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:844–851. PMID: 12048272.
38. Farmer H, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917–21.
39. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652–1662. PMID: 16288118.
40. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938–1948.
41. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. 2008;42:636–647. PMID: 18487249.
42. Gatalica Z, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2014;23(12):2965–70.
43. Gibson GR, et al. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg*. 2005;71(9):725–
44. Gierach GL, Patel, DA, Pfeiffer RM, et al. Relationship of terminal duct lobular unit involution of the breast with area and volume mammographic densities. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9:149–158. PMID: 26645278.
45. Giltane JM, Balko JM. Rationale for targeting the Ras/MAPK pathway in triple-negative breast cancer. *Discov Med*. 2014;17(95):275–83.
46. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of

47. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569–575. PMID: 21304082.
48. Gluz O, et al. Triple-negative breast cancer--current status and future directions. *Ann Oncol*. 2009;20(12):1913–27.
49. Goldhirsch A, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.
50. Gonzalez-Angulo AM, et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(7):2472–8.
51. Gonzalez-Angulo AM, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082–9.
52. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor–positive, estrogen receptor–negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5505–5512. PMID: 23965901.
53. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5652–5657.
54. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:1134–1150. PMID: 26858339.
55. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, et al. Atypical hyperplasia of the breast—risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015;372:78–89. PMID: 25551530.
56. Hayes MJ, et al. Genetic changes of Wnt pathway genes are common events in metaplastic carcinomas of the breast. *Clin Cancer Res*. 2008;14(13): 4038–44.
57. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015. http://seer-cancer.gov/csr/1975_2012/. Accessed January 20, 2016.
58. Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-

- negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:436–446.
59. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed January 20, 2016.
 60. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90. PMID: 21296855.
 61. Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, Campion L, Vanier A, Gouraud W, et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Res.* 2015;17:43.
 62. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management(review). *Oncol Rep.* 2010;24:1115–1120. PMID: 20878100.
 63. Jovanovic B, et al. A randomized phase II Neoadjuvant study of Cisplatin,paclitaxel with or without Everolimus in patients with stage II/III triple negative breast Cancer (TNBC): responses and long-term outcome correlated with increased frequency of DNA damage response genemutations, TNBC subtype, AR status, and Ki67. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4035–45.
 64. Juul N, et al. Assessment of an RNA interference screen-derived mitotic and ceramide pathway metagene as a predictor of response to neoadjuvant paclitaxel for primary triple-negative breast cancer: a retrospective analysis of five clinical trials. *Lancet Oncol.* 2010;11(4):358–65.
 65. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:606–616. PMID: 11959894.
 66. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2011, featuring
 67. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2007;9:R65. [PMC free article]

68. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121:2750–2767. PMID: 21633166.
69. Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, Pendleton CS, Tang L, Johnson KC, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res.* 2014;16:406.
70. Lehmann BD, Pietersen JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol.* 2014;232(2):142–50.
71. Levine MN, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada clinical trials group trial MA5. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5166–70.
72. Li Q, et al. A phase II study of capecitabine plus cisplatin in metastatic triple-negative breast cancer patients pretreated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(12):1746–53. Yin et al. *Breast Cancer Research* (2020) 22:61 Page 12 of 13
73. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol.* 2004;22:735–742. PMID: 14966099.
74. Lin NU, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113(10):2638–45.
75. Liu YR, et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):33.
76. Livasy CA, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;19(2):264–71.
77. Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2010;28:2404–2410. PMID: 20368571.

78. Mao H, et al. New insights of CTLA-4 into its biological function in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2010;10(7):728–36.
79. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density: potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res*. 2008;10:201. PMID:18226174.
80. Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li–Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:1125–1130. PMID: 22392042.
81. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5533–5540. PMID: 23948975.
82. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1159–1169. PMID: 16775176.
83. Morris GJ, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007;110(4):876–84.
84. Murria Estal R, Palanca Suela S, de Juan Jiménez I, Alenda Gonzalez C, Egoavil Rojas C, García-Casado Z, et al. Relationship of immunohistochemistry, copy number aberrations and epigenetic disorders with BRCAness pattern in hereditary and sporadic breast cancer. *Fam Cancer*. 2016;15:193–200.
85. Nakatsukasa K, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer*. 2017; 24(1):63–8.
86. Nanda R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460–7.
87. Ng AK, Travis LB. Radiation therapy and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:1121–1128. PMID:19930978.
88. Nguyen PT, Tsunematsu T, Yanagisawa S, Kudo Y, Miyauchi M, Kamata N, et al. The FGFR1 inhibitor PD173074 induces mesenchymal-epithelial transition through the transcription factor AP-1. *Br J Cancer*. 2013;109:2248–2258.

89. Nielsen TO, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367–74.
90. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:3840–3847.
91. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817–2826. PMID: 15591335.
92. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160–1167. PMID: 19204204.
93. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
94. PD-1 blockade as cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol*. 2013;94(1):25–39.
95. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–752.
96. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer*. 1997;71:800–809. PMID: 9180149.
97. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:470–477. PMID: 21346227.
98. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659–1672.
99. Porter P. “Westernizing” women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med*. 2008;358:213–216. PMID: 18199859.
100. Postow MA, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006–17.
101. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:283–290. PMID: 17312305.

102. Prat A, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24(Suppl 2):S26–35.
103. Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R, et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161:575–586. PMID: 28008555.
104. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*. 2008;26:2568–2581. PMID:18487574.
105. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356:1670–1674. PMID: 17442911.
106. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail, et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:358–366. PMID: 11238697.
107. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673–1684.
108. Ruscito I, Dimitrova D, Vasconcelos I, Gellhaus K, Schwachula T, Bellati F, et al. BRCA1 gene promoter methylation status in high-grade serous ovarian cancer patients: a study of the tumour Bank ovarian cancer (TOC) and ovarian cancer diagnosis consortium (OVCAD) *Eur J Cancer*. 2014;50:2090–2098.
109. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7–30. PMID: 26742998. incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107: djv048. PMID:25825511.
110. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) *J Clin Oncol*. 2015;33:13–21.
111. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998;279:535–540. PMID: 9480365.

112. Stadler ZK, Saloustros E, Hansen NA, et al. Absence of genomic BRCA1 and BRCA2 rearrangements in Ashkenazibreast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:581–585. PMID: 20221693.
113. Stemke-Hale K, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 2008;68(15):6084–91.
114. Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancerbased on different immunohistochemical antibodies. *J Transl Med.* 2016; 14(1):173.
115. Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2016;264:413–420. PMID:27513155.
116. Tentori L, Graziani G. Chemopotential by PARP inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2005;52(1):25–33.
117. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1358–1365. PMID: 12237281.
118. Tischkowitz M, Xia B. PALB2/FANCN: recombining cancer and Fanconi anemia. *Cancer Res.* 2010;70:7353–7359.PMID: 20858716.
119. Tolba MF, Omar HA. Immunotherapy, an evolving approach for the management of triple negative breast cancer: converting non-responders to responders. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:202–7.
120. Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
121. Traina TA, Miller K, Yardley DA, O'Shaughnessy J, Cortes J, Awada A, et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) *J Clin Oncol.* 2015;33(15 Suppl):S1003.
122. Trimmer EE, Essigmann JM. Cisplatin. *Essays Biochem.* 1999;34:191 211.
123. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6:886–898. [PubMed]
124. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J, et al. The TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with

- metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer. *Cancer Res.* 2015;75(9 Suppl):S3–01.
125. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *StatMed.* 2004;23:1111–1130. PMID: 15057881.
 126. U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2005;143:355–361. PMID: 16144894.
 127. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2009;27:3235–3258. PMID: 19470930.
 128. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:747–756.
 129. Wang Z, et al. A variant of estrogen receptor- α , hER- α 36: transduction of estrogen- and antiestrogen-dependent membrane-initiated mitogenic signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(24):9063–8.
 130. Wang Z, et al. Identification, cloning, and expression of human estrogen receptor- α 36, a novel variant of human estrogen receptor- α 66. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336(4):1023–7.
 131. Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148:671–679. PMID: 18458280.
 132. Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res.* 2014;16:211.
 133. Weigelt B, Ng CK, Shen R, Popova T, Schizas M, Natrajan R, et al. Metaplastic breast carcinomas display genomic and transcriptomic heterogeneity [corrected] *Mod Pathol.* 2015;28:340–351.
 134. Wendt MK, Taylor MA, Schiemann BJ, Sossey-Alaoui K, Schiemann WP. Fibroblast growth factor receptor splice variants are stable markers of oncogenic

transforming growth factor beta1 signaling in metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2014;16:R24.

135. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:3997–4013. PMID: 24101045.
136. Wu CE, et al. Identification of patients with node-negative, triple-negative breast cancer who benefit from adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1301–6.
137. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:250–263. PMID: 21191117.
138. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T, Sato Y, Kuznetsov G, Xu S, et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer.* 2014;110:1497–1505.
139. Zhang L, et al. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:357485.