

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ.Κ. ΖΩΓΡΑΦΟΣ

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ
ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ Ki-67 ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ
ΤΟΥ ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ p53, ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΣΤΟΝ ΠΟΡΟΓΕΝΗ ΚΑΡΚΙΝΟ
ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ»**

ΚΑΡΑΝΙΚΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ
ΓΕΝΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ 2013-2014

ΑΘΗΝΑ 2014

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΩΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ
 ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΤΗΝ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-
 ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΣ ΟΥΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΕΝΕΙΗΝ ΜΗΔΕ ΠΡΟΪΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
 ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΤΕ ΒΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
 ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΕΠΙΧΡΗΣΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
 ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣΤΙΝ ΑΔΕΛΦΕΥΣΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
 ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝ ΜΑΝ-
 ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΕΝΕΙΗΝ ΠΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
 ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΝΤΩΝ ΤΩΝ ΕΣΤΙΝ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
 ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΙΣΙΝ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
 ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΕΝΕΙΩΣ ΚΑΙ ΤΕ ΜΑΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
 ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙΣ ΜΑΙΤΗΜΕΝ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'
 ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΝ ΤΑ ΔΑΝΑΤΗΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
 ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΙΚΗΝ ΕΡΕΙΝΟΥΣ ΚΑΙ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
 ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΜΟΝ ΑΥΤΟΙΣ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
 ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΤΗΝ ΚΑΙ ΕΣΤΙΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
 ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΥΔΕΣ ΔΙΚΗΝ ΕΣΤΙΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
 ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΔΕ ΠΡΟΪΣΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
 ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΝ ΠΡΗΞΙΟΝ ΕΝΣΕΙ ΤΕ ΤΕΛΕΦΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
 ΕΣΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΞΩΝ
 ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
 ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΗ ΠΥΛΑΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
 ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ Α Δ' ΑΡΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η
 ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
 ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΣΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
 ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
 ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΕΝΕΙΗΝ ΠΡΟΪΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
 ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-
 ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΑΣΜΕΝΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΟΝ ΤΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΕΤΕΩΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΤΟΝ ΜΕΤΕΩΤΥΣ ΠΑΝΟΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ. ΟΣΟ ΕΠΙΠΟΓΟΝΟΝ ΜΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΣΥΛΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΟΝ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΕΥΟΝΤΙΣ ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΦΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΙΣΙΟΛΟΓΩΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΜΕΤΕΡΗ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΑΠΕΡΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΣΘΩ ΝΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΙΔΩ ΤΕΡΕΙΑ ΣΥΜΣΥΛΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΑΛΛΟΝ ΟΥΚ ΕΠΙΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΑΝΩΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΕΠΙΠΡΟΧΑΙΡΟΝ ΕΑΝ ΟΣΟΙ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΕΣΩ ΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑΝ ΑΥΤΗΣ ΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΣΑΙ, ΘΑ ΜΠΛΑΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΣΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝ ΔΙΑΦΕΘΕΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΝ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΑΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΑΝΩΝΟ ΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΠΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΘΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑΝ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΤΤΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΙΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

Στην σύζυγο μου Αναστασία

Στα τέκνα μου Αργυρώ, Μαρία, Κωνσταντίνα

Στους γονείς μου Ιωάννη και Αποστολία Καρανίκα

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, νόμος 5343)

Ημερομηνία αιτήσεως ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

7/11/2008 Αρ. Πρωτ 2351

Ημερομηνία Ορισμού Συμβουλευτικής Τριμελούς Επιτροπής:

5 Μαρτίου 2009 Αρ. Πρωτ. 6232

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Καθηγητής Χειρουργικής Ι. Μπράμης
2. Καθηγητής Χειρουργικής Γ. Ζωγράφος
3. Καθηγητής Χειρουργικής Α. Μανουράς

Βιογραφικό Σημείωμα

Βιογραφικό Σημείωμα

Του Ιατρού Καρανίκα Γεώργιου

Ημερομηνία γεννήσεως: 23-04-1977
Τόπος γεννήσεως: Βόλος, Μαγνησίας.
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος (Τρίτεκνος)
Δ/ση κατοικίας Δερβανακίων 30 Ηλιούπολη
Αθήνα ΤΚ: 16343
Τηλέφωνο: 210-9756128, 6973303439
E-mail: anriperidou@yahoo.gr

Εκπαίδευση:

Απρίλιος 2014 Απόκτηση τίτλου γενικής χειρουργικής
Απρίλιος 2013 Λήξη ειδικότητας γενικής χειρουργικής
Αύγουστος 2012 Εξάμηνο Ουρολογικής.
Ιανουάριος 2012 Εξάμηνο Ορθοπαιδικής.
Σεπτέμβριος 2008 Έναρξη διδακτορικής διατριβής με θέμα
Καρκίνος μαστού.
Απρίλιος 2007 Έναρξη ειδικότητας γενικής χειρουργικής στο
νοσοκομείο Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.
Φεβρουάριος 2005 Χορήγηση Ισοτιμίας Τίτλων Σπουδών
(ΔΙ.Κ.Α.Τ.Σ.Α.) με βαθμολογική
αντιστοιχία : ΚΑΛΩΣ

Σεπτέμβριος 2002	Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιατρικής και Φαρμακευτικής "GR.T. ΡΟΡΑ" του Ιασίου.
1996 - 2002	Φοιτητής Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιατρικής και Φαρμακευτικής "GR.T. ΡΟΡΑ" του Ιασίου.
1995	Αποφοίτηση από το 2ο Γενικό Λύκειο Βόλου Βαθμός απολυτηρίου: "ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ"
Ξένες Γλώσσες:	Αγγλικά (FCE 1 Cambridge University) I.E.L.TS. Ρουμάνικα

Κλινική εμπειρία:

13-02-2007 εως και 12-03-2007	Ιατρός αγροτικός Α΄ Παθολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου "Αχιλλοπούλειο".
13-03-2007 εως και 14-04-2007	Ιατρός αγροτικός Καρδιολογικό τμήμα Γενικό Νοσοκομείο Βόλου "Αχιλλοπούλειο"
2005-2006	Οπλίτης Ιατρός Ειδικών Δυνάμεων (ΚΔ-ΠΝ).

Συμμετοχή σε διεθνή συνέδρια:

1. "International Course on Coronary, Carotid, Renal and Peripheral Endovascular Therapy (CCPR 2008)" which was held in Chania, Crete, Greece.

On June 13-15, 2008

2. 15th International Postgraduate Course: New Frontiers in the Diagnosis and Management of GI Diseases

Athens Greece, December 13-15, 2007

3. 3rd International Congress on Gastrointestinal Oncology – Progress & Prospects, which was organized by the Hellenic Society of Gastrointestinal Oncology and took place on:

14-16 June 2007, Crete, Greece.

Συμμετοχή σε ελληνικά συνέδρια:

1. 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Χειρουργικής Πεπτικού

4 – 6 Απριλίου 2008, Αθήνα.

2. 1η Επιστημονική Συνάντηση Ενδοσκοπικής Χειρουργικής μέσω Φυσικών Οπών

28 – 29 Μαρτίου 2008, Αίγλη Ζαπτείου, Αθήνα.

3. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικών Λοιμώξεων

7 – 9 Δεκεμβρίου 2007, Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα.

Συμμετοχή σε σεμινάρια:

1. 9η ΕΤΗΣΙΑ ΗΜΕΡΙΔΑ & ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΜΑΘΗΜΑ

“Καρκίνος του Μαστού” Διαγνωστικές και Θεραπευτικές Εξελίξεις

Αμφιθέατρο Νοσοκομείου ΝΙΜΙΤΣ.

Σάββατο 7 Οκτωβρίου, 2008

2. 1ου Αερινού Φροντιστηρίου Ενδοκρινολογίας – Απεικονιστικές Μέθοδοι

Που πραγματοποιήθηκε στις:

31 Μαΐου 2008, Νοσοκομείο ΝΙΜΙΤΣ.

Συμμετοχή σε Επιστημονικές Διημερίδες:

1. Επιστημονική Διημερίδα : ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ – ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.
Παρασκευή 20 Ιουνίου 2008 και Σάββατο 21 Ιουνίου 2008. 417 ΝΙΜΤΣ, Αθήνα.

2. Διημερίδα: Hepatectomy WORKSHOP 2007 .
Παρασκευή 29 & Σάββατο 30 Ιουνίου 2007, Αμφιθέατρο 417 ΝΙΜΤΣ, Αθήνα.

Τίτλοι Poster και Προφορικών Παρουσιάσεων (Ελληνικές).

Τίτλος: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΑΣ

Καρανίκας Γεώργιος, Δαλιανούδης Ιωάννης, Κοτζαδημητρίου Αικατερίνη, Λαγουδιανάκης Εμμανουήλ, Χρυσικός Ιωάννης, Κορωνάκης Νικόλαος, Τσοχανταρίδης Ευστάθιος, Ρήγας Αλέξιος, Νιώτης Αθανάσιος, Νιώτης Θεόδωρος
B.Χειρουργική Κλινική, 417 N.I.M.T.Σ, Αθήνα, Ελλάδα.

Τίτλος: ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ, ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Δαλιανούδης Ιωάννης, Κοτζαδημητρίου Αικατερίνη, Καρανίκας Γεώργιος, Λαγουδιανάκης Εμμανουήλ, Χρυσικός Ιωάννης, Κορωνάκης Νικόλαος, Τσοχανταρίδης Ευστάθιος, Κουκούτσης Ηλίας, Γροσομανίδης Δημήτρης, Τσολαρίδης Παύλος.

B.Χειρουργική Κλινική, 417 N.I.M.T.Σ, Αθήνα, Ελλάδα.

Title: BREAST CANCER CELL INFILTRATION OF THE VASCULAR BED IN THE PERIPHERY OF THE TUMOR IS NOT ASSOCIATED WITH APOPTOTIC MARKERS

Authors: Panagiotopoulos, N.(1)*; Karanikas, G.(2); Koronakis, N.(2); Keramidaris, D. (1); Lagoudianakis, E.(1); Karavitis, G.(1); Salemis, N.(1); Kontzoglou, K.(4); Zografos, G.(3); Manouras, A.(3) 18th Biennial Meeting of the European Society for Gynaecological Oncology (ESGO), October 19-22, 2013 in Liverpool, UK.

Title: EGFR EXPRESSION IS ASSOCIATED WITH HIGH PROLIFERATION AND INFILTRATION OF THE VASCULAR BED IN THE PERIPHERY OF THE BREAST CANCER LESION

Authors: Panagiotopoulos, N*(3); Karanikas, G.(2); Koronakis Nikolaos, N.(2); Lagoudianakis, E.(1); Pappas, A.(3); Karavitis, G.(3); Salemis, N.(1); Manouras, A. (3); Kontzoglou, K.(4); Zografos, G.(3); 18th Biennial Meeting of the European Society for Gynaecological Oncology (ESGO), October 19-22, 2013 in Liverpool, UK.

Διεθνείς Δημοσιεύσεις

1. Apostolos pappas1, nikolaos kontoravdis2, athanasios panoutsopoulos1, nikolaos koronakis2 emmanouil lagoudianakis2, **george karanikas**, george mihalopoulos, george siozos 1, george andrianopoulos. Symptomatic Hypocalcaemia in a Patient with Bone Metastatic Prostate Cancer Balkan Military Medical Review Jan - Mar 2013; 16(1): 35 - 38
2. Kontoravdis N, Vassilikostas G, Lagoudianakis EE, Pappas A, Seretis C, Panagiotopoulos N, Koronakis N, Chrysikos J, **Karanikas G**, Manouras I, Legakis I, Voros D. In search of acute surgical stress biomarkers: Is ghrelin a potential candidate? J Res Med Sci. 2013 Nov;18(11):1016-7.
3. Pappas AV, Lagoudianakis EE, Keramidaris D, Koronakis NE, Chrysikos ID, Koukoutsis ID, **Karanikas G**, Manouras AJ, Katergiannakis V. The last place you would expect to find a gallstone. JSLS. 2011 Apr-Jun;15(2):248-51.
4. Koronakis N, **Karanikas G**, Lagoudianakis EE, Grosomanidis D, Pappas A, Chrysikos J, Xepapadakis G, Manouras A. Analysis of clinical and molecular associations of triple negative breast cancers in node-negative patients. Eur J Gynaecol Oncol. 2010;31(3):304-7.
5. **Karanikas G**, Koronakis N, Lagoudianakis EE, Grosomanidis D, Karavitis G, Koukoutsis I, Pappas A, Kotzadimitriou K, Papadima A, Chrysikos J, Zografos G, Xepapadakis G, Manouras A. The value of proliferation indexes in breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2010;31(2):181-4.
6. Koukoutsis I, Pappas A, **Karanikas G**, Kotzadimitriou K, Chrysikos J, Tzika S, Koronakis N, Karavitis G, Lagoudianakis E, Manouras A. Desmoid tumor of the supraclavicular region: a case report. Cases J. 2009 Jun 22;2:7222. doi: 10.4076/1757-1627-2-7222.
7. Dafnomilis George, Pappas V. Apostolos, Panoutsopoulos Athanasios, Lagoudianakis E. Emmanuel, Koronakis E. Nikolaos, Panagiotopoulos Nikolaos, Seretis Charalampos, **Karanikas George**, and Manouras J. Andreas Struggling with a Gastric Volvulus Secondary to a Type IV Hiatal Hernia Case Rep Med. 2010;2010:257497.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	15
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	20
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ	22
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	29
<i>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</i>	29
<i>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</i>	30
<i>ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ</i>	36
<i>ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ</i>	38
<i>ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ</i>	41
<i>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ</i>	44
<i>ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (Grading)</i>	45
<i>ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ</i>	47
<i>ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ Ki-67</i>	50
<i>ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΟ P53</i>	54
<i>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ BCL-2 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ</i>	57
<i>Η ΠΡΩΤΕΙΝΗ HER-2/neu</i>	60
<i>ΔΙΑΓΝΩΣΗ</i>	62
<i>ΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	69
ΠΡΟΓΝΩΣΗ	75
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	76
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	77
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	80
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	105
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	116
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	119
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	154
ABSTRACT	156
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ	158

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Ανδρέα Μανουρά, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση και την ενθάρρυνση που μου παρείχε καθώς και για τις πολύτιμες ιδέες και συμβουλές του κατά την εκπόνηση και την συγγραφή της εργασίας αυτής.

Η προοπτική αυτή μελέτη αφορά την αξιολόγηση της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67, του αντιαποπτωτικού δείκτη p53 και του αντιαποπτωτικού δείκτη BCL-2 με την έκφραση του Her-2-neu, και των οιστρογονικών και προγεστερονικών δεικτών στον πορογενές αδеноκαρκίνωμα του μαστού και τη συσχέτιση της έκφρασης των ανωτέρω ανοσοιστοχημικών δεικτών με άλλους τεκμηριωμένους προγνωστικούς δείκτες, το κλινικό στάδιο της νόσου, την τοπική υποτροπή και την 5ετή επιβίωση.

Η εκπόνηση της διατριβής αυτής έγινε με την επίβλεψη και καθοδήγηση τριμελούς επιτροπής καθηγητών. Αναμφίβολα, η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής, είναι ένας μακρύς και επίπονος δρόμος που διανύθηκε με την βοήθεια και την καθοδήγηση καταξιωμένων δασκάλων και συναδέλφων. Τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, ευχαριστώ θερμά για την συμμετοχή τους στην αξιολόγηση της παρούσας εργασίας και για τις χρήσιμες παρατηρήσεις και υποδείξεις τους. Τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, που στην κρίση τους υποβάλλεται αυτή η διατριβή, ευχαριστώ θερμά για την διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν από τη θέση του Ιατρού ή του Παθολογοανατόμου και του τεχνολόγου ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία αυτή η εργασία.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί επιδημιολογικά από τους συχνότερους καρκίνους παγκοσμίως και είναι η πρώτη κακοήγη νεοπλασία σε αριθμό κρουσμάτων στο γυναικείο πληθυσμό, ενώ μαζί με τον καρκίνο του πνεύμονος, αποτελούν τις συχνότερες αιτίες θανάτου από κακοήγη νόσο στις γυναίκες.

Στην χώρα μας η πιο πρόσφατη αναφορά κατέγραψε περισσότερες από 4000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού ετησίως αποτελώντας το 24% των καρκίνων στις γυναίκες.

Τα αδενοκαρκινώματα του μαστού αποτελούν την πλειονότητα των κακοήθων νεοπλασιών του μαστού και εξορμούνται από το επιθήλιο των λοβίων των γαλακτοφόρων αδένων (λοβιακά καρκινώματα) και από το επιθήλιο των πόρων (πορογενή καρκινώματα). Η εξέλιξη του πορογενούς καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει διαδοχικά στάδια από την πρωταρχική βλάβη στο ενδοπορικό καρκίνωμα στην διηθητική νόσο και τελικά στις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ο χρόνος διπλασιασμού υπολογίζεται γύρω στις 83 μέρες με μέσες τιμές 115 έως 325 και πιθανή διάρκεια της προκλινικής νόσου γύρω στα 10 έτη. Οι απομακρυσμένες υποτροπές οφείλονται σε μεταστατικές εναποθέσεις (μικρομεταστάσεις) που υπάρχουν εξ'αρχής και μπορεί να εμφανιστούν μέχρι και 8-10 χρόνια μετεγχειρητικά και ως εκ τούτου ο καρκίνος του μαστού θεωρείται ότι είναι συστηματική νόσος από τα πρώτα ακόμα στάδια.

Στην προσπάθεια εξατομίκευσης της πρόγνωσης και σχεδιασμού της καταλληλότερης επικουρικής θεραπείας έχει ανακαλυφθεί ένας μεγάλος αριθμός μοριακών δεικτών με προγνωστική σημασία. Προγνωστικός παράγων (prognostic factor) είναι ένας παράγοντας ικανός να δώσει πληροφορίες για την κλινική πορεία

της νόσου κατά την στιγμή της διάγνωσης, ασχέτως με την θεραπεία που θα ακολουθηθεί.

Η παρούσα μελέτη αποβλέπει στην αξιολόγηση της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67, του αντιαποπτωτικού δείκτη p53 και του αντιαποπτωτικού δείκτη BCL-2 με την έκφραση του Her-2-neu, και των οιστρογονικών και προγεστερονικών δεικτών στον πορογενές αδενοκαρκίνωμα του μαστού και τη συσχέτιση της έκφρασης των ανωτέρω ανοσοιστοχημικών δεικτών με άλλους τεκμηριωμένους προγνωστικούς δείκτες, το κλινικό στάδιο της νόσου, την τοπική υποτροπή και την 5ετή επιβίωση.

Συμπερασματικά η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην:

- 📁🔍 Μελέτη της κλινικής συσχέτισης της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 και της έκφρασης των αντι-αποπτωτικών δεικτών p53 και BCL-2 με το στάδιο και την διαφοροποίηση του νεοπλάσματος σε ασθενείς με πορογενή καρκίνο του μαστού.
- 📄🔍 Μελέτη της κλινικής συσχέτισης της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 με την έκφραση των υποδοχέων του αυξητικού παραγόντα Her-2-neu και την έκφραση των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων σε ασθενείς με πορογενή καρκίνο του μαστού.
- 📄🔍 Μελέτη της κλινικής συσχέτισης της έκφρασης των αντι-αποπτωτικών δεικτών p53 και BCL-2 στον διηθητικό πορογενές καρκίνο του μαστού.
- 📄🔍 Μελέτη της προγνωστικής σημασίας του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 στον πορογενή καρκίνο του μαστού.
- 📄🔍 Μελέτη της προγνωστικής σημασίας της έκφρασης των αντι-αποπτωτικών δεικτών p53 και BCL-2 στον πορογενή καρκίνο του μαστού.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Ο μαζικός αδένας εμβρυολογικά είναι αδένας εξωδερμικής προέλευσης. Οι εμβρυϊκές καταβολές των μαστών ονομάζονται μαστικές ή μαζικές ακρολοφίες. Οι μαζικές ακρολοφίες εκτείνονται από την περιοχή της μασχάλης μέχρι τη βουβωνική χώρα κατά μήκος της γαλακτικής γραμμής¹⁻³.

Η γαλακτική γραμμή αποτελεί φυλογενετικό κατάλοιπο από κατώτερα θηλαστικά που αναπτύσσουν πολλούς μαστούς. Φυσιολογικά, κατά την 9η εβδομάδα της κύησης, οι μαστικές ακρολοφίες υποστρέφονται εκτός από τις θέσεις ανάπτυξης των μαστών. Η ανεπαρκής παλινδρόμηση της μαστικής ακρολοφίας μπορεί να καταλήξει σε έκτοπο μαζικό ιστό οπουδήποτε κατά μήκος της γαλακτικής γραμμής⁴.

Η τελική διαμόρφωση του μαζικού αδένος χωρίζεται σε δύο φάσεις που αφορούν τον σχηματισμό της θηλής και τον σχηματισμό του μαζικού αδένος⁵.

Από την εμβρυϊκή καταβολή της θηλής που καλείται μαστικό λοφίο, δημιουργούνται καταδύσεις στο υποκείμενο μεσέγχυμα οι οποίες σχηματίζουν τους γαλακτοφόρους πόρους. Οι αδενοκυψέλες αναπτύσσονται κατά το τρίτο τρίμηνο της εμβρυϊκής ζωής².

Η θηλαία άλω και η θηλή αναπτύσσονται στο τέλος της ενδομήτριας ζωής.^{6-7, 7-8}

Στις ανωμαλίες της ανάπτυξης ανήκουν η αμαστία (έλλειψη του ενός ή και των δυο μαστών), η μικρομαστία (παραμονή σε παιδική κατάσταση), η μακρομαστία (υπερμεγέθους ανάπτυξη), ενώ στους άνδρες η μεγάλη αύξηση των μαστών ονομάζεται γυναικομαστία. Η αύξηση του αριθμού των μαστών (υπερμαστία) είναι σπάνια. Πιο συνηθισμένη είναι η υπερθηλία (ύπαρξη υπεράριθμων θηλών) συνήθως στη θέση της μαστικής ακρολοφίας⁹⁻¹⁰.

Η πρώτη ανάπτυξη του μαστού στη γυναίκα, η θηλάρχη, λαμβάνει χώρα κατά το 8ο-9ο έτος της ηλικίας εξαιτίας της αύξησης της έκκρισης GnRH από τον

υποθάλαμο ^{3, 5}. Η θηλαρχή ακολουθείται από την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου ⁵.

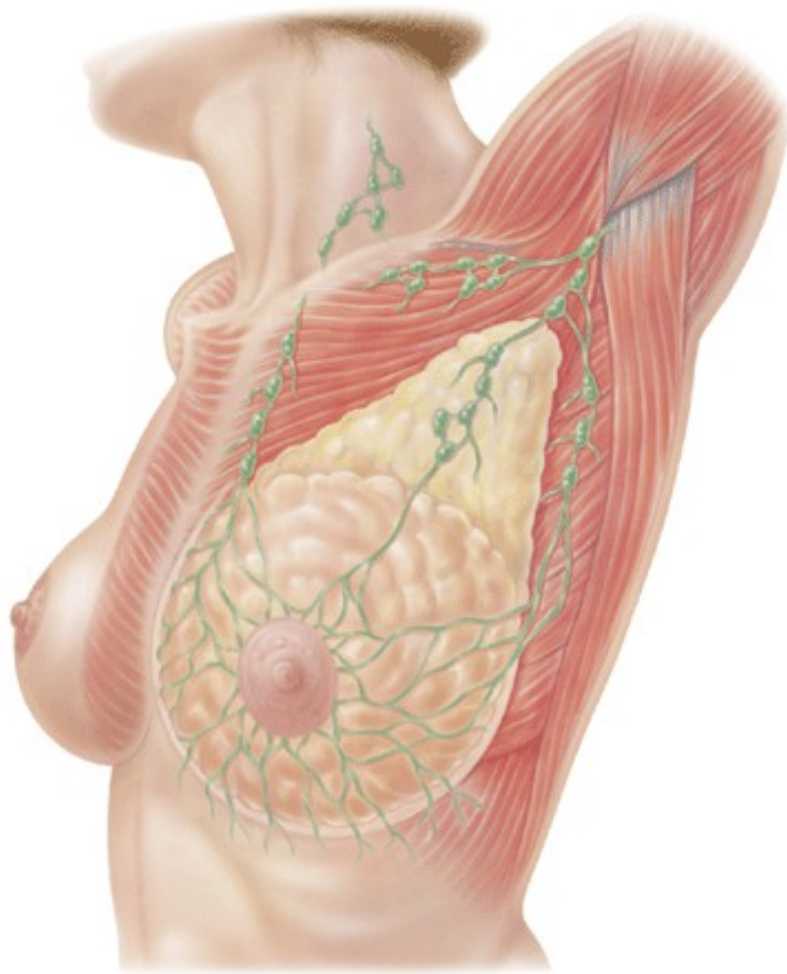
Στις γυναίκες, το μεγαλύτερο μέρος της ανάπτυξης του μαστού διαδραματίζεται μετά τη γέννηση. Αντίθετα, στους άνδρες, καμία περαιτέρω εξέλιξη των μαστών δεν λαμβάνει μέρος μετά τη γέννηση. ¹¹⁻¹³.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΑΖΙΚΟΥ ΑΔΕΝΑ

Ο μαστός της ενήλικου γυναίκας εκτείνεται από τη 2η ή 3η μέχρι την 6η ή 7η πλευρά με μία προεκβολή προς την μασχαλιαία κοιλότητα, την ουρά του Spence (Εικόνα 1).

Η θηλή, η οποία αντιστοιχεί περίπου στο 4^ο μεσοπλεύριο διάστημα, παρουσιάζει τις εκβολές 10-15 γαλακτοφόρων πόρων και περιβάλλεται από την θηλαία άλω που χαρακτηρίζεται από τα φυμάτια του Montgomery) οι οποίοι είναι οι σμηγματογόνοι αδένες.

Ο μαστός στηρίζεται από τους κρεμαστήριους σύνδεσμους του Cooper, οι οποίοι προσφύονται στο χόριο του δέρματος διαμερισματοποιώντας το μαστό σε 15 έως 20 λοβούς. Οι σύνδεσμοι του Cooper διελαύνουν μεταξύ της εν τω βάθει μοίρας της υποδορίου περιτονίας η οποία επίκειται της περιτονίας του μείζονος θωρακικού μυός και καταφύονται στην επιπολής μοίρα της εν τω βάθει περιτονίας, όριο που αποτελεί το σημείο παρασκευής του αδένα κατά την ολική μαστεκτομή¹⁴⁻¹⁶.



Εικόνα 1: Ο μαστός της γυναίκας εκτείνεται από τη 2η ή 3η μέχρι την 6η ή 7η πλευρά. Η προσεκβολή του αδένου προς την μασχαλιαία κοιλότητα είναι γνωστή ως η ουρά του Spence.

*Χειρουργική ανατομία του μαστού**Ανατομία των θωρακικών μυών*

Ο μείζονας θωρακικός μυς καταφύεται στην αύλακα του μείζονος και του ελάσσονος βραχιονίου ογκώματος με τρεις εκφυτικές μοίρες την κλειδική, την στερνική και την κοιλιακή. Ο ελάσσων θωρακικός εκφύεται από την τρίτη, τέταρτη και πέμπτη πλευρά και καταφύεται με πλατύ τένοντα στην κορακοειδή απόφυση της ωμοπλάτης.

Στον ανατομικό σχηματισμό της μασχαλιαίας χώρας συμμετέχουν ο πρόσθιος οδοντωτός μυς, ο πλατύς ραχιαίος και ο υποπλάτιος ¹⁷. (Εικόνα 2).

Ανατομία των αγγείων του μαστού

Ο μαστός αιματώνεται από την ακρωμιοθωρακική, την πλάγια θωρακική και την υποπλάτια αρτηρία που αποτελούν κλάδους της μασχαλιαίας αρτηρίας καθώς και από την έσω θωρακική (έσω μαστική) (60% της αιμάτωσης) που αποτελεί κλάδο της υποκλειδίου αρτηρίας. Επιπρόσθετα, αιμάτωση λαμβάνει ο αδένας από κλάδους της έσω μαστικής και από μικρότερους κλάδους, τους έξω μαστικούς κλάδους, που εκφύονται από την πλάγια θωρακική, και οι οποίοι είναι η δεύτερη πιο μεγάλη πηγή αίματος στο μαστό χορηγώντας το 30% της αιμάτωση του οργάνου.

Άλλοι αρτηριακοί κλάδοι, που συμβάλουν σε μικρότερο βαθμό στην αιμάτωση του μαστού, είναι η ανωτάτη θωρακική αρτηρία η οποία είναι κλάδος της μασχαλιαίας και οι διατιτρώντες κλάδοι των μεσοπλεύριων αρτηριών ¹⁸⁻¹⁹.

Το φλεβικό δίκτυο του μαστού

Το φλεβικό δίκτυο του μαστού αποτελείται από δύο φλεβικά πλέγματα: το υποδόριο και το εν τω βάθει. Το υποδόριο (επιπολής φλεβώδες πλέγμα) αναπτύσσεται στο επιπολής πέταλο της υποδόριας περιτονίας και εκβάλλει στη μασχαλιαία και έσω μαστική φλέβα. Το εν τω βάθει φλεβώδες πλέγμα σχηματίζεται

από μικρά φλεβίδια εντός του αδένου που συνενώνονται σχηματίζοντας μεγαλύτερα φλεβικά στελέχη, τα οποία συνοδεύουν τις αντίστοιχες μεγάλες αρτηρίες του μαστού, και σχηματίζουν τις τρεις κύριες οδούς φλεβικής αποχέτευσης: της έσω μαστικής φλέβας, της πλάγιας θωρακικής φλέβας οι οποίες καταλήγουν στην άνω κοίλη φλέβα και των οπίσθιων μεσοπλευρίων φλεβών. Οι οπίσθιοι κλάδοι προς τις μεσοπλευρίες φλέβες αναστομώνονται με τις σπονδυλικές φλέβες και καταλήγουν στην άξυγο φλέβα αποτελώντας την ανατομική οδό εμφάνισης μεταστάσεων του καρκίνου του μαστού στη σπονδυλική στήλη ¹⁹⁻²¹.

Ανατομία της νεύρωσης του μαστού

Η νεύρωση του δέρματος του μαστού προέρχεται από το 3^ο-6^ο μεσοπλευρίο. Το ανώτερο τμήμα του μαστού δέχεται νεύρωση μερικώς και από το αυχενικό πλέγμα. Συχνά μεσοπλευρίες νευραλγίες αναφέρονται σαν μαστοδυνία. Τέλος συμπαθητικά δίκτυα διανέμονται στο δέρμα, τη θηλή, την θηλαία άλω και το παρέγχυμα ²²⁻²³.

Ιδιαίτερης αναφοράς χρήζουν τα νευρικά στελέχη που αναγνωρίζονται κατά την εγχειρητική προσπέλαση και είναι το μακρό θωρακικό νεύρο του Bell που δίνει κινητική νεύρωση στο πρόσθιο οδοντωτό μυ, το μέσο και έξω θωρακικό νεύρο που δίνουν νεύρωση στον μείζονα και ελάσσονα θωρακικό μυ, και το μεσοπλευροβραχιόνιο νεύρο που δίνει αισθητική νεύρωση στο έσω άνω τμήμα του βραχίονα ²⁴⁻²⁶.

Ανατομία των λεμφαγγείων

Τα λεμφαγγεία του μαστού αναπτύσσονται στο διάμεσο συνδετικό ιστό, μεταξύ των λοβίων και των πόρων του αδένου και υποδέχονται τη λέμφο από τους μεσοκυττάριους χώρους του αδένου. Η λεμφική ροή από τον μαζικό αδένου καταλήγει κύρια προς τους θωρακικούς ή πρόσθιους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Οι κεντρικοί

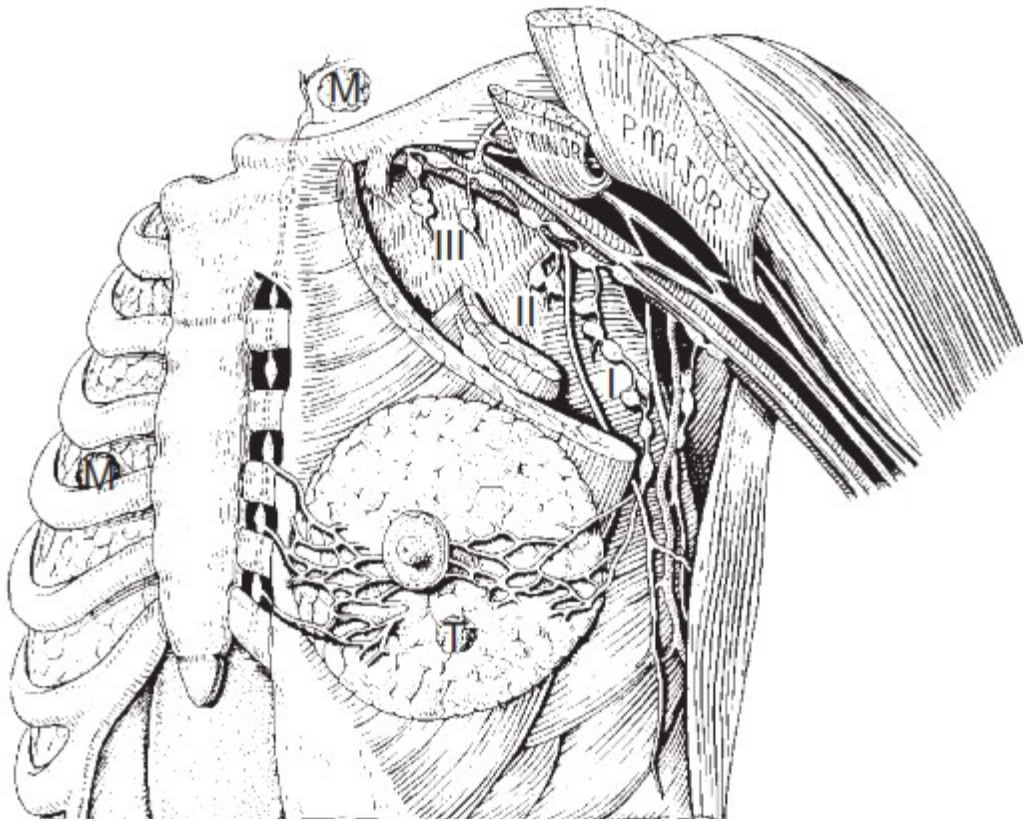
λεμφαδένες δέχονται λέμφο από τα λεμφαγγεία της έξω ομάδας, της θωρακικής ομάδας και την οπίσθιας μασχαλιαίας ή υποπλάτιου ομάδας. Η κεντρική ομάδα των λεμφαδένων στέλνει την λέμφο στους κορυφαίους μασχαλιαίους λεμφαδένες, οι οποίοι ονομάζονται επίσης και υποκλειδίοι.

Μετά τους λεμφαδένες της μασχάλης, η αμέσως πιο σημαντική οδός της λεμφικής διασποράς των κακοηθειών είναι διαμέσου της έσω μαστικής αλυσίδας των λεμφαδένων. Περιορισμένη λεμφική παροχέτευση υπάρχει επίσης προς τον αντίθετο μαστό και προς την θήκη του ορθού κοιλιακού μυός. Τέλος υπάρχουν μεμονωμένα λεμφικά αγγεία που πορεύονται κατά μήκος των μεσοπλευρίων αγγείων φερόμενα προς την σπονδυλική στήλη ²⁷⁻²⁸.

Χειρουργικά, οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες διακρίνονται σε τρία επίπεδα, ανάλογα με τη θέση τους σε σχέση με τον ελάσσονα θωρακικό μυ: λεμφαδένες του πρώτου επιπέδου είναι αυτοί που διατάσσονται κατά μήκος του χείλους του ελάσσονος θωρακικού μυός (λεμφαδένες της θωρακικής, της υποπλάτιας και της έξω ομάδας, ενώ οι λεμφαδένες 2ου επιπέδου είναι αυτοί που διατάσσονται πίσω από τον ελάσσονα θωρακικό μύ (λεμφαδένες της κεντρικής ομάδας), και οι λεμφαδένες του 3^{ου} επιπέδου, είναι αυτοί που εντοπίζονται στο μέσο του άνω χείλους του ελάσσονα θωρακικού μυός (λεμφαδένες της κορυφαίας ομάδας) Οι λεμφαδένες αυτοί αποτελούν μέρος της ομάδας των υποκλειδίων λεμφαδένων. Υπάρχουν και ενδομαστικοί λεμφαδένες οι οποίοι βρίσκονται στην άνω έξω μοίρα του μαστού, στην περιοχή της ουράς του Spence ²⁷⁻²⁸.

Η τοπογραφική ταξινόμηση των λεμφαδένων της μασχάλης περιλαμβάνει πέντε ομάδες: λεμφαδένες της θωρακικής ή πρόσθιας ομάδας (4-5), λεμφαδένες της υποπλάτιας ή οπίσθιας ομάδας (6-7), λεμφαδένες της έξω ομάδας (4- 6), λεμφαδένες της κεντρικής ομάδας (3-4) και λεμφαδένες της κορυφαίας ομάδας (6-12). Μια μικρή

ομάδα λεμφαδένων που περιλαμβάνουν ένα ή δυο λεμφαδένες μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός αποτελεί την ομάδα των λεμφαδένων του Rothman & Rotter. Οι έσω μαστικοί λεμφαδένες, γνωστοί και ως στερνικοί ή παραστερνικοί αποτελούν δύο ομάδες μικρών λεμφαδένων (4-5), στα δύο πλάγια χείλη του στέρνου, στο ύψος των τριών πρώτων πλευρών, που σχηματίζουν αλυσίδα κατά μήκος των έσω μαστικών αρτηριών²⁹⁻³².



Εικόνα 2: Η ανατομία του μαστού. Αμέσως κάτωθεν του αδένου βρίσκεται ο μείζων θωρακικός μυς ενώ επίσης είναι ορατοί ο πρόσθιος οδοντωτός έξωθεν του αδένου και ο υποπλάτιος μυς. Στο σχήμα διακρίνεται η μασχαλιαία φλέβα καθώς και οι ομάδες των επιχώριων λεμφαδένων.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή κακοήθεια, αποτελώντας το ένα πέμπτο των περιπτώσεων καρκίνου στις γυναίκες και τη δεύτερη αιτία θανάτου στο γυναικείο πληθυσμό μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα ³³. Ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος στους άνδρες αποτελώντας το 1% των περιστατικών συνολικά.

Το 2000 αναφέρθηκαν περίπου 1.500.000 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις παγκοσμίως. Στην Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση σαν αιτία θανάτου από καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό, όπου αναφέρεται, κατά την πενταετία 1996-2000, 51.139 περιπτώσεις καρκίνου μαστού με 15-17 θανάτους ανά 100.000 πληθυσμό ³⁴. Στην μελέτη των Boyle et al, 2003 αναφέρεται εκτίμηση για 4254 νέα περιστατικά καρκίνου του μαστού κατά έτος και 1660 θανάτων από την νόσο ³⁵.

Τα ποσοστά θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες έχουν μειωθεί την τελευταία δεκαετία ³⁶⁻³⁷. Η εισαγωγή των οργανωμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου με μαστογραφία σε όλη την Ευρώπη είναι υπεύθυνη μείωση της θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού, αλλά με ταυτόχρονη αύξηση της επίπτωσης ³⁸⁻⁴⁰. Αντίθετα, η θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα παρουσίασε αυξητική τάση κατά τη διάρκεια 1980-2005. Η αύξηση αυτή αφορά σε γυναίκες ηλικίας άνω των 70 ετών καθώς η θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού μειώθηκε ελαφρά στις γυναίκες 40-69 ετών ³⁶. Η περιορισμένη διείσδυση του προληπτικού ελέγχου σε γυναίκες ηλικίας 70 ετών και άνω και η σπάνια συστηματική χορήγηση χημειοθεραπείας σε αυτές τις γυναίκες αποτελούν τα πιθανά αίτια της παρατηρούμενης αύξησης της θνησιμότητας.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι το φύλο καθώς στον άνδρα αντιστοιχεί ένας καρκίνος μαστού για κάθε εκατό περιπτώσεις καρκίνου μαστού σε γυναίκες. Η γυναικομαστία η παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο BRCA, το σύνδρομο Klinefelter, η θεραπεία για καρκίνο του προστάτη και η υπερπρολακτιναιμία αποτελούν τους παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες ⁴¹⁻⁴⁶.

Η πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού αυξάνει με την ηλικία μετά τη ηλικία των 35 ετών με διάμεση ηλικία εμφάνισης τα 60 χρόνια. Το 15% των νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού ετησίως αφορά γυναίκες κάτω των 40 ετών ενώ τα 2/3 εκδηλώνονται σε γυναίκες άνω των 40 ετών, ηλικία που στο γράφημα επίπτωσης της νόσου παρατηρείται γρήγορη αύξηση της συχνότητας με τον ρυθμό αύξησης την νόσου να μειώνεται μετά την ηλικία των 70. Επίσης οι περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο του μαστού σημειώνονται στις ηλικίες 45 μέχρι 80 ετών ⁴⁷⁻⁴⁹.

Το ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού συνοδεύεται από πιθανότητα ανάπτυξης μετάχρονου καρκίνου στον άλλο μαστό σε ποσοστό 5-8% ⁵⁰⁻⁵².

Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό της νόσου, αν και στην πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του μαστού δεν αναφέρεται ανάλογο ιστορικό στην οικογένειά τους. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος για τη νόσο είναι 1.5 έως 3 φορές μεγαλύτερος σε γυναίκες των οποίων η μητέρα ή η αδελφή εμφάνισαν καρκίνο του μαστού. Η πιθανότητα κληρονομικού καρκίνου του μαστού αυξάνει όταν αναφέρονται στο ιστορικό δυο συγγενείς πρώτου βαθμού με νόσο ενώ ο κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος, αν ο πρώτου βαθμού συγγενής είχε προσβληθεί σε μικρή ηλικία ή αν η νόσος ήταν αμφοτερόπλευρη ⁵³⁻⁵⁴.

Το 4-9% των γυναικών με καρκίνο μαστού θεωρείται ότι έχουν κληρονομικό καρκίνο μαστού. Οι μισές περίπου περιπτώσεις κληρονομικού καρκίνου του μαστού οφείλονται στις μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA1 (20-80%) που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17q21, ο φυσιολογικός ρόλος του σχετίζεται με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και δρα σαν ογκοκατασταλτικό γονίδιο και του γονιδίου BRCA2 που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 13q12 και έχει παρόμοια δράση με το BRCA1. Η μετάλλαξη του ογκογονιδίου BRCA1 συνδέεται με 50-85% πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού μέχρι την ηλικία των 70 ετών, υψηλή συχνότητα αμφοτερόπλευρης νόσου, ενώ εμφανίζεται σε μικρότερη και συνδέεται με προδιάθεση για εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών σε ποσοστό έως 60%. Η μετάλλαξη του ογκογονιδίου BRCA2 σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα 50-85% εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέχρι την ηλικία των 70 ετών ενώ συνδέεται με τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες ⁵⁴⁻⁶².

Ο οικογενής καρκίνος του μαστού επίσης αποτελεί μια από τις εκδηλώσεις των συνδρόμων Li - Fraumeni, Muir - Torre, Peutz - Jeghers, καθώς επίσης και της νόσου Cowden και της αταξίας τηλαγγειεκτασίας ⁵⁹.

Τα κυριότερα παθολογικά χαρακτηριστικά των BRCA1-σχετιζόμενων καρκίνων μαστού είναι: μικρό ποσοστό διπλοειδίας, υψηλός μιτωτικός δείκτης, υψηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού, υψηλότερο ποσοστό καρκινωμάτων με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και μεγαλύτερη λεμφοκυτταρική διήθηση. Αντίθετα, οι BRCA2-σχετιζόμενοι καρκίνοι έχουν μικρότερο μιτωτικό δείκτη. Παρόλα τα δυσμενή χαρακτηριστικά τους, τα BRCA1-σχετιζόμενα νεοπλάσματα φαίνεται να έχουν παρόμοια ή και καλύτερη πρόγνωση από τα σποραδικά καρκινώματα του ίδιου σταδίου ⁶¹⁻⁶².

Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

I. Αναπαραγωγικοί παράγοντες

- Η ατεκνία, η πρόωμη εμμηνарχή, η όψιμη εμμηνόπαυση και προχωρημένη ηλικία της πρώτης τελειόμηνης εγκυμοσύνης αποτελούν γνωστούς και γενικά αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Η πρόωγη έναρξη της περιόδου και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση σχετίζονται με πιο παρατεταμένη έκθεση του μαστού σε υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων και αυξάνει το ρίσκο⁶³⁻⁶⁴.
- Ο παρατεταμένος χρόνος θηλασμού φαίνεται να έχει κάποια προστατευτική δράση, αλλά η δράση είναι ασθενής και περιορίζεται στον προεμμηνόπαυσιακό καρκίνο⁶⁵.
- Φαίνεται ότι τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη προάγουν την καρκινογένεση. Τα οιστρογόνα προάγουν την καρκινογένεση στο μαστό μέσω διέγερσης αυξητικών παραγόντων όπως ο TGF-alpha. Μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα συνοδεύεται από σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος μετά από συνδυασμένη λήψη οιστρογόνων και προγεστερόνης⁶⁶⁻⁶⁷. Αντίθετα η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών όπως συμβαίνει στην αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή συνοδεύεται από ελάττωση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού σε ποσοστό έως και 75%⁶⁸⁻⁷⁰.

II. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Ο τρόπος διατροφής συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα καρκίνου μαστού. Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται η αύξηση του ρίσκου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού με την αυξημένη κατανάλωση οινόπνευματος, το κάπνισμα και την έλλειψη σωματικής άσκησης. Το

αυξημένο σωματικό βάρος αποτελεί παράγοντα κινδύνου στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁷¹⁻⁷⁴.

- Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο, ιδιαίτερα σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία σε νεαρή ηλικία⁷⁵. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη νεοπλασίας από την μαστογραφία αποτέλεσε θέμα σημαντικών επιδημιολογικών ερευνών που κατέληξαν ότι ο κίνδυνος είναι συνάρτηση τόσο της δόσης όσο και του χρόνου έκθεσης. Το μεγάλο πλεονέκτημα της ψηφιακής μαστογραφίας έγκειται στην μείωση της δόσης που προσλαμβάνει ο μαζικός αδένας. Το γεγονός ότι η ετήσια μαστογραφία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης άνω των 50 που υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο λόγω της πρώιμης ανίχνευσης του καρκίνου είναι πολύ πιο σημαντικό από την αύξηση σε μικρό ποσοστό του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από την μαστογραφία⁷⁶.
- Η μαστογραφική εμφάνιση του μαζικού αδένα συσχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ειδικότερα αυξημένη πυκνότητα του αδένα αντιπροσωπεύει αυξημένο αριθμό αδενικών κυττάρων τα οποία βρίσκονται σε κίνδυνο για κακοήθη εξαλλαγή αλλά και μειωμένη ευαισθησία της μαστογραφίας⁷⁷.

III. Προκαρκινικές αλλοιώσεις του μαστού

- Η ύπαρξη στο ιστορικό βιοψίας κάποιας βλάβης του μαστού έχει μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από γυναίκες χωρίς ιστορικό. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν η βλάβη είναι υπερπλαστική και ο κίνδυνος πολλαπλασιάζεται εάν η βλάβη παρουσιάζει ατυπία⁷⁸⁻⁷⁹.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού καθώς και η αύξηση του σχετικού ρίσκου

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού

Παράγοντας κινδύνου (μειζων προς ελάσσονα κίνδυνο)	Κατηγορία/αλλαγή	Ισχύς σχέσης
Φύλο	Γυναίκες προς άνδρες	++++
Ηλικία	Μεγαλύτερη	++++
Ύψος	Μεγαλύτερο	++
Μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία	Μεγαλύτερη	++
Βάρος γέννησης	Μεγαλύτερο	+
Άτυπη υπερπλασία μαζικού αδένα	Ναι προς όχι	+++
Μαστογραφία υψηλού κινδύνου (μεγάλη μάζα μαζικού αδένα)	Υψηλής προς χαμηλής πυκνότητας κ.λπ.	+++
Ηλικία εμμηναρχής	Μικρότερη	++
Ηλικία εμμηνόπαυσης	Μεγαλύτερη	++
Είδος εμμηνόπαυσης	Φυσιολογική προς προκλητή	++
Ηλικία 1ης εγκυμοσύνης	Μεγαλύτερη	+++
Ηλικία άλλων κυήσεων	Μεγαλύτερη	+
Αριθμός παιδιών	Μικρότερος	++
Εγκυμοσύνη	Πολύ πρόσφατη προς παλαιότερη	+
Θηλασμός	Όχι προς ναι	+
Εθνικότητα	Καυκάσιες προς Ασιάτισες	+++
Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων	Μεγαλύτερη	+
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	Μεγαλύτερη	++
Κατανάλωση οίνοπνεύματος	Μεγαλύτερη	+
Φυτικά τρόφιμα και ελαιόλαδο	Μειωμένη πρόσληψη	+
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Μεγαλύτερη έκθεση	+
Φυσική δραστηριότητα	Μικρότερη	+
Οικογενειακό ιστορικό	Ναι προς όχι	+++
Γονίδια	Ναι προς όχι	++++
Νεόπλασμα στον άλλο μαστό	Ναι προς όχι	+++

++++: Σχετικός κίνδυνος περί το 10 (και άνω)

+++ : Σχετικός κίνδυνος περί το 3

++ : Σχετικός κίνδυνος περί το 1,5

+ : Μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου

Πηγή: Με βάση στοιχεία που δίνονται σε δημοσιεύσεις^{2,4}

Πίνακας 2. Καλοήθειες βλάβες που συσχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (American Board of Pathology Histologic Classification of Benign Disease)

Σκληρυντική αδένωση	Όχι αύξηση του ρίσκου
Θηλωμάτωση	Μικρή αύξηση του ρίσκου
Ακτινωτή ουλή	Όχι αύξηση του ρίσκου
Επιπλεγμένη σκληρυντική αδένωση	Όχι αύξηση του ρίσκου
Μέτρια υπερπλασία του επιθηλίου των πόρων	1.5:1 to 2:1
Άτυπη υπερπλασία (πόρων και λοβιακή)	4:1
Εκτεταμένη άτυπη υπερπλασία	7:1
Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα	10:1
Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα	10:1

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη του στήθους αρχίζει από την εμβρυική ζωή αλλά η μεγαλύτερη αύξηση και η ωρίμανση λαμβάνει χώρα μετά την εφηβεία. Η αύξηση του μαζικού αδένου ρυθμίζεται από τη σύνθετη αλληλεπίδραση πολλών ορμονών και αυξητικών παραγόντων ⁸⁰.

Η ορμόνη με την κύρια δράση στον αδενικό ιστό είναι τα οιστρογόνα, τα οποία διεγείρουν την σύνθεση RNA, του DNA, καθώς και την πρωτεϊνική σύνθεση και τη δραστηριότητα των βασικών ρυθμιστικών ενζύμων ⁸¹.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού υπό οιστρογονική διέγερση μπορούν να συνθέσουν παράγοντες ανάπτυξης με αυτοκρινική δράση αλλά και να επιδράσουν μέσω παρακρινικού μηχανισμού στα παρακείμενα κύτταρα του στρώματος. Επίσης η ύπαρξη του ένζυμου της αρωματάσης σε πολλούς καρκίνους μαστού, παρέχει την ικανότητα να συνθέσουν οιστρογόνα. Τα κύτταρα του στρώματος μπορούν επίσης να εκκρίνουν του αυξητικούς παράγοντες με δράση στα κύτταρα του μαστού ⁸². Πεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες με δράση στο μαζικό κυτταρο είναι οι EGF, TOP-α, IGF-2, ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας, και ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας ⁸³.

Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού δεν έχει γίνει πλήρως κατανοήτη μέχρι σήμερα είναι όμως γενικά αποδεκτό ότι ο καρκίνος του μαστού είναι πολυπαραγοντική νόσος. Ο μετασχηματισμός του φυσιολογικού αδενικού κυττάρου σε καρκινικό συμβαίνει μέσω της διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας των μηχανισμών κυτταρικής διαίρεσης είτε μέσω της ενεργοποίησης των ογκογονιδίων, είτε λόγω απώλειας ή μετάλλαξης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ή και τα δύο με αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση των κυτταρικών οδών ενεργοποίησης του πολλαπλασιασμού ⁸⁴. Εκτός από την δράση των αυξητικών παραγόντων η απώλεια

της φυσιολογικής λειτουργίας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων μέσω μεταλλάξεων ή διαγραφής έχει επίσης σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση του μαστού. Ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως το γονίδιο ρετινοβλαστώματος (RB1) και το γονίδιο TP53 που φυσιολογικά ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, έχουν ταυτοποιηθεί σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού ⁸⁵. Τα δύο μεταλλαγμένα γονίδια που συνδέονται με τον οικογενή καρκίνο του μαστού, BRCA1 και BRCA2, θεωρούνται επίσης ογκοκατασταλτικά γονίδια. Η λειτουργία των εν λόγω γονιδίων αφορά την επιδιόρθωση του DNA ⁸⁶.

Σημαντική είναι επίσης για την διηθητική και μεταστατική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων η έκκριση πρωτεάσων, όπως οι καθεψίνες, στρομελυσίνες, ζελατινάσες, ή ο uTPA, τα οποία παράγονται από το επιθήλιο αλλά και από τα στρωματικά κύτταρα του όγκου ⁸⁷.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Τα αδenoκαρκινώματα του μαστού προέρχονται από τους εκφορητικούς πόρους ή τα λόβια του αδένου, και διακρίνονται σε μη διηθητικά και διηθητικά καρκινώματα.

Οι μη διηθητικές βλάβες του επιθηλίου των πόρων περιορίζονται από τη βασική μεμβράνη των πόρων και κατ' επέκταση δεν υπάρχει διήθηση του περιβάλλοντος στρώματος. Ο ιστολογικός τύπος, με βάση την αρχιτεκτονική του δομή, διακρίνεται σε: comedo (φαγεσωρικό), ηθμοειδή, μικροθηλώδη, θηλώδη, συμπαγή και μεικτά. Ο μη ειδικός τύπος διηθητικού καρκινώματος του μαστού είναι ο επικρατέστερος του οργάνου (αποτελεί το 75% όλων των καρκινωμάτων) και χαρακτηρίζεται από την έλλειψη ειδικών και σταθερών ιστολογικών γνωρισμάτων (not otherwise specified - NOS, no special type - NST)⁸⁸⁻⁸⁹. Η κατάταξη των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων του μαστού φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2).

Πίνακας 3: Η ιστολογική κατάταξη των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων του μαστού

1.	Μη ειδικού τύπου (70-80%)
2.	Μυελοειδές (4-9%)
3.	Βλεννώδες (2%)
4.	Σωληνώδες (1-2%)
5.	Μεταπλαστικό
6.	Θηλώδες 1-2%
7.	Φαγεσωρικό

Το λοβιακό καρκίνωμα προέρχεται από τους μικρούς τελικούς πόρους του μαστού⁹⁰. Ο μη διηθητικός τύπος LCIS, χαρακτηρίζεται από μικρά κύτταρα χαμηλής βαθμίδας διαφοροποίησης που γεμίζουν και διατείνουν τα λόβια χωρίς όμως

να διηθούν τη βασική μεμβράνη. Πρόσφατα περιγράφηκε το πλειόμορφο LCIS (PLCIS) το οποίο χαρακτηρίζεται από μεγάλα κύτταρα που εμφανίζουν αξιοσημείωτο πλειομορφισμό, με έκκεντρους πυρήνες και ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα¹²⁷⁻¹²⁹. Το μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα αποτελεί το 1,5-3,8% του συνόλου των καρκινωμάτων του μαστού. Η ακριβής συχνότητα του δε μπορεί να καθορισθεί, επειδή δε δίνει κλινικά ευρήματα και η ανεύρεση του είναι τυχαία. Είναι αρκετά συχνά πολυεστιακό και αμφοτερόπλευρο. Το LCIS θεωρείται περισσότερο ένας συστηματικός δείκτης αυξημένου κινδύνου παρά μία πρώιμη καρκινική βλάβη εκτός από το πλειόμορφο LCIS που πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως το DCIS⁹¹.

Σπανιότερος ιστολογικός τύπος είναι τα καρκινώματα από τη θηλή (νόσος του Paget). Η νόσος του Paget αποτελεί το 1-3 % των καρκινωμάτων του μαστού και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση δερματικών αλλοιώσεων της θηλής με τη μορφή διαβρώσεως ή εξελκώσεως, που δίνει την εντύπωση δερματίτιδας ή εκζέματος. Ιστολογικά, η νόσος του Paget χαρακτηρίζεται από την διείσδυση της επιδερμίδας της θηλής με κύτταρα του Paget που περιγράφονται ως μεγάλα, κύτταρα με στρογγυλούς ή οβάλ πυρήνες και εξέχοντα πυρήνια. Τα κύτταρα του Paget εντοπίζονται μεταξύ των κανονικών κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας. Η πιθανότερη αιτιοπαθογένεια της νόσου του Paget αφορά την διήθηση της επιδερμίδας από καρκινικά κύτταρα προερχόμενα από υποκείμενο καρκίνο στους εκφορητικούς πόρους. Όμως, καθώς δεν συνδέονται όλες οι περιπτώσεις νόσου του Paget με ένα υποκείμενο καρκίνωμα, η ενδοεπιδερμική θεωρία μετασχηματισμού (in situ μετασχηματισμός) προτείνει ότι τα κύτταρα Paget προέρχονται είτε από το τερματικό τμήμα του γαλακτοφόρου πόρου στην συμβολή με την επιδερμίδα ή από πολυδύναμα κύτταρα στην βασική στιβάδα της επιδερμίδας. Η εντόπιση δεσμοσωμικών συνδέσεων μεταξύ των

κυττάρων Paget και των γειτονικών κερατινοκυττάρων υποστηρίζουν επίσης την θεωρία της in situ ανάπτυξης του κυττάρου του Paget ⁹².

Σπάνια ο μαστός μπορεί να εμφανίσει άλλα κακοήθη νεοπλάσματα όπως τα λεμφώματα, των ιδρωτοποιών αδένων, τα επιδερμοειδή, τα σαρκώματα και το μελάνωμα ⁹³⁻⁹⁴.

Σπάνιος τύπος νεοπλάσματος είναι το φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα. Μικροσκοπικά, η σύνθεση του χαρακτηρίζεται από τη συνδυασμένη παρουσία επιθηλιακών και μεσεγχυματικών νεοπλασματικών στοιχείων. Τα καρκινώματα αυτής της κατηγορίας εμφανίζουν κακοήθη εξαλλαγή σε ποσοστό 10 % και συνήθως μεθίστανται στους πνεύμονες, τα οστά και τους υποδόριους ιστούς ⁹⁵.

Το φλεγμονώδες καρκίνωμα είναι κλινική διάγνωση και είναι αποτέλεσμα της διήθησης των δερματικών λεμφαγγείων από καρκινικά κύτταρα συνηθέστατα προερχόμενα από κάποιο προχωρημένο διηθητικό πορογενές νεόπλασμα και χαρακτηρίζεται από δυσμενή πρόγνωση ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου ⁹⁶.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η κλινική σταδιοποίηση βασίζεται σε συνδυασμό της φυσικής εξέτασης και της μαστογραφίας. Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση αντιθέτως στηρίζεται στην εξέταση του πρωτοπαθούς όγκου, των μασχαλιαίων λεμφαδένων και των μακρινών μεταστάσεων ⁹⁷.

Η σύγχρονη σταδιοποίηση στον καρκίνο του μαστού βασίζεται στο σύστημα σταδιοποίησης TNM, η οποία εξαρτάται από το μέγεθος (διάμετρος) της πρωτοπαθούς εστίας, το αριθμό των διηθημένων επιχώριων λεμφαδένων και την παρουσία ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ο καρκίνος του μαστού ταξινομείται με βάση αυτά τα στοιχεία σε τέσσερα στάδια. Παράλληλα, αναφέρεται ο βαθμός ιστολογικής κακοήθειας όπου οι όγκοι διακρίνονται σε καλής διαφοροποίησης (grade I), μέτριας διαφοροποίησης (grade II) και χαμηλής διαφοροποίησης (grade III)

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού επιτρέπει την άμεση εκτίμηση του νεοπλασματος και επιτρέπει την εκτίμηση της προγνώσης αλλά και τον καθορισμό του τύπου της θεραπείας. Επίσης αποτελεί κοινό έδαφος για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής παρέμβασης και της σύγκρισης μεταξύ των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών ⁹⁸.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ TNM

Πίνακας 4: Η κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με το AJCC (WHO Classification 2002)

Μέγεθος (T)		
	T _x	πρωτοπαθής όγκος μη εκτιμήσιμος
	T ₀	δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
	T _{is}	καρκίνωμα in situ: πορογενές ή λοβιακό καρκίνωμα in situ, ή νόσος Paget της θηλής χωρίς όγκο
	T ₁	μέγεθος όγκου < 2εκ
	T _{1mic}	μικροδιήθηση 0.1 εκ ή λιγότερο
	T _{1a}	όγκος μεγαλύτερος από 0.1 και μικρότερος από 0.5 εκ
	T _{1b}	όγκος μεγαλύτερος από 0.5 και μικρότερος από 1 εκ
	T _{1c}	όγκος μεγαλύτερος από 1εκ και μικρότερος από 2 εκ
	T ₂	μέγεθος όγκου > 2εκ και < 5εκ
	T ₃	μέγεθος όγκου >5εκ
	T ₄	όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα (a) ή στο δέρμα (b), όπως περιγράφεται παρακάτω:
	T _{4a}	επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα
	T _{4b}	εξέλκωση δέρματος, οίδημα ή δορυφόρα οζίδια, περιορισμένα στον ένα μαστό
	T _{4c}	T _{4a} και T _{4b}
	T _{4d}	φλεγμονώδες καρκίνωμα (
Λεμφαδένες (N)		
	N _x	Λεμφαδένες μη εκτιμήσιμοι

	N ₀	Μασχαλιαίοι λεμφαδένες χωρίς μεταστάσεις
	N ₁	Μετάσταση σε έναν ή περισσότερους ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες που όμως είναι κινητοί
	N ₂	Ομόπλευροι μασχαλιαίοι λεμφαδένες με μεταστάσεις, συμφυόμενοι μεταξύ τους ή σε άλλες δομές
	N ₃	Ομόπλευροι κλινικά εμφανής έσω μαστικοί λεμφαδένες με μεταστάσεις
Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M).	M ₀	Απούσες
	M ₁	Παρούσες

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ

Τον Ιούνιο του 1999, το Κολλέγιο των Αμερικανών Παθολογοανατόμων σε συνεργασία με κλινικούς ιατρούς και στατιστικολόγους αποφάσισαν να ομαδοποιήσουν τους παράγοντες πρόγνωσης και πρόβλεψης του καρκίνου του μαστού σε τρεις κατηγορίες⁹⁹.

Κατηγορία I. Περιλαμβάνει παράγοντες που η προγνωστική τους σημασία είναι αποδεδειγμένη με πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες και μετααναλύσεις:

- Μέγεθος όγκων.
- Λεμφαδενικές μεταστάσεις.
- Βαθμός κακοήθειας.
- Ιστολογικός τύπος.
- Ορμονικοί υποδοχείς

Κατηγορία II. Παράγοντες οι οποίοι έχουν μελετηθεί εκτενώς τόσο σε κλινικό όσο και σε βιολογικό επίπεδο, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί πέρα από κάθε αμφισβήτηση η στατιστική τεκμηρίωσή τους:

- Ογκογονίδιο c-erbB-2.
- Ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.
- Αγγειακή διήθηση.
- Δείκτες πολλαπλασιασμού

Κατηγορία III. Όλους τους υπόλοιπους παράγοντες που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς:

- Ανάλυση της πλοειδίας του DNA.
- Αγγειογένεση.
- Αυξητικοί παράγοντες.
- Καθεψίνη D.

ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (Grading)

Ο προσδιορισμός του βαθμού κακοήθειας (Grade) ιστολογικά χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα διαφορετικά φαινότυπικά χαρακτηριστικά του διηθητικού καρκίνου του μαστού. Τα συστήματα ταξινόμησης του βαθμού κακοήθειας βασίζονται στην αξιολόγηση από τον παθολογοανατόμο της αρχιτεκτονικής διαμόρφωσης του ιστού αλλά και διαφόρων κυτταρικών χαρακτηριστικών που συνδιάζονται για να χαρακτηρίσουν την νεοπλασία σε τρεις βαθμούς που ο μεγαλύτερος βαθμός υποδηλώνει μεγαλύτερη αποδιοργάνωση των προαναφερόμενων χαρακτηριστικών. Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο σύστημα grading είναι η τροποποίηση κατά Nottingham του συστήματος Scarff-Bloom-Richardson¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Τα δεδομένα που καθορίζουν το βαθμό κακοήθειας σύμφωνα με το ανωτέρω σύστημα παρουσιάζονται στο ακόλουθο πίνακα 5.

Πίνακας 5: Παθολογοανατομικά δεδομένα που καθορίζουν τον βαθμό κακοήθειας σύμφωνα με την τροποποίηση κατά Nottingham του συστήματος Scarff-Bloom-Richardson

Σωληνώδεις σχηματισμοί (% ποσοστό του όγκου που αποτελείται από σωληνώδεις δομές)	Βαθμολογία
>75%	1
10-75	2
<10%	3
Πυρηνική πλιμορφία	Βαθμολογία
Μικρά ομοιόμορφα κύτταρα	1
Μέτρια αύξηση μεγέθους και ποικιλομορφία	2
Εξέχουσα ποικιλομορφία	3
Αριθμός μιτώσεων (σε 10 μεγάλης μεγέθυνσης οπτικά πεδία, διάμετρος πεδίου 0,52mm)	Βαθμολογία
Μέχρι 7	1
8-14	2
>15	3

Ο βαθμός I περιλαμβάνει όγκους καλά διαφοροποιημένους με σύνολο βαθμολογίας 3-5 ενώ ο βαθμός III περιλαμβάνει τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα με συνολική βαθμολογία 8-9. Ο βαθμός II περιλαμβάνει τους ενδιάμεσους όγκους. Οι υψηλού και χαμηλού βαθμού όγκοι παρουσιάζουν διαφορετική κλινική πορεία με το υψηλότερο grade να έχει χειρότερη πρόγνωση

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Η πιο σημαντική εξέλιξη στην κατανόηση της παθογένειας του καρκίνου του μαστού έγκειται στην ανακάλυψη ότι ο καρκίνος του μαστού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα οιστρογόνα ή / και την προγεστερόνη για την ανάπτυξη του μέσω των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PRs). Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων-στόχων και λειτουργούν ως εξαρτώμενοι από τον διεγέρτη παράγοντες μεταγραφής. Η σύνδεση του διεγέρτη στον υποδοχέα ακολουθείται από μετανάστευση μέσα στον πυρήνα, και σύνδεση με συγκεκριμένες θέσεις στο DNA κοντά σε γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις φυσιολογικές δράσεις της ορμόνης ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Δύο ισομορφές του ER έχουν ταυτοποιηθεί: ER-άλφα και ER-βήτα ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Ο καρκίνος του μαστού που έχει θετικούς τους οιστρογονικούς υποδοχείς είναι ευαίσθητος και ανταποκρίνεται στην χορήγηση αντιοιστρογόνων. Όμως ενώ η σημασία της έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων είναι καλώς τεκμηριωμένη η σημασία της έκφρασης προγεστερινικών υποδοχέων είναι αμφιλεγόμενη. Η κύρια σημασία των προγεστερινικών υποδοχέων έγκειται ότι επειδή εξαρτάται από οιστρογονικό ερεθισμό, η παρουσία των PR υποδηλώνει την ύπαρξη του μηχανισμού διέγερσης των κυττάρων από τα οιστρογόνα και συνάγεται ότι είναι πιθανή η ανταπόκριση στον ενδοκρινικό χειρισμό. Η προγνωστική όμως αξία του δείκτη είναι αμφιλεγόμενη καθώς ενώ οι αρχικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ER-θετικούς, αλλά PR-αρνητικούς καρκίνους του μαστού έχουν χειρότερη πρόγνωση από ό, τι τα άτομα με ER και PR-θετικούς όγκους μεταγενέστερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα δεδομένα. ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

Η προβλεπτική σημασία των οιστρογονικών υποδοχέων που προβλέπει την ανταπόκριση του όγκου στην ενδοκρινική θεραπεία είναι μια σημαντική

παράμετρος στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Επίσης σημαντική όμως είναι και η προγνωστική σημασία της έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων. Μελέτες που ανέλυσαν την συσχέτιση των υποδοχέων με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου κατέληξαν ότι οι ER-θετικοί όγκοι είναι πιο πιθανό να είναι ιστολογικά καλά διαφοροποιημένοι, να έχουν χαμηλότερο μιτωτικό δείκτη, και να είναι διπλοειδή. Επίσης, είναι λιγότερο πιθανό να σχετίζονται με μεταλλάξεις του p53, του HER2, ή του EGFR τα οποία σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Ενδιαφέρον είναι το στοιχείο ότι η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων δεν συσχετίζεται με την με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων υποδηλώνοντας ότι η οιστρογονική διέγερση συμμετέχει στην αύξηση του όγκου αλλά δεν προδιαθέτει σε μετάσταση¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Η θετική έκφραση των ορμονικών υποδοχέων συνδέεται επίσης με συγκεκριμένη διαδικασία μεταστατικής εξάπλωσης. Οι ER-θετικοί όγκοι είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν μεταστάσεις στα οστά, μαλακά μόρια, ή τις ωοθήκες. Σε αντίθεση, οι ER-αρνητικοί όγκοι παρουσιάζουν συχνότερα μεταστάσεις στον εγκέφαλο και το ήπαρ. Αυτή η συσχέτιση των ορμονικών υποδοχέων με συγκεκριμένες μεταστατικές θέσεις που έχουν μακρότερη επιβίωση μπορεί να είναι και η αιτία για την παρατηρούμενη καλύτερη πρόγνωση των ER / PR θετικών όγκων¹¹².

Συμπερασματικά, η ανάλυση της έκφρασης των ER / PR πρέπει να γίνεται συστηματικά σε όλες τις περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού ώστε να γίνει η επιλογή των ασθενών που είναι πιθανότερο να ανταποκριθούν στην ορμονική θεραπεία.

Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ Ki-67

Ο καρκίνος του μαστού θεωρείται συστημακή νόσος ακόμα και όταν βρίσκεται σε αρχικό κλινικό στάδιο λόγω της πρώιμης διασποράς των καρκινικών κυττάρων κυρίως αιματογενώς. Ως εκ τούτου, η πρόγνωση δεν εξαρτάται μόνο από την κλινική σταδιοποίηση αλλά φαίνεται ότι σχετίζεται με την ικανότητα του καρκινικού κυττάρου να διαιρείται και να μεθίσταται.

Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται πληθώρα μελετών που αξιολογούν τον ρόλο των γονιδίων που ρυθμίζουν τις διαδικασίες του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων του μαστού και έχουν αυξήσει δραματικά τις γνώσεις μας για την διαδικασία ανάπτυξης του όγκου. Επιπρόσθετα, ένα πλήθος προγνωστικών παραγόντων έχουν εντοπιστεί για τον καρκίνο του μαστού οι οποίοι ενέχονται είτε άμεσα, όπως τα ρυθμιστικά γονίδια της κυτταρικής διαίρεσης, είτε έμμεσα, όπως οι αυξητικοί παράγοντες ή οι παράγοντες αγγειογένεσης, με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹¹³⁻¹¹⁴.

Το ποσοστό των κυττάρων που βρίσκονται σε διαδικασία κυτταρικής διαίρεσης εκτιμάται με την ανάλυση των φάσεων του κυτταρικού κύκλου. Η κυτταρική διαίρεση είναι μία καθορισμένη διαδικασία κατά την οποία αναγνωρίζονται οι διάφορες φάσεις. Με αυτόν τον τρόπο τα κύτταρα από την φάση ηρεμίας (G0) όταν διεγερθούν από διάφορα ερεθίσματα εισέρχονται στην (G1) φάση. Στην G1, το κύτταρο προετοιμάζεται για τη φάση της σύνθεσης (S), στην οποία λαμβάνει χώρα η σύνθεση του DNA και ο διπλασιασμός του γονιδιώματος. Η φάση S ακολουθείται από μια περίοδο φαινομενικής αδράνειας (G2), στην οποία το κύτταρο προετοιμάζεται για τον διαχωρισμό των χρωματιδών που θα ακολουθήσει κατά τη μιτωτική (M) φάση. Η διαδικασία μπορεί είτε να σταματήσει στην φάση ηρεμίας είτε να επαναληφθεί άμεσα με την έναρξη της φάσης G1. Η μεσόφαση, η οποία περιλαμβάνει την G1, S και G2 αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του κύκλου του κυττάρου όμως οι επιμέρους φάσεις δεν

είναι δυνατόν να αναγνωριστούν μορφολογικά ¹¹⁵⁻¹¹⁷. Ωστόσο, τα κύτταρα που βρίσκονται στην μιτωτική φάση μπορούν εύκολα να προσδιοριστούν, λόγω της εικόνας του χρωμοσώματος κατά τη διάρκεια της. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η μικροσκοπική καταμέτρηση των μιτώσεων που αποτελεί την παλαιότερη μορφή εκτίμησης της αναπτυξιακής δυναμικής των κακοηθειών. Καθώς η διάρκεια της μιτωτικής φάσης μπορεί να ποικίλει, ιδιαίτερα σε ανευπλοειδικούς όγκους, ο αριθμός των μιτώσεων δεν έχει γραμμική συσχέτιση με το ρυθμό πολλαπλασιασμού. Προτάθηκαν λοιπόν άλλοι τρόποι μέτρησης της ανάπτυξης των όγκων. Το ποσοστό των κυττάρων που βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί με ανοσοϊστοχημεία έναντι ορισμένων αντιγόνων συνδεδεμένων με τον κυτταρικό κύκλο, όπως τα Ki67, Ki-S1, τοποϊσομεράση IIα, και PCNA μεταξύ άλλων. Επίσης ευρέως χρησιμοποιείται η κυτταρομετρία ροής που αξιολογεί το κλάσμα των κυττάρων που βρίσκονται στην φάση S. Η με ανοσοϊστοχημεία μέτρηση του Ki67 συσχετίζεται με την μέτρηση της φάσης S αλλά και τον μιτωτικό δείκτη ¹¹⁸⁻¹¹⁹.

Η πρωτεΐνη Ki67 είναι μία πυρηνική πρωτεΐνη (395 kD) η οποία είναι παρούσα κατά τη διάρκεια όλων των φάσεων του κύκλου του κυττάρου εκτός από τη φάση G0. Επίσης φαίνεται ότι η πρωτεΐνη Ki67 δεν ανιχνεύεται κατά τη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA ¹²⁰.

Αύξημενη τιμή του Ki-67 υποδεικνύει αυξημένη κυτταρική μιτωτική δραστηριότητα και αυξημένο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων ^{119, 121}. Ο δείκτης Ki67 συνδέεται στενά με την επιθετικότητα του όγκου και θεωρείται προγνωστικός δείκτης για διάφορους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού ¹²²⁻¹²³. Η μέτρηση του Ki67 συσχετιζόταν με την πρόγνωση σε πολλές μελέτες που αφορούσαν τον διηθητικό καρκίνο του μαστού ¹²⁴⁻¹²⁶.

Επί του παρόντος υπάρχουν αρκετά αντισώματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε τομές παραφίνης για την μέτρηση του Ki67 (MM1, NCL-ki-67p, Rah Ki-67), όμως οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι το αντίσωμα MIB-1 έχει την υψηλότερη ευαισθησία, προσφέροντας επίσης καλύτερη οπτικά χρώση όπου οι περισσότεροι πυρήνες είναι έντονα και διάχυτα χρωματισμένοι, ενώ η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων είναι εύκολη ¹²⁷⁻¹²⁹. Το αντίσωμα MIB1, το οποίο αντιδρά έναντι του Ki67 μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ιστούς εγκυβωτισμένους σε παραφίνη επιβεβαιώνοντας την προγνωστική αξία του Ki67 και για το αρχειακό υλικό, συμπεριλαμβανομένων και των λεμφαδενικών μεταστάσεων ^{100, 130}.

Στον καρκίνο του μαστού, το Ki67 έχει προταθεί για τη διαστρωμάτωση ασθενών σε κατηγορίες με θετική και αρνητική πρόγνωση ενώ αναφέρθηκε ότι συσχετίζεται με τη κλινική απόκριση στη χημειοθεραπεία ¹³¹⁻¹³². Όμως οι προτεινόμενες τιμές για την διάκριση μεταξύ θετικής και αρνητικής πρόγνωσης στον καρκίνο του μαστού δεν έχουν γίνει ευρέως αποδεκτές.

Κλινικές έρευνες ανέφεραν ότι το Ki67 είναι ένας καλός δείκτης πρόγνωσης για ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους του μαστού ¹³³⁻¹³⁴. Υψηλή τιμή του Ki-67 έχει συσχετιστεί με χειρότερη ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS), ενώ οι ασθενείς με υψηλή τιμή του Ki-67 που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης είχαν καλύτερη επιβίωση ελεύθερης νόσου σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Ο δείκτης Ki-67 θα μπορούσε να προσδιορίσει την υποομάδα των ασθενών που είναι πιθανό να ωφεληθούν από την χορήγηση αρχικής ορμονικής θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης ¹³⁴⁻¹³⁵.

Όμως η χρήση του Ki67 ως δείκτη επιθετικότητας στην καθημερινή πρακτική είναι αμφιλεγόμενη. Σε συνάντηση διεθνών εμπειρογνομόνων, που έλαβε χώρα το 2009 στο Σεν Γκάλεν, αναφέρθηκε η σημασία της μελέτης πρόσθετων δεικτών που

θα επηρεάσουν σημαντικά την απόφαση αν θα πρέπει να χορηγείται πρόσθετη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενους, HER-2 αρνητικούς, καρκίνους του μαστού.

ΤΟ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΟ P53

Το γονίδιο p53 περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1979, και αρχικά είχε κατηγοροποιηθεί ως ογκογονίδιο, ενώ ήταν το πρώτο ογκοκατασταλτικό γονίδιο που προσδιορίστηκε. Το γονίδιο p53 είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο που αναγνωρίζεται σε παρασκευάσματα ανθρώπινου καρκίνου. Ο ρόλος του γονιδίου είναι η απάντηση σε διαταραχές του γονιδιόματος με αναστολή του κυτταρικού κύκλου ή απόπτωση. Επικουρικές αντι-πολλαπλασιαστικές δράσεις του p53 περιλαμβάνουν την επισκευή του DNA και την αναστολή της αγγειογένεσης¹³⁶⁻¹³⁷.

Η σχέση μεταξύ της μετάλλαξης της p53 και του κλινικού αποτελέσματος στον καρκίνο του μαστού έχει αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων ερευνών. Η κληρονομική μετάλλαξη του p53 προκαλεί το σπάνιο οικογενή σύνδρομο Li-Fraumeni, το οποίο χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς καρκίνους με πρόωμη έναρξη, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού¹³⁸. Επίσης 30-50% των σποραδικών περιπτώσεων καρκίνων του μαστού παρουσιάζουν μεταλλάξεις του p53 στις αλληλούχες των εξονίων 5 έως 8 όπου εντοπίζονται περίπου το 90% των μεταλλάξεων. Επί του παρόντος, έχουν παρατηρηθεί σε καρκίνους του μαστού 2274 μεταλλάξεις του p53 οι οποίες περιλαμβάνονται στη βάση δεδομένων που διατηρείται από τον Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο (IARC έκδοση R11, Οκτώβριος 2006)¹³⁹⁻¹⁴⁰.

Η ποιοτική και ποσοτική δραστηριότητα του μεταλλαγμένου γονιδίου εξαρτάται από την διαταραχή που προκαλείται στην δομή της πρωτεΐνης από την μετάλλαξη, την ποσότητα της επαγόμενης πρωτεΐνης, αλλά και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της πρωτεΐνης που προκαλούνται από την ενεργοποίηση διαφόρων άλλων οδών κυτταρικής σηματοδότησης. Αυτό οδηγεί σε πολύπλοκα δίκτυα αλληλεπιδράσεων μεταξύ της πρωτεΐνης p53 με διάφορες άλλες συν-ρυθμιστικές

πρωτεΐνες. Είναι προφανές ότι ενώ ο κρίσιμος ρόλος του γονιδίου p53 ως μεσολαβητής της απάντησης στην κυτταρική βλάβη δεν αμφισβητείται ωστόσο η συμβολή της μετάλλαξης του p53 στον καρκίνο του μαστού είναι δύσκολο να αξιολογηθεί. Πράγματι, η ποικιλία των μεταλλάξεων, ο αριθμός των λειτουργιών του γονιδίου, αλλά κυρίως η πολλαπλότητα των πρωτεϊνών που επιδρούν επί του αποτελέσματος της έκφρασης της πρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε ένα ογκοκατασταλτικό αποτέλεσμα αλλά και σε ογκογόνο δράση ¹⁴¹.

Το γονίδιο P53 είναι μεταλλαγμένο λιγότερο συχνά στον σποραδικό καρκίνο του μαστού από ό, τι σε άλλους κακοήθεις όγκους, όμως είναι η δεύτερη πιο συχνή γενετική αλλοίωση που παρατηρείται. Η συχνότητα μετάλλαξης του P53 και η προγνωστική αξία της διαφέρουν μεταξύ των υποτύπων του καρκίνου του μαστού. Οι συσχετίσεις της μετάλλαξης του p53 με την έκφραση άλλων δεικτών του καρκίνου του μαστού αλλά και παθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου έχουν ευρέως ερευνηθεί. Στις σχετικές μελέτες αναφέρεται ότι οι όγκοι του μαστού με υψηλή έκφραση του p53 (όπως μετράται με IHC) είναι πιο συχνά ER-αρνητικοί και (PgR)-αρνητικοί. Επίσης συνδέονται με υψηλότερο βαθμό πολλαπλασιασμού, χαμηλή διαφοροποίηση όπως φαίνεται από υψηλό βαθμό διαταραχής στην ιστολογική εικόνα και την εικόνα του πυρήνα, ανευπλοειδία, και φτωχότερη επιβίωση. Υψηλή έκφραση του p53 παρατηρείται συχνά σε όγκους που υπερεκφράζουν ERBB2 (επίσης γνωστή ως Her-2/neu) ¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Πολλές ομάδες έχουν επίσης εξετάσει την αξία του p53 ως προγνωστικός δείκτης. Η ερμηνεία των δεδομένων ωστόσο, συχνά περιπλέκεται από το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν ανοσοϊστοχημεία (IHC) για την ανίχνευση της συσσώρευσης της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης ενώ σε άλλες μελέτες προτάθηκε η ανάλυση των μεταλλάξεων ¹⁴⁵⁻¹⁴⁶.

Σε μια μελέτη οι ασθενείς με μετάλλαξη του p53 και υπερέκφραση του ERBB2 συσχετίστηκαν με κακή επιβίωση. Οι όγκοι με μεταλλάξεις του p53 ήταν πιο πιθανό να είναι ER-και PgR-αρνητικοί, πιο πιθανό να είναι βαθμού 3 και λιγότερο πιθανό να είναι λοβιακού υποτύπου ¹⁴⁷. Η κακή πρόγνωση που σχετίζεται με τη με μετάλλαξη του p53 και υπερέκφραση του ERBB2 υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες ¹⁴⁸⁻¹⁴⁹.

Σε μια μετα-ανάλυση πάνω από 9000 ασθενείς, η προγνωστική και προβλεπτική αξία της έκφρασης του p53 στον καρκίνο του μαστού, όπως αξιολογήθηκε με IHC, βρέθηκε να είναι αδύναμη ¹⁵⁰. Αντιθέτα αποτελέσματα ανέφεραν 25 μελέτες μέχρι σήμερα με συνολικό δείγμα περίπου 6000 ασθενών, που υποστηρίζουν την ισχυρή προγνωστική σημασία των μεταλλάξεων του p53 ¹⁵¹. Μια μετα-ανάλυση 16 από αυτές τις μελέτες που συμπεριλαμβάνουν πάνω από 3.500 ασθενείς επιβεβαίωσε ότι οι μεταλλάξεις του p53 συσχετίζονται με χειρότερη συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση, συσχέτιση που είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου ¹⁵². Σε αρκετές από τις μελέτες η παρουσία μετάλλαξης του p53 ήταν το πλέον δυσμενές προγνωστικό στοιχείο τόσο για την υποτροπή όσο και για θάνατο.

Παρόλα αυτά τα στοιχεία, το συμβούλιο που συνεκλήθη κατά το συνέδριο της ASCO επί της αξίας των καρκινικών δεικτών συμπέρανε ότι η χρήση του p53 δεν παρέχει επαρκή αποτελέσματα για να είναι κλινικά χρήσιμη ¹⁰⁰.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ BCL-2 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ένα από τα πρώτα γονίδια που ταυτοποιήθηκαν να ενέχονται στην ρύθμιση του αποπτωτικού θανάτου των κυττάρων ήταν το γονίδιο Bcl-2, ένα αντι-αποπτωτικό γονίδιο που φαίνεται να εμποδίζει την εξελικτική πορεία της ενεργοποιημένης απόπτωτικής διαδικασίας που οδηγεί στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο ¹⁵³.

Η Bcl-2 οικογένεια γονιδίων έχει κεντρικό ρόλο στον έλεγχο του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Μετά τον αρχικό προσδιορισμό πριν από 15 χρόνια του γονιδίου Bcl-2 ¹⁵⁴, μια άλλη ομάδα γονιδίων με ομόλογη δομή με το Bcl-2, αλλά με διαφορετικό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης έχει περιγραφεί ¹⁵⁵⁻¹⁵⁶. Συμπερασματικά, η οικογένεια των Bcl-2 γονιδίων κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αναστέλλουν την απόπτωση που επάγεται από κυτταρική βλάβη (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, A1, Mcl-1), αλλά και πρωτεΐνες που δρουν προωθητικά και επιταχύνουν την απόπτωση (Bax, Bcl-xS, Bad, Bak, Bik / Nbk, Bid, Bag-1). Η σχετική ισορροπία της έκφρασης μεταξύ των προ-και αντιαποπτωτικών πρωτεϊνικών μορίων καθορίζει την επιβίωση του κυττάρου ή το θάνατο ¹⁵³.

Η πρωτεΐνη Bcl-2 έχει ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους περίπου στο 80% των καρκίνων του μαστού ¹⁵⁷⁻¹⁵⁸. Η θετικότητα της έκφρασης του γονιδίου Bcl-2 συσχετίζεται με μειωμένο όπως είναι αναμενόμενο αποπτωτικό δείκτη, περίπου 30% χαμηλότερο σε Bcl-2 θετικό καρκίνο του μαστού από ό, τι σε Bcl-2-αρνητικούς όγκους ¹⁵⁹⁻¹⁶⁰.

Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, φαίνεται παραδόξως η έκφραση του Bcl-2 να έχει ογκοκατασταλτική επίδραση. Με αυτόν τον τρόπο, παρόλο που η Bcl-2 είναι αντιαποπτωτική πρωτεΐνη, η έκφραση της συνδέεται με θετικά προγνωστικά χαρακτηριστικά όπως όγκους χαμηλού βαθμού κακοήθειας (υψηλής διαφοροποίησης, θετικότητα των υποδοχέων οιστρογόνων (ER+) και καλό αποτέλεσμα ¹⁶¹. Το εύρημα

αυτό αναφέρεται στις περισσότερες μελέτες. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το γονίδιο BCL2 μπορεί να ασκήσει προστατευτική επίδραση στον καρκίνο του μαστού είναι ασαφείς. Ο αντιαποπτωτικός ρόλος της BCL2 είναι καλά προσδιορισμένος αλλά η λειτουργία του γονιδίου στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου έχει ελλιπώς περιγραφεί. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η θετική επίδραση της έκφρασης του BCL2 οφείλεται στην επαγόμενη από το γονίδιο αναστολή της εξέλιξης της φάσης G1 καθώς και της μετάβασης G1-S παρατείνοντας την φάση G0¹⁶²⁻¹⁶³. Είναι δεδομένο ότι η κυριαρχία της αναστολής της κυτταρικής διαίρεσης επί της αντιαποπτωτικής δράσης εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου και είναι πιθανό ότι αυτή μεταφράζεται σε ογκοκατασταλτικό αποτέλεσμα σε επιθηλιακούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, μένει να αποδειχθεί, εάν άλλες πρωτεΐνες π.χ. Wnt11 ή ομόλογα bcl ενισχύουν τον ογκοκατασταλτικό ρόλο της BCL2 στον καρκίνο του μαστού¹⁶⁴.

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση της έκφρασης της BCL2 στην απάντηση στην ενδοκρινική θεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Η Bcl-2 θετικότητα έχει συσχετιστεί με την θετικότητα των ER και υποδοχέα προγεστερόνης (PR) σε αρκετές ανεξάρτητες μελέτες¹⁶⁵⁻¹⁶⁶. Επίσης, η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε ότι οι Bcl-2 θετικοί ασθενείς είχαν καλύτερη πρόγνωση και συνολικά καλύτερο ποσοστό επιβίωσης, σε σύγκριση με τους Bcl-2 αρνητικούς ασθενείς¹⁶⁷⁻¹⁶⁸.

Τέλος έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες η αντίστροφη σχέση μεταξύ της ποσοτικής έκφρασης του γονιδίου Bcl-2 και του p53 σε καρκίνους του μαστού. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι μεταλλάξεις του p53 κατά κάποιο τρόπο σχετίζονται με τη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου Bcl-2 σε καρκίνους του μαστού. Οι Haldar και συν. ανέφεραν ότι η γονιδιακή τροποποίηση κυτταρικής σειράς καρκίνου του

μαστού με μεταλλαγμένο p53 κατέστειλε την έκφραση του Bcl-2 ¹⁶⁹. Ωστόσο, σε ορισμένους τύπους καρκινικών κυττάρων η μετάλλαξη του p53 έχει το αντίθετο αποτέλεσμα, γεγονός που υποδηλώνει την μεγάλη ετερογένεια στην αλληλεπίδραση της μετάλλαξης του p53 με την έκφραση του Bcl-2 ¹⁷⁰⁻¹⁷¹.

Η ΠΡΩΤΕΙΝΗ HER-2/neu

Το γονίδιο HER2, (HER2/neu ή c-erbB2) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q και ανήκει στην οικογένεια γονιδίων του ανθρώπινου επιθηλιακού υποδοχέα (HER). Κωδικοποιεί μια 185 kDa διαμεμβρανική κινάση τυροσίνης η οποία διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση ¹⁷². Η πρωτεΐνη HER-2/neu φυσιολογικά εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα ποικίλων ιστών και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των οστών, των μυών, του δέρματος, της καρδιάς, των πνευμόνων και του επιθήλιου του εντέρου ¹⁷³. Στα φυσιολογικά κύτταρα το γονίδιο HER-2/neu υπάρχει σε ένα μόνο αντίγραφο, ενώ αύξηση στα λειτουργικά αντίγραφα (amplification) ή ενεργοποιητική μετάλλαξη εντοπίζεται συχνά σε καρκινικά κύτταρα πολλών ιστών. Η υπερέκφραση του γονιδίου οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης της αντίστοιχης πρωτεΐνης και συμβάλει στην έναρξη του καρκινικού μετασχηματισμού και την εξέλιξη της νόσου ¹⁷⁴.

Η υπερέκφραση του HER-2/neu έχει εντοπιστεί στο 25-30% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού ¹⁷⁵. Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER-2/neu έχει συνδυαστεί με επιθετική μορφή της νόσου, αυξημένη πιθανότητα μετάστασης στους λεμφαδένες και κακή πρόγνωση ¹⁷⁶⁻¹⁷⁷. Επίσης έχει αναφερθεί ότι οι HER-2/neu θετικοί όγκοι παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στην χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και την ορμονική θεραπεία ¹⁷⁸. Η αξία του HER2 ως προγνωστικός παράγοντας είναι αμφιλεγόμενη. Στις περισσότερες μελέτες η υπερέκφραση του HER2 σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς χωρίς θεραπεία ¹⁷⁹⁻¹⁸⁰. Επίσης η υπερέκφραση του HER2 σχετίζεται με άλλους κλινικοπαθολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση (βαθμού κακοήθειας, μέγεθος, λεμφαδενική μετάσταση) ¹⁸¹.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος εκτίμησης της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης HER-2/neu είναι η ανοσοϊστοχημεία λόγω κόστους και ευκολίας ¹⁸². Τα δείγματα βαθμολογούνται ως 0, 1+, 2++ ή 3++ επί τη βάση της έκτασης της κυτταρικής χρώσης. Όμως σε αμφίβολες περιπτώσεις η εκτίμηση πρέπει να γίνεται στο επίπεδο του DNA με τις μεθόδους FISH, CISH, Southern blot ή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ¹⁸³⁻¹⁸⁴.

Ο υποδοχέας για το HER-2/neu είναι στόχος για την μόνη επιτυχή ανοσοθεραπευτική μέθοδο για τον καρκίνο του μαστού με την χορήγηση της trastuzumab (HerceptinTM), ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντί- HER-2/neu αντίσωμα ¹⁸⁵. Η trastuzumab εγκρίθηκε το 1998 από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία του HER2-θετικού μεταστατικού καρκίνου του μαστού (MBC) σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Η ένδειξη χορήγησης του σκευάσματος επεκτάθηκε σε μη μεταστατικούς HER2-θετικούς καρκίνους του μαστού λόγω θεαματικής βελτίωσης της κλινικής έκβασης ¹⁸⁶. Η θεραπεία με το Herceptin παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα περίπου στο 20% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού ¹⁸⁷. Επίσης, το Herceptin φαίνεται να ευαισθητοποιεί τα καρκινικά κύτταρα στην κυτταροτοξική δράση των χημειοθεραπευτικών μέσων ενισχύοντας τη δράση τους. Η τραστουζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία οδηγεί σε αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο σε HER-2/neu θετικούς όγκους ¹⁸⁸.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο καρκίνος του μαστού, προτού γίνει ευρέως διαθέσιμη η μαστογραφία, διαγιγνώσκονταν συνηθέστατα από την ίδια την ασθενή με αυτοψηλάφηση σε προχωρημένο στάδιο ¹⁸⁹. Σήμερα, η ευρεία χρήση της μαστογραφίας, καθώς και η ανάπτυξη των προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου, επέτρεψε την ανίχνευση σε μεγάλο ποσοστό μη διηθητικών και πρωίμων (early breast cancer) καρκίνων ¹⁹⁰⁻¹⁹¹.

Η προληπτική Μαστογραφία θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου του μαστού ¹⁹². Η αξία της μαστογραφίας έγκειται στο γεγονός της εντόπισης μικρού μεγέθους καρκίνων όπου η θεραπευτική παρέμβαση έχει την δυνατότητα να τροποποιήσει την κλινική έκβαση. Το 1971, οι Shapiro et al ανακοίνωσαν την σημαντική μείωση της θνητότητας από τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες ηλικίας 40-69 ετών που υποβάλλονται τακτικά σε μαστογραφία και κλινική εξέταση ¹⁹⁰. Αντίστοιχες μελέτες από την Σουηδία ανέφεραν στατιστικώς σημαντική μείωση της θνησιμότητας ¹⁹³. Αργότερα άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτών των μελετών για τις ασθενείς ηλικίας 50-75 ¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ ενώ άλλες μελέτες αμφισβητούν την αξία της μαστογραφία για τις ασθενείς ηλικίας 40-49 ετών ¹⁹⁶⁻²⁰⁰.

Η αξιολόγηση των μαστογραφικών ευρημάτων πρέπει να γίνεται με ένα ομοιόμορφο και κατανοητό τρόπο. Για αυτό το λόγο έχει δημιουργηθεί μία διεθνώς αποδεκτή ταξινόμηση, η οποία αναφέρεται σαν BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) (πίνακας 6)

Πίνακας 6: Κατηγοριοποίηση κατά BI-RADS

Κατηγορία	Σύσταση	Πιθανότητα Κακοήθειας
0: Μη ολοκληρωμένος έλεγχος	Συμπληρωματικός έλεγχος	-
1: Φυσιολογικό	Περιοδικός έλεγχος	0 %
2: Καλοήθη αλλοίωση	Περιοδικός έλεγχος	0 %
3: Πιθανώς καλοήθη αλλοίωση	Επανελέγχος σε μικρό χρονικό διάστημα	≤ 2 %
4: Ύποπτη αλλοίωση	Συνίσταται Βιοπτικός έλεγχος	>2 to 95 percent
		(a) Χαμηλού ρίσκου
		(b) Ενδιάμεσου ρίσκου
		(c) Υψηλού ρίσκου
5: Πιθανών κακοήθη βλάβη	Βιοψία η χειρουργική εξαίρεση	≥ 95 %
6: Διαγνωσμένη με βιοψία κακοήθεια	Θεραπεία	

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΜΑΣΤΩΝ

Ο υπέρηχος του μαστού έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια λόγω της εξέλιξης της τεχνολογίας ως το πιο αποδοτικό και χρήσιμο συμπληρωματικό της μαστογραφίας εργαλείο απεικόνισης του μαστού.

Η κύρια χρήση τους είναι η διαπίστωση της ύπαρξης ή μη κυστικής ογκόμορφης αλλοίωσης που ανέδειξε η κλινική εξέταση και η μαστογραφία ²⁰¹⁻²⁰². Η εξέταση με υπερήχους μπορεί να αναδείξει την βλάβη ή να τεκμηριώσει ότι το μαστογραφικό εύρημα αποτελεί διακύμανση του παρεγχύματος. Ο συνδυασμός δε της διαγνωστικής μαστογραφία και αρνητικού διαγνωστικού υπερηχογράφηματος έχει επαρκώς υψηλή αρνητική προγνωστική αξία.

Εκτός από την ανάλυση της ηχομορφολογίας της βλάβης, νεότερες τεχνολογικές εξελίξεις επέτρεψαν την χρησιμοποίηση πολυπλοκών αλγόριθμων για τον καθορισμό στοιχείων όπως η αγγείωση της βλάβης με την χρήση κυματομορφών Doppler και την σκληρότητα της βλάβης με την ελαστογραφία ώστε να τεκμηριώνεται με μεγαλύτερη ευαισθησία η καλοήθης ή κακοήθης φύση της βλάβης.

Το μειονέκτημα του υπερήχου είναι ότι η ευαισθησία της μεθόδου εξαρτάται από την εμπειρία του χειριστή και την τεχνική επάρκεια και λόγω αυτού του γεγονότος παρατηρούνται μεγάλος αριθμός ψευδώς θετικών ευρημάτων υπερηχογράφημα μαστού καθιστώντας την εξέταση μη αποτελεσματική ως εξέταση προσυμπτωτικού ελέγχου

Επίσης ο υπέρηχος είναι το κύριο εργαλείο επιλογής για την απεικονιστικά καθοδηγούμενη βιοψία βλαβών του μαστού αλλά και για την προεγχειρητική τοποθέτηση οδηγού σύρματος για την μετέπειτα χειρουργική εξαίρεση παρέχοντας γρήγορη, φθηνή και ακριβή καθοδήγηση ²⁰³⁻²⁰⁵.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΜΑΣΤΩΝ

Η πρώτη εφαρμογή της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) στην ανίχνευση του καρκίνου του μαστού παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1980 σε γυναίκες με αποδεδειγμένο με βιοψία καρκίνο. Όμως ενώ η ευαισθησία της μεθόδου ήταν εξαιρετική η ειδικότητα δεν ήταν επαρκής και η μέθοδος δεν ήταν σε θέση να διακρίνει τις κακοήθειες από τις καλοήθειες βλάβες ²⁰⁶. Η εφαρμογή των ενδοφλέβιων παραμαγνητικών ουσιών και η καταγραφή της κινητικής της ενίσχυσης αύξησε την ευαισθησία της μεθόδου που είναι περίπου 94-99% για τους διηθητικούς καρκίνους του μαστού και 50-80% για τους *in situ* καρκίνους ²⁰⁷. Επίσης η MRI έχει μεγάλη ευαισθησία για την πρόωμη διάγνωση σε γυναίκες με κληρονομική προδιάθεση ²⁰⁸. Συμπερασματικά η MRI έχει ρόλο στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού για τη περαιτέρω αξιολόγηση ύποπτων στη μαστογραφία αλλοιώσεων, σε ασθενείς που είναι φορείς μετάλλαξης των γονιδίων BRCA, ή έχουν πολύ υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου όπως διαπιστώνεται από τα μοντέλα εκτίμησης του ρίσκου όπως είναι του Gail. Σημαντικός είναι ο ρόλος της MRI στην σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού καθώς και την παρακολούθηση της απόκρισης στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία ²⁰⁹.

ΒΙΟΨΙΑ ΟΓΚΟΜΟΡΦΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΜΑΣΤΟΥ

Η βιοψία μίας αλλοίωσης του μαστού επιτρέπει την ασφαλή διάγνωση με μικρό ποσοστό ψευδών αρνητικών και ψευδών θετικών αποτελεσμάτων. Η βιοψία πρέπει να γίνεται με στόχο να ελαχιστοποιηθεί ο συνολικός αριθμός των διαδικασιών που απαιτούνται για να ολοκληρωθεί η θεραπευτική προσπάθεια με την ελαχιστοποίηση της δυσφορίας και των τραυματικών ουλών, την ελαχιστοποίηση του χρόνου αναμονής για την διάγνωση με αντίστοιχη μείωση και του άγχους ²¹⁰⁻²¹¹.

Βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA).

Η παρακέντηση διά λεπτής βελόνης (FNA) κατά την αξιολόγηση μίας ψηλαφητής ογκόμορφης αλλοίωσης του μαστού αποτελεί τη πρώτη διαγνωστική εξέταση, ενώ μπορεί να αποτελεί και θεραπευτική λύση σε κυστικές καλοήθειες βλάβες. Η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου είναι 95% και 90% αντίστοιχα ²¹²⁻²¹³.

Ιστική βιοψία με βελόνη (Core-needle biopsy)

Η βιοψία με τη χρησιμοποίηση μεγάλης διαμέτρου βελόνας (14-18 gauge) δίνει την δυνατότητα της πλήρους ιστολογικής ταυτοποίησης του όγκου. Επιτρέπει δε την διάκριση του *in situ* καρκίνου από το διηθητικό ²¹⁴. Η διάγνωση με την βελόνη ατυπίας απαιτεί την εν συνέχεια εκτίμηση της βλάβης με ανοικτή χειρουργική βιοψία λόγω των συχνών υποεκτιμήσεων αυτών των βλαβών σε ποσοστό περίπου 20% ²¹⁵⁻²¹⁷.

Ανοικτή χειρουργική βιοψία

Η χειρουργική βιοψία με τη βοήθεια εντοπισμού με την χρήση λεπτής βελόνας για μη ψηλαφητές βλάβες και η βιοψία εκτομής για ψηλαφητές βλάβες αποτελούν σημαντικές διαγνωστικές μεθόδους για την ταυτοποίηση της βλάβης ²¹⁸⁻²¹⁹.

Η βιοψία με βελόνη προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική βιοψία καθώς μειώνει τις περιττές χειρουργικές επεμβασεις για

βλάβες που συχνά είναι καλοήθειες οδηγώντας σε μείωση του κόστους, βελτίωση της αισθητικής και μείωση των επιπλοκών. Στις περιπτώσεις κακοήθους βλάβης, η βιοψία με βελόνη διευκολύνει την συμμετοχή του ασθενή στον σχεδιασμό της ενδεικνυόμενης θεραπείας επιτρέποντας την εξατομικευμένη θεραπεία ²¹⁹⁻²²².

















ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση του μη μεταστατικού καρκίνου του μαστού είναι κατά κύριο λόγο χειρουργική. Η άποψη του Halsted ότι η νόσος εξαπλώνεται κατά συνέχεια ιστού καθόρισε για πολλές δεκαετίες την χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου που ήταν οι ριζικές μαστεκτομές. Αυτές οι ακρωτηριαστικές επεμβάσεις είχαν αποτέλεσμα την σημαντική πτώση της τοπικής υποτροπής, ωστόσο, συστηματικές μελέτες έδειξαν ότι δεν προσέφερε αντίστοιχα αποτελέσματα στην επιβίωση²²³. Βασιζόμενοι σε αυτές τις μελέτες προτάθηκαν λιγότερο ακρωτηριαστικές επεμβάσεις που έχουν ένδειξη και σήμερα όπως είναι η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή. Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι η εκτομή της βλάβης σε υγιή όρια με διατήρηση του μαστού (BCT) είναι μια θεραπευτική μέθοδος που παρέχει ισοδύναμη επιβίωση με αποδεκτά χαμηλά ποσοστά υποτροπής με την μαστεκτομή με υπέρτερα κοσμητικά αποτελέσματα²²⁴⁻²²⁵. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι ενδείξεις²²⁶ και οι αντενδείξεις της BCT²²⁷ (πίνακας 7, 8). Τέλος ισοδύναμα αποτελέσματα όσον αφορά την πρόγνωση αναφέρονται για επεμβάσεις που αφαιρούν σχεδόν όλο τον αδένα διατηρώντας τον φάκελο του δέρματος (skin sparing mastectomy) αλλά και για την διατήρηση και του συμπλέγματος της θηλής επί καθορισμένων ενδείξεων (nipple sparing mastectomy) με σημαντικά υπέρτερο κοσμητικό αποτέλεσμα.

Πίνακας 7: Ενδείξεις χειρουργικής διατήρησης του μαστού

1. Όγκοι μικρότεροι των 5 cm (T1-T2) σε ασθενείς με ή χωρίς μετάσταση σε έναν ή περισσότερους ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες που όμως είναι κινητοί (N0-N1) χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
2. Οι παραπάνω ενδείξεις και μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία μείωσης της καρκινικής μάζας (downstaging)
3. Η εκτομή με διατήρηση του μαστού έχει ένδειξη όταν το αισθητικό αποτέλεσμα κρίνεται επαρκές

Πίνακας 8: Αντενδείξεις διατήρησης του μαστού

Σχετικές Αντενδείξεις	Απόλυτες Αντενδείξεις
  Ενεργός νόσος του συνδετικού ιστού στην περιοχή του θωρακικού τοιχώματος (σκληροδέρμα-λύκος)	  Προηγούμενο ιστορικό ακτινοβολίας στον θώρακα ή στο μαστό
  Μέγεθος όγκου > 5 εκατοστά	  Εγκυμοσύνη, λόγω αδυναμίας χορήγησης ακτινοθεραπείας
  Εστιακά θετικό όριο εκτομής	  Παρουσία διάχυτων κακοήθων μικροαποτιτανώσεων σε διαφορετικά τεταρτημόρια του μαστού
  Ηλικία <35 ετών ή προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με γνωστή μετάλλαξη στα γονίδια BRCA1 / 2	  Αδυναμία να επιτευχθεί αρνητικό όριο εκτομής

Η μελέτη NSABP B-04 απέδειξε την αναγκαιότητα της χειρουργικής εκτομής των λεμφαδένων της μασχάλης, καθώς ανέδειξε την ανωτερότητα του χειρουργικού καθαρισμού των μασχαλιαίων λεμφαδένων σε σύγκριση με την ακτινοβολία, όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο της νόσου μεταξύ των ασθενών που είχαν θετικούς λεμφαδένες. Ωστόσο, η μελέτη επίσης έδειξε ότι ο μασχαλιαίος καθαρισμός δεν συσχετίζεται με οποιοδήποτε όφελος επιβίωσης²²⁸⁻²²⁹. Το γεγονός αυτό μείωσε την σημασία του λεμφαδενικού καθαρισμού μόνο στην σταδιοποίηση της νόσου και τον αντίστοιχο καθορισμό της ενδεδειγμένης επικουρικής θεραπείας. Τα τελευταία χρόνια προτάθηκε ότι η σταδιοποίηση της νόσου είναι δυνατό να γίνει σε ασθενείς με διηθητικό καρκίνο και χωρίς κλινική εικόνα μασχαλιαίας νόσου με την βιοψία του

φρουρού λεμφαδένα. Ο φρουρός λεμφαδένας είναι ο πρώτος αδένας που λαμβάνει την λέμφο από το μαζικό παρέγχυμα και έχει την μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι θετικός αν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Στον καρκίνο του μαστού, έχει αποδειχτεί ότι η κατάσταση του λεμφαδένα φρουρού μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια την εικόνα των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Έτσι όταν η ιστολογική εξέταση του φρουρού λεμφαδένα είναι αρνητική, οι υπόλοιπες λεμφαδένες ομάδες εντός της μασχάλης είναι απίθανο να περιέχουν καρκινικά κύτταρα. Στην περίπτωση που ο λεμφαδένας φρουρός είναι θετικός προτείνεται ο επακόλουθος μασχαλιαίος καθαρισμός ²³⁰⁻²³¹. Όμως η διεθνής εμπειρία του λεμφαδένα φρουρού έδειξε ότι οι ασθενείς με μικρή πρωτοπαθή εστία και μικρομετάσταση στο λεμφαδένα φρουρό φαίνεται να έχουν χαμηλή πιθανότητα διήθησης άλλων αδένων και ως εκ τούτου είναι απίθανο να ωφεληθούν από το μασχαλιαίο καθαρισμό. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την ανάδειξη των χαρακτηριστικών της μετάστασης στο λεμφαδένα φρουρό, σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά του όγκου, που μπορεί να επιτρέψουν την αναγνώριση των ασθενών με μετάσταση στο λεμφαδένα φρουρό που είναι απίθανο να επωφεληθούν από τον μασχαλιαίο καθαρισμό ²³²⁻²³³.

Ενώ η χειρουργική θεραπεία έχει την μέγιστη αποτελεσματικότητα στην μείωση της τοπικής υποτροπής υπάρχει σημαντικός ρόλος στον συνδυασμό της ακτινοβολίας με την χειρουργική του καρκίνου του μαστού. Η ακτινοβολία μπορεί να ελέγξει την τοπική υποτροπή σε ανατομικές περιοχές όπως τον υπερκλείδιο βόθρο, όπου ο χειρουργικός καθαρισμός είναι δύσκολος και μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα ²³⁴⁻²³⁵.

Η χορήγηση ακτινοβολίας μετά από ριζική τροποποιημένη μαστεκτομή έχει ένδειξη σε τοπικά προχωρημένη νόσο, σε διηθημένα όρια εκτομής και σε παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Αντίθετα η χορήγηση ακτινοβολίας μετά από

ογκεκτομή και διατήρηση του μαστού είναι απαραίτητη όπως έδειξε η τυχαιοποιημένη μελέτη NSABP B-06 ²²⁸.

Η σύγχρονη θεραπεία του καρκίνου του μαστού αποτελείται από την χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από ακτινοβολία ολόκληρου του μαστού (50 Gy σε 25 κλάσματα σε 5 εβδομάδες) και εν συνεχεία χορήγηση άλλων 10 - 16 Gy στην κοίτη του όγκου ²³⁶.

Οι εξελίξεις στην χορήγηση χημειοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού είναι ο κύριος λόγος για την παρατηρούμενη μείωση της θνησιμότητας και της τοπικής υποτροπής ²³⁷⁻²³⁹. Η αποτελεσματικότητα των νέων χημειοθεραπευτικών (ταξάνες, πλατίνα) και στη συνέχεια, η χρήση της trastuzumab προσέφεραν επιπλέον θεραπευτικό όφελος ²⁴⁰⁻²⁴⁴.

Εκτός από την χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς λαμβάνουν ορμονοθεραπεία είτε με ταμοξифαίνη (TAM) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ή αναστολείς της αρωματάσης (AI) ή διαδοχική ορμονική θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ²⁴⁵⁻²⁴⁸.

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το αρχικό πεδίο έρευνας και εφαρμογής της στοχευμένης θεραπείας έναντι υποδοχέων αυξητικών παραγόντων. Η trastuzumab (Herceptin), ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται με τον υποδοχέα του HER2 έχει αποδειχθεί στην μελέτη N9831 του NCCTG και στην μελέτη (NSABP) B-31 ότι όταν συνδυάζεται με την επικουρική χημειοθεραπεία (δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, η πακλιταξέλη) μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της νόσου κατά 52% και τον κίνδυνο θανάτου κατά 33% σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο σε ασθενείς που υπερεκφράζουν το HER2 ²⁴⁹. Σε αυτή τη βάση, η τραστουζουμάμπη σε συνδυασμό με την επικουρική χημειοθεραπεία

εγκρίθηκε από το FDA για τη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού ²⁹¹. Η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος μπεβασιζουμάμπη έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) (Avastin) μελετήθηκε επίσης σε μελέτες φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, αλλά μέχρι στιγμής γενικά με απογοητευτικά αποτελέσματα ²⁵¹⁻²⁵³.

Άλλες στοχευμένες θεραπείες υπό έρευνα αφορούν την χρήση σε τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού αναστολέων της πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράσης (PARP). Η PARP έχει έναν βασικό ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA και η αναστολή της οδηγεί σε αποπτωτικό θάνατο ευαίσθητους όγκους όπως οι τριπλά αρνητικοί όγκοι που έχουν αυξημένη ευαισθησία πιθανώς λόγω μη αποτελεσματικών μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA ²⁵⁴.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση του καρκίνου του μαστού γενικά βασίζεται στην σταδιοποίηση της νόσου. Το μέγεθος του όγκου, η παρουσία λεμφαδενικών μετάστασεων αλλά και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις καθορίζουν κύρια την επιβίωση των ασθενών²⁵⁴⁻²⁵⁸.

Το μη διηθητικό καρκίνωμα (TisN0M0) έχει ποσοστό επιβίωσης δέκαετίας 95%. Το στάδιο I (T1N0M0) έχει περίπου 88% ποσοστό επιβίωσης. Το ποσοστό επιβίωσης του σταδίου IIΑ 81% στα 10 έτη. Το στάδιο IIΒ έχει μικρότερη επιβίωση που είναι περίπου 70% σε 10 έτη. Το στάδιο IIIΑ έχει κατά μέσο όρο 59% γενικό ποσοστό επιβίωσης δέκαετίας. Τα στάδια IIIΒ και IIIC που περιλαμβάνουν όλους τους T4 όγκους με διηθημένους λεμφαδένες αλλά χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις και έχουν ποσοστό επιβίωσης δέκα ετών περίπου 36%. Οι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις (στάδιο IV) και έχουν γενική επιβίωση δεκαετίας που αναφέρεται περίπου στο 18%.

Μετά την θεραπεία, ο καρκίνος του μαστού μπορεί να υποτροπιάσει τοπικά, στον μαστό σε περίπτωση διατήρησης του μαστού ή στο θωρακικό τοίχωμα μετά από μαστεκτομή, στους περιφερικούς λεμφαδένες, ή σε απομακρυσμένα όργανα. Τοπική υποτροπή συμβαίνει σε περίπου 11 και 20 τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν επικουρική θεραπεία σε περίοδο παρακολούθησης 5 και 10 ετών αντίστοιχα. Η πρόωμη τοπική υποτροπή υποδηλώνει επιθετική νόσο και σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Η τοπική υποτροπή χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις έχει πενταετή επιβίωση περίπου 40 τοις εκατό²⁵⁹⁻²⁶³.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην μελέτη συμμετείχαν 306 ασθενείς με πρωτοπαθές πορογενές καρκίνωμα του μαστού, που χειρουργήθηκαν στην Α` Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο». Όλοι οι ασθενείς ήταν άνω των 18 ετών και ουδείς εκ των ασθενών δεν έλαβε προεγχειρητικά ακτινο- ή χημειοθεραπεία και κανένας δεν κατέληξε κατά την διάρκεια της περιεγχειρητικής και άμεσης μετεγχειρητικής (έως και 45 ημέρες μετά το χειρουργείο) περιόδου.

Για κάθε ασθενή ελήφθησαν υπ' όψη οι εξής κλινικές και παθολογοανατομικές παράμετροι: φύλο, ηλικία, εντόπιση, ο βαθμός διαφοροποίησης (με βάση την τροποποίηση κατά Nottingham του συστήματος Scarff-Bloom-Richardson ¹⁷¹⁻¹⁷²), η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων και στάδιο του όγκου. Η σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια κατά TNM. Ο χρόνος επιβίωσης υπολογίστηκε από τη στιγμή της αρχικής ιστοπαθολογικής διάγνωσης μέχρι το θάνατο ή μέχρι τα 5 χρόνια που ήταν η συνολική διάρκεια παρακολούθησής των ασθενών.

Η μελέτη της έκφρασης του υποδοχέα του EGF έγινε σε ανοσοϊστοχημικά με τη μέθοδο στρεπταβιδίνης-βιοτίνης σε ιστικές τομές παραφίνης πάχους 4 μm. Η ανοσοϊστοχημεία διεξήχθη χρησιμοποιώντας τυποποιημένη την τεχνική σύμπλοκου στρεπταβιδίνης-βιοτίνης (Dako Corp, CA, USA) και ανοσοϋπεροξειδάσης με το αντιγόνο σήμανσης, διαμινο-βενζιδίνη. Η ανάκτηση του αντιγόνου διεξήχθη μέσω διαλύματος πρωτεΐνάσης K για 10 λεπτά. Οι διαφάνειες ακολούθως υποβλήθηκαν σε κατεργασία με διάλυμα 1:100 μονοκλωνικού αντι-EGFR αντισώματος H11 (Dako Corp, CA, USA) στους 4^ο ^{158, 309}. Σε αντιστοιχία εφαρμόστηκαν τα κατά περίπτωση μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των αντιγόνων ER(NCL-ER-6FII), PR(NCL-PGR),

p53(NCL-CMI) (Novocastra, UK), Ki67 (clone MIB1), BCL2 (clone 124) (Dako Corp, CA, USA).

Η αξιολόγηση της έκφρασης του HER-2 έγινε με το σύστημα HercepTest™ όπου ανάλογα με το αποτέλεσμα της χρώσης οι περιπτώσεις υποδιαιρούνται σε 4 κατηγορίες. 0: πλήρης απουσία χρώσης ή μεμβρανική χρώση σε λιγότερο από 10% των κυττάρων, 1+: Ασθενής ή ασυνεχής χρώση >10% των κυττάρων, 2+: Ασθενής-μέτρια και συνεχής χρώση >10% των κυττάρων, 3+: Έντονη και συνεχής χρώση > 10% των κυττάρων. Οι κατηγορίες 0 και 1+ θεωρούνται ως αρνητικές και η κατηγορία 3+ ως θετική. Η υποομάδα των 2+ υποβλήθηκαν στην συνέχεια σε δοκιμασία φθορίζοντα in situ υβριδισμό (FISH) για να κατηγοροποιηθούν ως θετικά ανάλογα με το αποτέλεσμα. Η ανοσοϊστοχημική εκτίμηση των υπό έρευνα αντιγόνων έγινε με τη χρήση οπτικού μικροσκοπίου από 2 έμπειρους παθολογοανατόμους, ανεξάρτητα, χωρίς να υπάρχει γνώση των κλινικών πληροφοριών σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης των οδηγιών του κατασκευαστή. Τα αποτελέσματα ερμηνεύονται ως εξής: Όσον αφορά τα ER, PR, BCL2, και p53 το αποτέλεσμα καταχωρήθηκε ως αρνητικό όταν δεν ανιχνεύεται μεμβρανική χρώση ενώ θετικό όταν ανιχνεύεται μεμβρανική χρώση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% των καρκινικών κυττάρων ανά οπτικό πεδίο. Όσον αφορά το Ki67 το αποτέλεσμα καταχωρήθηκε ως αρνητικό όταν δεν ανιχνεύεται μεμβρανική χρώση ενώ θετικό όταν ανιχνεύεται μεμβρανική χρώση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% των καρκινικών κυττάρων ανά οπτικό πεδίο ³¹⁰.

Η πρόγνωση των ασθενών καταγράφηκε μετά από τηλεφωνική επικοινωνία όπου διαπιστώθηκε η συνολική επιβίωση και η επιβίωση ελεύθερης νόσου.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις (μέση τιμή \pm τ.α). Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιούμε τις συχνότητες (ν) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Η συσχέτιση της έκφρασης των δεικτών Ki67, p53 και bcl-2 με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης έγινε με το chi-square ή με το Fisher's exact test. Η συσχέτιση των παραπάνω δεικτών με την ηλικία έγινε με τη χρήση του t test.

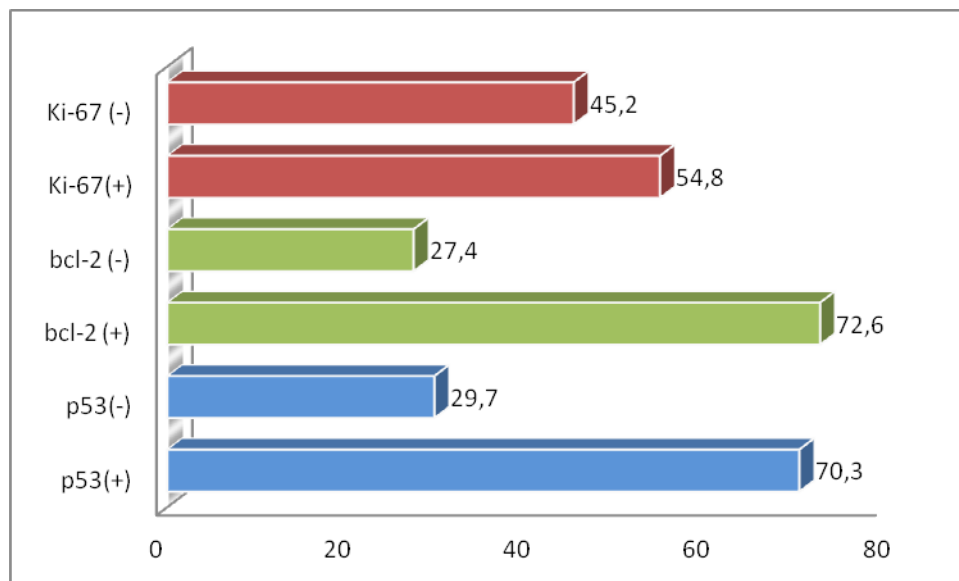
Ο υπολογισμός της επιβίωσης έγινε με τη μέθοδο των Kaplan-Meier. Οι καμπύλες επιβίωσης απεικονίστηκαν σε σχεδιαγράμματα και αξιολογήθηκαν στατιστικά με τη δοκιμασία log-rank. Επίσης έγινε στάθμιση της επιβίωσης με την εφαρμογή του μοντέλου παλινδρόμησης κατά Cox (Cox Regression Analysis), στο οποίο συμπεριλήφθηκε και το στάδιο της νόσου. Ο δείκτης Ki67 αξιολογήθηκε ως ποιοτική μεταβλητή, διαχωρίζοντας τους ασθενείς σε δυο ομάδες(με αυξημένο και μειωμένο δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού) χρησιμοποιώντας ως όριο την διάμεση τιμή του δείκτη(25%).

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS, version 13,00 (SPSS Inc, Chicago, IL). Η τιμή p-value $<0,05$ καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς, επίσης καταγράφηκαν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές ($0,05 < P < 0,1$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

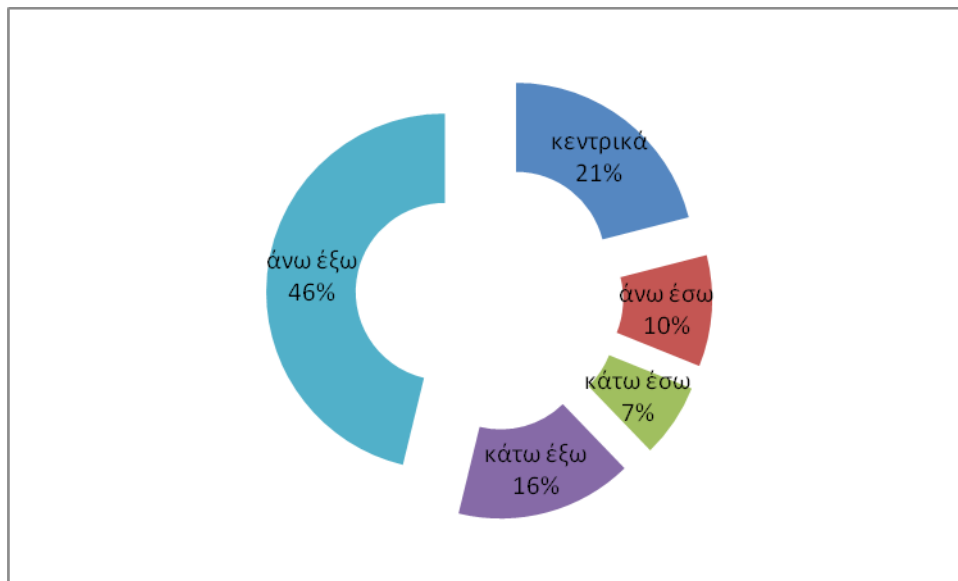
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μελετήσαμε 306 ασθενείς με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού, με μέση ηλικία τα $56 \pm 14,5$ έτη. Το 70,3% εμφάνισε θετική χρώση για την πρωτεΐνη p53 και το 72,6% θετική χρώση για την bcl-2 πρωτεΐνη. Στο 54,8% των ασθενών το αντιγόνο κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (MIB-1) είχε έντονη πυρηνική χρώση σε $\geq 20\%$ των καρκινωματώδων κυττάρων (γραφ. 1).



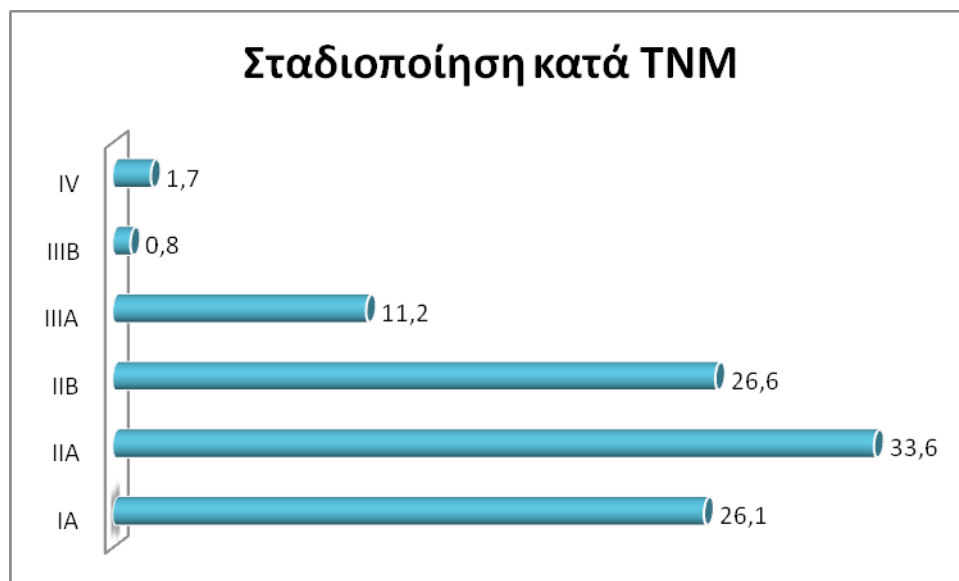
Γράφημα 1. Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής χρώσης για τους δείκτες Ki-67, bcl-2 και p53.

Στο 21% των ασθενών η νόσος εντοπίστηκε κεντρικά του μαζικού αδένος, στο 10,1% στο άνω έσω τεταρτημόριο, στο 6,7% στο κάτω έσω, στο 16% στο κάτω έξω και στο 46,2% στο άνω έξω τεταρτημόριο (γραφ. 2) .



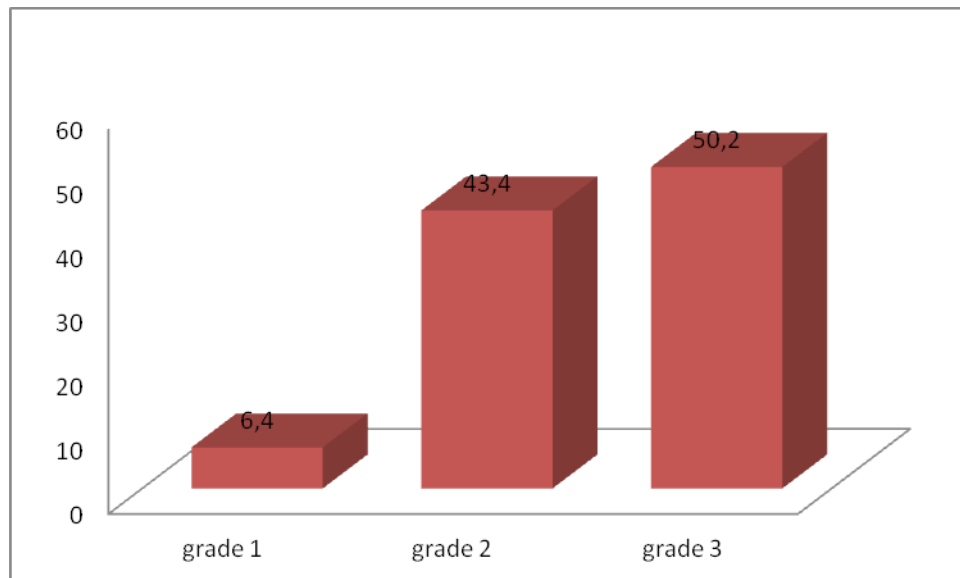
Γράφημα 2. Εντόπιση της νόσου.

Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM το 26,1% των ασθενών ήταν σταδίου ΙΑ, το 33,6% ΙΙΑ, το 26,6% ΙΙΒ, το 11,2% ΙΙΙΑ, το 0,8% ΙΙΙΒ και το 1,7% ΙV(γραφ. 3).



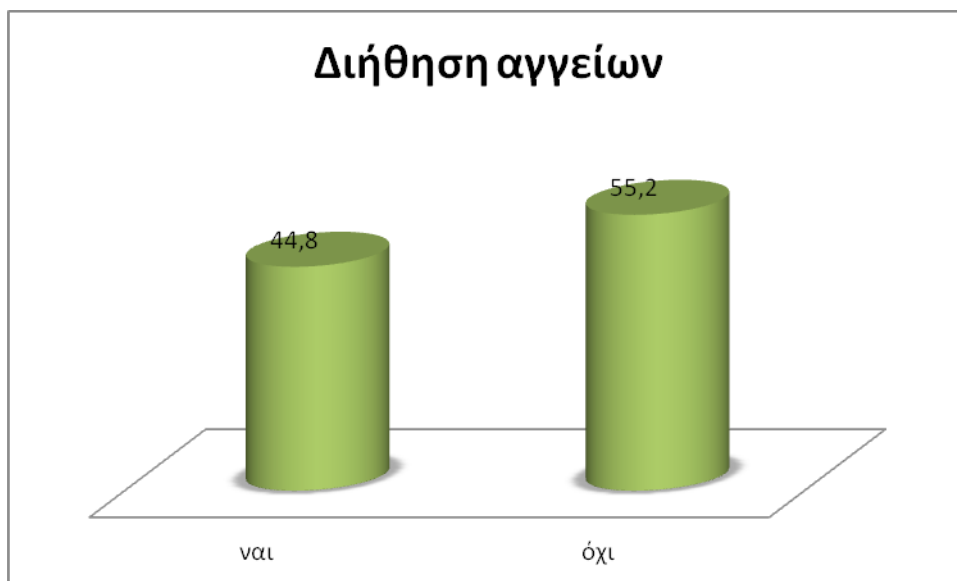
Γράφημα 3. Σταδιοποίηση σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης TNM

Το 6,4% των ασθενών διαγνώσθηκε με νεοπλασίες ιστολογικού βαθμού κακοηθείας 1 (grade 1), το 43,4% με βαθμό κακοηθείας 2 (grade 2) και το 50,2% με βαθμό κακοηθείας 3 (grade 3) (γραφ. 4).



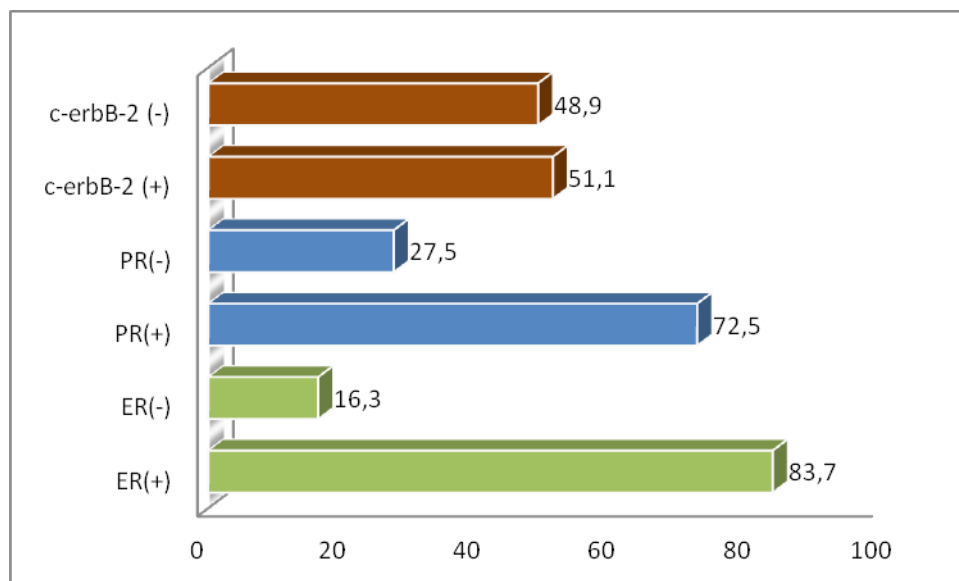
Γράφημα 4. Βαθμοί διαφοποίησης της νόσου

Στο 44,8% των ασθενών καταγράφηκε η παρουσία καρκινωματοδών εμβόλων σε αγγεία της περιφέρειας του όγκου(γραφ. 5).



Γράφημα 5. Ποσοστό ασθενών με διήθηση των αγγείων της περιφέρειας του όγκου

Όσο αφορά την ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανδρογονικών υποδοχέων, το 83,7% των ασθενών παρουσίασε θετική χρώση για τους οιστρογονικούς υποδοχείς και το 72,5% θετική χρώση για τους υποδοχείς προγεστερόνης. Το 51,1% των περιστατικών παρουσίασε θετική ανοσόχρωση για την ογκοπρωτεΐνη c-erbB-2. Το 8,2% των ασθενών εμφάνισαν αρνητική χρώση για τους οιστρογονικούς, προγεστερονικούς υποδοχείς και για την πρωτεΐνη c-erbB-2 (γραφ. 6).



Γράφημα 6. Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής χρώσης για τους δείκτες ER, PR και C-erb-2

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ Ki67 ΜΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο δείκτης Ki67 συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με υψηλό βαθμό κακοήθειας (72,7% των Ki67 θετικών όγκων ήταν grade 3 σε σύγκριση με 14,8% των Ki67 αρνητικών, $p < 0,01$). Οριακή συσχέτιση βρέθηκε με την παράμετρο T (13,6% των Ki67 θετικών όγκων ήταν T3 σε σύγκριση με 5,7% των Ki67 αρνητικών, $p = 0,08$). Η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη και του σταδίου της νόσου.

Πίνακας 9. Συσχέτιση του δείκτη Ki67 με το στάδιο και τον βαθμό κακοήθειας της νόσου			
	Ki67(-)	Ki67(+)	P
T			0,087
T1	45,3%	27,1%	
T2	49,1%	59,3%	
T3	5,7%	13,6%	
N			0,659
N0	44,9%	49,2%	
N1	55,1%	50,8%	
M			0,682
M0	98,0%	96,7%	
M1	2,0%	3,3%	
TNM			0,720
IA	28,6%	21,7%	
IIA	32,7%	31,7%	
IIB	30,6%	30,0%	
IIIA	6,1%	13,3%	
IV	2,0%	3,3%	
Grade			0,000
I	14,8%	1,3%	
II	70,5%	26,0%	
III	14,8%	72,7%	

Οι νεοπλασίες με υψηλό δείκτη Ki67 εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπερέκφραση της πρωτεΐνης EGFR (20,0% σε σύγκριση με 4,5%, $p < 0,01$). Οριακή συσχέτιση βρέθηκε με την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου, όπου οι νεοπλασίες με υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό διήθηση των αγγείων (55,0% σε σύγκριση με 34,3%, $p = 0,07$). Δεν βρέθηκε συσχέτιση του δείκτη με την ηλικία των ασθενών (πιν.10).

Πίνακας 10. Συσχέτιση του δείκτη Ki67 με τον δείκτη EGFR, την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου και την ηλικία των ασθενών

	Ki67(-)	Ki67(+)	P
Ηλικία	59±14,5	55±15,2	0,128
EGFR			0,006
Αρνητική	95,5%	80,0%	
Θετική	4,5%	20,0%	
Διήθηση των αγγείων της περιφέρειας του όγκου	34,3%	55,0%	0,072

Οι νεοπλασίες με υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού εμφάνισαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αρνητική χρώση για τους υποδοχείς οιστογόνων

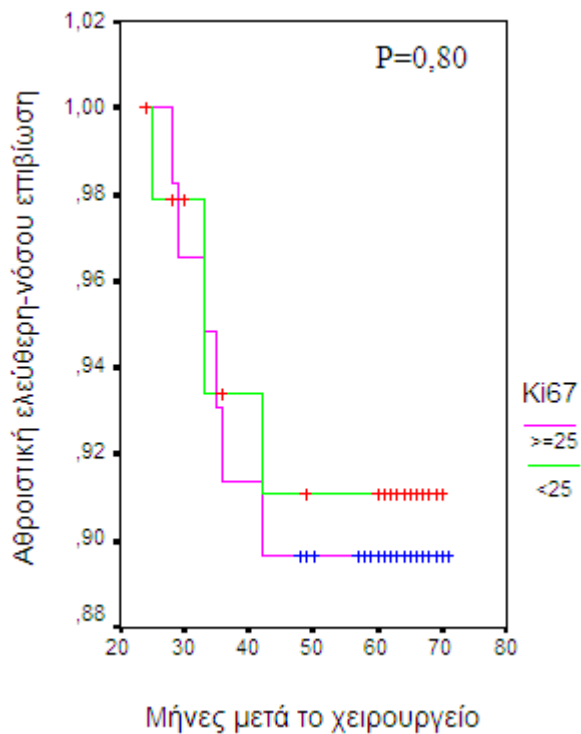
(18,8% σε σχέση με 1,5%), προγεστερόνης (28,8% σε σχέση με 9,1%) και για την bcl-2 πρωτεΐνη (32,9% σε σχέση με 12,9%) και θετική χρώση για την πρωτεΐνη c-erbB-2 (67,5% σε σχέση με 41,5%)($p<0.01$). Επιπλέον οι Ki67 θετικοί όγκοι είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό νεοπλασιών με ταυτόχρονη αρνητική χρώση για τους ανδρογονικούς υποδοχείς και την ογκοπρωτεΐνη c-erbB-2 (11,3% σε σχέση με 1,5%, $p<0,01$). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε παρουσία συσχέτισης του δείκτη Ki67 με την πρωτεΐνη p53 (πιν.11).

Πίνακας 11. Συσχέτιση του δείκτη Ki67 με τους ανδρογονικούς υποδοχείς και τις πρωτεΐνες c-erbB-2, p53 και bcl-2.

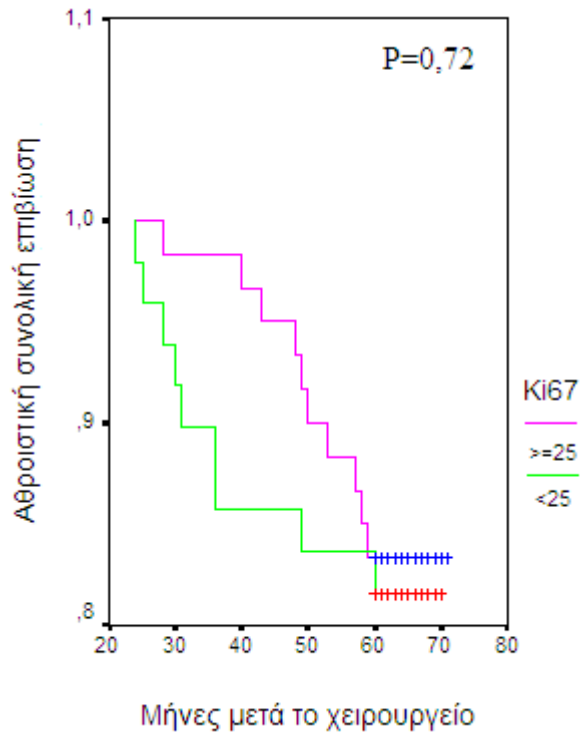
	Ki67(-)	Ki67(+)	P-τιμή
ER			0,001
Αρνητική	1,5%	18,8%	
Θετική	98,5%	81,3%	
PR			0,003
Αρνητική	9,1%	28,8%	
Θετική	90,9%	71,3%	
c-erbB-2			0,002
Αρνητική	58,5%	32,5%	
Θετική	41,5%	67,5%	
p53			0,623
Αρνητική	25,0%	21,5%	
Θετική	75,0%	78,5%	
bcl-2			0,006
Αρνητική	12,9%	32,9%	
Θετική	87,1%	67,1%	

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 63[61,66] μήνες. Κατά την διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών το 14,8% εμφάνισε υποτροπή της νόσου και το 19,5% κατέληξε.

Η ανάλυση επιβίωσης δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ του δείκτη Ki67 και της συνολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης (γραφ. 7,8). Ομοίως, σταθμίζοντας ως προς το στάδιο της νόσου ο δείκτης Ki67 δεν σχετίστηκε με την συνολική ((Exp(B)=1,42, p=0,44) και ελεύθερη νόσου (Exp(B)=0,1.01, p=0.98) επιβίωση.



Γράφημα 7. Καμπύλες Kaplan Meier ελεύθερης-νόσου επιβίωσης σε σχέση με την έκφραση του Ki67(p=0.80).



Γράφημα 8. Καμπύλες Kaplan Meier συνολικής επιβίωσης σε σχέση με την έκφραση του Ki67 ($p=0,72$).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ P53 ΜΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η πρωτεΐνη P53 συσχετίσθηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με υψηλό βαθμό κακοήθειας (54.4% των P53 θετικών όγκων ήταν grade 3 σε σύγκριση με 40,7% των P53 αρνητικών, $p<0,01$). Η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη και του σταδίου της νόσου (πιν. 12).

Πίνακας 12. Σύγκριση της πρωτεΐνης P53 με το στάδιο και τον βαθμό κακοήθειας της νόσου			
	P53(-)	P53(+)	P
T			0,203
T1	37,7%	35,8%	
T2	58,0%	52,2%	
T3	2,9%	11,3%	
T4	1,4%	0,6%	
N			0,141
N0	47,8%	50,3%	
N1	52,2%	44,9%	
N2	0,0%	4,8%	
M			0,859
M0	98,6%	98,2%	
M1	1,4%	1,8%	
TNM			0,115
IA	23,2%	27,2%	
IIA	40,6%	30,8%	
IIB	30,4%	24,9%	
IIIA	2,9%	14,8%	
IIIB	1,4%	0,6%	
IV	1,4%	1,8%	
Grade			0,022
I	11,6%	4,4%	
II	47,7%	41,2%	
III	40,7%	54,4%	

Επιπλέον δεν βρέθηκε συσχέτιση με την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου, την ηλικία των ασθενών, την έκφραση των ανδρογονικών υποδοχέων και των πρωτεϊνών EGFR, c-erbB-2 και bcl-2 (πιν.13&14).

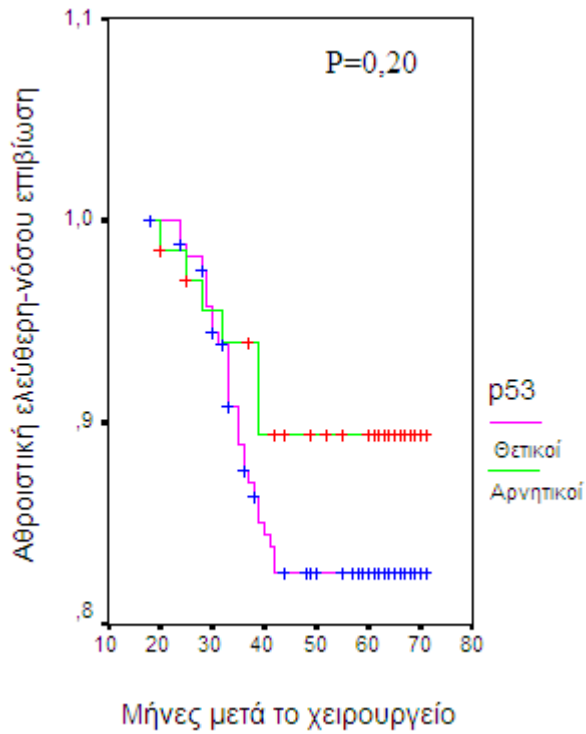
Πίνακας 13. Συσχέτιση της πρωτεΐνης P53 με τον δείκτη EGFR, την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου και την ηλικία των ασθενών

	P53(-)	P53(+)	P
Ηλικία	57±12,9	55±15,3	0,398
EGFR			0,193
Αρνητική	78,7%	84,8%	
Θετική	21,3%	15,2%	
Διήθηση των αγγείων της περιφέρειας του όγκου	47,1%	45,5%	0,873

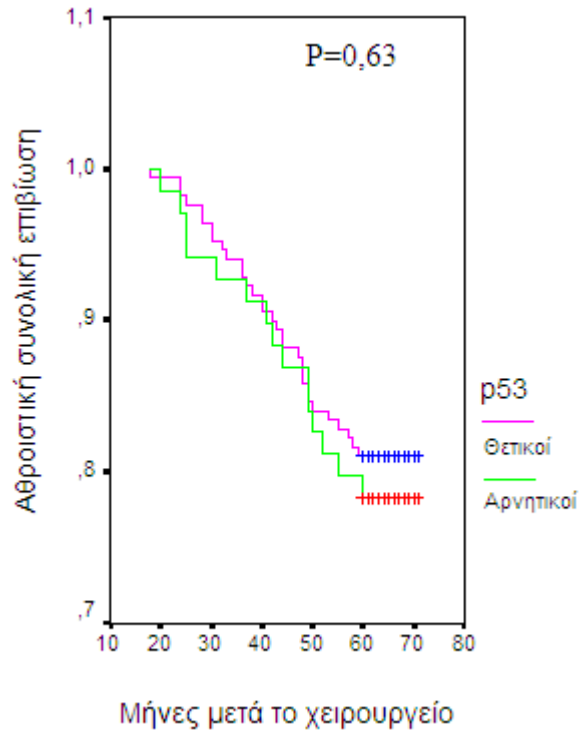
Πίνακας 14. Σύσχεση της πρωτεΐνης P53 με τους ανδρογονικούς υποδοχείς και τις πρωτεΐνες c-erbB-2 και bcl-2.

	P53(-)	P53(+)	P-τιμή
ER			0,440
Αρνητική	13,5%	17,1%	
Θετική	86,5%	82,9%	
PR			0,707
Αρνητική	25,8%	28,0%	
Θετική	74,2%	72,0%	
c-erbB-2			0,391
Αρνητική	52,8%	47,4%	
Θετική	47,2%	52,6%	
bcl-2			0,451
Αρνητική	23,9%	28,7%	
Θετική	76,1%	71,3%	

Η ανάλυση επιβίωσης δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ της πρωτεΐνης P53 και της συνολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης (γραφ. 9,10). Ομοίως, σταθμίζοντας ως προς το στάδιο της νόσου, η πρωτεΐνη P53 δεν σχετίστηκε με την συνολική ((Exp(B)=1,30, p=0,40) και ελεύθερη νόσου (Exp(B)=0,56, p=0,18) επιβίωση.



Γράφημα 9. Καμπύλες Kaplan Meier ελεύθερης-νόσου επιβίωσης σε σχέση με την έκφραση του P53 (p=0.20).



Γράφημα 10. Καμπύλες Kaplan Meier συνολικής επιβίωσης σε σχέση με την έκφραση του P53 ($p=0,63$).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ BCL-2 ΜΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 συσχετίσθηκε με την παρουσία νεοπλασιών καλής διαφοροποίησης και πρωιμότερου σταδίου TNM. Επίσης συσχέτιση βρέθηκε με την παράμετρο T (38,0% των bcl-2 θετικών όγκων ήταν T1 σε σύγκριση με 20,5% των bcl-2 αρνητικών, $p < 0,01$) (πιν. 15).

Πίνακας 15. Συσχέτιση της πρωτεΐνης bcl-2 με το στάδιο και τον βαθμό κακοήθειας της νόσου			
	bcl-2 (-)	bcl-2 (+)	P
T			0,003
T1	20,5%	38,0%	
T2	56,8%	54,9%	
T3	22,7%	5,6%	
T4	0,0%	1,4%	
N			0,659
N0	45,5%	49,3%	
N1	54,5%	50,7%	
M			0,156
M0	95,7%	99,3%	
M1	4,3%	0,7%	
TNM			0,013
IA	15,2%	26,3%	
IIA	32,6%	35,0%	
IIB	26,1%	30,7%	
IIIA	21,7%	5,8%	
IIIB	0,0%	1,5%	
IV	4,3%	0,7%	
Grade			0,000
I	6,3%	7,4%	
II	23,8%	52,8%	
III	69,8%	39,9%	

Οι bcl-2 θετικοί όγκοι εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό υπερέκφραση της πρωτεΐνης EGFR (5,3% σε σύγκριση με 39,1%, $p < 0,01$). Δεν βρέθηκε συσχέτιση του δείκτη με την ηλικία των ασθενών και την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου (πιν.16).

Πίνακας 16. Συσχέτιση της πρωτεΐνης bcl-2 με τον δείκτη EGFR, την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου και την ηλικία των ασθενών

	bcl-2 (-)	bcl-2 (+)	P
Ηλικία	53±15,1	56±14,5	0,168
EGFR			0,000
Αρνητική	60,9%	94,7%	
Θετική	39,1%	5,3%	
Διήθηση των αγγείων της περιφέρειας του όγκου	56,7%	43,8%	0,223

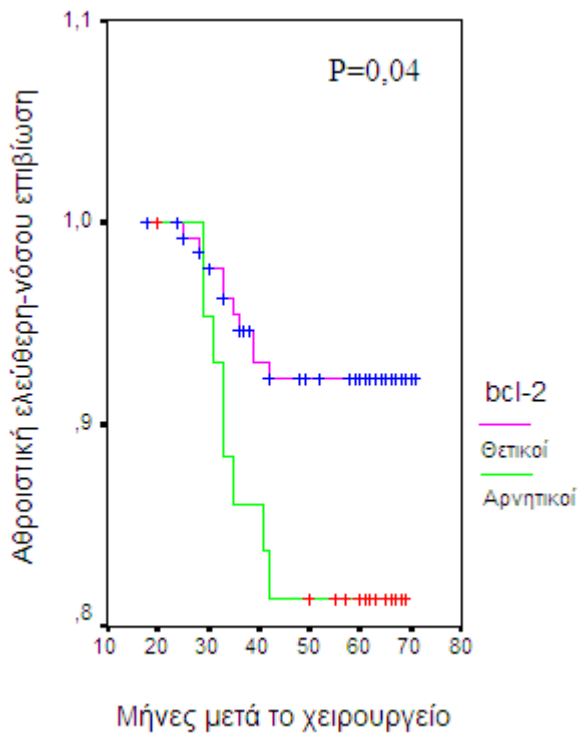
Σε σύγκριση με τους bcl-2 αρνητικούς όγκους, οι bcl-2 θετικές νεοπλασίες εμφάνισαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετική χρώση για τους υποδοχείς οιστογόνων (94,7% σε σχέση με 68,8%) και για τους υποδοχείς προγεστερόνης (83,5% σε σχέση με 56,3%). Επιπλέον οι bcl-2 θετικοί όγκοι είχαν σημαντικά μικρότερο ποσοστό νεο-

πλασιών με ταυτόχρονη αρνητική χρώση για τους ανδρογονικούς υποδοχείς και την ογκοπρωτεΐνη c-erbB-2 (2,4% σε σχέση με 17,2%, $p<0,01$). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε συσχέτισης με την πρωτεΐνη c-erbB-2 (πιν.17).

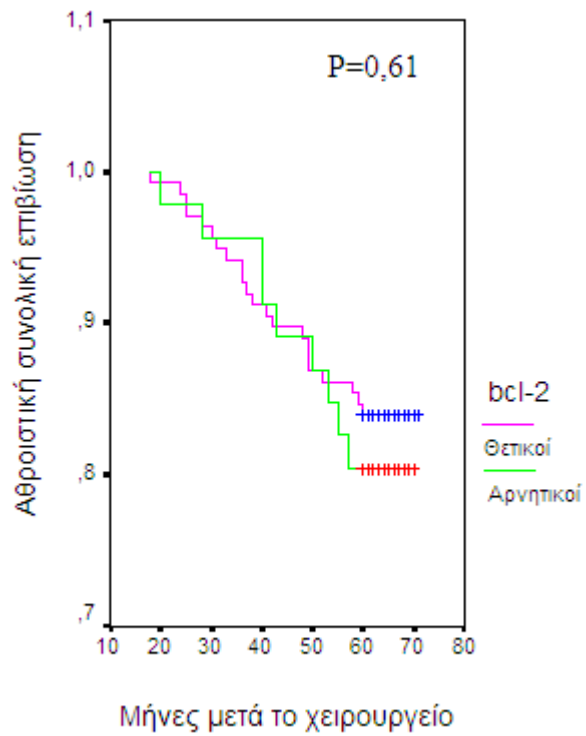
Πίνακας 17 Συσχέτιση της πρωτεΐνης bcl-2 με τους ανδρογονικούς υποδοχείς και την πρωτεΐνη c-erbB-2.

	bcl-2 (-)	bcl-2 (+)	P-τιμή
ER			0,000
Αρνητική	31,3%	5,3%	
Θετική	68,8%	94,7%	
PR			0,000
Αρνητική	43,8%	16,5%	
Θετική	56,3%	83,5%	
c-erbB-2			0,523
Αρνητική	54,7%	41,2%	
Θετική	45,3%	58,8%	

Οι ασθενείς με bcl-2 θετικές νεοπλασίες παρέμειναν για μεγαλύτερο διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου σε σύγκριση με τους bcl-2 αρνητικούς. Η ανάλυση επιβίωσης δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ της πρωτεΐνης bcl-2 και της συνολικής επιβίωσης. (γραφ. 11,12). Στην παλινδρομική ανάλυση κατά Cox, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη το στάδιο της νόσου, η πρωτεΐνη bcl-2 δεν σχετίστηκε σημαντικά με την συνολική επιβίωση ($\text{Exp}(B)=0,90$, $p=0,95$), διατήρησε όμως την στατιστικά σημαντική της σχέση με την ελεύθερη-νόσου επιβίωση ($\text{Exp}(B)=2,78$, $p=0,04$).



Γράφημα 11. Καμπύλες Kaplan Meier ελεύθερης-νόσου επιβίωσης σε σχέση με την έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 ($p=0.04$).



Γράφημα 12. Καμπύλες Kaplan Meier συνολικής επιβίωσης σε σχέση με την έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 ($p=0,61$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, οι εξελίξεις σχετικά με την χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού συνοδεύτηκαν από σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου. Για τον καθορισμό της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού χρησιμοποιείται επί του παρόντος ένας περιορισμένος αριθμός κλινικών και παθολογικών παραγόντων. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία, το μέγεθος του όγκου, τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας, και την έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων ²⁶⁴⁻²⁶⁷.

Πιο πρόσφατα η υπερέκφραση του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) έχει συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση , αν και η κλινική χρησιμότητα του ως προγνωστικός δείκτης παραμένει αβέβαιη ²⁶⁸⁻²⁶⁹.

Καθώς όμως έγινε προφανές ότι ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια και η παρατηρούμενη διαφορά στην κλινική έκβαση διακυβεύει σοβαρά την ικανότητά μας για την λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων για επικουρική θεραπεία. Σημαντική προσπάθεια έχει επενδυθεί στον προσδιορισμό και την επικύρωση πρόσθετων προγνωστικών δεικτών που θα αναδείκνυαν εκτός από την έκβαση της νόσου και την ευαισθησία του συγκεκριμένου τύπου του καρκινώματος στα διαθέσιμα χημειοθεραπευτικά.

Οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού βρίσκονται στο επίκεντρο των ερευνών προκειμένου να προσδιοριστούν οι υποομάδες των ασθενών που αναμένεται να επωφεληθούν περισσότερο από την επικουρική αντινεοπλασματική θεραπεία ²⁷⁰⁻²⁷¹.

Πολλές διαφορετικές μέθοδοι έχουν αναπτύχθει ώστε να εκτιμηθεί η ταχύτητα πολλαπλασιασμού των όγκων, με βάση την ικανότητά τους να ανιχνεύουν ειδικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Το αντιγόνο Ki-67 που εντοπίστηκε για πρώτη φορά από τους Gerdes και συν. το 1983 είναι μία πυρηνική πρωτεΐνη που εκφράζεται στα

κύτταρα που βρίσκονται στις G1, S, G2 φάσεις αλλά και στη μίτωση, έχει συγκεντρώσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον για το ρόλο της ως προγνωστικός δείκτης λόγω της αξιοπιστίας και της σχετικής απλότητας της μέτρησης ²⁷².

Η συσχέτιση των Ki67 έχει μελετηθεί εντατικά στον διηθητικό καρκίνο του μαστού. Στην παρούσα μελέτη ο δείκτης Ki67 συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με υψηλό βαθμό κακοήθειας (72,7% των Ki67 θετικών όγκων ήταν grade 3 σε σύγκριση με 14,8% των Ki67 αρνητικών, $p<0,01$). Η συσχέτιση αυτή είναι αναμενόμενη, δεδομένου ότι η κατάταξη του βαθμού διαφοροποίησης του καρκίνου του μαστού με το σύστημα Nottingham καθορίζει τον αριθμό των μιτώσεων ως ένα από τα τρία κριτήρια της και ο δείκτης Ki67 συσχετίζεται άμεσα με τον μιτωτικό δείκτη ²⁷³.

Οι νεοπλασίες με υψηλό δείκτη Ki67 εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπερέκφραση της πρωτεΐνης EGFR (20,0% σε σύγκριση με 4,5%, $p<0,01$).

Οι νεοπλασίες με υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού εμφάνισαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αρνητική χρώση για τους υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και για την bcl-2 πρωτεΐνη και θετική χρώση για την πρωτεΐνη c-erbB-2 ($p<0,01$). Επιπλέον οι Ki67 θετικοί όγκοι είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό νεοπλασιών με ταυτόχρονη αρνητική χρώση για τους ανδρογονικούς υποδοχείς και την ογκοπρωτεΐνη c-erbB-2 ($p<0,01$). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία όπου η σχέση του δείκτη Ki67 με τους ορμονικούς υποδοχείς έχει κυρίως περιγραφεί ως μια αντίστροφη συσχέτιση δηλαδή όγκοι με χαμηλότερο δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού συσχετίζονται με ER-θετικούς όγκους ²⁷⁴. Η συσχέτιση των οιστρογονικών υποδοχέων με τον δείκτη Ki67 φαίνεται και από το γεγονός της παρατηρούμενης καταστολής του Ki67 μετά από ενδοκρινική θεραπεία η οποία όμως δεν είναι σταθερή αντανακλώντας προφανώς τη μεταβλητότη-

τα των βιολογικών επιπτώσεων της στέρησης των οιστρογόνων. Η μεταβλητότητα αυτή φαίνεται να εξεργάται και από την αρχική τιμή του δείκτη όπου οι ασθενείς με χαμηλή Ki67 κατά την έναρξη της θεραπείας διατηρούν σε μεγάλο βαθμό τον χαμηλό μιτωτικό δείκτη αλλά οι ασθενείς με αρχικά υψηλότερα επίπεδα Ki67 μπορεί να έχουν περιορισμένη ή και μηδενική καταστολή του μιτωτικού δείκτη ²⁷⁵⁻²⁷⁶.

Η διεθνής ομάδα εμπειρογνομόνων στο St Gallen 2009 αναφέρθηκε στη σημασία της χρήσης βιολογικών δεικτών για να αποφασιστεί αν θα πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη χημειοθεραπεία για τη θεραπεία των ασθενών με ενδοκρινικά θετικούς-HER-2-αρνητικών καρκίνων του μαστού. Οι ομάδα αυτή πρότεινε δύο διακριτούς προγνωστικούς υποτύπους, τον καλής πρόγνωσης φαινότυπο που έχει χαμηλό δείκτη Ki67 και αρνητικό p53 και τον κακής πρόγνωσης που χαρακτηρίζεται από υψηλή τιμή Ki67 ή και θετικό το p53 ²⁷⁷.

Σε αυτό το πλαίσιο, έχει προταθεί ως τιμή διάκρισης μεταξύ των υποτύπων για τον καθορισμό των όγκων με χειρότερη πρόγνωση η θετική χρώση του Ki67 στο 13,25% των κυττάρων. Στην αναφορά μας που βασίστηκε στα δεδομένα αυτής της μελέτης προτάθηκε τιμή διάκρισης το 27%, τιμή που διακρίνει τους όγκους σε όγκους με καλής πρόγνωσης φαινότυπο και όγκους με κακής πρόγνωσης φαινότυπο όπως καθορίζεται από το μέγεθος του όγκου (T), τον βαθμό διαφοροποίησης, τον μιτωτικό δείκτη, και την έκφραση των δεικτών p53, HER-2 και EGFR ²⁷⁸. Επιπρόσθετα όπως αναφέρθηκε στην μελέτη BIG 1-98 η λετροζόλη είχε απόλυτο προγνωστικό όφελος έναντι της ταμοξιφαίνης, μεγαλύτερο σε όγκους με υψηλότερα επίπεδα Ki67 ²⁷⁹.

Υπάρχουν αναφορές για συσχέτιση της υψηλής τιμής του Ki67 με την έκφραση του HER2, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί ²⁸⁰⁻²⁸¹.

Η στατιστική μας ανάλυση δεν έδειξε παρουσία συσχέτισης του δείκτη Ki67 με την πρωτεΐνη p53.

Τα δεδομένα της πρόγνωσης των ασθενών της μελέτης όταν ανάλυθηκαν στατιστικά δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ του δείκτη Ki67 και της συνολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης. Ομοίως, σταθμίζοντας ως προς το στάδιο της νόσου ο δείκτης Ki67 δεν σχετίστηκε με την συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η προγνωστική αξία της Ki67 περιορίζεται σε ER-θετικό καρκίνο μαστού και είναι πιο έντονη για την υποομάδα ιστολογικού βαθμού 2. Η κύρια προγνωστική σημασία του Ki67 είναι η αναγνώριση μιας ομάδας χαμηλού κινδύνου ασθενών με καρκίνο του μαστού που παρουσιάζουν πενταετή ελεύθερη νόσου επιβίωση 92%, και στους οποίους η επίκουρη χημειοθεραπεία θα έχει περιορισμένη επίδραση και πρέπει να αποφεύγεται ^{110,275}. Παρόμοια δεδομένα παρουσιάζει μια ανασκόπηση 40 μελετών που περιλαμβάνουν περισσότερους από 11 000 ασθενείς, αναφέροντας ότι η τιμή του Ki67 είναι χρήσιμη και ως μοναδική μεταβλητή να διακρίνει μεταξύ μιας καλής ή κακής έκβαση στην ομάδα των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες ²⁸². Συμπερασματικά αν και η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 15790 περιπτώσεων από 43 μελέτες ανέφεραν συσχέτιση της θετικότητας του Ki67 με μικρότερη συνολική επιβίωση ²⁸³, η χρώση Ki67 ακόμα δεν συνιστάται ως προγνωστικός δείκτης για γενική χρήση εκτός ερευνητικών πρωτοκόλων ¹³³.

Το ογκογονίδιο p53 που αρχικά περιγράφηκε το 1979, ήταν το πρώτο ογκοκατασταλτικό γονίδιο και θεωρείται ότι δρα αναστέλλοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, κωδικοποιώντας μια πυρηνική πρωτεΐνη, εμποδίζοντας έτσι την νεοπλαστική ανάπτυξη. Αυτή η πρωτεΐνη συνήθως είναι μη ανιχνεύσιμη με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, λόγω της πολύ μικρής διάρκειας ζωής της. Αντίθετα οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 καθορίζουν την παραγωγή μιας σταθερής πρωτεΐνης που συσσωρεύεται στον πυρήνα. Με αυτόν τον τρόπο η ανοσοϊστοχημική χρώση της πρωτεΐνης προσδιορίζει τους όγκους με μεταλλάξεις του p53 γονιδίου ²⁸⁴⁻²⁸⁵. Η παρουσία των μετάλ-

λαξεων του p53 γονίδιο έχει αξιολογηθεί ως προγνωστικός δείκτης σε πληθώρα κακοήθων όγκων μεταξύ αυτών και τον καρκίνο του μαστού.

Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι περίπου το ένα τρίτο των καρκίνων του μαστού έχουν θετική έκφραση του p53 και η θετικότητα σχετίζεται με πιο επιθετική συμπεριφορά και χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης. Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρεται ότι η υπερέκφραση της p53 πρωτεΐνης κυμαίνεται περίπου στο 25 τοις εκατό στις μελέτες που εξετάστηκαν και αφορούσαν διηθητικό καρκίνο του μαστού. Αντίθετα στην μελέτη των Lacroix και συν. αναφέρεται ποσοστό 75% υπερέκφρασης της p53 πρωτεΐνης στον διηθητικό καρκίνο του μαστού ¹³⁵. Οι Al-Moundhri και συν. ²⁸⁴ και Pietiläinen T και συν. ²⁸⁵ έδειξαν ότι η υπερέκφραση p53 συσχετίζεται σημαντικά με τον παράγοντα ηλικία και τείνει να εμφανίζεται σε προεμμηνόπαυσιακούς ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη τα δεδομένα μας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα θετικής έκφρασης που ήταν 70,3%. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων μας δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη και του σταδίου της νόσου. Επιπλέον δεν βρέθηκε συσχέτιση με την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου, την ηλικία των ασθενών, την έκφραση των ανδρογονικών υποδοχέων και των πρωτεϊνών EGFR, c-erbB-2 και bcl-2.

Ιδιαίτερη αναφορά χρήζει η παρατήρηση στην διεθνή βιβλιογραφία ότι η θετική συνέκφραση της p53 και του HER2 εμφανίζεται σε νεαρούς ασθενείς που έχουν επιθετικές μορφές καρκίνου δηλαδή χαρακτηρίζονται από όγκους ελάχιστα διαφοροποιημένους, παρουσία λεμφαδένικων μεταστάσεων, υψηλή μιτωτική δραστηριότητα και αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Στην δική μας μελέτη η συχνότητα της θετικής έκφρασης του HER2 σε θετικούς στο p53 όγκους ήταν 52,6%.

Τα ευρήματα μας είναι σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία στο γεγονός ότι η θετική ταυτοποίηση της πρωτεΐνης p53 συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με υψηλό βαθμό κακοήθειας. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τις πρόσφατες μελέτες που έχουν αποδείξει ότι οι κακοήθεις όγκοι του μαστού που έχουν θετική ανοσοϊστοχημική χρώση της πρωτεΐνης p53, είναι πιο συχνά ελάχιστα διαφοροποιημένοι όγκοι (G3) σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν μετάλλαξη ¹⁴⁴.

Όσον αφορά την προγνωστική αξία του δείκτη p53 τα αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης της μελέτης δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της πρωτεΐνης P53 και της συνολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης. Ομοίως, σταθμίζοντας και ως προς το στάδιο της νόσου, η πρωτεΐνη p53 δεν σχετίστηκε με την συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση. Στην διεθνή βιβλιογραφία η βιολογική συμπεριφορά της παρουσίας μεταλλάξεων του p53 εξετάστηκε ενδελεχώς και οι περισσότεροι συγγραφείς καταδεικνύουν ότι αποτελεί δείκτη επιθετικής συμπεριφοράς ²⁸⁹, και η πλειοψηφία των σύγχρονων μελετών υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ χειρότερης επιβίωσης και της παρουσίας μεταλλάξεων του p53 ¹³⁵. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε σε μια περιεκτική μετα-ανάλυση της επίδρασης των σωματικών μεταλλάξεων του p53 στην πρόγνωση στον καρκίνο του μαστού ¹⁵⁰. Η δυσαρμονία των αποτελεσμάτων της μελέτης μας σε σχέση με την πλειοψηφία των μελετών που αναφέρονται εξηγείται από την διαφορετικότητα του υπό εξέταση πληθυσμού και το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη εξετάζεται μόνο ο πορογενής διηθητικός καρκίνος του μαστού. Διαφορετική πιθανή εξήγηση δίνει η μελέτη των Aas και συν ²⁹⁰ που εκτίμησε την κλινική σημασία συγκεκριμένων μεταλλάξεων του p53 στην αντίσταση σε ορισμένα χημειοθεραπευτικά και η οποία μπορεί να εξηγήσει γιατί η ανοσοϊστοχημεία έχει μέχρι στιγμής αποτύχει να αποδείξει με πειστικό τρόπο προγνωστική αξία για την πρωτεΐνη αυτή.

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Bcl-2 ταυτοποιήθηκε πριν από 15 χρόνια ²⁹¹, ως αντι-αποπτωτικό μόριο, ενώ πλέον γνωρίζουμε ότι αποτελεί μέλος μιας ομάδας γονιδίων που το κάθε μέλος έχει διαφορετικό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης ²⁹².

Στην παρούσα μελέτη η έκφραση της πρωτεΐνης Bcl-2 ανιχνεύθηκε στο 72,6% των ασθενών της μελέτης. Το ποσοστό αυτό είναι σύμφωνο με την διεθνή βιβλιογραφία όπου αναφέρεται ότι θετική έκφραση της πρωτεΐνης Bcl-2 έχει ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους περίπου στο 80% των καρκίνων του μαστού σε γυναίκες ασθενείς από δείγματα της πρωτοπαθούς εστίας με θετικές ή αρνητικές λεμφαδενικές μεταστάσεις ^{135, 293}.

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι η έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 συσχετίσθηκε με την παρουσία νεοπλασιών καλής διαφοροποίησης και πρωιμότερου σταδίου TNM. Σε σύγκριση με τους bcl-2 αρνητικούς όγκους, οι bcl-2 θετικές νεοπλασίες εμφάνισαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετική χρώση για τους υποδοχείς οιστρογόνων (94,7% σε σχέση με 68,8%) και για τους υποδοχείς προγεστερόνης (83,5% σε σχέση με 56,3%). Τα αποτελέσματα μας είναι σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία όπου αναφέρεται ότι η Bcl-2 εκφράζεται σε καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα με θετική την έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών ¹⁵⁹. Σε αρκετές ανεξάρτητες μελέτες η ανοσοστοχημική θετική χρώση Bcl-2 έχει συσχετιστεί με θετική έκφραση τόσο των οιστρογονικών αλλά και προγεστερινικών υποδοχέων ¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι bcl-2 θετικοί όγκοι είχαν σημαντικά μικρότερο ποσοστό νεοπλασιών με ταυτόχρονη αρνητική χρώση για τους ενδοκρινικούς υποδοχείς και την ογκοπρωτεΐνη c-erbB-2 δηλαδή μικρότερο ποσοστό τριπλών αρνητικών κακοηθειών (2,4% σε σχέση με 17,2%, $p < 0,01$). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε συσχέτιση με την πρωτεΐνη c-erbB-2. Οι περισσότεροι συγγρα-

φείς συμφωνούν ότι οι θετικοί στην bcl-2 όγκοι είναι νεοπλάσματα υψηλής διαφοροποίησης (Low grade), με χαμηλό ρυθμό αύξησης και ευαίσθητοι σε ενδοκρινικό χειρισμό^{159, 165}.

Οι bcl-2 θετικοί όγκοι εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό υπερέκφραση της πρωτεΐνης EGFR (5,3% σε σύγκριση με 39,1%, $p<0,01$). Αντίθετα, δεν βρέθηκε συσχέτιση του δείκτη με την ηλικία των ασθενών και την διήθηση των αγγείων στην περιφέρεια του όγκου. Σε καρκινώματα του μαστού, η έκφραση του Bcl-2 γενικά συνδέεται με την παρουσία των δεικτών διαφοροποίησης, όπως τα υψηλά επίπεδα των υποδοχέων των στεροειδών, χαμηλό ποσοστό πολλαπλασιασμού και αρνητική έκφραση του p53.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν έδειξαν συσχέτιση των αποπτωτικών δεικτών Bcl-2 και p53. Παρ'όλα αυτά στην βιβλιογραφία αναφέρεται μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της Bcl-2 και p53 ανοσοθετικότητα σε καρκίνους του μαστού γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μεταλλάξεις σε p53 κατά κάποιο τρόπο σχετίζονται με τη λειτουργία του Bcl-2 γονιδίου. Ταυτόσημα αποτελέσματα ανέφεραν οι Haldar και συν. που παρατήρησαν ότι η μετάλλαξη του p53 κατέστειλε την έκφραση του Bcl-2¹⁶⁹. Ωστόσο, άλλες μελέτες σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές ανέφεραν ότι η μετάλλαξη του p53 έχει το αντίθετο αποτέλεσμα επί της έκφρασης της Bcl-2, γεγονός που συνεπάγεται μια μεγάλη διαφοροποίηση στην αλληλεπίδραση της p53 με Bcl-2¹⁷⁰⁻¹⁷¹.

Η προγνωστική αξία της έκφρασης της BCL2 και ιδιαίτερα η χρήση της ανοσοιστοχημικής έκφρασης για την λήψη κλινικών αποφάσεων στον καρκίνο του μαστού, φαίνεται ότι εξαρτάται και από την επιλογή του καταλληλότερου διακριτικού ορίου. Όπως όμως φαίνεται από την διεθνή βιβλιογραφία, η βαθμολόγηση με τη χρήση της χρώσης του 10 % των κυττάρων ως όριο θετικότητας, η οποία χρησιμοποιήθη-

κε και στην παρούσα μελέτη, είναι η πιο κατάλληλη για την πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης²⁹⁷⁻²⁹⁹.

Σημαντικό εύρημα των δεδομένων μας είναι η ανάδειξη της προγνωστικής αξίας της έκφρασης της bcl-2. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι οι ασθενείς με bcl-2 θετικές νεοπλασίες παρέμειναν για μεγαλύτερο διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου σε σύγκριση με τους bcl-2 αρνητικούς. Η ανάλυση επιβίωσης δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ της πρωτεΐνης bcl-2 και της συνολικής επιβίωσης. Στην παλινδρομική ανάλυση κατά Cox, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη το στάδιο της νόσου, η πρωτεΐνη bcl-2 δεν σχετίστηκε σημαντικά με την συνολική επιβίωση, διατήρησε όμως την στατιστικά σημαντική της σχέση με την ελεύθερη-νόσου επιβίωση. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου αναφέρεται ότι οι Bcl-2-θετικούς ασθενείς είχαν καλύτερη πρόγνωση και μια συνολική καλύτερο ποσοστό επιβίωσης, σε σύγκριση με το Bcl-2 αρνητικό^{167-168, 300}. Αυτές οι μελέτες έχουν συμπεριλάβει ομοιόμορφες ομάδες γυναικών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν επικουρική θεραπεία με αρνητικούς λεμφαδένες, θετικούς λεμφαδένες, ή μεταστατική νόσο, επιβεβαιώνοντας την συσχέτιση του Bcl-2 με ευνοϊκή πρόγνωση, ακόμη και σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις. Οι συγγραφείς πρότειναν πιθανές εξηγήσεις για την ευνοϊκή πρόγνωση των BCL2 θετικών όγκων τις: (α) την ανασταλτική επιδράση του Bcl-2 επί του πολλαπλασιασμού των κυττάρων (β) την ρύθμιση της έκφρασης του Bcl-2 από τα οιστρογόνα και (γ) η παρουσία ανταγωνιστών της δράσης της Bcl-2 πρωτεΐνης, οι οποίες αναιρούν την κυτταροπροστατευτική της λειτουργία^{165, 301}. Επίσης η μελέτη των Dawson και συν. έδειξε αντίστοιχα με τα δικά μας αποτελέσματα ότι η προγνωστική αξία της Bcl-2 ισχύει για όλους τους μοριακούς υποτύπους του καρκίνου του μαστού, και είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος του όγκου, το βαθμό της διαφοροποίησης και το στάδιο της νόσου³⁰².

Σε διάφορες μελέτες η έκφραση του Bcl-2 λειτουργεί ως ευαίσθητος δείκτης θετικής εξέλιξης μετά από ορμονική θεραπεία σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο ²⁹⁴, ²⁹⁵, ³⁰³⁻³⁰⁴ και ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ²⁹³, ³⁰⁵⁻³⁰⁶.

Αντίστοιχα σε πολλές μελέτες με σύνολο πάνω 1200 ασθενείς κυρίως σταδίου I που υποβλήθηκαν μόνο σε τοπικό-περιοχική θεραπεία παρατηρήθηκε καλύτερη άνευ υποτροπής και συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με Bcl-2 υπερεκφράζοντες όγκους. ³⁰⁴, ³⁰⁷⁻³⁰⁹.

Ωστόσο καθώς στις ανωτέρω μελέτες η ανεξάρτητη προγνωστική αξία του δείκτη Bcl-2 δεν διατηρείται στην πολυπαραγοντική ανάλυση, όταν εξετάζονται το μέγεθος του όγκου, ο βαθμό διαφοροποίησης, ο μιτωτικός δείκτης, η έκφραση του p53 και των υποδοχέων των στεροειδών, η έκφραση Bcl-2 θα πρέπει να θεωρηθεί ως δείκτης καλής διαφοροποίησης ή δείκτης για άλλες μοριακές ή βιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την ευαισθησία του όγκου στην ενδοκρινική θεραπεία και όχι ως προγνωστικός δείκτης.

Συμπερασματικά τα ευρημάτα μας έδειξαν ότι ο δείκτης Ki67 συνδέεται με φαινότυπο υψηλής κακοήθειας και είναι δυνατός ο καθορισμός μίας τιμής διάκρισης που στον υπο μελέτη πληθυσμό είναι το 27%, τιμή που διακρίνει τους όγκους σε όγκους με καλής πρόγνωσης φαινότυπο και όγκους με κακής πρόγνωσης φαινότυπο όπως καθορίζεται από το μέγεθος του όγκου (T), τον βαθμό διαφοροποίησης, τον μιτωτικό δείκτη, και την έκφραση των δεικτών p53, HER-2 και EGFR. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μας έδειξαν πως στον υπο μελέτη πληθυσμό ο δείκτης p53 δεν έχει προγνωστική αξία λόγω πιθανώς της μεγάλης ετερογένειας που παρατηρείται σχετικά με την ανοσοιστοχημική μέτρηση του δείκτη. Αντίθετα τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι η θετική έκφραση του Bcl-2 είναι αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης. Τα

στοιχεία που παρουσιάζονται εδώ δείχνουν ότι η έκφραση του BCL2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαστρωμάτωση των ασθενών αλλά και λόγω της συσχέτισης του με την έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών να καθοδηγήσει τη διαχείριση των ασθενών. Οι αντίστοιχες μελέτες που προσφέρουν νεότερα δεδομένα για την καλύτερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου του μαστού, προσφέρουν το θεωρητικό υπόβαθρο για την ανάπτυξη ορθότερων και βασισμένων σε βιολογικά δεδομένα στρατηγικών θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων μπορούμε να συναγάγουμε τα ακόλουθα:

1. Η έκφραση του αντιγόνου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (MIB-1) είχε έντονη πυρηνική χρώση σε $\geq 20\%$ των καρκινωματώδων κυττάρων στο 54,8% του υπό μελέτη πληθυσμού ασθενών με διηθητικό πορογενή καρκίνο του μαστού. Αντίστοιχα το 70,3% του υπό μελέτη πληθυσμού εμφάνισε θετική χρώση για την πρωτεΐνη p53 και το 72,6% θετική χρώση για την πρωτεΐνη bcl-2.
2. Η έκφραση αντιγόνου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με κακοήθη φαινότυπο δηλαδή όγκους με χαμηλή διαφοροποίηση (υψηλό grade), αρνητική χρώση για τους υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και bcl-2 και θετική χρώση για την πρωτεΐνη c-erbB-2 καθώς και υπερέκφραση της πρωτεΐνης EGFR. Η θετική έκφραση του Ki-67 συσχετίστηκε σημαντικά με τους τριπλά αρνητικούς όγκους.
3. Η προβλεπτική αξία του δείκτη εξαρτάται και από τον καθορισμό μία τιμής διάκρισης που στον υπο μελέτη πληθυσμό είναι το 27%, τιμή που διακρίνει τους όγκους σε όγκους με καλής πρόγνωσης φαινότυπο και όγκους με κακής πρόγνωσης φαινότυπο όπως καθορίζεται από το μέγεθος του όγκου (T), τον βαθμό διαφοροποίησης, τον μιτωτικό δείκτη, και την έκφραση των δεικτών p53, HER-2 και EGFR.
4. Η πρόγνωση των ασθενών με θετική έκφραση του Ki-67 δεν ήταν διαφορετική όσον αφορά την συνολική και ελεύθερης νόσου επιβίωση σε σχέση με τους αρνητικούς για την έκφραση του Ki-67. Τα συμπεράσματά μας ενισχύουν την θέση ότι το Ki67 είναι ένας προβλεπτικός δείκτης της ευαισθησίας στον ενδοκρινικό χειρισμό παρά ένας προγνωστικός δείκτης.

5. Η πρωτεΐνη P53 συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με υψηλό βαθμό κακοήθειας
6. Η πρόγνωση των ασθενών με θετική έκφραση του p53 δεν ήταν διαφορετική όσον αφορά την συνολική και ελεύθερης νόσου επιβίωση σε σχέση με τους αρνητικούς για την έκφραση του p53. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι η έκφραση του p53 έχει μικρή αξία στον ελληνικό πληθυσμό με καρκίνο του μαστού.
7. Η έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 συσχετίστηκε με την παρουσία νεοπλασιών καλής διαφοροποίησης και προωιότερου σταδίου TNM.
8. Η θετική έκφραση του bcl-2 συσχετίστηκε με καλοήθους βιολογικής συμπεριφοράς φαινότυπο καθώς παρουσίαζε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετική χρώση για τους υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης και μικρότερο ποσοστό υπερέκφρασης της πρωτεΐνης EGFR. Επιπλέον οι bcl-2 θετικοί όγκοι είχαν σημαντικά μικρότερο ποσοστό τριπλά αρνητικών νεοπλασιών σε σχέση με τους bcl-2 αρνητικούς όγκους.
9. Οι ασθενείς με bcl-2 θετικές νεοπλασίες παρέμειναν για μεγαλύτερο διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου σε σύγκριση με τους bcl-2 αρνητικούς. Η ανάλυση επιβίωσης δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ της πρωτεΐνης bcl-2 και της συνολικής επιβίωσης. Στην παλινδρομική ανάλυση κατά Cox, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη το στάδιο της νόσου, η πρωτεΐνη bcl-2 δεν σχετίστηκε σημαντικά με την συνολική επιβίωση διατήρησε όμως την στατιστικά σημαντική της σχέση με την ελεύθερη-νόσου επιβίωση.
10. Τα στοιχεία που παρουσιάζονται εδώ δείχνουν ότι η έκφραση των KI67 και BCL2 μπορεί να χρησιμοποιηθούν; για την διαστρωμάτωση των ασθενών σε

υψηλού και χαμηλού ρίσκου για υποτροπή αλλά και λόγω της συσχέτισης των με την έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών να καθοδηγήσει τη διαχείριση των ασθενών.

11. Η μελέτη αυτή αλλά και αντίστοιχες μελέτες που προσφέρουν νεότερα δεδομένα για την καλύτερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου του μαστού, προσφέρουν το θεωρητικό υπόβαθρο για την ανάπτυξη ορθότερων και βασισμένων σε βιολογικά δεδομένα στρατηγικών θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

8. Ismail Jatoi, Manfred Kaufmann, Jean Y. Petit. Atlas of Breast Surgery Springer 1st ed. 2006
9. Hamilton NJ, Boyd JD, Mossman HW. Human embryology. Cambridge: Heffer, 1968:428.
10. Osborne MP (1996) Breast development and anatomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al (eds) Diseases of the breast. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 1–14
11. Velanovich V. Ectopic breast tissue, supernumerary breasts, and supernumerary nipples. South Med J. 1995 Sep;88(9):903-6.
12. Anbazhagan R, Bartek J, Monaghan P et al. Growth and development of the human breast. American Journal of Anatomy 1991; 192: 407–417
13. Russo J & Russo IH. Development of the human mammary gland. In: Neville MC & Daniel CW (eds). The Mammary Gland. New York: Plenum; 1987.
14. Gusterson BA, Stein T. Human breast development. Semin Cell Dev Biol. 2012 Jul;23(5):567-7
15. Hughes ESR. The development of the mammary gland. Annals of the Royal College of Surgeons of England 1950; 6: 99–119.
16. Kulkarni D, Dixon JM. Congenital abnormalities of the breast. Womens Health (Lond Engl). 2012 Jan;8(1):75-86
17. Dixon JM, Mansel RE. ABC of breast diseases. Congenital problems and aberrations of normal breast development and involution. BMJ. 1994 Sep 24;309(6957):797-80
18. Vorherr H. The breast: morphology, physiology and lactation. New York, Academic Press, 1974
19. Anderson E, Clarke RB & Howell A. Change in the human breast throughout the menstrual cycle: relevance to breast carcinogenesis. Endocrine-Related Cancer 1997; 4: 23–34.

20. Milligan D, Drife JO & Short RV. Changes in breast volume during normal menstrual cycle and after oral contraceptives. *British Medical Journal* 1975; iv: 494–496.
21. Williams PL, Warwick R, Dyson M Bannister LH (Eds) *Gray's Anatomy*. 37 th Ed. Churchill Livibgstone, Edinburgh, 1989
22. Netter, FH. *Atlas of human anatomy*. Summit, NJ: CIBA-GEIGY Corporation, 1989
23. Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer* 2004; 101: 1947–1957.
24. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland III EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998:19-37.
25. Pectoral region, axilla and shoulder. In: Rosse C, Gaddum-Rose P, eds. *Hollinshead's Textbook of Anatomy*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 193-238.
26. *Clinically Oriented Anatomy*, 4th Edition Keith L. Moore, Arthur F. Dalley Lippincott Williams & Wilkins; 4th edition (April 15, 1999)
27. Lockhart, R. D.; Hamilton, G. F. & Fyfe, F. W. *Anatomy of the human body*. London, Faber and Faber Limited, 1959.
28. Williams, P. L.; Warwick, R.; Dyson, M. & Bannister, L. H. *Gray's anatomy*. 37th ed. London, Churchill Livingstone, 1989
29. Sarhadi NS, Dunn JS, Lee FD et al. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. *British Journal of Plastic Surgery* 1996; 49: 156–164.

30. Jaspars JJP, Posma AN, Van Immerseel AAH et al. The cutaneous innervation of the female breast and nipple areola complex: implications for surgery. *British Journal of Plastic Surgery* 1997; 50: 49–59.
31. Feller I, Woodburne RT. The long thoracic and thoracodorsal nerves in radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1958;107:798.
32. Scanlon EF, Caprini JA. Modified radical mastectomy. *Cancer* 1975;35:710.
33. Moosman DA. Anatomy of the pectoral nerves and their preservation in modified mastectomy. *Am J Surg* 1980;139:883.
34. Nathanson SD, Nachna DL, Gilman D, et al. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol* 2001;8:837.
35. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959;46:574
36. Gray H. The lymphatic system. In: Clemente CD, ed. *Anatomy of the Human Body*. 30th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985:866.
37. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg* 1995; 32:259-323.
38. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, Dei Bei E, Greco M, Magni A, Merson M, Quagliuolo V. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer* 1987;59:682. [PubMed: 3802027]
39. Robinson DS, Senofsky GM, Ketcham AS. Role and extent of lymphadenectomy for early breast cancer. *Sem Surg Oncol* 1992;8:78.
40. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:15-36.
41. WHO cancer mortality database (IARC). Retrieved from <http://www.dep.iarc.fr/WHODb>

42. P. Boyle & J. Ferlay Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 *Annals of Oncology* 16: 481–488, 2005
43. Levi F, Bosetti C, Lucchini F et al. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14: 497–502.
44. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F et al. The decline in breast cancer mortality in Europe: an update (to 2009). *Breast* 2012; 21: 77–82.
45. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;
46. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784–1792.
47. Jones AL. Reduction in mortality from breast cancer. *BMJ* 2005; 330: 205–206.
48. Zygianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, Ilknur A, Armonis V, Tolia M, Papaloukas C, Pistevou G, Kouvaris J, Kouloulis V. Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):15-9
49. White J, Kearins O, Dodwell D, Horgan K, Hanby AM, Speirs V. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res.* 2011 Sep 29;13(5):219.
50. Brinton A, Richesson A, Gierach L, et al (2008). Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst,* 100, 1477-81.
51. Levy-Lahad E, Friedman E (2007). Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *BR J Cancer,* 96, 11-5.
52. Swerdlow A, Schoemaker M, Higgins C, et al (2005). Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst,* 97, 1204-10.

53. Taber Johansen K, Moricy L, Osbahs A, Dickinson B (2010). Male breast cancer: risk factors, diagnosis and management. *Oncology Reports*, 24, 1115-20.
54. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1973–1995: National Center for Health Statistics, 1998.
55. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Limited-use data (1973–2005), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2008, based on the November 2007 submission.
56. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:17–35.
57. Robertson C, Ragupathy SK, Boachie C, Fraser C, Heys SD, MacLennan G, Mowatt G, Thomas RE, Gilbert FJ; Mammographic Surveillance Health Technology Assessment Group. Surveillance mammography for detecting ipsilateral breast tumour recurrence and metachronous contralateral breast cancer: a systematic review. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2484-91
58. [Broët P, de la Rochefordière A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC, Pouillart P, Asselain B. Contralateral breast cancer: metastasis or second primary cancer?]. *Bull Cancer*. 1996 Oct;83(10):870-6. Review
59. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitworth PW Jr. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1994 Apr;178(4):390-6.
60. Ottman R, Pike MC, King MC, et al. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983;2:556–558.

61. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:115–120.
62. Ottman R, Pike MC, King MC, et al. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983;2:556–558.
63. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:115–120.
64. Heisey RE, Carroll JC, Warner E, McCready DR, Goel V. Hereditary breast cancer. Identifying and managing BRCA1 and BRCA2 carriers. *Can Fam Physician*. 1999 Jan;45:114-24
65. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*, 4: 665-676, 2004.
66. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jun;17(6):722-31
67. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Apr;34(2):71-88
68. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl 2:S46-51.
69. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(1):13-24.
70. Brinton LA. Menopause and the risk of breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;592:357-62
71. La Vecchia C, Negri E, Bruzzi P, Dardanoni G, Decarli A, Franceschi S, Palli D, Talamini R. The role of age at menarche and at menopause on

- breast cancer risk: combined evidence from four case-control studies. *Ann Oncol.* 1992 Sep;3(8):625-9.
72. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 16;92(4):302-12
73. Marsden J, A'Hern R. Progestogens and breast cancer risk: the role of hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2003 Oct;29(4):185-7
74. Kubba AA. Breast cancer and the pill. *J R Soc Med.* 2003 Jun;96(6):280-3
75. Domchek SM, Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in women at increased cancer risk. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Feb;19(1):27-30.
76. Olopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J.* 2004 Jan-Feb;10 Suppl 1:S5-9
77. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10;25(20):2921-7
78. Graham S, Marshall J, Mettlin C, et al. Diet in the epidemiology of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1982;116:68–75.
79. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218–1226.
80. Mattisson I, Wirfalt E, Wallstrom P, et al. High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer: a prospective study from the Malmo diet and cancer cohort. *Int J Cancer* 2004;110:589–597.
81. Bernstein L, Ross RK, Lobo RA, et al. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br J Cancer* 1987;55:681–685.

82. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54.
83. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology.* 2010 Oct;257(1):246-53
84. 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(1):201
85. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146–151.
86. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229–237.
87. Hynes NE, Watson CJ. Mammary gland growth factors: roles in normal development and in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010 Aug;2(8):a003186.
88. Rana A, Rangasamy V, Mishra R. How estrogen fuels breast cancer. *Future Oncol.* 2010 Sep;6(9):1369-71.
89. Haslam SZ, Woodward TL. Host microenvironment in breast cancer development: epithelial-cell-stromal-cell interactions and steroid hormone action in normal and cancerous mammary gland. *Breast Cancer Res.* 2003;5(4):208-1
90. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist.* 2004;9(4):361-77

91. Dimri G, Band H, Band V. Mammary epithelial cell transformation: insights from cell culture and mouse models. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):171-9.
92. Jiang Z, Jones R, Liu JC, Deng T, Robinson T, Chung PE, Wang S, Herschkowitz JI, Egan SE, Perou CM, Zacksenhaus E. RB1 and p53 at the crossroad of EMT and triple-negative breast cancer. *Cell Cycle.* 2011 May 15;10(10):1563-70.
93. Trainer AH, Thompson E, James PA. BRCA and beyond: a genome-first approach to familial breast cancer risk assessment. *Discov Med.* 2011 Nov;12(66):433-43.
94. Place AE, Jin Huh S, Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):227.
95. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer* 1975;36(1):1-85.
96. Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic histopathology of the breast.* Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1987
97. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6(3):R149-56
98. O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol.* 2010 May;23 Suppl 2:S14-25.
99. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol.* 2000 Oct;53(10):742-9.
100. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast.* 2011 Jun;20(3):199-204.

101. D'Orsi CJ, Feldhaus L, Sonnenfeld M. Unusual lesions of the breast. *Radiol Clin North Am* 1983;21:67–80.
102. Deodhar SD, Joshi S, Khubchandani S. Cystosarcoma phyllodes. *J Postgrad Med.* 1989 Apr;35(2):98-103
103. Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, Krishnamurthy S, Le-Petross H, Bidaut L, Player AN, Barsky SH, Woodward WA, Buchholz T, Lucci A, Ueno NT, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin.* 2010 Nov-Dec;60(6):351-75.
104. Blamey RW. Estimation of prognosis of the individual with primary breast cancer and its applications. *Scand J Surg.* 2002;91(3):273-8.
105. GreeneFL, PageDL, FlemingID, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*, 6th edition. New York: Springer, 2002.
106. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):966-78
107. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5287.
108. GreeneFL, PageDL, FlemingID, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*, 6th edition. New York: Springer, 2002.
109. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Ström A, Treuter E, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):905-31.

110. Hayashi SI, Eguchi H, Tanimoto K, Yoshida T, Omoto Y, Inoue A, Yoshida N, Yamaguchi Y. The expression and function of estrogen receptor alpha and beta in human breast cancer and its clinical application. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Jun;10(2):193-202.
111. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res*. 2003 Jun;9(6):1980-9.
112. Fox EM, Davis RJ, Shupnik MA. ERbeta in breast cancer--onlooker, passive player, or active protector? *Steroids*. 2008 Oct;73(11):1039-51.
113. Hanstein B, Djahansouzi S, Dall P, Beckmann MW, Bender HG. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. *Eur J Endocrinol*. 2004 Mar;150(3):243-55
114. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl 2:S52-9.
115. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784-95
116. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, et al. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001; 92:37.
117. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the

- efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:3376.
118. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28:9.
 119. Insa A, Lluch A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56:67.
 120. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98(19):10869–10874.
 121. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Ignatiadis M, Sengstag T, Schutz F, et al: Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008, 10(4):R65
 122. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, et al. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol* 2005; 16:1723.
 123. Lopez F, Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Reiffers J, Bernard P & Boisseau MR 1991 Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. *Cytometry* 12 42–49.
 124. Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol* 1995; 104:42.
 125. Spyrtos F, Ferrero-Pous M, Trassard M, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer* 2002;94:2151–9.
 126. Weidner N, Moore DH 2nd, Vartanian R. Correlation of Ki-67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas

- using the novel “paraffin”-reactive MIB1 antibody. *Hum Pathol* 1994;25:337–42
127. Millar EK, Graham PH, McNeil CM, Browne L, O'Toole SA, Boulghourjian A, Kearsley JH, Papadatos G, Delaney G, Fox C, et al: Prediction of outcome of early ER+ breast cancer is improved using a biomarker panel, which includes Ki-67 and p53. *Br J Cancer* 2011, 105(2):272–280.
 128. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, et al. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993;71:3926–3
 129. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA: Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010, 11(2):174–183.
 130. Brown DC, Gatter KC: Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002, 40(1):2–11.
 131. Sahin AA, Ro J, Ro JY, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. *Cancer* 1991;68:549–57.
 132. Veronese SM, Maisano C, Scibilia J. Comparative prognostic value of Ki-67 and MIB-1 proliferation markers in breast cancer. *Anticancer Res* 1995;15:2717–22.
 133. Beck T, Weller EE, Weikel W, et al. Usefulness of immunohistochemical staining for p53 in the prognosis of breast carcinomas: correlations with established prognosis parameters and with the proliferation marker, MIB-1. *Gynecol Oncol* 1995;57:96–104.
 134. LEONARDO E, VOLANTE M, BARBARESCHI M, CAVAZZA A, PAOLO DEI TOS A, BUSSOLATI G, PAPOTTI M, Cell membrane reactivity of MIB-1 antibody to Ki67 in human tumors: fact or artifact?, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2007, 15(2):220–223.
 135. Dettmar P, Harbeck N, Thomssen C, et al. Prognostic impact of proliferation associated factors MIB1 and S-phase in node-negative breast cancer. *Br J Cancer* 1997;75:1525–33.

136. Locker AP, Birrell K, Bell JA, et al. Ki67 immunoreactivity in breast carcinoma: relationships to prognostic variables and short term survival. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:224–9.
137. Nakagomi H, Miyake T, Hada M, et al. Prognostic and therapeutic implications of the MIB-1 labeling index in breast cancer. *Breast Cancer* 1998;5:255–9.
138. Bago-Horvath Z, Rudas M, Dubsy P, Jakesz R, Singer CF, Kemmerling R, Greil R, Jelen A, Bohm G, Jasarevic Z, et al: Adjuvant sequencing of tamoxifen and anastrozole is superior to tamoxifen alone in postmenopausal women with low proliferating breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011, 17(24):7828–7834.
139. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, Sanchez-Rovira P, Plazaola A, Lopez Garcia-Asenjo JA, Bermejo B, et al: Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012, 23(12):3069–3074.
140. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, et al: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101(10):736–750.
141. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Maiorano E, MacGrogan G, Bray SG, Ohlschlegel C, et al: Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1–98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008, 26(34):5569–5575.
142. Buyse M, Baum M, Buzdar AU, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant MFX, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R: Meta-analyses of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Onco* 2009

143. Haupt S, Berger M, Goldberg Z & Haupt Y 2003 Apoptosis the p53 network. *Journal of Cell Science* 116 40774085.
144. Yu J & Zhang L 2005 The transcriptional targets of p53 in apoptosis control. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 331 851858
145. Marc Lacroix, Robert-Alain Toillon and Guy Leclercq p53 and breast cancer, an update *Endocrine-Related Cancer* (2006) 13 293–325
146. Terzian,T. et al. (2008) The inherent instability of mutant p53 is alleviated by Mdm2 or p16INK4a loss. *Genes Dev.*, 22, 1337–1344.
147. Lukashchuk,N. et al. (2007) Ubiquitination and degradation of mutant p53. *Mol. Cell. Biol.*, 27, 8284–8295.
148. Dawid Walerych, Marco Napoli1, Licio Collavin and Giannino Del Sal The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. *Carcinogenesis* vol.33 no.11 pp.2007–2017, 2012
149. Borresen-Dale AL 2003 Tp53 and breast cancer. *Human Mutation* 21 292300.
150. Manié,E. et al. (2009) High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer Res.*, 69, 663–671.
151. Feki A & Irminger-Finger I 2004 Mutational spectrum of p53 mutations in primary breast and ovarian tumors. *Critical Reviews in Oncology and Hematology* 52 103116.
152. Olivier,M. et al. (2010) TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2, a001008.
153. Elledge R 1996 Assessing p53 status in breast cancer prognosis: where should you put the thermometer if you think your p53 is sick? *Journal of the National Cancer Institute* 88 141-143
154. Bull SB, Ozcelik H, Pinnaduwege D, Blackstein ME, Sutherland DA, Pritchard KI, Tzontcheva AT, Sidlofsky S, Hanna WM, Qizilbash AH, Tweeddale ME, Fine S, McCready DR & Andrulis IL 2004 The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor

- survival in node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 22 8696.
155. Rahko E, Blanco G, Soini Y, Bloigu R & Jukkola A 2003 A mutant Tp53 gene status is associated with a poor prognosis and anthracycline-resistance in breast cancer patients. *European Journal of Cancer* 39 447453.
156. Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S & Iwase H 2004 Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Research* 6 R24R30
157. Barbareschi M 1996 Prognostic value of the immunohistochemical expression of p53 in breast carcinomas: a review of the literature involving over 9000 patients. *Applied Immunohistochemistry* 4 106116.
158. Borresen-Dale AL 2003 Tp53 and breast cancer. *Human Mutation* 21 292300
159. Pharoah PD, Day NE & Caldas C 1999 Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 80 19681973.
160. Krajewski S, Krajewska M, Turner BC, Pratt C, Howard B, Zapata JM, Frenkel V, Robertson S, Ionov Y, Yamamoto H, Perucho M, Takayama S, Reed JC. Prognostic significance of apoptosis regulators in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 1999 Mar;6(1):29-40.
161. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC & Croce CM 1984 Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 226 1097-1099.
162. McDonnell TJ, Korsmeyer SJ: Progression from lymphoid hyperplasia to high-grade malignant lymphoma in mice transgenic for the t(14; 18). *Nature* 1991, 349(6306):254-256.
163. Strasser A, Huang DCS & Vaux DL 1997 The role of the bcl-2/ ced-9 family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1333 F151- F178

164. Gee JMW, Robertson JFR, Ellis IO, Willsher P, McClelland RA, Hoyle HB, Kyme SR, Finlay P, Blamey RW & Nicholson RI 1994 Immunocytochemical localization of bcl-2 protein in human breast cancers and its relationship to a series of prognostic markers and response to endocrine therapy. *International Journal of Cancer* 59 619-628
165. Krajewski S, Blomqvist C, Franssila K, Krajewska M, Wasenius V-M, Niskanen E, Nordling S & Reed JC 1995 Reduced expression of proapoptotic gene bax is associated with poor response rates to combination chemotherapy and shorter survival in women with metastatic breast adenocarcinoma. *Cancer Research* 55 4471-4478.
166. Lipponen P, Pietilainen T, Kosma VM, Aaltomaa S, Eskelinen M & Syrjanen K 1995 Apoptosis suppressing protein bcl-2 is expressed in well-differentiated breast carcinomas with favourable prognosis. *Journal of Pathology* 177 49-55.
167. Ellis PA, Smith IE, Detre S, Burton SA, Salter J, A'Hern R, Walsh G, Johnston SRD & Dowsett M 1998 Reduced apoptosis and proliferation and increased Bcl-2 in residual breast cancer following preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 48 107-116.
168. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J, Ellis IO, Huntsman D, Caldas C: Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res* 2006, 12(8):2468-2475.
169. Pietenpol JA, Papadopoulos N, Markowitz S, Willson JK, Kinzler KW, Vogelstein B: Paradoxical inhibition of solid tumor cell growth by bcl2. *Cancer Res* 1994, 54(14):3714-3717.
170. Zinkel S, Gross A, Yang E: BCL2 family in DNA damage and cell cycle control. *Cell Death Differ* 2006, 13(8):1351-1359
171. Carroll JS, Meyer CA, Song J, Li W, Geistlinger TR, Eeckhoute J, Brodsky AS, Keeton EK, Fertuck KC, Hall GF, Wang Q, Bekiranov S, Sementchenko V, Fox EA, Silver PA, Gingeras TR, Liu XS, Brown M: Genome-wide analysis of estrogen receptor binding sites. *Nat Genet* 2006, 38(11):1289-1297.

172. Leek RD, Kaklamanis L, Pezzella F, Gatter KC & Harris AL 1994 Bcl-2 in normal human breast and carcinoma, association with oestrogen receptor-positive, epidermal growth factor receptor-negative tumours and in situ cancer. *British Journal of Cancer* 69 135-139
173. Silvestrini R, Veneroni S, Daidone MG, Benini E, Boracchi P,
174. Mezzetti M, Di Fronzo G, Rilke F & Veronesi U 1994 The Bcl-2 protein: a prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node-negative breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 86 499-504.
175. Silvestrini R, Benini E, Veneroni S, Daidone MG, Tomasic G, Squicciarini P & Salvadori B 1996 p53 and bcl-2 expression correlates with clinical outcome in a series of node-positive breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 14 1604- 1610.
176. Zhang G, Kimijina I, Abe R, Watanabe T, Kanno M, Hara K & Tsuchiya A 1998 Apoptotic index correlated to Bcl-2 and p53 protein expression, histological grade and prognosis in invasive breast cancers. *Anti-cancer Research* 18 1989- 1998
177. Haldar S, Negrini M, Monne M, Sabbioni S & Croce CM 1994 Down-regulation of Bcl-2 by p53 in breast cancer cells. *Cancer Research* 54 2095-2097.
178. Liukkonen T, Lipponen P, Helle M & Jauhiainen K 1997 Immunoreactivity of Bcl-2, p53, and EGFR is associated with tumor stage, grade and cell proliferation in superficial bladder cancer. *Urological Research* 25 1-7.
179. Pettaway C 1998 Prognostic markers in clinically localized prostate cancer. *Techniques in Urology* 4 35-42.
180. King C. R., Kraus M. H., Aaronson S. A., Amplification of a novel v-erbB related gene *trk* in a human mammary carcinoma, *Science* 229:974-976, 1985
181. Y Yarden Biology of HER2 and its importance in breast cancer. *Oncology*, Jan 2001; 61 Suppl 2: 1-13.

182. TM Foy, GR Fanger, S Hand, C Gerard, C Bruck, and MA Cheever
Designing HER2 vaccines. *Semin Oncol*, Jun 2002; 29(3 Suppl 11): 53-61.
183. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of
Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommen-
dations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast can-
cer. *J Clin Oncol* 2007; 25:118.
184. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correla-
tion of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu onco-
gene. *Science* 1987; 235:177.
185. Paik S, Hazan R, Fisher ER, et al. Pathologic findings from the Na-
tional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance
of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol*
1990; 8:103.
186. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prog-
nostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*.
1998;16(6):413-28
187. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. HER-2/neu oncogene
protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1120.
188. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance
of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast
Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:1049.
189. Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Do we need HER-2/neu testing
for all patients with primary breast carcinoma? *Cancer* 2003; 98:2547.
190. Hanna WM, Kahn HJ, Pienkowska M, Blondal J, Seth A, Marks A.
Defining a test for HER-2/neu evaluation in breast cancer in the diagnostic
setting. *Mod Pathol*. 2001 Jul;14(7):677-85.

191. Penault-Llorca F, Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Osamura RY, Rüschoff J, van de Vijver M. Emerging technologies for assessing HER2 amplification. *Am J Clin Pathol*. 2009 Oct;132(4):539-48.
192. Penault-Llorca F, Cayre A. [Assessment of HER2 status in breast cancer]. *Bull Cancer*. 2004 Dec 1;91 Suppl 4:S211-5.
193. MJ Piccart-Gebhart Herceptin: the future in adjuvant breast cancer therapy. *Anticancer Drugs*, Dec 2001; 12 Suppl 4: S27-33.
194. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Sep-Oct;62(5):309-35
195. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008 Jun;13(6):620-30.
196. Dowsett M, Allred, DC, et al. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial (abstract). Data presented at the 29th annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 17, 2006 (abstract 48). Abstracts available online at www.sabcs.org/SymposiumOnline/index.asp, accessed January 8, 2007.
197. Haagensen CD. *Diseases of the breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1986:502.
198. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971;215:1777-1785.
199. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:27-30.

200. de Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, et al. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(16):1217–1223
201. Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, et al. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer* 2003;97(10):2387–2396.
202. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994;70(3):542–548.
203. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years [published erratum appears in *Can Med Assoc J* 1993;148(5):718] [comments]. *Can Med Assoc J* 1992;147(10):1459–1476.
204. Organizing Committee and Collaborators. Breast cancer screening with mammography in women aged 40–49 Years. Report of the organizing committee and collaborators, Falun meeting, Falun, Sweden (21–22 March, 1996). *Int J Cancer* 1996;68:693–699.
205. Duffy SW, Chen HH, Tabar L, et al. Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women aged 40–49. *Int J Epidemiol* 1996;25(6):1139–1145.
206. Tabar L, Duffy SW, Burhenne LW. New Swedish breast cancer detection results for women aged 40–49. *Cancer* 1993;72[4 Suppl]:1437–1448.
207. Buist DS, Porter PL, Lehman C, et al. Factors contributing to mammography failure in women aged 40–49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(19):1432–1440.
208. Rim A, Chellman-Jeffers M. Trends in breast cancer screening and diagnosis. *Cleve Clin J Med*. 2008 Mar;75 Suppl 1:S2-9
209. Stavros AT, Rapp CL, Parker SH. In: Stavros AT, ed. *Breast ultrasound*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

210. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, et al. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. *Am J Surg* 2006;192:458–461.
211. Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2007 Jan;12(1):1-10.
212. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Ko KH, Kwak JY, Son EJ, Choi J, Kang HY. Concordant or discordant? Imaging-pathology correlation in a sonography-guided core needle biopsy of a breast lesion. *Korean J Radiol*. 2011 Mar-Apr;12(2):232-40
213. Melani E, Sardanelli F, Ottonello C, Parodi RC, Castaldi A, Succi S. Magnetic resonance mammography in suspected tumor recurrences]. *Radiol Med*. 1995 Mar;89(3):219-24.
214. Sardanelli F, Iozzelli A, Fausto A. Contrast agents and temporal resolution in breast MR imaging. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002 Sep;21(3 Suppl):69-75
215. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):427-37.
216. Argus A, Mahoney MC. Indications for breast MRI: case-based review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3 Suppl):WS1-14
217. Hendrick RD, Kimme-Smith C, Dershaw DD, et al. Stereotactic breast biopsy quality control manual. Reston, VA: American College of Radiology, 1999.

218. Dershaw D. Equipment, technique, quality assurance, and accreditation for imaging-guided breast biopsy procedures. *Radiol Clin North Am* 2000;38:773–789.
219. S M Willems, C H M van Deurzen, and P J van Diest Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review *J. Clin. Pathol.*, Apr 2012; 65: 287 - 292.
220. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):274-84.
221. Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol.* 2001 Oct;54(10):762-5.
222. Dershaw DD, Liberman L. Stereotactic breast biopsy: indications and results. *Oncology (Williston Park).* 1998 Jun;12(6):907-16;
223. Elvecrog EL, Lechner MC, Nelson MT. Nonpalpable breast lesions: correlation of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results. *Radiology* 1993;188:453–455.
224. Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, et al. Breast biopsy: a comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:815–820.
225. Kopans DB. Review of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions. *Radiology.* 1993 Dec;189(3):665-6
226. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med.* 2010 Feb 16;152(4):238-46

227. Levin MF, Papoff WJ, Doan L, Eliasziw M. Stereotaxic percutaneous core biopsy versus surgical biopsy of nonpalpable breast lesions using a standard mammographic table with an add-on device.. *Can Assoc Radiol J.* 2001;5229-32
228. Frazee RC, Roberts JW, Symmonds RE, Snyder SK, Hendricks JC, Smith RW, et al. Open versus stereotactic breast biopsy. *Am J Surg.* 1996;172:491-3;
229. Pettine S, Place R, Babu S, Williard W, Kim D, Carter P. Stereotactic breast biopsy is accurate, minimally invasive, and cost effective.. *Am J Surg.* 1996;171474-6
230. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46:1.
231. Maddox WA, Carpenter JT Jr, Laws HL, et al. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198:207.
232. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567.
233. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*, Jan 1991; 265(3): 391-5.
234. Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ, et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:246–312.
235. B Fisher, N Wolmark, C Redmond, M Deutsch, and ER Fisher Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer*, Oct 1981; 48(8): 1863-72.
236. B Fisher, E Montague, C Redmond, M Deutsch, GR Brown, A Zauber, WF Hanson, and A Wong Findings from NSABP Protocol No. B-04-com-

- parison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer*, Jul 1980; 46(1): 1-13.
237. J. Bonnema and C. J. H. van de Velde Sentinel lymph node biopsy in breast cancer *Ann. Onc.*, Oct 2002; 13: 1531 - 1537.
238. Emiel J.T. Rutgers Sentinel Node Biopsy: Interpretation and Management of Patients With Immunohistochemistry-Positive Sentinel Nodes and Those With Micrometastases. *JCO* February 10, 2008 vol. 26 no. 5 698-702
239. Jason P. Wilson, David Mattson, and Stephen B. Edge Is There a Need for Axillary Dissection in Breast Cancer? *J Natl Compr Canc Netw*, Feb 2011; 9: 225 - 230.
240. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2553.
241. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087.
242. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1444.
243. Pauline T. Truong, Ivo A. Olivotto, Timothy J. Whelan, and Mark Levine Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy *Can. Med. Assoc. J.*, Apr 2004; 170: 1263 - 1273.

244. L Krishnan, EC Krishnan, CM Mansfield, EK Reddy, JH Thomas, and WR Jewell Treatment options in early breast cancer *RadioGraphics*, Nov 1989; 9: 1067 - 1079.
245. Shapiro DM, Fugmann RA. A role for chemotherapy as an adjunct to surgery. *Cancer Res* 1957;17(11):1098–1101.
246. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901–906.
247. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. NIH Consensus Statement 2000;17(4):1–23.
248. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, 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):5166–5170.
249. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44–53.
250. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555):29–36.
251. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–1672.
252. BCTC, Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet* 1987;2(8552):171–175.

253. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(24):2431–2442.
254. J. S. Tobias Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: implications for treatment and prevention *Ann. Onc.*, Dec 2004; 15: 1738 - 1747.
255. Marina Parton and Ian E. Smith Controversies in the Management of Patients With Breast Cancer: Adjuvant Endocrine Therapy in Pre-menopausal Women *J. Clin. Oncol.*, Feb 2008; 26: 745 - 752.
256. Edith A. Perez, Edward H. Romond, Vera J. Suman, Jong-Hyeon Jeong, Nancy E. Davidson, Charles E. Geyer, Jr, Silvana Martino, Eleftherios P. Mamounas, Peter A. Kaufman, and Norman Wolmark Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31 *J. Clin. Oncol.*, Sep 2011; 29: 3366 – 3373
257. The November 16, 2006 FDA news release, "FDA Expands Use of Herceptin for Early Stage Breast Cancer After Primary Therapy," was published on the FDA website, <http://www.fda.gov/>.
258. Shari B. Goldfarb, Clifford Hudis, and Maura N. Dickler Bevacizumab in metastatic breast cancer: when may it be used? *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, Mar 2011; 3: 85 – 93
259. Patricia Cortazar, Robert Justice, John Johnson, Rajeshwari Sridhara, Patricia Keegan, and Richard Pazdur US Food and Drug Administration Approval Overview in Metastatic Breast Cancer *J. Clin. Oncol.*, May 2012; 30: 1705 - 1711.
260. Ricardo H. Alvarez, Vicente Valero, and Gabriel N. Hortobagyi Emerging Targeted Therapies for Breast Cancer *J. Clin. Oncol.*, Jul 2010; 28: 3366 - 3379.

261. Carey K, Anders, Eric P, Winer, James M, Ford, Rebecca Dent, Daniel P, Silver, George W, Sledge, and Lisa A. Carey Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition: "Targeted" Therapy for Triple-Negative Breast Cancer *Clin. Cancer Res.*, Oct 2010; 16: 4702 – 4710
262. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14:2738.
263. Chang J, Clark GM, Allred DC, et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003; 97(3):545–553.
264. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5(1):55–61.
265. KL Maughan, MA Lutterbie, and PS Ham Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician*, Jun 2010; 81(11): 1339-46.
266. American Cancer Society. overview: breast cancer. Survival rates for breast cancer. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_3X_Survival_rates_for_breast_cancer_5.asp.
267. Roukos DH, Murray S, Briasoulis E. Molecular genetic tools shape a roadmap towards a more accurate prognostic prediction and personalized management of cancer. *Cancer Biol Ther.* 2007 Mar;6(3):308-12
268. Wicki A, Rochlitz C. Targeted therapies in breast cancer. *Swiss Med Wkly.* 2012 Apr 27;142:w13550
269. Alvarez RH. Present and future evolution of advanced breast cancer therapy. *Breast Cancer Res.* 2010;12 Suppl 2:S1
270. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH: Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2009, 23(1):123–133.

271. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G: Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006, 37(9):1217–1226.
272. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, Nicholson RI, Griffiths K. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982 Mar;45(3):361-6.
273. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):980-91.
274. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lee AH, Macmillan RD, Morgan DA, Robertson JF, Mitchell MJ, Ball GR, Haybittle JL, Elston CW. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer*. 2007 Jul;43(10):1548-55
275. Blamey RW, Pinder SE, Ball GR, Ellis IO, Elston CW, Mitchell MJ, Haybittle JL. Reading the prognosis of the individual with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Jul;43(10):1545-7.
276. Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, Schlessinger J, Lippman ME, King CR. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1990 Jan;8(1):103-12.
277. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2334-56.
278. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Sep 23;17(4):R245-62.

279. Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15;14(24):8019-26
280. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15;31(1):13-20.
281. Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, Coates AS, Collins J, Castiglione-Gertsch M, Gusterson BA; International Breast Cancer Study Group. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors--a surrogate marker? *Cancer*. 2003 Mar 1;97(5):1321-31.
282. Haerslev T1, Jacobsen GK, Zedeler K. Correlation of growth fraction by Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunohistochemistry with histopathological parameters and prognosis in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;37(2):101-13.
283. Knoop AS, Lænkholm AV, Jensen MB, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, Ejlersen B; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. *Eur J Cancer*. 2014 May;50(8):1412-21
284. Pathmanathan N, Balleine RL, Jayasinghe UW, Bilinski KL, Provan PJ, Byth K, Bilous AM, Salisbury EL, Boyages J. The prognostic value of Ki67 in systemically untreated patients with node-negative breast cancer. *J Clin Pathol*. 2014 Mar;67(3):222-8.
285. Goldhirsch A1, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319-29.
286. Karanikas G, Koronakis N, Lagoudianakis EE, Grosomanidis D, Karavitis G, Koukoutsis I, Pappas A, Kotzadimitriou K, Papadima A, Chrysikos J, Zografos G, Xepapadakis G, Manouras A. The value of pro-

- liferation indexes in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(2):181-4.
287. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, Raffoul J, Neven P, Orosz Z, Braye S, Ohlschlegel C, Thürlimann B, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Goldhirsch A, Gusterson BA, Coates AS. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3846-52
288. Nicholson RI, McClelland RA, Finlay P, Eaton CL, Gullick WJ, Dixon AR, Robertson JF, Ellis IO, Blamey RW. Relationship between EGF-R, c-erbB-2 protein expression and Ki67 immunostaining in breast cancer and hormone sensitivity. *Eur J Cancer.* 1993;29A(7):1018-23.
289. Rudolph P, MacGrogan G, Bonichon F, Frahm SO, de Mascarel I, Trojani M, Durand M, Avril A, Coindre JM, Parwaresch R. Prognostic significance of Ki-67 and topoisomerase IIalpha expression in infiltrating ductal carcinoma of the breast. A multivariate analysis of 863 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 May;55(1):61-71.
290. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7212-20.
291. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008 Aug;17(4):323-34.
292. Levine AJ, Reich N, Thomas R. The regulation of a cellular protein, p53, in normal and transformed cells. *Prog Clin Biol Res.* 1983;119:159-69.
293. Surget S, Khoury MP, Bourdon JC. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective. *Onco Targets Ther.* 2013 Dec 19;7:57-68.

294. Walerych D, Napoli M, Collavin L, Del Sal G. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. *Carcinogenesis*. 2012 Nov;33(11):2007-17
295. Al-Moundhri M1, Nirmala V, Al-Mawaly K, Ganguly S, Burney I, Rizvi A, Grant C. Significance of p53, Bcl-2, and HER-2/neu protein expression in Omani Arab females with breast cancer. *Pathol Oncol Res*. 2003;9(4):226-31. Epub 2003 Dec 22.
296. Pietiläinen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma VM, Syrjänen K. Expression of p53 protein has no independent prognostic value in breast cancer. *J Pathol*. 1995 Nov;177(3):225-32.
297. Mazars R, Spinardi L, BenCheikh M, Simony-Lafontaine J, Jeanteur P, Theillet C: p53 mutations occur in aggressive breast cancer. *Cancer Res* 1992, 52:3918-3923.
298. Aas T, Borresen AL, Geisler S, Smith-Sorensen B, Johnsen H, Varhaug JE, Akslen LA, Lonning PE: Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nat Med* 1996, 2:811-814.
299. Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E, Croce CM. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science*. 1985 Jun 21;228(4706):1440-3.
300. Strasser A, Huang DCS & Vaux DL 1997 The role of the bcl-2/ ced-9 family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1333 F151-F178.
301. Gee JMW, Robertson JFR, Ellis IO, Willsher P, McClelland RA, Hoyle HB, Kyme SR, Finlay P, Blamey RW & Nicholson RI 1994 Immunocytochemical localization of bcl-2 protein in human breast cancers and its relationship to a series of prognostic markers and response to endocrine therapy. *International Journal of Cancer* 59 619-628.
302. Hellemans P, Van Dam PA, Weyler J, Van Oosterom AT, Buytaert P & Van Marck E 1995 Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast cancer. *British Journal of Cancer* 72 354-360.

303. Hurlimann J, Larrinaga B & Vala DLM 1995 Bcl-2 protein in invasive ductal breast carcinomas. *Virchows Archiv* 426 163-168.
304. Basu A, Haldar S. The relationship between Bcl2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death. *Mol Hum Reprod.* 1998 Dec;4(12):1099-109
305. Bozovic-Spasojevic I, Ameye L, Paesmans M, Larsimont D, Di Leo A, Dolci S, Piccart M, de Azambuja E, Loi S. Prognostic, predictive abilities and concordance of BCL2 and TP53 protein expression in primary breast cancers and axillary lymph-nodes: A retrospective analysis of the Belgian three arm study evaluating anthracycline vs CMF adjuvant chemotherapy. *Breast.* 2014 Apr 22.
306. González-Sistal A, Sánchez AB, Del Rio MC, Arias JI, Herranz M, Ruibal A. Association between tumor size and immunohistochemical expression of Ki-67, p53 and BCL2 in a node-negative breast cancer population selected from a breast cancer screening program. *Anticancer Res.* 2014 Jan;34(1):269-73.
307. Hwang KT, Woo JW, Shin HC, Kim HS, Ahn SK, Moon HG, Han W, Park IA, Noh DY. Prognostic influence of BCL2 expression in breast cancer. *Int J Cancer.* 2012 Oct 1;131(7):E1109-19
308. Joensuu H, Pykkänen L, Toikkanen S. Bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer. *Am J Pathol.* 1994 Nov;145(5):1191-8.
309. Huang Y, Ray S, Reed JC, Ibrado AM, Tang C, Nawabi A, Bhalla K. Estrogen increases intracellular p26Bcl-2 to p21Bax ratios and inhibits taxol-induced apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Jan;42(1):73-81.
310. Dawson SJ1, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, Baglietto L, Severi G, Giles GG, McLean CA, Callagy G, Green AR, Ellis I, Gelmon K, Turashvili G, Leung S, Aparicio S, Huntsman D, Caldas C, Pharoah P. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer.* 2010 Aug 24;103(5):668-75.

311. Gasparini G, Barbareschi M, Doglioni C, Palma PD, Mauri FA, Boracchi P, Bevilacqua P, Caffo O, Morelli L, Verderio P, et al. Expression of bcl-2 protein predicts efficacy of adjuvant treatments in operable node-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1995 Feb;1(2):189-98.
312. Veronese S, Mauri FA, Caffo O, Scaioli M, Aldovini D, Perrone G, Galligioni E, Doglioni C, Dalla Palma P, Barbareschi M. Bax immunohistochemical expression in breast carcinoma: a study with long term follow-up. *Int J Cancer.* 1998 Feb 20;79(1):13-8.
313. Elledge RM, Green S, Howes L, Clark GM, Berardo M, Allred DC, Pugh R, Ciocca D, Ravdin P, O'Sullivan J, Rivkin S, Martino S, Osborne CK. bcl-2, p53, and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1997 May;15(5):1916-22.
314. Keen JC, Dixon JM, Miller EP, Cameron DA, Chetty U, Hanby A, Bellamy C, Miller WR. The expression of Ki-S1 and BCL-2 and the response to primary tamoxifen therapy in elderly patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Jun;44(2):123-33.
315. Van Slooten H-J, Clahsen PC, Van Dierendonck JH, Duval C, Pallud C, Mandard A-M, Delobelle-Deroide A, Vand de Velde CJH & Van de Vijver MJ 1996 Expression of bcl-2 in nodenegative breast cancer is associated with various prognostic factors, but does not predict response to one course of perioperative chemotherapy. *British Journal of Cancer* 74 78-85.
316. Kapranos N, Karaiosifidi H, Valavanis C, Kouri E & Vasilaros S 1997 Prognostic significance of apoptosis related proteins bcl-2 and bax in node-negative breast cancer patients. *Anticancer Research* 17 2499-2506
317. Charpin C, Garcia S, Bonnier P, Martini F, Andrac L, Horschowski N, Lavaut M-N & Allasia C 1998 Bcl-2 automated and quantitative immunocytochemical assays in breast carcinomas: correlation with 10-year follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 16 2025-2031.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού είναι η πρώτη κακοήθη νεοπλασία σε αριθμό κρουσμάτων και αιτίας θανάτου από κακοήθη νόσο στο γυναικείο πληθυσμό. Η μεγάλη ετερογένεια στην πρόγνωση της νόσου οδήγησε στην έρευνα δεικτών που συσχετίζονται με την βιολογική συμπεριφορά. Η προοπτική αυτή μελέτη αφορά την αξιολόγηση της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67, του p53 και του αντιαποπτωτικού δείκτη BCL-2 με την έκφραση του Her-2-neu, των ορμονικών υποδοχέων, το κλινικό στάδιο της νόσου, την τοπική υποτροπή και την 5ετή επιβίωση.

Υλικό και Μέθοδος: Στην μελέτη συμμετείχαν 306 ασθενείς με πρωτοπαθές πορογενές καρκίνωμα του μαστού, που χειρουργήθηκαν στην Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο». Για κάθε ασθενή ελήφθησαν υπ' όψη οι εξής κλινικές και παθολογοανατομικές παράμετροι: φύλο, ηλικία, εντόπιση, ο βαθμός διαφοροποίησης (με βάση την τροποποίηση κατά Nottingham του συστήματος Scarff-Bloom-Richardson 171-172), η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων και στάδιο του όγκου. Η σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια κατά TNM. Ο χρόνος επιβίωσης υπολογίστηκε από τη στιγμή της αρχικής ιστοπαθολογικής διάγνωσης μέχρι το θάνατο ή μέχρι τα 5 χρόνια που ήταν η συνολική διάρκεια παρακολούθησής των ασθενών.

Η τιμή p-value <0,05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς, επίσης καταγράφηκαν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές (0,05<P<0,1).

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών της μελέτης ήταν 56±14,5 έτη. Το 70,3% εμφάνισε θετική χρώση για την πρωτεΐνη p53 και το 72,6% θετική χρώση για την bcl-2 πρωτεΐνη. Στο 54,8% των ασθενών το αντιγόνο κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (MIB-1) είχε έντονη πυρηνική χρώση σε ≥20% των καρκινωματώδων κυττάρων. Η έκφραση του Ki-67 συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με κακοήθη φαινότυπο δηλαδή όγκους με χαμηλή διαφοροποίηση (υψηλό grade), αρνητική χρώση για τους υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και bcl-2 και θετική χρώση για την πρωτεΐνη c-erbB-2 καθώς και υπερέκφραση της πρωτεΐνης EGFR. Η θετική έκφραση του Ki-67 επίσης συσχετίστηκε σημαντικά με τους τριπλά αρνητικούς όγκους αλλά όχι με την υποτροπή και την επιβίωση. Η θετική έκφραση του bcl-2 συσχετίστηκε νεοπλασιών

καλής διαφοροποίησης και πρωιμότερου σταδίου TNM αλλά και με καλοήθους βιολογικής συμπεριφοράς φαινότυπο καθώς παρουσίαζε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετική χρώση για τους υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης και μικρότερο ποσοστό υπερέκφρασης της πρωτεΐνης EGFR. Επιπλέον οι bcl-2 θετικοί όγκοι είχαν σημαντικά μικρότερο ποσοστό τριπλά αρνητικών νεοπλασιών σε σχέση με τους bcl-2 αρνητικούς όγκους. Οι ασθενείς με bcl-2 θετικές νεοπλασίες παρέμειναν για μεγαλύτερο διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου σε σύγκριση με τους bcl-2 αρνητικούς.

Συμπέρασμα: Τα στοιχεία που παρουσιάζονται εδώ δείχνουν ότι η έκφραση των KI67 και BCL2 μπορεί να χρησιμοποιηθού για την διαστρωμάτωση των ασθενών σε υψηλού και χαμηλού ρίσκου για υποτροπή αλλά και λόγω της συσχέτισης των με την έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών να καθοδηγήσει τη διαχείριση των ασθενών. Η μελέτη αυτή αλλά και αντίστοιχες μελέτες που προσφέρουν νεότερα δεδομένα για την καλύτερη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου του μαστού, προσφέρουν το θεωρητικό υπόβαθρο για την ανάπτυξη ορθότερων και βασισμένων σε βιολογικά δεδομένα στρατηγικών θεραπείας.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer incidence rates first in malignant neoplasm and cause of death from malignant disease in the female population. The vast heterogeneity in the prognosis of the disease led to the research of markers associated with the biological behavior. The aim of this prospective study is to assess the expression of the cell proliferation marker Ki-67, p53 and the antiapoptotic protein BCL-2 with the expression of Her-2-neu, hormone receptor status, clinical stage of the disease, local recurrence and 5-year survival .

Material and Methods: The study included 306 patients with primary ductal carcinoma of the breast. The clinical and pathologic parameters documented for each included sex, age, grade of differentiation, expression of hormone receptors and stage according to the TNM criteria. The survival time was calculated from the time of initial histopathological diagnosis until death or until the completion of five years which was the total duration of follow-up of our patients.

The p-value $<0,05$ was determined as the level of statistically significant difference and we also recorded the nearly statistically significant differences ($0,05 < P < 0,1$).

Results: The mean age of our patients was $56 \pm 14,5$ years. 70.3 % showed positive staining for p53 protein and 72.6 % positive staining for bcl-2 protein. 54.8 % of patients expressed strong nuclear staining of the cell proliferation antigen Ki-67 in $\geq 20\%$ of the cancerous cells. The expression of Ki-67 correlated significantly with \ tumors with malignant phenotype i.e. poorly differentiated tumors (high grade), with negative staining for estrogen receptors, progesterone and bcl-2 and positive staining for protein c-erbB-2 and overexpression of EGFR. The positive expression of Ki-67 also correlated significantly with triple negative tumors but not with relapse and survival. The positive expression of bcl-2 was associated with neoplasias of good differentiation and earlier TNM stage and with benign phenotype with positive staining for estrogen and progesterone receptors and a lower percentage of overexpression of EGFR. Moreover, the bcl-2 positive tumors had a significantly lower percentage of triple negative tumors compared to bcl-2 negative tumors. Moreover, patients with bcl-2 positive tumors remained for a longer time without disease recurrence compared to bcl-2 negative.

Conclusion: The data presented here show that the expression of Ki67 and BCL2 can be used to stratify patients into high and low risk for recurrence disease but also based on their association with the expression of steroid receptors they can be used to guide patient treatment. This study and similar studies provide new data for the better understanding of the biological behavior of breast cancer, and offer the theoretical foundation for the development of based on biological data treatment strategies.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ

ΜΕΛΕΤΗ

1. Karanikas G, Koronakis N, Lagoudianakis EE, Grosomanidis D, Karavitis G, Koukoutsis I, Pappas A, Kotzadimitriou K, Papadima A, Chrysikos J, Zografos G, Xepapadakis G, Manouras A. The value of proliferation indexes in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(2):181-4.

Introduction: During the past several years, the Ki-67 antigen, has gathered great interest in its role as a prognostic marker. Nevertheless, despite the large number of published papers, the role of Ki-67 in clinical practice remains controversial.

Aim: To evaluate the association between Ki-67 immunoreactivity and other clinicohistopathological parameters.

Methods: We retrospectively analyzed the archival pathology tissues of 356 patients, diagnosed and treated in our department, from 2002 to 2006. Statistical analysis was used to examine the association between Ki-67 expression and other clinicopathological factors.

Results: The expression of Ki-67 was correlated with the mitotic count, tumor grade and size and the p53, HER2 and EGFR expression. Furthermore the Ki-67 expression was significantly related with nodal status and inversely associated with hormonal expression. Moreover, invasive carcinomas appeared to have greater proliferation values than in situ carcinomas, while invasive ductal carcinomas were correlated with higher Ki-67 expression compared to lobular cancers.

Conclusion: The expression of Ki-67 appears to be a valuable method of proliferation measurement that could prove helpful in clinical practise. Further research is warranted in order to standardize the methodology and to reach uniformity in regard with the optimal cut-off value.

2. Koronakis N, Karanikas G, Lagoudianakis EE, Grosomanidis D, Pappas A, Chrysikos J, Xepapadakis G, Manouras A. Analysis of clinical and molecular associations of triple negative breast cancers in node-negative patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(3):304-7.

Introduction: Therapeutic modalities in node-negative breast cancer patients remain a matter of controversy. Various prognostic factors have been proposed to help select those patients that would most likely benefit from adjuvant therapy. In view of this notion the triple negative phenotype (hormone receptors and HER2 negative tumors) has gained increasing attention.

Aim: To evaluate the clinicopathologic characteristics of triple negative (TN) tumors in node-negative invasive breast carcinomas.

Methods: We retrospectively analyzed the archival pathology tissues of 160 patients with node-negative invasive carcinomas, diagnosed and treated in two surgical departments, in Greece, from 1999 to 2006. Statistical analysis was used to examine the association between TN tumors and other clinicopathological factors.

Results: Triple negative breast cancers correlated with higher histologic grade, mitotic activation index and Ki-67 expression ($p < 0.05$). Moreover TN tumors were correlated with negative staining for bcl-2 ($p < 0.05$).

Conclusion: In node-negative breast cancer patients, triple negativity is associated with aggressive biologic behavior. Further studies are required in order to better understand the clinical implications of these findings.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. N. Salemis, G. Karanikas, N. Koronakis, E. Lagoudianakis, G. Karavitis, A Papas, K. Filis, A Manouras, G. Zografos

Advanced Breast Cancer Is Associated with Negative BCL2 Expression

Presented in ESSR 2014 49th Congress of the European Society for Surgical Research
Budapest, 21-24 May 2014

Background The BCL2 protein is a member of a gene family that regulates apoptosis. In many solid organ tumors, including breast cancer, positive BCL2 expression paradoxically appears to exert a tumor suppressor effect resulting in better prognosis. This study investigated the relation of BCL2 to advanced stage, estrogen and progesterone expression and its prognostic value in patients with invasive breast cancer.

Material and Methods This study comprised of 306 cases of breast cancer. Tumor blocks from each specimen were evaluated with immunohistochemical staining for the evaluation of ER, PR and BCL2.

Result The median age of our patients was $56 \pm 14,5$ years. BCL2 positivity correlated with better histologic grade ($p < 0.05$), positive ER and PR expression ($p < 0.05$) and earlier cancer stage. Also BCL2 positivity correlated with tumor size ($p < 0,01$). After a median follow up of 63 months BCL2 positive staining was associated with lower local recurrence. On the contrary BCL2 showed no association with all-cause mortality but when adjusted for stage, BCL2 positivity was associated with better disease free survival.

Conclusion Our results showed that BCL2 is an independent indicator of prognosis. Further work is needed to elucidate the value of BCL2 in the stratification of breast cancer.

2. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΚΙ67 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σαλεμής Ν., **Καρανίκας Γ**, Κεραμιδάρης Δ, Κορωνάκης Ν., Λαγουδιανάκης Ε., Καραβίτης Γ., Ζωγράφος Γ, Μανουράς Α.2

Β΄ Χειρουργική κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, 2

Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Παρουσιάστηκε: 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας, Αθίνα 5-8 Δεκεμβρίου 2013

Δημοσιεύθηκε: HELLENIC SURGICAL ONCOLOGY, Vol. 4, Number 1-3, January-April, May-August, September-December 2013

Εισαγωγή: Ο δείκτης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού παίζει σημαντικό ρόλο στην κλινική συμπεριφορά του διηθητικού καρκίνου του μαστού καθόσον η βασικότερη παθολογική διαδικασία στην κακοήθη νεοπλασία είναι η μίτωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση της συσχέτισης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και την πρόγνωση των ασθενών με διηθητικό καρκίνο του μαστού.

Υλικό και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 306 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που χειρουργήθηκαν στο Τμήμα Μαστού του 401 ΓΣΝΑ. Κάθε δείγμα εκτιμήθηκε με ανοσοϊστοχημική χρώση για την αξιολόγηση των ER, PR, p53, Her2-neu και Ki-67, με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των αντιγόνων ER (NCL-ER-6FII), PR (NCL-PGR), p53 (NCL-CMI) (Novocastra, UK), Ki67 (κλώνος MIB1), BCL2 (κλώνος 124) (Dako Corp, CA, USA). Η έκφραση της HER-2 εκτιμήθηκε με το HercepTest.

Αποτελέσματα: Ο δείκτης Ki67 συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία νεοπλασιών με υψηλό βαθμό κακοήθειας. Η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη και του σταδίου της νόσου. Οι νεοπλασίες με υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού εμφάνισαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό αρνητική χρώση για τους υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και για

την bcl-2 πρωτεΐνη και θετική χρώση για την πρωτεΐνη c-erbB-2 ($p < 0.01$). Επιπλέον οι Ki67 θετικοί όγκοι είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό νεοπλασιών με ταυτόχρονη αρνητική χρώση για τους οιστρογονικούς υποδοχείς και την ογκοπρωτεΐνη c-erbB-2. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε παρουσία συσχέτισης του δείκτη Ki67 με την πρωτεΐνη p53. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 63[61,66] μήνες. Κατά την διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών το 14,8% εμφάνισε υποτροπή της νόσου και το 19,5% κατέληξε. Η ανάλυση επιβίωσης δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ του δείκτη Ki67 και της συνολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι το Ki-67 είναι ένας χρήσιμος δείκτης της επιθετικότητας του καρκίνου του μαστού, αλλά δεν είχε καμία προγνωστική αξία σε μη επιλεγμένη ομάδα των ασθενών με καρκίνο του μαστού.

3. THE VALUE OF PROLIFERATION INDEXES IN BREAST CANCER

Keramidas D., **Karanikas G.**, Koronakis N., Lagoudianakis E., Karavitis G., Zografos G., Manouras A., Salemis N. 1st Department of General Surgery, 417 NIMTS, Athens, Greece

Presented in 28th European Federation Congress of the International College of Surgeons April 3-5, 2014 in Thessaloniki, Greece

Objectives: The Ki-67 antigen has been used in breast cancer to stratify patients by positive and negative prognosis and reported that correlates with the clinical response to chemotherapy. But the proposed values used for the distinction between positive and negative prognosis have not been widely accepted. Methods: We retrospectively analyzed the archival pathology tissues of 356 patients, diagnosed and treated in our department, from 2002 to 2006. Statistical analysis was used to examine the association between Ki-67 expression and other clinicopathological factors. Results: The expression of Ki-67 was correlated with the mitotic count, tumor grade and size and the p53, HER2 and EGFR expression. Furthermore the Ki-67 expression was significantly related with nodal status and inversely associated with hormonal expression. Moreover, invasive carcinomas appeared to have greater proliferation values than in situ carcinomas, while invasive ductal carcinomas were correlated with higher Ki-67 expression compared to lobular cancers. Conclusion: The expression of Ki-67 appears to be a valuable method of proliferation measurement that could prove helpful in clinical practise. Further research is warranted in order to standardize the methodology and to reach uniformity in regard with the optimal cut-off value.

4. **Title:** The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of Ki67 in breast cancer

Authors: Salemis Nikolaos ¹, Karanikas George ², Koronakis Nikolaos ¹, Panagiotopoulos Nikolaos ¹, Lagoudianakis Emmanouil ¹, Matzoukas Ioannis ¹, Karavitis George ¹, Pappas Apostolos ², Manouras Andreas ², Zografos George ²

1. Breast Unit, Second Department of surgery, 401 Army General Hospital, Athens, Greece

2. 1st Department of Propaedeutic Surgery, Hippocrateion Hospital, Athens Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Presented in 16th MILAN BREAST CANCER CONFERENCE 26/27 JUNE 2013

Introduction: The immunohistochemical assessment of the nuclear antigen Ki67 in breast cancer has become the most widely used method for assessing the proliferation of cancer cells. This study investigated the relation of Ki67 to established prognostic factors and its prognostic value in patients with invasive breast cancer.

Material and methods: This study comprised of 306 cases of breast cancer. Tumor blocks from each specimen was evaluated with immunohistochemical staining for the evaluation of ER, PR, p53, Her2-neu, EGFR and Ki-67

Results: The median age of our patients was 56±14,5 years. Ki-67 staining did not correlate with age (p = n.s) or stage (p = n.s). Ki-67 correlated with higher histologic grade (p < 0.05) and a molecular profile associated with biological aggressiveness: negative for ER and PR expression (p < 0.05), positive for the epidermal growth factor receptor (p < 0.05), and Her2neu (p < 0.05). The Ki67 staining was not associated with p53 (p = n.s).

After a median follow up of 63 months Ki67 staining was not associated with local recurrence. During the study period the 14,8% of patients had a recurrence and the 19,5% suffered all cause mortality. When adjusted for stage, Ki-67 showed no association with mortality.

Conclusion: Our results showed that Ki-67 is a useful marker of aggressiveness of breast cancer but had no prognostic value in an unselected cohort of breast cancer patients.

5. Title: The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of bcl2 in breast cancer

Authors: Salemis Nikolaos 1, **Karanikas George** 2, Koronakis Nikolaos 1, 1 Lagoudianakis Emmanouil 1, Koukoutsis Ilias 1, Karavitis George 1, Pappas Apostolos 2, Filis Konstantinos 2, Manouras Andreas 2, Zografos George 2

1. Breast Unit, Second Department of surgery, 401 Army General Hospital, Athens, Greece

2. 1st Department of Propaedeutic Surgery, Hippocrateion Hospital, Athens Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Presented in 16th MILAN BREAST CANCER CONFERENCE 26/27 JUNE 2013

Introduction: Breast cancer exhibits highly heterogeneous clinical course. A wide array of genes has been evaluated for possible prognostic information. In this regard, B-cell lymphoma 2 (BCL2), an antiapoptotic protein, has been proposed as a prognostic marker. This study investigated the relation of (BCL2) to established clinicopathologic parameters and its prognostic value in patients with invasive breast cancer.

Material and methods: This study comprised of 306 cases of breast cancer. Tumor blocks from each specimen was evaluated with immunohistochemical staining for the evaluation of ER, PR, Her2-neu, EGFR and BCL2.

Results: The median age of our patients was $56 \pm 14,5$ years. BCL2 staining did not correlate with age ($p = n.s$). BCL2 positivity correlated with better histologic grade ($p < 0.05$) and a molecular profile associated with better clinical course: positive ER and PR expression ($p < 0.05$), negative for the epidermal growth factor receptor ($p < 0.05$). Although BCL2 staining was not associated with Her2neu ($p < 0.05$), the percentage of patients with triple negative tumors was lower in Bcl2 positive group.

After a median follow up of 63 months Bcl2 positive staining was associated with lower local recurrence. On the contrary BCL2 showed no association with all-cause mortality but when adjusted for stage, BCL2 positivity was associated with better disease free survival.

Conclusion: Our results showed that BCL2 is a useful marker signaling a favourable clinical course of breast cancer. More importantly BCL2 is an independent indicator of prognosis. Further work is needed to elucidate the value of BCL2 in the stratification of breast cancer

