



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΟΛΥΜΕΝΕΑΣ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ  
ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ  
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ  
ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

**ΚΟΡΦΙΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**  
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

ΑΘΗΝΑ 2018

Δ. ΚΟΡΦΙΑΣ

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Ιωάννης Κόντης (επιβλέπων)**, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Κωνσταντίνος Γεννατάς**, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Δημήτριος Βλαχοδημητρόπουλος**, Αν. Καθηγητής Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Ιωάννης Κόντης (επιβλέπων)**, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Κωνσταντίνος Γεννατάς**, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Χρήστος Παπαδημητρίου**, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Δημήτριος Βλαχοδημητρόπουλος**, Αν. Καθηγητής Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Ιωάννης Παπακωνσταντίνου**, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Νικόλαος Γούτας**, Αν. Καθηγητής Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Ματρώνα Φράγκου-Πλεμμένου**, Χημικός, Επίκ. Καθηγήτρια Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**Ημερομηνία εξέτασης:** 28 Νοεμβρίου 2018

Copyright © Δημήτριος Κορφιάς, 2018

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος μου. All rights reserved.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ). Η εγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του ΕΚΠΑ (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, Νόμος 5343).

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή .....

Δ. ΚΟΡΦΙΑΝΣ

## ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΪΤΡΟΝ  
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΧΕΙΩΝ ΚΑΙ  
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΪΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ  
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ  
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΪΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΪΣΙ  
ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ  
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ  
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΩΝ ΑΔΕΛΦΟΪΣ

ΪΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΪΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΪΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ  
ΠΑΡΑΓΓΕΛΪΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΪΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ  
ΜΑΘΗΣΪΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΥΪΟΪΣΙ ΤΕ ΕΜΟΪΣΙ  
ΚΑΙ ΤΟΪΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΧΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΪΣΙ ΣΥΓΓΕ  
ΓΡΑΜΕΝΟΪΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΪΣΜΕΝΟΪΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ  
ΔΕΟΝΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΪΗ ΚΑΝΟΝΩΝ  
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙ  
ΚΪΗ ΕΪΡΞΕΙΝ ΟΥΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΪΟΗΓΗΣΟΜΑΙ ΖΥΜΒΟΥΛΪΗΝ  
ΤΟΪΗΝΔΕ ΟΜΟΪΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΪΚΪ ΠΕΣΣΟΝ ΘΪΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ  
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΪΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΪΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ  
ΕΡΓΑ ΤΗΕΙ ΑΝΩΡΑΣΪ ΠΡΗΖΪΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΪΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ  
ΕΣΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΪΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ  
ΑΔΪΚΪΗΣ ΕΚΟΥΣΪΗΣ ΚΑΙ ΘΪΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΪΡΟΔΪΣΙ  
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΪΚΕΪΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΩΡΩΝ ΕΛΕΥ  
ΦΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ ΔΑ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΪΗ ΚΑΙ ΪΔΩ Η Α  
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΪΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΩΡΩΝ ΑΜΗ  
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΪΕΣΘΑΙ ΕΖΩΣΪΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΪΝΔΑ ΤΑ ΤΟΪΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΪ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ  
ΠΟΪΩΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΕΩΝΤΙ ΕΪΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑΠΑΣΙΝ ΑΝΩΡΩΝ ΕΪΣ ΤΟΝ  
ΔΪΕΪ ΧΡΟΜΟΝ ΠΑΡΑ ΒΑΪΝΩΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΪΑ  
ΤΟΥΤΕΩΝ

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ :** Φραγκούλη 4, Άλιμος Τ.Κ : 17456

**Τηλέφωνα επικοινωνίας :** 2109929991,6947619905

**E-mail :** [dkorfias@gmail.com](mailto:dkorfias@gmail.com)

**Υπηκοότητα:** Ελληνική

**Ημερομηνία Γέννησης:** 17 Ιουλίου 1980

**Στρατιωτικές Υποχρεώσεις:** Εκπληρωμένες (13-3-2006 έως 13-3-2007)

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

- ✓ **16/07/2013 – ΣΗΜΕΡΑ. Υποψήφιος Διδάκτωρ.** Τίτλος Διδακτορικής Διατριβής : « Μελέτη της παρουσίας βλαστικών καρκινικών κυττάρων και άλλων προγνωστικών δεικτών σε καρκίνο του μαστού». Β΄ Χειρουργική Πανεπιστημιακή κλινική . Αρεταίειο Νοσοκομείο . Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- ✓ **17/04/2016 – 03/10/2016.** Υπεράριθμος έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στη Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα-Έλενα Βενιζέλου», υποκατάστημα «Έλενα Βενιζέλου», για την ειδικότητα της Μαιευτικής-Γυναικολογίας.
- ✓ **13/07/2016 :** Τίτλος ιατρικής ειδικότητας Μαιευτικής-Γυναικολογίας.
- ✓ **17/04/2012-16/04/2016** Έμμισθος ειδικευόμενος ιατρός στη Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα-Έλενα Βενιζέλου», υποκατάστημα «Έλενα Βενιζέλου», για την ειδικότητα της Μαιευτικής-Γυναικολογίας.
  - Συμμετοχή στις δραστηριότητες της κλινικής σε: αίθουσα τοκετών, χειρουργικές επεμβάσεις, θαλάμους νοσηλείας, εξωτερικά ιατρεία, εφημερείες
  - Εκτέλεση πλήθους φυσιολογικών τοκετών, καισαρικών τομών, γυναικολογικών χειρουργικών επεμβάσεων όπως εκπυρηνίσεις ινομυωμάτων, εκτομή κύστεων ωοθηκών, υστερεκτομές, λαπαροσκοπήσεις διαγνωστικές και επεμβατικές, έκτοπες κυήσεις, διακοπή παλίνδρομων κυήσεων, διαγνωστικές και επεμβατικές αποξέσεις, αφαίρεση τραχηλικών πολυπόδων, εκτομή τραχήλου με αγκύλη διαθερμίας (LOOP)
  - Κολποσκοπήσεις, λήψη βιοψιών, Pap Tests, λήψη κολποτραχηλικού εκκρίματος για καλλιέργεια
  - Παρακολούθηση κύησης, κυήσεων υψηλού κινδύνου
  - Μαιευτικοί και Γυναικολογικοί Υπέρηχοι
- ✓ **06/01/2014 : Κάτοχος Μεταπτυχιακού Διπλώματος** Ειδίκευσης από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Τίτλος διπλωματικής εργασίας : « Η εντόπιση και οι μεταβολές της Ινχιμπίνης, Ακτιβίνης και Φολλιστατίνης σε φυσιολογικούς και παθολογικούς πλακούντες με ανοσοϊστοχημική μέθοδο ». Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ» .

- ✓ **03/11/2010 – 03/04/2012** Ολοκλήρωση διετούς διάρκειας μεταπτυχιακών σπουδών στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ» .
- ✓ **20/06/2010-20/06/2011:** Ολοκλήρωση ενός έτους ειδίκευσης στη γενική χειρουργική στα πλαίσια της ειδικότητας της μαιευτικής γυναικολογίας στην Α΄ Χειρουργική κλινική στο Γ.Ν.ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ “ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ” .
- ✓ **2007** : Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Πειραιά
- ✓ **2007** : Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος
- ✓ **9/1999- 11/2005** : Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Φιλιππούπολης Βουλγαρία
- ✓ **5/2005 – 11/2005** : Κύκλος σπουδών Ομοιοπαθητικής θεραπείας, Ιατρική Σχολή Φιλιππούπολης.
- ✓ **1996-1998** : Απολυτήριο, 3<sup>ο</sup> Λύκειο Αλίμου, Αθήνα.

#### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

- ✓ **12/10/2016 έως σήμερα** Επικουρικός ιατρός ειδικότητας Μαιευτικής-Γυναικολογίας στη Γυναικολογική Κλινική του Ε.ΑΝ.Π. ΜΕΤΑΞΑ.  
  
 Συμμετοχή στις δραστηριότητες της κλινικής.
  - Υπεύθυνος ιατρός Τακτικών Εξωτερικών Ιατρείων Γυναικολογικών περιστατικών μία φορά την εβδομάδα.
  - Συμμετοχή σε ογκολογικές και μη χειρουργικές επεμβάσεις καθώς και στο Τμήμα νοσηλείας Γυναικολογικών Περιστατικών.
  - Εφημερίες ετοιμότητας.
- ✓ **2017** Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κατώτερου γεννητικού Συστήματος.
- ✓ **2017** Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης.
- ✓ **2017** Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης.
- ✓ **Ιανουάριος 2011- Απρίλιος 2013** Ερευνητής στο ερευνητικό πρόγραμμα με θέμα : «Αναστολείς αρωματάσης ως θεραπεία γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού θετικό στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER) και γνωστική λειτουργία. Τρέχουσα εμπειρία σε πραγματικές κλινικές συνθήκες στην Ελλάδα», Α΄ Χειρουργική Κλινική (Τμήμα Μαστού), Γ.Ν.Μ «Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα.
- ✓ **5/07/2009-14/03/2010** Σύμβαση μίσθωσης έργου ελεγκτή ιατρού στον Ο.Π.Α.Δ.
- ✓ **Μάιος 2008- Ιούλιος 2009** Υποχρέωση εκπλήρωσης υπηρεσίας υπαίθρου στο Γ.Ν. Μυτιλήνης – Κ.Υ. Καλλονής – Π.Ι. Στύψης.
- ✓ **18/06/2008** – Βεβαίωση συμμετοχής στην επιτροπή ειδικών εισαγωγικών εξετάσεων ΤΕΕ 2008 2<sup>ο</sup> ΕΠΑΛ – Μυτιλήνης
- ✓ **26/06/2008** – Βεβαίωση συμμετοχής ως ιατρός στις εξετάσεις για την απόκτηση άδειας δύτη στο κολυμβητήριο Μυτιλήνης
- ✓ **23/06/2008** – Ιατρική κάλυψη διασυλλογικού πρωταθλήματος στίβου- ΣΕΓΑΣ Λέσβου



- ✓ **20/10/2006-13/03/2007** : Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του 251 Γ.Ν.Α (Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας)/ΔΝΤ
- ✓ **Μάιος-Οκτώβριος 2006** : Υπεύθυνος Υγειονομικού στην 21<sup>η</sup> Μοίρα Μ.Κ.Β (Μοίρα Κατευθυνόμενων Βλημάτων) Πολεμικής Αεροπορίας κατά την θητεία.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ :

**12-15/11/2014** - Κύριος ομιλητής στο 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής- Διεθνές χειρουργικό φόρουμ 2014 σε επιστημονική ανακοίνωση με θέμα : «Καρκίνος του Μαστού Σχετιζόμενος με την Κύηση. Η Κλινική μας Εμπειρία ». Α΄ Χειρουργική Κλινική (Τμήμα Μαστού), Γ.Ν.Μ « Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα .

**21-24/11/2012** - Κύριος ομιλητής στο 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής- Διεθνές χειρουργικό φόρουμ 2012 σε επιστημονική ανακοίνωση με θέμα : «Καρκίνος μαστού και γυναίκες άνω των 75 ετών : Πόσο αυστηρά θα πρέπει να εφαρμόζονται τα θεραπευτικά πρωτόκολλα; » . Α΄ Χειρουργική Κλινική (Τμήμα Μαστού), Γ.Ν.Μ « Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα .

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:

**09/2018** Δημοσίευση πειραματικής ερευνητικής μελέτης υπό έκδοση με θέμα : **Stem cells in ductal breast cancer. Immunohistochemical expression of CD44, CD24, CD133, and ALDH1 markers in 104 cases.** Art.No: EJGO 4810/38. **European Journal of Gynecological Oncology.**

- ✓ **6-8/09/2018 ΤΡΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** 11<sup>th</sup> Congress on Women's Health & Disease. Athens.

1. EP-2 A rare coexistence of pure transitional cell carcinoma and malignant Brenner tumour of the ovary. CASE REPORT ( GR)
2. EP-71. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy in a nullipara patient with cervical adenocarcinoma. CASE REPORT ( GR).
3. EP-77 Siloffgyn as an alternative treatment option of vaginal cuff wart. . CASE REPORT ( GR).

- ✓ **23-25/06/2017 ΤΡΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** στην 26<sup>η</sup> Ειδική Σύνοδο Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρίας 23-25 Ιουνίου 2017. Γυναικολογική κλινική Ε.Α.Ν.Π. ΜΕΤΑΞΑ. Τα θέματα των ανακοινώσεων παρατίθενται παρακάτω:

1. AA-04 Ανάπτυξη λειομυμάτων σε ασθενή με σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.
2. AA-05 Πυελικός και παραορτικός λεμφαδενικός καθαρισμός στη χειρουργική γυναικολογική ογκολογία ( καρκίνος ενδομητρίου, ωοθήκης, τραχήλου) – Tips and Tricks.
3. AA-23 Επιπολασμός μικροβιακών λοιμώξεων σε χειρουργικές τομές γυναικολογικών ασθενών ενός ογκολογικού Νοσοκομείου.

- ✓ **09-11/03/2016 – Δημοσίευση : IMPACT AND RISK FACTORS FOR LYMPHOEDEMA AFTER AXILLARY CLEARANCE FOR BREAST CANCER.** published to **European Journal of Cancer, European Breast Conference 10.** General Hospital “Elena Venizelou“ Surgical Department of Breast Diseases, Athens, Greece. National and Kapodistrian University of Athens ,Department of Anatomy
- ✓ **26-28/02/2016 – ΤΡΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** .στην 7<sup>η</sup> Σύνοδο της Ελληνικής HPV Εταιρείας .Β΄ Μαιευτική- Γυναικολογική κλινική Π.Γ.Ν. – Μαιευτηρίου Έλενα – Βενιζέλου .Τα θέματα των ανακοινώσεων παρατίθενται παρακάτω:
  1. Κωνοειδής Εκτομή Τραχήλου με LOOP Αναδρομική Μελέτη και Κριτική Ανασκόπηση της Πρακτικής μας.
  2. Συντηρητική Αντιμετώπιση Μικροδιηθητικού Πλακωδούς Καρκινώματος Τραχήλου Μήτρας.( στάδιο ΙΑ1) κατά τη Διάρκεια της Εγκυμοσύνης Αναφορά Περιστατικού και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας .( CASE REPORT )
  3. Ανασκόπηση των Αποτελεσμάτων από την Προληπτική Εξέταση με Τέστ Παπανικολάου με Έγκυες Γυναίκες την Διετία 2014-2015.
- ✓ **12-15/11/2014 – ΔΥΟ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** στο **29ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ- ΔΙΕΘΝΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΦΟΡΟΥΜ 2014** σε επιστημονική ανακοίνωση με θέματα
  1. Σύγχρονος Αμφοτερόπλευρος Καρκίνος του Μαστού.
  2. Δερματικές Μεταστάσεις σε Ασθενείς με Καρκίνο του Μαστού.

Α΄ Χειρουργική Κλινική (Τμήμα Μαστού), Γ.Ν.Μ « Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα .

- ✓ **10-12/04/2014 – ΜΙΑ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ** :ΔΕ8. « Καρκίνος Μαστού σε Ακραίες Ηλικίες. Η Πρόσφατη Εμπειρία ενός Ελληνικού Κέντρου Μαστού.

Α΄ Χειρουργική Κλινική (Τμήμα Μαστού), Γ.Ν.Μ « Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα .

- ✓ **28-30/11/2013 – ΜΙΑ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ** : ΕΑ-05. « Νεκρωτική Περιτονίτιδα οφειλόμενη σε πεσσό ». **4ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΕΔΑΦΟΥΣ .**
- ✓ **20/02/2013 - Δημοσίευση CASE REPORT** : Rare case of a large tumor of the breast area of a man, 41 years old. A case report and literature review”,

D. Korfias, A. Tsikkinis, A. Kondi-Paphitis,  
published to the Hellenic Journal of surgery 2013, 85:2, 113-115.

- ✓ **21-24/11/2012 - ΔΥΟ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** στο **28ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ- ΔΙΕΘΝΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΦΟΡΟΥΜ 2012**, με τίτλο :
  1. Καρκίνος μαστού σε γυναίκες κάτω 35 ετών : χρήζει διαφορετικής προσέγγισης;
  2. Υποτροπιάζων απόστημα της θηλαίας άλω σχετιζόμενο με τον μηνιαίο κύκλο : Μία πρόδρομη ανακοίνωση.
- ✓ **18-20/11/2011-ΜΙΑ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ** στο *10<sup>ο</sup> ΕλλαδόΚυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο*. **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:** Καρκίνος μαστού σε γυναίκες κάτω των 35 ετών: Είναι μια διαφορετική παθολογική οντότητα; Α΄ Χειρουργική Κλινική (Τμήμα Μαστού), Γ.Ν.Μ « Έλενα Βενιζέλου», Αθήνα
- ✓ **24-27/11/2010- ΞΕΙ ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ** στο 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής-Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2010.

Τα θέματα των ανακοινώσεων παρατίθενται παρακάτω:

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ:**

- 1) Μη διηθητικό (in situ) καρκίνωμα μαστού σε αναλογική σχέση με διηθητικό. Η πενταετής εμπειρία μας.
- 2) Συντηρητικές επεμβάσεις (ο νεότερος προσανατολισμός) στο ca μαστού σε αντιπαράθεση με την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή την τελευταία πενταετία.
- 3) Προεγχειρητική (neo-adjuvant) χμθ στο ca μαστού την τελευταία πενταετία. Η αναγκαιότητά της.
- 4) Αποτιτανώσεις:σχετίζονται ή όχι με ca μαστού? Η πενταετής εμπειρία μας.
- 5) Αψηλάφητο ca μαστού :η σημασία της διάγνωσης του πρώιμου καρκίνου του μαστού (early breast cancer). Η πενταετής εμπειρία μας.
- 6) Η χορήγηση ή μη χμθ (συμπληρωματικής ή neo adjuvant) κατά την τελευταία πενταετία. Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης.

#### ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ :

- ✓ **27-29/2018 Hands-on Course:** 16<sup>ο</sup> Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Θεωρητικό και Πρακτικό Μέρος, Αθήνα.
- ✓ **02/2106 Workshop- Hands-on Course:** Ημερίδα Ψηφιακής Μαστογραφίας και Τομοσύνθεσης CESM. Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία. Αθήνα.
- ✓ **04/2016** Σεμινάριο **BLS and AED Provider Course**, Αθήνα.
- ✓ **12/2015** 7<sup>th</sup> Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Athens.
- ✓ **08/2014 Hands-on Course:** Advanced Life Support in Obstetrics-Postpartum Hemorrhage Course, 9<sup>th</sup> Congress on Women's Health and Disease: From Puberty to Menopause, Athens.
- ✓ **06/2014** 12<sup>ο</sup> Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου, Θεωρητικό και Πρακτικό Μέρος (**Hands-on course**), Αθήνα.
- ✓ **02/2014** Practical Course of the EUROSON SCHOOL : "Elastography and Interventional US", Athens

#### ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ :

- ✓ **6-8/09/2018** Certificate of Attendance to the 11<sup>th</sup> Congress on Women's Health & Disease. Athens.
- ✓ **8-9/6/2018** Σεμινάριο με τίτλο << 3<sup>ο</sup> Masterclass Γυναικολογικής Ογκολογίας >>, Αθήνα.
- ✓ **31/05-03/06/2018** 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας. Αθήνα
- ✓ **10-12/05/2018** 6<sup>ο</sup> ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ FORUM. Τα νέα φάρμακα στην ογκολογία: Από την έρευνα στην πράξη. Αθήνα.
- ✓ **27-28/04/2018** 3<sup>η</sup> Επιστημονική Διημερίδα του Μαστού 2018. Νεότερα Δεδομένα. Αθήνα.
- ✓ **14-15/04/2018** Συμπόσιο << Νεότερες εξελίξεις σε HPV & Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία Νο4 >>, Λάρισα.
- ✓ **31/03-01/04/2018** 6<sup>ο</sup> Συμπόσιο Κλινικής Ογκολογίας Ρόδου.
- ✓ **15-17/12/2017** 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθήσεων του Γυναικείου Κατώτερου Ουρογεννητικού Συστήματος και της περιοχής του Πρωκτού ,Αθήνα .
- ✓ **16-19/11/2017** Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα : Παθολογία Τραχήλου και κολποσκόπηση. Παρουσίαση Περιστατικών. Ιωάννινα.
- ✓ **3-5/11/2017** 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Αθήνα.
- ✓ **6-8/10/2017** 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Γυναικολογίας ,Αθήνα.

- ✓ **07/10/2017** 20<sup>η</sup> Ετήσια Ημερίδα-Μετεκπαιδευτικό Μάθημα << Καρκίνος Μαστού >>, Αθήνα.
- ✓ **29-30/09/2017** Διημερίδα με θέμα : Διλήμματα και Θέματα Αιχμής στην Ογκολογία, Αθήνα.
- ✓ **15-16/09/2017** 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, Αθήνα.
- ✓ **23-25/06/2017** 26<sup>η</sup> Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρίας, Ναύπλιο.
- ✓ **9-10/06/2017** Σεμινάριο με τίτλο << 2<sup>ο</sup> Masterclass Γυναικολογικής Ογκολογίας >>, Αθήνα.
- ✓ **18-20/05/2017** Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα << Καρκίνος του μαστού και γυναικολογικός καρκίνος από το γονίδιο στη θεραπεία >>. Αθήνα.
- ✓ **5-6/05/2017** Διημερίδα << Yearly update of Advances in Medical Oncology 2016 >>, Αθήνα.
- ✓ **22-23/04/2017** Συμπόσιο << Νεότερες εξελίξεις σε HPV & Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία Νο3 >>, Λάρισα.
- ✓ **17/03/2017** Συμπόσιο << Υπερηχογραφική Αξιολόγηση Εμβρύου στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο >>, Αθήνα.
- ✓ **11-12/02/2017** 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα.
- ✓ **3-4/02/2017** Διημερίδα << Η νέα διάσταση στην αντιμετώπιση του Καρκίνου >>, Αθήνα.
- ✓ **16-17/12/2016** Επιστημονική Διημερίδα με θέμα : << 2<sup>η</sup> Διεπιστημονική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού και του γυναικολογικού καρκίνου. Από τη θεωρία στην πράξη>> , Αθήνα.
- ✓ **02-03/12/2016** Συνέδριο με θέμα : << Νεοπλάσματα του μαστού και του γεννητικού συστήματος της γυναίκας >>. Αθήνα.
- ✓ **25-26/11/2016** 7<sup>η</sup> Πειραιϊκή Ογκολογική Διημερίδα << Πολύπλευρη Αντιμετώπιση του Καρκίνου >> , Αθήνα.
- ✓ **29-31/10/2016** **CME/CPD Certificate** participated in The 16<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society Lisbon, Portugal.
- ✓ **01-03/09/2016** Certificate of Attendance to the 10<sup>th</sup> Congress on Women's Health & Disease. Athens.
- ✓ **11-13/11/2016** Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα : Παθολογία Τραχήλου και κολποσκόπηση .Παρουσίαση Περιστατικών. Ιωάννινα.
- ✓ **03/2012-10/2016** Μετεκπαιδευτικές Εκδηλώσεις Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία: Β΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αρεταίειο, Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Αλεξάνδρα, Γ΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.Αττικόν,
- ✓ **02/2016** Συνέδριο: "Πανελλήνιες Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας-Γ. Παπαδάκης.
- ✓ **12/2015** Διημερίδα: "Διεπιστημονική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού. Από τη Θεωρία στην πράξη", Αθήνα.
- ✓ **12/2015** Συνέδριο: "12th Congress of Mediterranean Association for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology", Athens.

- ✓ **11/2015** Συνέδριο: “2nd Congress in Fetal Maternal Medicine & Gynecologic Ultrasound”, Athens
- ✓ **11/2015** Συνέδριο: “2ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ιατρών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής & Πανελλήνιας Ένωσης Κλινικών Εμβρυολόγων” με θέμα “Εξωσωματική Γονιμοποίηση”, Αθήνα
- ✓ **12/2014** Ημερίδα: “Φυσικός-Φυσιολογικός Τοκετός-VBAC”, Γ.Ν. “Αλεξάνδρα-Έλενα Βενιζέλου”, υποκατάστημα Έλενα Βενιζέλου, Αθήνα.
- ✓ **11/2014** Ημερίδα: “12η Ημερίδα Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας με θέμα: Οστά και Ορμόνες, Αθήνα
- ✓ **10/2014** Συνέδριο: “2ο Συνέδριο Διατήρησης Γονιμότητας σε Γυναίκες με Γυναικολογικό Καρκίνο”, Αθήνα.
- ✓ **08/2014** Συνέδριο: “9th Congress on Women’s Health and Disease: From Puberty to Menopause”, Athens.
- ✓ **06/2014** Σεμινάριο: “12ο Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου”, Αθήνα.
- ✓ **04/2014** Συνέδριο: “6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης”, Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, Αθήνα. Μαιευτικό-Γυναικολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αλεξάνδρα, υποκατάστημα «Έλενα Βενιζέλου».
- ✓ **09/11/2013** – Πιστοποιητικό συμμετοχής στην 10<sup>η</sup> Ημερίδα Ενδοκρινολογίας της γυναίκας με θέμα : « Εμμηνόπαυση ».
- ✓ **19-20/10/2013** – Βεβαίωση συμμετοχής στο 16<sup>ο</sup> Κλινικό φροντιστήριο Ε.Χ.Ε.Μ
- ✓ **18/05/2013** – Πιστοποιητικό συμμετοχής της 9<sup>ης</sup> Ημερίδας Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας « Διαταραχές διατροφής και μεταβολισμού στην ζωή της γυναίκας ».
- ✓ **19-20/04/2013** – Πιστοποιητικό παρακολούθησης Διημερίδας με θέμα : « Αντιμετώπιση Γυναικολογικού Καρκίνου » .
- ✓ **09/03/2013** – Certificate of Attendance. 4<sup>th</sup> Perinatal Symposium of Maria Delivoria-Paradopoulos.
- ✓ **11-15/02/2013** - Πιστοποιητικό παρακολούθησης Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης». Γ’ Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. Νίκαιας Πειραιάς «Ο Άγιος Παντελεήμων».
- ✓ **02-03/02/2013** – Πιστοποιητικό Συμμετοχής στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Ελληνική Εταιρεία Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας.
- ✓ **25-27/01/2013** – Δίπλωμα συμμετοχής στο 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, Ελληνική Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας, Ίδρυμα Ευγενίδου
- ✓ **3/11/2012** – Πιστοποιητικό Παρακολούθησης : Σύγχρονες απόψεις στην εξωσωματική γονιμοποίηση, Π.Γ.Ν. Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»
- ✓ **05-06/10/2012** – Πιστοποιητικό Παρακολούθησης : Σεμινάριο Γυναικολογικού και ουρολογικού Καρκίνου, Β’ Χειρουργική κλινική Αρεταίειο Νοσοκομείο.
- ✓ **9/06/2012** – Πιστοποιητικό Παρακολούθησης 7<sup>ης</sup> ημερίδας Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας με θέμα : «Η υπογονιμότητα στο ζευγάρι», Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού Αρεταίειον Νοσοκομείο.

- ✓ **25&26 Μαΐου 2012** – Βεβαίωση Παρακολούθησης «Εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες (Guidelines) στη χειρουργική ογκολογία του μαστού», Α΄ Προπαιδευτική χειρουργική κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο».
- ✓ **19 Μαΐου 2012** – Βεβαίωση Παρακολούθησης του 38<sup>ου</sup> Ετησίου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου, Ιατρική εταιρεία Αθηνών
- ✓ **4-6/05/2012** – Δίπλωμα Συμμετοχής στο Συνέδριο 32<sup>ες</sup> Αθηναϊκές Ουρολογικές Ημέρες, Α΄ και Β΄ Ουρολογικές Κλινικές του Πανεπιστημίου Αθηνών.
- ✓ **18-19/04/2008** – Δίπλωμα Συμμετοχής του 4<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Κλιμακτηρίου & Εμμηνόπαυσης. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
- ✓ **17-19/04/2008** – Πιστοποιητικό παρακολούθησης του 3<sup>ου</sup> Πανελλήνιου Συνεδρίου του Ελληνικού Κολλεγίου Χειρουργών.
- ✓ **11-13/04/2008** – Βεβαίωση Παρακολούθησης «Επιστημονική Συνάντηση με Θέμα Καρκίνος του Μαστού VIII. Κέντρο Μαστού «ΙΑΣΩ».
- ✓ **11-12/04/2008** – Πιστοποιητικό συμμετοχής στο 3<sup>ο</sup> Συνέδριο Οτορινολαρυγγολογίας. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
- ✓ **5/04/2008** – Βεβαίωση Παρακολούθησης στη Μετεκπαιδευτική Ημερίδα «Παιδιατρικά Επείγοντα & Βασική Υποστήριξη Ζωής. Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία, Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών.
- ✓ **28-29/03/2008** – Πιστοποιητικό συμμετοχής στο 13<sup>ο</sup> Ελληνικό συνέδριο για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού.
- ✓ **29/02-02/03/2008** - Βεβαίωση παρακολούθησης Σεμινάριο «4<sup>ος</sup> Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις» Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών.
- ✓ **29/02-01/03/2008** : Βεβαίωση παρακολούθησης Επιστημονική Διημερίδα «Σακχαρώδης Διαβήτης». Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
- ✓ **22-23/02/2008**-Βεβαίωση παρακολούθησης Συνέδριο «Νεότερες Εξελίξεις στην Άνοια-2008» .Εταιρεία Νόσου Alzheimer.
- ✓ **21-22/03/2008** – Βεβαίωση Παρακολούθησης του 1<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών. Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών.
- ✓ **19-22/03/2008** – Δίπλωμα Συμμετοχής στο 35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία.
- ✓ **14-15/03/2008** - Πιστοποιητικό παρακολούθησης της 5<sup>ης</sup> Διημερίδας «Εξελίξεις στην Υπερηχοκαρδιογραφία». Α Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ.
- ✓ **11-15/02/2008** : Πιστοποιητικό παρακολούθησης Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης». Γ΄ Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. Νίκαιας Πειραιάς «Ο Άγιος Παντελεήμων».
- ✓ **09-10/02/2008** : Βεβαίωση παρακολούθησης του 4<sup>ου</sup> Ετήσιου Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Παιδιατρικής. Γ Παιδιατρική Κλινική Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
- ✓ **2-3/02/2008** – Βεβαίωση Συμμετοχής του 4<sup>ου</sup> Διεθνούς Συνεδρίου Βιοτεχνολογίας στην Ελλάδα. Αστική Εταιρεία Βιοτεχνολογίας Βιοεπιστημών & Πολιτισμού.
- ✓ **30/01/2008**-Βεβαίωση συμμετοχής στην Επιστημονική Ημερίδα «Χρόνιος Καρκινικός Πόνος» Ελληνική Εταιρεία Ψυχοκοινωνικής Ογκολογίας.

- ✓ **26-27/01/2008**: Βεβαίωση συμμετοχής στη Διημερίδα Ηπατίτιδας Β&C.
- ✓ **15/12/2007** : Πιστοποιητικό Συμμετοχής 2<sup>ης</sup> Πανελλήνιας Ημερίδας Ογκολογίας Πεπτικού με θέμα «Νεοπλάσματα Ήπατος» Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία.
- ✓ **31/01/2007** : Πιστοποιητικό Επάρκειας (Π-ΚΑΡΠΑ) 251 Γ.Ν.Α « Κ.Ε.Υ.Π.Α»
- ✓ **26/10/2006** : Πιστοποιητικό Ε.Ε.Κ.Α.Α (Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης) παρακολούθησης «Βασικής Υποστήριξη της ζωής και Αυτόματος Εξωτερικός Απινιδισμός»
- ✓ **21/10/2006** : 2<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ιατρικής Μυκητολογίας, 251 Γ.Ν.Α
- ✓ **15-17/10/2006** – Βεβαίωση συμμετοχής στο « 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης».
- ✓ **3/05/2006** : 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας ΕΜΕΚΑ
- ✓ **11/03/2006** : Διαιτητική Επιστημονική Ημερίδα «Μεταβολικό Σύνδρομο και Καρδιαγγειακός κίνδυνος» Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης.
- ✓ **4/03/2006** : Ημερίδα «Εξελίξεις στην Υπερηχοκαρδιογραφία» Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών.
- ✓ **25-26/02/2006** : Medical Conference « Ten years of high quality Radiotherapy for quality of life and Organ Preservation» , Diagnostic and Therapeutic center of Athens HYGEIA and Harvard Medical International.
- ✓ **25/02/2006** : Επιστημονική Διημερίδα «Σακχαρώδης Διαβήτης – Αθηρωμάτωση-Καρδιαγγειακή Νόσος» Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία.
- ✓ **23-24/02/2006** : 15<sup>ο</sup> Πολυθεματικό Ιατρικό Συμπόσιο.
- ✓ **13-17/02/2006** : Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ.Παπαδάκης" Γ.Ν.Ν Άγιος Παντελεήμων.
- ✓ **20-21/01/2006** : 7<sup>η</sup> Επιστημονική Ημερίδα Λοιμώξεων.
- ✓ **1999-2000** : 6μηνο τακτικό πρόγραμμα Ακτινοδιαγνωστικής Ανατομίας Πανεπιστήμιο Ιατρικής, Σόφια Βουλγαρία.

#### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- ✓ **Βουλγαρικά** : Άριστο επίπεδο, επάρκεια μεταφραστή Επιπέδου Γ
- ✓ **Αγγλικά** : Ικανοποιητικό επίπεδο πτυχίο : Certificate of Lower in English, University of Cambridge
- ✓ **Γερμανικά** : Αρχικό επίπεδο Α2

#### ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- ✓ **Λογισμικό** : Δίπλωμα Πληροφορικής –ICT INTERMEDIATE "C", ICT EUROPE
- ✓ Δίπλωμα οδήγησης



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>17</b>
<b>Διηθητικός καρκίνος μαστού</b>	<b>19</b>
• Ταξινόμηση διηθητικού καρκινώματος	32
• Ταξινόμηση κατά T.N.M.	38
• Σταδιοποίηση	44
• Ιστολογικοί τύποι	46
<b>Γενετική των διηθητικών καρκίνων μαστού</b>	<b>115</b>
• Ογκογονίδια	116
• Ογκοκατασταλτικά γονίδια	120
• Πρότυπα γονιδιακής έκφρασης	123
• Γενετική των μεταστάσεων του καρκίνου μαστού	124
• Γενετική προδιάθεση: οικογενής κίνδυνος καρκίνου μαστού	125
<b>Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες</b>	<b>129</b>
<b>Ιστολογική ταξινόμηση</b>	<b>131</b>
<b>Μοριακοί δείκτες και έκφραση γονιδίων-Μοριακή ταξινόμηση</b>	<b>145</b>
<b>Βλαστοκύτταρα και καρκίνος του μαστού</b>	<b>149</b>
• Καρκίνος του μαστού: εμβρυονικοί κυτταρικοί δείκτες CD 44, CD 24, CD 133, ALDH-1	151
<b>Επιλεγμένη Βιβλιογραφία</b>	<b>159</b>
<b>2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>168</b>
<b>Υλικο και Μέθοδος</b>	<b>169</b>
<b>Αποτελέσματα – πίνακες , εικόνες</b>	<b>172</b>
<b>Στατιστική Ανάλυση</b>	<b>198</b>
<b>Συζήτηση</b>	<b>222</b>
<b>Συμπεράσματα</b>	<b>228</b>
<b>Περίληψη-Abstract</b>	<b>230</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>233</b>

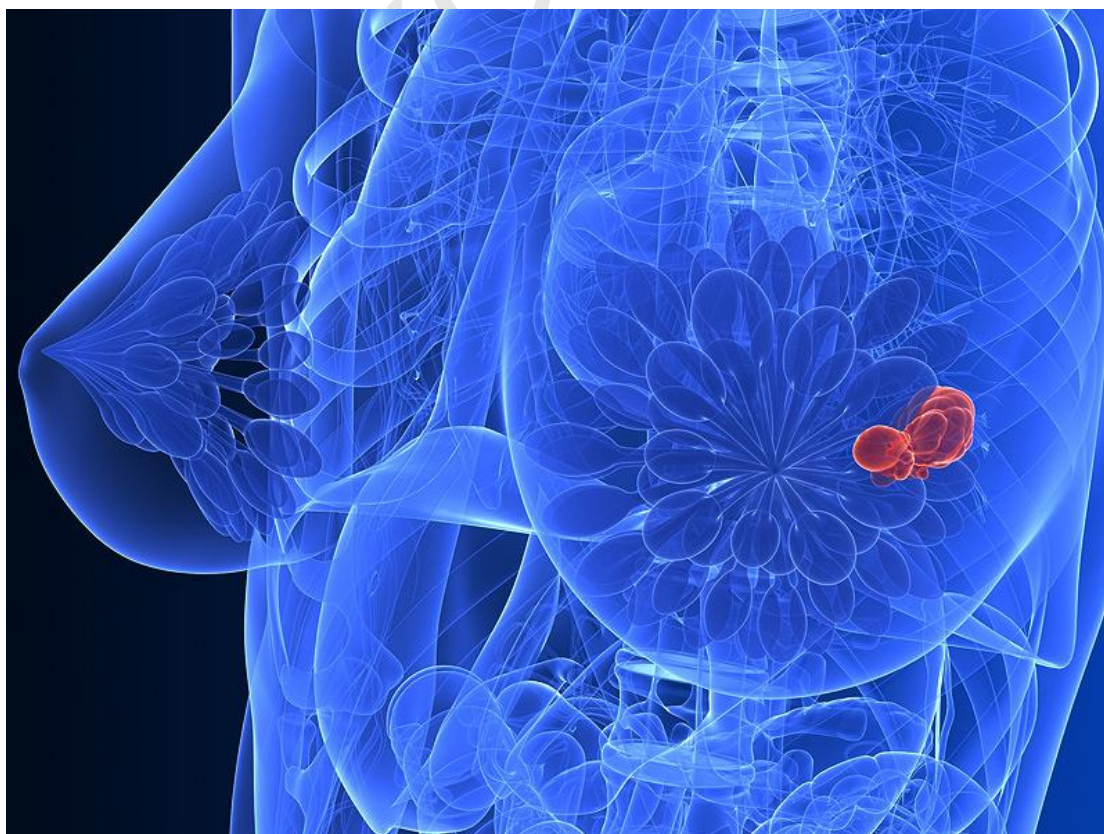
## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Δ. ΚΟΡΦΙΑΝΣ

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένα από τα πιο κοινά ανθρώπινα νεοπλάσματα και αντιπροσωπεύει περίπου το ένα τέταρτο του συνόλου των καρκίνων σε γυναίκες. Συνδέεται με το δυτικό τρόπο ζωής και τα ποσοστά εμφάνισης είναι, ως εκ τούτου, τα υψηλότερα σε χώρες με προηγμένη οικονομία. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την πρόωρη εμμηνарχή και την καθυστερημένη απόκτηση παιδιού. Ο καρκίνος του μαστού χαρακτηρίζεται περαιτέρω από αξιοσημείωτη γενετική προδιάθεση. Η έγκαιρη ανίχνευση και η πρόοδος στην θεραπεία έχουν αρχίσει να μειώνουν τα ποσοστά θνησιμότητας σε αρκετές χώρες. Μέσω της χρήσης των προφίλ cDNA μπορεί να καταστεί δυνατή η πρόβλεψη της κλινικής έκβασης σε μεμονωμένους ασθενείς.

Η σταδιοποίηση του διηθητικού καρκίνου του μαστού και οι ιστολογικές παραλλαγές του είναι καλά εδραιωμένες. Πιο δύσκολη είναι η κατάταξη των «προ-διηθητικών» βλαβών του μαστού, οι οποίες πλέον είναι όλο και περισσότερο ανιχνεύσιμες με τη μαστογραφία. Η ομάδα εργασίας της WHO συμφώνησε ότι απαιτείται συνεχής κλινική παρακολούθηση καθώς και γενετικά δεδομένα για μια καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας των βλαβών αυτών.



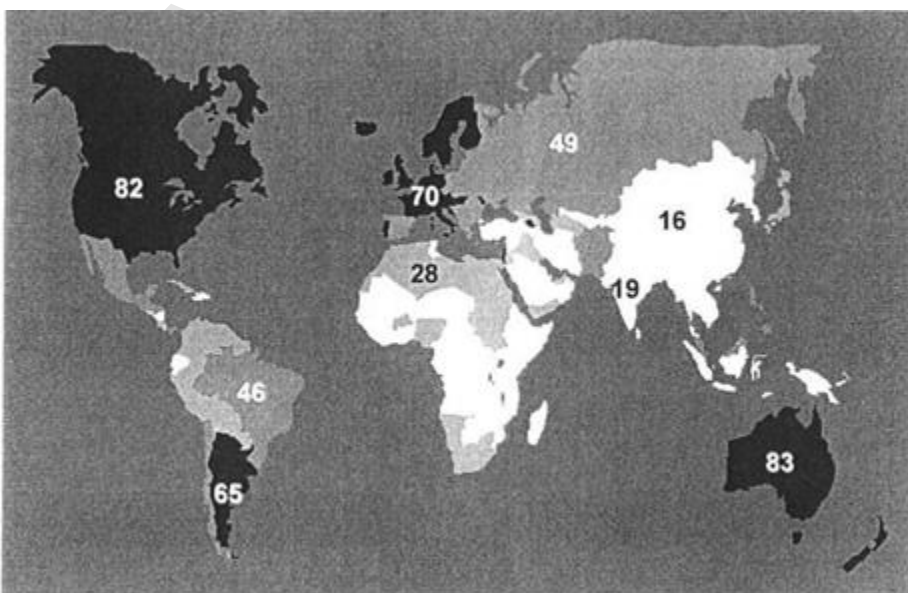
## ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

### Ορισμός

Τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού είναι μια ομάδα κακοήθων επιθηλιακών όγκων που χαρακτηρίζονται από διήθηση των παρακείμενων ιστών και αξιοσημείωτη τάση για μεταστάσεις σε απομακρυσμένες περιοχές. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των όγκων είναι αδenoκαρκινώματα και πιστεύεται ότι προέρχονται από το μαζικό επιθηλιακό παρέγχυμα, ιδιαίτερα από κύτταρα της τελικής πορολοβιακής μονάδας (TDLU). Τα καρκινώματα του μαστού παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα μορφολογικών φαινοτύπων. Συγκεκριμένοι ιστοπαθολογικοί τύποι έχουν ιδιαίτερα προγνωστικά ή κλινικά χαρακτηριστικά.

### Επιδημιολογία

Ο διηθητικός καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες. Ευθύνεται για το 22% όλων των καρκίνων στις γυναίκες, για το 26% των καρκίνων στις πλούσιες χώρες, ποσοστό το οποίο είναι μεγαλύτερο από εκείνο που αντιστοιχεί στη διπλάσια εμφάνιση του καρκίνου σε γυναίκες σε οποιοδήποτε άλλη περιοχή. Οι περιοχές υψηλού κινδύνου είναι οι εύποροι πληθυσμοί της Βόρειας Αμερικής, της Ευρώπης και της Αυστραλίας, όπου το 6% των γυναικών εμφανίζουν καρκίνο μαστού πριν από την ηλικία των 75 ετών. (σχήμα)



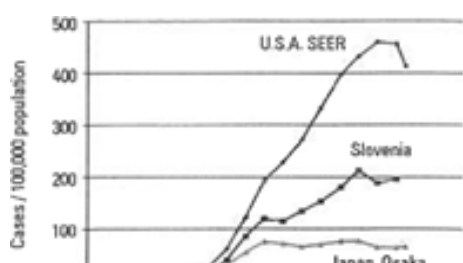
Ο κίνδυνος του καρκίνου του μαστού είναι χαμηλός στις λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές όπως της υποσαχάριας Αφρικής και της νότιας και της ανατολικής Ασίας, συμπεριλαμβανομένης και της Ιαπωνίας, όπου η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μέχρι την ηλικία των 75 είναι το ένα τρίτο συγκριτικά με αυτή των πλούσιων χωρών. Η συχνότητα εμφάνισης σε άλλες περιοχές είναι κάπου στο ενδιάμεσο. Η Ιαπωνία είναι η μόνη πλούσια χώρα που κατά το έτος 2000 έδειξε ακόμα πιο χαμηλά ποσοστά εμφάνισης.

Η πρόγνωση της νόσου είναι πολύ καλή εάν ανιχνευθεί σε πρώιμο στάδιο. Σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση έχουν καταγραφεί στις δυτικές χώρες από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 αλλά η πρόοδος ήταν συγκλονιστική στη δεκαετία του 1990, λόγω της συνδυασμένης επίδρασης του ελέγχου του πληθυσμού και της επικουρικής ορμονικής θεραπείας. Ως αποτέλεσμα, η αυξανόμενη τάση που παρατηρήθηκε στη θνησιμότητα μέχρι τη δεκαετία του 1980 σταθεροποιήθηκε ή μειώθηκε σε αρκετές χώρες υψηλού κινδύνου, π.χ., στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ολλανδία.

Ο κίνδυνος της νόσου είχε αυξηθεί μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980 τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες και συνεχίζει να αυξάνεται, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η έλευση της μαστογραφίας και οι προαναφερθείσες βελτιώσεις στην επιβίωση μετέβαλλαν τόσο την επίπτωση όσο και την θνησιμότητα· τα τελευταία δεν αντικατοπτρίζουν πλέον κατάλληλα τις τάσεις στον υποκείμενο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου.

Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού, όπως συμβαίνει με τους περισσότερους επιθηλιακούς όγκους, αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς παράλληλα με την ηλικία. Το σχήμα 1.02 δείχνει την ηλικία και τα συγκεκριμένα ποσοστά επίπτωσης, για τρεις επιλεγμένους πληθυσμούς που εκπροσωπούν χώρες με χαμηλό (Ιαπωνία), ενδιάμεσο (Σλοβενία) και υψηλό ποσοστό επίπτωσης (USA), λίγο πριν γίνει ο έλεγχος. Οι καμπύλες δείχνουν ένα χαρακτηριστικό σχήμα, το οποίο αυξάνεται απότομα μέχρι την ηλικία της εμμηνόπαυσης και λιγότερο γρήγορα ή καθόλου μετά. Η διαφορετική συμπεριφορά σε μεγαλύτερες ηλικίες οφείλεται στην ομαδική επίδραση στους πληθυσμούς της Ιαπωνίας και της Σλοβενίας οι οποίοι βιώνουν μια αύξηση του κινδύνου που πλήττει κυρίως τις νεότερες γενιές. Εάν συνεχιστούν οι σημερινές

τάσεις αυτές οι γενιές θα εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και η καμπύλη που απευθύνεται στην συγκεκριμένη ηλικία θα προσεγγίσει εκείνη των Αμερικανών. Περίπου στη δεκαετία του 1990, η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είχε ποικίλει 10 φορές σε όλο τον κόσμο, γεγονός το οποίο δείχνει σημαντικές διαφορές στην κατανομή των βαθύτερων αιτιών. Γεωγραφικές διαφοροποιήσεις (σχήμα), διαχρονικές τάσεις, καθώς και οι μελέτες των πληθυσμών οι οποίοι μεταναστεύουν από περιοχές χαμηλού κινδύνου σε περιοχές υψηλού κινδύνου και οι οποίες δείχνουν ότι οι πληθυσμοί των μεταναστών μετά από μία ή δύο γενιές προσεγγίζουν τον κίνδυνο της χώρας που τους φιλοξενεί, αποδεικνύουν σαφώς τον σημαντικό ρόλο που παίζουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στην αιτιολογία της νόσου.



Γεωγραφική κατανομή καρκίνου μαστού , σε ΗΠΑ, Ευρώπη, Ιαπωνία

### Αιτιολογία

Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει τη διατροφή, αναπαραγωγικούς παράγοντες και συναφείς ορμονικές διαταραχές. Από τα περιγραφικά επιδημιολογικά στοιχεία προέκυψε σαφώς ότι ο καρκίνος του μαστού είναι μια ασθένεια που πλήττει τις κοινωνίες που ευημερούν και έχουν αποκτήσει το δυτικό τρόπο ζωής, ο οποίος χαρακτηρίζεται από υψηλή θερμιδική διατροφή πλούσια σε ζωικά λίπη και πρωτεΐνες, σε συνδυασμό με την έλλειψη σωματικής άσκησης. Περιοχές στις οποίες εμφανίζεται αυτός ο τρόπος ζωής για μεγάλο χρονικό διάστημα (Βόρεια Αμερική, Βόρεια Ευρώπη, Αυστραλία) έχουν φτάσει σε «πλατό» του ποσοστού επίπτωσης, από 70 έως 90 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού / έτος, ενώ οι χώρες που έγιναν πιο πρόσφατα βιομηχανικές και εύπορες δείχνουν μια σημαντική αύξηση στα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας. Εκτός από τον καρκίνο του μαστού, ο δυτικός τρόπος ζωής μεταφέρει ένα υψηλό κίνδυνο καρκίνου του προστάτη, του παχέος εντέρου / ορθού και του ενδομητρίου. Συγκεκριμένες περιβαλλοντικές εκθέσεις οι οποίες συνηγορούν υπέρ της ανάπτυξης του καρκίνου

του μαστού (π.χ. ακτινοβολία, αλκοόλ, εξωγενείς ορμόνες) έχουν προσδιοριστεί, αλλά φέρουν μικρότερο κίνδυνο.

Περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο νεόπλασμα που προσβάλλει τον άνθρωπο, ο καρκίνος του μαστού συχνά παρουσιάζει κληρονομική προδιάθεση. Δύο γονίδια με υψηλή διεισδυτικότητα έχουν ταυτοποιηθεί (BRCA 1/2), η παρουσία των οποίων αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (βλέπε Κεφάλαιο 8). Ωστόσο, αναμένεται ότι τα πολυγονιδιακά γνωρίσματα παίζουν επίσης ένα σημαντικό ρόλο στην κληρονομική ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού.

### **Αναπαραγωγικός τρόπος ζωής**

Για σχεδόν μισό αιώνα, τα συμβάντα της αναπαραγωγικής ζωής θεωρούνταν ότι αποτελούσαν παράγοντα κινδύνου σε ότι αφορά τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες. Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες που έχουν μια πρώιμη εμμηναρχή, που παραμένουν άτοκες ή απόκτησαν λίγα παιδιά σε προχωρημένη ηλικία.

Η υπογονιμότητα φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου από την στιγμή που υφίσταται η έλλειψη θηλασμού. Τέλος, η προχωρημένη ηλικία εμμηνόπαυσης αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Για τους περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες έχει βρεθεί ότι έχουν άμεση σχέση με τους πληθυσμούς οι οποίοι διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, όπως οι Ιάπωνες και οι Κινέζοι. Παρόλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα στην Αφρική, τουλάχιστον μία μελέτη επιβεβαίωσε το αρνητικό αντίκτυπο που έχουν η προχωρημένη ηλικία απόκτησης παιδιού, ο μειωμένος αριθμός των κυήσεων και το βραχυπρόθεσμο χρονικό διάστημα του θηλασμού. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η αντίστοιχη ηλικία της γυναίκας κατά την οποία λαμβάνει χώρα ο εκάστοτε τοκετός και όχι μόνο ο πρώτος, συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τοκετοί που λαμβάνουν χώρα πριν από την ηλικία των 30 ετών έχουν προστατευτική επίδραση.

Αμφισβητήσεις εξακολουθούν να περιβάλλουν το θέμα της άμβλωσης, κάποιες μελέτες, αλλά όχι όλες, βρίσκουν αυξημένη επικινδυνότητα στην πρόκληση άμβλωσης. Ομοίως στην προστατευτική επίδραση της γαλουχίας, που κάποτε θεωρούνταν ένας ισχυρός παράγοντας, δόθηκε λιγότερη σημασία· οι επιδράσεις της

φαίνεται να περιορίζονται σε αθροιστικά μακροπρόθεσμο θηλασμό, και συγκεκριμένα όταν το χρονικό διάστημα υπερβαίνει τα δύο χρόνια.

### Εξωγενείς ορμόνες

Δύο κύριοι τύποι ορμονικών ενώσεων έχουν αξιολογηθεί σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού: **αντισυλληπτικά** από το στόμα και **ορμονική θεραπεία υποκατάστασης** στην εμμηνόπαυση. Τα στοιχεία δείχνουν μια μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου που συνδέεται με τη χρήση των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών, ειδικά μεταξύ των σημερινών και των πρόσφατων χρηστών, ο οποίος δεν έχει σχέση με τη διάρκεια της χρήσης και το είδος ή τη δόση του σκευάσματος, και μπορεί εν μέρει να συνδέεται με την ύπαρξη προκαταλήψεων. Τα στοιχεία σχετικά με τα ενέσιμα αντισυλληπτικά καθαρών προγεσταγόνων δείχνουν σχετικούς κινδύνους από 1,0 έως 1,3, οι οποίοι δεν είναι στατιστικά σημαντικοί. Επιδημιολογικές μελέτες για τη θεραπεία με οιστρογόνα μετά την εμμηνόπαυση δείχνουν μια μικρή αύξηση του κινδύνου στους σημερινούς ή πρόσφατους χρήστες οι οποίοι έκαναν μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης της προαναφερθείσας θεραπείας. Πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της θεραπείας με οιστρογόνα-προγεσταγόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δόθηκαν μόνο σε μια μικρή μειοψηφία μελετών και δείχνουν ότι η αύξηση του σχετικού κινδύνου σε μακροχρόνια χρήση δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνη της μακροχρόνιας χρήσης των οιστρογόνων και μόνο. Ακόμη θα πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των γυναικών οι οποίες λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης υπάρχει ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα, όπου ανάλογα με το στάδιο του όγκου που έχουν, τον τύπο και το βαθμό κακοήθειας συνδέονται με μια πιο ευνοϊκή πρόγνωση.

### Διατροφή

Υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών είναι πιθανόν να σχετίζεται με σχετικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η ταχεία ανάπτυξη και το μεγαλύτερο ύψος των νεαρών ενηλίκων αντανακλούν εν μέρει τη συνολική πρόσληψη τροφής στα πρώτα χρόνια της ζωής και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ομοίως, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος ο οποίος συνδέεται με υψηλή συνολικά θερμιδική πρόσληψη, ή πρόσληψη η οποία δεν



αντισταθμίζεται από την κατανάλωση θερμίδων, αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση. Το λίπος, καθώς και τα κορεσμένα ζωικά λίπη, αυξάνουν πιθανόν τον κίνδυνο.

Η κατανάλωση κρέατος είναι πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο. Το κόκκινο κρέας αναφερόταν πιο συχνά ως παράγοντας κινδύνου και δίαιτες που είναι πλούσιες σε πουλερικά ενδεχομένως δεν σχετίζονται. Στις περισσότερες μελέτες, σε χώρες με διαφορετικές επίπεδα κατανάλωσης κρέατος εντός του πληθυσμού, ο υψηλότερος κίνδυνος συνδεόταν με την υψηλότερη συνολικά κατανάλωση κρέατος, κόκκινου κρέατος ή επεξεργασμένου κρέατος, αν και αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Εν κατακλείδι, υπάρχουν σημαντικές συγκλίνουσες ενδείξεις ότι η υψηλότερη κατανάλωση κρέατος και ιδιαίτερα του κόκκινου ή τηγανητού/ροδισμένου κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

Πρόσφατες μελέτες, ωστόσο, έχουν την τάση να δείχνουν ότι πολλοί ισχυρισμοί οι οποίοι είτε αναφέρονται στην προληπτική δράση των λαχανικών και των φρούτων, ή στην αρνητική επίδραση του λίπους ίσως και να έχουν υπερεκτιμηθεί.

Άλλα ζητήματα που παρέμειναν άλυτα περιλαμβάνουν την αθροιστική επίδραση της μακροπρόθεσμης έκθεσης σε μολυσματικούς παράγοντες, είτε αυτοί σχηματίζονται κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος, όπως οι ετεροκυκλικές αμίνες σε πολύ καλά ψημένο κρέας ή είτε αυτοί προέρχονται από τα υπολείμματα φυτοφαρμάκων.

### **Αλκοόλ**

Η κατανάλωση αλκοόλ έχει βρεθεί να συνδέεται με μία σχετικά σταθερή ήπια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Μια συνάρτηση «δόσης-απόκρισης» βρέθηκε με τον αριθμό των ποτών ανά ημέρα, συμπεριλαμβανομένου και του χαμηλού επιπέδου κατανάλωσης. Η χρήση ορμονών ή άλλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου και του γενετικού πολυμορφισμού μπορεί να τροποποιήσει τον κίνδυνο.

### **Κάπνισμα**

Τα στοιχεία σε ότι αφορούν το κάπνισμα και τον καρκίνο του μαστού παραμένουν ασαφή. Ο καπνός έχει θεωρηθεί ως «αντί-οιστρογόνο» και κατ' επέκταση ως πιθανός προστατευτικός παράγοντας.

## Σωματικό βάρος

Είναι γνωστό εδώ και καιρό ότι η επιρροή του σωματικού βάρους στον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού εξαρτάται από την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση. Περισσότερες από 100 μελέτες, σε περίπου 30 χρόνια σε πολλές χώρες, έχουν αποδείξει ότι το υψηλό σωματικό βάρος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Το γεγονός αυτό είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητο από τους παράγοντες κινδύνου σε ότι αφορά την αναπαραγωγή, τον τρόπο ζωής και την επίδραση της φυσικής άσκησης. Ο συσχετισμός φαίνεται να αυξάνει με σταδιακό τρόπο με την προχωρημένη ηλικία μετά την εμμηνόπαυση.

Η αύξηση του κινδύνου με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ-BMI) ήταν κάπως περιορισμένη στην πλειονότητα των μελετών. Πάνω από 24 kg/m<sup>2</sup> ΔΜΣ, η συχνότητα εμφάνισης (επίπτωσης) αυξάνει μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η μέγιστη κλίση των αυξήσεων σε ότι αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στα υψηλότερα επίπεδα ΔΜΣ παρατηρείται σε χώρες χαμηλού και μέτριου κινδύνου γεγονός που υποδηλώνει ότι οι αυξήσεις του ΔΜΣ που παρατηρούνται αυτή την χρονική στιγμή σε αυτές τις χώρες μπορούν να αποτελέσουν έναν σημαντικό παράγοντα που θα συμβάλλει στο μέλλον στην αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του μαστού.

Ενώ οι αναλογίες κινδύνου σε ότι αφορά τον ΔΜΣ έχουν σταθεροποιηθεί περίπου στα 25 kg/m<sup>2</sup> στις χώρες υψηλού κινδύνου, αυτό δεν συμβαίνει σε χώρες χαμηλού ή μέτριου κινδύνου. Στις χώρες αυτές ο κίνδυνος συνέχισε να αυξάνεται σε ένα ευρύτερο φάσμα του σωματικού βάρους. Η συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του καρκίνου του μαστού είναι η ισχυρότερη μεταξύ των γυναικών που ποτέ δεν έχουν χρησιμοποιήσει μετεμμηνοπαυσιακές θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης, υποδηλώνοντας ότι ο κίνδυνος από την παχυσαρκία μπορεί να υφίσταται εξαιτίας της αύξησης παραγωγής ενδογενών οιστρογόνων στις γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος. Η αύξηση του σωματικού βάρους των ενήλικων γυναικών είναι ένας ισχυρός και σταθερός προγνωστικός δείκτης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Σε πληθυσμούς με υψηλή επίπτωση καρκίνου του μαστού, η συνολική συσχέτιση του ΔΜΣ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις προ-

εμμηνόπαυσιακές γυναίκες είναι αντίστροφη. Η μείωση του κινδύνου σε γυναίκες με υπερβολικό βάρος είναι μέτρια και δεν παρατηρείται σε ΔΜΣ μέχρι και 28 kg/m<sup>2</sup>. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού δεν είναι χαμηλότερο μεταξύ των προεμμηνόπαυσιακών γυναικών που έχουν αυξημένο σωματικό βάρος.

### **Ενδογενείς ορμόνες**

Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες ότι τα στεροειδή (ανδρογόνα, οιστρογόνα, προγεσταγόνα) έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των όγκων του μαστού. Τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του μαστού αυξάνονται πιο απότομα με την ηλικία πριν από την εμμηνόπαυση συγκριτικά από ό,τι μετά, όταν η ωοθηκική σύνθεση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης σταματάει και η παραγωγή των ωοθηκικών ανδρογόνων μειώνεται σταδιακά.

Η υπόθεση σε ότι αφορά την περίσσεια οιστρογόνων είναι κεντρική, και ορίζει ότι ο κίνδυνος του καρκίνου του μαστού εξαρτάται άμεσα από την έκθεση του μαζικού ιστού σε οιστρογόνα. Μελέτες *in vitro* δείχνουν αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων μαστού και αναστολή της απόπτωσης. Μελέτες σε ζώα δείχνουν αυξημένα ποσοστά της ανάπτυξης του όγκου όταν χορηγούνται οιστρογόνα.

Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μεταξύ των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών που έχουν αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και ανδροστενεδιόνης στο πλάσμα, μειωμένα επίπεδα δεσμευτικών σφαιρινών των φυλετικών ορμονών (sex hormone binding globulin-SHBG) και αυξημένα επίπεδα της οιστρόνης, οιστραδιόλης, και βιοδιαθέσιμης οιστραδιόλης, η οποία δεν είναι δεσμευμένη με τη δεσμευτική σφαιρίνη φυλετικών ορμονών- SHBG.

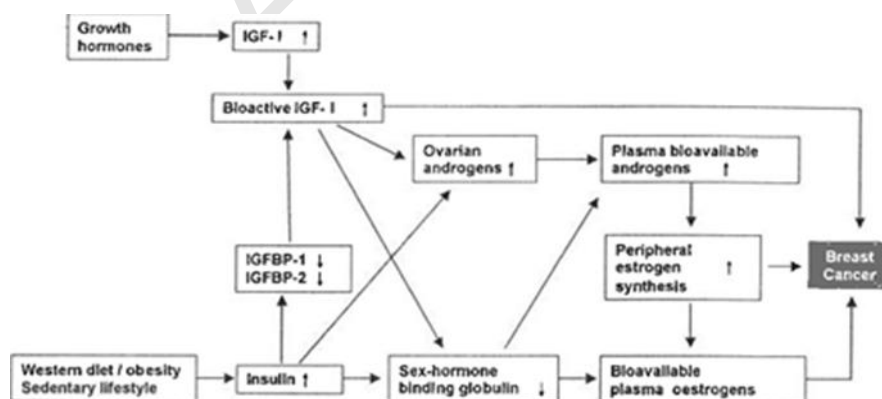
Η δεύτερη μεγάλη θεωρία, η « υπόθεση» των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων υποστηρίζει ότι σε σύγκριση με έκθεση σε οιστρογόνα μόνο (όπως σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν εξωγενείς ορμόνες), ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνεται περαιτέρω σε γυναίκες που έχουν αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεσταγόνα πλάσματος και ιστών. Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από παρατηρήσεις που έγιναν στην αύξηση του πολλαπλασιασμού των μαστικών επιθηλιακών κύτταρα και

αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης του έμμηνου κύκλου, συγκριτικά με την ωθηλακική φάση.

Αρκετές μελέτες, σε ότι αφορά τις προεμμηνόπαυσιες γυναίκες, δεν έχουν δείξει σαφή συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού και των επιπέδων των κυκλοφορούντων ανδρογόνων, οιστρογόνων ή προγεστερόνης.

Μια μεταβολική συνέπεια του υπερβολικού σωματικού βάρους και της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας είναι η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη σύνθεση ωθηλικών και/ή φυλετικών στεροειδών ορμονών από τα επινεφρίδια, ιδιαίτερα των ανδρογόνων καθώς και μείωση της ηπατικής σύνθεσης και κατ' επέκταση των επιπέδων των κυκλοφορούντων δεσμευτικών σφαιρινών των φυλετικών ορμονών.

Ειδικά σε μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες, αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στο πλάσμα οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό οιστρογόνων στον λιπώδη ιστό και συνεπώς αύξηση των επιπέδων οιστρονής και οιστραδιόλης. Η υπόθεση ότι η χρόνια υπερινσουλιαιμία μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες με χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα δεσμευτικών σφαιρινών φυλετικών ορμονών SHBG και αυξημένα ανδρογόνα και οιστρογόνα έχει ωστόσο λάβει περιορισμένη υποστήριξη. Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας- I (IGF- I) και οι δεσμευτικές πρωτεΐνες του IGF (IGF-Binding Protei) φαίνεται να είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου.(σχήμα)



Ο μελλοντικός κίνδυνος καρκίνου των ενθλίκων εν μέρει καθορίζεται από της συνθήκες έκθεσης στη μήτρα. Η προληπτική δράση της τοξιναιμίας της κύησης έχει αναγνωριστεί και από τη δεκαετία του 1950 μελέτες έχουν ενοχοποιήσει το υψηλό βάρος γέννησης ως παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο, ιδιαίτερα του μαστού. Ομοίως, μεταξύ των διδύμων, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού μπορεί να επηρεαστεί ανάλογα από το αν είναι διζυγωτικά ή μονοζυγωτικά και το φύλο των διζυγωτικών διδύμων. Μια μελέτη που έλαβε χώρα στην Κίνα και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), η οποία αφορούσε στα επίπεδα των μητρικών ορμονών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν κατάφερε να βρει τα αναμενόμενα υψηλότερα επίπεδα στις ΗΠΑ, αλλά μάλλον το αντίθετο. Άλλη μία σημαντική περίοδος είναι αυτή της εφηβείας όπου η διατροφή μπορεί να παίζει είτε άμεσο είτε έμμεσο ρόλο, πιθανόν μέσω τροποποίησης της ταχύτητας ανάπτυξης.

#### **Ορισμένες ειδικές εκθέσεις ( φυσικοί και χημικοί παράγοντες)**

Μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε συγκεκριμένες εκθέσεις σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των γυναικών που εκτέθηκαν σε πυρηνικές εκρήξεις στην Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι υποδεικνύει έναν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα για τις γυναίκες εκτέθηκαν γύρω στην την εφηβεία. Ομοίως, η έκθεση ως αποτέλεσμα της θεραπείας και της επίβλεψης της φυματίωσης συνδέεται με τον κίνδυνο. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα στοιχεία για τη διαφορετική εκδοχή του κινδύνου ως συνάρτηση της τμηματικής ακτινοβολίας έναντι της ακτινοβολίας που έλαβε χώρα μόνο μία φορά. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις σε ότι αφορά την επαγγελματική εργασία και τον καρκίνο του μαστού είναι λίγες, υποδηλώνοντας έναν αυξημένο κίνδυνο για επιλεγμένα επαγγέλματα και συγκεκριμένες χημικές και φυσικές εκθέσεις. Αυτά τα δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με την από καιρό διατυπωθείσα άποψη ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σχετίζεται με την κοινωνική τάξη, με αυξημένο κίνδυνο για τις εκτελεστικές, διοικητικές και υπαλληλικές θέσεις εργασίας. Μια πρόσφατη υπόθεση ασχολείται με την κερκάδια διατάραξη μέσω της νυχτερινής εργασίας, με αυξημένο κίνδυνο στις γυναίκες που εργάζονται κυρίως τη νύχτα.

Τα τελευταία δέκα χρόνια, έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους από την έκθεση όχι μόνο σε ορμόνες αλλά και σε χημικές ενώσεις που

μιμούνται ορμονικές δραστηριότητες. Αυτό οδήγησε στην έννοια των «ξένο-ορμονών» οι οποίες εκπροσωπούνται μέχρι τώρα από τα «ξένο-οιστρογόνα». Ο ακριβής ρόλος που παίζουν είναι άγνωστος. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έχουν ασχοληθεί με διάφορα εντομοκτόνα και ειδικά με οργανοχλωριωμένες ενώσεις οι οποίες παραμένουν στο περιβάλλον για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα και τα υπολείμματα των οποίων μπορεί να βρεθούν στο λιπώδη ιστό των διαφόρων ειδών, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων. Μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα με κάποια από αυτά να υποδηλώνουν μια πιθανή αύξηση του κινδύνου, μερικά να μην δείχνουν κανένα κίνδυνο και άλλα να παρουσιάζουν αρνητική επίδραση. Προς το παρόν, πολλοί τα θεωρούν ως θεωρητικά και αβάσιμα ή ως δείκτες ευαισθησίας.

Τέλος, με βάση την εμπειρία σε ζώα, μια ιογενής υπόθεση έχει διατυπωθεί. Σε ποντίκια, ένας ρετροϊός, «ο ιός μαστικού όγκου ποντικού», είναι μια αναγνωρισμένη αιτία όγκων του μαστού και μεταδίδεται με το γάλα από τις μητέρες στις κόρες. Άλλος υποψήφιος ιός είναι ο Epstein-Barr, παρόλο που τα δεδομένα από τις ΗΠΑ δεν είναι ιδιαίτερα υποστηρικτικά. Άλλοι πιθανοί υποψήφιοι ιοί είναι υπό διερεύνηση.

### **Εντόπιση των ογκών στον μαστό**

Ο καρκίνος του μαστού προκύπτει από τα επιθηλιακά κύτταρα του μαζικού αδενά, ιδιαίτερα από κύτταρα της τελικής πορολοβιακής μονάδας (TDLU). Υπάρχει μια ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα του διηθητικού καρκίνου του μαστού στον αριστερό μαστό με μια αναφερόμενη αριστερά /δεξιά αναλογία περίπου 1,07 έως 1.40 -50% των όγκων εμφανίζονται στο άνω / έξω τεταρτημόριο του μαστού και υπάρχει μία φθίνουσα σειρά συχνότητας στα άλλα τεταρτημόρια από το κεντρικό, άνω /εντός, κάτω / εκτός προς το κάτω /εντός

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

#### **Συμπτώματα και σημεία**

Η πλειονότητα των γυναικών με καρκίνο του μαστού είναι συμπτωματικές, παρ'όλα αυτά η εισαγωγή του ελέγχου του μαστού έχει οδηγήσει σε αύξηση της αναλογίας των ασυμπτωματικών περιπτώσεων που ανιχνεύονται με απεικονιστικές μεθόδους (μαστογραφία). Ο καρκίνος του μαστού δεν έχει συγκεκριμένα σημεία και

συμπτώματα τα οποία να επιτρέπουν την αξιόπιστη διάκριση από διάφορες μορφές καλοήθων παθήσεων του μαστού.

Ωστόσο, η κατανομή συχνότητας της καλοήθους και κακοήθους νόσου διαφέρει μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Οι καλοήθειες περιπτώσεις είναι πιο συχνές σε νεότερες γυναίκες και ο καρκίνος του μαστού η συχνότερη αιτία σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.

Τα πιο συνήθη ευρήματα σε συμπτωματικές γυναίκες είναι οι όγκοι μαστού, οι οποίοι μπορεί να σχετίζονται ή όχι με πόνο. Ανωμαλίες των θηλών (έκκριση, εισολκή παραμόρφωση/αλλοίωση ή έκζεμα) είναι λιγότερο συχνές και άλλες μορφές εκδηλώσεων είναι σπάνιες.

Μερικά συμπτώματα έχουν υψηλότερο κίνδυνο υποκείμενης κακοήθειας και για αυτό τον λόγο συνίσταται παραπομπή σε νοσοκομείο.

Ανωμαλίες του μαστού θα πρέπει να αξιολογούνται με τριπλή εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής εξέτασης, απεικόνισης (μαστογραφία και υπερηχογράφημα) και της δειγματοληψίας ιστού είτε με την εφαρμογή της κυτταρολογικής εξέτασης σε υλικό αναρρόφησης με λεπτή βελόνα (fine needle aspiration-FNA) είτε με βιοψία δια βελόνης με λήψη ιστοτεμαχίων (core needle biopsy).

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να είναι συστηματική και να λαμβάνει υπόψη τη φύση του όγκου και εάν είναι παρόν, οποιαδήποτε παραμόρφωση του δέρματος ή αλλαγή στο περίγραμμα του μαστού καθώς επίσης την εκτίμηση της μασχάλης .

### **Απεικονιστικές μέθοδοι**

Οι απεικονιστικές μέθοδοι θα πρέπει να περιλαμβάνουν τη μαστογραφία, όχι όμως σε γυναίκες κάτω των 35 ετών όπου δεν έχει ιδιαίτερη αξία, εκτός αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία ή βιοψία ιστού με βελόνα που να αποδεικνύει κακοήθεια. Οι απεικονίσεις καρκίνου του μαστού στη μαστογραφία είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν καλά καθορισμένες, ασθενώς καθορισμένες και ακιδωτές μάζες, παρεγχυματικές παραμορφώσεις και αποτιτανώσεις, με ή χωρίς μαζική βλάβη.

Μέχρι στιγμής η πιο συχνή εκδήλωση του καρκίνου του μαστού στη μαστογραφία είναι η μάζα του όγκου χωρίς αποτιτανώσεις. Στις μαστογραφικές ιστολογικές

συσχετίσεις των 1.168 ανοικτών χειρουργικών βιοψιών στο Falun Κεντρικό Νοσοκομείο της Σουηδίας περιλαμβάνονται 866 ιστολογικά αποδεδειγμένες κακοήθειες. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.03, οι μαστογραφίες αυτών των καρκίνων μαστού έδειξαν:

1. Αστεροειδή ή κυκλικό όγκο που δεν σχετίζεται με αποτιτανώσεις στο 64% των περιπτώσεων.
2. Ένα επιπλέον 17 % είχαν παράλληλα και αποτιτανώσεις και όγκο.
3. Οι περιπτώσεις με μόνο αποτιτανώσεις χωρίς συσχετιζόμενο όγκο αντιπροσώπευαν λιγότερο από το 20 % όλων των κακοηθειών ανιχνεύσιμων στη μαστογραφία.

### **Ιστολογική αξιολογηση του βαθμου διαφοροποιησης του διηθητικού καρκινώματος**

Τα διηθητικά πορογενή καρκινώματα και άλλοι διηθητικοί όγκοι συνήθως ταξινομούνται με βάση την εκτίμηση του σχηματισμού σωληναρίων /συμπαγών βλαστών, την πυρηνική πλειομορφία και τον αριθμό μιτώσεων.

Πολλές μελέτες σε διηθητικά καρκινώματα μαστού έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ιστολογικής ταξινόμησης και της επιβίωσης. Τώρα πλέον η παραπάνω συσχέτιση αναγνωρίζεται ως ένα ισχυρός προγνωστικός παράγοντας και θα πρέπει να περιλαμβάνεται ως στοιχείο των ελάχιστων συνολικά δεδομένων στην ιστολογική αναφορά του καρκίνου του μαστού.

Η αξιολόγηση της ιστολογικής ταξινόμησης έχει γίνει πιο αντικειμενική με τις τροποποιήσεις της μεθόδου των Patley & Scarff, αρχικά από τους Bloom και Richardson και πιο πρόσφατα από τους Elston και Ellis.

### **Μέθοδος ταξινόμησης των κριτηριων και αξιολογηση του βαθμου διαφοροποιησης**

Τρία χαρακτηριστικά του όγκου αξιολογούνται: 1) ο σχηματισμός σωληναρίων ως έκφραση της αδενικής διαφοροποίησης, 2) η πυρηνική πλειομορφία και 3) ο αριθμός των μιτώσεων. Ένα αριθμητικό σύστημα βαθμολόγησης από 1-3 χρησιμοποιείται για να εξασφαλίσει ότι κάθε παράγοντας αξιολογείται ξεχωριστά.



Κατά την αξιολόγηση των σωληναρίων και των αδενικών λοβίων μόνο δομές που εμφανίζουν ευδιάκριτους κεντρικούς αυλούς υπολογίζονται· σημεία αποκοπής των 75% και 10% της περιοχής των αδένων / όγκου χρησιμοποιούνται για την κατανομή του αποτελέσματος. Η πυρηνική πλειομορφία αξιολογείται από την αναφορά στην κανονικότητα του πυρηνικού μεγέθους και στο σχήμα των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων στον παρακείμενο ιστό του μαστού. Αύξηση σε ότι αφορά τις δυσμορφίες στο περίγραμμα των πυρήνων και στον αριθμό και στο μέγεθος των πυρηνίσκων είναι χρήσιμα επιπρόσθετα χαρακτηριστικά στην κατανομή των αποτελεσμάτων (σκορ).

Η αξιολόγηση των μιτωτικών στοιχείων απαιτεί προσοχή και οι υπεύθυνοι των αξιολογήσεων θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη μόνο καθορισμένο τύπο μιτώσεων. Οι υπερχρωματικοί και πυκνωτικοί πυρήνες αγνοούνται δεδομένου ότι είναι πιο πιθανό να αντιπροσωπεύουν την απόπτωση παρά τον πολλαπλασιασμό. Ο υπολογισμός των μιτώσεων γίνεται με τυποποίηση σε έναν καθορισμένο χώρο πεδίου ή χρησιμοποιώντας το σύστημα πλέγματος. Ο συνολικός αριθμός μιτώσεων ανά 10 πεδία υψηλής ισχύος. Επιλογή πεδίου για την βαθμολόγηση των μιτώσεων θα πρέπει να είναι από την περιφερική προπορευόμενη ακμή του όγκου. Εάν υπάρχει ετερογένεια, οι περιοχές που εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα μιτώσεων θα πρέπει να επιλεγούν. Η επιλογή πεδίου γίνεται με τυχαίο ελιγμό μέσω του επιλεγέντος τομέα. Τα πεδία με μόνο ένα αντιπροσωπευτικό κύτταρο φορτίο όγκου θα πρέπει να αξιολογούνται.

Βασει της μορφολογιας οι ογκοι του μαστου, κακοηθεις και κακοηθεις ταξινομουνται οπως φαινεται στον πινακα κατα τα κριτηρια της **WHO**:

#### **Ιστολογική ταξινόμηση των όγκων του μαστού-Επιθηλιακοί όγκοι**

<b><u>Πορογενές διηθητικό καρκίνωμα, μη ειδικού τύπου(not otherwise specified-NOS)</u></b>	<b><u>8500/3</u></b>
• Μεικτού τύπου καρκίνωμα	8022/3
• Πλειόμορφο καρκίνωμα	8035/3
• Καρκίνωμα με γιγαντοκύτταρα οστεοκλαστικού τύπου	
• Καρκίνωμα με μελανοτικούς χαρακτήρες	

<b><u>Διθητικό λοβιακό καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8520/3</u></b>
<b><u>Σωληνώδες καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8211/3</u></b>
<b><u>Διθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8201/3</u></b>
<b><u>Μυελοειδές καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8510/3</u></b>
<b><u>Βλεννώδες καρκίνωμα και άλλοι όγκοι πλούσιοι σε βλέννη</u></b>	
• Βλεννώδες	8480/3
• Κυσταδενοκαρκίνωμα και βλεννώδες καρκίνωμα από κυλινδρικά κύτταρα	8480/3
• Καρκίνωμα από κύτταρα τύπου «σφραγιστήρος δακτυλίου»	8490/3
<b><u>Νευροενδοκρινείς όγκοι</u></b>	
• Συμπαγές νευροενδοκρινές καρκίνωμα	8249/3
• Άτυπο καρκινοειδές	8241/3
• Μικροκυτταρικό καρκίνωμα	8013/3
• Μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα	
<b><u>Διθητικό θηλώδες καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8503/3</u></b>
<b><u>Διθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8507/3</u></b>
<b><u>Αποκρινές καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8401/3</u></b>
<b><u>Μεταπλαστικό καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8575/3</u></b>
• αμιγή επιθηλιακά μεταπλαστικά καρκινώματα	8575/3
<i>Καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου</i>	8070/3
<i>Αδενοκαρκίνωμα με ατρακτοκυτταρική μετάπλαση</i>	8572/3
<i>Αδενοπλακώδες καρκίνωμα</i>	8560/3
<i>Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα</i>	8430/3
• μεικτά επιθηλιακά/ μεσεγχυματικά μεταπλαστικά καρκινώματα	8575/3
<b><u>Καρκίνωμα πλούσιο σε λιπίδια</u></b>	<b><u>8314/3</u></b>
<b><u>Εκκριτικό καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8502/3</u></b>
<b><u>Ογκοκυτταρικό καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8290/3</u></b>

<b><u>Αδενοκυστικό καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8200/3</u></b>
<b><u>Καρκίνωμα από κυψελιδικά κύτταρα (κυψελιδικό καρκίνωμα)</u></b>	<b><u>8550/3</u></b>
<b><u>Καρκίνωμα από διαυγή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο</u></b>	<b><u>8315/3</u></b>
<b><u>Σμηγματογόνο καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8410/3</u></b>
<b><u>Φλεγμονώδες καρκίνωμα</u></b>	<b><u>8530/3</u></b>
<b><u>Λοβιακό καρκίνωμα</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Λοβιακό in situ καρκίνωμα (LCIS)</li> </ul>	8520/2
<b><u>Ενδοπορικές υπερπλαστικές αλλοιώσεις</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>απλή υπερπλασία πόρων</li> <li>επίπεδη επιθηλιακή ατυπία</li> <li>άτυπη υπερπλασία πόρων</li> <li>πορογενές in situ καρκίνωμα (DCIS) (χαμηλής, μέτριας, υψηλής διαφοροποίησης)</li> </ul>	8500/2
<b><u>Μικροδιηθητικό καρκίνωμα</u></b>	
<b><u>Ενδοπορικά θηλώδη νεοπλάσματα</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>κεντρικό θηλώδες</li> <li>περιφερικό θηλώδες</li> <li>άτυπο θηλώδες</li> <li>ενδοπορικό θηλώδες καρκίνωμα</li> <li>ενδοκυστικό θηλώδες καρκίνωμα</li> </ul>	8503/0 8503/0 8503/2 8504/2
<b><u>Καλοήθεις επιθηλιακές υπερπλαστικές αλλοιώσεις</u></b> <i>Αδένωση και τύποι αυτής</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Σκληρυντική αδένωση</li> <li>Αποκρινής αδένωση</li> <li>Αδένωση τελικών - τυφλών ποριδίων</li> <li>Μικροαδενική αδένωση</li> <li>Αδενομυοεπιθηλιακή αδένωση</li> </ul> <i>Ακτινωτή ουλή/σύνθετη σκληρυντική βλάβη</i>	

<b><u>Αδενώματα</u></b>	
• Σωληνώδες αδένωμα	8211/0
• Αδένωμα τύπου γαλουχίας	8204/0
• Αποκρινές αδένωμα	8401/0
• Πλειόμορφο αδένωμα	8940/0
• Πορογενές αδένωμα	8503/0
<b><u>Μυοεπιθηλιακές αλλοιώσεις</u></b>	
• Μυοεπιθλίωση	
• Αδενομυοεπιθηλιακό αδένωμα	
• Αδενομυοεπιθλίωμα	8983/0
• Καοήθες μυοεπιθλίωμα	8982/3
<b><u>Μεσεγγυματικά νεοπλάσματα</u></b>	
• Αιμαγγείωμα	9120/0
• Αγγειομάτωση	
• Αιμαγγειοπερικύττωμα	9150/0
• Ψευδοαγγειοματώδης στρωματική υπερπλασία	
• Μυοϊνοβλάστωμα	8825/0
• Ινωμάτωση (επιθετική)	8821/0
• Φλεγμονώδης μυοϊνοβλάστικός όγκος	8825/1
• Λίπωμα	8850/0
• Αγγειολίπωμα	8861/0
• Όγκος κοκκιωδών κυττάρων	9580/0
• Νευρίνωμα	9540/0
• Σβάννωμα/ Νευρειλήμωμα	9560/0
• Αγγειοσάρκωμα	9120/3
• Λιποσάρκωμα	8850/3
• Ραβδομυοσάρκωμα	8900/3
• Οστεοσάρκωμα	9180/3
• Λειομύωμα	8890/0
• Λειομυοσάρκωμα	8890/3

<p><b><u>Ινοεπιθηλιακοί όγκοι</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ινοαδένωμα</li> <li>• Φυλλοειδείς όγκοι</li> <li><i>Καλοήθειες</i></li> <li><i>Οριακής κακοήθειας</i></li> <li><i>Κακοήθειες</i></li> <li>• Περιπορικό στρωματικό σάρκωμα , χαμηλής κακοήθειας</li> <li>• Αμάρτωμα μαστού</li> </ul>	<p>9010/0</p> <p>9020/1</p> <p>9020/0</p> <p>9020/1</p> <p>9020/3</p> <p>9020/3</p>
<p><b><u>Όγκοι της θηλής</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αδένωμα της θηλής</li> <li>• Συριγγωματώδες αδένωμα</li> <li>• Νόσος Paget της θηλής</li> </ul>	<p>8506/0</p> <p>8407/0</p> <p>8540/3</p>
<p><b><u>Κακοήθες Λέμφωμα</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα</li> <li>• Λέμφωμα Burkitt</li> <li>• Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από Β-κύτταρα της οριακής ζώνης τύπου MALT</li> <li>• Οζώδες λέμφωμα</li> </ul>	<p>9680/3</p> <p>9687/3</p> <p>9699/3</p> <p>9690/3</p>
<p><b><u>Μεταστατικοί όγκοι</u></b></p>	
<p><b><u>Όγκοι ανδρικού μαστού</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Γυναικομαστία</li> <li>• Καρκίνωμα</li> <li><i>Διηθητικό</i></li> <li><i>In situ</i></li> </ul>	<p>8500/3</p> <p>8500/2</p>

Κωδικός Μορφολογίας της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νόσων για την Ογκολογία (ICD-O) και της συστηματοποιημένης ονοματολογία της Ιατρικής ([http:// snomed, orgl](http://snomed.org))

Η συμπεριφορά κωδικοποιείται / 0 για καλοήθεις όγκους, / 2 για in situ καρκινώματα και βαθμού 3 ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, / 3 για τους κακοήθεις όγκους, και / 1 για την οριακή ή αβέβαιη συμπεριφορά.

Περαιτέρω καταγράφεται η σταδιοποίηση των ογκών του μαστού, κατά TNM:

Δ. ΚΟΡΦΟΦΙΑΣ

## TNM ταξινόμηση των καρκινωμάτων του μαστού

### TNM Κλινική Ταξινόμηση

#### T- πρωτοπαθής όγκος

- **T<sub>x</sub>** – ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να αποτιμηθεί
- **T<sub>0</sub>** – καμία απόδειξη παρουσίας πρωτοπαθούς όγκου
- **T<sub>is</sub>** – καρκίνωμα in situ.

*T<sub>is</sub> (DCIS) - πορογενές καρκίνωμα in situ.*

*T<sub>is</sub> (LCIS) - λοβιακό καρκίνωμα in situ.*

*T<sub>is</sub> (Paget) – νόσος Paget της θηλής χωρίς όγκο*

Σημείωση: η νόσος του Paget που σχετίζεται με όγκο ταξινομείται σύμφωνα με το μέγεθος του όγκου.

- **T<sub>1</sub>** – όγκος 2 εκ. ή μικρότερος στη μεγαλύτερη διάσταση.
- **T<sub>1mic</sub>** – μικροδιηθητικός 0.1 εκ. ή μικρότερος στη μεγαλύτερη διάσταση<sup>a</sup>
- **T<sub>1a</sub>** – όγκος μεγαλύτερος από 0.1 εκ. αλλά όχι μεγαλύτερος από 0.5 εκ. στη μεγαλύτερη διάσταση.
- **T<sub>1b</sub>** – όγκος μεγαλύτερος από 0.5 εκ. αλλά όχι μεγαλύτερος από 1.0 εκ. στη μεγαλύτερη διάσταση.
- **T<sub>1c</sub>** – όγκος μεγαλύτερος από 1.0 εκ. αλλά όχι μεγαλύτερος από 2.0 εκ. στη μεγαλύτερη διάσταση.
- **T<sub>2</sub>** – όγκος μεγαλύτερος από 2.0 εκ. αλλά όχι μεγαλύτερος από 5.0 εκ. στη μεγαλύτερη διάσταση.
- **T<sub>3</sub>** – όγκος μεγαλύτερος από 5 εκ. στη μεγαλύτερη διάσταση.
- **T<sub>4</sub>** – όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση σε (α) θωρακικό τοίχωμα ή (β) δέρμα όπως περιγράφεται στα: T4a, T4b, T4c, T4d

Σημείωση :το θωρακικό τοίχωμα περιλαμβάνει τα πλευρά, τους μεσοπλεύριους μύς ,τον πρόσθιο οδοντωτό μυ αλλά όχι το θωρακικό μυ.

- **T<sub>4a</sub>** – επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα
- **T<sub>4b</sub>** – οίδημα (συμπεριλαμβανομένης της όψης φλοιού πορτοκαλιού) ή εξέλκωση του δέρματος του μαστού ή δορυφόροι δερματικοί όζοι περιορισμένοι στον ίδιο μαστό.

- **T4c** - και T4a και T4b.
- **T4d** – φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού<sup>b</sup>

Σημειώσεις: <sup>a</sup> Μικροδιήθηση είναι η επέκταση των καρκινικών κυττάρων πέρα από την βασική μεμβράνη εντός των παρακείμενων ιστών με εστία όχι μεγαλύτερη από 0.1cm στη μεγαλύτερη διάσταση. Όταν υπάρχουν πολλαπλές μικροδιηθητικές εστίες, χρησιμοποιείται μόνο το μέγεθος της μεγαλύτερης εστίας προκειμένου να ταξινομηθεί η μικροδιήθηση (δεν χρησιμοποιείτε το άθροισμα όλων των μεμονωμένων εστιών). Η παρουσία πολλαπλών μικροδιηθητικών εστιών θα πρέπει να σημειωθεί, όπως συμβαίνει και με τα πολλαπλά μεγαλύτερα διηθητικά καρκινώματα.

<sup>b</sup> Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού χαρακτηρίζεται από διάχυτη, ισχυρή σκλήρυνση του δέρματος με ερυσιπελοειδή άκρη, συνήθως χωρίς υποκείμενη μάζα. Αν η βιοψία του δέρματος είναι αρνητική και δεν υπάρχει μετρήσιμος εντοπισμένος πρωτοπαθής καρκίνος, η κατηγορία T είναι pTX, όταν παθολογοανατομικά σταδιοποιείται ένα κλινικά φλεγμονώδες καρκίνωμα (T4d). Παραμόρφωση του δέρματος, εισολκή της θηλής, ή άλλες αλλαγές του δέρματος, εκτός από εκείνες των T4b και t4d, μπορεί να συμβαίνουν στα: T1, T2 ή T3 χωρίς να επηρεάζεται η ταξινόμηση.



### N-επιχώριοι λεμφαδένες<sup>3</sup>

- **Nx** – οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αποτιμηθούν (πχ. λόγω προηγούμενης αφαίρεσης).
- **N0** – χωρίς μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες.
- **N1** – μετάσταση σε κινητούς επιχώριους μασχαλιαίους λεμφαδένες ομόπλευρα του προσβεβλημένου μαστού.
- **N2** - μετάσταση σε καθηλωμένους επιχώριους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή μετάσταση, κλινικά ανιχνεύσιμη, σε έσω μαστικούς λεμφαδένες ομόπλευρα του προσβεβλημένου μαστού, σε απουσία κλινικά εμφανών προσβεβλημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων.
- **N2a** - μετάσταση σε ομόπλευρους καθηλωμένους επιχώριους μασχαλιαίους λεμφαδένες
- **N3b** - μετάσταση κλινικά ανιχνεύσιμη σε έσω μαστικούς λεμφαδένες ομόπλευρα του προσβεβλημένου μαστού, απουσία κλινικά εμφανών προσβεβλημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων
- **N3** - μετάσταση σε ομόπλευρους υποκλείδιους λεμφαδένες με ή χωρίς συμμετοχή μασχαλιαίων λεμφαδένων ή κλινικά εμφανής\* προσβολή ομόπλευρων έσω μαστικών λεμφαδένων, παρουσία κλινικά εμφανών μασχαλιαίων λεμφαδένων ή μετάσταση σε ομόπλευρους υπερκλείδιους λεμφαδένες με ή χωρίς προσβολή μασχαλιαίων ή έσω μαστικών λεμφαδένων.
- **N3a** - μετάσταση σε ομόπλευρους υποκλείδιους λεμφαδένες
- **N3b** - κλινικά εμφανής προσβολή ομόπλευρων έσω μαστικών λεμφαδένων, παρουσία κλινικά εμφανών μασχαλιαίων λεμφαδένων
- **N3c** - μετάσταση σε ομόπλευρους υπερκλείδιους λεμφαδένες

Σημείωση : \*Κλινικά εμφανής= ανιχνεύεται από την κλινική εξέταση ή από τις απεικονιστικές μεθόδους (εξαιρείται το λεμφοσπινθηρογράφημα)

### M-απομακρυσμένες μεταστάσεις

- **Mx** – η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν μπορεί να αποτιμηθεί
- **M0** – απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
- **M1** – παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

## **pTNM παθολογοανατομική ταξινόμηση**

- **pT-πρωτοπαθής όγκος**

Η παθολογοανατομική ταξινόμηση απαιτεί την εξέταση του πρωτοπαθούς καρκινώματος χωρίς την παρουσία μεικτού όγκου στα όρια της εκτομής. Μια περίπτωση μπορεί να χαρακτηριστεί pT μόνο αν υπάρχει μικροσκοπικός όγκος σε ένα όριο.

Οι κατηγορίες pT αντιστοιχούν στις κατηγορίες T.

Σημείωση: Όταν ταξινομείται ως pT το μέγεθος του όγκου είναι μια μέτρηση της διηθητικής συνιστώσας. Αν υπάρχει μια μεγάλη in situ συνιστώσα π.χ. ( 4 cm) και μια μικρή διηθητική συνιστώσα (π.χ. 0.5 cm) ο όγκος κωδικοποιείται ως pT1a.

- **NX** - αδυναμία εκτίμησης των επιχωρίων λεμφαδένων (π.χ. δεν έχουν αφαιρεθεί προκειμένου να εκτιμηθούν ή παλαιότερη αφαίρεση)
- **pN0** - απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες\*
- **pN1mi** - μικρομετάσταση (μεγαλύτερη από 0,2 mm, αλλά όχι μεγαλύτερος από 2 mm στη μεγαλύτερη διάσταση)
- **pN1** -μετάσταση σε 1-3 ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες και/ή σε έσω μαστικούς λεμφαδένες με μικροσκοπικές μεταστάσεις οι οποίες δεν ήταν κλινικά εμφανείς\*\* και ανιχνεύτηκαν με ανάλυση του φρουρού λεμφαδένα
- **pN1a** -μετάσταση σε 1-3 μασχαλιαίους λεμφαδένες συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός μεγαλύτερο από 2 mm στη μεγαλύτερη διάσταση
- **pN1b** - έσω μαστικοί λεμφαδένες με μικροσκοπικές μεταστάσεις οι οποίες δεν είναι κλινικά εμφανείς και ανιχνεύονται με ανάλυση του φρουρού λεμφαδένα
- **pN1c** - μετάσταση σε 1 - 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες και έσω μαστικούς λεμφαδένες με μικροσκοπικές μεταστάσεις οι οποίες δεν είναι κλινικά εμφανείς και ανιχνεύονται με ανάλυση του φρουρού λεμφαδένα
- **pN2** - μετάσταση σε 4-9 ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε κλινικά εμφανείς \*\*\* ομόπλευρους έσω μαστικούς λεμφαδένες σε απουσία μετάστασης μασχαλιαίων λεμφαδένων
- **pN2a** - μετάσταση σε 4-9 μασχαλιαίους λεμφαδένες , συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός που είναι μεγαλύτερο από 2 mm
- **pN2b** - μετάσταση σε κλινικά εμφανείς έσω μαστικούς λεμφαδένες , σε απουσία μετάστασης των μασχαλιαίων λεμφαδένων
- **pN3** - μετάσταση σε 10 ή περισσότερους ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες , ή σε υποκλείδιους λεμφαδένες, ή σε κλινικά εμφανείς ομόπλευρους έσω μαστικούς λεμφαδένες υπό την παρουσία ενός ή περισσοτέρων θετικών μασχαλιαίων λεμφαδένων, ή σε περισσότερους από 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες με κλινικά αρνητικές , μικροσκοπικές μεταστάσεις στους έσω μαστικούς λεμφαδένες ή σε ομόπλευρους υπερκλείδιους λεμφαδένες
- **pN3a** - Μετάσταση σε 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες (τουλάχιστον έναν μεγαλύτερο από 2 mm) ή μετάστασης στους υποκλείδιους λεμφαδένες
- **pN3b** – μετάσταση σε κλινικά εμφανείς έσω μαστικούς λεμφαδένες υπό την

παρουσία ενός ή περισσότερων θετικών μασχαλιαίων λεμφαδένων , ή μετάσταση σε περισσότερους από 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες και σε έσω μαστικούς λεμφαδένες με μικροσκοπικές μεταστάσεις οι οποίες δεν είναι κλινικά εμφανείς και ανιχνεύονται με ανάλυση του φρουρού λεμφαδένα

- **pN3c** - μετάσταση σε υποκλείδιο λεμφαδένα ( ες )

Σημείωση: \* σε περίπτωση που ανευρίσκονται μόνο μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (ITC) σε επιχώριους λεμφαδένες η ταξινόμηση είναι pN0. Τα μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα( ITC )είναι απλά κύτταρα όγκου ή μικρές ομάδες κυττάρων, όχι μεγαλύτερα από 0,2 mm στη μεγαλύτερη διάσταση, τα οποία συνήθως ανιχνεύονται με ανοσοϊστοχημεία ή με μοριακές μεθόδους, αλλά και που μπορεί να επαληθεύονται με H & E χρώσεις. Τα μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα( ITCS) τυπικά δεν παρουσιάζουν ενδείξεις για μεταστατική δραστηριότητα( πχ. πολλαπλασιασμού ή αντίδραση του υποστρώματος).

\*\* Δεν είναι κλινικά εμφανές = δεν ανιχνεύθηκε από την κλινική εξέταση ή από τις απεικονιστικές μεθόδους (δεν συμπεριλαμβάνεται το λεμφοσπινθηρογράφημα).

\*\*\* Κλινικά εμφανές = ανιχνεύεται από την κλινική εξέταση ή από τις απεικονιστικές μεθόδους (εξαιρείται το λεμφοσπινθηρογράφημα) ή είναι άμεσα ορατό παθολογοανατομικά.

- **pM** - απομακρυσμένη μετάσταση  
Οι κατηγορίες pM αντιστοιχούν στις M ταξινομήσεις

<b>ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ</b>			
<b>ΣΤΑΔΙΟ 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ IIA</b>	<b>T0</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ IIB</b>	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ IIIA</b>	<b>T0</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T1</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	<b>T3</b>	<b>N1,N2</b>	<b>M0</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ IIIB</b>	<b>T4</b>	<b>N0,N1,N2</b>	<b>M0</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ IIIC</b>	<b>Any T</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>ΣΤΑΔΙΟ IV</b>	<b>Any T</b>	<b>Any N</b>	<b>M1</b>

( <http://tnm.uicc.org>.)

Οι επιχώριοι λεμφαδένες είναι:

1. Μασχαλιαίοι (ομόπλευροι): διαμεσοθωρακικοί (Rotter) λεμφαδένες και λεμφαδένες κατά μήκος της μασχαλιαίας φλέβας και των διακλαδώσεων της, οι οποίοι μπορούν να χωριστούν στα ακόλουθα επίπεδα:

( i ) Επίπεδο I (χαμηλό-μασχάλ ): λεμφαδένες πλάγιοι στα πλάγια όρια του ελάσσονος θωρακικού μυός

ii) Επίπεδο II (μεσαίο - μασχάλ : λεμφαδένες μεταξύ των έσω και πλάγιων ορίων του ελάσσονος θωρακικού μυός και των διαμεσοθωρακικών (Rotte ) λεμφαδένων

iii ) Επίπεδο III ( υψηλό/κορυφαίο- μασχάλη ): κορυφαίοι λεμφαδένες και εκείνοι που βρίσκονται εντός στα έσω όρια του ελάσσονος θωρακικού μύος, δεν περιλαμβάνονται αυτοί που χαρακτηρίζονται ως υπερκλείδιοι ή υποκλείδιοι

Σημείωση : Οι ενδομαστικοί λεμφαδένες κωδικοποιούνται ως μασχαλιαίοι λεμφαδένες , επίπεδο I.

2. υποκλείδιοι (υπερκλείδιοι) (ομόπλευροι).
3. έσω μαστικοί (ομόπλευροι): λεμφαδένες στα μεσοπλεύρια διαστήματα κατά μήκος της άκρης του στέρνου στη ενδοθωρακική περιτονία
4. υπερκλείδιοι (ομόπλευροι).

Η παθολογοανατομική κατάταξη N απαιτεί την εκτομή και εξέταση τουλάχιστον των μασχαλιαίων λεμφαδένων του αντίστοιχου επιπέδου. Εξέταση ενός ή περισσότερων φρουρών λεμφαδένων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παθολογοανατομική ταξινόμηση. Εάν η ταξινόμηση βασίζεται αποκλειστικά σε βιοψία λεμφαδένα φρουρού χωρίς επακόλουθη εξέταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων θα πρέπει να χαρακτηρίζεται ως sn (sentinel node-λεμφαδένας φρουρός)

Οι τρεις τιμές προστίθενται μαζί για να παράγουν αποτελέσματα από 3 έως 9 και ο βαθμός αποδίδεται ως εξής:

Βαθμός 1 - καλή διαφοροποίηση : 3-5 βαθμοί

Βαθμός 2 - μέτρια διαφοροποίηση :6-7 πόντους

Βαθμός 3 – κακή διαφοροποίηση : 8-9 βαθμοί

Αναλυτικά , περαιτέρω περιγράφονται οι συνηθέστεροι ιστολογικοί τύποι του καρκινώματος του μαστού:

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

### Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, μη ειδικού τύπου ( NOS )

#### Ορισμός

Το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, μη ειδικού τύπου (ductal- NOS) περιλαμβάνει τις μεγαλύτερες ομάδες των διηθητικών καρκίνων μαστού. Είναι μια ετερογενής ομάδα όγκων που αποτυγχάνουν να παρουσιάσουν επαρκή χαρακτηριστικά τα οποία θα βοηθούσαν να επιτευχθεί ο χαρακτηρισμός τους σε συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο, όπως λοβιακός ή σωληνώδης.

**ICD-O κωδικός**                      **8500/3**

#### Συνώνυμα και ιστορικός σχολιασμός

*Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, μη ειδικού τύπου (ductal NST), πορογενές καρκίνωμα που διηθεί:* πολλά ονόματα έχουν χρησιμοποιηθεί για αυτή τη μορφή του καρκίνου του μαστού συμπεριλαμβανομένου και του σκιρρώδους καρκινώματος, του απλού και του σφαιροειδούς καρκινώματος.

Ο όρος «πορογενές καρκίνωμα που διηθεί» χρησιμοποιήθηκε από το ινστιτούτο παθολογίας των ενόπλων δυνάμεων και ήταν η ονοματολογία που είχε εγκριθεί στην προηγούμενη ταξινόμηση WHO. Αυτό διαιωνίζει την παραδοσιακή έννοια ότι αυτοί οι όγκοι προέρχονται αποκλειστικά από το μαζικό πορογενές επιθήλιο σε αντίθεση με τα λοβιακά καρκινώματα, για τα οποία θεωρείται ότι έχουν προκύψει μέσα από λόβια για τα οποία δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η τελική πορολοβιακή μονάδα (TDLU) θα πρέπει να θεωρείται ως ενιαία οντότητα σε ότι αφορά την περιοχή προέλευσης της πλειοψηφίας των καρκινωμάτων του μαστού. Ορισμένες ομάδες έχουν διατηρήσει τον όρο πορογενές αλλά έχουν προσθέσει και τη φράση “not otherwise specified-μη ειδικού τύπου”, ενώ άλλες προτιμούν να χρησιμοποιούν τη φράση “no specific type - μη συγκεκριμένου τύπου” για να τονίσουν τη διαφορετικότητα των συγκεκριμένων όγκων. Η άποψη αυτή είναι περισσότερο αποδεκτή διεθνώς, αλλά δεδομένου ότι ο όρος «πορογενής» εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως, οι όροι διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, πορογενές μη

ειδικού τύπου (NOS) ή πορογενές μη συγκεκριμένου τύπου (NST) είναι οι προτιμώμενες ορολογίες.

### **Επιδημιολογία**

Το πορογενές μη ειδικού τύπου (NOS) καρκίνωμα αποτελεί ένα μεγάλο ποσοστό των καρκινωμάτων του μαστού και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του είναι παρόμοια με εκείνα της ομάδας ως σύνολο (βλ. Επιδημιολογία). Είναι ο πιο κοινός τύπος του διηθητικού καρκινώματος του μαστού και περιλαμβάνει περίπου το 40% με 75% των δημοσιεύσεων. Αυτό το μεγάλο εύρος είναι πιθανόν να οφείλεται στην έλλειψη εφαρμογής αυστηρών κριτηρίων για την ένταξη στους ειδικούς τύπους αλλά και στο γεγονός ότι ορισμένες ομάδες δεν αναγνωρίζουν τους όγκους με συνδυασμό πορογενούς καρκινώματος μη ειδικού τύπου -NOS και συγκεκριμένων υπότυπων ως ξεχωριστή μικτή κατηγορία, αλλά προτιμούν να τους συμπεριλαμβάνουν στους μη ειδικού τύπου όγκους (NOS).

Πορογενή μη ειδικού τύπου όγκοι, όπως σε όλες τις μορφές του καρκίνου του μαστού, εμφανίζονται σπάνια κάτω από την ηλικία των 40, αλλά η αναλογία των όγκων που ταξινομούνται στο παραπάνω στάδιο σε περιπτώσεις νεαρών γυναικών με καρκίνο του μαστού είναι σε γενικές γραμμές παρόμοιες με παλαιότερες περιπτώσεις. Δεν υπάρχουν καλά αναγνωρισμένες διαφορές στη συχνότητα του τύπου του καρκίνου του μαστού και στην αναλογία των πορογενών μη ειδικού τύπου (NOS) καρκινωμάτων που να σχετίζονται με πολλούς από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου των γεωγραφικών, πολιτιστικών/ τρόπων ζωής και αναπαραγωγικών μεταβλητών (βλ. Αιτιολογία). Ωστόσο, η ανάπτυξη καρκινωμάτων μετά τη διάγνωση περιπτώσεων όπως της άτυπης πορογενούς υπερπλασίας και της λοβιακής νεοπλασίας, αναγνωρίζεται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο και περιλαμβάνουν ένα υψηλότερο ποσοστό των όγκων συγκεκριμένου τύπου ειδικά αυτών του σωληνώδους και του κλασικού λοβιακού καρκινώματος. Οικογενείς περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σχετίζονται με μεταλλάξεις στο BRCA1 είναι συνήθως πορογενούς μη ειδικού τύπου (NOS), αλλά παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μυελοειδούς καρκινώματος όπως μεγαλύτερο αριθμό μιτώσεων, μεγαλύτερο ποσοστό του όγκου με συνεχή έντονα όρια, και μεγαλύτερη λεμφοκυτταρική διήθηση από ό, τι στους σποραδικούς καρκίνους. Καρκίνοι που σχετίζονται με μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA2 είναι επίσης συχνά πορογενούς μη ειδικού τύπου (NOS) αλλά



εμφανίζουν υψηλό σκορ σε ότι αφορά τον σχηματισμό σωληναρίου (λιγότερα σωληνάκια), ένα μεγαλύτερο ποσοστό της περιμέτρου του όγκου με συνεχή έντονα όρια και μικρότερο αριθμό μιτώσεων από τους σποραδικούς καρκίνους.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Οι όγκοι αυτοί δεν έχουν ειδικά μακροσκοπικά χαρακτηριστικά. Υπάρχει μια αξιοσημείωτη διακύμανση σε μέγεθος από λιγότερο από 10 mm έως 100 mm και άνω. Μπορούν να έχουν ένα ακανόνιστο αστεροειδή περίγραμμα ή οζώδη διαμόρφωση. Η άκρη του όγκου είναι συνήθως μετρίως ή ασθενώς καθορισμένη και στερείται ακριβούς περιγράμματος. Συνήθως τα πορογενή καρκινώματα μη ειδικού τύπου (NOS) είναι σταθερά ή ακόμη και σκληρά κατά την ψηλάφηση και μπορεί να έχουν μια περίεργη «χαλικώδη» αίσθηση όταν κόβονται με ένα μαχαίρι. Η επιφάνεια κοπής είναι συνήθως γκρι και λευκού χρώματος με κίτρινες ραβδώσεις.

### **Ιστοπαθολογία**

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά διαφέρουν σημαντικά από περίπτωση σε περίπτωση και υπάρχει συχνά έλλειψη κανονικότητας της δομής που σχετίζεται με τους όγκους του συγκεκριμένου τύπου. Αρχιτεκτονικά τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διατάσσονται σε βλαστες, ομάδες και δοκίδες ενώ ορισμένοι όγκοι χαρακτηρίζονται κατά κύριο λόγο από ένα στερεό ή συγκυτιακό διηθητικό μοτίβο το οποίο διηθεί σε μικρή έκταση το αντίστοιχο στρώμα. Σε περιπτώσεις με καλή διαφοροποίηση μπορεί να είναι εμφανείς σωληνώδεις δομές με κεντρικό αυλό. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν επίσης μια μεταβλητή εμφάνιση. Το κυτταρόπλασμα είναι συχνά πλούσιο και ηωσινοφιλικό. Οι πυρήνες μπορούν να είναι κανονικοί ομοιόμορφοι ή πλειόμορφοι με εμφανείς, συχνά με πολλαπλά πυρήνια και η μιτωτική δραστηριότητα μπορεί να είναι σχεδόν απύσχα ή εκτεταμένη. Σε περίπου 80% των περιπτώσεων θα συνυπάρχουν εστίες που θα συνδέονται με πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS). Τα συναφή πορογενή καρκινώματα in situ (DCIS) είναι συχνά υψηλής κακοήθειας και φαγεσωρικού τύπου, παρ'όλα αυτά όλοι οι τύποι μπορούν να παρατηρηθούν.

Κάποιοι αναγνωρίζουν μια υποκατηγορία του πορογενούς καρκινώματος μη ειδικού τύπου (NOS), το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα με εκτεταμένο in situ συστατικό. Το στρωματικό μέρος είναι εξαιρετικά μεταβλητό. Μπορεί να υπάρχει υψηλός κυτταρικός ινοβλαστικός πολλαπλασιασμός, λιγοστά στοιχεία συνδετικού ιστού ή

αξιοσημείωτη μετατροπή σε υαλώδη ουσία. Εστίες με εκφύλιση του ελαστικού ιστού μπορεί επίσης να συνυπάρχουν περιπορικά ή περιφλεβικά. Μπορεί επίσης να παρουσιάζεται εστιακή νέκρωση η οποία συχνά είναι εκτεταμένη. Σε μειοψηφία των περιπτώσεων αναγνωρίζεται ευκρινής λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση.

### **Μικτού τύπου καρκίνωμα**

Για να ταξινομηθεί ένας όγκος ως μη ειδικού τύπου πορογενές καρκίνωμα (NOS) θα πρέπει να μην παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά σε πάνω από το 50% της μάζας του κατά την ενδελεχή εξέταση των αντιπροσωπευτικών τμημάτων. Αν το μη ειδικού τύπου πορογενές καρκίνωμα (NOS) αποτελεί το 10-49% του όγκου, το υπόλοιπο θα αντιστοιχεί σε αναγνωρισμένο ειδικό τύπο και θα εμπίπτει σε μία από τις μικτές ομάδες: μικτό πορογενές και ειδικού τύπου ή μικτό πορογενές και λοβιακό καρκίνωμα.

Εκτός από αυτές τις εκτιμήσεις, υπάρχουν πολύ λίγες βλάβες που συγχέονται με πορογενές καρκίνωμα μη ειδικού τύπου (NOS).

### **Πλειόμορφο καρκίνωμα**

#### **ICD - O κωδικός 8022/3**

Το πλειόμορφο καρκίνωμα είναι μια σπάνια παραλλαγή της υψηλής κακοήθειας πορογενούς καρκινώματος μη ειδικού τύπου (NOS), το οποίο χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό πλειόμορφων και περίεργων γιγαντιαίων κύτταρων του όγκου σε πάνω από το 50% των κυττάρων του όγκου, σε υπόβαθρο αδenoκαρκινώματος ή αδenoκαρκινώματος με άτρακτο και πλακώδη διαφοροποίηση. Οι ασθενείς κυμαίνονται σε ηλικία από 28 έως 96 ετών, με ένα μέσο όρο στα 51 έτη. Οι περισσότερες ασθενείς παρουσιάζουν ψηλαφητή μάζα· σε ένα 12 % των περιπτώσεων, ο όγκος είναι μεταστατικός και αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Το μέσο μέγεθος του όγκου είναι 5.4 cm. Στους μεγαλύτερους όγκους δημιουργείται σχηματισμός κοιλότητας και νέκρωση.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα γιγαντιαία κύτταρα του όγκου αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 75% των καρκινικών κυττάρων.

Η μιτωτικές εικόνες υπερβαίνουν τις 20 ανά 10 οπτικά πεδία υψηλής ισχύος. Όλοι αυτοί οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται ως βαθμού 3 καρκινώματα. Τα ενδοεπιθηλιακά

στοιχεία εμφανίζουν πορογενή διάταξη και είναι συχνά χαμηλής διαφοροποίησης με νέκρωση. Λεμφαγγειακή διήθηση είναι παρούσα σε 19% των περιπτώσεων.

Γενικά το BCL2 και οι υποδοχείς οιστρογόνου (ER) και προγεστερόνης (PR) είναι αρνητικά, τα δύο τρίτα των πλειόμορφων καρκινωμάτων είναι TP53 θετικά, και το ένα τρίτο είναι θετικά στην S-100 πρωτεΐνη. Όλα είναι θετικά στο CAM5.2 και στην επιθηλιακή μεμβράνη αντιγόνου (EMA) και στα αντισώματα έναντι των κυτταροκερατίνων (AE1/A3, CK1). Η πλειοψηφία (68%) είναι ανευπλοειδή με 47% από αυτά να είναι τριπλοειδή. Υψηλή S-φάση (>10%) βρίσκεται στο 63%. Μασχαλιαίες μεταστάσεις στους λεμφαδένες παρατηρούνται στο 50% των ασθενών με συμμετοχή 3 ή περισσότερων λεμφαδένων στους περισσότερους. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζονται με προχωρημένη νόσο.

### **Καρκίνωμα με οστεοκλαστικού τύπου γιγαντοκύτταρα**

#### **ICD-O κωδικός 8035/3**

Ο κοινός παρονομαστής όλων αυτών των καρκινωμάτων είναι η παρουσία των γιγαντιαίων οστεοκλαστικού τύπου κυττάρων που αποτελούν μέρος του υποστρώματος. Τα γιγαντιαία κύτταρα συνδέονται γενικά με φλεγμονώδες, ινοβλαστικό, αγγειοβριθές υπόστρωμα το οποίο παρουσιάζει αιμορραγική διήθηση δηλ. εξαγγειώση ερυθρών αιμοσφαιρίων, λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων μαζί με μονοπύρνα και διπύρνα ιστοκύτταρα μερικά από τα οποία περιέχουν αιμοσιδηρίνη. Τα γιγαντιαία κύτταρα ποικίλουν σε μέγεθος και φαίνεται να αγκαλιάζουν τα επιθηλιακά στοιχεία ή βρίσκονται μέσα στους αυλούς που σχηματίζονται από τα καρκινικά κύτταρα. Τα γιγαντιαία κύτταρα περιέχουν έναν ποικίλο αριθμό πυρήνων. Τα γιγαντιαία κύτταρα και το αγγειοβριθές αντιδραστικό υπόστρωμα μπορούν να παρατηρηθούν σε λεμφαδενικές μεταστάσεις και σε υποτροπές.

Το καρκινωματώδες μέρος της αλλοίωσης είναι συχνότερα διηθητικό πορογενές καρκίνωμα καλά έως μετρία διαφοροποιημένο, έχουν παρατηρηθεί όμως και όλοι οι άλλοι ιστολογικοί τύποι ιδιαίτερα το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα, όπως επίσης και το σωληνώδες, το βλεννώδες, το θηλώδες, το λοβιακό, το πλακώδες και άλλες μεταπλαστικές μορφές.

Περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν είχαν μετάσταση στους λεμφαδένες. Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης χρόνο είναι περίπου 70%, παρόμοιο, ή καλύτερο από τους ασθενείς με τα συνήθη διηθητικά καρκινώματα. Η πρόγνωση σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά του σχετικού καρκινώματος και δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την παρουσία των γιγαντιαίων κυττάρων του υποστρώματος.

Τα γιγαντιαία κύτταρα παρουσιάζουν ομοιόμορφη έκφραση στο CD68 (όπως αυτό φαίνεται από το KP1 αντίσωμα σε τομές παραφίνης) και είναι αρνητικά στα αντισώματα σε ό,τι αφορά την πρωτεΐνη S100, την ακτίνη, έναντι των κυτταροκερατινών, του επιθηλιακού μεμβρανικού αντιγόνου (EMA) και στους υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Τα γιγαντιαία κύτταρα είναι έντονα θετικά για την όξινη φωσφατάση, τη μη ειδική εστεράση και λυσοζύμη, αλλά αρνητικά για την αλκαλική φωσφατάση ενδεικτικό της μορφολογικής ομοιότητας με τα ιστιοκύτταρα και τους οστεοκλάστες.

Μια σειρά από διαρθρωτικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ιστιοκυτταρική φύση των οστεοκλαστικών κυττάρων που υπάρχουν σε αυτά τα ασυνήθιστα καρκινώματα. Πρόσφατα, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι οι οστεοκλάστες μπορούν να σχηματίζονται απευθείας από πρόδρομο πληθυσμό κυττάρων από μονοκύτταρα και μακροφάγα. Όγκοι που σχετίζονται με τα μακροφάγα (tumor associated macrophages-TAMs) είναι ικανοί να διαφοροποιηθούν σε πολυπύρρηνα κύτταρα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση του οστού σε μεταστάσεις. Τα γιγαντιαία κύτταρα οστεοκλαστικού τύπου (που παρουσιάζονται στο αντίστοιχο καρκίνωμα) πιθανώς να σχετίζονται με τους TAM. Η αγγειογένεση και οι χημειοτακτικοί παράγοντες που παράγονται από το καρκίνωμα μπορεί να είναι υπεύθυνοι για την μετανάστευση των ιστιοκυττάρων στην περιοχή που σχετίζεται με τον καρκίνο και στην τελική τους μετατροπή σε γιγαντοκύτταρα οστεοκλαστικού τύπου.

### **Καρκίνωμα με στοιχεία χοριοκαρκινώματος**

Ασθενείς με μη ειδικού τύπου πορογενές καρκίνωμα μπορεί να παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα της ανθρώπινης β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-HCG) στον ορό. Το 60% των πορογενών καρκινωμάτων μη ειδικού τύπου (NOS) έχουν βρεθεί να περιέχουν κύτταρα θετικά στο αντίσωμα έναντι της β-HCG.

Ιστολογική ένδειξη χοριοκαρκινωμάτωσης διαφοροποίησης είναι εξαιρετικά σπάνια με λίγες μόνο περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί. Όλες ήταν γυναίκες μεταξύ 50 και 70 ετών.

### **Καρκίνωμα με στοιχεία μελανώματος**

Λίγα αναφορές περιπτώσεων υπάρχουν με ξεχωριστούς όγκους μαστικού παρεγχύματος που φαίνεται να αντιπροσωπεύουν συνδυασμούς πορογενούς καρκινώματος και κακοήθους μελανώματος. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται να υπάρχει μετάβαση από έναν τύπο κυττάρου στον άλλον. Μια πρόσφατη γενετική ανάλυση μίας τέτοιας περίπτωσης έδειξε απώλεια της ετεροζυγωτίας στις ίδιες περιοχές των χρωμοσωμάτων σε όλες τις συνιστώσες του όγκου, γεγονός που υποδηλώνει προέλευση από τον ίδιο νεοπλασματικό κλώνο.

Η απλή παρουσία μελανίνης στα κύτταρα του καρκίνου του μαστού δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως αποδεικτικό στοιχείο μελανοκυτταρικής διαφοροποίησης δεδομένου ότι η μελάγχρωση των καρκινικών κυττάρων μπορεί να συμβεί όταν ο καρκίνος του μαστού διηθεί στο δέρμα και συμπεριλαμβάνει την δερμοεπιδερμική συμβολή. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη προσοχή για τη διάκριση των όγκων οι οποίοι δείχνουν μελανοκυτταρική διαφοροποίηση από τα καρκινώματα του μαστού με εξέχουσα κυτταροπλασματική εναπόθεση λιποφουσκίνης.

Οι περισσότεροι όγκοι του μαστού με στοιχεία μελανώματος αντιπροσωπεύουν μεταστάσεις από κακοήθη μελανώματα τα οποία προέρχονται από περιοχές εκτός του μαστού. Πρωτοπαθή μελανώματα μπορούν να προκύψουν σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος του μαστού, αλλά η προέλευση στο σύμπλεγμα θηλής - θηλαίας άλω είναι εξαιρετικά σπάνια. Η διαφορική διάγνωση του κακοήθους μελανώματος το οποίο να προέρχεται από περιοχή της θηλής και της θηλαίας άλω πρέπει να περιλαμβάνουν τη νόσο του Paget, τα κύτταρα της οποίας (νόσου) μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να περιέχουν τη χρωστική μελανίνη. Αυτό συζητείται στη νόσο του Paget.

## **Στοιχεία Γενετικής**

Η γενετική παραλλαγή που παρατηρείται στον καρκίνο του μαστού ως σύνολο αντικατοπτρίζεται στα μη ειδικού τύπου πορογενή καρκινώματα και μέχρι πρόσφατα ήταν δύσκολο να αναλυθεί ή να εξηγηθεί.

Η αυξανόμενη συσσώρευση γενετικών μεταβολών η οποία παρατηρείται με αύξηση του βαθμού (μειώνεται ο βαθμός διαφοροποίησης) έχει χρησιμοποιηθεί για να υποστηρίξει την υπόθεση ενός γραμμικού μοντέλου εξέλιξης σε αυτόν τον τύπο και στο διηθητικό καρκίνο του μαστού ως σύνολο.

Η πρόσφατη παρατήρηση από έναν αριθμό ομάδων ότι η συγκεκριμένη γενετική αλλοίωση ή περιοχές με μεταβολές σχετίζονται με ιστολογικό τύπο του καρκίνου ή σχετίζονται με το βαθμό στην ευρύτερη ομάδα των πορογενών καρκινωμάτων μη ειδικού τύπου (NOS) δεν υποστηρίζει αυτή την άποψη. Αυτό σημαίνει ότι ο πορογενής μη ειδικού τύπου (NOS) καρκίνος του μαστού περιλαμβάνει μια σειρά όγκων με ανεξάρτητα γενετικά εξελικτικά μονοπάτια και ότι οι όγκοι αυτοί παρουσιάζουν θεμελιώδεις διαφορές σε σύγκριση με ορισμένους όγκους ειδικού τύπου, συμπεριλαμβανομένου του λοβιακού και σωληνώδους καρκινώματος. Επιπλέον, η πρόσφατη ανάλυση της cDNA μικροσυστοιχίας έδειξε ότι οι πορογενείς μη ειδικού τύπου (NOS) όγκοι μπορούν να ταξινομηθούν σε υποκατηγορίες με βάση τον τρόπο έκφρασής τους.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Το πορογενές μη ειδικού τύπου (NOS) καρκίνωμα αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος (50-80%) των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Τα προγνωστικά χαρακτηριστικά του καθώς και η διαχείριση του ισοδυναμούν με 35-50% δεκαετούς επιβίωσης συγκριτικά με τον καρκίνο του μαστού ως σύνολο όπου η δεκαετής επιβίωση αντιστοιχεί στο 55%. Η πρόγνωση επηρεάζεται βαθύτατα από τις κλασικές προγνωστικές μεταβλητές όπως αυτές του ιστολογικού βαθμού, του μεγέθους του όγκου, την κατάσταση των λεμφαδένων και την αγγειακή διήθηση (βλ. τη γενική συζήτηση σε ό,τι αφορά την πρόγνωση και τους προγνωστικούς παράγοντες στο τέλος αυτού του κεφαλαίου) καθώς και από τους προγνωστικούς παράγοντες της

θεραπευτικής ανταπόκρισης όπως τους οιστρογονικούς υποδοχείς και το ERBB2 επίπεδο.

Περίπου το 70-80% των πορογενών καρκίνων του μαστού μη ειδικού τύπου (NOS) είναι θετικοί στον υποδοχέα οιστρογόνου και μεταξύ 15 και 30% των περιπτώσεων είναι θετικό στο ERBB2. Η διαχείριση των πορογενών καρκινωμάτων μη ειδικού τύπου (NOS) επηρεάζεται επίσης από αυτά τα προγνωστικά και προβλεπτικά χαρακτηριστικά, καθώς και από την περιοχή ανάπτυξης και της θέσης του όγκου στο μαστό.

## **ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΛΟΒΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

### **Ορισμός**

Ένα διηθητικό καρκίνωμα συνήθως σχετίζεται με λοβιακό καρκίνωμα in situ και αποτελείται από μη συνεκτικά κύτταρα μεμονωμένα διάσπαρτα ή τα οποία διατάσσονται σε ενιαίο γραμμικό μοτίβο σε ένα ινώδες υπόστρωμα.

**ICD-O κωδικός**      **8520/3**

### **Επιδημιολογία**

Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 5-15% των διηθητικών όγκων του μαστού. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, μια σταθερή αύξηση της συχνότητας της επίπτωσης έχει αναφερθεί σε γυναίκες άνω των 50 ετών, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί στην αυξημένη χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Η μέση ηλικία των ασθενών με διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα είναι 1-3 χρόνια μεγαλύτερη από ό,τι εκείνη των ασθενών με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Η πλειοψηφία των γυναικών προσέρχεται με ψηλαφητή μάζα η οποία μπορεί να αφορά οποιοδήποτε μέρος του μαστού, παρόλο που οι όγκοι που ανευρίσκονται κεντρικά τοποθετημένοι είναι ελαφρώς πιο συχνοί σε ασθενείς με διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα από ό,τι σε αυτούς που παρουσιάζουν διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Υψηλό ποσοστό πολυκεντρικών όγκων έχει αναφερθεί από ορισμένους ερευνητές,

αλλά αυτό δεν επιβεβαιωθεί σε άλλες σειρές με βάση την κλινική ή την ακτινολογική ανάλυση Έχει επίσης αναφερθεί ότι η συχνότητα επίπτωσης αντίπλευρων όγκων είναι μεταξύ

8- 19%, (συνολικό ποσοστό 13,3%).. Κατά τη μαστογραφία, οι αρχιτεκτονικές αλλοιώσεις παρατηρούνται πιο συχνά στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα συγκριτικά με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα ενώ οι μικροαποτιτανώσεις είναι λιγότερο συχνές στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Τα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα παρουσιάζονται συχνά ως ακανόνιστοι και κακώς οριοθετημένοι όγκοι, οι οποίοι μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστούν μακροσκοπικά λόγω του διάχυτου τρόπου ανάπτυξης των κυττάρων διήθησης. Η μέση διάμετρος έχει αναφερθεί να είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη του διηθητικού πορογενούς καρκινώματος σε ορισμένες περιπτώσεις.

### **Ιστοπαθολογία**

Το κλασικό πρότυπο του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των μικρών κυττάρων, τα οποία δεν έχουν συνοχή και εμφανίζονται διάσπαρτα και μεμονωμένα μέσω ενός ινώδους συνδετικού ιστού ή διατεταγμένα σε ενιαίους γραμμοειδείς λώρους που διηθούν το υπόστρωμα. Αυτοί οι διηθητικοί γραμμοειδείς σχηματισμοί συχνά παρουσιάζουν ομόκεντρες μορφές γύρω από τους κανονικούς πόρους. Υπάρχει συχνά μικρή αντίδραση του υποκείμενου ιστού ή διαταραχή του αρχιτεκτονικού φόντου. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν στρογγυλούς ή ωοειδείς οδοντωτούς πυρήνες και αδύνατα όρια του κυτταροπλάσματος με έναν περιστασιακό ενδοκυτταροπλασματικό αυλό ο οποίος συχνά φιλοξενεί μία κεντρική βλεννώδης συμπερίληψη. Οι μιτώσεις είναι συνήθως σπάνιες. Αυτή η κλασσική μορφή του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά του λοβιακού καρκινώματος *in situ* σε τουλάχιστον 90% των περιπτώσεων.

Επιπρόσθετα σε αυτή την κοινή μορφή, παραλλαγές στη μορφή του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος έχουν περιγραφεί. Ο συμπαγής τύπος χαρακτηρίζεται από φύλλα ομοιόμορφων μικρών κυττάρων λοβιακής μορφολογίας. Τα κύτταρα στερούνται συνοχής από κύτταρο σε κύτταρο και συχνά είναι πιο πλειόμορφα και



έχουν μια υψηλότερη συχνότητα μιτώσεων συγκριτικά με τον κλασικό τύπο. Στην κυψελιδώδη παραλλαγή τα κύτταρα του όγκου διατάσσονται κυρίως σε σφαιρικές αθροίσεις τουλάχιστον 20 κυττάρων, η μορφολογία του κυττάρου και του τρόπου ανάπτυξης είναι κατά τα άλλα η τυπική του λοβιακού καρκινώματος. Πλειόμορφο (πολύμορφο) λοβιακό καρκίνωμα διατηρεί τον ξεχωριστό τρόπο ανάπτυξης του λοβιακού καρκινώματος αλλά επιδεικνύει ένα μεγαλύτερο βαθμό κυτταρικής ατυπίας και πλεομορφίας από την κλασική μορφή. Ενδολοβιακές αλλοιώσεις που αποτελούνται από κύτταρα τύπου «σφραγιστήρος δακτυλίου» ή πλειόμορφα κύτταρα είναι χαρακτηριστικά τα οποία συχνά συνδέονται με αυτόν τον υπότυπο. Το πλειόμορφο λοβιακό καρκίνωμα μπορεί να παρουσιάσει αποκρινής ή ιστοκυτταροειδή διαφοροποίηση. Μία μικτή ομάδα αποτελείται από περιπτώσεις που δείχνουν πρόσμιξη του κλασικού τύπου με έναν ή περισσότερους υπότυπους. Σε περίπου 5% των διηθητικών καρκίνου του μαστού, τόσο πορογενή και λοβιακά χαρακτηριστικά διαφοροποίησης παρατηρούνται (βλ. Μεικτού τύπου καρκίνωμα). Η ανάλυση της έκφρασης της E-cadherin μπορεί βοηθήσει στο διαχωρισμό αυτών των περιπτώσεων μεταξύ πορογενών και λοβιακών όγκων, αλλά ο ανοσοφαινότυπος παραμένει ασαφής σε μια μειοψηφία των περιπτώσεων. Η πρόσμιξη σωληνώδους τρόπου ανάπτυξης και μικρά ομοιόμορφα κύτταρα διατεταγμένα σε ένα γραμμικό μοτίβο ορίζει το σωληνολοβιακό καρκίνωμα (ICD-O 8524/3). Το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* παρατηρείται σε περίπου στο ένα τρίτο των σωληνολοβιακών καρκινωμάτων. Σύγκριση των κλινικών-παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών του σωληνολοβιακού καρκινώματος και του αμιγούς σωληνώδους καρκινώματος (TC), έχει δείξει ότι οι μασχαλιαίες μεταστάσεις ήταν πιο συχνές στο σωληνολοβιακό (43%) συγκριτικά με το σωληνώδες (TC) (12%). Υψηλό ποσοστό θετικότητας σε ότι αφορά τους υποδοχείς οιστρογόνου (ER) έχει επίσης αναφερθεί στο σωληνολοβιακό καρκίνωμα. Περαιτέρω ανάλυση του σωληνολοβιακού καρκινώματος και συγκεκριμένα της κατάστασης της πρωτεΐνης E-καντερίνης, θα μπορούσε να βοηθήσει σε ότι αφορά τον προσδιορισμό του όγκου, αν δηλ. το σωληνολοβιακό θα πρέπει να χαρακτηριστεί ως μια παραλλαγή του σωληνώδων ή λοβιακών όγκων. Χωρίς αυτά τα δεδομένα οι όγκοι αυτοί ταξινομούνται καλύτερα ως μια παραλλαγή του λοβιακού καρκινώματος.

## Ανοσοφαινότυπος

Περίπου το 70-95% των λοβιακών καρκινωμάτων είναι ER (οιστρογονικοί υποδοχείς) θετικά, ποσοστό υψηλότερο από το 70-80% που παρατηρήθηκε στο διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Η θετικότητα σε ότι αφορά τους υποδοχείς της προγεστερόνης (PR) είναι 60-70%, σε κάθε τύπο όγκου. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς μπορεί να εκφράζονται και στον κλασικό τύπο και στις παραλλαγές, αλλά το ποσοστό θετικότητας ήταν υψηλότερο (100%) στον κυψελιδώδη και λιγότερο (10%) στον πλειόμορφο υπότυπο διηθητικού λοβιακού καρκινώματος από ό,τι στον κλασικού τύπου. Ο ρυθμός πολλαπλασιασμού στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα είναι γενικά χαμηλός. Με εξαίρεση του πλειόμορφου λοβιακού διηθητικού καρκινώματος, η υπερέκφραση του ERBB2, είναι χαμηλότερη από αυτήν που έχει αναφερθεί σε ότι αφορά το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

## Γενετική

Χρησιμοποιώντας την κυτταρομετρία ροής, τα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα βρέθηκαν διπλοειδή σε περίπου 50% των περιπτώσεων. Αυτό ταιριάζει με τη διαπίστωση ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι οποίες αξιολογούνται από κυτταρογενετική ανάλυση ή από ανάλυση συγκριτικού γονιδιωματικού υβριδισμού (CGH), είναι λιγότερες σε αριθμό στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα από ό,τι στο διηθητικό πορογενές. Στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, η πιο κοινή γενετική αλλοίωση που βρέθηκαν στο 63-87% των περιπτώσεων είναι μια απώλεια του μακρού βραχίονα του χρωμοσώματος 16. Το γονίδιο της E (επιθηλιακής)-καντερίνης, το οποίο βρίσκεται στη χρωμοσωμική περιοχή 16q22 εμπλέκεται στη διατήρηση της συνοχής των επιθηλιακών ιστών στους ενήλικες και δρα ως παράγοντας καταστολής της διαφοροποίησης και διήθησης των κυττάρων. Μια συσχέτιση έχει βρεθεί μεταξύ της έλλειψης του 16q και της απώλειας της έκφρασης της E-καντερίνης. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση έδειξε πλήρη απώλεια της έκφρασης E-καντερίνης σε 80-100% των διηθητικών λοβιακών καρκινωμάτων. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την απλή μείωση στην ένταση της χρώσης που παρατηρήθηκε στο 30-60% των διηθητικών λοβιακών καρκινωμάτων.

Μοριακή ανάλυση έδειξε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η έλλειψη της ανοσοχρώσης σε ότι αφορά την E-καντερίνη μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία των μεταλλάξεων στις κολοβωμένες (ακρωτηριασμένες) πρωτεΐνες μαζί με την

αδρανοποίηση του αλληλίου άγριου τύπου. Εναλλακτικοί μηχανισμοί μπορούν επίσης να συμμετέχουν στην αλλοίωση της E-καντερίνης ή/και των πρωτεϊνών που σχετίζονται με την E-καντερίνη.

Ανάλυση των νεοπλαστικών βλαβών που αντιστοιχούν στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης του όγκου έχουν δείξει ότι τόσο η απώλεια της ετεροζυγωτίας της 16q χρωμοσωμικής περιοχής όσο και η απώλεια της έκφρασης E-καντερίνης παρατηρήθηκαν επίσης σε διηθητικά λοβιακά καρκινώματα και σε μικτό πορογενές-λοβιακό καρκίνωμα. Συνεπώς αδρανοποίηση του γονιδίου που κωδικοποιεί την E-καντερίνη μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πρόιμη εκδήλωση στην ογκογένεση και αυτό το βιολογικό χαρακτηριστικό δείχνει ότι τα λοβιακά καρκινώματα *in situ* είναι ένας πιθανός πρόδρομος των διηθητικών λοβιακών καρκινωμάτων. Ωστόσο, και άλλα μοριακά γεγονότα πρέπει να συμμετέχουν κατά τη μετάβαση από *in situ* σε διηθητικά λοβιακά καρκινώματα. Επιπλέον, γενετικές απώλειες που αφορούν άλλα μέρη του μακριού βραχίονα του χρωμοσώματος 16 εκτός από την θέση της E- καντερίνης έχουν βρεθεί στο διηθητικό πορογενές και λοβιακό καρκίνωμα, καθώς και στο πορογενές καρκίνωμα *in situ*. Αυτή υποδηλώνει έντονα ότι τα διάφορα γονίδια που εντοπίζονται σε αυτήν την χρωμοσωμική περιοχή και παρουσιάζουν ογκοκατασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να εμπλέκονται στην ογκογένεση του μαστού.

Ένας συνδυασμός της ανάλυσης της μετάλλαξης και της έκφρασης της πρωτεΐνης E-καντερίνης μπορεί να προσφέρει μία μέθοδο για την ταυτοποίηση του λοβιακού καρκινώματος.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Έχει αναφερθεί σε αρκετές σειρές μια χαμηλότερη συχνότητα των μεταστάσεων στους μασχαλιαίους λεμφαδένες σε ότι αφορά το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα συγκριτικά με το διηθητικό πορογενές, με τη διαφορά να κυμαίνεται από 3-10%. Στη μετάσταση συμμετέχουν διάσπαρτα απομονωμένα κύτταρα τα οποία μπορούν να προσομοιώνουν στιοκύτταρα και απαιτούν ανοσοϊστοχημική αντίχνευση.

Το μεταστατικό μοτίβο του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος διαφέρει από εκείνο του διηθητικού πορογενούς καρκινώματος. Μια υψηλότερη συχνότητα επέκτασης των όγκων στα οστά, στη γαστρεντερική οδό, στη μήτρα, στις μήνιγγες, στις ωοθήκες και μία διάχυτη συμμετοχή των ορογόνων παρατηρείται στο διηθητικό λοβιακό

καρκίνωμα, ενώ η επέκταση στον πνεύμονα είναι συχνότερη στο διηθητικό πορογενές.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει μια πιο ευνοϊκή έκβαση της νόσου σε ό,τι αφορά το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα συγκριτικά με το διηθητικό πορογενές, ενώ άλλοι δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά ή χειρότερη πρόγνωση σε ό,τι αφορά το διηθητικό λοβιακό.

Όταν οι ιστολογικοί υπότυποι του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος αναλύθηκαν ξεχωριστά, ένα πιο ευνοϊκό αποτέλεσμα αναφέρθηκε για τους κλασσικούς τύπους από ό,τι για τις παραλλαγές. Ωστόσο, το κυψελιδώδες διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα θεωρείται ως χαμηλού βαθμού όγκος, ενώ μια κακή πρόγνωση στα πλειόμορφα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα έχει αναφερθεί σε ορισμένες σειρές. Δεν υπάρχει διαφορά στην έκβαση των διαφορετικών υποτύπων που έχουν παρατηρηθεί σε άλλες σειρές.

Επιπλέον, ο μεγάλος βαθμός συμμετοχής των λεμφαδένων δεν έχει βρεθεί να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της τοπικής υποτροπής. Η σύνδεση μεταξύ της έλλειψης της έκφρασης E-καντερίνης και της δυσμενούς έκβασης της ασθένειας έχει επίσης αναφερθεί.

### **Σωληνώδες καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Ένας ειδικός τύπος του καρκινώματος του μαστού με μια ιδιαίτερα ευνοϊκή πρόγνωση που αποτελείται από διακριτές καλά διαφοροποιημένες σωληνώδεις δομές με ανοιχτούς αυλούς οι οποίες επενδύονται από ένα μόνο στρώμα επιθηλιακών κυττάρων.

**Κωδικός ICD - O**      **8211/3**

#### **Επιδημιολογία**

Το αμιγές σωληνώδες καρκίνωμα αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 2 % του διηθητικού καρκίνου του μαστού στις περισσότερες σειρές της βιβλιογραφίας. Υψηλότερες συχνότητες μέχρι και 7 % βρέθηκε σε σειρά των μικρών T1 όγκων του μαστού. Τα

σωληνώδη καρκινώματα είναι συχνά εύκολα ανιχνεύσιμα μέσω της μαστογραφίας λόγω της αιχμηρής φύσης τους και συνδέονται κυτταρικό υπόστρωμα. Παρατηρούνται σε υψηλότερες συχνότητες 9-19%, σε ελέγχους μαστογραφίας.

Σε σύγκριση με τα διηθητικά καρκινώματα μη ειδικού τύπου (πορογενή NOS), τα σωληνώδη καρκινώματα είναι πιο πιθανό να συμβούν σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, είναι μικρότερα σε μέγεθος και έχουν ουσιαστικά μικρότερη εμπλοκή των λεμφαδένων.

Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται σε συνδυασμό με κάποιες βλάβες σε ότι αφορά τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των καλά διαφοροποιημένων τύπων/ χαμηλού βαθμού πορογενών καρκινωμάτων in situ (DCIS), της λοβιακής νεοπλασίας και της επίπεδης επιθηλιακής νεοπλασίας.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο μακροσκοπικό χαρακτηριστικό που να διακρίνει το σωληνώδες καρκίνωμα από το κοινό μη ειδικού τύπου πορογενές καρκίνωμα (NOS) ή από το μικτού τύπου εκτός από το μικρό μέγεθος του όγκου. Τα σωληνώδη καρκινώματα είναι συνήθως μεταξύ 0-2 εκ. και 2 cm σε διάμετρο· η πλειοψηφία είναι 1 cm ή λιγότερο.

### **Ιστοπαθολογία**

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του σωληνώδους καρκινώματος είναι η παρουσία των ανοικτών σωληναρίων η οποία αποτελείται από ένα μόνο στρώμα επιθηλιακών κυττάρων που περικλείει ένα σαφή αυλό. Αυτά τα σωληνάκια είναι γενικά ωοειδή ή στρογγυλεμένα και τυπικά, μία αναλογία αυτών εμφανίζεται γωνιώδης. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι μικρά και φυσιολογικά με μικρή πυρηνική πλειομορφία και με ελάχιστα χαρακτηριστικά γνωρίσματα μιτώσεων. Πολλαπλά στρώματα των πυρήνων και αξιοσημείωτη πυρηνική πλειομορφία αποτελούν αντενδείξεις για τη διάγνωση του αμιγούς σωληνώδους καρκινώματος, ακόμα και όταν υπάρχει μια επικρατούσα σωληνώδη αρχιτεκτονική. Τα ακιδωτά ρύγχη έχουν παρατηρηθεί τουλάχιστον στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, αλλά δεν είναι παθολογικά. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα απουσιάζουν, αλλά μερικά σωληνάκια μπορεί να έχουν ελλίπες περιβάλλον στρώμα των στοιχείων της βασικής μεμβράνης. Ένα δευτερεύον, αλλά σημαντικό χαρακτηριστικό είναι το κυτταρικό δεσμοπλαστικό υπόστρωμα, το

οποίο συνοδεύει τις σωληνώδεις δομές. Αποτιτανώσεις μπορεί να είναι παρούσες στα διηθητικά σωληνώδη καρκινώματα που σχετίζονται in situ ή με τα συστατικά του υποστρώματος.

Τα πορογενή in situ καρκινώματα (DCIS) βρίσκονται σε συνδυασμό με τα σωληνώδη καρκινώματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων· αυτά είναι συνήθως τύποι χαμηλού βαθμού με ηθμοειδές ή μικροθηλωματώδες μοτίβο.

Περιστασιακά, το in situ στοιχείο είναι λοβιακού τύπου. Πρόσφατα περιγράφηκε μία συσχέτιση με την επίπεδη επιθηλιακή ατυπία και τα σχετιζόμενα μικροθηλωματώδη πορογενή καρκινώματα in situ (DCIS).

Υπάρχει έλλειψη ομοφωνίας, σε ό,τι αφορά το ποσοστό των σωληνώδων δομών που απαιτούνται για τη διάγνωση του σωληνώδους καρκινώματος. Στην προηγούμενη ταξινόμηση του παγκόσμιου οργανισμού υγείας και σε έναν αριθμό δημοσιευμένων μελετών δεν υποδεικνύεται συγκεκριμένο ποσοστό αν και υπάρχει η παραδοχή ότι όλοι οι όγκοι έχουν σωληνώδη διαμόρφωση. Κάποιοι συγγραφείς εφάρμοσαν ένα αυστηρό κατά 100% κανόνα για τις σωληνώδεις δομές κάποιοι έθεσαν το ποσοστό των σωληνώδων δομών στο 75% και κάποιοι άλλοι στο 90%. Για πρακτικούς λόγους, απαιτείται 90% καθαρότητα γεγονός το οποίο προσφέρει μια πρακτική λύση.

Όγκοι που εμφανίζουν μεταξύ 50 και 90% σωληνώδες πρότυπο ανάπτυξης θα πρέπει να θεωρούνται ως μικτού τύπου καρκινώματα (βλ. καρκινώματα μικτού τύπου).

### **Διαφορική διάγνωση**

Η σκληρυντική αδένωση (Sclerosing Adenosis) μπορεί να διακριθεί από το σωληνώδες καρκίνωμα από την συνολική λιοβιακή αρχιτεκτονική και από τη μεγάλη συμπίεση και στρέβλωση των αδενικών δομών. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα ανευρίσκονται πάντα στην σκληρυντική αδένωση και μπορεί να εντοπιστούν με ανοσοχρώση για ακτίνη. Ομοίως, μια πλήρως διατηρημένη βασική μεμβράνη μπορεί να φαίνεται από την ανοσοϊστοχημική χρώση για το κολλαγόνο IV και τη λαμινίνη σε σωληνάκια της σκληρυντικής αδένωσης. Η μικροαδενική αδένωση ( MA) μπορεί να είναι πιο δύσκολο να διαφοροποιηθεί λόγω της μάλλον τυχαίας διευθέτησης των σωληναρίων και της έλλειψης των μυοεπιθηλιακών κύτταρων των σωληναρίων. Ωστόσο, τα σωληναρία της μικροαδενικής αδένωσης είναι πιο στρογγυλεμένα και τακτικά και συχνά περιέχουν κολλοειδή εκκρινικά στοιχεία, τουλάχιστον εστιακά, σε

σύγκριση με τα σωληνάρια του σωληνώδους καρκινώματος που συχνά είναι γωνιώδη.

Επιπλέον, ένα δαχτυλίδι της βασικής μεμβράνης υπάρχει γύρω από τα σωληναρία της μικροαδενικής αδένωσης.

Οι σύνθετες σκληρυντικές βλάβες / ακτινωτές ουλές έχουν μια χαρακτηριστική αρχιτεκτονική με τις κεντρική ίνωση και ελάστωση η οποία περιέχει μερικές μικρές, συχνά διαστρεβλωμένες, σωληνώδεις δομές στις οποίες μπορεί να εμφανίζονται μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Οι γύρω αδενικές δομές παρουσιάζουν διάφορους βαθμούς διάτασης και υπερπλασία του πορογενούς επιθηλίου.

### **Ανοσοφαινότυπος**

Το σωληνώδες καρκίνωμα είναι σχεδόν πάντα θετικό στους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, έχει κλάσμα χαμηλής ανάπτυξης και είναι ERBB2 και EGFR αρνητικό.

### **Γενετική**

Τα σωληνώδη καρκινώματα του μαστού έχουν μια χαμηλή συχνότητα των γενετικών αλλοιώσεων σε σύγκριση με άλλους τύπους καρκινώματος του μαστού. Χρησιμοποιώντας LOH και CGH τεχνικές, οι πιο συχνές αλλαγές έχουν βρεθεί στα χρωμοσώματα 16q (έλλειψη), 1q (προσθήκη) 8p (έλλειψη), 3p FHIT γονιδιακού τύπου και 11q ATM γονιδιακού τύπου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι δεν έχουν βρεθεί άλλες θέσεις χρωμοσωμικών αλλοιώσεων οι οποίες παρουσιάστηκαν σε υψηλά επίπεδα στο παρελθόν σε άλλους τύπους του καρκίνου του μαστού, πράγμα που σημαίνει ότι το σωληνώδες καρκίνωμα του μαστού είναι γενετικά διακριτό.

### **Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες**

Το αμιγές σωληνώδες καρκίνωμα έχει μια εξαιρετικά μακροχρόνια πρόγνωση σε ότι αφορά την επιβίωση, η οποία σε κάποιες περιπτώσεις είναι παρόμοια με αυτή γυναικών χωρίς καρκίνο του μαστού. Η υποτροπή μετά από μαστεκτομή ή η θεραπεία διατήρησης του μαστού είναι σπάνιες και τα εντοπισμένα σωληνώδη καρκινώματα θεωρούνται ιδανικοί υποψήφιοι για τις τεχνικές διατήρησης του μαστού. Μετά τη διατήρηση του μαστού, ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής είναι τόσο

χαμηλός ώστε ορισμένα κέντρα θεωρούν την συστηματική επικουρική θεραπεία / ακτινοθεραπεία περιττή. Μασχαλιαίες μεταστάσεις λεμφαδένων συμβαίνουν σπάνια, και όταν παρατηρηθούν σπάνια περιλαμβάνουν περισσότερα από έναν χαμηλό μασχαλιαίο λεμφαδένα. Υπάρχουν ελάχιστες δυσμενείς επιπτώσεις της θετικότητας των λεμφαδένων στα σωληνώδη καρκινώματα. Η χρήση της συστηματικής επικουρικής θεραπείας και η εκτομή των μασχαλιαίων λεμφαδένων θεωρούνται περιττές σε ορισμένες ομάδες.

### **Διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Ένα διηθητικό καρκίνωμα με μια εξαιρετική πρόγνωση που μεγαλώνει σε ένα ηθμοειδές μοτίβο παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στο ενδοπορικό ηθμοειδές καρκίνωμα· ελάχιστα (<50%) στοιχεία του σωληνώδους καρκινώματος μπορούν να παρατηρηθούν .

**ICD - Ο κωδικός**      **8201/3**

#### **Επιδημιολογία**

Το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 0,8 έως 3,5% των καρκινωμάτων του μαστού. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι 53-58 ετών.

#### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Ο όγκος μπορεί να παρουσιαστεί ως μια μάζα, αλλά συχνά είναι κλινικά κρυφός. Στη μαστογραφία, οι όγκοι αποτελούν συνήθως μία ακανθωτοί μάζα συχνά περιέχουν μικροαποτιτανώσεις. Πολλαπλές εστίες παρατηρούνται στο 20% των περιπτώσεων.

#### **Ιστοπαθολογία**

Το αμιγές διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα αποτελείται σχεδόν εξ ολοκλήρου (>90%) από διηθητικό ηθμοειδές μοτίβο. Ο όγκος αποτελείται από διηθητικούς σχηματισμούς που μοιάζουν με νησιά, τα οποία συνήθως είναι γωνιώδη και στα οποία καλά καθορισμένοι χώροι σχηματίζονται από τις ασίδες των κυττάρων (όπως το κόσκινο ή ηθμοειδές μοτίβο). Τα ακιδωτά ρύγχη είναι ένα σύνηθες χαρακτηριστικό. Τα καρκινικά κύτταρα είναι μικρά και δείχνουν χαμηλό ή μέτριο βαθμό πυρηνικής πλειομορφίας. Οι μιτώσεις είναι σπάνιες. Μια εξέχουσα αντιδραστική εμφάνιση αυτή



του ινοβλαστικού υποστρώματος είναι παρούσα σε πολλά διηθητικά ηθμοειδή καρκινώματα. Ενδοπορικό καρκίνωμα, ηθμοειδή τύπου παρατηρείται στο 80% των περιπτώσεων. Μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες εμφανίζονται σε 14,3%, με το ηθμοειδές πρότυπο να διατηρείται σε αυτές τις περιοχές. Οι βλάβες που δείχνουν κυρίως μία ηθμοειδή διάταξη και σχετίζονται με ελάχιστα (<50%) στοιχεία του σωληνώδους καρκινώματος περιλαμβάνονται στην ομάδα των κλασικών διηθητικών ηθμοειδών καρκινωμάτων. Περιπτώσεις με στοιχείο (10-40%) άλλου τύπου καρκινώματος εκτός από το σωληνώδες πρέπει να ονομάζεται μικτού τύπου καρκίνωμα.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα είναι θετικό στο 100% των περιπτώσεων στους οιστρογονικούς υποδοχείς και στο 69% σε ότι αφορά τους υποδοχείς προγεστερόνης.

### **Διαφορική διάγνωση**

Το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα θα πρέπει να διαφοροποιείται από τους καρκινοειδείς όγκους και από το αδενοκυστικό καρκίνωμα· το πρώτο έχει ενδοκυτταροπλασματικούς αργυρόφιλους κόκκους ενώ το τελευταίο έχει έναν δεύτερο πληθυσμό κυττάρων επιπρόσθετα στην ποικιλία ενδοκυστικών εκκρίσεων και των στοιχείων της βασικής μεμβράνης. Η έλλειψη λαμινίνης γύρω από τις ηθμοειδείς δομές διαφοροποιεί το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα από το αδενοκυστικό καρκίνωμα. Το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα διακρίνεται από το εκτεταμένο ηθμοειδές πορογενές καρκίνωμα *in situ* από την έλλειψη μυοεπιθηλιακής κυτταρικής στοιβάδα γύρω από τις διηθητικές ομάδες κυττάρων του όγκου και από την τυχαία και ακανόνιστη κατανομή.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα έχει εξαιρετικά ευνοϊκή πρόγνωση. Η δεκαετής συνολική επιβίωση ήταν 90% (771) έως 100%. Έχει αναφερθεί ότι η πρόγνωση σε ότι αφορά το μικτό διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα είναι λιγότερο ευνοϊκή από εκείνη της κλασικής μορφής, αλλά καλύτερη από εκείνη των κοινών πορογενών καρκινωμάτων. Η βιολογική συμπεριφορά του διηθητικού ηθμοειδούς καρκινώματος είναι πολύ παρόμοια με εκείνη του σωληνώδους καρκινώματος. Έχει αναφερθεί ότι τα ηθμοειδή στοιχεία μπορεί να αντιστοιχούν σε σωληνάρια. Ωστόσο, πολλά

διηθητικά ηθμοειδή καρκινώματα δεν έχουν ακριβείς σωληνώδεις δομές για αυτό και δικαιολογείται ο διαχωρισμός αυτών των όγκων ως ξεχωριστές κλινικοπαθολογικές οντότητες.

### **Μυελοειδές καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Ένα καλά περιγεγραμμένο καρκίνωμα το οποίο αποτελείται από κακώς διαφοροποιημένα κύτταρα τοποθετημένα σε μεγάλα φύλλα, χωρίς αδενικές δομές, ανεπαρκές υπόστρωμα και μια εξέχουσα λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση.

**ICD-O κωδικός**     **8510-3**

#### **Επιδημιολογία**

Το μυελοειδές καρκίνωμα (MC) αντιπροσωπεύει το 1 με 7% όλων των καρκινωμάτων του μαστού, ανάλογα με την αυστηρότητα των διαγνωστικών κριτηρίων που χρησιμοποιούνται. Η μέση ηλικία των γυναικών με μυελοειδές καρκίνωμα κυμαίνεται από 45-52 ετών.

#### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Ο όγκος είναι καλά καθορισμένος και μαλακός στην ψηλάφηση. Το μυελοειδές καρκίνωμα είναι συνήθως σαφώς καθορισμένο στη μαστογραφία και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με καλοήγη βλάβη.

#### **Μακροσκοπική εξέταση**

Το μυελοειδές καρκίνωμα έχει ευδιάκριτα στρογγυλεμένα, καλά σχηματισμένα όρια και μαλακή υφή. Τα πιο συχνά χαρακτηριστικά είναι η σαρκώδης μαύρη προς γκρι εμφάνιση, οι θέσεις νέκρωσης και η αιμορραγία. Η μέση διάμετρος κυμαίνεται μεταξύ 2,0-2,9 εκ.

#### **Ιστοπαθολογία**

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου έχουν διευκρινιστεί περαιτέρω από τις πρώτες περιγραφές του μυελοειδούς καρκινώματος.

Κλασικά, πέντε μορφολογικά γνωρίσματα χαρακτηρίζουν το μυελοειδές καρκίνωμα:

1. Η συγκυτιακή αρχιτεκτονική θα πρέπει να παρατηρείται σε πάνω από το 75% της μάζας του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα είναι τοποθετημένα σε φύλλα, το πάχος τους συνήθως αντιστοιχεί σε περισσότερα από τέσσερα ή πέντε κύτταρα και διαχωρίζονται από μικρές ποσότητες χαλαρού συνδετικού ιστού. Εστίες νέκρωσης και πλακώδους διαφοροποίησης μπορεί να παρατηρηθούν.
2. Αδενικές ή σωληνώδεις δομές δεν υπάρχουν, ακόμη και ως δευτερεύοντα στοιχεία.
3. Η διάχυτη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση του υποστρώματος είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό. Η πυκνότητα της διήθησης ποικίλλει ανάλογα με την περίπτωση, τα μονοπύρρηνα κύτταρα μπορεί να είναι σπάνια ή τόσα πολλά, ώστε να καλύπτουν σε μεγάλο βαθμό τα κύτταρα καρκινώματος. Λεμφικά οζίδια ή/και επιθηλιοειδή κοκκιώματα μπορεί να παρατηρηθούν.
4. Τα καρκινικά κυττάρα είναι συνήθως στρογγυλά με άφθονο κυτταρόπλασμα και φυσαλιδώδεις πυρήνες και περιέχουν έναν ή περισσότερους πυρηνίσκους. Η πυρηνική πλειομορφία είναι μέτρια ή έντονη, βαθμού 2 ή 3. Οι μιτώσεις είναι πολυάριθμες. Άτυπα γιγαντοκύτταρα μπορούν να παρατηρηθούν.
5. Το πλήρες ιστολογικό περίγραμμα του όγκου φαίνεται καλύτερα σε χαμηλή μεγέθυνση. Έντονα όρια μπορεί να οριοθετούν μια συμπίεσμένη ινώδη ζώνη στην περιφέρεια της βλάβης.

Εκτός από αυτά τα τυπικά ιστολογικά γνωρίσματα, η παρουσία ενός ενδοπορικού στοιχείου θεωρείται ως ένα κριτήριο αποκλεισμού από κάποιους συγγραφείς, ενώ είναι αποδεκτό από τους άλλους, ειδικά όταν βρίσκεται στον περιβάλλοντα ιστό ή παρατηρείται σε μικρές περιοχές μέσα στη μάζα του όγκου.

Τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια και ιδίως τα χαρακτηριστικά των ορίων μπορεί να είναι δύσκολο να αξιολογηθούν στην πράξη. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει τη χαμηλή επαναληψιμότητα σε ό,τι αφορά τη διάγνωση του μυελοειδούς καρκινώματος που παρατηρείται σε ορισμένες περιπτώσεις. Για να ξεπεραστεί αυτή η δυσκολία, ένα απλοποιημένο σύστημα έχει προταθεί. Το συγκυτιακό πρότυπο ανάπτυξης, η έλλειψη σχηματισμού σωληναρίων και η λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση μαζί με την σπάνια νέκρωση του όγκου (<25%) βρέθηκαν να είναι από τα

χαρακτηριστικά που επαναλαμβάνονται στο μυελοειδές καρκίνωμα. Ωστόσο, η προγνωστική σημασία αυτού του απλού συστήματος πρέπει να αξιολογηθεί.

Όγκοι που σχετίζονται κυρίως με συγκυτιακή αρχιτεκτονική και με μόνο δύο ή τρία από τα άλλα κριτήρια συνήθως ορίζονται ως άτυπα μυελοειδή καρκινώματα (AMC). Ωστόσο, αυστηρά καθορισμένα μορφολογικά κριτήρια είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της οντότητας του μυελοειδούς καρκινώματος το οποίο χαρακτηρίζεται από σχετικά ευνοϊκή πρόγνωση σε αντίθεση με το άτυπο μυελοειδές καρκίνωμα. Διάφορες εργασίες έχουν υποστηρίξει την κατάργηση της κατηγορίας που περιλαμβάνει το άτυπο μυελοειδές καρκίνωμα, προκειμένου να αποφευχθεί η σύγχυση με το μυελοειδές καρκίνωμα. Ο όρος διηθητικό πορογενές καρκίνωμα με μυελοειδή χαρακτηριστικά φαίνεται να είναι πιο κατάλληλο για αυτούς τους όγκους.

#### **Ανοσολογικό προφίλ και πλοειδία**

Η κυτταρομετρία ροής και ανοσοϊστοχημική ανάλυση έδειξαν ότι τα περισσότερα μυελοειδή καρκινώματα είναι ανευπλοειδικά και χαρακτηρίζονται από έντονο πολλαπλασιασμό κυττάρων. Ένα υψηλό ποσοστό απόπτωσης έχει επίσης αναφερθεί. Τα μυελοειδή καρκινώματα συνήθως έχουν έλλειψη έκφρασης οιστρογονικών υποδοχέων (ER), και έχουν χαμηλή συχνότητα υπερέκφρασης του ERBB2.

Το προφίλ της κυτταροκερατίνης είναι το ίδιο στο κλασικό και στο άτυπο μυελοειδές καρκίνωμα, και δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνο των κοινών πορογενών όγκων. Η συνεκτικότητα των κυττάρων του μυελοειδούς καρκινώματος, σε αντίθεση με το κακώς διαφοροποιημένο μοτίβο και τον υψηλό μιτωτικό δείκτη, έχει χαρακτηριστεί από την έκφραση του μεσοκυττάριου μορίου προσκόλλησης-1 και την έκφραση της E-καντερίνης. Αυτό το χαρακτηριστικό γνώρισμα μπορεί να ευθύνεται για τον καλό περιορισμό του όγκου και την καθυστερημένη επέκταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.

Η ανάλυση του ανοσοφαινότυπου σε ότι αφορά τη λεμφική διήθηση του μυελοειδούς καρκινώματος έχει δείξει ότι τα περισσότερα κύτταρα αντιστοιχούν σε ώριμα T-λεμφοκύτταρα, ένα προφίλ παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στα κοινά πορογενή καρκινώματα. Έχουν βρεθεί στοιχεία που επιβεβαιώνουν την πολυκλωνικότητα των διηθημένων B-κυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα διαπιστώθηκε ότι εκφράζουν IgG ή IgA. Τελευταία διαπιστώθηκε ότι ο αυξανόμενος αριθμός των ενεργοποιημένων

κυτταροτοξικών λεμφοκύτταρων στο μυελοειδές καρκίνωμα μπορεί να αντιστοιχεί στην αντίδραση του ξενιστή στην απόκριση του όγκου. Η έκφραση του HLA-I και II από τα καρκινικά κύτταρα, αναφέρθηκε ως μια αιτία ή συνέπεια της ανοσολογικής απάντησης προκειμένου να χαρακτηρίσει το μυελοειδές καρκίνωμα (840). Αν και το EBV σχετιζόμενο λυμφοεπιθηλίωμα μοιράζεται κάποια μορφολογικά χαρακτηριστικά με το μυελοειδές καρκίνωμα, μόνο λίγες περιπτώσεις βρέθηκαν να συνδέονται με τον EBV, σε αντίθεση με τα κοινά πορογενή καρκινώματα τα οποία ανευρίσκονται θετικά σε ποσοστό 31-51% για τον EBV.

### **Γενετική**

Υψηλό ποσοστό του μυελοειδούς καρκινώματος έχει αναφερθεί σε ασθενείς με μετάλλαξη του BRCA-1. Η παραπάνω παρατήρηση είναι λιγότερο συχνή στους ασθενείς με BRCA-2 μετάλλαξη ή σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν κάποια άλλη βλαστική μετάλλαξη. Το τυπικό μυελοειδές καρκίνωμα παρατηρήθηκε στο 7,8% με 13% των καρκινωμάτων που συνδέονται με το BRCA-1, έναντι του 2% σε πληθυσμούς ελέγχου. Ωστόσο, η παρουσία των μυελοειδών χαρακτηριστικών βρέθηκε στο 35% με 60% στους όγκους που εμφανίστηκαν στους BRCA-1 φορείς. Αμοιβαίως σε έναν πληθυσμό με μυελοειδή καρκινώματα, οι βλαστικές μεταλλάξεις του BRCA-1 παρατηρήθηκαν στο 11% των περιπτώσεων. Υπάρχει λοιπόν ευρεία επικάλυψη μεταξύ των μυελοειδών χαρακτηριστικών και των όγκων που σχετίζονται με τις BRCA-1 βλαστικές μεταλλάξεις. Παρόλα αυτά δεν οδηγούν όλες οι BRCA-1 βλαστικές μεταλλάξεις σε μυελοειδή φαινότυπο.

Τα μυελοειδή καρκινώματα χαρακτηρίζονται επίσης από ένα υψηλό ποσοστό αλλοιώσεων του TP53. Σωματικές μεταλλάξεις βρέθηκαν στο 39% με 100% των μυελοειδών καρκινωμάτων, μαζί με την συσσώρευση της πρωτεΐνης σε 61-87% των περιπτώσεων. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το ποσοστό των αλλοιώσεων του TP53 που παρατηρείται στα κοινά πορογενή καρκινώματα αφού είναι μεταξύ του 25-30%. Καμία συγκεκριμένη μετάλλαξη του TP53 δεν βρέθηκε να χαρακτηρίζει το μυελοειδές καρκίνωμα αλλά η χρώση του TP53 μπορεί να θεωρηθεί ως ένας βιολογικό δείκτη του μυελοειδούς καρκινώματος. Τόσο το TP53 όσο και το BRCA-1 συμμετέχουν στη διαδικασία της επιδιόρθωσης του DNA για αυτό και οι αλλοιώσεις αυτών των γονιδίων σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό πολλαπλασιασμού, δύναται

να ευθύνονται για την υψηλή ευαισθησία του μυελοειδούς καρκινώματος στην ακτινοθεραπεία ή/και στη χημειοθεραπεία.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Έχει αναφερθεί ότι τα μυελοειδή καρκινώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα κοινά διηθητικά πορορογενή καρκινώματα αλλά έχει αμφισβητηθεί και από άλλους. Η συνολική 10ετής επιβίωση που έχει αναφερθεί σε ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα ποικίλλει περίπου μεταξύ του 50% και περισσότερο από 90%. Οι διαφορές στα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να ευθύνονται για αυτήν την διαφορά και αρκετές εκθέσεις υπογραμμίζουν ότι η αυστηρότητα στα διαγνωστικά κριτήρια καλείται να διαφυλάξει την ανατομική / κλινική ταυτότητα του μυελοειδούς καρκινώματος και η οποία δικαιολογείται από τα προγνωστικά χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου όγκου. Η έκβαση μυελοειδούς καρκινώματος που σχετίζεται με περισσότερους από τρεις μεταστατικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες έχει αναφερθεί ότι είναι κακή ή δεν διαφέρει από εκείνη των κοινών πορορογενών καρκινωμάτων. Ωστόσο, λιγότερο από το 10% των μυελοειδών καρκινωμάτων παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, και αυτό μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για την σχετικά ευνοϊκή συνολική πρόγνωση του μυελοειδούς καρκινώματος.

### **Καρκινώματα που παράγουν βλέννη**

#### **Ορισμός**

Μια ποικιλία καρκινωμάτων του μαστού που χαρακτηρίζονται από παραγωγή άφθονης εξωκυττάριας ή/και ενδοκυττάριας βλεννίνης. Μεταξύ αυτών είναι το βλεννώδες καρκίνωμα (κολλοειδές), το βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα, το βλεννώδες καρκίνωμα από κυλινδρικά κύτταρα και το καρκίνωμα από κύτταρα τύπου "σφραγιστήρος δακτυλίου".

#### **Βλεννώδες καρκίνωμα**

Το βλεννώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται με τον πολλαπλασιασμό μικρών και ομοιόμορφων κυττάρων τα οποία σχηματίζουν ομάδες που επιπλέουν σε μεγάλες ποσότητες εξωκυττάριας βλεννίνης που συχνά είναι ορατή με γυμνό μάτι.

## **ICD-O κωδικός 8480/3**

### **Συνώνυμα**

Κολλοειδές καρκίνωμα, βλεννοειδές καρκίνωμα, ζελατινώδες καρκίνωμα

### **Επιδημιολογία**

Το αμιγές βλεννώδες καρκίνωμα αντιπροσωπεύει περίπου το 2% όλων των καρκινωμάτων του μαστού. Εμφανίζεται σε ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα, αλλά η μέση και διάμεση ηλικία των ασθενών με βλεννώδες καρκίνωμα σε ορισμένες μελέτες είναι ελαφρώς υψηλότερη από ότι στους ασθενείς που εμφανίζουν τα κοινά διηθητικά καρκινώματα, η οποία είναι συχνά πάνω από 60 χρόνια.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Οι όγκοι συνήθως παρουσιάζονται ως μια ψηλαφητή μάζα. Το σημείο εμφάνισης είναι παρόμοιο με εκείνο των καρκινωμάτων του μαστού γενικά. Στη μαστογραφία το βλεννώδες καρκίνωμα εμφανίζεται ως μια επακριβώς καθορισμένη, λοβιώδης βλάβη. Σε μεγενθυμένες ή συμπιεσμένες εκθέσεις της μαστογραφίας μπορεί να γίνονται πιο εμφανή λιγότερο καθορισμένα όρια. Η απεικονιστική ομοιότητα της έκθεσης της μαστογραφίας με αυτή καλοήθους διαδικασίας (το περίγραμμα και η μορφολογία των λοβίων) αυξάνει με την αύξηση του περιεχομένου της βλεννίνης.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Η τυπική αστραφτερή ζελατινώδης εμφάνιση με στρογγυλεμένες προεξοχές, συμπιεσμένα όρια και μαλακή υφή κάνουν την αλλοίωση εύκολα αναγνωρίσιμη. Το μέγεθος των όγκων εκτείνεται από 1 cm μέχρι και περισσότερο από 20 cm, με μέσο όρο 2,8 cm.

### **Ιστοπαθολογία**

Το βλεννώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό ομοιόμορφων, στρογγυλών κυττάρων, τα οποία σχηματίζουν ομάδες, περιέχουν ελάχιστη ποσότητα ηωσινοφιλικού κυτταροπλάσματος και επιπλέουν σε λίμνες από βλέννη. Λεπτή ινώδη διαφράγματα χωρίζουν τις λίμνες από βλέννη σε διαμερίσματα. Οι συστάδες των κυττάρων ποικίλουν σε μέγεθος και σχήμα· μερικές φορές παρουσιάζονται με σωληνωριακή διαμόρφωση· σπάνια, παίρνουν μια θηλωματώδη διαμόρφωση. Η

ατυπία, τα μιτωτικά στοιχεία και οι μικροαποτιτανώσεις δεν παρατηρούνται συχνά, αλλά ενίοτε μπορούν να συμβούν. Ένα ενδοεπιθηλιακό στοιχείο που χαρακτηρίζεται από μικροθηλωματώδες, στερεό μοτίβο είναι παρόν σε 30-75% των όγκων. Οι λίμνες της βλεννίνης είναι θετικές στην βλεννοκαρμίνη, αλλά η ενδοκυτταροπλασματική βλεννίνη παρουσιάζεται σπάνια. Μια αξιοσημείωτη αναλογία των βλαβών παρουσιάζουν νευροενδοκρινή διαφοροποίηση η οποία εύκολα αποδεικνύεται με τη χρώση Grimelius ή με ανοσοαντίδραση για τη χρωμογρανίνη και συναπτοφυσίνη (βλ. επίσης: νευροενδοκρινές καρκίνωμα του μαστού).

Ο περιγραφικός όρος «κυτταρικό βλεννώδες καρκίνωμα» έχει χρησιμοποιηθεί από μερικούς προκειμένου να διαφοροποιήσει την ενδοκρινή παραλλαγή του βλεννώδες καρκινώματος από τη μη ενδοκρινή. Ωστόσο, η παρουσία των ενδοκυτταροπλασματικών νευροενδοκρινικών κοκκίων πάντα φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό κυτταροβρίθειας.

Παραδοσιακά, έχουν περιγραφεί αμιγείς και μικτές παραλλαγές του βλεννώδους καρκινώματος. Ένας αμιγής όγκος θα πρέπει να αποτελείται εξ ολοκλήρου από βλεννώδες καρκίνωμα. Τα αμιγή βλεννώδη καρκινώματα υποδιαιρούνται περαιτέρω σε κυτταρικές και υπο-κυτταρικές παραλλαγές. Οι κυτταρικές παραλλαγές είναι πιο πιθανό να έχουν ενδοκυτταροπλασματική βλεννίνη και αργυρόφιλα κοκκία. Από την στιγμή που ένα άλλο μοτίβο γίνεται εμφανές ως στοιχείο της μάζας των όγκων, οι αλλοιώσεις μπορεί να θεωρηθούν ως μικτός όγκος (θα πρέπει να σημειωθεί η αναλογία των διαφόρων συνιστωσών). Η πιο κοινή πρόσμιξη είναι με το κοινό διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

### **Διαφορική διάγνωση**

Οι δύο αλλοιώσεις που συγγέονται πιο συχνά με το βλεννώδες καρκίνωμα είναι Το μυξοειδές ινοαδένωμα και αλλοίωση που προσομοιάζει σε βλεννοκήλη. Η παρουσία των συμπιεσμένων χώρων που επενδύονται από επιθηλιακά και μυοεπιθηλιακά κύτταρα σε ινοαδενώματα, μαζί με τα μαστοκύτταρα μέσα στο μυξοειδές υπόστρωμα, βοηθά στην αναγνώρισή τους. Στην αλλοίωση που προσομοιάζει βλεννοκήλη, η παρουσία των μυοεπιθηλιακών κυττάρων που προσκολλούνται στις λουρίδες των κυττάρων που επιπλέουν στην περιοχή των λιμνών της βλέννης χρησιμεύει ως μια σημαντική ένδειξη για την καλοήγη φύση τους· οι συστάδες των κυττάρων στο βλεννώδες καρκίνωμα είναι αμιγή επιθήλια. Η παρουσία αγωγών των



οποίων η διαστολή, από υλικό βλεννίνης παρακείμενο στη βλεννοκήλη, ποικίλει αποτελεί μία ακόμη χρήσιμη ένδειξη που βοηθάει των αλλοιώσεων που προσομοιάζουν βλεννοκήλη από τα βλενώδη καρκινώματα.

### **Ανοσολογικό προφίλ και πλοειδία**

Συνήθως τα βλενώδη καρκινώματα είναι θετικά στους υποδοχείς οιστρογόνων, ενώ λιγότερο από το 70% είναι θετικά στους υποδοχείς προγεστερόνης. Σχεδόν όλα τα αμιγή βλενώδη καρκινώματα είναι διπλοειδή, ενώ πάνω από το 50% της μικτής ποικιλίας είναι ανευπλοειδή.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Σε γενικές γραμμές οι προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα καρκινώματα του μαστού, εφαρμόζονται και στα αμιγή βλενώδη καρκινώματα. Η κυτταροβρίθεια των όγκων σχετίζεται με την πρόγνωση· οι κυτταροβριθείς όγκοι συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση. Η παρουσία ή απουσία αργυρόφιλων κοκκίων δεν είχε καμία προγνωστική σημασία σε δύο μελέτες. Γενικά, τα αμιγή βλενώδη καρκινώματα έχουν μια ευνοϊκή πρόγνωση. Η δεκαετής επιβίωση κυμαίνεται από 80% έως 100%. Τα αμιγή βλενώδη καρκινώματα έχουν μια πολύ καλύτερη πρόγνωση από ό,τι η μικτή ποικιλία με τουλάχιστον 18% διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης όπως έχει σημειωθεί σε αρκετές μελέτες. Περίπου το 10% των γυναικών με την αμιγή μορφή πεθαίνουν από τη νόσο τους, σε σύγκριση με το 29% των ασθενών με το μικτό τύπο. Μια παρόμοια διαφορά υπάρχει και στην συχνότητα εμφάνισης των μεταστάσεων στους μασχαλιαίους λεμφαδένες για τους αμιγείς και τους μικτούς τύπους· μόνο 3-15% της αμιγούς ποικιλίας παρουσιάζουν μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες σε σύγκριση με το 33-46% του μικτού τύπου. Απομακρυσμένες μεταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν.

Μια σπάνια αιτία του θανάτου στις γυναίκες με βλενώδες καρκίνωμα είναι το εγκεφαλικό έμφρακτο λόγω εμβολής από βλεννίνη των εγκεφαλικών αρτηριών.

## **Βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα και βλεννώδες καρκίνωμα από κυλινδρικά κύτταρα**

### **Ορισμός**

Είναι ένα καρκίνωμα που αποτελείται γενικά από ψηλά, κυλινδρικά κύτταρα με πυρήνες τοποθετημένους στη βάση και άφθονη ενδοκυτταροπλασματική βλεννίνη η οποία με γυμνό μάτι έχει είτε κυστική (βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα) είτε στερεή μορφή(βλεννώδες καρκίνωμα από κυλινδρικά κύτταρα).

### **ICD-O κώδικας**

Βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα      **8470/3**

### **Επιδημιολογία**

Μόνο τέσσερα παραδείγματα βλεννώδους κυσταδενοκαρκινώματος και δύο από τον τύπο στερεών κυλινδρικών κυττάρων έχουν αναφερθεί. Εμφανίστηκαν σε γυναίκες 49 έως 67 ετών.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του βλεννώδους κυσταδενοκαρκινώματος είναι παρόμοια με αυτά των κοινών διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Οι όγκοι ποικίλουν σε μέγεθος από 0,8 έως 19 cm, είναι κυστικοί, έχουν μια ζελατινώδη εμφάνιση με άφθονο βλεννώδες στοιχείο και προσομοιάζουν ωθητικούς βλεννώδεις όγκους.

### **Ιστοπαθολογία**

Μικροσκοπικά, και οι δύο από αυτές τις παραλλαγές αποτελούνται από ψηλά κυλινδρικά βλεννώδη κύτταρα με άφθονη ενδοκυτταροπλασματική βλεννίνη και πυρήνες τοποθετημένους στη βάση. Στην κυστική παραλλαγή σχηματίζονται πολλές κύστες ποικίλου μεγέθους, κάποιες με θηλώδεις φύλλα τα οποία επενδύονται με ένα μονό στρώμα βλεννώδων κυλινδρικών κυττάρων ήπιας εμφάνισης. Η εστιακή ατυπία χαρακτηρίζεται από πυρηνική πλειομορφία (αλλά αραιή μιτωτική δραστηριότητα), η απώλεια πολικότητας και η ηωσινοφιλική κυτταρική εξαλλαγή είναι πάντοτε

παρούσα όπως είναι και η διήθηση του στρώματος από τα περισσότερα ηωσινοφιλα. Μεταστάσεις των μασχαλιαίων λεμφαδένων εμφανίζονται στο ένα τέταρτο των βλεννώδων κυσταδενοκαρκινωμάτων.

Η παραλλαγή των κυλινδρικών κυττάρων αποτελείται από μία συμπαγή έως χαλαρή συνάθροιση από στρογγυλούς και μπερδεμένους αδένες οι οποίοι επενδύονται με ένα ενιαίο στρώμα ψηλών, βλεννώδων κυλινδρικών επιθηλίων με ήπιους πυρήνες τοποθετημένους στη βάση και σπάνια μιτωτικά στοιχεία.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Μετά από παρακολούθηση 2 χρόνων διαπιστώθηκε ότι κανένας από τους ασθενείς δεν είχε κάνει υποτροπή ή μετάσταση.

### **Καρκίνωμα από κύτταρα σφραγιστήρος δακτυλίου**

**ICD-O κωδικός**      **8490/3**

Τα καρκινώματα από κύτταρα σφραγιστήρος δακτυλίου είναι δύο ειδών. Ο ένας τύπος σχετίζεται με τα λοβιακά καρκινώματα και χαρακτηρίζεται από μεγάλους ενδοκυτταροπλασματικούς αυλούς που συμπιέζουν τους πυρήνες προς τον ένα πόλο του κυττάρου. Το διηθητικό στοιχείο έχει το στοχοειδές σχέδιο του κλασικού λοβιακού καρκινώματος. Ο άλλος τύπος είναι παρόμοιο με το διάχυτος γαστρικό καρκίνωμα και χαρακτηρίζεται από όξινες βλεννώδεις ουσίες που γεμίζουν το κυτταρόπλασμα και εκτοπίζουν τους πυρήνες στον ένα πόλο του κυττάρου. Αυτό το είδος του καρκινώματος από κύτταρα σφραγιστήρου δακτυλίου μπορεί να παρατηρηθεί σε συνδυασμό με την παραλλαγή του πορογενούς καρκινώματος *in situ* από κύτταρα σφραγιστήρος δακτυλίου.

### **Νευροενδοκρινείς όγκοι**

#### **Ορισμός**

Τα πρωτοπαθή νευροενδοκρινή καρκινώματα του μαστού είναι μια ομάδα, η οποία εκθέτει μορφολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά των νευροενδοκρινών όγκων του γαστρεντερικού σωλήνα και του πνεύμονα. Εκφράζουν νευροενδοκρινείς δείκτες σε περισσότερο από το 50% του πληθυσμού των κυττάρων. Καρκινώματα μαστού μη

ειδικού τύπου με εστιακή ενδοκρινή διαφοροποίηση που αποκαλύφθηκαν από ανοσοκυτταροχημική έκφραση των νευροενδοκρινών δεικτών σε διάσπαρτα κύτταρα δεν συμπεριλαμβάνονται σε αυτή την ομάδα.

### **Συνώνυμα**

Ενδοκρινές καρκίνωμα

### **Επιδημιολογία**

Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα του μαστού αντιπροσωπεύουν περίπου 2~5% των καρκινωμάτων του μαστού. Οι περισσότεροι ασθενείς διανύουν την 6η ή 7η δεκαετία της ζωής τους. Νευροενδοκρινή διαφοροποίηση παρουσιάζεται επίσης και στο ανδρικό καρκίνωμα μαστού.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες ή συγκεκριμένες διαφορές από άλλους τύπους όγκων στην παρουσίαση. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά έναν ψηλαφητό όζο, που συνήθως εμφανίζεται στη μαστογραφία και στο υπερηχογράφημα ως μια οριοθετημένη μάζα.

Ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνωμα συχνά εμφανίζονται σε ένα προχωρημένο στάδιο. Σύνδρομα που σχετίζονται με ενδοκρινείς ορμόνες είναι εξαιρετικά σπάνια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση στο αίμα των νευροενδοκρινών δεικτών όπως η χρωμογρανίνη Α.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα μπορεί να αναπτυχθούν ως διηθητικοί ή επεκτατικοί όγκοι. Η υφή των όγκων που παράγουν βλεννίνη είναι μαλακή και ζελατινώδη.

### **Ιστοπαθολογία**

Τα περισσότερα νευροενδοκρινή καρκινώματα του μαστού σχηματίζουν κυψελιδώδεις δομές ή συμπαγή φύλλα κυττάρων με μία τάση να παράγουν περιφερικούς φράκτες. Ωστόσο, μπορεί να παρουσιάζονται ως διαφορετικοί υπότυποι ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου, τον βαθμό κακοήθειας, τον βαθμό

διαφοροποίησης και την παρουσία παραγωγής βλεννίνης. Το τελευταίο παρατηρείται στο 26% των περιπτώσεων.

### **Συμπαγή νευροενδοκρινή καρκινώματα**

Οι όγκοι αυτοί αποτελούνται από πυκνές, κυτταρικές, συμπαγείς φωλιές και δοκίδες κυττάρων οι οποίες ποικίλλουν από ατρακτοειδείς έως πλασματοκυτταροειδείς και, μεγάλα διαυγή κύτταρα τα οποία χωρίζονται από ένα λεπτό ινώδες αγγειοβριθές στρώμα. Σε μερικούς όγκους, οι φωλιές είναι στριμωγμένες σε μία μοναχική, καλά καθορισμένη λοβιακή μάζα. Τα καρκινικά κύτταρα σπάνια σχηματίζουν τη μορφή ροζέτας και εμφανίζουν περιφερικούς φράκτες που θυμίζουν καρκινοειδείς όγκους.

Ορισμένοι από αυτούς φαίνεται να προέρχονται από μοναχικά, συμπαγή θηλώδη ενδοπορικά καρκινώματα. Κάποιοι σχηματίζουν πολλαπλές, συχνά στρογγυλές συμπαγείς φωλιές που χωρίζονται από ένα πυκνό στρώμα που περιέχει κολλαγόνο το οποίο προσομοιάζει με το κυψελιδώδες μοτίβο του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος. Η μιτωτική δραστηριότητα εκτείνεται από 4 στους καρκινοειδείς όγκους μέχρι 12 στην κυψελιδώδη παραλλαγή·εστιακές νεκρώσεις μπορεί να παρατηρηθούν. Τα κύτταρα του όγκου περιέχουν νευροενδοκρινή κοκκία.

### **Μικροκυτταρικός καρκίνος / Καρκίνος κυττάρων βρώμης**

#### **ICD-O κωδικοί**

Μικροκυτταρικός καρκίνος 8041/3

Καρκίνος εκ κυττάρων δικην βρώμης 8042/3

Αυτό είναι μορφολογικά δυσδιάκριτο από το ομόλογό του στον πνεύμονα σε ότι αφορά τα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά. Οι όγκοι αποτελούνται από υπερχρωματικά, στριμωγμένα κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα και εμφανίζουν ένα διηθητικό μοτίβο ανάπτυξης. Ένα in situ στοιχείο με τα ίδια κυτταρολογικά χαρακτηριστικά μπορεί να υπάρχει. Περιοχές νέκρωσης των όγκων που περιέχει πυκνωτικούς υπερχρωματικούς πυρήνες είναι σπάνια ανιχνεύσιμες..

## Μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα

**ICD-O κώδικας**      **8013/3**

Αυτοί η χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι αποτελούνται από πολλές μεγάλες ομάδες κυττάρων, με μέτριο έως άφθονο κυτταρόπλασμα, πυρήνες με φυσαλιδώδη έως κοκκιώδη χρωματίνη και έναν υψηλό αριθμό μιτωτικών στοιχείων που κυμαίνονται από 18 έως 65 ανά 10 hpf. Παρουσιάζονται εστιακές περιοχές νέκρωσης. Αυτοί οι όγκοι εμφανίζουν παρόμοια νευροενδοκρινή διαφοροποίηση με αυτή που απαντάται στον πνεύμονα (βλ. και κατωτέρω).

### Διαφορική διάγνωση

Ένας όζος του νευροενδοκρινούς καρκινώματος στο μαστό μπορεί να αντανakλά μεταστατικό καρκινοειδές ή μικροκυτταρικό καρκίνωμα από άλλη περιοχή. Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ μεταστατικού και πρωτοπαθούς μικροκυτταρικού καρκινώματος. Τα μαστικά μικροκυτταρικά καρκινώματα είναι στην κυττοκερατίνη 7-θετικά και στην κυττοκερατίνη 20-αρνητικά, ενώ για παράδειγμα, το πνευμονικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι αρνητικό και στα δύο. Η παρουσία πορογενούς καρκινώματος in situ με παρόμοια κυτταρολογικά χαρακτηριστικά είναι υποστηρικτικά σε ότι αφορά την προέλευση από το μαστό. Επιπλέον, η έκφραση των οιστρογονικών (ER) και των προγεστερονικών υποδοχέων (PR) και του αποκρινούς δείκτη GCDFP-15, οι οποίοι συχνά εκφράζονται από καλά και μέτρια διαφοροποιημένα ενδοκρινή καρκινώματα του μαστού είναι υποστηρικτικά για πρωτοπαθή καρκίνωμα μαστού. Το μαστικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα μπορεί να συγχέεται με ιστολογικά με λοβιακό καρκίνωμα. Η αρνητική ανοσοαντίδραση σε ότι αφορά την Ε-καντχερίνη στα λοβιακά καρκινώματα, σε αντίθεση με τη θετική αντίδραση στο 100% των μικροκυτταρικό καρκινωμάτων, είναι σημαντικά στοιχεία που βοηθάνε στη διαφορική διάγνωση.

Είναι επίσης σημαντικό να διαφοροποιηθούν τα νευροενδοκρινή καρκινώματα του μαστού από τα καρκινώματα με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση. Τα καρκινώματα με ενδοκρινή διαφοροποίηση έχουν ανοσοέκφραση σε ότι αφορά νευροενδοκρινείς δείκτες σε διάσπαρτα κύτταρα· αυτό το χαρακτηριστικό γνώρισμα σημειώνεται στο 10-18% των καρκινωμάτων μαστού από το συνηθισμένου τύπου. Τέτοιου τύπου

εστιακές νευροενδοκρινή διαφοροποίηση δεν φαίνεται να έχει συγκεκριμένη προγνωστική ή θεραπευτική σημαντικότητα.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Η αργυροφιλία η οποία επιδεικνύεται από το ασημένιο ίζημα της Grimelius χρώσης είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του νευροενδοκρινούς καρκινώματος του μαστού. Μόνο τα σκούρα κοκκιώδη κύτταρα θα πρέπει να θεωρούνται ως αργυρόφιλα.

Η έκφραση των πρωτεϊνών χρωμογρανίνης ή/και συναπτοφυσίνης, αποτελεί επίσης επιβεβαίωση της νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι αναγνωρίσιμες με ανοσοϊστοχημική και immunoblot ανάλυση. Κακώς και μέτρια διαφοροποιημένα ενδοκρινή καρκινώματα του μαστού του κυψελιδώδους υπότυπου, σε γενικές γραμμές, εκφράζουν την χρωμογρανίνη A. Το mRNA ειδικό για την χρωμογρανίνη A είναι ανιχνεύσιμο με in situ υβριδισμό τεχνολογίας. Περίπου το 50% των καλά ή μέτρια διαφοροποιημένων όγκων εκφράζουν χρωμογρανίνη B και A, και μόνο το 16% εκφράζουν συναπτοφυσίνη. Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια της νευρωνικής ενολάσης (Neurone Specific Enolase) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και η οποία εκφράζεται στο 100% στα μικροκυτταρικά καρκινώματα του μαστού, ενώ η χρωμογρανίνη A και η συναπτοφυσίνη εκφράζονται σε περίπου στο 50% των περιπτώσεων αυτών. Επιπλέον, το 20% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων του μαστού εκφράζουν τον θυρεοειδικό μεταγραφικό παράγοντα-1 (TTF-1).

Η ανοσοϊστοχημική εντόπιση των ενδοκρινών δεικτών μπορεί να αποτύχει να αναγνωρίσει τους ενδοκρινείς όγκους, οι οποίοι παράγουν αλλά δεν διατηρούν το συγκεκριμένο αντιγόνο στα κύτταρα. Υποδοχείς οιστρογόνων (ER) και υποδοχείς προγεστερόνης (PR) εκφράζονται στην πλειονότητα των καρκινικών κυττάρων στους καλά διαφοροποιημένους όγκους, και σε πάνω από το 50% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων.

Η έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης (SSH), ένα γνωστό χαρακτηριστικό των όγκων που δείχνουν νευροενδοκρινή διαφοροποίηση, έχει αποδειχθεί στα ενδοκρινή καρκινώματα μαστού.

## **Γενετική**

Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα του μαστού δεν έχουν συσχετιστεί με συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Η ιστολογική ταξινόμηση είναι μία από τις σημαντικότερες προγνωστικές παραμέτρους.

Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα του μαστού μπορούν να ταξινομηθούν χρησιμοποιώντας τα κλασικά κριτήρια.

Εκτός από την σπάνια ποικιλία μικροκυτταρικών καρκινωμάτων, το 45% των νευροενδοκρινών καρκινωμάτων του μαστού καλά διαφοροποιημένο, το 40% μέτρια διαφοροποιημένο και μόνο το 15% κακώς διαφοροποιημένο. Τα μικροκυτταρικά νευροενδοκρινή καρκινώματα θα πρέπει να θεωρούνται ως αδιαφοροποίητα καρκινώματα.

Η βλεννώδης διαφοροποίηση είναι ένας ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας.

Η πρόγνωση του πρωτοπαθούς μικροκυτταρικό καρκινώματος του μαστού εξαρτάται από το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Έχει αποδειχθεί ότι τα χαμηλού σταδίου μικροκυτταρικά καρκινώματα ανταποκρίνονται στη συμβατική θεραπεία, χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε παρακολούθηση 33 έως 48 μηνών.

## **Διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα**

### **Ορισμός**

Όταν τα ενδοπορικά θηλώδη καρκινώματα διηθούν λαμβάνουν το μοτίβο του διηθητικού πορογενούς καρκινώματος και στερούνται θηλώδους αρχιτεκτονικής. Τα περισσότερα θηλώδη καρκινώματα του μαστού από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, πιθανώς περιλαμβάνουν τόσο διηθητικές όσο και in situ θηλώδεις βλάβες αφού δεν καθορίζουν τα γενικά χαρακτηριστικά μια διηθητικής διαδικασίας. Στην ενότητα αυτή, θα επανεξεταστούν μόνο δεδομένα σχετικά με τα διηθητικά θηλώδη καρκινώματα. Διηθητικά θηλώδη καρκινώματα περιλαμβάνει λιγότερο από το 1-2%



των διηθητικών καρκίνων του μαστού, και χαρακτηρίζονται από μια σχετικά καλή πρόγνωση.

### **ICD-O κώδικας      8503/3**

#### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Τα διηθητικά θηλώδη καρκινώματα διαγιγνώσκονται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Οι Fisher et al ανέφεραν έναν δυσανάλογο αριθμό περιπτώσεων σε μη-καυκάσιες γυναίκες. Όπως συμβαίνει με τα μυελοειδή καρκινώματα, οι Fisher et al επισήμαναν ότι και ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα παρουσιάζουν μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια γεγονός το οποίο υποδηλώνει μεταστατική νόσο, αλλά που κατά την παθολογική εξέταση οφείλεται σε καλοήθεις αντιδραστικές αλλαγές.

Στη μαστογραφία το διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται συνήθως από οζώδεις σκιάσεις που μπορεί να είναι πολλαπλές, και συχνά μπορεί να είναι λοβιώδεις. Αυτές οι βλάβες είναι συχνά υπόηχες στον υπέρηχο.

Μία μελέτη επισήμανε τη δυσκολία σε ότι αφορά τη διάκριση μεταξύ ενδοκυστικού θηλώδους καρκινώματος με διήθηση και διηθητικού θηλώδους καρκινώματος.

#### **Μακροσκοπική εξέταση**

Οι Fisher et al ανέφεραν ότι τα διηθητικά θηλώδη καρκινώματα οριοθετούνται χονδρικά στα δύο τρίτα των περιπτώσεων. Άλλα διηθητικά θηλώδη καρκινώματα είναι χονδρικά δυσδιάκριτα από τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού μη ειδικού τύπου.

#### **Ιστοπαθολογία**

Από τα 1.603 καρκινώματα του μαστού που εξετάστηκαν στη μελέτη NSABP-BO4, τα 38 είχαν θηλώδη χαρακτηριστικά γνωρίσματα, και όλα αυτά, εκτός από 3, ήταν «αμιγή», χωρίς την πρόσμιξη άλλων ιστολογικών τύπων. Τα μικροσκοπικά διατεταμένα διηθητικά θηλώδη καρκινώματα οριοθετούνται χαρακτηριστικά, έχουν λεπτές ή αμβλείες θηλέ, και δείχνουν εστιακές συμπαγείς περιοχές της αύξησης του καρκίνου. Τα κύτταρα συνήθως παρουσιάζουν αμφιφιλικό κυτταρόπλασμα, αλλά

μπορεί να έχουν αποκρινή χαρακτηριστικά, όπως επίσης μπορεί να παρουσιάζουν ακιδωτά "ρύγχη" στο κυτταρόπλασμα παρόμοια με αυτά του σωληνώδους καρκινώματος. Οι πυρήνες των καρκινικών κυττάρων είναι συνήθως ενδιάμεσου βαθμού και οι περισσότεροι όγκοι είναι ιστολογικού βαθμού 2. Το στρώμα των όγκων δεν είναι άφθονο στις περισσότερες περιπτώσεις, και σε κάποιες περιπτώσεις παρουσιάζουν αξιοσημείωτη παραγωγή εξωκυττάριας βλεννίνης. Οι αποτιτανώσεις, αν και δεν είναι συνήθως προφανείς στη μαστογραφία, παρατηρούνται συχνά στην ιστολογική εξέταση, αλλά συνήθως παρουσιάζονται σε συνδυασμό με τα *in situ* πορογενή καρκινώματα. Τα *in situ* πορογενή καρκινώματα ανευρίσκονται σε πάνω από το 75% των περιπτώσεων και συνήθως, αλλά όχι αποκλειστικά, έχουν ένα θηλώδες μοτίβο. Σε σπάνιες αλλοιώσεις που τόσο τα διηθητικά όσο και τα *in situ* στοιχεία έχουν θηλώδη χαρακτηριστικά, μπορεί να είναι δύσκολο να καθοριστεί η σχετική αναλογία του καθενός. Διήθηση των λεμφικών αγγείων έχει παρατηρηθεί στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Μικροσκοπική συμμετοχή του δέρματος ή της θηλής υπήρχε σε 8 από τις 35 περιπτώσεις (23%), αλλά δεν παρατηρήθηκε η νόσος του Paget της θηλής. Η θετικότητα των υποδοχέων οιστρογόνων παρατηρήθηκε σε όλες τις 5 περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος που εξετάστηκαν σε μια μελέτη και η θετικότητα των υποδοχέων προγεστερόνης σε 4 από τις 5 (80%). Σε μια επανεξέταση των κυτταρογενετικών ευρημάτων σε 5 παραδείγματα διηθητικού θηλώδους καρκινώματος, 60% παρουσίασαν σχετικά απλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Επιπλέον κανένα από τα 4 παραδείγματα των θηλωδών καρκινωμάτων που εξετάστηκαν σε δύο πρόσφατες εκθέσεις δεν συσχετίστηκαν με την συσσώρευση της πρωτεΐνης TP53 είτε με την υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης ERBB2.

### **Κλινική πορεία και πρόγνωση**

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική σημασία των διηθητικών θηλωδών καρκινωμάτων. Από τους 35 ασθενείς με αυτόν τον τύπο όγκου στη μελέτη NSABP-B04, μετά από διάμεση παρακολούθηση 5 χρόνια υπήρχαν μόνο τρεις στους οποίους απέτυχε η θεραπεία συμπεριλαμβανομένου και ενός ασθενούς ο οποίος πέθανε από μεταστατικό θηλώδες καρκίνωμα. Αυτά τα στοιχεία επιβίωσης ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με αμιγή σωληνώδη και βλενώδη καρκινώματα σε αυτή μελέτη. Μια πιο πρόσφατη δημοσίευση σε ότι αφορά την ενημέρωση των αποτελεσμάτων της NSABP-B04 στα δεκαπέντε έτη, αποκάλυψε ότι ασθενείς με "ικανοποιητικούς" ιστολογικά. Όγκους

(συμπεριλαμβανομένων και των διηθητικών θηλώδων καρκινωμάτων) είχαν ακόμη σημαντικά καλύτερη επιβίωση στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αλλά η ιστολογία του όγκου δεν ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Ωστόσο, οι ασθενείς με διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα και αρνητικούς λεμφαδένες οι οποίοι εντάχθηκαν στη NSABP-B06 μελέτη παρουσίασαν βελτίωση στην επιβίωση στα 10 χρόνια παρακολούθησης συγκριτικά με τους ασθενείς με μη ειδικού τύπου καρκινώματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ιστολογία του όγκου ήταν ένας ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

### **Διηθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Ένα καρκίνωμα που αποτελείται από μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων που βρίσκονται εντός αμιγών στρωματικών χώρων οι οποίοι μοιάζουν με διατεταγμένα αγγειώδη κανάλια

**ICD-O κωδικός**      **8507/3**

#### **Επιδημιολογία**

Καρκινώματα με κυρίαρχο το μικροθηλώδες μοτίβο ανάπτυξης αντιστοιχούν σε λιγότερο από το 2% όλων των διηθητικών καρκίνων. Ο όρος μικροθηλώδες καρκίνωμα επινοήθηκε από τον Siriaunkgul και Tavassoli οι οποίοι περιέγραψαν για πρώτη φορά εννέα περιπτώσεις του συγκεκριμένου καρκίνου. Ενώ είναι αρκετά σπάνιο στην αμιγή μορφή, η εστιακή μικροθηλώδης ανάπτυξη έχει αναφερθεί στο 3-6% των πιο κοινών τύπων διηθητικών καρκινωμάτων. Εμφανίζεται στην ίδια ηλικιακή ομάδα ως διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μη ειδικού τύπου.

#### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Το διηθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα παρουσιάζεται συνήθως ως μια στερεή μάζα. Οι μεταστάσεις μασχαλιαίων λεμφαδένων εμφανίζονται σε πρώτη φάση στο 72-77%.

#### **Μακροσκοπική εξέταση**

Το αμιγές μικροθηλώδες καρκίνωμα αποτελείται από λοβιώδες περίγραμμα λόγω της επεκτατικής τάσης σε ότι αφορά την ανάπτυξη.

## **Ιστοπαθολογία**

Το μικροθηλώδες καρκίνωμα αποτελείται από κοίλες συναρθρώσεις καρκινικών κυττάρων, οι οποίες σε εγκάρσια τομή έχουν την όψη σωληναρίων με μειωμένους εξαιμιμένους αυλούς και οι οποίοι σπάνια περιέχουν πυκνωτικούς πυρήνες. Αυτές οι ομάδες των καρκινικών κυττάρων βρίσκονται εντός στρωματικών χώρων που προκαλούνται από συρρίκνωση των γύρω ιστών.

Στους στρωματικούς χώρους υπάρχει έλλειψη επένδυσης ενδοθηλίου και το γεγονός αυτό μπορεί να είναι μέρος της υπόθεσης της «έλλειψης λεμφικού λαβύρινθου» στο μαζικό στρώμα. Η πυρηνική πλειομορφία είναι μέτρια, η μιτωτική δραστηριότητα είναι χαμηλή και δεν υπάρχει ούτε νέκρωση ή λεμφοκυτταρική αντίδραση.

Σε μη αμιγείς όγκους, παρατηρείται σταδιακή ή απότομη μετάβαση από το τυπικό διηθητικό πορογενή καρκίνωμα στα μικροθηλώδη στοιχεία. Διήθηση αγγείων γύρω από τον όγκο ανευρίσκεται έως και στο 60% των περιπτώσεων. Ενδαγγειακά έμβολα των όγκων, μεταστάσεις των λεμφαδένων και κακοήθη κύτταρα σε πλευριτικά υγρά δείχνουν την ίδια διάταξη όπως αυτή που βρέθηκε σε πρωτοπαθείς όγκους.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικά χαρακτηριστικά**

Αυτό το ασυνήθιστο μοτίβο ανάπτυξης σχετίζεται με την παρουσία αγγειακών διηθήσεων και μεταστάσεων στους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Ωστόσο σε πολυπαραγοντικές στατιστικές ανάλυσεις το μικροθηλώδες πρότυπο ανάπτυξης δεν είναι ανεξάρτητης σημαντικότητας σε ότι αφορά την επιβίωση.

## **Αποκρινές καρκίνωμα**

### **Ορισμός**

Ένα καρκίνωμα που δείχνει κυτταρολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά αποκρινών κυττάρων στο >90% των κυττάρων του όγκου.

**ICD-O κωδικός**            **8401/3**

### **Επιδημιολογία**

Η αναφερόμενη επίπτωση του αποκρινούς καρκινώματος εξαρτάται από τη μέθοδο ανίχνευσης. Με βάση την κοινηκροσκοπήση είναι μόνο 0,3-4%. Μια μελέτη βρήκε

μια συχνότητα 0,4% για τα αποκρινή καρκινώματα σε προοπτικές σειρές. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες που χρησιμοποιούν το αντί-GCDFP-15, έναν υποτιθέμενο δείκτη αποκρινής διαφοροποίησης, έδωσαν αντικρουόμενα δεδομένα με μια επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 12-72%. 27% των περιπτώσεων ήταν θετικά στην μέθοδο του *in situ* υβριδισμού η οποία χρησιμοποιεί ένα σεσημασμένο mRNA (probe) έναντι στην ακολουθία του GCDFP-15. Εν κατακλείδι, τα καρκινώματα που αποτελούνται κυρίως από αποκρινή κύτταρα αποτελούν το 4% όλων των διηθητικών καρκινωμάτων· τα εστιακά αποκρινή κύτταρα διαγιγνώσκονται από ιστολογικές, ανοσοϊστοχημικές ή γενετικές τεχνικές και παρατηρούνται σε τουλάχιστον στο 30% των "συνηθισμένων" διηθητικών καρκινωμάτων.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των αποκρινών και μη αποκρινών αλλοιώσεων σε ότι αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά ή τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά που ανευρίσκονται στη μαστογραφία και στο μέγεθος και στην περιοχή που εμφανίζονται τα καρκινώματα.

### **Ιστοπαθολογία**

Οποιοσδήποτε τύπος και βαθμός των καρκινωμάτων του μαστού μπορεί να εμφανίσει αποκρινή διαφοροποίηση, συμπεριλαμβανομένων και των απλών διηθητικών πορογενών, σωληνώδων, μυελοειδών, θηλωδών και μικροθηλωδών καρκινωμάτων καθώς και των νευροενδοκρινών τύπων και των κλασικών και πλειόμορφων διηθητικών λοβιακών καρκινωμάτων. Ωστόσο, η αναγνώριση των αποκρινών καρκινωμάτων επί του παρόντος δεν έχουν καμία πρακτική σημασία και είναι μόνο ακαδημαϊκής αξίας.

Οι αποκρινείς λοβιακές *in situ* νεοπλασίες και τα αποκρινή πορογενή *in situ* καρκινώματα (ADCIS) είναι επίσης καλά αναγνωρισμένα. Τα αποκρινή καρκινώματα, όποια και αν είναι η προέλευσή τους, αποτελούνται συνήθως από δύο τύπους κυττάρων τα οποία αναμειγνύονται ποικιλοτρόπως. Ο κυτταρικός τύπος Α, ο οποίος αναγνωρίστηκε πρώτα από τους περισσότερους συγγραφείς έχει άφθονο κοκκιώδη έντονα ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Τα κοκκία είναι στο αντιδραστήριο υπεριοδικού οξέος-Schiff (PAS) θετικά μετά από ενζυματική πέψη με διαστάση. Οι πυρήνες τους ποικίλουν από σφαιροειδείς, με εμφανή πυρήνια έως υπερχρωματικοί.

Κάποιοι όγκοι, όταν αποτελούνται από αμιγώς διαφοροποιημένα κύτταρα τύπου A, επιφανειακά μιμούνται κοκκιώδη καρκινικά κύτταρα. Αυτός ο τύπος αποκρινούς καρκινώματος έχει μερικές φορές αναφερθεί ως μυοβλάστωμα. Τα κύτταρα τύπου B έχουν άφθονο κυτταρόπλασμα στο οποίο παρατηρούνται άδεια κενोटόπια. Το γεγονός αυτό αργότερα οδηγεί σε αφρώδη εμφάνιση με αποτέλεσμα τα κύτταρα να μοιάζουν με ιστιοκύτταρα και sebaceous κύτταρα. Οι πυρήνες είναι παρόμοιοι με εκείνους των κυττάρων τύπου A. Αυτά τα ίδια κύτταρα έχουν χαρακτηριστεί ως σμηγματογόνα (2876). (βλ. επίσης: Σμηγματογόνο καρκίνωμα). Τα καρκινώματα αποτελούνται αμιγώς από αφρώδη αποκρινή κύτταρα στα οποία επιφανειακά μπορεί να φαίνεται ότι έχουν ιστιοκυτταρικό πολλαπλασιασμό ή ακόμη φλεγμονώδη αντίδραση. Σε δύσκολες περιπτώσεις, τόσο οι όγκοι από κοκκιώδη κύτταρα όσο και ο ιστιοκυτταρικός πολλαπλασιασμός είναι εύκολο να διακριθούν με χρώση των όγκων με αντισώματα κερατίνης τα οποία είναι θετική μόνο σε αποκρινή καρκινώματα.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Τα αποκρινή καρκινώματα είναι συνήθως GCDFP-15 θετικά και στην BCL2 πρωτεΐνη αρνητικά. Η έκφραση των GCDFP-15 είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα που είναι κοινό σε πολλές παραλλαγές των καρκινωμάτων του μαστού, ωστόσο, έχει χρησιμοποιηθεί για να υποστηρίξει ότι μεταστατικά καρκινώματα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας έχουν προέλευση από τον μαστό. Στα αποκρινή καρκινώματα οι υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης είναι συνήθως αρνητικοί όπως φαίνεται με ανοσοϊστοχημική εκτίμηση. Είναι πολύ ενδιαφέρον το γεγονός ότι πολλά ER-PR-αποκρινή καρκινώματα έχουν το ERmRNA, αλλά αποτυγχάνουν να παράγουν την πρωτεΐνη. Η έκφραση άλλων βιολογικών δεικτών, σε γενικές γραμμές είναι ίδια με αυτή των άλλων καρκινωμάτων. Έχει αναφερθεί σε ότι αφορά μία σειρά ότι οι υποδοχείς ανδρογόνων ήταν θετικοί στο 97% και σε μία άλλη στο 81% των περιπτώσεων των ADCIS. Το 62% των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων ήταν θετικά σε μετέπειτα σειρές. Η σημαντικότητα του AR στα αποκρινή καρκινώματα δεν έχει καθοριστεί.

### **Γενετική**

Μοριακές μελέτες σε καλοήθειες, υπερπλαστικές και νεοπλαστικές αποκρινείς αλλοιώσεις παράλληλες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε μη αποκρινείς όγκους.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Ανάλυση επιβίωσης σε 72 περιπτώσεις διηθητικών αποκρινών πορογενών καρκινωμάτων αποκάλυψε ότι δεν υπάρχει καμία στατιστική διαφορά σε σύγκριση με τα μη αποκρινή πορογενή καρκινώματα.

## **Μεταπλαστικά καρκινώματα**

### **Ορισμός**

Ο όρος μεταπλαστικό καρκίνωμα είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων τα οποία χαρακτηρίζονται από φανερή πρόσμιξη αδενοκαρκινώματος με κυρίαρχες περιοχές από ατρακτοειδή κύτταρα, πλακώδη, καιλή μεσεγγυματική διαφοροποίηση· τα μεταπλαστικά ατρακτοειδή κύτταρα και το καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων μπορεί να παρουσιάζεται σε αμιγή μορφή, χωρίς καμία πρόσμιξη με το αναγνωρίσιμο αδενοκαρκίνωμα. Τα μεταπλαστικά καρκινώματα μπορούν να ταξινομηθούν σε ευρείς υποτύπους σύμφωνα με την φαινοτυπική εμφάνιση του όγκου.

**ICD-O κωδικός**                    **8575/3**

### **Συνώνυμα**

Matrix producing carcinoma, καρκινοσάρκωμα, ατρακτοειδές καρκίνωμα,

### **Επιδημιολογία**

Το μεταπλαστικό καρκίνωμα είναι υπεύθυνο για λιγότερο από το 1% όλων των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού. Η μέση ηλικία κατά την παρουσίαση είναι τα 55 έτη.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Η κλινική εικόνα δεν διαφέρει από εκείνη του μη ειδικού διηθητικού πορογενούς καρκινώματος. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μία καλά οριοθετημένη ψηλαφητή μάζα, με διάμεσο μέγεθος 3-4 cm. Σε ορισμένες αναφορές περισσότερο από το ήμισυ των όγκων αυτών είναι πάνω από 5 cm, με κάποιες μαζικές αλλοιώσεις (>20 cm) που μπορεί να εκτοπίσουν τη θηλή και να δημιουργήσουν έλκη μέσω του δέρματος.

Στη μαστογραφία, τα περισσότερα μεταπλαστικά καρκινώματα εμφανίζονται ως καλά οριοθετημένες πυκνές μάζες. Οι μικροαποτιτανώσεις δεν είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα, αλλά μπορεί να παρουσιάζονται στις αδενοκαρκινωμάτωσης περιοχές· η οστεοποίηση, εφόσον υπάρχει, φυσικά, είναι προφανής στη μαστογραφία.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Οι όγκοι είναι σταθεροί, καλά οριοθετημένοι και συχνά συμπαγής στην επιφάνεια κοπής. Η πλακώδης ή χονδροειδής διαφοροποίηση απεικονίζεται ως λευκή ιριδίζουσα έως σταθερή και αστραφτερή στην επιφάνεια κοπής. Μία μεγάλη και/ή πολλαπλές μικρές κύστεις μπορεί να είναι εμφανής στην επιφάνεια κοπής μεγαλύτερων πλακώδων καρκινωμάτων.

### **Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα**

Ένα καρκίνωμα το οποίο αποτελείται εξ ολοκλήρου από μεταπλαστικά πλακώδη κύτταρα που μπορεί να είναι κερατινοποιούμενα, μη-κερατινοποιούμενα ή ατρακτοειδή· δεν προέρχονται ούτε από το υπερκείμενο δέρμα ούτε αντιπροσωπεύουν μεταστάσεις από άλλες περιοχές.

### **ICD-O κωδικοί**

Καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα(ακανθοκυτταρικό) 8070/3

Κερατινοποιούμενος υπότυπος από μεγάλα κύτταρα 8071/3

Ο υπότυπος με ατρακτοειδή διαφοροποίηση 8074/3

Ο ακανθολυτικός υπότυπος 8075/3

### **Ιστοπαθολογία**

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων) περιλαμβάνει αρκετούς φαινότυπους. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνεται ο κερατινοποιούμενος τύπος από μεγάλα κύτταρα, ο μη-κερατινοποιούμενος και λιγότερο συχνά ο ατρακτόμορφος και ο ακανθολυτικός τύπος· ορισμένα δείχνουν έναν συνδυασμό αυτών των μοτίβων. Τα πιο ήπια εμφανιζόμενα και καλά διαφοροποιημένα κύτταρα συχνά επενδύουν κυστικούς χώρους· καθώς τα κύτταρα των όγκων βγαίνουν έξω προκειμένου να



διεισδύσουν το γύρω στρώμα, γίνονται ατρακτοειδής και χάνουν τα πλακώδη χαρακτηριστικά. Μια έντονη στρωματική αντίδραση είναι συχνά αναμεμειγμένη με το ατρακτοειδές πλακώδη καρκίνωμα. Η πλακώδης διαφοροποίηση διατηρείται σε μεταστατικές εστίες. Το καρκίνωμα εκ πλακώδων κυττάρων μπορούν να ταξινομηθεί με βάση κυρίως τα πυρηνικά χαρακτηριστικά και, σε μικρότερο βαθμό, με βάση την κυτταροπλασματική διαφοροποίηση.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Η ατρακτόμορφη και ακανθολυτική παραλλαγή απαιτούν ανοσοϊστοχημική επιβεβαίωση για τα επιθηλιακά χαρακτηριστικά. Τα στοιχεία των επιθηλιακών κυττάρων των όγκων είναι θετικά για ευρέως φάσματος και υψηλού μοριακού βάρους κυτοκερατίνες (CK5 και CK34betaE12), αλλά αρνητικά για αγγειακούς ενδοθηλιακούς δείκτες. Σχεδόν όλα τα καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων είναι αρνητικά για τους υποδοχείς οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR).

### **Αδενοκαρκίνωμα με ατρακτοκυτταρική μεταπλασία**

#### **Ορισμός**

Ένα διηθητικό αδενοκαρκίνωμα με άφθονη ατρακτοκυτταρική μεταλλαγή. Τα ατρακτοειδή κύτταρα δεν είναι ούτε πλακώδη ούτε μεσεγχυματικά, αλλά μάλλον αδενικά στη φύση.

**ICD-O κωδικός 8572/3**

#### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Ο όγκος αυτός εμφανίζεται κυρίως σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και παρουσιάζεται ως μια διακριτή μάζα.

#### **Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά**

Μακροσκοπικά είναι μία καλά οριοθετημένη συμπαγή μάζα. Ο όγκος αποτελείται από σωληνάρια του αδενοκαρκινώματος αναμεμειγμένα με νεοπλασματικά ατρακτοειδή κύτταρα. Τα ατρακτοειδή κύτταρα ανοσοαντιδρούν με επιθηλιακούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένου του CK7, αλλά όχι τον CK 5,6 ή με άλλους δείκτες

της πλακώδους / μυοεπιθηλιακής διαφοροποίησης. Σε υπερδομικό επίπεδο τα ατρακτοειδή κύτταρα περιέχουν ενδοκυτταροπλασματικούς αυλούς που επιβεβαιώνουν τον πληθυσμών των αδενικών κυττάρων.

### **Αδενοπλακώδες καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Ένα διηθητικό καρκίνωμα με περιοχές καλά ανεπτυγμένων σωληναριακών/αδενικών σχηματισμών οι οποίοι αναμειγνύονται εμφανώς με συχνά ευρέως διασκορπισμένες συμπαγείς φολιές από πλακώδη διαφοροποίηση.

**ICD-O κωδικός** **8560/3**

#### **Ιστοπαθολογία**

Παρόλο που η εστιακή πλακώδης διαφοροποίηση έχει παρατηρηθεί στο 3,7% των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων, σπάνια παρατηρείται μια εξέχουσα πρόσμιξη των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων και των καρκινωμάτων εκ πλακωδών κυττάρων. Το πλακώδες στοιχείο συχνά είναι κερατινοποιούμενο, αλλά ποικίλει από καλά κερατινοποιούμενες περιοχές έως κακώς διαφοροποιημένες μη-κερατινοποιούμενες εστίες.

Οκτώ όγκοι έχουν περιγραφεί ως παραδείγματα και έχουν αναφερθεί στον μαστό σε ότι αφορά το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα χαμηλού βαθμού, οι οποίοι ήταν συγκρίσιμοι με αυτούς που συμβαίνουν στους σιελογόνους αδένες· οι συγκεκριμένοι όγκοι συμπεριφέρονται σαν χαμηλού βαθμού καρκινώματα.

#### **Ανοσολογικό προφίλ**

Το πλακώδες στοιχείο είναι αρνητικό τόσο για τους οιστρογονικούς όσο και για τους προγεστερονικούς υποδοχείς ενώ η θετικότητα για τα στοιχεία των πορογενών καρκινωμάτων σε ότι αφορά τους ER και PR υποδοχείς εξαρτάται από το βαθμό διαφοροποίησης.

#### **Χαμηλού βαθμού αδενοπλακώδες καρκίνωμα**

Τα χαμηλού βαθμού αδενοπλακώδη καρκινώματα είναι μία παραλλαγή των μετά πλαστικών καρκινωμάτων τα οποία μορφολογικά είναι παρόμοια με το

αδενοπλάκωδες καρκίνωμα του δέρματος. Η ίδια αλλοίωση έχει ερμηνευτεί από κάποιους ως διηθητικό συριγγώδες αδένωμα προκειμένου να αποφευχθεί η ονομασία του καρκινώματος για μια ομάδα βλαβών οι οποίες επαναλαμβάνονται κυρίως μετά την τοπική εκτομή.

**ICD-O κωδικός 8560/1**

### **Συνώνυμα**

Διηθητικό συριγγώδες αδένωμα. Αυτή η οντότητα έχει επίσης συζητηθεί στο κεφάλαιο των όγκων της θηλής.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Το εύρος ηλικίας κατά την εμφάνιση είναι μεγάλο. Οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις συνήθως εμφανίζονται ως μικρές ψηλαφητές μάζες μεταξύ 5 και 80 mm σε μέγεθος.

### **Ιστολογία**

Αυτοί οι όγκοι αποτελούνται από μικρές αδενικές δομές και συμπαγείς ταινίες επιθηλιακών κυττάρων τυχαία τοποθετημένους σε ένα διηθητικό ατρακτοειδές κυτταρικό στρωματικό στοιχείο. Οι αναλογίες αυτών των τριών στοιχείων μεταβάλλεται ανάλογα με την περίπτωση. Οι συμπαγείς φωλιές κυττάρων μπορεί να περιέχουν πλακώδη κύτταρα, «πλακώδη μαργαριτάρια» ή πλακώδεις κυστικούς σχηματισμούς. Το στρώμα είναι τυπικά «ινωματώδες», και αποτελείται από ατρακτοειδή κύτταρα. Το στρωματικό στοιχείο μπορεί να είναι ωστόσο κολλαγόνωδες, υαλοειδές. Οστεοχονδρικές εστίες σπάνια παρατηρούνται. Έχει αναγνωριστεί ότι κάποια χαμηλού βαθμού αδενοπλάκωδη καρκινώματα μπορεί να παρατηρούνται σε συνδυασμό με ακτινωτή ουλή, σκληρυντικές θηλώδεις αλλοιώσεις ή σκληρυντική αδένωση. Η συχνότητα των πορογενών καρκινωμάτων in situ σε συνδυασμό με τα αδενοπλάκωδη καρκινώματα ποικίλει. Αυτοί οι όγκοι δεν εκφράζουν οιστρογονικούς υποδοχείς.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων έχει μια εξαιρετική πρόγνωση αλλά ένα ποσοστό μπορεί να συμπεριφέρεται με επιθετικό τρόπο σε τοπικό επίπεδο, η υποτροπή φαίνεται να συνδέεται με την μη επαρκή τοπική εκτομή. Η λεμφαδενική μεταστατική

εξάπλωση είναι πολύ σπάνια και έχει αναφερθεί σε μία μόνο περίπτωση η οποία ήταν 3.5 cm.

### **Μεικτό επιθηλιακό/μεσεγγυματικό μεταπλαστικό καρκίνωμα**

#### **ICD-O κωδικός 8575/3**

#### **Συνώνυμα**

Καρκίνωμα με οστική μεταπλασία, καρκίνωμα με χονδρική μεταπλασία, καρκίνωμα που παράγεται από το μεσέγγυμα, καρκινοσάρκωμα.

#### **Ιστοπαθολογία**

Αυτή η μεγάλη ποικιλία των όγκων, κάποιιοι από τους οποίους θεωρούνται καρκινώματα που παράγονται από το μεσέγγυμα, παρουσιάζονται ως διηθητικό καρκίνωμα αναμεμιγμένο συχνά με ετερόλογα μεσεγγυματικά στοιχεία και κυμαίνονται σε περιοχές με ήπια οστική και χονδρική διαφοροποίηση έως περιοχές με αμιγές σάρκωμα (χονδροσάρκωμα, οστεοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, λιποσάρκωμα, ινωσάρκωμα). Όταν το μεσεγγυματικό στοιχείο είναι κακόηθες χρησιμοποιείται η ονομασία καρκινοσάρκωμα. Αδιαφοροποίητα ατρακτοειδή κυτταρικά στοιχεία μπορεί να σχηματίζουν ένα μέρος του όγκου. Η ταξινόμηση βασίζεται κυρίως στα πυρηνικά χαρακτηριστικά και σε λιγότερο βαθμό στην κυτταροπλασματική διαφοροποίηση.

#### **Ανοσολογικό προφίλ**

Αν και εστιακά, τα ατρακτοειδή κυτταρικά στοιχεία μπορεί να δείχνουν θετική αντίδραση στις κυττοκερατίνες. Τα χονδρικά στοιχεία είναι συχνά S-100 θετικά και μπορεί να εκφράζουν παράλληλα κυτοκερατίνες. Είναι αρνητικά όμως για την ακτίνη. Πολλοί από αυτούς τους όγκους είναι αρνητικοί για ER και PR στις περιοχές του αδενοκαρκινώματος και του μεσεγγύματος αλλά τα αδενοκαρκινωματικά στοιχεία μπορεί να είναι ER και PR θετικά εφόσον έχουν καλή με μέτρια διαφοροποίηση. Στα καρκινοσάρκωματα το μεσεγγυματικό στοιχείο αποτυγχάνει να ανοσοαντιδράσει με οποιοδήποτε επιθηλιακό δείκτη.

## Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση ποικίλει για τους διαφορετικούς υπότυπους του μεταπλαστικού καρκινώματος.

Το αγγειοσάρκωμα μπορεί να προσομοιάζει με την ακανθολυτική παραλλαγή του καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων. Εστιακές περιοχές πλακώδους διαφοροποίησης μπορεί να βρεθούν όταν γίνεται εκτεταμένη δειγματοληψία. Η διάγνωση του επιθηλιακού νεοπλάσματος υποστηρίζεται από την αρνητική ανοσοαντίδραση με τους αγγειακούς ενδοθηλιακούς δείκτες και τη θετική αντίδραση με τις κυττοκερατίνες.

Η ινομάτωση και ένα πλήθος ατρακτοειδών μεσεγγυματικών όγκων μπορούν να μπερδευτούν με το ατρακτοειδές εκ πλακωδών κυττάρων καρκίνωμα· όλοι αυτοί οι όγκοι είναι σε γενικές γραμμές αρνητικοί σε ότι αφορά τους επιθηλιακούς δείκτες.

Το μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα είναι μία αλλοίωση η οποία είναι πολύ δύσκολο να διακριθεί από το ατρακτοειδές καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων. Το μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα συχνά έχει αυλούς με εμφανή υπερπλαστικά μυοεπιθηλιακά κύτταρα στην περιφέρειά του ενώ το ατρακτοειδές καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων έχει σαφή εστιακή πλακώδη διαφοροποίηση. Οι αντιδράσεις σε μία ποικιλία ανοσοχρώσεων μπορεί να είναι παρόμοιες με πιθανή εξαίρεση αυτές των μυοεπιθηλιακών καρκινωμάτων που είναι διάχυτα S-100 θετικά. Η ηλεκτρονική μικροσκόπηση μπορεί να είναι απαραίτητη προκειμένου να διακριθεί κάποιες από αυτές τις αλλοιώσεις. Τα καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων έχουν άφθονα ινίδια στο πρωτόπλασμα και καλά ανεπτυγμένα δεσμοσώματα είτε ατρακτοειδή είτε πολυγωνικά. Οι μεσοκυττάριας γέφυρες είναι άφθονες σε καλά διαφοροποιημένες περιοχές. Σε αντίθεση, τα καρκινώματα από ατρακτοειδή μεσεγγυματικά κύτταρα συχνά έχουν φαγοκυτταρικά κυστίδια, μυϊκά ινίδια και βασικό πέταλο επιπρόσθετα στα ινίδια και στα δεσμοσώματα.

Τα πλακώδη και τα αδενοπλάκωδη καρκινώματα θα πρέπει να διαχωρίζονται από τα πλειόμορφα καρκινώματα τα οποία μπορεί να παρουσιάζουν ένα μοτίβο αναμειγμένο με ένα μεγάλο αριθμό αλλόκοτων καρκινικών γιγάντιων κυττάρων· ο παραπάνω διαχωρισμός είναι πολύ σημαντικός αφού τα πλειόμορφα καρκινώματα είναι πολύ πιο επιθετικά από τα πλακώδη και αδενοπλάκωδη καρκινώματα.

Τα αδενοκαρκινώματα με χονδρική διαφοροποίηση θα πρέπει να διαχωρίζονται από τα πλειόμορφα αδενώματα. Τα πλειόμορφα αδενώματα κατά κανόνα έχουν μυοεπιθηλιακά κυτταρικά στοιχεία(τα οποία μπορεί να υπερισχύουν σε κάποιους όγκους) τα οποία αναπτύσσονται γύρω από χώρους οι οποίοι επενδύονται από κακοήγη επιθηλιακά κύτταρα. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα δεν είναι εμφανή στα αδενοκαρκινώματα με χονδρική διαφοροποίηση.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες των μεταπλαστικών καρκινωμάτων**

Με δεδομένο μέγεθος όγκου πάνω από 3-4 cm σε πολλές περιπτώσεις οι μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες είναι σχετικά σπάνιες· περίπου το 10-15% των αμιγών καρκινωμάτων εκ πλακωδών κυττάρων έχουν μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Περίπου το 19-25% των καρκινωμάτων με οστικών-χονδρικών στοιχείων έχουν μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Ωστόσο στην μελέτη του Ηυνο οι μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες ήταν πιο συχνές (56%) στους όγκους με ατρακτοειδή και πλακώδη μεταπλασία. Όταν τα μεταπλαστικά καρκινώματα δίνουν μεταστάσεις στους μασχαλιαίους λεμφαδένες και πέρα από αυτούς, διατηρούν και συχνά εκδηλώνουν το μεταπλαστικό δυναμικό τους. Σε κάποιες μελέτες οι οποίες συνδύασαν χονδρική και οστική μεταπλασία η πενταετής επιβίωση κυμαίνονταν από 28% έως 68%· στα καρκινώματα με ατρακτοειδή ή πλακώδη διαφοροποίηση η πενταετής επιβίωση άγγιξε το 63%. Το προχωρημένο στάδιο και η συμμετοχή των λεμφαδένων σχετίζεται με πιο επιθετική πορεία όπως είναι αναμενόμενο. Από τα καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων η ακανθολυτική παραλλαγή μπορεί να παρουσιάζει μια πιο επιθετική συμπεριφορά.

Τα καρκινοσαρκώματα είναι πολύ επιθετικοί όγκοι. Κάποιοι από αυτούς κάνουν μεταστάσεις ως μεικτού τύπου επιθηλιακοί και μεσεγγυματικοί όγκοι ενώ μόνο το επιθηλιακό ή το σαρκωματώδες στοιχείο μπορεί να κάνει μετάσταση σε άλλα.

Δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες διαθέσιμες για την αποτελεσματικότητα των σύγχρονων θεραπειών σε ό,τι αφορά τη διαχείριση των μεταπλαστικών καρκινωμάτων.

## **Καρκίνωμα πλούσιο σε λιπίδια**

### **Ορισμός**

Ένα καρκίνωμα του μαστού στο οποίο περίπου το 90% των νεοπλασματικών κυττάρων περιέχουν άφθονα κυτταροπλασματικά ουδέτερα λιπίδια.

**ICD-O κωδικός**     **8314/3**

### **Επιδημιολογία**

Χρησιμοποιώντας μόνο συμβατικά μορφολογικά χαρακτηριστικά (αφρώδη έως γεμάτα με κενοτόπια διαυγή κύτταρα) η επίπτωση που έχει αναφερθεί είναι 1-6%. Τέσσερις μονο περιπτώσεις έχουν εξεταστεί μέσα σε ένα διάστημα 12 χρόνων στο AFIP. Συχνότητα εως 0.8% βρέθηκε σε μία μελέτη που χρησιμοποιούσε Sudan III σε παγωμένες τομές.

Η ηλικία των ασθενών με υποτιθέμενο καρκίνωμα πλούσιο σε λιπίδια κυμαίνεται από 33 έως 81 έτη. Όλες,εκτός από έναν ασθενή, ήταν γυναίκες. Η εξαίρεση αφορούσε έναν 55χρονο άντρα.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ψηλαφητούς όζους. Μία περίπτωση παρουσιάστηκε ως νόσος Paget της θηλής.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Το μέγεθος του όγκου σε διάφορες περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί κυμαίνεται από 1.2 έως 15 cm.

### **Ιστοπαθολογία**

Τα καρκινώματα πλούσια σε λιπίδια θα πρέπει να διαχωρίζονται από άλλα καρκινώματα με διαυγές, γεμάτο με κενοτόπια κυτταρόπλασμα. Αν ιστοχημικές μέθοδοι εφαρμόζονταν σε παγωμένες τομές καρκινωμάτων του μαστού μέχρι και το 75% θα περιείχε κυτταροπλασματικές σταγόνες λιπιδίων, αλλά μόνο το 6% θα ήταν σε μεγάλες ποσότητες· μόνο αυτές οι περιπτώσεις θα πρέπει να ονομάζονται λιπίδια πλούσια σε καρκίνωμα.

Ιστολογικά διακρίνεται συμμετοχη βαθμού ΙΙΙ διηθητικού καρκίνωματος στις περισσότερες περιπτώσεις. Θα μπορούσε να σχετίζεται και in situ λοβιακό ή πορογενές καρκίνωμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν μεγάλο, διαυγές, αφρώδες έως γεμάτο με κενοτόπια κυτταρόπλασμα στο οποίο ουδέτερα λιπίδια είναι εμφανή. Τα καρκινικά κύτταρα στερούνται βλεννίνης. Η α-λακταλβουμίνη και η λακτοφερρίνη βρέθηκαν σε 5 περιπτώσεις ενώ το αντιγόνο της μεμβράνης των σφαιριδίων λίπους ήταν εμφανές σε κύτταρα μόνο περιστασιακά.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε ότι αφορά τους υποδοχείς ορμονών αλλά όλοι όγκοι από μια σειρά ήταν αρνητικοί.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Παρά τη θετική συσχέτιση του περιεχομένου των λιπιδίων με υψηλό ιστολογικό βαθμό και εκτεταμένες μεταστάσεις στους μασχालιαίους λεμφαδένες στους 11 από τους 12 ασθενείς, στην παρούσα φάση δεν είναι δυνατό να εδραιωθεί με βεβαιότητα η άποψη ότι τα καρκινώματα που είναι πλούσια σε λιπίδια είναι επιθετικοί όγκοι. Οι αναφερόμενες σειρές συμπεριλάμβαναν πολλές ετερογενείς αλλοιώσεις και είχαν πολύ μικρή παρακολούθηση.

### **Εκκριτικό καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Είναι σπάνιο, χαμηλού βαθμού καρκίνωμα με συμπαγή, μικροκυστική (σαν κηρήθρα) και σωληνωριακή αρχιτεκτονική, το οποίο αποτελείται από κύτταρα που παράγουν άφθονο ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο εκκριτικό (γαλακτώδες) υλικό.

### **ICD-O κωδικός 8502/3**

#### **Συνώνυμα**

Νεανικό καρκίνωμα



## **Επιδημιολογία**

Είναι ένας σπάνιος όγκος που εμφανίζεται με συχνότητα κάτω από 0,15% απο όλα τα καρκινώματα του μαστού. Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται συνήθως στις γυναίκες αλλά έχουν αναφερθεί και σε άντρες συμπεριλαμβανομένου και ενός τρίχρονου αγοριού.

Εμφανίζεται στα παιδιά όπως επίσης και στους ενήλικες. Μία πρόσφατη αναφορά αποκάλυψε 67 ασθενείς. Είκοσιπέντε (37%) ήταν λιγότερο από 30 ετών, 21 (31%) μεγαλύτεροι από 30 ετών και οι υπόλοιποι 21 κάπου στο ενδιάμεσο. Ως εκ τούτου, προτιμάται ο όρος εκκριτικό καρκίνωμα. Το βλεννώδες καρκίνωμα, το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα και το καρκίνωμα "σφραγιστήρος δακτυλίου" είναι εκκριτικά καρκινώματα "σε περιορισμένη έννοια", αλλά είναι καλά καθορισμένες ξεχωριστές οντότητες και για αυτό το λόγο είναι προτιμότερο ο όρος εκκριτικό καρκίνωμα για αυτούς τους τόσο σπάνιους τύπους όγκων.

## **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Οι συγκεκριμένοι όγκοι είναι βραδέως εξελισσόμενοι και εκδηλώνονται ως κινητοί όζοι, οι οποίοι ανευρίσκονται δίπλα στη θηλαία άλω σε περίπου στις μισές περιπτώσεις, ειδικά στους άντρες και στα παιδιά.

## **Μακροσκοπική εξέταση**

Τα εκκριτικά καρκινώματα συνήθως παρουσιάζονται ως καλά καθορισμένα οζίδια, γκρι-άσπρα ή κίτρινα προς καφέ σε χρώμα και το μέγεθός τους ποικίλει από 0.5 έως 12cm. Οι μεγαλύτεροι όγκοι παρουσιάζονται σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.

## **Ιστοπαθολογία**

Σε μικροσκοπικό επίπεδο το εκκριτικό καρκίνωμα είναι γενικά καλά καθορισμένο. Παρόλα αυτά παρατηρούνται συχνά περιοχές του λιπώδους ιστού που έχουν διηθηθεί. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σκληρυντικός ιστός στο κέντρο των αλλοιώσεων. Οι αλλοιώσεις αποτελούνται δομικά από 3 μοτίβα τα οποία παρουσιάζονται σε ποικίλους συνδυασμούς:

1. Το μικροκυστικό (σαν κηρήθρα) μοτίβο το οποίο αποτελείται από μικρές κύστες που συχνά συγχωνεύονται σε μεγαλύτερους χώρους και προσομοιάζουν θυρεοειδικά κυστίδια.

2. Το πυκνό περισσότερο συμπαγες μοτίβο.
3. Το σωληναριακό μοτίβο το οποίο αποτελείται από πολυάριθμους σωληναριακούς χώρους που περιέχουν εκκρίσεις.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα υποδιαιρούνται σε δύο τύπους με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Ο ένας τύπος χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποσότητα "ωχρής" χρώσης του κοκκιώδους κυτταροπλάσματος, το οποίο περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί και ως αφρώδες. Οι πυρήνες είναι ωσειδείς και έχουν ένα μικρό πυρήνιο. Οι ενδοκυτταροπλασματικοί αυλοί είναι πολυάριθμοι και ποικίλουν σε μέγεθος από μικροί έως "τεράστιοι". Η συγχώνευση των ενδοκυτταροπλασματικών αυλών δημιουργεί μικροκυστικές δομές. Η έκκριση που λαμβάνει χώρα μέσα στον ενδοκυτταροπλασματικό αυλό ή στο έξωκυτταροπλασματικό στοιχείο είναι έντονα ηωσινόφιλη και PAS θετική μετά από ενζυματική πέψη με διασάση στις περισσότερες περιπτώσεις· επίσης παρατηρείται alcian μπλε (χρώση βλέννης-όξινοι βλεννοπολυσακχαρίτες) θετικό υλικό. Οι δύο τύποι βλενώδους ουσίας συχνά παράγονται ανεξάρτητα και ο συνδυασμός των δύο, όπως αυτός παρατηρείται στο "στοχοειδές μοτίβο" των ενδοκυτταροπλασματικών αυλών το οποίο περιγράφηκε από τους Gad και Azzopardi, είναι σπάνια εμφανής.

Οι μιτώσεις και οι νεκρωτικές περιοχές είναι σπάνιες. Το in situ πορογενές καρκίνωμα, είτε του εκκριτικού τύπου είτε του τύπου με χαμηλό ιστολογικό βαθμό, μπορεί να παρουσιάζεται στα όρια του όγκου ή μέσα σε αυτόν.

#### **Ανοσολογικό προφίλ**

Στο εκκριτικό καρκίνωμα συχνά συχνά εκφράζονται η α-λακταλβουμίνη, το επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (δείκτης επιθηλιακής διαφοροποίησης-EMA:epithelial membrane antigen) και η S-100 πρωτεΐνη. Οι υποδοχείς οιστρογόνων είναι κυρίως ανιχνεύσιμοι.

#### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Το εκκριτικό καρκίνωμα έχει εξαιρετικά ευνοϊκή πρόγνωση στα παιδιά και στους έφηβους αλλά φαίνεται να συμπεριφέρεται λίγο πιο επιθετικά στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς. Οι απομονωμένες υποτροπές στα παιδιά αποτελούν την εξαίρεση,

αλλά ο κίνδυνος εμπλοκής των λεμφαδένων είναι ο ίδιος τόσο στα παιδιά όσο και στους μεγαλύτερους ασθενείς.

Μεταστάσεις στους μασχالياίους λεμφαδένες βρίσκονται σε περίπου 15% των ασθενών. Ως μετάσταση ορίζεται η εμπλοκή τουλάχιστον 4 λεμφαδένων το περισσότερο.

Όγκοι μικρότεροι από 2 cm σε μέγεθος είναι απίθανο να εξελιχθούν. Η απλή μαστεκτομή, σε αντίθεση με την εκτομή του όγκου, έχει οδηγήσει σε ίαση, με εξαίρεση μίας περίπτωσης που αναφέρθηκε από τον Meis. Υποτροπή του όγκου μπορεί να γίνει μετά από 20 χρόνια και για αυτό το λόγο υποστηρίζεται η παρατεταμένη παρακολούθηση. Θανατηφόρες περιπτώσεις αποτελούν εξαιρέσεις και δεν έχουν αναφερθεί ποτέ σε παιδιά.

### **Ογκοκυτταρικό καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Ένα καρκίνωμα του μαστού που αποτελείται πάνω από το 70% από ογκοκυτταρικά κύτταρα.

#### **ICD-O κωδικός 8290/0**

#### **Ιστορική σημείωση**

Η λέξη "oncocyte" (ογκοκύτταρο) προέρχεται από τα Ελληνικά και σημαίνει "πρησμένο κύτταρο", σε αυτή την περίπτωση εξαιτίας της συσσώρευσης μιτοχόνδριων. Ο όρος ογκοκύτταρο χρησιμοποιείται όταν τα μιτοχόνδρια καταλαμβάνουν το 60% του κυτταροπλάσματος. Οι ογκοκυτταρικοί όγκοι παρατηρούνται σε διάφορα όργανα και ιστούς.

Μέσα στα ογκοκύτταρα τα μιτοχόνδρια είναι διάχυτα διασκορπισμένα σε όλη την έκταση του κυτταροπλάσματος ενώ στα κύτταρα που είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια δημιουργούνται ομάδες (από μιτοχόνδρια) στον ένα πόλο του κυττάρου.

Το ποσοστό των ογκοκυττάρων που απαιτείται μέσα σε έναν όγκο προκειμένου να τον χαρακτηρίσουν ογκοκυτταρικό έχει προταθεί αυθαίρετα από διάφορους συγγραφείς και ποικίλει από όργανο σε όργανο. Σε μικρές σειρές ογκοκυτταρικού καρκινώματος του μαστού, οι Diamiani et al., χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της

ανοσοϊστοχημείας με τη βοήθεια αντιμιτοχονδριακού αντισώματος, βρήκαν ότι το 70-90% των νεοπλασματικών κυττάρων είναι συσκευασμένα μαζί με ανοαντιδραστικά κοκκία.

### **Επιδημιολογία**

Μόνο τυχαίες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί. Παρόλα αυτά η επίπτωση στο μαστό είναι μάλλον υποτιμημένη λόγω του ότι τα ογκοκύτταρα εύκολα παραβλέπονται ή λανθασμένα διαγιγνώσκονται ως αποκρινή στοιχεία. Όλοι οι ασθενείς που έχουν περιγραφεί είναι πάνω από 60 ετών. Δεν υπάρχει κάποια προτίμηση σε ότι αφορά την περιοχή εμφάνισης. Σε μία περίπτωση περιγράφηκε σε άντρα.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Ο μεγαλύτερος όγκος έχει μέγεθος 2,8 cm.

### **Ιστοπαθολογία**

Οι όγκοι είναι όλοι ίδιοι με καλά οριοθετημένα και καθορισμένα όρια και ποικίλουν από αδενώδεις σε συμπαγείς. Τα κύτταρα έχουν άφθονο κυτταρόπλασμα γεμάτο με μικρά ηωσινόφιλα κοκκία. Οι πυρήνες είναι μονότονοι και στρογγυλοί προς ωσηδείς με εμφανή πυρήνιο. Οι μιτώσεις δεν είναι συχνές. Έχουν περιγράψει in situ καρκινώματα με θηλώδη εμφάνιση.

### **Διαφορική διάγνωση**

Τα ογκοκυτταρικά καρκινώματα μπορούν να διαχωριστούν από τα αποκρινή, τα νευροενδοκρινή καρκινώματα και ογκοκυτταρικές μυοεπιθηλιακές αλλοιώσεις από τον εκάστοτε ανοσοφαινότυπο.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Οι περιπτώσεις που εξετάστηκαν από τους Damiani et al έδειξαν διάχυτη και δυνατή ανοσοαντιδραστικότητα με το αντιμιτοχονδριακό αντίσωμα. Το επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο επενδύει τα όρια των αυλών των νεοπλασματικών αδένων όταν αυτοί είναι παρόντες. Το GCDFP-15 απουσίαζε σε 3 περιπτώσεις και οι οιστρογονικοί υποδοχείς παρατηρήθηκαν στο 90% των κυττάρων σε μία περίπτωση.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Η παρακολούθηση και ο αριθμός των αναφερόμενων περιπτώσεων είναι τόσο μικρός και για αυτό το λόγο δεν μπορεί να επιτραπεί η ουσιαστική συζήτηση σε ό,τι αφορά την πρόγνωση.

## **Αδενοκυστικό καρκίνωμα**

### **Ορισμός**

Ένα καρκίνωμα με χαμηλό επιθετικό δυναμικό το οποίο ιστολογικά είναι παρόμοιο με το αντίστοιχο των σιελογόνων αδένων.

### **ICD-O κωδικός 8200/3**

### **Συνώνυμα**

Αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα, αδενοκυστικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, κυλινδροειδές καρκίνωμα.

### **Επιδημιολογία**

Το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα αντιπροσωπεύει περίπου το 0.1% των καρκινωμάτων του μαστού. Είναι σημαντικό να υπάρξουν αυστηρά κριτήρια προκειμένου να αποφευχθούν οι εσφαλμένες ταξινομήσεις, οι οποίες βρέθηκαν σε περίπου το 50% των περιπτώσεων που καταγράφηκαν στο μητρώο όγκων στο Connecticut. Γενικά, η ηλικιακή κατανομή είναι ίδια με αυτή που παρατηρείται στα διηθητικά πορογενή καρκινώματα.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Η αλλοιώσεις είναι ισομερώς κατανεμημένες και στους δύο μαστούς και περίπου το 50% βρίσκεται κάτω και γύρω από την περιοχή της θηλαίας άλω. Μπορεί να είναι επώδυνες ή μαλακές και απροσδόκητα κυστικές. Ένας διακριτικός όζος είναι η πιο κοινή παρουσίαση.

## **Μακροσκοπική εξέταση**

Το μέγεθος ποικίλει από 0,7 έως 12 cm, με ένα μέσο όρο 3cm στις περισσότερες αναφερθείσες περιπτώσεις. Οι όγκοι είναι συνήθως καλά καθορισμένοι και οι μικροκύστες είναι εμφανείς. Είναι καφέ ή γκρι σε εμφάνιση.

## **Ιστοπαθολογία**

Τα αδενοκυστικά καρκινώματα του μαστού είναι παρόμοια με αυτά των σιελογόνων αδένων, του πνεύμονα και του τραχήλου.

Τρία βασικά μοτίβα παρατηρούνται: το δοκιδώδες-σωληνώδες, το ηθμοειδές και το συμπαγές. Τα 3 μοτίβα έχουν χρησιμοποιηθεί από τους Ro et al. προκειμένου να αναπτύξουν το δικό τους σύστημα βαθμοποίησης. Το ηθμοειδές μοτίβο είναι το πιο χαρακτηριστικό αφού οι νεοπλασματικές περιοχές είναι διάτρητες από μικρές οπές και προσομοιάζουν κόσκινο. Οι "οπές" είναι δύο τύπων:

1. Ο πρώτος, ο οποίος αναφέρεται και ως ψευδοαυλός, είναι αποτέλεσμα των αναδιπλώσεων του στρώματος (στρωματικός χώρος) στο εσωτερικό του όγκου. Επομένως, ο τύπος του χώρου είναι ποικίλου μεγέθους, κυρίως στρογγυλός και περιέχει μυξοειδείς όξινες στρωματικές βλεννώδεις ουσίες όταν αυτές βάφονται με χρώση Alcian μπλε ή λωρίδες κολλαγόνου με μικρά τριχοειδή αγγεία. Μερικές φορές οι στρωματικοί χώροι είναι γεμάτοι με υαλώδες κολλαγόνο και οι μικρότεροι από αυτούς αποτελούνται από σφαιρίδια ή κυλίνδρους από υαλώδες υλικό το οποίο έχει φανεί τόσο ανοσοϊστοχημικά όσο και σε μικροσκοπικό επίπεδο ότι είναι βασικός υμένας. Με την μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας φαίνεται ότι ένα άκρο του υμένα και το θετικό στο κολλαγόνο IV υλικό επενδύουν τους στρωματικούς χώρους.
2. Ο δεύτερος τύπος είναι πιο δύσκολο να παρατηρηθεί, αφού δεν είναι τόσο εμφανής και συνήθως αποτελείται από μικρούς αυλούς. Αυτές είναι γνήσιες αδενικές δομές (αδενικοί χώροι) οι οποίες περιέχουν εκκρίσεις ηωσινόφιλων κοκκίων από ουδέτερες βλεννώδεις ουσίες και είναι PAS (periodic acid schiff) θετικές έπειτα από ενζυματική πέψη με διαστάση.

Το διπλό δομικό μοτίβο αντανακλά ένα διπλό κυτταρικό στοιχείο. Τα κύτταρα που προσομοιάζουν τα βασικά κύτταρα έχουν ανεπαρκές κυτταρόπλασμα, στρογγυλό

προς ωοειδή πυρήνια και ένα με δύο πυρήνια. Αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος της βλάβης και επενδύουν επίσης τους ηθμοειδείς στρωματικούς χώρους.

Ο δεύτερος τύπος κυττάρου επενδύει τους πραγματικούς αδενικούς αυλούς και έχει ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και στρογγυλούς πυρήνες, ίδιους με αυτούς των κυττάρων που προσομοιάζουν τα βασικά κύτταρα. Ένας τρίτος τύπος κυττάρου, ο οποίος παρατηρήθηκε στο 14% των περιπτώσεων από τους Tavassoli και Noris αποτελείται από σμηγματογόνα στοιχεία τα οποία περιστασιακά μπορεί να είναι πολυάριθμα.

Το αδενοκυστικό καρκίνωμα περιέχει έναν κεντρικό πυρήνα με νεοπλασματικά κύτταρα, περιβάλλεται από διηθημένες περιοχές· το πορογενές καρκίνωμα *in situ* απουσιάζει από την περιφέρεια. Το στρώμα ποικίλει από ιστό που μοιάζει πολύ με αυτόν που παρατηρείται στο φυσιολογικό μαστό, σε δεσμοπλαστικό, μυξοειδή ή ακόμα και σε εκτεταμένα λιπώδη.

Το αδενοκυστικό καρκίνωμα έχει παρατηρηθεί σε συνδυασμό με το αδеноμυοεπιθηλίωμα και το χαμηλού βαθμού αδενοπλακώδες καρκίνωμα γεγονός που υποδηλώνει στενή σχέση μεταξύ αυτών των συνδυασμένων επιθηλιακών και μυοεπιθηλιακών όγκων.

### **Διαφορική διάγνωση**

Το αδενοκυστικό καρκίνωμα πρέπει να διαχωρίζεται από την καλοήγη κολλαγονώδη σφαιρούλωση και από το ηθμοειδές καρκίνωμα, το οποίο περισσότερο μοιάζει στο αδενοκυστικό καρκίνωμα. Το ηθμοειδές καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό σε ότι αφορά μόνο έναν τύπο ναιοπλασματικού κυττάρου και ένα τύπο βλενωδους ουσίας. Επιπρόσθετα, οι οιστρογονικοί και οι προγεστερονικοί υποδοχείς είναι άφθονοι στα ηθμοειδή καρκινώματα και απουσιάζουν πρακτικά από όλες τις περιπτώσεις αδενοκυστικού καρκινώματος.

### **Ανοσολογικό προφίλ και υπερδομή**

Οι δύο βασικοί τύποι κυττάρων είναι διαφορετικοί σε μικροσκοπικό και ανοσοϊστοχημικό επίπεδο.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο, τα κύτταρα που προσομοιάζουν τα βασικά κύτταρα έχουν μυοεπιθηλιακά χαρακτηριστικά ειδικά όταν βρίσκονται στη διάθεση επιφάνεια η

οποία επενδύει τους ψευδοαδενικούς χώρους. Παρουσιάζουν λεπτά κυτταροπλασματικά νημάτια με σημεία εστιακής συμπύκνωσης. Αυτά τα κύτταρα φαίνεται να είναι θετικά για την ακτομυοσίνη και όμοια με τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα, είναι θετικά για την ακτίνη των λείων μυικών ινών και την καλπονίνη όπως επίσης και για την κερατίνη 14. Παρόλα αυτά, τα κύτταρα που μοιάζουν με τα βασικά κύτταρα είναι ακαθόριστα στοιχεία και φαίνεται να έχουν μερικά νημάτια και οργανίδια με την ηλεκτρονική μικροσκόπηση, χωρίς συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Τα κύτταρα που επενδύουν τους αδενικούς αυλούς είναι κυβοειδή προς ατρακτοειδή σε σχήμα. Όταν είναι κυβοειδή, έχουν αμβλείες μικρολάχνες κατά μήκος των ορίων των αυλών (εκκριτικός τύπος). Όταν είναι ατρακτοειδή σε σχήμα, παρουσιάζουν άφθονα ινίδια μαζί με τις κυτταροπλασματικές διαδικασίες των λαχνών και έτσι δικαιολογείται ο σχεδιασμός.

Επομένως ο εκκριτικός τύπος του κυττάρου είναι θετικός σε ότι αφορά την κερατίνη 7, ενώ το αδενοπλακώδες κύτταρο είναι θετικό τόσο για την κερατίνη 7 όσο και για την 14. Σε 2 περιπτώσεις οι οποίες αναφέρθηκαν από τους Lamovec et al παρατηρήθηκε ότι τα κύτταρα αυτά μπορούν να υποβληθούν σε πλακώδη μεταπλασία. Η πλακώδης μεταπλασία είναι περισσότερο κοινή στον αδενοκυστικό καρκίνο μαστού αλλά ποτέ δεν εμφανίζεται σε αδενοκυστικό καρκίνωμα σιελογόνων αδένων.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Το αδενοκυστικό καρκίνωμα είναι ένας χαμηλού βαθμού όγκος στον οποίο γενικά επιτυγχάνεται ίαση με μία απλή μαστεκτομή. Όπως και το ανάλογό του στους σιελογόνους αδένες, σπάνια εξαπλώνεται μέσω του λεμφικού ρεύματος. Η τοπική υποτροπή σχετίζεται με ατελή εκτομή αλλά έχει αναφερθεί ότι υπήρχαν ασθενείς που επιβίωσαν 16 χρόνια μετά την εκτομή της υποτροπής. Μόνο 2 περιπτώσεις μεταστάσεων των μασχαλιαίων λεμφαδένων έχουν αναφερθεί. Απομακρυσμένες μεταστάσεις συμβαίνουν σε περίπου 10% των περιπτώσεων και οι πνεύμονες εμπλέκονται συχνά.



## **Καρκίνωμα από κυψελιδικά κύτταρα**

### **Ορισμός**

Το καρκίνωμα από κυψελιδικά κύτταρα είναι το ομόλογο του μαστού από παρόμοιους όγκους που συμβαίνουν στην παρωτίδα και παρουσιάζουν κυψελιδική κυτταρική (ορώδης) διαφοροποίηση.

**ICD-O κωδικός**    **8550/3**

### **Επιδημιολογία**

Το καρκίνωμα από κυψελιδικά κύτταρα είναι ένας σπάνιος όγκος. 7 περιπτώσεις έχουν καταγραφεί. Έχουν επίσης αναφερθεί άλλα καρκινώματα που παρουσιάζουν ορώδη έκκριση και μάλλον σχετίζονται με το καρκίνωμα από κυψελιδικά κύτταρα. Προσβάλλει γυναίκες μεταξύ 35 και 80 ετών (διάμεση ηλικία είναι τα 56 έτη).

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Το καρκίνωμα από κυψελιδικά κύτταρα παρουσιάζεται ως ψηλαφητός όζος με μία διακύμανση από 2cm έως 5cm στο μέγεθος. Μία περίπτωση αποκαλύφθηκε με τη μαστογραφία.

### **Ιστοπαθολογία**

Οι όγκοι παρουσιάζουν συνδυασμούς από συμπαγείς, μικροκυστικές και μικροαδενικές περιοχές. Σε μία περίπτωση ο όγκος ήταν κυρίως συμπαγής και σε μία άλλη φαγεσωρικού τύπου περιοχές με περιφερικά άκρα μικροαδενώδων δομών.

Σε κυτταρικό επίπεδο, τα κύτταρα έχουν άφθονο κοκκιώδη, τόσο οξεόφιλο όσο και βασεόφιλο κυτταρόπλασμα το οποίο τείνει να γίνει ηωσινόφιλο. Τα κοκκία μπορεί να είναι χοντρά, φωτεινά κόκκινα τα οποία θυμίζουν τα κύτταρα Paneth ή κύτταρα που είναι τόσο οξεόφιλο όσο και βασεόφιλα. Παρόλα αυτά το διαυγές " υπερνεφροειδές" κυτταρόπλασμα δεν είναι ασυνήθιστο. Οι πυρήνες είναι ακανόνιστοι, στρογγυλοί προς ωοειδείς, με ένα μόνο πυρήνιο. Ο μιτωτικός αριθμός ποικίλει και μπορεί να είναι μέχρι και 10 μιτώσεις/10 οπτικά πεδία.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Τα περισσότερα κύτταρα βάφονται έντονα με αντί-αμυλάση, λυσοζύμη, χυμοθρυψίνη, EMA, και S-100 πρωτεΐνη αντιορών. Ο GCDFPP-15, ο βλεννοαποκρινής δείκτης, μπορεί να είναι εστιακά θετικός.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Κανένας από τις 7 περιπτώσεις που αναφέρθηκαν δεν απεβίωσε εξαιτίας του όγκου. Παρόλα αυτά η παρακολούθηση ήταν περιορισμένη (5έτη το περισσότερο). Οι θεραπείες ποικίλουν από νεοεπικουρική θεραπεία με ριζική μαστεκτομή μέχρι αφαίρεση μόνο του όγκου.

### **Καρκίνωμα από διαυγή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο**

#### **Ορισμός**

Ένα καρκίνωμα στο οποίο περισσότερο από το 90% των νεοπλασματικών κυττάρων έχουν άφθονο διαυγή κυτταρόπλασμα που περιέχει γλυκογόνο.

#### **ICD-O κωδικός 8315/3**

#### **Συνώνυμα**

Καρκινώμα από διαυγή κύτταρα 8310/3

Καρκίνωμα πλούσιο σε γλυκογόνο 8315/3

#### **Επιδημιολογία**

Η συχνότητα εμφάνισης είναι από 1-3% σε ότι αφορά το σύνολο καρκινωμάτων του μαστού, με μία διακύμανση στην ηλικία εμφάνισης από 41 έως 78 έτη (διάμεση ηλικία τα 57 χρόνια).

#### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Αυτοί οι όγκοι φαίνεται να έχουν ίδια χαρακτηριστικά με αυτά του πορογενούς μη ειδικού τύπου καρκινώματος.

## **Μακροσκοπική εξέταση**

Το καρκίνωμα από διαυγή κύτταρα σε γλυκογόνο δεν διαφέρει σημαντικά από αυτό του κλασικού διηθητικού ή ενδοπορικού καρκινώματος. Το νεόπλασμα ποικίλει σε μέγεθος από 1 cm έως 8 cm.

## **Ιστοπαθολογία**

Είναι απαραίτητος ένας αυστηρός ορισμός για τα διαυγή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο για 2 λόγους. Τα καρκινώματα του μαστού που παρουσιάζουν διαυγή κύτταρα είναι ασυνήθιστα και οφείλονται σε ένα προϊόν που παράγεται από την εκχύλιση ενδοκυτταροπλασματικών ουσιών κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας του ιστού. Ωστόσο, από την στιγμή που διαφέρουν οι ουσίες που εξάγονται μπορεί να υπάρξει διαφορετική βιολογική σημασία. Επιπρόσθετα, το ενδοκυτταροπλασματικό γλυκογόνο έχει παρατηρηθεί χωρίς σημαντικά διαυγή κύτταρα στο 58% των περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού.

Οι αλλοιώσεις συνήθως έχουν τα δομικά χαρακτηριστικά των ενδοπορικών και διηθητικών πορογενών νεοπλασμάτων. Σπάνια παρουσιάζουν χαρακτηριστικά του λοβιακού, μυελώδους και σωληνώδους τύπου. Τα καρκινώματα από διαυγή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο έχουν καθορισμένα ή διηθημένα όρια.

Το *in situ* στοιχείο, είτε στην αμιγή μορφή είτε όταν σχετίζεται με άλλες διηθητικές περιπτώσεις, έχει ένα συμπαγές στερεό, φαγεσωρικό ή θηλώδες μοτίβο ανάπτυξης. Ο διηθητικός όγκος αποτελείται γενικά από από στερεές φωλιές και σπάνια από σωληνώδη και θηλώδη χαρακτηριστικά.

Τα καρκινικά κύτταρα τείνουν να έχουν αιχμηρά καθορισμένα όρια και πολυγωνική περιφέρεια. Το διαυγές ή το κοκκιώδες κυτταρόπλασμα περιέχει ευμετάβλητο γλυκογόνο το οποίο είναι PAS διαστάση θετικό. Οι πυρήνες είναι υπερχρωματικοί, με συστάδες χρωματίνης και εμφανή πυρήνιο.

## **Διαφορική διάγνωση**

Προκειμένου να διαφοροποιηθεί ο συγκεκριμένος τύπος όγκου από άλλα καρκινώματα από διαυγή κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου και του καρκινώματος που είναι πλούσιο σε λιπίδια, του καρκινώματος από ιστιοκύτταρα, του μυοεπιθηλώματος, του υδραδενώματος από διαυγή κύτταρα και του μεταστατικού

καρκινώματος από διαυγή κύτταρα (συγκεκριμένα αυτό της νεφρικής προέλευσης), είναι χρήσιμη η ενζυμική κυτταροχημεία και η ανοσοϊστοχημεία.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Η κατάσταση σε ό,τι αφορά τους ορμονικούς υποδοχείς είναι ίδια με αυτή του πορογενούς καρκινώματος μη ειδικού τύπου.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Οι περισσότερες αναφορές σχετικά με το καρκίνωμα από διαυγή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο εισηγούνται ότι είναι πιο επιθετικό από το τυπικό πορογενή καρκίνωμα. Η επίπτωση σε ό,τι αφορά τη διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή άλλων τύπων καρκινωμάτων. Ιστολογικά είναι μεσαίου προς υψηλού βαθμού κακοήθειας. Σπάνια παρουσιάζονται βαθμού I όγκοι.

Παρόλο που μελέτες παρακολούθησης επιβεβαιώνουν ότι το ελεύθερο νόσου διάστημα και η συνολική επιβίωση είναι σημαντικά χειρότερη στο καρκίνωμα από διαυγή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο, εξαιτίας της χαμηλής επίπτωσης δεν υπάρχουν πολυπαραμετρικές αναλύσεις να συγκρίνουν τον συγκεκριμένο όγκο στο κάθε στάδιο με άλλους ιστολογικούς τύπους άλλων καρκίνων του μαστού.

### **Σμηγματογόνο καρκίνωμα**

#### **Ορισμός**

Ένας πρωτοπαθής καρκίνος μαστού παρόμοιος με αυτόν των εξαρτημάτων του δέρματος, με σμηγματογόνο διαφοροποίηση. Δεν θα πρέπει να υπάρχει καμία ένδειξη παραγωγής από επιφανειακούς σμηγματογόνους αδένες των εξαρτημάτων του δέρματος.

#### **ICD-O κωδικός 8410/3**

#### **Επιδημιολογία**

Μόνο 4 περιπτώσεις από αυτόν τον σπάνιο καρκίνο μαστού έχουν παρατηρηθεί. Τρεις από αυτές τις γυναίκες ήταν λευκές και ηλικία τους ήταν 45-62 έτη.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Όλοι οι ασθενείς παρουσιάζονται με μία ψηλαφητή μάζα.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Οι όγκοι ποικίλουν σε μέγεθος από 7,5 cm σε 20 cm. Τα όρια είναι εμφανώς διακριτά και η επιφάνεια κοπής είναι στερεή και φωτεινή κίτρινη.

### **Ιστοπαθολογία**

Ο όγκος χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό κυττάρων που δίνουν μια λοβιώδη εικόνα του καρκινώματος ή εικόνα από φωλιές. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν διαφορετικό μείγμα σμηγματογόνων κυττάρων τα οποία έχουν άφθονο λεπτό κενотоπιώδη κυτταρόπλασμα. Περιβάλλονται από μικρότερα ωσειδή προς ατρακτοειδή κύτταρα με μικρότερη ποσότητα ηωσινόφιλου κυτταροπλάσματος το οποίο δεν είναι κενотоπιώδες. Οι πυρήνες και των δύο τύπων κυττάρων είναι ακανόνιστοι, στρογγυλοί σε μέγεθος, κυψελιδώδεις με 0 έως 2 πυρήνια.

Οι μιτωτικές φιγούρες είναι αραιές αλλά μπορεί να είναι άφθονες εστιακά. Κεντρικά πλακώδη μορίδια μπορεί να παρουσιάζονται εστιακά. Τα sebocine κύτταρα με χαρακτηριστικά αποκρινών και σμηγματογόνων κυττάρων δεν αποτελούν αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό των σμηγματογόνων καρκινωμάτων.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Τα καρκινικά κύτταρα βάφονται θετικά με τις κυττοκερατίνες (aE1/AE3/LP34). Σε 3 περιπτώσεις που εκτιμήθηκαν, οι ανοσοχρώσεις για τους υποδοχείς προγεστερόνης ήταν θετικοί σε όλες. Σε ότι αφορά τους οιστρογονικούς υποδοχείς, δύο ήταν θετικές και μία αρνητική.

### **Διαφορική διάγνωση**

Το αποκρινές καρκίνωμα με μεγάλο πληθυσμό από sebocine κύτταρα και το καρκίνωμα πλούσιο σε λιπίδια εισέρχονται στη διαφορική διάγνωση. Το πρώτο έχει κατα κανόνα αναμεμιγμένα τυπικά αποκρινή κύτταρα και το δεύτερο σχηματίζει λώρους και ακανόνιστες ομάδες κυττάρων με πιο λεπτά κενотоπιώδη κύτταρα. Δεν έχει ούτε το μικρότερο δεύτερο πληθυσμό κυττάρων ούτε την πλακώδη μεταπλασία που παρατηρείται στο σμηγματογόνο καρκίνωμα.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες για την συμπεριφορά αυτών των όγκων. Ένας όγκος μεγέθους 7,5 cm αντιμετωπίστηκε με ολική μαστεκτομή. Κανένας από τους 20 μασχαλιαίους λεμφαδένες δεν ήταν θετικός. Άλλη μία περίπτωση που έχει αναφερθεί σχετίστηκε με εκτεταμένες μεταστάσεις με σημηματογόνο διαφοροποίηση η οποία ήταν εμφανή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις.

## **Φλεγμονώδες καρκίνωμα**

### **Ορισμός**

Μια ιδιαίτερη μορφή καρκίνου του μαστού με ξεχωριστή κλινική παρουσίαση που πιστεύεται ότι οφείλεται στη λεμφική απόφραξη από ένα υποκείμενο διηθητικό αδеноκαρκίνωμα· η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων έχει εμφανή δερματική λεμφική διήθηση από τον όγκο. Ο φλεγμονώδης καρκίνος είναι μία προχωρημένη μορφή καρκίνου του μαστού η οποία ταξινομείται κλινικά ως Td4. Η δερματική λεμφική διήθηση χωρίς τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα δεν είναι αρκετή προκειμένου να αποδοθεί ο όρος φλεγμονώδες καρκίνωμα.

### **ICD-O κωδικός 8530/3**

### **Επιδημιολογία**

Η ηλικιακή κατανομή είναι ίδια με αυτή του πορογενούς καρκινώματος μη ειδικού τύπου και του καρκίνου του μαστού γενικότερα. Δεν αναγνωρίζεται συγκεκριμένη συσχέτιση με πιο νεαρή ηλικία και με την εγκυμοσύνη αλλά το φαινόμενο των λεμφικών αγγειακών διηθήσεων γύρω από τον όγκο ανευρίσκεται πιο συχνά σε νέες γυναίκες. Η αναφερόμενη συχνότητα μιας φλεγμονώδους παρουσίασης ενός πρωτοπαθούς καρκινώματος του μαστού ποικίλει ανάμεσα στο 1 και στο 10% και επηρεάζεται από τα διαγνωστικά κριτήρια (τα κλινικά ή τα παθολογοανατομικά) και τη φύση του κέντρου αναφοράς (κλινικός κέντρο του τοπικού πληθυσμού έναντι του τριτοβάθμιου κέντρου αναφοράς).

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Τα κλινικά ευρήματα συμπεριλαμβάνουν διάχυτο ερύθημα, οίδημα, όψη του δέρματος σαν φλοιός από πορτοκάλι, τρυφερή/σκληρή/ζεστή διογκωμένη και σε

μερικές περιπτώσεις κακώς καθορισμένη ψηλαφητή μάζα. Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά χαρακτηριστικά και θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με βιοψία. Τα δερματικά λεμφικά έμβολα στους όγκους δεν βρίσκονται πάντα σε μικρά διαγνωστικά δείγματα του δέρματος που αποστέλλονται για βιοψία.

### **Ιστοπαθολογία**

Παρά το όνομα, το φλεγμονώδες καρκίνωμα δεν σχετίζεται με κανέναν σημαντικό βαθμό διήθησης φλεγμονώδων κυττάρων και αποτελεί φλεγμονώδη κατάσταση. Τα επιφανειακά σημεία εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της λεμφική απόφραξης και του επακόλουθου οιδήματος, το οποίο εμφανίζει σημεία που μιμούνται φλεγμονώδη διαδικασία. Τα φλεγμονώδη σημεία μπορεί να είναι η πρώτη κλινική παρουσίαση της συγκεκριμένης δυσμορφίας (πρωτοπαθές φλεγμονώδες καρκίνωμα) ή μπορεί να είναι ως αποτέλεσμα της υποτροπής του όγκου (δευτεροπαθής φλεγμονώδης καρκίνος).

Σε ιστολογικό επίπεδο το υποκείμενο διηθητικό καρκίνωμα δεν θεωρείται ότι έχει συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά, η πλειοψηφία των όγκων είναι πορογενή μη ειδικού τύπου καρκινώματα και είναι βαθμού 3. Οι όγκοι αυτοί συχνά σχετίζονται με λεμφική διήθηση συνήθως από ώριμα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, με χαμηλή συχνότητα θετικών οιστρογονικών υποδοχέων και ERBB2 υπερέκφραση. Το δέρμα συχνά παρουσιάζει συνυπάρχοντα χαρακτηριστικά τα οποία σχετίζονται με λεμφική απόφραξη συμπεριλαμβανομένου και του διαχωρισμού των ινών κολλαγόνου με πλάτυνση της δικτυωτής επιδερμικής στοιβάδας εξαιτίας του οιδήματος. Η εμπλοκή των επιδερμικών λεμφαδένων μπορεί να σχετίζεται λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση. Ο δευτερογενής ή υποτροπιάζων φλεγμονώδης καρκίνος έχει βρεθεί ότι σχετίζεται περισσότερο με τα πορογενή καρκινώματα μη ειδικού τύπου και τους αποκρινείς ιστολογικούς τύπους καρκίνων του μαστού. Σπάνια έπεται της εμφάνισης άλλων τύπων καρκίνου του μαστού όπως πχ. του θηλώδους, του μυελώδους και του βλενώδους καρκινώματος. Το δέρμα μπορεί να παρουσιάζει στρωματικές μεταστατικές εναποθέσεις του όγκου ειδικά στο δευτερογενές ή στο υποτροπιάζον φλεγμονώδες καρκίνωμα.

### **Διαφορική διάγνωση**

Μπορεί να υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της κλινικής παρουσίασης με φλεγμονώδη χαρακτηριστικά και της παρουσίας δερματικών λεμφικών εμβόλων. Τα δερματικά

αγγειακά έμβολα μπορεί να μην παρουσιάζονται σε δείγμα βιοψίας από ερυθηματώδεις ή οιδηματώδεις περιοχές. Επίσης η βιοψία του δέρματος συνήθως δείχνει δερματική λεμφική διάταση. Γενικά τα κλινικά χαρακτηριστικά του φλεγμονώδους καρκινώματος θεωρούνται ως συγκεκριμένα αλλά οι αληθινές υποκείμενες φλεγμονώδεις καταστάσεις θα πρέπει να αποκλείονται αν δεν έχει επιτευχθεί η ιστολογική επιβεβαίωση.

### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Πριν από την εισαγωγή της συστηματικής θεραπείας η πρόγνωση του φλεγμονώδους καρκινώματος, ακόμα και όταν είχε γίνει μαστεκτομή, ήταν πολύ πτωχή, με την πενταετή επιβίωση να είναι κάτω από το 5%. Η συστηματική χημειοθεραπεία έχει συμβάλλει στη βελτίωση της επιβίωσης, με τα ποσοστά να κυμαίνονται 25-50% στα 5 χρόνια. Σε περιπτώσεις που θεραπεύτηκαν με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, οι υπολειματικοί όγκοι συμπεριλαμβανομένων και των ενδαγγειακών έμβολων συνήθως παρουσιάζονταν στο δείγμα από την μαστεκτομή ακόμα και όταν έχει παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση. Η μαστεκτομή και η ακτινοθεραπεία θεωρούνται ευεργετικές για τον αρχικό τοπικό έλεγχο και την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Δεν υπάρχουν συγκλίνοντα συμπεράσματα σε ότι αφορά την επίδραση των επιπρόσθετων κλινικών χαρακτηριστικών, όπως την παρουσία μιας κλινικής μάζας ή τα ευρήματα σε βιοψία του δέρματος, στην επιβίωση. Παρ' όλα αυτά, η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία και η παθολογοανατομική ανταπόκριση φαίνεται να σχετίζονται με βελτιωμένη ελεύθερη νόσου επιβίωση.

### **Αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού**

#### **Ορισμός**

Ο σύγχρονος αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού είναι αυτός που ανιχνεύεται μέσα σε δύο μήνες από τον αρχικό πρωτοπαθή όγκο.

Περίπου το 5-10% των γυναικών που θεραπεύονται για καρκίνο μαστού θα έχουν είτε σύγχρονο αμφοτερόπλευρο καρκίνο μαστού είτε θα αναπτύξουν επακόλουθο αντίπλευρο καρκίνο μαστού. Ο επιπολασμός του σύγχρονου αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού αντιστοιχεί περίπου στο 1% όλων των καρκίνων μαστού. Μία αύξηση στην ανίχνευση των σύγχρονων καρκίνων μαστού έχει αναφερθεί μετά από



την εισαγωγή της αμφοτερόπλευρης μαστογραφίας, στα πλαίσια της έρευνας της συμπτωματικής νόσου του μαστού και γενικότερα πληθυσμού μέσω έλεγχου του μαστού.

Αναγνωρίζεται ευρέως ότι όταν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό καρκίνου του μαστού αυξάνεται ο κίνδυνος επακόλουθου καρκίνου στον αντίπλευρο μαστό. Τα αναφερόμενα ετήσια ποσοστά κινδύνου κυμαίνονται μεταξύ 0.5-1% ανά και εμφανίζονται σχετικά σταθερά μέχρι και 15 χρόνια δίνοντας έτσι μια αθροιστική συχνότητα επίπτωσης στους επιζώντες περίπου στο 5% στα 10 χρόνια και στο 10% στα 15 χρόνια.

Το οικογενειακό ιστορικό και η νεαρή ηλικία εμφάνισης έχουν αναφερθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αντίπλευρου καρκίνου μαστού σε ορισμένες μελέτες. Άλλοι δεν έχουν βρει καμία τέτοια συσχέτιση, είτε με τη νεαρή ηλικία εμφάνισης είτε με το οικογενειακό ιστορικό. Σε μία μελέτη έχει αναφερθεί ότι το οικογενειακό ιστορικό, η νεαρή ηλικία εμφάνισης και η λοβιώδης ιστολογία είναι ανεξάρτητοι προβλεπτικοί δείκτες της μετάχρονης αντίπλευρης ανάπτυξης του καρκίνου μαστού.

Αυτά τα χαρακτηριστικά δείχνουν μια πιθανή γενετική προδιάθεση. Γυναίκες με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό που αναπτύσσουν καρκίνο του μαστού σε νεαρή ηλικία διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο αντίπλευρου καρκίνου του μαστού ως μια πρώτη εκδήλωση υποτροπής ιδιαίτερα αν ο αρχικός πρωτοπαθής είναι λοβιώδους ιστολογίας είτε είναι ευνοϊκού προγνωστικού τύπου. Οι ασθενείς με μετάχρονο αντίπλευρο καρκίνο μαστού είναι νεότεροι στην ηλικία εμφάνισης του αρχικού πρωτοπαθούς καρκινώματος. Πολλοί, αλλά όχι όλοι, έχουν αναφέρει ότι ένα υψηλότερο ποσοστό των όγκων είναι λοβιακού τύπου. Η παρατήρηση αυτή δεν σημαίνει ότι οι όγκοι λοβιακού τύπου, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η νεαρή ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό, θα πρέπει να θεωρηθούν ότι έχουν υψηλότερο κίνδυνο της αμφοτερόπλευρης συμμετοχής του μαστού. Μία μεγαλύτερη συχνότητα στην πολυκεντρικότητα των όγκων του ενός ή και των δύο μαστών έχει επίσης αναφερθεί. Δεν φαίνεται να σχετίζεται με κάποιου ιστολογικού βαθμού κακοήθεια, με άλλους τύπους όγκων ή με το στάδιο της νόσου.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικά χαρακτηριστικά**

Θεωρητικά γυναίκες με σύγχρονο αντίπλευρο καρκίνο μαστού έχουν ένα υψηλότερο φορτίο όγκου από τις γυναίκες με μονόπλευρη νόσο γεγονός το οποίο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τις προοπτικές επιβίωσης. Πράγματι, ο σύγχρονος αντίπλευρος καρκίνος μαστού φαίνεται να έχει χειρότερη πρόγνωση από τις μονόπλευρες περιπτώσεις ή από γυναίκες με μετάχρονο αντίπλευρο καρκίνο μαστού. Άλλοι έχουν αποτύχει να επιδείξουν οποιαδήποτε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ γυναικών με ετερόπλευρο και εκείνων με σύγχρονο αντίπλευρο καρκίνο μαστού.

## **Εξάπλωση των όγκων και σταδιοποίηση**

### **Εξάπλωση των όγκων**

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εξαπλωθεί μέσω λεμφικών και αιματογενών οδών και με άμεση επέκταση στις παρακείμενες δομές. Η εξάπλωση μέσω της λεμφικής οδού είναι η πιο συχνή στους ομόπλευρους μασχαλιαίους λεμφαδένες, αλλά η εξάπλωση στους έσω μαστικούς λεμφαδένες και σε άλλες επιχώριες λεμφαδενικές ομάδες ενδέχεται επίσης να παρουσιαστεί. Αν και ο καρκίνος του μαστού μπορεί να δώσει μεταστάσεις σε οποιαδήποτε περιοχή, οι πιο κοινές είναι αυτές των οστών, του πνεύμονα, και του ήπατος. Ασυνήθιστες περιοχές μετάστασης (π.χ. περιτοναϊκή επιφάνεια, οπισθοπεριτοναϊκός χώρος, γαστρεντερικός σωλήνας και αναπαραγωγικά όργανα) και ασυνήθιστες παρουσιάσεις μεταστατικής νόσου παρατηρούνται πιο συχνά στα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα συγκριτικά με άλλους ιστολογικούς τύπους.

Διάφορα "μοντέλα" έχουν προταθεί προκειμένου να εξηγήσουν την εξάπλωση των όγκων. Το μοντέλο του Halsted υποθέτει ότι η εξάπλωση γίνεται από τον μαστό στους επιχώριους λεμφαδένες και από εκεί σε απομακρυσμένες περιοχές. Αυτή η υπόθεση παρείχε τη λογική της ριζικής en block εκτομής του μαστού και των επιχώριων λεμφαδένων. Άλλοι προτείνουν συστηματική νόσο από την αρχή γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η επιβίωση παραμένει ανεπηρέαστη από την τοπική θεραπεία. Ωστόσο η κλινική συμπεριφορά υποδηλώνει ότι οι μεταστάσεις συμβαίνουν ως συνάρτηση της ανάπτυξης και εξελίξεως του όγκου. Αυτή η ιδέα υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα των μασχαλιαίων φρουρών λεμφαδένων τα οποία δείχνουν η μεταστατική εμπλοκή των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι μία εξελικτική διαδικασία.

### **Σταδιοποίηση του όγκου**

Στον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιείται τόσο η κλινική όσο και η παθολογοανατομική σταδιοποίηση. Η κλινική σταδιοποίηση βασίζεται στις πληροφορίες που συλλέγονται πριν από την πρώτη οριστική θεραπεία συμπεριλαμβανομένων και των στοιχείων που προέρχονται από τη φυσική εξέταση, τις απεικονιστικές μελέτες, την βιοψία, τη χειρουργική διερεύνηση και από άλλα σχετικά ευρήματα. Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση βασίζεται σε πληροφορίες οι οποίες χρησιμοποιούνται στην κλινική σταδιοποίηση ως συμπληρωματικές ή τροποποιημένες από αποδεικτικά στοιχεία που συλλέγονται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και συγκεκριμένα από την παθολογοανατομική εξέταση των πρωτοπαθών όγκων στους οποίους έχει γίνει εκτομή, στους επιχώριους λεμφαδένες και/ή στις απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Στην παρούσα φάση το πιο ευρέως διαδεδομένο σύστημα σταδιοποίησης είναι αυτό της TNM ταξινόμησης. Η πιο πρόσφατη έκδοση αναφέρθηκε στην αρχή αυτού του κεφαλαίου. Η παθολογοανατομική κατάσταση του όγκου ("pT") είναι μία μέτρηση μόνο του διηθητικού στοιχείου. Η έκταση των σχετιζόμενων ενδοπορικών στοιχείων δεν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σε περιπτώσεις μικροδιηθητικού καρκινώματος (T1 mic) όπου παρουσιάζονται πολλαπλές εστίες μικροδιήθησης θα πρέπει να αναφέρεται η πολυκεντρικότητα αλλά το μέγεθος μόνο της μεγαλύτερης εστίας θα πρέπει να χρησιμοποιείται πχ. το μέγεθος των εκάστοτε εστιών δεν θα πρέπει να δίνεται ως άθροισμα αυτών. Η παθολογοανατομική κατάσταση των λεμφαδένων ("pN") βασίζεται στην πληροφορία που προέρχεται από την ιστολογική εξέταση ρουτίνας με hematoxylin και eosin χρώση των τομών. Περιπτώσεις με μόνο μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα ταξινομούνται ως pN0. Μια υποκατηγοριοποίηση από μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα παρέχεται από τις TNM δημοσιεύσεις.

### **Μέτρηση του μεγέθους του όγκου**

Το μικροσκοπικό διηθητικό μέγεθος του όγκου (I) χρησιμοποιείται για την TNM ταξινόμηση (pT). Η μεγαλύτερη εστιακή διήθηση του όγκου υπολογίζεται, εκτός από τις περιπτώσεις των πολυεστιακών όγκων όπου καμία μεγάλη μεμονωμένη εστία δεν είναι εμφανή. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται όλο το μέγεθος του όγκου.

## **Γενετική των διηθητικών καρκίνων μαστού**

Όπως και σε άλλες περιοχές οργάνων, έχει αποδειχτεί ότι τα καρκινώματα του μαστού έχουν αναπτυχθεί μέσα από μία διαδοχική συσσώρευση γενετικών αλλοιώσεων συμπεριλαμβανομένου και της ενεργοποίησης ογκογονιδίων (πχ. από την ενίσχυση γονιδίου) καθώς και της απενεργοποίησης των όγκο καταστατικών γονιδίων πχ. από μεταλλάξεις ή ελλείψεις γονιδίων.

## **Κυτταρογενετική**

Ακόμη δεν έχουν αναγνωριστεί χαρακτηριστικά σε ότι αφορά τον καρυότυπο του καρκίνου του μαστού όπως η μετατόπιση t(8:14) στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία ή αναστροφή i(12p) του καρκίνου των όρχεων. Δεν υπάρχει ένας κυτταρογενετικός δείκτης για κάθε ιστολογικό υπότυπο του καρκίνου του μαστού. Ένας λόγος για αυτό είναι σίγουρα η τεχνική δυσκολία σε ό,τι αφορά την συλλογή επαρκών αριθμών από καλής ποιότητας καρκινικών μεταστατικών κυττάρων που βρίσκονται στη φάση της μετάφασης από έναν μεμονωμένο όγκο. Ωστόσο μπορεί να σχετίζεται με τη γενετική πολυπλοκότητα του συγκεκριμένου όγκου. Παρόλα αυτά, σε πολλούς εκατοντάδες πρωτοπαθείς όγκους έχει αναφερθεί ο καρυότυπος μέχρι σήμερα, επιτρέποντας έτσι σε κάποια γενικά μοτίβα να διακριθούν. Ένας αυξημένος υποθετικός αριθμός χρωμοσωμάτων είναι τα πιο εμφανή χαρακτηριστικά σε πολλούς όγκους σύμφωνα με τα ευρήματα της ανάλυσης της κυτταρομετρίας ροής, τα οποία υποδηλώνουν ότι περίπου τα 2/3 όλων των καρκίνων του μαστού έχουν υπερπλοειδία στο περιεχόμενο του DNA. Η ασύμμετρη μετατόπιση πιο συχνά παρατηρείται σε αλλαγές που προέρχονται από την υποτροπή με την αναστροφή i(1)(q10) και την έλλειψη del(1;16) (q10;p10) να είναι οι πιο κύριες. Για την τελευταία δεν είναι ξεκάθαρο αν η απώλεια του 16q ή η απόκτηση του 1q είναι η επιλεκτική αλλαγή ή είναι τόσο η μία όσο και η άλλη. Άλλες εμφανείς αλλαγές είναι η αναστροφή i(1)(q10), και οι υποχρωμοσωμιακές ελλείψεις στο χρωμόσωμα 1 (ζώνες p13, p22, q12, q42), 3 (12-p14) και 6 (q21). Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα γονίδια που να σχετίζονται με κάποια από αυτές τις αλλαγές.

## **Ενίσχυση του DNA**

Οι κλασικές κυτταρογενετικές αναλύσεις έχουν ήδη δείξει ότι τα διπλά λεπτά χρωμοσώματα και οι ομοιογενείς περιοχές χρώσεις είναι συχνό φαινόμενο στον

καρκίνο μαστού. Αργότερα φάνηκε ότι αυτές οι περιοχές περιέχουν ενισχυμένα ογκογονίδια. Η συγκριτική γονιδιωματική υβριδοποίηση έχει αναγνωρίσει πάνω από 20 χρωμοσωμιακές υποπεριοχές με αυξημένο αριθμό αντιγράφων στην ακολουθία του DNA, συμπεριλαμβανομένων των 1q31-q32, 8q24, 11q13, 16q13, 17q12, 17q22-q24 and 20q13. Για πολλές από αυτές τις περιοχές τα κρίσιμα ενισχυμένα γονίδια δεν είναι ακριβώς γνωστά. Οι χρωμοσωμικές περιοχές με αυξημένο αριθμό αντιγράφων συχνά εκτείνονται σε δεκάδες μεγαβάσεις υποδηλώνοντας την εμπλοκή περισσότερο του ενός γονιδίου. Η απώλεια χρωμοσωμικού υλικού ανιχνεύεται επίσης από την συγκριτική γονιδιωματική υβριδοποίηση και αυτό το μοτίβο είναι σε μεγάλο βαθμό, αν όχι εντελώς, σε συμφωνία με την απώλεια των δεδομένων ετεροζυγωτίας (βλ. παρακάτω).

### **Ογκογονίδια**

Αρχικά ένας αριθμός γνωστών ογκογονιδίων να έχει ενισχυθεί σε υπό σύνολα του καρκίνου του μαστού μέσω Southern blot ανάλυσης και του φθορίζοντος in situ υβριδισμού. Ακολούθως, διάφορα γονιδίων έχουν αναγνωρισθεί ως κρίσιμοι στόχοι για τις DNA ενισχύσεις μέσω του συνδυασμού της συγκριτικής γονιδιωματικής υβριδοποίησης και της ανάλυσης της έκφρασης γονιδίων. Η ογκογονιδιακή ενεργοποίηση από σημειακή μετάλλαξη φαίνεται να είναι σπάνια στους όγκους του μαστού. Οι ακόλουθες ενισχύσεις ογκογονιδίων, οι οποίες αναφέρονται από τις περιοχές του χρωμοσώματος, φαίνεται να εμπλέκονται στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού.

**1p13-21:** DAM1 έχει βρεθεί ενισχυμένο σε δύο σειρές κυττάρων καρκίνου του μαστού, αλλά δεν είναι βέβαιο αν αυτό το γονίδιο είναι υπεύθυνο για την ενίσχυση.

**7p13:** Το γονίδιο του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), που κωδικοποιεί τον εντοπισμένο υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης για τον επιδερμικό παράγοντα ανάπτυξης, ενισχύεται σε λιγότερο από 3% των καρκίνων του μαστού.

**8p12:** Το γονίδιο του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 1 (FGFR1· στο παρελθόν αναφερόταν ως FLG) που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης για τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών, είναι ενισχυμένο σε περίπου στο 10% των καρκινωμάτων του μαστού.

8q24: Το MYC κωδικοποιεί μία πυρηνική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανάπτυξης και της απόπτωσης. Η ενίσχυση του MYC ανευρίσκεται σε περίπου 20% των καρκίνων του μαστού.

Η MYC πρωτεΐνη έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, απαγορεύοντας έτσι την εκτίμηση της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης ως υποκατάστατο για την ανάλυση της γονιδιακής ενίσχυσης. Η ενίσχυση των υποπεριοχών του 8q μπορεί να είναι περίπλοκη. Φαίνεται να υπάρχει τουλάχιστον ένα επιπλέον χαρτογραφημένο ογκογονίδιο στο χρωμόσωμα 8q12-22, το οποίο δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί.

10q26: το γονίδιο του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 2 (FGFR2, στο παρελθόν αναφερόταν ως BEK) κωδικοποιεί έναν υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης για τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών. Αυτό το γονίδιο είναι ενισχυμένο σε περίπου στο 12% των καρκινωμάτων μαστού.

11q13: Η ενίσχυση του γονιδίου της κυκλίνης D1 (CCND1), που κωδικοποιεί μια πυρηνική πρωτεΐνη η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, έχει βρεθεί σε 15-20% των όγκων του μαστού, σε συνδυασμό με θετικότητα των υποδοχέων οιστρογόνων. Η κυκλίνη D1 μπορεί να δεσμευτεί επίσης με τον υποδοχέα των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την ανεξάρτητη του σύνδετη ενεργοποίηση των υποδοχέων. Ανοσοϊστοχημικά, η κυκλίνη D1 φαίνεται να υπερεκφράζεται στο 80% των διηθητικών λοβιακών καρκινωμάτων, αλλά δεν συνοδεύεται πάντα από ενίσχυση του γονιδίου CCND1.

17q12: Το πρωτοογκογονίδιο του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντας-2 (ERBB2) (επίσης γνωστό και ως HER2, και ισοδύναμο με το *neu* rodent γονίδιο) κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη 185-kD με ενδογενή δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Δεν έχει προσδιοριστεί συνδέτης του ERBB2, αλλά πιθανολογείται ότι το ERBB2 ενισχύει το σήμα που παρέχεται από άλλους υποδοχείς αυτής της οικογένειας με το να σχηματίζει ετεροδιμερή μαζί τους. Η ενεργοποίηση που εξαρτάται από τους συνδέτες των ERBB1, ERBB3 και ERBB4, τον EGF ή την heregulin, έχει ως αποτελέσματα των ετεροδιμερισμό και, ως εκ τούτου, την ενεργοποίηση του ERBB2. Η ενίσχυση του ERBB2 έχει ως αποτέλεσμα υπερέκφραση της ERBB2 πρωτεΐνης αλλά δεν έχουν όλοι οι όγκοι με υπερέκφραση ενίσχυση του 17q12. Η υπερέκφραση βρίσκεται σε περίπου 20-30% των ανθρωπίνων καρκινωμάτων μαστού. Στους καρκίνους του μαστού με κανονικό αριθμό

αντίγραφων ERBB2, η έκφραση του ERBB2 μπορεί να είναι μεταβλητή, αλλά είναι πολύ σπάνια τόσο υψηλή όσο σε όγκους με την ενίσχυση του ERBB2 (συνήθως 10-πλάσια με 100-φορές υψηλότερη και ισοδύναμη με τα εκατομμύρια των μονομερών). Πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει τη σχέση μεταξύ της κατάστασης του ERBB2 και των κλινικών καθώς και των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών στον καρκίνο του μαστού.

17q22-q24: Τουλάχιστον τρία γονίδια (RPS6KB1, PAT1, και TBX2) έχουν βρεθεί να έχουν συν ενίσχυση και υπερέκφραση στο 10% των καρκίνων του μαστού. Σε περαιτέρω ανάλυση εντοπίστηκε ότι τα RPS6KB1, MUL, APPBP2, TRAP240 και ένα άγνωστο γονίδιο να υπερεκφράζονται σταθερά σε δύο κοινές ενισχυμένες υποπεριοχές. Η ριβοσωμική πρωτεϊνική κινάση S6 (RPS6KB1) είναι μία κινάση σερίνης/θρεονίνης της οποίας η ενεργοποίηση θεωρείται ότι ρυθμίζει ένα ευρύ φάσμα από κυτταρικές διεργασίες που εμπλέκονται στη μιτογόνο απάντηση συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνοσύνθεσης, της μετάφραση των συγκεκριμένων ειδών mRNA και της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου από την G1 φάση στη φάση S.

20q13: Είναι προς το παρόν άγνωστο αν το CSE1L/CAS γονίδιο, το γονίδιο NCOA3 ή οποιαδήποτε άλλα γονίδια στην περιοχή αυτή χρησιμεύουν ως ο στόχοι για την ενίσχυση που βρίσκεται σε περίπου το 15% των καρκινωμάτων του μαστού. Έχουν εντοπιστεί τρεις ανεξάρτητες περιοχές ενίσχυσης και η συν-ενίσχυση τους είναι συνήθης. Η ευαισθησία της κυτταρικής απόπτωσης (CAS) κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, η οποία μπορεί να έχει μια λειτουργία στον έλεγχο της απόπτωσης και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το NCOA3 γονίδιο κωδικοποιεί ένα ομο-ενεργοποιητή των οιστρογονικών υποδοχέων και η ενίσχυση του έχει βρεθεί να σχετίζεται με θετικότητα των οιστρογονικών υποδοχέων. Μία υψηλή ανάλυση της χαρτογράφησης των ενισχυμένων τομέων πρότεινε ότι υποθετικά ογκογονίδια, το ZNF217 και το CYP24 (το οποίο κωδικοποιεί τη βιταμίνη D-24 υδροξυλάση), των οποίων η υπερέκφραση είναι πιθανό να οδηγήσει σε κατάργηση του αυξητικού ελέγχου που γίνεται με τη μεσολάβηση της βιταμίνης D, μπορεί να είναι οι στόχοι για την ενίσχυση.

Το STK15 γονίδιο (επίσης γνωστό ως BTAK και Aurora-A) είναι ενισχυμένο σε περίπου 12% των όγκων του μαστού, όπως επίσης σε κυτταρικές σειρές του μαστού, των ωοθηκών, του παχέος εντέρου, του προστάτη, του νευροβλαστώματος, και του

καρκίνο του τραχήλου. Το STK15 κωδικοποιεί μια κινάση σερίνης/θρεονίνης που σχετίζεται με το κεντροσωμάτιο και μπορεί επίσης να υπερεκφράζεται σε όγκους χωρίς ενίσχυση της 20q13. Τα κεντροσωμάτια φαίνεται να διατηρούν τη γονιδιωματική σταθερότητα μέσω της καθιέρωσης διπολικών ατράκτων κατά τη διάρκεια της κυτταροδιαίρεσης, εξασφαλίζοντας έτσι ίσο διαχωρισμό των αναπαραγόμενων χρωμοσωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα. Η απορρυθμισμένη πανομοιότυπη αναπαραγωγή των κυττάρων και η κατανομή των κεντροσωμάτων ενοχοποιούνται για τις ανωμαλίες διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων. Η αυξημένη έκφραση του STK15 επάγει την ενίσχυση των κεντροσωμάτων και παρακάμπτει το σημείο ελέγχου του μηχανισμού που παρακολουθεί την σύνδεση της μιτωτικής ατράκτου, οδηγώντας έτσι σε χρωμοσωμική αστάθεια.

### **Απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH)**

Η απώλεια της ετεροζυγωτίας έχει βρεθεί να επηρεάζει όλους τους βραχίονες των χρωμοσωμάτων του καρκίνου του μαστού σε ποικίλο βαθμό. Δυστυχώς, η ταξινόμηση δεδομένων της LOH σε έναν συνεκτικό χάρτη έχει περιπλακεί πάρα πολύ από τη χρήση διαφορετικής ορολογίας και τεχνολογίας στον τομέα αυτό. Μια συγκεκριμένη απώλεια του όγκου σε ότι αφορά ένα αλληλόμορφο καθώς επίσης και μια ανισορροπία στην ένταση των αλληλόμορφων (ανισορροπία αλληλομόρφων) ονομάζονται απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH). Η LOH συχνά εξισώνεται με την «έλλειψη», αν και μπορεί επίσης να προκληθεί από σωματικό ανασυνδυασμό. Πλήρη απώλεια ενός αλληλόμορφου μπορεί αξιόπιστα και αδιαμφισβήτητα να μετρηθεί σε δείγματα DNA από όγκους με πολύ χαμηλά επίπεδα "μόλυνσης" από μη-κακοήθη κύτταρα (δηλαδή <25%). Αυτό δεν μπορεί να ληφθεί από πολλούς πρωτοπαθείς καρκίνους μαστού χωρίς ανατομία σε μικροσκοπικό επίπεδο ή διαλογή ροής των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, η ανισορροπία των αλληλομόρφων μπορεί επίσης να προκληθεί από χρωμοσωμική ανευπλοειδία (τρισωμία κλπ.), ή από χαμηλό-αντίγραφο ενίσχυσης συγκεκριμένων χρωμοσωμικών περιοχών, η οποία είναι σε θεμελιώδες επίπεδο διαφορετική από την κλασική LOH. Αυτοί οι παράγοντες παρεμποδίζουν την μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων δεδομένων σε ότι αφορά την ανισορροπία των αλληλομόρφων/LOH στον καρκίνο του μαστού, αν και είναι σαφές ότι υπάρχουν βραχίονες χρωμοσωμάτων όπου η LOH παρουσιάζεται σε πολύ υψηλούς ρυθμούς.



Η απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) ερμηνεύεται υπό το πρίσμα της υπόθεσης του Knudson για την αδρανοποίηση ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου. Πολυάριθμες μελέτες έχουν προσπαθήσει να χαρτογραφήσουν κοινές περιοχές της LOH στους βραχίονες των χρωμοσωμάτων με συχνές LOH. Μια τέτοια περιοχή θα μπορούσε να σηματοδοτεί τη θέση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου με περισσότερη ακρίβεια, συμβάλλοντας έτσι στην αναγνώρισή του.

### **Ογκοκατασταλτικά γονίδια**

Διάφορες χρωμοσωμιακές περιοχές, οι οποίες παρουσιάζουν συχνά απώλεια ετεροζυγωτίας, έχουν ερευνηθεί εκτενώς λόγω της παρουσίας των ελκυστικών υποψήφιων ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Πολλές από αυτές τις περιοχές υποστηρίζονται από την συγκριτική γονιδιωματική υβριδοποίηση και από τις κυτταρογενετικές αναλύσεις. Περιλαμβάνουν τα εξής: 1p32-36, 3p14-21, 6q25, 7q31, 8p 12-21, 9p21, 13q12-q14, 16q22, 16q24, 17p13, 18q21. Αρκετά ενδιαφέροντα υποψήφια ογκοκατασταλτικά γονίδια βρίσκονται σε αυτές τις περιοχές (για παράδειγμα, το FANCA στην περιοχή 16q24, το HIC1 στην περιοχή 17p 13, το PDGFRL στην περιοχή 8p21, το FHIT στην περιοχή 3p14, το CDKN2A στην περιοχή 9p21 και το TP73 στην περιοχή 1p36), αλλά ο ρόλος τους στον καρκίνου του μαστού δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Εξ ορισμού, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο είναι ένα γονίδιο του οποίου η κανονική λειτουργία είναι να αναστέλλει την έναρξη ή την εξέλιξη της αύξησης των όγκων. Αυτό μπορεί να αποδειχθεί από κυτταρικά βιολογικά, βιοχημικά ή γενετικά αποδεικτικά στοιχεία, τα οποία δεν είναι πάντα σε πλήρη συμφωνία. Για παράδειγμα, η ενσωμάτωση του γονιδίου RB1, υπεύθυνο για το ρετινοβλάστωμα, σε μερικές καρκινικές σειρές κυττάρων του μαστού έχει ως αποτέλεσμα να επαναφέρει τον ογκογόνο φαινότυπο τους *in vitro*, ωστόσο δεν έχει αναφερθεί ακόμη απενεργοποίηση των RB1 μεταλλάξεων στους πρωτοπαθείς όγκους του μαστού. Το RASSF1A βρίσκεται στην περιοχή 3p21, στην οποία συχνά υφίσταται έλλειψη στον καρκίνο του μαστού. Θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένας ενεργοποιητής του Ras, μεσολαβώντας στην αποπτωτική δράση του ογκογόνου Ras. Σε καρκινικές κυτταρικές σειρές όγκων του μαστού, ο υποκινητής του RASSF1A είναι εξαιρετικά μεθυλιωμένος και η έκφρασή του είναι καταστέλλεται. Στους πρωτοπαθείς όγκους, το ποσοστό των υποκινητών που έχουν υποστεί υπερμεθυλίωση είναι χαμηλότερο και

έτσι αντίστοιχες είναι και οι επιπτώσεις στην καταστολή της έκφρασης. Δεν έχουν εντοπιστεί απενεργοποιημένες μεταλλάξεις στις κωδικοποιημένες περιοχές, και η σχέση μεταξύ της LOH και του επιπέδου μεθυσίας του υποκινητή είναι προς το παρόν ασαφής. Για να αποφευχθούν αυτές οι δυσκολίες στην ερμηνεία των διαθέσιμων στοιχείων, θα πρέπει να περιοριστούμε εδώ σε εκείνα τα γονίδια των οποίων η επίκτητη απενεργοποίηση μεταλλάξεων στις περιοχές που κωδικοποιούν έχει αποδειχτεί σε αναλογία πρωτοπαθών όγκων του μαστού ή σε σειρές καρκινικών κυττάρων όγκων του μαστού. Χρησιμοποιώντας αυτά τα κριτήρια, πολύ λίγα κατασταλτικά γονίδια έχουν αναγνωριστεί στον καρκίνο του μαστού. Παρακάτω αναφέρονται τα γονίδια που έχουν εντοπιστεί ανάλογα με τη χρωμοσωμική περιοχή:

6q26: IGF2R. Το γονίδιο M6P/IGF2R, το οποίο κωδικοποιεί τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα II (IGF-II)/υποδοχέα 6-φωσφορικής μαννόζης, είναι συχνά αδρανοποιημένο κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης. Ο IGF2R είναι δεδομένο ότι είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο εξαιτίας της ικανότητάς του να δεσμεύει και να αποδομεί τον μιτογόνο IGF-II, να προάγει την ενεργοποίηση του ανασταλτικού παράγοντα ανάπτυξης TGFβ και να ρυθμίζει την στόχευση του λυσοσωμικών ενζύμων. Αρκετές παρανοηματικές μεταλλάξεις στο M6P/IGF2R διαταράσσουν τις δεσμευτικές λειτουργίες του προσδέτη του άθικτου IGF2R. Παρανοηματικές μεταλλάξεις έχουν βρεθεί σε περίπου το 6% των πρωτοπαθών του όγκων του μαστού.

7q31: ST7 (για την καταστολή του ογκογόνου 7) είναι ένα γονίδιο με άγνωστη κυτταρική λειτουργία. Η ενσωμάτωση του ST7 σε (καρκινικές) σειρές κυττάρων PC3 που προέρχονται από καρκίνο προστάτη καταργεί την ογκογόνο δράση in vivo. Τρεις σειρές κυττάρων από καρκίνο μαστού υπέκρυπταν αναγνωστικού πλαισίου μεταλλάξεις στο ST7, οι οποίες συνοδεύονταν από LOH σε τουλάχιστον ένα από αυτά. Ο ρόλος του ST7 στον καρκίνο του μαστού έχει αμφισβητηθεί.

8q11: RB1CC1. Η RB1CC1 πρωτεΐνη είναι ένας βασικός ρυθμιστής του ογκοκατασταλτικού γονιδίου RB1. Εντοπίζεται στον πυρήνα και έχει προταθεί ως παράγοντας μεταγραφής λόγω του μοτίβου φερμουάρ λευκίνης που παρουσιάζει και της "έλιξ-θηλειάς" δομής. Επτά από τους 35 πρωτοπαθείς καρκίνους του μαστού (20%) που εξετάστηκαν περιείχαν μεταλλάξεις στο RB1CC1, συμπεριλαμβανομένων και 9 μεγάλων διάμεσων ελλείψεων οι οποίες προβλέπονταν να αποφέρουν σημαντικές κολοβώσεις στις RB1CC1 πρωτεΐνες. Σε όλες τις 7 περιπτώσεις δύο

RB1CC1 αλληλόμορφα ήταν απενεργοποιημένα και σε κάθε περίπτωση και οι δύο μεταλλάξεις αποκτήθηκαν σωματικά.

16q22: CDH1. Το μόριο προσκόλλησης E-καντερίνης, υπεύθυνο για τη διαμεμβρανική σύνδεση κυττάρων, ενεργεί ως δυνατός καταστολέας διήθησης σε πειραματικά καρκινικά κυτταρικά συστήματα. Συχνές αδρανοποιημένες μεταλλάξεις αναγνωστικού πλαισίου έχουν εντοπιστεί στο CDH1 σε πάνω από το 60% των διηθητικών λοβιακών καρκινωμάτων του μαστού, αλλά όχι σε πορογενή καρκινώματα. Οι περισσότερες μεταλλάξεις προκαλούν μεταφραση αναγνωστικού πλαισίου και αναμένεται να αποφέρουν κολοβωμένα τεμάχια E-καντερίνης που εκκρίνονται. Οι περισσότερες μεταλλάξεις συμβαίνουν σε συνδυασμό με LOH, έτσι ώστε καμία έκφραση E-καντερίνης να μην είναι ανιχνεύσιμη ανοσοϊστοχημικά. Αυτό προσφέρει μια μοριακή εξήγηση για την τυπική διάσπαρτη ανάπτυξη των κυττάρων του όγκου στα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα του μαστού. Τα in situ λοβιακά καρκινώματα (LCIS) έχει επίσης διαπιστωθεί ότι περιέχουν μεταλλάξεις CDH1.

17p13: Το TP53 κωδικοποιεί μια πυρηνική πρωτεΐνη 53 kD, η οποία δεσμεύεται στο DNA ως ένα τετραμερές και εμπλέκεται στη ρύθμιση της μεταγραφής και της αντιγραφής του DNA. Κανονικά το p53 μπορεί να προκαλέσει διακοπή του κυτταρικού κύκλου ή απόπτωση, ανάλογα με το κυτταρικό περιβάλλον. Μεταλλάξεις οι οποίες απενεργοποιούν ή μεταβάλλουν μία από αυτές τις λειτουργίες, βρέθηκαν σε περίπου το 20% των καρκινωμάτων μαστού. Οι περισσότερες από αυτές είναι "παρανοηματικές" αλλαγές στο DNA-δεσμευτική περιοχή της πρωτεΐνης· ένα μικρό ποσοστό (20%) είναι αναγνωστικού πλαισίου. Η μεγάλη πλειοψηφία των μεταλλάξεων αυτών συνοδεύονται από απώλεια του αλληλόμορφου άγριου τύπου (LOH). Παρανοηματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 μπορεί να ανιχνευθούν ανοσοϊστοχημικά επειδή το μεταλλαγμένο p53 αποτυγχάνει να ενεργοποιήσει την έκφραση του MDM2. Η πρωτεΐνη MDM2 κανονικά στοχεύει το p53 για μεσολαβούμενη αποδόμηση ουβικουιτίνης, αποτελώντας έτσι έναν βρόχο ανάδρασης προκειμένου να διατηρηθούν χαμηλά τα επίπεδα της πρωτεΐνης p53 στο κύτταρο.

### **Μικροδορυφορική αστάθεια**

Η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) είναι μια γενετική ανωμαλία που προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 και PMS2) και οι οποία αντανάκλαται από την παρουσία πολλαπλών

αλληλόμορφων σε περιοχές που αποτελούνται από μικρές παράλληλες επαναλήψης ή μονονουκλεοτιδικούς κύκλους (επαναλήψεις). Η μικροδορυφορική αστάθεια του καρκίνου του μαστού είναι αμελητέα, με την πιθανή εξαίρεση του καρκίνου του μαστού που προκύπτει στο πλαίσιο του HNPCC κληρονομικού συνδρόμου του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η πιο πειστική μελέτη ενδεχομένως είναι αυτή των Anbazhagan et al. οι οποίοι ανέλυσαν 267 καρκινώματα μαστού σε 104 μικρόδορυφορικές περιοχές· δεν εντοπίστηκε σε καμία περίπτωση μικροδορυφορική αστάθεια. Σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας δεν έχουν ακόμη εντοπιστεί στον καρκίνο του μαστού.

### **Πρότυπα γονιδιακής έκφρασης**

Το προφίλ έκφρασης είναι η ανάλυση της έκφρασης χιλιάδων γονιδίων ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες. Όγκοι που δείχνουν μεγάλη πολυδιάστατη παραλλαγή στην έκφραση γονιδίων, με πολλά διαφορετικά σύνολα γονιδίων εμφανίζουν ανεξάρτητο μοτίβο παραλλαγής. Αυτά τα σύνολα των γονιδίων σχετίζονται με βιολογικές διαδικασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός ή η κυτταρική σηματοδότηση. Ανεξάρτητα από αυτή την παραλλαγή, υπάρχουν επίσης εντυπωσιακές ομοιότητες μεταξύ των όγκων, προσφέροντας νέες ευκαιρίες για την ταξινόμηση των όγκων. Η ER-θετικοί και ER-αρνητικοί όγκοι παρουσιάζουν διαφορετικά εμφάνιση προφίλ έκφρασης. Οι καρκίνοι του μαστού που προκύπτουν στις γυναίκες οι οποίες φέρουν μια BRCA1 μετάλλαξη θα πρέπει να διαχωρίζονται από σποραδικές περιπτώσεις και από εκείνες που αναπτύσσονται στους φορείς του BRCA2. Αν και αυτό το πεδίο είναι ακόμα στα σπάργαλα, 5 διαφορετικά μοτίβα έκφρασης γονιδίων διακρίθηκαν μεταξύ 115 όγκων, ένα βασικόμορφο, ένα το οποίο υπερεκφράζει το ERBB2, δύο μοτίβα που προσομοιάζουν αυλούς, και μια υποομάδα φυσιολογικού μαζικού ιστού. Περίπου το 25% των όγκων δεν εντάχθηκαν σε καμία από αυτές τις ταξινομήσεις. Οι όγκοι που προσομοιάζουν αυλούς εκφράζουν τις κερατίνες 8 και 18 και παρουσιάζουν ισχυρή έκφραση του συμπλέγματος των γονιδίων που ευθύνονται για τους υποδοχείς οιστρογόνων. Οι όγκοι των άλλων ομάδων ήταν κυρίως ER-αρνητικοί. Η βασικόμορφη ομάδα χαρακτηρίζεται από υψηλή έκφραση των κερατινών 5/6 και 17 και της λαμινίνης. Η ERBB2 ομάδα εκφράζει επίσης διάφορα άλλα γονίδια στους ERBB2 ενισχυτές, όπως το GRB7. Η ομάδα που προσομοιάζει τον ιστό φυσιολογικού μαστού παρουσιάζει υψηλή έκφραση γονιδίων χαρακτηριστικά για τον λιπώδη ιστό και άλλους τύπους μη-

επιθηλιακών κυττάρων. Αναλύσεις ομάδων 2 δημοσιευμένων, ανεξάρτητων συνόλων δεδομένων αντιπροσωπεύουν διαφορετικές ομάδες ασθενών από διαφορετικά εργαστήρια και αποκαλύπτουν τους ίδιους υποτύπους καρκίνου του μαστού.

### **Γενετική των μεταστάσεων του καρκίνου του μαστού**

Σύμφωνα με την παρούσα άποψη, οι μεταστάσεις σηματοδοτούν το τέλος σε μια ακολουθία γονιδιωματικών αλλαγών που διέπουν την εξέλιξη ενός επιθηλιακού κυττάρου σε ένα θανατηφόρο καρκίνο. Συνεπώς δεν αποτελεί έκπληξη ότι οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις σε γενικές γραμμές περιέχουν περισσότερες γονιδιωματικές αλλοιώσεις από τους σύστοιχους πρωτοπαθείς όγκους. Η κυτταρομετρία ροής σε μετρήσεις περιεχομένου DNA έδειξαν εκτενή ετερογένεια στην DNA πλοειδία στα πρωτοπαθή καρκινώματα του μαστού, με την ταυτόχρονη παρουσία διπλειδών και πολλαπλών ανευπλοειδών DNA βλαστικών σειρών. Παρόμοια ετερογένεια συχνά ανευρίσκεται σε σύστοιχες λεμφαδενικές μεταστάσεις γεγονός που υποδηλώνει ότι η δημιουργία της ποικιλομορφίας dna πλοειδίας έχει λάβει χώρα πριν τη μετάσταση. Ανάλυση της απώλειας της ετεροζυγωτίας της DNA πλοειδίας των βλαστικών σειρών έδειξε ότι όλες οι ανισοροπίες στα αλληλόμορφα που παρατηρήθηκαν σε διπλοειδείς κλώνους επανεμφανίστηκαν στους σύστοιχους ανευπλοειδείς κλώνους, αλλά οι τελευταίοι συνοδεύονταν από επιπρόσθετες ανισοροπίες στα αλληλόμορφα σε άλλες περιοχές και/ ή σε χρωμοσωμικούς βραχίονες. Αυτό υποδεικνύει ότι η πλειοψηφία των ανισοροπιών στα αλληλόμορφα στον καρκίνο του μαστού καθιερώνεται κατά τη διάρκεια της δημιουργίας της ποικιλομορφίας της DNA πλοειδίας. Παρόμοιες ανισοροπίες στα αλληλόμορφα τόσο στους διπλοειδείς όσο και στους ανευπλοειδείς κλώνους ενός όγκου υποδηλώνει γραμμική εξέλιξη του όγκου. Αλλά η ταυτόχρονη παρουσία των πρώιμων διπλοειδών και των προχωρημένων ανευπλοειδών κλώνων τόσο στις πρωτοπαθείς όσο και στις μεταστατικές καρκινικές περιοχές υποδηλώνει ότι η απόκτηση της μεταστατικής ροπής μπορεί να είναι ένα πρώιμο γεγονός στη γενετική εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Κατά ένα περίεργο τρόπο μεμονωμένα διάχυτα καρκινικά κύτταρα έχουν ανιχνευθεί στο μυελό των οστών στο 36% των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Χρησιμοποιώντας ένα μεμονωμένο κύτταρο CGH, αποδείχθηκε ότι τα διάχυτα κύτταρα από ασθενείς χωρίς κλινικά ανιχνεύσιμες απομακρυσμένες μεταστάσεις εμφάνισαν λιγότερες χρωμοσωμικές αλλοιώσεις από τους πρωτοπαθείς όγκους ή από τα κύτταρα από ασθενείς που εκδήλωσαν

μεταστάσεις και οι αλλοιώσεις τους φάνηκε να δημιουργήθηκαν τυχαία. Σε αντίθεση, οι πρωτοπαθείς όγκοι και τα διάχυτα καρκινικά κύτταρα από ασθενείς με μεταστάσεις που είχαν εκδηλωθεί υπέκρυπταν διαφορετικές και χαρακτηριστικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ως εκ τούτου, σε αντίθεση με την ευρέως διαδεδομένη άποψη ότι οι πρόδρομοι της μετάστασης προέρχονται από τον πιο προχωρημένο κλώνο εντός του πρωτοπαθούς όγκου, τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι τα μαστικά καρκινικά κύτταρα μπορούν να διαδοθούν σε μια πολύ λιγότερο προχωρημένη γονιδιωματική κατάσταση από ό,τι εθεωρείτο μέχρι σήμερα και ότι συνεπώς αποκτούν γονιδιωματικές αλλοιώσεις τυπικές των μεταστατικών κυττάρων. Αυτά τα ευρήματα έχουν δύο βασικές κλινικές επιπτώσεις. Καταρχήν όλες οι επικουρικές θεραπείες που δεν στοχεύουν στα γενετικά ή επιγενετικά συμβάντα τα οποία συμβαίνουν χωρίς κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης είναι απίθανο να εξαλείψουν την ελάχιστη υπολειμματική νόσο εξαιτίας του ότι τα διάσπαρτα καρκινικά κύτταρα μπορεί να μην μοιράζονται ομοιόμορφες μεταλλάξεις και οι οποίες αποκτώνται αργότερα. Δεύτερον εξαιτίας του ότι τα διάσπαρτα κύτταρα εξελίσσονται ανεξάρτητα από τον πρωτοπαθή όγκο, μια απλή προέκταση από στοιχεία του πρωτοπαθούς όγκου στα διάσπαρτα κύτταρα είναι αδύνατη.

### **Γενετική προδιάθεση: οικογενής κίνδυνος καρκίνου του μαστού**

Για περισσότερο από 100 χρόνια είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του μαστού έχει και κληρονομική βάση. Επιδημιολογικές έρευνες έχουν επιχειρήσει να ποσοτικοποιήσουν τους κινδύνους που σχετίζονται με θετικό οικογενειακό ιστορικό και να εξετάσουν αν το μοτίβο των ατόμων που νοσούν είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα ενός μόνο γονιδίου που έχει μεγάλες επιπτώσεις, αν μοιράζονται περιβαλλοντικές επιπτώσεις, αν γονίδια λειτουργούν με αθροιστικό τρόπο ή αν συμβαίνει συνδυασμός των παραπάνω υποθέσεων (2 ή περισσότερες). Επιπλέον έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένα γονίδια τα οποία παίζουν συγκεκριμένο ρόλο. Τα πιο σημαντικά είναι τα BCRA1 και BCRA2 τα οποία συζητήθηκαν στο κεφάλαιο 8. Ωστόσο, αυτά τα δύο γονίδια αντιπροσωπεύουν μόνο περίπου το ένα πέμπτο συνολικά του κληρονομικού καρκίνου του μαστού και αιτιολογούν λιγότερο από το ήμισυ όλων των "οικογενειακών" καρκίνων μαστού υψηλού κινδύνου που εκδηλώνονται σε συγκεκριμένες περιοχές.

## Οικογενής κίνδυνος καρκίνου μαστού

Πρακτικά κάθε μελέτη έχει βρει σημαντικά υψηλούς σχετικούς κινδύνους καρκίνου του μαστού σε γυναίκες συγγενείς ασθενών με καρκίνο μαστού. Ωστόσο το μέγεθος ποικίλει ανάλογα με τον αριθμό και τον τύπο των συγγενών που νοσούν, την ηλικία κατά την οποία τίθεται η διάγνωση του εξεταζόμενου, αν είναι ετερόπλευρος ο καρκίνος και ο συνολικός σχεδιασμός της μελέτης. Οι περισσότερες μελέτες έχουν βρει σχετικούς κινδύνους μεταξύ 2 και 3 πρώτου βαθμού συγγενών χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία κατά την οποία έγινε η διάγνωση και ο όγκος είναι ετερόπλευρος. Μία ολοκληρωμένη μελέτη πρώτου βαθμού συγγενών με καρκίνου μαστού, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων του πληθυσμού της Utah και οι εξεταζόμενοι ήταν κάτω από 80 έτη σε ηλικία, υπολογίστηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,8 στους συγγενείς. Όταν ο καρκίνος μαστού εμφανιζόταν σε μικρή ηλικία (η διάγνωση λάμβανε χώρα πριν την ηλικία των 50), ο σχετικός κίνδυνος ανάμεσα στους συγγενείς πρώτου βαθμού αυξάνονταν μέχρι και 2,6 και ο κίνδυνος πρώιμης εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανάμεσα σε αυτούς τους συγγενείς ήταν 3,7 (95% CI.2.8-4.6). Ο κίνδυνος για τους επόμενους συγγενείς σε οικογένειες με δύο προσβεβλημένες αδερφές αυξήθηκε στο 2,7 και σε περίπτωση πρώιμης εμφάνισης καρκίνου του μαστού ο κίνδυνος ήταν 4,9 δηλαδή ήταν ιδιαίτερα υψηλός. Μία δεύτερη μελέτη καταγραφής στην Σουηδία βρήκε ουσιαστικά παρόμοια αποτελέσματα με αυτά από τη μελέτη της Utah.

Ίσως, στη μελέτη με τον μεγαλύτερο πληθυσμό [the Cancer and Steroid hormone (CASH) case-control study] εξεταζόμενων με καρκίνο μαστού που διαγνώστηκε ανάμεσα στην ηλικία των 20 και 54, υπολογίστηκε ότι ο κίνδυνος καρκίνος του μαστού στους πρώτου βαθμού συγγενείς συγκριτικά με τον έλεγχο ήταν 2,1.

Σε μια μελέτη σε ό,τι αφορά διάφορες περιοχές εκδήλωσης καρκίνου, σε ομάδες διδύμων, σε διάφορες περιοχές στην Σκανδιναβία, εκτιμήθηκε η αναλογία της μεταβολής εξαιτίας της κληρονομικότητας, του κοινού περιβάλλοντος και των τυχαίων (συγκεκριμένες για τον κάθε ασθενή) περιβαλλοντικών επιπτώσεων για κάθε περιοχή του καρκίνου. Βασισμένοι στα παραπάνω στοιχεία, οι συγγραφείς υπολόγισαν τον σχετικό κίνδυνο των διδύμων ο οποίος ήταν 2,8 στο DZ και 5,2 στο MZ και παράλληλα εκτίμησαν ότι το 27% των καρκίνων του μαστού σε κληρονομικούς λόγους ενώ μόνο το 6% μπορεί να αποδοθεί στο κοινό περιβάλλον.

Ο ρόλος άλλων παραγόντων σε ότι αφορά το οικογενειακό ιστορικό έχει εξεταστεί. Μεγαλύτερες οικογενείς επιπτώσεις έχουν βρεθεί ανάμεσα σε συγγενείς νεαρών εξεταζόμενων με αμφοτερόπλευρο καρκίνο μαστού συγκριτικά με νεαρούς ασθενείς με ετερόπλευρο καρκίνο μαστού. Η ιστολογική σχέση του οικογενή καρκίνου του μαστού είναι λιγότερο ξεκάθαρη. Άλλο ένα χαρακτηριστικό που μεταφέρει ισχυρό οικογενή κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι η εμφάνιση του καρκίνου του μαστού σε έναν άνδρα. Έχει εκτιμηθεί ότι οι γυναίκες συγγενείς των εξεταζόμενων ανδρών με καρκίνο του μαστού έχουν δύο ή τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού.

### **Οικογενείς συσχετίσεις του καρκίνου του μαστού και άλλων καρκίνων**

Ένας αριθμός μελετών έχει βρει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για άλλους καρκίνους ανάμεσα σε συγγενείς ασθενών με καρκίνο του μαστού. Οι πιο συχνά αναφερόμενοι καρκίνοι είναι αυτοί της ωοθήκης, της μήτρας, του προστάτη και του παχέος εντέρου. Στη βάση δεδομένων του πληθυσμού της Utah, όταν εξετάστηκαν οι κίνδυνοι για όλες τις άλλες θέσεις μεταξύ αυτών εξεταζόμενων βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές οικογενειακές συσχετίσεις μεταξύ του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του προστάτη (σχετικός κίνδυνος=1.2,  $P<0.0001$ ), του θυροειδούς (1.7,  $P<0.001$ ), του κόλου (1.35,  $P<0.0001$ ) και του Non-Hodgkin λεμφώματος (1.4,  $P<0.001$ ). Η Σουηδική μελέτη καταγραφής βρήκε επίσης μια σημαντική οικογενή σχέση ίδιου μεγέθους μεταξύ του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του προστάτη.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση ανάμεσα στον καρκίνο του μαστού και στον καρκίνο των ωοθηκών, του κόλου και της μήτρας, παρόλο που τα αποτελέσματα δεν είναι ομοιογενή σε όλες τις μελέτες. Αδιαμφισβήτητη η πλειοψηφία των συσχετίσεων που έχουν εντοπιστεί σε αυτές τις μελέτες με τους συγκεκριμένους πληθυσμούς οφείλονται στο γονίδιο BRCA1, το οποίο εμπλέκεται σε ένα μεγάλο ποσοστό εκτεταμένων κύκλων με ξεκάθαρη κληρονομική ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού και στον καρκίνο των ωοθηκών. Είναι πιθανό ότι ορισμένες από τις διαφορές στα αποτελέσματα συνδέονται με τη συχνότητα των BRCA1 επιβλαβών αλληλομόρφων στα αντίστοιχα σύνολα δεδομένων.



## Πιθανά μοντέλα που εξηγούν τον οικογενή κίνδυνο καρκίνου του μαστού

Το BCRA1 και το BCRA2 εξηγούν μόνο μία μειοψηφία (περίπου το 20%) του συνολικού οικογενή κινδύνου του καρκίνου του μαστού παρόλο που μπορεί να συμβάλουν ουσιαστικά σε τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο σε νεαρότερη ηλικία. Υποθέτοντας ότι υπάρχει συνολικά δύο φορές αυξημένος κίνδυνος μεταξύ των συγγενών (γυναίκες) πρώτου βαθμού των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και ότι πιθανόν, αυτά τα γονίδια δρουν με έναν εθιστικό τρόπο με άλλες περιοχές που εμπλέκονται στο οικογενειακό σύνολο, τότε μένουμε με έναν υπολειματικό οικογενή κίνδυνο της τάξεως του 1.8 ο οποίος εξηγείται από άλλα γονίδια ή/και από οικογενειακό περιβάλλον που συσχετίζεται. Θα μπορούσαν να υπάρξουν διάφορα γονίδια παρόμοια στη δράση με το BRCA1 και το BRCA2, με μειωμένο κίνδυνο σε ότι αφορά τον καρκίνου του μαστού ή ένα σύνολο πιο συχνών πολυμορφισμών στα σχετικά βιολογικά γονίδια, καθένα από τα οποία θα συνδέονταν με μόνο ένα μικρό αυξημένο κίνδυνο ή κάτι στο ενδιάμεσο. Τα γονίδια δεν είναι ο μόνος παράγοντας που θα μπορούσε να προκαλέσει την παρατηρούμενη οικογενή συσχέτιση. Ο κοινός τρόπος ζωής ή οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαν να προκαλέσουν επίσης κάποια οικογενειακή ομαδοποίηση, ωστόσο μπορεί να αποδειχθεί ότι οι γνωστοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου σε ό,τι αφορά τον καρκίνο του μαστού είναι απίθανο να συμβάλλουν σημαντικά στο συνολικό οικογενειακό κίνδυνο.

Με βάση ένα μοντέλο σε ότι αφορά την συνεισφορά των γενετικών μεταβολών στον συνολικό οικογενειακό κίνδυνο, μπορεί να είναι εκτιμηθεί ότι η παραλλαγή σε λιγότερα από τα 70 από τα 30.000 γονίδια στο ανθρώπινο γονιδίωμα μπορεί να συμβάλει στην ευαισθησία του καρκίνου του μαστού. Φυσικά, το μοντέλο αυτό βασίζεται σε μια σειρά από ανεξέλεγκτες υποθέσεις και δεν περιλαμβάνει δυνητικές αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος και από γονίδιο σε γονίδιο, οπότε θα πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά. Ωστόσο, είναι ξεκάθαρο ότι δεν σχετίζονται εκατοντάδες περιοχές (ή αν σχετίζονται θα είναι αδύνατο να βρεθούν δεδομένης της αδυναμίας των επιπτώσεων). Μόνο μέχρι να προσδιοριστούν οι περισσότερες από αυτές τις περιοχές και μόνο μέχρι να εκτιμηθούν οι αλληλεπιδράσεις τους με τους γνωστούς επιδημιολογικούς παράγοντες κινδύνου, θα είμαστε σε θέση να ξεμπερδέψουμε τα βαθύτερα αίτια του παρατηρούνται στον οικογενή κίνδυνο.

## **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

#### **Ηλικία**

Η προγνωστική σημασία της ηλικίας και της εμμηνοπαυσιακής κατάστασης των ασθενών με καρκίνωμα του μαστού είναι αμφιλεγόμενη. Νεότεροι ασθενείς έχουν βρεθεί να έχουν κακή πρόγνωση, μια ευνοϊκή έκβαση ή δεν έχει διαπιστωθεί καμία συσχέτιση με την ηλικία. Αυτά οι ασυμφωνίες μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στην επιλογή των ασθενών, στην ομαδοποίηση της ηλικίας και σε άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του υψηλού βαθμού αγγειακής διήθησης, του εκτεταμένου in situ στοιχείου, της αρνητικότητας των υποδοχέων των στεροειδών, του υψηλού πολλαπλασιασμού και τις ανωμαλίες του TP53. Σε δύο μεγάλες μελέτες με ασθενείς κάτω των 35 βρέθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των θετικών λεμφαδένων.

#### **Εγκυμοσύνη**

Ο καρκίνος του μαστού που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θεωρείται γενικά ότι δεν έχει ευνοϊκή πρόγνωση. Υπάρχουν ωστόσο αντιφατικά στοιχεία ως προς το αν είναι ανεξάρτητος παράγοντας. Μπορεί να είναι μερικώς ή ολοκληρωτικά εξαιτίας της φτωχής πρόγνωσης που σχετίζεται με την νεαρή ηλικία και επίσης με το γεγονός ότι ο καρκίνος έχει ανιχνευθεί σε μεταγενέστερο στάδιο, λόγω του ότι οι μικροί όγκοι δεν γίνονται αισθητοί στις έγκυες ή στις θηλάζουσες. Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες στις οποίες έχει γίνει θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση.

### **Μορφολογικοί παράγοντες**

Οι παραδοσιακοί παθολογικοί παράγοντες σε ότι αφορά την κατάσταση των λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, τον ιστολογικό τύπο και τον ιστολογική βαθμό είναι οι πιο χρήσιμοι προγνωστικοί παράγοντες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αν και αυτό αμφισβητείται πλέον από το προφίλ της έκφρασης των γονιδίων.

### **Κατάσταση των λεμφαδένων**

Η κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι ο πιο σημαντικός μοναδικός προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με καρκίνο μαστού. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποσοστά σε ό,τι αφορά την ελεύθερη νόσου επιβίωση και την συνολική επιβίωση μειώνονται καθώς ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων αυξάνεται. Η κλινική σημαντικότητα των μικρομεταστάσεων και των μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων στους λεμφαδένες, ιδιαίτερα αυτών που αναγνωρίζονται αποκλειστικά με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας εξακολουθεί να αποτελεί θέμα προς συζήτηση παρόλο που όλες οι μελέτες που είχαν περισσότερους από 100 ασθενείς έχουν δείξει ότι οι μικρομεταστάσεις σχετίζονται με μικρή αλλά σημαντική μείωση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση και στην συνολική επιβίωση.

Περίπου το 10%-20% των ασθενών που θεωρούνται ότι έχουν αρνητικούς λεμφαδένες με την κλασική παθολογοανατομική εξέταση έχουν αναγνωρίσιμα καρκινικά κύτταρα όπως αυτά καθορίζονται από τις σειριακές τομές, τη χρώση των επιθηλιακών δεικτών με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας ή και από τα δύο. Ωστόσο, στην παρούσα φάση, είναι πολύ νωρίς να προταθεί η κλασική χρησιμοποίηση των διαδοχικών τομών και/ή η ανοσοϊστοχημεία προκειμένου να εκτιμηθεί ο λεμφαδένας φρουρός.

### **Μέγεθος των όγκων**

Το μέγεθος των όγκων είναι ένα σημαντικός προγνωστικός παράγοντας. Ακόμη και μεταξύ των ασθενών με καρκίνο μαστού 1 cm και μικρότερο (T1a και T1b), το μέγεθος είναι ένα σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη συμμετοχή των μασχαλιαίων λεμφαδένων και την έκβαση. Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο αναφέρεται το παθολογοανατομικό μέγεθος των όγκων ποικίλλει. Μερικοί παθολογοανατόμοι αναφέρουν το μακροσκοπικό μέγεθος το οποίο συμπεριλαμβάνει τόσο το διηθητικό όσο και το *in situ* στοιχείο, και κάποιοι άλλοι αναφέρουν το μικροσκοπικό μέγεθος του διηθητικού στοιχείου. Συχνά υπάρχει μικρός συσχετισμός μεταξύ του μεγέθους του όγκου που καθορίζεται από την γενική παθολογοανατομική εξέταση και του μεγέθους του διηθητικού στοιχείου όπως αυτό καθορίζεται από την ιστολογική μέτρηση. Το μέγεθος του διηθητικού στοιχείου είναι κλινικά σημαντικό και το ίδιο ισχύει για το παθολογοανατομικό μέγεθος του όγκου σε ό,τι αφορά την ταξινόμηση (pT) το οποίο είναι μια μέτρηση μόνο του διηθητικού στοιχείου. Ως εκ

τούτου, όταν υπάρχει διαφορά μεταξύ του γενικού και του μικροσκοπικού μεγέθους του διηθητικού στοιχείου, το μικροσκοπικό μέγεθος έχει προτεραιότητα και πρέπει να αναφέρεται στην παθολογοανατομική έκθεση παθολογία και να χρησιμοποιείται για την παθολογοανατομική σταδιοποίηση.

### **Ιστολογικός τύπος**

Κάποια ειδικοί ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του μαστού σχετίζονται με μία ιδιαίτερη ευνοϊκή κλινική έκβαση. Αυτοί περιλαμβάνουν το σωληνώδες, το διηθητικό ηθμοειδές, το βλεννώδες, και το αδενοκυστικό καρκίνωμα. Ορισμένοι συγγραφείς περιλαμβάνουν επίσης και το λοβιακό σωληνώδες και το θηλώδες καρκίνωμα. Η εικοσαετή χωρίς υποτροπή συνολική επιβίωση των ειδικών τύπων όγκων με 1.1 έως 3.0 cm σε μέγεθος είναι παρόμοια με αυτή του διηθητικού πορογενούς καρκινώματος μη ειδικού τύπου του δεν υπάρχει ειδικού τύπου με 1 cm σε μέγεθος και μικρότερο (87% και 86%, αντίστοιχα). Η προγνωστική σημασία του μυελοειδούς καρκινώματος παραμένει αμφιλεγόμενη και θα συζητηθεί αλλού (βλ. μυελοειδές καρκίνωμα).

### **Ιστολογική ταξινόμηση**

Η ταξινόμηση συνιστάται για όλα τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού, ανεξάρτητα από το μορφολογικό τύπο. Αυτή η πρακτική έχει επικριθεί από κάποιους παθολογοανατόμους που αισθάνονται ότι η ταξινόμηση δεν είναι κατάλληλη για τους ειδικούς ιστολογικούς τύπους όπως είναι το αμιγές σωληνώδες, το διηθητικό ηθμοειδές, το βλεννώδες, το μυελοειδές και το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Για παράδειγμα, τα περισσότερα λοβιακά καρκινώματα, ιδίως αυτά των κλασικών υποτύπων, αξιολογούνται ως βαθμού 2 και η καμπύλη της συνολικής επιβίωσης των λοβιακών καρκινωμάτων υπέρκειται από όλους τους άλλους τύπους καρκινωμάτων με βαθμό 2. Στο βλεννώδες καρκίνωμα και στο καρκίνωμα μεικτού μορφολογικού τύπου, η ταξινόμηση παρέχει μια πιο κατάλληλη εκτίμηση της πρόγνωσης από ότι ο τύπος μόνος του. Στο μυελοειδές καρκίνωμα δεν έχει βρεθεί καμία επιπλέον προγνωστική αξία.

Υψηλότερα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων και φτωχότερη επιβίωση παρατηρείται σε ασθενείς με όγκους υψηλότερου βαθμού (φτωχή διαφοροποίηση) ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων και το μέγεθος των όγκων. Η ταξινόμηση των όγκων έχει προγνωστική αξία ακόμη και στους καρκίνους του

μαστού με μέγεθος 1 cm και μικρότερο. Η βέλτιστη μέθοδος ταξινόμησης μέθοδος έχει εκτεθεί λεπτομερώς νωρίτερα σε αυτό το κεφάλαιο. Ο συνδυασμός του ιστολογικού τύπου και του βαθμού παρέχει μια ακριβέστερη εκτίμηση της πρόγνωσης από ότι ο ιστολογικός τύπος μόνο.

Ο ιστολογικός βαθμός μπορεί να παρέχει επίσης χρήσιμες πληροφορίες σε ότι αφορά την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και να είναι ως εκ τούτου, παράγοντας πρόβλεψης καθώς και προγνωστικός δείκτης. Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι ο υψηλός ιστολογικός βαθμός συνδέεται με καλύτερη ανταπόκριση σε ορισμένες χημειοθεραπείες συγκριτικά με τον χαμηλό ιστολογικό βαθμό. Ωστόσο, συμπληρωματικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να καθοριστεί αυτή η σχέση με πιο σαφή τρόπο.

### **Πολλαπλασιασμός των κυττάρων του όγκου**

Οι δείκτες του πολλαπλασιασμού έχουν ερευνηθεί εκτενώς για την αξιολόγηση της πρόγνωσης. Η μιτωτική αρίθμηση είναι μέρος της ιστολογικής ταξινόμησης. Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν τη μέτρηση του κλάσματος του S-φάση (SPF) μέσω της κυτταρομετρίας ροής του DNA. Πολλές μελέτες καταδεικνύουν ότι το υψηλό SPF συνδέεται με κακή έκβαση.

Το Ki-67/MIB-1 είναι μια ασταθή, μη-ιστόνη πυρηνική πρωτεΐνη που εντοπίζεται στην G1 φάση μέσω τη M φάσης του κυτταρικού κύκλου, αλλά όχι στα κύτταρα ανάπαυσης κύτταρα και επομένως είναι ένας άμεσος δείκτης του κλάσματος ανάπτυξης. Το ποσοστό των Ki-67 θετικών κυττάρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να γίνει ο διαχωρισμός ασθενών σε καλούς και κακούς επιζώντες. Έχει γίνει εισαγωγή της ποσοτικής RT-PCR που ανιχνεύει την κατάσταση mRNA καθώς και συστοιχίας βασισμένη στην ποσοτικοποίηση του πολλαπλασιασμού (βλ. παρακάτω).

### **Λεμφική διήθηση και διήθηση αιμοφόρων αγγείων**

Η διήθηση λεμφαγγείων έχει φανεί να είναι ένας σημαντικός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρκίνο μαστού με στάδιο T1, λεμφαδένες αρνητικούς. Η μεγάλη αξία του είναι στον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συμμετοχής των μασχαλιαίων λεμφαδένων και δυσμενής έκβασης. Όπως και με την ιστολογική ταξινόμηση, η δυνατότητα των παθολογοανατόμων να εντοπίζουν επανειλημμένα διηθημένα λεμφαγγεία έχει

αμφισβητηθεί αλλά μπορεί να βελτιωθεί εάν υιοθετηθούν αυστηρότερα κριτήρια. Η διήθηση λεμφαγγείων πρέπει να διακρίνεται από τις καρκινικές φωλιές κυττάρων εντός των πλασματικών χώρων των ιστών που δημιουργούνται από την συρρίκνωση ή εισολκή του στρώματος κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας ιστών.

Η διήθηση των αγγείων έχει αναφερθεί ότι έχει αρνητικές επιπτώσεις στην κλινική έκβαση. Ωστόσο, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα στην αναφερόμενη επίπτωση, κάτω από 5% έως σχεδόν 50%. Αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του πληθυσμού των ασθενών, των κριτηρίων και της μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε και της δυσκολίας στον προσδιορισμό των αιμοφόρων αγγείων.

### **Περινευρική διήθηση**

Η περινευρική διήθηση παρατηρείται μερικές φορές στους διηθητικούς καρκίνους του μαστού, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.

### **Νέκρωση του όγκου**

Στις περισσότερες μελέτες, η παρουσία της νέκρωσης έχει συνδεθεί με αρνητικές επιπτώσεις στην κλινική έκβαση, αν και σε μία, η νέκρωση συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση μόνο μέσα στα πρώτα δύο έτη μετά την διάγνωση.

### **Φλεγμονώδη κύτταρα διήθησης**

Η παρουσία προεξεχόντων μονοπύρηνων κυττάρων διήθησης έχει συσχετιστεί σε ορισμένες μελέτες, με υψηλό ιστολογικό βαθμό. Ωστόσο η προγνωστική σημασία του ευρήματος αυτού είναι αμφιλεγόμενη, με ορισμένες μελέτες, να σημειώνουν αρνητικές επιπτώσεις στην κλινική έκβαση και άλλες να παρατηρούν είτε ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική επίδραση είτε ευεργετική επίδραση.

### **Έκταση του πορογενούς καρκινώματος in situ**

Η παρουσία ενός εκτεταμένου ενδοπορικού στοιχείου είναι προγνωστικός παράγοντας για την τοπική υποτροπή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συντηρητική χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία, όταν η κατάσταση των ορίων εκτομής είναι άγνωστη. Ωστόσο, αυτό δεν είναι ανεξάρτητος προγνωστικός

παράγοντας όταν η κατάσταση των μικροσκοπική ορίων έχει ληφθεί υπόψη. Η σχέση του με την μεταστατική εξάπλωση και την επιβίωση των ασθενών παραμένει ασαφές.

### **Στρώμα του όγκου**

Η εξέχουσα στρωματική ελάστωση έχει αναφερθεί ποικιλοτρόπως να συνδέεται με μια ευνοϊκή πρόγνωση, με μια δυσμενή πρόγνωση και να μην έχει καμία προγνωστική σημασία. Η παρουσία μιας ινώδους εστίασης στο κέντρο ενός διηθητικού καρκινώματος έχει αναφερθεί επίσης να είναι ένας ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας.

### **Συνδυασμένοι μορφολογικοί προγνωστικοί παράγοντες**

Ο καλύτερος τρόπος με τον οποίο θα μπορούσαν να ενταχθούν οι ιστολογικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι ένα ανεπίλυτο ζήτημα. Ο Nottingham προγνωστικός δείκτης λαμβάνει υπόψη το μέγεθος του όγκου, την κατάσταση των λεμφαδένων και τον ιστολογικό βαθμό και διαχωρίζει τους ασθενείς σε ομάδες με καλή, μέτρια και φτωχή πρόγνωση με ετήσια ποσοστά θνησιμότητας 3%, 7% και 30%, αντίστοιχα. Μια άλλη πρόταση για έναν προγνωστικό δείκτη περιλαμβάνει το μέγεθος του όγκου, την κατάσταση των λεμφαδένων και τον μιτωτικό δείκτη (μορφομετρικός προγνωστικό δείκτη).

### **Μοριακοί δείκτες και έκφραση γονιδίων**

Ένας μεγάλος αριθμός γενετικών αλλοιώσεων έχει εντοπιστεί στα διηθητικά καρκινώματα, πολλές από τις οποίες (γενετικές αλλοιώσεις) έχουν πιθανή προγνωστική και προβλεπτική αξία πρόγνωσης. Κάποιες παρέχουν πληροφορίες, ανεξάρτητες από τη θεραπεία, για την επιβίωση των ασθενών, άλλες προβλέπουν την πιθανότητα ότι ένας ασθενής μπορεί να επωφεληθεί από ορισμένες θεραπείες. Κάποιες αλλοιώσεις μπορεί να έχουν τόσο προγνωστική όσο και προβλεπτική αξία.

### **Υποδοχείς των στεροειδών ορμονών (υποδοχείς οιστρογόνων (ER) και υποδοχείς προγεστερόνης PR)**

Τα οιστρογόνα είναι σημαντικά μιτογόνα ασκώντας τη λειτουργία τους με τη δέσμευση του υποδοχέα (ER). Περίπου το 60% των καρκινωμάτων του μαστού εκφράζει την πρωτεΐνη ER. Αρχικά, οι ER-θετικοί όγκοι συνδέθηκαν με μια βελτιωμένη πρόγνωση, αλλά οι μελέτες με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

διαπιστώνουν ότι ER-θετικοί όγκοι, παρά το γεγονός ότι έχουν έναν αργό ρυθμό ανάπτυξης, δεν έχουν ένα χαμηλότερο μεταστατικό δυναμικό. Ωστόσο, η κατάσταση του ER παραμένει πολύ χρήσιμη για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε ότι αφορά την επικουρική θεραπεία με ταμοξιφένη. Η μέτρηση τόσο του ER όσο και του PR έχει υπάρξει στην κλινική πρακτική για περισσότερα από 20 χρόνια. Το PR είναι ένας αναπληρωματικός δείκτης του λειτουργικού ER. Σε ιστούς-στόχους οιστρογόνων, η θεραπεία με οιστρογόνα επηρεάζει τους PR. Και τα δύο μπορούν να ανιχνευθούν με δοκιμασία δέσμευσης του προσδέτη (ligand binding assay), ή πιο συχνά στις μέρες μας, με ανοσοϊστοχημική (IHC) ανάλυση χρησιμοποιώντας τα μονοκλωνικά αντισώματα. Οι ER/PR-θετικοί όγκοι έχουν ένα ποσοστό ανταπόκρισης 60-70% σε σύγκριση με τους ER/PR-αρνητικούς όγκους που έχουν λιγότερο από το 10%. Οι ER θετικοί / PR-αρνητικοί όγκοι έχουν μια ενδιάμεση απόκριση περίπου 40%. Η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων είναι οι μόνοι μοριακοί δείκτες που συνιστάται να χρησιμοποιηθούν στην απόφαση της θεραπείας. Το αντίκτυπο της κατάστασης των ορμονικών υποδοχέων στην πρόγνωση και στην πρόβλεψη της έκβασης της θεραπείας είναι πολύπλοκο. Η διαπίστωση σε κυτταρικές σειρές, ότι η ταμοξιφένη μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον πρόσφατα εντοπισμένο ERb υποδοχέα (ERB) μπορεί να παράσχει νέες ενδείξεις προς βελτίωση της πρόβλεψης της ανταπόκρισης της ταμοξιφένης.

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα άλφα (TGF $\alpha$ ), η αντιαποπτωτική πρωτεΐνη bcl-2, ο εξαρτώμενος από την κυκλίνη p27 αναστολέας κίνησης είναι από τους δυνητικά προγνωστικούς δείκτες που φαίνονται ελπιδοφόροι. Η αυξημένη έκφραση του EGFR σε ελλείψη γονιδιακής ενίσχυσης, έχει συνδεθεί με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων.

### **Το ERBB2 / HER2 ογκογονίδιο**

Η προγνωστική αξία της ERBB2 υπερέκφρασης αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1987 και έχει εκτενώς μελετηθεί. Η υπερέκφραση του ERBB2 είναι αδύναμη προς μέτριος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης, τουλάχιστον για τον ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες. Η γονιδιακή ενίσχυση ή η υπερέκφραση της ERBB2 πρωτεΐνης μπορεί να μετρηθεί από την Southern blot ανάλυση, τη FISH, τη διαφορική PCR, την IHC και την ELISA. Τα αποτελέσματα μελετών της διαγνωστικής αξίας της ERBB2



κατάστασης δεν σύγκλιναν. Μια πρόσφατη αναθεώρηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ERBB2 φαίνεται να είναι ένας αδύναμος προς μέτρια ισχυρός αρνητικός προβλεπτικός δείκτης σε ότι αφορά την ανταπόκριση στους αλκυλιούντες παράγοντες και μέτρια θετικός προβλεπτικός παράγοντας σε ότι αφορά την ανταπόκριση στις ανθρακυκλίνες. Δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ανταπόκριση στις ταξάνες ή στην ακτινοθεραπεία. Στη ρύθμιση της επικουρικής θεραπείας, η ERBB2 κατάσταση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται προκειμένου να επιλεγεί επικουρική συστηματική χημειοθεραπεία ή ενδοκρινική θεραπεία. Αντιστρόφως, όταν συνιστάται επικουρική χημειοθεραπεία, η θεραπεία βασισμένη στην ανθρακυκλίνη θα πρέπει να προτιμηθεί για τους ERBB2 θετικούς ασθενείς. Ένα εξανθρωποποιημένο αντι-ERBB2 μονοκλωνικό αντίσωμα, η τραστοζουμάμπη (trastuzumab, Herceptin), έχει αναπτυχθεί ως ένα καινοτόμο αντικαρκινικό φάρμακο το οποίο στοχεύει τους ERBB2 που υπερεκφράζονται. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό σε 20% των ασθενών με όγκους που παρουσιάζουν ενίσχυση.

### **Μεταλλάξεις στο TP53**

Περίπου το 25% των καρκίνων του μαστού έχουν μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53, οι περισσότερες από τις οποίες είναι παρανοηματικές μεταλλάξεις που οδήγησαν στη δημιουργία μίας σταθερής, αλλά ανενεργής πρωτεΐνης στα κύτταρα των όγκων. Τόσο η ανάλυση της DNA ακολουθίας και η IHC έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσουν την κατάσταση του TP53 στον όγκο. Ωστόσο, περίπου το 20% από τις μεταλλάξεις δεν παράγουν μια σταθερή πρωτεΐνη και κατά συνέπεια δεν ανιχνεύονται από την IHC, ενώ η κανονική πρωτεΐνη (wildtype) μπορεί να συσσωρεύεται ως αποτέλεσμα της ανταπόκρισης στη βλάβη του DNA ή στα σήματα κυτταρικού stress. Μελέτες που χρησιμοποιούν την ανάλυση της DNA αλληλουχίας έδειξαν ισχυρή συσχέτιση με την επιβίωση ενώ εκείνες που χρησιμοποίησαν μόνο την IHC δεν έδειξαν κάτι αντίστοιχο, ή το έδειξαν ανεπαίσθητα. Δεδομένες τις διαφορετικές κυτταρικές λειτουργίες της πρωτεΐνης p53 και την θέση και τον τύπο της αλλοίωσης μέσα στο γονίδιο, συγκεκριμένες μεταλλάξεις μπορεί θεωρητικά να σχετίζονται με μια ιδιαίτερα φτωχή πρόγνωση. Ασθενείς με μεταλλάξεις στους όγκους στους οποίους επηρεάζεται οι L2/L3 τομείς της πρωτεΐνης p53, οι οποίοι είναι σημαντικοί για τη δέσμευση του DNA, έχουν μια ιδιαίτερα κακή επιβίωση.

Ο ρόλος του p53 στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, της επισκευής της DNA βλάβης και της απόπτωσης παρέχει μια ισχυρή βιολογική λογική προκειμένου να διερευνηθεί το κατά πόσον οι μεταλλάξεις είναι προβλεπτικοί δείκτες της ανταπόκρισης στους παράγοντες που προκαλούν βλάβη του DNA. Αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν ανάλυση ακολουθιών του DNA ενός ολόκληρου γονιδίου έχουν αντιμετωπίσει αυτό το ζήτημα σε σχέση με διαφορετικά χημειοθεραπευτικά και ακτινοθεραπευτικά σχήματα. Μια ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ συγκεκριμένων μεταλλάξεων και σύντομης επιβίωσης και φτωχής ανταπόκρισης στη θεραπεία, γεγονός το οποίο τονίζει τη σημασία της ανάλυσης της ακολουθίας του DNA ολόκληρης της περιοχής που κωδικοποιεί το TP53 όταν αξιολογείται η προγνωστική και προβλεπτική αξία.

### **Απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH)**

Η LOH στο TP53 γονίδιο έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας προγνωστικός και προβλεπτικός δείκτης της ανταπόκρισης σε ορισμένες θεραπείες (βλ. παραπάνω). Άλλες περιοχές με LOH που εμφανίζονται να έχουν σχέση με σύντομη επιβίωση περιλαμβάνουν το 11q23 και αρκετές περιοχές στο 3p. Έλλειψη της 9q13 συνδέεται επίσης με μικρότερη επιβίωση. Τα γονίδια στόχοι σε αυτές τις περιοχές θα πρέπει να προσδιοριστούν.

### **Ενίσχυση του DNA**

Η κλασική όπως επίσης και η βασισμένη σε συστοιχία CGH έχει αναγνωρίσει έναν αριθμό ενισχυμένων περιοχών που περιέχουν υποτιθέμενα ογκογονίδια με προγνωστικό δυναμικό. Ενίσχυση του FGFR1 γονιδίου στην 8p12 περιοχή έχει συσχετιστεί με μειωμένη ελεύθερης νόσου επιβίωση, ειδικά αν το γονίδιο ενισχύεται μαζί με το γονίδιο της κυκλίνης D1. Το γονίδιο MYC ενισχύεται στην περιοχή 8q24 σε περίπου 20% των καρκινωμάτων του μαστού, γεγονός το οποίο σχετίζεται με τους αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, με τοπικά προχωρημένη νόσο και κακή πρόγνωση. Στην 11q13 περιοχή, η κυκλίνη D1 (CCND1) ενισχύεται στο 15-20% των όγκων του μαστού. Στους ER-θετικούς όγκους, η CCND1 ενίσχυση σχετίζεται με μια σχετική φτωχή πρόγνωση, και είναι πιο συχνή σε λοβιακά καρκινώματα συγκριτικά με τα πορογενή καρκινώματα.

## **Προφίλ της γονιδιακής έκφρασης**

Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στις δυνατότητες του γονιδιακού προφίλ έκφρασης να προβλέπει την κλινική έκβαση του καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες αυτές, αν και ανομοιογενείς στην επιλογή των ασθενών και στον αριθμό των όγκων που αναλύονται, έχουν υποδείξει ότι μπορεί να προσδιοριστεί ότι τα μοτίβα έκφρασης των γονιδίων σχετίζονται με μεταστάσεις στους λεμφαδένες ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις, και είναι σε θέση να προβλέπουν την πορεία της νόσου σε μεμονωμένους ασθενείς με υψηλή ακρίβεια (περίπου 90%). Στη μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα όπου αναλύθηκαν 295 όγκοι, το προφίλ της έκφρασης ήταν ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας και η κατάσταση των λεμφαδένων εκτιμήθηκε ως ένας προγνωστικός παράγοντας της έκβασης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ορισμένοι πρωτοπαθείς όγκοι εκφράζουν μια υπογραφή «μετάστασης», η οποία είναι δύσκολο να συμβιβαστεί με το κλασικό μοντέλο εξέλιξης των όγκων στο οποίο ένας σπάνιος υποπληθυσμός καρκινικών κυττάρων έχει συσσωρεύσει τις πολυάριθμες αλλαγές που απαιτούνται για να συμβεί η μετάσταση. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι μερικά από τα γονίδια της "υπογραφής" φαίνεται να προκύπτουν από μη επιθηλιακά στοιχεία του όγκου, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα στρωματικά στοιχεία αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στο μεταστατικό φαινότυπο. Διαφορές στην επιβίωση παρατηρήθηκαν επίσης μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων των καρκίνων των μαστών, όπως ορίζεται από το μοτίβο έκφρασης. Οι ασθενείς με βασικόμορφους και ERBB2 + υπότυπους συσχετίστηκαν με την μικρότερη επιβίωση, ενώ ήταν εμφανής μια διαφορά στο αποτέλεσμα στους όγκους που θεωρούνταν Luminal-A έναντι αυτών που θεωρούνταν Luminal-B. Οι υπότυποι Luminal-B μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια κατηγορία ER-θετικών όγκων με κακή έκβαση, που ενδεχομένως δεν ανταποκρίνονται στην ταμοξιφαίνη. Αυτό υποστηρίζει σθεναρά την ιδέα ότι πολλές από αυτές τις υποκατηγορίες όγκων του μαστού αποτελούν ξεχωριστές βιολογικές οντότητες με διαφορετική κλινική έκβαση.

Ένα αξιοπρόσεκτο χαρακτηριστικό γνώρισμα της "υπογραφής" της έκφρασης, που προσδιορίστηκε σε αυτές τις μελέτες, είναι ότι συνήθως περιλαμβάνει λιγότερα από 100 γονίδια και σε μία περίπτωση μόνο 17 γονίδια. Ωστόσο, κάτι που προκαλεί σύγχυση είναι ότι η επικάλυψη μεταξύ των διαφορετικών ομάδων των γονιδίων, όπως καθορίστηκε είναι ελλιπής. Περαιτέρω συγκριτικές μελέτες απαιτούνται για τη διαλεύκανση των κρίσιμων στοιχείων της υπογραφής της κακής πρόγνωσης, ενώ η

κλινική χρησιμότητα αυτού του νέου διαγνωστικού εργαλείου πρέπει να αποδειχθεί σε μία προοπτική μελέτη. Σε ένα πιο θεμελιώδες επίπεδο, θα είναι ενδιαφέρον να καθοριστεί αν η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ της υπογραφής της έκφρασης και της επιβίωσης αντανakλά μία ενδογενή βιολογική συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων του μαστού ή μια διαφορική ανταπόκριση στη θεραπεία.

## **Λοβιακή νεοπλασία**

### **Ορισμός**

Χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό γενικά μικρών και συχνά χαλαρά συνδεδεμένων κυττάρων. Ο όρος της λοβιακή νεοπλασία (LN) αναφέρεται σε ολόκληρο το φάσμα των άτυπων επιθηλιακών πολλαπλασιασμών που προέρχονται από το τελική πορολοβιακή μονάδα (TDLU) με ή χωρίς την pagetoid συμμετοχή τερματικών αγωγών. Σε μια μειοψηφία γυναικών μετά την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση, η λοβιακή νεοπλασία αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου και όχι υποχρεωτικά έναν πρόδρομο για τη μετέπειτα ανάπτυξη του διηθητικού καρκινώματος και στους δύο του μαστούς, είτε λοβιακού είτε πορογενούς τύπου.

### **ICD-O κωδικός**

Λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS) 8520/2

### **Συνώνυμα και ιστορική αναφορά**

Οι ονομασίες άτυπη λοβιακή υπερπλασία (ALH) και λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS) έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για διαφορετικούς βαθμούς της βλάβης.

Δύο σειρές, οι οποίες δημοσιεύτηκαν το 1978 κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν γενικά για την υποδιαίρεση των λοβιακών αλλαγών σε LCIS και ALH δεν ήταν προγνωστικής σημασίας. Για να αποφευχθεί η επιπλέον θεραπεία, ο Haagensen πρότεινε την ονομασία λοβιακή νεοπλασία (LN) για αυτές τις βλάβες. Για να δοθεί έμφαση στη μη διηθητική φύση τους, όρος της λοβιακής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (LIN) έχει προταθεί. Με βάση τα μορφολογικά κριτήρια και την κλινική έκβαση, η LIN έχει κατηγοριοποιηθεί σε 3 βαθμούς.

### **Επιδημιολογία**

Η συχνότητα της λοβιακής νεοπλασίας ποικίλει από λιγότερο από 1% έως 3.8% όλων των καρκίνων του μαστού. Έχει βρεθεί σε ποσοστό 0.5- 4% καλοήθων βιοψιών του μαστού. Γυναίκες με λοβιακή νεοπλασία ποικίλουν σε ηλικία, από 15 μέχρι και περισσότερο από 90 χρονών, αλλά οι περισσότερες είναι μετεμμηνοπαυσιακές.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά**

Η βλάβη είναι πολυκεντρική σε περισσότερο από το 80% των ασθενών (2446, 2876) και αμφοτερόπλευρη στο 30% με 67% που έχουν δεχθεί ως θεραπεία την αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή. Δεν αναγνωρίζονται ανωμαλίες στη μαστογραφία εκτός από την περιστασιακή παραλλαγή της λοβιακής υπερπλασίας που χαρακτηρίζεται από αποτιτανώσεις που αναπτύσσονται μέσα σε κεντρική νέκρωση.

### **Μακροσκοπική εξέταση**

Η λοβιακή υπερπλασία δεν συνδέεται με οποιαδήποτε γενικά αναγνωρίσιμα χαρακτηριστικά.

### **Ιστοπαθολογία**

Η βλάβη βρίσκεται εντός της τελικής πορολοβιακής μονάδας με "pagetoid" συμμετοχή των τελικών πόρων και είναι εμφανής στο 75% των περιπτώσεων. Κατά την εξέταση χαμηλής ισχύος, ενώ διατηρείται η λοβιακή αρχιτεκτονική, οι κυψέλες ενός ή περισσότερων λοβίων επεκτείνονται σε διαφορετικό βαθμό με μονομορφικό πολλαπλασιασμό από τα χαλαρά συνδεδεμένα, συνήθως μικρά κύτταρα, με τους ομοιόμορφους ωοειδείς πυρήνες, τα ακαθόριστα πυρήνια, την ομοιόμορφη χρωματίνη και μάλλον τα ακαθόριστα κυτταρικά όρια με το αραιό κυτταρόπλασμα. Η νέκρωση και οι ασβεστοποιήσεις είναι ασυνήθιστες και οι μιτώσεις δεν είναι τόσο συχνές. Οι ενδοκυτταροπλασματικοί αυλοί είναι συχνά παρόντες, αλλά δεν είναι ειδικοί για τη LN. Σε ορισμένες αλλοιώσεις, ωστόσο, το κύτταρα που πολλαπλασιάζονται είναι μεγαλύτερα και πιο πλειόμορφα ή τύπου "σφραγιστήρος δακτυλίου". Η αποκρινής μεταπλασία εμφανίζεται αλλά αμφισβητείται η ύπαρξη της ενδοκρινικής παραλλαγής της LN.

Έχουν αναγνωριστεί δύο τύποι LN: ο τύπος A με την πιο συνηθισμένη μορφολογία που περιγράφεται παραπάνω και ο τύπος B που αποτελείται από μεγαλύτερα, πιο

άτυπα κύτταρα με λιγότερο ομοιόμορφη χρωματίνη και εμφανείς πυρήνες. Οι δύο τύποι των κυττάρων μπορεί να αναμιχθούν. Όταν αποτελούνται από πλειόμορφα κύτταρα ο όρος που έχει χρησιμοποιηθεί είναι πλειόμορφη LN. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είτε αντικαθιστούν είτε παραγκωνίζουν τα εγγενή επιθηλιακά κύτταρα μέσα στην τελική πορολοβιακή μονάδα (TDLU). Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα μπορούν να παραμείνουν στην αρχική βασική τους θέση ή μπορεί να μετατοπιστούν και να γίνει πρόσμειξη με τα νεοπλασματικά κύτταρα. Η βασική μεμβράνη είναι γενικά άθικτη παρόλο που δεν είναι πάντα ορατό σε όλα τα τμήματα. Η pagetoid συμμετοχή των παρακείμενων πόρων μεταξύ του άθικτου επίπεδου του υπερκείμενου επιθήλιου και της υποκείμενης βασικής μεμβράνης, είναι συχνή και μπορεί καταλήξει σε πολλαπλά διαφορετικά μοτίβα συμπεριλαμβανομένου και αυτού που έχει την εμφάνιση τριφυλλίου ή αυτού που μοιάζει με κολιέ. Στερεά εξάλειψη των κυψελών μπορεί να συμβεί, μερικές φορές με μαζική διάταξη και κεντρική νέκρωση. Η LN μπορεί να περιλαμβάνει μια ποικιλία βλαβών όπως η σκληρυντική αδένωση, οι ακτινικές ουλές, οι θηλώδεις βλάβες, τα ινοαδενώματα και η σφαιρούλωση κολλαγόνου.

### **Ανοσολογικό προφίλ**

Η LN είναι θετική για τον υποδοχέα οιστρογόνων (ER) στο 60-90% των περιπτώσεων και σε ελαφρώς χαμηλότερο ποσοστό για τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR). Η κλασική ποικιλία της LN είναι περισσότερο πιθανό να είναι θετική από ότι η πλειόμορφη παραλλαγή. Σε αντίθεση με τον υψηλό βαθμό DCIS, ωστόσο, η κλασική LN σπάνια εκφράζει το ERBB2 ή την TP53 πρωτεΐνη. Η θετικότητα είναι πιο πιθανή με την πλειόμορφη παραλλαγή. Ενδοκυτταροπλασματική ανοσοαντίδραση για την καζεΐνη έχει επίσης αναφερθεί. Η Ε-καντερίνη, η οποία συνήθως ανιχνεύεται σε πορογενείς βλάβες, απουσιάζει γενικά τόσο από την LH όσο και από το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

### **Βαθμοποίηση**

Ένα κλιμακωτό σύστημα βαθμοποίησης, το οποίο αποτελείται από 3 μέρη, έχει προταθεί, με βάση την έκταση και τον βαθμό πολλαπλασιασμού και/ή τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Οι βλάβες αυτές με τις αξιοσημείωτα διατεταμένες κυψέλες, με την (συχνά) κεντρική νέκρωση και αυτές που αποτελούνται αυστηρώς από πλειόμορφα κύτταρα ή από αμιγή κύτταρα τύπου "σφραγιστήρος δακτυλίου", ορίζονται ως LIN 3· έχει αναφερθεί ότι σχετίζονται συχνά με διηθητικό καρκίνωμα.

Το σύστημα βαθμοποίησης απαιτεί πιστοποίηση από άλλα κέντρα και δεν έχει εγκριθεί στην παρούσα φάση.

### **Διαφορική διάγνωση**

Η κακή διατήρηση των ιστών μπορεί να δώσει τη λανθασμένη εντύπωση των χαλαρά συνδεδεμένων κυττάρων. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λάθος διάγνωση του LN.

Η διαφοροποίηση από το συμπαγές πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) μπορεί να είναι δύσκολη σε μορφολογικό επίπεδο μόνο, ειδικά όταν το DCIS παραμένει περιορισμένο στο λοβίο χωρίς να το ξεδιπλώνει (το οποίο ονομάζεται λοβιακή καρκινοποίηση). Η παρουσία δευτερογενών αυλών ή διάταξη κυττάρων σε μορφή ροζέτας υποδεικνύει πορογενή βλάβη. Σε προβληματικές περιπτώσεις το ανοσολογικό προφίλ μπορεί να είναι βοηθητικό. Η λοβιακή νεοπλασία είναι τυπικά αρνητική στην E-καντερίνη και στο CK 5,6 αλλά είναι HMW CK34BE12 θετική. Το πορογενές καρκίνωμα in situ είναι στην E-καντερίνη θετικό αλλά CK34BE12 αρνητικό. Περιστασιακές βλάβες είναι αρνητικές ή θετικές τόσο για τον HMW CK34BE12 δείκτη όσο και τον δείκτη E-καντερίνη. Επομένως, στην παρούσα φάση δεν είναι βέβαιο πως συμπεριφέρονται αυτές οι μορφολογικές και ανοσοϊστοχημικές υβριδικές βλάβες με τα πορογενή και τα λοβιακά χαρακτηριστικά. Είναι όμως σημαντικό να αναγνωριστούν έτσι ώστε να μάθουμε περισσότερα για τη φύση τους στο μέλλον.

Όταν η λοβιακή νεοπλασία συμπεριλαμβάνει και σκληρυντική αδένωση ή άλλες σκληρυντικές αλλοιώσεις μπορεί να μπερδευτεί με διηθητικό καρκίνωμα. Η παρουσία στοιβάδας μυοεπιθηλιακών κυττάρων γύρω από τις ομάδες των νεοπλασματικών κυττάρων αποκλείει την πιθανότητα διηθητικού καρκινώματος, διευκολύνοντας έτσι τη διάκριση.

Η παρουσία απομονωμένων κυττάρων που διηθούν το στρώμα γύρω από την εστία της λοβιακής νεοπλασίας μπορεί να δημιουργήσει διαγνωστικά προβλήματα. Η απουσία των μυοεπιθηλιακών κυττάρων γύρω από τα απομονωμένα κύτταρα και η τυχαία κατανομή τους επιτείνεται από οποιοδήποτε επιθηλιακό δείκτη (βέλτιστα με διπλές ανοσοϊστοχημικές τεχνικές) και μπορεί να βοηθήσει στο να αποδειχθεί η

παρουσία διήθησης του στρώματος από απομονωμένα κύτταρα ή μικρές ομάδες νεοπλασματικών κυττάρων.

### **Μοριακή γενετική**

Έχει αναφερθεί επίσης στη λοβιακή νεοπλασία η απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH), σε περιοχές που συχνά παρατηρούνται τα διηθητικά καρκινώματα. Τα ποσοστά κυμαίνονται από 8% στο χρωμόσωμα 17p μέχρι το 50% στο χρωμόσωμα 17q. Η LOH στο χρωμόσωμα 16q (περιοχή του γονιδίου της E-καντερίνης) βρέθηκε περίπου στο 30%. Η LOH αναγνωρίστηκε στη λοβιακή νεοπλασία που σχετίζεται με το διηθητικό καρκίνωμα. Στην αμιγή λοβιακή νεοπλασία, η απώλεια ετεροζυγωτίας υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να είναι άμεσος πρόδρομος σε ότι αφορά το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Περαιτέρω υποστήριξη αυτής της υπόθεσης προέκυψε από μία αναφορά που έδειξε ότι η απώλεια ετεροζυγωτίας στο 50% των περιπτώσεων λοβιακής νεοπλασίας σχετίστηκε με διηθητικό καρκίνωμα σε δείκτες στο χρωμόσωμα 11q13.

Η απώλεια ετεροζυγωτίας παρατηρήθηκε στο 10% των ALH και στο 41% των διηθητικών λοβιακών καρκινωμάτων. Χρησιμοποιώντας την συγκριτική γονιδιωματική υβριδοποίηση (CGH), απώλεια του χρωμοσωμικού υλικού από τα 16p, 16 q, 17 και 22q και απόκτηση υλικού στο 6q εντοπίστηκε με την ίδια συχνότητα σε 14 ALH και σε 15 LCIS βλάβες, υποδηλώνοντας ότι και οι δύο αυτές αλλοιώσεις είναι νεοπλασματικές και στο ίδιο στάδιο γενετικής εξέλιξης.

Η πιο άμεση απόδειξη για τον πρόδρομο ρόλο της λοβιακής νεοπλασίας προκύπτει από την ανάλυση της μετάλλαξης του γονιδίου της E-καντερίνης. Σε μία μελέτη, 27 από τα 48 (56%) διηθητικά λοβιακά καρκινώματα είχαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της E-καντερίνης, ενώ κανείς από τους 50 καρκίνους μαστών άλλων τύπων δεν έδειξε καμία μεταβολή. Αποδείχθηκε μεταγενέστερα ότι οι κολοβωμένες μεταλλάξεις που εντοπίστηκαν στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα ήταν παρούσες επίσης και στην παρακείμενη λοβιακή νεοπλασία, παρέχοντας έτσι άμεση απόδειξη ότι η λοβιακή νεοπλασία είναι μία πρόδρομο αλλοίωση.



### **Πρόγνωση και προβλεπτικοί παράγοντες**

Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για επακόλουθη ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος ανάμεσα σε ασθενείς με λοβιακή νεοπλασία κυμαίνεται από 6,9 μέχρι περίπου 12 φορές του από ότι αναμένεται στις γυναίκες χωρίς LN.

Ανάμεσα σε 1174 γυναίκες, σε 18 διαφορετικές αναδρομικές μελέτες, οι οποίες διαγνώστηκαν με λοβιακή νεοπλασία και θεραπεύτηκαν με βάση μόνο τη βιοψία, οι 181 (15.4%) τελικά ανέπτυξαν διηθητικό καρκίνωμα. Από αυτές οι 102 (8.7%) ανέπτυξαν στον ομόπλευρο μαστό και οι 79 (6.7%) στον αντίπλευρο μαστό επιδεικνύοντας έτσι περίπου ίσο κίνδυνο για κάθε μαστό. Ωστόσο, σε μία προοπτική μελέτη 10 ετούς παρακολούθησης 100 περιπτώσεων με λοβιακή νεοπλασία, 11 από τις 13 υποτροπές έγιναν στον ομόπλευρο μαστό.

Σε παρατεταμένη παρακολούθηση η ανάπτυξη του διηθητικού καρκίνου συνεχίζει να αυξάνεται στο 35% σε αυτές τις γυναίκες που επιβίωσαν 35 χρόνια μετά από την αρχική διάγνωση της λοβιακής νεοπλασίας. Περαιτέρω, ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται σταδιακά από 4.9 (95% CI:3.7-6.4) μετά από μία βιοψία με LN στο 16.1 (95% CI:6.9-31.8) μετά από δεύτερη βιοψία με LN.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ανάμεσα στις βλάβες λοβιακής νεοπλασίας δεν υπάρχουν κλινικά ή παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που να σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο επακόλουθου διηθητικού καρκινώματος. Ωστόσο, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε την κλίμακα του συστήματος βαθμοποίησης (με τα 3 στάδια) και η οποία είχε ένα μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης (5 χρόνια), βρέθηκε ότι το LIN3 και σε λιγότερο βαθμό το LIN2, σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αλλά δεν συνέβη το ίδιο για το LIN1. Σε μία άλλη μελέτη το 86% των διηθητικών καρκινωμάτων που σχετίστηκαν με LIN3 ήταν λοβιακού τύπου, σε αντίθεση με το 47% αυτών που σχετίστηκαν με LIN2 και μόνο το 11% αυτών που σχετίστηκαν με LIN1.

Η διαχείριση της LN έχει εξελιχθεί και υπάρχει αυξημένη κατανόηση για αυτή την ασθένεια. Η παρούσα άποψη είναι ότι η λοβιακή νεοπλασία αποτελεί παράγοντα κινδύνου και έναν όχι υποχρεωτικά πρόδρομο για επακόλουθη ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος και στους δύο μαστούς, είτε πορογενούς είτε λοβιακού τύπου, αλλά μόνο σε μία μειοψηφία γυναικών μετά από μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Η

παρούσα προτεινόμενη διαχείριση της λοβιακής νεοπλασίας είναι παρακολούθηση καθόλη τη διάρκεια της ζωής με ή χωρίς θεραπεία με ταμοξιφένη. Η εκτομή για δεύτερη φορά θα πρέπει να εξεταστεί σε περιπτώσεις μαζικών διατάξεων των κυψελών και όταν οι παραλλαγές πλειομορφίας, «σφραγιστήρος δακτυλίου» και οι νεκρωτικές παραλλαγές αναγνωρίζονται πάνω ή κοντά στα όρια.

## **ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

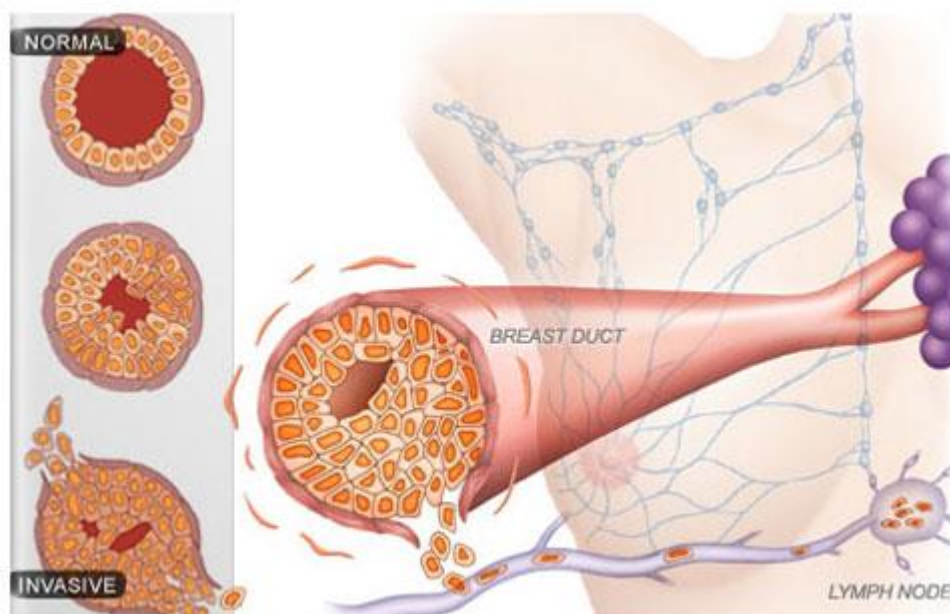
Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί νεοπλασματική νοσο πολύπλοκη και ετερογενή σε τέτοιο βαθμό ώστε να θεωρείται ότι δεν αποτελεί μια οντότητα, αλλά διαφορετικές που η κάθε μία παρουσιάζει διαφορετική κλινική εικόνα, ιστοπαθολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά, διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία, διαφορο βαθμό κινδύνου υποτροπής.

Παρόλη την ετερογένεια, τα περιστατικά καρκίνου του μαστού εντάσσονται σε ομάδες με βάση ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως το μέγεθος του όγκου, το βαθμό διαφοροποίησης, την μετάσταση στους λεμφαδένες και τη λεμφαγγειακή διήθηση.

Επιπλέον, με την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας αξιολογείται ημιποσοτικά η παρουσία της πρωτεΐνης του υποδοχέα των οιστρογόνων (ER), του υποδοχέα της προγεστερόνης (PR) και του υποδοχέα HER-2. Οι υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης συνδεόμενοι σε συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA, επάγουν τη μεταγραφή γονιδίων που οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αποτελούν δε προβλεπτικούς δείκτες για την ανταπόκριση των ασθενών στην ορμονική θεραπεία. Ο υποδοχέας HER-2 έχει προβλεπτική σημασία για την ανταπόκριση στην στοχευμένη θεραπεία με TRASTUZUMAB και LAPATINIB (μόρια που έχουν σκοπό να παρεμποδίσουν την ανεξέλεγκτη λειτουργία του υποδοχέα HER-2, η οποία επίσης οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων).

Οι παραπάνω πληροφορίες αξιοποιούνται με βάση κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) ή χρησιμοποιούνται σε αλγόριθμους, προκειμένου να σχεδιαστεί η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια η άποψη σχετικά με την περιπλοκότητα και την ετερογένεια της νόσου και η ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία ενισχύεται με την εφαρμογή τεχνικών μοριακής βιολογίας υψηλής ανάλυσης, όπου καταγράφεται η παρουσία, η έλλειψη, η αύξηση, η ελάττωση έκφρασης μεγάλου αριθμού γονιδίων σε δείγματα όγκων από καρκίνο του μαστού.



Σύμφωνα με την μοριακή ταξινόμηση τα περιστατικά καρκίνου του μαστού ομαδοποιούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

-σε καρκινώματα που εκφράζουν το γονίδιο του υποδοχέα των οιστρογόνων (ER+) και -σε καρκινώματα που δεν το εκφράζουν (ER-).

Οι όγκοι που εκφράζουν το γονίδιο ER χαρακτηρίζονται ως “**όγκοι κυττάρων του αυλού (luminal)**” και διακρίνονται σε **τύπου Α** και σε **τύπου Β**.

**Οι όγκοι τύπου Α εκφράζουν**

-σε μεγάλο βαθμό το γονίδιο ER και

-σε μικρό βαθμό το γονίδιο του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67.

Αντίστροφα, **οι όγκοι τύπου Β εκφράζουν**

- σε μικρότερο βαθμό το γονίδιο του ER και

-σε μεγαλύτερο βαθμό τον δείκτη Ki67.

**Οι όγκοι που δεν εκφράζουν το γονίδιο ER περιλαμβάνουν τρεις ομάδες:**

1. Τους όγκους τους λεγόμενους **βασικού τύπου** (basal like), οι οποίοι εμφανίζουν υψηλή έκφραση γονιδίων που βρίσκονται στα βασικά/ μυοεπιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού μαστού (P53 κερατίνη 5/6) καθώς και το γονίδιο του δείκτη Ki67.
2. Τους όγκους **θετικούς στο γονίδιο του υποδοχέα HER-2** το οποίο εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό καθώς επίσης και το γονίδιο του δείκτη Ki67 (το γονίδιο του ER μπορεί να εκφράζεται ελάχιστα ή καθόλου ).
3. Τους όγκους του **τύπου «φυσιολογικού μαστού»** (normal breast-like) που είναι ακόμα πολύ λίγο κατανοητοί και συγκαταλέγονται στην ομάδα που περιλαμβάνει περιστατικά με φυσιολογικό μαστό και ινοαδενώματα.

Ιστολογικά **οι όγκοι τύπου A** που προέρχονται από κύτταρα του αυλού:

- σχετίζονται με το σωληνοειδές καρκίνωμα, το ηθμοειδές καρκίνωμα, το χαμηλού βαθμού διηθητικό πορογενές μη περαιτέρω ταξινομούμενο καρκίνωμα (NOS) και το κλασσικό λοβιακό καρκίνωμα.

**Οι όγκοι του τύπου B**, που προέρχονται από τα κύτταρα αυλού:

- σχετίζονται με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μη περαιτέρω ταξινομούμενο (NOS).

**Οι όγκοι που εκφράζουν το γονίδιο του υποδοχέα HER-2**, σχετίζονται με:

- υψηλού βαθμού διηθητικό πορογενές, μη περαιτέρω ταξινομούμενο καρκίνωμα και το υψηλού βαθμού καρκίνωμα μη περαιτέρω ταξινομούμενο, με το μεταπλαστικό καρκίνωμα και με το μυελοειδές καρκίνωμα.

Αναφορικά με την απόκριση στη θεραπεία, όπως τα αποτελέσματα του ανοσοϊστοχημικού ελέγχου υπαγορεύουν τα θεραπευτικά σχήματα, έτσι και τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου, λόγω της προβλεπτικής τους λειτουργίας καθοδηγούν τον ογκολόγο στο σχεδιασμό της θεραπείας. Οι όγκοι τυπου A ανταποκρίνονται σε στοχευμενη θεραπεία (Tamoxifen και Αναστολείς της

Αρωματάσης) Οι όγκοι που είναι θετικοί στο γονίδιο HER-2 απαντούν σε μεγάλο ποσοστό στη στοχεύμενη θεραπεία (Trastuzumab και Lapatinib), ενώ όγκοι βασικού τύπου δεν απαντούν σε καμία από τις παραπάνω θεραπείες.

Σε ειδικές περιπτώσεις (νεαρή ηλικία, κληρονομικότητα) χρησιμοποιούνται εξετάσεις οι οποίες εκτός από τα παραπάνω γονίδια αναλύουν και πλήθος άλλων γονιδίων που εκφράζονται στο μαστό. Αυτό το πρότυπο έκφρασης γονιδίων ονομάζεται «Γενετική Υπογραφή» (gene signature). Ωστόσο, μέχρι τώρα, οι πολλά υποσχόμενες γενετικές εξετάσεις δεν έφεραν τα αναμενόμενα αποτελέσματα ως προβλεπτικοί δείκτες σκοπό για τον οποίο και σχεδιάστηκαν. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται πολλοί λόγοι που εξηγούν την αδυναμία της γενετικής ταξινόμησης να συμβάλει στην πρόβλεψη της πορείας της νόσου των ασθενών και ως εκ τούτου στο σχεδιασμό της εξατομικευμένης τους. Ένας λόγος είναι το γεγονός ότι εξετάζοντας την έκφραση των γονιδίων με διαφορετικές μεθόδους προκύπτουν διαφορετικά αποτελέσματα και επομένως δεν είναι εύκολο να επιλεγούν τα γονίδια τα οποία θα αποτελέσουν προβλεπτικοί δείκτες. Ένας άλλος πιθανός λόγος είναι ότι επειδή στις μελέτες ο αριθμός των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν είναι τελικά μικρός, δεν έχουν συμπεριληφθεί σπανιότερα απαντώμενοι τύποι (π.χ. το εκκριτικό καρκίνωμα).

Σε ότι αφορά στον καρκίνο βασικού τύπου, παρόλο που είναι η μοναδική κατηγορία που μπορεί να χαρακτηριστεί γενετικά, ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο με την μοριακή ανάλυση αμβλύνεται ετερογένεια της κατηγορίας. Έτσι υποκατηγορίες με ευνοϊκή πρόγνωση, όπως μυελοειδές καρκίνωμα, εκκριτικό καρκίνωμα, αδενοκυστικό καρκίνωμα, με τη γενετική ταξινόμηση δεν διακρίνονται.

Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι η κατηγορία των όγκων τύπου «φυσιολογικού μαστού» προκύπτει ίσως εξ αιτίας σφάλματος της τεχνικής (σε περίπτωση που το δείγμα περιέχει σε μεγάλη αναλογία κύτταρα στρώματος σε σχέση με τα κύτταρα του όγκου).

Παρόλο τον ενθουσιασμό για τη μοριακή ταξινόμηση των όγκων του καρκίνου του μαστού, σημασία για την βοήθεια στον ασθενή, προς το παρόν, έχουν ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου και η έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων της προγεστερόνης και του υποδοχέα HER-2 στον όγκο. Το γεγονός αυτό δεν αποκλείει στο μέλλον (μετά από βελτίωση των τεχνικών), την ανάγκη χρησιμοποίησης της μοριακής ταξινόμησης στην καθημερινή πράξη, αφού ολοένα

και περισσότερες θεραπείες παράγονται ώστε να αδρανοποιούν μόρια-στόχους υπεύθυνα για δημιουργία, εξέλιξη και ανάπτυξη του καρκίνου.

## **ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Πρόσφατες μελέτες έδωσαν στοιχεία ώστε να προσδιοριστούν βλαστικά κύτταρα στο φυσιολογικό επιθήλιο του ενήλικα μαστικού αδένου. Δύο δείκτες που χρησιμοποιούνται για την προσέγγιση αυτή είναι ο SP και ο SCA1. Ο SP αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως ένας δείκτης βλαστοκυττάρων σε μελέτες αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων στα οποία το DNA- με παρεμβαλλόμενη χρωστική Hoechst 33342, χρησιμοποιήθηκε σαν μέθοδος προσδιορισμού του DNA των κυττάρων αυτών, και συνεπώς έκανε δυνατή την παρακολούθηση της κινητικής του κυτταρικού κύκλου, με κυτταρομετρία ροής. Ο δείκτης SP έχει βρεθεί σε αρκετούς ιστούς «υποθετικών» βλαστικών κυττάρων και έχει προταθεί ως δείκτης για όλα τα βλαστοκύτταρα. Τα SP κύτταρα έχουν βρεθεί τόσο σε ανθρώπινο όσο και μαστικό επιθήλιο ποντικού, και αποτελούν 0,5-3% των κυττάρων στο μαστικό ιστό των πειραματοζώων. Η μεταμόσχευση καθαρμένων SP σε πειραματοζώα, σε λιπώδη ιστο και σε περιορισμένη αραίωση (2000-5000 κύτταρα ανά fat pad) είχε ως αποτέλεσμα ανάπτυξη λοβιακών δομών, όχι όμως υπο μορφή ολοκληρωμένων διακλαδιζόμενων μαστικών σχηματισμών. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης ήταν εν γένει σε χαμηλά ποσοστά και περαιτέρω αυτο-εμπλουτισμός του πληθυσμού SP κυττάρων δεν παρατηρήθηκε. Η μεταμόσχευση των σημασμένων κυττάρων SP σε αναμικξη με μη σημασμένα μαστικά επιθήλια οδήγησε σε «χμμαιρικού τύπου μορφές» κυττάρων. Ας σημειωθεί ότι 75% των SP κυττάρων σε πειραματοζώα ήταν θετικά για τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα με SCA1 δείκτη. Στον μαστικό ιστό συνολικά 20% των επιθηλιακών κυττάρων ήταν SCA1-θετικά, γεγονός με αγνώστη ακόμη σημασία.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη στην οποία επιθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου μαστικού αδένου απομονώθηκαν και αναπτύχθηκαν ως μη προσκολλημένα «μαστοσφαιρίδια» (mammospheres), οπότε η αναλογία των SP κυττάρων αυξήθηκε από 1% στο σύνολο των συλλεχθέντων κυττάρων στο 27% σε καλλιέργειες «μαστοσφαιριδίων».

Η αποψη που επικρατει βασει των πειραματικων δεδομενων ειναι οτι υπαρχει ενας τυπος βλαστικου επιθηλιακού κυττάρου του μαστού, που εντοπίζεται «υπερβασικα» - παρακείμενα στη βάση του αυλού των επιθηλιακων στοιχειων, δίπλα στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Το βλαστικο κύτταρο είναι μικρό, αδιαφοροποίητο και δεν εκφράζει δείκτες πλήρους διαφοροποιησης , μυοεπιθηλιακούς η επιθηλιακούς παρόλο που συνδυασμοί ορισμένων δεικτών (κυτοκερατίνη 19, βιμεντίνη, ER ιντεγκρίνης-α6) έχουν προταθεί ως χαρακτηριστικό των βλαστικών κυττάρων. Το κύτταρο αυτο έχει χαμηλο δεικτη κυτταρικού πολλαπλασιασμου και αυτό πειραματικά φαίνεται να αλλάζει σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Τα κύτταρα είναι φαίνεται οτι εκφράζουν δείκτες και μυοεπιθηλιακων και επιθηλιακων κυττάρων πριν τελικά διαφοροποιηθουν προς τα κυτταρα αυτα.

### **Βλαστικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού και προέλευση του όγκου**

Η σχέση μεταξύ των βλαστικών κυττάρων του μαστού και του καρκίνου του μαστού αποτελεί πεδίο ερευνας με εντονο ενδιαφερον. Προσφατες εργασιες εδειξαν την ύπαρξη βλαστικών κυττάρων στον καρκίνο του μαστού που ορίζονται από την παρουσία ή απουσία δύο δεικτών της κυτταρικής επιφάνειας (CD44 και CD24, αντιστοίχως) και απουσια δεικτων σαφους επιθηλιακης διαφοροποιησης. Κυτταρα που χαρακτηριζονται ως CD44 + / CD24-/low παρουσιάζουν έλλειψη επιθηλιακης διαφοροποιησης και έχουν 10-50-πλάσια ικανότητα να σχηματίζουν όγκους σε ξένα μοσχεύματα σε σύγκριση με τις κοινες καλλιέργειες επιθηλιακων μαστικων κυτταρων.. Η παρουσία ενός τέτοιου πληθυσμού σε καρκίνο του μαστου θέτει ενδιαφεροντα ερωτηματα σχετικά με τη θεραπεία τους.

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ των βλαστικών κυττάρων του μαστού και τον κίνδυνο της νεοπλασίας. Τα βλαστικά κύτταρα θεωρούνται μακρόβια, με μεγάλες δυνατότητες αντιγραφής και συσσωρεύουν πολλές μεταλλάξεις ικανες να αλλάξουν ένα φυσιολογικό κύτταρο είτε σε ένα κυτταρο δυνητικά κακοηθες (ένα υποθετικό βλαστοκύτταρο όγκου), είτε σε γνησια κακοηθες κυτταρο που σχηματίζει ογκο. Ωστοσο η μεγάλη διάρκεια ζωής των κυτταρων αυτων διατηρειται μέσω ενός αργού ρυθμού διαίρεσης και αυτη η ιδιοτητα μπορεί να τα καθιστα ανθεκτικά σε παραδοσιακή χημειοθεραπεία. Έτσι τα κυτταρα αυτα θα μπορούσαν να επιτρέψουν στον όγκο να αναγεννηθεί, μετα το περας της χημειοθεραπείας. Επιπλεον, τέτοια βλαστικά κύτταρα όγκου θα μπορούσαν

να αναπτυξουν επιλεκτικά εναλλακτικούς μηχανισμούς αντίστασης ,που μπορεί να περάσουν στην επόμενη γενιά των θυγατρικών τους κυττάρων.

Είτε όμως τα βλαστοκύτταρα συσσωρεύουν μεταλλάξεις για να δημιουργήσουν νεοπλασία, είτε δημιουργούν κλώνους καρκινικών κυττάρων, αποτελούν ήδη στοχους μιας νέας στοχευμένης θεραπείας η οποία μαλιστα θα μπορεί να στηρίζεται στον φαινοτυπο και όχι στον γονότυπο των κυττάρων. Έτσι ανακύπτει η δυνατότητα χρησιμοποίησης «αντι-βλαστικών» κυττάρων ως θεραπεία προληπτική για ανάπτυξη καρκίνου . Λογω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος των θεωριών αυτών , δίνεται εξαιρετική έμφαση στην οριστική ταυτοποίηση των μαστικών επιθηλιακών βλαστοκυττάρων.

### **ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΜΒΡΥΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ CD44, CD24 ,CD133 και ALDH1 :**

Την περασμένη δεκαετία, πολλές θεραπείες σε κλινικές δοκιμές αναπτύχθηκαν βασισμένες στα μοριακά προφίλ του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, μια από τους πιο πολλά υποσχόμενους θεραπευτικούς στόχους ήρθε με την αναγνώριση μιας δεξαμενής καρκινικών κυττάρων με χαρακτηριστικά στελέχους –( στελέχη καρκινικών κυττάρων -CSC). Τα CSC μοντέλα υποδεικνύουν ότι όγκοι είναι οργανωμένοι σε μια κυτταρική ιεραρχία, στην οποία τα CSC παρουσιάζουν απεριόριστο πολλαπλασιασμό , ικανότητα ανάπτυξης ογκου, διήθησης των ιστών και μετάστασης. Πρόσφατα στοιχεία απέδειξαν ότι τα CSC είναι ανθεκτικά σε ποικίλες μορφές θεραπείας, συμπεριλαμβάνοντας την ακτινοβολία και την χημειοθεραπεία. Βασισμένοι σε αυτές τις παρατηρήσεις, το μοντέλο CSC κατέστη η αφετηρία για νέα στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας στον καρκίνο.

Στον καρκίνο του μαστού, τα ογκογόνο CSC ξεχωρίζουν από την συνδυασμένη ανοσο-ιστοχημική έκφραση δύο δεικτών κυτταρικής επιφάνειας :  $CD44^{+}/CD24^{-/low}$  εκ των οποίων το CD44 συνδέεται θετικά με βλαστοκύτταρα και το CD24 σχετίζεται με διαφοροποιημένα επιθηλιακά χαρακτηριστικά.

Επίσης πειραματικά δεδομένα χρησιμοποιώντας in-vitro και in-vivo πειραματικά συστήματα, απέδειξαν ότι τα φυσιολογικά και τα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του καρκίνου του μαστού με αυξημένη δραστηριότητα ενζυμου αλδεϋδη- αφυδρογονάσης (ALDH), δείχνουν βλαστικά/πρόδρομα κυτταρικά χαρακτηριστικά. Οι σειρές



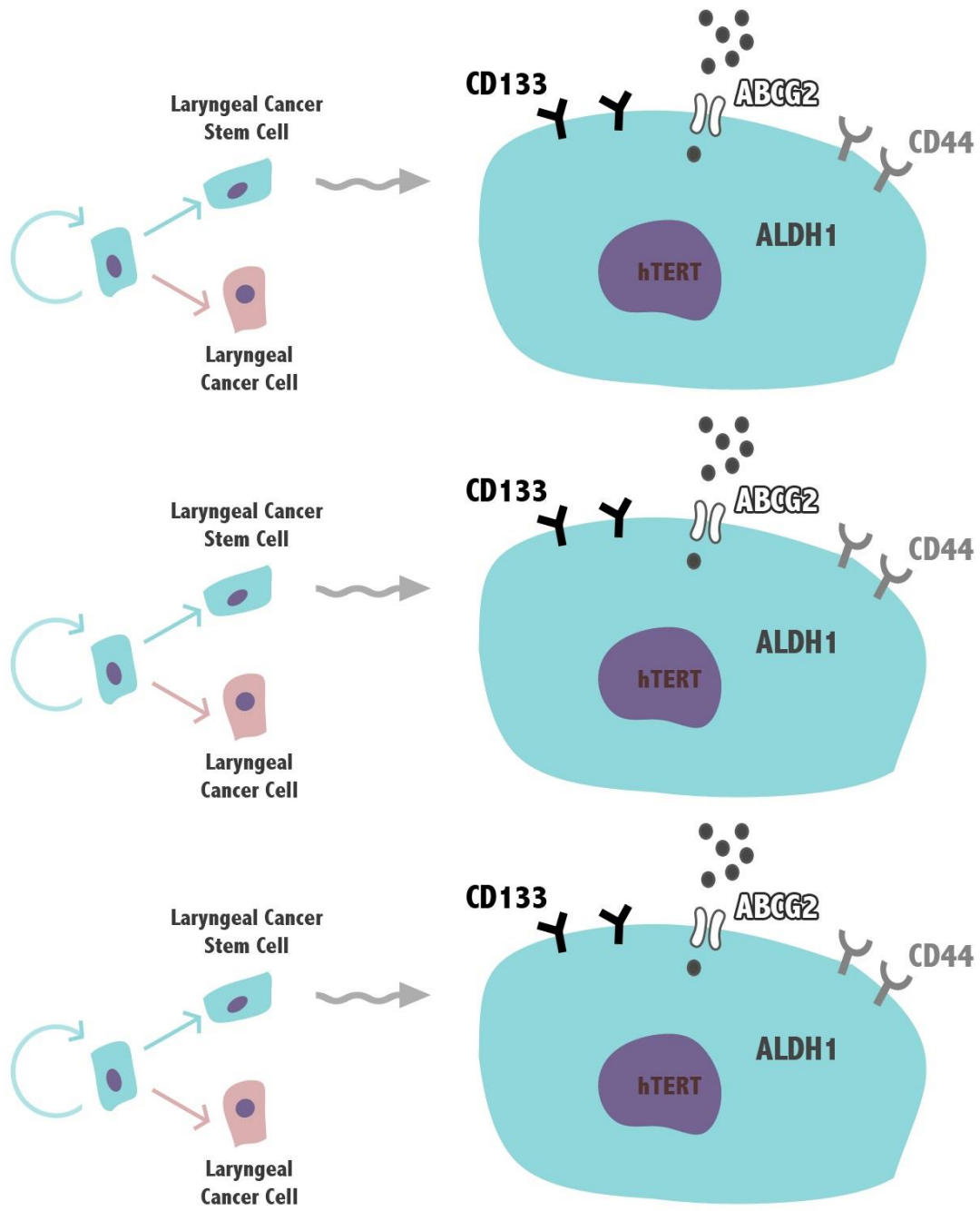
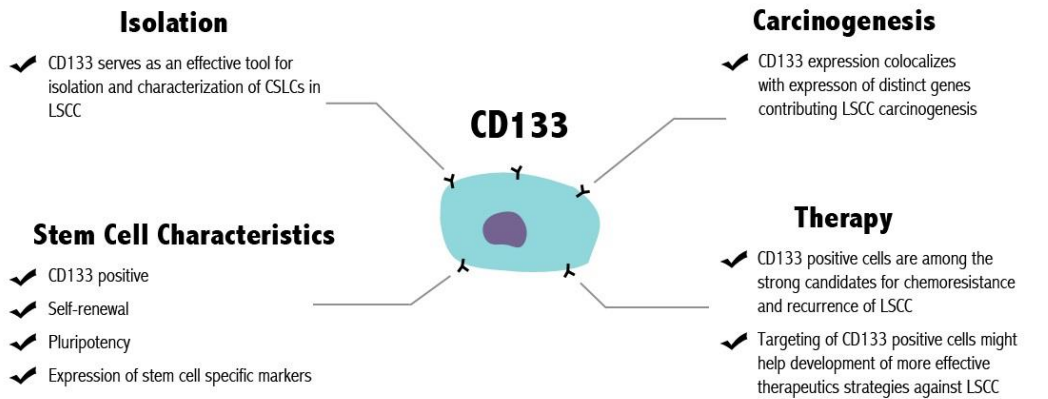
καρκινών με ALDH1<sup>+</sup> CSC είναι σημαντικά πιο ανθεκτικές στις θεραπείες με πλατινη είναι όγκοι βιολογικά πιο επιθετικοί και η έκφρασή τους τείνει να σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα κύτταρα με ανοσοφαινότυπο CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup> και ALDH1<sup>+</sup> τα οποία πιο συχνά βρίσκονται σε **βασικούς τύπους** παρά σε τριπλά αρνητικούς όγκου. Όγκοι με κύτταρα ALDH1<sup>+</sup> επίσης βρίσκονται σε HER2- υποτύπους. Προσφάτως αποδείχθηκε ότι οι καρκινικοί δείκτες CSC ALDH1 μπορούν επιπλέον να διαιρέσουν τους κυτταρικούς πληθυσμούς CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup> σε κλάσματα τα οποία είναι άκρως ογκογονικά: ALDH1<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup> κύτταρα τα οποία είναι ικανά να παράγουν όγκους από πληθυσμό 20 κύτταρων μόνο, ενώ τα ALDH1<sup>-</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup> δεν ήταν ογκογονικά στην ίδια κυτταρική πυκνότητα.

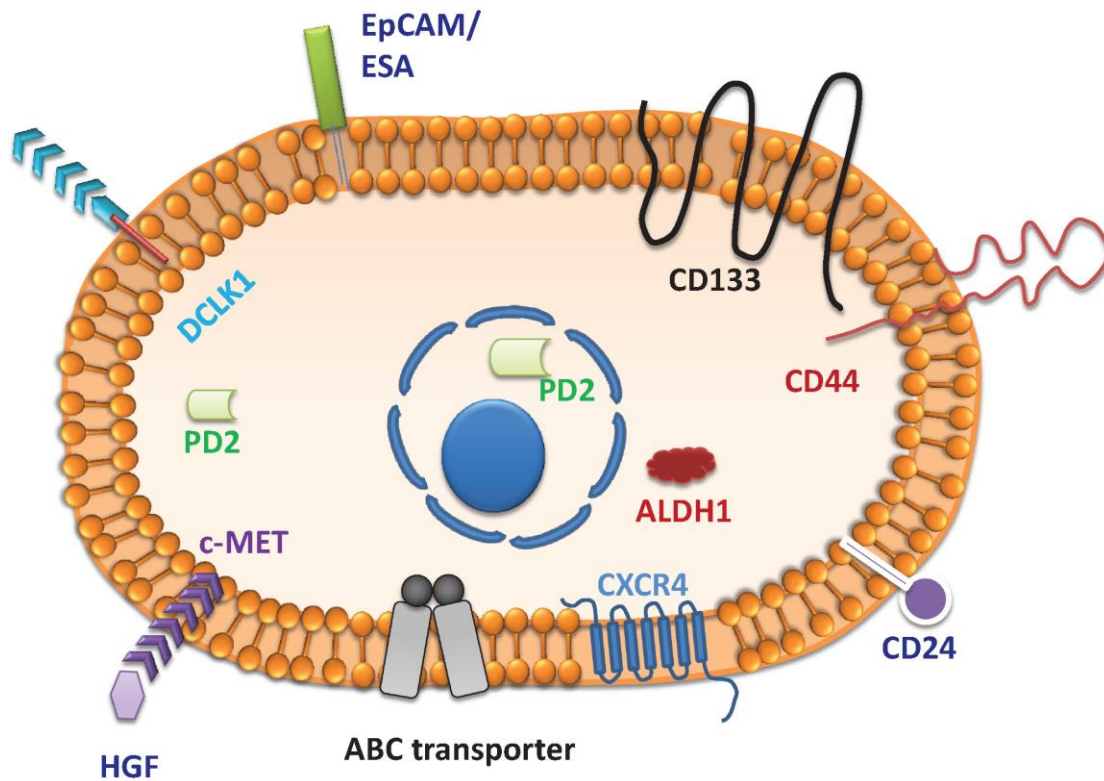
Υπάρχει ένδειξη ότι η χρήση των δεικτών επιφανειακών κυττάρων CD44 και CD24 σε συνδυασμό με την ALDH1 διαδικασία είναι η πιο ακριβής μέθοδος για να αναγνωριστούν και να απομονωθούν οι CSC-τύποι κυττάρων ανάμεσα στους καρκίνους του μαστού. Ωστόσο, η επικάλυψη μεταξύ CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup> και η υψηλή ALDH1 έκφραση στους όγκους είναι σχετικά μικρή (περίπου 1%). Λόγω αυτής της αναντιστοιχίας, είναι επιτακτικό να βελτιωθούν οι μέθοδοι ταυτοποίησης των CSC σε δείγματα ιστού που υφίστανται διαδικασία ρουτίνας προς ιστολογική μελέτη.

Περαιτέρω αναφέρονται ωρισμένα χαρακτηριστικά των δεικτών αυτών:

### **CD133 ( PROMININ-1)**

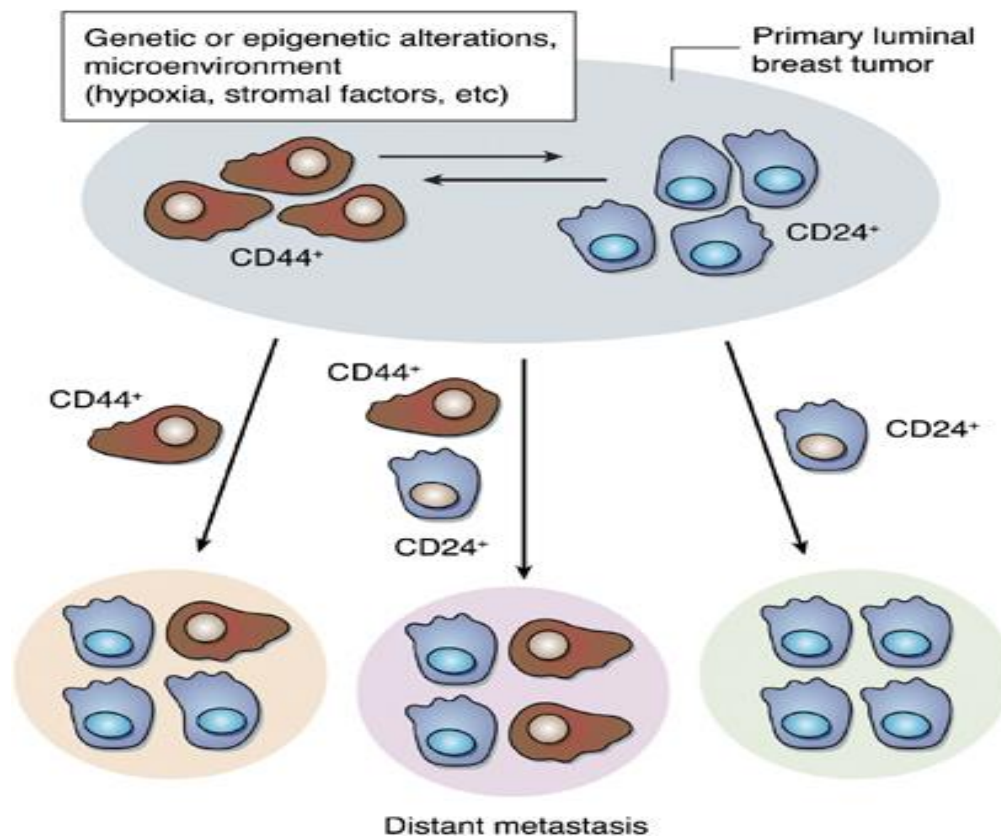
Είναι μια πρωτεΐνη η οποία εντοπίζεται στην επιφάνεια των κυττάρων και παρουσιάζει πέντε διαμεμβρανικούς τόπους .Η δραστηριότητα της παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη .Η πρωτεΐνη αυτή ανακαλύφθηκε και εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 1997 σε φυσιολογικά ανθρώπινα κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς. Το CD133 έχει συνδεθεί έντονα με τα βλαστικά κύτταρα πολλών διαφορετικών οργάνων .Εντοπίζεται στην επιφάνεια των κυττάρων ,εστιακά μόνο στους φυσιολογικούς ιστούς .Η έκφραση του ελέγχεται από πολλούς εναλλακτικούς παράγοντες .Τα αρχικά ευρήματα σε πειραματικό επίπεδο έχουν επιβεβαιωθεί σε ανθρώπινες κυτταρικές πηγές ,με διαφορετική συχνότητα αναλόγως του οργάνου .Στα αδενικά κύτταρα το CD133 εντοπίστηκε ανάμεσα στην μεμβράνη και στον αυλό του κυττάρου .





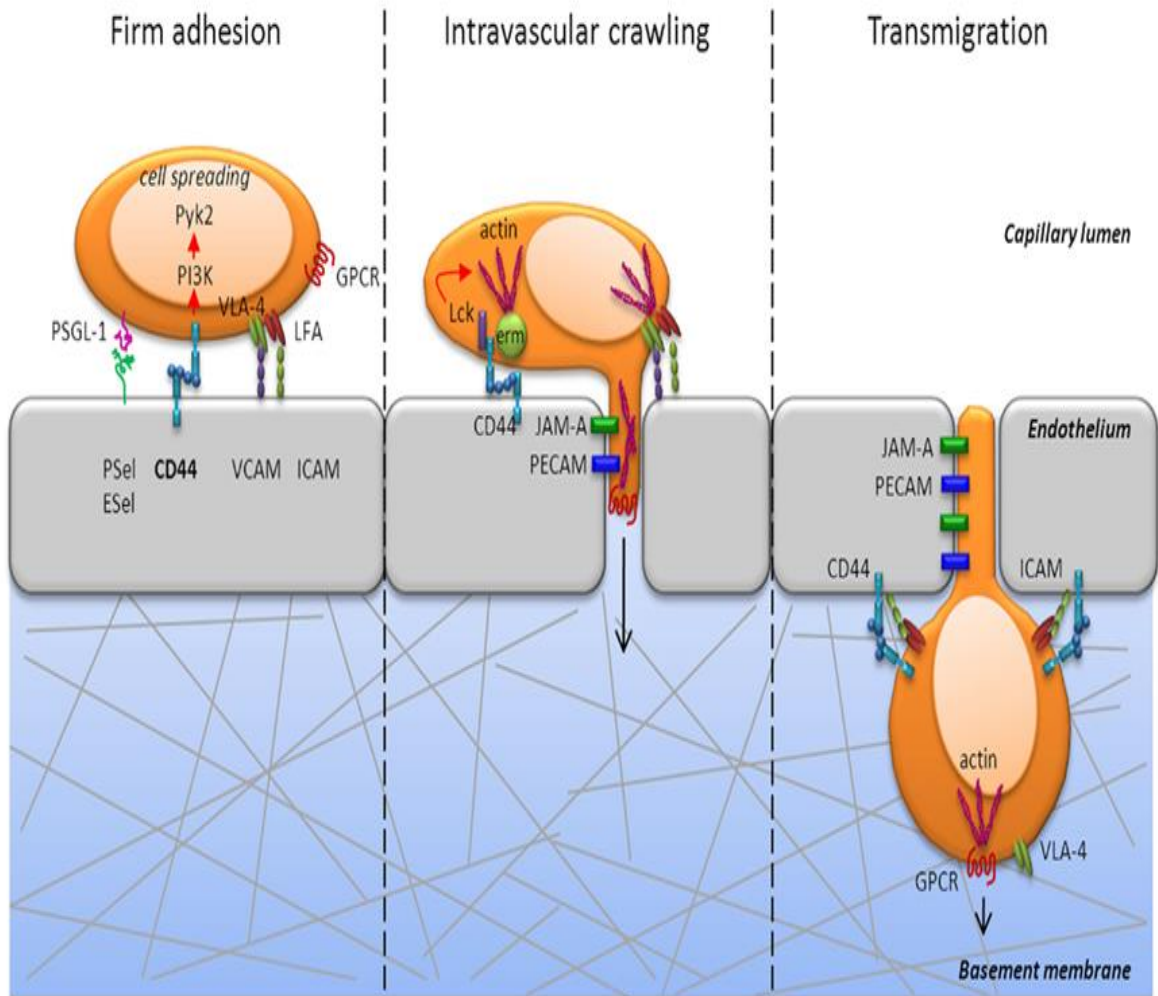
## CD24

Είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο τύπου βλέννης .Εντοπίστηκε πρώτη φορά στα λευκοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, εκτοτε δε εντοπίστηκε σε νεοπλασματικά κύτταρα .**Η δράση του σχετίζεται με το δεσμό στην P-SELECTINE** .Οι Σελεκτίνες ανήκουν στα μόρια κυτταρικής συνοχής συνενώνοντας τα γειτονικά κύτταρα .**Το CD24 αποθηκεύεται σε ενδοκυττάρια κοκκία και όταν ενεργοποιείται φέρεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων.** Το CD24 είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 27 αμινοξέα έντονα γλυκοζηλιωμένα. Αν και το CD24 δεν εκφράζεται σε άλλους φυσιολογικούς ιστούς του ενήλικα, υπάρχει αυξημένη έκφραση του σε καρκινικά κύτταρα. Όταν η έκφραση του σε καρκινικά κύτταρα είναι μειωμένη ή απουσιάζει, η πρόγνωση των ασθενών είναι καλύτερη.Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκφραση του CD24 σε καρκινικά κύτταρα του μαζικού αδένου υποδηλώνει μεταστατικό δυναμικό, πιθανώς μέσω της διαταραχής των δεσμών των κυττάρων (διαταραχή της συνεκτικότητας των νεοπλασματικών κυττάρων – επηρεάζεται η β-Σελεκτίνη, υπεύθυνη για τη συνοχή).



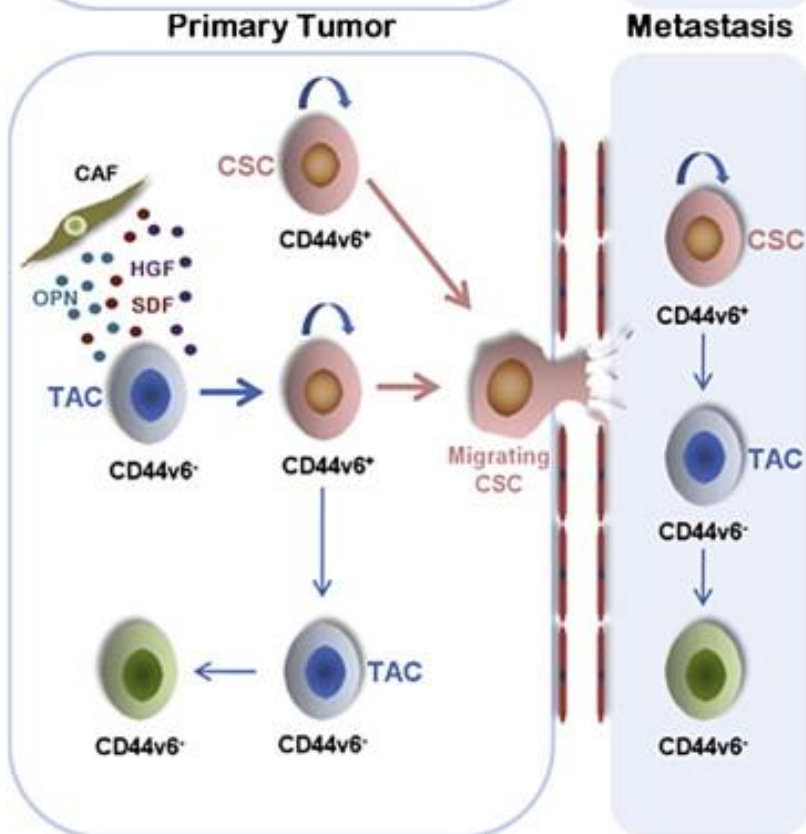
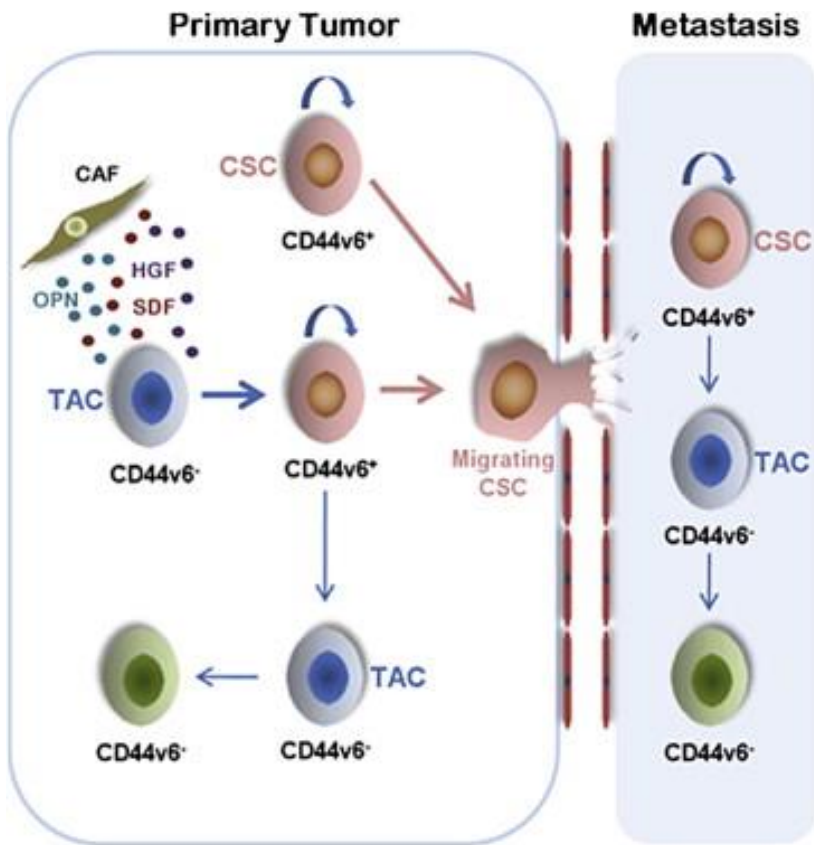
## CD44

Είναι μια πρωτεΐνη η οποία εντοπίζεται στην επιφάνεια κυττάρων πολλών διαφορετικών οργάνων του σώματος. Το CD44 δρα στους δεσμούς **μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων** και του **ενδιάμεσου στηρικτικού υποστρώματος** των κυττάρων. Η πρωτεΐνη αυτή συνδέεται με ορισμένα συστατικά του υποστρώματος διαμέσου μεμβρανικών υποδοχών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι συνδέεται με το μεταστατικό των όγκων. Το CD44 είναι οικογένεια διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών που ελέγχονται από συγκεκριμένα γονίδια. Το CD44 αποτελείται από ένα εξωκυτταρικό επίτοπο, μια διαμεμβρανική περιοχή και μια κυτταροπλασματική περιοχή. Η κυτταροπλασματική περιοχή συνδέεται με τον κυτταρικό σκελετό. Η εξωκυτταρική περιοχή συνδέεται με την εξωκυτταρική ενδιάμεση ουσία και ειδικότερα με τα μόρια Fibronectin, Laminin, ίνες κολαγόνου, υαλουρονικό οξύ. Σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί ότι το CD44 συμμετέχει στην ανάπτυξη του όγκου και στις μεταστάσεις αυτού. Το CD44 δεν εκφράζεται στα επιθήλια του φυσιολογικού μαστού ενώ παρουσιάζει αυξημένη έκφραση σε νεοπλασματικά κύτταρα.



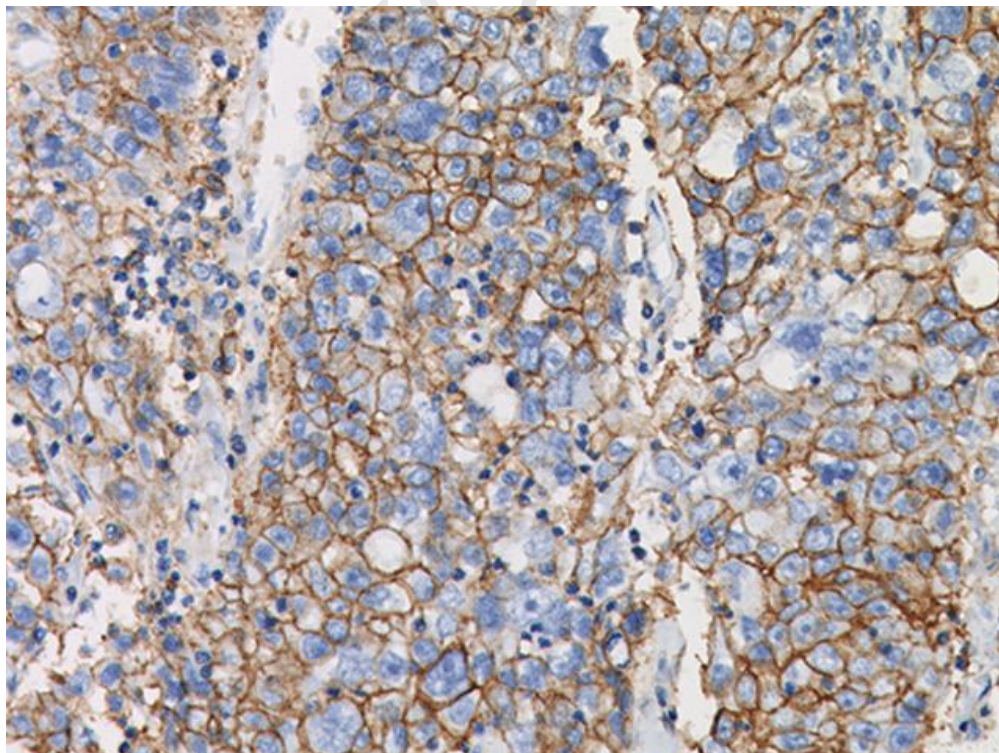
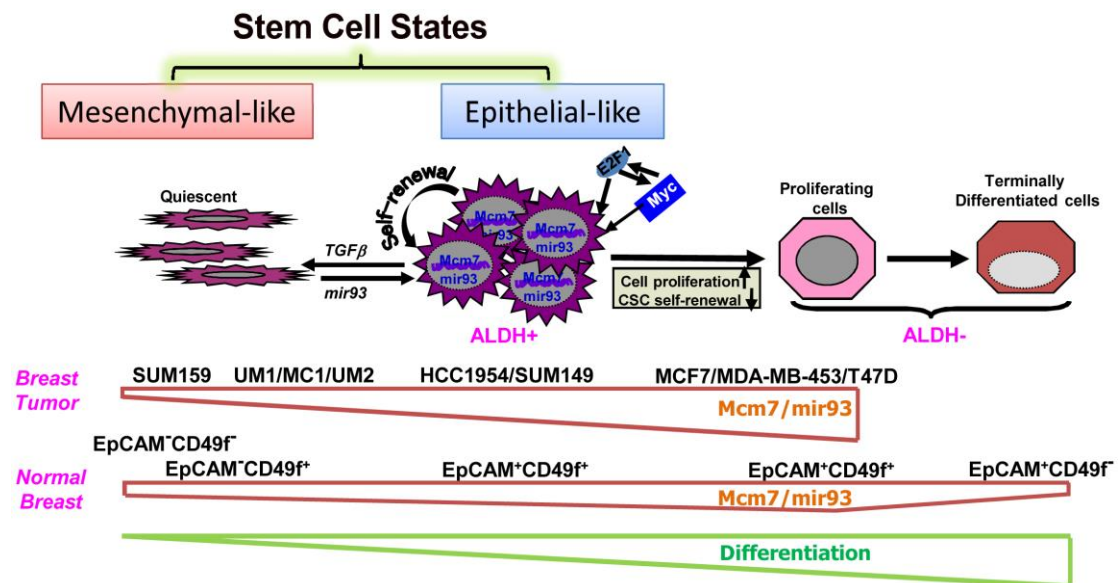
Dr. K.





## ALDH-1 (Aldehyde Dehydrogenase 1)

Η Αλδεϊκή Δειδρογενάση είναι ένζυμο υπεύθυνο για την οξειδωτική μετατροπή της Ρετινόλης σε Ρετινοϊκό οξύ. Η ουσία αυτή είναι **σημαντική για τη φυσιολογική ανάπτυξη και ομοιοστασία των ιστών** διαφόρων οργάνων και απαραίτητη για την εμβρυογένεση. Στο μαστικό αδένα εκφράζεται από κύτταρα για τα οποία υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι συνδέονται με την κακοήθη εξαλλαγή αυτών .



Ανοσοιστοχημική χρωση CD44 στην μεμβρανή καρκινικών κυττάρων μαστού

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. WHO Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs, Tavassoli F.A.-Devilee P, Iarc Press, Lyon 2003
2. Seaberg, R. M. & VanDerKooy, D. Stem and progenitor cells: the premature desertion of rigorous definitions. *Trends Neurosci.* 26, 125–131 (2003).
3. Potten, C. S. & Loeffler, M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 110, 1001–1020 (1990).
4. Williams, J. M. & Daniel, C. W. Mammary ductal elongation: differentiation of myoepithelium and basal lamina during branching morphogenesis. *Dev. Biol.* 97, 274–290 (1983).
5. Srinivasan, K. *et al.* Netrin-1/neogenin interaction stabilizes multipotent progenitor cap cells during mammary gland morphogenesis. *Dev. Cell* 4, 371–382 (2003).
6. Debnath, J. *et al.* Morphogenesis and oncogenesis of MCF-10A mammary epithelial acini grown in three-dimensional basement membrane cultures. *Methods* 30, 256–268 (2003).
7. Smith, G. H. Experimental mammary epithelial morphogenesis in an *in vivo* model: evidence for distinct cellular progenitors of the ductal and lobular phenotype. *Breast Cancer Res. Treat.* 39, 21–31 (1996).
8. Kordon, E. C. & Smith, G. H. An entire functional mammary gland may comprise the progeny from a single cell. *Development* 125, 1921–1930 (1998).
9. Wagner, K. U. *et al.* An adjunct mammary epithelial cell population in parous females: its role in functional adaptation and tissue renewal. *Development* **129**, 1377–1386 (2002).
10. Welm, B. E. *et al.* Sca-1<sup>pos</sup> cells in the mouse mammary gland represent an enriched progenitor cell population. *Dev. Biol.* **245**, 42–56 (2002).
11. Naylor, S. *et al.* Retroviral expression of Wnt-1 and Wnt-7b produces different effects in mouse mammary epithelium. *J. Cell Sci.* **113**, 2129–2138 (2000).
12. Diallo, R. *et al.* Monoclonality in normal epithelium and in hyperplastic and neoplastic lesions of the breast. *J. Pathol.* **193**, 27–32 (2001).
13. Chepko, G. & Dickson, R. B. Ultrastructure of the putative stem cell niche in rat mammary epithelium. *Tissue Cell* **35**, 83–93 (2003).
14. Chepko, G. & Smith, G. H. Three division-competent, structurally-distinct cell populations contribute to murine mammary epithelial renewal. *Tissue Cell* **29**, 239–253 (1997).
15. Ellis, S. & Capuco, A. Cell proliferation in bovine mammary epithelium: identification of the primary proliferative cell population. *Tissue Cell* **34**, 155 (2002).
16. Smith, C. A. *et al.* Basal clear cells of the normal human breast. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* **402**, 319–329 (1984).



17. Ferguson, D. J. An ultrastructural study of mitosis and cytokinesis in normal 'resting' human breast. *Cell Tissue Res.* **252**, 581–587 (1988).
18. Clarke, R. B. *et al.* Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res.* **57**, 4987–4991 (1997).
19. Clarke, R. B. *et al.* P27kip1 expression indicates that steroid receptor-positive cells are a non-proliferating, differentiated subpopulation of the normal human breast epithelium. *Eur. J. Cancer* **36**, S28–S29 (2000).
20. Shoker, B. S. *et al.* Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. *Am. J. Pathol.* **155**, 1811–1815 (1999).
21. Zeps, N. *et al.* Estrogen receptor-negative epithelial cells in mouse mammary gland development and growth. *Differentiation* **62**, 221–226 (1998).
22. Zeps, N. *et al.* Detection of a population of long-lived cells in mammary epithelium of the mouse. *Cell Tissue Res.* **286**, 525–536 (1996).
23. O'Hare, M. J. *et al.* Characterization *in vitro* of luminal and myoepithelial cells isolated from the human mammary gland by cell sorting. *Differentiation* **46**, 209–221 (1991).
24. Pechoux, C. *et al.* Human mammary luminal epithelial cells contain progenitors to myoepithelial cells. *Dev. Biol.* **206**, 88–99 (1999).
25. Stingl, J. *et al.* Phenotypic and functional characterization *in vitro* of a multipotent epithelial cell present in the normal adult human breast. *Differentiation* **63**, 201–213 (1998).
26. Stingl, J. *et al.* Characterization of bipotent mammary epithelial progenitor cells in normal adult human breast tissue. *Breast Cancer Res. Treat.* **67**, 93–109 (2001).
27. Dontu, G. *et al.* *In vitro* propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev.* **17**, 1253–1270 (2003).
28. Dundas, S. R. *et al.* Characterization of luminal and basal cells flow-sorted from the adult rat mammary parenchyma. *J. Cell Sci.* **100**, 459–471 (1991).
29. Smalley, M. J. *Cell Sorting and Clonal Analysis of Mouse Mammary Luminal Epithelial and Myoepithelial Cells*. Thesis, Univ. London (1995).
30. Smalley, M. J. *et al.* Clonal characterization of mouse mammary luminal epithelial and myoepithelial cells separated by fluorescence-activated cell sorting. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* **34**, 711–721 (1998).
31. Smalley, M. J. *et al.* Differentiation of separated mouse mammary luminal epithelial and myoepithelial cells cultured on a matrix analyzed by indirect immunofluorescence of cytoskeletal antigens. *J. Histochem. Cytochem.* **47**, 1513–1524 (1999).
32. Alvi, A. J. *et al.* Functional and molecular characterization of mammary side population cells. *Breast Cancer Res.* **5**, R1–R8 (2002).
33. Gudjonsson, T. *et al.* Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev.* **16**, 693–706 (2002).
34. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [Erratum appeared in Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100:6890]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:3983–3988

35. Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, Pratesi G, Petrangolini G, Coradini D, Pilotti S, Pierotti MA, Daidone MG: Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res* 2005, 65:5506-5511
36. Fillmore CM, Kuperwasser C: Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self-renew, give rise to phenotypically diverse progeny and survive chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2008, 10:R25
37. Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, Carlson MD, Ambudkar SV, Varticovski L: Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24- and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 2008, 10:R10
38. Dontu G, Abdallah WM, Foley JM, Jackson KW, Clarke MF, Kawamura MJ, Wicha MS: In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev* 2003, 17: 1253-1270
39. Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Abdallah WM, Wicha MS: Role of Notch signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast Cancer Res* 2004, 6:R605-R615
40. Corti S, Locatelli F, Papadimitriou D, Donadoni C, Salani S, Del Bo R, Strazzer S, Bresolin N, Comi GP: Identification of a primitive brain-derived neural stem cell population based on aldehyde dehydrogenase activity. *Stem Cells* 2006, 24:975-985
41. Hess DA, Meyerrose TE, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Creer MH, Nolte JA: Functional characterization of highly purified human hematopoietic repopulating cells isolated according to aldehyde dehydrogenase activity. *Blood* 2004, 104:1648-1655
42. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, Jacquemier J, Viens P, Kleer CG, Liu S, Schott A, Hayes D, Birnbaum D, Wicha MS, Dontu G: ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007, 1:555-567
43. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, Wicinski J, Cervera N, Finetti P, Hur MH, Diebel ME, Monville F, Dutcher J, Brown M, Viens P, Xerri L, Bertucci F, Stassi G, Dontu G, Birnbaum D, Wicha MS: Breast cancer cell lines contain functional cancer stem cells with metastatic capacity and a distinct molecular signature. *Cancer Res* 69:1302-1313
44. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, Tarpin C, Diebel M, Esterni B, Houvenaeghel G, Extra JM, Bertucci F, Jacquemier J, Xerri L, Dontu G, Stassi G, Xiao Y, Barsky SH, Birnbaum D, Viens P, Wicha MS: Aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010, 16:45-55
45. Liu JC, Deng T, Lehal RS, Kim J, Zacksenhaus E: Identification of tumorsphere- and tumor-initiating cells in HER2/Neu-induced mammary tumors. *Cancer Res* 2007, 67:8671-8681
46. Cho RW, Wang X, Diehn M, Shedden K, Chen GY, Sherlock G, Gurney A, Lewicki J, Clarke MF: Isolation and molecular characterization of cancer stem cells in MMTV-Wnt-1 murine breast tumors. *Stem Cells* 2008, 26:364-371

47. Vassilopoulos A, Wang RH, Petrovas C, Ambrozak D, Koup R, Deng CX: Identification and characterization of cancer initiating cells from BRCA1 related mammary tumors using markers for normal mammary stem cells. *Int J Biol Sci* 2008, 4:133-142
48. Kim RJ, Kim SR, Roh KJ, Park SB, Park JR, Kang KS, Kong G, Tang B, Yang YA, Kohn EA, Wakefield LM, Nam JS: Ras activation contributes to the maintenance and expansion of Sca-1<sup>pos</sup> cells in a mouse model of breast cancer. *Cancer Lett* 2010, 287:172-181
49. Sheridan C, Kishimoto H, Fuchs RK, Mehrotra S, Bhat-Nakshatri P, Turner CH, Goulet R Jr, Badve S, Nakshatri H: CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> breast cancer cells exhibit enhanced invasive properties: an early step necessary for metastasis. *Breast Cancer Res* 2006, 8:R59
50. Prestegarden L, Enger PO: Cancer stem cells in the central nervous system-a critical review. *Cancer Res* 2010, 70:8255-8258
51. Kakarala M, Wicha MS: Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol* 2008, 26:2813-2820
52. Liu S, Wicha MS: Targeting breast cancer stem cells. *J Clin Oncol*, 2009, 28:4006-4012
53. Wicha MS: Cancer stem cells and metastasis: lethal seeds. *Clin Cancer Res* 2006, 12:5606-5607
54. Li F, Tiede B, Massague J, Kang Y: Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res* 2007, 17:3-14
55. Allan AL, Vantuyghem SA, Tuck AB, Chambers AF: Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Dis* 2006, 26:87-98
56. Weiss L: Metastatic inefficiency. *Adv Cancer Res* 1990,54:159-211
57. Minn AJ, Kang Y, Serganova I, Gupta GP, Giri DD, Doubrovin M, Ponomarev V, Gerald WL, Blasberg R, Massague J: Distinct organ- specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest* 2005, 115:44-55
58. Abraham BK, Fritz P, McClellan M, Hauptvogel P, Athellogou M, Brauch H: Prevalence of CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Clin Cancer Res* 2005, 11:1154-1159
59. Aktas B, Tewes M, Fehm T, Hauch S, Kimmig R, Kasimir-Bauer S: Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently overexpressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2009, 11:R46
60. Theodoropoulos PA, Polioudaki H, Agelaki S, Kallergi G, Saridaki Z, Mavroudis D, Georgoulas V: Circulating tumor cells with a putative stem cell phenotype in peripheral blood of patients with breast cancer. *Cancer Lett* 2010, 288:99-106
61. Balic M, Lin H, Young L, Hawes D, Giuliano A, McNamara G, Datar RH, Cote RJ: Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype. *Clin Cancer Res* 2006, 12:5615-5621
62. Yu F, Yao H, Zhu P, Zhang X, Pan Q, Gong C, Huang Y, Hu X, Su F, Lieberman J, Song E: let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007, 131:1109-1123
63. Dean M: ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009, 14:3-9
64. Lacerda L, Pusztai L, Woodward WA: The role of tumor initiating cells in drug resistance of breast cancer: implications for future therapeutic approaches. *Drug Resist Updat* 2010, 13:99-108
65. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, Sherlock G, Lewicki J, Shedden K, Clarke MF: The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007, 356:217-226

66. Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, Camp RL, Rimm DL: In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol* 2010, 176:2131-2138
67. Resetkova E, Reis-Filho JS, Jain RK, Mehta R, Thorat MA, Nakshatri H, Badve S: Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor microenvironment. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 123:97-108
68. Marcato P, Dean CA, Pan D, Araslanova R, Gillis M, Joshi M, Helyer L, Pan L, Leidal A, Gujar S, Giacomantonio CA, Lee PW: Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cells is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis. *Stem Cells* 2011, 29:32-45
69. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C, Guise TA, Massague J: A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003, 3:537-549
70. Liu H, Patel MR, Prescher JA, Patsialou A, Qian D, Lin J, Wen S, Chang YF, Bachmann MH, Shimono Y, Dalerba P, Adorno M, Lobo N, Bueno J, Dirbas FM, Goswami S, Somlo G, Condeelis J, Contag CH, Gambhir SS, Clarke MF: Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:18115-18120
71. Croker AK, Goodale D, Chu J, Postenka C, Hedley BD, Hess DA, Allan AL: High aldehyde dehydrogenase and expression of cancer stem cell markers selects for breast cancer cells with enhanced malignant and metastatic ability. *J Cell Mol Med* 2009, 13:2236-2252
72. Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, Weremowicz S, Bloushtain-Qimron N, Yao J, Nikolskaya T, Serebryiskaya T, Beroukhi R, Hu M, Halushka MK, Sukumar S, Parker LM, Anderson KS, Harris LN, Garber JE, Richardson AL, Schnitt SJ, Nikolsky Y, Gelman RS, Polyak K: Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 2007, 11:259-273
73. Bonuccelli G, Casimiro MC, Sotgia F, Wang C, Liu M, Katiyar S, Zhou J, Dew E, Capozza F, Daumer KM, Minetti C, Milliman JN, Alpy F, Rio MC, Tomasetto C, Mercier I, Flomenberg N, Frank PG, Pestell RG, Lisanti MP: Caveolin-1 (P132L), a common breast cancer mutation, confers mammary cell invasiveness and defines a novel stem cell/ metastasis-associated gene signature. *Am J Pathol* 2009, 174: 1650-1662
74. Li L, Neaves WB: Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters [Erratum appeared in *Cancer Res* 2006;66:6458]. *Cancer Res* 2006, 66:4553-4557
75. Wicha MS, Liu S, Dontu G: Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift. *Cancer Res* 2006, 66:1883-1890; discussion 1895-1886
76. Borovski T, De Sousa E, Melo F, Vermeulen L, Medema JP: Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res* 2011, 71:634-639
77. Bourguignon LY, Peyrollier K, Xia W, Gilad E: Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells. *J Biol Chem* 2008, 283:17635-17651
78. Auvinen P, Tammi R, Tammi M, Johansson R, Kosma VM: Expression of CD 44 s, CD 44 v 3 and CD 44 v 6 in benign and malignant breast lesions: correlation and colocalization with hyaluronan. *Histo-pathology* 2005, 47:420-428
79. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235:177-182
80. Cicalese A, Bonizzi G, Pasi CE, Faretta M, Ronzoni S, Giulini B, Brisken C, Minucci S, Di Fiore PP, Pelicci PG: The tumor suppressor p53 regulates polarity of self-renewing divisions in mammary stem cells. *Cell* 2009, 138:1083-1095

81. Korkaya H, Paulson A, Iovino F, Wicha MS: HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion. *Oncogene* 2008, 27:6120-6130
82. Liu M, Sakamaki T, Casimiro MC, Willmarth NE, Quong AA, Ju X, Ojeifo J, Jiao X, Yeow WS, Katiyar S, Shirley LA, Joyce D, Lisanti MP, Albanese C, Pestell RG: The canonical NF-kappaB pathway governs mammary tumorigenesis in transgenic mice and tumor stem cell expansion. *Cancer Res* 2010, 70:10464-10473
83. Bourguignon LY, Zhu H, Chu A, Iida N, Zhang L, Hung MC: Interaction between the adhesion receptor, CD44, and the oncogene product, p185HER2, promotes human ovarian tumor cell activation. *J Biol Chem* 1997, 272:27913-27918
84. Bourguignon LY, Gilad E, Peyrollier K: Heregulin-mediated ErbB2- ERK signaling activates hyaluronan synthases leading to CD44- dependent ovarian tumor cell growth and migration. *J Biol Chem*, 2007, 282:19426-19441
85. Bourguignon LY: Hyaluronan-mediated CD44 activation of RhoGTPase signaling and cytoskeleton function promotes tumor progression. *Semin Cancer Biol* 2008, 18:251-259
86. Cariati M, Naderi A, Brown JP, Smalley MJ, Pinder SE, Caldas C, Purushotham AD: Alpha-6 integrin is necessary for the tumorigenicity of a stem cell-like subpopulation within the MCF7 breast cancer cell line. *Int J Cancer* 2008, 122:298-304
87. Wels J, Kaplan RN, Rafii S, Lyden D: Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells. *Genes Dev* 2008, 22:559-574
88. Dewan MZ, Ahmed S, Iwasaki Y, Ohba K, Toi M, Yamamoto N: Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2006, 60:273-276
89. Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verastegui E, Zlotnik A: Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001, 410:50-56
90. Smith MC, Luker KE, Garbow JR, Prior JL, Jackson E, Piwnicka-Worms D, Luker GD: CXCR4 regulates growth of both primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2004, 64:8604-8612
91. Andre F, Cabioglu N, Assi H, Sabourin JC, Delaloge S, Sahin A, Broglio K, Spano JP, Combadiere C, Bucana C, Soria JC, Cristofanilli M: Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer. *Ann Oncol* 2006, 17:945-951
92. Psaila B, Kaplan RN, Port ER, Lyden D: Priming the 'soil' for breast cancer metastasis: the pre-metastatic niche. *Breast Dis* 2006, 26: 65-74
93. Xu WT, Bian ZY, Fan QM, Li G, Tang TT: Human mesenchymal stem cells (hMSCs) target osteosarcoma and promote its growth and pulmonary metastasis. *Cancer Lett* 2009, 281:32-41
94. Corcoran KE, Trzaska KA, Fernandes H, Bryan M, Taborga M, Srinivas V, Packman K, Patel PS, Rameshwar P: Mesenchymal stem cells in early entry of breast cancer into bone marrow. *PLoS One*, 2007, 3:e2563
95. Sasser AK, Sullivan NJ, Studebaker AW, Hendey LF, Axel AE, Hall BM: Interleukin-6 is a potent growth factor for ER-alpha-positive human breast cancer. *FASEB J* 2007, 21:3763-3770
96. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, Richardson AL, Polyak K, Tubo R, Weinberg RA: Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007, 449:557-563
97. Pinilla S, Alt E, Abdul Khalek FJ, Jotzu C, Muehlberg F, Beckmann C, Song YH: Tissue resident stem cells produce CCL5 under the influence of cancer cells and thereby promote breast cancer cell invasion. *Cancer Lett* 2009, 284:80-85

98. Albanese C, Johnson J, Watanabe G, Eklund N, Vu D, Arnold A, Pestell RG: Transforming p21ras mutants and c-Ets-2 activate the cyclin D1 promoter through distinguishable regions. *J Biol Chem* 1995, 270:23589-23597
99. GeeJM, BarrosoAF, Ellis IO, Robertson JF, Nicholson RI: Biological and clinical associations of c-jun activation in human breast cancer. *Int J Cancer* 2000, 89:177-186
100. Smith LM, Wise SC, Hendricks DT, Sabichi AL, Bos T, Reddy P, Brown PH, Birrer MJ: cJun overexpression in MCF-7 breast cancer cells produces a tumorigenic, invasive and hormone resistant phenotype. *Oncogene* 1999, 18:6063-6070
101. Jiao X, Katiyar S, Willmarth NE, Liu M, MaX, Flomenberg N, Lisanti MP, Pestell RG: c-Jun induces mammary epithelial cellular invasion and breast cancer stem cell expansion. *J Biol Chem* 2010, 285: 8218-8226
102. Martini SR, Roman G, Meuser S, Mardon G, Davis RL: The retinal determination gene, dachshund, is required for mushroom body cell differentiation. *Development* 2000, 127:2663-2672
103. Popov VM, Zhou J, Shirley LA, Quong J, Yeow WS, Wright JA, Wu K, Rui H, Vadlamudi RK, Jiang J, Kumar R, Wang C, Pestell RG: The cell fate determination factor DACH1 is expressed in estrogen receptor-alpha-positive breast cancer and represses estrogen receptor-alpha signaling. *Cancer Res* 2009, 69:5752-5760
104. Wu K, Katiyar S, Witkiewicz A, Li A, McCue P, Song LN, Tian L, Jin M, Pestell RG: The cell fate determination factor dachshund inhibits androgen receptor signaling and prostate cancer cellular growth. *Cancer Res* 2009, 69:3347-3355
105. Popov VM, Wu K, Zhou J, Powell MJ, Mardon G, Wang C, Pestell RG: The dachshund gene in development and hormone-responsive tumorigenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2010, 21:41-49
106. Zhou J, Wang C, Wang Z, Dampier W, Wu K, Casimiro MC, Chepelev I, Popov VM, Quong A, Tozeren A, Zhao K, Lisanti MP, Pestell RG: Attenuation of Forkhead signaling by the retinal determination factor DACH1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:6864-6869
107. Wu K, Li A, Rao M, Liu M, Dailey V, Yang Y, Di Vizio D, Wang C, Lisanti MP, Sauter G, Russell RG, Cvekl A, Pestell RG: DACH1 is a cell fate determination factor that inhibits cyclin D1 and breast tumor growth. *Mol Cell Biol* 2006, 26:7116-7129
108. Wu K, Jiao X, Li Z, Katiyar S, Casimiro MC, Yang W, Zhang Q, Willmarth NE, Chepelev I, Crosariol M, Wei Z, Hu J, Zhao J, Pestell RG: The cell fate determination factor dachshund reprograms breast cancer stem cell function. *J Biol Chem* 2011, 286:2132-2142
109. Wu K, Katiyar S, Li A, Liu M, Ju X, Popov VM, Jiao X, Lisanti MP, Casola A, Pestell RG: Dachshund inhibits oncogene-induced breast cancer cellular migration and invasion through suppression of interleukin-8. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:6924-6929
110. Hayden MS, Ghosh S: Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004, 18:2195-2224
111. Karin M: The beginning of the end: IkappaB kinase (IKK) and NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 1999, 274:27339-27342
112. Cogswell PC, Guttridge DC, Funkhouser WK, Baldwin AS Jr: Selective activation of NF-kappa B subunits in human breast cancer: potential roles for NF-kappa B2/p52 and for Bcl-3. *Oncogene* 2000, 19:1123-1131
113. Pratt MA, Bishop TE, White D, Yasvinski G, Menard M, Niu MY, Clarke R: Estrogen withdrawal-induced NF-kappaB activity and bcl-3 expression in breast cancer cells: roles in growth and hormone independence. *Mol Cell Biol* 2003, 23:6887-6900
114. Liu M, Ju X, Willmarth NE, Casimiro MC, Ojeifo J, Sakamaki T, Katiyar S, Jiao X, Popov VM, Yu Z, Wu K, Joyce D, Wang C, Pestell RG: Nuclear factor-kappaB enhances

- ErbB2-induced mammary tumorigenesis and neoangiogenesis in vivo. *Am J Pathol* 2009, 174:1910-1920
115. Sliva D, English D, Lyons D, Lloyd FP Jr: Protein kinase C induces motility of breast cancers by upregulating secretion of urokinase-type plasminogen activator through activation of AP-1 and NF- $\kappa$ B. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 290:552-557
  116. Beshir AB, Ren G, Magpusao AN, Barone LM, Yeung KC, Fenteany G: Raf kinase inhibitor protein suppresses nuclear factor- $\kappa$ B-dependent cancer cell invasion through negative regulation of matrix metalloproteinase expression. *Cancer Lett* 2010, 299:137-149
  117. Velasco-Velazquez MA, Yu Z, Jiao X, Pestell RG: Cancer stem cells and the cell cycle: targeting the drive behind breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009, 9:275-279
  118. Valastyan S, Weinberg RA: MicroRNAs: crucial multi-tasking components in the complex circuitry of tumor metastasis. *Cell Cycle* 2009, 8:3506-3512
  119. Shi M, Liu D, Duan H, Shen B, Guo N: Metastasis-related miRNAs, active players in breast cancer invasion, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2010, 29:785-799
  120. Yu Z, Wang C, Wang M, Li Z, Casimiro MC, Liu M, Wu K, Whittle J, Ju X, Hyslop T, McCue P, Pestell RG: A cyclin D1/microRNA 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation. *J Cell Biol* 2008, 182:509-517
  121. Yu Z, Willmarth NE, Zhou J, Katiyar S, Wang M, Liu Y, McCue PA, Quong AA, Lisanti MP, Pestell RG: microRNA 17/20 inhibits cellular invasion and tumor metastasis in breast cancer by heterotypic signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:8231-8236
  122. Stahl M, Ge C, Shi S, Pestell RG, Stanley P: Notch1-induced transformation of RKE-1 cells requires up-regulation of cyclin D1. *Cancer Res* 2006, 66:7562-7570
  123. Lindsay J, Jiao X, Sakamaki T, Casimiro MC, Shirley LA, Tran TH, Ju X, Liu M, Li Z, Wang C, Katiyar S, Rao M, Allen KG, Glazer RI, Ge C, Stanley P, Lisanti MP, Rui H, Pestell RG: ErbB2 induces Notch1 activity and function in breast cancer cells. *Clin Transl Sci* 2008, 1:107-115
  124. Ling H, Sylvestre JR, Jolicoeur P: Notch1-induced mammary tumor development is cyclin D1-dependent and correlates with expansion of pre-malignant multipotent duct-limited progenitors. *Oncogene* 2010, 29:4543-4554
  125. Li Z, Wang C, Prendergast GC, Pestell RG: Cyclin D1 functions in cell migration. *Cell Cycle* 2006, 5:2440-2442
  126. Korpala M, Lee ES, Hu G, Kang Y: The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *J Biol Chem* 2008, 283:14910-14914
  127. Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME: The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 [Erratum appeared in *Genes Dev* 2009;23:1378]. *Genes Dev* 2008, 22:894-907
  128. Burk U, Schubert J, Wellner U, Schmalhofer O, Vincan E, Spaderna S, Brabletz T: A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 2008, 9:582-589
  129. Wellner U, Schubert J, Burk UC, Schmalhofer O, Zhu F, Sonntag A, Waldvogel B, Vannier C, Darling D, zur Hausen A, Brunton VG, Morton J, Sansom O, Schuler J, Stemmler MP, Herzberger C, Hopt U, Keck T, Brabletz S, Brabletz T: The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol* 2009, 11:1487-1495
  130. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C: Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007, 1:313-323

131. Tsimberidou AM, Giles FJ, Estey E, O'Brien S, Keating MJ, Kantar- jian HM: The role of gemtuzumab ozogamicin in acute leukaemia therapy. *Br J Haematol* 2006, 132:398-409
132. Ozben T: Mechanisms and strategies to overcome multiple drug resistance in cancer. *FEBS Lett* 2006, 580:2903-2909
133. Riccioni R, Dupuis ML, Bernabei M, Petrucci E, Pasquini L, Mariani G., Cianfriglia M, Testa U: The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor. *Blood Cells Mol Dis* 2010, 45:86-92
134. Gupta PB, OnderTT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA, Lander ES: Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009, 138:645-659
135. Feldmann G, Fendrich V, McGovern K, Bedja D, Bisht S, Alvarez G, Koorstra JB, Habbe N, Karikari C, Mullendore M, Gabrielson KL, Sharma R, Matsui W, Maitra A: An orally bioavailable small- molecule inhibitor of Hedgehog signaling inhibits tumor initiation and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2008, 7:2725-2735
136. Ma L, Reinhardt F, Pan E, Soutschek J, Bhat B, Marcusson EG, Teruya-Feldstein J, Bell GW, Weinberg RA: Therapeutic silencing of miR-10b inhibits metastasis in a mouse mammary tumor model. *Nat Biotechnol* 2010, 28:341-347
137. Platt VM, Szoka FC Jr: Anticancer therapeutics: targeting macromolecules and nanocarriers to hyaluronan or CD44, a hyaluronan receptor. *Mol Pharm* 2008, 5:474-486
138. Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE: Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med* 2006, 12:1167-1174
139. Ginestier C, Liu S, Diebel ME, Korkaya H, Luo M, Brown M, Wicinski J, Cabaud O, Charafe-Jauffret E, Birnbaum D, Guan JL, Dontu G, Wicha MS: CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts. *J Clin Invest* 2010, 120: 485-497
140. Park et al. Clin. Stem cells markers in breast tumor progression *Cancer Research*,16: 3, 2010
141. Kristiansen G et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer *Clinical cancer Research*, ,vol 9.4906-4913,2003
142. Kristiansen G et al CD24 is an independant prognostic marker of survival in non small cell cancer patients. *Br. J .Cancer* ,8Q231-236, 2003
143. Kristiansen G. et al.CD24 is expressed in ovarian cancer *Am J. Pathol.* 161, 1215-1221, 2002
144. Newmeister. V, et Al, In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH-1,CD44, and cytokeratin identifies cancer patients with poor prognosis.*Amer.J.Path.* 2010, 176, 2131-2138
145. Al-Haj Muhammed, et alProspective identification of tumorigenic breast cancer cells *PNAS*, 100,3983-3988, 2003
146. LaBarge MA, et Bissell MJ, Is CD133 a marker of metastatic colon cancer stem cells ? *J.Clin.Invest.*118: 2021-2024, 2008
147. Wright MH et al. BRCA1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24- and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast cancer research* 10:R10,2008
148. Kim MP et al ALDH activity selectively defines an enhanced tumor initiating cell polulation relative to CD 133 expression in human pancreatic adenocarcinoma *PLOS/ONE* doi.org/10.1371/0029636,june 13,2011



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Δ. ΚΟΡΦΟΦΙΑΣ

## **Υλικό και Μέθοδος**

Το υλικό της μελέτης αποτελείται από 104 δείγματα προερχόμενα από το αρχείο του Εργαστηρίου Παθολογοανατομικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών και αφορούν σε παρασκευάσματα μαστεκτομών λόγω καρκινώματος μαστού οποίες διενεργήθηκαν στην Β' Χειρουργική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου (Διευθυντής Καθηγητής κ. Δ. Βώρος) κατά τα έτη 2004- 2007.

(Αδεια εκτέλεσης ερευνητικής μελέτης υπ' αριθ. Β-35/27-02-2014, από την Επιτροπή Έρευνας του Αρεταίειου Νοσοκομείου, Προεδρεύων Καθηγητής κ. Ι. Βασιλείου).

**Η μελέτη χρηματοδοτήθηκε από το ερευνητικό πρόγραμμα «ΘΑΛΗΣ» αρ.Κ.Α. 377177 Υπεύθυνος προγράμματος ο Αναπλ.Καθηγητής κ. Δ. Βλαχοδημητρόπουλος** (μέλος της τριμελούς Επιτροπής εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής)

Τα παρασκευάσματα επιλέχθηκαν μεταξύ 276 περιστατικών με διάφορους τύπους καρκινώματος μαστού, με κριτήρια: **τον τύπο** (όλα είναι πορογενή διηθητικά καρκινώματα ,NOS) και **την παρουσία πλήρους ελέγχου** προγνωστικών και προβλεπτικών παραγόντων, ήτοι πλήρη ανοσοϊστοχημική μελέτη για παρουσία ορμονικών υποδοχέων, C-ERB2, δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67, έκφραση P53 .Όλοι οι όγκοι ήσαν μονήρεις, πολυεστιακά η αμφοτεροπλεύρως αναπτυσσόμενα καρκινώματα, ως και ειδικού τύπου καρκινώματα εξαιρέθησαν από την μελέτη.

Όλα τα παρασκευάσματα εξετάσθηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Αρεταίειου Νοσοκομείου (Διευθύντρια Καθηγήτρια κ. Α. Κόνδη-Παφίτη) μετά από μονιμοποίηση σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης και επεξεργασία ρουτίνας.

Η ταυτοποίηση των δειγμάτων έγινε με κωδικούς αριθμούς ώστε να διαφυλαχθεί το απόρρητο των προσωπικών δεδομένων των ασθενών.

Ιστολογικές τομές χρωσμένες με αιματοξυλίνη-ηωσίνη μελετήθηκαν σε φωτο-μικροσκόπιο τύπου Zeiss.

Αναλυτικά, η μέθοδος της βασικής παθολογοανατομικής μελέτης έχει ως εξής:

Μετά τη μονιμοποίηση των δειγμάτων σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης και τη διαδικασία ρουτίνας, τα δείγματα εγκλείστηκαν σε κύβους παραφίνης και εκτελέστηκαν οι ακόλουθες διαδικασίες:

1. Αποπαραφίνωση και ενυδάτωση με νερό βρύσης
2. Χρώση με αιματοξυλίνη-ηωσίνη για 15 λεπτά.
3. Απόπλυση με νερό βρύσης.
4. Εμβάπτιση σε οξινισμένο αλκοόλ (3 έως 10 εμβαπτίσεις). Στη συνέχεια απόπλυση με νερό βρύσης και εμβάπτιση σε αμμωνιακό ύδωρ (3 έως 5 εμβαπτίσεις).
5. Έκπλυση των τομών σε νερό βρύσης για 10 έως 20 λεπτά.
6. Χρώση ηωσίνης δια εμβαπτίσεων των τομών για 10 λεπτά κατά μέσο όρο.
7. Αφυδάτωση σε ανιούσα οινοπνευμάτων (2 εμβαπτίσεις διάρκειας περίπου 2 λεπτών).
8. Εμβάπτιση σε απόλυτο αλκοόλ (2 εμβαπτίσεις επί 3 λεπτά κάθε φορά).
9. Εμβάπτιση σε ξυλόλη (2 εμβαπτίσεις επί 2 λεπτά η καθεμία).
10. Επικάλυψη πλακιδίων και μικροσκοπία σε μικροσκόπιο Zeiss.

Συμπληρωματικά στοιχεία ανακτήθηκαν από τους φακέλους της Β' Χειρουργικής Κλινικής και όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση, πληροφορίες συμπληρώθηκαν από τα αρχεία της Ογκολογικής Κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου (Καθηγητής κ. Κ. Γεννατάς).

Τα δείγματα ταξινομήθηκαν ανάλογα με:

1. **Τον ιστολογικό βαθμό διαφοροποίησης** του όγκου σε τρεις ομάδες:
  - A. grade I (καλά διαφοροποιημένο)
  - B. grade II (μέσης διαφοροποίησης)
  - Γ. grade III (χαμηλής διαφοροποίησης)

## 2. **Κατά στάδιο κατά TNM**

Συμπληρωματικές τομές από όλα τα δείγματα μελετήθηκαν για έκφραση EGFR και COX-2 με ημιαυτόματη ανοσοϊστοχημική μέθοδο Ventana. Χρησιμοποιήθηκαν αντισώματα anti-CD 133 (Abcam, Cambridge, MA, USA), anti-mouse CD24, CD44 (S. Biotech, USA), anti-ALDH1 (Immunogen, clone 44) ως και θετικοί και αρνητικοί μάρτυρες. Η αξιολόγηση της ανοσοχρώσης έγινε με ημιποσοτική μέθοδο και χαρακτηρίστηκε ως αρνητική (-), όταν <10% των κυττάρων ήταν θετικά και θετική (+) όταν >10% των κυττάρων ήταν θετικά και έντονα θετική (++) όταν ήταν θετικά >30% των κυττάρων.

Ειδικότερα, η ανοσοϊστοχημική χρώση των ιστών περιελάμβανε τα ακόλουθα στάδια:

1. Τοποθέτηση των τομών παραφίνης πάχους 5 μ στον κλίβανο στους 60° για 15 λεπτά.

2. Αποπαραφίνωση και ενυδάτωση των τομών μέσω ξυλόλης (επί 10 και 5 λεπτά αντίστοιχα) και διαδοχική εμβάπτισή τους σε αιθανόλη 100°, 96°, 80° και 70°, καθώς και σε δισαπεσταγμένο νερό.
3. Εμβάπτιση των τομών σε TBSbuffer (pH: 7,6), τρεις αλλαγές ανά 5 λεπτά.
4. Αναστολή της δράσης της ενδογενούς υπεροξειδάσης με επώαση 8 λεπτών σε διάλυμα H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%, σε θερμοκρασία δωματίου.
5. Έκπλυση των τομών με TBSbuffer (pH: 7,6), τρεις αλλαγές ανά 5 λεπτά.
6. Τοποθέτηση των τομών με buffer κιτρώδους διαλύματος (pH: 6), σε φούρνο μικροκυμάτων, με εναλλαγές του buffer ανά 5 λεπτά.
7. Επικάλυψη των τομών με το πρωτογενές πολυκλωνικό αντίσωμα, στην κατάλληλη αραιώση επί 45 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου.
8. Έκπλυση των τομών TBSbuffer (pH: 7,6), τρεις αλλαγές ανά 5 λεπτά.
9. Επικάλυψη των τομών με το δευτερογενές αντίσωμα, συνδεδεμένο με βιοτίνη (ανά 1.000 μl TBS 10 μl βιοτίνης) επί 30 λεπτά.
10. Έκπλυση των τομών με TBSbuffer (pH: 7,6), τρεις αλλαγές ανά 5 λεπτά.
11. Επικάλυψη των τομών με το σύμπλεγμα streptABCComplex/HRP, Duet (DAKO), επί 30 λεπτά (1.000 μl TBS + 10 μl A +10 μl B), σε θερμοκρασία δωματίου. Παρασκευή του διαλύματος 15 λεπτά πριν τη χρήση του.
12. Έκπλυση των τομών με TBSbuffer (pH: 7,6), τρεις αλλαγές ανά 5 λεπτά.
13. Εφαρμογή του χρωμογόνου DAB (100 μl Tris – buffer + 2 app. DAB + 100 μl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%) επί 10 λεπτά.
14. Έκπλυση των τομών σε νερό βρύσης.
15. Αντίχρωση των τομών με διάλυμα αιματοξυλίνης-ηωσίνης επί 1 λεπτό, έκπλυση σε νερό βρύσης, αφυδάτωση με διαδοχικές εμβάπτισεις σε αιθανόλη 70°, 80°, 96° και 100°, ξυλόλη A και ξυλόλη B και το στο τέλος επίστρωση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοπτικά αναφέρονται στους ακόλουθους πίνακες:

**Πίνακας 1- Κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά 21 περιπτώσεων διηθητικού πορογενούς καρκινώματος μαστού, καλά διαφοροποιημένου, Grade1**

A/A	αρ. Μητρώου	Ηλικία	Εντόπιση	Διάμετρος όγκου	(+) λεμφαδένες	STAGE
1	1155/04	63	ΑΡ	0.9cm T1	0 .../12 N0	1
2	1257-9/04	70	ΑΡ	2.5cm T2	0 .../16 N0	2
3	1410/04	47	ΑΡ	2.5cm T2	7 .../21 N2	3
4	2199/04	57	ΔΕ	2cm T1	0/10 N0	1
5	2666/04	64	ΔΕ	0.7cm T1	0/10 N0	1
6	3576/04	53	ΑΡ	1.0cm T1	0/10 N0	1
7	1109/05	47	ΔΕ	0.7cm T1	0 .../24 N0	1
8	1611/05	67	ΑΡ	1.4cm T1	1 .../17 N1	2
9	2262-5/05	78	ΔΕ	3.5cm T2	5 .../16 N2	3
10	3443-5/05	57	ΔΕ	2cm T1	0 .../17 N0	1
11	3588-9/05	47	ΔΕ	2cm T1	4 .../15 N2	3
12	76/06	48	ΑΡ	1.5cm T1	2/12 N1	2
13	2457-9/06	66	ΔΕ	3.5cm T2	1 .../19 N1	2
14	2894-5/06	43	ΔΕ	2.5cm T2	1 .../15 N1	2
15	3500-1/06	67	ΔΕ	6cm T3	4 .../15 N2	3
16	3729-30/06	60	ΔΕ	0.7cm T1	0 .../7 N0	1
17	2447-8/07	48	ΑΡ	3cm T2	0 .. /21 N0	2
18	2762-4/07	59	ΔΕ	1.5 cm T1	0../1 N0	1
19	2863/07	82	ΔΕ	3.5cm T2	12../24 N3	3
20	3004/07	45	ΑΡ	1.5 cm T1	0../16 N0	1
21	4024/06	46	ΔΕ	4.0 cm T2	0../21 N0	2

**Πίνακας 2. Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα 21 περιπτώσεων Grade 1**

A/A	Αρ. Μητρώου	Ηλικία	ER	PGR	C -erb2	Ki-67	P53	CD44	CD24	CD133	ALDH-1
1	1155/04	63	3	1	–	5%	–				
2	1257-9/04	70	3	2	2	10%	–				
3	1410/04	47	3	2	–	10%	–	+	+		+
4	2199/04	57	3	1	–	5%	–				
5	2666/04	64	3	1	–	10%	–				
6	3576/04	53	1	1	–	5%	–				
7	1109/05	47	2	3	–	10%	–				
8	1611/05	67	3	3	–	20%	–				
9	2262-5/05	78	2	1	1	25%	–	+	+		+
10	3443-5/05	57	3	3	–	20%	–				
11	3588-9/05	47	2	3	–	20%	–			+	+
12	76/06	48	2	–	–	5%	–				
13	2457-9/06	66	3	2	–	10%	–				
14	2894-5/06	43	2	2	2	30%	–				
15	3500-1/06	67	1	–	1	10%	1				
16	3729-30/06	60	3	–	–	25%	–				
17	2447-8/07	48	–	–	–	20%	1	+	+	+	+
18	2762-4/07	59	–	–	–	25%	1	+	+		+
19	2863/07	82	–	–	–	15%	1	+	+	+	+
20	3004/07	45	–	–	–	20%	1	+	+		+
21	4024/07	76	–	–	–	10%	1	+	+	+	+

**Πίνακας 3. Κλινικοπαθολογωνατομικά χαρακτηριστικά 45 περιπτώσεων διηθητικού πορογενούς καρκινώματος μαστού, μέσης διαφοροποίησης, Grade 2**

A/A	αρ. Μητρώου	Ηλικία	Εντόπιση	Διάμετρος όγκου	(+) λεμφαδένες	STAGE
1	81/04	78	ΑΡ	1,5cm T1	2 .../29 N1	2
2	2285/04	50	ΑΡ	1.5cm T1	0.../10 N0	1
3	2540-2/04	58	ΑΡ	3.5cm T2	2 .../20 N1	2
4	2649-52/04	47	ΔΕ	1.2cm T1	1 .../15 N1	2
5	2745-6/04	51	ΔΕ	2cm T1	0.../10 N0	1
6	3175-7/04	69	ΔΕ	1.5cm T1	22 .../22 N3	3
7	3382-3/04	28	ΑΡ	3cm T2	0.../10 N0	1
8	524-6/05	57	ΔΕ	3cm T2	1 .../16 N1	2
9	798-800/05	71	ΔΕ	3cm T2	0 .../14 N0	2
10	993-5/05	84	ΑΡ	2cm T1	0 .../16 N0	1
11	1786-8/05	81	ΑΡ	3.5cm T2	0.../10 N0	2
12	2948-9/05	26	ΔΕ	1.3cm T1	2 .../21 N1	2
13	3040-1/05	65	ΑΡ	2cm T1	1 .../10 N1	2
14	3218/05	55	ΑΡ	2.5cm T2	8 .../9 N2	3
15	3434-6/05	67	ΑΡ	2.8cm T2	4 .../21 N2	3
16	3910/05	75	ΑΡ	3cm T2	0 .../19 N0	2
17	51/06	70	ΔΕ	1.7cm T1	7 .../30 N2	3
18	186-7/06	53	ΔΕ	2cm T1	0 .../16 N0	1
19	514-6/06	76	ΑΡ	4cm T2	0.../10 N0	2
20	878-80/06	84	ΔΕ	4cm T2	0 .../22 N0	2
21	925/06	64	ΑΡ	2cm T1	0 .../7 N0	1
22	1005-6/06	51	ΑΡ	2cm T1	1 .../19 N1	2
23	1164-6/06	53	ΑΡ	2cm T1	1 .../17 N1	2
24	1332/06	69	ΔΕ	2cm T1	1 .../15 N1	2
25	1667-8/06	65	ΔΕ	0.8cm T1	0 .../16 N0	1
26	1694/06	40	ΑΡ	2cm T1	1 .../18 N1	2
27	2075/06	68	ΔΕ	2.5cm T2	0 .../15 N0	2
28	2144-5/06	60	ΔΕ	1.5cm T1	1 .../16 N1	1
29	2378,87-4/06	66	ΔΕ	1cm T1	0 .../23 N0	1
30	2412/06	48	ΔΕ	0.8cm T1	0 .../16 N0	1
31	2435/06	78	ΑΡ	2cm T1	0 .../15 N0	1
32	3658/06	49	ΑΡ	1.5cm T1	3 .../14 N1	2
33	4024-6/06	76	ΑΡ	3.5cm T2	1 .../16 N1	2
34	797-8/07	70	ΔΕ	1cm T1	0.../16 N0	1
35	851/07	49	ΔΕ	2.2cm T2	7 .../24 N2	3
36	1136-7/07	60	ΑΡ	2.5cm T2	7 .../13 N2	3
37	1207-8/07	65	ΑΡ	1cm T1	0../10 N0	1
38	2069-70/07	63	ΑΡ	3.5cm T2	0 .../10 N0	2

39	2232-4/07	51	AP	3cm	<b>T2</b>	6 .../22	<b>N2</b>	<b>3</b>
40	2357/07	63	ΔE	2 cm	<b>T1</b>	0 .../31	<b>N0</b>	<b>1</b>
41	2523/07	32	ΔE	1.5 cm	<b>T1</b>	0.../29	<b>N0</b>	<b>1</b>
42	2960-2/07	69	ΔE	2.7cm	<b>T2</b>	0.../25	<b>N0</b>	<b>2</b>
43	3083-4/07	73	AP	2 cm	<b>T1</b>	3../21	<b>N1</b>	<b>2</b>
44	3745-7/07	79	AP	4 cm	<b>T2</b>	9.../14	<b>N2</b>	<b>3</b>
45	3967-9/07	80	ΔE	4 cm	<b>T2</b>	26../39	<b>N3</b>	<b>3</b>

Δ. ΚΟΡΦΥΛΙΑΣ



**Πίνακας 4. Ανοσοιστοχημικά ευρήματα 45 περιπτώσεων Grade2**

A/A	Αρ. Μητρώου	Ηλικία	ER	PGR	C-erb2	K167	P53	CD44	CD24	CD133	ALDH-1
1	81/04	78	3	3	2	10%	-				
2	2285/04	50	3	2	-	5%	-				
3	2540-2/04	58	2	2	1	5%	-				
4	2649-52/04	47	2	-	2	15%	1				
5	2745-6/04	51	2	2	-	10%	-				
6	3175/04	69	-	-	-	15%	-	+	+	+	+
7	3382-3/04	28	1	1	-	40%	-	+			+
8	524-6/05	57	2	1	-	5%	-	+	+		
9	798-800/05	71	3	2	1	5%	-	+		+	+
10	993-5/05	84	3	3	1	25%	-				
11	1786-8/05	81	3	2	2	5%	-	+		+	
12	2948-9/05	26	2	1	-	5%	-				
13	3040-1/05	65	-	-	-	35%	-			+	
14	3218/05	55	3	1	2	55%	-	+	+		+
15	3434-6/05	67	3	1	2	60%	1				
16	3910/05	75	-	-	-	40%	2	+		+	
17	51/06	70	-	-	2	10%	-	+	+		+
18	186-7/06	53	3	2	1	20%	3				
19	514-6/06	76	3	1	-	30%	-	+		+	+
20	878-80/06	84	3	1	2	20%	-	+	+		
21	925/06	64	3	2	-	35%	-				
22	1005-6/06	51	3	3	2	35%	-				
23	1164-6/06	53	-	-	-	60%	-	+		+	
24	1332/06	69	3	2	-	15%	1				
25	1667-8/06	65	3	3	-	10%	1				
26	1694/06	40	3	3	-	-	-			+	
27	2075/06	68	3	2	-	10%	1	+	+		
28	2144-5/06	60	3	1	2	15%	2				
29	2378,87-4/06	66	3	3	2	10%	-			+	
30	2412/06	48	3	2	1	5%	-				
31	2435/06	78	2	1	-	5%	-				
32	3658/06	49	3	3	-	10%	1				
33	4024/07	76	-	-	-	10%	+	+	+	+	+
34	797-8/07	70	2	-	3	25%	-				
35	851/07	49	3	2	1	10%	1				
36	1136-7/07	60	3	2	3	15%	1	+	+		+
37	1207-8/07	65	3	-	3	40%	-	+	+	+	+
38	2069-70/07	63	3	1	2	40%	2				
39	2232-4/07	51	1	1	2	35%	3	+	+		+

40	2357/07	63	3	-	1	30%	2	+			+
41	2523/07	32	3	1	3	10%	-			+	
42	2960-2/07	69	3	-	3	15%	-				
43	3083-4/07	73	2	1	-	10%	-	+			+
44	3745-7/07	79	1	-	2	20%	-	+	+	+	+
45	3967-9/07	80	3	3	3	45%	3	+	+		+

Δ. ΚΟΡΦΥΛΙΑΣ

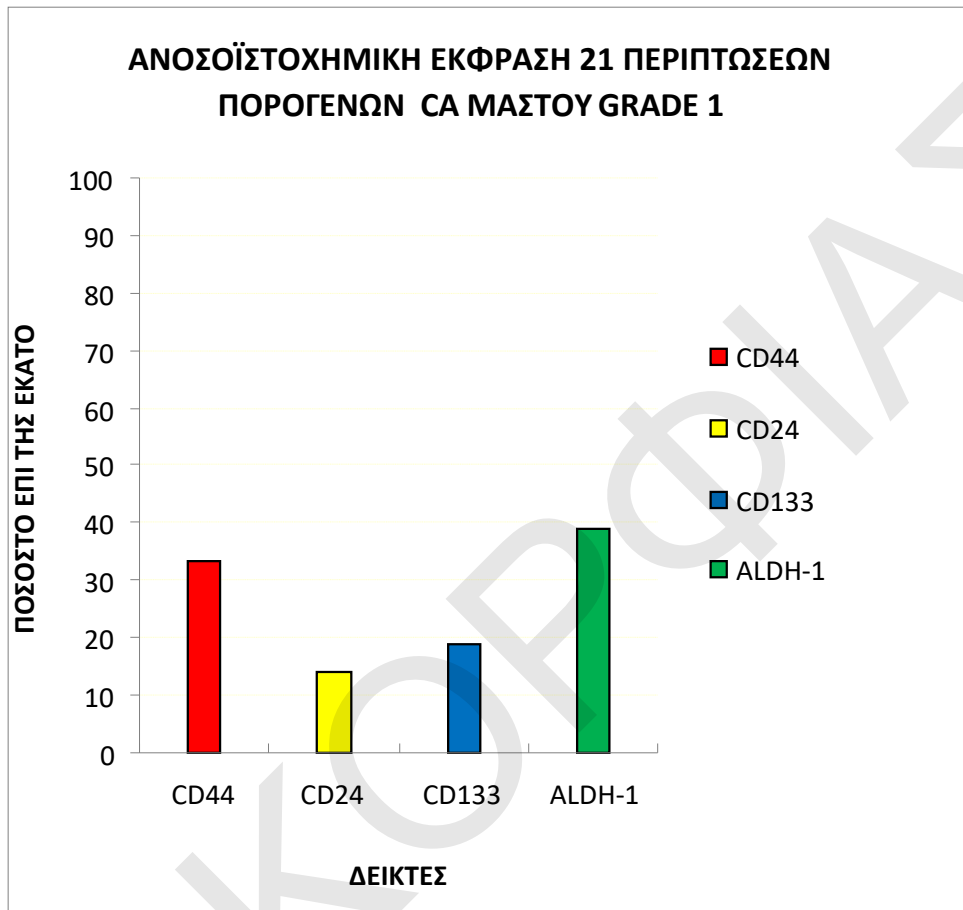
**Πίνακας 5. Κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά 38 περιπτώσεων διηθητικού πορογενούς καρκινώματος μαστού, χαμηλής διαφοροποίησης, Grade3**

A/A	αρ. Μητρώου	Ηλικία	Εντόπιση	Διάμετρος όγκου	(+) λεμφαδένες	STAGE
1	68/04	51	ΔΕ	1,2 T1	0 .../18 NO	1
2	315-9/04	84	ΑΡ	4 T2	24 .. /24 N3	3
3	662-4/04	71	ΑΡ	2.5cm T2	7 .../19 N2	3
4	706/04	54	ΔΕ	1,5 T1	0/9 NO	1
5	790-1/04	82	ΔΕ	1,7 T1	0/10 NO	1
6	921/04	65	ΑΡ	2 T1	0 .../12 NO	1
7	1149-53/04	65	ΑΡ	1,5 T1	0/8 NO	1
8	1194-6/04	51	ΑΡ	2.5cm T2	1 .../23 N1	2
9	1267-9/04	56	ΔΕ	2cm T1	0 .../11 NO	1
10	1313/04	58	ΔΕ	2cm T1	0 .../13 NO	1
11	1420-2/04	76	ΔΕ	3cm T2	3 .../12 N1	2
12	1485-7/04	73	ΑΡ	3.5cm T2	0 .../9 NO	2
13	2083/04	51	ΔΕ	1.3cm T1	0 .../8 NO	1
14	2113/04	63	ΑΡ	1 cm T1	0/10 NO	1
15	2194-7/04	61	ΑΡ	2cm T1	2 .../12 N1	2
16	2259/04	75	ΔΕ	2.5cm T2	0/10 NO	2
17	2280-2/04	70	ΔΕ	3cm T2	4 .../12 N2	3
18	2445-7/04	76	ΔΕ	5cm T2	1 .../20 N1	2
19	2552-4/04	73	ΑΡ	3.5cm T2	0 .../15 NO	2
20	2796-8/04	50	ΑΡ	5cm T2	5 .../21 N2	3
21	2879-81/04	80	ΑΡ	2,5 T2	2 .../18 N1	2
22	3009/04	46	ΔΕ	2.5cm T2	0/10 NO	2
23	3450-2/04	78	ΔΕ	7cm T2	0 .../29 NO	2
24	3617-9/04	68	ΔΕ	2cm T1	0/9 NO	1
25	239-41/05	56	ΑΡ	>5cm T3	2 .../16 N1	3
26	330-3/05	78	ΔΕ	4cm T2	4 .../16 N2	3
27	420-1/05	61	ΑΡ	2cm T1	4 .../24 N2	3
28	521-3/05	62	ΔΕ	3cm T2	11 .../27 N3	3
29	558/05	75	ΑΡ	1.5cm T1	0/12 NO	1
30	620/05	75	ΑΡ	3cm T2	4 .../20 N2	3
31	625/05	39	ΑΡ	2.5Ccm T2	5 .../29 N2	2
32	1038/05	52	ΔΕ	2 T2	1.../10 N1	2
33	1339/05	56	ΑΡ	2.3cm T2	0.../0 NO	2
34	1340-1/05	43	ΔΕ	3cm T2	0 .../20 NO	2
35	1389-90/05	73	ΔΕ	2cm T1	8 .../8 N2	2
36	1412-4/05	70	ΔΕ	2.3cm T2	0 .../20 NO	2
37	1637-40/05	62	ΔΕ	3.5cm T2	2 .../22 N1	2
38	1721-3/05	67	ΔΕ	4cm T2	0 .../18 NO	2

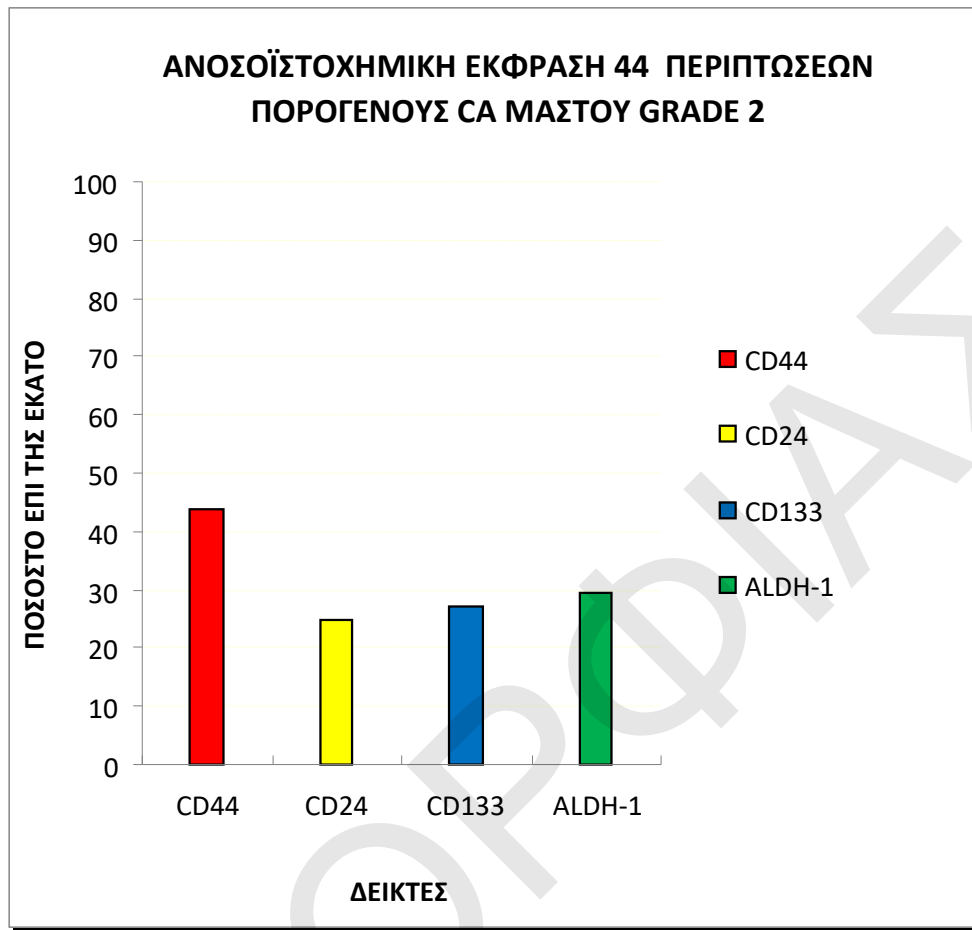
**Πίνακας 6. Ανοσοιστοχημικά ευρήματα 38 περιπτώσεων, Grade 3**

A/A	Αρ. Μητρώου	Ηλικία	ER	PGR	C-erb2	K167	P53	CD44	CD24	CD133	ALDH-1
1	68/04	51	1	–	–	5%	–				
2	315-9/04	84	3	1	–	40%	2	+	+		+
3	662-4/04	71	–	–	3	25%	2	+			
4	706/04	54	–	–	1	40%	1	+		+	
5	790-1/04	82	3	2	–	10%	–				
6	921/04	65	–	–	–	60%	1	+		+	
7	1149-53/04	65	2	2	2		1	+			
8	1194-6/04	51	2	–	–	5%	2				
9	1267-9/04	56	3	1	1	35%	–				
10	1313/04	58	2	–	2	20%	–				
11	1420-2/04	76	–	–	–	70%	3	+		+	+
12	1485-7/04	73	–	–	–	80%	3	+			
13	2083/04	51	1	1	–	15%	2				
14	2113/04	63	–	3	–	60%	3			+	
15	2194-7/04	61	2	1	–	35%	–		+		
16	2259/04	75	–	–	2	35%	–				
17	2280-2/04	70	–	–	2	10%	–	+			+
18	2445-7/04	76	1	3	–	45%	–	+	+		+
19	2552-4/04	73	–	–	3	50%	+	+			
20	2796-8/04	50	1	2	2	40%	–	+			+
21	2879-81/04	80	3	1	1	15%	–				
22	3009/04	46	3	–	–	10%	1				
23	3450-2/04	78	–	–	–	75%	3	+			
24	3617-9/04	68	3	1	2	20%	–				
25	239-41/05	56			1	20%	–	+		+	+
26	330-3/05	78	3	1	1	40%	2	+			+
27	420-1/05	61	–	–	–			+			+
28	521-3/05	62	2	1	–	5%	–				
29	558/05	75	3	–	3	10%	2				+
30	620/05	75						+			
31	625/05	39	3	–	1	15%	1				
32	1038/05	52	–	–	–			+	+		
33	1339/05	56	3	3	1	40%	1				
34	1340-1/05	43	–	2	3	80%	–				
35	1389-90/05	73	–	–	–			+			+
36	1412-4/05	70	2	1	2	55%	–				
37	1637-40/05	62	3	3	–	10%	–	+			
38	1721-3/05	67	–	–	3	40%	2	+			

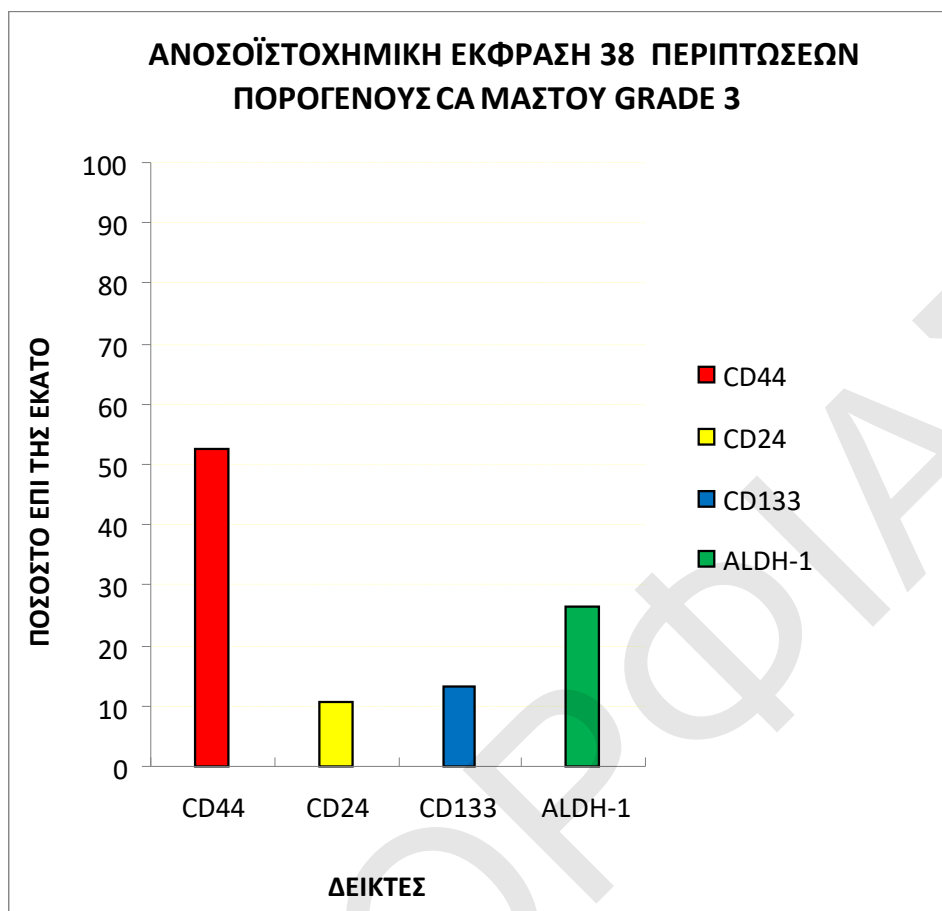
**Γραφημα 1.Κατανομή ανοσοιστοχημικών ευρημάτων επι καλά διαφοροποιημενων καρκινωματος μαστου**



Γράφημα 2. Κατανομή ευρημάτων επί μέτρια διαφοροποιημένων καρκινωμάτων



**Γράφημα 3. Κατανομή ευρημάτων επί καρκινωμάτων χαμηλής διαφοροποίησης**



Αναλυτικά τα ευρήματά μας έχουν ως εξής:

#### **Ομάδα Α(Πίνακες 1, 2)**

#### **Καρκινώματα μαστού καλά διαφοροποιημένα.Κλινικά στοιχεία**

**Ηλικία:** Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 43 έως 82 έτη. Μέση ηλικία 58 έτη

**Εντόπιση:** Το νεόπλασμα εντοπίζεται σε 8/21, 38% περιπτώσεις στον ΔΕ μαστό και σε 13/21, 62% περιπτώσεις στον ΑΡ μαστό

**Διάμετρος όγκου:** Η διάμετρος κυμαίνεται από 0,7 cm έως 6 cm (μέση διάμετρος : 2,2 cm )

**Λεμφαδένες:**Οι περιπτώσεις με διηθημένους λεμφαδένες είναι 9/21, 42% και 12/21, 57% περιπτώσεις χωρίς διηθημένους λεμφαδένες

**Στάδιο:**Σε 9/21, 42% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 1.

Σε 7/21, 33% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 2.

Σε 5/21, 24% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 3.

### **Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα:**

#### **Καρκινώματα μαστού καλά διαφοροποιημένα.**

#### **Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες :**

Ο δείκτης CD44 απαντάται θετικά (+) σε 7/21, 33% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 14/21, 67% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD24 απαντάται θετικά (+) σε 6/21, 28% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 15/21, 72% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD133 απαντάται θετικά (+) σε 4/21, 19% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 17/21, 80% περιπτώσεις.

Ο δείκτης ALDH-1 απαντάται θετικά (+) σε 7/21, 33% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 14/21, 67% περιπτώσεις.

### **Ομάδα Β ( Πίνακες 3, 4 )**

#### **Καρκινώματα μαστού μέσης διαφοροποίησης .Κλινικά στοιχεία**

**Ηλικία:** Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 26 έως 84 έτη. Μέση ηλικία 44 έτη

**Εντόπιση:** Το νεόπλασμα εντοπίζεται σε 23/45, 51% περιπτώσεις στον ΔΕ μαστό και σε 22/45, 49% περιπτώσεις στον ΑΡ μαστό

**Διάμετρος όγκου:** Η διάμετρος κυμαίνεται από 0,8cm έως 4cm (μέση διάμετρος : 3,8cm )

**Λεμφαδένες:** Οι περιπτώσεις με διηθημένους λεμφαδένες είναι 22/45, 49% και 23/45, 51% περιπτώσεις χωρίς διηθημένους λεμφαδένες

**Στάδιο:** Σε 15/45, 33% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 1.

Σε 20/45, 44% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 2.

Σε 9/45, 20% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 3.



### **Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα:**

#### **Καρκινώματα μαστού μέσης διαφοροποίησης.**

##### **Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες :**

Ο δείκτης CD44 απαντάται θετικά (+) σε 20/45, 44% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 25/45, 56% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD24 απαντάται θετικά (+) σε 12/45, 27% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 33/45, 73% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD133 απαντάται θετικά (+) σε 13/45, 29% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 32/45, 71% περιπτώσεις.

Ο δείκτης ALDH-1 απαντάται θετικά (+) σε 14/45, 31% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 31/45, 69% περιπτώσεις.

### **Ομάδα Γ (Πίνακες 5, 6)**

#### **Καρκινώματα μαστού, χαμηλής διαφοροποίησης. Κλινικά στοιχεία**

**Ηλικία:** Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 39 έως 84 έτη. Μέση ηλικία 64 έτη

**Εντόπιση:** Το νεόπλασμα εντοπίζεται σε 20/38, 53% περιπτώσεις στον ΔΕ μαστό και σε 18/38, 47% περιπτώσεις στον ΑΡ μαστό

**Διάμετρος όγκου:** Η διάμετρος κυμαίνεται από 1,0cm έως 7cm (μέση διάμετρος : 2,7cm )

**Λεμφαδένες:** Οι περιπτώσεις με διηθημένους λεμφαδένες είναι 18/38, 47% και 20/38, 53% περιπτώσεις χωρίς διηθημένους λεμφαδένες

**Στάδιο:** Σε 11/38, 29% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 1.

Σε 18/38, 47% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 2.

Σε 9/38, 24% των περιπτώσεων το στάδιο της νόσου είναι 3.

### **Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα**

#### **Καρκινώματα μαστού χαμηλής διαφοροποίησης.**

##### **Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες :**

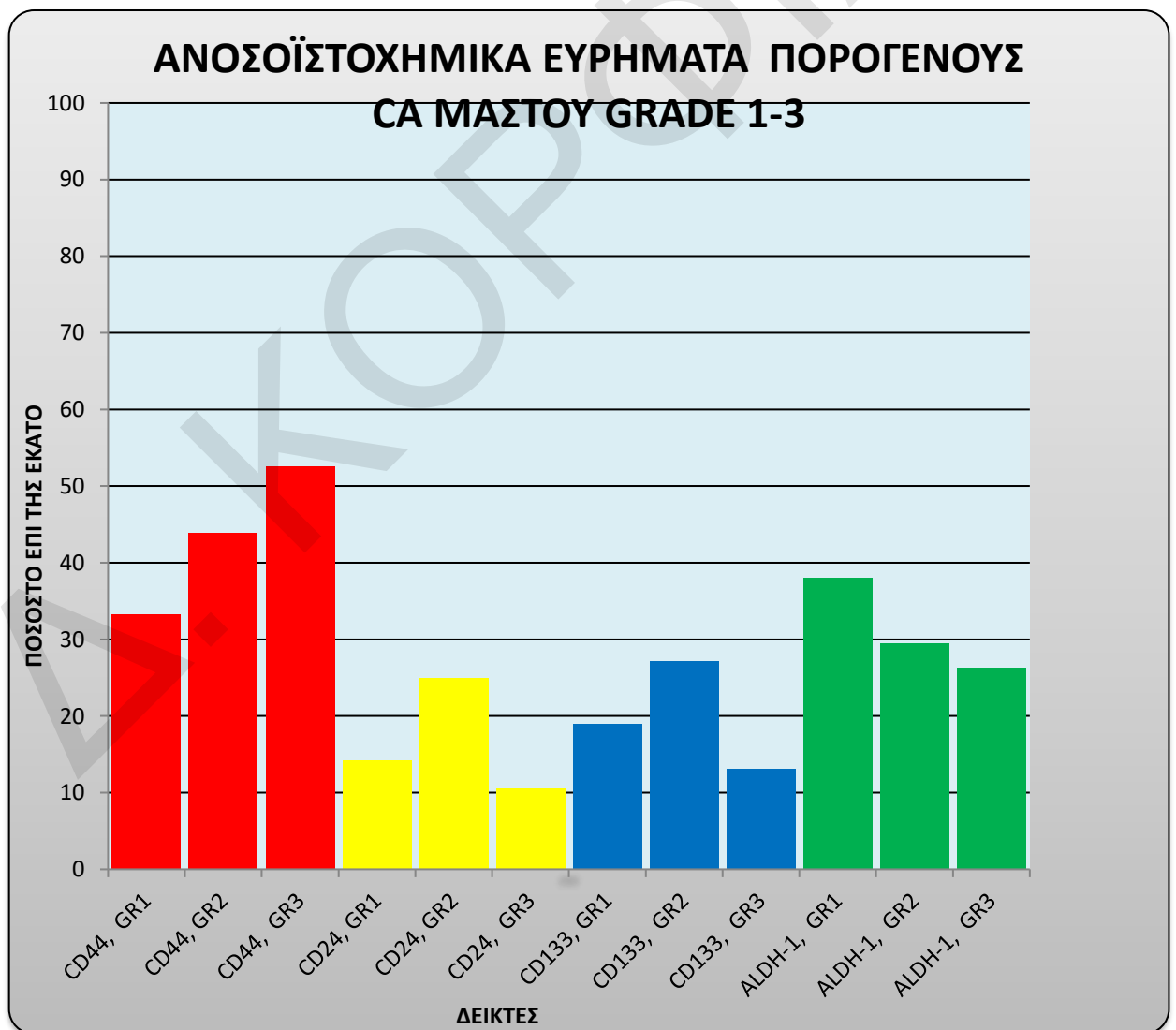
Ο δείκτης CD44 απαντάται θετικά (+) σε 20/38, 53% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 18/38, 47% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD24 απαντάται θετικά (+) σε 4/38, 11% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 34/38, 89% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD133 απαντάται θετικά (+) σε 5/38, 8% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 33/38, 87% περιπτώσεις.

Ο δείκτης ALDH-1 απαντάται θετικά (+) σε 10/38, 26% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 28/38, 74% περιπτώσεις.

**Γράφημα 4. Συγκριτική μελέτη ανοσοιστοχημικών ευρημάτων επί όλων των βαθμών διαφοροποίησης**



Κλινικό-παθολογοανατομικά και ανοσοιστοχημικά ευρήματα/σταδιο νοσου.Συνοπτικά τα ευρήματα μας φαίνονται στους πίνακες 7-9

**Πίνακας 7. Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα καρκινωμάτων σταδίου 1**

A/A	Αρ. Μητρώου	Ηλικία	ER	PGR	C-erb2	Ki-67	P53	CD44	CD24	CD133	ALDH-1
1	1155/04	63	3	1	–	5%	–				
2	2199/04	57	3	1	–	5%	–				
3	2666/04	64	3	1	–	10%	–				
4	3576/04	53	1	1	–	5%	–				
5	1109/05	47	2	3	–	10%	–				
6	3443-5/05	57	3	3	–	20%	–				
7	3729-30/06	60	3	–	–	25%	–				
8	3004/07	45	–	–	–	20%	+	+	+		+
9	2762-4/07	59	–	–	–	25%	+	+	+		+
10	2285/04	50	3	2	–	5%	–				
11	2745-6/04	51	2	2	–	10%	–				
12	3382-3/04	28	1	1	–	40%	–	+			+
13	993-5/05	84	3	3	1	25%	–				
14	186-7/06	53	3	2	1	20%	3				
15	925/06	64	3	2	–	35%	–				
16	1667-8/06	65	3	3	–	10%	1				
17	2144-5/06	60	3	1	2	15%	2				
18	2378,87-4/06	66	3	3	2	10%	–			+	
19	2412/06	48	3	2	1	5%	–				
20	2435/06	78	2	1	–	5%	–				
21	797-8/07	70	2	–	3	25%	–				
22	1207-8/07	–	3	–	3	40%	–	+	+	+	+
23	2357/07	63	3	–	1	30%	2	+			+
24	2523/07	32	3	1	3	10%	–			+	
25	68/04	51	1	–	–	5%	–				
26	706/04	54	–	–	1	40%	1	+		+	
27	790-1/04	82	3	2	–	10%	–				
28	921/04	65	–	–	–	60%	1	+		+	
29	1149-53/04	65	2	2	2		1	+			
30	1267-9/04	–	3	1	1	35%	–				
31	1313/04	58	2	–	2	20%	–				
32	2083/04	51	1	1	–	15%	2				
33	2113/04	63	–	3	–	60%	3			+	
34	3617-9/04	68	3	1	2	20%	–				
35	558/05	75	3	–	3	10%	2				+

**Πίνακας 8. Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα επί καρκινωμάτων σταδίου 2**

A/A	Αρ. Μητρώου	Ηλικία	ER	PGR	C-erb2	Ki-67	P53	CD44	CD24	CD133	ALDH-1
1	1257-9/04	70	3	2	2	10%	-				
2	1611/05	67	3	3	-	20%	-				
3	76/06	-	2	-		5%	-				
4	2457-9/06	66	3	2	-	10%	-				
5	2894-5/06	43	2	2	2	30%	-				
6	2447-8/07	48	-	-	-	20%	+	+	+	+	+
7	4024/07	76	-	-	-	10%	+	+	+	+	+
8	81/04	78	3	3	2	10%	-				
9	2540-2/04	58	2	2	1	5%	-				
10	2649-52/04	47	2	-	2	15%	1				
11	524-6/05	57	2	1	-	5%	-	+	+		
12	798-800/05	71	3	2	1	5%	-	+		+	+
13	1786-8/05	81	3	2	2	5%	-	+		+	
14	2948-9/05	26	2	1	-	5%	-				
15	3040-1/05	65	-	-	-	35%	-			+	
16	3910/05	75	-	-	-	40%	2	+		+	
17	514-6/06	76	3	1	-	30%	-	+		+	+
18	878-80/06	84	3	1	2	20%	-	+	+		
19	1005-6/06	51	3	3	2	35%	-				
20	1164-6/06	53	-	-	-	60%	-	+		+	
21	1332/06	69	3	2	-	15%	1				
22	1694/06	40	3	3	-	-	-			+	
23	2075/06	68	3	2	-	10%	1	+	+		
24	3658/06	49	3	3	-	10%	1				
25	2069-70/07	63	3	1	2	40%	2				
26	2960-2/07	69	3	-	3	15%	-				
27	3083-4/07	73	2	1	-	10%	-	+			+
28	1194-6/04	51	2	-	-	5%	2				
29	1420-2/04	76	-	-	-	70%	3	+		+	+
30	1485-7/04	73	-	-	-	80%	3	+			
31	2194-7/04	61	2	1	-	35%	-		+		
32	2259/04	75	-	-	2	35%	-				
33	2445-7/04	76	1	3	-	45%	-	+	+		+
34	2552-4/04	73	-	-	3	50%	+	+			
35	2879-81/04	80	3	1	1	15%	-				
36	3009/04	46	3	-	-	10%	1				

37	3450-2/04	78	-	-	-	75%	3	+			
38	625/05	39	3	-	1	15%	1				
39	1038/05	52	-	-	-			+	+		
40	1340-1/05	43	-	2	3	80%	-				
41	1389-90/05	73	-	-	-			+			+
42	1412-4/05	70	2	1	2	55%	-				
43	1637-40/05	62	3	3	-	10%	-	+			
44	1721-3/05	67	-	-	3	40%	2	+			
45	1339/05	56	3	3	1	40%	1				
46	3086/06	46	-	-	-	10%	-	+	-	+	+

**Πίνακας 9. Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα επί καρκινωμάτων σταδίου 3**

A/A	Αρ. Μητρώου	Ηλικία	ER	PGR	C-erb2	Ki-67	P53	CD44	CD24	CD133	ALDH-1
1	1410/04	47	3	2	-	10%	-	+	+		+
2	2262-5/05	78	2	1	1	25%	-	+	+		+
3	3588-9/05	47	2	3	-	20%	-			+	+
4	3500-1/06	67	1	-	1	10%	+				
5	2863/07	82	-	-	-	15%	+	+	+	+	+
6	3175/04	69	-	-	-	15%	-	+	+	+	+
7	3218/05	55	3	1	2	55%	-	+	+		+
8	3434-6/05	67	3	1	2	60%	1				
9	51/06	70	-	-	2	10%	-	+	+		+
10	851/07	49	3	2	1	10%	1				
11	1136-7/07	60	3	2	3	15%	1	+	+		+
12	2232-4/07	51	1	1	2	35%	3	+	+		+
13	3745-7/07	79	1	-	2	20%	-	+	+	+	+
14	3967-9/07	80	3	3	3	45%	3	+	+		+
15	315-9/04	84	3	1	-	40%	2	+	+		+
16	662-4/04	71	-	-	3	25%	2	+			
17	2280-2/04	70	-	-	2	10%	-	+			+
18	2796-8/04	50	1	2	2	40%	-	+			+
19	239-41/05	56	+	-	1	20%	-	+		+	+
20	330-3/05	78	3	1	1	40%	2	+			+
21	420-1/05	61	-	-	-	70%	+	+			+
22	521-3/05	62	2	1	-	5%	-				
23	620/05	75	-	-	-	40%	+	+			

Τα ανοσοϊστοχημικά **ευρήματα κατά στάδιο** (πίνακες 7-9 ) αναλυτικά

έχουν ως εξής:

**Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα:**

**Καρκινώματα μαστού πρώτου σταδίου.**

**Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες :** Ο δείκτης CD44 απαντάται θετικά (+) σε 8/35, 23% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 27/35, 77% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD24 απαντάται θετικά (+) σε 3/35, 9% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 32/35, 91% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD133 απαντάται θετικά (+) σε 6/35, 17% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 29/35, 83% περιπτώσεις.

Ο δείκτης ALDH-1 απαντάται θετικά (+) σε 6/35, 17% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 29/35, 83% περιπτώσεις.

**Καρκινώματα μαστού δευτέρου σταδίου.**

**Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες :** Ο δείκτης CD44 απαντάται θετικά (+) σε 21/46, 46% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 25/46, 54% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD24 απαντάται θετικά (+) σε 8/46, 17% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 38/46, 83% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD133 απαντάται θετικά (+) σε 11/46, 24% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 35/46, 76% περιπτώσεις.

Ο δείκτης ALDH-1 απαντάται θετικά (+) σε 9/46, 19% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 37/46, 81% περιπτώσεις.

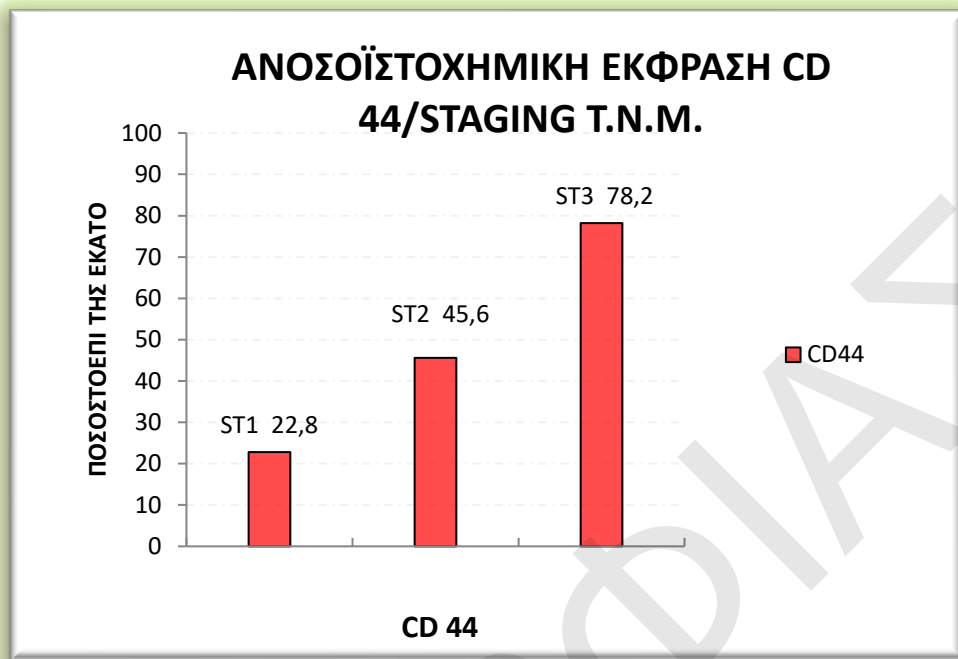
**Καρκινώματα μαστού τρίτου σταδίου.**

**Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες :** Ο δείκτης CD44 απαντάται θετικά (+) σε 18/23, 78% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 5/23, 22% περιπτώσεις.

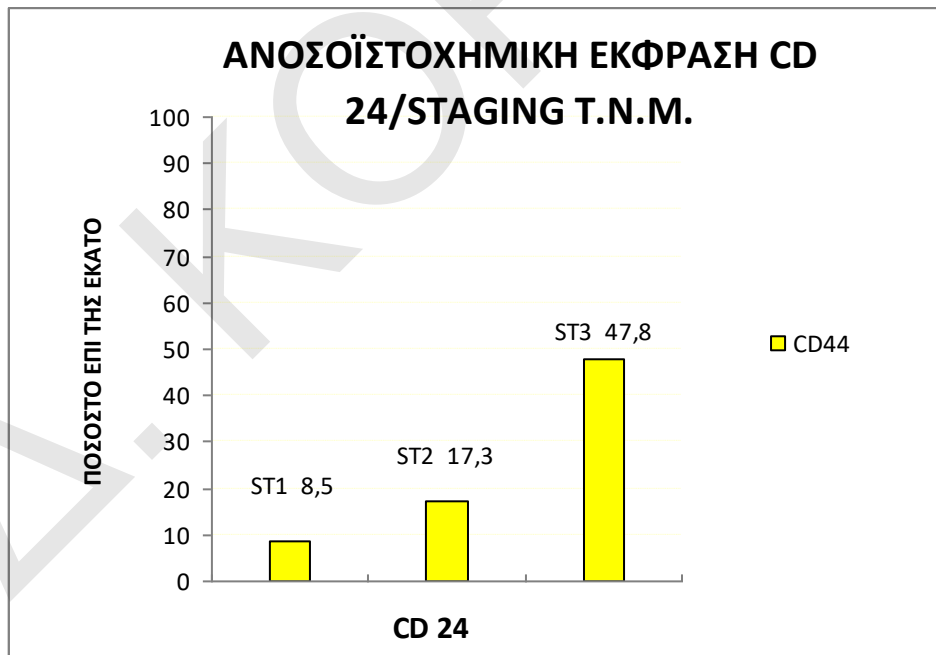
Ο δείκτης CD24 απαντάται θετικά (+) σε 11/23, 48% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 12/23, 52% περιπτώσεις.

Ο δείκτης CD133 απαντάται θετικά (+) σε 5/23, 22% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 18/23, 83% περιπτώσεις.

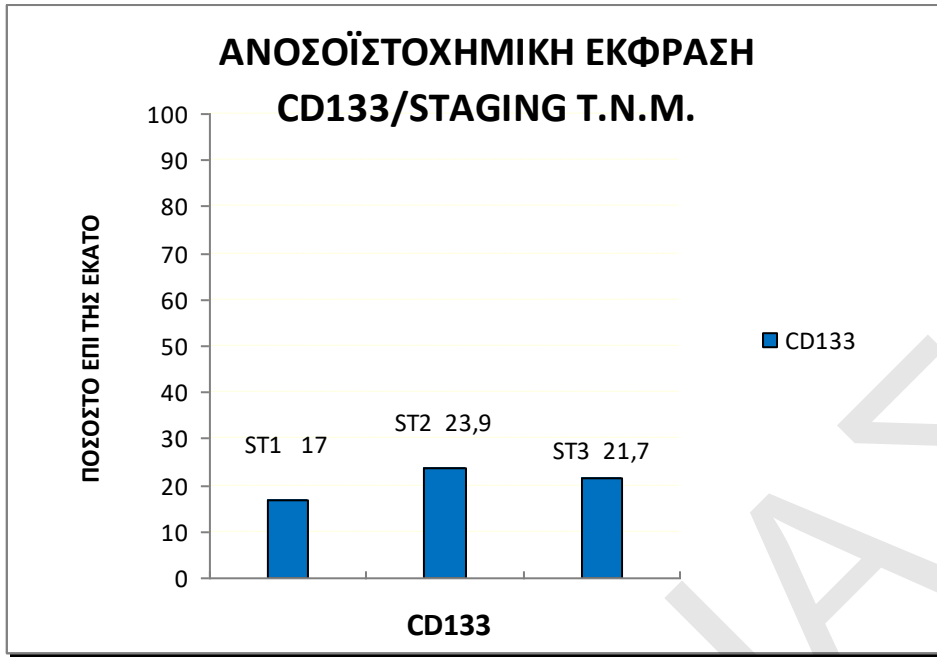
Ο δείκτης ALDH-1 απαντάται θετικά (+) σε 17/23, 74% περιπτώσεις και αρνητικά (-) σε 6/23, 26% περιπτώσεις.



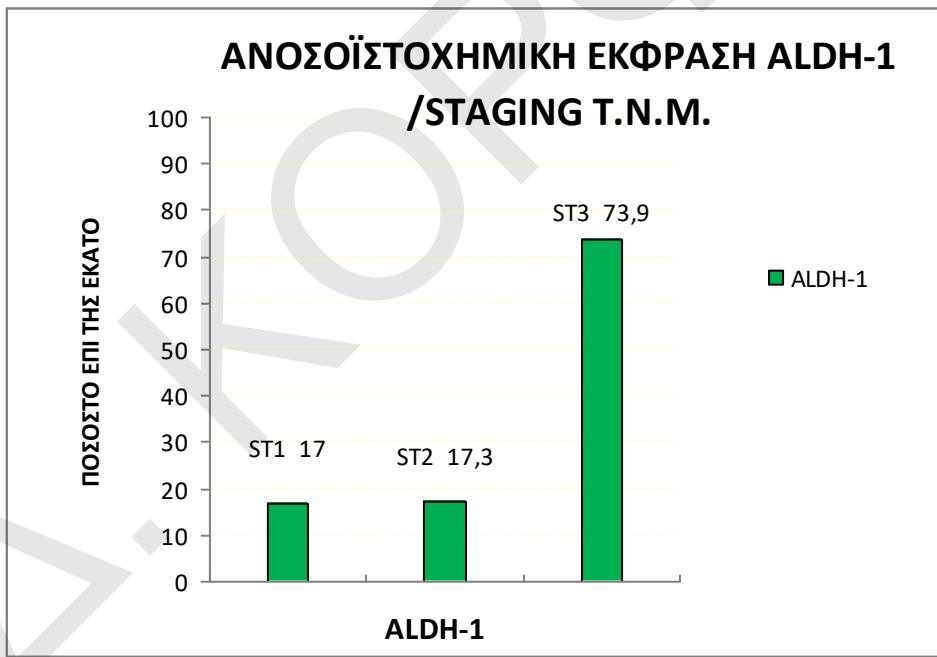
Γράφημα 5



Γραφημα 6

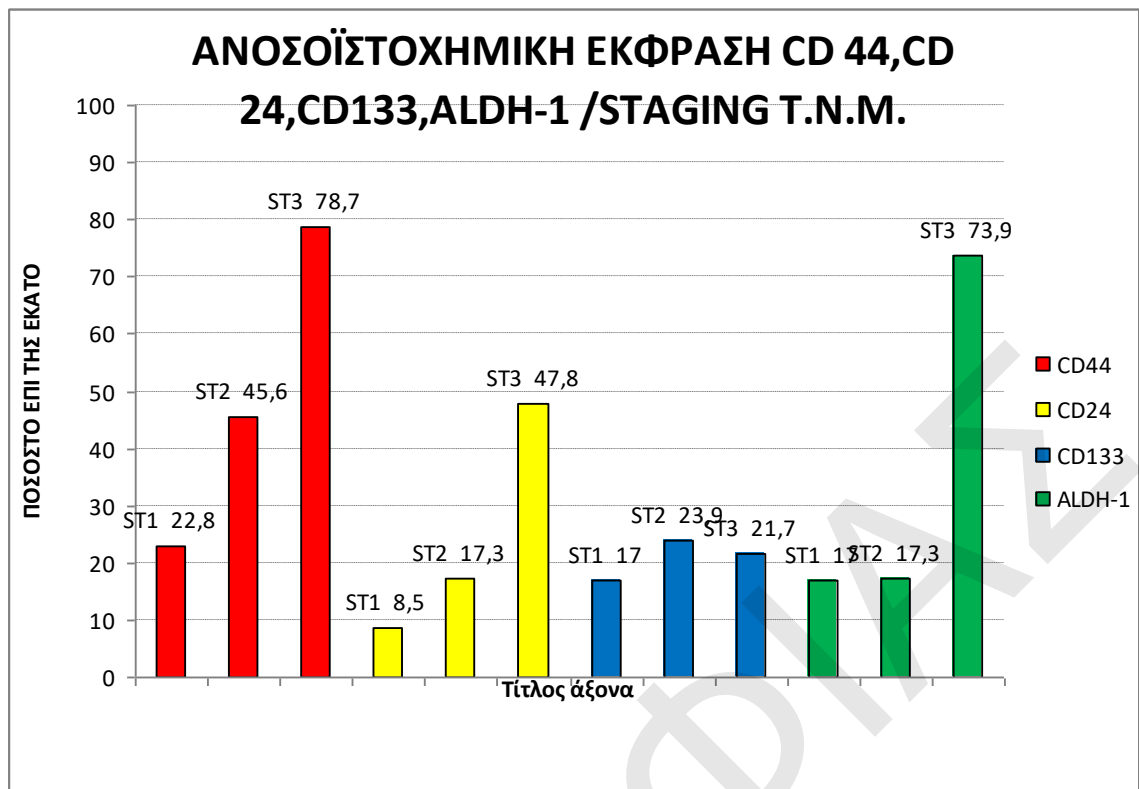


Γράφημα 7



Γράφημα 8





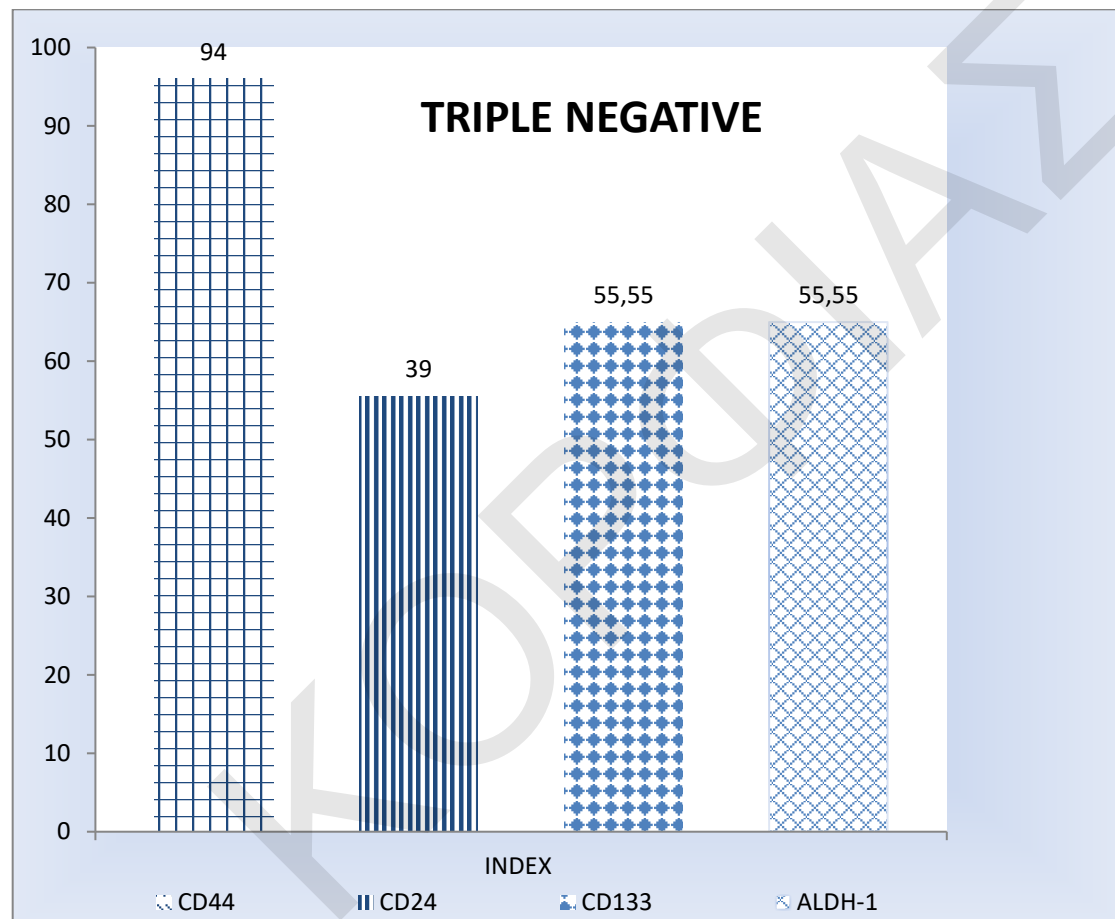
Γράφημα 9

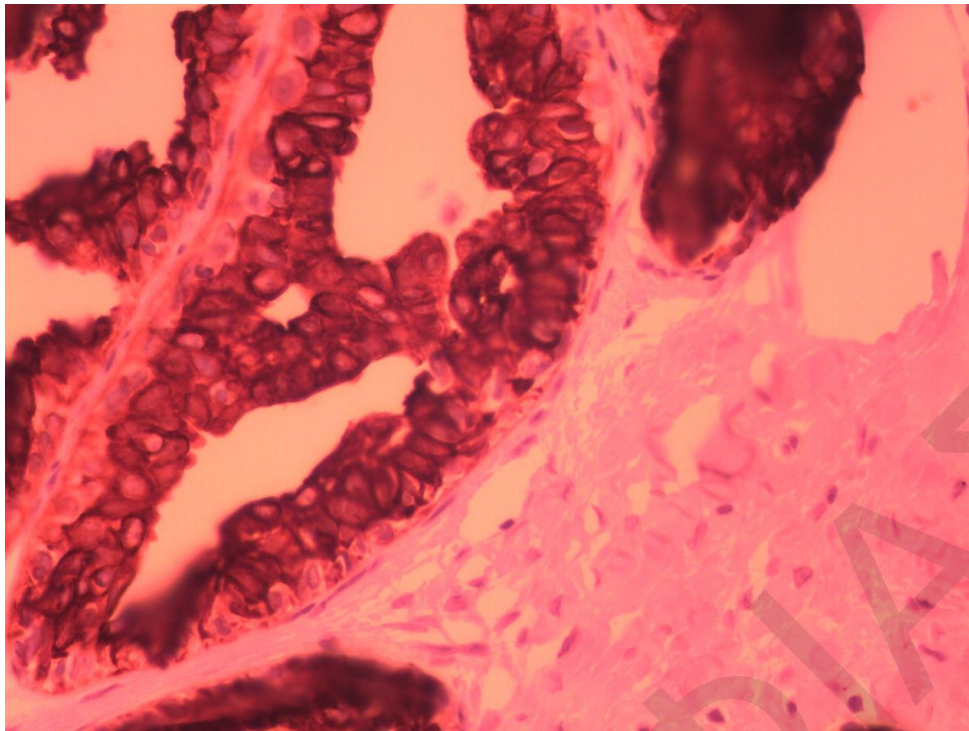
Βάσει των ανωτέρω παρατηρήσεων μας προκύπτει ότι η ομάδα καρκινωμάτων με χαρακτηριστικές τριπλά αρνητικών όγκων {ER (-), PR (-) C-erb-2 (-)} παρουσιάζει ιδιαίτερος αξιολογικά ευρήματα , όπως φαίνεται στον κατώτερο πίνακα

A/A	Κωδικος 1	Ηλικια	ER	PGR	C -erb2	K167	P53	CD44	CD24	CD133	ALDH-1
1	2447-8/07	48	-	-	-	20%	+	+	+	+	+
2	2762-4/07	59	-	-	-	25%	+	+	+		+
3	2863/07	82	-	-	-	15%	+	+	+	+	+
4	3004/07	45	-	-	-	20%	+	+	+		+
5	3086/06	46	-	-	-	10%	-	+	-	+	+
6	3175/04	69	-	-	-	15%	-	+	+	+	+
7	3040-1/05	65	-	-	-	35%	-			+	
8	3910/05	75	-	-	-	40%	2	+		+	
9	1164-6/06	53	-	-	-	60%	-	+		+	
10	4024/7	70	-	-	-	40%	+	+	+	+	+
11	921/04	65	-	-	-	60%	1	+		+	
12	1420-2/04	76	-	-	-	70%	3	+		+	+
13	1485-7/04	73	-	-	-	80%	3	+			
14	3450-2/04	78	-	-	-	75%	3	+			
15	1038/05	52	-	-	-			+	+		
16	1389-90/05	73	-	-	-			+			+
17	420-1/05	61	-	-	-	70%	+	+			+
18	620/05	75	-	-	-	40%	+	+			

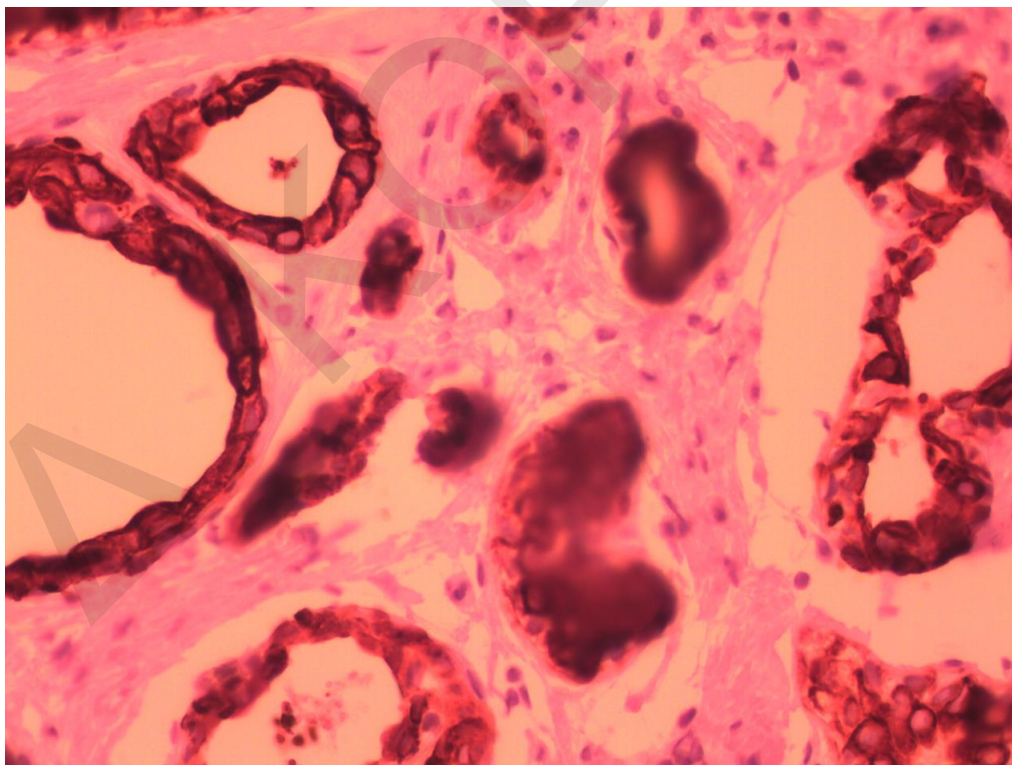
Ο δείκτης CD44 παρατηρήθηκε σε 17/18 περιπτώσεις (94%) των περιπτώσεων. Ο δείκτης CD24 παρατηρήθηκε σε 7/18 περιπτώσεις (39%) ο δείκτης CD133 σε 10/18 περιπτώσεις ( 55.5%) ο δείκτης ALDH-1 σε 10/18 περιπτώσεις (55.5%) των περιπτώσεων

Τα ευρήματα συγκριτικά παρατίθενται στο Γράφημα 10





Εικόνα 1. CD44+ θετική ανοσοέκφραση σε καρκίνο του μαστού (Immunostain X 300)



Εικόνα 2. CD24+ θετική ανοσοέκφραση στο κυτταρόπλασμα (Immunostain X 240)

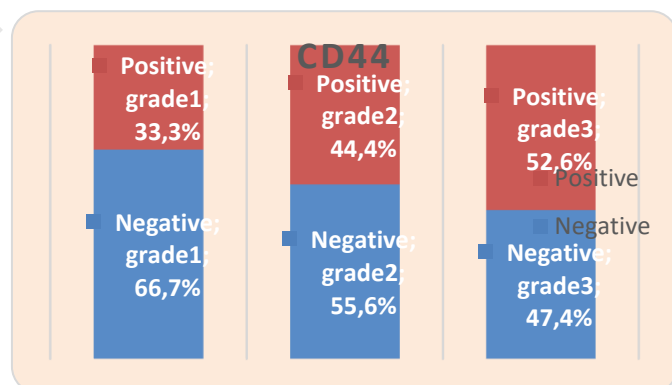
## Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έχει γίνει στο SPSS version 17.0 (όπως και η stage analysis).

Η σύγκριση των τεσσάρων καρκινικών δεικτών με το grade έγινε με Chi-Square test. Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν αποτελέσματα όπου  $p < 0.05$ . Ομοίως και η σύγκριση των δεικτών με τον ER. Η σύγκριση των δεικτών με τον Ki67 έγινε με t-test.

### GRADE ANALYSIS

		CD44		Total
		Negative	Positive	
<b>Grade G1</b>	Count	14	7	21
	%	66,7%	33,3%	100,0%
<b>G2</b>	Count	25	20	45
	%	55,6%	44,4%	100,0%
<b>G3</b>	Count	18	20	38
	%	47,4%	52,6%	100,0%
<b>Total</b>	Count	57	47	104
	%	54,8%	45,2%	100,0%



Pearson Chi-Square test

p-value 0,359

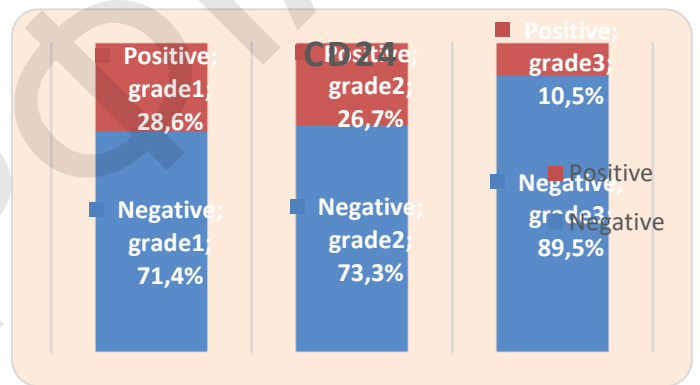
**Ο δείκτης CD44 δεν σχετίζεται με το grade**

			CD24		Total
			Negative	Positive	
Grade	G1	Count	15	6	21
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	G2	Count	33	12	45
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	G3	Count	34	4	38
		%	89,5%	10,5%	100,0%
Total		Count	82	22	104
		%	78,8%	21,2%	100,0%

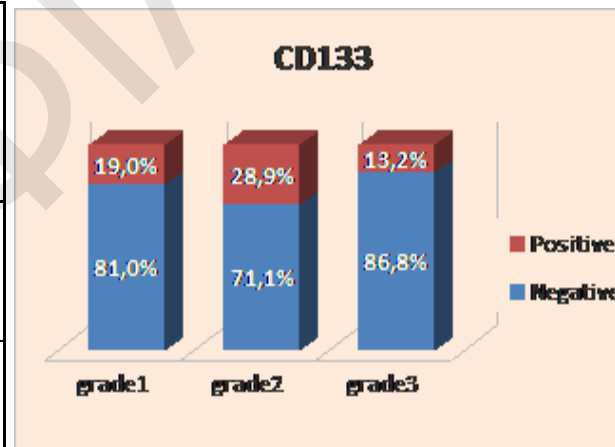
Pearson Chi-Square test

p-value 0,130

**Ο δείκτης CD24 δεν σχετίζεται με το grade**



		CD133		
		Negative	Positive	Total
<b>Grade G1</b>	Count	17	4	21
	%	81,0%	19,0%	100,0%
<b>G2</b>	Count	32	13	45
	%	71,1%	28,9%	100,0%
<b>G3</b>	Count	33	5	38
	%	86,8%	13,2%	100,0%
<b>Total</b>	Count	82	22	104
	%	78,8%	21,2%	100,0%

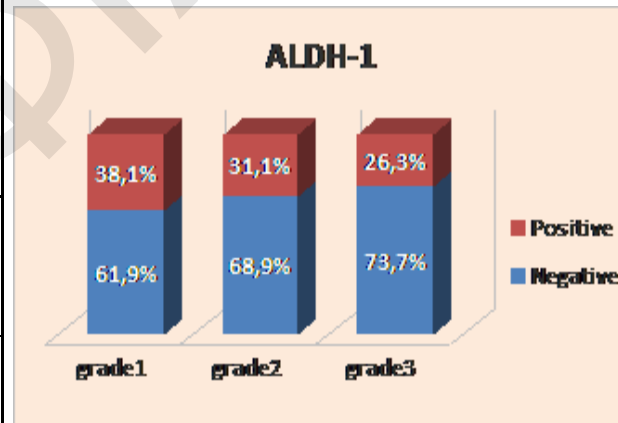


Pearson Chi-Square test

**p-value0,209**

**Ο δείκτης CD133 δεν σχετίζεται με το grade**

			ALDH-1		Total
			Negative	Positive	
Grade	G1	Count	13	8	21
		%	61,9%	38,1%	100,0%
	G2	Count	31	14	45
		%	68,9%	31,1%	100,0%
	G3	Count	28	10	38
		%	73,7%	26,3%	100,0%
Total		Count	72	32	104
		%	69,2%	30,8%	100,0%



Pearson Chi-Square test

**p-value0,642**

**Ο δείκτης ALDH-1 δεν σχετίζεται με το grade**



## ER by Grade

				CD44		Total		
				Negative	Positive			
Grade 1	ER	Negative	Count	0	5	5		
			%	,0%	100,0%	100,0%		
	Positive	Count	14	2	16			
		%	87,5%	12,5%	100,0%			
Total	Count	14	7	21			Pearson Chi-Square test	
		%	66,7%	33,3%	100,0%			<b>p-value 0,000</b>
Grade 2	ER	Negative	Count	1	5	6		
			%	16,7%	83,3%	100,0%		
	Positive	Count	24	15	39			
		%	61,5%	38,5%	100,0%			
Total	Count	25	20	45			Pearson Chi-Square test	
		%	55,6%	44,4%	100,0%			<b>p-value 0,039</b>
Grade 3	ER	Negative	Count	3	14	17		
			%	17,6%	82,4%	100,0%		
	Positive	Count	15	6	21			
		%	71,4%	28,6%	100,0%			
Total	Count	18	20	38			Pearson Chi-Square test	
		%	47,4%	52,6%	100,0%			<b>p-value 0,001</b>

Ο δείκτης CD44 σχετίζεται με τον ER σε κάθε grade

**Η σχέση φαίνεται να είναι τιατροφη καθώς ένας θετικός ER δίνει συχνότερα αρνητικό δείκτη CD44**

				CD24		Total						
				Negative	Positive							
<b>Grade 1</b>	ER	Negative	Count	1	4	5	Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,004</b>					
			%	20,0%	80,0%	100,0%						
	Positive	Count	14	2	16	Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,165</b>						
		%	87,5%	12,5%	100,0%							
	Total	Count	15	6	21				Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,401</b>			
		%	71,4%	28,6%	100,0%							
<b>Grade 2</b>	ER	Negative	Count	3	3			6			Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,165</b>	
			%	50,0%	50,0%			100,0%				
	Positive	Count	30	9	39	Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,165</b>						
		%	76,9%	23,1%	100,0%							
	Total	Count	33	12	45			Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,401</b>				
		%	73,3%	26,7%	100,0%							
<b>Grade 3</b>	ER	Negative	Count	16	1					17	Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,401</b>	
			%	94,1%	5,9%					100,0%		
	Positive	Count	18	3	21	Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,401</b>						
		%	85,7%	14,3%	100,0%							
	Total	Count	34	4	38			Pearson Chi-Square test <b>p-value 0,401</b>				
		%	89,5%	10,5%	100,0%							

Ο δείκτης CD24 σχετίζεται με τον ER μόνο στο grade 1

**Η σχέση μοιάζει να είναι αντίστροφη καθώς**

**ένας θετικός δείκτης ER δίνει κατά 87,5% αρνητικό τον δείκτη CD24**

				CD133		Total		
				Negative	Positive			
<b>Grade 1</b>	ER	Negative	Count	2	3	5		
			%	40,0%	60,0%	100,0%		
		Positive	Count	15	1	16		
			%	93,8%	6,3%	100,0%		
	Total		Count	17	4	21	Pearson Chi-Square test	
			%	81,0%	19,0%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,008</b>
<b>Grade 2</b>	ER	Negative	Count	1	5	6		
			%	16,7%	83,3%	100,0%		
		Positive	Count	31	8	39		
			%	79,5%	20,5%	100,0%		
	Total		Count	32	13	45	Pearson Chi-Square test	
			%	71,1%	28,9%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,002</b>
<b>Grade 3</b>	ER	Negative	Count	12	5	17		
			%	70,6%	29,4%	100,0%		
		Positive	Count	21	0	21		
			%	100,0%	,0%	100,0%		
	Total		Count	33	5	38	Pearson Chi-Square test	
			%	86,8%	13,2%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,008</b>

**Ο δείκτης CD133 σχετίζεται με τον ER σε όλα τα grade**

**Η σχέση φαίνεται να είναι αντίστροφη**

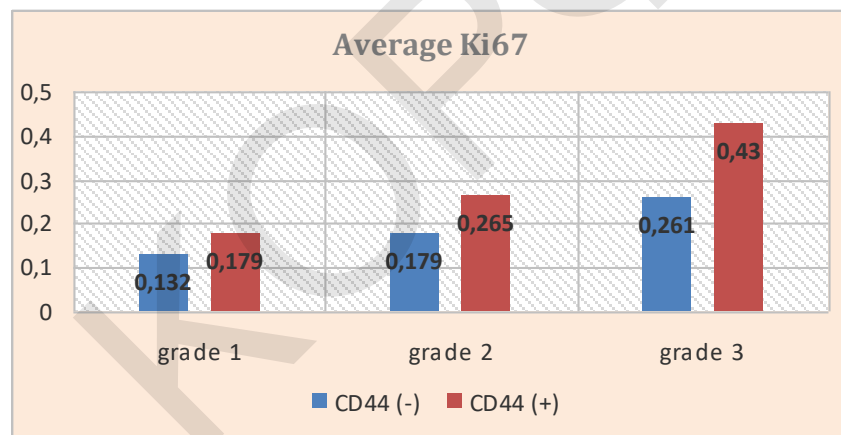
				ALDH-1		Total		
				Negative	Positive			
<b>Grade 1</b>	ER	Negative	Count	0	5	5		
			%	,0%	100,0%	100,0%		
	Positive	Count	13	3	16			
		%	81,3%	18,8%	100,0%			
	Total	Count	13	8	21	Pearson Chi-Square test		
%		61,9%	38,1%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,001</b>		
<b>Grade 2</b>	ER	Negative	Count	3	3	6		
			%	50,0%	50,0%	100,0%		
	Positive	Count	28	11	39			
		%	71,8%	28,2%	100,0%			
	Total	Count	31	14	45	Pearson Chi-Square test		
%		68,9%	31,1%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,283</b>		
<b>Grade 3</b>	ER	Negative	Count	12	5	17		
			%	70,6%	29,4%	100,0%		
	Positive	Count	16	5	21			
		%	76,2%	23,8%	100,0%			
	Total	Count	28	10	38	Pearson Chi-Square test		
%		73,7%	26,3%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,697</b>		

**Ο δείκτης ER σχετίζεται με τον ALDH-1 μόνο στο grade 1**

**Η σχέση φαίνεται να είναι αντίστροφη**

### Ki-67

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
G1	CD44	Negative	14	,1321	,08229	,02199	0,208
		Positive	7	,1786	,06362	,02405	
G2	CD44	Negative	24	,1792	,14059	,02870	0,076
		Positive	20	,2650	,17252	,03858	
G3	CD44	Negative	18	,2611	,21527	,05074	0,032
		Positive	15	,4300	,21613	,05581	

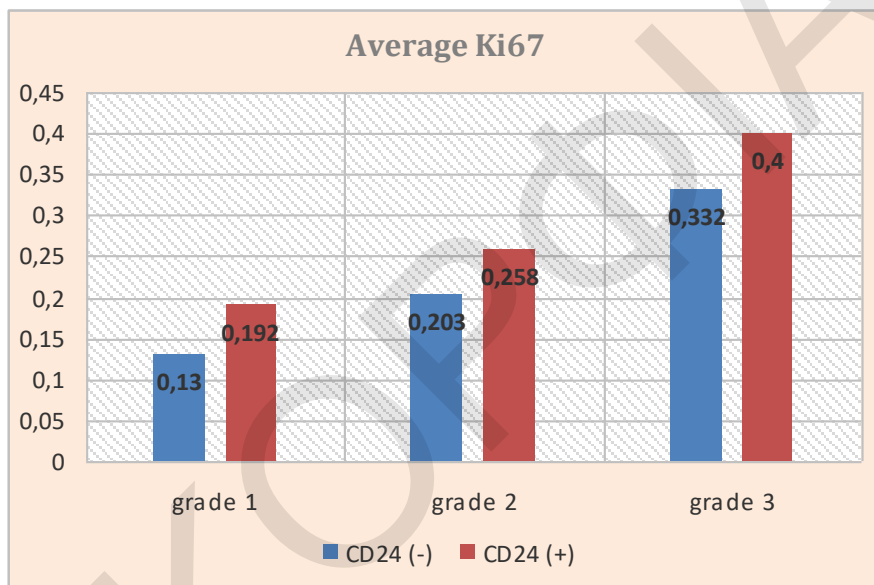


Στο grade 3 η μέση τιμή του Ki67 για τον θετικό CD44 (0,43) είναι στατιστικά

σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη του αρνητικού CD44 (0,26)

Στα grade 1 και 2 δεν φαίνεται να σχετίζεται ο δείκτης Ki67 με τον CD44 (p-value>5%)

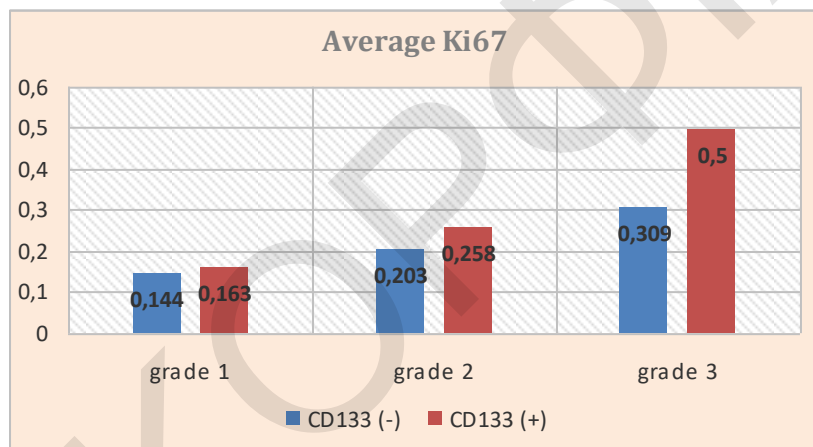
			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
G1	CD24	Negative	15	,1300	,07973	,02059	0,104
		Positive	6	,1917	,05845	,02386	
G2	CD24	Negative	32	,2031	,15859	,02804	0,314
		Positive	12	,2583	,16353	,04721	
G3	CD24	Negative	30	,3317	,23907	,04365	0,210
		Positive	3	,4000	,05000	,02887	



**Ο Δείκτης Ki67 δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον δείκτη CD24**

**σε κανένα επίπεδο grade (p-values>5%)**

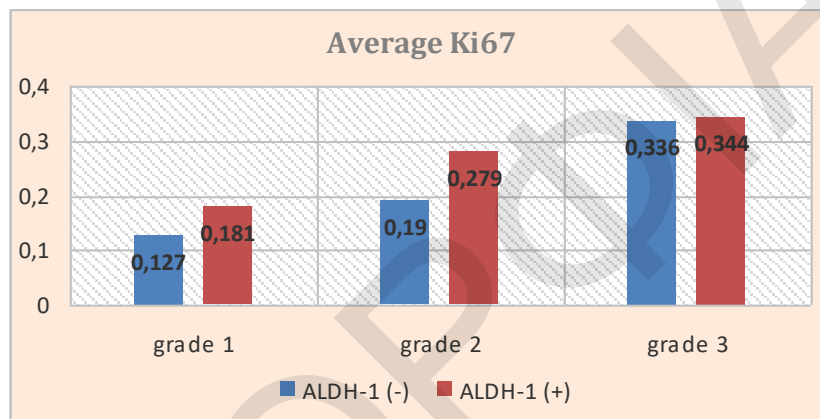
			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
G1	CD133	Negative	17	,1441	,08456	,02051	0,575
		Positive	4	,1625	,04787	,02394	
G2	CD133	Negative	32	,2031	,15395	,02721	0,314
		Positive	12	,2583	,17559	,05069	
G3	CD133	Negative	28	,3089	,22446	,04242	0,085
		Positive	5	,5000	,20000	,08944	



**Ο Δείκτης Ki67 δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον δείκτη CD133**

**σε κανένα επίπεδο grade (p-values>5%)**

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
G1	ALDH-1	Negative	13	,1269	,08321	,02308	0,125
		Positive	8	,1813	,05939	,02100	
G2	ALDH-1	Negative	30	,1900	,15724	,02871	0,087
		Positive	14	,2786	,15407	,04118	
G3	ALDH-1	Negative	25	,3360	,24045	,04809	0,935
		Positive	8	,3438	,20255	,07161	



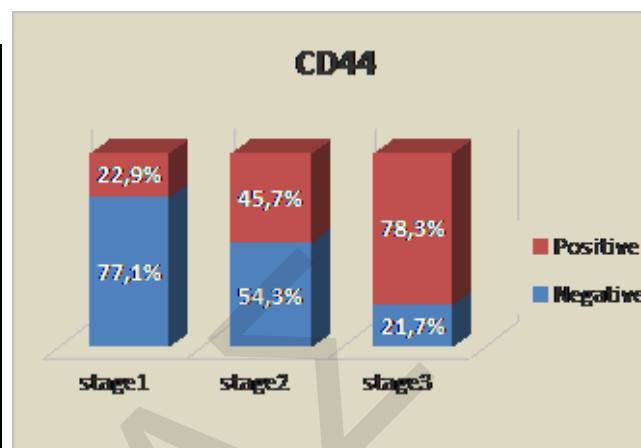
**Δεν φαίνεται να σχετίζονται οι δείκτες ALDH-1 και Ki67 σε κανένα grade**

**(p-value>5%)**



## STAGE ANALYSIS

		CD44		Total	
		Negative	Positive		
Stage	S1	Count	27	8	35
		%	77,1%	22,9%	100,0%
	S2	Count	25	21	46
		%	54,3%	45,7%	100,0%
	S3	Count	5	18	23
		%	21,7%	78,3%	100,0%
Total	Count	57	47	104	
	%	54,8%	45,2%	100,0%	



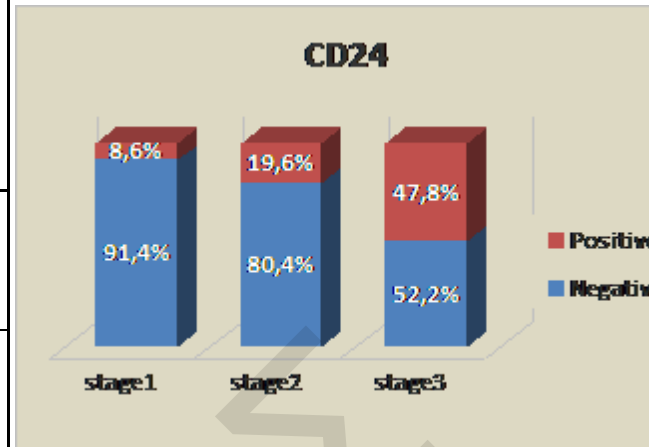
Pearson Chi-Square test

p-value 0,000

Ο δείκτης CD44 σχετίζεται με το stage.

Οι ασθενείς με stage 3 έχουν σε ποσοστό 78,3% θετικό CD44

		CD24		Total	
		Negative	Positive		
Stage	S1	Count	32	3	35
		%	91,4%	8,6%	100,0%
	S2	Count	37	9	46
		%	80,4%	19,6%	100,0%
	S3	Count	12	11	23
		%	52,2%	47,8%	100,0%
Total	Count	81	23	104	
	%	77,9%	22,1%	100,0%	



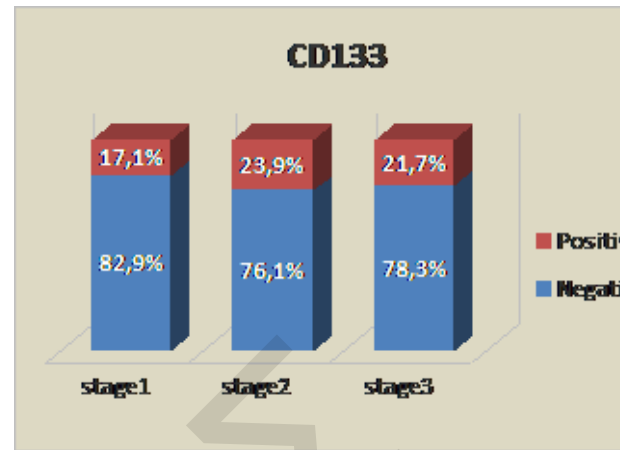
Pearson Chi-Square test

p-value 0,002

**Ο δείκτης CD24 σχετίζεται με το stage**

**Οι ασθενείς με stage 3 έχουν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετικό το δείκτη CD24**

		CD133		Total	
		Negative	Positive		
Stage	S1	Count	29	6	35
		%	82,9%	17,1%	100,0%
	S2	Count	35	11	46
		%	76,1%	23,9%	100,0%
	S3	Count	18	5	23
		%	78,3%	21,7%	100,0%
Total	Count	82	22	104	
	%	78,8%	21,2%	100,0%	



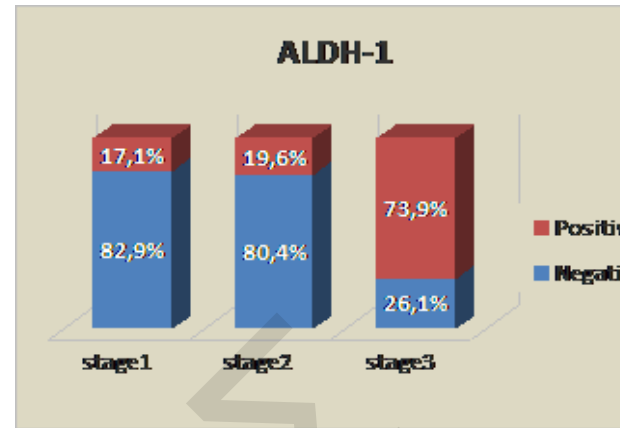
Pearson Chi-Square test

p-value 0,759

Ο δείκτης CD133 δεν σχετίζεται με το stage.

Σε κανένα στάδιο δεν εμφανίζεται συχνότερα θετικός ο δείκτης CD133

		ALDH-1		Total	
		Negative	Positive		
Stage	S1	Count	29	6	35
		%	82,9%	17,1%	100,0%
	S2	Count	37	9	46
		%	80,4%	19,6%	100,0%
	S3	Count	6	17	23
		%	26,1%	73,9%	100,0%
Total	Count	72	32	104	
	%	69,2%	30,8%	100,0%	



Pearson Chi-Square test

p-value 0,000

Ο δείκτης ALDH-1 σχετίζεται με το stage.

Οι ασθενείς με stage 3 έχουν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετικό το δείκτη ALDH-1

### ER by Stage

				CD44		Total		
				Negative	Positive			
Stage 1	ER	Negative	Count	1	4	5		
			%	20,0%	80,0%	100,0%		
	Positive	Count	26	4	30			
		%	86,7%	13,3%	100,0%			
	Total	Count	27	8	35	Pearson Chi-Square test		
%		77,1%	22,9%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,001</b>		
Stage 2	ER	Negative	Count	3	12	15		
			%	20,0%	80,0%	100,0%		
	Positive	Count	22	9	31			
		%	71,0%	29,0%	100,0%			
	Total	Count	25	21	46	Pearson Chi-Square test		
%		54,3%	45,7%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,001</b>		
Stage 3	ER	Negative	Count	0	7	7		
			%	,0%	100,0%	100,0%		
	Positive	Count	5	11	16			
		%	31,3%	68,8%	100,0%			
	Total	Count	5	18	23	Pearson Chi-Square test		
%		21,7%	78,3%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,095</b>		

Ο δείκτης CD44 σχετίζεται με τον ER μόνο στα στάδια 1 και 2

Η σχέση φαίνεται να είναι αντιστροφή καθώς ένας θετικός ER δίνει συχνότερα αρνητικό δείκτη CD44

				CD24				
				Negative	Positive	Total		
Stage 1	ER	Negative	Count	3	2	5		
			%	60,0%	40,0%	100,0%		
	Positive	Count	29	1	30			
		%	96,7%	3,3%	100,0%			
	Total	Count	32	3	35	Pearson Chi-Square test		
		%	91,4%	8,6%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,007</b>	
Stage 2	ER	Negative	Count	11	4	15		
			%	73,3%	26,7%	100,0%		
	Positive	Count	26	5	31			
		%	83,9%	16,1%	100,0%			
	Total	Count	37	9	46	Pearson Chi-Square test		
		%	80,4%	19,6%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,398</b>	
Stage 3	ER	Negative	Count	4	3	7		
			%	57,1%	42,9%	100,0%		
	Positive	Count	8	8	16			
		%	50,0%	50,0%	100,0%			
	Total	Count	12	11	23	Pearson Chi-Square test		
		%	52,2%	47,8%	100,0%	<b>p-value</b>	<b>0,752</b>	

Ο δείκτης CD24 σχετίζεται με τον ER μόνο στο στάδιο 1

Η σχέση μοιάζει να είναι αντίστροφη καθώς ένας θετικός δείκτης ER δίνει κατά 96,7% αρνητικό τον δείκτη CD24

				CD133		Total		
				Negative	Positive			
Stage 1	ER Negative	Count	2	3	5	Pearson Chi-Square test <b>p-value</b> <b>0,006</b>		
		%	40,0%	60,0%	100,0%			
	ER Positive	Count	27	3	30			
		% within ER	90,0%	10,0%	100,0%			
	Total	Count	29	6	35			
%	82,9%	17,1%	100,0%					
Stage 2	ER Negative	Count	8	7	15	Pearson Chi-Square test <b>p-value</b> <b>0,012</b>		
		%	53,3%	46,7%	100,0%			
	ER Positive	Count	27	4	31			
		%	87,1%	12,9%	100,0%			
	Total	Count	35	11	46			
%	76,1%	23,9%	100,0%					
Stage 3	ER Negative	Count	5	2	7	Pearson Chi-Square test <b>p-value</b> <b>0,599</b>		
		%	71,4%	28,6%	100,0%			
	ER Positive	Count	13	3	16			
		%	81,3%	18,8%	100,0%			
	Total	Count	18	5	23			
%	78,3%	21,7%	100,0%					

Ο δείκτης CD133 σχετίζεται με τον ER μόνο στα στάδια 1 και 2.

Η σχέση φαίνεται να είναι αντίστροφη καθώς ένας θετικός δείκτης ER σταδίου 1 δίνει συχνότερα αρνητικό τον δείκτη CD133, ενώ ένας αρνητικός δείκτης ER σταδίου 1 δίνει σε ποσοστό 60% θετικό τον CD133.

				ALDH-1			
				Negative	Positive	Total	
<b>Stage 1</b>	<b>ER Negative</b>	Count		3	2	5	
		%		60,0%	40,0%	100,0%	
	<b>Positive</b>	Count		26	4	30	
		%		86,7%	13,3%	100,0%	
	<b>Total</b>	Count		29	6	35	Pearson Chi-Square test
		%		82,9%	17,1%	100,0%	<b>p-value 0,143</b>
<b>Stage 2</b>	<b>ER Negative</b>	Count		10	5	15	
		%		66,7%	33,3%	100,0%	
	<b>Positive</b>	Count		27	4	31	
		%		87,1%	12,9%	100,0%	
	<b>Total</b>	Count		37	9	46	Pearson Chi-Square test
		%		80,4%	19,6%	100,0%	<b>p-value 0,102</b>
<b>Stage 3</b>	<b>ER Negative</b>	Count		2	5	7	
		%		28,6%	71,4%	100,0%	
	<b>Positive</b>	Count		4	12	16	
		%		25,0%	75,0%	100,0%	
	<b>Total</b>	Count		6	17	23	Pearson Chi-Square test
		%		26,1%	73,9%	100,0%	<b>p-value 0,858</b>

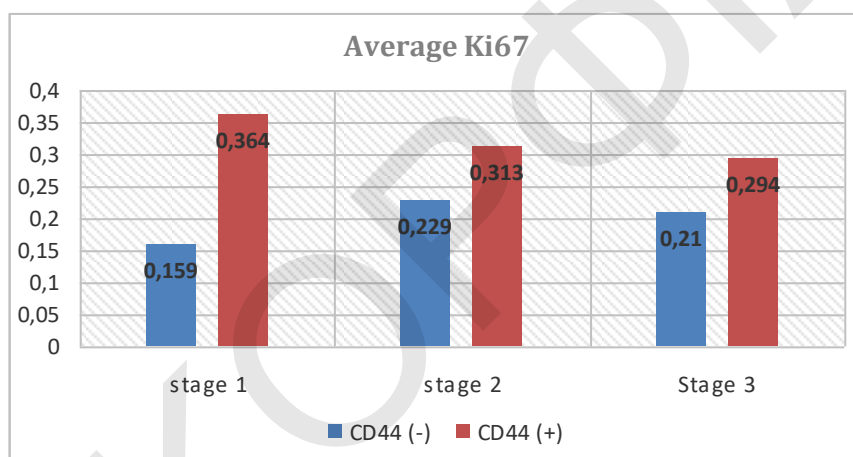
**Δεν φαίνεται να σχετίζεται ο δείκτης ER με τον ALDH-1 σε κανένα επίπεδο σταδιοποίησης**

**(p-value >5%)**



### Ki-67

			N	Average Ki67	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
S1	CD44	Negative	27	0,159	0,126	0,024	0,001
		Positive	7	0,364	0,131	0,050	
S2	CD44	Negative	24	0,229	0,186	0,038	0,240
		Positive	19	0,313	0,257	0,059	
S3	CD44	Negative	5	0,210	0,225	0,100	0,371
		Positive	18	0,294	0,171	0,040	

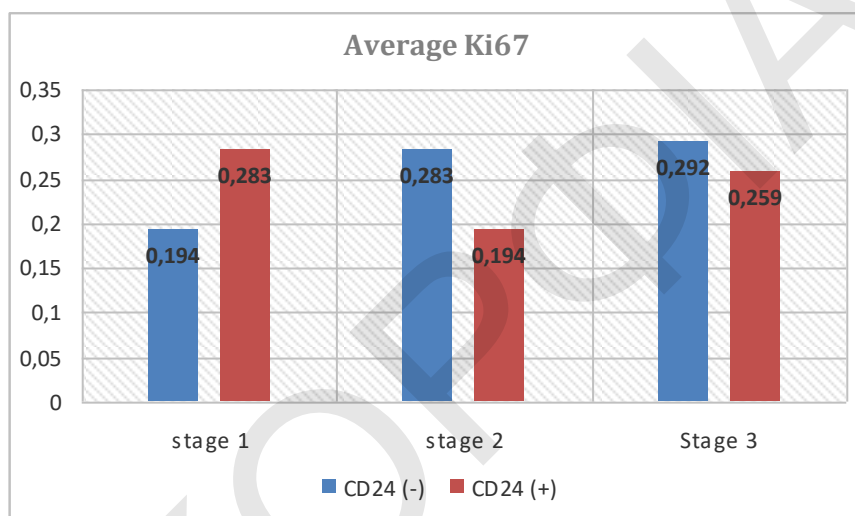


**Στο στάδιο 1 η μέση τιμή του Ki67 για τον θετικό CD44 (0,364) είναι στατιστικά σημαντικά**

**υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη του αρνητικού CD44 (0,159)**

**Στα στάδια 2 και 3 δεν φαίνεται να σχετίζεται ο δείκτης Ki67 με τον CD44 (p-value>5%)**

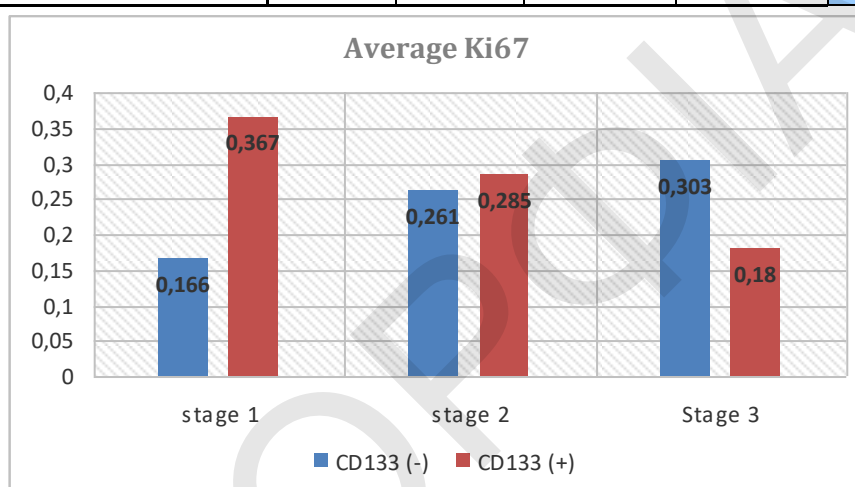
			N	Average Ki67	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
S1	CD24	Negative	31	0,194	0,153	0,028	0,331
		Positive	3	0,283	0,104	0,060	
S2	CD24	Negative	35	0,283	0,235	0,040	0,310
		Positive	8	0,194	0,140	0,049	
S3	CD24	Negative	12	0,292	0,210	0,061	0,678
		Positive	11	0,259	0,155	0,047	



**Ο Δείκτης Ki67 δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον δείκτη CD24**

**σε κανένα επίπεδο σταδιοποίησης (p-values>5%)**

			N	Average Ki67	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
S1	CD133	Negative	28	0,166	0,105	0,020	0,081
		Positive	6	0,367	0,225	0,092	
S2	CD133	Negative	33	0,261	0,222	0,039	0,764
		Positive	10	0,285	0,230	0,073	
S3	CD133	Negative	18	0,303	0,198	0,047	0,020
		Positive	5	0,180	0,027	0,012	

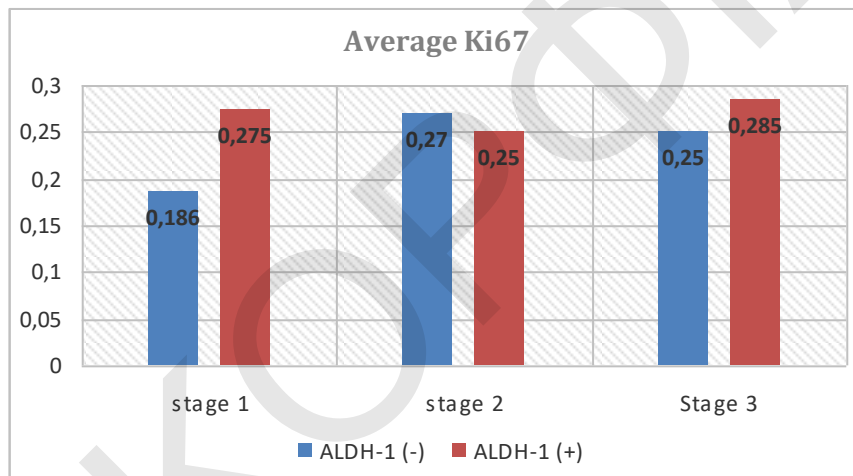


**Ο θετικός δείκτης CD133, σταδίου 3, δίνει στατιστικά σημαντικά μικρότερη μέση τιμή**

**στον Ki67 (0,180) σε σύγκριση με τον αρνητικό CD133**

**Στα στάδια 1 και 2 δεν φαίνεται να σχετίζονται οι δείκτες CD133 και Ki67**

			N	Average Ki67	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
S1	ALDH-1	Negative	28	0,186	0,154	0,029	0,192
		Positive	6	0,275	0,117	0,048	
S2	ALDH-1	Negative	35	0,270	0,224	0,038	0,821
		Positive	8	0,250	0,225	0,080	
S3	ALDH-1	Negative	6	0,250	0,214	0,088	0,693
		Positive	17	0,285	0,176	0,043	



Δεν φαίνεται να σχετίζονται οι δείκτες ALDH-1 και Ki67 σε κανένα επίπεδο σταδιοποίησης (p-value>5%)

## Συζήτηση-Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί πολύπλοκη και ετερογενή νόσο σε τέτοιο βαθμό ώστε να θεωρείται ότι δεν αποτελεί μία οντότητα, αλλά διαφορετικές, που η κάθε μία παρουσιάζει διαφορετική κλινική εικόνα, ιστοπαθολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά, ανταπόκριση στη θεραπεία, βαθμό κινδύνου υποτροπής και εν γένει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά (1-3).

Παρόλη την ετερογένεια, τα περιστατικά καρκίνου του μαστού εντάσσονται σε ομάδες με βάση ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως το μέγεθος του όγκου, το βαθμό διαφοροποίησης, τη μετάσταση στους λεμφαδένες και τη λεμφαγγειακή διήθηση (1).

Επιπλέον, με την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας αξιολογείται ημιοσοτικά η παρουσία της πρωτεΐνης του υποδοχέα των οιστρογόνων (ER), του υποδοχέα της προγεστερόνης (PR) και του υποδοχέα HER-2. Οι υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης συνδεόμενοι σε συγκεκριμένες αλληλουχίες του DNA επάγουν τη μεταγραφή γονιδίων που οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αποτελούν δε προβλεπτικούς δείκτες για την ανταπόκριση των ασθενών στην ορμονική θεραπεία. Ο υποδοχέας HER-2 έχει προβλεπτική σημασία για την ανταπόκριση στην στοχεύουσα θεραπεία με Trastuzumab και Lapatinib μόρια που έχουν σκοπό να παρεμποδίσουν την ανεξέλεγκτη λειτουργία του υποδοχέα HER-2, η οποία επίσης οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (1).

Οι παραπάνω πληροφορίες αξιοποιούνται με βάση κατευθυντήριες γραμμές (guidelines) ή χρησιμοποιούνται σε αλγόριθμους, προκειμένου να σχεδιασθεί η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια η άποψη σχετικά με την περιπλοκότητα και την ετερογένεια της νόσου και η ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία ενισχύεται με την εφαρμογή τεχνικών μοριακής βιολογίας υψηλής ανάλυσης, όπου καταγράφεται η παρουσία, η έλλειψη, η αύξηση, η ελάττωση έκφρασης μεγάλου αριθμού γονιδίων σε δείγματα όγκων από καρκίνο του μαστού (4-9).

Σύμφωνα με τη μοριακή ταξινόμηση τα περιστατικά ομαδοποιούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: σε αυτά που εκφράζουν το γονίδιο του υποδοχέα των οιστρογόνων (ER) και σε αυτά που δεν το εκφράζουν. Οι όγκοι που εκφράζουν το γονίδιο ER

χαρακτηρίζονται ως όγκοι κυττάρων του αυλού (luminal) και διακρίνονται σε τύπου Α και σε τύπου Β (1).

Οι τύπου Α εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό το γονίδιο ER και σε μικρό βαθμό το γονίδιο του δείκτη πολλαπλασιασμού Κί67. Αντίστροφα, οι τύπου Β εκφράζουν σε μικρότερο βαθμό το γονίδιο του ER και σε μεγαλύτερο βαθμό τα γονίδια του δείκτη Κί67.

Οι όγκοι που δεν εκφράζουν το γονίδιο ER περιλαμβάνουν 3 ομάδες:

- 1) τους όγκους τους λεγόμενους βασικού τύπου (basal like), οι οποίοι εμφανίζουν υψηλή έκφραση γονιδίων που βρίσκονται στα βασικά /μυοεπιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού μαστού (P63 και κερατίνη 5/6) καθώς και το γονίδιο του δείκτη Κί67.
- 2) τους θετικούς στο γονίδιο του υποδοχέα HER-2 το οποίο εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό καθώς επίσης και το γονίδιο του δείκτη Κί67 (το γονίδιο του ER μπορεί να εκφράζεται ελάχιστα ή καθόλου).
- 3) τους τύπου «φυσιολογικού μαστού» (normal breast like) που είναι ακόμα πολύ λίγο κατανοητοί και συγκαταλέγονται στην ομάδα που περιλαμβάνει περιστατικά με φυσιολογικό μαστό και ινοαδενώματα.

Ιστολογικά, οι όγκοι τύπου Α, που προέρχονται από κύτταρα του αυλού, σχετίζονται με το σωληνοειδές καρκίνωμα, το ηθμοειδές καρκίνωμα, το χαμηλού βαθμού διηθητικό πορογενές μη περαιτέρω ταξινομούμενο καρκίνωμα (N0S) και το κλασσικό λοβιακό καρκίνωμα. Οι όγκοι τύπου Β, που προέρχονται από τα κύτταρα αυλού, σχετίζονται με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα μη περαιτέρω ταξινομούμενο (N0S). Οι όγκοι, που εκφράζουν το γονίδιο του υποδοχέα HER-2, σχετίζονται με το υψηλού βαθμού διηθητικό πορογενές, μη περαιτέρω ταξινομούμενο καρκίνωμα και οι όγκοι βασικού τύπου σχετίζονται ιστολογικά με το υψηλού βαθμού καρκίνωμα μη περαιτέρω ταξινομούμενο, με το μεταπλαστικό καρκίνωμα και με μυελοειδές καρκίνωμα (1).

Η θεωρία των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων (stemcells) στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων στον άνθρωπο στηρίζεται σε σειρά πειραματικών δεδομένων και μελετών με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή διαταραχές στην λειτουργικότητα των βλαστικών κυττάρων μέσω μεταλλάξεων κυρίως, αποτελεί ένα από τα στάδια της καρκινογένεσης (2-6).

Σχετικά με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού υπάρχουν πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι οι διαταραχές της λειτουργικότητας των βλαστικών κυττάρων αποτελούν σημαντικό βήμα στην κακοήγη εξαλλαγή και εξέλιξη τους είτε άμεσα είτε έμμεσα δια της καταστολής των αμυντικών μηχανισμών του ανθρώπινου οργανισμού. Η έκφραση των κυττάρων αυτών δίνει προοπτικές όσον αφορά την εξέλιξη της θεραπείας του καρκίνου του μαστού.

Ο μαζικός αδένας παρουσιάζει συνεχή αναγέννηση των ιστών του διαμέσου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Στον μαζικό αδένα υπάρχει ένας μικρός αριθμός κυττάρων που πολλαπλασιάζονται με αργό ρυθμό και ονομάζονται βλαστοκύτταρα (stem cells) ,και ένας μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων που αναπτύσσονται ταχέως και ονομάζονται μεταβατικού τύπου κύτταρα ('transit amplifying' cells ) (3,7-9).

Τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα θεωρούνται μια από τις βασικότερες αιτίες υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Άκτινο-και Χήμειο- θεραπείες, που έχουν σαν αποτέλεσμα την εξάλειψη μεγάλου ποσοστού νεοπλασματικών κυττάρων του όγκου του μαστού, φαίνεται ότι αποτυγχάνουν σε σημαντικό ποσοστό να θανατώσουν τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα . Μια από τις βασικές αιτίες που ενοχοποιείται για την ανθεκτικότητα των καρκινικών βλαστικών κυττάρων στην επίδραση των Χήμειο- και Ακτινοθεραπειών είναι η απορρύθμιση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του γονιδιώματος (9-13).

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ των βλαστικών κυττάρων του μαστού και τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας. Τα βλαστικά κύτταρα θεωρείται ότι είναι μακρόβια, παραμένουν στο σώμα αρκετό χρονικό διάστημα, συσσωρεύουν πολλές μεταλλάξεις , απαραίτητες για την εξαλλαγή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε ένα κύτταρο με δυναμικό νεοπλασίας. Εντούτοις, μεγάλο μέρος των φυσιολογικών βλαστικών κυττάρων βρίσκονται σε μεταβατικές μορφές οι οποίες έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής και αργό ρυθμό διαίρεσης. Εάν αυτά τα χαρακτηριστικά εξακολουθούν να υφίστανται στα νεοπλάσματα που προέρχονται από αυτά τα μεταβατικά καρκινικά κύτταρα , εξηγείται το γεγονός ότι υπάρχουν όγκοι ανθεκτικοί στην παραδοσιακή χημειοθεραπεία .Οι όγκοι αυτοί θα μπορούσαν επιλεκτικά να υποβληθούν σε εναλλακτικούς θεραπευτικούς χειρισμούς (2,5-9).

Τα βλαστικά κύτταρα αναγνωρίστηκαν πρόσφατα σε διάφορα όργανα , αρχικά σε αιμοποιητικά κύτταρα , βάσει υποδοχέων στην επιφάνειά τους όπως οι CD 44, CD 24, CD133, ALDH-1, με άλλοτε άλλη συχνότητα (4,6.7-10,14-24).

Σχετικά με τον δείκτη **CD133** (PROMININ-1) είναι γνωστό ότι είναι μία πρωτεΐνη η οποία εντοπίζεται στην επιφάνεια των κυττάρων και παρουσιάζει πέντε διαμεμβρανικούς τύπους. Η δραστηριότητα της παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Η πρωτεΐνη αυτή ανακαλύφθηκε και εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 1997 σε φυσιολογικά ανθρώπινα κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς. Το CD133 έχει συνδεθεί έντονα με τα βλαστικά κύτταρα πολλών διαφορετικών οργάνων και θεωρείται δείκτης καρκινικών βλαστικών κυττάρων, και μάλιστα θεωρείται ότι καθορίζει κλώνους με αυξημένη αντίσταση στην χημειοθεραπεία (επί ορθοκολικών καρκίνων). Εντοπίζεται στην επιφάνεια φυσιολογικών κυττάρων εστιακά μόνο. Σε νεοπλασματικά κύτταρα παρατηρείται σε αυξημένη συχνότητα κυρίως σε κυτταρικές καλλιέργειες, εντοπιζόμενο στη μεμβράνη και προς τον αυλό αδενοειδών σχηματισμών και ήταν υπεύθυνος για την έναρξη της καρκινωματοδούς εξαλλαγής και για την υποτροπή των όγκων.

Στη μελέτη μας δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική σχέση της έκφρασης του δείκτη αυτού ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης των όγκων, το στάδιο της νόσου ή τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, και αυτό είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες (25-28 ). Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι στην μελέτη μας βρέθηκε σημαντικά αντίστροφη σχέση με την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων ασχέτως βαθμού διαφοροποίησης, ήτοι: θετική ανοσοέκφραση του δείκτη αυτού κυμαινόταν από 60-83% επί αρνητικής έκφρασης οιστρογονικών υποδοχέων και παρατηρήθηκε σε ποσοστό 56% στα τριπλά αρνητικά καρκίνωμα που εξετάσαμε.

Πρόσφατη πειραματική μελέτη έδειξε ότι στοχευμένη έναντι CD133+ κυττάρων χορήγηση paclitaxel υπό μορφή νανοσφαιριδίων ανέστειλε την υποτροπή ή και την ανάπτυξη όγκων σε κυτταρικές καλλιέργειες αδενικών καρκινικών κυττάρων (μεθοδος CD133-targeted nanoparticles CD133NPs) γεγονός που μελλοντικά είναι δυνατόν να έχει εφαρμογή και στην θεραπεία καρκίνου του μαστού (26-28)

Σχετικά με τον δείκτη **CD24** είναι γνωστό ότι είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο τύπου βλέννης με επιφανειακή κυτταρική εντόπιση που αναγνωρίστηκε αρχικά σε αιμοποιητικά στοιχεία της λευκής σειράς και κατόπιν σε αιματολογικά νεοπλάσματα, καρκίνωμα πνεύμονα, νεφρού, προστάτη, ωθηκικό καρκίνο κα.(21.23.27) Το



μόριο αυτό αποτελεί θέση δεσμού με την P-SELECTINE, η οποία ανήκει στα μόρια κυτταρικής συνοχής, απαραίτητα για την συνοχή γειτονικών κυττάρων. Το CD24 αποθηκεύεται σε ενδοκυττάρια κοκκία και όταν ενεργοποιείται φέρεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Αν και το CD24 δεν εκφράζεται σε άλλους φυσιολογικούς ιστούς του ενήλικα, ούτε σε μαζικό αδένα, υπάρχει αυξημένη έκφραση του σε καρκινικά κύτταρα. Όταν η έκφραση του σε καρκινικά κύτταρα είναι μειωμένη ή απουσιάζει, η πρόγνωση των ασθενών είναι καλύτερη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη έκφραση του CD24 σε καρκινικά κύτταρα του μαζικού αδένου υποδηλώνει μεταστατικό δυναμικό, πιθανώς μέσω της διαταραχής των δεσμών των κυττάρων (διαταραχή της συνεκτικότητας των νεοπλασματικών κυττάρων – επηρεάζεται η β-Σελεκτίνη, υπεύθυνη για τη συνοχή). Στην μελέτη μας βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με το στάδιο της νόσου, με την υψηλότερη έκφραση του σε προχωρημένο στάδιο 3 και σε παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι παρουσιάζει αντίστροφα σημαντική σχέση με την θετική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων. Σε τριπλά αρνητικά καρκινώματα η έκφραση του είναι 55.5%. Δεν βρέθηκε σημαντική σχέση με βαθμό διαφοροποίησης ή τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Τα ευρήματα μας είναι σε συμφωνία με σχετικά ευρήματα μελέτης καρκίνου πνεύμονα όπου αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης, σχετιζόμενη με μεταστατική νόσο και προχωρημένο στάδιο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα μας ότι η έκφραση του δεν ήταν αυστηρά επιφανειακή στα κύτταρα του διηθητικού καρκινώματος αλλά σε ποσοτό >50% των θετικών κυττάρων παρουσίαζε και κυτταροπλασματική έκφραση. Υπάρχουν ήδη προτάσεις να θεωρηθεί ο δείκτης αυτός ως προγνωστικός δείκτης και επί ισχυρής θετικής έκφρασης του σε όγκους να προτείνεται εξ αρχής πλέον επιθετική αντιμετώπιση (26-28).

Ο δείκτης **CD44** είναι μια οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών, η οποία εντοπίζεται στην επιφάνεια κυττάρων διαφόρων οργάνων του σώματος και διαμεσου μεμβρανικών υποδοχέων συνδέεται με στρωματικά και άλλα στοιχεία. Το CD44 αποτελείται από ένα εξωκυτταρικό επίτοπο, μια διαμεμβρανική περιοχή και μια κυτταροπλασματική περιοχή. Η κυτταροπλασματική περιοχή συνδέεται με τον κυτταρικό σκελετό. Η εξωκυτταρική περιοχή συνδέεται με την εξωκυτταρική ενδιάμεση ουσία και ειδικότερα με τα μόρια Fibronectin, Laminin, ίνες κολαγόνου, υαλουρονικό οξύ. Το CD44 δεν εκφράζεται στα επιθήλια του φυσιολογικού μαστού ενώ παρουσιάζει

αυξημένη έκφραση σε νεοπλασματικά κύτταρα. Σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί ότι το CD44 συμμετέχει στην ανάπτυξη όγκων και στις μεταστάσεις αυτών (10,15,17). Στην μελέτη μας ο δείκτης αυτός παρουσίασε στατιστικά σημαντική σχέση με το στάδιο της νόσου και η υψηλότερη έκφραση του παρατηρήθηκε σε όγκους σταδίου 3 και επί λεμφαδενικών μεταστάσεων. Επίσης παρουσίασε στατιστικά σημαντική σχέση με τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι παρατηρήθηκε αντίστροφα σημαντική σχέση με την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων ενώ δεν παρατηρήθηκε σχέση με βαθμό διαφοροποίησης. Σε τριπλά αρνητικά νεοπλάσματα ο δείκτης αυτός εκφράστηκε σε εξαιρετικά υψηλό ποσοστό (94%).

Ο δείκτης **ALDH-1** (Aldehyde Dehydrogenase 1) είναι ένζυμο υπεύθυνο για την οξειδωτική μετατροπή της Ρετινόλης σε Ρετινοϊκό οξύ. Η ουσία αυτή είναι σημαντική για τη φυσιολογική ανάπτυξη και ομοιοστασία των ιστών διαφόρων οργάνων και απαραίτητη για την εμβρυογένεση. Διαταραχές στην έκφραση του θεωρείται ότι προάγουν την νεοπλασματική μετατροπή ομάδων κυττάρων σε διάφορα όργανα (πάγκρεας, παχύ έντερο, μαστό και εγκέφαλο) κυττάρων με χαρακτηριστικά αρχέγονων-βλαστικών κυττάρων, CD133+, τα οποία σχηματίζουν «σφαίρες κυτταρικές». Σε καλλιέργειες κυττάρων μαστικού αδένου ο δείκτης αυτός εκφράζεται από κύτταρα που παρουσίασαν κακοήγη εξαλλαγή, ο ρόλος του εν γένει διερευνάται περαιτέρω. (6,10-11).

Στην μελέτη μας δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική σχέση με τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, το στάδιο ή τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Σε καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα βρέθηκε αντίστροφη σχέση με την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων. Σε τριπλά αρνητικούς όγκους του μαστού στην μελέτη μας ο δείκτης αυτός εκφράστηκε σε ποσοστό 55.5 %

## Συμπερασματικά

**1. Ο δείκτης CD44** παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με:

- το στάδιο της νόσου (78.3%) και παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
- την έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε εξαιρετικά υψηλό ποσοστό ( 94%)
- δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με ηλικία η βαθμό διαφοροποίησης όγκου

**2. Ο δείκτης CD24** παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με

- το στάδιο της νόσου
- την αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων
- δεν παρουσιάζει σημαντική σχέση με ηλικία, βαθμό διαφοροποίησης, δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε ποσοστό 39%

**3. Ο δείκτης CD133**

- δεν σχετίζεται σημαντικά με τον βαθμό διαφοροποίησης των όγκων ή το στάδιο της νόσου
- παρουσιάζει συσχετισμό με την αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε ποσοστό 55.55%

**4. Ο δείκτης ALDH-1**

- δεν σχετίζεται με βαθμό διαφοροποίησης, δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στάδιο νόσου
- παρουσιάζει συσχετισμό με αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων μόνο σε στάδιο 1
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε ποσοστό 55.5%

**Συμπερασματικά:** Η ανοσοιστοχημική διερεύνηση των δεικτών CD44, CD24, CD133, ALDH-1 που θεωρούνται ειδικοί για ανάδειξη βλαστικών καρκινικών μορφών, υπεύθυνων για τις υποτροπές και μεταστατικό δυναμικό των όγκων, προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την πρόγνωση, μεταστατικό δυναμικό και μελλοντική θεραπεία αυτών.

Ειδικά ο δείκτης CD44 παρουσιάζει ιδιαίτερη σημασία διότι : Η απουσία έκφρασης του (όγκοι μαστού CD44-) σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση, ενώ η αυξημένη του έκφραση (όγκοι CD44+) σχετίζεται με κακή πρόγνωση, λεμφαδενικές μεταστάσεις και τριπλά αρνητικούς όγκους.

Δ. ΚΟΡΦΟΦΙΛΑΚ

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι διαταραχές της λειτουργικότητας των βλαστικών κυττάρων του φυσιολογικού μαστικού αδένου αποτελούν σημαντικό βήμα στην κακοήγη εξαλλαγή των επιθηλιακών κυττάρων των πόρων και των λοβίων. Τα βλαστικά κύτταρα φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων αναγνωρίστηκαν πρόσφατα βάσει ειδικών υποδοχέων στην επιφάνειά τους, όπως οι δείκτες CD 44, CD 24, CD133, ALDH-1.

**Σκοπός** της εργασίας αυτής είναι να μελετηθεί η έκφραση αυτών των δεικτών με ανοσοϊστοχημική μέθοδο σε επιλεγμένη ομάδα καρκινωμάτων του μαστού και να βρεθεί πιθανή συσχέτιση με διάφορες κλινικές και παθολογοανατομικές παραμέτρους όπως το στάδιο, ο βαθμός διαφοροποίησης, ο βαθμός πολλαπλασιασμού των κυττάρων και η έκφραση ορμονικών υποδοχέων.

**Υλικό και Μέθοδος.** Το υλικό της μελέτης αποτελείται από 104 δείγματα όγκων μαστού που εξετάστηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Αρεταίειου Νοσοκομείου κατά τα έτη 2004-2009, με μονήρη πορογενή διηθητικά καρκινώματα (NOS) και είχαν πλήρη ανοσοϊστοχημική μελέτη για ER, PR, C-erb-2, Ki-67.

Τα δείγματα ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον ιστολογικό βαθμό διαφοροποίησης και κατά TNM στάδιο. Συμπληρωματικές τομές από όλα τα δείγματα μελετήθηκαν ανοσοϊστοχημικά για μελέτη της έκφρασης δεικτών βλαστικών κυττάρων με ημιαυτόματη ανοσοϊστοχημική μέθοδο Ventana. Χρησιμοποιήθηκαν αντισώματα anti-CD 133 (Abcam, Cambridge, MA, USA), anti-mouse CD24 και CD44 (S.Biotech, USA), anti-ALDH1 (Immunogen, clone 44) ως και θετικοί και αρνητικοί μάρτυρες. Η αξιολόγηση της ανοσολογικής χρώσης έγινε με ημι-ποσοτική μέθοδο και χαρακτηρίστηκε ως αρνητική (-), όταν <10% των κυττάρων ήταν θετικά και θετική (+) όταν >10% των κυττάρων ήταν θετικά και έντονα θετική (++) όταν ήταν θετικά >30% των κυττάρων.

## **Συμπεράσματα**

**Ο δείκτης CD44** παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με:

- το στάδιο της νόσου (78.3%) και παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων .
- την έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού .
- αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων .
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε εξαιρετικά υψηλό ποσοστό ( 94%).
- δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με ηλικία, βαθμό διαφοροποίησης όγκου .

**Ο δείκτης CD24** παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με

- την αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων .
- δεν παρουσιάζει σημαντική σχέση με ηλικία, βαθμό διαφοροποίησης, δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού .
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε ποσοστό 39% .

### **Ο δείκτης CD133**

- δεν σχετίζεται σημαντικά με τον βαθμό διαφοροποίησης των όγκων ή το στάδιο της νόσου .
- παρουσιάζει συσχέτισμό με την αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων .
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε ποσοστό 55.55% .

### **Ο δείκτης ALDH-1**

- δεν σχετίζεται με βαθμό διαφοροποίησης, δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στάδιο νόσου .
- παρουσιάζει συσχέτισμό με αρνητική έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων μόνο σε στάδιο 1 .
- σε τριπλά αρνητικούς όγκους εκφράζεται σε ποσοστό 55.5% .

Τα συμπεράσματα της μελέτης είναι ιδιαίτερος αξιοσημείωτα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για αξιολόγηση της πρόγνωσης του μεταστατικού δυναμικού και μελλοντικής στοχευμένης θεραπείας των πορογενών καρκινωμάτων του μαστού.

## **ABSTRACT**

**Aim** of this study is to evaluate the immuno- expression of stem cell markers CD44, CD24, CD133, ALDH-1 in breast carcinomas and investigate any correlation with stage, degree of tumor differentiation, cell proliferation index and hormone receptors status.

**Material -Method:** 104 cases of invasive ductal breast carcinomas were studied, classified according to grade and stage, hormonal status and C-erb-2 expression. A semi-automatic Ventana method was used to examine by semi-quantitative method the immuno-expression of anti-CD133 antibodies (Abcam,), anti-mouse CD24 and CD44 (Biotech), anti-ALDH1 (Immunogen)

**Results:** CD44, CD24, ALDH1 markers presented a statistically significant relation with high disease stage and triple negative cancers (94%-55,5%). CD133 correlated with triple negative cancers (55.55%). No correlation with other clinical data or tumor differentiation was observed.

**Conclusion:** Triple negative breast cancers express specific stem cell markers responsible for cell/stroma interaction and this is a useful tool in predicting tumor progression and developing specific targeted therapies.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs, Tavassoli F.A.-Devilee P, Iarc Press, Lyon 2003.
2. Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, Pratesi G, Petrangolini G, Coradini D, Pilotti S, Pierotti MA, Daidone MG: Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res* 2005, 65:5506-5511
3. Fillmore CM, Kuperwasser C: Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self-renew, give rise to phenotypically diverse progeny and survive chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2008, 10:R25
4. Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, Carlson MD, Ambudkar SV, Varticovski L: Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24- and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 2008, 10:R10
5. Corti S, Locatelli F, Papadimitriou D, Donadoni C, Salani S, Del Bo R, Strazzer S, Bresolin N, Comi GP: Identification of a primitive brain- derived neural stem cell population based on aldehyde dehydrogenase activity. *Stem Cells* 2006, 24:975-985
6. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, Tarpin C, Diebel M, Esterni B, Houvenaeghel G, Extra JM, Bertucci F, Jacquemier J, Xerri L, Dontu G, Stassi G, Xiao Y, Barsky SH, Birnbaum D, Viens P, Wicha MS: Aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells mediate metastasis and poor clinical outcome in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010, 16:45-55
7. Sheridan C, Kishimoto H, Fuchs RK, Mehrotra S, Bhat-Nakshatri P, Turner CH, Goulet R Jr, Badve S, Nakshatri H: CD44+/CD24- breast cancer cells exhibit enhanced invasive properties: an early step necessary for metastasis. *Breast Cancer Res* 2006, 8:R59
8. Abraham BK, Fritz P, McClellan M, Hauptvogel P, Athelougou M, Brauch H: Prevalence of CD44+/CD24-/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Clin Cancer Res* 2005, 11:1154-1159
9. Lacerda L, Pusztai L, Woodward WA: The role of tumor initiating cells in drug resistance of breast cancer: implications for future therapeutic approaches. *Drug Resist Updat* 2010, 13:99-108
10. Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, Camp RL, Rimm DL: In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol* 2010, 176:2131-2138
11. Croker AK, Goodale D, Chu J, Postenka C, Hedley BD, Hess DA, Allan AL: High aldehyde dehydrogenase and expression of cancer stem cell markers selects for breast cancer cells with enhanced malignant and metastatic ability. *J Cell Mol Med* 2009, 13:2236-2252
12. Wicha MS, Liu S, Dontu G: Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift. *Cancer Res* 2006, 66:1883-1890; discussion 1895-1886
13. Bourguignon LY, Peyrollier K, Xia W, Gilad E: Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells. *J Biol Chem* 2008, 283:17635-17651
14. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235:177-182
15. Bourguignon LY, Gilad E, Peyrollier K: Heregulin-mediated ErbB2- ERK signaling activates hyaluronan synthases leading to CD44- dependent ovarian tumor cell growth and migration. *J Biol Chem*, 2007, 282:19426-19441



16. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C: Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007, 1:313-323
17. Platt VM, Szoka FC Jr: Anticancer therapeutics: targeting macromolecules and nanocarriers to hyaluronan or CD44, a hyaluronan receptor. *Mol Pharm* 2008, 5:474-486
18. Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE: Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med* 2006, 12:1167-1174
19. Ginestier C, Liu S, Diebel ME, Korkaya H, Luo M, Brown M, Wicinski J, Cabaud O, Charafe-Jauffret E, Birnbaum D, Guan JL, Dontu G, Wicha MS: CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts. *J Clin Invest* 2010, 120: 485-497
20. Park et al. Clin. Stem cells markers in breast tumor progression *Cancer Research*,16: 3, 2010
21. Kristiansen G et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer *Clinical cancer Research*, ,vol 9.4906-4913,2003
22. Kristiansen G et al CD24 is an independant prognostic marker of survival in non small cell cancer patients. *Br. J. Cancer* ,8Q231-236, 2003
23. Kristiansen G. et al.CD24 is expressed in ovarian cancer *Am J. Pathol.* 161, 1215-1221, 2002
24. Newmeister. V, et Al, In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH-1,CD44, and cytokeratin identifies cancer patients with poor prognosis.*Amer.J.Path.* 2010, 176, 2131-2138
25. Al-Haj Muhammed, et alProspective identification of tumorigenic breast cancer cells *PNAS*, 100,3983-3988, 2003
26. LaBarge MA, et Bissell MJ, Is CD133 a marker of metastatic colon cancer stem cells ? *J.Clin.Invest.*118: 2021-2024, 2008
27. Wright MH et al. BRCA1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24- and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast cancer research* 10:R10,2008
28. Kim MP et al ALDH activity selectively defines an enhanced tumor initiating cell polulation relative to CD 133 expression in human pancreatic adenocarcinoma *PLOS/ONE* doi.org/10.1371/0029636,june 13, 2011
29. Eameema Muntimadugu, Rajendra Kumar, Shantikumar Saladi, Towseef Amin Rafeeqi, Wahid Khan. CD44 targeted chemotherapy for co-eradication of breast cancer stem cells and cancer cells using polymeric nanoparticles of salinomycin and paclitaxel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* Vol. 143, 1 July 2016, p.532-546