



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΧΑΡΑ ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΜΟΡΙΩΝ
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ
ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ
ΜΕ ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΠΑΛΑΛΗΣ ΕΥΘ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

- ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 31/10/2016
- ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ
ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 29/11/2016
- ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 21/12/2016
- ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 22/11/2023
- ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
 - **ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΒΛΑΧΟΔΗΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ,**
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
 - **ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΡΚΑΔΟΠΟΥΛΟΣ,**
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ,
ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
 - **ΧΑΡΑ ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ,**
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ,
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΟΜΩΝΥΜΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
- ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
 - **ΦΛΩΡΑ ΖΑΓΟΥΡΗ,** ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΚΠΑ
 - **ΔΙΑΜΑΝΤΩ ΨΥΡΡΗ,** ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΚΠΑ
 - **ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΔΑΝΙΑΣ,** ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ
 - **ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΣ,** ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΑ

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΓΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΨΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΓΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΑΙ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΓΑΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΜΕΙ ΓΡΑΠΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΣΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΜΟΜΟ ΚΑ ΕΕ ΚΑΜΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΛΟΚΗΣΩ. ΚΑ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΚΑΜΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΣΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΣΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΑΓΝΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΟΥΡΓΗΣΩ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΓΟ ΝΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή Κ' ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩΠΗΣΩ ΚΑ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΘΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΤΟΛΔΥΣΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΝΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑ' ΑΘΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

*Αφιερώνεται στην ιερή μνήμη του πατέρα μου Ευθυμίου,
στη σεβαστή μου μητέρα Βασιλική*

*Στα αδέρφια μου Βαγγέλη και Ειρήνη
για τη διαχρονική τους στήριξη στις προσπάθειές μου*

*Στη σύζυγό μου Νικολέττα
για την αμέριστη βοήθεια της
στην εκπόνηση αυτού του έργου*

*Στη κόρη μας Αργυρώ,
η οποία ομορφαίνει καθημερινά τη ζωή μας*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Για την ολοκλήρωση της συνεργάστηκαν το Ελληνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο, η Χειρουργική Κλινική του Γενικού Αντικαρκινικού – Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας» και η Δ' Χειρουργική Πανεπιστημιακή Κλινική του Αττικού Νοσοκομείου.

Κατ' αρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την Καθηγήτρια και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας Χαρά Σπηλιοπούλου για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη διατριβή μου. Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα μου Καθηγητή Δημήτριο Βλαχοδημητρόπουλο για την στήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας, καθώς και στον Καθηγητή Χειρουργικής Νικόλαο Αρκαδόπουλο για την ιδιαίτερα καίρια συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω εκ βάθους καρδιάς τους εξαιρετους συνεργάτες Καλογερά Έλενα, Γούναρη Αντωνία, Προβατοπούλου Ξένια, Μπλέτσα Γαρυφαλλιά και Τσακογιάννη Δημήτριο για την σημαντική συμβολή τους στην εκτέλεση των ερευνητικών πειραμάτων, αλλά και στη διαρκή τους βοήθεια όλα αυτά τα χρόνια της επίπονης προσπάθειας για την περάτωση του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην Εταιρεία Ογκολόγων – Παθολόγων Ελλάδος για την εμπιστοσύνη και την στήριξη τους μέσω της χορήγησης υποτροφίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους δασκάλους μου Σακοράφα Γεώργιο, Μισιτζή Ιωάννη, Κορκολή Δημήτριο, Πλατανιώτη Γεώργιο και Γοντικάκη Εμμανουήλ για την εμφύσηση των αξιών της χειρουργικής τέχνης που μου πρόσφεραν απλόχερα.

Δημήτριος Μπαλαλής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	2
ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ.....	3
ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	32
ABSTRACT	34
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	36
1.1. Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	37
1.1.1. Γενετικοί Παράγοντες, Παράγοντες Κινδύνου, Επιδημιολογία	37
1.1.2. Πρόληψη και Παρακλινικός Έλεγχος.....	47
1.1.3. In situ πορογενές καρκίνωμα του μαστού (DCIS).....	55
1.1.4. Προκαρκινικές καταστάσεις υψηλού κινδύνου (Άτυπη πορογενής υπερπλασία, Άτυπη λοβιακή υπερπλασία, Λοβιακό καρκίνωμα in situ)	59
1.1.5. Διηθητικό καρκίνωμα του μαστού	61
1.1.6. Η πρόγνωση στον καρκίνο του μαστού	70
1.2. ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	73
1.2.1. Η επίδραση των αγγειογενετικών παραγόντων στον καρκίνο του μαστού	73
1.2.2. Η επίδραση των αγγειογενετικών παραγόντων στον καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο.....	77
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	84
2.1. ΣΚΟΠΟΣ.....	85
2.2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	88
2.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	91

2.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	134
2.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	142
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	146
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ.....	169
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟ	183

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: **Δημήτριος Μπαλαλής**
Θέση: **Χειρουργός, Επιμελητής Α΄ Χειρουργικής Κλινικής
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών.**
Έτος γεννήσεως: -
Οικογενειακή κατάσταση: -
Διεύθυνση εργασίας: **Α΄ Χειρουργική Κλινική Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών,**
Διεύθυνση κατοικίας: -
Τηλέφωνο: -
E-mail: **dbalalis@gmail.com**

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Απόφοιτος 26^{ου} Γενικού Λυκείου Αθηνών (Μαράσλειο Πρότυπο Λύκειο).
- **2000-2004:** Φοίτηση στο τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων του Α.Τ.Ε.Ι Αθήνας.
- **2005:** Πτυχίο Ιατρικών Εργαστηρίων Α.Τ.Ε.Ι Αθήνας με βαθμό πτυχίου «Λίαν Καλώς».
- **2006-2012:** Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών (Κατόπιν Κατατακτηρίων Εξετάσεων - Σειρά Εισαγωγής 6^{ος}).
- **2012:** Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό πτυχίου «Λίαν Καλώς».
- **2018-2020:** Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Χειρουργικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
- **2016 – Σήμερα:** Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά (Άριστη γνώση)

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

- 11/2012 - 11/2013:** Υπηρεσία υπαίθρου στα Π.Π.Ι Σερίφου και Σίφνου, όπως και στην Παθολογική και Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν Σύρου.
- 12/2013 - 06/2014:** Κάλυψη εφημεριών στη Χειρουργική Κλινική του Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου, καθώς και συμμετοχή στο πρόγραμμα χειρουργείων.
- 07/2014 - 09/2015:** Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, Α΄ Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Παιδων «Π. και Α. Κυριακού».
- 10/2015 - 03/2020:** Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, Χειρουργική - Ογκολογική Κλινική Γ.Α.Ο.Ν.Α «Ο Άγιος Σάββας».
- 04/2020 - 10/2020:** Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, Χειρουργική - Ογκολογική Κλινική Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας» (σε παράταση εργασιακής σύμβασης).
- 11/2020:** Λήψη Ειδικότητας Γενικής Χειρουργικής (16/11/2020).
- 11/2020 - 03/2021:** Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής με τίτλο ειδικότητας, Χειρουργική - Ογκολογική Κλινική Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας» (σε παράταση εργασιακής σύμβασης).
- 04/2021 - Σήμερα:** Επιμελητής Χειρουργός, Α΄ Χειρουργική Κλινική Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών.

ΣΥΝΕΧΗΣ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **Δεκέμβριος 2009:** 3^ο Συνέδριο Ογκολογίας στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη.
- **Δεκέμβριος 2009:** Ημερίδα «Αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών στο αγροτικό ιατρείο».
- **Απρίλιος 2010:** 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Ελληνικού Κολλεγίου Χειρουργών.

- **Μάϊος 2010:** Ημερίδα «Βασικές Αρχές Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης».
- **Σεπτέμβριος - Δεκέμβριος 2011.** 10^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο σε Νευρολογικά Θέματα, Νευρολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθήνας
- **Οκτώβριος 2012:** 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας.
- **Μάρτιος 2014:** Εαρινή Διημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων (Ε.Ε.Χ.Ε.Α.).
- **Μάρτιος 2014:** 13^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «Διαταραχές της Οξεοβασικής Ισορροπίας και των Ηλεκτρολυτών».
- **Μάϊος 2014:** Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Σαρκοείδωσης Αθήνα
- **Νοέμβριος 2014:** 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Αθήνα
- **Μάϊος 2015:** Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής Αθήνα
- **Απρίλιος 2015:** «Inflammatory Bowel Disease, Polyposis Syndromes and Rectal Prolapse», Hygeia Hospital Athens.
- **Ιούνιος 2015:** 2^ο Σεμινάριο Βασικής Ανοιχτής Χειρουργικής Πειραματικό Κέντρο ELPEN.
- **19-20 Ιουνίου 2015:** Colorectal Laparoscopic Surgical Skills Courses Biomedical Research Foundation Academy of Athens
- **Δεκέμβριος 2015:** «Νεοπλάσματα του μαστού και του γεννητικού συστήματος της γυναίκας» Αθήνα.
- **Απρίλιος 2016:** Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη. Αθήνα.
- **8-9 Ιουνίου 2016:** Μαθήματα Χειρουργικής Παθολογίας Παχέος Εντέρου Θεσσαλονίκη.
- **10-12 Ιουνίου 2016:** 7th Symposium Colorectal Games, Thessaloniki.
- **Σεπτέμβριος 2016:** «Συστάσεις για τη Χειρουργική των Παραθυρεοειδών Αδένων», Αθήνα.
- **15-16 Οκτωβρίου 2016:** 19^η Ετήσια Ημερίδα - Μετεκπαιδευτικού Μαθήματος «Καρκίνος Μαστού» και Κλινικό Φροντιστήριο της EXEM, Αθήνα.
- **3-5 Μαρτίου 2017:** 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, Αθήνα.

- **Ιούνιος 2017:** 9^ο Σεμινάριο Βασικής Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής, Λαπαροσκοπικής Συρραφής και Αναστομώσεων. Πειραματικό Κέντρο ELPEN.
- **Ιούνιος 2017:** 8^ο Σεμινάριο Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Ανωτέρου Πεπτικού. Πειραματικό Κέντρο ELPEN.
- **28-30 Σεπτεμβρίου 2017:** Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Χειρουργικής Ήπατος - Παγκρέατος - Χοληφόρων, Βόλος.
- **21-25 Φεβρουαρίου 2018:** Masterclass Καρκίνοι του Πεπτικού, Ευρωπαϊκό Πολιτιστικό Κέντρο Δελφών.
- **Απρίλιος 2018:** 4^η Μετεκπαιδευτική Επιστημονική Ημερίδα: «Χειρουργικές Παθήσεις Επινεφριδίων» Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.
- **3-5 Μαΐου 2018:** 8th Colorectal Games Ηράκλειο Κρήτης.
- **Ιούνιος 2018:** 9^ο Σεμινάριο Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Κατωτέρου Πεπτικού. Πειραματικό Κέντρο ELPEN.
- **Μάϊος 2019:** 7ο Επιστημονικό Forum: Τα Νέα Φάρμακα στην Ογκολογία: Από την Έρευνα στην Πράξη.
- **Ιούλιος 2019:** Ημερίδα: Προηγμένη Λαπαροσκοπική Χειρουργική για την Αποκατάσταση Κηλών
- **Νοέμβριος 2021:** Διαδικτυακή Ημερίδα: Νεο-επικουρική Θεραπεία στο Καρκίνο του Μαστού
- **Νοέμβριος 2022:** 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού
- **Δεκέμβριος 2022:** «Ίνωση - Κίρρωση - Καρκίνος Ήπατος. Παθογενετικά μονοπάτια & σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις», Αθήνα.
- **Ιανουάριος 2023:** Best of San Antonio Breast Cancer Symposium.
- **Μάϊος 2023:** 7^ο Masterclass και 10^ο Colorectal Games Χανιά Κρήτη.
- **Μάϊος 2023:** 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ψηφιακής Ιατρικής, Καλάβρυτα.
- **Μάϊος 2023:** Διαδικτυακή Ημερίδα : Καρκίνος του Μαστού σήμερα : Διλήμματα και Θεραπευτικές Προοπτικές.

- **Μάιος 2023:** 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής και 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

- Κάτοχος του διπλώματος ATLS - Ιούνιος 2017

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Elective surgery system strengthening development, measurement, and validation of the surgical preparedness index across 1632 hospitals in 119 countries.
NIHR Global Health Unit on Global Surgery* and COVIDSurg Collaborative*†. Lancet. 2022 Nov 5;400(10363):1607-1617.
2. Effects of hospital facilities on patient outcomes after cancer surgery: an international, prospective, observational study.
GlobalSurg Collaborative and NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery† Lancet Glob Health. 2022 Jul;10(7): e1003-e1011.
3. Validation of the OAKS prognostic model for acute kidney injury after gastrointestinal surgery. STARSurg Collaborative and EuroSurg Collaborative.
BJS Open 2022 Jan 6;6(1): zrab150.
4. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries.
GlobalSurg Collaborative and National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery†
Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):387-397.
5. Global economic burden of unmet surgical need for appendicitis
Anna Reuter, Lisa Rogge, Mark Monahan, Mwayi Kachapila, Dion G Morton, Justine Davies, Sebastian Vollmer, NIHR Global Surgery Collaboration
Br J Surg. 2022 Sep 9;109(10):995-1003.

6. Textbook outcome following oesophagectomy for cancer: international cohort study.
Oesophago-Gastric Anastomotic Audit (OGAA) Collaborative.
Br J Surg. 2022 Apr 19;109(5):439-449.
7. Global variation in anastomosis and end colostomy formation following left-sided colorectal resection.
GlobalSurg Collaborative
Br J Surg. 2019 Feb 28;106(3):403-414
8. Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery.
EuroSurg Collaborative
Br J Surg. 2020 Jan;107(2): e161-e169
9. Intraperitoneal drain placement and outcomes after elective colorectal surgery: international matched, prospective, cohort study
EuroSurg Collaborative
Br J Surg. 2022 May 16;109(6):520-529.
10. Timing of nasogastric tube insertion and the risk of postoperative pneumonia: an international, prospective cohort study
EuroSurg Collaborative
Colorectal Dis. 2020 Dec;22(12):2288-2297.
11. Severity of oEsophageal Anastomotic Leak in patients after oesophagectomy: the SEAL score
Sander Ubels, Moniek Verstegen, Bastiaan Klarenbeek, Stefan Bouwense, Mark van Berge Henegouwen, Freek Daams, Marc J van Det, Ewen A Griffiths, Jan W Haveman, Joos Heisterkamp, Renol Koshy, Grard Nieuwenhuijzen, Fatih Polat, Peter D Siersema, Pritam Singh, Bas Wijnhoven, Gerjon Hannink, Frans van Workum, Camiel Rosman, the TENTACLE—Esophagus Collaborative Group
Br J Surg. 2022 Aug 16;109(9):864-871.
12. Pooled analysis of WHO Surgical Safety Checklist use and mortality after emergency laparotomy.
GlobalSurg Collaborative
Br J Surg. 2019 Jan;106(2): e103-e112.

13. Safety of hospital discharge before return of bowel function after elective colorectal surgery
EuroSurg Collaborative
Br J Surg. 2020 Apr;107(5):552-559.
14. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in children: an international, multicentre, prospective cohort study
GlobalSurg Collaborative
BMJ Glob Health. 2020 Dec;5(12): e003429.
15. Diversity and ethics in trauma and acute care surgery teams: results from an international survey
Lorenzo Cobianchi, Francesca Dal Mas, Maurizio Massaro, Walter Biffi, Fausto Catena, Federico Coccolini, Beatrice Dionigi, Paolo Dionigi, Salomone Di Saverio, Paola Fugazzola, Yoram Kluger, Ari Leppäniemi, Ernest E. Moore, Massimo Sartelli, George Velmahos, Sarah Woltz, Peter Angelos, Luca Ansaloni, and the Team Dynamics Study Group.
World J Emerg Surg. 2022 Aug 10;17(1):44.
16. An international assessment of the adoption of enhanced recovery after surgery (ERAS®) principles across colorectal units in 2019-2020
ESCP Enhanced Recovery Collaborating Group
Colorectal Dis. 2021 Nov;23(11):2980-2987.
17. Use of Telemedicine for Post-discharge Assessment of the Surgical Wound: International Cohort Study, and Systematic Review with Meta-analysis
NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery, GlobalSurg Collaborative
Ann Surg. 2022 Jun 27;277(6): e1331-e1347.
18. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study
GlobalSurg Collaborative
Lancet Infect Dis. 2018 May;18(5):516-525.
19. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study
GOVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative

- Anaesthesia. 2022 Jan;77(1):28-39.
20. Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study
GOVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative
Anaesthesia. 2021 Nov;76(11):1454-1464.
21. Surgeons' perspectives on artificial intelligence to support clinical decision-making in trauma and emergency contexts: results from an international survey
Lorenzo Cobianchi, Daniele Piccolo, Francesca Dal Mas, Vanni Agnoletti, Luca Ansaloni, Jeremy Balch, Walter Biffi, Giovanni Butturini, Fausto Catena, Federico Coccolini, Stefano Denicolai, Belinda De Simone, Isabella Frigerio, Paola Fugazzola, Gianluigi Marseglia, Giuseppe Roberto Marseglia, Jacopo Martellucci, Mirko Modenese, Pietro Previtali, Federico Ruta, Alessandro Venturi, Haytham M. Kaafarani, Tyler J. Loftus, and Team Dynamics Study Group
World J Emerg Surg. 2023 Jan 3;18(1):1.
22. SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study
GOVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative
Br J Surg. 2021 Sep 27;108(9):1056-1063.
23. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study
GOVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative
Anaesthesia. 2021 Jun;76(6):748-758.
24. Postoperative outcomes in oesophagectomy with trainee involvement
Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group (OGAA) on behalf of the West Midlands Research Collaborative
BJS Open. 2021 Nov 9;5(6): zrab132.
25. Gastrointestinal Seed Bezoars: A Systematic Review of Case Reports and Case Series
Dimitrios K. Manatakis, Vasileios Acheimastos, Maria Ioanna Antonopoulou, Dimitrios Balalis, Dimitrios P. Korkolis
Cureus. 2019 May 17;11(5): e4686.
26. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: A case study

- Dionysios Dimas, Ioannis Boutas, Anastasios Potiris, Nektarios Koufopoulos, Dimitrios Balalis, Kyparissia Sitara, Fotios Danglis, and Ioannis Misitzis
Mol Clin Oncol. 2021 Mar;14(3):50.
27. Patterns of Lymph Node Metastasis in Differentiated Thyroid Cancer; Clinical Implications with Particular Emphasis on the Emerging Role of Compartment-Oriented Lymph Node Dissection
George H. Sakorafas, Andreas Koureas, Iliana Mpampali, Dimitrios Balalis, Dimitrios Nasikas, Sotirios Gantzoulas
Oncol Res Treat. 2019;42(3):143-147.
28. The PanSurg-PREDICT Study: Endocrine Surgery During the COVID-19 Pandemic
K. Van Den Heede, S. Chidambaram, J. Winter Beatty, N. Chander, S. Markar, N. S. Tolley, F. F. Palazzo, J. K. Kinross, A. N. Di Marco, and the PanSurg Collaborative and the PREDICT-Endocrine Collaborative
World J Surg. 2021 Aug;45(8):2315-2324
29. Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide (POSAW)
Massimo Sartelli*, Gian L. Baiocchi, Salomone Di Saverio, Francesco Ferrara, Francesco M. Labricciosa, Luca Ansaloni, Federico Coccolini, Deepak Vijayan, Ashraf Abbas, Hariscine K. Abongwa, John Agboola, Adamu Ahmed, Lali Akhmeteli, Nezh Akkapulu, Seckin Akkucuk, Fatih Altintoprak, Aurelia L. Andreiev, Dimitrios Anyfantakis, Boiko Atanasov, Miklosh Bala, **Dimitrios Balalis**, Oussama Baraket, Giovanni Bellanova, Marcelo Beltran, Renato Bessa Melo, Roberto Bini, Konstantinos Bouliaris, Daniele Brunelli, Adrian Castillo, Marco Catani, Asri Che Jusoh, Alain Chichom-Mefire, Gianfranco Cocorullo, Raul Coimbra, Elif Colak, Silvia Costa, Koray Das, Samir Delibegovic, Zaza Demetrashvili, Isidoro Di Carlo, Nadezda Kiseleva, Tamer El Zalabany, Mario Faro, Margarida Ferreira, Gustavo P. Fraga, Mahir Gachabayov, Wagih M. Ghnam, Teresa Giménez Maurel, Georgios Gkiokas, Carlos A. Gomes, Ewen Griffiths, Ali Guner, Sanjay Gupta, Andreas Hecker, Elcio S. Hirano, Adrien Hodonou, Martin Hutan, Orestis Ioannidis, Arda Isik, Georgy Ivakhov, Sumita Jain, Mantas Jokubauskas, Aleksandar Karamarkovic, Saila Kauhanen, Robin Kaushik, Alfie Kavalakat, Jakub Kenig64, Vladimir Khokha, Desmond Khor, Dennis Kim, Jae I. Kim, Victor Kong, Konstantinos Lasithiotakis, Pedro Leão, Miguel Leon,

Andrey Litvin, Varut Lohsiriwat, Eudaldo López-Tomassetti Fernandez, Eftychios Lostoridis, James Maciel, Piotr Major, Ana Dimova, Dimitrios Manatakis, Athanasio Marinis, Aleix Martinez-Perez, Sanjay Marwah, Michael McFarlane, Cristian Mesina, Michał Pędziwiatr, Nickos Michalopoulos, Evangelos Misiakos, Ali Mohamedahmed, Radu Moldovanu, Giulia Montori, Raghuv eer Mysore Narayana, Ionut Nego i, Ioannis Nikolopoulos, Giuseppe Novelli, Viktors Novikovs, Iyiade Olaoye, Abdelkarim Omari, Carlos A. Ordoñez, Mouaqit Ouadii, Zeynep Ozkan, Ajay Pal, Gian M. Palini, Lars I. Partecke, Francesco Pata, Michał Pędziwiatr, Gerson A. Pereira Júnior, Tadeja Pintar, Magdalena Pisarska, Cesar F. Ploneda-Valencia, Konstantinos Pougouras, Vinod Prabhu, Padmakumar Ramakrishnapillai, Jean-Marc Regimbeau, Marianne Reitz, Daniel Rios-Cruz, Sten Saar, Boris Sakakushev, Charalampos Seretis, Alexander Sazhin, Vishal Shelat, Matej Skrovina, Dmitry Smirnov, Charalampos Spyropoulos, Marcin Strzałka, Peep Talving, Ricardo A. Teixeira Gonsaga, George Theobald, Gia Tomadze, Myftar Torba, Cristian Tranà, Jan Ulrych, Mustafa Y. Uzunoğlu, Alin Vasilescu, Savino Occhionorelli, Aurélien Venara, Andras Vereczkei, Nereo Vettoretto, Nutu Vlad, Maciej Walędziak, Tonguç U. Yilmaz, Kuo-Ching Yuan, Cui Yunfeng, Justas Zilinskas, Gérard Grelpois and Fausto Catena

World J Emerg Surg. 2018 Apr 16; 13:19.

30. Correction to: The PanSurg-PREDICT Study: Endocrine Surgery During the COVID-19 Pandemic

K. Van Den Heede, S. Chidambaram, J. Winter Beatty, N. Chander, S. Markar, N. S. Tolley, F. F. Palazzo, J. K. Kinross, A. N. Di Marco, and the PanSurg Collaborative and the PREDICT-Endocrine Collaborative

World J Surg. 2021 Aug;45(8):2325.

31. Incidental Parathyroidectomy during Total Thyroidectomy: Risk Factors and Consequences

Dimitrios K. Manatakis, Dimitrios Balalis, Vasiliki N. Soulou, Dimitrios P. Korkolis, Georgios Plataniotis, and Emmanouil Gontikakis

Int J Endocrinol. 2016; 2016:7825305

32. Determination of FABP4, RBP4 and the MMP-9/NGAL complex in the serum of women with breast cancer

- Dimitris Tsakogiannis, Eleni Kalogera, Flora Zagouri, Eleni Zografos, Dimitris Balalis, and Garyfalia Bletsas
Oncol Lett. 2021 Feb;21(2):85.
33. Serum Concentration of Selected Angiogenesis-Related Molecules Differs among Molecular Subtypes, Body Mass Index and Menopausal Status in Breast Cancer Patients
Dimitrios Balalis, Dimitrios Tsakogiannis, Eleni Kalogera, Stefania Kokkali, Elli Tripodaki, Alexandros Ardavanis, Dimitrios Manatakis, Dionysios Dimas, Nektarios Koufopoulos, Florentia Fostira, Dimitrios Korkolis, Ioannis Misitzis, Nikolaos Vassos, Chara Spiliopoulou, Dimitrios Vlachodimitopoulos, Garyfalia Bletsas, and Nikolaos Arkadopoulos.
J Clin Med. 2022 Jul 14;11(14):4079.
34. Primary peripheral neuroectodermal tumor (PNET) of the adrenal gland: a rare entity
Nektarios Koufopoulos, Stefania Kokkali, Dimitrios Manatakis, Dimitrios Balalis, Despoina Nasi, Alexandros Ardavanis, Dimitrios Korkolis, Lubna Khaldi
J BUON. 2019 Mar-Apr;24(2):770-778.
35. The influence of anastomotic techniques on postoperative anastomotic complications: Results of the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit
Oesophago-Gastric Anastomosis Audit study group on behalf of the West Midlands Research Collaborative
J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Sep;164(3):674-684.e5.
36. Team dynamics in emergency surgery teams: results from a first international survey
Lorenzo Cobiañchi, Francesca Dal Mas, Maurizio Massaro, Paola Fugazzola, Federico Coccolini, Yoram Kluger, Ari Leppäniemi, Ernest E Moore, Massimo Sartelli, Peter Angelos, Fausto Catena, Luca Ansaloni ; Team Dynamics Study Group
World J Emerg Surg. 2021 Sep 16;16(1):47.
37. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study

Massimo Sartelli, Fikri M. Abu-Zidan, Francesco M. Labricciosa, Yoram Kluger, Federico Coccolini, Luca Ansaloni, Ari Leppäniemi, Andrew W. Kirkpatrick, Matti Tolonen, Cristian Tranà, Jean-Marc Regimbeau, Timothy Hardcastle, Renol M. Koshy, Ashraf Abbas, Ulaş Aday, A. R. K. Adesunkanmi, Adesina Ajibade, Lali Akhmeteli, Emrah Akin, Nezh Akkapulu, Alhenouf Alotaibi, Fatih Altintoprak, Dimitrios Anyfantakis, Boyko Atanasov, Goran Augustin, Constança Azevedo, Miklosh Bala, **Dimitrios Balalis**, Oussama Baraket, Suman Baral, Or Barkai, Marcelo Beltran, Roberto Bini, Konstantinos Bouliaris, Ana B. Caballero, Valentin Calu, Marco Catani, Marco Ceresoli, Vasileios Charalampakis, Asri Che Jusoh, Massimo Chiarugi, Nicola Cillara, Raquel Cobos Cuesta, Luigi Cobuccio, Gianfranco Cocorullo, Elif Colak, Luigi Conti, Yunfeng Cui, Belinda De Simone, Samir Delibegovic, Zaza Demetrashvili, Demetrios Demetriades, Ana Dimova, Agron Dogjani, Mushira Enani, Federica Farina, Francesco Ferrara, Domitilla Foghetti, Tommaso Fontana, Gustavo P. Fraga, Mahir Gachabayov, Grelpois Gérard, Wagih Ghnam, Teresa Giménez Maurel, Georgios Gkiokas, Carlos A. Gomes, Ali Guner, Sanjay Gupta, Andreas Hecker, Elcio S. Hirano, Adrien Hodonou, Martin Hutan, Igor Ilaschuk, Orestis Ioannidis, Arda Isik, Georgy Ivakhov, Sumita Jain, Mantas Jokubauskas, Aleksandar Karamarkovic, Robin Kaushik, Jakub Kenig, Vladimir Khokha, Denis Khokha, Jae Il Kim, Victor Kong, Dimitris Korkolis, Vitor F. Kruger, Ashok Kshirsagar, Romeo Lages Simões, Andrea Lanaia, Konstantinos Lasithiotakis, Pedro Leão, Miguel León Arellano, Holger Listle, Andrey Litvin, Aintzane Lizarazu Pérez, Eudaldo Lopez-Tomassetti Fernandez, Eftychios Lostoridis, Davide Luppi, Gustavo M. Machain V, Piotr Major, Dimitrios Manatakis, Marianne Marchini Reitz, Athanasios Marinis, Daniele Marrelli, Aleix Martínez-Pérez, Sanjay Marwah, Michael McFarlane, Mirza Mesic, Cristian Mesina, Nickos Michalopoulos, Evangelos Misiakos, Felipe Gonçalves Moreira, Ouadii Mouaqit, Ali Muhtaroglu, Noel Naidoo, Ionut Negoii, Zane Nikitina, Ioannis Nikolopoulos, Gabriela-Elisa Nita, Savino Occhionorelli, Iyiade Olaoye, Carlos A. Ordoñez, Zeynep Ozkan, Ajay Pal, Gian M. Palini, Kyriaki Papageorgiou, Dimitris Papagoras, Francesco Pata, Michał Pędzwiatr, Jorge Pereira, Gerson A. Pereira Junior, Gennaro Perrone, Tadeja Pintar, Magdalena Pisarska, Oleksandr Plehutsa, Mauro Podda, Gaetano Poillucci, Martha

Quiodettis, Tuba Rahim, Daniel Rios-Cruz, Gabriel Rodrigues, Dmytry Rozov, Boris Sakakushev, Ibrahima Sall, Alexander Sazhin, Miguel Semião, Taanya Sharda, Vishal Shelat, Giovanni Sinibaldi, Dmitrijs Skicko, Matej Skrovina, Dimitrios Stamatiou, Marco Stella, Marcin Strzałka, Ruslan Sydoruk, Ricardo A. Teixeira Gonsaga, Joel Noutakdie Tochie, Gia Tomadze, Lara Ugoletti, Jan Ulrych, Toomas Ümarik, Mustafa Y. Uzunoglu, Alin Vasilescu, Osborne Vaz, Andras Vereczkei, Nutu Vlad, Maciej Walędziak, Ali I. Yahya, Omer Yalkin, Tonguç U. Yilmaz, Ali Ekrem Ünal, Kuo-Ching Yuan, Sanoop K. Zachariah, Justas Žilinskas, Maurizio Zizzo, Vittoria Pattonieri, Gian Luca Baiocchi, and Fausto Catena
World J Emerg Surg. 2019 Jul 15; 14:34

38. Colorectal cancer metastases to the thyroid gland-a systematic review: Colorectal cancer thyroid metastases
Dimitrios K Manatakis, Nikolaos Tasis, Maria Ioanna Antonopoulou, Athanasios Kordelas, Dimitrios Balalis, Dimitrios P Korkolis, Sophia Tseleni - Balafouta
Hormones (Athens). 2021 Mar;20(1):85-91.
39. Rates of Anastomotic Complications and Their Management Following Esophagectomy: Results of the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit (OGAA)
Oesophago-Gastric Anastomosis Audit study group on behalf of the West Midlands Research Collaborative
Ann Surg. 2022 Feb 1;275(2): e382-e391.
40. Metaplastic Matrix-Producing Carcinoma and Apocrine Lobular Carcinoma In Situ Associated with Microglandular Adenosis: A Unique Case Report
Nektarios Koufopoulos' Dionysios Dimas, Foteini Antoniadou, Kyparissia Sitara, Dimitrios Balalis, Ioannis Boutas, Alina Roxana Gouloumis, Adamantia Kontogeorgi, Lubna Khaldi
Diagnostics (Basel). 2022 Jun 13;12(6):1458.
41. Association of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Clinicopathological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma
Dimitrios K Manatakis' Sofia Tseleni-Balafouta' Dimitrios Balalis'Vsiliki N Soulou, Dimitrios P Korkolis, George H Sakorafas, Georgios Plataniotis, Emmanouil Gontikakis.
Int J Endocrinol. 2017; 2017:8471235.

42. Mortality from esophagectomy for esophageal cancer across low, middle, and high-income countries: An international cohort study
Oesophago-Gastric Anastomotic Audit (OGAA) Collaborative: Writing Committee; Steering Committee; National Leads; Site Leads; Collaborators
Eur J Surg Oncol. 2021 Jun;47(6):1481-1488.
43. Practice variation in anastomotic leak after esophagectomy: Unravelling differences in failure to rescue.
Sander Ubels, Eric Matthée, Moniek Verstegen, Bastiaan Klarenbeek, Stefan Bouwense, Mark I van Berge Henegouwen, Freek Daams, Jan Willem T Dekker, Marc J van Det, Stijn van Esser, Ewen A Griffiths, Jan Willem Haveman, Grard Nieuwenhuijzen, Peter D Siersema, Bas Wijnhoven, Gerjon Hannink, Frans van Workum, Camiel Rosman ; TENTACLE – Esophagus collaborative group; Writing Committee; Joos Heisterkamp' Fatih Polat' Jeroen Schouten' Pritam Singh ; Study collaborators
Eur J Surg Oncol. 2023 May;49(5):974-982.
44. Diagnostic Accuracy of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Detecting Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas in Benign Multinodular Goitres
Dimitrios K Manatakis, Sophia Tseleni – Balafouta, Lazaros Tzelves, Dimitrios Balalis, Adelais Tzortzopoulou, Dimitrios P Korkolis, George H Sakorafas, Emmanouil Gontikakis, Georgios Plataniotis
J Thyroid Res. 2018 Apr 23; 2018:3470429.
45. Synchronous Colonic Adenocarcinoma and Metastatic Lobular Carcinoma in a Colectomy Specimen: A Rare Finding
Nektarios Koufopoulos, Christina Goudeli, Eleni Pigadioti, Dimitrios Balalis, Dimitrios K Manatakis, Foteini Antoniadou, Dimitris P Korkolis
Cureus. 2018 Aug 27;10(8): e3207.
46. Safety of primary anastomosis following emergency left sided colorectal resection: an international, multi-centre prospective audit.
2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group
Colorectal Dis. 2018 Sep;20 Suppl 6:47-57.

47. Impact of the COVID-19 Pandemic on Emergency Adult Surgical Patients and Surgical Services: An International Multi-center Cohort Study and Department Survey
Winter Beatty, Jasmine MRCS; Clarke, Jonathan M. PhD; Sounderajah, Viknesh MRCS; Acharya, Amish MRCS; Rabinowicz, Simon MBBS; Martin, Guy PhD; Warren, Leigh R. MBBS; Yalamanchili, Seema MRCS; Scott, Alasdair J. PhD; Burgnon, Elizabeth MSc; Purkayastha, Sanjay MD; Markar, Sheraz PhD; Kinross, James M. PhD; on behalf of the PANSURG-PREDICT Collaborative
Ann Surg. 2021 Dec 1;274(6):904-912.
48. Treatment of anastomotic leak after oesophagectomy for oesophageal cancer: large, collaborative, observational TENTACLE cohort study
Sander Ubels, Moniek H P Verstegen, Bastiaan R Klarenbeek, Stefan Bouwense, Mark I van Berge Henegouwen, Freek Daams, Marc J van Det, Ewen A Griffiths, Jan Willem Haveman, Joos Heisterkamp, Grard Nieuwenhuijzen, Fatih Polat, Jeroen Schouten, Peter D Siersema, Pritam Singh, Bas Wijnhoven, Gerjon Hannink, Frans van Workum, Camiel Rosman ; TENTACLE—Esophagus Collaborative Group
Br J Surg. 2023 May 17; znad123.
49. Correction: Surgeons' perspectives on artificial intelligence to support clinical decision-making in trauma and emergency contexts: results from an international survey
Lorenzo Cobianchi, Daniele Piccolo, Francesca Dal Mas, Vanni Agnoletti, Luca Ansaloni, Jeremy Balch, Walter Bif, Giovanni Butturini, Fausto Catena, Federico Coccolini, Stefano Denicolai, Belinda De Simone, Isabella Frigerio, Paola Fugazzola, Gianluigi Marseglia, Giuseppe Roberto Marseglia, Jacopo Martellucci, Mirko Modenese, Pietro Previtali, Federico Ruta, Alessandro Venturi, Haytham M. Kaafarani, Tyler J. Loftus and Team Dynamics Study Group
World J Emerg Surg. 2023 Mar 23;18(1):22.
50. Comparison of short-term outcomes from the International Oesophago-Gastric Anastomosis Audit (OGAA), the Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG), and the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA)

Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative

BJS Open. 2021 May 7;5(3): zrab010.

51. Time for a paradigm shift in shared decision-making in trauma and emergency surgery? Results from an international survey

Lorenzo Cobianchi, Francesca Dal Mas, Vanni Agnoletti, Luca Ansaloni, Walter Bif, Giovanni Butturini, Stefano Campostrini, Fausto Catena, Stefano Denicolai, Paola Fugazzola, Jacopo Martellucci, Maurizio Massaro, Pietro Previtali, Federico Ruta, Alessandro Venturi, Sarah Woltz, Haytham M. Kaafarani, Tyler J. Loftus and the Team Dynamics Study Group

World J Emerg Surg. 2023 Feb 17;18(1):14.

52. Prediction of morbidity and mortality after early cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: results of the S.P.Ri.M.A.C.C. study

Paola Fugazzola, Lorenzo Cobianchi, Marcello Di Martino, Matteo Tomasoni, Francesca Dal Mas, Fikri M. Abu-Zidan, Vanni Agnoletti, Marco Ceresoli, Federico Coccolini, Salomone Di Saverio, Tommaso Dominioni, Camilla Nikita Farè, Simone Frassini, Giulia Gambin, Ari Leppäniemi, Marcello Maestri, Elena Martín-Pérez, Ernest E. Moore, Valeria Musella, Andrew B. Peitzman¹⁴, Ángela de la Hoz Rodríguez, Benedetta Sargenti, Massimo Sartelli, Jacopo Viganò, Andrea Anderloni, Walter Bif, Fausto Catena¹⁸, Luca Ansaloni and the S.P.Ri.M.A.C.C. Collaborative Group

World J Emerg Surg. 2023 Mar 18;18(1):20.

53. The impact of conversion on the risk of major complication following laparoscopic colonic surgery: an international, multicentre prospective audit

2017 and 2015 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating groups
Colorectal Dis. 2018 Sep;20 Suppl 6:69-89

54. Evaluating the incidence of pathological complete response in current international rectal cancer practice: the barriers to widespread safe deferral of surgery

2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group
Colorectal Dis. 2018 Sep;20 Suppl 6:58-68.

55. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit
2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group
Colorectal Dis. 2018 Sep;20 Suppl 6:15-32.
56. An international multicentre prospective audit of elective rectal cancer surgery; operative approach versus outcome, including transanal total mesorectal excision (TaTME)
2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group
Colorectal Dis. 2018 Sep;20 Suppl 6:33-46.
57. Acute diverticulitis in immunocompromised patients: evidence from an international multicenter observational registry (Web-based International Register of Emergency Surgery and Trauma, Wires-T)
Dario Tartagli, Camilla Cremonini, Elena Annunziata, Fausto Catena, Massimo Sartell, Andrew W. Kirkpatrick, Serena Musetti, Silvia Strambi, Massimo Chiarugi, Federico Coccolini, the WIRES-T for Acute Diverticulitis Study Group
Tech Coloproctol. 2023 Feb 7.
58. Colorectal neoplastic emergencies in immunocompromised patients: preliminary result from the Web-based International Register of Emergency Surgery and Trauma (WIRES-T trial)
Federico Coccolini, Alessio Mazzoni, Camilla Cremonini, Luigi Cobuccio, Marsia Pucciarelli, Guglielmo Vetere, Beatrice Borelli, Silvia Strambi, Serena Musetti, Mario Miccoli, Chiara Cremolini, WIRES-T Study Group, Dario Tartaglia & Massimo Chiarugi
Updates Surg. 2023 May 9.
59. Stoma-free survival after anastomotic leak following rectal cancer resection: worldwide cohort of 2470 patients.
Greijdanus NG, Wienholts K, Ubels S, Talboom K, Hannink G, Wolthuis A, de Lacy FB, Lefevre JH, Solomon M, Frasson M, Rotholtz N, Denost Q, Perez RO, Konishi T, Panis Y, Rutegård M, Hompes R, Rosman C, van Workum F, Tanis PJ, de Wilt JHW; TENTACLE-Rectum Collaborative Group.
Br J Surg. 2023 Oct 11

60. Stoma-free Survival After Rectal Cancer Resection With Anastomotic Leakage: Development and Validation of a Prediction Model in a Large International Cohort.

Greijdanus NG, Wienholts K, Ubels S, Talboom K, Hannink G, Wolthuis A, de Lacy FB, Lefevre JH, Solomon M, Frasson M, Rotholtz N, Denost Q, Perez RO, Konishi T, Panis Y, Rutegård M, Hompes R, Rosman C, van Workum F, Tanis PJ, de Wilt JHW; TENTACLE-Rectum Collaborative Group.

Ann Surg. 2023 Nov 1

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. LAPAROSCOPIC RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION FOR RESIDUAL POST-CHEMOTHERAPY NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER: TECHNIQUE AND INITIAL RESULTS

D.K. Manatakis, G. Bouboulis, I. Passas, D. Balalis, K. Damalas, S. Gantzoulas, V. Berdelis, G. Sakorafas, G. Plataniotis, E. Gontikakis, D.P. Korkolis, Greece.

24th International congress of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.) 15-18 June 2016 Amsterdam, Netherlands

2. MACROSCOPIC QUALITY ASSESSMENT AND PHOTODOCUMENTATION OF COLORECTAL CANCER SURGICAL SPECIMENS: A STANDARDISED PROTOCOL AND INITIAL RESULTS.

Manatakis D., Balalis D., Pintireki A., Korkolis D., Sakorafas G., Gontikakis E., Plataniotis G. Department of Surgical Oncology, "Agios Savvas" Anticancer Hospital, Athens, Greece

3RD EUASSO Congress Innovation and New Technologies in Surgical Oncology 13-15 October 2016 Tirana, Albania.

3. CAN PREOPERATIVE NLR AND PLR PREDICT THE LOCOREGIONAL STATUS IN COLORECTAL CANCER?

Iraklis Katsoulis, Lazaros Tzelves, Janneta Lysikatou, Dimitris Balalis, Dimitra Mitsaka, Ioannis Karaitianos, George Sakorafas.

Department of Surgical Oncology, St. Savvas Cancer Hospital, Athens, Greece

City Cube, Berlin 20 – 22 September 2017. Twelfth Scientific and Annual Meeting ESCP

4. EWING SARCOMA OF THE ADRENAL GLAND.

E. Pigadioti*, N. Koufopoulos, D. Balalis, D. Manatakis, E. Kanari, D. Korkolis, L. Khaldi *

Dept. of Pathology, Anticancer Oncologic Hospital, “St. Savvas”, Athens, Greece
30th European Congress of Pathology

5. SERUM CONCENTRATION OF SELECTED MOLECULES INVOLVED IN ANGIOGENESIS IN DIFFERENT BREAST CANCER SUBTYPES.

D. Balalis, S. Kokkali, N. Koufopoulos, P. Provatopoulou, E. Kalogera, G. Bletsa, I. Misitzis, D. Dimas, N. Arkadopoulos, C. Spiliopoulou, D. Vlachodimitropoulos.
European Gynaecological Oncology Congress, 2019 Athens, Greece.

6. LAPAROSCOPIC COLORECTAL RESECTION FOR CANCER: SHORT-TERM RESULTS WITH 301 CONSECUTIVE CASES IN A NATIONAL CANCER INSTITUTE.

Dimitrios Korkolis, Aris Plastiras, Dimitrios Balalis, Kostas Damalas, Zanneta Lysikatos, Alike Rompou, Iliana Kougia, George Koulouriwtis, Eleni Mpalampou, Emmanouil Gontikakis.

Department of Surgical Oncology, “Saint Savvas” Anticancer Hospital, Athens, Greece.

European Colorectal Congress, 2019 St. Gallen, Switzerland

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

**1. ΛΟΙΜΩΞΗ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΜΥΩΝ ΠΑΧΕΩΣ
ΑΝΑΦΟΡΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**

Δημήτριος Μπαλαλής¹, Βασίλειος Καλλές², Ιωάννης Παπαπαναγιώτου¹,
Ιωάννης Φλέσσας¹, Ολυμπία Λεονιδάκου³, Ιωάννης Κακλαμάνος⁴, Γεώργιος
Σαρόγλου⁵, Θεόδωρος Μαριόλης - Σαψάκος¹

1. Χειρουργική Κλινική, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο, Αθήνα,
 2. Β' Χειρουργική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα,
 3. Εργαστήριο Ανατομίας, Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, Αθήνα,
 4. Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Τμήματος Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, Γ.Ο.Ν.Κ. «Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα,
 5. Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, Αθήνα
- 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2014

2. ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΝΩΠΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Θεόδωρος Μαριόλης - Σαψάκος^{1,3}, Βασίλειος Καλλές^{2,3}, Δημήτριος Μπαλαλής³, Ιωάννης Παπαπαναγιώτου³, Ιωάννης Φλέσσας³, Μενέλαος Ζουλάμογλου^{1,3}, Μαριάννα Δροσίτη³, Μάρκος Σγάντζος⁵, Ιωάννης Τσιαούσης⁴.

1. Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, Αθήνα,
2. Β' Χειρουργική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα,
3. Εργαστήριο Ανατομίας, Νοσηλευτική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα,
4. Εργαστήριο Ανατομίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο
5. Τομέας Μορφολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2014

3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΛΟΓΟΥ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ-ΠΡΟΣ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Δ.Κ. Μανατάκης, Γ. Μπούμπουλης, Δ. Μπαλαλής, Κ. Δαμαλάς, Β. Σούλου, Δ.Π. Κορκολής, Ε. Γοντικάκης, Γ. Πλατανιώτης.

Χειρουργική Ογκολογική Κλινική, Αντικαρκινικό – Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα.

43^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, 2015.

4. ΨΕΥΔΟΑΧΑΛΑΣΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ - ΕΝΑ ΔΥΣΚΟΛΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

Δημήτριος Μανατάκης, Δημήτριος Μπαλαλής, Ηλιάνα Μπάμπαλη, Κωνσταντίνος, Δαμαλάς, Σωτήριος Γαντζούλας, Παρασκευή Τζιάκου, Νίκη Αρνογιαννάκη, Γεώργιος Πλατανιώτης, Εμμανουήλ Γοντικάκης, Δημήτριος Κορκολής.

Χειρουργική Ογκολογική Κλινική, Αντικαρκινικό – Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα.

30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2016

5. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΣΑΡΚΩΜΑ EWING ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟΥ

Μανατάκης Δ. 1, Μπαλαλής Δ 1, Τζωρτζοπούλου Α 1, Τζελβές Λ 1, Χάλντη Λ 2, Κουφόπουλος Ν 2Μηλάτου Μ 3, Πλατανιώτης Γ 1, Γοντικάκης Ε 1, Σακοράφας Γ 1, Κορκολής Δ 1

1.Α΄ Χειρουργική Ογκολογική Κλινική, Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών “Ο Άγιος Σάββας”

2. Παθολογοανατομικό Τμήμα, Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών “Ο Άγιος Σάββας”

3.Ακτινολογικό Τμήμα, Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών “Ο Άγιος Σάββας”.

15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων 2017.

6. ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΥΛΩΝ ΗΠΑΤΟΣ (ΟΓΚΟΣ ΚΛΑΤΣΚΙΝ): ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ.

Μπαλαλής Δ.1, Μανατάκης Δ.Κ.1, Μπάμπαλη Η.1, Τζωρτζοπούλου Α.1, Γαντζούλας Σ.1, Κυπραίος Δ.2, Ξυνόπουλος Δ.2, Γοντικάκης Ε.1, Πλατανιώτης Γ.1, Σακοράφας Γ.1, Κορκολής Δ.1.

1 Χειρουργικό Ογκολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Άγιος Σάββας».

2 Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Άγιος Σάββας».

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων 2017

**7. Η ΗΠΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΕΠΙ 385 ΔΙΑΔΟΧΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.**

Τζωρτζοπούλου Α.1, Μανατάκης Δ.Κ.1, Μπαλαλής Δ.1, Μπάμπαλη Η.1,
Κυπραίος Δ.2, Ξυνόπουλος Δ.2, Γοντικάκης Ε.1, Πλατανιώτης Γ.1, Σακοράφας
Γ.1, Κορκολής Δ1.

*1 Χειρουργικό Ογκολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Άγιος Σάββας»,*

*2 Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Άγιος Σάββας».*

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος
Χοληφόρων 2017

**8. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΕΠΙ 245 ΔΙΑΔΟΧΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΕΚΤΟΜΗ WHIPPLE.**

Μπάμπαλη Η.1, Μανατάκης Δ.Κ.1, Μπαλαλής Δ.1, Τζωρτζοπούλου Α.1,
Γαντζούλας Σ.1, Κυπραίος Δ.2, Ξυνόπουλος Δ.2, Γοντικάκης Ε.1, Πλατανιώτης
Γ.1 Σακοράφας Γ.1, Κορκολής Δ.1

*1 Χειρουργικό Ογκολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Άγιος Σάββας»,*

*2 Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Άγιος Σάββας».*

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος
Χοληφόρων 2017

9. Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΗΣ

Μανατάκης Δ., Μπούμπουλης Γ., Μπαλαλής Δ., Μπάμπαλη Η., Τζωρτζοπούλου
Α., Τζελβές Λ., Γοντικάκης Ε., Πλατανιώτης Γ., Σακοράφας Γ., Κορκολής Δ.

Χειρουργικό Ογκολογικό Τμήμα, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Άγιος Σάββας».

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος
Χοληφόρων 2017

10. ΤΟ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΛΟΒΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.

Μπαλάλης Δημήτριος¹, Καλλές Βασίλειος¹, Στάμος Νικόλαος¹, Ζουλαμόγλου Μενέλαος¹, Δέσκου Ειρήνη¹, Τσαρούχα Αριστέα¹, Ίβρος Νικόλαος¹, Κόκκαλη Στεφανία², Κυριαζάνος Ιωάννης¹.

1. *Α΄ Χειρουργική Κλινική Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών*, 2. *Ογκολογική Μονάδα, Β΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών.*

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού, 2022

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Συμμετοχή στην επιμέλεια και μετάφραση κεφαλαίων του συγγράμματος *Current Σύγχρονη Χειρουργική, Διάγνωση και Θεραπεία*.
14^η Αγγλική Έκδοση και 3^η Ελληνική Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.
2. Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα όπως στη Πολυκεντρική Καταγραφή του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου και Ορθού (Colorectal Cancer Registry) της ΕΜ- ΚΑΠΕΣ, καθώς και σε διεθνή πρωτόκολλα όπως το Global Surg 3 για το καρκίνο του μαστού και το γαστρικό και κολοορθικό καρκίνο και το πρωτόκολλο του Πανεπιστημίου του Birmingham που αφορά τον έλεγχο των οισοφαγογαστρικών αναστομώνσεων.
3. Συμμετοχή στο πρωτόκολλο Imagine - για τη μελέτη του μετεγχειρητικού ειλεού ύστερα από κολοορθική χειρουργική επέμβαση – της European Society of Coloproctology.
4. Guest Editor στο διεθνές περιοδικό *Journal of Clinical Medicine* (IF: 4,964)
5. Αξιολογήτης στα διεθνή περιοδικά *International Journal of Surgery* και *Frontiers in Surgery*.

- Ημερίδα: Θεραπευτικές Εξελίξεις στα Σαρκώματα
Θέμα Ομιλίας: Επιδημιολογία Σαρκωμάτων.
Γ.Α.Ο.Ν.Α.: «Ο Άγιος Σάββας».
- Η λαπαροσκοπική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού
31^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2018
- Λαπαροσκοπική αριστερή επινεφριδεκτομή για καρκίνο του επινεφριδίου
31^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2018
- Λαπαροσκοπική αριστερή πλαγία ηπατεκτομή
31^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής 2018
- Λαπαροσκοπική πλαγία αριστερή ηπατεκτομή
13^ο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής 2019
- Λαπαροσκοπική μυστομή κατά Heller και θολοπλαστική κατά Dor για αχαλασία
οισοφάγου
13^ο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής 2019
- Καρκίνος Γαστρεντερικού
7^ο Επιστημονικό Forum Τα νέα φάρμακα στην ογκολογία : Από την έρευνα στη
πράξη, Σπέτσες 2019
- Χειρουργική θεραπεία του εξαιρέσιμου καρκίνου του παγκρέατος
28^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων 2022
- Ενδείξεις νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας στον εξαιρέσιμο καρκίνο του
παγκρέατος
28^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων 2022
- Ενδείξεις και αποτελεσματικότητα της HIPEC ανάλογα με τη νόσο
28^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η αγγειογένεση εμπλέκεται στην ανάπτυξη και στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Στον καρκίνο του μαστού ελέγχεται από τον σηματοδοτικό άξονα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Επιπλέον ελέγχεται από διάφορους προαγγειογενετικούς παράγοντες στους οποίους περιλαμβάνεται ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας συνδεδεμένος με ηπαρίνη (HB-EGF) και ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων – CC (PDGF-CC), καθώς επίσης και συνυποδοχείς όπως η νευροπιλίνη -1 (NRP-1) οι οποίοι εμπλέκονται προγνωστικά και θεραπευτικά στους ασθενείς με καρκίνο μαστού. Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί ο προσδιορισμός της έκφρασης των προαναφερθέντων αγγειογενετικών παραγόντων στη συστηματική κυκλοφορία γυναικών με πρωτοεμφανιζόμενο καρκίνο μαστού και η συσχέτιση τους με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το εμμηνορρυσιακό status, τους ιστολογικούς τύπους και τους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 205 προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού και 31 υγιείς μάρτυρες. Μετρήθηκαν τα επίπεδα έκφρασης στον ορό των αγγειογενετικών παραγόντων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και την NRP-1 και διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση τους με κλινικές και ιστοπαθολογικές παραμέτρους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα του VEGF ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα συγκριτικά με τις ασθενείς με *in situ* πορογενές καρκίνωμα. Τα επίπεδα στον ορό του PDGF-CC ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ασθενείς με τον μοριακό υπότυπο LumB (Her2-) συγκριτικά με τις ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Επιπλέον παρατηρήθηκε διαφορετική έκφραση στα επίπεδα των περισσότερων βιοδεικτών μεταξύ υπέρβαρων/παχύσαρκων και φυσιολογικού βάρους ασθενών ανάμεσα στους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού. Τα επίπεδα στον ορό του HB-EGF, όσο αφορά τον τριπλά αρνητικό καρκίνο του

μαστού ήταν σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς συγκριτικά με τις ασθενείς με φυσιολογικό βάρος σώματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα επίπεδα των αγγειογενετικών παραγόντων στον ορό σχετίζονται με τους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού. Επίσης μερικοί από αυτούς τους αγγειογενετικούς παράγοντες επηρεάζονται από τον ιστολογικό τύπο, τον ΔΜΣ και το εμμηνορρυσιακό status των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Η παρούσα μελέτη προτείνει μια πιθανή αλληλεπίδραση της παχυσαρκίας και του HB-EGF στον καρκίνο του μαστού και ειδικότερα στον τριπλά αρνητικό μοριακό υπότυπο. Περαιτέρω μελέτες θα μπορούσαν να ενισχύσουν τα ευρήματά μας και να αναδείξουν τα μόρια αυτά ως προγνωστικούς βιοδείκτες στον καρκίνο του μαστού και ιδιαίτερα στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού.

ABSTRACT

AIM: Angiogenesis plays a critical role in the growth and proliferation of cancer cells. In breast cancer it is mediated by the vascular endothelial growth factor (VEGF) signalling axis. Furthermore, it is regulated by different proangiogenic factors, such as heparin-binding – EGF-like growth factor (HB-EGF) and platelet – derived growth factor – CC (PDGF-CC) in addition to co – receptors, such as neuropilin – 1 (NRP-1), which are implicated in the prognosis and therapy of breast cancer patients. The purpose of the present study is to determine the expression of the aforementioned angiogenic factors in the systemic circulation of women with early breast cancer and the correlation with body mass index (BMI), menopausal status, histological types and molecular subtypes of breast cancer.

PATIENTS AND METHOD: The study cohort consisted of 205 premenopausal and postmenopausal patients with early breast cancer and 31 healthy donors. We assessed the serum levels of VEGF, HB-EGF, PDGF -CC and NRP-1 and investigated the potential associations with clinical and histopathological parameters.

RESULTS: VEGF serum levels were significantly higher in patients with invasive carcinoma in comparison to patients with ductal carcinoma in situ. PDGF-CC serum levels were significantly higher in patients with molecular subtype of LumB (Her2-) in comparison to patients with triple negative molecular subtype. Moreover, we observed a different expression of most biomarkers between overweight/obese and normal weight patients among the breast cancer molecular subtypes. Specifically, overweight/obese patients with triple negative breast cancer exhibited significantly higher HB-EGF serum levels in comparison to normal weight patients.

CONCLUSION: The serum levels of angiogenic factors are associated with molecular subtypes of breast cancer. Moreover, some of these angiogenic factors are affected by the histological type, the BMI and the menopausal status of patients with breast cancer. The current study suggests a potential interaction of obesity and HB-EGF in breast cancer and specifically in triple negative molecular subtype. Further studies could enhance our findings and designate these factors as prognostic biomarkers in breast cancer and especially in triple negative breast cancer (TNBC).

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1.1.1. Γενετικοί Παράγοντες, Παράγοντες Κινδύνου, Επιδημιολογία

1.1.1.1. Γενετικοί Παράγοντες του Καρκίνου του Μαστού

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι πολυπαραγοντικός και ορισμένες φορές τροποποιήσιμος [1]. Ο πλέον σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού αποτελεί το φύλο με την αναλογία γυναικών προς ανδρών να είναι 100:1 [2]. Το 5 - 10% των περιπτώσεων της νόσου είναι κληρονομούμενο και στη πλειονότητα οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA 1 και BRCA2 στα οποία βασίζονται και οι περισσότερες μελέτες [3]. Επιπλέον το 36% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 35 ετών πιστεύεται ότι σχετίζεται με κάποιου είδους μετάλλαξη [4]. Στις μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 οφείλεται το σύνδρομο του κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού και των ωθηκών (HBOC) το οποίο μεταβιβάζεται με το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο [5]. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA1 σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε ποσοστό που κυμαίνεται από 57% έως 65%, καθώς επίσης με τον καρκίνο των ωθηκών, περιτοναϊκούς και παγκρεατικούς καρκίνους και με το σύνδρομο Fanconi.

Αντιθέτως οι φορείς των μεταλλάξεων του γονιδίου BRCA2 διατρέχουν σχετικά μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν κάποια στιγμή στη ζωή τους καρκίνο μαστού, που κυμαίνεται από 45% έως 55%. Επιπρόσθετα παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση και άλλων τύπων καρκίνων, όπως ωθηκών, παγκρέατος, προστάτη, ενώ υπάρχει υψηλή συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού στους άντρες [2].

Το γονίδιο p53 αποτελεί το πλέον πιο συχνό μεταλλαγμένο γονίδιο που ανευρίσκεται στο διηθητικό καρκίνο του μαστού. Παρόλο που η μετάλλαξη εντοπίζεται στο 30% έως 35% των περιπτώσεων καρκίνου μαστού, σε ορισμένους μοριακούς υπότυπους, όπως στον καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο, το ποσοστό προσεγγίζει το 80% [6]. Αν και πολλές αναδρομικές μελέτες έχουν επισημάνει το δυνητικά προγνωστικό ρόλο του μεταλλαγμένου γονιδίου p53,

η μετάλλαξη του γονιδίου δεν χρησιμεύει σαν προγνωστικός ή θεραπευτικός βιοδείκτης στο καρκίνο του μαστού [6]. Επίσης μεταλλάξεις στο γονίδιο p53 απαντώνται στο 75 % των ασθενών με σύνδρομο Li-Fraumeni [7]. Το σύνδρομο Li-Fraumeni αποτελεί ένα αυτοσωμικό επικρατές κληρονομικό νόσημα, όπου ανιχνεύονται μεταλλάξεις στο γονίδιο p53 με εμφανή προδιάθεση στο μηχανισμό της ογκογένεσης [8]. Με αυτό το σύνδρομο σχετίζονται εκτός από αιματολογικές κακοήθειες όπως η λευχαιμία, πολλοί τύποι καρκίνων όπως του μαστού, του εγκεφάλου, των επινεφριδίων, των οστών, καθώς και σαρκώματα μαλακών μορίων [8]. Οι ασθενείς με Li-Fraumeni σύνδρομο, οι οποίοι διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού αντιμετωπίζονται θεραπευτικά όπως και οι υπόλοιποι ασθενείς. Επίσης οι ασθενείς αυτής της ομάδας διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν κακοήθειες οφειλόμενες στην ακτινοβολία, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [9].

Παραλλήλως το σύνδρομο PTEN Hamartoma Tumour (PHTS) συνθέτει ένα κλινικό φάσμα κληρονομούμενων διαταραχών στο οποίο περιλαμβάνεται το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba και το σύνδρομο Proteus, τα οποία σχετίζονται με γενετικές μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN [10]. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους φορείς των μεταλλάξεων στο γονίδιο PTEN εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 67% έως 85% και είναι παρόμοιος με αυτόν στους φορείς των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 [10].

Πίνακας 1.1. Τα κύρια σύνδρομα και τα γονίδια που σχετίζονται με τον κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού.

Κληρονομούμενο κακόηθες σύνδρομο	Σχετιζόμενες κακοήθειες	Γονιδιακή μετάλλαξη
Μαστού και Ωοθηκών	Μαστού, Ωοθηκών, Προστάτη, Παγκρέατος	BRCA1, BRCA2
Li – Fraumeni	Εγκεφάλου, Μαστού, Σάρκωμα μαλακών μορίων, Οστεοσάρκωμα, Λευχαιμία, Φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα	TP53
Σύνδρομο Cowden	Μαστού, Θυρεοειδούς, Επινεφριδίου	PTEN
Σύνδρομο Lynch	Κολορρθικός καρκίνος, Ενδομητρίου, Ωοθηκών, Παγκρέατος, Νεφρικής πυέλου, Λεπτού εντέρου, Ήπατος και Χοληφόρων, Στομάχου, Εγκεφάλου, Μαστού	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM
Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση	Κολορρθικός καρκίνος, Πολλαπλοί μη κακοηθείς πολύποδες παχέος εντέρου, Λεπτού εντέρου, Οστών, Εγκεφάλου, Στομάχου, Δέρματος	APC
Ρετινοβλάστωμα	Αμφιβληστροειδούς, Όγκος επίφυσης, Οστεοσάρκωμα, Μελάνωμα, Σάρκωμα μαλακών μορίων	RB1
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 1 (MEN1)	Ενδοκρινείς όγκοι παγκρέατος, Παραθυρεοειδούς, Υπόφυσης	MEN1
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 2 (MEN2)	Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς	RET
Σύνδρομο Von Hippel - Lindau	Νεφρού	VHL

1.1.1.2. Παράγοντες Κινδύνου του Καρκίνου του Μαστού

Πέραν από το γενετικό υπόβαθρο του καρκίνου του μαστού, διάφοροι άλλοι παράγοντες κινδύνου, συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου.

Φύλο

Ένας από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες εμφάνισης καρκίνου του μαστού αποτελεί το φύλο. Ο λόγος γυναικών προς ανδρών για την εμφάνιση της νόσου κυμαίνεται 100: 1 [2]. Ως εκ τούτου ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μακράν την πιο συχνή κακοήθεια που προσβάλλει το γυναικείο πληθυσμό [11].

Ηλικία

Η ηλικία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση και εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με το National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αυξάνει ταχέως κατά τη διάρκεια της τέταρτης δεκαετίας της ζωής των γυναικών [2]. Μετά την εμμηνόπαυση, η επίπτωση του καρκίνου του μαστού συνεχίζει να αυξάνει με μειούμενο ρυθμό, φτάνοντας στην μέγιστη επίπτωση την πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής. Από το σημείο αυτό και έπειτα η επίπτωση της νόσου φθίνει και κατά τη διάρκεια της έκτης και έβδομης δεκαετίας μειώνεται σημαντικά [12].

Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού

Η επίπτωση του οικογενειακού ιστορικού έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο συνολικός κίνδυνος εξαρτάται από τον αριθμό των συγγενών που πάσχουν από τη νόσο, την ηλικία που έγινε η διάγνωση, καθώς και από το εάν η νόσος προσβάλλει ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα το μαζικό αδένα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού αυξάνεται κατά δύο φορές σε γυναίκες, όπου ένας τουλάχιστον συγγενής πρώτου βαθμού (μητέρα ή αδερφή) έχει διαγνωσθεί στο παρελθόν με καρκίνο μαστού [2,13]. Ο κίνδυνος αυτός είναι ακόμα υψηλότερος μεταξύ των γυναικών με πρώτου βαθμού συγγενείς οι οποίοι διεγνώσθησαν με καρκίνο μαστού πριν την ηλικία των

50 ετών, συγκριτικά με τις γυναίκες που διεγνώσθησαν με τη νόσο μετά την ηλικία των 50 ετών [14,15].

Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού

Το ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου και στον άλλο μαστό. Σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού ή πιθανότητα να εμφανίσουν καρκίνο στον άλλο μαστό κυμαίνεται μεταξύ 0.5% και 1.0% ανά έτος [2].

Έκθεση σε ακτινοβολία

Η θεραπευτική έκθεση στην ακτινοβολία σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας πρόκλησης καρκινογένεσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης σχετίζεται με τις υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας οι οποίες χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επίσης η ακτινοβολία που χορηγείται σε νεαρή ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ειδικά εάν η έκθεση έγινε πριν την ηλικία των 30 ετών. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική ακτινοβολία για την αντιμετώπιση της νόσου του Hodgkin [2,16].

Σωματικό βάρος και άσκηση

Η σχέση ανάμεσα στη παχυσαρκία και το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι σύνθετη και εξαρτάται από το χρόνο εκτίμησης και αξιολόγησης του σωματικού βάρους (π.χ. προ- ή μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία), αλλά και από την περίοδο νόσησης από καρκίνο μαστού (ήτοι προ- ή μετεμμηνοπαυσιακή νόσηση) [17]. Περίπου 20% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού απαντάται σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών [18]. Ενώ η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του προεμμηνοπαυσιακά αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έχει επισημανθεί από πολλές μελέτες, πάρα ταύτα η αρνητική αυτή συσχέτιση δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες [19-22]. Η μελέτη Breast Cancer Prevention P-1 trial στην οποία συμμετείχαν περισσότερες από 5864 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανέδειξε ότι η παχυσαρκία σχετίζεται προεμμηνοπαυσιακά με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού [23]. Επίσης σε δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά την

εθνικότητα, όπου η συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του προεμμηνοπαυσιακά υψηλού κινδύνου νόσησης από καρκίνο του μαστού εντοπίστηκε στις περισσότερες ομάδες, ενώ θετική συσχέτιση εμφανίστηκε μόνο στον Ασιατικό πληθυσμό [24,25].

Όσον αφορά την επίπτωση της παχυσαρκίας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού περιορίζεται στην ομάδα των ασθενών με ορμονικά ευαίσθητους μοριακούς υπότυπους καρκίνου του μαστού (Luminal A και Luminal B) [26,27]. Αυτή η συσχέτιση είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες Ασιατικής προέλευσης συγκριτικά με τις γυναίκες από την Νότια Αμερική, την Ευρώπη και την Αυστραλία [24]. Επιπλέον, η αύξηση του σωματικού βάρους μετά την ηλικία των 18 ετών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορμονοευαίσθητου καρκίνου του μαστού μετεμμηνοπαυσιακά [28,29]. Ένα ακόμα σημαντικό στοιχείο αποτελεί η αυξημένη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την εμφάνιση του επιθετικού μοριακού υπότυπου καρκίνου του μαστού με τριπλά αρνητικά φαινότυπο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτή η συσχέτιση δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται σε γυναίκες που έχουν μπει στην εμμηνόπαυση [30].

Όσον αφορά στην σωματική δραστηριότητα, πολλές προοπτικές μελέτες έχουν επισημάνει τα σημαντικά οφέλη της άσκησης στην εξέλιξη της νόσου [31]. Πέραν από την προστατευτική δράση της σωματικής άσκησης στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, η παχυσαρκία, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα καθώς και η πρόσληψη βάρους μειώνουν τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο μαστού. Έτσι ο συνδυασμός σωματικής άσκησης και απώλειας βάρους έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος, της συνακόλουθης μείωσης των κυκλοφορούντων οιστρογόνων και ως εκ τούτου της βελτίωσης της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο μαστού.

Διατροφή και καρκίνος του μαστού

Πολλές μελέτες και κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί για την προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής – στον οποίο συμμετέχει σημαντικά και η σωστή διατροφή – ο οποίος φαίνεται ότι συμβάλει στη πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Η συχνή κατανάλωση κόκκινου, αλλά και επεξεργασμένου κρέατος φαίνεται ότι σχετίζεται σημαντικά με τη εμφάνιση καρκίνου του μαστού [32,33]. Αντίθετα, η κατανάλωση

λαχανικών, φρούτων, ψαριού, ελαιόλαδου, αλλά και η μέτρια λήψη κόκκινου κρασιού φαίνεται ότι δρα προστατευτικά έναντι του καρκίνου του μαστού [34,35].

Κάπνισμα και καρκίνος του μαστού

Οι μελέτες που έχουν διενεργηθεί για την δράση τόσο του ενεργητικού, όσο και του παθητικού καπνίσματος στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα [36]. Ενώ πολλές μελέτες συνδέουν το κάπνισμα με μέτριο, αλλά σημαντικό κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού, παρά ταύτα ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον καρκίνο του μαστού έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό νόσησης από καρκίνο του μαστού [37,38].

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος του μαστού

Τα οιστρογόνα και οι προγεστίνες πέραν από την δράση τους στο αναπαραγωγικό σύστημα επηρεάζουν και τη λειτουργία άλλων συστημάτων όπως του μυοσκελετικού, του νευρικού και του καρδιαγγειακού συστήματος. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αύξηση της οστικής πυκνότητας, καθώς και για το μείωση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης σε γυναίκες χωρίς χρόνια νοσήματα [39]. Οι ορμόνες αυτές όπως έχει ήδη αποδειχθεί παρουσιάζουν και καρκινογόνο δράση με τα επιδημιολογικά δεδομένα να συσχετίζουν τόσο την εξωγενή, όσο και την ενδογενή ορμονική έκθεση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [40]. Η εξωγενής θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνει σημαντικά το κίνδυνο νόσησης από καρκίνο μαστού, με τον σχετικό κίνδυνο στη 5ετία να ανέρχεται στο 1.3 [2]. Αυτό αποδεικνύεται και από τα αποτελέσματα πολυκεντρικών μελετών σε σημαντικό αριθμό γυναικών, όπου φάνηκε η θετική συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού [41]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε πανεθνική μελέτη που διεξήχθη στη Νότιο Κορέα για την εκτίμηση του κινδύνου νόσησης από καρκίνο μαστού. Η χρήση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης τόσο από διηθητικό, όσο και από *in situ* καρκίνο μαστού, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης αυξάνεται αναλογικά με

τη διάρκεια χορήγησης της θεραπείας, ενώ διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάλογα με τη πυκνότητα του μαστού και το σωματικό βάρος [42].

Εκτός όμως από την εξωγενή χορήγηση ορμονών και η ενδογενής ορμονική έκθεση συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Η πρόωρη εμμηνορρυσία και ειδικότερα πριν την ηλικία των 13 ετών φαίνεται ότι σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου νόσησης από καρκίνο του μαστού κατά τέσσερις φορές σε σύγκριση με την έναρξη της εμμήνου ρύσεως μετά την ηλικία των 13 ετών [2,43]. Επίσης η ατεκνία ή η γέννηση σε προχωρημένη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν τεκνοποιήσει πριν την ηλικία των 20 ετών, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις άτεκνες γυναίκες ήταν 1.67, ενώ για τις γυναίκες που τεκνοποίησαν μετά την ηλικία των 30 ετών ο κίνδυνος νόσησης ανήλθε στο 3.23. Ακόμα ο κίνδυνος νόσησης από καρκίνο μαστού στις γυναίκες που τεκνοποίησαν παρουσίασε μείωση κατά 4.3 % για κάθε έτος θηλασμού [2, 44].

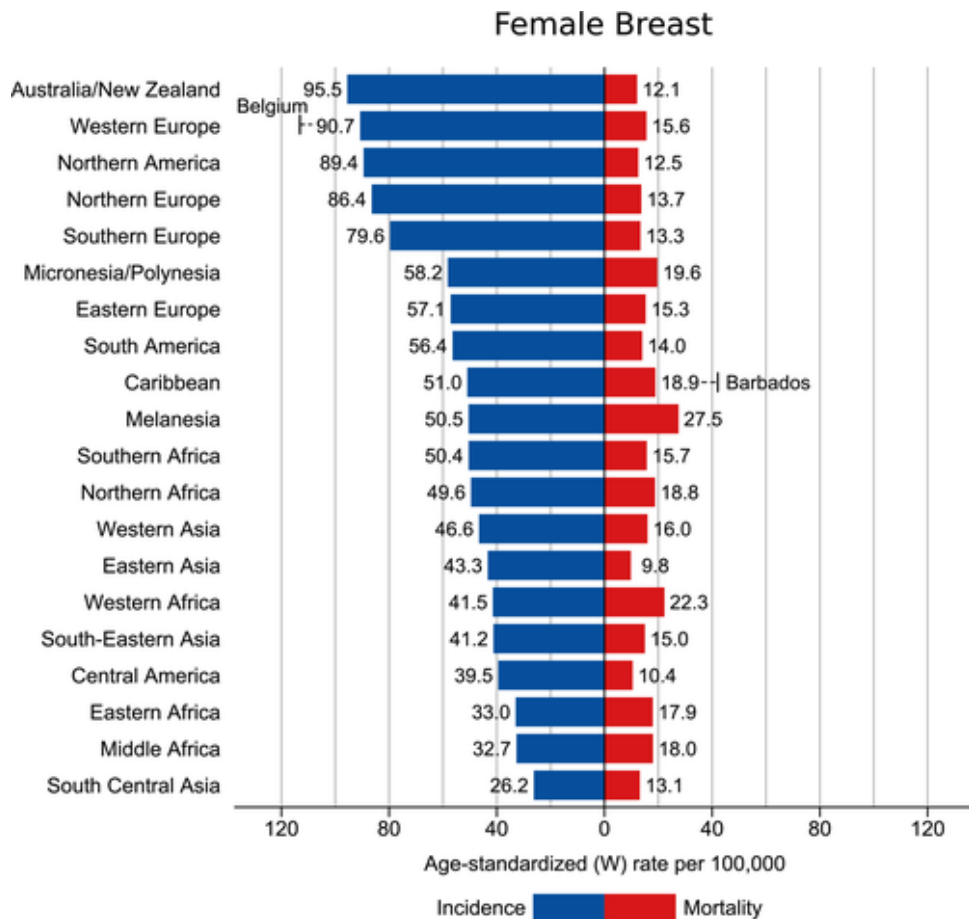
Επιπρόσθετα η όψιμη εμμηνόπαυση ειδικότερα μετά την ηλικία των 55 ετών διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού συγκριτικά με τις γυναίκες που εμφανίζουν πρόωρη εμμηνόπαυση, ιδιαίτερα πριν την ηλικία των 44 ετών [2]. Ενώ οι περισσότερες γυναίκες μπαίνουν στην εμμηνόπαυση μεταξύ 45 και 54 ετών, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 40% υψηλότερος στις προεμμηνοπαυσιακές από ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι οι θετικοί στους υποδοχείς οιστρογόνων καθώς και οι λοβιακοί καρκίνοι είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις ορμόνες των ωοθηκών από ότι οι αρνητικοί στους υποδοχείς οιστρογόνων και οι πορογενείς καρκίνοι [45]. Τέλος σημαντικό παράγοντα κινδύνου νόσησης από καρκίνο μαστού αποτελεί και η συνολική διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Οι γυναίκες που εμμηνορροούν για περισσότερα από 30 έτη παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο μαστού, συγκριτικά με τις γυναίκες που εμμηνορροούν λιγότερο από 30 έτη.

Αντισύλληψη και καρκίνος του μαστού

Οι περισσότερες μελέτες για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν από το στόματος αντισύλληψη έχουν καταλήξει σε αντιφατικά αποτελέσματα [46]. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Δανία και τα αποτελέσματα της δημοσιεύτηκαν το 2017 φάνηκε η θετική συσχέτιση ανάμεσα στην λήψη από το στόματος αντισυλληπτικών και στον αυξημένο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού, με τον κίνδυνο να εξαρτάται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τη συνολική διάρκεια χρήσης [47].

1.1.1.3. Επιδημιολογικά Δεδομένα και Καρκίνος του Μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια και την δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες στο δυτικό ημισφαίριο. Ο καρκίνος του μαστού αντιστοιχεί στο 25.8% των νέων διαγνώσεων από όλους τους τύπους καρκίνων για το 2020 [2]. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ανέρχεται στις 128.3 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες ανά έτος. Η επίπτωση της νόσου απαντάται σε υψηλά επίπεδα στις γυναίκες του δυτικού κόσμου (Αυστραλία, Ευρώπη, Βόρειος Αμερική), ενώ διατηρεί χαμηλά ποσοστά εμφάνισης στην Αφρική, στη Κεντρική Αμερική και στην Νότιο – Ανατολική Ασία (σχήμα 1.1.) [48]. Εντούτοις σε περιοχές με χαμηλά ποσοστά εμφάνισης της νόσου, όπως σε χώρες της Ανατολικής Ασίας τα τελευταία έτη φαίνεται να παρουσιάζεται μία αυξητική τάση κυρίως λόγω της ταχείας οικονομικής ανάπτυξης και της υιοθέτησης του δυτικού τρόπου ζωής.



Σχήμα 1.1. Παγκόσμια επίπτωση και θνητότητα από τον καρκίνο του μαστού ανά 100.000 γυναίκες (Hyoung Sung, Jacques Ferlay, Rebecca Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Ca Cancer J Clin.*2021;71:209–249).

Η θνητότητα από τον καρκίνο του μαστού παρουσιάζει συνεχή αύξηση από το 1951 έως το 1990, αλλά από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και μετά εμφανίζει σημαντική μείωση, ιδιαίτερα στο Ηνωμένο Βασίλειο [49]. Οι λόγοι για τους οποίους παρουσιάστηκε σημαντική μείωση στην θνητότητα από καρκίνο του μαστού αποτέλεσαν η αύξηση της χρήσης του διαγνωστικού ελέγχου, ιδίως με την μαστογραφία, η λεπτομερής διάγνωση, αλλά και η βελτίωση της επικουρικής χημειοθεραπείας [2,49]. Σε αντιδιαστολή με τις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αύξηση της θνητότητας από καρκίνο του μαστού, η οποία είναι και η υψηλότερη παγκοσμίως κυρίως λόγω του χαμηλού οικονομικού επιπέδου που συνεπάγεται την απουσία κατάλληλων υγειονομικών υποδομών [48].

1.1.2. Πρόληψη και Παρακλινικός Έλεγχος

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πλέον συχνή κακοήθεια στις γυναίκες, ενώ η αυξημένη επίπτωση της νόσου σχετίζεται με το υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής στις αναπτυσσόμενες χώρες [50]. Όπως εκτιμάται περίπου το 70% του συνόλου των κακοηθειών παγκοσμίως οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ το ποσοστό αυτό για τον καρκίνο του μαστού ανέρχεται τουλάχιστον στο 90% των περιπτώσεων [51].

Συμπληρωματικά οι γυναίκες που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού αποτελούν μία ετερογενή ομάδα όπου σε αυτήν υπάγονται και εκείνες οι γυναίκες με ή χωρίς υψηλό γενετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σε αυτή την ομάδα γυναικών η εφαρμογή των μεθόδων του προληπτικού ελέγχου απαιτούν προσωποποιημένα και διεπιστημονική προσέγγιση [52].

Φυσική εξέταση και καρκίνος του μαστού

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού έχει σημειώσει δραματική αύξηση την τελευταία 25ετία [2]. Προγενέστερα το 50% έως και το 75% των κακοηθειών του μαστού ανιχνεύονταν κυρίως με την αυτοεξέταση [2,53]. Όπως γίνεται κατανοητό η αυτοεξέταση του μαστού, αλλά και η εξειδικευμένη κλινική εξέταση από ειδικό χειρουργό μαστού έχει ως αποτέλεσμα τη διάγνωση του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο και ως εκ τούτου τη σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας [54].

Όμως η αυτοεξέταση και η εξειδικευμένη κλινική εξέταση δεν αρκούν για την αξιόπιστη διάγνωση των παθήσεων του μαστού. Προς αυτή την κατεύθυνση τα τελευταία έτη έχουν βοηθήσει καταλυτικά τόσο οι καθιερωμένες, όσο και οι νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι.

Κλινική εξέταση του μαστού

Όπως προαναφέραμε η πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του μαστού συμβάλλει τα μέγιστα στην πρόγνωση της νόσου. Γι' αυτό τον λόγο η αυτοεξέταση και η κλινική εξέταση του μαστού αποτελούν αναπόσπαστο στοιχείο στη διάγνωση των παθήσεων του μαστού. Αν και οι μελέτες δεν καταδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της αυτοεξέτασης του μαστού, στη μείωση της θνητότητας [55,56], πολλές

βιβλιογραφικές αναφορές σημειώνουν την μειωμένη θνητότητα της νόσου σε εκείνη την ομάδα των ασθενών που αυτοεξετάζονται συστηματικά [57,58].

Η αυτοεξέταση και γενικότερα η κλινική εξέταση του μαστού θα πρέπει να γίνεται σε ένα ήσυχο και άνετο περιβάλλον με την εξεταζόμενη σε ήρεμη ψυχολογική κατάσταση. Η εξέταση αρχικά γίνεται με προσεκτική επισκόπηση της ασθενούς σε όρθια θέση και στη συνέχεια σε ύπτια θέση. Κατά την διάρκεια της επισκόπησης παρατηρείται η πιθανή παρουσία εκσεσημασμένων μαζών, ασυμμετρία των μαστών και αλλαγές επί των θηλών [2]. Επιπλέον σημαντική παράμετρος στην κλινική εξέταση αποτελούν τόσο η επισκόπηση του δέρματος του μαστού, όσο και η επιμελής ψηλάφηση αμφοτέρων των μασχαλιαίων χωρών.

Μολαταύτα ακόμα και με μία ενδεδειγμένη κλινική εξέταση δεν δύναται να επιτευχθεί αξιόπιστη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μαζών, σε ποσοστό που κυμαίνεται έως και 40%, ακόμα και από έμπειρους κλινικούς ιατρούς [2,59]. Ως εκ τούτου είναι επιβεβλημένη η περαιτέρω αξιολόγηση των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης.

Μαστογραφία

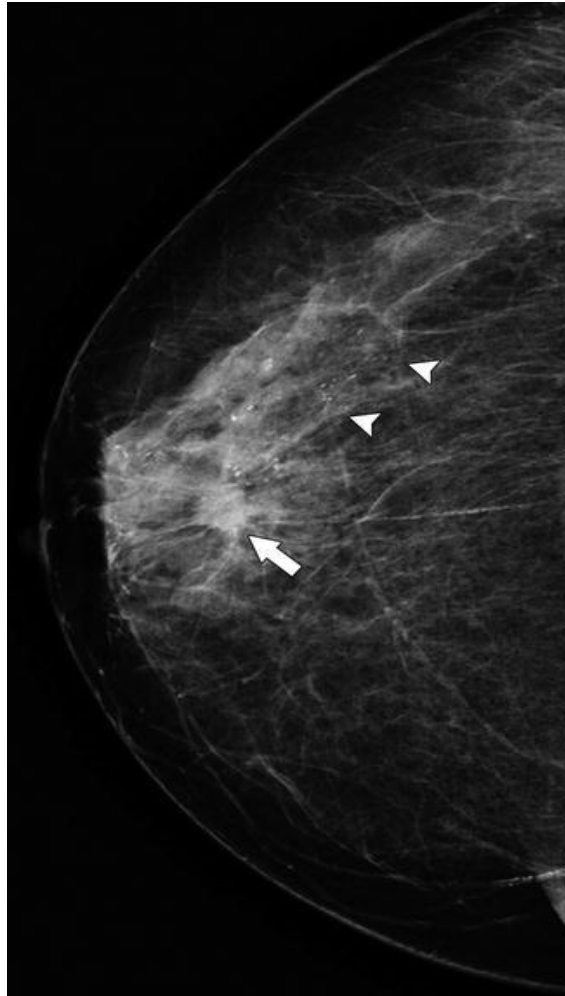
Η επιλογή του τρόπου της διαγνωστικής προσέγγισης μίας μάζας του μαστού, μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εξέτασης θα πρέπει να σταθμίζεται για κάθε ασθενή και να λαμβάνονται υπόψη η ηλικία, τα χαρακτηριστικά της βλάβης, καθώς και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Για τους περισσότερους ασθενείς η εκτίμηση με μαστογραφικό έλεγχο αποτελεί την πλέον απαραίτητη αρχική προσέγγιση, ενώ για τις ασυμπτωματικές γυναίκες η μαστογραφία αποτελεί την κατεξοχήν κατάλληλη απεικονιστική εξέταση για την διάγνωση που όπως έχει αποδειχθεί μειώνει την θνητότητα από το καρκίνο του μαστού (Εικόνα 1.1) [60-62].

Επιπλέον η μαστογραφία στοχεύει σε δύο βασικούς διαγνωστικούς στόχους. Πρώτον, στην αξιόπιστη διερεύνηση του κινδύνου μία ψηλαφητή μάζα του μαστού να είναι κακοήθης και δεύτερον στον έλεγχο αμφοτέρων των μαστών για τη πιθανή παρουσία μη ψηλαφητών μαζών [2]. Τα μαστογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν την παρουσία μάζας, περιοχές ασυμμετρίας, αρχιτεκτονικές διαταραχές και μικρο-αποτιτανώσεις [63]. Όταν στο διαγνωστικό έλεγχο με την χρήση της μαστογραφίας ανευρίσκεται μία μάζα στο παρέγχυμα υπάρχουν πολλά χαρακτηριστικά τα οποία

μπορούν να συμβάλλουν στην διαφορική διάγνωση και στην κλινική διαχείριση [63,64]. Σε αυτά περιλαμβάνονται το σχήμα και τα όρια της βλάβης, η ακτινογραφική πυκνότητα της βλάβης, καθώς και η εντόπιση της. Ο αριθμός και το μέγεθος των βλαβών είναι επίσης ένας σημαντικός και αξιολογήσιμος δείκτης [63]. Όλα τα ανωτέρω μαστογραφικά χαρακτηριστικά αξιολογούνται χρησιμοποιώντας την κατηγοριοποίηση κατά BI-RADS του Αμερικανικού Κολλεγίου Ακτινολογίας (Πίνακας 1.2.) [2,64,65].

Πίνακας 1.2.Κατηγοριοποίηση των ακτινογραφικών ευρημάτων κατά BI-RADS (5^η Έκδοση) [66].

Κατηγορία	Περιγραφή	Πιθανότητα κακοηθείας
0	Ατελής αξιολόγηση - Περαιτέρω εκτίμηση	Δεν υπολογίζεται
1	Αρνητική -Περιοδικός έλεγχος	0%
2	Καλοήθης- Περιοδικός έλεγχος	0%
3	Πιθανή κακοήθεια - Επανελέγχος σε μικρό χρονικό διάστημα	<2%
4	Ύποπτη για κακοήθεια - Σύσταση για βιοψία 4A: Μικρή πιθανότητα για κακοήθεια 4B: Μέτρια πιθανότητα για κακοήθεια 4Γ: Υψηλή πιθανότητα για κακοήθεια	2%- 95%
5	Υψηλή υποψία για κακοήθεια - Σύσταση για χειρουργική εξαίρεση	>95%
6	Επιβεβαιωμένη κακοήθεια - Σύσταση για χειρουργική εξαίρεση	100%



Εικόνα 1.1. Μαστογραφία με παρουσία μάζας που αντιστοιχεί σε πορογενές διηθητικό καρκίνωμα (βέλος), καθώς και με εκτεταμένη παρουσία πορογενούς καρκινώματος *in situ* (DCIS) (αιχμές βελών).

Από την κατηγοριοποίηση κατά BI-RADS είναι σημαντικό να σχολιαστεί η κατηγορία 0, στην οποία το αποτέλεσμα της διάγνωσης δεν είναι παθογνωμονικό. Σε αυτή τη περίπτωση η πιθανότητα κακοηθείας δεν δύναται να υπολογιστεί και ως εκ τούτου η περαιτέρω διερεύνηση με τη σύγκριση παλαιότερων μαστογραφιών ή με την διενέργεια υπερηχογραφήματος και σπανίως μαγνητικής μαστογραφίας (MRI) είναι επιβεβλημένη.

Τα μαστογραφικά ευρήματα που συνηγορούν υπέρ παρουσίας κακοηθείας αποτελούν οι μικροαποτιτανώσεις και οι αλλαγές στην πυκνότητα των μαστών [2,66]. Οι μικροαποτιτανώσεις μπορεί να παρουσιάζονται κατά ομάδες ή διάσπαρτες, ενώ οι αλλαγές στη πυκνότητα περιλαμβάνουν τη παρουσία διακριτών μαζών,

αρχιτεκτονικών διαταραχών και παρουσία ασυμμετρίας. Έτσι η παρουσία ή η απουσία των μαστογραφικών ευρημάτων μπορούν να προβλέψουν πιθανή κακοήθεια σε ποσοστό που ανέρχεται στο 80% των περιπτώσεων. Επίσης η διενέργεια μαστογραφικού ελέγχου σε νέες γυναίκες μικρότερες των 35 ετών με πυκνούς μαστούς είναι λιγότερο ειδική και δεν απαιτεί περιοδικό έλεγχο.

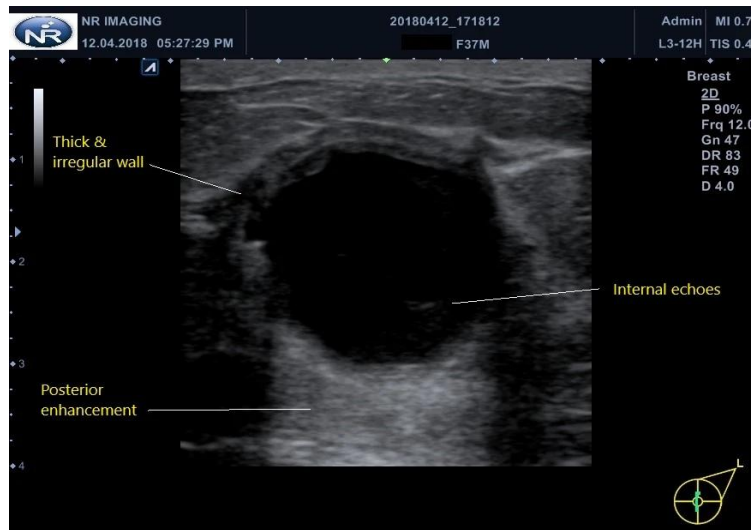
Με βάση τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, σε γυναίκες ηλικίας 40 – 74 ετών, ο τακτικός περιοδικός έλεγχος με τη διενέργεια μαστογραφίας ανά έτος μειώνει την θνητότητα από καρκίνο του μαστού κατά 40%. Πέρα από τη μείωση της θνητότητας, με την εφαρμογή της μαστογραφίας και την εισαγωγή της στον τακτικό έλεγχο έχουν αυξηθεί τόσο τα ποσοστά διάγνωσης της νόσου, όσο και τα ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα [67]. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα αντιστοιχούν στο 10% των περιπτώσεων, εκ των οποίων στο 80% τίθεται η διάγνωση με τη διενέργεια επιπρόσθετης απεικονιστικής εξέτασης, ενώ στο 10% με τη λήψη βιοψίας. Σημαντική επισήμανση αποτελεί και ο περιορισμός που προσδίδει η παρουσία των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων τα οποία ανέρχονται σε 15%-20% των περιπτώσεων [67].

Πέραν των ανωτέρω έχει αποδειχθεί από τυχαιοποιημένες μελέτες ότι η εφαρμογή της μαστογραφίας σε ετήσια βάση σε συνδυασμό με την αυτοεξέταση και την κλινική εξέταση από την ηλικία των 40 ετών μειώνει την θνητότητα από τον καρκίνο του μαστού σε ποσοστό που φθάνει το 20% [68]. Όπως γίνεται σαφές οι τυχαιοποιημένες μελέτες προσδίδουν τα πλέον σημαντικά στοιχεία όσον αφορά τη μείωση της θνητότητας με τη χρήση της μαστογραφίας σε ετήσια βάση. Παρά ταύτα, αυτές οι μελέτες υποεκτιμούν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, διότι πολλές από τις γυναίκες δεν συμμορφώνονται με τον ετήσιο μαστογραφικό έλεγχο, ενώ άλλες αποσύρονται από την ομάδα ελέγχου [69]. Για παράδειγμα η Ευρωπαϊκή μελέτη δεδομένων καταδεικνύει μείωση της θνητότητας κατά 38% στις γυναίκες που υποβάλλονται σε ετήσιο μαστογραφικό έλεγχο, συγκριτικά με τις γυναίκες που καλούνται να υποβληθούν σε έλεγχο, όπου η μείωση της θνητότητας προσεγγίζει το 25% [70]. Από την άλλη σε μία μεγάλη μελέτη που διενεργήθηκε στον Καναδά για τα οφέλη του ετήσιου μαστογραφικού ελέγχου παρουσιάστηκε μείωση της θνητότητας κατά 40%, ενώ για την ηλικιακή ομάδα 40-49 ετών των γυναικών που υποβλήθηκαν σε ετήσιο έλεγχο η μείωση της θνητότητας προσέγγισε το 44% [71].

Υπερηχογράφημα

Όπως προαναφέραμε η μαστογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής για την διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Όμως μερικοί περιορισμοί στην εφαρμογή της, όπως η παρουσία πυκνών μαστών σε νεότερες γυναίκες, έχει συμβάλει στην χρήση και άλλων διαγνωστικών μέσων, όπως του υπερηχογραφήματος (Εικόνα 1.2).

Μία από τις πλέον σημαντικότερες ενδείξεις της χρήσης του υπερηχογραφήματος αποτελεί η διαφορική διάγνωση μεταξύ των κυστικών και συμπαγών αλλοιώσεων του μαστού η οποία δεν δύναται να πραγματοποιηθεί με την εφαρμογή της μαστογραφίας. Έτσι η ειδικότητα της διάγνωσης των καλοήθων κύστεων με τη χρήση του υπερηχογραφήματος αγγίζει το 100% όταν πληρούνται όλα τα αυστηρά κριτήρια [72].



Εικόνα 1.2. Υπερηχογράφημα μαστού με απεικόνιση κυστικής αλλοίωσης

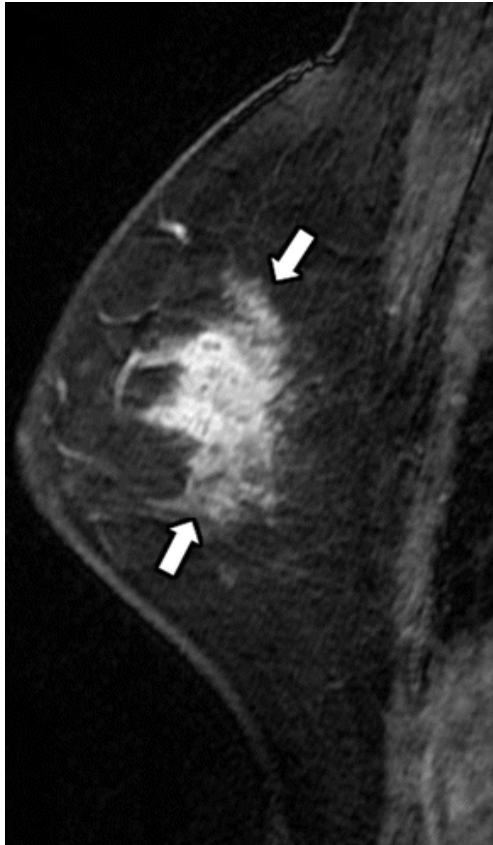
Επίσης το υπερηχογράφημα αποτελεί ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό εργαλείο για την αξιολόγηση ψηλαφητών ανωμαλιών του μαστού και σε περίπτωση διενέργειας λήψης βιοψίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσης το υπερηχογράφημα θεωρείται ως το πλέον κατάλληλο επεμβατικό μέσο [73-75]. Εάν παρά ταύτα σε παρουσία υψηλής υποψίας ψηλαφητής βλάβης, τόσο η μαστογραφία, όσο και το υπερηχογράφημα αποβούν αρνητικά, συνίσταται η διενέργεια λήψης βιοψίας χωρίς υπερηχογραφική καθοδήγηση [76]. Ακόμα η χρήση του υπερηχογραφήματος ως διαγνωστικό μέσο έχει δειχθεί ότι είναι σημαντική στα κράτη με χαμηλό και μέσο κατά κεφαλήν εισόδημα, λόγω της δυσανάλογης

επιβάρυνσης του καρκίνου του μαστού. Το 2012 το 52.9 % από το σύνολο του 1.7 εκατομμυρίων νέων περιπτώσεων καρκίνου του μαστού δεν αφορούσαν μόνο το δυτικό κόσμο, ενώ το 62.1% των θανάτων που σχετίζονταν με το καρκίνο του μαστού καταγράφηκαν σε κράτη με χαμηλό και μέσο κατά κεφαλήν εισόδημα [77].

Μαγνητική Μαστογραφία

Η μαγνητική μαστογραφία αποτελεί συμπληρωματική διαγνωστική εξέταση, η οποία σε συνδυασμό με τη χρήση της μαστογραφίας και της υπερηχογραφίας συμβάλλει στην αξιολόγηση των παθήσεων του μαστού (Εικόνα 1.3). Αν και η εφαρμογή της είναι σχετικά αμφιλεγόμενη έχει δειχθεί ότι είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην αξιολόγηση ασαφών ευρημάτων με τις συνήθεις απεικονιστικές εξετάσεις [2]. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της μαγνητικής μαστογραφίας αυξάνει την ευαισθησία στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού όταν συνδυάζεται τόσο με τη μαστογραφία όσο και με την από κοινού χρήση της μαστογραφίας με την υπερηχογραφία [78].

Η διενέργεια της μαγνητικής μαστογραφίας σε ετήσια βάση ενδείκνυται σε ορισμένες περιπτώσεις όπως σε γυναίκες με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή τους που φθάνει ή ξεπερνά το 20%, σε φορείς των γονιδίων BRCA 1 και BRCA2, σε μη ελεγμένους συγγενείς πρώτου βαθμού των φορέων BRCA, σε ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολήσης στο θώρακα σε νεαρή ηλικία, καθώς και σε γυναίκες με γενετικά σύνδρομα που προδιαθέτουν στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού [2,69,78].



Εικόνα 1.3. Μαγνητική μαστογραφία για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου (βέλη) στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σε καρκίνο μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο

Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη διαγνωσθεί με καρκίνο μαστού, η χρησιμότητα της μαγνητικής μαστογραφίας αποτελεί κρίσιμη παράμετρο για τη περαιτέρω αξιολόγηση της νόσου στην οποία περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: η προεγχειρητική εκτίμηση της έκτασης της νόσου σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, ο έλεγχος της παρουσίας νόσου στον ετερόπλευρο μαστό και σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα αμφοτερόπλευρης εντόπισης, όπως στο λοβιακό καρκίνωμα του μαστού, στη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού για το θεραπευτικό σχεδιασμό και στη παρακολούθηση της ανταπόκρισης του όγκου στην νεοεπικουρική θεραπεία [78, 79, 80]. Επίσης συμβάλλει στη προεγχειρητική εκτίμηση για τις πολυεστιακές και πολυκεντρικές βλάβες που είναι απαραίτητη για το σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπείας, με συνακόλουθο την μείωση των ποσοστών επανεπέμβασης και υποτροπής.

Επιπρόσθετες ενδείξεις διενέργειας της μαγνητικής μαστογραφίας περιλαμβάνονται στα ακόλουθα: σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς οι οποίες εμφανίζουν

διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ουλής και υποτροπής, στη διάγνωση φλεγμονώδους καρκίνου μαστού, στη παρουσία διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων χωρίς την ανάδειξη βλάβης στο μαστό με τη χρήση των υπόλοιπων διαγνωστικών τεχνικών (Occult Breast Lesion), στην αξιολόγηση ασαφών στοιχείων σε έκκριμα εκ της θηλής του μαστού που δεν δύναται να ελεγχθούν με τη χρήση των άλλων διαγνωστικών τεχνικών και στον έλεγχο της ευστάθειας των ενθεμάτων σιλικόνης [78, 79, 80, 81].

Νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν αναβαθμιστεί συμβατικές μέθοδοι όπως η ψηφιακή τομοσύνθεση και η ελαστογραφία, οι οποίες αρχίζουν να ενσωματώνονται σταδιακά στη κλινική πράξη, ενώ άλλες μέθοδοι διάγνωσης, όπως η PET μαστογραφία και η ψηφιακή μαστογραφία με χρήση σκιαγραφικού εφαρμόζονται με νέες τεχνικές [82,83]. Τελευταία υπάρχουν και τεχνικές διάγνωσης σε πειραματικό στάδιο, όπως η θερμογραφία μαστών και η μοριακή απεικόνιση μαστών.

1.1.3. In situ πορογενές καρκίνωμα του μαστού (DCIS)

Το in situ πορογενές καρκίνωμα του μαστού αντιπροσωπεύει την πλειονότητα των περιπτώσεων μη διηθητικού καρκίνου του μαστού. Το DCIS σχηματίζεται ύστερα από τον πολλαπλασιασμό νεοπλασματικών κυττάρων εντός των πόρων του μαστού, που δεν διηθούν τη βασική μεμβράνη και ανευρίσκεται συνήθως σε ασυμπτωματικές γυναίκες κατά τον ετήσιο έλεγχο με μαστογραφία [2,84,85]. Το DCIS αποτελεί πολύ συχνή διάγνωση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και σύμφωνα με την Αμερικανική εταιρεία για το καρκίνο περισσότερες από 50.000 γυναίκες θα διαγνωσθούν με DCIS εντός του 2022 [85]. Τα τελευταία έτη η επίπτωση της νόσου άρχισε να μειώνεται σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω, ενώ συνεχίζει να αυξάνεται σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών [86, 87].

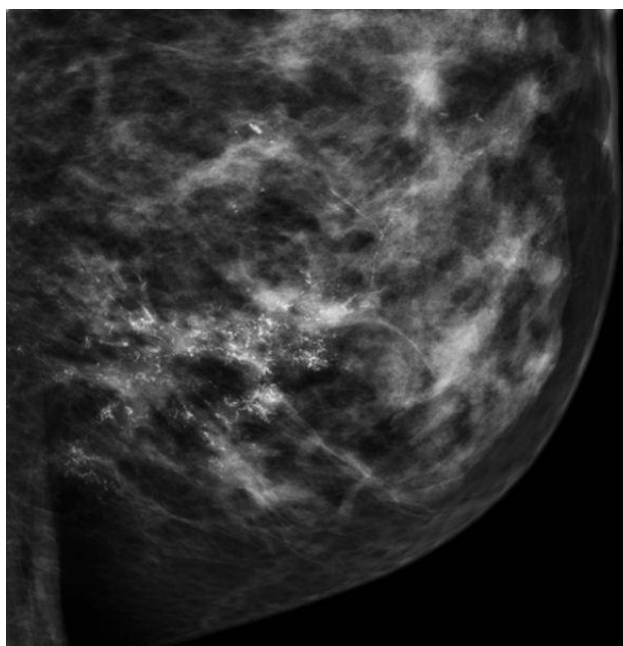
Το DCIS γενικώς ταξινομείται σε πέντε υποτύπους – comedo, συμπαγές, ηθμοειδές, μικροθηλώδες και θηλώδες – η οποία υποτύπηση βασίζεται σε διαφορές

στην αρχιτεκτονική διάταξη των καρκινικών κυττάρων και σε χαρακτηριστικά του πυρήνα [2,88]. Οι υπότυποι ηθμοειδής, comedo και μικροθελώδης αποτελούν τους πλέον κοινούς υπότυπους [2]. Το 1995 ο Silverstein ανέπτυξε τη ταξινόμηση κατά Van Nuys με την οποία τρεις ομάδες υψηλού κινδύνου κατηγοριοποιούνται με βάση τη παρουσία ή την απουσία υψηλού πυρηνικού grade και τη εμφάνιση comedo νέκρωσης [2,89].

Εξ ορισμού το DCIS δεν έχει μεταστατικό δυναμικό στους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένα σημεία. Πάρα ταύτα το DCIS αναλόγως του μεγέθους και της έκτασης του δύναται να παρουσιάζει διηθητική ικανότητα. Ήδη από το 1989 ο Lagios et al ανέδειξε ότι σε ασθενείς με βλάβη διαμέτρου <25mm, η επίπτωση της μικροδιήθησης ήταν 2%, ενώ σε ασθενείς με βλάβη >26mm η επίπτωση της μικροδιήθησης ανερχόταν στο 29% [90]. Επιπλέον σημαντικό στοιχείο αποτελεί ότι στους ασθενείς με DCIS και μικροδιήθηση η πρόγνωση είναι περισσότερο δυσμενής σε σχέση με τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται μόνο με DCIS [91].

Διάγνωση

Πριν από την εφαρμογή της μαστογραφίας και τη καθιέρωση της για τον ετήσιο έλεγχο, οι περισσότερες ασθενείς με DCIS διαγιγνώσκονταν με τη παρουσία μεγάλης ψηλαφητής μάζας με ή χωρίς έκκριμα από τη θηλή ή νόσο Paget στη θηλή του μαστού [92]. Με το μαστογραφικό έλεγχο το DCIS μπορεί να παρουσιάζεται με μικροαποτιτανώσεις ή με μαλακή σύσταση ή και με τα δύο. Οι μικροαποτιτανώσεις αποτελούν τη πλέον κοινή μαστογραφική εκδήλωση του DCIS σε ποσοστό που φθάνει το 90%, ενώ το DCIS αντιπροσωπεύει το 80% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού που εμφανίζεται με μικροαποτιτανώσεις (Εικόνα 1.4) [2]. Όμως τα ευρήματα της μαστογραφίας υποεκτιμούν σημαντικά την έκταση της νόσου, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου διαγιγνώσκεται ο μικροθελώδης υπότυπος του DCIS [93].



Εικόνα 1.4. Παρουσία εκτεταμένων μικροαποτιτανώσεων σε μαστογραφία που αντιστοιχεί σε *in situ* πορογενές καρκίνωμα

Ένα ακόμη στοιχείο που πρέπει να τονιστεί είναι ότι το DCIS με παρουσία μικροδιήθησης σχετίζεται με μεγαλύτερη κατανομή των αποτιτανώσεων και με υψηλότερα ποσοστά εκκρίματος από τη θηλή [94]. Σε πολλές μελέτες έχει φανεί ότι το DCIS με παρουσία μικροδιήθησης τείνει να παρουσιάζεται μεγαλύτερο με υψηλότερο πυρηνικό grade, παρουσία comedo νέκρωσης, αρνητικούς οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, θετικότητα στον υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 (HER2), καθώς και υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki67) σε σχέση με το DCIS χωρίς μικροδιήθηση [95,96].

Όσον αφορά στην εφαρμογή της μαγνητικής μαστογραφίας στη διάγνωση του DCIS ο ρόλος της παραμένει ασαφής. Όπως έχει φανεί σε αρκετές προοπτικές μελέτες η ευαισθησία για το υψηλού grade DCIS προσεγγίζει το 98% [97]. Σε μία από αυτές τις μελέτες από τους 89 ασθενείς με υψηλού grade DCIS, οι 43 ασθενείς (48%) διεγνώσθησαν με τη χρήση της μαγνητικής μαστογραφίας [97]. Σε άλλες μελέτες πάλι φάνηκε ότι η εφαρμογή της μαγνητικής μαστογραφίας υπερεκτιμά την έκταση της νόσου [98].

Θεραπευτική προσέγγιση

Βασικό μέλημα της πρωτοπαθούς θεραπευτικής προσέγγισης αποτελεί η πρόληψη της εξέλιξης του DCIS σε διηθητική νόσο. Στις θεραπευτικές επιλογές του DCIS περιλαμβάνονται η χειρουργική αντιμετώπιση (μαστεκτομή ή με τεχνικές ευρείας εκτομής του όγκου με διατήρηση μαστού) και/ή επικουρική ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από χορήγηση ορμονοθεραπείας σε επιλεγμένους ασθενείς για τη μείωση του ποσοστού υποτροπής [99].

Στις ασθενείς εκείνες όπου η έκταση του DCIS είναι τέτοια ώστε να καταλαμβάνει δύο ή περισσότερα τεταρτημόρια του μαστού η επέμβαση που συνήθως επιλέγεται είναι η μαστεκτομή. Για την ομάδα των γυναικών με DCIS που υποβάλλονται σε μαστεκτομή ή σε ογκεκτομή σε ανατομικά σημεία όπως στην ουρά του μαστού ή για τις περιπτώσεις εκείνες που έχουμε μεγάλους όγκους (>4mm) ή εκτεταμένες μικροαποτιτανώσεις εντός των οποίων μπορεί να ανευρίσκεται διηθητικό στοιχείο υπάρχει ισχυρή σύσταση για τη διενέργεια βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης [100-102]. Όσον αφορά τις τεχνικές διατήρησης του μαστού το βέλτιστο όριο εκτομής είναι τα 2mm, με κάποια βιβλιογραφικά δεδομένα να συστήνουν την αύξηση του ορίου εκτομής πέραν των 2mm για τη μείωση των ποσοστών υποτροπής [99].

Πολλές τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες για το DCIS έχουν δείξει ότι η χορήγηση ακτινοβολίας στον εναπομείναντα μαστό, μετά από χειρουργική επέμβαση μειώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής, αλλά όχι την συνολική επιβίωση χωρίς την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων [103-107]. Σε κάθε περίπτωση η χορήγηση ακτινοβολίας έχει καταδείξει ότι μειώνει σε μικρό, όμως στατιστικά σημαντικό βαθμό την υποτροπή και την εμφάνιση διηθητικού καρκινώματος (4% στα 20 χρόνια) [108,109].

Επιπρόσθετα η χορήγηση μετεγχειρητικά θεραπείας με ταμοξιφαίνη ενδείκνυται για εκείνους τους ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενους όγκους [2]. Στη μελέτη NSABPB-24 στην οποία συμμετείχαν 1804 ασθενείς φάνηκε το πλεονέκτημα της ταμοξιφαίνης στους ασθενείς με DCIS που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού με χορήγηση επικουρικής ακτινοβολίας [110]. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης και μετά από την πάροδο 13.6 ετών, στους ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφαίνη φάνηκε μείωση του ποσοστού εμφάνισης

υποτροπής κατά 3.4% στον ετερόπλευρο μαστό, ενώ η μείωση του ποσοστού εμφάνισης καρκίνου μαστού στον αντίπλευρο μαστό έφτασε το 3.2% [110].

1.1.4. Προκαρκινικές καταστάσεις υψηλού κινδύνου

(Άτυπη πορογενής υπερπλασία, Άτυπη λοβιακή υπερπλασία, Λοβιακό καρκίνωμα *in situ*)

Άτυπη πορογενής υπερπλασία

Η άτυπη πορογενής υπερπλασία (Atypical Ductal Hyperplasia - ADH) αποτελεί υπερπλαστική βλάβη η οποία βρίσκεται στο φάσμα μεταξύ της συνήθους υπερπλασίας των πόρων και του χαμηλού grade DCIS και σχετίζεται συνήθως με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού[2].

Η ADH αποτελεί παθολογικό εύρημα που αντιστοιχεί στο 15 % των διενεργούμενων βιοψιών [111]. Η διάγνωση είναι τυχαία και συνήθως εμφανίζεται στο μαστογραφικό έλεγχο ως μικροαποτιτανώσεις. Επίσης μπορεί να αναδειχθεί σαν μάζα στον υπερηχογραφικό έλεγχο ή ως μία περιοχή αυξημένης ενίσχυσης στη μαγνητική μαστογραφία [112, 113].

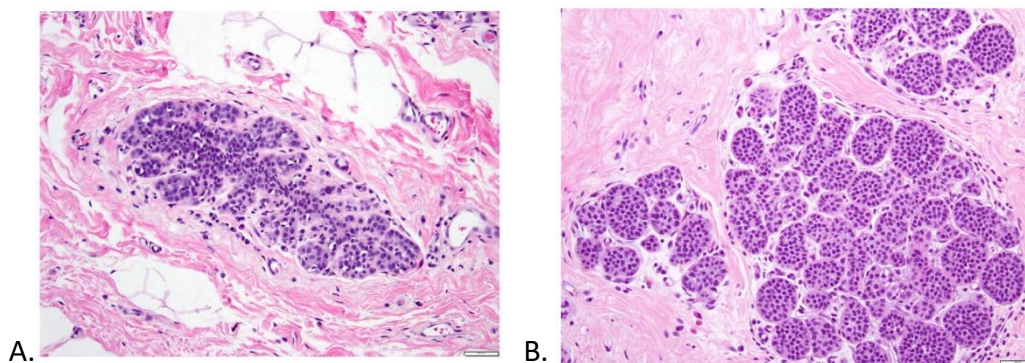
Άτυπη λοβιακή υπερπλασία και λοβιακό καρκίνωμα *in situ*

Η άτυπη λοβιακή νεοπλασία (Atypical Lobular Hyperplasia - ALH) χαρακτηρίζεται και αυτή ως καλοήθης βλάβη η οποία αποτελεί τυχαίο εύρημα στο 8% - 10% των ασθενών που υποβάλλονται σε διενέργεια λήψης βιοψίας (Εικόνα 1.5 A) [114]. Όπως και με την ADH, η ALH χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού με τον σχετικό κίνδυνο να κυμαίνεται στο 4 [115]. Η διαχείριση της επιβεβαιωμένης με διενέργεια βιοψίας ALH παραμένει αμφιλεγόμενη. Σε ανάλυση των δεδομένων επί 25 μελετών, η μέση τιμή αναβάθμισης της ALH σε διηθητικό καρκίνωμα είναι περίπου 9% με το εύρος να κυμαίνεται από 0% έως 67% [116]. Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με λοβιακή νεοπλασία θα πρέπει να υποβάλλονται σε

αμφοτερόπλευρη διαγνωστική μαστογραφία για τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων του μαστού [2].

Επίσης όσον αφορά το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS) αποτελεί τυχαίο εύρημα μετά από λήψη βιοψίας ή αφαίρεσης τμήματος μαστού για τη διερεύνηση άλλης παθολογικής οντότητας (Εικόνα 1.5 Β) [117]. Στις μέρες μας το LCIS δεν θεωρείται μία προδιηθητική βλάβη, αλλά ως ένας σχετικός δείκτης ανάπτυξης καρκίνου του μαστού με την πιθανότητα εμφάνισης διηθητικής νόσου να κυμαίνεται από 20% - 30% σε σύνολο 15 ετών [2,118]. Όπως συμβαίνει και με τη ALH, το LCIS αυξάνει κατά 7 έως 12 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού [2].

Σε σχέση με τα ανοσοϊστοχημικά στοιχεία τόσο στην ALH, όσο και στο LCIS παρουσιάζεται μειωμένη έως πλήρης απουσία έκφρασης της E-cadherin. Η E-cadherin αποτελεί μία εξαρτώμενη από το ασβέστιο γλυκοπρωτεΐνη η οποία εντοπίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα και κωδικοποιείται από το γονίδιο CDH1 το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16q22.1 [117].



Εικόνα 1.5. (Α) Άτυπη λοβιακή υπερπλασία (ALH), **(Β)** Λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS)

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Οι θεραπευτικές επιλογές της λοβιακής νεοπλασίας συνοψίζονται στα ακόλουθα: η επί μακρόν παρακολούθηση των ασθενών, η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή με άμεση πλαστική αποκατάσταση σε επιλεγμένες ασθενείς με βεβαρημένο οικογενειακό ιστορικό και η μείωση του κινδύνου με τη χορήγηση αντιοιστρογόνων. Σύμφωνα με προγενέστερες μελέτες έχει φανεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος του μαστού κυμαίνεται από 0% έως 10%, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης DCIS κυμαίνεται από 0% έως 50% σε ασθενείς με διαγνωσμένο LCIS με λήψη

βιοψίας διά λεπτής βελόνης [119]. Επίσης και σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN συνεχίζεται να συστήνεται η χειρουργική εξαίρεση για όλα τα LCIS τα οποία διαγιγνώσκονται με βιοψία διά λεπτής βελόνης. Παρά ταύτα, για την σχέση των ALH και του LCIS χαμηλού κινδύνου με την ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος δεν θεωρείται απαραίτητη η χειρουργική εξαίρεση. Τέλος όσον αφορά τη θεραπευτική επιλογή της ορμονοθεραπείας, η μελέτη NSABP -1 έδειξε ότι η χορήγηση ταμοξιφαίνης σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με LCIS μείωσε κατά 56% την επίπτωση του καρκίνου του μαστού, συγκριτικά με τις ασθενείς που τέθηκαν μόνο υπό παρακολούθηση [120].

1.1.5. Διηθητικό καρκίνωμα του μαστού

Το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού αποτελεί μία συστηματική νόσο, η οποία δύναται να μεθίσταται τόσο στους παρακείμενους μασχαλιαίους λεμφαδένες, όσο και σε απομακρυσμένες θέσεις όπως στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο και στα οστά [2, 121]. Τα διηθητικά καρκινώματα ταξινομούνται σε μία ιστολογικά ετερογενή ομάδα όγκων, όπου η πλειονότητα προέρχεται από την τελική πορολοβιακή μονάδα του μαστού [2].

1.1.5.1 Ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού.

Υπάρχουν πέντε κοινοί ιστολογικοί τύποι αδenoκαρκινώματος του μαστού και μία ομάδα στην οποία περιλαμβάνονται σπάνιοι ιστολογικοί τύποι του διηθητικού καρκινώματος. Από τους πέντε ιστολογικούς τύπους, οι τέσσερις χαρακτηρίζονται ως «διηθητικά καρκινώματα ειδικού τύπου», ενώ η μία ομάδα περιλαμβάνει τα «διηθητικά καρκινώματα μη ειδικού τύπου». Στον πίνακα 1.3 παρουσιάζεται η ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού.

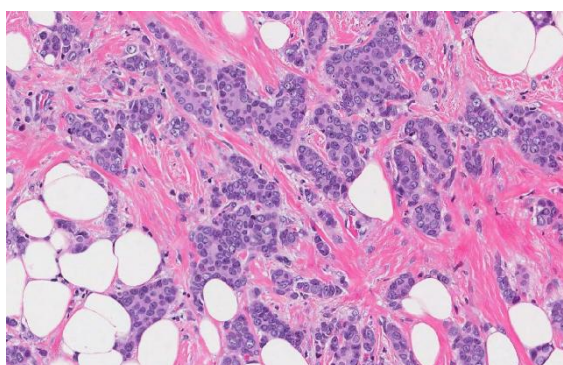
Πίνακας 1.3. Ιστολογική ταξινόμηση των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού

Καρκινώματα ειδικού τύπου	Καρκινώματα μη ειδικού τύπου
Λοβιακό	Καρκινώματα μη αλλιώς ταξινομούμενα (NST)
Σωληνώδες	
Μυελοειδές	
Βλεννώδες	

Πορογενές διηθητικό καρκίνωμα

Το πορογενές διηθητικό καρκίνωμα αποτελεί τον πλέον κοινό τύπο διηθητικού καρκίνου του μαστού και αντιστοιχεί περίπου στο 75% των διαγνωσμένων βλαβών [2,122]. Αυτοί οι όγκοι συνιστούν μία ετερογενή ομάδα η οποία δεν εκφράζει συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά και η πλειονότητα τους ανήκει στην ομάδα των καρκινωμάτων <<μη ειδικού τύπου>> [123].

Τα πορογενή διηθητικά καρκινώματα παρουσιάζονται σαν ψηλαφητή μάζα ή ανευρίσκονται τυχαία στον έλεγχο με μαστογραφία. Στον απεικονιστικό έλεγχο μπορεί να εμφανίζουν αποπιτανώσεις και συνήθως σχετίζονται με DCIS [2,123]. Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από ακανόνιστες, ποικίλου εύρους και συνεκτικά αναπτυσσόμενες αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων με διαφόρου βαθμού σωληνώδη - αδενική διαφοροποίηση (Εικόνα 1.6). Επίσης παρατηρείται και συμμετοχή του στρώματος [123,124].



Εικόνα 1.6. Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού

Κατόπιν ελέγχου με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας ή με *in situ* υβριδισμό έχει φανεί ότι το 70% - 80% των καρκινωμάτων μη ειδικού τύπου είναι ορμονοεξαρτώμενα, ενώ το 15% υπερέκφράζουν την πρωτεΐνη HER2. Εκτός από τα Luminal A και Luminal B με υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2, τα μη ειδικού τύπου καρκινώματα ανευρίσκονται και στον σπάνιο και επιθετικό μοριακό υπότυπο με τριπλά αρνητικά φαινότυπο [125]. Τα υψηλού grade καρκινώματα μη ειδικού τύπου μπορεί να παρουσιάζονται και ως φλεγμονώδη καρκινώματα, τα οποία εμφανίζονται κυρίως σε γυναίκες Αφροαμερικανικής καταγωγής [126]. Οι ασθενείς εμφανίζουν ταχεία αύξηση του μαστικού αδένου, με συνοδό οίδημα και ερυθρότητα επί του υπερκείμενου δέρματος, χωρίς παρουσία κλινικά εμφανούς μάζας [127]. Η πρόγνωση των ασθενών με αυτούς τους όγκους παραμένει πτωχή συγκριτικά με άλλους ιστολογικούς υπότυπους και παρά την εφαρμογή της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας εξαρτάται από το grade του όγκου, το κλινικό στάδιο κατά τη διάγνωση και το μοριακό υπότυπο. Τέλος τα καρκινώματα μη ειδικού τύπου μεθίστανται κυρίως στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο και στα οστά [2,128].

Λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα

Το λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα του μαστού αντιπροσωπεύει το δεύτερο πιο συχνό ιστολογικό τύπο διηθητικού καρκίνου του μαστού και αντιστοιχεί στο 5% - 10% όλων των διηθητικών όγκων [129-131]. Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, είναι πολυκεντρικοί και ορμονοεξαρτώμενοι έχοντας θετικούς οιστρογονικούς / προγεστερονικούς υποδοχείς, χωρίς όμως να εκφράζουν την πρωτεΐνη HER2 [131,132]. Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα παρουσιάζει την τάση να μεθίσταται σε κοινές θέσεις όπως στο ήπαρ, στους πνεύμονες και τα οστά, αλλά οι μεταστατικές εστίες εντοπίζονται κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα και στο περιτόναιο [133,134]. Επίσης η αμφοτερόπλευρη διήθηση των μαστών εντοπίζεται περισσότερο συχνά στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, σε σχέση με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα σε ποσοστό που υπερβαίνει το 20% [135,136]. Ένα από τα πλέον διακριτά μοριακά χαρακτηριστικά του διηθητικού λοβιακού καρκίνου του μαστού αποτελεί η απουσία της έκφρασης της ογκοκασταλτικής πρωτεΐνης E-cadherin [137]. Ο τρόπος με τον οποίο η E-cadherin ελέγχει τον μηχανισμό διήθησης και μετάστασης δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Όσον αφορά τη

διαγνωστική προσέγγιση, συγκριτικά με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού είναι δύσκολο να ανιχνευθεί μόνο με την εφαρμογή μαστογραφίας, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων [138]. Ως εκ τούτου, η μαγνητική μαστογραφία προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα στη διάγνωση του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος μειώνοντας δραστικά τα θετικά όρια εκτομής στις περιπτώσεις που απαιτείται χειρουργική επέμβαση με διατήρηση του μαστού [139,140].

Σωληνώδες Καρκίνωμα

Η επίπτωση του σωληνώδους καρκινώματος αντιστοιχεί στο 2% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού [2,141]. Το σωληνώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από καλώς διαφοροποιημένους αδένες με ανοικτό αυλό [142]. Η διάγνωση του σωληνώδους καρκινώματος επέρχεται μόνον όταν περισσότερο από το 75% του όγκου αποτελείται από σωληνώδεις σχηματισμούς, ενώ η εμφάνιση διασποράς της νόσου στους μασχαλιαίους λεμφαδένες είναι ασυνήθης για αυτόν τον τύπο καρκίνου [2,143]. Τέλος η πρόγνωση είναι πολύ καλύτερη για τους ασθενείς με το συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, χωρίς επηρεασμό της συνολικής επιβίωσης [144].

Μυελοειδές Καρκίνωμα

Το μυελοειδές καρκίνωμα του μαστού αποτελεί έναν σπάνιο ιστολογικό τύπο αντιπροσωπεύοντας το 5% με 7% όλων των περιπτώσεων καρκίνου μαστού [2]. Η πλειονότητα των περιπτώσεων μυελοειδούς καρκίνου του μαστού ανήκουν στον σπάνιο μοριακό υπότυπο με τριπλά αρνητικό φαινότυπο [145]. Τα ιστολογικά ευρήματα χαρακτηρίζονται από παρουσία πτωχά διαφοροποιημένων πυρήνων, έντονη παρουσία διήθησης με λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα καθώς και με καλώς περιγεγραμμένα όρια [2]. Επίσης συγκριτικά με το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού, το μυελοειδές καρκίνωμα του μαστού χαρακτηρίζεται από υψηλότερη επίπτωση παρουσίας μετάλλαξης των γονιδίων BRCA1/2, μεγαλύτερο μέγεθος όγκου και υψηλότερο στάδιο T [146].

Βλεννώδες Καρκίνωμα

Το βλεννώδες καρκίνωμα αποτελεί ένα σπάνιο και ειδικό τύπο καρκινώματος του μαστού που αντιπροσωπεύει περίπου το 3% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού [2]. Ο τύπος αυτός είναι συνήθης σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, εμφανίζεται συχνότερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ η 10ετής πρόγνωση είναι εξαιρετική και υπερβαίνει το 80% [147,148]. Πολλοί ασθενείς προσέρχονται με ψηλαφητούς όγκους, ενώ περίπου στο 20% των ασθενών τα βλεννώδη καρκινώματα ανευρίσκονται με μαστογραφικό έλεγχο [148].

Άλλοι ιστολογικοί υπότυποι

Στους σπάνιους ιστολογικούς τύπους του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνονται το θηλώδες καρκίνωμα, το αποκρινές καρκίνωμα, το εκκριτικό καρκίνωμα, το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων και το μεταπλαστικό καρκίνωμα. Τα διηθητικά πορογενή καρκινώματα περιστασιακά περιλαμβάνουν μικρές περιοχές, στις οποίες εντοπίζονται ένας ή και περισσότεροι από αυτούς τους σπάνιους ιστολογικούς τύπους [2].

1.1.5.2 Μοριακή ταξινόμηση καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζει μεταβλητά μορφολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει διαφορετικό κλινικό χαρακτήρα και αντίσταση στη θεραπεία [149]. Παγκοσμίως οι μελέτες που βασίζονται στην διερεύνηση της έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονται με το καρκίνο του μαστού κατέληξαν στο να κατηγοριοποιήσουν τη νόσο σε μοριακούς υπότυπους, με τους οποίους αποσαφηνίζεται η μοριακή βιολογία του καρκινικού όγκου [2,150]. Οι εγγενείς μοριακοί υπότυποι είναι οι εξής : Luminal A, Luminal B, ο υπότυπος με υπερέκφραση του HER2 (HER2 overexpressing) και Basal-like (Triple Negative Breast Cancer) (Πίνακας 1.4). Οι μοριακοί αυτοί υπότυποι του καρκίνου του μαστού δεν διαφέρουν μόνο ως προς την έκφραση των γονιδίων, αλλά και ως προς την ανταπόκριση στην θεραπεία καθώς και την επιβίωση.

Πίνακας 1.4. Μοριακοί υπότυποι του καρκίνου του μαστού

Μοριακός Υπότυπος	Ιστοπαθολογικά Χαρακτηριστικά
Luminal A	ER + και /ή PR+, HER 2-, χαμηλό Ki 67
Luminal B	ER + και /ή PR +, HER 2+ (ή HER 2- με υψηλό Ki 67)
Basal-like Triple Negative	ER -, PR -, HER 2 -
HER 2 Overexpressing	ER -, PR -, HER 2 +

1.1.5.3. Σταδιοποίηση του διηθητικού καρκίνου του μαστού.

Κατόπιν της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού, ο ασθενής σταδιοποιείται κλινικά με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Joint Committee on Cancer (AJCC) γνωστό και ως σύστημα TNM (Πίνακας 1.5). Το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM αναθεωρήθηκε το 2017 και δημοσιεύτηκε στην 8^η έκδοση του εγχειριδίου της AJCC Cancer Staging. Η σταδιοποίηση κατά TNM και οι ομάδες των σταδίων για τον καρκίνο του μαστού συνοψίζονται στους Πίνακες 1.5 και 1.6. Τρεις σημαντικές αλλαγές έχουν συμπεριληφθεί στη πιο πρόσφατη έκδοση του AJCC. Πρώτον, το LCIS έχει αφαιρεθεί από το σύστημα σταδιοποίησης, επιβεβαιώνοντας την πεποίθηση ότι δεν πρόκειται για κακοήθεια, αλλά για παράγοντα κινδύνου. Σε αυτό περιλαμβάνεται και ο αποκλεισμός του πλειόμορφου LCIS. Επίσης η συνύπαρξη του DCIS με το LCIS κατηγοριοποιείται ως pTis. Δεύτερον, βιολογικοί παράγοντες, όπως η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων και η ενίσχυση του HER2 έχουν συμπεριληφθεί στο σύστημα σταδιοποίησης της AJCC. Τρίτον, ανοσοϊστοχημικά ανιχνεύσιμοι καρκινικοί δείκτες όπως ER, PR και HER2 συμπεριλαμβάνονται στο επικαιροποιημένο σύστημα σταδιοποίησης [2].

Πίνακας 1.5.Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με το σύστημα TNM

Πρωτοπαθής όγκος (T)
TX: Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
T0: Χωρίς στοιχεία παρουσίας πρωτοπαθούς όγκου
Tis (DCIS): Πορογενές καρκίνωμα in situ
Tis (Paget): Νόσος Paget της θηλής η οποία δεν σχετίζεται με διηθητικό καρκίνωμα και/ή DCIS
T1: Όγκος ≤ 20 mm στη μέγιστη διάμετρο του
T1 mi: Όγκος ≤ 1mm στη μέγιστη διάμετρο του
T1a: Όγκος > 1mm, όμως ≤ 5mm στη μέγιστη διάμετρο του
T1b: Όγκος > 5mm, όμως ≤ 10 mm στη μέγιστη διάμετρο του
T1c: Όγκος > 10 mm, όμως ≤ 20 mm στη μέγιστη διάμετρο του
T2: Όγκος > 20 mm, όμως ≤ 50 mm στη μέγιστη διάμετρο του
T3: Όγκος >50 mm στη μέγιστη διάμετρο του
T4: Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα και/ή στο δέρμα. Η διήθηση μόνο του δέρματος δεν δύναται να χαρακτηριστεί ως T4
T4a: Επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα. Διήθηση ή επαφή με τον θωρακικό μυ και επί απουσίας διήθησης των δομών του θωρακικού τοιχώματος δεν δύναται να χαρακτηριστεί ως T4
T4b: Εξέλκωση και/ή ετερόπλευρη παρουσία μακροσκοπικών δορυφόρων όζων και/ή παρουσία οιδήματος (συμπεριλαμβανομένης της όψης φλοιού πορτοκαλιού) του δέρματος που δεν πληρούν τα κριτήρια της παρουσίας φλεγμονώδους καρκινώματος
T4c: Συνδυασμός του T4a και T4b
T4d: Φλεγμονώδες καρκίνωμα
Περιοχικοί λεμφαδένες (N) Κλινική ταξινόμηση (cN)
cNX: Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν (π.χ. έχουν προηγουμένως αφαιρεθεί)
cN0: Χωρίς παρουσία μετάστασης στους περιοχικούς λεμφαδένες
cN1: Μετάσταση σε σύστοιχους κινητούς επιπέδου I, II μασχαλιαίους λεμφαδένες
cN2: Μετάσταση σε σύστοιχους επιπέδου I, II μασχαλιαίους λεμφαδένες οι οποίοι είναι κλινικά καθηλωμένοι ή επικαλυμμένοι, ή στους έσω μαζικούς λεμφαδένες επί απουσίας μετάστασης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες
cN2a: Μετάσταση σε σύστοιχους επιπέδου I, II μασχαλιαίους λεμφαδένες καθηλωμένοι ο ένας στον άλλον ή σε παρακείμενες δομές

cN2b: Μετάσταση μόνο σε σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες επί απουσίας μετάστασης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες
cN3: Μετάσταση σε σύστοιχους υποκλείδιους (μασχαλιαίο επίπεδο III) λεμφαδένες με ή χωρίς παρουσία μετάστασης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες επιπέδου I και II, ή μετάσταση στους σύστοιχους υπερκλείδιους λεμφαδένες με ή χωρίς διήθηση των μασχαλιαίων ή των έσω μαστικών λεμφαδένων.
cN3a: Μετάσταση σε σύστοιχους υποκλείδιους λεμφαδένες
cN3b: Μετάσταση σε σύστοιχους έσω μαστικούς και μασχαλιαίους λεμφαδένες
cN3c: Μετάσταση σε σύστοιχους υπερκλείδιους λεμφαδένες
Περιοχικοί λεμφαδένες (N) Παθολογοανατομική ταξινόμηση (pN)
pNX: Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν (π.χ. έχουν προηγουμένως αφαιρεθεί, δεν έχουν αφαιρεθεί για παθολογοανατομική μελέτη).
pN0: Χωρίς περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις ή μόνο παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων
pN0(i+): Μόνο παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων (σύμπλεγμα καρκινικών κυττάρων όχι μεγαλύτερο από 0.2mm) εντός των περιοχικών λεμφαδένων
pN0(mol+): Θετικά μοριακά ευρήματα με την εφαρμογή της αντίστροφης τρανσκριπτάσης αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, χωρίς ανίχνευση μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων
pN1: Μετάσταση σε 1-3 μασχαλιαίους λεμφαδένες και / ή κλινικά αρνητικούς έσω μαστικούς λεμφαδένες με παρουσία μικρομετάστασης ή μακρομετάστασης με την εφαρμογή της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού.
pN1mi: Μικρομετάσταση (μεγαλύτερη των 0.2mm, όχι όμως μεγαλύτερη των 2.0mm)
pN1a: Μετάσταση σε 1-3 μασχαλιαίους λεμφαδένες με τουλάχιστον μία μετάσταση μεγαλύτερη των 2.0mm
pN1b: Μετάσταση σε σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες, εξαιρείται η παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων
pN1c: Συνδυασμός των pN1a και pN1b
pN2: Μετάσταση σε 4-9 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή θετικούς σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες με την εφαρμογή απεικόνισης με απουσία διήθησης των μασχαλιαίων λεμφαδένων
pN2a: Μετάσταση σε 4-9 μασχαλιαίους λεμφαδένες (τουλάχιστον μία εναπόθεση όγκου μεγαλύτερη των 2.0mm)
pN2b: Μετάσταση σε κλινικά εμφανείς έσω μαστικούς λεμφαδένες με απουσία διήθησης των μασχαλιαίων λεμφαδένων
pN3: Μετάσταση σε 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε υποκλείδιους (μασχαλιαίο επίπεδο III) λεμφαδένες ή θετικούς σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες

με την εφαρμογή απεικόνισης με παρουσία 1 ή περισσότερων θετικών επιπέδου I, II λεμφαδένων, ή σε περισσότερους από 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες και παρουσία μικρομετάστασης ή μακρομετάστασης με την εφαρμογή της μεθόδου της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα σε κλινικά αρνητικούς σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες
pN3a: Μετάσταση σε 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες (τουλάχιστον μία εναπόθεση όγκου μεγαλύτερη των 2.0mm) ή μετάσταση σε υποκλείδιους (μασχαλιαίο επίπεδο III) λεμφαδένες
pN3b pN1a ή pN2a: παρουσία του cN2b (θετικοί έσω μαστικοί λεμφαδένες με την εφαρμογή απεικόνισης) ή pN2a παρουσία του pN1b
pN3c: Μετάσταση σε σύστοιχους υπερκλείδιους λεμφαδένες
Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)
M0: Χωρίς κλινικά ή απεικονιστικά στοιχεία παρουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων
cM0 (i+): Χωρίς κλινικά ή απεικονιστικά στοιχεία παρουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1: Απομακρυσμένες μεταστάσεις

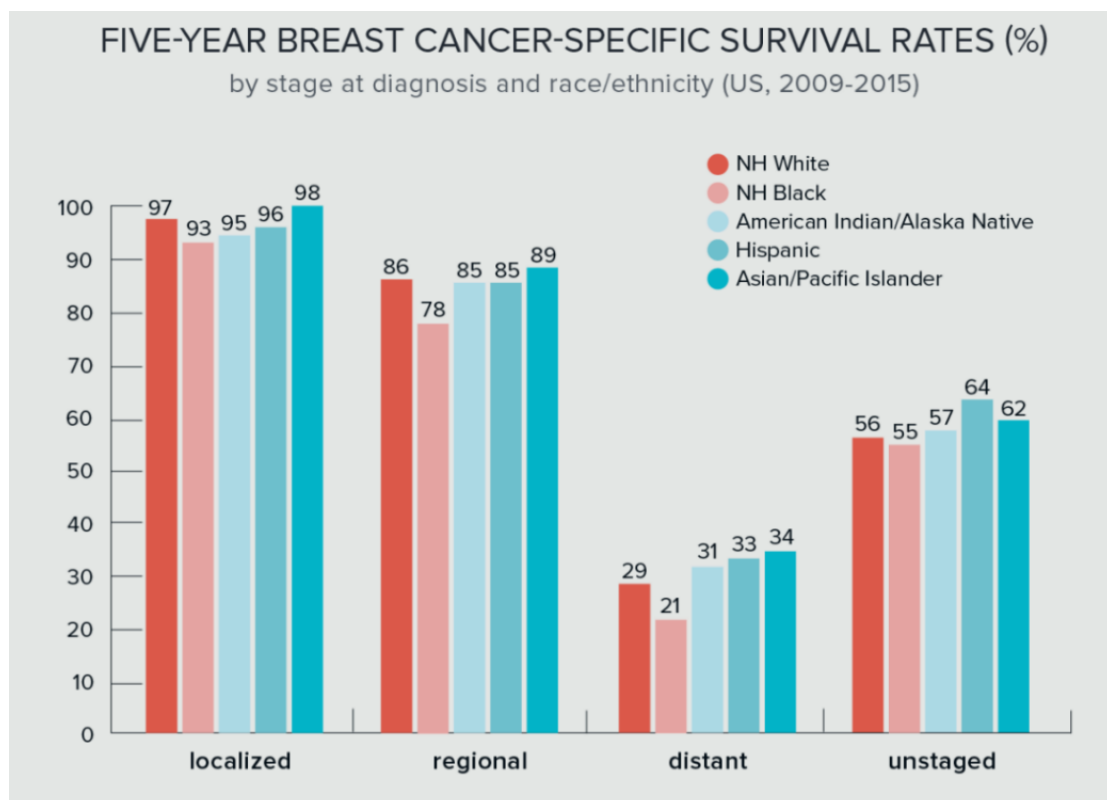
Πίνακας 1.6 Ανατομικό στάδιο / Προγνωστικές ομάδες

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

1.1.6 Η πρόγνωση στον καρκίνο του μαστού

Για πολλές δεκαετίες ήταν ευρέως αποδεκτό ότι διάφοροι παράγοντες όπως η ηλικία της ασθενούς, το μέγεθος του όγκου, η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων, ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως το ιστολογικό grade και η λεμφαγγειακή διήθηση, η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων (ER και PR), καθώς και η έκφραση του HER2, αλλά και η εκτίμηση του Ki 67 αποτελούν τους κύριους παράγοντες για την κατηγοριοποίηση των ασθενών, αλλά και για την εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου [151].

Η νόσος είναι εξαιρετικά ετερογενής, ενώ παρουσιάζει ευρείες διακυμάνσεις όσον αφορά στην πρόγνωση [152]. Η 5ετής επιβίωση για εντοπισμένη κλινικά νόσο ανέρχεται στο 98%, ενώ όταν η νόσος έχει επεκταθεί τοπικά ή έχει δώσει μεταστάσεις η 5ετής επιβίωση ανέρχεται στο 89% και στο 34% αντίστοιχα (Εικόνα 1.7). Τέλος, η 5ετής επιβίωση ελεύθερη υποτροπής κυμαίνεται από 65% έως 80%, ενώ η 10ετής συνολική επιβίωση κυμαίνεται από 55% έως 96% [153,154].



Εικόνα 1.7. Η 5ετής επιβίωση για τον καρκίνο του μαστού σύμφωνα με το στάδιο (American Cancer Society)

Η παρουσία μεταστάσεων στους μασχαλιαίους λεμφαδένες αποτελεί ένα από τους κρίσιμους προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση των ασθενών, ενώ κλινικά η κατάσταση των λεμφαδένων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού [155]. Όμως παρά τα οφέλη που έχει προσδώσει η χειρουργική παρέμβαση και η αξιολόγηση των λεμφαδένων, οι ασθενείς με λεμφαδενική διασπορά συνεχίζουν να παρουσιάζουν μικρότερη 5-ετή επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις [155].

Επίσης η λεμφαγγειακή διήθηση έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί προαπαιτούμενο για την εμφάνιση των μεταστάσεων στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ενώ έχει μελετηθεί τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες η προγνωστική της σημασία στον καρκίνο του μαστού. Παρά ταύτα, ο μηχανισμός μέσω του οποίου διασπείρεται η νόσος τόσο εντός των λεμφαγγείων, όσο και εντός των αιμοφόρων αγγείων δεν έχει πλήρως διερευνηθεί [156].

Σημαντικό παράγοντα για την πρόγνωση της νόσου αποτελεί και η σχέση που παρουσιάζει η λεμφαδενική διασπορά ανάλογα με τον μοριακό υπότυπο του καρκίνου του μαστού. Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει πως συγκεκριμένοι μοριακοί υπότυποι της νόσου σχετίζονται με διαφορετική συχνότητα εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων [157]. Σε μία από αυτές τις μελέτες παρουσιάζεται η μειωμένη επίπτωση παρουσίας διήθησης στους μασχαλιαίους λεμφαδένες σε ασθενείς με τον basal-like μοριακό υπότυπο [157]. Αντιθέτως σε άλλες μελέτες καταδεικνύεται ότι ασθενείς με μοριακό υπότυπο στον οποίον υπερεκφράζεται ο HER2 παρουσιάζουν την υψηλότερη επίπτωση παρουσίας διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων, ενώ η χαμηλότερη εμφανίζεται στους ασθενείς που εκφράζουν τον μοριακό υπότυπο Luminal A [158].

Επιπλέον σημαντικοί κλινικοί παράγοντες με καθοριστική προγνωστική σημασία για την θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού αποτελούν το παθολογοανατομικό grade και ο Ki-67 [159]. Ο δείκτης Ki-67 σχετίζεται τόσο με την επιθετικότητα του όγκου όσο και με την ικανότητα διήθησης [160]. Ήδη από το 2007 πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί ώστε να καθοριστεί μία συγκεκριμένη τιμή του δείκτη Ki-67 ώστε να δύναται να χρησιμοποιείται ως προγνωστικός παράγοντας [161]. Βασισμένοι σε αυτές τις μελέτες στο συνέδριο του St. Gallen το 2011 αποφασίστηκε η καθιέρωση του δείκτη Ki-67 ως πρότυπου παράγοντα για την

διάκριση μεταξύ των μοριακών υπότυπων Luminal A και Luminal B σε ασθενείς με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ER+) και αρνητικό HER2, ενώ το όριο του δείκτη για την διάκριση καθορίστηκε το 14% [162]. Επιπλέον σε μία μεγάλη μεταανάλυση φάνηκε ότι πολύ αυξημένες τιμές του δείκτη Ki-67 σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής και πτωχή πρόγνωση [163,164]. Επίσης η σχέση των επιπέδων του Ki-67 με την πρόγνωση διερευνήθηκε και σε μία μεγάλη μελέτη από τη Νότιο Κορέα στην οποία συμμετείχαν περισσότερες από 4000 γυναίκες οι οποίες υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και Δεκεμβρίου 2016 [165]. Στη συγκεκριμένη μελέτη η μέτρηση των επιπέδων του Ki-67 εκτελείτο είτε προεγχειρητικά, είτε μετεγχειρητικά. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, υψηλότερα επίπεδα Ki-67 μετρήθηκαν σε εκείνες τις ομάδες ασθενών με μεγαλύτερο μέγεθος όγκου, υψηλότερο παθολογοανατομικό grade, αλλά και με μοριακούς υπότυπους που δεν εκφράζουν τους οιστρογονικούς υποδοχείς ή υπερεκφράζουν το HER2 [165].

Επιπρόσθετα, το παθολογοανατομικό grade χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την ταχεία αναπαραγωγή του όγκου, έτσι ώστε να δύναται να καθοριστεί η επιθετικότητα και η πρόγνωση της νόσου, αλλά και να μπορεί να προβλεφθεί η επιβίωση [159,166]. Πράγματι το παθολογοανατομικό grade του όγκου θεωρείται ένας από τους πλέον απαραίτητους προγνωστικούς δείκτες και αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στη φαρέτρα του κλινικού ιατρού για τον κατάλληλο σχεδιασμό της θεραπείας [166].

Εν κατακλείδι, οι όγκοι με υψηλότερο παθολογοανατομικό grade σχετίζονται με περισσότερο επιθετική νόσο, μεγαλύτερη επίπτωση εμφάνισης όλων των τύπων των μεταστάσεων και υψηλότερα ποσοστά υποτροπής της νόσου [159,167].

1.2 ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1.2.1 Η επίδραση των αγγειογενετικών παραγόντων

στον καρκίνο του μαστού

Η αγγειογένεση, ο σχηματισμός δηλαδή αιμοφόρων αγγείων αποτελεί σημαντική παράμετρο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και επακόλουθο της φυσιολογικής αιμόστασης, η οποία - όπως έχει ήδη αποδειχθεί - διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην αύξηση του όγκου, η οποία ελέγχεται από προ-αγγειογενετικούς παράγοντες [168,169].

Ένας από τους πλέον μελετημένους αγγειογενετικούς παράγοντες ο VEGF ο οποίος συμβάλλει σημαντικά στην αγγειογένεση, απομονώθηκε και κλωνοποιήθηκε πριν από 25 έτη [169]. Ο VEGF αποτελεί μία γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος που κυμαίνεται περίπου στα 45 kDa [170]. Παρ' όλο που ο VEGF στοχεύει κυρίως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, φαίνεται να επιδρά και σε άλλους τύπους κυττάρων. Επιπλέον μολονότι υπάρχουν διάφορα σχετιζόμενα μόρια όπως ο VEGF -B, ο VEGF-C καθώς και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PIGF), οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιαστεί στο VEGF που διαδραματίζει καίριο ρόλο στον έλεγχο, τόσο της φυσιολογικής όσο και της παθολογικής αγγειογένεσης συμπεριλαμβανομένης και της νεοπλασματικής αγγειογένεσης [171]. Έτσι ενώ ο VEGF είναι απαραίτητος για την φυσιολογική αγγειακή ομοιόσταση σε διάφορα κύτταρα και ιστούς, έχει αποσαφηνιστεί ότι συμβάλλει στην αύξηση του όγκου, ενώ σχετίζεται και με οφθαλμολογικές νόσους, όπως την διαβητική και υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια [169, 172]. Το VEGF mRNA υπερεκφράζεται στην πλειονότητα των κακόηθων νεοπλασιών και σχετίζεται με την διεισδυτικότητα του όγκου, την αγγειοβρίθεια, το αυξημένο μεταστατικό δυναμικό και τα υψηλά ποσοστά υποτροπής, αλλά και την πρόγνωση [173].

Σε πολλές μελέτες για τον καρκίνο του μαστού στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια ως πειραματόζωα αποσαφηνίστηκε πως ο VEGF-A προάγει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, ενώ σε άλλες παρατηρήθηκε, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό η αυξημένη έκφραση του VEGF εντός του όγκου στο καρκίνο του

μαστού σε συνάρτηση με τον φυσιολογικό μαστό [174, 175]. Επίσης έχει αποδειχθεί η συμβολή του VEGF-A στην επιβίωση των κακοήθων κυττάρων στο καρκίνο του μαστού με αυτοκρινή δράση [176,177]. Επιπλέον, σε ερευνητικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως πειραματόζωα γάτες μετρήθηκαν αρκετά αυξημένες συγκεντρώσεις του VEGF-A σε κακοήθειες του μαστού και ιδιαίτερα στα υψηλής κακοηθείας καρκινώματα, όπως στον μοριακό υπότυπο με υπερέκφραση του HER2 και στον καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο [178].

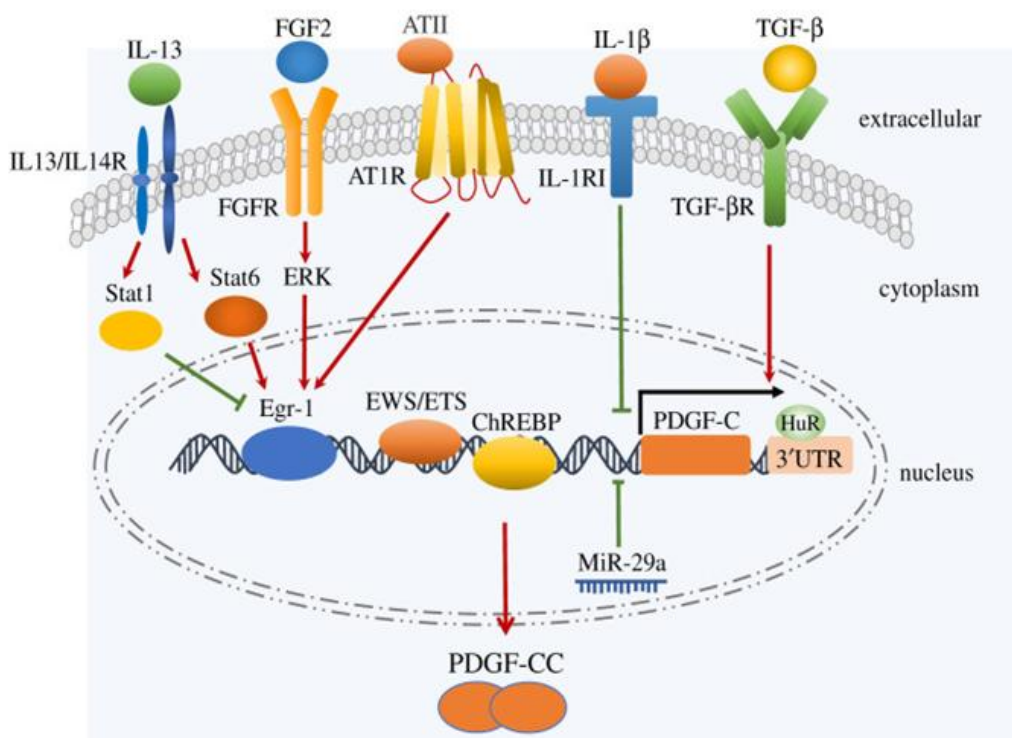
Πέραν της συμμετοχής του VEGF στην αγγειογένεση έχει τεκμηριωθεί και η συμβολή του στη καταστολή της δράσης των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που έχει ως επακόλουθο την τοπική και συστηματική ανοσοκαταστολή στον καρκίνο [179].

Ένας άλλος παράγοντας που μελετήθηκε είναι ο αυξητικός παράγοντας HB-EGF. Πρόκειται για ένα συνδέτη του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) η δραστηριότητα του οποίου σχετίζεται με την ανάπτυξη και την ομοιοστάση του οργανισμού, καθώς και με παθολογικές διαδικασίες όπως σε χρόνια νοσήματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται και οι κακοήθειες [180, 181]. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο HB-EGF σχετίζεται στενά με την ογκογένεση, την εμφάνιση μεταστάσεων καθώς και με την αντίσταση σε θεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ειδικότερα η στοχευμένη καταστολή του HB-EGF βελτιώνει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και καταστέλλει την αύξηση του όγκου [182]. Όσον αφορά τους μοριακούς υπότυπους στους οποίους δεν εκφράζονται οιστρογονικοί υποδοχείς, η αυξημένη έκφραση του HB-EGF σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων και υψηλότερα ποσοστά ταχείας υποτροπής της νόσου [183]. Επίσης σε άλλες μελέτες έχει δειχθεί η θετική συσχέτιση του HB-EGF με το grade του όγκου, ενώ σε άλλες η συσχέτιση του με την πτωχή πρόγνωση [184-186].

Άλλα βιομόρια που σχετίζονται με την αγγειογένεση, όπως οι προ-αγγειογενετικοί παράγοντες οι προερχόμενοι από τα αιμοπετάλια (PDGFs) έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα εδώ και τέσσερις δεκαετίες. Στις μέρες μας είναι γνωστό ότι η οικογένεια των PDGFs αποτελείται από πέντε διαφορετικά διμερή τα οποία συντίθενται από τέσσερις διαφορετικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες, οι οποίες κωδικοποιούνται από τέσσερα διαφορετικά γονίδια. Αυτές οι ισομορφές, PDGF-AA,

PDGF-BB, PDGF-CC και PDGF-DD δρουν μέσω δύο υποδοχέων τυροσινικής κινάσης τους PDGFR α και PDGFR β [187]. Η οικογένεια αυτή των PDGFs είναι απαραίτητη για την μετανάστευση και την αναπαραγωγή των κυττάρων και συμβάλλουν στο σχηματισμό και την καλή λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων [188].

Η δρατικότητα του PDGF-CC που αποτελεί και την ισομορφή που μελετάται στην έρευνα μας είναι υψηλότερη από αυτή του PDGF-AA για κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης, ενώ η μη ελεγχόμενη έκφραση του PDGF-CC έχει δειχθεί ότι σχετίζεται με πολλές παθολογικές καταστάσεις, όπως η χρόνια μυοκαρδίτιδα, η αθηροσκλήρωση καθώς και διάφορες κακοήθειες, όπως ο κολορθικός καρκίνος [189-192]. Έτσι γίνεται σαφές ότι η έκφραση του PDGF-CC ελέγχεται από διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες, ενώ καταστέλλεται από κάποιους άλλους (Εικόνα 1.8).



Εικόνα 1.8 Η ρύθμιση της έκφρασης του PDGF-CC. Ορισμένοι μεταγραφικοί παράγοντες έχει αναφερθεί ότι προάγουν την έκφραση του PDGF-CC, όπως οι EGR1, STAT6, HuR και EWS/FLI, ενώ διάφοροι παράγοντες καταστέλλουν την έκφραση του PDGF-CC όπως οι *Sulf2*, Ρετινοϊκό οξύ, MEPMC, IL-1 β και microRNA -29a.

Σε μία μελέτη που διεξήχθη με ανοσοϊστοχημική μέθοδο και περιελάμβανε δείγματα από 890 ασθενείς με καρκίνο μαστού, αλλά και δείγματα από υγιείς - μάρτυρες βρέθηκε ότι η έκφραση του PDGF-CC στο φυσιολογικό μαστό περιορίζεται στα

μυοεπιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων, ενώ αντίστοιχα η έκφραση του δεν ανιχνεύεται στα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα. Αντιθέτως στο καρκίνο του μαστού ο PDGF-CC εκφράζεται εντός των κακόηθων τριχοειδών αγγείων, στα κακοήθη κύτταρα και στους στρωματικούς ινοβλάστες [193]. Τόσο η στρωματική, όσο και η κακοήθης επιθηλιακή έκφραση του PDGF-CC σχετίζεται ισχυρά με το grade και τον Ki67, όχι όμως με το στάδιο και την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων [193]. Επιπλέον η υψηλή έκφραση του PDGF-CC από τα καρκινικά κύτταρα φάνηκε ότι αποτελεί στατιστικά σημαντικό προγνωστικό παράγοντα πτωχής επιβίωσης.

Επίσης ο PDGF-CC εκφράζεται ασθενώς στο πυρήνα και/ή στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του φυσιολογικού μαστικού αδένου. Σε μία μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και την Νότιο Κορέα στην οποία διερευνήθηκε η σχέση του PDGF-CC με τους μοριακούς υπότυπους απεδείχθη ότι η αυξημένη έκφραση του κυτταροπλασματικού PDGF-CC σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την λεμφαδενική μετάσταση, την αυξημένη ενίσχυση του HER-2 και τα υψηλά επίπεδα του Ki-67 [194]. Επίσης οι ασθενείς με έκφραση του PDGF-CC μόνον στο κυτταρόπλασμα φάνηκε ότι είχαν μικρότερο διάστημα ελεύθερο νόσου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς έκφραση του PDGF-CC, ή με έκφραση του PDGF-CC στον πυρήνα του κυττάρου [194].

Η NRP-1 γνωστή επίσης ως CD304 ή BDCA 4 αποτελεί μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη και έναν πολυλειτουργικό υποδοχέα μη τυροσινικής κινάσης, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη όσο και στην ανοσία [195]. Η NRP-1 θεωρείται πως προάγει την καρκινογένεση μέσω δέσμευσης μορίων τα οποία σχετίζονται με την αγγειογένεση [196]. Επιπλέον είναι γνωστό ότι η NRP-1 δρα ως συνυποδοχέας του VEGF και του PDGF, ενώ η αλληλεπίδραση της NRP-1 με τον VEGF εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς προωθεί την αγγειογένεση [197, 198].

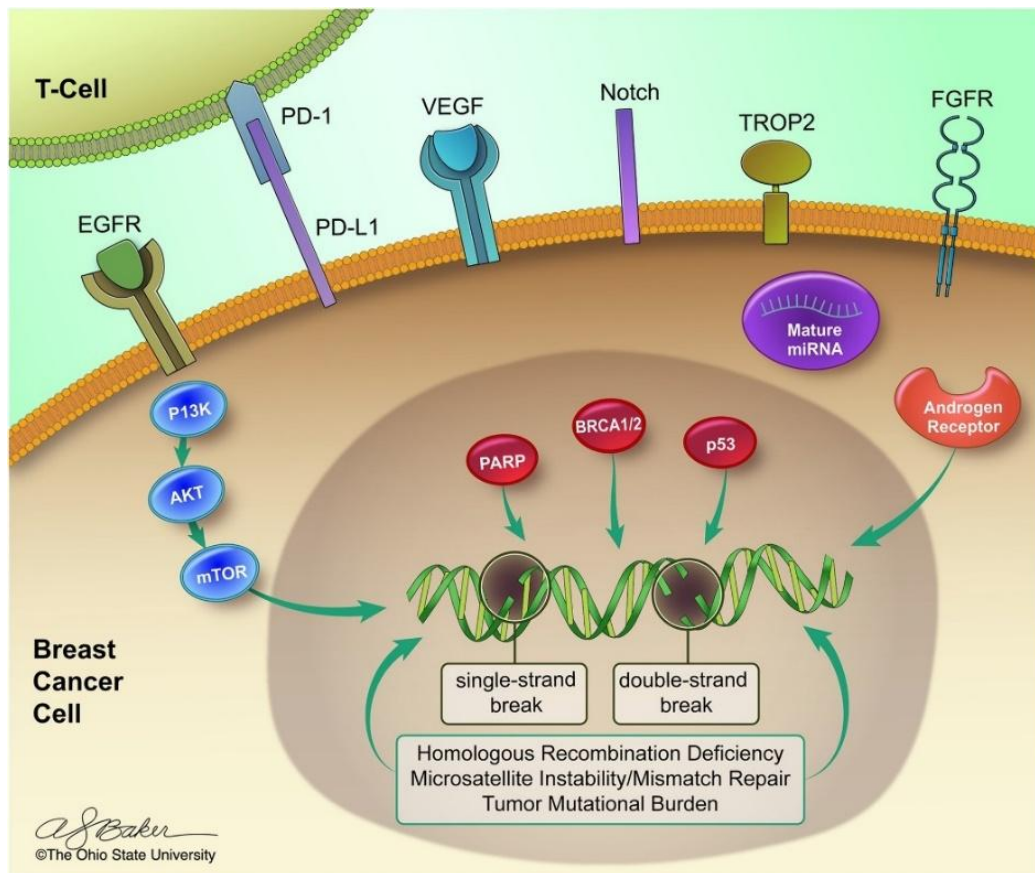
Επιπρόσθετα η NRP-1 εκφράζεται και από τα καρκινικά κύτταρα και σχετίζεται με επιδράσεις που αφορούν την κυτταρική διήθηση και την μετανάστευση, ενώ παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την επιβίωση των ασθενών [199, 200]. Επί σειρά μελετών φάνηκε ότι η έκφραση της NRP-1 από τον νεοπλασματικό ιστό στο καρκίνο του μαστού σχετίζεται τόσο με την λεμφαδενική μετάσταση, όσο και με την επιθετικότητα της νόσου [201,202]. Επίσης σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι τα

επίπεδα της NRP-1 στον ορό και στο νεοπλασματικό ιστό υπερεκφράζονται όχι μόνο σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες, αλλά και σε ασθενείς με προχωρημένη μεταστατική νόσο [203]. Παρά, ταύτα, η γνώση μας σχετικά με την προγνωστική αξία των επιπέδων της NRP-1 στον ορό των ασθενών με καρκίνο του μαστού παραμένει πτωχή [195].

1.2.2. Η επίδραση των αγγειογενετικών παραγόντων στον καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο

Ο καρκίνος του μαστού με τριπλά αρνητικά φαινότυπο αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση το 15% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού [204,205]. Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού χαρακτηρίζεται τόσο από την απουσία έκφρασης των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων, όσο και από την απουσία έκφρασης του HER 2 [204,205]. Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού παρουσιάζει πτωχή πρόγνωση, συγκριτικά με τους υπόλοιπους μοριακούς υπότυπους, ενώ δυσμενής παράγοντας αποτελεί το προχωρημένο στάδιο κατά την αρχική διάγνωση της νόσου, που έχει ως αποτέλεσμα την πρώιμη μεταστατική διασπορά της νόσου και την μειωμένη συνολική επιβίωση των ασθενών [206].

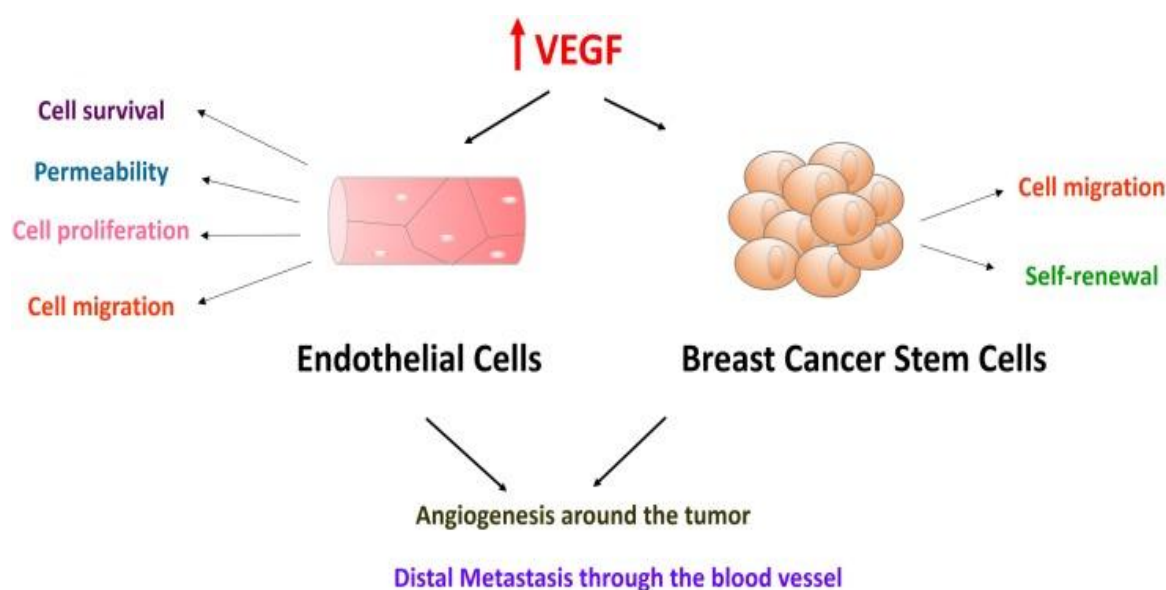
Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού παρουσιάζουν ποικίλα κλινικά αποτελέσματα, στα οποία περιλαμβάνονται ετερογενείς δείκτες όσον αφορά την παθολογικά ολική ανταπόκριση ύστερα από την εφαρμογή νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας σε πρώιμο στάδιο της νόσου, αλλά και στην επιβίωση σε περίπτωση που συνυπάρχει μεταστατική νόσος [207]. Στην Εικόνα 1.9 παρατίθενται οι σχετιζόμενοι βιοδείκτες και οι μηχανισμοί ογκογένεσης στο τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού.



Εικόνα 1.9 Μηχανισμοί μεταγωγής σήματος και ογκογένεσης στο τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού.

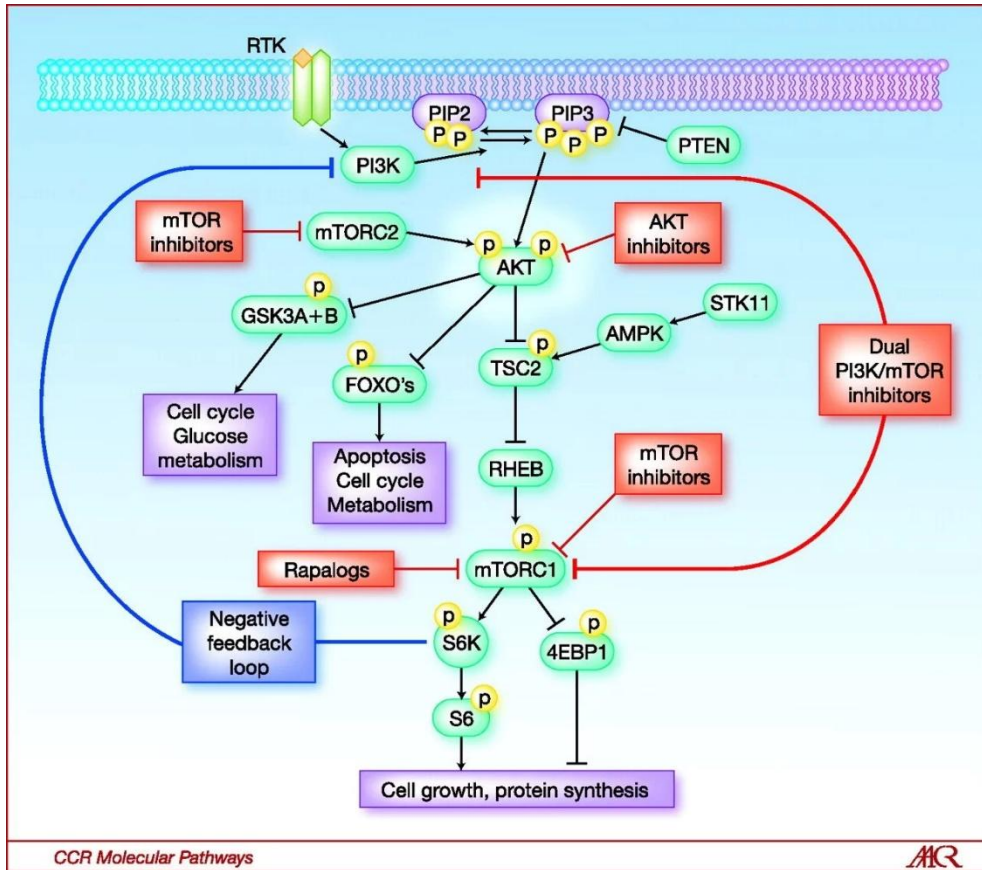
Οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες (VEGFs) εκφράζονται περισσότερο στον καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο συγκριτικά με τους υπόλοιπους μοριακούς υπότυπους σε ποσοστό που κυμαίνεται από 30% έως 60% [207]. Ο VEGF προάγει την αγγειογένεση, μέσω της διέγερσης του πολλαπλασιασμού και του περιορισμού της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και της δημιουργίας νέων αιμοφόρων αγγείων [208]. Προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα M2 μακροφάγα προάγουν το κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο μικροπεριβάλλον του όγκου σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού [209]. Ταυτόχρονα έχει αποσαφηνιστεί ότι τα M2 μακροφάγα εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες στους οποίους περιλαμβάνονται ο VEGF, ο EGF, ο PFGF και ο TGF- β 1 [210]. Επίσης πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα long noncoding RNAs (lncRNAs) εκκρίνονται ασυνήθιστα και λαμβάνουν κεντρικό ρόλο ως ρυθμιστές στους μηχανισμούς ογκογένεσης σε πολλούς τύπους καρκίνου, καθώς και στο καρκίνο του μαστού [211]. Ένα από αυτά τα long non coding RNA αποτελεί το prostate cancer - associated transcript 6

(PCAT 6), το οποίο σχετίζεται με την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού [211]. Σε μελέτη που διενεργήθηκε το 2020 από τους Dong et al φάνηκε ότι μόνο ο VEGF προάγει την αύξηση της έκφρασης του PCAT 6, ο οποίος στη συνέχεια συμβάλλει στην αύξηση της αγγειογένεσης στον καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικά φαινότυπο [212]. Επιπλέον όπως φαίνεται από προηγούμενες μελέτες ο VEGF προάγει τη δημιουργία νέων αγγείων με επακόλουθο τον έλεγχο του μεταστατικού δυναμικού της νόσου (Εικόνα 1.10).



Εικόνα 1.10 Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα stem cells (βλαστικά κύτταρα) στον καρκίνο του μαστού προάγει το μεταστατικό δυναμικό της νόσου

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι ο VEGF ενεργοποιεί το εξαρτώμενο από το VEGFR2 μοριακό μονοπάτι Akt / mTOR, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί την απάντηση στην αγγειογένεση. Το μοριακό μονοπάτι του PI3K / Akt / mTOR αποτελεί ένα κοινό ογκογενετικό μονοπάτι σε διάφορες μορφές καρκίνου στους οποίους περιλαμβάνεται και ο καρκίνος του μαστού όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.11. [213, 214]



Εικόνα 1.11. Το μοριακό μονοπάτι PI3K/ Akt/mTOR.

Όσον αφορά στο σηματοδοτικό μονοπάτι του PDGF και τη σχέση του με το καρκίνο του μαστού, οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην διερεύνηση της έκφρασης των υποδοχέων του PDGF, PDGFRα και PDGFRβ. Η υψηλή έκφραση εντός του καρκινικού όγκου, τόσο του PDGFRα όσο και του PDGFRβ σχετίζεται με υψηλό ιστολογικό grade, την απουσία έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων, τη θετικότητα του HER2, την μεταστατική διήθηση επί των μασχαλιαίων λεμφαδένων και την υψηλή έκφραση Ki67 [215-217]. Επίσης υψηλή έκφραση του PDGFRα παρατηρείται και στον μοριακό υπότυπο με τριπλά αρνητικά φαινότυπο [217].

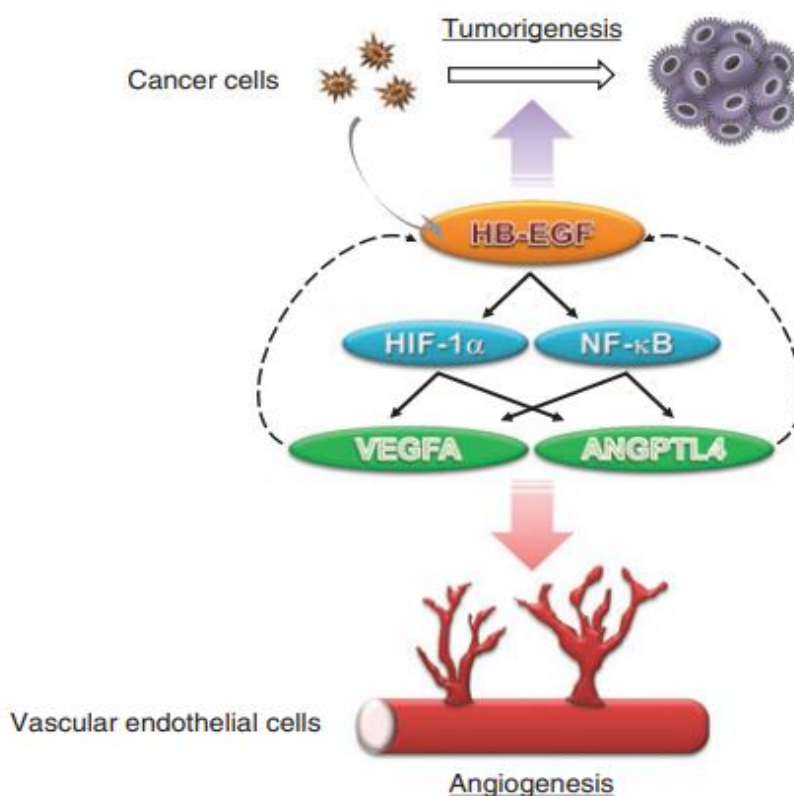
Προσφάτως και βασιζόμενοι σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ποντίκια έχει παρατηρηθεί ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι για τον PDGF αποτελεί ρυθμιστή του μοριακού υπότυπου του καρκίνου του μαστού, ενώ η υψηλή έκφραση του PDGF-CC σχετίζεται με τον τριπλά αρνητικά καρκίνο του μαστού [193]. Σε μελέτη που διεξήχθη σε 550 ασθενείς με καρκίνο του μαστού από το 1999 έως το 2003 φάνηκε ότι η ταυτόχρονη έκφραση του PDGFRα και της ισομορφής PDGF-CC μεταβάλλεται

αισθητά όσον αφορά τον μοριακό υπότυπο φθάνοντας σε συνέκφραση στο 59% για τον υπότυπο με τριπλά αρνητικά φαινότυπο [218].

Επιπρόσθετες μελέτες αναφέρουν πως η υψηλή έκφραση της ισομορφής PDGF-CC σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση, όσον αφορά τον μοριακό υπότυπο του καρκίνου του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο [219,220]. Σε πρόσφατη έρευνα ανεδείχθη ότι σε ασθενείς με τριπλά αρνητικά καρκίνο του μαστού και με υψηλή έκφραση της ισομορφής PDGF-CC, τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις ήταν μειωμένα συγκριτικά με τους ασθενείς με τριπλά αρνητικό φαινότυπο και χαμηλή έκφραση του PDGF-CC [219]. Επιπλέον στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε πως η έκφραση του mRNA της ισομορφής PDGF-CC ήταν ασυνήθιστα αυξημένη στα καρκινικά κύτταρα του μοριακού υπότυπου με τριπλά αρνητικά φαινότυπο συγκριτικά με τα καρκινικά κύτταρα άλλων μοριακών υπότυπων. Ως εκ τούτου - και με βάση στοιχεία προηγούμενων μελετών - γίνεται σαφές ότι η αυξημένη έκφραση της ισομορφής PDGF-CC στα καρκινικά κύτταρα με τριπλά αρνητικά φαινότυπο συμβάλλει σημαντικά στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στο μεταστατικό δυναμικό της νόσου, με αύξηση της πιθανότητας απομακρυσμένων μεταστάσεων εντός 5ετίας στους λεμφαδένες και στο κεντρικό νευρικό σύστημα [218, 219]. Επιπρόσθετα σημαντικό εύρημα της μελέτης από τη Νότια Κορέα αποτελεί ότι ο θεραπευτικός συνδυασμός των αναστολέων των υποδοχέων του PDGF, ponatinib (αναστολέας του PDGFR α) και sunitinib (αναστολέας του PDGFR β) με doxorubicin αυξάνει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, συγκριτικά με την χορήγηση μονοθεραπείας με doxorubicin [219].

Όπως έχει προαναφερθεί, ο HB-EGF αποτελεί συνδέτη του EGFR και απαιτείται για την κυτταρική αύξηση και την επακόλουθη αγγειογένεση, ενώ θεωρείται εν δυνάμει θεραπευτικός στόχος για τον μοριακό υπότυπο του καρκίνου του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο [221]. Παρά ταύτα, ο ρόλος του HB-EGF ως παράγοντας της επιθετικότητας του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού παραμένει ασαφής. Η cross-reacting material 197 (CRM197) μία μη τοξική μεταλλαγμένη τοξίνη του βακτηριδίου που προκαλεί τη διφθερίτιδα, η οποία διατηρεί ανοσολογικά στοιχεία του πρωτοπαθούς μορίου αποτελεί αναστολέα του HB-EGF [186]. Σε αυτή τη μελέτη γίνεται σαφές ότι ο συγκεκριμένος αναστολέας του HB-EGF θεωρείται ένας πολλά

υποσχόμενος μοριακός θεραπευτικός παράγοντας αντιμετώπισης των μοριακών υπότυπων καρκίνου του μαστού ανθεκτικών στην τραστουζουμάμπη και του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού [186]. Επιπλέον και με γνώμονα τα αποτελέσματα άλλης μελέτης ο HB-EGF σχετίζεται με την ογκογένεση in vivo και φαίνεται ότι αποτελεί έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο για τον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού [221]. Για την επιβεβαίωση της κλινικής σημαντικότητας του HB-EGF σε σχέση με την αγγειογένεση στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, στην ανωτέρω μελέτη διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ του mRNA του HB-EGF και των αντίστοιχων του VEGFA καθώς και της angiopoietin-like 4 (ANGPTL4). Ο HB-EGF ρυθμίζει την έκφραση του VEGFA ή της ANGPTL4 διά της μεταγραφικής ρύθμισης του hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) και του NF-κβ (Εικόνα 1.12), ενώ παρουσιάζεται στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της έκφρασης του HB-EGF και του VEGFA, καθώς και με την ANGPTL4 σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού [221].



Εικόνα 1.12. Η επίδραση του HB-EGF στην ογκογένεση και στην αγγειογένεση στο μοριακό υπότυπο με τριπλά αρνητικά φαινότυπο

Όπως έχουμε προαναφέρει η NRP-1 αποτελεί μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία δρα ως ένας πολυλειτουργικός υποδοχέας μη τυροσινικής κινάσης με σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην ανοσία [195]. Επίσης ενεργεί και σε μερικά σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό και στο μεταστατικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων [222]. Στον καρκίνο του μαστού η έκφραση της NRP-1 ελέγχεται στα πιο χαμηλά επίπεδα στα κύτταρα των ορμονοεξαρτώμενων μοριακών υπότυπων Luminal A και Luminal B, ενώ τα πιο υψηλά της επίπεδα παρατηρούνται στα κύτταρα των μοριακών υπότυπων basal-like [223]. Βασιζόμενοι στην ανωτέρω γνώση και με τα δεδομένα πρόσφατων μελετών έχειδειχθεί ότι η υψηλή έκφραση της NRP-1 σχετίζεται με μικρότερο διάστημα ελεύθερο υποτροπής και μικρότερο διάστημα ελεύθερο μετάστασης ειδικότερα για τους μοριακούς υπότυπους οι οποίοι δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, όπως ο τριπλά αρνητικός καρκίνος [223].

Επιπλέον η NRP-1 υπερεκφράζεται στις κυτταρικές σειρές των claudin-low καρκίνων του μαστού [223]. Οι claudin-low καρκίνοι του μαστού αποτελούν εξαιρετικά επιθετικούς τύπους καρκίνων των οποίων η ιστογένεση παραμένει ασαφής και σχετίζονται με πρώιμη ηλικία έναρξης, υψηλότερο μέγεθος όγκου και υψηλότερο grade, ενώ χαρακτηρίζονται από χαμηλή έκφραση δομικών στοιχείων στις κυτταρικές συνδέσεις [224,225]. Τόσο οι claudin-low, όσο και οι basal-like όγκοι συνθέτουν την πλειονότητα των περιστατικών στα οποία απαντάται ο μοριακός υπότυπος του καρκίνου του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο [224].

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Σκοπός

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια ετερογενή νόσο τόσο σε μοριακό επίπεδο όσο και σε επίπεδο παθολογικής και κλινικής αντιμετώπισης. Διαφορετικά γενομικά και γονιδιακά προφίλ παρατηρούνται τόσο μεταξύ των ατόμων όσο και μεταξύ των όγκων [152].

Με βάση τα μητρώα ταυτοποίησης, η τρέχουσα κατάταξη στον καρκίνο του μαστού, περιλαμβάνει τέσσερις μοριακούς υπότυπους: αυλικού τύπου A (Luminal A), αυλικού τύπου B (Luminal B), Her2-υπερέκφρασης (Her2-overexpressing), βασικού τύπου/τριπλά αρνητικού (basal-like / triple-negative) [226]. Η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων (ER, PR) και του Her-2/neu συνεχίζει να αποτελεί βασικό κριτήριο για την κατάταξη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των όγκων, συμπληρώνοντας την εξαιρετικής βαρύτητας ιστοπαθολογική και μοριακή ανάλυση, ενώ ο έλεγχος έκφρασης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) είναι βασικής σημασίας για τη διαφοροδιάγνωση των όγκων με τριπλά αρνητικό φαινότυπο [227]. Η πρωτεΐνη HER-2/neu είναι προϊόν μετάφρασης του ογκογονιδίου *c-erbB-2*, το οποίο σχετίζεται δομικά με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν ότι το εξωκυττάριο τμήμα της πρωτεΐνης, το οποίο αποβάλλεται στη συστηματική κυκλοφορία, είναι σε αυξημένη συγκέντρωση στην κατηγορία των ασθενών με Her-2 υπερέκφραση και μεταστατικό καρκίνο του μαστού [228].

Ειδικότερα, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος αποτελεί μια εντελώς ξεχωριστή ομάδα όγκων με δύσκολη και περιορισμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, η οποία καθορίζεται κατά κύριο λόγο από μοριακούς στόχους, οι οποίοι δεν εκφράζονται [229]. Η κατανόηση των βιολογικών χαρακτηριστικών του τριπλά αρνητικού καρκίνου και αυτού με Her2-υπερέκφραση, προϋποθέτουν την ταυτοποίηση νέων βιοδεικτών αλλά και την μελέτη βιομορίων υπό το πρίσμα της κατανόησης του ρόλου τους.

Η αγγειογένεση επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αναπτύσσονται και να πολλαπλασιάζονται με επιταχυνόμενους ρυθμούς δημιουργώντας τρισδιάστατες δομές [221]. Ταυτόχρονα, τα καρκινικά κύτταρα επάγουν τη νέο-αγγείωση έτσι ώστε να βελτιώσουν την ανεπαρκή αγγειακή παροχή. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να

εισχωρήσουν στο αίμα ή στα λεμφικά αγγεία και μέσω της ενδοαγγειακής ροής, να εντοπιστούν σε παρακείμενους ή απομακρυσμένους ιστούς ή όργανα, όπου και πολλαπλασιάζονται. Η παραπάνω διαδικασία έγκειται στην δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων από τα ήδη υπάρχοντα δίκτυα τριχοειδών και αποτελεί σημαντικό βήμα τόσο στα αρχικά στάδια όσο και κατά την ανάπτυξη του όγκου. Στον φυσιολογικό ιστό, η αγγειογένεση ελέγχεται αυστηρά από την ισορροπία μεταξύ προ-αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων. Η διατάραξη της ισορροπίας σχετίζεται με τη νεοπλασματική αγγειογένεση και την εξέλιξη του όγκου [221].

Ο HB-EGF αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο στόχο για τη μελέτη διαφόρων τύπων καρκίνου και ιδιαίτερα του TNBC [221]. Ο HB-EGF ανήκει στην οικογένεια των επιδερμικών αυξητικών παραγόντων (EGF) και προσδένεται στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) [184]. Μελέτες αναφέρουν πως ο HB-EGF είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη του όγκου και την αγγειογένεση [221]. Επιπλέον, ο HB-EGF μεσολαβεί για την αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των ινοβλαστών, όπου σε συνδυασμό με τον PDGF ενισχύει την εξέλιξη του καρκίνου [221,230]. Ο HB-EGF επίσης επάγει την παραγωγή του VEGF-A και την ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (eNOS) στην υποξία [231]. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω ο HB-EGF τροποποιεί τους προ-αγγειογενετικούς παράγοντες, οι οποίοι εμπλέκονται στην εξέλιξη του καρκίνου. Ειδικότερα, μελέτη αναφέρει ότι σε ασθενείς με TNBC, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του VEGF-A και του HB-EGF [221]. Χαμηλές συγκεντρώσεις εξωγενώς χορηγούμενου HB-EGF ενεργοποιούσαν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, το σχηματισμό σωληνίσκων και τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων, με ανάλογο τρόπο που όλα αυτά προκαλούνται από την χορήγηση VEGF-A αλλά σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα πως ο HB-EGF παίζει κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση επιθετικότητας στον TNBC, ενορχηστρώνοντας την ιεραρχία των μορίων τα οποία ελέγχουν την αγγειογένεση στον καρκίνο [221].

Η αναστολή της αγγειογένεσης έχει ως σκοπό την στέρηση των θρεπτικών συστατικών στους όγκους [229]. Η ρύθμιση της ελέγχεται σημαντικά από την οικογένεια των VEGF. Σκευάσματα με αντι-αγγειογενετική δράση, είχαν δοκιμαστεί κατά

το παρελθόν στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η εφαρμογή τους δεν τελεσφόρησε στην κλινική πράξη καθότι η αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών διέφερε όχι μόνο ανάμεσα στους ασθενείς αλλά και ανάμεσα στους διαφορετικούς υπότυπους της νόσου [229]. Ωστόσο, η απόδοση των θεραπειών θα μπορούσε να εξελιχθεί αν πρώτα αποκρυπτογραφηθεί το περιβάλλον των αναστολέων της αγγειογένεσης και αφού γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτοί δρουν.

Η απόδοση των θεραπειών, οι οποίες στοχεύουν το μονοπάτι των VEGF μπορεί να τροποποιηθεί από την παρουσία άλλων συνδετικών μορίων τα οποία μπορούν να προσδεθούν στους συν-υποδοχείς των VEGF, την νευροπιλίνη-1 και την νευροπιλίνη-2 [229]. Μόρια τα οποία συνδέονται με τον VEGF αλλά και την αγγειογένεση κατά την εξέλιξη του TNBC όπως οι νευροπιλίνες και ο HB-EGF θα αποτελέσουν αντικείμενο της μελέτης.

Στη μελέτη συμμετείχαν γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν στην Κλινική Μαστού του Γενικού Αντικαρκινικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας» και ελέγχθηκαν εργαστηριακά, αναφορικά με την έκφραση των προαναφερθέντων βιομορίων σε επιλεγμένα χρονικά σημεία. Η έκφραση των υπό μελέτη πρωτεϊνικών μορίων ελέγχθηκε σε δείγματα περιφερικού αίματος υγιών και ασθενών. Η δειγματοληψία περιελάμβανε ένα δείγμα από κάθε ασθενή προ της χειρουργικής επέμβασης και ένα από κάθε υγιή.

Στη μελέτη αυτή εφαρμόζοντας μια ελάχιστα παρεμβατική διαδικασία, όπως η αιμοληψία, εστίασαμε στην αναγνώριση και ταυτοποίηση μιας αντιπροσωπευτικής ομάδας βιομορίων, ανιχνεύσιμων στη συστηματική κυκλοφορία των ασθενών με νεοπλασίες του μαστού. Η ανάδειξη αυτών ως βιοδείκτες έχει ως σκοπό να συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση των νεοπλασιών του μαστού και ειδικότερα αυτών με τριπλά αρνητικό φαινότυπο, μιας ιδιαίτερα επιθετικής ομάδας της οποίας η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι αρκετά απαιτητική.

2.2. Υλικό και Μέθοδος

2.2.1. Σχεδιασμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 236 γυναίκες, οι οποίες χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελείται από 205 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και η δεύτερη ομάδα αποτελεί την ομάδα ελέγχου (N=31). Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι (X) και εγκρίθηκε τόσο από την επιτροπή βιοηθικής του Γενικού Αντικαρκινικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», όσο και από την επιτροπή βιοηθικής και δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Αρ. Πρ: 1617017278).

2.2.2. Συμμετέχουσες στη μελέτη

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 205 προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κακοήθεις παθήσεις του μαστού και 31 υγιείς μάρτυρες με ηλικία ≥ 18 έτη, οι οποίες προσήλθαν από τον Μάιο του 2016 έως και τον Ιούλιο του 2018 στην Κλινική Μαστού του Γενικού Αντικαρκινικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας». Η ομάδα των ασθενών περιλαμβάνει γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές με πρωτοεμφανιζόμενο μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες υπεβλήθησαν σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν λάβει νέο-επικουρική θεραπεία, ασθενείς με μεταστατική νόσο καθώς και ασθενείς με καρκίνο σε άλλα όργανα πέραν του μαστού. Οι γυναίκες της ομάδας ελέγχου, προσήλθαν στην κλινική για τον ετήσιο μαστογραφικό τους έλεγχο, ο οποίος περιελάμβανε κλινική εξέταση και μαστογραφία.

Από τα ιστοπαθολογικά στοιχεία έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τον ιστολογικό τύπο σε διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC), DCIS και διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC). Επιπλέον, σύμφωνα με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), τους προγεστερονικούς υποδοχείς (PR), τον HER-2 και τον Ki-67, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε μοριακούς υπότυπους (Luminal A, Luminal B, Triple Negative και Her2-overexpressing). Τέλος έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών

σύμφωνα με το ΔΜΣ σε φυσιολογικές ($\Delta\text{ΜΣ} < 25\text{kg/m}^2$) και σε υπέρβαρες / παχύσαρκες ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25\text{kg/m}^2$).

Για κάθε συμμετέχουσα στη μελέτη συμπληρώθηκε πλήρως, ιατρικός φάκελος και ιστορικό.

2.2.3. Βιολογικό υλικό

Από κάθε συμμετέχουσα στη μελέτη και σε προκαθορισμένο σημείο ελέγχου, συλλέχθηκαν δείγματα περιφερικού αίματος. Στις ασθενείς, τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν πριν την επέμβαση και πριν την χορήγηση νέο-επικουρικής θεραπείας. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος έγινε μετά από νηστεία μεταξύ 08:00 π.μ. και 10:00 π.μ. σε ειδικά σωληνάρια συλλογής. Μετά την παραμονή τους σε θερμοκρασία δωματίου για 20-30 λεπτά τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στα 3000 xg για 15 λεπτά στους 8°C, διαχωρίστηκαν σε κλάσματα και φυλάχθηκαν στους -80°C μέχρι την πραγματοποίηση των αναλύσεων.

Η συλλογή, μεταφορά, διαχωρισμός και φύλαξη των δειγμάτων ακολούθησαν όλους τους κανόνες της επιστημονικής πρακτικής που εγγυώνται την ποιότητα του δείγματος.

2.2.4. Μέθοδος προσδιορισμού

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό Κέντρο του Ελληνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου σε συνεργασία με το Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν εις διπλούν.

Τα επίπεδα των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και της NRP-1 προσδιορίστηκαν ποσοτικά με ενζυμική ανοσοπροσροφητική ανάλυση (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) με εμπορικά διαθέσιμα kits (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η απορρόφηση μετρήθηκε σε φωτόμετρο MultiscanTM FC Microplate Photometer (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, USA).

2.2.5. Στατιστική Ανάλυση

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές συχνότητες (%). Τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται με μέση τιμή και τυπική απόκλιση εφόσον ακολουθούσαν κανονική κατανομή και διάμεσο, ενδοτεταρτημοριακό εύρος αν δεν ακολουθούσαν. Η κανονικότητα ελέγχθηκε γραφικά με ιστογράμματα, QQ-plots και με τους ελέγχους Kolmogorov-Smirnov ή Shapiro-Wilk.

Για την ανάδειξη πιθανών ποιοτικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, χρησιμοποιήθηκε ο χ^2 έλεγχος ανεξαρτησίας ή το Fisher's exact test όπου αυτό ήταν απαραίτητο. Επίσης, ο έλεγχος Student's t-test καθώς και ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η ύπαρξη συσχέτισης με τα ποσοτικά χαρακτηριστικά.

Για την ανάδειξη πιθανών παραγόντων που σχετίζονται με τα επίπεδα έκφρασης των βιομορίων, χρησιμοποιήθηκαν οι έλεγχοι Mann-Whitney, Kruskal-Wallis και Spearman's rho. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman, καθώς δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Ο συντελεστής του Spearman γραμμικής συσχέτισης μπορεί να πάρει τιμές από -1 έως +1. Τιμές προς το +1 ή το -1 υποδηλώνουν ισχυρή γραμμική συσχέτιση (θετική και αρνητική, αντίστοιχα), ενώ τιμές κοντά στο μηδέν υποδηλώνουν μη ύπαρξη γραμμικής συσχέτισης. Όταν υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των δυο μεταβλητών σημαίνει ότι όταν αυξάνονται οι τιμές της μιας μεταβλητής τότε αυξάνονται οι τιμές και της άλλης μεταβλητής. Όταν υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των δυο μεταβλητών σημαίνει ότι όταν αυξάνονται οι τιμές της μιας μεταβλητής τότε μειώνονται οι τιμές και της άλλης μεταβλητής και αντίστροφα.

Για την εκτίμηση επίδρασης των χαρακτηριστικών στα επίπεδα έκφρασης των βιομορίων, πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με β - συντελεστές και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=5\%$. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v 25 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

2.3. Αποτελέσματα

Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 205 προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις του μαστού και 31 υγιείς μάρτυρες. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα ποσοτικά βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Παρατηρούμε πως οι γυναίκες ασθενείς έχουν στατιστικώς σημαντική μεγαλύτερη μέση ηλικία συγκριτικά με τις υγιείς γυναίκες (μέση τιμή 59,5 vs 49,9 έτη, $p < 0,001$). Ενώ στον πίνακα 2, παρουσιάζονται τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του δείγματος, όπου παρατηρούμε πως το ποσοστό των γυναικών που αθλούνταν διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων και συγκεκριμένα στις υγιείς γυναίκες είναι μεγαλύτερο (56,7% vs 34,5%, $p = 0,022$). Επιπλέον, το ποσοστό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων και συγκεκριμένα στις ασθενείς με παθήσεις του μαστού είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τις υγιείς (76,4% vs 45,2%, $p < 0,001$). Τέλος, το ποσοστό των υγιών γυναικών που έχουν κάνει εξωσωματική γονιμοποίηση διαφέρει στατιστικώς σημαντικά σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών γυναικών (33,3% vs 3,1%, $p = 0,005$).

Πίνακας 1 Περιγραφή των ποσοτικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων στη μελέτη

	Σύνολο (N=236)		Υγιείς (N=31)		Ασθενείς (N=205)		p-value
	N	Μέση τιμή (Τ.Α.)	N	Μέση τιμή (Τ.Α.)	N	Μέση τιμή (Τ.Α.)	
Ηλικία	236	58,3 (12,4)	31	50 (9,0)	205	59,5 (12,4)	<0,001
		Διάμεσος (Ενδ. εύρος)		Διάμεσος (Ενδ. εύρος)		Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Υψος (m)	179	1,63 (1,59-1,68)	30	1,65 (1,60-1,69)	149	1,63 (1,59-1,68)	0,372
Βάρος (kgr)	178	69,5 (60,0-80,0)	30	64,5 (61,0-78,0)	148	70,0 (60,0-80,0)	0,760
ΔΜΣ (kgr/m²)	178	26,1 (22,7-29,4)	30	26 (23-29)	148	26 (23-29)	0,578
Περιφέρεια μέσης (cm)	94	85 (75-95)	19	90 (74-98)	75	85 (75-95)	0,600
Περιφέρεια ισχίων (cm)	89	90 (85-101,5)	17	103 (82-109)	72	90 (85-100)	0,189
Ηλικία εμμηναρχής	169	12 (12-13)	31	12 (12-13)	138	12,8 (12-14)	0,545

Ηλικία εμμηνοπαύσης	109	50,0 (46,5-53,0)	14	49 (44,3-52,5)	95	50(47-53)	0,657
Ηλικία 1ου τοκετού	145	25 (22-30)	19	28 (24-30)	126	25 (22-30)	0,404

T.A.: Τυπική Απόκλιση Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Πίνακας 2 Περιγραφή των ποιοτικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων στη μελέτη

	Σύνολο	Υγιείς	Ασθενείς	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
ΔΜΣ				0,832
Φυσιολογικός	75 (42,1%)	14 (46,7%)	61 (41,2%)	
Υπέρβαρος	61 (34,3%)	9 (30,0%)	52 (35,1%)	
Παχύσαρκος	42 (23,6%)	7 (23,3%)	35 (23,6%)	
Χρόνιες παθήσεις				0,999
Όχι	14 (12,6%)	1 (7,1%)	13 (13,4%)	
Ναι	97 (87,4%)	13 (92,9%)	84 (86,6%)	
Φάρμακα				0,614
Όχι	10 (10,9%)	2 (16,7%)	8 (10,0%)	
Ναι	82 (89,1%)	10 (83,3%)	72 (90,0%)	
Άσκηση				0,022
Όχι	110 (61,8%)	13 (43,3%)	97 (65,5%)	
Ναι	68 (38,2%)	17 (56,7%)	51 (34,5%)	
Κάπνισμα				0,295
Όχι	115 (65,0%)	17 (56,7%)	98 (66,7%)	
Ναι	62 (35,0%)	13 (43,3%)	49 (33,3%)	
Εμμηνορρυσιακό Status				<0,001
Προεμμηνοπαυσιακή	63 (27,9%)	17 (54,8%)	46 (23,6%)	
Μετεμμηνοπαυσιακή	163 (72,1%)	14 (45,2%)	149 (76,4%)	
Αιτία διακοπής εμμήνου ρύσεως				0,440
Φυσιολογική	93 (83,8%)	10 (76,9%)	83 (84,7%)	
Επεμβατική	18 (16,2%)	3 (23,1%)	15 (15,3%)	
Εγκυμοσύνες				0,292
Όχι	17 (10,2%)	4 (16,0%)	13 (9,2%)	
Ναι	149 (89,8%)	21 (84,0%)	128 (90,8%)	
Εξωσωματική γονιμοποίηση				0,005
Όχι	71 (92,2%)	8 (66,7%)	63 (96,9%)	
Ναι	6 (7,8%)	4 (33,3%)	2 (3,1%)	
Αποβολές				0,325
Όχι	80 (55,2%)	9 (45,0%)	71 (56,8%)	
Ναι	65 (44,8%)	11 (55,0%)	54 (43,2%)	

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 μεταξύ ασθενών και υγιών γυναικών, όπου δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

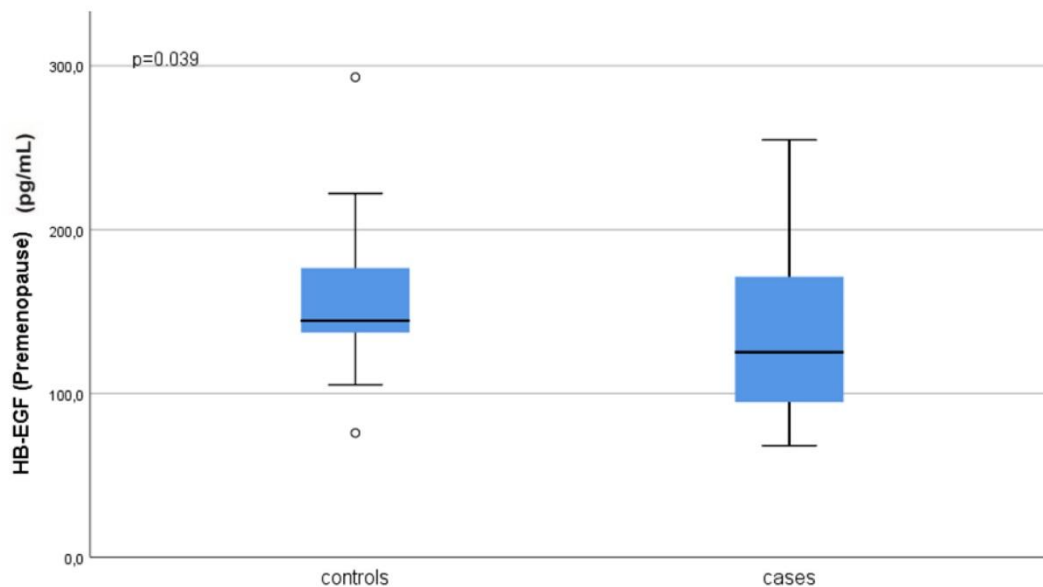
Κοιτώντας τις συσχετίσεις σύμφωνα με το εμμηνορρυσιακό status, παρατηρούμε ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών στα επίπεδα του βιομόριου HB-EGF ($p=0,039$). Οι προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς είχαν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης (διάμεσος 125,2) σε σχέση με τις υγιείς μάρτυρες (διάμεσος 144,4) (Γράφημα 1a). Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών στα επίπεδα του βιομόριου PDGF-CC για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ($p=0.040$). Οι μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα (διάμεσος 984,7) σε σχέση με τις υγιείς (διάμεσος 835,8) (Γράφημα 1b).

Πίνακας 3: Σύγκριση των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 μεταξύ ασθενών και υγιών γυναικών.

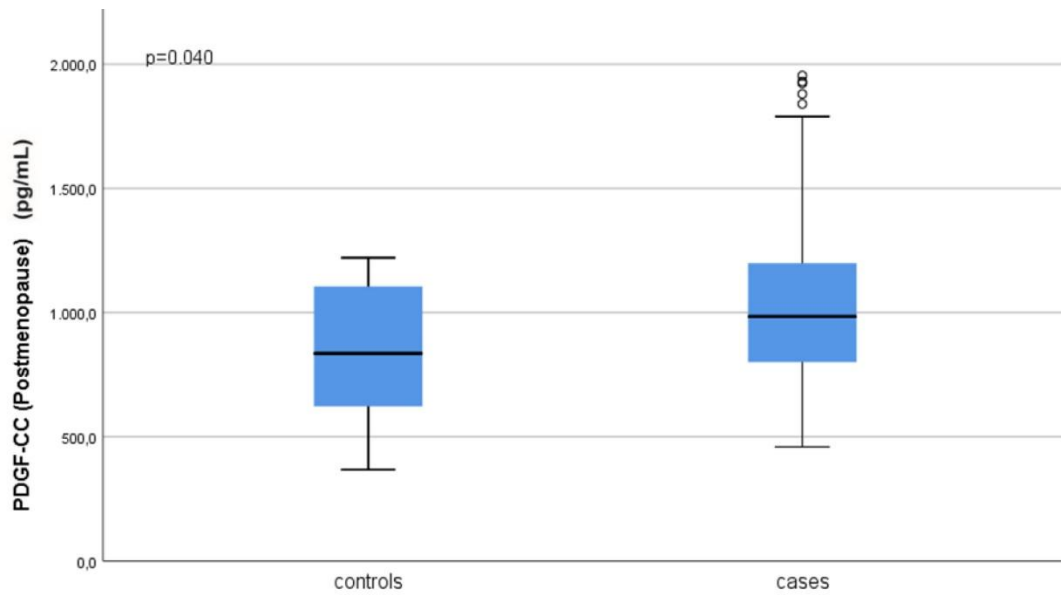
	Υγιείς	Ασθενείς	
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	p-value
Σύνολο Δείγματος	N=31	N=205	
VEGF	242,8 (113,0-437,4)	270,8 (144,3-407,0)	0,652
HB-EGF	142,3 (118,8-173,7)	128,9 (100,5-172,6)	0,152
PDGF-CC	985,8 (752,9-1203,0)	1032,5 (824,0-1222,5)	0,333
NEUROPIILIN-1	264,9 (194,2-3115)	257,7 (218,3-301,1)	0,698
Προ-εμμηνόπαυση	N=17	N=54	
VEGF	239,2(123,3-413,4)	240,0(128,4-317,6)	0,988
HB-EGF	144,4(1371-176,5)	125,2(94,7-171,2)	0,039
PDGF-CC	1048,0(920,3-1228,0)	1077,5(885,0-1265,0)	0,981
NEUROPIILIN-1	271,1(207,1-324,1)	254,8(210,6-293,4)	0,278

Μετα-εμμηνόπαυση	N=14	N=151	
VEGF	259,9(98,0-523,6)	287,5(161,8-409,2)	0,906
HB-EGF	120,7(114,0-162,1)	129,3(102,4-174,2)	0,995
PDGF-CC	835,8(622,6-1105,0)	984,7(800,6-1199,0)	0,040
NEUROFILIN-1	237,7(189,1-291,7)	260,4(221,2-305,8)	0,129

Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος



Γράφημα 1α: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF ανάμεσα στις προεμμηνόπαυσιακές ασθενείς και υγιείς γυναίκες. Οι προεμμηνόπαυσιακές ασθενείς (διάμεσος 125,2) εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης HB-EGF σε σχέση με τις υγιείς (διάμεσος 144,4) ($p=0,039$).



Γράφημα 1b: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του PDGF-CC ανάμεσα στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς και υγιείς γυναίκες. Οι μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (διάμεσος 984,7) εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης PDGF-CC σε σχέση με τις υγιείς (διάμεσος 835,8) ($p=0,040$).

Στους Πίνακες 4 και 4α, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC ΚΑΙ NEUROPIILIN-1 μεταξύ των ιστολογικών τύπων.

Το βιομόριο VEGF βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ιστολογικών τύπων IDC vs DCIS ($p=0.022$) και μεταξύ των IDC/ILC vs DCIS ($p=0.034$) (Γράφημα 2a και 2b). Οι γυναίκες με ιστολογικό τύπο IDC ή IDC/ILC παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου VEGF συγκριτικά με τις γυναίκες με ιστολογικό τύπο DCIS (διάμεσος 294,2 ή 287,5 vs 197,0).

Το βιομόριο HB-EGF βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ιστολογικών τύπων (IDC/ILC) και (DCIS/HEALTHY) (Γράφημα 2c). Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με ιστολογικό τύπο IDC/ ILC παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου HB-EGF συγκριτικά με τις γυναίκες της ομάδας DCIS/HEALTHY (διάμεσος 128,4 vs 142,3, $p=0,043$).

Όσον αφορά το εμμηνορυσιακό status, παρατηρούμε ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το βιομόριο HB-EGF βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των IDC και των HEALTHY ($p=0,023$) καθώς και μεταξύ των IDC/ILC και των

HEALTHY ($p=0,033$) (Γράφημα 3a και 3b). Συγκεκριμένα, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστολογικό τύπο IDC και αυτές με IDC/ILC παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF συγκριτικά με τις υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (διάμεσος 130,6 ή 128,2 vs 144,4). Επιπλέον, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ο PDGF-CC βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των IDC και των HEALTHY ($p=0,045$) (Γράφημα 4). Συγκεκριμένα, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστολογικό τύπο IDC παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου PDGF-CC συγκριτικά με τις υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (διάμεσος 974,0 vs 835,8).

Πίνακας 4: Διάμεσες τιμές των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 στον ορό των ασθενών με διαφορετικό ιστολογικό τύπο και σε σχέση με το εμμηνορυσιακό status.

		VEGF	HB-EGF	PDGF-CC	NEUROPIILIN-1
	N	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)
Σύνολο Συμμετεχόντων					
IDC	153	294,2 (135,8-437,7)	1330 (99,0-1696)	1018,0 (793,4-1220,0)	255,0 (221,2-305,8)
ILC	34	227,8 (168,1-3702)	120,9 (101,4-157,6)	10165 (792,6-1312,0)	235,9 (209,3-300,6)
DCIS	18	197,0 (115,7-262,4)	155,3 (104,1-1961)	10970 (874,5- 1337,0)	282,0 (257,6-304,9)
HEALTHY	31	242,8 (113,0-437,4)	142,3 (118,8-173,7)	985,8 (752,9-1203,0)	264,9 (194,2-311,5)
IDC / ILC	187	287,5 (152,1-417,5)	128,4 (99,2-1694)	1018,0 (793,4-1220,5)	254,5 (215,5-303,6)
DCIS / HEALTHY	49	227,8 (118,2-378,1)	142,3 (115,3-189,6)	1030,0 (834,8-1218,0)	267,6 (209,0-310,1)
Προεμμηνο- παυσιακές					
IDC	37	260,5 (128,2-461,3)	130,6 (94,3-159,0)	1090,0 (957,0-1208,0)	253,7 (218,4-294,4)
ILC	11	241,8 (168,7-289,8)	120,0 (102,3-171,3)	1062,0 (793,3-1645,0)	210,6 (183,6-289,5)

DCIS	6	218,4 (143,9-238,1)	122,1 (89,8-203,5)	1215,0 (885,0-1409,0)	264,1 (260,6-281,4)
HEALTHY	17	239,2 (123,3-413,4)	144,4 (137,1-176,5)	1048,0 (920,3-1228,0)	271,1 (207,1-324,1)
IDC / ILC	46	252,1 (128,4-337,4)	128,2 (95,6-169,2)	1071,0 (953,1-1223,0)	252,8 (210,6-293,4)
DCIS / HEALTHY	22	233,0 (123,3-334,7)	144,0 (130,2-196,1)	1124,5 (885,0-1354,0)	268,0 (207,1-324,1)
Μετεμμηνο- παυσιακές					
IDC	116	311,1 (143,5-430,9)	133,9 (101,1-175,7)	974,0 (792,8-1220,0)	256,7 (223,0-316,2)
ILC	23	224,0 (166,4-369,0)	116,6 (98,9-149,3)	914,9 (790,5-1138,0)	252,4 (213,7-320,4)
DCIS	12	197,0 (148,0-281,4)	157,0 (111,6-192,0)	1074,0 (843,3-1237,0)	285,3 (254,9-297,7)
HEALTHY	14	259,9 (98,0-523,6)	120,7 (114,0-162,1)	835,8 (622,6-1105,0)	237,7 (189,1-291,7)
IDC / ILC	141	294,0 (161,8-416,4)	128,5 (101,1-165,5)	970,5 (792,8-1199,0)	256,7 (215,5-316,2)
DCIS / HEALTHY	27	220,5 (124,8-409,2)	128,0 (114,0-188,7)	914,3 (719,7-1133,0)	266,6 (210,8-291,7)

Πίνακας 4α. Σύγκριση των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων μεταξύ των ιστολογικών τύπων (τιμές των p-value για κάθε μια σύγκριση)

	VEGF	HB-EGF	PDGF-CC	NEUROFILIN-1
Σύνολο Συμμετεχόντων				
IDC vs ILC vs DCIS vs Healthy	0,077	0,217	0,551	0,454
IDC/ILC vs DCIS vs Healthy	0,095	0,127	0,350	0,347
IDC/ILC vs DCIS/Healthy	0,090	0,043	0,981	0,562
IDC vs ILC	0,136	0,591	0,970	0,433
IDC vs DCIS	0,022	0,194	0,259	0,161
IDC vs Healthy	0,378	0,143	0,454	0,687
ILC vs DCIS	0,233	0,155	0,414	0,163
ILC vs Healthy	0,674	0,078	0,418	0,953

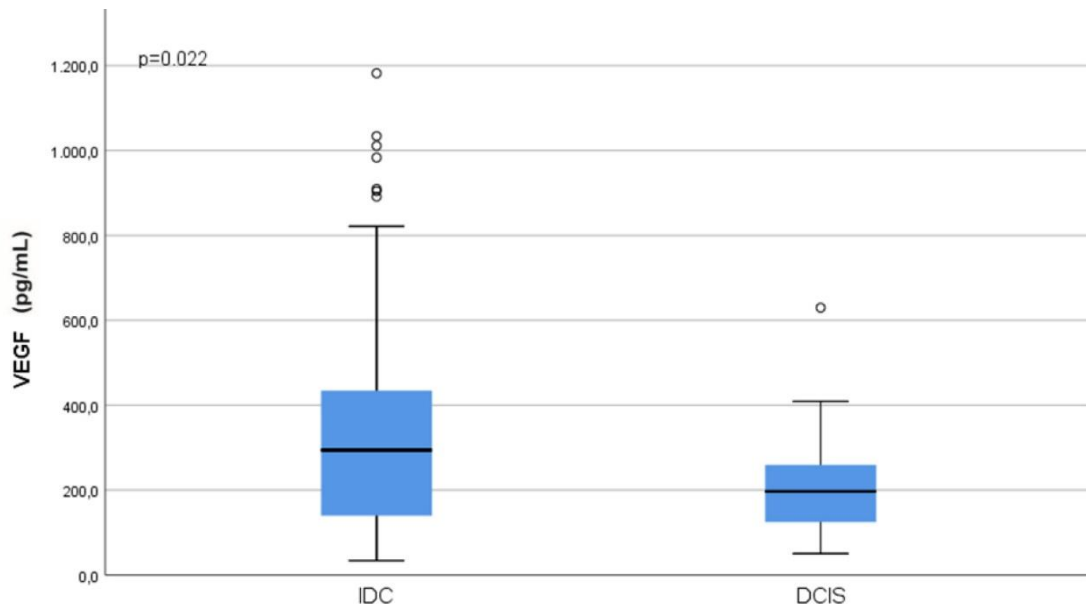
DCIS vs Healthy	0,213	0,868	0,144	0,33
IDC/ILC vs DCIS	0,034	0,333	0,540	0,261
IDC/ILC vs Healthy	0,270	0,224	0,732	0,721

Προεμμηνοπαυσιακές

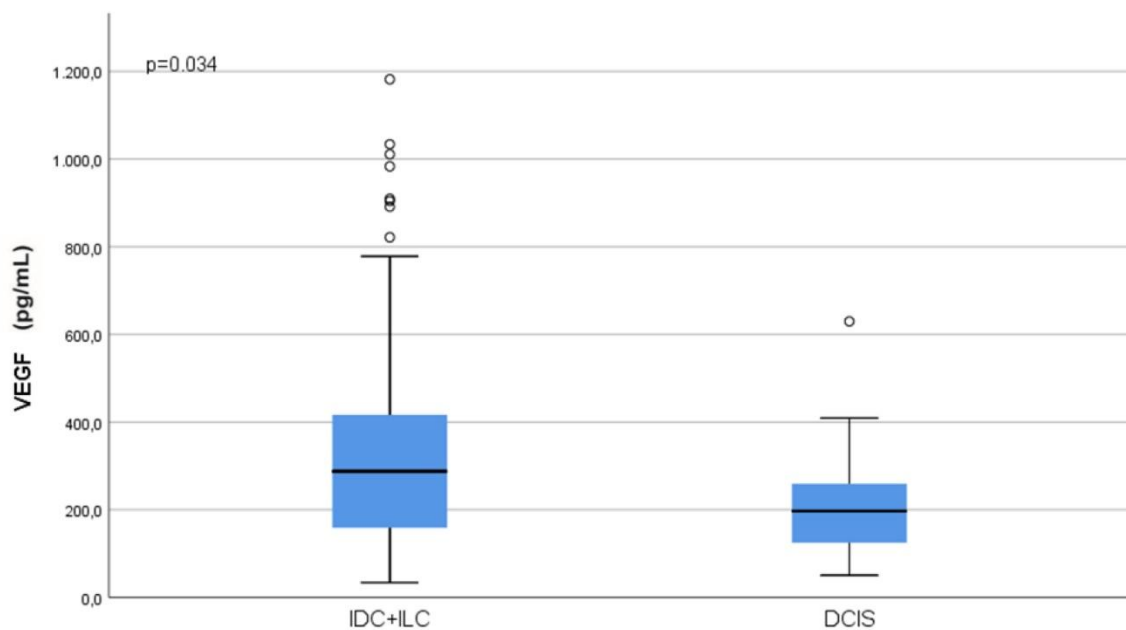
IDC vs ILC vs DCIS vs Healthy	0,674	0,183	0,841	0,581
IDC/ILC vs DCIS vs Healthy	0,600	0,111	0,720	0,461
IDC/ILC vs DCIS/Healthy	0,564	0,053	0,665	0,215
IDC vs ILC	0,485	0,566	0,816	0,545
IDC vs DCIS	0,328	0,682	0,350	0,620
IDC vs Healthy	0,674	0,023	0,769	0,355
ILC vs DCIS	0,438	0,999	0,898	0,438
ILC vs Healthy	0,634	0,396	0,711	0,220
DCIS vs Healthy	0,493	0,543	0,543	0,880
IDC/ILC vs DCIS	0,316	0,758	0,428	0,537
IDC/ILC vs Healthy	0,858	0,033	0,912	0,249

Μετεμμηνοπαυσιακές

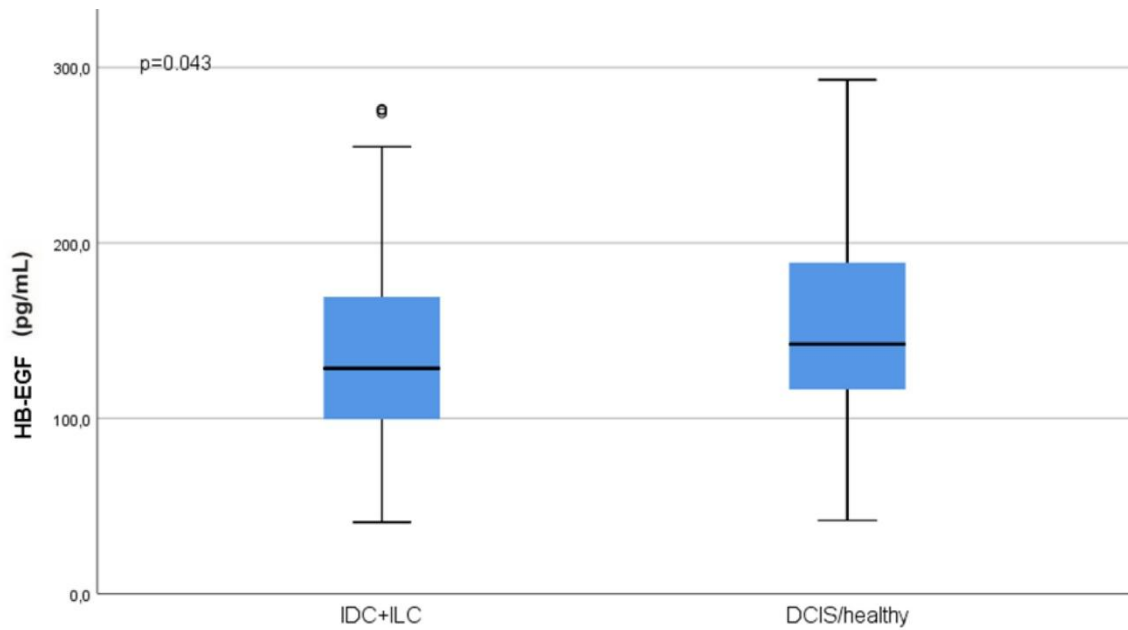
IDC vs ILC vs DCIS vs Healthy	0,239	0,380	0,167	0,360
IDC/ILC vs DCIS vs Healthy	0,357	0,497	0,112	0,203
IDC/ILC vs DCIS/Healthy	0,274	0,386	0,328	0,663
IDC vs ILC	0,136	0,202	0,390	0,830
IDC vs DCIS	0,107	0,319	0,619	0,340
IDC vs Healthy	0,690	0,956	0,045	0,144
ILC vs DCIS	0,657	0,094	0,363	0,511
ILC vs Healthy	0,575	0,360	0,227	0,227
DCIS vs Healthy	0,462	0,432	0,076	0,145
IDC/ILC vs DCIS	0,147	0,239	0,544	0,349
IDC/ILC vs Healthy	0,848	0,885	0,052	0,139



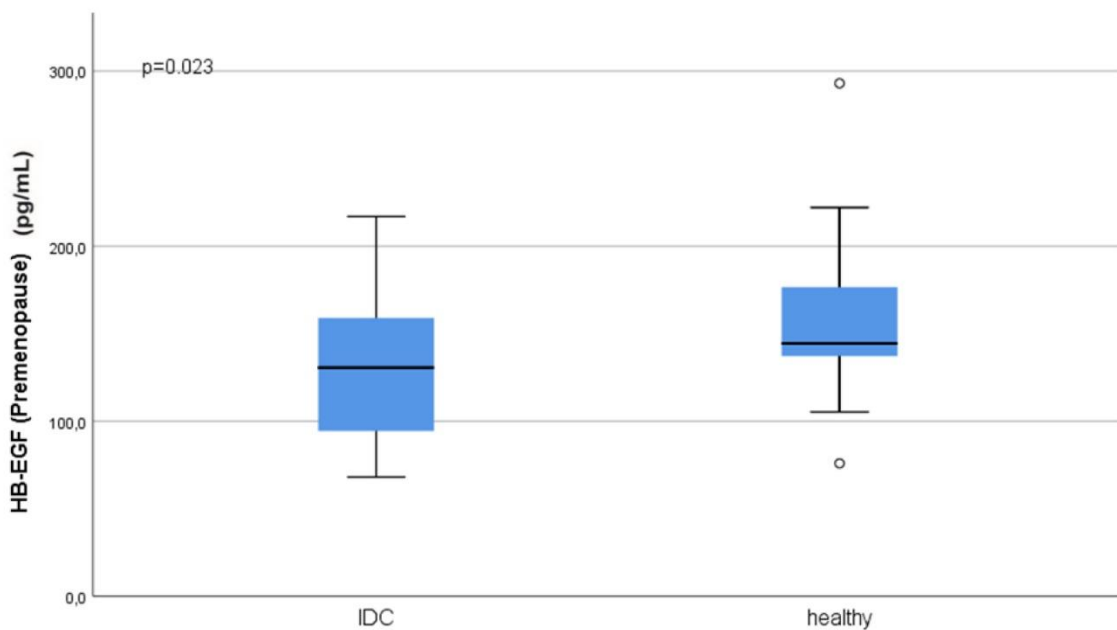
Γράφημα 2α: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του VEGF ανάμεσα στις ασθενείς με IDC και DCIS. Οι ασθενείς με IDC εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα VEGF σε σχέση με εκείνες με DCIS ($p=0,022$).



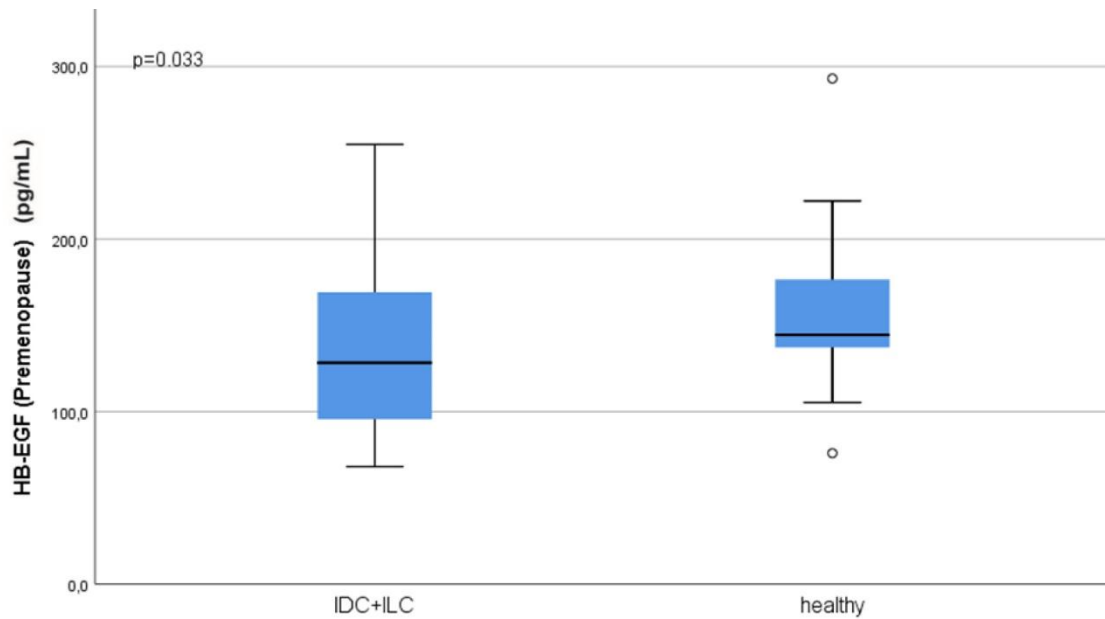
Γράφημα 2β: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του VEGF ανάμεσα στις ασθενείς με IDC+ILC και εκείνες με DCIS. Οι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο (IDC+ILC) εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα VEGF σε σχέση με τις DCIS ($p=0,034$).



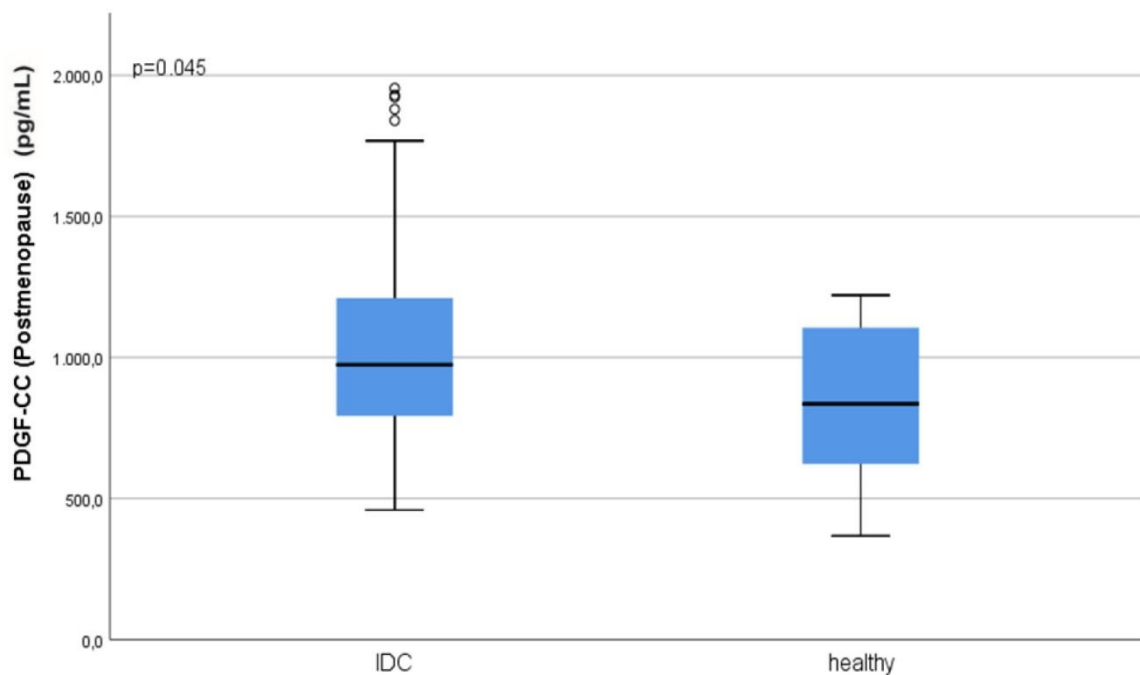
Γράφημα 2c: Βox-plots των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF ανάμεσα στις ασθενείς με IDC+ILC και εκείνες στην κατηγορία DCIS/HEALTHY. Οι DCIS/HEALTHY εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HB-EGF σε σχέση με τις ασθενείς με διηθητικό καρκίνο (IDC+ILC).



Γράφημα 3a: Βox-plots των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF ανάμεσα στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με IDC και τις υγιείς. Οι προεμμηνόπαυσιακές υγιείς γυναίκες εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HB-EGF σε σχέση με εκείνες με IDC ($p=0,023$).



Γράφημα 3b: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF ανάμεσα στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με IDC+ILC και τις υγιείς. Οι προεμμηνόπαυσιακές υγιείς γυναίκες εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HB-EGF σε σχέση με εκείνες με IDC+ILC ($p=0,033$).



Γράφημα 4: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του PDGF-CC ανάμεσα στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με IDC και τις υγιείς. Οι μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με IDC εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PDGF-CC σε σχέση με τις υγιείς ($p=0,045$).

Στους Πίνακες 5 και 5α, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 μεταξύ των μοριακών υποτύπων.

Το βιομόριο PDGF-CC βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των μοριακών υποτύπων LumB (HER2-) και TN ($p=0,031$) (Γράφημα 5) . Οι γυναίκες με μοριακό υπότυπο LumB (HER2-) παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου PDGF-CC συγκριτικά με τις γυναίκες με μοριακό τύπο TN (διάμεσος 1018 vs 984,7).

Όσον αφορά το εμμηνορυσιακό status, παρατηρούμε ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ο PDGF-CC βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των Lum B (HER2-) και των Lum B (HER2+) ($p=0.045$). Συγκεκριμένα, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μοριακό τύπο Lum B (HER2-) παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου PDGF-CC συγκριτικά με τις γυναίκες με μοριακό υπότυπο Lum B (HER2+) (διάμεσος 1028,0 vs 1167,5) (Γράφημα 6).

Πίνακας 5α: Διάμεσες τιμές των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 στον ορό των ασθενών με διαφορετικό μοριακό υπότυπο και σε σχέση με το εμμηνορυσιακό status (p -values).

		VEGF (pg/mL)	HB-EGF (pg/mL)	PDGF-CC (pg/mL)	NEUROPIILIN-1 (pg/mL)
	N	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)
Σύνολο Ασθενών					
TN	33	337,9 (198,9-478,8)	121,8 (89,3-189,4)	984,7 (768,8-1161,5)	242,3 (199,2-288,5)
HER2 +	19	273,6 (114,3-380,7)	117,9 (102,4-158,8)	951,7 (736,7-1220,0)	250,1 (231,7-323,0)
Lum A	60	249,3 (159,9-377,7)	137,7 (102,8-169,9)	1004,0 (776,7-1350,3)	261,1 (214,1-312,3)
Lum B (HER2-)	51	337,2 (166,4-449,0)	121,2 (98,9-157,8)	1018,0 (793,3-1263,0)	245,1 (221,2-294,0)
Lum B (HER2+)	24	261,6 (133,5-521,9)	138,2 (102,4-166,6)	1156,0 (968,1-1254,5)	274,3 (225,1-333,4)
HEALTHY	31	242,8 (113,0-437,4)	142,3 (118,8-173,7)	985,8 (752,9-1203,0)	264,9 (194,2-311,5)

TN / HER2 +	52	312,0 (137,7-458,7)	121,4 (93,5-175,5)	974,3 (756,3-1164,8)	250,0 (201,0-295,8)
Lum B	75	316,5 (145,4-449,0)	128,4 (99,0-158,6)	1060,0 (836,9-1263,0)	255,0 (221,2-305,8)
Lum A / Lum B	135	280,5 (158,7-416,4)	1338 (101,1-165,5)	1036,0 (817,5-1265,0)	256,7 (218,2-305,8)

Προεμμηνο- παυσιακές

TN	4	-	-	-	-
HER2 +	7	290,2 (128,0-513,0)	124,5 (114,0-189,6)	1165,0 (1041,0-1320,0)	265,5 (231,7-323,0)
Lum A	17	273,5 (168,7-337,4)	112,7 (88,6-171,3)	1066,5 (737,0-1365,0)	237,9 (204,7-289,5)
Lum B (HER2-)	7	162,7 (101,3-436,8)	134,4 (104,4-145,2)	1028,0 (793,3-1084,0)	274,3 (229,4-328,3)
Lum B (HER2+)	13	224,4 (128,4-317,6)	152,6 (87,6-174,0)	1167,5 (1013,5-1244,0)	218,2 (182,0-255,0)
HEALTHY	17	239,2 (123,3-413,4)	144,4(137,1- 176,5)	1048,0 (920,3-1228,0)	271,1 (207,1-324,1)
TN / HER2 +	11	290,2 (190,1-495,0)	118,4 (109,7-161,3)	1101,0 (1000,9-1245,5)	252,3 (204,8-301,9)
Lum B	20	177,9 (103,4-317,6)	134,8 (94,7-169,2)	1084,0 (953,1-1193,0)	255,0 (210,6-295,3)
Lum A / Lum B	37	224,4 (128,4-317,6)	134,0 (94,7-169,2)	1071,0 (793,3-1223,0)	252,8 (210,6-293,4)

Μετεμμηνο- παυσιακές

TN	29	343,7 (198,9-474,6)	124,5 (94,3-189,4)	996,9 (819,9-1164,5)	242,2 (199,2-294,9)
HER2 +	12	204,7 (97,6-354,2)	122,8 (100,9-146,9)	912,7 (711,1-1136,5)	259,6 (236,6-332,2)
Lum A	43	243,8 (149,5-378,3)	143,8 (108,4-165,5)	948,1 (781,3-1148,5)	268,3 (213,7-322,7)
Lum B (HER2-)	43	332,3 (180,7-416,4)	148,8 (101,1-175,4)	1160,0 (824,9-1315,0)	285,8 (211,3-350,2)
Lum B (HER2+)	11	359,5 (166,4-449,0)	115,7 (98,9-155,1)	973,0 (790,5-1315,0)	246,8 (227,5-307,8)
HEALTHY	14	259,9 (98,0-523,6)	120,7 (114,0-162,1)	835,8 (622,6-1105,0)	237,7 (189,1-291,7)
TN / HER2 +	41	319,1 (139,7-427,5)	124,5 (97,7-171,9)	957,8 (768,5-1164,5)	249,8 (201,9-296,8)

Lum B	55	356,0 (180,7-443,6)	121,8 (99,0-157,8)	1004,2 (824,9-1315,0)	255,0 (227,5-307,8)
Lum A / Lum B	98	289,5 (161,8-416,4)	131,9 (101,1-165,1)	980,3 (800,6-1263,0)	261,6 (221,2-316,2)

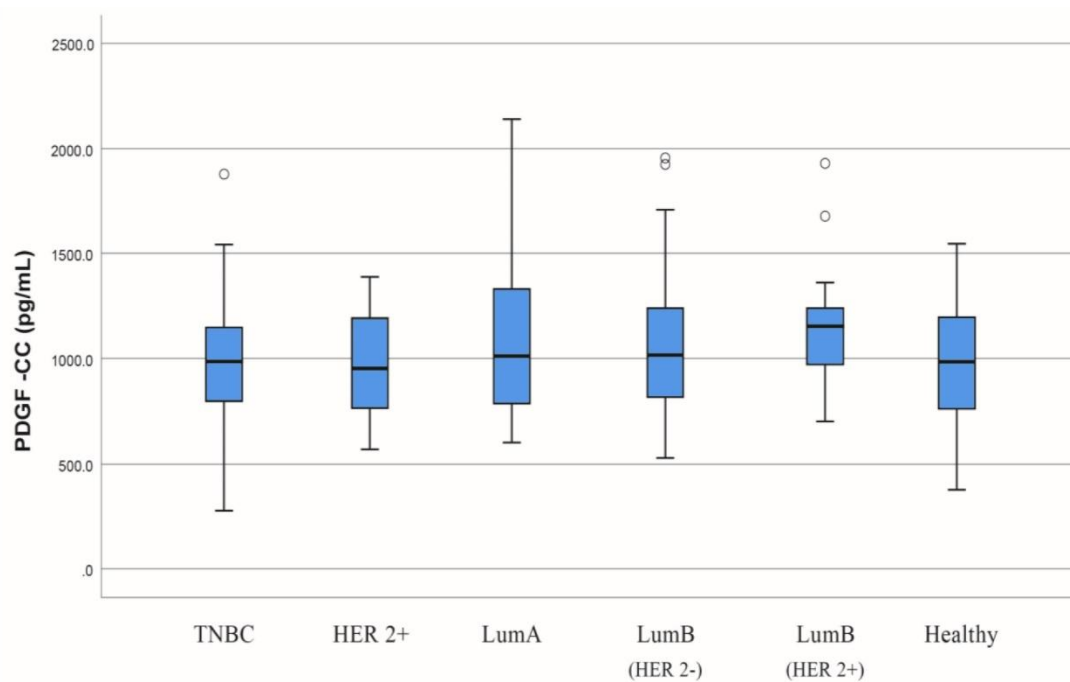
Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Πίνακας 5b: P-values από την σύγκριση των επιπέδων των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 στους διαφορετικούς μοριακούς υπότυπους και σε σχέση με το εμμηνορρυσιακό status των συμμετεχόντων στη μελέτη.

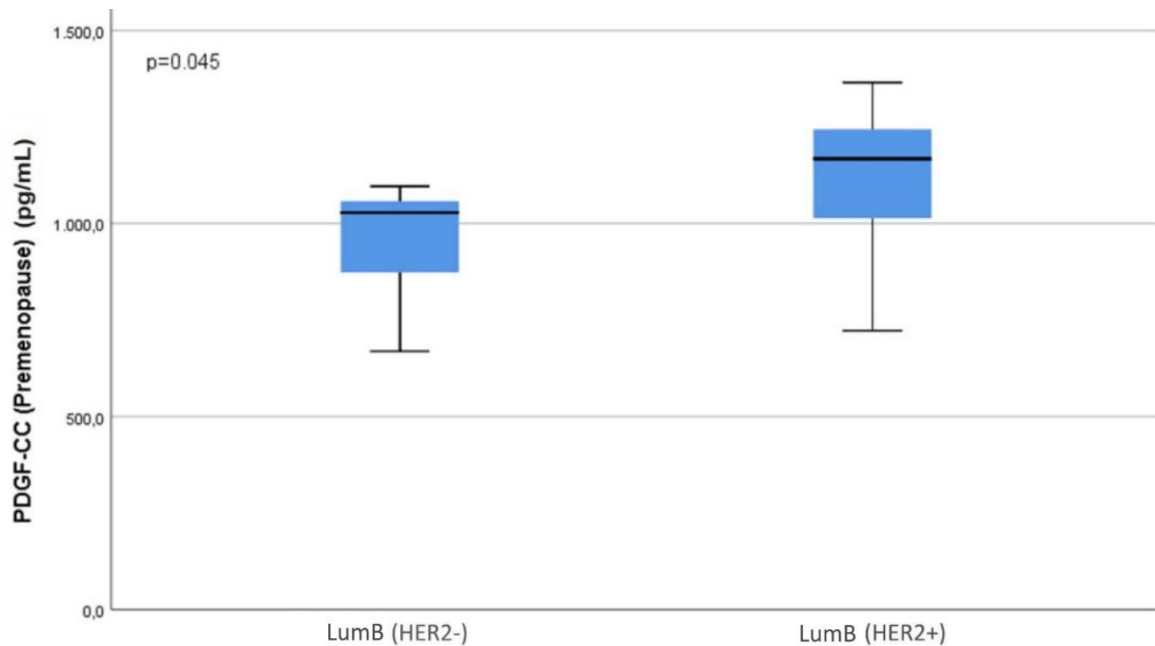
	VEGF	HB-EGF	PDGF-CC	NEUROPIILIN-1
Σύνολο Συμμετεχόντων				
TN vs HER2+ vs LumA vs LumB (HER2+) vs LumB (HER2-) vs Healthy	0,478	0,426	0,393	0,644
TN/HER2+ vs LumA vs LumB (HER2+) vs LumB (HER2-) vs Healthy	0,669	0,299	0,269	0,704
TN vs HER2+ vs LumA vs LumB vs Healthy	0,352	0,361	0,519	0,716
TN/HER2+ vs LumA vs LumB vs Healthy	0,518	0,229	0,359	0,821
TN/HER2+ vs LumA/LumB vs Healthy	0,518	0,229	0,359	0,821
LumA vs LumB (HER2+)	0,614	0,890	0,191	0,428
LumA vs LumB (HER2-)	0,197	0,298	0,976	0,765
LumA vs LumB	0,234	0,400	0,574	0,896
LumA vs TN	0,075	0,377	0,397	0,225
LumA vs HER2+	0,891	0,318	0,481	0,854
LumAvsTN/HER2+	0,221	0,250	0,330	0,431
LumB (HER2+) vs LumB (HER2-)	0,847	0,467	0,157	0,216
LumB (HER2-) vs TN	0,497	0,428	0,031	0,090
LumB (HER2+) vs TN	0,555	0,967	0,461	0,402
LumB vs TN	0,478	0,767	0,154	0,190
LumB (HER2+) vs HER2+	0,463	0,448	0,112	0,625
LumB (HER2-) vs HER2+	0,288	0,968	0,539	0,496
LumB vs HER2+	0,298	0,792	0,294	0,767
LumB (HER2-) vs TN/HER2+	0,893	0,371	0,027	0,162
LumB (HER2+) vs TN/HER2+	0,916	0,961	0,402	0,792
LumB vs TN/HER2+	0,984	0,722	0,111	0,419
LumA/LumB vs TN/HER2+	0,534	0,416	0,138	0,366
LumA/LumB vs TN	0,190	0,537	0,202	0,165

LumA/LumB vs HER2+	0,501	0,528	0,342	0,794
TNvs HER2+	0,126	0,962	0,820	0,318
Προεμμηνοπαυσιακές				
TN/HER2+ vs LumA vs LumB (HER2+) vs LumB (HER2-) vs Healthy	0,798	0,244	0,594	0,414
TN/HER2+ vs LumA vs LumB vs Healthy	0,659	0,184	0,971	0,712
TN/HER2+ vs LumA/LumB vs Healthy	0,485	0,103	0,908	0,510
LumA vs LumB (HER2+)	0,667	0,742	0,705	0,403
LumA vs LumB (HER2-)	0,913	0,585	0,488	0,400
LumA vs LumB	0,706	0,602	0,928	0,872
LumA vs HER2+	0,547	0,444	0,659	0,841
LumAvsTN/HER2+	0,402	0,664	0,868	0,920
LumB (HER2+) vs LumB (HER2-)	0,773	0,340	0,045	0,120
LumB (HER2+) vs HER2+	0,553	0,820	0,820	0,750
LumB (HER2-) vs HER2+	0,731	0,999	0,061	0,295
LumB vs HER2+	0,555	0,877	0,303	0,828
LumB (HER2+) vs TN/HER2+	0,384	0,734	0,792	0,473
LumB (HER2-) vs TN/HER2+	0,536	0,613	0,094	0,463
LumB vs TN/HER2+	0,360	0,621	0,585	0,897
LumA/LumB vs TN/HER2+	0,322	0,936	0,663	0,885
LumA/LumB vs TN	-	-	-	-
LumA/LumB vs HER2+	0,505	0,635	0,391	0,805
TNvs HER2+	-	-	-	-
Μετεμμηνοπαυσιακές				
TN vs HER2+ vs LumA vs LumB (HER2+) vs LumB (HER2-) vs Healthy	0,386	0,676	0,204	0,356
TN/HER2+ vs LumA vs LumB (HER2+) vs LumB (HER2-) vs Healthy	0,739	0,587	0,160	0,461
TN vs HER2+ vs LumA vs LumB vs Healthy	0,264	0,658	0,158	0,284
TN/HER2+ vs LumA vs LumB vs Healthy	0,582	0,551	0,113	0,373
TN/HER2+ vs LumA/LumB vs Healthy	0,963	0,903	0,091	0,210
LumA vs LumB (HER2+)	0,272	0,909	0,177	0,639
LumA vs LumB (HER2-)	0,222	0,135	0,441	0,902
LumA vs LumB	0,164	0,196	0,272	0,957
LumA vs TN	0,108	0,478	0,837	0,222
LumA vs HER2+	0,434	0,178	0,434	0,617
LumAvsTN/HER2+	0,371	0,252	0,821	0,470

LumB (HER2+) vs LumB (HER2-)	0,974	0,396	0,478	0,485
LumB (HER2+) vs TN	0,890	0,747	0,259	0,132
LumB (HER2-) vs TN	0,689	0,548	0,605	0,249
LumB vs TN	0,703	0,696	0,425	0,151
LumB (HER2+) vs HER2+	0,211	0,525	0,118	0,928
LumB (HER2-) vs HER2+	0,126	0,967	0,192	0,427
LumB vs HER2+	0,110	0,881	0,135	0,538
LumB (HER2+) vs TN/HER2+	0,714	0,614	0,149	0,243
LumB (HER2-) vs TN/HER2+	0,709	0,629	0,325	0,591
LumB vs TN/HER2+	0,663	0,813	0,191	0,400
LumA/LumB vs TN/HER2+	0,861	0,669	0,354	0,368
LumA/LumB vs TN	0,306	0,918	0,695	0,136
LumA/LumB vs HER2+	0,188	0,479	0,209	0,550
TNvs HER2+	0,065	0,631	0,493	0,224



Γράφημα 5: Βox-plots των επιπέδων έκφρασης του PDGF-CC μεταξύ των ασθενών με διαφορετικούς μοριακούς υπότυπους. Οι ασθενείς με LumB (Her2-) εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PDGF-CC σε σχέση με τις ασθενείς με TN ($p=0,031$).



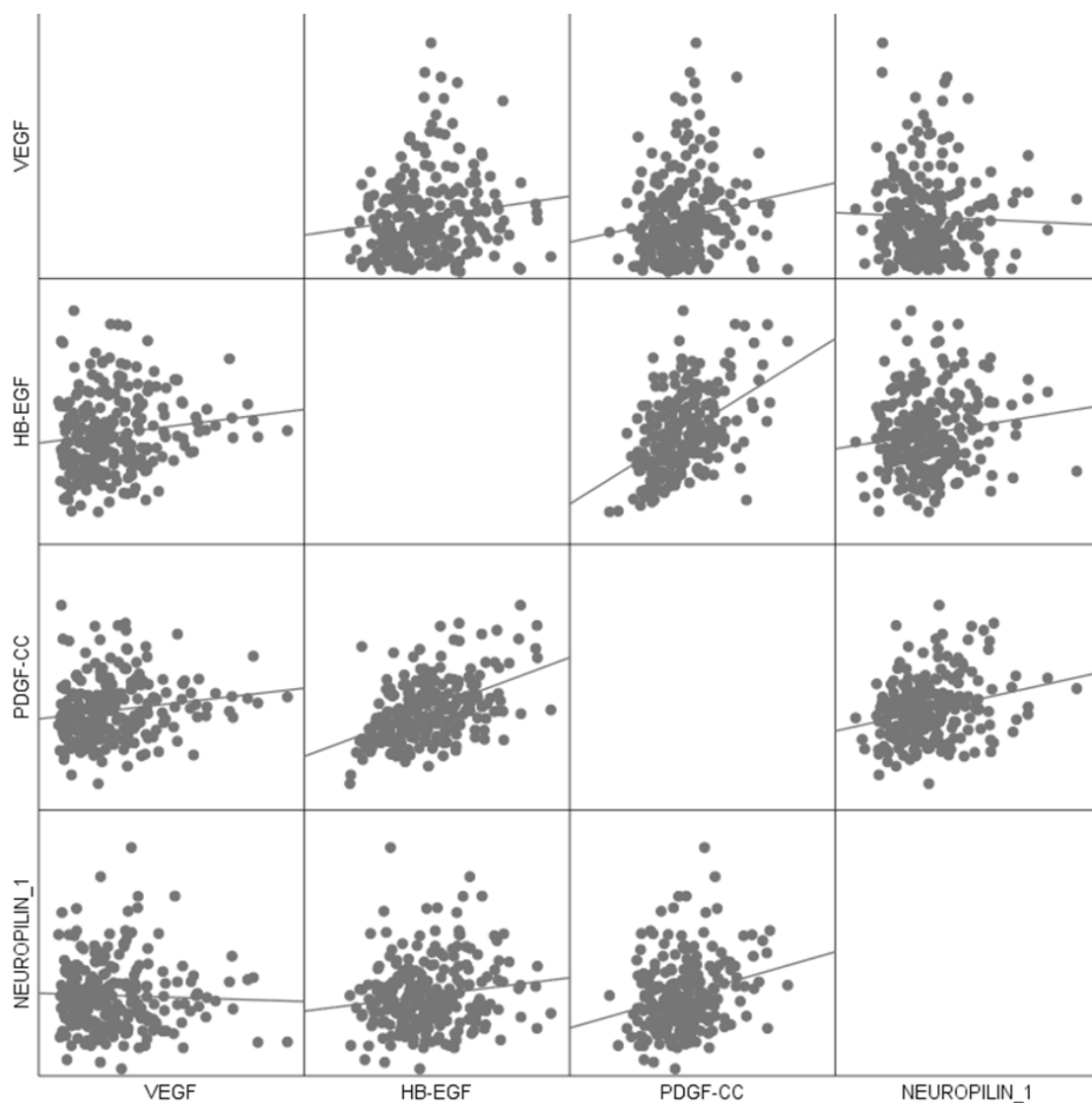
Γράφημα 6: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του PDGF-CC ανάμεσα στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με μοριακό υπότυπο Lum B (Her2-) και σε εκείνες με Lum B (Her2+). Οι ασθενείς με Lum B (Her2-) εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα PDGF-CC σε σχέση με τις Lum B (Her2+) ($p=0,045$).

Από τον Πίνακα 6, παρατηρούμε πως υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του βιομορίου VEGF με τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου HB-EGF και είναι στατιστικώς σημαντική ($\rho=0,160$, $p=0,013$). Αυτό σημαίνει ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα έκφρασης του VEGF, τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF. Ομοίως, υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του βιομορίου VEGF με τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου PDGF-CC και η οποία είναι στατιστικώς σημαντική ($\rho=0,199$, $p=0,002$).

Επίσης, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF με τα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC ($\rho=0,460$, $p<0,001$) αλλά και της NEUROPIILIN-1 ($\rho=0,128$, $p=0,049$). Τέλος παρατηρείται θετική γραμμική συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του PDGF-CC με τα επίπεδα έκφρασης της NEUROPIILIN-1η οποία είναι στατιστικώς σημαντική ($\rho=0,240$, $p<0,001$). Οι συσχετίσεις μεταξύ των βιομορίων απεικονίζονται συνολικά στο γράφημα 7.

Πίνακας 6: Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC, NEUROPILIN-1.

(N=236)	VEGF		HB-EGF		PDGF-CC	
	Spearman (rho)	p-value	Spearman (rho)	p-value	Spearman (rho)	p-value
HB-EGF	0,160	0,013				
PDGF-CC	0,199	0,002	0,460	<0,001		
NEUROPILIN-1	-0,053	0,411	0,128	0,049	0,240	<0,001



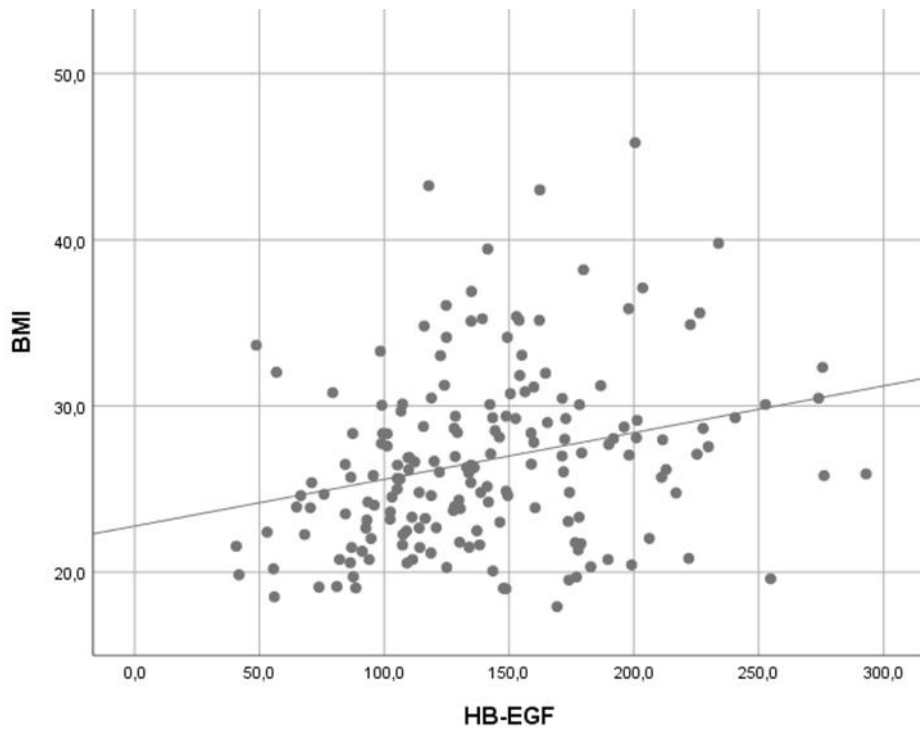
Γράφημα 7: Γραφική απεικόνιση της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων έκφρασης των βιομοριών VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPILIN-1 σε Scatterplotmatrix.

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της συσχέτισης των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC, NEUROPIILIN-1 με τα ποσοτικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Παρατηρούμε πως υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF με το βάρος και είναι στατιστικώς σημαντική ($\rho=0,298, p<0,001$). Αυτό σημαίνει ότι όσο αυξάνεται το βάρος, τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF. Ομοίως, υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF με το ΔΜΣ και είναι στατιστικώς σημαντική ($\rho=0,299, p<0,001$) (Γράφημα 8a).

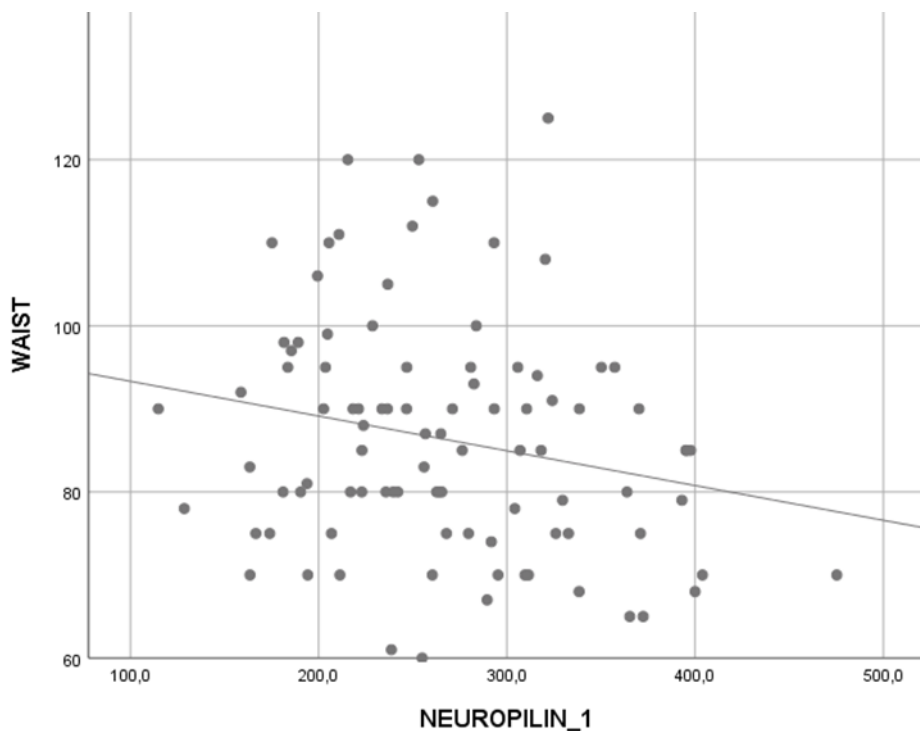
Επίσης, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του βιομορίου NEUROPIILIN-1 με την περιφέρεια μέσης αλλά και την περιφέρεια ισχίων. Αυτό σημαίνει ότι όσο αυξάνονται η περιφέρεια της μέσης ($\rho=-0,226, p=0,029$) και των ισχίων ($\rho=-0,279, p=0,008$), τόσο μειώνονται και τα επίπεδα έκφρασης της NEUROPIILIN-1 (Γράφημα 8b).

Πίνακας 7: Συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC, NEUROPIILIN-1 με τα ποσοτικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη.

	VEGF		HB-EGF		PDGF-CC		NEUROPIILIN-1	
	Spearman (rho)	p-value	Spearman (rho)	p-value	Spearman (rho)	p-value	Spearman (rho)	p-value
Ηλικία	0,075	0,252	-0,029	0,662	-0,037	0,568	0,042	0,516
Υψος (m)	-0,097	0,198	-0,011	0,883	0,055	0,461	0,008	0,911
Βάρος (kg)	0,097	0,197	0,298	<0,001	0,022	0,767	-0,053	0,479
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,137	0,069	0,299	<0,001	0,011	0,888	-0,042	0,582
Περιφέρεια μέσης (cm)	0,102	0,329	0,196	0,058	-0,02	0,847	-0,226	0,029
Περιφέρεια ισχίων (cm)	0,116	0,281	0,076	0,482	-0,05	0,64	-0,279	0,008
Ηλικία εμμηναρχής	0,053	0,496	-0,079	0,306	-0,053	0,495	0,044	0,568
Ηλικία εμμηνοπαύσεως	-0,031	0,752	0,027	0,783	0,111	0,250	0,028	0,772
Ηλικία 1 ^{ου} τοκετού	-0,050	0,552	0,003	0,967	0,003	0,969	0,041	0,625



Γράφημα 8a: Γραφική απεικόνιση της στατιστικά σημαντικής θετικής γραμμικής συσχέτισης των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF με το ΔΜΣ ($\rho=0,299$, $p<0,001$)



Γράφημα 8b: Γραφική απεικόνιση της στατιστικά σημαντικής αρνητικής γραμμικής συσχέτισης των επιπέδων έκφρασης της NEUROFILIN-1 με την περιφέρεια μέσης. ($\rho=-0,226$, $p=0,029$)

Εξετάζοντας τη συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης των VEGF και HB-EGF με τα ποιοτικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά στον Πίνακα 8, παρατηρούμε ότι τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου VEGF διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αναλόγως του ατομικού ιστορικού των γυναικών (Γράφημα 9). Συγκεκριμένα οι γυναίκες χωρίς ατομικό ιστορικό έχουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου VEGF σε σύγκριση με τις γυναίκες με ατομικό ιστορικό ($p=0,026$). Επίσης τα επίπεδα έκφρασης των βιομορίων VEGF και HB-EGF διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των κατηγοριών του ΔΜΣ (Γράφημα 10α και 10β). Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ έχουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης αυτών των βιομορίων σε σύγκριση με τις υπέρβαρες, παχύσαρκες ($p=0,049$ και $p<0,001$ αντίστοιχα).

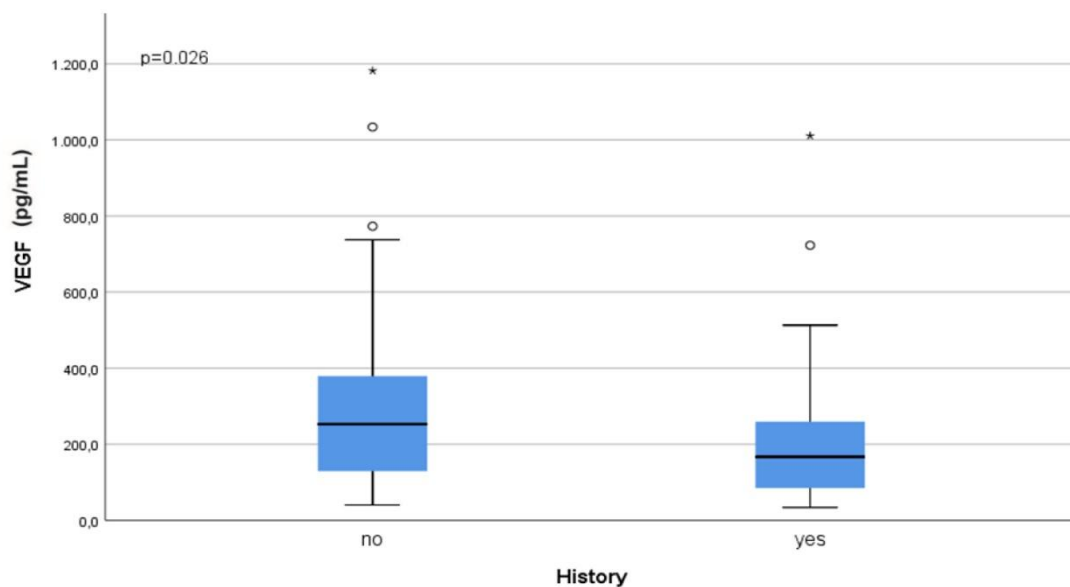
Πίνακας 8: Συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης των VEGF και HB-EGF με τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη.

	VEGF (pg/mL)		HB-EGF (pg/mL)	
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	p-value	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	p-value
ΔΜΣ		0,049		<0,001
Φυσιολογικός	212,2 (99,3-369,7)		116,4 (91,1-148,8)	
Υπέρβαρος	294,0 (181,3-397,7)		141,2 (109,7-184,5)	
Παχύσαρκος	271,3 (157,3-379,0)		153,5 (123,7-181,5)	
Χρόνιες παθήσεις		0,204		0,663
Όχι	194,8 (116,7-284,4)		138,7 (92,9-171,5)	
Ναι	274,4 (132,2-407,0)		133,9 (102,8-178,1)	
Φάρμακα		0,205		0,298
Όχι	155,1 (116,7-274,0)		130,4 (79,7-171,5)	
Ναι	266,5 (131,3-414,2)		139,0 (110,8-178,4)	
Άσκηση		0,334		0,540
Όχι	262,8 (154,9-381,0)		137,3 (105,2-172,4)	
Ναι	225,5 (113,3-371,9)		129,2 (105,6-170,8)	
Κάπνισμα		0,405		0,409
Όχι	243,1 (109,2-373,8)		134,9 (106,3-174,2)	
Ναι	258,9 (133,8-410,3)		131,6 (105,3-169,7)	
Εμμηνορρυσιακό status		0,189		0,633
Προεμμηνοπαυσιακή	239,2 (128,0-337,4)		136,0 (105,2-171,8)	
Μετεμμηνοπαυσιακή	280,5 (159,2-418,5)		128,5 (103,1-173,7)	
Αίτια διακοπής		0,230		0,567
Φυσιολογική	268,6 (137,3-381,4)		129,9 (102,8-168,9)	
Επεμβατική	215,5 (84,5-313,7)		133,2 (108,5-187,6)	

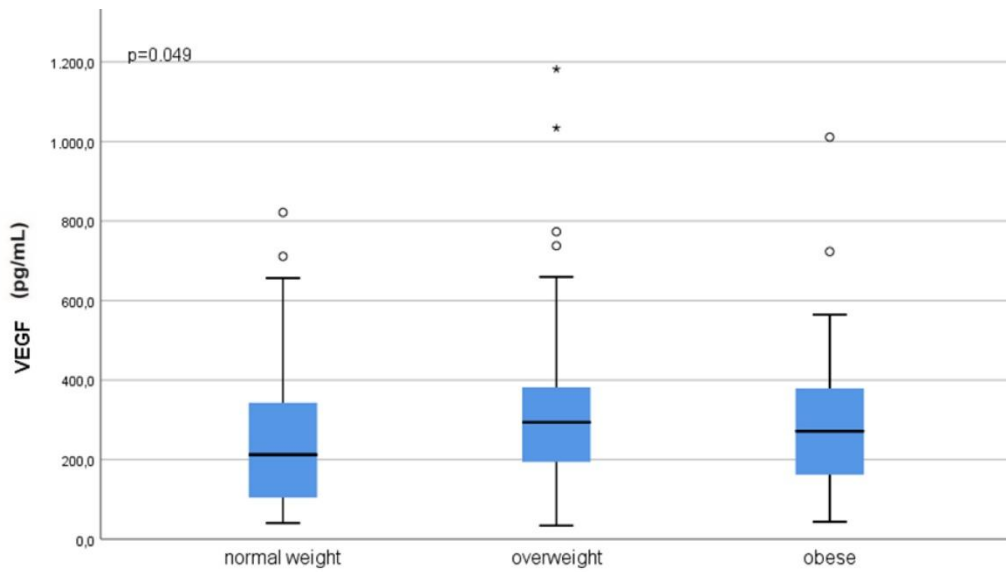
Εγκυμοσύνες		0,364		0,274
Όχι	134,9 (112,1-394,3)		118,9 (89,3-174,9)	
Ναι	257,3 (133,1-379,1)		134,8 (105,2-174,1)	
Εξωσωματική γονιμοποίηση		0,531		0,087
Όχι	228,2 (109,1-379,0)		141,2 (101,1-177,7)	
Ναι	161,2 (101,3-325,5)		193,8 (128,5-208,1)	
Αποβολές		0,482		0,446
Όχι	228,2 (109,1-379,0)		141,2 (101,1-177,7)	
Ναι	161,2 (101,3-325,5)		193,8 (128,5-208,1)	
Ηλικία εμμηνοπαύσης		0,978		0,594
<45	257,3(139,7-369,7)		128,5(114,0-178,0)	
45-49	228,2(135,8-365,8)		146,3(106,7-165,4)	
50-54	280,5(109,1-409,2)		128,0(102,4-154,3)	
>54	338,2(55,0-382,0)		177,2(103,1-199,1)	
Ηλικία εμμηναρχής		0,488		0,582
<13	230,0(109,1-369,0)		134,0(111,3-173,7)	
13	267,4(129,5-380,7)		128,3(102,3-171,3)	
>13	251,1(158,7-430,1)		142,6(102,4-178,8)	
Ηλικία 1^{ου} τοκετού		0,453		0,126
<35	268,6(143,5-380,7)		134,8(105,2-174,0)	
≥35	254,7(97,0-311,5)		119,1(75,9-141,2)	
Ατομικό Ιστορικό		0,026		0,855
Όχι	252,9(129,5-379,0)		134,8(105,2-172,7)	
Ναι	166,7(84,9-259,4)		130,5(107,3-178,2)	
Ιστορικό Νεοπλασίας		0,780		0,582
Όχι	247,7(132,7-418,8)		142,6(110,0-180,5)	
Ναι	253,7(135,8-373,8)		130,2(107,3-176,5)	
Ιστορικό Νεοπλασίας		0,624		0,549
Αλλού	241,8(135,8-374,2)		130,5(99,4-174,0)	
Μαστός	288,7(129,5-373,8)		129,8(109,5-178,0)	
Μαστός		0,653		0,453
Αριστερός	266,6(145,4-421,0)		133,8(100,3-174,0)	
Δεξιός	273,6(143,9-397,9)		128,0(98,9-171,2)	
Συνοπάρχουσα αλλοίωση		0,766		0,209
Όχι	269(144-430)		137(112-172)	
Ναι	263,0(139,7-400,5)		128(99-173)	
Εγχειρητικά Όρια		0,538		0,353
Διηθημένα	197(88-522)		161(120-212)	
Ελεύθερα	276(159-421)		131(99-173)	
Μέγεθος όγκου		0,198		0,624
<20	294,2(165,9-432,2)		138,6(94,7-178,2)	
20-50	232,9(114,3-379,4)		121,2(101,1-158,9)	

>50	238,5(176,3-397,9)		134,0(107,2-154,3)	
Grade		0,757		0,551
1	303,0(114,4-437,7)		125,5(87,1-152,3)	
2	266,2(145,4-398,8)		129,3(101,1-165,4)	
3	311,5(143,5-416,4)		127,7(99,4-178,2)	
Στάδιο		0,365		0,219
I	310(166-431)		129(87-160)	
II	229(100-374)		118(101-158)	
III	337(216-398)		142(124-210)	
IV	267(130-472)		119(91-172)	
Θετικοί λεμφαδένες		0,901		0,875
Όχι	274,4(135,8-421,0)		129,3(98,9-172,3)	
Ναι	259,4(177,9-380,7)		125,0(103,1-169,2)	
ER		0,856		0,544
Αρνητικοί	311,1(129,6-430,9)		124,0(96,0-179,1)	
Θετικοί	270,2(161,8-409,2)		134,7(101,1-171,3)	
PR		0,900		0,543
Αρνητικοί	284,2(134,9-424,1)		122,9(96,0-179,1)	
Θετικοί	270,8(165,9-409,2)		135,3(102,3-169,6)	
Ki 67%		0,166		0,887
<20%	263,8(161,8-396,5)		129,6(100,3-165,4)	
≥20%	325,8(145,4-471,5)		127,7(99,4-171,2)	

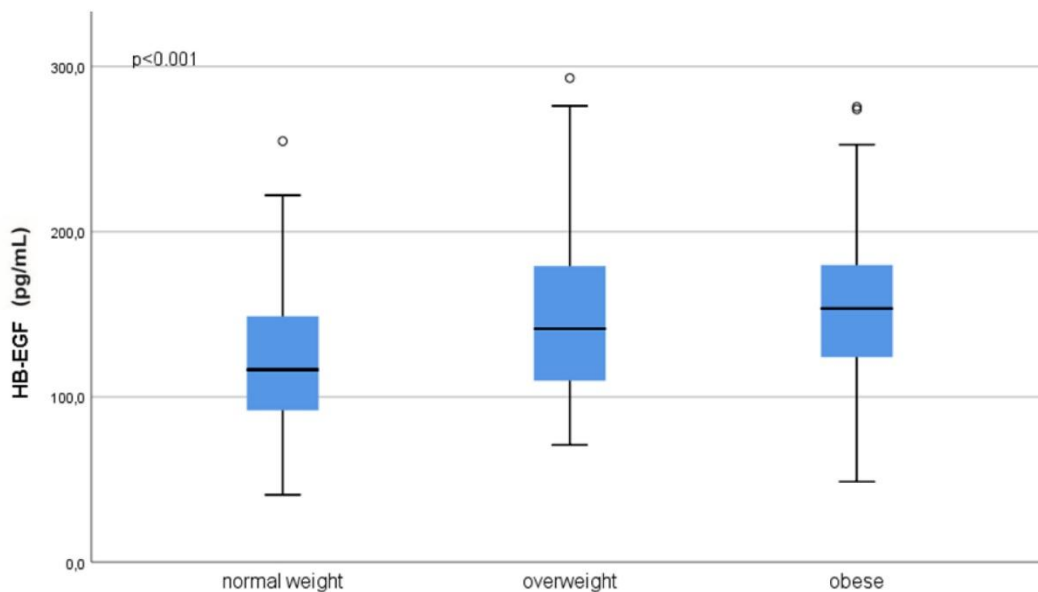
Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος



Γράφημα 9. Βox- plots των επιπέδων έκφρασης του VEGF στον ορό των γυναικών ανάλογα με το ατομικό τους ιστορικό. Οι γυναίκες χωρίς ατομικό ιστορικό παρουσιάζουν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του VEGF ($p=0,026$).



Γράφημα 10α: Box- plots των επιπέδων έκφρασης του VEGF στον ορό γυναικών με φυσιολογικό ΔΜΣ (<math><25 \text{ kg/m}^2</math>) σε σύγκριση με τις υπέρβαρες/παχύσαρκες (ΔΜΣ$\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Οι γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ έχουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης VEGF σε σύγκριση με τις υπέρβαρες/παχύσαρκες ($p=0,049$).



Γράφημα 10β: Box- plots των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF στον ορό γυναικών με φυσιολογικό ΔΜΣ (ΔΜΣ<math><25 \text{ kg/m}^2</math>) σε σύγκριση με τις υπέρβαρες/παχύσαρκες (ΔΜΣ$\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Οι γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ έχουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης HB-EGF σε σύγκριση με τις υπέρβαρες/παχύσαρκες ($p<0,001$).

Στον Πίνακα 9 παρατηρούμε ότι τα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με τις μετεμμηνοπαυσιακές (διάμεσος 1071,0 vs 973,0, $p=0,027$) (Γράφημα 11). Όσον αφορά τα επίπεδα έκφρασης της NEUROFILIN-1 φαίνεται να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το κάπνισμα, καθώς και με την αιτία διακοπής της εμμήνου ρύσεως. Οι γυναίκες που δεν καπνίζουν παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου NEUROFILIN-1 συγκριτικά με τις γυναίκες που καπνίζουν (διάμεσος 263,9 vs 231,6, $p=0,008$) (Γράφημα 12). Επιπροσθέτως, οι γυναίκες που η αιτία διακοπής της εμμήνου ρύσεως ήταν επεμβατική, έχουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου NEUROFILIN-1 συγκριτικά με τις γυναίκες των οποίων η έμμηνος ρύση διακόπηκε φυσιολογικά (διάμεσος 292,3 vs 239,6, $p=0,028$).

Πίνακας 9: Συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης των PDGF-CC και NEUROFILIN-1 με τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη.

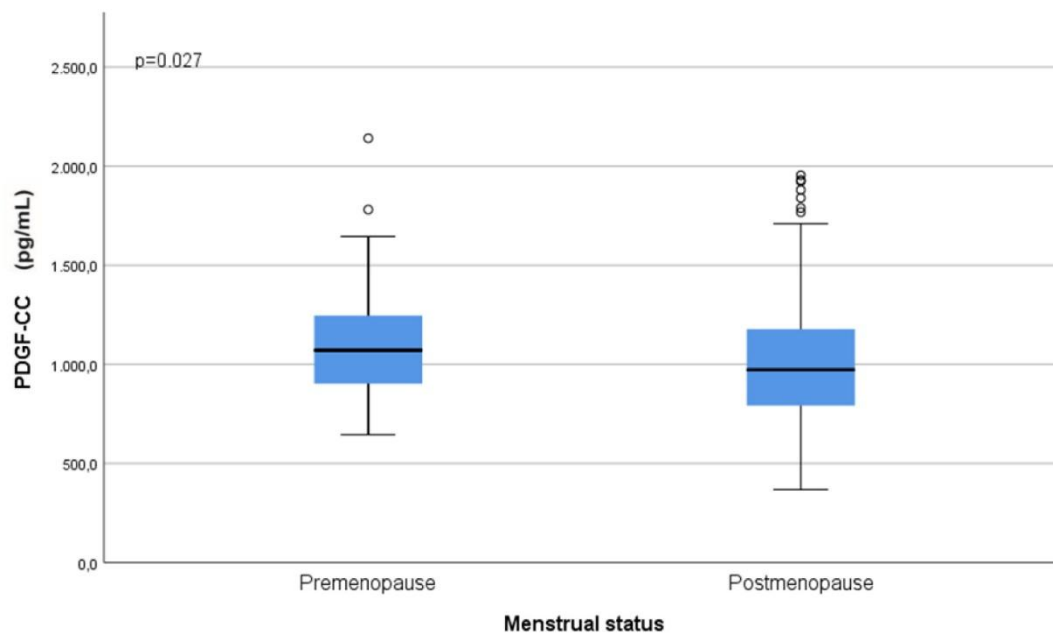
	PDGF-CC (pg/mL)		NEUROFILIN-1 (pg/mL)	
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	p-value	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	p-value
ΔΜΣ		0,669		0,173
Φυσιολογικός	1023,0 (744,1-1203,0)		260,4 (214,1-323,0)	
Υπέρβαρος	990,3 (8801-1173,5)		235,8 (200,0-300,2)	
Παχύσαρκος	1042,0 (818,8-1321,0)		263,6 (228,3-295,0)	
Χρόνιες παθήσεις		0,873		0,456
Όχι	994,4 (823,2-1337,3)		257,8 (181,3-282,7)	
Ναι	1023,0 (8475-1327,0)		252,8 (216,9-307,4)	
Λήψη Φαρμάκων		0,146		0,940
Όχι	835,3 (634,6-1231,5)		272,3 (236,4-294,5)	
Ναι	1040,0 (896,4-1358,0)		257,8 (214,5-311,9)	
Άσκηση		0,917		0,180
Όχι	1005,0 (848,5-1228,0)		245,4 (209,7-293,9)	
Ναι	1029,0 (800,7-1218,8)		264,7 (211,9-319,9)	
Κάπνισμα		0,074		0,008
Όχι	1056,0 (849,6-1311,0)		263,9 (215,5-323,0)	
Ναι	985,3 (774,3-1199,5)		231,6 (201,8-271,7)	

Εμμηνορρυσιακό status		0,027		0,694
Προεμμηνοπαυσιακή	1071,0 (885,0-1265,0)		256,7 (2071-311,5)	
Μετεμμηνοπαυσιακή	973,0 (790,5-1188,0)		258,8 (214,6-305,8)	
Αίτια διακοπής εμμήνου ρύσεως		0,657		0,028
Φυσιολογική	969,7 (797,0-1210,5)		239,6 (211,3-289,5)	
Επεμβατική	1001,8 (811,5-1514,0)		292,3 (2395-341,7)	
Εγκυμοσύνες		0,457		0,802
Όχι	1048,0 (837,3-1368,5)		255,0 (227,9-306,9)	
Ναι	986,5 (793,4-1224,5)		251,8 (210,7-307,4)	
Εξωσωματική γονιμοποίηση		0,482		0,305
Όχι	964,9 (760,5-1220,0)		265,4 (216,9-321,9)	
Ναι	1088,0 (816,5-1394,0)		306,1 (248,2-340,5)	
Αποβολές		0,236		0,758
Όχι	964,9 (760,5-1220,0)		265,4 (216,9-321,9)	
Ναι	1088,0 (816,5-1394,0)		306,1 (248,2-340,5)	
Ηλικία εμμηνόπαυσης		0,673		0,517
<45	914,7(845,1-1056,0)		234,0(203,6-314,1)	
45-49	1037,0(649,0-1328,0)		242,3(199,4-305,8)	
50-54	1018,0(824,9-1221,0)		253,2(228,6-300,5)	
>54	991,0(837,7-1315,0)		225,9(210,8-267,6)	
Ηλικία εμμηναρχής		0,647		0,757
<13	1043,5(850,8-1221,0)		256,4(210,6-297,9)	
13	1031,0(898,1-1263,0)		250,0(222,9-309,6)	
>13	990,3(800,6-1193,0)		246,7(213,7-353,7)	
Ηλικία 1^{ου} τοκετού		0,720		0,815
<35	986,5(793,4-1221,0)		252,5(210,6-307,0)	
≥35	1043,0(915,2-1221,0)		246,0(204,7-324,1)	
Ατομικό Ιστορικό		0,981		0,382
Όχι	1029,0(823,7-1220,0)		252,7(218,5-314,1)	
Ναι	1032,0(833,9-1193,0)		279,6(246,8-305,8)	

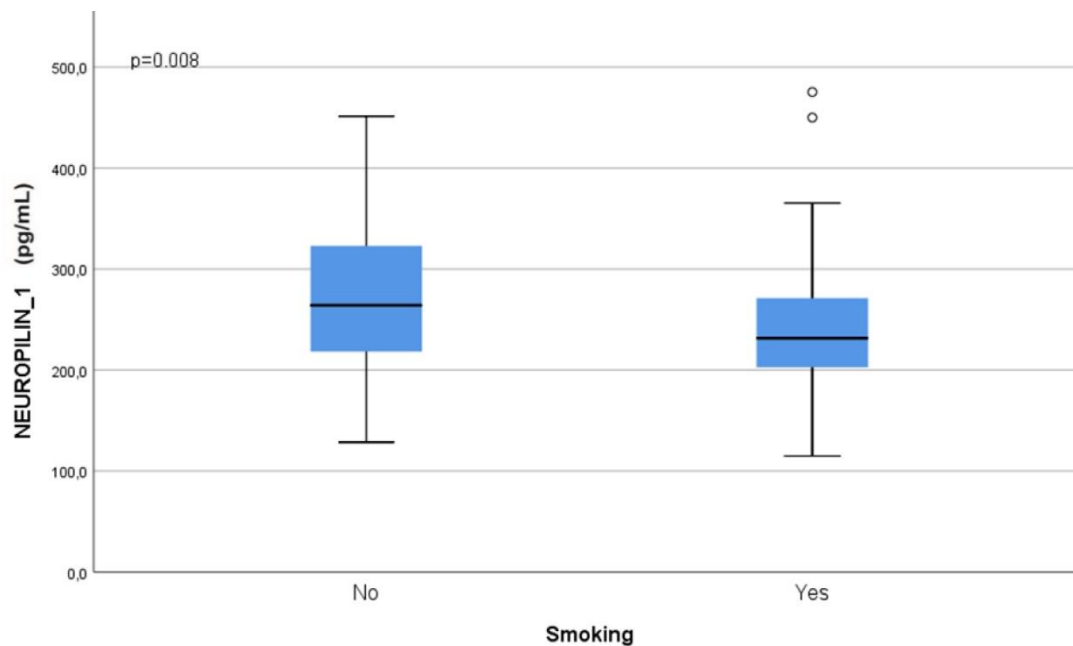
Ιστορικό Νεοπλασίας		0,215		0,758
Όχι	1070,0(890,3-1315,0)		265,2(214,8-308,8)	
Ναι	990,3(793,3-1220,0)		252,5(210,8-311,5)	
Ιστορικό Νεοπλασίας		0,553		0,980
Σε άλλη εντόπιση	960,8(752,4-1183,0)		254,5(214,1-300,5)	
Μαστός	1029,0(833,9-1228,0)		248,2(206,8-329,2)	
Μαστός		0,474		0,058
Αριστερός	1032,0(823,7-1284,0)		269,9(223,8-332,2)	
Δεξιός	1018,0(817,5-1179,0)		247,3(215,4-287,2)	
Συνοπάρχουσα αλλοίωση		0,445		0,472
Όχι	1,030(753-1,220)		265(220-312)	
Ναι	1,019(846-1,215)		254(215-295)	
Εγχειρητικά Όρια		0,203		0,991
Διηθημένα	1,108(1,054-1,639)		259(241-277)	
Ελεύθερα	988(801-1,220)		255(217-306)	
Μέγεθος όγκου		0,182		0,533
<20mm	1001,0(7930-1215,0)		263,4(216,9-318,2)	
20-50 mm	1028,0(836,9-1193,0)		256,0(214,6-289,5)	
>50mm	1223,0(925,0-1339,0)		253,2(220,8-350,2)	
Grade		0,731		0,585
1	948,7(719,8-1265,0)		271,3(249,3-284,3)	
2	1001,0(793,3-1215,0)		247,3(213,7-300,5)	
3	1041,0(850,8-1201,0)		2641(223,8-321,9)	
Στάδιο		0,169		0,947
I	965(762-1,189)		264(215-295)	
II	1,009(905-1,188)		260(234-290)	
III	1,171(934-1,354)		250(206-322)	
IV	1,007(720-1,143)		242(218-350)	
Διηθημένοι λεμφαδένες		0,317		0,588
Όχι	1028,0(793,4-119,0)		256,7(222,9-301,3)	
Ναι	1047,0(846,3-1292,0)		253,9(211,3-294,0)	

ER		0,146	0,498
Αρνητικοί	984,7(792,8-1165,0)		250,6(203,5-296,6)
Θετικοί	1039,0(823,7-1265,0)		258,8(216,9-301,3)
PR		0,371	0,812
Αρνητικοί	1008,0(793,0-1193,0)		253,2(223,0-296,9)
Θετικοί	1033,0(823,7-1306,0)		255,5(214,6-300,5)
Ki 67%		0,381	0,481
<20%	970,1(790,5-1164,0)		254,4(218,5-307,8)
≥20%	1037,0(849,6-1223,0)		252,5(206,8-296,6)

Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος



Γράφημα 11: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του PDGF-CC στον ορό σε προεμμηνόπαυσιαικές και μετεμμηνόπαυσιαικές ασθενείς. Οι προεμμηνόπαυσιαικές ασθενείς εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PDGF-CC σε σχέση με τις μετεμμηνόπαυσιαικές ($p=0,027$)



Γράφημα 12: Box-plots των επιπέδων έκφρασης της NEUROPIILIN-1 στον ορό των γυναικών που κάπνιζαν και εκείνων που δεν κάπνιζαν. Οι καπνίστριες είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα NEUROPIILIN-1 σε σχέση με τις μη καπνίστριες ($p=0,008$).

Από τον Πίνακα 10, συμπεραίνουμε ότι στις γυναίκες με καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις του μαστού, τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου HB-EGF διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των κατηγοριών του ΔΜΣ, με τις υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες να παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές (διάμεσος 155,2 vs 111,3, $p<0,001$).

Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο, τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου VEGF ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες με ILC ($p=0,035$) και σε αυτές με IDC/ILC ($p=0,016$). Ομοίως τα επίπεδα του βιομορίου HB-EGF ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες με IDC ($p=0,004$), με IDC/ILC ($p=0,003$) και στην ομάδα των DCIS/HEALTHY ($p=0,007$). Τα επίπεδα των PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 δεν διέφεραν μεταξύ φυσιολογικών και παχύσαρκων γυναικών σε καμία κατηγορία με βάση τον ιστολογικό τύπο.

Όσον αφορά τις κατηγορίες του μοριακού υποτύπου, τα επίπεδα του βιομορίου VEGF ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με μοριακό υπότυπο LumB ($p=0,048$) και σε αυτές με LumB (HER2+) ($p=0,008$).

Ομοίως τα επίπεδα του βιομορίου HB-EGF ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με TN/HER2+ ($p=0,011$) και σε αυτές με TN ($p=0,010$). Στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα VEGF και HB-EGF εμφάνισαν και οι υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με μοριακό υπότυπο LumA/LumB σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p=0,036$ και $p=0,040$ αντίστοιχα). Τα επίπεδα των PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 δεν διέφεραν σε καμία κατηγορία μοριακού υποτύπου μεταξύ φυσιολογικών και παχύσαρκων γυναικών.

Πίνακας 10: Διάμεσες τιμές και p -value από τη σύγκριση των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC, NEUROPIILIN-1 με το ΔΜΣ, τον ιστολογικό τύπο και τον μοριακό υπότυπο των συμμετεχόντων στη μελέτη.

	ΔΜΣ		
	Φυσιολογικό Βάρος	Υπέρβαρος/ Παχύσαρκος	p -value
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Υγιείς			
VEGF	211,1 (91,6-315,3)	292,9 (156,3-502,1)	0,224
HB-EGF	130,4 (108,8-151,1)	155,2 (125,9-190,0)	0,077
PDGF-CC	1026,5 (631,3-1240,8)	938,9 (759,3-1126,0)	0,790
NEUROPIILIN-1	303,8 (193,3-332,7)	233,8 (190,4-2702)	0,142
Ασθενείς			
VEGF	212,2 (104,2-375,2)	280,5 (168,7-374,2)	0,049
HB-EGF	111,3 (88,1-149,2)	142,6 (112,2-179,8)	<0,001
PDGF-CC	1009,0 (758,1-1211,0)	1034,0 (885,0-1315,0)	0,275
NEUROPIILIN-1	254,5 (214,4-313,6)	249,8 (213,7-300,5)	0,670
IDC			
VEGF	212,9 (123,3-385,7)	306,7 (185,3-402,5)	0,084
HB-EGF	116,4 (87,4-152,2)	141,3 (109,2-181,5)	0,004
PDGF-CC	1018,5 (742,8-1206,0)	1027,5 (874,0-1244,0)	0,493
NEUROPIILIN-1	251,5 (214,4-303,1)	248,3 (220,5-301,8)	0,908
ILC			
VEGF	174,6 (72,3-271,8)	270,2 (227,8-371,4)	0,035
HB-EGF	110,2 (95,7-173,6)	129,3 (113,7-162,2)	0,376
PDGF-CC	985,4 (739,5-1267,8)	1034,0 (867,7-1560,5)	0,376

ΔΜΣ			
	Φυσιολογικό Βάρος	Υπέρβαρος/ Παχύσαρκος	
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	p-value
NEUROPIILIN-1	238,7 (213,8-321,9)	213,7 (185,3-321,8)	0,295
DCIS			
VEGF	-	202,8 (84,9-238,1)	
HB-EGF	-	203,5 (122,1-240,6)	
PDGF-CC	-	1108,0 (885,0-1536,0)	
NEUROPIILIN-1	-	273,4 (260,6-307,0)	
IDC+ILC			
VEGF	210,8 (98,7-372,5)	294,2 (195,7-379,1)	0,016
HB-EGF	112,7 (88,4-152,2)	141,2 (109,8-172,7)	0,003
PDGF-CC	1005,0 (742,8-1206,0)	1034,0 (877,8-1292,0)	0,320
NEUROPIILIN-1	251,5 (214,0-303,1)	246,7 (211,3-300,5)	0,692
DCIS+HEALTHY			
VEGF	227,8 (105,5-338,9)	238,1 (109,8-430,1)	0,538
HB-EGF	118,8 (101,0-140,9)	159,9 (122,5-203,5)	0,007
PDGF-CC	1030,0 (734,1-1278,5)	947,2 (837,7-1215,0)	0,967
NEUROPIILIN-1	304,2 (227,3-334,2)	260,6 (201,0-282,5)	0,092
Lum A			
VEGF	212,2 (82,9-445,7)	255,8 (167,0-305,0)	0,388
HB-EGF	129,9 (88,6-160,4)	152,5 (119,5-190,3)	0,100
PDGF-CC	849,8 (737,0-1179,0)	999,5 (824,3-1290,0)	0,601
NEUROPIILIN-1	218,5 (204,7-296,5)	257,4 (205,0-332,1)	0,556
Lum B			
VEGF	193,7 (106,5-356,4)	359,5 (211,5-443,6)	0,048
HB-EGF	121,9 (88,5-164,1)	134,8 (106,7-156,4)	0,177
PDGF-CC	1086,5 (793,1-1299,5)	1084,0 (917,6-1365,0)	0,627
NEUROPIILIN-1	258,6 (221,9-336,2)	245,1 (218,2-292,7)	0,206
Lum A/Lum B			
VEGF	209,4(85,1-369,7)	294,2(193,1-379,4)	0,036
HB-EGF	125,0(88,6-160,4)	141,4(109,8-171,3)	0,040
PDGF-CC	1060,0(772,1-1265,0)	1034,0(890,3-1339,0)	0,427
NEUROPIILIN-1	252,8(214,1-329,6)	246,7(213,7-300,5)	0,674
TN/HER2+			

ΔΜΣ			
	Φυσιολογικό Βάρος	Υπέρβαρος/ Παχύσαρκος	
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	p-value
VEGF	206,8 (123,3-328,8)	311,1 (180,0-375,6)	0,222
HB-EGF	102,8 (80,0-122,5)	134,9 (110,7-179,5)	0,011
PDGF-CC	956,3 (676,4-1162,0)	984,7 (828,0-1192,5)	0,516
NEUROFILIN-1	244,9 (191,2-272,2)	249,8 (227,4-307,6)	0,434
Lum B (HER2+)			
VEGF	145,4 (91,2-193,9)	379,4 (256,9-795,5)	0,008
HB-EGF	128,2 (92,6-144,7)	142,6 (117,4-163,8)	0,094
PDGF-CC	1065,0 (808,4-1229,0)	1183,0 (988,4-1522,5)	0,161
NEUROFILIN-1	279,6 (229,4-351,9)	252,5 (185,4-305,5)	0,297
Lum B (HER2-)			
VEGF	224,4 (128,4-471,5)	348,4 (126,1-424,8)	0,626
HB-EGF	118,7 (86,4-174,2)	134,4 (105,3-159,5)	0,516
PDGF-CC	1108,0 (790,5-1315,0)	1025,0 (905,9-1346,8)	0,850
NEUROFILIN-1	255,0 (214,6-329,6)	240,5 (223,2-288,8)	0,588
HER2+			
VEGF	135,8 (128,0-380,7)	268,9 (74,4-319,4)	0,536
HB-EGF	114,0 (102,4-189,6)	134,8 (110,7-161,7)	0,536
PDGF-CC	951,7 (685,5-1171,0)	1041,0 (799,6-1256,0)	0,999
NEUROFILIN-1	250,1 (230,5-323,0)	249,8 (232,7-332,2)	0,837
TN			
VEGF	232,4 (82,7-252,1)	343,7 (240,6-412,9)	0,083
HB-EGF	92,6 (56,0-111,1)	141,4 (110,1-198,9)	0,010
PDGF-CC	960,8 (596,0-1043,0)	974,3 (827,4-1164,8)	0,182
NEUROFILIN-1	238,6 (183,2-267,9)	247,1 (205,3-290,8)	0,299

Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Εξετάζοντας πιο αναλυτικά τις υποκατηγορίες του ΔΜΣ (Πίνακας 10α), συμπεραίνουμε ότι στις ασθενείς, τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου HB-EGF διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των κατηγοριών του ΔΜΣ, με τις γυναίκες με ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p=0,001$).

Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο, τα επίπεδα του HB-EGF ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με IDC ($p=0,015$) και σε αυτές με IDC/ILC ($p=0,010$). Ομοίως τα επίπεδα του HB-EGF ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στην κατηγορία των γυναικών DCIS/HEALTHY και ΔΜΣ ≥ 25 kg/m² ($p=0,023$).

Όσον αφορά τον μοριακό υπότυπο, τα επίπεδα του HB-EGF ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με TN/HER2+ ($p=0,041$) και σε αυτές με TN ($p=0,038$).

Πίνακας 10α: Συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEURO-PILIN-1 με το ΔΜΣ, τον ιστολογικό τύπο και τον μοριακό υπότυπο.

	ΔΜΣ			p-value
	Φυσιολογικό Βάρος	Υπέρβαρος	Παχύσαρκος	
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Υγιείς				
VEGF	211,1 (91,6-315,3)	251,1 (151,9-425,4)	430,1 (143,7-564,6)	0,398
HB-EGF	130,4 (108,8-151,1)	159,9 (123,1-203,6)	150,5 (122,5-162,1)	0,198
PDGF-CC	1026,5 (631,3-1240,8)	843,8 (673,7-1138,0)	947,2 (837,7-1133,0)	0,850
NEUROPIILIN-1	303,8 (193,3-332,7)	207,1 (183,6-2608)	267,6 (210,8-320,4)	0,097
Ασθενείς με καρκίνο				
VEGF	212,2 (104,2-375,2)	294,1 (175,5-381,4)	268,9 (161,8-365,8)	0,114
HB-EGF	111,3 (88,1-149,2)	134,8 (107,4-177,5)	155,2 (124,1-186,7)	0,001
PDGF-CC	1009,0 (758,1-1211,0)	1025,0 (890,5-1178,3)	1045,0 (762,0-1409,0)	0,545
NEUROPIILIN-1	254,5 (214,4-313,6)	243,6 (2033-307,6)	260,6 (228,6-293,2)	0,534
IDC				
VEGF	212,9 (123,3-385,7)	317,6 (195,7-430,9)	280,5 (161,8-374,2)	0,170
HB-EGF	116,4 (87,4-152,2)	141,2 (106,7-189,9)	141,4 (116,0-179,8)	0,015
PDGF-CC	1018,5 (742,8-1206,0)	990,3 (891,2-1164,0)	1045,0 (752,4-1339,0)	0,757
NEUROPIILIN-1	251,5 (214,4-303,1)	242,0 (211,3-316,2)	253,2 (231,4-293,2)	0,705
ILC				

	ΔΜΣ			
	Φυσιολογικό Βάρος	Υπέρβαρος	Παχύσαρκος	p-value
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
VEGF	174,6 (72,3-271,8)	289,1 (184,2-372,6)	266,2 (233,4-334,4)	0,105
HB-EGF	110,2 (95,7-173,6)	124,2 (99,0-146,8)	153,0 (133,6-202,6)	0,209
PDGF-CC	985,4 (739,5-1267,8)	1052,5 (925,7-1602,8)	904,8 (747,7-1458,5)	0,437
NEUROFILIN-1	238,7 (213,8-321,9)	209,6 (183,6-284,0)	227,5 (182,5-373,7)	0,434
IDC+ILC				
VEGF	210,8 (98,7-372,5)	310,2 (175,5-407,8)	277,1 (198,9-372,1)	0,059
HB-EGF	112,7 (88,4-152,2)	134,8 (107,4-172,6)	151,2 (119,4-177,7)	0,010
PDGF-CC	1005,0 (742,8-1206,0)	1025,0 (897,8-1178,3)	1042,0 (754,8-1333,0)	0,612
NEUROFILIN-1	251,5 (214,0-303,1)	238,9 (203,3-304,2)	251,5 (227,8-298,7)	0,540
DCIS+HEALTHY				
VEGF	227,8 (105,5-338,9)	238,1 (151,9-374,1)	236,1 (80,2-533,9)	0,825
HB-EGF	118,8 (101,0-140,9)	159,9 (116,1-212,0)	161,0 (137,4-199,3)	0,023
PDGF-CC	1030,0 (734,1-1278,5)	885,0 (740,2-1168,0)	1026,1 (883,0-1263,5)	0,681
NEUROFILIN-1	304,2 (227,3-334,2)	230,8 (189,9-286,0)	269,4 (230,2-292,0)	0,116
Lum A				
VEGF	212,2 (82,9-445,7)	254,2 (164,0-315,8)	257,3 (177,5-334,4)	0,657
HB-EGF	129,9 (88,6-160,4)	146,1 (114,8-186,7)	162,3 (121,0-206,6)	0,230
PDGF-CC	849,8 (737,0-1179,0)	1034,0 (876,3-1482,0)	914,7 (721,2-1050,5)	0,370
NEUROFILIN-1	218,5 (204,7-296,5)	256,0 (197,0-322,7)	266,6 (209,6-360,2)	0,598
Lum B				
VEGF	193,7 (106,5-356,4)	372,5 (273,4-554,9)	302,2 (97,8-386,1)	0,052
HB-EGF	121,9 (88,5-164,1)	134,3 (106,6-157,3)	154,0 (103,2-178,5)	0,323
PDGF-CC	1086,5 (793,1-1299,5)	1004,2 (907,7-1153,0)	1315,0 (944,1-1649,5)	0,207
NEUROFILIN-1	258,6 (221,9-336,2)	234,9 (209,1-292,9)	253,2 (228,1-296,5)	0,298
TN/HER2+				
VEGF	206,8 (123,3-328,8)	293,4 (93,1-416,2)	311,1 (249,1-358,5)	0,401
HB-EGF	102,8 (80,0-122,5)	138,2 (105,2-188,6)	134,9 (120,5-172,2)	0,041
PDGF-CC	956,3 (676,4-1162,0)	1010,9 (906,2-1136,3)	929,4 (669,4-1256,0)	0,732
NEUROFILIN-1	244,9 (191,2-272,2)	246,9 (204,9-337,1)	249,8 (238,0-288,5)	0,672

	ΔΜΣ			p-value
	Φυσιολογικό Βάρος	Υπέρβαρος	Παχύσαρκος	
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Lum B(HER2+)				
VEGF	145,4 (91,2-193,9)	416,4 (211,5-1034,0)	-	-
HB-EGF	128,2 (92,6-144,7)	134,7 (106,3-148,8)	-	-
PDGF-CC	1065,0 (808,4-1229,0)	1120,0 (986,5-1365,0)	-	-
NEUROFILIN-1	279,6 (229,4-351,9)	252,5 (171,1-318,2)	-	-
Lum B (HER2-)				
VEGF	224,4 (128,4-471,5)	359,5 (294,0-443,6)	266,2 (60,7-397,9)	0,549
HB-EGF	118,7 (86,4-174,2)	133,9 (106,7-172,7)	153,0 (99,0-155,1)	0,803
PDGF-CC	1108,0 (790,5-1315,0)	956,9 (877,8-1096,0)	1199,0 (915,2-1609,0)	0,340
NEUROFILIN-1	255,0 (214,6-329,6)	234,0 (218,2-262,7)	253,2 (228,6-305,8)	0,383
HER2+				
VEGF	135,8 (128,0-380,7)	86,0 (48,2-386,8)	-	-
HB-EGF	114,0 (102,4-189,6)	133,0 (102,3-169,0)	-	-
PDGF-CC	951,7 (685,5-1171,0)	1041,0 (727,2-1186,5)	-	-
NEUROFILIN-1	250,1 (230,5-323,0)	322,5 (195,3-368,7)	-	-
TN				
VEGF	232,4 (82,7-252,1)	349,5 (274,4-430,9)	337,9 (186,4-401,6)	0,162
HB-EGF	92,6 (56,0-111,1)	143,4 (105,2-201,3)	139,3 (86,8-201,2)	0,038
PDGF-CC	960,8 (596,0-1043,0)	984,7 (951,0-1164,0)	929,4 (530,7-1354,5)	0,585
NEUROFILIN-1	238,6 (183,2-267,9)	242,0 (198,9-276,3)	283,7 (220,9-307,6)	0,264

Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Στους Πίνακες 11 και 11α, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC ΚΑΙ NEUROFILIN-1 μεταξύ των μοριακών υποτύπων σε σχέση με το ΔΜΣ.

Στις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ ο HB-EGF βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά στις ομάδες των ασθενών TN vs Lum A ($p=0,048$), TN vs Lum B ($p=0,048$), TN vs Lum A + B ($p=0,031$) και TN vs HEALTHY ($p=0,012$) (Γράφημα 13). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ και μοριακό υπότυπο TN παρουσιάζουν

χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου HB-EGF συγκριτικά με τις ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ και μοριακό υπότυπο Lum A ή Lum B ή Lum A+B ή τις υγιείς. Επιπλέον, στις υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς ο VEGF βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά στις ομάδες TN vs Lum A ($p=0,041$), TN vs HER 2+ ($p=0,049$), Lum A vs Lum B ($p=0,044$) και Lum A vs Lum B (HER 2+) ($p=0,026$). Συγκεκριμένα, οι υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με μοριακό υπότυπο TN παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου VEGF συγκριτικά με τις υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς με μοριακό υπότυπο Lum A καθώς και εκείνες με HER2+. Αντίστοιχα, οι υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με μοριακό υπότυπο Lum A παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου VEGF συγκριτικά με τις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με μοριακό τύπο Lum B και με εκείνες με Lum B (HER 2+). Επίσης, στις υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς το βιομόριο PDGF-CC βρέθηκε να διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των Lum B (HER 2+) και των υγιών ($p=0,023$).

Πίνακας 11: Διάμεσες τιμές των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 σε σχέση με τους μοριακούς υπότυπους και το BMI.

	VEGF (pg/mL)	HB-EGF (pg/mL)	PDGF-CC (pg/mL)	NEUROPIILIN-1 (pg/mL)
	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)
Φυσιολογικού Βάρους				
TN	232,4(82,7- 252,1)	92,6(56,0- 111,1)	960,8(596,0- 1043,0)	238,6(183,2- 267,9)
HER2 +	135,8(128,0- 380,7)	114,0(102,4- 189,6)	951,7(685,5- 1171,0)	250,1(230,5- 323,0)
Lum A	212,2(82,9- 445,7)	129,9(88,6- 160,4)	849,8(737,0- 1179,0)	218,5(204,7- 296,5)
Lum B (HER2+)	224,4(128,4- 471,5)	118,7(86,4- 174,2)	1108,0(790,5- 1315,0)	255,0(214,6- 329,6)
Lum B (HER2-)	145,4(99,3- 166,7)	128,2(94,0- 141,7)	1065,0(823,7- 1193,0)	279,6(238,0- 338,4)
Lum B	193,7(113,8- 343,1)	121,9(89,3- 159,0)	1086,5(793,2- 1288,0)	258,6(222,9- 334,0)
Lum A / Lum B	209,4(85,1- 369,7)	125,0(88,6- 160,4)	1060,0(772,1- 1265,0)	252,8(214,1- 329,6)
TN / HER2 +	206,8(128,0- 311,5)	102,8(82,1- 120,8)	956,3(685,5- 1159,0)	244,9(193,8- 269,4)
HEALTHY	211,1(98,0- 268,6)	130,4(114,0- 143,5)	1026,5(634,2- 1203,0)	303,8(194,2- 324,1)

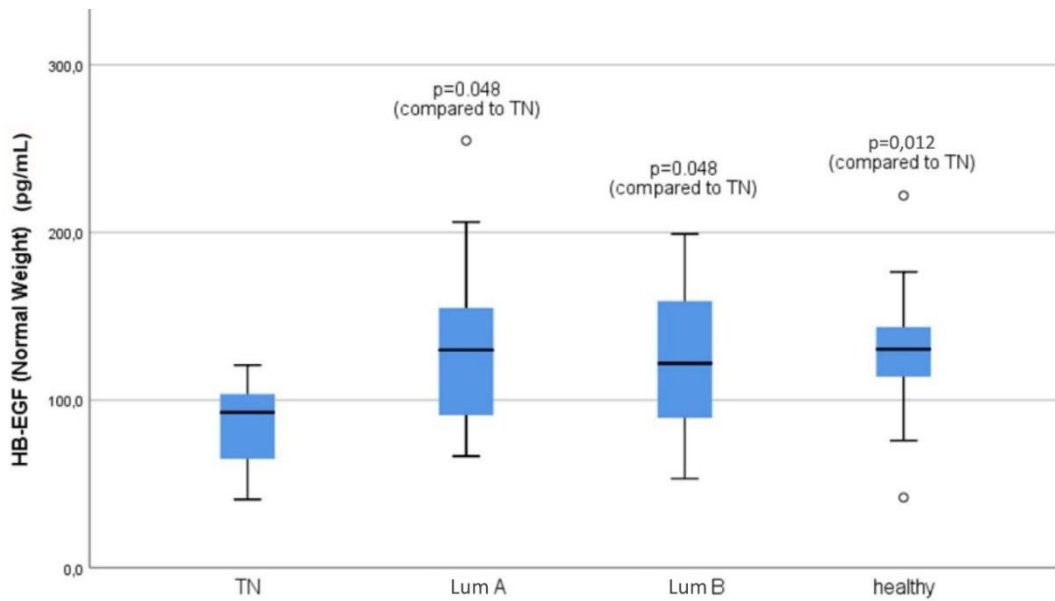
Υπέρβαρες/Παχύσαρκες				
TN	343,7(251,9-401,6)	141,4(115,1-196,6)	974,3(861,4-1164,5)	247,1(211,2-288,5)
HER2 +	268,9(86,0-311,1)	134,8(116,0-158,8)	1041,0(862,5-1220,0)	249,8(233,6-322,5)
Lum A	255,8(168,7-294,2)	152,5(120,0-186,7)	999,5(845,1-1228,0)	257,4(205,5-329,2)
Lum B (HER2+)	348,4(134,9-418,5)	134,4(106,7-155,1)	1025,0(915,2-1339,0)	240,5(223,8-287,2)
Lum B (HER2-)	379,4(302,2-557,0)	142,6(128,4-156,4)	1183,0(990,3-1365,0)	252,5(199,6-292,7)
Lum B	359,5(211,5-443,6)	134,8(106,7-156,4)	1084,0(917,6-1365,0)	245,1(218,2-292,7)
Lum A / Lum B	294,2(193,1-379,4)	141,4(109,8-171,3)	1034,0(890,3-1339,0)	246,7(213,7-300,5)
TN / HER2 +	311,1(216,5-372,0)	134,9(116,0-179,1)	984,7(862,5-1165,0)	249,8(231,7-293,2)
HEALTHY	292,9(168,8-480,5)	155,2(129,3-184,0)	938,9(765,7-1119,0)	233,8(191,7-269,4)

Ενδ. Εύρος: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Πίνακας 11α: P-values από τη σύγκριση των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROFILIN-1 μεταξύ των μοριακών υποτύπων σε σχέση με το ΔΜΣ.

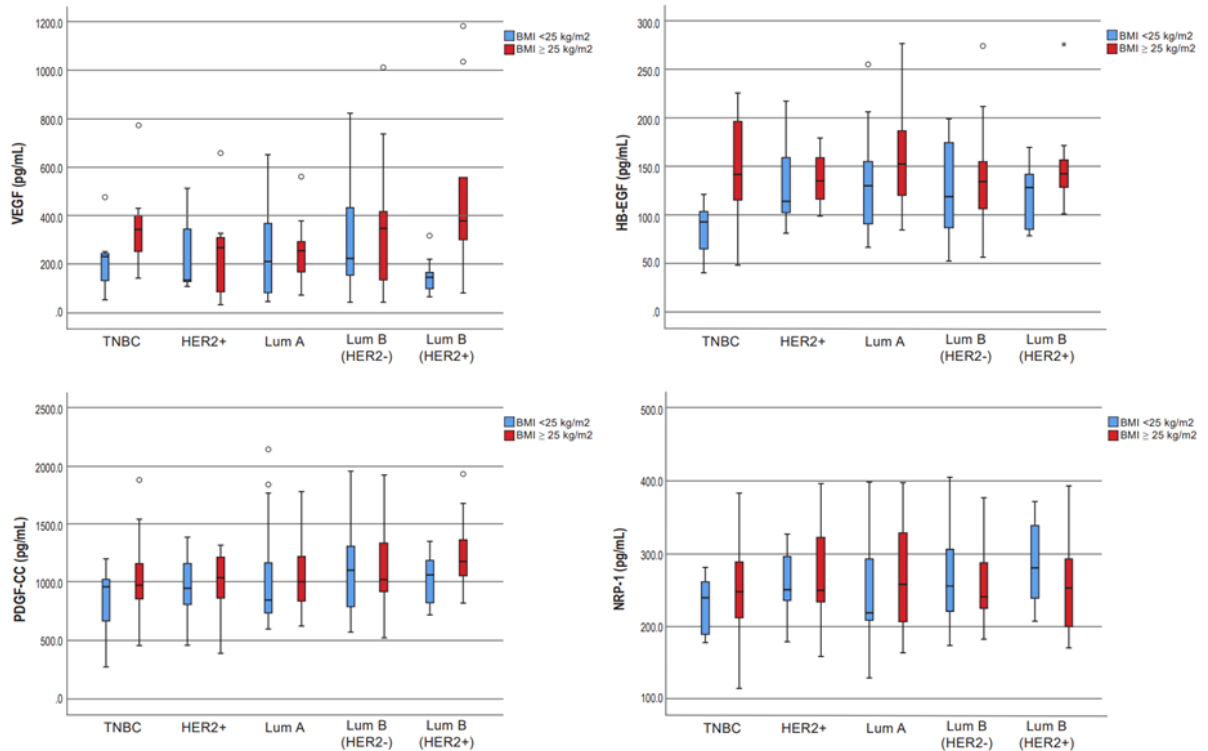
	VEGF	HB-EGF	PDGF-CC	NEUROFILIN-1
Φυσιολογικού Βάρους				
TN vs Lum A	0,866	0,048	0,461	0,497
TN vs Lum B	0,945	0,048	0,085	0,115
TN vs Lum A+ B	0,978	0,031	0,166	0,203
TN vs Lum B (HER 2 +)	0,351	0,071	0,210	0,091
TN vs Lum B (HER 2 -)	0,630	0,091	0,091	0,237
TN vs HER 2 +	0,805	0,053	0,620	0,383
TN vs HEALTHY	0,999	0,012	0,322	0,067
TN/HER 2+ vs Lum A	0,957	0,271	0,706	0,957
TN/HER2+ vs Lum B	0,917	0,315	0,120	0,191
TN/HER2+ vs Lum A+ B	0,911	0,228	0,247	0,394
TN/HER2+ vs Lum B (HER 2 +)	0,277	0,369	0,305	0,141
TN/HER2+ vs Lum B (HER 2 -)	0,561	0,425	0,134	0,400
TN/HER2+ vs HEALTHY	0,769	0,077	0,571	0,114
Lum A vs Lum B	0,999	0,751	0,340	0,156
Lum A vs Lum B (HER 2 +)	0,468	0,735	0,498	0,172
Lum A vs Lum B (HER 2 -)	0,607	0,864	0,410	0,319
Lum A vs HER 2 +	0,778	0,866	0,866	0,572

Lum B (HER 2 +) vs Lum B (HER 2 -)	0,108	0,907	0,815	0,599
Lum B vs HER 2 +	0,945	0,729	0,502	0,661
Lum B (HER 2 +) vs HER 2 +	0,408	0,837	0,681	0,470
Lum B (HER 2 -) vs HER 2 +	0,680	0,731	0,490	0,891
Lum (A+B) vs HER 2 +	0,848	0,763	0,743	0,999
Lum A vs HEALTHY	0,999	0,999	0,957	0,304
Lum B vs HEALTHY	0,870	0,709	0,540	0,665
Lum (A+B) vs HEALTHY	0,853	0,795	0,725	0,415
HER 2+ vs HEALTHY	0,585	0,689	0,971	0,488
Lum B (HER 2 +) vs HEALTHY	0,477	0,688	0,877	0,999
Lum B (HER 2 -) vs HEALTHY	0,451	0,813	0,451	0,561
Υπέρβαρες/Παχύσαρκες				
TN vs Lum A	0,041	0,817	0,999	0,736
TN vs Lum B	0,961	0,558	0,367	0,922
TN vs Lum A+ B	0,350	0,788	0,547	0,924
TN vs Lum B (HER 2 +)	0,554	0,972	0,095	0,972
TN vs Lum B(HER 2 -)	0,745	0,485	0,699	0,938
TN vs HER 2 +	0,049	0,508	0,999	0,554
TN vs HEALTHY	0,732	0,698	0,631	0,450
TN/HER 2+ vs Lum A	0,308	0,481	0,923	0,903
TN/HER2+ vs Lum B	0,330	0,672	0,226	0,504
TN/HER2+ vs Lum A+ B	0,861	0,964	0,395	0,698
TN/HER2+ vs Lum B (HER 2 +)	0,178	0,894	0,070	0,756
TN/HER2+ vs Lum B (HER 2 -)	0,563	0,542	0,507	0,494
TN/HER2+ vs HEALTHY	0,705	0,294	0,514	0,254
Lum A vs Lum B	0,044	0,231	0,265	0,629
Lum A vs Lum B (HER 2 +)	0,026	0,716	0,113	0,623
Lum A vs Lum B (HER 2 -)	0,136	0,185	0,521	0,717
Lum A vs HER 2 +	0,535	0,356	0,915	0,848
Lum B (HER 2 +) vs Lum B(HER 2 -)	0,305	0,565	0,210	0,810
Lum B vs HER 2 +	0,086	0,977	0,328	0,314
Lum B (HER 2 +) vs HER 2 +	0,063	0,730	0,161	0,605
Lum B (HER 2 -) vs HER 2 +	0,160	0,838	0,516	0,288
Lum (A+B) vs HER 2 +	0,164	0,695	0,483	0,449
Lum A vs HEALTHY	0,372	0,849	0,455	0,341
Lum B vs HEALTHY	0,887	0,113	0,056	0,496
Lum (A+B) vs HEALTHY	0,749	0,257	0,111	0,375
HER 2+ vs HEALTHY	0,251	0,152	0,559	0,251
Lum B (HER 2 +) vs HEALTHY	0,452	0,388	0,023	0,803
Lum B (HER 2 -) vs HEALTHY	0,856	0,108	0,162	0,453



Γράφημα 13: Box-plots των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF στον ορό των ασθενών με φυσιολογικό ΔΜΣ σε σχέση με τους μοριακούς υπότυπους. Ο HB-EGF διαφέρει στατιστικώς σημαντικά στις ομάδες των ασθενών TN vs Lum A ($p=0,048$), TN vs Lum B ($p=0,048$) και TN vs HEALTHY ($p=0,012$).

Συνοψίζοντας παρατίθεται το ακόλουθο γράφημα, στο οποίο απεικονίζονται συνολικά τα επίπεδα των υπό μελέτη αγγειογενετικών παραγόντων μεταξύ των ασθενών με διαφορετικούς μοριακούς υπότυπους σε σχέση με τον ΔΜΣ (Γράφημα 14).



Γράφημα 14: Βοχplots των επιπέδων έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEURO-PILIN-1 στον ορό ασθενών με διαφορετικό μοριακό υπότυπο σε σχέση με τον ΔΜΣ.

Εκτίμηση της επίδρασης των ποιοτικών και ποσοτικών παραγόντων καθώς και του ιστολογικού και μοριακού τύπου στα επίπεδα έκφρασης των βιομοριών VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένες μεταβλητές τα επίπεδα έκφρασης των βιομοριών VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROPIILIN-1 προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση των παραγόντων με τους οποίους βρέθηκε σημαντική συσχέτιση στην προηγηθείσα στατιστική ανάλυση. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 12.

Ο παράγοντας που επιδρά στον VEGF είναι ο ΔΜΣ. Οι υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες είχαν κατά 102,1 μονάδες υψηλότερα επίπεδα VEGF σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ ($\beta=102,1$, 95% ΔΕ [18,5 – 185,7], $p=0,017$).

Οι παράγοντες που βρέθηκαν να επιδρούν στα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF είναι ο ΔΜΣ, ο ιστολογικός τύπος και ο PDGF-CC. Οι υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες είχαν κατά 25,7 μονάδες υψηλότερο HB-EGF σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ ($\beta=25,7$, 95% ΔΕ [13,4- 38,1], $p=0,001$). Οι γυναίκες στην ομάδα των DCIS/HEALTHY είχαν κατά 15,1 μονάδες υψηλότερο HB-EGF σε σχέση με τις γυναίκες με IDC/ILC ($\beta=15,1$, 95% ΔΕ [0,5-29,6], $p=0,042$). Επιπλέον, για κάθε αύξηση των επιπέδων έκφρασης του βιομορίου PDGF-CC κατά 100 pg/ml, τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου HB-EGF αυξάνονται κατά μέσο όρο 8 pg/ml ($\beta=0,08$, 95% ΔΕ [0,06- 0,10], $p<0,001$).

Οι παράγοντες που επιδρούν στην έκφραση του PDGF-CC είναι το εμμηνορυσιακό status, ο ιστολογικός τύπος, ο HB-EGF και η NEUROPIILIN-1. Οι μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν κατά 94,7 μονάδες χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης PDGF-CC σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ($\beta=-94,7$, 95% ΔΕ [-175,5 -13,9], $p=0,022$). Οι γυναίκες στην ομάδα των DCIS/HEALTHY είχαν κατά 88,8 μονάδες χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης PDGF-CC σε σχέση με τις γυναίκες με IDC/ILC ($\beta=-88,8$, 95% ΔΕ [-177,8 - 0,2], $p=0,051$). Επιπλέον, για κάθε αύξηση των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων HB-EGF και NEUROPIILIN-1 κατά 1 pg/ml, τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου PDGF-CC αυξάνονται κατά μέσο όρο 3,1 και 0,8 pg/ml αντίστοιχα ($\beta=3,1$, 95% ΔΕ [2,3-3,7], $p<0,001$ και $\beta=0,8$, 95% ΔΕ [0,3-1,3], $p=0,001$).

Οι παράγοντες που επιδρούν στα επίπεδα έκφρασης της NEUROPIILIN-1 είναι ο PDGF-CC και η περιφέρεια μέσης. Για κάθε αύξηση των επιπέδων έκφρασης του βιομορίου PDGF-CC κατά 100 pg/ml, τα επίπεδα έκφρασης του βιομορίου NEUROPIILIN-1 αυξάνονται κατά μέσο όρο 6 pg/ml ($\beta=0,06$, 95% ΔΕ [0,02- 0,10], $p=0,001$). Επιπλέον αύξηση της περιφέρειας μέσης των γυναικών κατά 1 cm συνεπάγεται μείωση των επιπέδων έκφρασης της NEUROPIILIN-1 κατά μέσο όρο 1,2 pg/ml ($\beta=-1,2$, 95% ΔΕ [-2,2-0,2] $p=0,017$).

Πίνακας 12: Ανάλυση εκτίμησης της επίδρασης των παραγόντων που μελετήθηκαν στα επίπεδα έκφρασης των VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NEUROFILIN-1 [β-συντ. (95% ΔΕ)], (p-value).

	VEGF β-συντ. (95% ΔΕ)	p-value
Ιστολογικός τύπος		
IDC/ILC	Κατηγ. αναφοράς	
DCIS/HEALTHY	3,8 (-94,1 – 101,7)	0,939
ΔΜΣ		
Φυσιολογικού Βάρους	Κατηγ. αναφοράς	
Υπέρβαρη/Παχύσαρκη	102,1 (18,5- 185,7)	0,017
Ατομικό Ιστορικό		
Όχι	Κατηγ. αναφοράς	
Ναι	-70,1 (-162,9-22,8)	0,137
	HB-EGF β-συντ. (95% ΔΕ)	p-value
ΔΜΣ		
Φυσιολογικού Βάρους	Κατηγ. αναφοράς	
Υπέρβαρη/Παχύσαρκη	25,7 (13,4-38,1)	0,001
Ιστολογικός Τύπος		
IDC/ILC	Κατηγ. αναφοράς	
DCIS/HEALTHY	15,1 (0,5-29,6)	0,042
PDGF-CC	0,08 (0,06-0,10)	<0,001
	PDGF-CC β-συντ. (95% ΔΕ)	p-value
Εμμηνορυσιακό Status		
Προεμμηνοπαυσιακή	Κατηγ. αναφοράς	
Μετεμμηνοπαυσιακή	-94,7 (-175,5-13,9)	0,022
Ιστολογικός Τύπος		
IDC/ILC	Κατηγ. Αναφοράς	
DCIS/HEALTHY	-88,8 (-177,8-0,2)	0,051
HB-EGF	3,1 (2,3-3,7)	<0,001
NEUROFILIN-1	0,8 (0,3-1,3)	0,001
	NEUROFILIN-1 β-συντ. (95% ΔΕ)	p-value
Κάπνισμα		
Όχι	Κατηγ. αναφοράς	
Ναι	-21,8 (-49,2-5,5)	0,116

Ιστολογικός Τύπος

Ιστολογικός Τύπος	Κατηγ. Αναφοράς	
IDC/ILC		
DCIS/HEALTHY	-1,1 (-31,7-29,5)	0,946
PDGF-CC	0,06 (0,02-0,1)	0,001
Περιφέρεια μέσης	-1,2 (-2,2 -0,2)	0,017

B-συντ.: β-συντελεστές

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

2.4. Συζήτηση

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία από τις πλέον κοινές κακοήθειες παγκοσμίως που παρά την εξέλιξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών μέσων, αλλά και την αύξηση της επιβίωσης περίπου το 1/10 των ασθενών αναπτύσσουν μεταστάσεις εντός 5 ετών από την αρχική διάγνωση [232]. Τόσο η συνολική επιβίωση όσο και το μεταστατικό δυναμικό της νόσου εξαρτώνται από το γενετικό υπόβαθρο, το μέγεθος του όγκου, τη λεμφαδενική διασπορά, αλλά και τον Ki-67. Επίσης το επίπεδο έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων (ER και PR) και του Her-2 εκτός του ότι αποτελεί προαπαιτούμενο για την μοριακή ταξινόμηση της νόσου συνεχίζει να αποτελεί κύριο παράγοντα για την θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασματικών όγκων.

Επί του παρόντος μόνο ελάχιστοι προγνωστικοί και θεραπευτικοί παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί, ενώ όλο και περισσότεροι δείκτες απαιτούνται για την ταυτοποίηση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής. Από τους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού, οι Luminal A και Luminal B εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους πιο επιθετικούς υπότυπους Her 2 over expressing και τον υπότυπο με τριπλά αρνητικά φαινότυπο. Όμως, ο πλέον κακοήθης υπότυπος της μοριακής ταξινόμησης της νόσου αποτελεί ο υπότυπος με τριπλά αρνητικά φαινότυπο, ο οποίος και παρουσιάζει εξαιρετικά επιθετικό χαρακτήρα προσβάλλοντας κυρίως νεότερες γυναίκες Αφρικανικής καταγωγής, ενώ αποτελεί και τον πιο συχνό τύπο διηθητικού καρκινώματος του μαστού όπου αναπτύσσεται σε φορείς της γενετικής μετάλλαξης BRCA1 [233, 234]. Επιπλέον οι νοσούντες από αυτόν τον τύπο καρκίνου παρουσιάζουν ποικίλα κλινικά αποτελέσματα, στα οποία περιλαμβάνεται η ετερογενής ανταπόκριση στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφορετικών ποσοστών επιβίωσης [207]. Στη παρούσα μελέτη πέραν από την διερεύνηση της επίδρασης διαφόρων ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών στα επίπεδα έκφρασης των υπό μελέτη αγγειογενετικών παραγόντων, κύριο αντικείμενο αποτέλεσε η επίδραση των μοριακών υπότυπων του καρκίνου του μαστού και συγκεκριμένα του TNBC, καθώς και του ΔΜΣ και του εμμηνορυσιακού status του υπό μελέτη πληθυσμού.

Είναι γνωστό εδώ και δεκαετίες ότι υπάρχει πληθώρα αγγειογενετικών παραγόντων οι οποίοι σχετίζονται με πολλούς τύπους καρκίνων συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού οι οποίοι συμβάλλουν στην αύξηση και ανάπτυξη των όγκων. Όμως πολλές ερευνητικές μελέτες συσχετίζουν τα αυξημένα επίπεδα έκφρασης του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF με το μεταστατικό δυναμικό και την πιθανότητα υποτροπής στον καρκίνο του μαστού, ενώ άλλες έχουν δείξει ότι οι επιθετικοί μοριακοί υπότυποι Her 2 over expressing και TNBC μπορεί να εμφανίσουν καλύτερη πρόγνωση όταν τα επίπεδα του VEGF είναι χαμηλά [173]. Επιπλέον σημαντικό στοιχείο για την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί και η καταστολή των υψηλών επιπέδων του VEGF στον ορό των γυναικών με καρκίνο του μαστού. Στην παρούσα προοπτική μελέτη σημαντικά στοιχεία προέκυψαν από την μελέτη της επίδρασης των ποιοτικών χαρακτηριστικών, του δείκτη μάζας σώματος και του εμμηνορρυσιακού status στα επίπεδα των αγγειογενετικών παραγόντων στον ορό γυναικών με καρκίνο του μαστού. Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών που έπασχαν από τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, ανιχνεύθηκε επίταση της αγγειογένεσης, η οποία συσχετίστηκε ισχυρά με την έκφραση του VEGF [235]. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι η έκφραση του VEGF συσχετίζεται σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό και σε υψηλότερη συχνότητα με τους υπότυπους Luminal B (έκφραση Her2) και TNBC σε σύγκριση με τον μοριακό υπότυπο Luminal A ($p < 0,0001$) [235,236].

Επιπλέον ανιχνεύσαμε υψηλότερα επίπεδα VEGF σε ασθενείς με TNBC σε σύγκριση με άλλους μοριακούς υποτύπους καθώς και με την ομάδα ελέγχου. Παρά την έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας, η παρουσία υψηλότερων επιπέδων VEGF σε αυτόν τον μοριακό υπότυπο παρουσιάζει αξιοσημείωτο ενδιαφέρον καθώς οι νέοι αναστολείς VEGF θεωρήθηκαν πρόσφατα αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές [237]. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα VEGF αξιολογήθηκαν αναδρομικά σε 679 ασθενείς με καρκίνο του μαστού και φάνηκε ότι στον τριπλά αρνητικό μοριακό υπότυπο ($n = 87$) ήταν σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με ασθενείς με άλλους μοριακούς υποτύπους ($p < 0,0001$) [238].

Από την σύγκριση ασθενών και υγιών παρατηρήθηκε ότι οι προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα HB-EGF στον ορό συγκριτικά με τις υγιείς ($p=0,039$), ενώ οι μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς έχουν υψηλότερα επί-

πεδα PDGF-CC συγκριτικά με τις υγιείς ($p=0,040$). Όσον αφορά στα συγκεκριμένα αποτελέσματα της μελέτης δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία παρόμοια δεδομένα τα οποία πιθανώς να βοηθήσουν στην περαιτέρω διερεύνηση και μελέτη της νόσου.

Επιπλέον και με βάση τον ιστολογικό τύπο οι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο του μαστού (IDC/ILC) παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα επίπεδα του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF σε σχέση με τις ασθενείς με *in situ* πορογενές καρκίνωμα του μαστού DCIS ($p=0,034$). Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνεται από μελέτες σε πειραματόζωα όπου τα επίπεδα του VEGF παρουσιάζονται αυξημένα στους κακοήθεις όγκους του μαστού και από την επίδραση του VEGF στη συστηματική ανοσοκαταστολή στον καρκίνο [174,175,179]. Αντίθετα όσον αφορά τη σχέση του αγγειογενετικού παράγοντα HB-EGF με τους ιστολογικούς τύπους του καρκίνου του μαστού στη παρούσα μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με διηθητικό καρκίνο του μαστού (IDC/ILC) εμφανίζουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης συγκριτικά με τους υγιείς ($p=0.043$). Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα της μελέτης μας δεν επιβεβαιώνεται από την πρόσφατη βιβλιογραφία, μιας και τα αποτελέσματα μελετών καθιστούν σαφή την σχέση του HB-EGF με την ογκογένεση και θέτουν ως προαπαιτούμενο την καταστολή του για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [182]. Ακόμα ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας το οποίο πιθανώς να καταστεί χρήσιμο τόσο στην κατανόηση της μοριακής συμπεριφοράς των αγγειογενετικών παραγόντων, όσο και στην θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η θετική γραμμική συσχέτιση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό των επιπέδων έκφρασης του VEGF με τα επίπεδα έκφρασης τόσο του HB-EGF ($p=0.013$), όσο και του PDGF-CC ($p=0.022$). Επίσης θετική γραμμική συσχέτιση σε στατιστικά πολύ σημαντικό βαθμό ανευρέθη μεταξύ των επιπέδων έκφρασης του HB-EGF με τον PDGF-CC ($p<0.001$) και του PDGF-CC με την NRP-1 ($p<0.001$).

Ένας ακόμα παράγοντας που μελετήθηκε και διερευνήθηκε η δράση του στη παθογένεση του καρκίνου του μαστού αποτελεί και ο ΔΜΣ. Όπως είναι ήδη γνωστό η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του μαστού και μειώνει την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού ιδίως των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Νέα ευρήματα έχουν προστεθεί στις ήδη γνωστές επιβλαβείς επιδράσεις της παχυσαρκίας στις ασθενείς με καρκίνο μαστού, εξηγώντας έτσι τη δράση της

στην αντίσταση σε οποιαδήποτε θεραπεία [239]. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, όπως μετρώνται με υψηλό ΔΜΣ, αυξάνουν τον κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού, με την παχυσαρκία να σχετίζεται με πιο επιθετικούς όγκους, αυξημένο ποσοστό διηθημένων λεμφαδένων και υποτροπή της νόσου [240, 241, 242]. Όσον αφορά τα ευρήματα της μελέτης μας σε σχέση με τον ΔΜΣ και κατ' επέκταση με την παχυσαρκία παρουσιάζεται θετική γραμμική συσχέτιση του HB-EGF με τον ΔΜΣ ($p < 0,001$). Συγκεκριμένα όσο αυξάνεται το βάρος τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF. Επιπλέον και με την κατηγοριοποίηση των ασθενών αναλόγως του βάρους τους σε φυσιολογικές και υπέρβαρες / παχύσαρκες και όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο της νόσου, τα επίπεδα έκφρασης των βιομοριών VEGF και HB-EGF διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά. Οι υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα (IDC/ILC) παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα VEGF σε σχέση με την κατηγορία εκείνων με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p = 0,016$). Παρόμοια δεδομένα παρουσιάζονται για τον αγγειογενετικό παράγοντα HB-EGF, του οποίου τα επίπεδα στον ορό είναι αυξημένα στις υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα IDC/ILC σε σχέση με τις φυσιολογικές ($p = 0,003$). Τέλος, η κατηγορία των υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών στην κατηγορία DCIS/Υγιείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HB-EGF σε σχέση με αυτές με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p = 0,007$). Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από προηγούμενες μελέτες στις οποίες τα επίπεδα VEGF και HB-EGF στον ορό επηρεάζονται σημαντικά από έναν αυξημένο ΔΜΣ [241, 243]. Σε σχετικά πρόσφατη πειραματική μελέτη που διενεργήθηκε σε ποντίκια αξιολογήθηκε ο βαθμός στον οποίον τα επίπεδα στον ορό και στο σπλαχνικό λίπος της πρωτεΐνης VEGF ποικίλλουν ανάλογα με την κατάσταση της εμμηνόπαυσης [242]. Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα πρωτεΐνης VEGF είναι αυξημένα όχι μόνο στον ορό, αλλά και στο σπλαχνικό λίπος σε παχύσαρκα μετεμμηνοπαυσιακά ποντίκια σε σύγκριση με μη παχύσαρκα μετεμμηνοπαυσιακά ποντίκια [242].

Επιπλέον, η μελέτη των επιπέδων έκφρασης των αγγειογενετικών παραγόντων στον ορό στους διαφορετικούς μοριακούς υπότυπους σε σχέση με το ΔΜΣ ανέδειξε πολλά σημαντικά δεδομένα, ιδίως για τον TNBC. Τα επίπεδα έκφρασης του VEGF στον ορό ήταν υψηλότερα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στις

υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς και στις ασθενείς με μοριακό υπότυπο Luminal B ($p=0.048$) και Luminal B (Her 2+) ($p=0.008$) σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό ΔΜΣ. Επίσης, όσον αφορά τις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς βρέθηκε ότι τα επίπεδα του VEGF στον ορό διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, όταν συγκρίνεται ο τριπλά αρνητικός υπότυπος (TN) με τον Luminal A ($p=0.041$) και τον Her 2+ over expressing ($p=0.049$). Ως εκ τούτου γίνεται σαφές ότι οι υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με τον επιθετικό TNBC παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του VEGF συγκριτικά με τις υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς με μοριακό υπότυπο Luminal A και Her2+. Είναι επίσης γνωστό από την σύγχρονη βιβλιογραφία πως ο VEGF προάγει την αγγειογένεση και εκφράζεται στο 30-60% των ασθενών με TNBC [206,207]. Σε πρόσφατη μελέτη ανεδείχθη ότι η αυξημένη έκφραση του VEGF-A σχετίζεται σε στατιστικά πολύ σημαντικό βαθμό με τον TNBC [244]. Ταυτοχρόνως σε έρευνα από κέντρο που μελετηθήκαν περισσότερες από 3500 ασθενείς παρατηρήθηκε ότι ο TNBC εμφανίζεται συχνότερα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε παχύσαρκες και ιδιαίτερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [245]. Με βάση τα δεδομένα από την πρόσφατη βιβλιογραφία φαίνεται ότι μελετάται συστηματικά η σχέση της παχυσαρκίας με τον καρκίνο του μαστού και κατ' επέκταση με τους μοριακούς υπότυπους της νόσου και ιδιαίτερα με τον TNBC. Σε ερευνητική μελέτη που διεξήχθη σε πειραματόζωα ανεδείχθη η δυσμενής δράση της παχυσαρκίας και η μείωση της δραστηριότητας που επιφέρει στην anti-VEGF θεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού [246]. Ήδη σε αναδρομική μελέτη από το 2008 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η οποία περιελάμβανε 620 γυναίκες με καρκίνο μαστού, φάνηκε ότι σχεδόν το ήμισυ των ασθενών (49.6%) με TNBC ήταν παχύσαρκες, ενώ στους υπόλοιπους μοριακούς υπότυπους η παχυσαρκία απαντήθηκε σε ποσοστό 35.8% [247]. Επιπλέον σε πιο πρόσφατη ανασκόπηση ανεδείχθη η σχέση της παχυσαρκίας με το εμμηνορρυσιακό status ανάμεσα στις ασθενείς με TNBC. Έτσι οι προεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες διαθέτουν έως και 42% περισσότερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού με τριπλά αρνητικό φαινότυπο [248]. Η δυσμενής επίπτωση της παχυσαρκίας και του εμμηνορρυσιακού status στον TNBC επιβεβαιώνεται και από μελέτη η οποία διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και αφορούσε σε πάνω από 2500 γυναίκες με διαγνωσμένο καρκίνο του

μαστού, τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι οι παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαθέτουν έως και 82% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης TNBC σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ [249]. Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα της βιβλιογραφίας για τη σχέση της παχυσαρκίας με το εμμηνορρυσιακό status στον TNBC, παραθέτουμε νέα στοιχεία τα οποία θα βοηθήσουν στην έρευνα για την κατανόηση της μοριακής ογκολογίας και της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού. Ένα από αυτά, αφορά στην μελέτη της επίδρασης των αγγειογενετικών παραγόντων και ειδικότερα του VEGF στον καρκίνο του μαστού και στη συνεργική δράση που πιθανώς να έχει με την παχυσαρκία και το εμμηνορρυσιακό status, όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου και ειδικότερα του TNBC.

Ομοίως με τον αγγειογενετικό παράγοντα VEGF, ο HB-EGF εκφράζει υψηλότερα επίπεδα, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με διηθητικό καρκίνο IDC/ILC ($p=0,003$) σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό ΔΜΣ. Ενώ και στην κατηγορία των DCIS/Υγιών, τα επίπεδα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στις υπέρβαρες / παχύσαρκες σε σύγκριση με αυτές με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p=0,007$). Όσον αφορά την συσχέτιση με τους μοριακούς υπότυπους, τα επίπεδα του HB-EGF ήταν υψηλότερα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με TN/HER2+ ($p=0,011$) και στις ασθενείς με TN ($p=0,010$) σε σύγκριση με την ομάδα των γυναικών με φυσιολογικό ΔΜΣ.

Προγενέστερες μελέτες, ιδίως από την Ιαπωνία έχουν καταδείξει την σχέση μεταξύ των μεταβολών των επιπέδων στον ορό του αγγειογενετικού παράγοντα HB-EGF με την ανάπτυξη καρκίνου στο μαστό και ιδιαίτερα του μοριακού υπότυπου με τριπλά αρνητικά φαινότυπο [186,221]. Επιπλέον όπως έχουμε ήδη αναφέρει ο TNBC είναι περισσότερο συνήθης στις προεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες [245]. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των επιπέδων στον ορό του HB-EGF τόσο με τους μοριακούς υπότυπους, όσο και με την παχυσαρκία με σκοπό την αξιολόγηση πιθανών θεραπευτικών προεκτάσεων, ιδίως για τους ανθεκτικούς στην τραστουζουμάμπη κακοήθεις όγκους του μαστού και ειδικότερα του TN.

Όσον αφορά τον αγγειογενετικό παράγοντα PDGF-CC προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη έκφραση του στον ορό σχετίζεται με τον TNBC, ενώ τα

ασυνήθιστα αυξημένα επίπεδα του συνδέονται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών αυτών [219]. Συγκεκριμένα στη μελέτη μας τα αποτελέσματα της σύγκρισης των αγγειογενετικών παραγόντων με τους μοριακούς υπότυπους ανέδειξαν ότι οι γυναίκες με μοριακό υπότυπο με τριπλά αρνητικό φαινότυπο παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC συγκριτικά με τις γυναίκες με το μοριακό υπότυπο Luminal B (Her2-) ($p=0.031$). Παρατηρήθηκε επίσης ότι οι προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με τον μοριακό υπότυπο Luminal B (Her2+) παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με Luminal B (Her2-) ($p=0.045$). Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα δεδομένα της πρόσφατης βιβλιογραφίας όσον αφορά την συγκεκριμένη υπό μελέτη ισομορφή του PDGF και την σχέση του με τον TNBC. Παρά ταύτα προκύπτουν διάφορα ενδιαφέροντα αποτελέσματα για τους ορμονοεξαρτώμενους μοριακούς υπότυπους και συγκεκριμένα για τον Luminal B. Όπως ήδη γνωρίζουμε το σηματοδοτικό μονοπάτι του PDGF εμπλέκεται στο πολλαπλασιασμό και στην αγγειογένεση πολλών μορφών καρκίνου. Σε πρόσφατη μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής φάνηκε ότι ο αυξημένος Kι67 στους ορμονοεξαρτώμενους τύπους του καρκίνου του μαστού εξαρτάται από τα σύμπλοκα του PDGF τα οποία εκκρίνονται από τα κακοήθη στρωματικά κύτταρα [250]. Επιπλέον τα δεδομένα παλαιότερης μελέτης αναδεικνύουν τον προβλεπτικό ρόλο της ισομορφής PDGF-BB στην εμφάνιση μικρομεταστάσεων στο μυελό των οστών και στους μασχαλιαίους λεμφαδένες [251]. Ως εκ τούτου τα αποτελέσματα της μελέτης μας για την ισομορφή PDGF-CC και τη σχέση της με τους μοριακούς υποτύπους Luminal B (Her 2-) και TNBC πιθανώς να επιφέρουν νέες παρεμβάσεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τέλος όσον αφορά τον αγγειογενετικό παράγοντα NRP-1, πέραν του ότι παρουσιάζει θετική γραμμική συσχέτιση με τον PDGF-CC σε στατιστικά πολύ σημαντικό βαθμό ($p<0.001$) δεν φαίνεται να εμφανίζει κάποια άλλη στατιστική συσχέτιση με την παχυσαρκία και επίσης δεν επιβεβαιώνονται τα δεδομένα της βιβλιογραφίας για την σχέση του TNBC με τα αυξημένα επίπεδα της NRP-1 στον ορό [222].

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της μελέτης τα επίπεδα των αγγειογενετικών παραγόντων στον ορό και ιδιαίτερα του VEGF και του HB-EGF σχετίζονται

τόσο με την παχυσαρκία και το εμμηνορρυσιακό status των ασθενών, όσο και με τους πιο επιθετικούς μοριακούς υποτύπους του καρκίνου του μαστού. Τα δεδομένα αυτά πιθανώς να συντελέσουν με την ήδη υπάρχουσα γνώση σε μελλοντικές θεραπευτικές μεθόδους.

2.5. Συμπεράσματα

Η παρούσα προοπτική μελέτη επικεντρώθηκε στον προσδιορισμό των επιπέδων έκφρασης των αγγειογενετικών παραγόντων VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NRP-1 στον ορό γυναικών με πρωτοδιαγνωσθέντα καρκίνο του μαστού. Τα δεδομένα των ποσοτικών αναλύσεων, όσον αφορά τους αγγειογενετικούς παράγοντες συσχετίστηκαν τόσο με ποσοτικά χαρακτηριστικά του μελετούμενου πληθυσμού, όπως το ύψος, το βάρος και η ηλικία εμμηναρχής, όσο και με ποιοτικά χαρακτηριστικά, όπως το κάπνισμα, η άσκηση και ο αριθμός των τοκετών. Ωστόσο, βασικό αντικείμενο της έρευνας αποτέλεσε η συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης των αγγειογενετικών παραγόντων με τους ιστολογικούς και μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού. Ευρήματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναδείχθηκαν για τον TNBC, την επίδραση του ΔΜΣ και του εμμηνορρυσιακού status των πασχόντων γυναικών και των γυναικών της ομάδας ελέγχου.

Συνοψίζοντας:

- 1) Η μελέτη των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων σε σχέση με τους ιστολογικούς τύπους του καρκίνου του μαστού ανέδειξε:
 - στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα έκφρασης του VEGF ανάμεσα στις ασθενείς με διηθητικό καρκίνο (IDC/ILC) και σε εκείνες με DCIS ($p=0,034$). Ειδικότερα, η διαφορά ήταν πιο έντονη ανάμεσα στις ασθενείς με IDC και εκείνες με DCIS ($p= 0,022$).
 - στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF ανάμεσα στις ασθενείς με διηθητικό καρκίνο (IDC/ILC) και τις γυναίκες στην ομάδα DCIS/Healthy ($p=0,043$).

- 2) Η μελέτη των επιπέδων έκφρασης των βιομορίων σε σχέση με τους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού ανέδειξε:
 - στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC στην ομάδα Luminal B (Her2-) σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με TNBC,

με τις τελευταίες να εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ($p=0,031$).

- 3)** Η μελέτη των επιπέδων έκφρασης των βιομοριών σε σχέση με το ΔΜΣ ανέδειξε:
- στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα των VEGF και HB-EGF στις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς (ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) σε σχέση με τις ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ $< 25 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,049$ και $p < 0,001$ αντίστοιχα).
- 4)** Η μελέτη των επιπέδων έκφρασης των βιομοριών σε σχέση με το ΔΜΣ και τους ιστολογικούς τύπους του καρκίνου του μαστού, ανέδειξε:
- στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα VEGF στις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με διηθητικό καρκίνο (IDC/ILC) σε σχέση με εκείνες με διηθητικό καρκίνο και φυσιολογικό ΔΜΣ ($p=0,016$).
 - στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HB-EGF στις υπέρβαρες/παχύσαρκες ασθενείς με διηθητικό καρκίνο (IDC/ILC) και στις γυναίκες στην ομάδα DCIS/Υγιείς σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p=0,003$ και $p=0,007$ αντίστοιχα).
- 5)** Η μελέτη των επιπέδων έκφρασης των βιομοριών σε σχέση με το ΔΜΣ και τους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού, ανέδειξε:
- στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα VEGF στις Luminal B υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς (ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) σε σχέση με τις Luminal B ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ $< 25 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,048$). Ειδικότερα, οι Luminal B (Her2+) υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς (ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) είχαν στατιστικά σημαντικά πολύ υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με εκείνες με φυσιολογικό ΔΜΣ ($p=0,008$).
 - υψηλότερα επίπεδα VEGF, HB-EGF, PDGF-CC και NRP-1 στις TNBC υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς σε σχέση με τις TNBC ασθενείς και ΔΜΣ $< 25 \text{ kg/m}^2$. Ωστόσο, μόνο οι διαφορές στα επίπεδα του HB-EGF εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,010$).

- στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HB-EGF στις υπέρβαρες / παχύσαρκες ασθενείς με TN/Her2+ σε σύγκριση με εκείνες με φυσιολογικό ΔΜΣ<25 kg/m² ($p=0,011$).
- διαφορά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στα επίπεδα έκφρασης του VEGF στον ορό των υπέρβαρων/παχύσαρκων ασθενών TN vs Luminal A ($p=0,041$) καθώς και των TN vs Her2+ ($p=0,049$).

6) Η μελέτη των επιπέδων έκφρασης των βιομοριών σε σχέση με το εμμηνορρυσιακό status των γυναικών ανέδειξε:

- στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς σε σχέση με τις υγιείς ($p=0,039$).
- στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης του HB-EGF στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με IDC σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές υγιείς ($p=0,023$).
- στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς σε σχέση με τις υγιείς ($p=0,040$).
- στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με IDC σε σχέση με τις μετεμμηνοπαυσιακές υγιείς ($p=0,045$).
- στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του PDGF-CC στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με μοριακό υπότυπο Lum (Her2+) σε σχέση με τις Lum (Her2-) ($p=0,045$).

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την αρχική μας υπόθεση ότι οι αυξητικοί παράγοντες, οι οποίοι εμπλέκονται στην αγγειογένεση σχετίζονται με τους μοριακούς υπότυπους του καρκίνου του μαστού. Μερικοί από αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες σχετίζονται επίσης με τον ιστολογικό τύπο, το εμμηνορρυσιακό status και το ΔΜΣ των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Επιπροσθέτως, η παρούσα μελέτη προτείνει μια πιθανή αλληλεπίδραση της παχυσαρκίας και του HB-EGF στον καρκίνο του μαστού και ειδικότερα στον τριπλά αρνητικό μοριακό

υπότυπο. Περαιτέρω μελέτες θα μπορούσαν να ενισχύσουν τα ευρήματά μας και να αναδείξουν τα μόρια αυτά ως προγνωστικούς βιοδείκτες στον καρκίνο του μαστού.

Βιβλιογραφία

1. Huber-Keener K.J. Cancer genetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* 2022 Jun; 82:3-11.
2. Barry W. Feig, C. Denise Ching. *The MD Anderson Surgical oncology Handbook.* Sixth Edition 2019
3. Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.*2013; 2013:747318.
4. Van Cott C. Cancers Genetics. *Surg Clin North Am.* 2020 Jun;100(3):483-498.
5. Casaubon T. J., KashyapS., Regan J-P. BRCA 1 and 2 In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
6. Duffy J.M, Synnott C.N' Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jul;170(2):213-219.
7. Guha T., Malkin D. Inherited TP53 Mutations and the Li-Fraumeni Syndrome *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017 Apr 3;7(4): a026187.
8. Consul N., AminiB., Ibarra-Rovira J.J, et al. Li-Fraumeni Syndrome and Whole-Body MRI Screening: Screening Guidelines, Imaging Features, and Impact on Patient Management. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Jan;216(1):252-263.
9. Heymann S., Delalogue S., Rahal A., et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *RadiatOncol.* 2010; 5:104.
10. Ngeow J., Sesock K., Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Aug;165(1):1-8.
11. WörmannB. Breast cancer: basics, screening, diagnostics, and treatment. *Med Monatsschr Pharm.* 2017 Feb;40(2):55-64.
12. Sopik V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Apr;186(2):497-507.

13. Brewer R.H., Jones E.M., Schoemaker J.M., et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Aug;165(1):193-200.
14. Barnard M., Boeke C., Tamimi R. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2015 1856:73–85.
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001 358:1389–1399.
16. Allen D.S., Wallis G.M., Cooke R., et al. Radiologic features of breast cancer after mantle radiation therapy for Hodgkin disease: a study of 230 cases. *Radiology.* 2014 Jul;272(1):73-8.
17. Renée T. Fortner, Verena Katzke, Tilman Kühn, Rudolf Kaaks. Obesity and Breast Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 208:43-65.
18. Manuel Picon-Ruiz, Cynthia Morata-Tarifa, Janeiro J. Valle-Goffin, Eitan R. Friedman, Joyce M. Slingerland. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin.* 2017 Sep;67(5):378-397.
19. Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006; 166:2395-2402.
20. Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, et al. A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and African American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19:1532-1544.
21. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer.* 2015;121:3700-3708.
22. Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:273-278.
23. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, et al. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5:583-592.

24. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*.2008;371:569-578.
25. Amadou A., Ferrari P., Muwonge R., et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*.2013; 14:665-678.
26. Li Cl., Malone KE., Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2006; 17:695-703.
27. Neuhouser ML., Aragaki AK., Prentice RL., et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women’s Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*.2015;1:611-621.
28. Enger SM., Ross RK., Paganini-Hill A., et al. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9:681-687
29. Canchola AJ., Anton-Culver H., Bernstein L., et al. Body size and the risk of postmenopausal breast cancer subtypes in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control*. 2012; 23:473-485.
30. Suzuki R., Orsini N., Saji S., et al. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta-analysis. *Int J Cancer*.2009;124:698-712.
31. Phipps AI., Chlebowski R.T., Prentice R., et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogenreceptorpositive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2011; 20:454-463.
32. Guo J., Wei W., Zhan L. Red and processed meat intake and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res. Treat*. 2015, 151, 191–198.
33. Mourouti, N., Kontogianni, M.D., Papavagelis, C., et al. Diet and breast cancer: A systematic review. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2015, 66, 1–42.

34. Männistö S., Dixon L.B., Balder H.F., et al. Dietary patterns and breast cancer risk: Results from three cohort studies in the DIETSCAN project. *Cancer Causes Control* 2005, 16, 725–733.
35. Albuquerque R.C.R., Baltar V.T., Marchioni D.M.L. Breast cancer and dietary patterns: A systematic review. *Nutr. Rev.* 2014, 72, 1–17.
36. Terry P.D., Rohan T.E. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(10 Pt 1):953–71.
37. Gaudet M.M., Gapstur S.M., Sun J., et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):515–25.
38. Cui Y., Miller A.B., Rohan T.E. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(3):293–9.
39. Vaz-Luis I., Partridge H.A. Exogenous reproductive hormone use in breast cancer survivors and previvors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Apr;15(4):249-261.
40. Clemons M. & Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 344, 276–285 (2001).
41. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997.350, 1047–1059.
42. Yoo T-K., Han KD., Kim D., et al. Replacement Therapy, Breast Cancer Risk Factors, and Breast Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Jul;29(7):1341-1347.
43. Fuhrman J.B., Moore C.S., et al. Association of the Age at Menarche with Site-Specific Cancer Risks in Pooled Data from Nine Cohorts. *Cancer Res.* 2021 Apr 15;81(8):2246-2255.
44. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):187-95.

45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1141-51.
46. Beaber E.F., Buist D.S.M., Barlow W.E., et al. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res.* 2014; 74:4078-4089.
47. Mørch L.S, Skovlund C.W., Hannaford P.C., et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*2017; 377:2228–39.
48. Sung H., Ferlay J., Siegel L.R., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* .2021;71:209–249.
49. Veronesi U.,Boyle P., Goldhirsch A., et al. Breast Cancer. *Lancet.* 2005; 365: 1727–41.
50. Arnold M., Karim-Kos H.E., Coebergh J.W., et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015;51: 1164–87
51. KolakA.' Kamińska M., et.al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017 Dec 23;24(4):549-553.
52. ThoratA.M.' Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* 2020 May; 65:18-31.
53. Kösters P.J.' Gøtzsche C.P. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):CD003373.
54. Watanabe Y.A., Sanvido M.V., Elias S., et al. Awareness of Self-Examination, Screening, and Risk Factors for Breast Cancer Among Women Awaiting Care at the Outpatient Clinic of a Mastology Unit. *J Cancer Educ.* 2022 Jun;37(3):829-833.
55. McCready T., Littlewood D., Jenkinson J. Breast self-examination and breast 200 awareness: a literature review. *J Clin Nurs* 2005; 14: 570-578.

56. Nelson H.D., Tyne K., Naik A., et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 727-204 737.
57. Kamproh S., Fungpong S. Effects of breast self-examination (BSE) program for detection of early stage of breast cancer. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 Suppl 3: S147-151.
58. Mendonca M.A., Tavares-Murta B.M., Bachin E.S., et al. Relationship between risk factors and tumor stage in breast cancer patients in a university hospital-Brazil. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29; 80-82.
59. Kulasegaram K., Woods N., Knicker K., et al. Teaching the breast examination using critiques. *Clin Teach*. 2016 Apr;13(2):156-8.
60. Coburn N.G., Chung M.A., Fulton J., et al. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population. *Cancer Control* 2004; 11:222-230.
61. Jatoi I., Chen B.E., Anderson W.F., et al. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007; 25:1683–1690.
62. Otto S., Fracheboud J., Looman C., et al. National evaluation team for breast cancer screening initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:411–417.
63. Jackson P.V. Diagnostic mammography. *Radiol Clin North Am*. 2004 Sep;42(5):853-70.
64. Peairs S.K., Choi Y., Stewart W.R., et al. Screening for breast cancer. *Semin Oncol*. 2017 Feb;44(1):60-72.
65. Jung HK, Kuzmiak CM, Kim KW, et al. Potential Use of American College of Radiology BI-RADS Mammography Atlas for Reporting and Assessing Lesions Detected on Dedicated Breast CT Imaging: Preliminary Study. *Acad Radiol*. 2017 Nov;24(11):1395-1401.
66. Rao AA., Feneis J., Lalonde C., et al. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics*. 2016 May-Jun;36(3):623-39.

67. Seely J.M and Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018— what should we be doing today? *Curr Oncol*. 2018 Jun;25(S1): S115-S124.
68. Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599–614.
69. Niell L.B.' Freer E.P.' Weinfurtner J.R.' et al. Screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017 Nov;55(6):1145-1162.
70. Broeders M., Moss S., Nystrom L., et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19(Suppl 1):14–25.
71. Coldman A., Phillips N., Wilson C., et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(11).
72. Smith N.D. Breast ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2001 May;39(3):485-97.
73. Sood R.' Rositch F.A.' Shakoor D. et al : Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Onco*. 2019 Aug; 5:1-17.
74. Yip C.H., Smith R.A., Anderson B.O., et al: Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: Early detection resource allocation. *Cancer*. 2008 113:2244-2256.
75. Athanasiou A., Tardivon A., Ollivier L., et al: How to optimize breast ultrasound. *Eur J Radiol*2009. 69:6-13.
76. Gundry R.K. Breast Ultrasound: Indications and Findings. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Jun;59(2):380-93.
77. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., et al: Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2016. 25:16-27.
78. Holbrook A.I., Newell M.S. Magnetic Resonance Imaging of the Breast. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Jun;59(2):394-402.
79. Leithner D., Wengert G.J., Helbich T.H., et al. Clinical role of breast MRI now and going forward. *Clin Radiol*. 2018 Aug;73(8):700-714.

80. Clauser P., Mann R., Athanasiou A., et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *EurRadiol*. 2018 May;28(5):1909-1918.
81. Brown A.L., Phillips J., Mehta T.S., et al. Breast MRI ordering practices in a large health care network. *Breast J*. 2019 Mar;25(2):262-268.
82. Heindel W., Weigel S., Gerß J. et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):601-611.
83. Patel K.B., Pepin K., Brandt R.K., et al. Association of breast cancer risk, density, and stiffness: global tissue stiffness on breast MR elastography (MRE). *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jul;194(1):79-89.
84. Hophan S.L., Odnokoz O., Liu H., et al. Ductal Carcinoma In Situ of Breast: From Molecular Etiology to Therapeutic Management. *Endocrinology*. 2022 Apr 1;163(4): bqac027.
85. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., et al. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2022; 72:7-33.
86. Solin J.L. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 2019 Mar 5;21(4):33.
87. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):139-41.
88. Shabham J., Bleiweiss J.I. Histologic classification of ductal carcinoma in situ. *Microsc Res Tech*. 2002 Oct 15;59(2):92-101.
89. Silverstein J.M., Poller N.D., Waisman R.J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*. 1995 May 6;345(8958):1154-7.
90. Lagios D.M. et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer*. 1989 Feb 15;63(4):618-24.
91. De Mascarel I., et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer*. 2002 Apr 15;94(8):2134-42.

92. Lagios D.M. Duct carcinoma in situ: A personal perspective. *Breast J.* 2020 Jun;26(6):1132-1137.
93. Holland R., Hendriks H.J., Vebeek L. A. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet.* 1990 Mar 3;335(8688):519-22.
94. Wang H., Lin J., Lai J., et al. Imaging features that distinguish pure ductal carcinoma *in situ* (DCIS) from DCIS with microinvasion. *Mol Clin Oncol.* 2019 Sep;11(3):313-319.
95. Yao J.J., Zhan W.W., Chen M., et al. Sonographic features of ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion: Correlation with clinicopathologic findings and biomarkers. *J Ultrasound Med.* 2015. 34: 1761-1768.
96. Zhang W., Gao E.L., Zhou Y.L., et al. Different distribution of breast ductal carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ with microinvasion, and invasion breast cancer. *World J Surg Oncol* 10: 262, 2012.
97. Kuhl C.K., Schrading S., Bieling H.B., et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007; 370:485-492.
98. Allen L.R., Lago-Toro C.E., Hughes J.H., et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2395-2400.
99. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (*NCCN Guidelines*[®]) Breast Cancer / Version 4.2022 — June 21, 2022.
100. Cody H.S., Van Zee K.J. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1:199-206.
101. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720.
102. Virnig B.A., Tuttle T.M., Shamliyan T., Kane R.L. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:170-178.
103. Bijker N., Meijnen P., Peterse J.L., et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European

- Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*2006; 24:3381-3387.
104. Emdin S.O., Granstrand B., Ringberg A., et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol*2006; 45:536-543.
 105. Houghton J., George W.D., Cuzick J., et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet*2003; 362:95-9102.
 106. Cuzick J., Sestak I., Pinder S.E., et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:21- 29.
 107. Holmberg L., Garmo H., Granstrand B., et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008; 26:1247-1252.
 108. Bartelink H., Horiot JC., Poortmans PM., et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*2007; 25:3259-3265.
 109. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P., et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*2015; 16:47-56.
 110. Wapnir IL., Dignam JJ., Fisher B., et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*2011; 103:478-488.
 111. Brem F.R. Management of Breast Atypical Ductal Hyperplasia: Now and the Future. *Radiology*. 2020 Jan;294(1):87-88.

112. Georgian-Smith D., Lawton T.J. Controversies on the management of high-risk lesions at core biopsy from a radiology/pathology perspective. *Radiol Clin North Am* 2010;48(5):999–1012.
113. Ching JG., Brem RF. Breast lesions detected via molecular breast imaging: physiological parameters affecting interpretation. *AcadRadiol* 2018;25(12):1568–1576.
114. Hartmann LC., Radisky DC., Frost MH., et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res* 2014. 7(2):211–217.
115. Hartmann LC., Degnim AC., Santen RJ., et al. Atypical hyperplasia of the breast—risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015. 372(1):78–89.
116. Mooney KL., Bassett LW., Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Mod Pathol.* 2016. 29(12):1471–1484.
117. Wen HY., Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *SurgPathol Clin.* 2018 Mar;11(1):123-145.
118. Anderson OB., Calhoun EK., Rosen L.E. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl ComprCancNetw.* 2006 May;4(5):511-22.
119. Arpino G. et al. Lobular neoplasia on core-needle biopsy-clinical significance. *Cancer.* 2004 Jul 15;101(2):242-50.
120. Fisher B., Dignam J., Wolmark N., et. al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):1993-2000.
121. Nathanson SD., Detmar M., Padera PT. Mechanisms of breast cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2022 Feb;39(1):117-137.
122. Kim J. Kim JY., Lee H-B, et.al. Characteristics and prognosis of 17 special histologic subtypes of invasive breast cancers according to World Health Organization classification: comparative analysis to invasive carcinoma of no special type. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Nov;184(2):527-542.
123. Gannon ML., Cotter BM., Quinn MC. The classification of invasive carcinoma of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Aug;13(8):941-54.

124. Bocker W., Denk H., Heitz UP. Pathologie. Third Edition, 2004.
125. Natrajan R., Lambros MB., Geyer FC., et al. Loss of 16q in high grade breast cancer is associated with estrogen receptor status: evidence for progression in tumors with a luminal phenotype? *Genes. Chromosomes Cancer*. 2009. 48(4), 351–365.
126. Hance KW., Anderson WF., Devesa SS., et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005 97(13), 966–975.
127. Robertson FM., Bondy M., Yang W., et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J. Clin.* 2010. 60(6), 351–375.
128. Cristofanilli M. Novel targeted therapies in inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2010 116(11 Suppl.), 2837–2839.
129. Lee JH., et al. Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study. *World J Surg Oncol*. 2010;8:34.
130. Onitilo AA., Aryal G., Engel JM. Hereditary diffuse gastric cancer: a family diagnosis and treatment. *Clin Med Res*. 2013; 11:36–41.
131. Thomas M., Kelly ED, Abraham J., et al. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol*. 2019 ;46(2):121-132.
132. McCart Reed EA, Kalinowski L, Simpson TP, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res*. 2021 7;23(1):6.
133. Mathew A., et al. Distinct pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *GeburtshilfeFrauenheilkd*. 2017;77:660–6.
134. Inoue M., et al. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 24:667–72.
135. Stivalet A., Luciani A., Pigneur F., et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: MRI pathological correlation following bilateral total mastectomy. *Acta Radiol*. 2012 1;53(4):367-75.

136. Arpino G., Bardou V.J., Clark G.M., et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6(3): R149–56.
137. Luveta J., ParksMR., Heery MD., et al. Invasive Lobular Breast Cancer as a Distinct Disease: Implications for Therapeutic Strategy. *Oncol Ther.* 2020 Jun;8(1):1-11.
138. Rakha EA., Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. *SeminDiagnPathol.* 2010 ;27(1):49-61.
139. Uchiyama N., Miyakawa K., Moriyama N., et al: Radiographic features of invasive lobular carcinoma of the breast. *Radiat Med*2001.19:19-25.
140. Kepple J., Layeeque R., Klimberg VS., et. al: Correlation of magnetic resonance imaging and pathologic size of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg* 2005. 190:623-627.
141. Kader HA., Jackson J., Mates D., et al. Tubular carcinoma of the breast: A population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J.* 2001; 7(1): 8-13.
142. Romano MA., Wages AN., Smolkin M. et al. Tubular carcinoma of the breast: institutional and SEER database analysis supporting a unique classification. *Breast Dis.* 2015; 35(2):103-11.
143. Fedko MG., Scow JS., Shah SS., et al. Pure tubular carcinoma and axillary nodal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17 Suppl 3: 338-342.
144. Cabral AH., Recine M., Paramo JC., et al. Tubular carcinoma of the breast: An institutional experience and review of the literature. *Breast J.* 2003; 9(4): 298-301.
145. Bertucci F., Finetti P., Cervera N., et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res.* 2006;66(9):4636-44.
146. Dai D., ShiR., Wang Z., et al. Competing Risk Analyses of Medullary Carcinoma of Breast in Comparison to Infiltrating Ductal Carcinoma. *Scientific Reports* .2020; 10:560.
147. Goldblum JR., Lamps LW., McKenney JK., Myers JL., Ackerman LV. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, (Eleventh edn). Philadelphia, PA: *Elsevier*; 2018.

148. Ginter SP, Tang X, Shin JS. A review of mucinous lesions of the breast. *Breast J*. 2020 Jun;26(6):1168-1178.
149. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv AnatPathol*. 2020 Jan;27(1):27-35.
150. Perou MC, Sørli T, Eisen BM. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
151. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl2:S60-4.
152. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest*. 2011;121(10):3786–8.
153. Buchholz T.A., Strom E.A., McNeese M.D. In: Cox JD, Ang KK, editors. The breast. In Radiation oncology: Rationale, technique, results. St. Louis, Missouri: Mosby; 2003. p. 333–86.
154. Blamey R., Ellis I., Pinder S., et.al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham prognostic index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur J Cancer*. 2007;43(10):1548-55.
155. To B, Isaac D, Eran R, Andrechek RE. Studying Lymphatic Metastasis in Breast Cancer: Current Models, Strategies, and Clinical Perspectives. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2020 Sep;25(3):191-203.
156. Gujam JAF, Going JJ, Edwards J, et.al. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Feb;89(2):231-41.
157. Crabb SJ, Cheang MCU, Leung S, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8:249–56.
158. Howland NK, Driver TD, Sedrak MP, et al. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast cancer. *J Surg Res*. 2013;185: 697–703.
159. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*, 2010, vol. 12, no. 4, pp. 207.

160. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin PM., et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010. vol. 11, no. 2, pp. 174-83.
161. Kontzoglou K., Palla V., Karaolanis G., et.al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology.* 2013;84(4):219-25.
162. Goldhirsch A., Wood CW., Coates SA., et.al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47.
163. Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder SE., et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast,* 2008. vol. 17, no. 4, pp. 323-34.
164. Ricciardi GR., Adamo B., Ieni A. et al. Androgen Receptor (AR), E-Cadherin, and Ki-67 as Emerging Targets and Novel Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients. *PLoS One,* 2015 vol. 10, no. 6, pp. e0128368.
165. Choi SB., Park JM., Ahn JH., et.al. Ki-67 and breast cancer prognosis: does it matter if Ki-67 level is examined using preoperative biopsy or postoperative specimen? *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 192(2): 343–352.
166. Henson ED., Chu CK, Levine HP. Histologic grade, stage, and survival in breast carcinoma: comparison of African American and Caucasian women. *Cancer.* 2003 Sep 1;98(5):908-17.
167. Somasegar S., Li L., Thompson LC. No association of reproductive risk factors with breast cancer tumor grade. *Eur J Cancer Prev.* 2018 Mar;27(2):140-143.
168. Poon RT., Fan ST., Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001;19: 1207.
169. Ferrara N., Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jun;15(6):385-403.
170. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69 Suppl 3:4-10.
171. Al Kawash., Saaid I., Jank P., et al. How VEGF-A and its splice variants affect breast cancer development - clinical implications. *Cell Oncol (Dordr).* 2022 Apr;45(2):227-239.

172. Adamis AP., Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 2005 Feb-Mar;25(2):111-8.
173. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2039-49.
174. Schoeffner DJ., Matheny SL., Akahane T., et al. VEGF contributes to mammary tumor growth in transgenic mice through paracrine and autocrine mechanisms. *Lab Invest*. 2005 May;85(5):608-23.
175. Obermair A., Kucera E., Mayerhofer K., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer: correlation with disease-free survival. *Int J Cancer*. 1997 Aug 22;74(4):455-8.
176. Barr MP., Bouchier-Hayes DJ., Harmey JJ. Vascular endothelial growth factor is an autocrine survival factor for breast tumour cells under hypoxia. *Int J Oncol*. 2008 Jan;32(1):41-8.
177. Vintonenko N., Pelaez-Garavito I., Buteau-Lozano H. et al. Overexpression of VEGF189 in breast cancer cells induces apoptosis via NRP1 under stress conditions. *Cell Adh Migr*. 2011 Jul-Aug;5(4):332-43.
178. Nascimento C., Gameiro A., Ferreira J. et al. Diagnostic Value of VEGF-A, VEGFR-1 and VEGFR-2 in Feline Mammary Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 1;13(1):117.
179. Zhao Y., Guo S., Deng J., et al. VEGF/VEGFR-Targeted Therapy and Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: Targeting the Tumor Microenvironment. *Int J Biol Sci*. 2022 May 29;18(9):3845-3858.
180. Miyata K., Yotsumoto F., Nam SO., et al. Regulatory mechanisms of the HB-EGF autocrine loop in inflammation, homeostasis, development and cancer. *Anticancer Res*. 2012 Jun;32(6):2347-52.
181. Huang JC., Duan CC., Jin S., et al. HB-EGF induces mitochondrial dysfunction via estrogen hypersecretion in granulosa cells dependent on cAMP-PKA-JNK/ERK-Ca²⁺-FOXO1 pathway. *Int J Biol Sci*. 2022 Feb 28;18(5):2047-2059.
182. Lian C., Ruan L., Shang D., et al. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor as a Potent Target for Breast Cancer Therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2016 Apr;31(3):85-90.

183. Zhou ZN., Sharma VP., Beaty BT., et al. Autocrine HBEGF expression promotes breast cancer intravasation, metastasis and macrophage-independent invasion in vivo. *Oncogene*. 2014 Jul 17;33(29):3784-93.
184. Ito Y., Takeda T., Higashiyama S., et al. Expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 67(1):81-85.
185. Olsen DA., Bechmann T., Østergaard B., et al. Increased concentrations of growth factors and activation of the EGFR system in breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Oct 1;50(10):1809-18.
186. Yotsumoto F., Oki E., Tokunaga E., et al. HB-EGF orchestrates the complex signals involved in triple-negative and trastuzumab-resistant breast cancer. *Int J Cancer* 2010; 127:2707 – 17.
187. Fredriksson L., Li H., Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Aug;15(4):197-204.
188. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors. *Gene*. 2017 May 30; 614:1-7.
189. Grün K., Markova B., Böhmer FD., et al. Elevated expression of PDGF-C in coxsackievirus B3-induced chronic myocarditis. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(7):728-39.
190. Karvinen H., Rutanen J., Leppänen O., et al. PDGF-C and -D and their receptors PDGFR-alpha and PDGFR-beta in atherosclerotic human arteries. *Eur J Clin Invest*. 2009 Apr;39(4):320-7.
191. Jubb AM., Miller KD., Rugo HS., et al. Impact of exploratory biomarkers on the treatment effect of bevacizumab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011 Jan 15;17(2):372-81.
192. ManzatSaplacan RM., Balacescu L., Gherman C., et al. The Role of PDGFs and PDGFRs in Colorectal Cancer. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:4708076.
193. Roswall P., Bocci M., Bartoschek M., et al. Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling. *Nat Med*. 2018 May;24(4):463-473.
194. BottrellA., Meng YM., Najy AJ., et al. An oncogenic activity of PDGF-C and its splice variant in human breast cancer. *Growth Factors*. 2019 Aug;37(3-4):131-145.

195. Rachner TD., Kasimir-Bauer S., Goebel A., et al. Soluble Neuropilin-1 is an independent marker of poor prognosis in early breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Aug;147(8):2233-2238.
196. Chu W., Song X., Yang X., et al. Neuropilin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition by stimulating nuclear factor-kappa B and is associated with poor prognosis in human oral squamous cell carcinoma. *PLoS ONE.* 2014 Jul 7;9(7): e101931.
197. Mamluk R., Gechtman Z., Kutcher ME., et al. Neuropilin-1 binds vascular endothelial growth factor 165, placenta growth factor-2, and heparin via its b1b2 domain. *J Biol Chem.* 2002 Jul 5;277(27):24818-25.
198. Cao S., Yaqoob U., Das A., et al. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells. *J Clin Invest.* 2010 Jul;120(7):2379-94.
199. Bachelder RE., Wendt MA., Mercurio AM., et al. Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor CXCR4. *Cancer Res.* 2002 Dec 15;62(24):7203-6.
200. Jubb AM., Strickland LA., Liu SD., et al. Neuropilin-1 expression in cancer and development. *J Pathol.* 2012 Jan;226(1):50-60.
201. Seifi-AlanM., Shams R., Bandehpour M., et al. Neuropilin-1 expression is associated with lymph node metastasis in breast cancer tissues. *Cancer Manag Res.* 2018 Jul 11; 10:1969-1974.
202. LuoM., HouL., Li J., et al. VEGF/NRP-1axis promotes progression of breast cancer via enhancement of epithelial-mesenchymal transition and activation of NF- κ B and β -catenin. *Cancer Lett.* 2016 Apr 1;373(1):1-11.
203. Naika., Al-Zeheimi N., Bakheit CS., et al. Neuropilin-1 Associated Molecules in the Blood Distinguish Poor Prognosis Breast Cancer: A Cross-Sectional Study. *Sci Rep.* 2017 Jun 12;7(1):3301.
204. Dent R., Trudeau M., Pritchard KI., et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429–4434.

205. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 6):vi7–12.
206. Sukumar J., Gast K., Quiroga D., et al. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021 Feb;21(2):135-148.
207. Da Silva JL., Cardoso Nunes NC., Izetti P., et al. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Jan; 145:102855.
208. Miller KD., Chap LI., Holmes FA., et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):792–799
209. Ch'ng E.S., Jaafar H., & Tuan Sharif S.E. Breast tumor angiogenesis and tumor-associated macrophages: histopathologist's perspective. *Pathol. Res. Int.* 2011, 572706.
210. Tariq M., Zhang J., Liang G., et al. Macrophage polarization: anti-cancer strategies to target tumor associated macrophage in breast cancer. *J Cell Biochem.* 2017 Sep;118(9):2484-2501.
211. Zhu Q., Wang S., Shi Y. LncRNA PCAT6 activated by SP1 facilitates the progression of breast cancer by the miR-326/LRRC8E axis. *Anticancer Drugs.* 2022 Feb 1;33(2):178-190.
212. Dong F., Ruan S., Wang J., et al. M2 macrophage-induced lncRNA PCAT6 facilitates tumorigenesis and angiogenesis of triple-negative breast cancer through modulation of VEGFR2. *Cell Death Dis.* 2020 Sep 9;11(9):728.
213. Trinh X.B., Tjalma W.A., Vermeulen P.B., et al. The VEGF pathway and the AKT/mTOR/p70S6K1 signalling pathway in human epithelial ovarian cancer. *Br. J. cancer.* 2009.100, 971–978.
214. Dong Q., Yang B., Han J.G., et al. A novel hydrogen sulfide-releasing donor, HA-ADT, suppresses the growth of human breast cancer cells through inhibiting the PI3K/AKT/ mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways. *Cancer Lett.* 2019. 455, 60–72.
215. Carvalho I., Milanezi F., Martins A., et al. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha in breast cancer is associated with tumour progression. *Breast Cancer Res.* 2005. 7(5): R788–R795

216. Jansson S., Bendahl PO., Grabau D.A., et al. The three receptor tyrosine kinases c-KIT, VEGFR2 and PDGFRalpha, closely spaced at 4q12, show increased protein expression in triple-negative breast cancer. *PLoS One* 2014 .9(7): e102176.
217. Park S.Y., Kim H.M., Koo J.S. Differential expression of cancer-associated fibroblast-related proteins according to molecular subtype and stromal histology in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015. 149(3):727–741.
218. Jansson S., Aaltonen K., Bendahl PO., et al. The PDGF pathway in breast cancer is linked to tumour aggressiveness, triple-negative subtype and early recurrence. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jun;169(2):231-241.
219. Kim S., You D., Jeong Y., et al. Inhibition of platelet-derived growth factor C and their receptors additionally increases doxorubicin effects in triple-negative breast cancer cells. *Eur J Pharmacol.* 2021 Mar 15; 895:173868.
220. Luo NA., Qu YQ., Yang GD., et al. Post-transcriptional up-regulation of PDGF-C by HuR in advanced and stressed breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2014 Nov 6;15(11):20306-20.
221. Yotsumoto F., Tokunaga E., Oki E., et al. Molecular hierarchy of heparin-binding EGF-like growth factor-regulated angiogenesis in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer Res.* 2013 May;11(5):506-17.
222. Zhang J., Zhang X., Li Z., et al. The miR-124-3p/Neuropilin-1 Axis Contributes to the Proliferation and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer Cells and Co-Activates the TGF- β Pathway. *Front Oncol.* 2021 Apr 12; 11:654672.
223. Tang YH., Rockstroh A., Sokolowski KA., et al. Neuropilin-1 is over-expressed in claudin-low breast cancer and promotes tumor progression through acquisition of stem cell characteristics and RAS/MAPK pathway activation. *Breast Cancer Res.* 2022 Jan 25;24(1):8.
224. Pommier RM., Sanlaville A., Tonon L., et al. Comprehensive characterization of claudin-low breast tumors reflects the impact of the cell-of-origin on cancer evolution. *Nat Commun.* 2020 Jul 9;11(1):3431.
225. Dias K., Dvorkin - Gheva A., Hallett RM., et al. Claudin-Low Breast Cancer; Clinical & Pathological Characteristics. *PLoS One.* 2017 Jan 3;12(1): e0168669.
226. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(10):955-960

227. Changavi AA, Shashikala A, Ramji AS. Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Triple Negative and Nontriple Negative Breast Carcinomas. *J Lab Physicians*. 2015; 7(2):79-83
228. Toss A, Cristofanilli M. Molecular characterization and targeted therapeutic approaches in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2015 Apr 23; 17:60-70
229. Bender RJ, Mac Gabhann F. Expression of VEGF and semaphorin genes define subgroups of triple negative breast cancer. *PLoS One*. 2013; 8(5): e61788
230. Murata T, Mizushima H, Chinen I, Moribe H, Yagi S, Hoffman RM, et al. HB-EGF and PDGF mediate reciprocal interactions of carcinoma cells with cancer-associated fibroblasts to support progression of uterine cervical cancers. *Cancer Res*. 2011, 1;71(21):6633-6642
231. Nakai K., Yoneda K., Moriue T., et al. HB-EGF-induced VEGF production and eNOS activation depend on both PI3 kinase and MAP kinase in HaCaT cells. *J Dermatol Sci*. 2009; 55(3):170-178
232. Hölzel D., Eckel R., Bauerfeind I., et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. *J Cancer Res ClinOncol*. 2017; 143:1701–1712
233. O'Brien KM., Cole SR., Tse CK., et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin. Cancer Res*. 2010; 16:6100–10
234. Stevens KN., Vachon CM., Couch F.J. Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2013; 73:2025–30
235. Liu Y., Tamimi M.R., Collins C.L., et al The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: Results from the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res. Treat*. 2011; 129:175–184.
236. Trédan O., Lacroix-Triki M., Guiu S., et al. Angiogenesis and tumor microenvironment: Bevacizumab in the breast cancer model. *Target. Oncol*. 2015; 10:189–198.
237. Dent S.F. The role of VEGF in triple-negative breast cancer: Where do we go from here? *Ann. Oncol*. 2009; 20:1615–1617.

238. Linderholm B.K., Hellborg H., Johansson U., et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20:1639–1646.
239. Omene C., Bandera EV. Anti-VEGF therapy - a role in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Jun;14(6):329-330.
240. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun J.M. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:1625–1638.
241. Mendonca F., Soares R. Obesity and cancer phenotype: Is angiogenesis a missed link? *Life Sci.* 2015; 139:16–23.
242. Gu J.W., Young E., Patterson G.S., et al. Postmenopausal obesity promotes tumor angiogenesis and breast cancer progression in mice. *Cancer Biol. Ther.* 2011; 11:910–917.
243. Matsumoto S., Kishida K., Shimomura I., et al. Increased plasma HB-EGF associated with obesity and coronary artery disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 292:781–786.
244. Bahnassy A., Mohanad M., Ismail MF., et al. Molecular biomarkers for prediction of response to treatment and survival in triple negative breast cancer patients from Egypt. *Exp Mol Pathol.* 2015 Oct;99(2):303-11
245. Sahin S., Erdem GU, Karatas F. et al. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. *Breast.* 2017 Apr; 32:227-
246. Incio J., Ligibel JA., McManus DT., et al. Obesity promotes resistance to anti-VEGF therapy in breast cancer by up-regulating IL-6 and potentially FGF-2. *Sci Transl Med.* 2018 Mar 14;10(432):eaag0945.
247. Vona-Davis L., Rose DP., Hazard H., et al. Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Dec;17(12):3319-24.
248. Pierobon M., Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(1):307-14.

249. Chen L., Cook LS., Tang MT., et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 157:545-54.
250. PintoMP., Dye WW., Jacobsen B.M., et al. Malignant stroma increases luminal breast cancer cell proliferation and angiogenesis through platelet-derived growth factor signaling. *BMC Cancer.* 2014 Oct 1; 14:735.
251. Zhu L., Loo WT., Cheng CW., et al. Possible predictive markers related to micro-metastasis in breast cancer patients. *Oncol Rep.* 2006;15(5):1217–1223.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ



Article

Serum Concentration of Selected Angiogenesis-Related Molecules Differs among Molecular Subtypes, Body Mass Index and Menopausal Status in Breast Cancer Patients

Dimitrios Balalis ¹, Dimitrios Tsakogiannis ², Eleni Kalogera ², Stefania Kokkali ³, Elli Tripodaki ⁴, Alexandros Ardavanis ⁴, Dimitrios Manatakis ⁵, Dionysios Dimas ⁶, Nektarios Koufopoulos ⁷, Florentia Fostira ⁸, Dimitrios Korkolis ¹, Ioannis Misitzis ⁶, Nikolaos Vassos ^{9,*}, Chara Spiliopoulou ¹⁰, Dimitrios Vlachodimitropoulos ¹⁰, Garyfalia Bletsas ² and Nikolaos Arkadopoulos ¹¹

- ¹ Department of Surgical Oncology, Saint-Savvas Anticancer Hospital, 11522 Athens, Greece; dbalalis@gmail.com (D.B.); dkorkolis_2000@yahoo.com (D.K.)
 - ² Research Center, Hellenic Anticancer Institute, 10680 Athens, Greece; dtsakogiannis@gmail.com (D.T.); kalogerael@yahoo.gr (E.K.); bletsag@yahoo.gr (G.B.)
 - ³ Department of Medicine and Laboratory, Hippokraton General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, 11527 Athens, Greece; stefaniakokkali8@gmail.com
 - ⁴ Department of Medical Oncology, Saint-Savvas Anticancer Hospital, 11522 Athens, Greece; ellisophia@hotmail.com (E.T.); ardavanis@yahoo.com (A.A.)
 - ⁵ Department of Surgery, Athens Naval and Veterans Hospital, 11521 Athens, Greece; dmanatak@yahoo.gr
 - ⁶ Breast Unit, Psychikon Clinic, Athens Medical Center, 11525 Athens, Greece; dionysios.dimas@gmail.com (D.D.); imissitzis@gmail.com (I.M.)
 - ⁷ Department of Pathology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, 12462 Athens, Greece; koufonektar@yahoo.com
 - ⁸ Molecular Diagnostics Laboratory, Institute of Nuclear & Radiological Sciences and Technology, Energy & Safety (INRASTES), National Center for Scientific Research Demokritos, 15341 Athens, Greece; florentia_fostira@hotmail.com
 - ⁹ Medical Faculty Mannheim, University Medical Center Mannheim, University of Heidelberg, 68167 Mannheim, Germany
 - ¹⁰ Department of Forensic Medicine and Toxicology, National and Kapodistrian University of Athens, 11527 Athens, Greece; chspiliop@med.uoa.gr (C.S.); dvlacho@gmail.com (D.V.)
 - ¹¹ Department of Surgery, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, 12462 Athens, Greece; narkado@hotmail.com
- * Correspondence: nikolaos.vassos@medma.uni-heidelberg.de; Tel.: +49-621-383-0



Citation: Balalis, D.; Tsakogiannis, D.; Kalogera, E.; Kokkali, S.; Tripodaki, E.; Ardavanis, A.; Manatakis, D.; Dimas, D.; Koufopoulos, N.; Fostira, F.; et al. Serum Concentration of Selected Angiogenesis-Related Molecules Differs among Molecular Subtypes, Body Mass Index and Menopausal Status in Breast Cancer Patients. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 4079. <https://doi.org/10.3390/jcm11144079>

Academic Editor: Simona Zaami

Received: 6 May 2022

Accepted: 7 July 2022

Published: 14 July 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Angiogenesis is a hallmark of breast cancer (BC) and is mediated by the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling axis. It is regulated by different proangiogenic factors, including platelet-derived growth factor-CC (PDGF-CC) and heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), as well as co-receptors, such as neuropilin-1, which could have prognostic implications in BC patients. Patients and methods: We assessed the serum levels of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and neuropilin-1 in 205 patients with early BC (invasive, $n = 187$; in situ, $n = 18$) and in 31 healthy donors (HD) and investigated the potential associations with clinical and histopathological parameters. Results: VEGF serum levels were significantly higher in patients with invasive versus ductal carcinomas in situ. PDGF-CC serum concentrations varied among BC molecular subtypes. Furthermore, we observed a differential expression of most biomarkers between overweight/obese (body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m²) and non-obese patients among the BC molecular subtypes. Finally, the classification of subjects according to menopausal status revealed a significant difference in specific biomarker levels between patients and HD. Conclusion: The serum concentrations of angiogenic molecules differ among breast cancer molecular subtypes and are affected by the BMI and menopausal status, which could have possible clinical or prognostic implications.

Keywords: angiogenesis; molecules; breast cancer; subtype; body mass index; menopausal status

1. Introduction

Breast cancer represents the most common cancer in women worldwide and contributed to 25.8% of the total number of new cases diagnosed in 2020. The rate of new cases of female breast cancer is 128.3 per 100,000 women per year [1,2]. Angiogenesis plays a crucial role in both breast tumor growth and distant metastasis [3]. It is mediated by the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling axis and is regulated by different proangiogenic factors, including platelet-derived growth factor (PDGF) and heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), as well as co-receptors such as neuropilin-1 (NRP-1) [4].

HB-EGF is a ligand in the epidermal growth factor receptor (EGFR) family [5], and its expression is mostly enhanced in breast cancer tissues compared to other EGFR ligands [6]. Previous studies have shown that HB-EGF plays a crucial role in mammary carcinoma, especially in promoting angiogenesis, local invasion and tumor metastasis [5,7]. Moreover, the elevated expression of HB-EGF is correlated with a higher histological grade, higher rate of lymph node metastasis and worse overall survival in breast cancer patients [6,7]. Furthermore, HB-EGF promotes cancer development in association with proangiogenic platelet-derived growth factors (PDGFs) [5].

The PDGF signaling pathway comprises two kinase receptors, i.e., PDGFR α and PDGFR β , and five ligands, i.e., PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB and PDGF-CC [8,9]. In fact, the overexpression of PDGFs and PDGFRs has been documented in many tumor types, such as gastric, pancreatic, colon, lung, ovarian and breast cancers [9,10]. Specifically, PDGFR α and PDGF-CC have been recently associated with the triple-negative breast cancer (TNBC) subtype, while the PDGF signaling network seems particularly promising for targeted therapies for this breast cancer molecular subtype [8,11]. HB-EGF stimulates the production of VEGF [5,12]. VEGF-A was the first identified proangiogenic factor involved in angiogenesis, lymphangiogenesis and immune response, and at the same time was related with poor prognosis in many cancers, including breast cancer [4,13–15]. Furthermore, a correlation between VEGF-C and lymph node metastasis has been established in breast cancer [4]. Several studies have demonstrated an association between VEGF-A and tumor cell proliferation in a mouse model [13], while other studies have indicated the prognostic importance of VEGF expression in the tumor [12].

Lastly, NRP1 and NRP2 belong to the type-1 multifunctional membrane glycoprotein family expressed by cancer cells, whose levels correlate with angiogenesis, invasiveness and poor prognosis [13,15]. In particular, high levels of NRP1 were associated with chemoresistance in breast cancers having negative prognostic correlations [16,17]. Moreover, the expression of NRP2 is related with lymph node metastasis in breast cancer [13,16].

Given the roles of the above-mentioned factors in angiogenesis and breast oncogenesis [3], we assessed herein the serum levels of VEGF, HB-EGF, PDGF and NRP-1 in breast cancer patients. Furthermore, we investigated whether there is an association of these angiogenic factors with each breast cancer molecular subtype, the body mass index (BMI) and menopausal status.

2. Patients and Methods

2.1. Study Design

The study cohort consisted of 236 females divided into two groups. The first group consisted of 205 female patients with breast cancer (BC) and the second group (the control group) of unaffected women ($n = 31$). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki [18] and was approved by the Ethics Committee of the Cancer Hospital.

2.2. Patient Selection and Data

All 205 female patients with breast cancer were recruited from the Breast Unit of St. Savvas Anticancer Hospital of Athens between May 2016 and July 2018. Eligible patients were those who were ≥ 18 years old, suffered from BC and had undergone primary surgical treatment. Patients with BC having received neoadjuvant therapy, patients with metastatic

disease and patients with cancer in areas other than the breast were excluded from this study. On the other side, all women in the control group were recruited during their annual breast examination, which involved clinical examination and mammography.

Clinical and histopathological data were retrieved from the medical records of the BC patients. Breast cancer patients were characterized as having invasive ductal carcinoma (IDC), ductal carcinoma in situ (DCIS) or invasive lobular carcinoma (ILC). A complete histopathology report was obtained for each patient, where estrogen receptors (ERs), progesterone receptors (PRs), human epidermal growth factor receptors (HER2) and the Ki-67 proliferation index were recorded. Based on these data, patients were sub-categorized by molecular subtype (Luminal A, Luminal B, triple-negative or Her2-overexpressing). The BMI was also monitored for both groups. Women with BMI values ≥ 25 kg/m² and BMI values < 25 kg/m² were classified as overweight/obese and non-obese, respectively.

2.3. Sample Preparation

A blood sample was collected from all patients. The blood samples were collected preoperatively and before the patients underwent any kind of neoadjuvant therapy. Peripheral venous blood samples were collected between 08:00 a.m. and 10:00 a.m. into serum separator vacutainers and allowed to clot for 30 min at room temperature. Subsequently, the samples were centrifuged at $3000 \times g$ for 15 min at 8°C, the serum was isolated, divided into aliquots and stored at -80 °C until being assayed.

2.4. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Serum levels of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 were quantified using an Enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) with the respective Human VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 Quantikine® ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) used according to the manufacturer's instructions. All samples were assayed in duplicate. Finally, the acquired absorbance data were measured using a Multiscan™ FC Microplate Photometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

2.5. Statistical Analysis

Chi-square analysis or the Fisher exact test were used to evaluate the association of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 expression with categorical variables. Normality was examined using the Shapiro–Wilk or Kolmogorov–Smirnov tests. In particular, the Mann–Whitney methodology was used to examine the association of each individual molecule with breast cancer, the different molecular subtypes of breast disease, the BMI and menopausal status, while the Kruskal–Wallis test was performed to compare the medians of multiple groups. All *p* values were regarded as statistically significant at the 0.05 cut-off level. All statistical analyses were carried out using SPSSv25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software.

3. Results

The mean age of the whole cohort was 58.3 (range 46–71) years and the mean age of the BC group and control group was 59.5 (range 47–71.5) years and 50 (range 41–59) years, respectively. Among the BC patients, 151 (74%) patients were postmenopausal and 54 (26%) were premenopausal. The majority of women in the control group also had a postmenopausal status. The mean BMI value of both the breast cancer cases and the healthy women was 26 ± 3 kg/m². The type of BC was presented as follows: IDC (*n* = 153), DCIS (*n* = 18) and ILC (*n* = 34). Patients were characterized as Luminal A (*n* = 60), Luminal B (Her2-positive) (*n* = 24), Luminal B (Her2-negative) (*n* = 51), triple-negative (*n* = 33) and HER2-positive (ER-negative, PR-negative and HER2-positive) (*n* = 19).

Increased serum levels of VEGF and PDGF-CC and decreased levels of HB-EGF and NRP-1 were observed in breast cancer patients when compared to the control group (Table 1). However, these differences did not reach the limits of statistical significance (*p* > 0.05). No significant association concerning the examined protein levels was observed

when stratification was made based on the different breast subtypes, i.e., IDC, DCIS and ILC versus the control group. Interestingly, a statistically significant difference in VEGF serum levels was only observed when IDC and DCIS histological types were compared (median concentration; 294.2 versus 197, $p = 0.022$) (Figure 1). The median concentrations of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 are listed in Table 1.

Table 1. Median concentrations (interquartile range) of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 in the serum of the examined patients and healthy women.

	Healthy	Breast Cancer Patients	
	Median (Interquartile Range)	Median (Interquartile Range)	<i>p</i> -Value
Total	N = 31	N = 205	
VEGF (pg/mL)	242.8 (113–437.4)	270.8 (144.3–407)	0.652
HB-EGF (pg/mL)	142.3 (118.8–173.7)	128.9 (100.5–172.6)	0.152
PDGF-CC (pg/mL)	985.8 (752.9–1203)	1032.5 (824–1222.5)	0.333
NRP-1 (pg/mL)	264.9 (194.2–311.5)	257.7 (218.3–301.1)	0.698

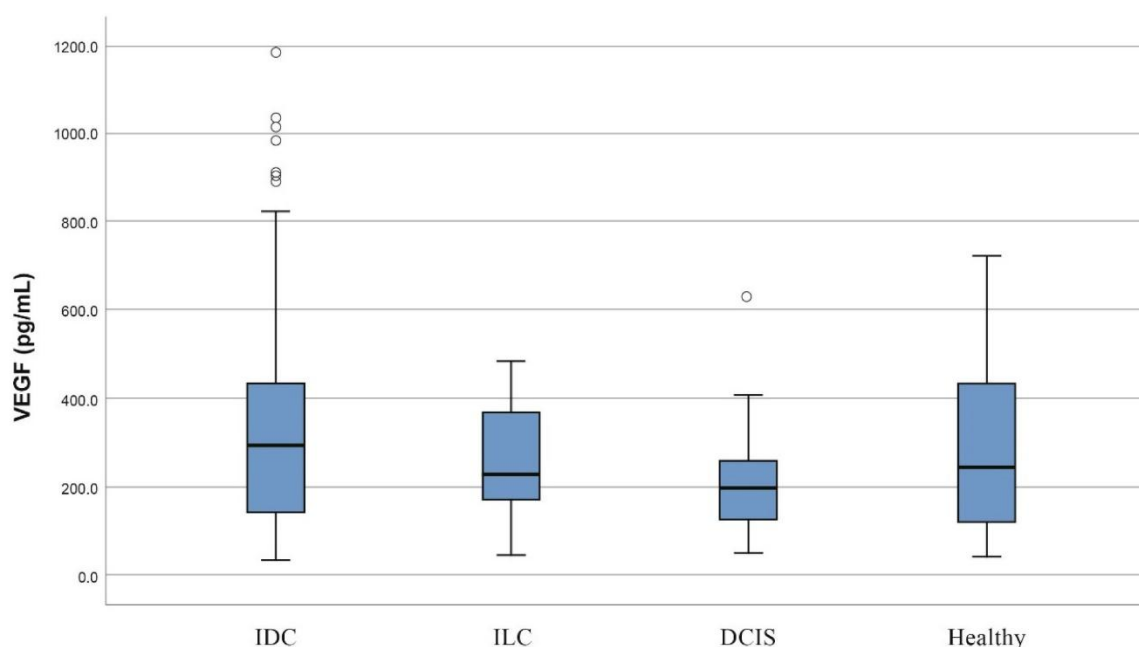


Figure 1. Box plot of serum VEGF levels among patients with different histological types. Serum VEGF levels are significantly higher in invasive ductal carcinoma (IDC) patients compared to ductal carcinoma in situ (DCIS) patients ($p = 0.022$).

Furthermore, our results showed no considerable difference between different molecular subtypes (Luminal A, Luminal B, triple-negative and Her2-positive) and the control group regarding the serum levels of the examined molecules (Table 2). However, a statistically significant higher median serum concentration of PDGF-CC was observed in the Luminal B (Her2-negative) subtype compared to the TNBC molecular subtype (median concentration; 1018 versus 984.7, $p = 0.031$) (Figure 2). Additionally, it has to be mentioned that no statistical association was observed between the tumor grade/stage of disease and the VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 serum levels (Table 3).

Table 2. Median concentrations of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 in the serum of the examined patients considering breast cancer molecular subtypes.

		VEGF (pg/mL)	HB-EGF (pg/mL)	PDGF-CC (pg/mL)	NEUROPILIN-1 (pg/mL)
	N	Median (Interquartile Range)	Median (Interquartile Range)	Median (Interquartile Range)	Median (Interquartile Range)
Total					
Luminal A	60	249.3 (159.9–377.7)	137.7 (102.8–169.9)	1004 (776.7–1350.3)	261.1 (214.1–312.3)
Luminal B	75	316.5 (145.4–449)	128.4 (99–158.6)	1060 (836.9–1263)	255 (221.2–305.8)
Luminal B (HER2–)	51	337.2 (166.4–449)	121.2 (98.9–157.8)	1018 (793.3–1263)	245.1 (221.2–294)
Luminal B (HER2+)	24	261.6 (133.5–521.9)	138.2 (102.4–166.6)	1156 (968.1–1254.5)	274.3 (225.1–333.4)
Triple Negative	33	337.9 (198.9–478.8)	121.8 (89.3–189.4)	984.7 (768.8–1161.5)	242.3 (199.2–288.5)
HER2+	19	273.6 (114.3–380.7)	117.9 (102.4–158.8)	951.7 (736.7–1220)	250.1 (231.7–323)
Healthy	31	242.8 (113–437.4)	142.3 (118.8–173.7)	985.8 (752.9–1203)	264.9 (194.2–311.5)

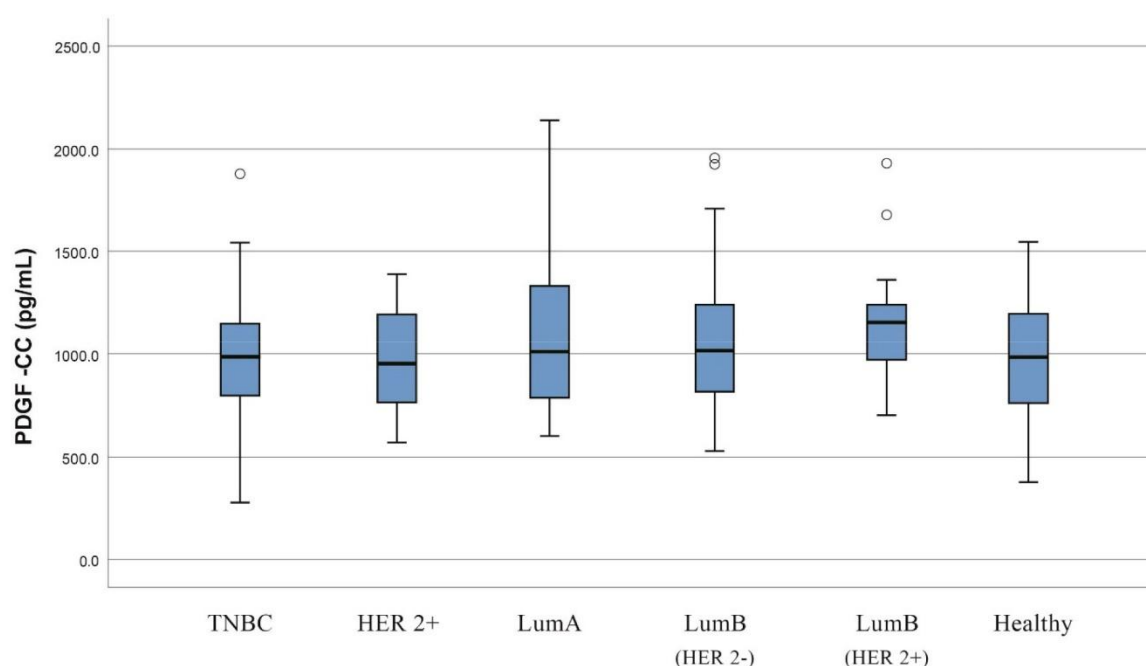


Figure 2. Box plot of serum PDGF-CC levels among patients with different molecular subtypes. Serum PDGF-CC levels are significantly lower in TNBC patients compared to Luminal B (HER2-negative) patients ($p = 0.031$).

The serum levels of VEGF, HB-EGF and PDGF-CC were found to be increased in overweight/obese patients when compared to those of patients with BMI values $< 25 \text{ kg/m}^2$; however, only the differences that were observed in VEGF and HB-EGF serum levels were considered statistically significant (VEGF: median concentration; 280.5 versus 212.2, $p = 0.049$, HB-EGF: median concentration; 142.6 versus 111.3, $p < 0.001$) (Table 4) (Figure 3). Moreover, the concentration of NRP-1 remained relatively invariable between overweight/obese

and non-obese breast cancer patients. By merging the outcomes derived from the BMI values and the different breast cancer histological types, it was found that in IDC cases, the VEGF and HB-EGF serum levels were augmented in overweight/obese patients when compared to those of patients with a BMI < 25 kg/ m². However, only the differences in HB-EGF serum levels reached the limits of statistical significance (median concentration; 141.3 versus 116.4, *p* = 0.004). On the other hand, the serum concentrations of PDGF-CC and NRP-1 remained unaffected in IDC cases regarding the BMI values. Considering the ILC group, the serum levels of VEGF, HB-EGF and PDGF-CC were found to be increased in overweight/obese patients; however, the median concentration of VEGF was found to be significantly higher in patients with a BMI ≥ 25 kg/m² compared to that of patients with a BMI < 25 kg/m² (median concentration; 270.2 versus 174.6, *p* = 0.035). On the other hand, the serum levels of NRP-1 were found to be relatively reduced in overweight/obese patients, but these differences did not reach the limits of statistical significance (*p* > 0.05).

Table 3. Correlation of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and neuropilin-1 expression levels with tumor grade and stage of disease.

	VEGF		HB-EGF	
	Median (Interquartile Range)	<i>p</i> -Value	Median (Interquartile Range)	<i>p</i> -Value
Grade		0.757		0.551
1	303.0 (114.4–437.7)		125.5 (87.1–152.3)	
2	266.2 (145.4–398.8)		129.3 (101.1–165.4)	
3	311.5 (143.5–416.4)		127.7 (99.4–178.2)	
Stage		0.365		0.219
I	310 (166–431)		129 (87–160)	
II	229 (100–374)		118 (101–158)	
III	337 (216–398)		142 (124–210)	
IV	267 (130–472)		119 (91–172)	
	PDGF-CC		NEUROFILIN-1	
	Median (Interquartile Range)	<i>p</i> -Value	Median (Interquartile Range)	<i>p</i> -Value
Grade		0.731		0.585
1	948.7 (719.8–1265.0)		271.3 (249.3–284.3)	
2	1001.0 (793.3–1215.0)		247.3 (213.7–300.5)	
3	1041.0 (850.8–1201.0)		264.1 (223.8–321.9)	
Stage		0.169		0.947
I	965 (762–1.189)		264 (215–295)	
II	1.009 (905–1.188)		260 (234–290)	
III	1.171 (934–1.354)		250 (206–322)	
IV	1.007 (720–1.143)		242 (218–350)	

Regarding the BMI values among breast cancer molecular subtypes, the Luminal A patients who were overweight/obese had elevated serum levels of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 when compared to the non-obese patients (*p* > 0.05) (Table 4) (Figure 4). This was in accordance with the results among the Luminal B patients, but involved only the VEGF serum levels, i.e., significantly higher in overweight/obese women with a BMI ≥ 25 kg /m² versus a BMI < 25 kg/m² (median concentration; 359.5 versus 193.7, *p* = 0.048). Notably, the aforementioned observations only involved Luminal B (Her2-positive) samples (*p* = 0.008) (Table 4). For TNBC patients, increased serum levels were observed for all the investigated molecules in overweight/obese patients compared to non-obese individuals; however, only differences in HB-EGF serum concentrations were regarded as statistically significant (median concentration; 141.4 versus 92.6, *p* = 0.010) (Table 4).

Table 4. Differences in molecule levels considering BMI values and histological types/molecular subtypes of breast cancer.

	BMI		p-Value
	BMI < 25 kg/m ² Median (Interquartile Range)	BMI ≥ 25 kg/m ² Median (Interquartile Range)	
<i>Healthy</i>			
VEGF	211.1 (91.6–315.3)	292.9 (156.3–502.1)	0.224
HB-EGF	130.4 (108.8–151.1)	155.2 (125.9–190.0)	0.077
PDGF-CC	1026.5 (631.3–1240.8)	938.9 (759.3–1126.0)	0.790
NEUROFILIN-1	303.8 (193.3–332.7)	233.8 (190.4–270.2)	0.142
<i>Breast Cancer</i>			
VEGF	212.2 (104.2–375.2)	280.5 (168.7–374.2)	0.049
HB-EGF	111.3 (88.1–149.2)	142.6 (112.2–179.8)	<0.001
PDGF-CC	1009.0 (758.1–1211.0)	1034.0 (885.0–1315.0)	0.275
NEUROFILIN-1	254.5 (214.4–313.6)	249.8 (213.7–300.5)	0.670
<i>IDC</i>			
VEGF	212.9 (123.3–385.7)	306.7 (185.3–402.5)	0.084
HB-EGF	116.4 (87.4–152.2)	141.3 (109.2–181.5)	0.004
PDGF-CC	1018.5 (742.8–1206.0)	1027.5 (874.0–1244.0)	0.493
NEUROFILIN-1	251.5 (214.4–303.1)	248.3 (220.5–301.8)	0.908
<i>ILC</i>			
VEGF	174.6 (72.3–271.8)	270.2 (227.8–371.4)	0.035
HB-EGF	110.2 (95.7–173.6)	129.3 (113.7–162.2)	0.376
PDGF-CC	985.4 (739.5–1267.8)	1034.0 (867.7–1560.5)	0.376
NEUROFILIN-1	238.7 (213.8–321.9)	213.7 (185.3–321.8)	0.295
<i>Lum B (HER2+)</i>			
VEGF	145.4 (91.2–193.9)	379.4 (256.9–795.5)	0.008
HB-EGF	128.2 (92.6–144.7)	142.6 (117.4–163.8)	0.094
PDGF-CC	1065.0 (808.4–1229.0)	1183.0 (988.4–1522.5)	0.161
NEUROFILIN-1	279.6 (229.4–351.9)	252.5 (185.4–305.5)	0.297
<i>Lum B (HER2–)</i>			
VEGF	224.4 (128.4–471.5)	348.4 (126.1–424.8)	0.626
HB-EGF	118.7 (86.4–174.2)	134.4 (105.3–159.5)	0.516
PDGF-CC	1108.0 (790.5–1315.0)	1025.0 (905.9–1346.8)	0.850
NEUROFILIN-1	255.0 (214.6–329.6)	240.5 (223.2–288.8)	0.588
<i>HER2+</i>			
VEGF	135.8 (128.0–380.7)	268.9 (74.4–319.4)	0.536
HB-EGF	114.0 (102.4–189.6)	134.8 (110.7–161.7)	0.536
PDGF-CC	951.7 (685.5–1171.0)	1041.0 (799.6–1256.0)	0.999
NEUROFILIN-1	250.1 (230.5–323.0)	249.8 (232.7–332.2)	0.837
<i>TN</i>			
VEGF	232.4 (82.7–252.1)	343.7 (240.6–412.9)	0.083
HB-EGF	92.6 (56.0–111.1)	141.4 (110.1–198.9)	0.010
PDGF-CC	960.8 (596.0–1043.0)	974.3 (827.4–1164.8)	0.182
NEUROFILIN-1	238.6 (183.2–267.9)	247.1 (205.3–290.8)	0.299

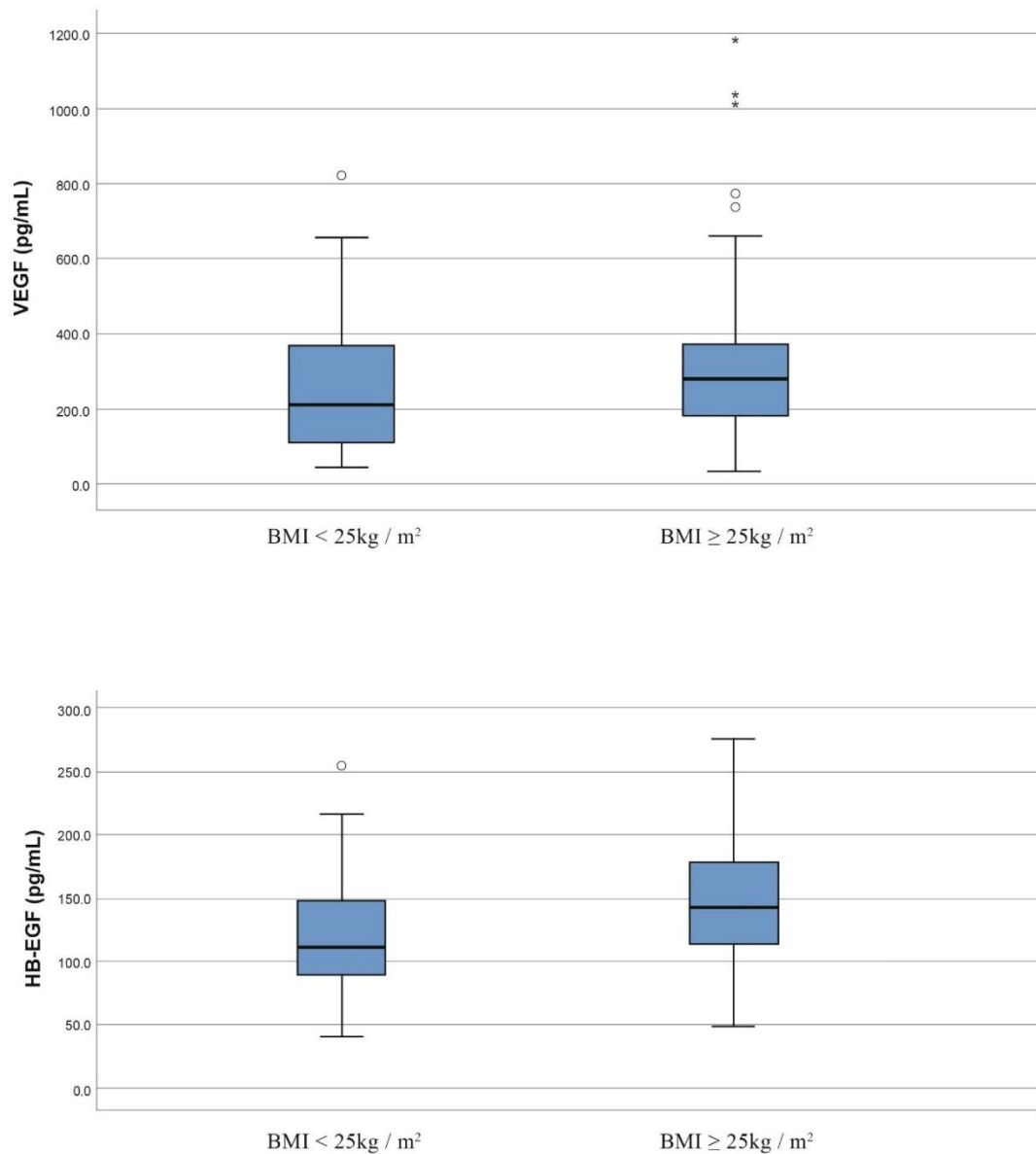


Figure 3. Box plots of VEGF and HB-EGF serum levels according to the BMI status of patients with breast cancer.

Regarding the menopausal status of women, the median concentration of HB-EGF was significantly lower in premenopausal breast cancer patients compared to premenopausal healthy women (median concentration; 125.2 versus 144.4, $p = 0.039$). Moreover, the serum levels of PDGF-CC were found to be higher in postmenopausal patients versus postmenopausal women in the control group (median concentration; 984.7 versus 835.8, $p = 0.04$). Nonetheless, after stratification according to menopausal status, the serum levels of VEGF and NRP-1 were not modified between breast cancer patients and the control group (Table 5). Among the histological groups, the HB-EGF serum levels in IDC premenopausal women were significantly lower than those of healthy premenopausal women (median concentration; 130.6 versus 144.4, $p = 0.023$) (Table 6). In addition, the serum levels of PDGF-CC were considerably higher in IDC postmenopausal women than the levels found

in the control group (median concentration; 974.0 versus 835.8, $p = 0.045$). However, no significant associations were found concerning the levels of VEGF and NRP-1 between patients diagnosed with IDC and the control group (Table 6). Moreover, no significant molecule concentration changes were observed among IDC, DCIS and ILC, according to the menopausal status of the breast cancer patients. Similarly, no significant associations were demonstrated either between molecular subtypes and the control group, or among the different molecular subtypes concerning the menopausal status of the women and the expression levels of the examined molecules (data not shown).

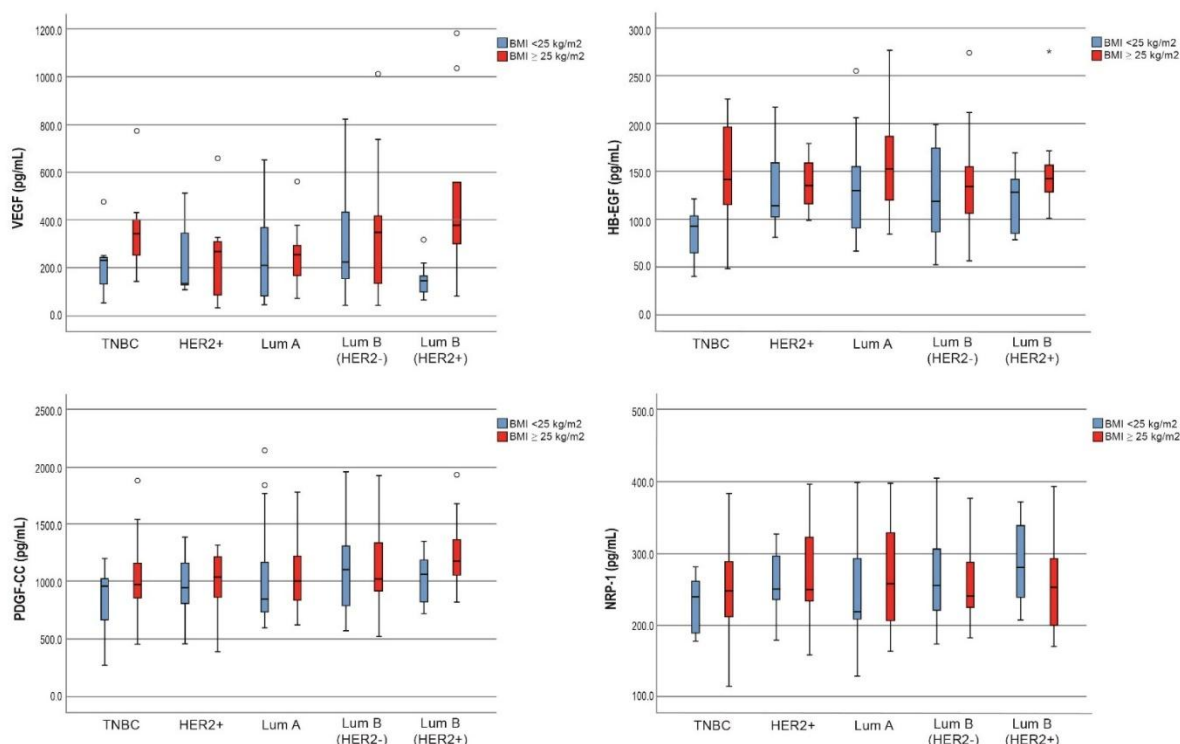


Figure 4. Box plots of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 serum levels among patients with different molecular subtypes according to their BMI status.

Table 5. The median concentrations (interquartile range) of the examined molecules in premenopausal and postmenopausal women.

	Healthy	Breast Cancer Patients	
	Median (Interquartile Range)	Median (Interquartile Range)	p -Value
Premenopause			
VEGF (pg/mL)	239.2 (123.3–413.4)	240 (128.4–317.6)	0.988
HB-EGF (pg/mL)	144.4 (137.1–176.5)	125.2 (94.7–171.2)	0.039
PDGF-CC (pg/mL)	1048 (920.3–1228)	1077.5 (885–1265)	0.981
NRP-1 (pg/mL)	271.1 (207.1–324.1)	254.8 (210.6–293.4)	0.278
Postmenopause			
VEGF (pg/mL)	259.9 (98–523.6)	287.5 (161.8–409.2)	0.906
HB-EGF (pg/mL)	120.7 (114–162.1)	129.3 (102.4–174.2)	0.995
PDGF-CC (pg/mL)	835.8 (622.6–1105)	984.7 (800.6–1199)	0.040
NRP-1 (pg/mL)	237.7 (189.1–291.7)	260.4 (221.2–305.8)	0.129

Table 6. *p* values were determined in order to investigate the differences in protein levels between breast cancer histological types and control group as well as among the different histological types when considering the menopausal status of the examined women.

	VEGF	HB-EGF	PDGF-CC	NRP-1
	<i>p</i> -Value	<i>p</i> -Value	<i>p</i> -Value	<i>p</i> -Value
Premenopause				
IDC vs. Healthy	0.674	0.023	0.769	0.355
ILC vs. Healthy	0.634	0.396	0.711	0.220
DCIS vs. Healthy	0.493	0.543	0.543	0.880
IDC vs. ILC	0.485	0.566	0.816	0.545
IDC vs. DCIS	0.328	0.682	0.350	0.620
ILC vs. DCIS	0.438	0.999	0.898	0.438
Postmenopause				
IDC vs. Healthy	0.690	0.956	0.045	0.144
ILC vs. Healthy	0.575	0.360	0.227	0.227
DCIS vs. Healthy	0.462	0.432	0.076	0.145
IDC vs. ILC	0.136	0.202	0.390	0.830
IDC vs. DCIS	0.107	0.319	0.619	0.340
ILC vs. DCIS	0.657	0.094	0.363	0.511

4. Discussion

Angiogenesis represents one of the most important factors in the progression of breast cancer [1,19]. Different growth factors such as VEGFs and PDGFs are responsible for the initiation and progression of tumor angiogenesis in BC [1,3]. The process of angiogenesis depends on the interaction of multiple proteins with proangiogenic properties [20]. The present analysis focuses on the serum protein levels of VEGF, PDGF-CC, HB-EGF and NRP-1 in women diagnosed with breast cancer, in comparison with healthy women. The levels of the proteins were also studied within the various molecular subtypes of breast cancer and according to their BMI and menopausal status.

The absence of statistically significant differences in the concentrations of the examined molecules between breast cancer patients and healthy women is probably due to the modest number of healthy women. However, a statistically significant difference in the concentration of VEGF was found between IDC and DCIS, which supports the idea that the angiogenic pathway plays an important role in tumor progression, as DCIS is considered to be a precursor to IDC.

We demonstrated a discrepancy in PDGF-CC levels between the Luminal B (Her2-negative) and the triple-negative molecular subtypes. More specifically, the median concentration of PDGF-CC was found to be significantly higher in patients with Luminal B (Her2-negative) compared to patients with TNBC. The PDGF-CC ligand was detected towards the end of the 1990s, and it has been proven to be related to tumor growth via paracrine signaling by means of PDGFRa [8,21]. Recent studies have also demonstrated that the increased expression of the PDGFR-CC ligand is correlated with young age, lymphatic metastasis, Her2 expression, a high Ki67 proliferation index, as well as an increased risk for the appearance of distant metastases within a five-year period, which confers poor prognosis for the disease [8,21,22]. In accordance with these findings, we found a higher level of PDGF-CC in the Luminal B (Her2-negative) subgroup, which underlines the different biological and molecular pathways that are involved in each breast cancer subtype. Future studies including a larger number of patients per molecular subtype are required to explore potential associations of the other biomarkers. Furthermore, other studies have shown that the expression of the PDGF-CC ligand is a vital factor for achieving a therapeutic response, since it is highly expressed in tumors resistant to therapies, both anti-VEGF factors and chemotherapy [21,23]. Moreover, recent studies have shown that patients with the triple-negative molecular subtype and low expression of PDGF-CC demonstrate higher survival rates without distant metastases, in comparison to patients that have a high expression of PDGF-CC [8,22].

Overweight and obesity, as measured by a high BMI, increases the risk of postmenopausal breast cancer, with obesity being related to more aggressive tumors, an increased rate of involved lymph nodes and disease recurrences [24–26]. According to our results, the levels of VEGF were significantly increased in patients with a BMI ≥ 25 Kg/m² compared to those with a BMI < 25 Kg/m² ($p = 0.049$). In addition, patients with a BMI ≥ 25 Kg/m² demonstrated significantly higher levels of HB-EGF ($p < 0.001$). These results are supported by earlier studies in which the VEGF and HB-EGF serum levels are significantly influenced by an increased BMI [25,27]. Interestingly, the levels of HB-EGF were found to be significantly higher in premenopausal breast cancer patients compared to the healthy donors ($p = 0.039$). HB-EGF is one of the most important proangiogenic factors and serves as a potential therapeutic target for TNBC [21]. However, to our knowledge, an experimental study using mice has explored the extent to which the serum and visceral fat levels of VEGF protein vary according to menopausal status [26]. It was found that VEGF protein levels are increased not only in the serum, but also in the visceral fat in obese postmenopausal mice compared to non-obese postmenopausal mice [26]. Our results demonstrated that the concentration of VEGF protein is not significantly related to menopausal status which is in accordance with the results of this experimental study.

VEGF expression in breast cancer has been correlated with tumor size, a high histological grade, lymph node metastasis, hormone-receptor negativity and Her2 overexpression [28,29]. In a large study of patients suffering from triple-negative breast cancer, an increase in angiogenesis was detected and was closely related to VEGF expression [29]. Moreover, it was demonstrated that VEGF expression was correlated to an even greater extent and with higher frequency in Luminal B (Her2-positive) and triple-negative subtypes, as compared to the Luminal A subtype ($p < 0.0001$) [28,29]. These findings were not confirmed in our analysis.

We detected higher VEGF levels in patients with aggressive triple-negative breast cancer in comparison with other molecular subtypes as well as with the control group. Despite the lack of statistical significance, the presence of higher VEGF levels in this molecular subtype is of great interest since new VEGF inhibitors have recently been considered to be effective therapeutic options [30]. More specifically, VEGF levels were retrospectively assessed in 679 breast cancer patients, and it was shown that VEGF levels in the triple-negative molecular subtype ($n = 87$) were significantly increased compared to patients with other molecular subtypes ($p < 0.0001$) [31].

Among the patients in the triple-negative molecular subgroup, we detected no significant difference between overweight/obese and normal-weight patients. On the contrary, among the patients with the Luminal B molecular subtype, the VEGF serum concentration was increased in overweight/obese patients compared to women with a BMI < 25 kg/m². Specifically, the relationship between obesity and VEGFs showed statistical significance in patients having Luminal B (Her2-positive) molecular subtype. Similarly, we demonstrated that HB-EGF levels were increased in overweight/obese patients as opposed to regular-weight patients within the triple-negative molecular subtype group, and the difference was statistically significant ($p = 0.010$). Further investigations are needed to explain this difference since HB-EGF inhibition leads to decreased tumor growth in TNBC [5].

There are some limitations arising in the current study. Apart from the relatively limited number of patients per breast cancer subtype, we reported the serum levels of proteins involved in angiogenesis, whereas data on the tissue levels of these molecules are lacking. Therefore, we intend to evaluate the expression of VEGF, HB-EGF, PDGF-CC and NRP-1 in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue specimens. Besides this, we did not report any potential correlations between the serum levels in the different molecules and the prognostic parameters due to the short follow-up.

5. Conclusions

Our results support our initial hypothesis that growth factors involved in angiogenesis are associated with the molecular subtypes of breast cancer. Some of these growth factors are also associated with menopausal status and the BMI of breast cancer patients. Additionally, the present study suggests a possible impact of obesity on the adverse effects of HB-EGF on breast cancer in general and in the triple-negative molecular subtype. The mentioned angiogenesis-related molecules could also be used as predictive markers for breast cancer patients, but further studies are needed.

Author Contributions: Conceptualization, D.B.; methodology and formal analysis, E.K. and D.T.; investigation and resources, S.K., E.T., A.A., D.M., D.D., N.K., F.F., D.K., I.M. and C.S.; writing—original draft preparation, D.B., D.T. and E.K.; writing—review and editing, D.B., D.T., E.K., S.K., G.B. and N.V.; supervision, D.V. and N.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The work was supported by a research grant from the Hellenic Anticancer Institute and the Hellenic Society of Medical Oncology (Protocol Number: 7590/22-05-2019).

Institutional Review Board Statement: The protocol of the study was approved by the Ethics and Conduct Committee of National and Kapodistrian University of Athens, Greece (Protocol Number: 1617017278).

Informed Consent Statement: All patients gave written informed consent before enrolment.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon reasonable request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Feig, W.B.; Ching, D.C. (Eds.) *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*, 6th ed.; University of Texas MD Anderson Cancer Center: Houston, TX, USA, 2019; ISBN 978-1-4963-5815-8.
2. Winters, S.; Martin, C.; Murphy, D.; Shokar, K.N. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2017**, *151*, 1–32. [[PubMed](#)]
3. Madu, C.O.; Wang, S.; Madu, C.O.; Lu, Y. Angiogenesis in Breast Cancer Progression, Diagnosis, and Treatment. *J. Cancer* **2020**, *11*, 4474–4494. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Zhang, Y.Q.; Chen, W.L.; Zhang, F.; Wei, X.L.; Zeng, D.; Liang, Y.K.; Wu, J.D.; Zhang, L.Y.; Guo, C.P.; Zeng, H.C.; et al. Overexpression of both VEGF-C and Twist predicts poor prognosis in human breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* **2019**, *21*, 1250–1259. [[CrossRef](#)]
5. Yotsumoto, F.; Tokunaga, E.; Oki, E.; Maehara, Y.; Yamada, H.; Nakajima, K.; Nam, S.O.; Miyata, K.; Koyanagi, M.; Doi, K.; et al. Molecular hierarchy of heparin-binding EGF-like growth factor-regulated angiogenesis in triple-negative breast cancer. *Mol. Cancer Res.* **2013**, *11*, 506–517. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Yotsumoto, F.; Oki, E.; Tokunaga, E.; Maehara, Y.; Kuroki, M.; Miyamoto, S. HB-EGF orchestrates the complex signals involved in triple-negative and trastuzumab-resistant breast cancer. *Int. J. Cancer* **2010**, *127*, 2707–2717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Lian, C.; Ruan, L.; Shang, D.; Wu, Y.; Lu, P.; Lü, P.; Yang, Y.; Wei, Y.; Dong, X.; Ren, D.; et al. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor as a Potent Target for Breast Cancer Therapy. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2016**, *31*, 85–90. [[CrossRef](#)]
8. Jansson, S.; Aaltonen, K.; Bendahl, P.O.; Falck, A.K.; Karlsson, M.; Pietras, K.; Rydén, L. The PDGF pathway in breast cancer is linked to tumour aggressiveness, triple-negative subtype and early recurrence. *Breast Cancer Res. Treat.* **2018**, *169*, 231–241. [[CrossRef](#)]
9. Yokoyama, Y.; Mori, S.; Hamada, Y.; Hieda, M.; Kawaguchi, N.; Shaker, M.; Tao, Y.; Yoshidome, K.; Tsujimoto, M.; Matsuura, N. Platelet-derived growth factor regulates breast cancer progression via β -catenin expression. *Pathobiology* **2011**, *78*, 253–260. [[CrossRef](#)]
10. Carvalho, I.; Milanezi, F.; Martins, A.; Reis, M.R.; Schmitt, F. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha in breast cancer is associated with tumour progression. *Breast Cancer Res.* **2005**, *7*, 788–795. [[CrossRef](#)]
11. Jansson, S.; Bendahl, P.O.; Grabau, D.A.; Falck, A.K.; Fernö, M.; Aaltonen, K.; Rydén, L. The three receptor tyrosine kinases c-KIT, VEGFR2 and PDGFR α , closely spaced at 4q12, show increased protein expression in triple-negative breast cancer. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e102176. [[CrossRef](#)]
12. Ghosh, S.; Sullivan, A.C.; Zerkowski, P.M.; Molinaro, M.A.; Rimm, L.D.; Camp, L.R.; Chung, G.G. High levels of vascular endothelial growth factor and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilin-1) are associated with worse outcome in breast cancer. *Hum. Pathol.* **2008**, *39*, 1835–1843. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

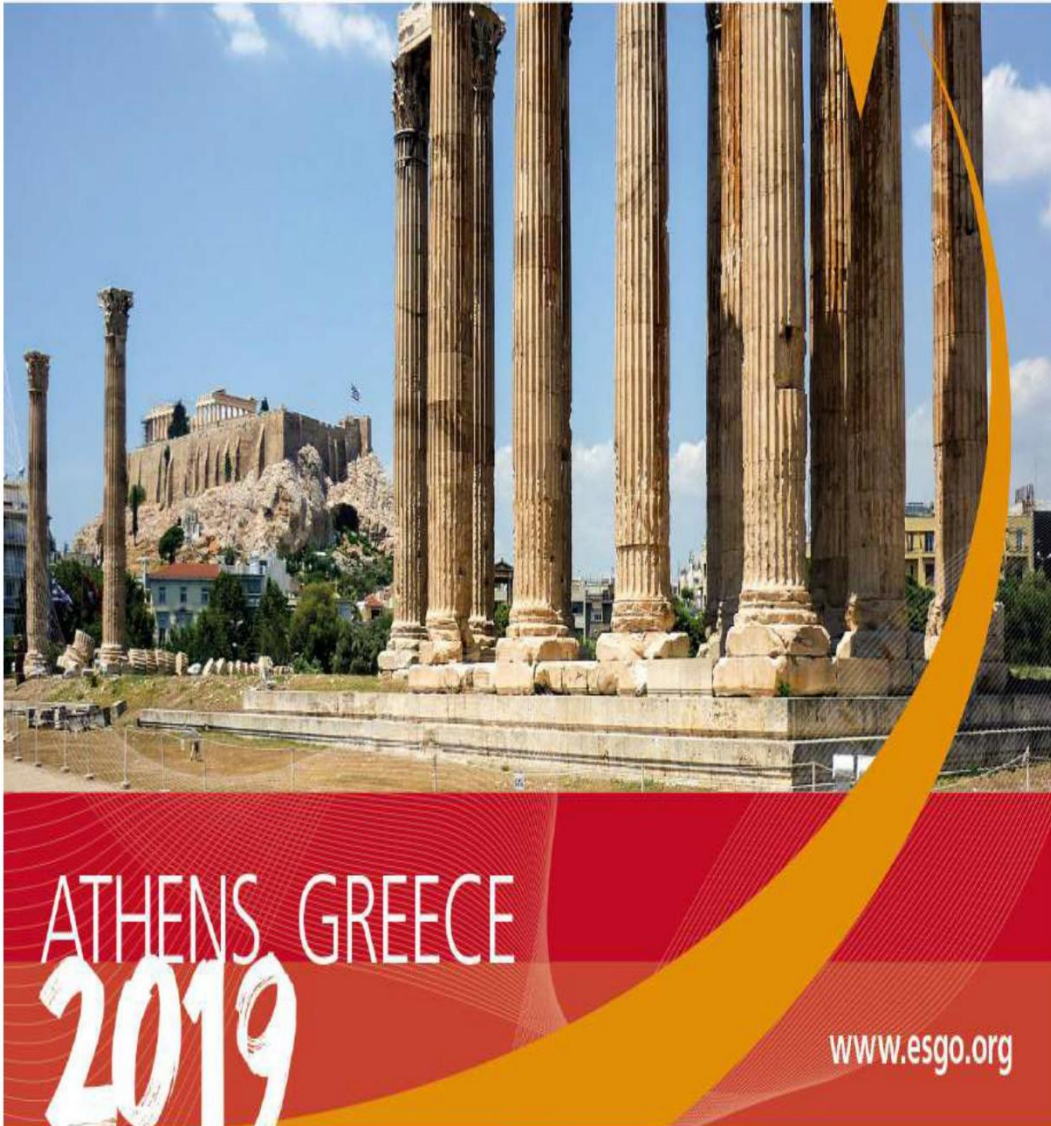
13. Perrot-Appianat, M.; Di Benedetto, M. Autocrine functions of VEGF in breast tumor cells: Adhesion, survival, migration and invasion. *Cell Adhes. Migr.* **2012**, *6*, 547–553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Fujii, T.; Hirakata, T.; Kurozumi, S.; Tokuda, S.; Nakazawa, Y.; Obayashi, S.; Yajima, R.; Oyama, T.; Shirabe, K. VEGF-A Is Associated with the Degree of TILs and PD-L1 Expression in Primary Breast Cancer. *Vivo* **2020**, *34*, 2641–2646. [[CrossRef](#)]
15. Dumond, A.; Pagès, G. Neuropilins, as Relevant Oncology Target: Their Role in the Tumoral Microenvironment. *Front. Cell Dev. Biol.* **2020**, *8*, 662. [[CrossRef](#)]
16. Yasuoka, H.; Kodama, R.; Tsujimoto, M.; Yoshidome, K.; Akamatsu, H.; Nakahara, M.; Inagaki, M.; Sanke, T.; Nakamura, Y. Neuropilin-2 expression in breast cancer: Correlation with lymph node metastasis, poor prognosis, and regulation of CXCR4 expression. *BMC Cancer* **2009**, *9*, 220. [[CrossRef](#)]
17. Arpel, A.; Gamper, C.; Spenlé, C.; Fernandez, A.; Jacob, L.; Baumlin, N.; Laquerriere, P.; Orend, G.; Crémel, G.; Bagnard, D. Inhibition of primary breast tumor growth and metastasis using a neuropilin-1 transmembrane domain interfering peptide. *Oncotarget* **2016**, *7*, 54723–54732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [[CrossRef](#)]
19. Schneider, P.B.; Miller, D.K. Angiogenesis of Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 1782–1790. [[CrossRef](#)]
20. Barron, A.G.; Goua, M.; Wahle, W.J.K.; Bermano, G. Circulating levels of angiogenesis-related growth factors in breast cancer: A study to profile proteins responsible for tubule formation. *Oncol. Rep.* **2017**, *38*, 1886–1894. [[CrossRef](#)]
21. Bottrell, A.; Meng, Y.H.; Najj, J.A.; Hurst, N., Jr.; Kim, S.; Kim, J.C.; Kim, E.S.; Moon, A.; Kim, E.J.; Park, S.Y.; et al. An oncogenic activity of PDGF-C and its splice variant in human breast cancer. *Growth Factors* **2019**, *37*, 131–145. [[CrossRef](#)]
22. Kim, S.; You, D.; Jeong, Y.; Yoon, S.Y.; Kim, S.; Lee, J.E. Inhibition of platelet-derived growth factor C and their receptors additionally increases doxorubicin effects in triple-negative breast cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, *895*, 173868. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Crawford, Y.; Kasman, I.; Yu, L.; Zhong, C.; Wu, X.; Modrusan, Z.; Kaminker, J.; Ferrara, N. PDGF-C Mediates the Angiogenic and Tumorigenic Properties of Fibroblasts Associated with Tumors Refractory to Anti-VEGF Treatment. *Cancer Cell* **2009**, *15*, 21–34. [[PubMed](#)]
24. Calle, E.E.; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K.; Thun, J.M. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1625–1638. [[CrossRef](#)]
25. Mendonca, F.; Soares, R. Obesity and cancer phenotype: Is angiogenesis a missed link? *Life Sci.* **2015**, *139*, 16–23.
26. Gu, J.W.; Young, E.; Patterson, G.S.; Makey, L.K.; Wells, J.; Huang, M.; Tucker, B.K.; Miele, L. Postmenopausal obesity promotes tumor angiogenesis and breast cancer progression in mice. *Cancer Biol. Ther.* **2011**, *11*, 910–917. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Matsumoto, S.; Kishida, K.; Shimomura, I.; Maeda, N.; Nagaretani, H.; Matsuda, M.; Nishizawa, H.; Kihara, S.; Funahashi, T.; Matsuzawa, Y. Increased plasma HB-EGF associated with obesity and coronary artery disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *292*, 781–786. [[CrossRef](#)]
28. Trédan, O.; Lacroix-Triki, M.; Guiu, S.; Mouret-Reynier, M.A.; Barrière, J.; Bidard, F.C.; Braccini, A.L.; Mir, O.; Villanueva, C.; Barthélémy, P. Angiogenesis and tumor microenvironment: Bevacizumab in the breast cancer model. *Target. Oncol.* **2015**, *10*, 189–198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Liu, Y.; Tamimi, M.R.; Collins, C.L.; Schnitt, J.S.; Gilmore, L.H.; Connolly, L.J.; Colditz, A.G. The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: Results from the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res. Treat.* **2011**, *129*, 175–184. [[CrossRef](#)]
30. Dent, S.F. The role of VEGF in triple-negative breast cancer: Where do we go from here? *Ann. Oncol.* **2009**, *20*, 1615–1617. [[CrossRef](#)]
31. Linderholm, B.K.; Hellborg, H.; Johansson, U.; Elmberger, G.; Skoog, L.; Lehtio, J.; Lewensohn, R. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol.* **2009**, *20*, 1639–1646. [[CrossRef](#)]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ESGO 21

INTERNATIONAL MEETING
OF THE EUROPEAN SOCIETY
OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY (ESGO)
NOVEMBER 2-5, 2019 | ATHENS, GREECE

European Gynaecological Oncology Congress 2019



P02 IS IT STILL NECESSARY TO PERFORM SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER PATIENTS WITH NEGATIVE AXILLARY ULTRASOUND IN POST-Z0011 ERA? – RETROSPECTIVE ANALYSIS

¹L Dostalek*, ¹P Saskova, ²P Steyerova, ¹D Pavlista. ¹Gynecologic Oncology Center, Department of Obstetrics and Gynecology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague; ²Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

10.1136/ijgc-2019-ESGO.67

Introduction/Background According to the results of ACOSOG Z0011 trial, there is no need to complete axillary dissection in patients after breast conserving surgery and one or two positive sentinel lymph nodes (SLN).

Because axillary ultrasound has high sensitivity and specificity in detection of macrometastases in axilla, chance of missing more than two macrometastases is supposed to be low.

Aim of this trial was to assess the number patients with negative axillary ultrasound who had more than two infiltrated SLNs in definitive histology (and did not fulfill the inclusion criteria for Z0011 trial) and the number of patients in whom axillary macrometastases would be missed if SLN biopsy (and axillary dissection) was not performed.

Methodology Breast cancer patients with tumors up to 5cm and no metastases on axillary ultrasound treated in our institution in 2016 were included into the retrospective analysis.

Macrometastasis in SLN was an indication for axillary dissection.

Number of patients with more than two macrometastases in SLNs and total number of patients with nodal macrometastases were evaluated.

Results There were 87 patients enrolled into the trial - 11 of them had macrometastases in SLNs: 10 patients had one and 1 had three macrometastases in SLNs.

All these 11 patients were subject to axillary dissection - in one patient there were 4 more macrometastases in other axillary lymph nodes.

Conclusion 1 patient (1%) did not fulfill the inclusion criteria of Z0011 trial and thus SLN biopsy would change the management. If SLN biopsy wasn't performed, macrometastases in 11(13%) patients would be missed. Of these, one had 3 and one had 5 macrometastases.

Nowadays it is not clear if these missed axillary nodal macrometastases are of any impact on oncological outcome. Future prospective trials will bring more evidence on this topic.

Disclosure Nothing to disclose.

P03 MANAGEMENT OF OVARIAN CYSTS IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH TAMOXIFEN

¹A Goeminne*, ¹C Maggen, ¹D Timmerman, ²P Neven. ¹Obstetrics and Gynaecology; ²Multidisciplinary Breast Centre, KU Leuven – University of Leuven, Leuven, Belgium

10.1136/ijgc-2019-ESGO.68

Introduction/Background In this retrospective study, we investigated the ovarian function of 69 premenopausal patients with hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative breast cancer receiving tamoxifen with a focus on the management and survival of patients with ovarian cyst formation.

Methodology 69 premenopausal women treated with tamoxifen for early primary HER2- negative breast cancer - referred to the gynaecology ultrasound department of the university hospitals of Leuven between 2003 and 2018 - were selected. Patients that received chemotherapy, adjuvant radiotherapy or ovarian suppression were excluded. Oncological data, gynaecological ultrasound reports, details on menstruation pattern during tamoxifen and hormonal blood tests were obtained from patient records.

Results In total, 31 patients developed a cyst during tamoxifen treatment. Median age at diagnosis of breast cancer was 47 years (37–53) and younger patients were more likely to develop ovarian cysts ($p < 0.002$). Median interval between initiation of tamoxifen and detection of ovarian cysts was 10 months (1–59). Median size of ovarian cysts was 47 mm (30–96). Most patients (20/31) were followed conservatively, with spontaneous regression of the cysts. In 4/31 patients regression occurred after interruption of tamoxifen or additional ovarian suppression. Surgery was performed in 7/31 patients for large symptomatic cysts or torsion. Bleeding pattern changed in 55 out of 68 of the patients (one patient was excluded because of hysterectomy), most frequently oligomenorrhea or amenorrhea. 13/49 available records of the patients had high estradiol levels (> 400 pg/ml) while treated with tamoxifen. Survival of all patients was excellent; with a median follow-up of 73 months no events occurred.

Conclusion We reported that the administration of tamoxifen in premenopausal women is associated with ovarian cyst formation and high estradiol levels. Ovarian cysts mostly can be managed conservatively. In this series, the impact of tamoxifen on ovarian function does not appear to affect survival.

Disclosure Nothing to disclose.

P04 SERUM CONCENTRATION OF SELECTED MOLECULES INVOLVED IN ANGIOGENESIS IN DIFFERENT BREAST CANCER SUBTYPES

¹D Balalis, ²S Kokkali*, ³N Koufopoulos, ⁴P Provatopoulou, ⁴E Kalogera, ⁴G Bletsas, ⁵I Misitzis, ⁵D Dimas, ⁶N Arkadopoulos, ⁷C Spiliopoulou, ⁷D Vlachodimitropoulos. ¹Surgery Department; ²First Medical Oncology, Saint-Savvas Anticancer Hospital; ³2nd Pathology Department, Attikon University Hospital, Medical School of Athens; ⁴Research Center, Hellenic Anticancer Institute; ⁵Breast Cancer Surgical Department, Saint-Savvas Anticancer Hospital; ⁶Surgery Department, Attikon University Hospital; ⁷Department of Forensic Medicine and Toxicology, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

10.1136/ijgc-2019-ESGO.69

Introduction/Background Angiogenesis is a hallmark of BC. Heparin-binding-EGF-like (HB-EGF) belongs to epidermal growing factors (EGF) family and binds to EGFR. In combination to platelet-derived growing factor (PDGF) it induces tumor growth. In triple negative breast cancer (TNBC) HB-EGF is associated with aggressiveness. VEGF co-receptor neuropilin-1 is also involved in VEGF pathway.

Methodology We measured serum levels of VEGF, HB-EGF, PDGF and neuropilin-1 in patients diagnosed with early BC in Saint-Savvas Hospital and healthy donors (HD), using ELISA. All individuals signed an informed consent.

Results Sixty patients with early BC and 20 HD were included. Serum concentrations of all biomarkers were higher in patients versus HD (table 1). The four biomarkers were analyzed across BC subtypes (table 2). VEGF, HB-EGF and PDGF were lower in HER2-overexpressing versus non-HER2

over-expressing subtypes. In contrast, neuropilin-1 was higher in HER2-overexpressing subtype. Patients with TNBC presented the highest level of VEGF and HB-EGF.

Conclusion Concentration of angiogenic molecules seem to differ across BC subtypes. TNBC patients have high levels of growing factors and lower levels of neuropilin-1. Angiogenesis seems to play an important role in TNBC.

Abstract P04 Table 1 Serum concentration of the 4 biomarkers in breast cancer patients and healthy donors. Concentrations are expressed in mean value and range

	Patients	Healthy donors
VEGF (pg/ml)	315.0 (33.7–1011.0)	307.8 (52.7–723.0)
HB-EGF (pg/ml)	148.8 (56.8–276.2)	137.1 (41.8–293.0)
PDGF (pg/ml)	960.4 (459.4–1923.0)	958.2 (367.9–1354.0)
NEUROFILIN-1 (ng/ml)	241.7 (114.8–395.4)	237.7 (158.7–320.4)

Abstract P04 Table 2 Serum concentration of the 4 biomarkers in breast cancer patients across different histotypes. Concentrations are expressed in mean value and range

	Luminal A (N=20)	Luminal B (N=20)	Triple negative (N=11)	Her2-over- expressing (N=9)
VEGF (pg/ml)	250.2 (63.2– 651.8)	378.1 (58.71– 1011.0)	424.1 (274.4– 891.3)	135.8 (33.7–659.2)
HB-EGF (pg/ml)	154.2 (68.1– 276.2)	151.6 (56.8– 274.0)	179.8 (91.9– 255.4)	127.7 (99.4–179.1)
PDGF (pg/ml)	1042.0 (645.9– 1840.0)	947.9 (528.7– 1923.0)	1033.0 (459.4– 1544.0)	891.2 (563.2– 1320.0)
NEUROFILIN-1 (ng/ml)	224.1 (128.6– 370.2)	242.7 (174.0– 376.5)	223.0 (114.8– 321.9)	269.4 (158.9– 395.4)

Disclosure Nothing to disclose.

P05 **CARDIAC SAFETY OF THE TRASTUZUMAB BIOSIMILAR ABP 980 IN WOMEN WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER IN THE LILAC STUDY**

¹H-C Kolberg*, ²M Colleoni, ³G Savva Demetriou, ⁴P Santi, ⁵H Tesch, ⁶Y Fujiwara, ⁷Z Tomasevic, ⁸V Hanes. ¹Marienhospital Bottrop GmbH, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bottrop, Germany; ²European Institute of Oncology, Milan, Italy; ³Wits Oncology Wits Donald Gordon Medical Centre, Parktown, South Africa; ⁴Centro de Estudos de Hematologia e Oncologia, São Paulo, Brazil; ⁵Haemato-Oncology Practice, Bethanien Hospital, Frankfurt am Main, Germany; ⁶National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ⁷Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Daily Chemotherapy Hospital, Belgrade, Serbia; ⁸Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

10.1136/ijgc-2019-ESGO.70

Introduction/Background Although well-tolerated, trastuzumab can lead to severe heart failure in 2–4% of patients. In the phase 3 LILAC trial, trastuzumab biosimilar ABP 980 demonstrated similar efficacy, safety, and immunogenicity to trastuzumab reference product (RP) in women with HER2-positive early breast cancer. Here we report on cardiac safety of ABP 980 versus RP.

Methodology In the LILAC trial, all 725 patients randomly assigned to receive ABP 980 (n=364) or trastuzumab RP (n=361) were assessed for adverse events (AEs) every 3 weeks (Q3W) and for cardiac safety by left ventricular ejection fraction (LVEF) 2D echocardiogram every 3 months. LVEF decline

was defined as the value decrease from study baseline by ≥ 10 percentage points and to $< 50\%$. After breast surgery, patients received investigational product (IP) Q3W for up to 1 year; ABP 980-treated patients continued ABP 980, and RP-treated patients either continued RP (n=190) or switched to ABP 980 (RP/ABP 980; n=171).

Results IP disposition was well balanced between treatment groups. Over the entire trial, 22 (3.1%) patients had LVEF decline by ≥ 10 percentage points from baseline and to $< 50\%$; no meaningful between-group differences were observed (ABP 980:10/359 [2.8%], RP: 6/184 [3.3%], RP/ABP 980: 6/171 [3.5%]). The incidence of cardiac AEs was low and comparable between treatment groups. One grade 3 cardiac failure event was reported in the RP/ABP 980 arm; another in the RP arm was coincident with LVEF decline. During the adjuvant phase, no patient discontinued IP due to cardiac failure.

Conclusion These pre-specified analyses confirm the tolerability of ABP 980 and demonstrate clinical similarity of ABP 980 and RP with respect to cardiac safety. The incidence of LVEF decline was consistent with the known cardiac safety profile of the RP. No new cardiac safety signals were observed whether patients were on ABP 980 or switched from RP to ABP 980.

Disclosure H-C Kolberg received consulting fees from Novartis, GSK, Pfizer, Carl Zeiss Meditec, Genomic Health, LIV Pharma, SurgVision, Roche, TEVA, Theraclion, Amgen Inc, Janssen; honoraria from AstraZeneca, Amgen, Theraclion, ZEISS, Novartis, Pfizer, Roche, Genomic Health, SurgVision; contracted Research with Amgen Inc.; and holds stocks in Theraclion and Phaon Scientific. M. Colleoni received honoraria from Novartis; consulting fees from Pierre Fabre, Pfizer, OBI Pharma, Puma Biotechnology, Celldex, AstraZeneca; and contracted Research with Amgen Inc. G. Demetriou received consulting fees from AstraZeneca and Profmed; received honoraria from Roche/Genentech; and honoraria for Speakers' bureau from Merck Serono. P. Santi declares no conflict of interest. H. Tesch received consulting fees as advisor and Research funding from Amgen. Y. Fujiwara received consulting fees from Bristol-Myers Squibb Japan and AstraZeneca KK; and honoraria from AstraZeneca KK, Daiichi Sankyo, and SRL Diagnostics. Z. Tomasevic received honoraria and consulting fees from Roche, Pfizer, and Novartis; honoraria for Speakers' Bureau from AstraZeneca, Roche, and Pfizer; and contracted Research with Amgen Inc. V. Hanes is an employee of Amgen and holds stock in Amgen.

P06 **LOW DOSE METRONOMIC CHEMOTHERAPY AS AN EFFICIENT TREATMENT OPTION IN METASTATIC BREAST CANCER – RESULTS OF AN EXPLORATORY CASE-CONTROL STUDY**

S Krajnak*, C Schnatz, K Almstedt, W Brenner, A-S Heimes, S Nezi-Cahn, R Schwab, A Hasenburg, M Schmidt, MJ Battista. Department of Gynaecology and Obstetrics, University Medical Centre Mainz, Mainz, Germany

10.1136/ijgc-2019-ESGO.71

Introduction/Background There is a growing importance of low-dose metronomic chemotherapy (LDMC) in metastatic breast cancer (MBC). In this retrospective case-control-analysis we compared the efficacy of LDMC and conventional chemotherapy in MBC.