



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
‘ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΑΣΤΟΥ’

**«ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΜΕ ΤΑ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ
ΥΠΟΓΡΑΦΗΣ ΜΑΜΜΑΡΙΝΤ-BLUEPRINT»**

Παπαχατζοπούλου Δ. Ευτυχία
Γυναικολόγος-Χειρουργός Μαστού (Α.Μ. 7450772200024)

Επιβλέπων Καθηγητής : Δημητρακάκης Κωνσταντίνος, Καθηγητής
Α΄ Μαιευτικής & Γυναικολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής Αθηνών,

Ιατρική Σχολή

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αθήνα, 2024

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν στη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τη συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο, εκφράζουν τη συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, ολοκληρώνεται ο κύκλος των Μεταπτυχιακών μου σπουδών ένας κύκλος δημιουργικός, με ενδιαφέρον επιστημονικό πρόγραμμα, που υποστηρίχθηκε από διαπρεπείς επιστήμονες.

Αρχικά, θα ήθελα θερμότατα να ευχαριστήσω, τον Πρόεδρο της Ιατρικής σχολής και Διευθυντή της Δ΄ Χειρουργικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του ΠΜΣ «Παθήσεις Μαστού», αξιότιμο Καθηγητή Αρκαδόπουλο Νικόλαο, για την ευκαιρία που μου πρόσφερε να παρακολουθήσω το πρόγραμμα του ως άνω μεταπτυχιακού προγράμματος, όπως επίσης και για τη τιμή για εμένα να οριστεί μέλος της τριμελούς μου επιτροπής.

Επίσης, απευθύνω θερμότατες ευχαριστίες στον Καθηγητή Μαιευτικής & Γυναικολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημητρακάκη Κωνσταντίνο, για την πολύτιμη καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 ετών. Ήταν τιμή για εμένα, να οριστεί ως Επιβλέπων Καθηγητής της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Μιχαλόπουλο Νικόλαο, για τη τιμητική για εμένα συμμετοχή του στη τριμελή επιτροπή και για τη ουσιαστική συμβολή του καθ' όλη τη διάρκεια του εκπαιδευτικού προγράμματος.

Οι παραπάνω έχουν υπάρξει για μένα πρότυπα ακαδημαϊκών δασκάλων, επιστημόνων και πνευματικών ανθρώπων, από τα πρώτα μου έτη ως φοιτήτρια της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς, την οικογένειά μου και τους δικούς μου ανθρώπους, που με στηρίζουν και πιστεύουν σε εμένα, σε κάθε βήμα της επαγγελματικής, της ακαδημαϊκής και προσωπικής μου πορείας.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΜΗΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. **¶** ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. **¶** ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. **¶** ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. **¶** ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. **¶** Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. **¶** ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

¶

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ελληνική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο καρκίνος του μαστού, είναι ο πιο συχνός τύπος κακοήθειας που προσβάλλει το γυναικείο φύλο. Η σωστή μοριακή τυποποίηση παίζει σημαντικό ρόλο στην περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Η μοριακή ταυτοποίηση γίνεται κυρίως με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας (immunohistochemistry, IHC) κατηγοριοποιώντας τους όγκους σε 4 κατηγορίες Luminal A, Luminal B, HER2 και τριπλά αρνητικούς. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια, οι μοριακές υπογραφές με κύριο εκπρόσωπο το Mammaprint/Blueprint, προσφέρουν την δυνατότητα ακριβέστερης μοριακής ταυτοποίησης εξετάζοντας 80 γονίδια του όγκου.

ΣΤΟΧΟΙ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 60 ασθενείς που προσήλθαν με καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου και αρχικά υπεβλήθησαν σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου (ογκεκτομή/μαστεκτομή) και βιοψία λεμφαδένα φρουρού. Έπειτα το παρασκεύασμα της επέμβασης στάλθηκε για γονιδιακό έλεγχο με Mammaprint/Blueprint. Ακολούθησε σύγκριση των αποτελεσμάτων της κλασσικής IHC και του Mammaprint/Blueprint χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Το Mammaprint/Blueprint συμφωνούσε με την IHC κατά 61% (37 ασθενείς) ενώ το 38% των ασθενών (23 ασθενείς) το Mammaprint/Blueprint το εναπανακατηγοριοποίησε. Από τους 36 όγκους που ήταν Luminal A, με βάση την IHC, οι 12 (33 των Luminal A) θεωρήθηκαν Luminal B, με βάση το Mammaprint/Blueprint και 1 (2,7% των Luminal A) ήταν HER2. Από τους 24 όγκους που ήταν Luminal B, με βάση την IHC το Mammaprint/Blueprint επανακατηγοριοποίησε ως Luminal A, τους 10 (41,6% των Luminal B).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Η γονιδιακή υπογραφή Mammaprint/Blueprint, μπορεί να επανακατηγοριοποιήσει τους ασθενείς, γεγονός το οποίο έχει μεγάλη κλινική σημασία καθώς μας καθορίζει το περαιτέρω θεραπευτικό πλάνο.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: καρκίνος μαστού, Mammaprint/Blueprint, IHC

Abstract

INTRODUCTION: Breast cancer is the most common type of cancer among women. It is essential to identify correctly the molecular type of cancer, since it defines the therapeutic plan. The molecular type of cancer, is usually identified by methods of classic immunohistochemistry (IHC) and Fluorescence in situ hybridization (FISH), which classifies the cancer into 4 categories Luminal A, Luminal B, HER2 and triple negative cancer. However, during the past decades the molecular signatures and especially Mammaprint/Blueprint offer the possibility of a more accurate molecular stratification, examining 80 genes on the tumor.

OBJECTIVES-METHODS: We enrolled 60 patients who came in our clinic with an early-stage breast cancer and were treated initially with surgical removal of the tumor (onectomy/mastectomy) and sentinel node biopsy. Then the tumor was sent for molecular evaluation with Mammaprint/Blueprint. We compared the results from classic IHC and Mammaprint/Blueprint with SPSS.

RESULTS:The results from Mammaprint/Blueprint were in accordance with IHC in 61% (37) patients, while 38% (23) of the patient were reclassified by Mammaprint/Blueprint. From the 36 patients who had Luminal A cancers according to the IHC, 12 (33% of Luminal A) were found Luminal B by Mammaprint/Blueprint and 1 (2.7% of Luminal A) was HER2. From the 24 cancers who were Luminal B according to the IHC, 10 patients (41.6% of Luminal B) were reclassified by Mammaprint/Blueprint as Luminal A.

CONCLUSIONS-DISCUSSION: The molecular signature Mammaprint/Blueprint can reclassify patients with breast cancer, which has a huge clinical significance since it defines the further therapies that should follow.

KEYWORDS: Breast cancer, Mammaprint/Blueprint, IHC

2. ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	v
Ελληνική	v
Abstract	vi
2. ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	vii
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ	ix
4. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	x
5. ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	xi
6. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
7. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	2
Επιδημιολογία	2
Ανατομία	6
Προδιαθεσικοί Παράγοντες.....	9
Ασυμπτωματικός έλεγχος για εμφάνιση καρκίνου του μαστού	12
Διάγνωση και ιστολογική τυποποίηση καρκίνου του μαστού.....	16
Σταδιοποίηση Καρκίνου Μαστού	21
Έλεγχος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.	24
Παθολογοανατομική εξέταση.....	26
Γενετική συμβουλευτική	27
Αντιμετώπιση	30
Χειρουργική Επέμβαση	31
Ακτινοθεραπεία	37
Συστηματικές θεραπείες.....	41
Νεοεπικουρική-Προεγχειρητική Συστηματική Θεραπεία	44
Γονιδιακές υπογραφές	45
8. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ	51
Εισαγωγή	51

Μέθοδος	55
Αποτελέσματα	56
Συζήτηση	62
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	67
10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	68
11. ΠΗΓΕΣ & ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	69

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1: *Χάρτης της υφελίου που παρουσιάζει τους πιο συχνούς τύπους καρκίνου σε γυναίκες ασθενείς με βάση την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας το 2020. (Bray et al. 2018)*

ΕΙΚΟΝΑ 2: *Το διάγραμμα απεικονίζει το ποσοστό των νέων περιπτώσεων καρκίνου και της θνητότητας τους. (Sung et al. 2021)*

ΕΙΚΟΝΑ 3: *Ραβδοδιάγραμμα της επίπτωσης και της θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες το 2018. Τα ποσοστά απεικονίζονται σε φθίνουσα πορεία. (Bray et al. 2018)*

ΕΙΚΟΝΑ 4: *Κατανομή της επίπτωσης και της θνησιμότητας των διάφορων τύπων καρκίνου. (Sung et al. 2021)*

ΕΙΚΟΝΑ 5: *Αιμάτωση του μαστού. Οι κυριότερες αρτηρίες που συμβάλλουν στην αιμάτωση του μαστού είναι η έσω μαστική (Internal thoracic artery), η πλάγια θωρακική αρτηρία (Lateral thoracic artery) και οι μεσοπλεύριες αρτηρίες (intercostals arteries). (Anon 2020)*

ΕΙΚΟΝΑ 6: *Απεικόνιση του λεμφικού δικτύου του μαστού (αριστερά) και της ανατομίας του μαστού (δεξιά). (Anon 2020)*

ΕΙΚΟΝΑ 7: *Σχηματική παρουσίαση (a) της ιστοπαθολογοανατομικής ταξινόμησης, (b) της μοριακής ταξινόμησης και (c) του χρονοδιαγράμματος που αποτυπώνει τα σημαντικότερα γεγονότα που συνέβαλλαν στο να κατανοήσουμε καλύτερα τη βιολογία του καρκίνου του μαστού. (Kashyap et al. 2022)*

ΕΙΚΟΝΑ 8: *Απεικόνιση της περαιτέρω κατηγοριοποίησης των όγκων με βάση το Mammaprint/Blueprint. Αριστερά καταγράφονται οι όγκοι όπως κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την IHC/FISH και δεξιά όπως κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το Mammaprint/Blueprint. Τα δεδομένα προήλθαν από 954 ασθενείς με όγκους αρχικού σταδίου. (P. Whitworth et al. 2022)*

4. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Καταγραφή των διαφόρων προδιαθεσικών παραγόντων για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και των συνεπειών τους. (Ghoncheh, Pournamdar, and Salehiniya 2016)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Οι κατευθυντήριες οδηγίες στις Η.Π.Α σχετικά με το screening για καρκίνο μαστού. (Nielsen and Narayan 2023)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Το σύστημα αξιολόγησης BIRADS. (Lieberman and Menell 2002)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού κατά TNM με βάση την ACR. (Kalli et al. 2018)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Περίληψη της ανατομικής σταδιοποίησης. (Kalli et al. 2018)

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Κριτήρια για το σύνδρομο Li-Fraumeni με βάση το NCCN. (Vogel 2017)

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Ενδείξεις νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας. (Masood 2016)

5. ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

MRI	Magnetic Resonance Imaging
CT	Computed Tomography
PET scan	Positron Emission Tomography
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
ER	Estrogen Receptor
PR	Progesterone Receptor
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
OS	Overall Survival
DFS	Disease Free Survival
HR	Hazard Ratio
SD	Standard Deviation
IHC	Immunohistochemistry
IARC	International Agency for Research on Cancer
WHO	World Health Organization
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ESMO	European Society for Medical Oncology
ACR	American College of Radiology
TILs	Tumor-infiltrating lymphocytes

6. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

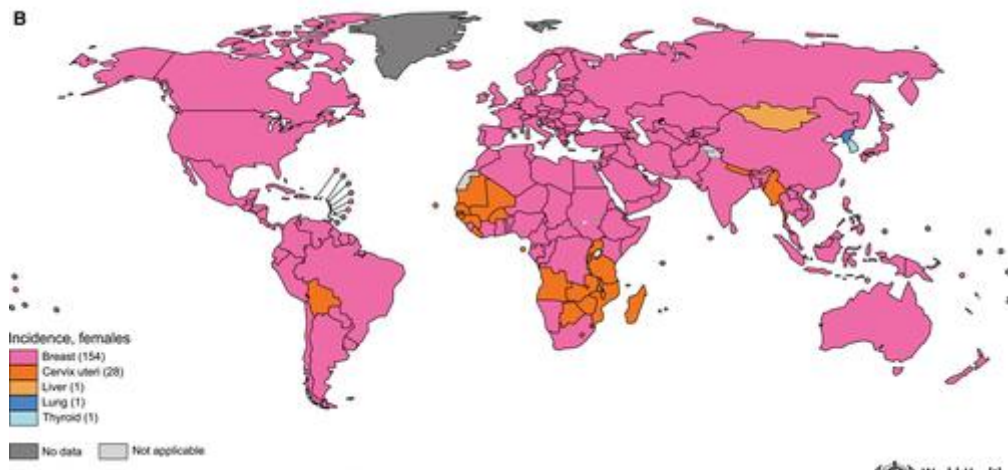
Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια του γυναικείου φύλου. Η διάγνωση του καρκίνου, γίνεται είτε λόγω κλινικών συμπτωμάτων, ψηλαφητή σκληρία, πόνος, έκκριμα από τη θηλή, είτε αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τα προγράμματα screening. Η αντιμετώπισή του, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες αλλά κυρίως καθορίζεται από τον ιστολογικό/μοριακό τύπο του όγκου, το μέγεθός τους και τη παρουσία ή όχι μεταστάσεων. Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, θα χρειαστεί να υποβληθούν σε χειρουργική αντιμετώπιση (μαστεκτομή/χειρουργείο με διατήρηση μαστού, βιοψία λεμφαδένα φρουρού/λεμφαδενεκτομή), χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, ανοσοθεραπεία.

Η πρόγνωση των ασθενών, παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και εξαρτάται από τον τύπο και την έκταση της νόσου, την ηλικία των ασθενών και την ανταπόκριση στις θεραπείες. Γενικά σε όσο πιο αρχόμενο στάδιο βρίσκεται η νόσος, τόσο καλύτερη πρόγνωση έχει η ασθενής. Παρά τους πολλούς διαθέσιμους τρόπους αντιμετώπισης πλέον για το καρκίνο του μαστού, τα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας παραμένουν υψηλά. (Ghoncheh et al. 2016) Οι ερευνητές και οι κλινικοί συνεχώς προσπαθούν να βελτιώσουν ή να ανακαλύψουν νέες θεραπείες, εστιάζοντας κυρίως στη μελέτη των γονιδιακών χαρακτηριστικών των όγκων και σε πιο γονιδιακά στοχευόμενες θεραπείες. (Fumagalli et al. 2020)

7. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

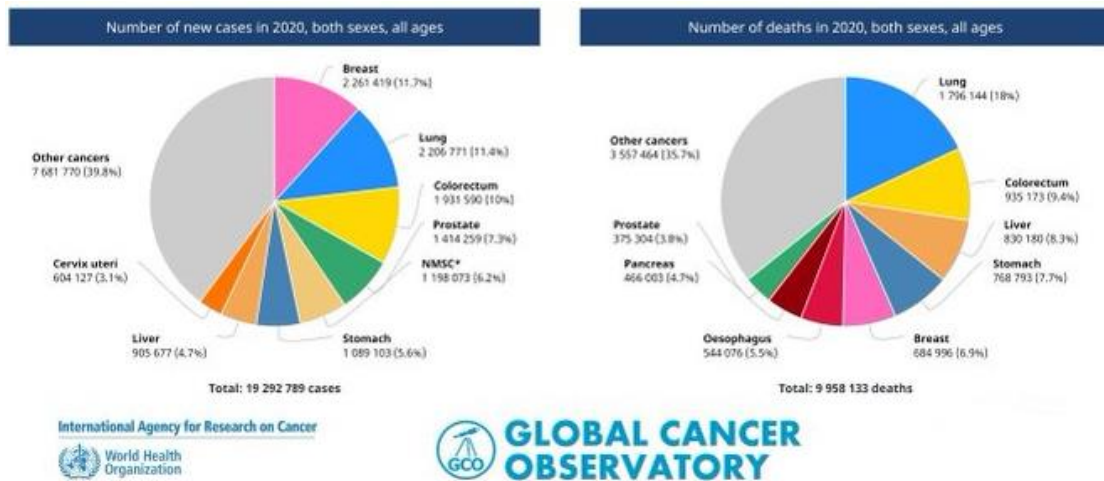
Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού, είναι ο πιο συχνός τύπος κακοήθειας σε γυναίκες ασθενείς. (Barzaman et al. 2020) Αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας καθώς συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα. Η 5-ετής επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού είναι λιγότερο από 30% ακόμα και με τα νεότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα. (Kashyar et al. 2022) Τα δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας από το International Agency for Research on Cancer (IARC) από 185 χώρες αναφέρουν ετησίως περίπου 2.3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και ποσοστό θνησιμότητας που αγγίζει το 6.9%. (Bray et al. 2018) (ΕΙΚΟΝΑ 1)



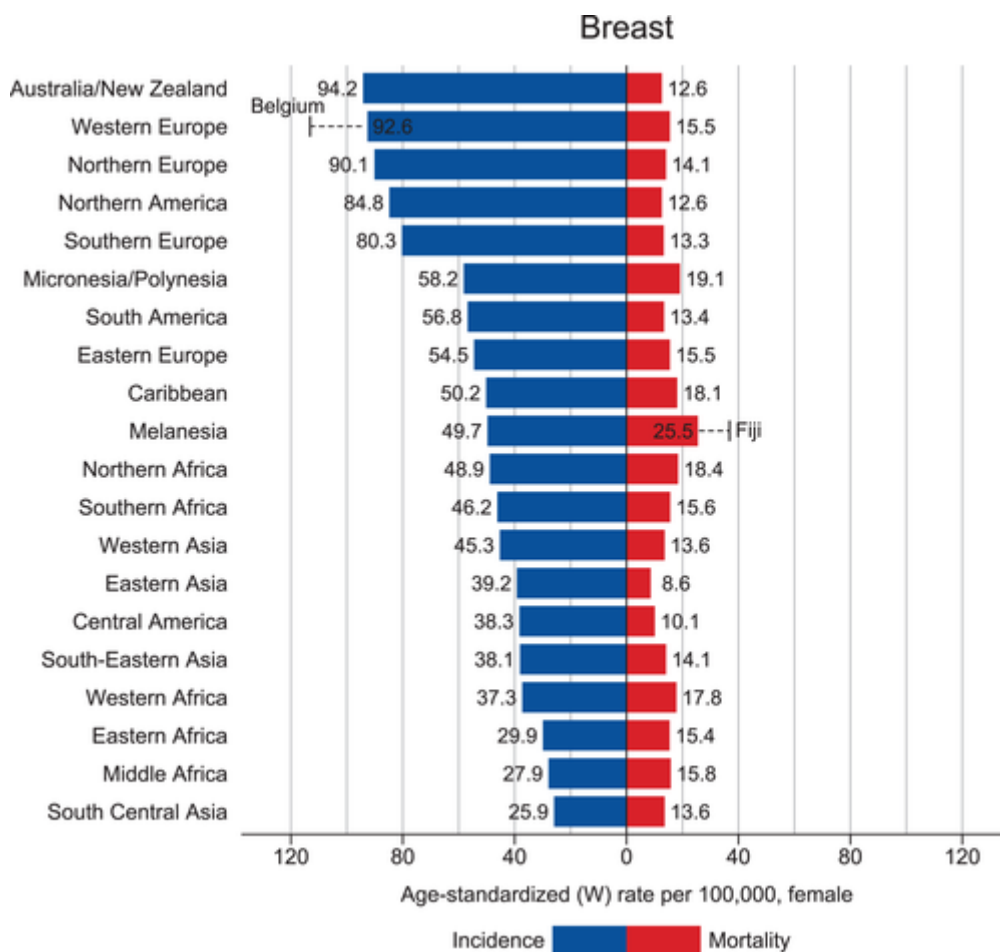
ΕΙΚΟΝΑ 1: Χάρτης της υφελίου που παρουσιάζει τους πιο συχνούς τύπους καρκίνου σε γυναίκες ασθενείς με βάση την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας το 2020. (Bray et al. 2018)

Από το 2020 και έπειτα, ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος τύπος κακοήθειας παρουσιάζοντας τον υψηλότερο αριθμό νέων διαγνώσεων ανά έτος σε όλο τον κόσμο, ξεπερνώντας ακόμα και τον καρκίνο του πνεύμονα που μέχρι τότε κατείχε τα πρωτεία. (ΕΙΚΟΝΑ 2)



ΕΙΚΟΝΑ 2: Το διάγραμμα απεικονίζει το ποσοστό των νέων περιπτώσεων καρκίνου και της θνητότητας τους. (Sung et al. 2021)

Τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι οι μοριακοί υπότυποι έχουν διαφορετικά κλασσικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, διαφορετική εκδήλωση και εμφανίζονται σε άλλες εθνικότητες και ηλικιακές ομάδες. Για παράδειγμα, ο τριπλά αρνητικός (TNBC) και ο human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) καρκίνος του μαστού, παρουσιάζονται συνηθέστερα σε νεότερες γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, που έχουν αφρικανική, αμερικάνικη και ασιατική καταγωγή. Επίσης έχουν την τάση, να είναι πιο επιθετικοί με περισσότερες πιθανότητες να συνοδεύονται από μεταστάσεις και πολλαπλά επεισόδια υποτροπών. (Thakur, Bordoloi, and Kunnumakkara 2018) Στις αναπτυγμένες χώρες, όπου τρόπος ζωής δεν παρουσιάζει καμία ομοιότητα με τον παλαιότερο, η καθυστερημένη ηλικία τεκνοποίησης, η εργασία κατά τη διάρκεια της νύχτας και οι ορμονικές θεραπείες, είναι οι κύριοι λόγοι που ευθύνονται για την αύξηση των κρουσμάτων καρκίνου μαστού. (Tfayli et al. 2010) Στον αντίποδα, στις αναπτυσσόμενες χώρες, ο κυριότερος παράγοντας που ενοχοποιείται για τον καρκίνο του μαστού, είναι η έλλειψη ενημερωτικών προγραμμάτων και προγραμμάτων screening. Αρκετές γυναίκες δεν έχουν πρόσβαση σε μονάδες υγείας, με αποτέλεσμα να καθυστερεί πολύ η διάγνωση της νόσου και να ανευρίσκεται σε προχωρημένα στάδια. (da Costa Vieira et al. 2017) (ΕΙΚΟΝΑ 3) Ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει υψηλότερη επίπτωση σε χώρες υψηλού εισοδήματος, συγκριτικά με τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες.



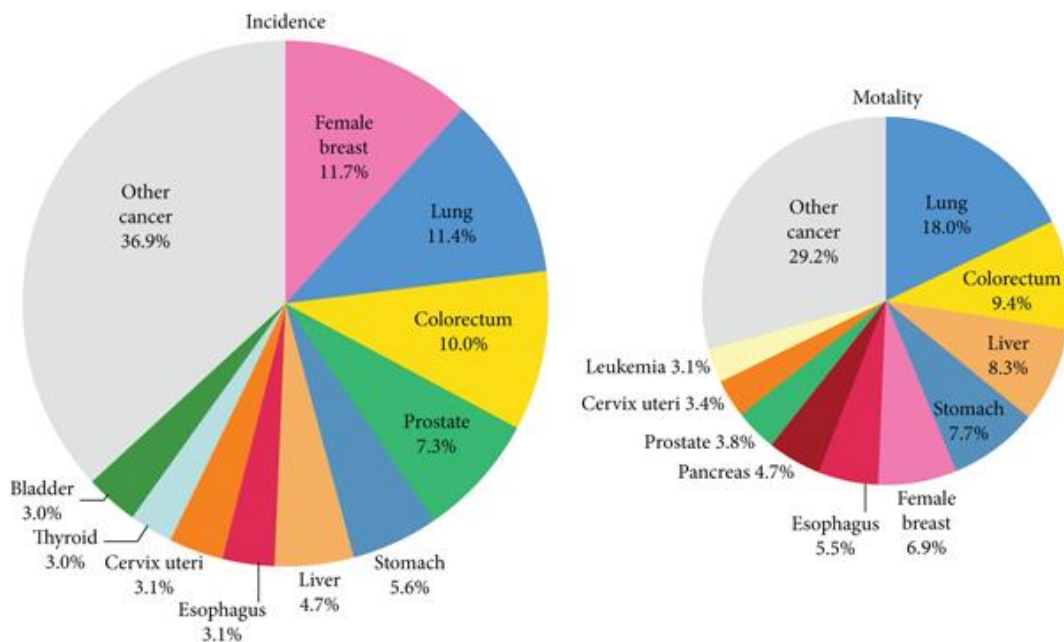
ΕΙΚΟΝΑ 3: Ραβδοδιάγραμμα της επίπτωσης και της θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες το 2018. Τα ποσοστά απεικονίζονται σε φθίνουσα πορεία. (Bray et al. 2018)

Το 2018, περίπου 6,8 εκατομμύρια γυναίκες ανά τον κόσμο, ζούσαν με καρκίνο μαστού αλλά υπολογίζεται ότι ο αριθμός αυτός είναι αρκετά χαμηλότερος του πραγματικού καθώς η ενημέρωση των ογκολογικών βάσεων δεδομένων σε αρκετές χώρες είναι ελλιπής. Έτσι δε γνωρίζουμε ακριβώς ούτε πόσες γυναίκες νοσούν, ούτε το πραγματικό ποσοστό μεταστατικών καρκίνων, ούτε το ποσοστό όσων κατάφεραν επιτυχώς να αντιμετωπίσουν τη νόσο. Η θνησιμότητα από καρκίνο μαστού, είναι το μοναδικό από τα στοιχεία που αφορούν αυτή την κακοήθεια, το οποίο κυμαίνεται κοντά στον πραγματικό αριθμό των ασθενών που έχασαν τη ζωή τους από τη νόσο και τις επιπλοκές της. (Francies et al. 2020) Οι διαφορές στο μορφωτικό επίπεδο, την οικονομική

κατάσταση, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τις διατροφικές συνήθειες, τον τρόπο ζωής και των διαφορετικών πρακτικών ανά πολιτισμό προκαλούν διακύμανση στην επίπτωση της κακοήθειας του μαζικού αδένου ανά τις διάφορες χώρες της υφελίου. Ειδικά η παγκοσμιοποίηση και η συνεχής ανάπτυξη οικονομιών μπορούν να διευρύνουν ακόμα περισσότερο την ψαλίδα των διαφορετικών ποσοστών επίπτωσης μεταξύ των αναπτυγμένων (32%-56%) και των αναπτυσσόμενων χωρών (64%-95%). (Sung et al. 2021) Αλλά ακόμα και στην ίδια χώρα, μπορεί ο καρκίνος να παρουσιάζει διαφορετική κατανομή ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε περιοχής. Για παράδειγμα, στο αστικό τμήμα της Ινδίας, ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση στις ηλικίες μεταξύ 40-49 ενώ αντιθέτως στο αγροτικό κομμάτι της συναντάται συχνότερα μεταξύ των 65-69 ετών. (Agarwal and Ramakant 2008) Αυτή η διαφορά έχει αποδοθεί στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες, δηλαδή στην κατανάλωση καπνού (καπνός vs άκαπνος καπνός), στην κατανάλωση αλκοόλ (αλκοολούχα ποτά vs κρασί) και στη μη χορτοφαγική διαίτα (μεγάλη ποσότητα κόκκινου κρέατος vs χαμηλή ποσότητα κόκκινου κρέατος). (Gandhi et al. 2017).

Πρόσφατα, τα δεδομένα από το GLOBOCAN 2020 του IARC (International Agency for Research on Cancer), ανέδειξαν χειρότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου μαστού σε 185 χώρες. (Sung et al. 2021) (EIKONA 4) Στις ΗΠΑ, το ποσοστό νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων ήταν 0,28 εκατομμύρια ενώ το αντίστοιχο της θνησιμότητας ήταν 0,04 εκατομμύρια. Υπολογίζεται ότι, 1 στις 4 γυναίκες έχει καρκίνο μαστού και 1 στις 8 γυναίκες πέθανε λόγω αυτού. Σύμφωνα με την American Cancer Society, μέχρι το 2040 ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο μαστού, θα ανέρχεται στα 28,4 εκατομμύρια, ποσοστό που είναι αυξημένο κατά 47% συγκρινόμενο με εκείνο του 2020. Όπως είναι αναμενόμενο οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας έχουν μεγαλύτερο ποσοστό νόσησης. Το 2018 διαγνώστηκαν 645.000 και πέθαναν 130.000 προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς ήταν 1,4 εκατομμύρια και 490.000 αντιστοίχως. Οι χώρες με το μεγαλύτερο δείκτη HDI (human development index) κατέγραψαν και τα μεγαλύτερα ποσοστά νέας

διάγνωσης καρκίνου. Αντιθέτως, οι χώρες με χαμηλό και μετρίου βαθμού δείκτη HDI είχαν τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας. (Heer et al. 2020)



ΕΙΚΟΝΑ 4: Κατανομή της επίπτωσης και της θνησιμότητας των διάφορων τύπων καρκίνου. (Sung et al. 2021)

Ανατομία

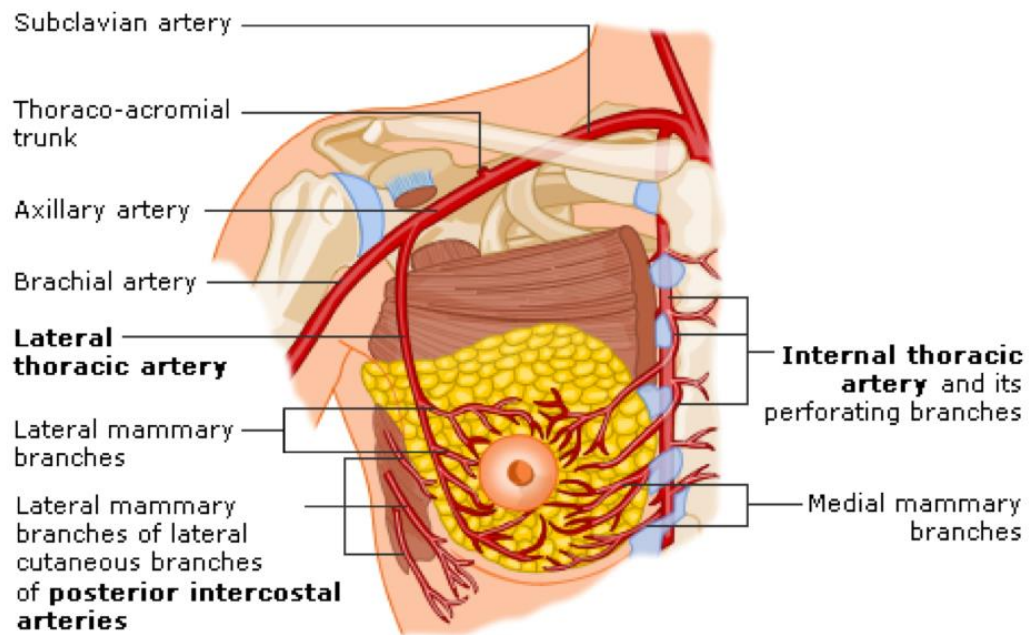
Ο μαστός στις ενήλικες γυναίκες βρίσκεται μεταξύ της δεύτερης και της έκτης θωρακικής πλευράς και μεταξύ της στερνικής και της μέσης μασχαλιαίας γραμμής. Ο μαζικός αδένας επεκτείνεται προς τη σύστοιχη μασχάλη (ουρά του Spence). Ο μαστός αποτελείται από τρεις δομές: το δέρμα, το υποδόριο λίπος και το μαζικό αδένα, ο οποίος περιέχει επιθηλιακά και στρωματικά στοιχεία. Τα επιθηλιακά στοιχεία, αποτελούνται από πόρους οι οποίοι συνδέουν τα λόβια με τη θηλή. Η πλειονότητα του όγκου του μαστού, είναι το στρώμα το οποίο περιλαμβάνει ινώδη συνδετικό ιστό και λίπος. Ο μαζικός αδένας περιβάλλεται από την επιπολής θωρακική περιτονία, η οποία συνδέεται με την επιπολής κοιλιακή περιτονία του Camper. Η εν τω βάθει επιφάνεια του μαστού, βρίσκεται πάνω στην εν τω βάθει θωρακική περιτονία του μείζονους θωρακικού μυός. Οι δύο αυτές περιτονίες, οι οποίες καταδύονται μαζί μέσα στο μαζικό παρέγχυμα, δημιουργούν ινώδεις συνδετικές ταινίες, τους συνδέσμους του Cooper (σε αυτούς βασίζεται η φυσική στήριξη στον αδένα).

Το δέρμα του μαστού είναι λεπτό και περιέχει σμηγματογόνους, ιδρωτοποιούς αδένες και θύλακες τριχών. Η θηλή περιέχει άφθονες νευρικές απολήξεις, σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες αλλά όχι θύλακες τριχών. Η θηλαία άλωσ είναι κυκλική με διάμετρο από 15 έως 60 χιλιοστά. Στην περιφέρειά της, βρίσκονται οι αδένες του Montgomery, δομές που δημιουργούνται από τις απολήξεις των πόρων των σμηγματογόνων αδένων. Το δίκτυο των πόρων, συγκλίνει προς τη θηλή και δημιουργούν οπισθοθηλαία τη γαλακτοφόρο δεξαμενή, που επικοινωνεί με τη θηλή μέσω των γαλακτοφόρων πόρων.

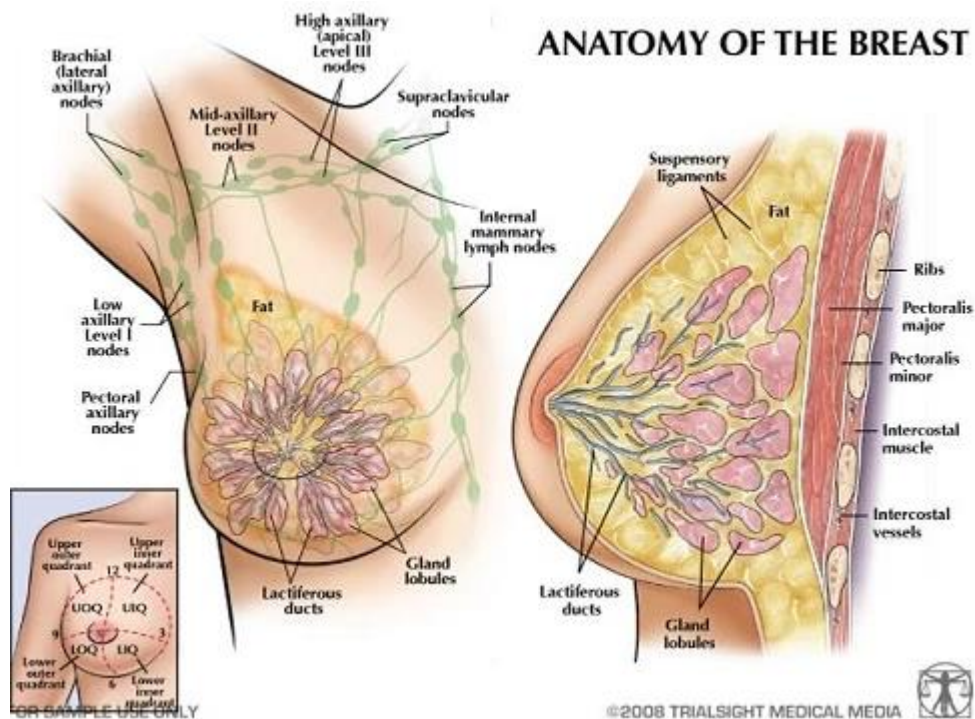
Η λειτουργική και δομική μονάδα του μαστού είναι η τελική πορολοβιακή μονάδα (terminal ductal lobular unit –TDLU). Αποτελείται από τελικούς πόρους και τα λόβια που εκβάλλουν σε αυτούς. Οι περισσότερες από τις βλάβες του μαστού, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου, ξεκινάνε από την τελική πορολοβιακή μονάδα.

Ο μαστός αιματώνεται κυρίως από την έσω μαστική αρτηρία, τη πλάγια θωρακική, τις μεσοπλεύριες και κλάδους αυτών που δημιουργούν δίκτυα μεταξύ τους. (ΕΙΚΟΝΑ 5) Οι φλέβες ακολουθούν αντίστοιχη πορεία με τις αρτηρίες. Η λεμφική παροχέτευση του μαστού γίνεται μέσω επιπολής και εν τω βάθει λεμφικών αγγείων τα όποια αναστομώνονται και καταλήγουν στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, στους λεμφαδένες της έσω μαστικής αλύσου και στους υπερκλείδιους λεμφαδένες. Η κύρια παροχέτευση, γίνεται προς τους μασχαλιαίους λεμφαδένες (97%), ενώ μόνο το 3% παροχετεύεται προς τους λεμφαδένες της έσω μαστικής αλύσου. Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες, ταξινομούνται σε τρία ανατομικά επίπεδα, με βάση τη σχέση τους με τον ελάσσονα θωρακικό μυ. Στο πρώτο επίπεδο, ανήκουν οι λεμφαδένες που βρίσκονται επί τα εκτός του έξω χείλους μυός, στο δεύτερο οι λεμφαδένες όπισθεν του μυός και τέλος στο τρίτο οι λεμφαδένες που βρίσκονται επί τα εντός του έξω χείλους του. Οι λεμφαδένες της έσω μαστικής, εδράζονται στο λίπος μεταξύ των μεσοπλεύριων διαστημάτων σε στενή επαφή με τα μεσοπλεύρια αγγεία. Τέλος, μέσω των διαπιτραινόντων λεμφικών αγγείων παροχετεύεται μέρος

του έσω τμήματος του μαστού προς τους έσω θωρακικούς και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. (ΕΙΚΟΝΑ 6)



ΕΙΚΟΝΑ 5: Αιμάτωση του μαστού. Οι κυριότερες αρτηρίες που συμβάλλουν στην αιμάτωση του μαστού είναι η έσω μαστική (*Internal thoracic artery*), η πλάγια θωρακική αρτηρία (*Lateral thoracic artery*) και οι μεσοπλεύριες αρτηρίες (*intercostals arteries*). (Anon 2020)



ΕΙΚΟΝΑ 6: Απεικόνιση του λεμφικού δικτύου του μαστού (αριστερά) και της ανατομίας του μαστού (δεξιά). (Anon 2020)

Το σύμπλεγμα θηλής - θηλαίας άλω έχει πλούσια νεύρωση από σωματικές αισθητικές απολήξεις, ενώ το παρέγχυμα νευρώνεται κυρίως από το αυτόνομο συμπαθητικό σύστημα. Στο μαστό δεν υπάρχει παρασυμπαθητική νεύρωση. Νεύρα τα οποία σχετίζονται με τη χειρουργική της μασχάλης και έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία καθώς ο τραυματισμός τους προκαλεί σοβαρές επιπλοκές, είναι το θωρακο-ραχιαίο νεύρο (αδυναμία απαγωγής, έσω στροφής και σύγκλεισης του βραχίονος- πλατύς ραχιαίος μυς) και το μακρό θωρακικό νεύρο (χαλαρή ωμοπλάτη- πρόσθιος οδοντωτός μυς).

Προδιαθεσικοί Παράγοντες

Οι επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισαν αρκετούς προδιαθεσικούς παράγοντες με τον καρκίνο του μαστικού παρεγχύματος. (ΠΙΝΑΚΑΣ 1) Παράγοντες όπως μεγαλύτερη ηλικία τεκνοποίησης,

εμμηνόπαυσης συσχετίζονται ισχυρά με την ανάπτυξη της νόσου. (Marphatia, Ambale, and Reid 2017)

Προδιαθεσικοί παράγοντες	Συνέπειες
Πρώιμη εφηβεία	Στην εφηβεία τα αδιαφοροποίητα κύτταρα του μαζικού παρεγχύματος αυξάνονται απότομα και τα κυκλοφορούντα επίπεδα ορμονών ευαισθητοποιούν τα κύτταρα σε μεταλλαξιογόνους παράγοντες.
Πρώιμη εμμηναρχή	Τα κύτταρα του μαστού αυξάνουν το μέγεθος του, αυξάνοντας το κίνδυνο για καρκινογένεση.
Τεκνοποίηση σε μεγαλύτερη ηλικία	Καθυστερημένη διαφοροποίηση των κυττάρων που μαστού και παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα.
Αποτυχία θηλασμού	Απώλεια της περαιτέρω διαφοροποίησης των κυττάρων του μαζικού παρεγχύματος και ευαισθητοποίησή τους σε μη οιστρογονικά μεταλλαξιογόνα.
Αργοπορημένη εμμηνόπαυση	Καθυστερημένη υποστροφή μαζικού παρεγχύματος και παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα και προγεστερόνη.
Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας	Μειωμένη έκθεση σε ορμόνες του φύλου λόγω αυξημένων ανωθυλακιορρηκτικών κύκλων.
Δίαιτα υψηλή σε λίπη	Η χοληστερόλη ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων
Παχυσαρκία	Αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών.
Κατανάλωση αλκοόλ	Αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων.
Κάπνισμα	Προάγει τις μεταλλάξεις γονιδίων όπως π.χ. μεταλλάξεις στο p53.
Θεραπεία Ορμονικής υποκατάστασης	Παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα.
Αντισυλληπτικά	Περιέχουν οιστρογόνα και προγεστερόνη.
Οικογενειακό ιστορικό	Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1,2.
Περιβαλλοντικοί παράγοντες	Οι ρύποι μπορούν να διαταράξουν την ορμονική ομοιόσταση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Καταγραφή των διαφόρων προδιαθεσικών παραγόντων για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και των συνεπειών τους. (Ghoncheh, Pournamdar, and Salehiniya 2016)

Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη κακοήθειας στο μαστό, αυξάνεται κατά 7% (95% CI: 5,2, 9,1) σε γυναίκες που τεκνοποίησαν για πρώτη φορά σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 συγκριτικά με εκείνες που τεκνοποίησαν σε μικρότερη ηλικία. (Hinyard et al. 2017) Η καθυστερημένη ηλικία πρώτης κύησης, οδηγεί σε καθυστέρηση στην διαφοροποίηση των μαζικών κυττάρων και σε μεγαλύτερη έκθεση σε μη οιστογονικά μεταλλαξιγόνα. (Dey et al. 2009) Η εμμηνόπαυση μετά τα 50 έτη, έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη έκθεση των γυναικών σε οιστρογόνα, αυξάνοντας τη πιθανότητα για καρκίνο μαστού. (Dall and Britt 2017) Με βάση τα συμπεράσματα μιας μετα-ανάλυσης, η επιτυχής κύηση σε μικρότερη ηλικία και ο θηλασμός για μεγάλο χρονικό διάστημα ελαττώνουν τον κίνδυνο ορμονοεξαρτούμενου και μη, καρκίνου του μαστού. (Fortner et al. 2019) Αντιθέτως, η ανθυγιεινή διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και υδατάνθρακες αυξάνουν την πιθανότητα καρκινογένεσης. Οι γυναίκες που ακολουθούνε διατροφή βασισόμενη σε ζωικές πρωτεΐνες και κρέας, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από εκείνες που ακολουθούν χορτοφαγική διατροφή. (Chang et al. 2017) Επιπλέον η έλλειψη σωματικής άσκησης και φυσικής δραστηριότητας, αποτελεί επίσης προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη κακοήθειας στο μαστό. Μάλιστα, σύμφωνα με μία μελέτη που διεξήχθη στην Ινδία, φαίνεται ότι ακόμα και η φυσική δραστηριότητα που επιτελείται κατά την διεξαγωγή των εργασιών του νοικοκυριού δρα ευεργετικά. Οι γυναίκες που ασχολούνται ενεργά με τις δουλειές του σπιτιού, είχαν χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο μαστού συγκριτικά με εκείνες που δεν συμμετείχαν. (Kim, Choi, and Jeong 2013), (Wirtz and Baumann 2018) Η παχυσαρκία, είναι ένας ακόμα παράγοντας που σχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθειας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι ασθενείς με BMI > 30 έχουν γενικά χειρότερη πρόγνωση συγκρινόμενες με εκείνες που έχουν φυσιολογικό βάρος σώματος. (Picon-Ruiz et al. 2017) Στις ΗΠΑ το 18% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών έχουν αυξημένο BMI και παρουσιάζουν αυξημένο ρίσκο για καρκίνο μαστού.

Ειδικά οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που έχουν κοιλιακή περιφέρεια > 90 cm ήταν πιο επιρρεπείς σε καρκίνο μαστού. (Recalde et al. 2021) Επιπλέον οι υπέρβαρες ασθενείς με καρκίνο μαστού, παρουσιάζουν μικρότερο διάστημα ελευθέρως νόσου και χαμηλότερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης σε σχέση με τις πιο αδύνατες ασθενείς (23). Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ 35-44 γρ/ημέρα, αυξάνει κατά 46% τον κίνδυνο. (McDonald, Goyal, and Terry 2013) Στο μαζικό ιστό μεταβολίζεται το αλκοόλ σε ακεταλδεΐδη μέσω του ενζύμου αλκοολική δευδρογενάση. Η συσσωρευμένη ακεταλδεΐδη προσδένεται σε πρωτεΐνες και DNA και αλληλεπιδρά με το αντιοξειδωτικό σύστημα, τη σύνθεση του DNA και το σύστημα επιδιόρθωσης ρυθμίζοντας προς τα κάτω το BRCA1. (Dumitrescu and Shields 2005) Η χρήση ορμονικών σκευασμάτων για αντισύλληψη και κυρίως για θεραπεία υποκατάστασης παρότι περιέχουν χαμηλότερη ποσότητα οιστρογόνων, αυξάνουν το ρίσκο για καρκινογένεση όταν λαμβάνονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. (RR=1.20; 95% CI=1.14-1.26) (Bjelic-Radisic and Petru 2010)

Ασυμπτωματικός έλεγχος για εμφάνιση καρκίνου του μαστού

Με τον όρο ασυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του μαστού, εννοούμε την λήψη μέτρων με τα οποία μπορούμε να διαγνώσουμε μια νόσο σε πρωταρχικό στάδιο όταν ακόμα μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. Σκοπός των μεθόδων screening, είναι η μείωση τόσο της θνησιμότητας από το νόσημα όσο και της νοσηρότητας. (Nyström et al. 2002)

Όλες οι γυναίκες δεν έχουν την ίδια πιθανότητα για να εμφανίσουν καρκίνο στο μαστό. Με τη χρήση προβλεπτικών μοντέλων, που λαμβάνουν υπόψη το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό κάθε γυναίκας, υπολογίζεται η κατηγορία του κινδύνου στην οποία ανήκει. Τέτοια μοντέλα είναι π.χ. το Gail model., το Tyrer-Cuzick model, το BOADICEA, το BRCAPRO και το Claus model. Με βάση αυτά τα μοντέλα, οι γυναίκες διαχωρίζονται σε τρεις ομάδες: α) Μέσου κινδύνου (*average risk*) με ισόβιο κίνδυνο <15%. β) Ενδιάμεσου κινδύνου (*intermediate risk*) με ισόβιο κίνδυνο 15-20%. γ) Υψηλού

κινδύνου (*high risk*) με ισόβιο κίνδυνο >20%. (Oeffinger et al. 2015) Οι γυναίκες που ανήκουν στις δύο πρώτες κατηγορίες ξεκινάνε τον ετήσιο έλεγχο τους με μαστογραφία, από την ηλικία των 40. Αντίθετα, οι γυναίκες της τρίτης κατηγορίας, ξεκινάνε τον ετήσιο έλεγχο με μαστογραφία 5-10 έτη πριν από την ηλικία εμφάνισης του νεότερου κρούσματος στην οικογένεια, σε συνδυασμό με κλινική εξέταση και υπερηχογράφημα μαστών. (Berg et al. 2016) Έξι μήνες μετά τη μαστογραφία, υποβάλλονται σε κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία μαστών. Επίσης ενημερώνονται για τη πιθανότητα γονιδιακού νοσήματος, το γενετικό έλεγχο και για τη δυνατότητα προφυλακτικών επεμβάσεων για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού και ωοθηκών.

Ο έλεγχος screening για καρκίνο του μαστού, γίνεται παγκοσμίως με τη μαστογραφία. Ανά χώρα, διαφέρουν οι συστάσεις ως προς το χρονικό διάστημα ανά το οποίο θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ο έλεγχος, αλλά όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στο ότι αυτός θα πρέπει να διεξάγεται με μαστογραφία. (ΠΙΝΑΚΑΣ 2) Αρχικά είναι απαραίτητη η κλινική εκτίμηση της γυναίκας, η οποία ξεκινά με τη λήψη ενός λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού. Ακολουθεί η κλινική εξέταση και εν συνεχεία η μαστογραφία. (Hendrick and Helvie 2012) Οι πρώτες μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, που εγκατέστησαν τη μαστογραφία έως επαρκή μέθοδο screening ξεκίνησαν το 1960. Φάνηκε ότι με τη μαστογραφία, μπορεί να μειωθεί η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού έως και 35%-40%. Το μεγαλύτερο όφελος το είχε η ηλικιακή ομάδα 55-70 ετών, μικρότερο στις ηλικίες 40-55 ετών, ενώ τις κάτω των 40 ετών δεν έχει αποδειχθεί. Η ευαισθησία της μαστογραφίας σε γυναίκες >60 ετών είναι περίπου 95%, ενώ <40 ετών γύρω στο 50%. Αυτό οφείλεται στη διαφορετική μαστογραφική πυκνότητα, η οποία είναι αυξημένη στις μικρές ηλικίες, ενώ σταδιακά μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. (Nyström et al. 2002)

	ACOG	U.S. Preventive Services Task Force	American Cancer Society
--	------	-------------------------------------	-------------------------

Κλινική εξέταση	Κάθε 1-3 χρόνια σε 25-39 ετών Κάθε χρόνο >40 έτη	Ανεπαρκή στοιχεία	Δε συστήνεται
Έναρξη μαστογραφικού ελέγχου	Κατόπιν συμβουλευτικής 40- 49 έτη Συστήνεται μετά τα 50 έτη	Μετά τα 50 έτη Εξατομίκευση 40-50 έτη	Να προσφέρεται σαν επιλογή στα 40-45 έτη Σύσταση μετά τα 45 έτη
Συχνότητα μαστογραφικού ελέγχου	Ετησίως ή κάθε 2 έτη	Κάθε 2 έτη	Ετησίως σε γυναίκες 45-54 Κάθε διετία με την επιλογή και του ετήσιου ελέγχου σε γυναίκες άνω των 55 ετών
Ηλικία τερματισμού ελέγχου	Μετά τα 75 έτη Πέραν των 75 χρόνων εξαρτάται από το προσδόκιμο ζωής της γυναίκας	Ανεπαρκή στοιχεία	Όταν το προσδόκιμο ζωής υπολογίζεται άνω των 10 ετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Οι κατευθυντήριες οδηγίες στις Η.Π.Α σχετικά με το screening για καρκίνο μαστού. (Nielsen and Narayan 2023)

Σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς η μαστογραφία δεν αρκεί από μόνη της και συνοδεύεται από υπερηχογραφικό έλεγχο, βελτιώνοντας σημαντικά την ευαισθησία και ειδικότητα. Για την υπερηχογραφική εξέταση του μαστού απαιτούνται κεφαλές υπερήχων υψηλής συχνότητας. Η υπερηχογραφία έχει ευαισθησία 57%-90% και ειδικότητα 60%-90%, ενώ η αθροιστική ειδικότητα από το συνδυασμό της υπερηχογραφίας και μαστογραφίας αγγίζει το 92%-95%. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος συμβάλει στην ανίχνευση όγκων που δεν διακρίνονται στη μαστογραφία ειδικά σε περιπτώσεις μαστών με αυξημένη πυκνότητα, όπου η ευαισθησία της μαστογραφίας είναι χαμηλή. Επίσης η υπερηχογραφία συστήνεται για έλεγχο γυναικών ηλικίας <40 ετών που προσέρχονται λόγω κάποιου συμπτώματος.

Η αυτοεξετάση των μαστών, θεωρείται πλέον παρωχημένη. Τρεις μεγάλες κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν περίπου 580.000 γυναίκες, έδειξαν ότι ανάμεσα στην αυτοεξέταση και στις ομάδες ελέγχου δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τη συχνότητα, το στάδιο ανίχνευσης καρκίνου του μαστού και τη θνησιμότητα. Αντιθέτως σε γυναίκες που αυτοεξετάζονταν παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά ανοικτών βιοψιών για καλοήθειες. Σήμερα, σημασία έχει η έννοια της αυτογνωσίας του μαστού (*breast awareness*) για την έγκαιρη αναγνώριση πιθανών αλλαγών. (Semiglazov et al. 1992)

Προκειμένου να βελτιωθεί η περιγραφή και κυρίως η αξιολόγηση των ευρημάτων των απεικονιστικών εξετάσεων, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας ανέπτυξε εδώ και χρόνια το σύστημα καταγραφής και αναφοράς ευρημάτων BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System). (ΠΙΝΑΚΑΣ 3)

Κατηγορία BIRADS	Σημασία	Πιθανότητα κακοήθειας
0	Απαιτείται αξιολόγηση και με άλλη μέθοδο απεικόνισης	0%
1	Αρνητική εξέταση για καλοήθη / κακοήθη ευρήματα	0%
2	Καλοήθη ευρήματα	0%
3	Πιθανότατα καλοήθες εύρημα – επανεξέταση σε 6 μήνες	<3%
4	Υποπτο εύρημα – Σύσταση για βιοψία	3-95%
5	Σχεδόν σίγουρα κακοήθεια	>95%
6	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη κακοήθεια	100%

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Το σύστημα αξιολόγησης BIRADS. (Lieberman and Menell 2002)

Διάγνωση και ιστολογική τυποποίηση καρκίνου του μαστού

Εφόσον απεικονιστεί ύποπτο εύρημα, πρέπει να γίνει περαιτέρω ιστολογική ταυτοποίηση αυτού με τη λήψη βιοψίας. Παλαιότερα λαμβάνονταν υλικό από την ύποπτη περιοχή με FNA (fine needle aspiration). Ωστόσο, λόγω της πολύ χαμηλής ευαισθησίας της μεθόδου, πλέον έχει αντικατασταθεί όπου είναι δυνατό από την βιοψία με κόπτουσα βελόνη. (core biopsy) Αφού ληφθεί το υλικό αποστέλλεται προς παθολογοανατομική εκτίμηση.

Ο καρκίνος του μαστικού παρεγχύματος προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται στην τελική πορολοβιακή μονάδα. Όταν τα καρκινικά κύτταρα, διηθούν τη βασική μεμβράνη και διασπείρονται στον παρακείμενο ιστό, προκύπτει το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού (Invasive Carcinoma). Η ταξινόμηση των όγκων του μαστού περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κριτηρίων, κυρίως τον τύπο των κυττάρων (π.χ. αποκρινικό καρκίνωμα), τον τύπο και το είδος των εκκρίσεων από τα κύτταρα (π.χ. βλενωδές), τη αρχιτεκτονική μορφή του όγκου (π.χ. θηλώδες), τη μορφή επέκτασης (π.χ. φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού). Κάποιοι όγκοι έχουν ιδιαίτερη κυτταρική μορφολογία και τύπο ανάπτυξης και μπορούν να διακριθούν από άλλους. Αυτοί οι όγκοι ονομάζονται διηθητικά καρκινώματα «ειδικού τύπου», ενώ οι υπόλοιποι «μη ειδικού τύπου». (Weigelt, Geyer, and Reis-Filho 2010)

Το *διηθητικό πορογενές καρκίνωμα*, είναι ο πιο κοινός τύπος διηθητικού καρκίνου του μαστού με συχνότητα 70%-80%. Ονομάζεται επίσης διηθητικό καρκίνωμα μη ειδικού τύπου (Non Specific Type, NST). Κατά την παθολογοανατομική εξέταση, μακροσκοπικά οι βλάβες είναι συνήθως σκληρές, γκριζωπές, κοκκώδεις μάζες που διηθούν τον παρακείμενο ιστό και δημιουργούν ένα ακανόνιστο αστεροειδές σχήμα. Μικροσκοπικά, παρουσιάζουν χορδές και κρύπτες καρκινικών κυττάρων με διάφορες ποσότητες σχηματισμού αδένων και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά που ποικίλλουν από την ήπια μέχρι την υψηλή κακοήθεια. Τα καρκινικά κύτταρα προκαλούν μια ινώδη απάντηση καθώς διεισδύουν στο μαστικό παρέγχυμα και η έτσι προκύπτει η ψηλαφητή μάζα.

Το *διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα*, είναι ο δεύτερος συχνότερος τύπος διηθητικού καρκίνου του μαστού, φτάνοντας το 5-10% των διηθητικών όγκων. Κάποιοι τύποι διηθητικού λοβιακού καρκινώματος, έχουν μακροσκοπική εμφάνιση ίδια με αυτή των πορογενών διηθητικών καρκίνων. Σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι αντιληπτή μια σαφής βλάβη ή μάζα και ο μαζικός ιστός μπορεί να μοιάζει φυσιολογικός. Το μικροσκοπικό μέγεθος ενός διηθητικού λοβιακού καρκινώματος μπορεί να είναι μεγαλύτερο από αυτό που μετράται μακροσκοπικά. Επιπλέον, τα διηθητικά λοβιακά καρκινώματα συχνά είναι αμφοτερόπλευρα και πολυεστιακά. (Makki 2015)

Τα *σωληνώδη καρκινώματα*, είναι πιο σπάνια αποτελώντας το 10-15% του συνόλου των διηθητικών βλαβών του μαστού. Το σωληνώδες καρκίνωμα, χαρακτηρίζεται από την παρουσία καλά σχηματισμένων σωληνωδών ή αδενικών δομών, που διεισδύουν στο στρώμα. Αυτός ο τύπος καρκίνου, έχει άριστη πρόγνωση συγκριτικά με τα διηθητικά πορογενή καρκινώματα. Σπανίως δίνουν μεταστάσεις.

Τα *βλενωδή καρκινώματα*, απατώνται συχνότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες και ευθύνονται για το 1%-2% των διηθητικών καρκίνων του μαστού Όπως και τα σωληνώδη καρκινώματα, είναι ένας τύπος διηθητικού καρκίνου του μαστού με καλή πρόγνωση. Τα μυελώδη καρκινώματα είναι υπεύθυνα για το 1 έως 10% των διηθητικών καρκίνων του μαστού. Εντούτοις, υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των μελετών για τη διάγνωση αυτού του τύπου του καρκίνου η οποία, εν μέρει, εξαρτάται από το σύστημα ταξινόμησης που ακολουθείται. Ο όγκος αυτός είναι στην πραγματικότητα πολύ σπάνιος αν ακολουθηθούν αυστηρά τα διαγνωστικά κριτήρια. (Makki 2015)

Τα *μυλοειδή καρκινώματα*, είναι συχνότερα σε νεότερες ηλικίες σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνου του μαστού. Είναι επίσης πιο συχνά, σε ασθενείς με μεταλλάξεις του BRCA-1 γονιδίου. Η πρόγνωσή τους, είναι καλύτερη από αυτή των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων, παρά την επιθετική ιστολογική τους μορφή. Υπάρχει ένας αριθμός άλλων ιστολογικών τύπων που είναι υπεύθυνοι για το υπόλοιπο ποσοστό των διηθητικών καρκίνων

του μαστού. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται το διηθητικό μικροθηλώδες καρκίνωμα, το μεταπλαστικό καρκίνωμα, το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα και άλλα. (Makki 2015)

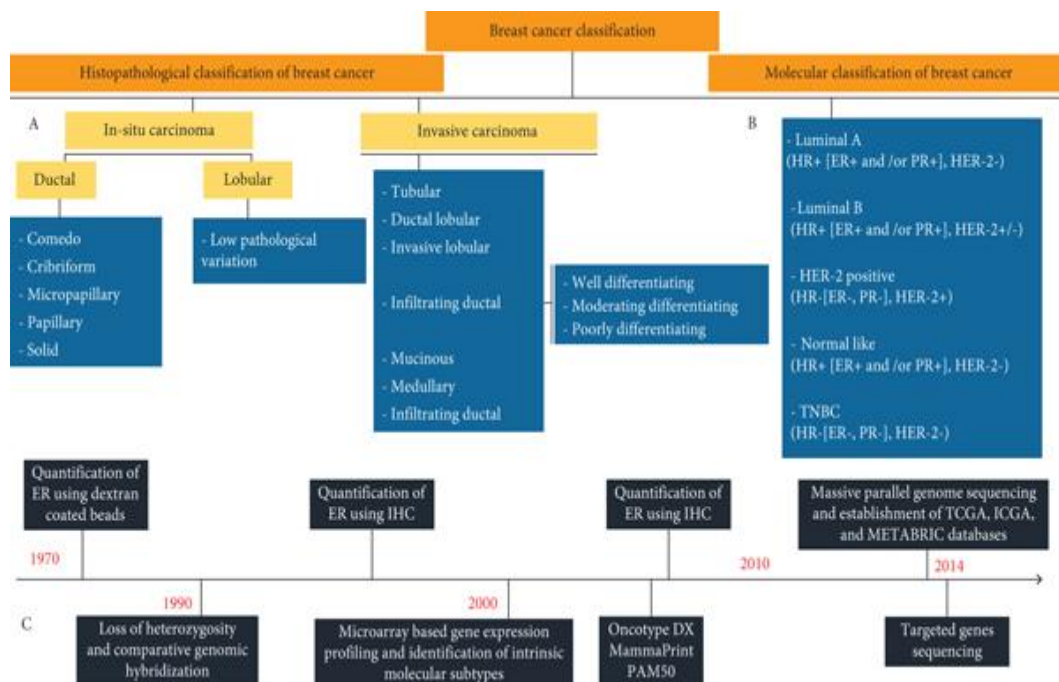
Τα διηθητικά καρκινώματα, διαχωρίζονται σε τρία grades με βάση αρχιτεκτονικά και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα βασίζεται σε τρεις παραμέτρους: τον βαθμό σχηματισμού αδένων, τον πλειομορφισμό των πυρήνων και τη συχνότητα των μιτώσεων. Η κάθε κατηγορία βαθμολογείται από 1 έως 3 και το grade προκύπτει από τη συνολική βαθμολόγησή του. Το Grade επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου.

- *Grade I (Σκορ 3-5)* – Καλά διαφοροποιημένοι όγκοι με κύτταρα που διεισδύουν στο στρώμα σαν συμπαγείς σωληνώδεις σχηματισμοί. Οι πυρήνες είναι σχετικά ομοιογενείς με λίγα ή καθόλου στοιχεία μιτωτικής δραστηριότητας
- *Grade II (Σκορ 6-7)* – Μέτρια διαφοροποιημένοι όγκοι με κύτταρα που διεισδύουν με μερική αδενική διαφοροποίηση. Υπάρχει κάποια πυρηνική πολυμορφία και ένα μέτριο επίπεδο μιτωτικής δραστηριότητας .
- *Grade III (Σκορ 8-9)* – Χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι αποτελούνται από συμπαγείς αθροίσεις νεοπλαστικών κυττάρων χωρίς στοιχεία σχηματισμού αδένων. Υπάρχει εκσεσημασμένη πυρηνική ατυπία και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα

Το grade του όγκου, αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την πρόγνωση της νόσου και την επιβίωση. Η εισαγωγή της μοριακής διαγνωστικής έχει αλλάξει σημαντικά τον τρόπο αναφοράς των παθολογοανατομικών ευρημάτων του καρκίνου του μαστού. Έτσι, δείκτες όπως η παρουσία ορμονικών υποδοχέων και η υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης Her2/neu πλέον συμπεριλαμβάνονται στην παθολογοανατομική έκθεση. (Makki 2015)

Ο καρκίνος του μαστού ανεξάρτητα του ιστολογικού του τύπου, μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε 4 μοριακούς υποτύπους ανάλογα με τα γονίδια που εκφράζει. (Zhang 2023)

- ii. *Luminal A*: Ο όγκος εκφράζει οιστρογονικούς υποδοχείς. ER+ και/ή PR+, HER2-, και χαμηλό Ki-67 (<20%)
- iii. *Luminal B*: Ο όγκος εκφράζει οιστρογονικούς υποδοχείς ER+ και/ή PR+, HER2+ ή HER2-, και υψηλό Ki-67 (>20%)
- iv. *HER2* (human epithelial growth factor receptor 2): Ο όγκος εκφράζει το γονίδιο ERBB2, χωρίς να εκφράζει οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς. HER+, ER-, PR-
- v. *Basal Like*: Ο όγκος δεν εκφράζει, ούτε οιστρογονικούς ούτε προγεστερονικούς υποδοχείς, ούτε το γονίδιο ERBB2 (triple negative carcinoma TNBC). Εκφράζει στοιχεία βασικών κυττάρων, όπως κυττοκερατίνη 5/6 (cytokeratin, CK) και/ή τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor receptor, EGFR). ER-, PR-, HER2-, CK 5/6+ και/ή EGFR+ Καθένας από αυτούς τους τύπους, έχει διαφορετικό ιστολογικό προφίλ, κλινικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση. (ΕΙΚΟΝΑ 7)



ΕΙΚΟΝΑ 7: Σχηματική παρουσίαση (α) της ιστοπαθολογοανατομικής ταξινόμησης, (β) της μοριακής ταξινόμησης και (γ) του χρονοδιαγράμματος που αποτυπώνει τα σημαντικότερα γεγονότα που συνέβαλλαν στο να κατανοήσουμε καλύτερα την βιολογία του καρκίνου του μαστού. (Kashyap et al. 2022)

Τα κριτήρια ταξινόμησης αποφασίστηκαν από το 2013 European St Gallen Consensus, αυξάνοντας το cut-off όριο για το Ki-67 στο 20% (ενώ ως το 2013 ήταν 14% προκειμένου να διαχωριστούν οι δύο κατηγορίες Luminal) και μειώνοντας το PR στο 20%. (Untch et al. 2013) Οι δύο τύποι Luminal, αποτελούν το 60% του συνόλου των καρκίνων. Διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο.

Η HER2+ νόσος διαγιγνώσκεται με ανοσοϊστοχημεία, όταν υπερεκφράζεται το γονίδιο HER2 ή με in situ υβριδισμό, που δείχνει ενίσχυση του HER2. Οι περισσότεροι όγκοι, έχουν υψηλό grade και είναι επιθετικοί. Εντούτοις αυτοί οι όγκοι, είναι χημειοευαίσθητοι και ανταποκρίνονται καλά στη χορήγηση του ανθρώπινου μονοκλωνικού ανταγωνιστή trastuzumab (Herceptin) πετυχαίνοντας pCR στο 23%-40% των περιπτώσεων. Από την άλλη, κάποιοι όγκοι δεν ανταποκρίνονται στο Herceptin και μοριακές αναλύσεις απέδειξαν ότι οι ανθεκτικοί όγκοι είναι αυτοί που έχουν απολέσει το γονίδιο PTEN στο μονοπάτι ενεργοποίησης PIK3CK, υπερεκφράζουν τον IGF-1R ή το MUC4. (Faratian et al. 2009), (Cittelly et al. 2010), (Price-Schiavi et al. 2002)

Ο TNBC ευθύνεται για το 30% των θανάτων, που οφείλονται στο καρκίνο του μαστού παρότι αποτελεί το 10%-20% του συνόλου των καρκίνων. Τα περισσότερα είναι διηθητικά πορογενή και ένα μικρό ποσοστό είναι μεταπλαστικά καρκινώματα. (McMullen, Zoumberos, and Kleer 2019) Παρότι το 39% θα πετύχει pCR με την νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, γενικά έχουν την χειρότερη πρόγνωση. Γίνανε προσπάθειες για περαιτέρω κατηγοριοποίηση του TNBC και με βάση τους Lehman et al. μπορούμε να διακρίνουμε 4 υποτύπους (Vanderbilt subtypes) basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), μεσεγχυματικό (mesenchymal, MES) και luminal που εκφράζει ανδρογονικό υποδοχέα (luminal androgen receptor, LAR). (Lehmann et al. 2011) Το BL1, αποτελεί το 36% των

περιπτώσεων και έχει τη καλύτερη ανταπόκριση στη NACT. Το BL2, έχει τα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη NACT, υψηλά ποσοστά υποτροπής και θνησιμότητας. Ο τύπος MES, χαρακτηρίζεται από απουσία TILs, χαμηλά ποσοστά μασχαλιαίων μεταστάσεων και υψηλά ποσοστά πνευμονικών μεταστάσεων. Τα TILs, αποτελούν λεμφικά κύτταρα μέσα στον όγκο εκ των οποίων μερικά συμβάλλουν στην αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, έναντι του όγκου ενώ άλλα όπως τα death ligand-1 (PD-L1), βοηθάνε τα καρκινικά κύτταρα να ξεφύγουν από το ανοσοποιητικό. Ο LAR έχει συνήθως χαμηλό grade, συχνά διηθεί λεμφαδένες και παρουσιάζει οστικές μεταστάσεις.

Σταδιοποίηση του Καρκίνου του Μαστού

Το πιο συχνό σύστημα ταξινόμησης και σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού είναι το σύστημα TNM (tumor, node, metastasis). (Kalli et al. 2018) (πίνακας 4), (πίνακας 5)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget disease not associated with invasive carcinoma or DCIS
T1	Tumor size \leq 20 mm
T1mi	Tumor size \leq 1 mm
T1a	Tumor size $>$ 1 mm but \leq 5 mm
T1b	Tumor size $>$ 5 mm but \leq 10 mm
T1c	Tumor size $>$ 10 mm but \leq 20 mm
T2	Tumor size $>$ 20 mm but \leq 50 mm
T3	Tumor size $>$ 50 mm
T4	Tumor with direct extension to the chest wall and/or the skin with macroscopic changes
T4a	Tumor with chest wall invasion
T4b	Tumor with macroscopic skin changes including ulceration and/or satellite skin nodules and/or edema
T4c	Tumor with criteria of both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

cN Category	cN Criteria
cNX	Regional nodes cannot be assessed (previously removed)
cN0	No regional nodal metastases
cN1	Metastases to movable ipsilateral level I and/or level II axillary nodes
cN1mi	Micrometastases
cN2	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases
cN2a	Metastases to fixed or matted ipsilateral level I and/or level II axillary nodes
cN2b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes without axillary metastases
cN3	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases; or metastases to ipsilateral supraclavicular nodes
cN3a	Metastases to ipsilateral level III axillary nodes with or without level I and/or level II axillary metastases
cN3b	Metastases to ipsilateral internal mammary nodes with level I and/or level II axillary metastases
cN3c	Metastases to ipsilateral supraclavicular nodes
M Category	M Criteria
M0	No clinical or imaging evidence of distant metastases
cM0(i+)	No clinical or imaging evidence of distant metastases, but with tumor cells or deposits measuring ≤ 0.2 mm detected in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in the absence of clinical signs and symptoms of metastases
cM1	Distant metastases on the basis of clinical or imaging findings
pM1	Histologically proven distant metastases in solid organs; or, if in nonregional nodes, metastases measuring > 0.2 mm

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Σταδιοποίηση καρκίνου του μαστού κατά TNM με βάση την ACR. (Kalli et al. 2018)

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

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Περίληψη της ανατομικής σταδιοποίησης. (Kalli et al. 2018)

Το σύστημα αυτό εμφανίστηκε αρχικά στη Γαλλία, τη δεκαετία του 40. Παλαιότερα, λαμβάνονταν υπόψη μόνο η επέκταση της νόσου. (Plichta et al. 2018) Ωστόσο μετά το 2010, κατέστη σαφές ότι η πρόγνωση εξαρτάται από βιολογικούς παράγοντες του όγκου (grade, έκφραση ορμονών, HER2). Έτσι στην όγδοη αναθεώρηση του συστήματος, αυτοί οι παράγοντες συνυπολογίστηκαν και προέκυψαν δύο συστήματα σταδιοποίησης, το ανατομικό που περιλαμβάνει το μέγεθος του όγκου, τους λεμφαδένες και τις μεταστάσεις και το προγνωστικό, που περιλαμβάνει και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου. Το ανατομικό στάδιο, χωρίζεται σε 4 κατηγορίες: i) κλινικό στάδιο, το στάδιο που προκύπτει μετά την κλινική εξέταση και τον απεικονιστικό έλεγχο, ii) παθολογικό στάδιο, προκύπτει μετά το χειρουργείο και την ιστολογική επιβεβαίωση του όγκου, iii) στάδιο μετά τη θεραπεία, iv) νέο στάδιο σε περίπτωση υποτροπής. (Kalli et al. 2018)

Έλεγχος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.

Σε ασθενείς με ασυμπτωματικό καρκίνο αρχικού σταδίου, ο αιματολογικός έλεγχος για τη λειτουργία του ήπατος και η γενική αίματος δεν προσφέρουν επιπλέον πληροφορίες. (Louie et al. 2015) Επιπλέον δεν προτείνεται η χρήση των καρκινικών δεικτών προκειμένου να διαγνωστεί πιθανή υποτροπή της νόσου.

Ο ρόλος της MRI στην αρχική διάγνωση παραμένει σημείο αντιπαράθεσης. Η MRI έχει υψηλή ευαισθησία, όσον αφορά την εκτίμηση του μεγέθους της νόσου ειδικά σε πυκνούς μαστούς, όπου μπορεί να υπάρχει νόσος occult και μπορεί εύκολα να διαφύγει. Από την άλλη όμως, θα πρέπει να συνυπολογίζεται ότι η μαγνητική μαστών παρουσιάζει υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών ευρημάτων, γεγονός το οποίο αυξάνει της άσκοπες βιοψίες και εξαναγκάζει στην διεξαγωγή περαιτέρω διαγνωστικών μεθόδων. (Weber et al. 2012) Η MRI, τείνει να υπερεκτιμά το μέγεθος της βλάβης καταλήγοντας τελικά σε αυξημένα ποσοστά μαστεκτομών, σε περιπτώσεις που θα αρκούσε μια ογκεκτομή. Συνεπώς, τα ευρήματα της MRI από μόνα τους, δεν επαρκούν για να καθορίσουν αν πρέπει η ασθενής να υποβληθεί σε μαστεκτομή ογκεκτομή. (Sorbero et al. 2009a) Επιπλέον, σε όσες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί δεν έχουν αλλάξει τα ποσοστά επανεπεμβάσεων λόγω μη επίτευξης υγιών ορίων στο πρώτο χειρουργείο. Η χρήση της πιθανολογείται ότι αυξάνει τα ποσοστά μαστεκτομών, διότι ανευρίσκει βλάβες που είναι μη ορατές στη μαστογραφία (mammographically occult), οι οποίες όμως θα εξαφανιζόταν με την ακτινοθεραπεία που θα ακολουθούσε της ογκεκτομής. (Sorbero et al. 2009b)

Δυο μεγάλες προοπτικές μελέτες που είχαν ως αντικείμενό τους την προεγχειρητική χρήση MRI, το κατά πόσο μπορεί να προσδιορίσει σωστά το μέγεθος της βλάβης και να μειώσει τα ποσοστά επανεπέμβασης μετά από ογκεκτομή, απέτυχαν να δείξουν όφελος. (Peters et al. 2011), (Turnbull et al. 2010) Από την άλλη, η αναδρομική ανασκόπηση των Fisher et al, κατέληξε ότι υπάρχει όφελος. (Fischer et al. 2004) Με βάση τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης των Houssami et al., η χρήση της μαγνητικής κατά τη σταδιοποίηση άλλαξε την απόφαση για το είδος της χειρουργικής επέμβασης

σε ποσοστό κυμαινόμενο μεταξύ 7,7% και 33,3%, χωρίς ωστόσο να διαφοροποιούνται τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβίωσης. (Houssami et al. 2008) Προς το παρόν, σύμφωνα με το NCCN, δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η χρήση της MRI μειώνει τα ποσοστά θετικών ορίων. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη σταδιοποίηση ασθενών, που θα υποβληθούν σε νεοεπικουρική θεραπεία για να ανευρεθεί πολυκεντρική ή πολυεστιακή νόσος. Επιπλέον ενδείξεις για μαγνητική μαστών, είναι κλινικά ψηλαφητή νόσος στη μασχάλη χωρίς να έχει εντοπιστεί πρωτοπαθής εστία, νόσος Paget της θηλής χωρίς να εντοπίζεται αλλού νόσος στο μαστό είτε κλινικά είτε απεικονιστικά, στην παρακολούθηση ασθενών που έπασχαν από καρκίνο που δεν φαινόταν στη μαστογραφία και σε άτομα με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού παραπάνω από 20% (ο κίνδυνος υπολογίζεται από μοντέλα).

Σε όσες ασθενείς, εμφανίζονται ύποπτα κλινικά σημεία μεταστατικής νόσου, συστήνεται περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος προς αποκλεισμό μεταστατικής νόσου. Μεταστάσεις αναγνωρίζονται με σπινθηρογράφημα οστών στο 5,1%, 5,6% και 14% των ασθενών με καρκίνο μαστού σταδίου I, II και III αντίστοιχα και συνήθως δεν αναγνωρίζεται μετάσταση με υπερηχογράφημα ήπατος και αξονική θώρακα σε ασθενείς σταδίου I και II (Ravaioli et al. 2002)

Βιοχημικός έλεγχος για την ηπατική λειτουργία (SGOT, SGPT, γGT) και αλκαλική φωσφατάση, γίνεται εφόσον η ασθενής χρειαστεί να λάβει νεοεπικουρική ή επικουρική συστηματική θεραπεία. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν εντοπισμένο άλγος σε κάποιο οστό ή αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, συστήνεται σπινθηρογράφημα οστών ή FDG PET/CT. Κατά αντιστοιχία συστήνεται CT θώρακα, εφόσον ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (π.χ. βήχα ή αιμόπτυση) και απεικόνιση της κοιλιακής χώρας με CT ή MRI, αν η ασθενής παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα στο βιοχημικό έλεγχο ή έχει ευρήματα κατά την κλινική εξέταση της κοιλιακής χώρας. Το FDG PET/CT δε διενεργείται σε ασθενείς με καρκίνο σταδίου I ή II ή χειρουργήσιμου III (T3, N1) λόγω του ότι έχει:

- Υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων όταν οι εστίες έχουν μέγεθος < 1 εκ. ή όταν ο όγκος είναι low-grade.
- Υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών ευρημάτων σε ασθενείς χωρίς τοπικά προχωρημένη νόσο
- Χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση νόσου στους μασχαλαίους λεμφαδένες (Rosen, Eubank, and Mankoff 2007)

Παθολογοανατομική εξέταση

Το μέγεθος του όγκου και τα βιολογικά του χαρακτηριστικά που προκύπτουν από την παθολογοανατομική – ιστολογική εξέταση αποτελούν τους βασικότερους παράγοντες που καθορίζουν την ενδεδειγμένη θεραπεία για την κάθε ασθενή. Το παρασκεύασμα πρέπει πάντα να σημαίνεται κατά τη διάρκεια της επέμβασης από τον χειρουργό, προκειμένου να μπορεί ο παθολογοανατόμος να προσδιορίζει με ακρίβεια τα εγχειρητικά όρια, την απόσταση βλάβης από αυτά και την ακριβή θέση της στο μαζικό παρέγχυμα. Έτσι αν προκύψει ότι ο όγκος εκτείνεται πάνω σε κάποιο όριο, θα είναι εύκολο για το χειρουργό μετά να ξέρει, πού ακριβώς θα πρέπει να γίνει η επανεπέμβαση. Ζητάτε από τον παθολογοανατόμο να εξετάσει τί είδους όγκος είναι η βλάβη, δηλαδή από πού προέρχεται και από τί κύτταρα αποτελείται και να προσδιορίσει τους βιοδείκτες του όγκου, δηλαδή το κατά πόσο εκφράζει οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς και το γονίδιο HER2. Επίσης σημαντική είναι η εκτίμηση του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67, ειδικά σε ορμονοεξαρτούμενους όγκους που δεν εκφράζουν το HER2. (Weigelt et al. 2010)

Στο παραπεμπτικό, που συνοδεύει το παρασκεύασμα πρέπει πάντα να αναγράφεται το ατομικό ιστορικό του ασθενή, η λήψη φαρμάκων, η ηλικία, προηγούμενες βιοψίες στο μαστό, αν διανύει εγκυμοσύνη ή λοχειά, τα κλινικά χαρακτηριστικά του όγκου και η κλινική κατάσταση της μασχάλης, προηγηθείσα ακτινοβολήση στέρνου, προηγηθείσα χορήγηση νεοεπικουρικής θεραπείας. Δεδομένα από τις Η.Π.Α υποδεικνύουν ότι στο 50% των περιπτώσεων

το παραπεμπτικό, δεν είναι σωστά συμπληρωμένο και λείπουν σημαντικές πληροφορίες για τη διαχείριση του ασθενή. Το College of American Pathologists (CAP), έχει αναπτύξει πρωτόκολλο συμπλήρωσης συνοδευτικού παραπεμπτικού προκειμένου να μη διαλάθουν σημαντικές κλινικές πληροφορίες.

Γενετική συμβουλευτική

Ορισμένοι ασθενείς, είτε έχουν νοσήσει οι ίδιοι, είτε κάποιος στην οικογένειά τους, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Θεωρούνται ασθενείς αυξημένου κίνδυνου (high risk for hereditary breast cancer) και συστήνεται η παρακολούθησή τους, να είναι πιο εντατική. Συγκεκριμένοι τύποι κληρονομικού καρκίνου του μαστού ή της ωοθήκης, έχουν συσχετιστεί με παθογόνα γονίδια, ειδικά τα γονίδια όπως το BRCA1/2 ή το TP53 με το οποίο σχετίζεται το σπάνιο σύνδρομο, Li-Fraumeni syndrome (LFS). (Venkitaraman 2002) Αυτά είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων και αυξάνουν την πιθανότητα καρκινογένεσης σε νεαρή ηλικία και δεν εντοπίζονται σε γονίδια που συνδέονται με το φύλο. Συνεπώς, μπορούν να κληρονομηθούν και από τους δύο γονείς και είναι αυτοσωμικά επικρατούντα γονίδια. Δηλαδή ο απόγονος ενός ατόμου, που φέρει κάποιο από αυτά τα παθογόνα γονίδια, έχει 50% πιθανότητα να τα κληρονομήσει. (Daly et al. 2021)

Και τα δυο γονίδια BRCA1,2 κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην καταστολή της καρκινογένεσης. Η πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο ένας φορέας, διαφέρει από άτομο σε άτομο, ακόμα και μέσα στην ίδια την οικογένεια καθώς είναι γονίδια που παρουσιάζουν διαφορετικού βαθμού διεισδυτικότητα. (Levy-Lahad et al. 1997) Ο κίνδυνος να αναπτύξει καρκίνου του μαστού ο φορέας του παθογόνου γονιδίου BRCA1,2, κυμαίνεται μεταξύ 41%-90%. (Mavaddat et al. 2013) Ο τύπος καρκίνου που προκύπτει εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία και είναι πιο επιθετικός συγκριτικά με ασθενείς που εμφανίζουν σποραδικό καρκίνου μαστού. Με βάση μια μετανάλυση 60 μελετών, οι πάσχοντες από καρκίνο μαστού που φέραν μεταλλάξεις στα BRCA1,2 παρουσίαζαν πολύ χειρότερη ολική επιβίωση από τους πάσχοντες χωρίς μετάλλαξη στα BRCA1,2.

(HR, 1.30; 95% CI, 1.11–1.52; $P=0.001$) (Baretta et al. 2016) Αρκετές μελέτες έδειξαν, ότι οι ασθενείς με BRCA1,2 μετάλλαξη, συνήθως εμφανίζουν τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού. (Atchley et al. 2008) Από το σύνολο των ασθενών με τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού, το 7%-16% θα βρεθεί ότι παρουσιάζει μετάλλαξη στο BRCA1. (Lee et al. 2011) Όταν όμως το δείγμα περιοριστεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 40%, το ποσοστό όσων έχουν BRCA1, αυξάνεται στο 36%, ενώ το αντίστοιχο για ηλικία έως 50 ετών αγγίζει το 27%. (Copson et al. 2018) Επίσης ανάμεσα στους ασθενείς με TNBC, εκείνοι με τη μετάλλαξη στα BRCA1,2 παρουσίασαν τη νόσο σε πολύ μικρότερη ηλικία, γύρω στα 39 έτη. (Fostira et al. 2012) Εκτός όμως από το καρκίνο του μαστού, οι μεταλλάξεις στα BRCA1,2 γονίδια, έχουν συσχετιστεί επίσης με καρκίνο ωοθηκών. Οι φορείς BRCA1 παρουσιάζουν πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών μέχρι την ηλικία των 70, 48.3% (95% CI, 38.8%–57.9%), ενώ οι φορείς BRCA2 έχουν πιθανότητα ανάπτυξης μέχρι την ηλικία των 70, 20% (95% CI, 13.3%–29.0%). (Chen et al. 2020) Συνήθως εμφανίζουν high grade ορώδες αδenoκαρκίνωμα. (Norquist et al. 2016) Τέλος τα παθογόνα BRCA1,2 αυξάνουν τη πιθανότητα για καρκίνο προστάτη {BRCA1 29% (95% CI, 17%–45%) (Nyberg et al. 2020) και BRCA2 60% (95% CI, 43%–78%)}, για καρκίνο παγκρέατος (BRCA1 1%-11% και BRCA2 0%-17%). (Lal et al. 2000)

Σε ασθενείς που έχουν γνωστή μετάλλαξη BRCA1,2 με βάση τα NCCN, συστήνεται να ξεκινάει ο έλεγχος του μαστού από την ηλικία των 18 με κλινική εξέταση κάθε 6-12 μήνες. Από τα 25 και μετά, θα πρέπει να υποβάλλεται ετησίως σε MRI μαστών και από τα 30 και μετά, συστήνεται ετησίως και μαστογραφία. (Saslow et al. 2007) Μετά την ηλικία των 40 γίνεται συμβουλευτική για προφυλακτική μαστεκτομή άμφω και αποκατάσταση. Αντίστοιχα για τον έλεγχο των ωοθηκών συστήνεται η έναρξη παρακολούθησης με ετήσιο διακολπικό υπερηχογράφημα και μέτρηση του Ca125 στον ορό του αίματος από την ηλικία των 30-35. Προτείνεται η προφυλακτική εξαρτηματοεκτομή άμφω εφόσον ολοκληρώσουν τον οικογενειακό τους προγραμματισμό ή στην ηλικία των 40.

Το σύνδρομο Li-Fraumeni σχετίζεται με μεταλλάξεις στο Trp53, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17. Το Trp53, χαρακτηρίζεται ως ο φύλακας του γονιδιώματος και ελέγχει τον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση. (Lane 1992) Μεταλλάξεις σε αυτό το ογκοκατασταλτικό γονίδιο έχουν εντοπιστεί, στο 50% των οικογενειών που πάσχουν από το σύνδρομο Li-Fraumeni. (Gonzalez et al. 2009) Το σύνδρομο αυτό, παρουσιάζει πολύ υψηλή διεισδυτικότητα και ο κίνδυνος για τον πάσχοντα να εμφανίσει καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του φτάνει το 100%. Σχετίζεται με αρκετά νεοπλάσματα, σαρκώματα μαλακών μορίων, καρκίνο παχέος εντέρου, καρκίνο μαστού, γαστρικό καρκίνο, αδеноκορτικοειδές καρκίνωμα, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, μελάνωμα και όγκους εγκεφάλου. (Kamihara, Rana, and Garber 2014) Πιο συγκεκριμένα οι γυναίκες φορείς της μετάλλαξης Trp53, έχουν κίνδυνο εμφάνισης μέχρι την ηλικία των 70, για καρκίνο μαστού 54%, για όγκους μαλακών μορίων 15%, για όγκους εγκεφάλου 6% και για οστεοσάρκωμα 5%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους άντρες, είναι 22%, 19%, 11% και 11%. (Mai et al. 2016) Συχνά οι όγκοι των μαλακών μορίων και του εγκεφάλου, εμφανίζονται νωρίς στην παιδική ηλικία.

Τα κλασσικά κριτήρια για την αναγνώριση ατόμων με σύνδρομο Li-Fraumeni είναι: ένα μέλος οικογένειας που να φέρει γνωστή μετάλλαξη Trp53, ο συνδυασμός πάσχοντος με σάρκωμα μέχρι την ηλικία των 45 και ενός συγγενή με καρκίνο μέχρι πρώτου βαθμού διαγνωσμένο την ηλικία των 45, συγγενής πρώτου ή δευτέρου βαθμού με καρκίνο που διαγνώστηκε νωρίτερα από τα 45, ή που διαγνώστηκε με σάρκωμα σε οποιαδήποτε ηλικία. Τα κριτήρια αυτά έχουν υψηλή προγνωστική αξία (περίπου 56%) και υψηλή ειδικότητα, παρότι η ευαισθησία τους είναι σχετικά χαμηλή (40%). (Gonzalez et al. 2009) Σε αυτά τα κλασσικά κριτήρια, προστέθηκαν νέα από τον Chompret αυξάνοντας την ευαισθησία διάγνωσης στο 95%. (Vogel 2017) (ΠΙΝΑΚΑΣ 6) Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο σύνδρομο Li-Fraumeni προτείνεται τακτικός έλεγχος με βάση το πρωτόκολλο του Τορόντο (Kratz et al. 2017)

Κριτήρια για το σύνδρομο Li-Fraumeni με βάση το NCCN
Ασθενής διαγνωσμένος με σάρκωμα πριν την ηλικία των 45 και συγγενής πρώτου βαθμού διαγνωσμένος < 45 και ένας επιπλέον συγγενής πρώτου/δευτέρου βαθμού διαγνωσμένος με καρκίνο < 45 ή με σάρκωμα σε οποιαδήποτε ηλικία.
Ασθενής με όγκο που σχετίζεται με το σύνδρομο Li-Fraumeni διαγνωσμένος < 45 έτη και ένας συγγενής πρώτου/δευτέρου βαθμού με όγκο που σχετίζεται με το σύνδρομο Li-Fraumeni διαγνωσμένος < 56 έτη ή με πολλαπλούς καρκίνους σε οποιαδήποτε ηλικία.
Ασθενής με πολλαπλούς πρωτοπαθείς όγκους διαγνωσμένος < 46 έτη εκ των οποίων τουλάχιστον οι δύο σχετίζονται με το σύνδρομο Li-Fraumeni
Ασθενής με αδενοκορτικοειδές καρκίνωμα, καρκίνωμα χοριοειδούς πλέγματος ή ραβδομυοσάρκωμα εμβρυικού αναπλαστικού τύπου διαγνωσμένο σε οποιαδήποτε ηλικία.
Ασθενής με καρκίνο μαστού πριν τα 31 έτη.
Άτομο που προέρχεται από οικογένεια που φέρει μετάλλαξη στο Trp53.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Κριτήρια για το σύνδρομο Li-Fraumeni με βάση το NCCN. (Vogel 2017)

Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου χειρουργήσιμο, υποβάλλονται αρχικά σε χειρουργική επέμβαση (μαστεκτομή ή ογκεκτομή) και μετά λαμβάνουν συμπληρωματική συστηματική θεραπεία, εφόσον ενδείκνυται και με βάση τα χαρακτηριστικά του όγκου, το μέγεθος του, το grade, τη διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων, την έκφραση ορμονικών υποδοχέων και HER και του γονιδιώματος του όγκου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, συστήνεται νεοεπικουρική θεραπεία η οποία ακολουθείται μετά από χειρουργική αντιμετώπιση. Μετά το χειρουργείο ακολουθεί ακτινοθεραπεία στις περιπτώσεις που ενδείκνυται.

Οι ασθενείς που εμφανίζονται με μεταστατικό καρκίνο μαστού, λαμβάνουν μόνο συστηματικές θεραπείες.

Χειρουργική Επέμβαση

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες απέδειξαν ότι η μαστεκτομή, είναι εξίσου ασφαλής με την ογκεκτομή και ακτινοβόληση του εναπομείναντος μαζικού παρεγχύματος καθώς παρουσιάζουν αντίστοιχα ποσοστά ολικής επιβίωσης. (Fisher et al. 2002), (Veronesi et al. 2002), (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby, et al. 2011) Η επιλογή της κατάλληλης αντιμετώπισης για κάθε ασθενή, γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή και τον θεράποντα εφόσον συζητηθούνε τα προτερήματα και τα μειονεκτήματα καθώς και οι πιθανές επιπλοκές κάθε μεθόδου.

Χειρουργείο με διατήρηση μαστού: Η ογκεκτομή επιτρέπει στην ασθενή, να διατηρήσει το μαστό της και αποτελεί ασφαλή ογκολογικά επιλογή.

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες αντενδείκνυται και πρέπει υποχρεωτικά οι ασθενείς μας, να υποβληθούν σε μαστεκτομή. Τέτοιες είναι:

- αν η ασθενής είναι έγκυος και δεν μπορεί να λάβει ακτινοθεραπεία
- αν έχει διάσπαρτες αποδεδειγμένα κακοήθεις ή ύποπτες μικροαποτιτανώσεις στην μαστογραφία
- αν έχει διάσπαρτη νόσο (πολυεστιακή) που δεν εντοπίζεται σε ένα συγκεκριμένο σημείο και δεν μπορεί να αφαιρεθεί όλη ασφαλώς με μία ογκεκτομή εξασφαλίζοντας παράλληλα καλό κοσμητικό αποτέλεσμα
- αν έχει παθολογικά διηθημένα εγχειρητικά όρια
- αν φέρει ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο ATM

Εκτός από αυτές τις απόλυτες αντενδείξεις για χειρουργείο διατήρησης μαστού, υπάρχουν και σχετικές αντενδείξεις:

- Προηγηθείσα ακτινοβολήση στο μαστό ή το θωρακικό τοίχωμα
- Νόσος συνδετικού ιστού που επηρεάζει το δέρμα (κυρίως σκληρόδερμα και ερυθρηματώδης λύκος)
- Γνωστή μετάλλαξη ή υποψία ύπαρξης μετάλλαξης γονιδίων που προδιαθέτουν για υποτροπή καρκίνου του μαστού

Αρκετές μελέτες που έγιναν με δείγμα ασθενείς που εμφάνισαν καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου και αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό ογκεκτομής και ακτινοβολίας, κατέληξαν στο ότι η εμφάνιση της νόσου σε νεαρή ηλικία, είναι ένας πολύ σημαντικό προγνωστικός παράγοντας για αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της νόσου μετά την ογκεκτομή. (Fourquet et al. 1989), (Komoike et al. 2006), (Zhou, Gautam, and Recht 2007) Παράγοντες κινδύνου, όπως το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή γενετικής προδιάθεσης για ανάπτυξή του, είναι πιο πιθανό να υπάρχουν σε ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο σε νεότερη ηλικία, επηρεάζοντας και καθορίζοντας έτσι τη πιθανότητα υποτροπής και την ολική επιβίωση. (Golshan et al. 2006) Κάποιες μελέτες απέδειξαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (Fisher et al. 2002),(Veronesi et al. 2002) και λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση με διατήρηση μαστού συγκριτικά με εκείνες που υπεβλήθησαν σε μαστεκτομή. (Agarwal et al. 2014), (Hartmann-Johnsen et al. 2015)

Μαστεκτομή: Η μαστεκτομή ενδείκνυται για όσες ασθενείς, δεν είναι υποψήφιες για χειρουργείο διατήρησης μαστού ή για όσες την επιλέγουν εφόσον έχουν συζητήσει με τον θεράποντα και έχουν ενημερωθεί για τα μειονεκτήματα και τα πλεονεκτήματα της μεθόδου. Έχουμε πολύ λίγα δεδομένα στη διάθεσή μας, σχετικά με την επίδραση που έχει στην ολική επιβίωση η προφυλακτική ετερόπλευρη μαστεκτομή, σε ασθενείς που παρουσίασαν καρκίνο στον ένα μαστό. (Recht 2009) Η ανάλυση των δεδομένων (που προκύπτουν από την SEER database) ασθενών με καρκίνο που εντοπίζεται στον ένα μαστό και που υπεβλήθησαν ταυτόχρονα με την μαστεκτομή του πάσχοντος μαστού και σε ετερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή από το 1998-2003, έδειξε διαφορά στην

επιβίωση μόνο σε νέες ασθενείς (18–49 ετών), με καρκίνο σταδίου I ή II που δεν εξέφραζε ορμονικούς υποδοχείς (ER-, HR, 0.68; 95% CI, 0.53–0.88; P = .004) (Bedrosian, Hu, and Chang 2010) Η 5ετής επιβίωση των ατόμων αυτών, παρουσίασε ελαφρά βελτίωση με την προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή έναντι της απλής μαστεκτομής του πάσχοντος μαστού. (88.5% vs. 83.7%, difference = 4.8%) (Bedrosian et al. 2010) Μια στατιστική προσομοίωση των αποτελεσμάτων επιβίωσης, στην 20 ετία σε ασθενείς με καρκίνο σταδίου I/II που δε φέρανε γενετική μετάλλαξη στο BRCA και υπεβλήθησαν σε προφυλακτική ετερόπλευρη μαστεκτομή έδειξε ότι το πραγματικό όφελος ήταν κάτω του 1%. (Portschy, Kuntz, and Tuttle 2014) Μια μετανάλυση που ακολούθησε με το ίδιο δείγμα ασθενών, απέτυχε να αποδείξει διαφορά στην πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων. (Fayanju et al. 2014) Επί του παρόντος η ετερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή, συστήνεται μόνο στις περιπτώσεις γνωστής γενετικής μετάλλαξης σε παθολόγο γονίδιο.

Σε κάθε περίπτωση, ανεξάρτητα του ποια χειρουργική επέμβαση θα γίνει εν τέλει, το βασικό είναι να αφαιρεθεί ολόκληρη η βλάβη και να επιτευχθούν αρνητικά «καθαρά» χειρουργικά όρια. Με αυτόν τον όρο εννοούμε να μην υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στο όριο του παρασκευάσματος (no ink on tumor).

Χειρουργική σταδιοποίηση μασχάλης: Η σταδιοποίηση της μασχάλης, αποτελεί βασικό κομμάτι της θεραπείας καθώς από αυτή θα εξαρτηθούν οι περαιτέρω επικουρικές θεραπείες. Η λεμφική απορροή του μαστού, γίνεται μέσω των λεμφαδένων της μασχαλιαίας χώρας, των έσω μαστικών λεμφαδένων και των υπερκλειδίων. (Kiricuta and Tausch 1992) Ο τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης (ALND) προϋποθέτει να έχουν αφαιρεθεί τουλάχιστον 10 λεμφαδένες. (Axelsson, Mouridsen, and Zedeler 1992) Ο ALND, θα πρέπει να επεκταθεί και να αφαιρεθούν και υπερκλειδίοι λεμφαδένες III επιπέδου, μόνο αν αναγνωρισθεί μεγάλη νόσος στα επίπεδα I και II. Στον τυπικό ALND, τα όρια εκτομής είναι προς τα πάνω η μασχαλιαία φλέβα, εκ των έσω ο έλασσον θωρακικός μυς και επί τα εκτός ο πλατύς ραχιαίος. (Bland

et al. 1999) Ο ALND έχει αντικατασταθεί πλέον από τη βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SLNB) στους ασθενείς που δεν έχουν κλινικά νόσο στη μασχάλη.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την SLNB και τον ALND. Η πρώτη μελέτη, η Milan των Veronesi et al., τυχαιοποίησε 516 ασθενείς, από το 1998-1999, οι οποίοι είχαν όγκους έως 2 εκ. και υπεβλήθησαν σε ογκεκτομή σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία έγινε κατευθείαν διεγχειρητικά ALND ενώ στη δεύτερη έγινε SLNB και ακολούθησε εκτομή όλων των λεμφαδένων εφόσον ο φρουρός ήταν θετικός. Μετά από 79 μήνες παρακολούθησης, δεν υπήρχε καμία διαφορά ούτε στην OS ούτε στην DFS. (Veronesi et al. 2006) Μια παρόμοια μελέτη η (NSABP) B-32, διεξήχθη στις Η.Π.Α. από το 1999-2004 και τυχαιοποίησε 5611 ασθενείς με καρκίνο μαστού μεγέθους έως 2 εκ., είτε σε ALND είτε σε SLNB, με περαιτέρω λεμφαδενικό καθαρισμό, σε όσες βρέθηκε θετικός φρουρός. Μετά από 95,6 μήνες παρακολούθησης, η OS και το DFS ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. (Krag et al. 2004) Στη πορεία ακολούθησε και η μελέτη ALMANAC, με 1031 ασθενείς που χωρίστηκαν πάλι σε δύο ομάδες, μια με ALND και μια με SLNB και σκοπός της ήταν, να μελετήσει πιο ποιοτικά χαρακτηριστικά. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης, φάνηκε ότι η απώλεια της αισθητικότητας του άκρου και το λεμφοίδημα, παρουσίαζαν μεγαλύτερα ποσοστά στην ομάδα με τον ALND. Επιπλέον στην ίδια ομάδα, η διάρκεια του χειρουργείου, η παραμονή στο νοσοκομείο και η παραμονή της παροχέτευσης, ήταν πολύ μεγαλύτερα. (Mansel et al. 2006) Ακολούθησαν και άλλες μελέτες που επιβεβαίωσαν ότι η SLNB, έχει χαμηλότερα ποσοστά νοσηρότητας από τον ALND. (Gill and SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre 2009) (Husted Madsen et al. 2008)

Ως επακόλουθο των παραπάνω μελετών, πλέον όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την διεξαγωγή SLNB, σε περίπτωση κλινικά αρνητικών λεμφαδένων.

Μια καινοτόμος μελέτη η ACOSOG Z0011, είχε ως αντικείμενό της τον ρόλο του ALND, σε περιπτώσεις ασθενών με κλινικά

αρνητική μασχάλη και θετικής απάντησης κατά την SLNB. Το δείγμα της μελέτης, αφορούσε ασθενείς ηλικίας > 18 ετών με κλινικά T1 ή T2 όγκους και < 3 θετικούς λεμφαδένες στην SLNB, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ογκεκτομή και ακολούθησε ακτινοβολήση του μαστού. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν, σε δύο ομάδες. Οι 436 έκαναν μόνο SLNB ενώ οι υπόλοιποι 420, συνέχισαν σε ALND. Φάνηκε ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στην OS και στο DFS. Μόνο η ηλικία < 50, οι μη ορμονοεξαρτόμενοι όγκοι και η μη διεξαγωγή επικουρικής ακτινοθεραπείας, μείωσαν την OS. Μετά από περίπου 10 χρόνια, τα ποσοστά τοπικόπεριοχικής υποτροπής ήταν 0,5% και 1,5% στις ομάδες, ALND και SLNB αντίστοιχα (P = 0.36). Η μέση OS, ήταν περίπου 92% και στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης, αποδεικνύουν ότι ο ALND δεν ωφελεί τους ασθενείς με αρχικού σταδίου καρκίνο που έχουν έναν ή δυο διηθημένους λεμφαδένες και θα λάβουν επικουρική ακτινοθεραπεία μαστού. (Giuliano et al. 2010) Έπειτα ακολούθησε μια ακόμα τυχαιοποιημένη μελέτη, η (IBCSG 23-01), στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς, με μικρομετάσταση σε ένα λεμφαδένα φρουρό, που δεν υπεβλήθησαν σε ALND. Η μελέτη αυτή, περιείχε και περιστατικά που υπεβλήθησαν σε μαστεκτομή (9%) και έδειξε παρόμοια αποτελέσματα επιβίωσης είτε έγινε ALND είτε όχι. (Galimberti et al. 2013)

Ο σκοπός της European EORTC group (AMAROS), ήταν να εξετάσει αν η ακτινοβολήση της μασχάλης προσφέρει καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου, με λιγότερες επιπλοκές συγκριτικά με τον ALND. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 4823 ασθενείς, με όγκους T1, T2 με θετική SLNB, που διαχωρίστηκαν να υποβληθούν σε ALND, ή να λάβουν ακτινοθεραπεία μασχάλης. Εξ αυτών, 1425 ασθενείς είχαν θετική βιοψία λεμφαδένα φρουρού. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν διαφορά στην 5 ετή OS, ούτε στο DFS. Ωστόσο τα ποσοστά λεμφοειδήματος, διαφέρανε αρκετά και ήταν 23% στην ομάδα με το ALND και 11% στην ομάδα που ακτινοβολήθηκε. (Donker et al. 2014) Αντίστοιχα προς την AMAROS, διεξήχθη και η μελέτη OTOASAR και είχε τα ίδια αποτελέσματα. (Sávolt et al. 2017)

Στις περιπτώσεις νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, τίθεται το ερώτημα αν μπορούμε να κάνουμε SLNB (αντί για απευθείας ALND) όταν η

νόσος έχει υποστρέψει εντελώς. Δηλαδή στο κατά πόσο η μέθοδος της βιοψίας λεμφαδένα φρουρού είναι αξιόπιστη, μετά τη θεραπεία. Αρκετές μελέτες είχαν ως αντικείμενό τους, αυτό ακριβώς το ερώτημα, τυχαιοποίησαν ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία η οποία υπέστρεψε σε δύο κατηγορίες. Στη μία έγινε SLNB και στην άλλη ALND. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, έδειξαν ότι σε ασθενείς που είχαν νόσο στη μασχάλη, πριν την θεραπεία η SLNB έχει πάνω από 10% πιθανότητα να είναι ψευδώς αρνητική μετά τη θεραπεία. Στη μελέτη SENTINA, το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ήταν 14,2%, στην ACOSOG-Z1071 12,6 % και στην SN FNAC 13,3 %. (Kuehn et al. 2013), (Boileau et al. 2015)

Οι περαιτέρω αναλύσεις των μελετών, έδειξαν ότι το ποσοστό ψευδών αρνητικών μειώνεται κάτω του 10% (2% - 4%) με τα παρακάτω:

- χρήση διπλής μεθόδου σήμανσης του φρουρού λεμφαδένα
- αναγνώριση τριών ή περισσότερων λεμφαδένων φρουρών
- κλιπάρισμα του παθολογικού λεμφαδένα πριν την έναρξη της νεοεπικουρικής θεραπείας (targeted axillary dissection, TAD) (Boughey et al. 2016)

Το NCCN προτείνει:

- Αν η μασχάλη είναι κλινικά αρνητική και ≤ 2 λεμφαδένες είναι ύποπτη κατά την απεικόνιση συστήνεται SLNB.
- Αν η SLNB είναι αρνητική, δε χρειάζεται περαιτέρω επέμβαση. Αν είναι 1-2 λεμφαδένες είναι διηθημένοι και ο όγκος έχει μέγεθος < 5 εκ., δεν έχει προηγηθεί νεοεπικουρική θεραπεία και θα ακολουθήσει ακτινοθεραπεία λόγω συστήνεται να μην γίνει ALND.
- Όταν η SLNB είναι θετική αλλά είναι μικρομετάσταση (μεταστατική εστία $> 0,2$ mm αλλά ≤ 2 mm), συστήνεται να μη γίνει ALND.
- Σε ασθενείς με κλινικά ψηλαφητή νόσο στη μασχάλη ή τουλάχιστον 3 απεικονιστικά ύποπτους λεμφαδένες ή αν ακολουθήσει νεοεπικουρική

θεραπεία και υπάρχει έστω και 1 ύποπτος λεμφαδένας, συστήνεται επιβεβαίωση της διήθησης με FNA ή core biopsy.

- Η διεξαγωγή ALND I και II επιπέδου, συστήνεται σε ασθενείς όπου υπάρχει παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένη διήθηση λεμφαδένων και δεν εμπίπτουν σε κάποια από τις προηγούμενες κατηγορίες. Σε ασθενείς με προηγουμένως διηθημένη μασχάλη που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία και μετά η νόσος υπέστρεψε μπορεί να γίνει SLNB με τις προϋποθέσεις που αναφερθήκαν προηγουμένως αλλά επί του παρόντος αυτό αποτελεί σύσταση κατηγορίας 2B.
- Αν για οποιοδήποτε λόγο δεν μπορεί να γίνει SLNB, συστήνεται ALND.

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μία από τις βασικές επικουρικές θεραπείες για το σωστό σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου εξατομικευμένα για κάθε ασθενή, γι αυτό ο σχεδιασμός της γίνεται χρησιμοποιώντας τον αξονικό τομογράφο, προκειμένου να χορηγηθεί ακτινοβολία στα όργανα στόχους και να προστατευτούν οι παρακείμενοι ιστοί. Οι νεότερες τεχνικές ακτινοθεραπείας, επιτρέπουν τη χορήγηση μεγαλύτερης δόσης ομοιογενώς ενώ ταυτόχρονα προστατεύονται γειτονικά όργανα. Επιπλέον, συγκεκριμένα για την ακτινοβολήση του μαστού, λαμβάνονται υπόψη και οι αναπνευστικές κινήσεις, ώστε το μηχάνημα να συγχρονίζεται με την φυσιολογικά αναπνευστική λειτουργία της ασθενούς. (Mulliez et al. 2013) Η ακτινοβολήση του μαζικού παρεγχύματος του θωρακικού τοιχώματος και της μασχαλιαίας χώρας, γίνεται με φωτόνια με ή χωρίς ηλεκτρόνια. Ιστογράμματα δόσης – όγκου χρησιμοποιούνται για να υπολογιστεί η δόση του πεδίου, η δόση που δέχονται «κατά λάθος» φυσιολογικά όργανα (κυρίως καρδιά και πνεύμονας) και για να εξασφαλιστεί ότι θα ακτινοβοληθεί επαρκώς ολόκληρη η περιοχή που σχεδιάζουμε (planning target volume, PTV) και περιλαμβάνει εκτός από τον μαστό/θωρακικό τοίχωμα και την υπερκλείδιο περιτονία, τα μασχαλιαία επίπεδα I, I και III και την αλυσίδα των έσω μαστικών λεμφαδένων. Συνήθως χρησιμοποιείται η τεχνική IMRT. (Mukesh et al. 2013)

Ακτινοθεραπεία μαστού: Η ακτινοθεραπεία ολόκληρου του μαστού (Whole Breast Radiation Therapy, WBRT) μειώνει τον κίνδυνο τοπικών

υποτροπών και προσφέρει όφελος στην επιβίωση. (Clarke et al. 2005) Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν, μειωμένα ποσοστά τοπικής υποτροπής όταν χορηγήθηκε συμπληρωματική δόση στην κοίτη του όγκου (boost dose). (Antonini et al. 2007), (Bartelink et al. 2001) Συνολικά 4 μελέτες, εξέτασαν σχήματα υποκλασματοποιημένης WBRT (39–42.9 Gy σε μονά κλάσματα των 2.6–3.3 Gy) με το στάνταρ σχήμα των 50 Gy σε μονά κλάσματα των 2 Gy. (START Trialists' Group, Bentzen, Agrawal, Aird, Barrett, Barrett-Lee, Bentzen, et al. 2008), (START Trialists' Group, Bentzen, Agrawal, Aird, Barrett, Barrett-Lee, Bliss, et al. 2008), (Owen et al. 2006), (Whelan et al. 2010). Τα 10 ετή αποτελέσματα των μελετών συμφωνούν ότι ο τοπικός έλεγχος της νόσου και το αισθητικό αποτέλεσμα ήταν παρόμοια με το σχήμα των 42.5 Gy σε 16 κλάσματα χορηγούμενα σε 3,2 εβδομάδες, συγκρινόμενα με την στάνταρ δόση των 50 Gy σε 25 κλάσματα χορηγούμενα σε 5 εβδομάδες, Αντιθέτως, οι επιπλοκές όπως, ρίκνωση του μαστού, τηλαγγειεκτασίες και οίδημα ήταν λιγότερες με το βραχύ πρωτόκολλο. (Haviland et al. 2013) Εν συνεχεία, ακολούθησαν και άλλες αντίστοιχες μελέτες, οι οποίες επιβεβαίωσαν τα ευρήματα. Η μελέτη FAST, απέδειξε ότι είναι ασφαλής η χορήγηση 30 Gy, ή 28.5 Gy σε 5 κλάσματα, χορηγούμενα καθημερινά για μία εβδομάδα, σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με καρκίνο σταδίου pT1-2,N0. (Brunt et al. 2020)

Η μελέτη FAST Forward, τυχαιοποίησε ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο μαστού, μετά από ογκεκτομή ή μαστεκτομή, σε τρεις κατηγορίες στις οποίες χορηγήθηκαν αντίστοιχα 40 Gy σε 15 κλάσματα σε διάστημα 3 εβδομάδων, 27 Gy σε 5 κλάσματα σε διάστημα 1 εβδομάδας και 26 Gy χορηγούμενα σε 5 κλάσματα σε διάστημα 1 εβδομάδας. Η πενταετής υποτροπή νόσου, ήταν 2,1% στη πρώτη κατηγορία, 1,7% στη δεύτερη κατηγορία (5.4 Gy ανά κλάσμα; HR, 0.86; 95% CI, 0.51–1.44) και 1,4% στη τρίτη (5.2 Gy ανά κλάσμα; HR, 0.67; 95% CI, 0.38–1.16). (Murray Brunt et al. 2020) Αντίστοιχα τα ποσοστά επιπλοκών, ήταν 10%, 12% και 15%. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου π.χ. ηλικία < 50 ετών, νόσος high-grade, θετικά όρια η χορήγηση δόσης boost στην κοίτη του όγκου με ηλεκτρόνια, φωτόνια ή βραχυθεραπεία μειώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής. (Vrieling et al. 2000), (Jones et al. 2009), (Vrieling et al. 2017)

Η μερική ακτινοβολήση μαστού (Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI) μελετήθηκε και είχε παρόμοια αποτελέσματα με την WBRT όσον αφορά τα ογκολογικά ζητούμενα και καλύτερα κοσμητικά αποτελέσματα αλλά μόνο σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με αρχόμενη νόσο. (Coles et al. 2017), (Meattini et al. 2020)

Ακτινοθεραπεία θωρακικού τοιχώματος: Σε περιπτώσεις μαστεκτομών και διήθησης μυός ή δέρματος, ή αν ο όγκος έχει T>5 εκ. ή αν έγινε ALND λόγω νόσου στη μασχάλη, η ακτινοβολήση του θωρακικού τοιχώματος και επιχώριων λεμφαδένων βελτιώνει τα ποσοστά OS και DFS ακόμα κι όταν χορηγείται συστηματική θεραπεία. (Hellman 1997), (Ragaz et al. 2005) Σε ασθενείς με μαστεκτομή, αρνητικούς λεμφαδένες και όγκους <5 εκ., η ακτινοβολήση δεν προσφέρει καμία διαφορά. Όταν όμως ο όγκος έχει μέγεθος > 5εκ. ή δεν έχει αφαιρεθεί επί υγιών ορίων, η ακτινοβολήση μειώνει τα ποσοστά τοπικών υποτροπών. (Danish Breast Cancer Cooperative Group et al. 2006)

Ακτινοθεραπεία στους λεμφαδένες: Σε δύο μελέτες προστέθηκε η ακτινοβολήση των επιχώριων λεμφαδένων (μασχαλιαίων, έσω μαστικών και υπερκλειδίων) στην ακτινοβολήση του μαστού/θωρακικού τοιχώματος μετά από ογκεκτομή ή μαστεκτομή. Οι τοπικές υποτροπές μειώθηκαν από 2,7% σε 0,7%, ενώ οι απομακρυσμένες υποτροπές από 17,3% σε 13,4%. Μια μικρή βελτίωση φάνηκε και στο DFS από 77% σε 82% στη 10ετία. (Whelan et al. 2015) Η θνησιμότητα από καρκίνο μαστού και οι υποτροπές μειώθηκαν με την ακτινοβολήση των έσω μαστικών και των υπερκλειδίων λεμφαδένων. (Poortmans et al. 2020)

Η ακτινοβολήση των έσω μαστικών λεμφαδένων, σχετίζεται με αυξημένη καρδιακή και αναπνευστική τοξικότητα, χωρίς να βελτιώνει το DFS. Βελτίωση φάνηκε μόνο σε ασθενείς που είχαν όγκους εντοπιζόμενους είτε κεντρικά είτε στο έσω ημιμόριο του μαστού. (Kim et al. 2022)

Κατευθυντήριες οδηγίες NCCN

- Συστήνεται η χορήγηση 40-42,5 Gy σε 15 ή 16 κλάσματα, για όλους του ασθενείς που λαμβάνουν WBRT. Η δόση boost στην κοίτη του όγκου κυμαίνεται μεταξύ 10-16 Gy χορηγούμενα σε 4-8 κλάσματα.
- Υπερ-κλασματοποιημένη δόση WBRT 28,5 Gy χορηγούμενη σε 5 κλάσματα μπορεί να χορηγηθεί σε συγκεκριμένους ασθενείς με όγκο pTis/T1/T2,N0 που έχουν ηλικία > 50 ετών. Η δόση boost στην κοίτη του όγκου δεν είναι σαφώς προσδιορισμένη.
- Συστήνεται η χορήγηση 45-50,4Gy σε 25-28 κλάσματα όταν χορηγείται στο θωρακικό τοίχωμα. Η δόση Boost στην ουλή είναι 1,8-2Gy ανά κλάσμα. Η συνολική δόση που μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου είναι 60-66 Gy.
- Μερική ακτινοβολήση μαστού συστήνεται μόνο σε ασθενείς ηλικίας > 50 ετών, με ορμονοεξαρτόμενο καρκίνο μαστού μεγέθους έως 2 εκ., με αρνητικά όρια εκτομής, χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση και επιτρέπεται επίσης σε ασθενείς ηλικίας > 50 ετών, με low ή intermediate-grade DCIS, μεγέθους έως 2,5 εκ., τα οποία αφαιρέθηκαν με όρια μεγαλύτερα των 3 χιλ. Η χορήγηση γίνεται με IMRT, 30 Gy χωρισμένα σε 5 κλάσματα.
- Για την ακτινοβολήση των επιχώριων λεμφαδένων συστήνεται η χορήγηση 45-50,4 Gy σε 25-28 κλάσματα. Μια συμπληρωματική χορήγηση μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις μεγάλων διογκωμένων λεμφαδένων που δεν αφαιρέθηκαν χειρουργικά. Συγκεκριμένα για την ακτινοβολήση των έσω μαστικών λεμφαδένων, η απόφαση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή ανάλογα με τη θέση του όγκου και συνυπολογίζοντας τη τοξικότητα και τις νοσηρότητες της ασθενούς.

i) Επί αρνητικών λεμφαδένων συστήνεται η ακτινοβολήσή τους, αν ο όγκος ήταν στο έσω ημιμόριο ή κεντρικά, ή αν ο όγκος έχει μέγεθος 2-5εκ., δεν έχει γίνει ALND και είναι high-grade. Μη ορμονοεξαρτόμενος ή παρουσιάζει λεμφαγγειακή διήθηση.

ii) Επί θετικών λεμφαδένων 1-3, σε ασθενείς με όγκους pT1-T2, N0 που δεν έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία η απόφαση εξαρτάται από τον ακτινοθεραπευτή. Αν δεν ισχύει ένα από τα παραπάνω συστήνεται ακτινοβόληση του I επιπέδου της μασχάλης.

iii) Επί θετικών λεμφαδένων > 4, συστήνεται ακτινοβόληση των επιχώριων λεμφαδένων και όσου τμήματος της μασχάλης έχει παραμείνει.

- Μετά από μαστεκτομή και αρνητικούς λεμφαδένες, συστήνεται η ακτινοβόληση θωρακικού τοιχώματος και επιχώριων λεμφαδένων αν ο όγκος είναι > 5 εκ, ή αν είναι μεταξύ 2-5 εκ., έχουν αφαιρεθεί λιγότεροι από 10 μασχαλιαίοι λεμφαδένες και ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω, είναι όγκος grade 3, μη ορμονοεξαρτόμενος, παρουσιάζει λεμφαγγειακή διήθηση.

Σε περιπτώσεις που έχει προηγηθεί νεοεπικουρική θεραπεία, η απόφαση για τη χορήγηση ακτινοθεραπείας, θα βασιστεί στο κλινικό στάδιο της νόσου πριν την έναρξη της θεραπείας και στο παθολογικό στάδιο μετά την ολοκλήρωσή της. (Huang et al. 2004), (McGuire et al. 2007)

Συστηματικές θεραπείες

Μετά τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να χορηγηθεί επικουρική συστηματική θεραπεία, σε ασθενείς με καρκίνο αρχικού σταδίου προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής. Τα αν θα χρειαστεί, εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και τα παθολογοανατομικά και μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου, λαμβάνοντας υπόψη παράλληλα την τοξικότητα που προκύπτει από τα φάρμακα και τη γενικότερη κατάσταση της υγείας της ασθενούς. Υπάρχουν αλγόριθμοι που υπολογίζουν για κάθε ασθενή την 10-ετή OS και το DFS. (Adjuvant! Online; www.adjuvantonline.com) (Olivotto et al. 2005), (Ravdin et al. 2001) Οι σημαντικότεροι παράγοντες που υπολογίζονται και καθορίζουν την πρόγνωση της ασθενούς είναι :

- η ηλικία

- οι συνοσηρότητες
- το μέγεθος του όγκου
- ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου
- ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων
- αν εκφράζεται το γονίδιο HER2

Χημειοθεραπεία: Τα σχήματα που προτιμούνται συνηθέστερα περιέχουν συνδυασμό doxorubicin και cyclophosphamide που ακολουθούνται από εβδομαδιαία paclitaxel, cyclophosphamide που ακολουθείται από paclitaxel ή docetaxel και cyclophosphamide. Δεν χορηγούνται όλα τα φάρμακα ταυτόχρονα καθώς η διαδοχική χορήγησή τους, μειώνει κατά 26% τον κίνδυνο υποτροπής (P = 0,01) και κατά 31% την πιθανότητα θανάτου (P = 0,013). (Citron et al. 2003) Με βάση αναδρομικές μελέτες, τα σχήματα που περιέχουν paclitaxel, έχουν καλύτερα αποτελέσματα σε ER αρνητικούς όγκους. Αρκετές αναδρομικές μελέτες, μελέτησαν τη πιθανή συσχέτιση χημειοθεραπείας και έκφρασης οιστρογονικών υποδοχέων. Φάνηκε ότι τα οφέλη της χημειοθεραπείας, είναι πολύ υψηλότερα σε ασθενείς που έχουν ER αρνητική νόσο. Για παράδειγμα, με βάση τη μελέτη των Berry et al., οι ασθενείς που είχαν ER αρνητική νόσο και έλαβαν χημειοθεραπεία, δεν παρουσίασαν υποτροπή στη 5ετία κατά 22,8% περισσότερο από όσους δεν έλαβαν χημειοθεραπεία. Το αντίστοιχο όφελος σε ασθενείς με ER θετικούς όγκους που έλαβαν χημειοθεραπεία ήταν 7%. Συνεπώς, δεν χρήζουν χημειοθεραπείας όλοι οι ασθενείς με ορμονοευαίσθητους όγκους. (Berry et al. 2006) Για τους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών δεν έχουμε επαρκή δεδομένα για το όφελος που προσφέρει η χημειοθεραπεία.

HER2 στοχευόμενη θεραπεία: Συστήνεται σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το γονίδιο HER2. Συγχορηγείται χημειοθεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα που προσδένονται στο HER2, το trastuzumab ή το διπλό σχήμα trastuzumab, pertuzomab. (Petrelli et al. 2011) Η συγχορήγησή τους, μαζί με docetaxel έδειξε βελτίωση στο ποσοστό pCR (16,8% αύξηση; 95% CI, 3,5–30,1; P = 0,0141). Παρομοίως καλύτερα ποσοστά, είχε και ο συνδυασμός του διπλού σχήματος

trastuzumab pertuzomab μαζί με χημειοθεραπεία, βασισμένη στην ανθρακυκλίνη. (Schneeweiss et al. 2013) Χορηγούνται για 18 μήνες (μια φορά κάθε μήνα) και απαιτούνται τακτικοί καρδιολογικοί έλεγχοι καθώς επηρεάζεται η καρδιακή λειτουργία. (Telli et al. 2007)

Ορμονοθεραπεία: Χορηγείται σε ασθενείς με ορμονοεξαρτούμενους όγκους, ανεξάρτητα από την ηλικία της ασθενούς, τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του όγκου και των άλλων θεραπειών που θα προηγηθούν, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπών. Σε ασθενείς με όγκους χαμηλού grade, με αρνητικούς λεμφαδένες, η ορμονοθεραπεία μπορεί να είναι η μόνο επικουρική θεραπεία που απαιτείται και χορηγείται συνήθως εφόσον έχουν ολοκληρωθεί οι υπόλοιπες επικουρικές θεραπείες. (Berry et al. 2006) Η πρώτη ορμονοθεραπεία που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ταμοξιφαίνη, η οποία λειτουργεί στο μαστό ως ανταγωνιστής οιστρογόνου καθώς προσδένεται στους υποδοχείς των οιστρογόνων και τους μπλοκάρει. Σε ασθενείς με ορμονοεξαρτούμενους όγκους, η χρήση της μειώνει το κίνδυνο υποτροπής κατά 39% και την ετήσια πιθανότητα θανάτου κατά 31%. (EBCTCG, 2005) Μελέτες απέδειξαν ότι τα καλύτερα αποτελέσματα, τα έχει όταν χορηγείται για 5 έτη. (Davies, et al. 2011) Σε πρεοεμμηνοπαυσικές ασθενείς ειδικά αν έχουν ηλικία < 40 ετών, προτείνεται ταυτόχρονα καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας.

Μετάπειτα ακολούθησαν και άλλα σκευάσματα ορμονοθεραπείας. Σε ασθενείς με αρχικού σταδίου νόσο μετεμμηνοπαυσικές, χορηγούνται αναστολείς αρωματάσης. Δρύνει αναστέλλοντας την περιφερική αρωματοποίηση και τη παραγωγή οιστρογόνων στο λιπώδη ιστό. Στις πρώτες μελέτες χορηγήθηκαν ως συνέχιση θεραπείας για 4,6-6 χρόνια μετά από 2-3 χρόνια χορήγησης ταμοξιφαίνης. Αποδείχτηκε ότι αυτή η αλλαγή σκευασμάτων και ο συνδυασμός τους, είχαν καλύτερα ποσοστά OS και DFS από ότι η μονοχορήγηση ταμοξιφαίνης. (Coombes et al. 2007)

Δυο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την ταμοξιφαίνη με τους αναστολείς αρωματάσης. Φάνηκε ότι η αναστραζόλη είναι καλύτερη από την ταμοξιφαίνη σε μετεμμηνοπαυσικές ασθενείς καθώς είχε λιγότερες

υποτροπές (αναστραζόλη Vs ταμοξιφαίνη HR για DFS, 0,85; 95% CI, 0,76–0,94; P = 003) (ATAC Trial, 2008) Καμία διαφορά δε φάνηκε στην επιβίωση. (HR, 0,90; 95% CI, 0,75–1,07; P = 0,2) Και οι δυο κατηγορίες φαρμάκων έχουν επιπλοκές, κυρίως ξηρότητας κόλπου, εφιδρώσεις και εξάψεις. Οι αναστολείς αρωματάσης προκαλούν μυοσκελετικά συμπτώματα, οστεοπόρωση και κατάγματα ενώ η ταμοξιφαίνη σχετίζεται με καρκίνο ενδομητρίου και θρομβώσεις. Συστήνεται η χορήγησή τους για 5-10 έτη.

Νεοεπικουρική-Προεγχειρητική Συστηματική Θεραπεία

Τυχαιοποιημένες μελέτες απέδειξαν ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά στην επιβίωση ασθενών, αν η συστηματική θεραπεία χορηγείται πριν από το χειρουργείο συγκριτικά με το αν χορηγείται μετά. (Mauri, Pavlidis, and Ioannidis 2005), (Rastogi et al. 2008) Ιστορικά η προεγχειρητική συστηματική θεραπεία, βελτιώνει το χειρουργικό αποτέλεσμα. Με τη χορήγησή της, μειώνεται το μέγεθος του όγκου και μπορεί να καταστήσει έναν ανεγχείρητο όγκο, εξαιρεσιμo ή να επιτρέψει να γίνει ογκεκτομή αντί για μαστεκτομή. (Gralow et al. 2008) Αποτελέσματα από μεγάλες μελέτες απέδειξαν ότι η χρήση της, μειώνει κατά πολύ τα ποσοστά μαστεκτομών. (Killelea et al. 2015) Επιπλέον, η ανταπόκριση της νόσου στην νεοεπικουρική θεραπεία προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση της ασθενούς. Αν επιτευχθεί pCR, φαίνεται ότι πετυχαίνουμε καλύτερα ποσοστά DFS και OS σε καρκίνους αρχικού σταδίου. Η συσχέτιση μεταξύ pCR και καλύτερου DFS και OS είναι πιο ισχυρή σε ασθενείς με TNBC, λιγότερο ισχυρή σε HER2 νόσο και πολύ λιγότερο σε ορμονοεξαρτούμενους όγκους. (Cortazar et al. 2014), (von Minckwitz et al. 2012) Επιπλέον με τη νεοεπικουρική θεραπεία κερδίζουμε χρόνο, για γενετικό έλεγχο. Ακόμα κι αν δεν επιτευχθεί pCR, είναι χρήσιμο να αναγνωρίζουμε αυτές τις ασθενείς καθώς τους δίνεται η δυνατότητα συμμετοχής σε κλινικές μελέτες, με νεότερα φάρμακα. Οι ενδείξεις της νεοεπικουρικής θεραπείας, παρουσιάζονται στον πίνακα 7. (Masood 2016)

Τοπικά προχωρημένη ή ανεγχείρητη νόσος (>3 διηθημένοι λεμφαδένες cN2,N3, Όγκος T4)
Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού
Ασθενείς που επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργείο διατήρηση μαστού αλλά το μέγεθος του όγκου δεν το επιτρέπει.
HER2 νόσος με μέγεθος > 2 εκ.
TNBC με μέγεθος > 2 εκ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Ενδείξεις νεοεπιχειρητικής χημειοθεραπείας. (Masood 2016)

Η ανταπόκριση της ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά και σε περίπτωση προόδου νόσου ή μη ικανοποιητικής μείωσης του όγκου η ασθενής θα πρέπει να οδηγείται στο χειρουργείο.

Γονιδιακές υπογραφές

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια γενετική ασθένεια που προκύπτει ως αποτέλεσμα μεταβολών στο γενετικό υπόστρωμα. (Lee and Muller 2010) Οι γενετικές αλλαγές στα ογκοκατασταλτικά και στα ογκογόνα γονίδια μετατρέπουν τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του μαζικού παρεγχύματος, σε κύτταρα με κακόηθες δυναμικό. Αυτές οι γενετικές μεταβολές επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό, τον τρόπο αντίδρασης των καρκινικών κυττάρων στις διαφορετικές θεραπείες και την πρόγνωση. Τη τελευταία δεκαετία, η σημαντική πρόοδος που επετεύχθητε στην ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών, συνέβαλε ώστε να είναι ευκολότερη και πιο ακριβής η διάγνωση και πιο αποτελεσματική η θεραπεία. Στις μέρες πλέον οι κλασσικές ιστοπαθολογοανατομικές μέθοδοι λαμβάνονται υπόψη, μαζί με τη μοριακή ανάλυση των όγκων και ο συνδυασμός τους, καθορίζει τη ταξινόμηση των τύπων του καρκίνου του μαστού. Ειδικά η μοριακή ταξινόμηση, έχει πλέον θεμελιώδη ρόλο στην επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Ο μοριακός έλεγχος μέσω των γονιδιακών υπογραφών, βοηθάει στο να αναγνωριστούν συγκεκριμένα γονίδια τα οποία λειτουργούν ως

βιοδείκτες και χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν την πρόγνωση της νόσου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Πληθώρα τέτοιων γονιδιακών υπογραφών είναι πλέον διαθέσιμες. (Arpino et al. 2013) (Coleman and Anders 2017) Το PAM50 (Prediction Analysis of Microarray 50), είναι ένα γενετικό τεστ εγκεκριμένο από τον FDA που χρησιμοποιείται για να μελετήσει γονίδια που εκφράζονται σε όγκους < 5 εκ., με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, ER+, HER2-. Το PAM50 μελετάει 50 γονίδια του όγκου και υπολογίζει το δεκαετή κίνδυνο απομακρυσμένης υποτροπής (risk of recurrence, ROR) κατηγοριοποιώντας τις ασθενείς ως χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. (Wallden et al. 2015) Βασίστηκε στη μελέτη του Danish Breast Cancer Cooperative Group database, σύμφωνα με την οποία ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες που λαμβάνουν ορμονοθεραπεία και χαμηλό ROR έχουν κίνδυνο υποτροπής 5.0% (95% CI, 2.9% to 8.0%) ενώ όσοι έχουν υψηλό ROR έχουν κίνδυνο 17,8% (95% CI, 14,0% to 22.0%). Όσοι έχουν 1-3 διηθημένους λεμφαδένες έχουν κίνδυνο 10ετούς υποτροπής 3,5% λαμβάνοντας μόνο ορμονοθεραπεία. (Lænkholm et al. 2018)

Το ONCOTYPE DX είναι ένα άλλο γενετικό τεστ που έχει προβλεπτική αξία για το καρκίνο του μαστού. (McVeigh et al. 2014) Είναι ένα τεστ που εξετάζει την έκφραση 21 γονιδίων πάνω στον όγκο και υπολογίζει το κίνδυνο υποτροπής (risk of recurrence RS) σε ασθενείς με ER/PR θετικούς, 1-3 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες που έλαβαν μόνο ορμονοθεραπεία. (Paik et al. 2004), (Dowsett et al. 2010), (Mamounas et al. 2010) Επίσης προβλέπει το όφελος από τη προσθήκη χημειοθεραπείας στην ορμονοθεραπεία (Tang et al. 2011) Σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες αν το RS είναι ≥ 31 , ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος οπότε απαιτείται χημειοθεραπεία. Αν είναι <10 αρκεί η ορμονοθεραπεία. Για τους ασθενείς με RS 11-25 με βάση τα αποτελέσματα της TAILORx η χημειοθεραπεία δεν ωφελεί την 9ετή επιβίωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, σε μια ανάλυση που περιελάμβανε μόνο τις γυναίκες με ηλικία < 50 ετών, η προσθήκη χημειοθεραπείας φάνηκε ότι μειώνει τα ποσοστά υποτροπής. Σε ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες που είχαν χαμηλό RS και αντιμετωπίστηκαν μόνο με ορμονοθεραπεία, το ποσοστό

τους DFS άγγιζε το 94.4% (όταν το RS<11) (Nitz et al. 2017) ενώ το ρίσκο υποτροπής ήταν 2.7% (RS<18) (Stemmer et al. 2017) Όταν το RS είναι υψηλό (≥ 31) υπάρχει εμφανώς σημαντικό όφελος από τη χημειοθεραπεία. Συγκρίνοντας τη χορήγηση χημειοθεραπείας και ορμονοθεραπείας έναντι μόνο ορμονοθεραπείας, φάνηκε σημαντική βελτίωση τη OS (73% vs. 54%; HR 0.56, 95% CI 0.31-1.02) και του DFS (55% vs. 43%; HR 0.59, 95% CI 0.35-1.01) στα 10 έτη. (Albain et al. 2010) Σε ασθενείς με RS <25, ακόμα περιμένουμε αποτελέσματα μελετών προκειμένου να δούμε αν έχει όφελος η χημειοθεραπεία ή όχι.

Το Endopredict είναι ένα RNA τεστ, που μελετάει 12 γονίδια (8 που σχετίζονται με τον καρκίνο, 3 γονίδια αναφοράς και ένα γονίδιο control) για να βγάλει ένα προγνωστικό σκορ. Αναγνωρίζει ασθενείς με ER θετικούς, HER2 αρνητικούς καρκίνους, που έχουν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής χωρίς χημειοθεραπεία. Βασίστηκε πάνω σε δύο αυστριακές μελέτες (Austrian Breast Cancer Study Group trials- ABCSG-6 και ABCSG-8). Ασθενείς με ER θετικούς, HER2 αρνητικούς καρκίνους και αρνητικούς λεμφαδένες με χαμηλό σκορ από το Endopredict που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία είχαν ποσοστά υποτροπής 4% στη δεκαετία. Η προγνωστική αξία του Endopredict δεν εξαρτάται από τα κλασσικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου. (Martin et al. 2014) (Dubsky et al. 2013) Με βάση τη μελέτη TransATAC, οι ασθενείς με 1-3 θετικούς λεμφαδένες και χαμηλό σκορ έχουν κίνδυνο υποτροπής 5,6% στη δεκαετία υποδηλώνοντας ότι δεν θα ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία. (Dubsky et al. 2020)

Το Mammairprint σχεδιάστηκε από το Netherlands Cancer Institute (NKI) στο Άμστερνταμ και έλαβε έγκριση από το FDA το 2007. Αποτελεί ένα γενετικό τεστ που εξετάζει 70 γονίδια και προβλέπει τη πιθανότητα δεκαετούς υποτροπής σε όγκους < 5εκ., με 1-3 διηθημένους λεμφαδένες που εκφράζουν ER/PR+/- . (Mook et al. 2010) Στόχος του είναι, να αναγνωρίσει ασθενείς που έχουν χαμηλή πιθανότητα υποτροπής παρά το γεγονός ότι με βάση τα χαρακτηριστικά του όγκου θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Βασίστηκε πάνω στη μελέτη MINDACT. Το 79% των ασθενών είχαν αρνητική μασχάλη ενώ το 21% είχε 1-3 διηθημένους λεμφαδένες και σε όλους τους ασθενείς, έγινε υπολογισμός του κινδύνου με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του όγκου

(χρησιμοποιώντας το Adjuvant! Online) και υπολογίστηκε ο κίνδυνος (clinical) που προκύπτει από τα 70 γονίδια του όγκου (genomic risk). Οι ασθενείς που και με τα δύο ήταν χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη υποτροπής, δεν έλαβαν χημειοθεραπεία ενώ εκείνοι που και με τα δύο ήταν υψηλού κινδύνου έλαβαν. Οι ασθενείς στους οποίους δε συμφωνούσαν ο κλινικός και το γονιδιακός κίνδυνος, χωρίστηκαν τυχαία σε δύο κατηγορίες και στη μια χορηγήθηκε χημειοθεραπεία ενώ στην άλλη όχι. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, στους ασθενείς που είχαν υψηλό κλινικό κίνδυνο και χαμηλό γονιδιακό (high clinical risk/low genomic risk) και δεν έλαβαν χημειοθεραπεία, το ποσοστό 5 έτους επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις ήταν 94.7% (95% CI, 92.5 to 96.2). (Cardoso et al. 2016) Στην ομάδα με υψηλό κλινικό κίνδυνο και χαμηλό γονιδιακό (high clinical risk/low genomic risk) το ποσοστό 5 έτους επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις, ήταν 95.9% (95% CI, 94.0 to 97.2) σε όσους έλαβαν χημειοθεραπεία και 94.4% (95% CI, 92.3 to 95.9) σε όσους δεν έλαβαν. (προσαρμοσμένο HR για απομακρυσμένες μεταστάσεις ή θάνατο ανάμεσα σε όσες έλαβαν και δεν έλαβαν χημειοθεραπεία 0.78; 95% CI, 0.50 to 1.21) (Cardoso et al. 2016) Ανάμεσα στους ασθενείς με χαμηλό κλινικό κίνδυνο και υψηλό γονιδιακό (low clinical risk/ high genomic risk) το ποσοστό 5 έτους επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις ήταν 95.8% για όσες έλαβαν χημειοθεραπεία (95% CI, 92.9 to 97.6) και 95% (95% CI, 91.8 to 97.0%) για όσες δεν έλαβαν. (προσαρμοσμένο HR για απομακρυσμένες μεταστάσεις ή θάνατο ανάμεσα σε όσες έλαβαν και δεν έλαβαν χημειοθεραπεία 1.17; 95% CI, 0.59 to 2.28). Σε μια ανάλυση subgroup με βάση τη διήθηση των λεμφαδένων της μασχάλης, ανάμεσα σε ασθενείς υψηλού κλινικού/χαμηλού γονιδιακού κινδύνου με αρνητικούς λεμφαδένες το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, ήταν 95.7% (95% CI, 93,0 to 97,4) σε όσους έλαβαν χημειοθεραπεία και 93,2% (95% CI, 90,1 to 95,4) σε όσους δεν έλαβαν. (Cardoso et al. 2016) Αντίστοιχα σε ασθενείς με 1-3 θετικούς λεμφαδένες το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις ήταν 96.3% (95% CI, 93,1 to 98,1) σε όσους έλαβαν χημειοθεραπεία και 95.6 (95% CI, 92,7 to 97,4) σε όσους δεν έλαβαν. Με βάση την μελέτη Mindact, παρουσιάστε μια μείωση κατά 60%, στην ανάγκη για χημειοθεραπεία σε ασθενείς που ήταν κλινικά υψηλού κινδύνου αλλά τελικά με

βάση τα αποτελέσματα του Mammaprint κατηγοριοποιήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου.(Cardoso et al. 2016)

Παρομοίως το τεστ Breast Cancer Index (BCI) προβλέπει την πιθανότητα υποτροπής σε 5 και 10 χρόνια από την πρωτοδιάγνωση σε ασθενείς με ορμονοεξαρτούμενους όγκους χωρίς διηθημένους λεμφαδένες. Προκύπτει από τον συνδυασμό του λόγου HOXB13-to-IL17BR (H:I ratio) και του Molecular Grade Index (MGI). Συγκρινόμενο με κλινικά χαρακτηριστικά ο λόγος H:I είναι προγνωστικός για τη χορήγηση ταμοξιφαίνης ως ορμονοθεραπεία. (Ma et al. 2004), (Anon 1998) Η προσθήκη του MGI στο H:I οδηγεί στο BCI, το οποίο είναι προγνωστικό σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες για υποτροπή στα 5 και 10 έτη. Δεν έχουμε δεδομένα για τη χρήση του σε ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες.

Πλέον οι γονιδιακές υπογραφές, αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής πρακτικής στην αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο μαστού που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια. Υπολογίζουν τον κίνδυνο μετάστασης, υποτροπής και την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματά τους, λαμβάνονται υπόψη από τους κλινικούς γιατρούς προκειμένου να αποφασιστεί η περαιτέρω θεραπευτική προσέγγιση.

Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα των γονιδιακών υπογραφών να προβλέπουν το όφελος από τη χρήση χημειοθεραπείας και την ικανότητά τους να καθορίζουν την πρόγνωση προβλέποντας τον κίνδυνο υποτροπής, το NCCN προτείνει τη χρήση τους. Στην Ελλάδα διαθέτουμε μόνο τρεις γονιδιακές υπογραφές επί του παρόντος, Oncotype, Mammaprint, Endopredict. Ο ΕΟΠΥ καλύπτει το 25% του κόστους σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού, με τα εξής χαρακτηριστικά:

- i. Θετικοί οιστρογονικοί υποδοχείς (ER+).
- ii. Αρνητικό HER2/neu.
- iii. Προ-εμμηνοπαυσιακές και μετ-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς.

- iv. Αρνητικοί ή έως 3 θετικοί διηθημένοι λεμφαδένες.
- v. Στάδιο όγκου 1-3.
- vi. Μέγεθος όγκου pT1-4

8. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ

Εισαγωγή

Το 70% των καρκίνων του μαστού είναι Luminal και δεν εκφράζουν το γονίδιο HER2. Η κατηγοριοποίηση των όγκων σε Luminal A ή B, βασίζεται στην IHC/FISH και στην τιμή του Ki67. Ως όριο για το διαχωρισμό των δύο ορμονοεξαρτώμενων όγκων έχει τεθεί η τιμή Ki 67 > 20 και PR < 20 με βάση το Consensus του St. Gallen το 2013. (Untch et al. 2013) Ωστόσο, όπως υπογραμμίστηκε από τους Varga et al. οι διαφορές στην τυποποίηση ανάμεσα στα εργαστήρια μπορεί να αγγίζουν ακόμα και το 20% και αυτό το ποσοστό γίνεται πολύ μεγαλύτερο για το Ki67. (Varga et al. 2017) (Krijgsman et al. 2012) Η ανεύρεση του ακριβούς τύπου του όγκου, έχει μεγάλη κλινική σημασία καθώς καθορίζει τη θεραπευτική προσέγγιση και την πρόγνωση της νόσου.

Οι κλασσικοί μέθοδοι ανοσοϊστοχημείας και FISH βασίζονται στην ύπαρξη του πρωτεϊνικού υποδοχέα χωρίς όμως να μελετάνε αν αυτός ο υποδοχέας είναι λειτουργικός. Έτσι δημιουργήθηκαν τα μοριακά τεστ. Ένα από αυτά είναι και το Blueprint από το οποίο προκύπτει, ταυτόχρονα με την ανάλυση που γίνεται για τη μοριακή υπογραφή Mammaprint, η τυποποίηση του όγκου βασισόμενη πάνω στα γονίδια που εκφράζει.

Το Blueprint είναι ένα microarray-based test, που μετράει την έκφραση του RNA που περιέχεται σε καρκίνο του μαστού (formalin-fixed paraffin embedded, FFPE). Το τεστ χρησιμοποιεί μία μοναδική αλληλουχία εξέτασης, που κατασκευάστηκε από τις Agilent Technologies και Agilent oligonucleotide microarray platform και υπολογίζει την έκφραση του mRNA των αντιγράφων των 80 γονιδίων που περιέχονται στο προφίλ εξέτασης του Blueprint. Ο εργαστηριακός έλεγχος, γίνεται στο Άμστερνταμ ή στο Irvine των Η.Π.Α. σε πιστοποιημένα και εγκεκριμένα εργαστήρια από τον US Food and Drug Administration (FDA, <https://www.fda.gov/medical-devices/>) (21 CFR Part 820), τον International Organization for Standardization (ISO, <https://www.iso.org/>) (13,485:2016 certification) και το National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines (<https://clsi.org/standards/>).

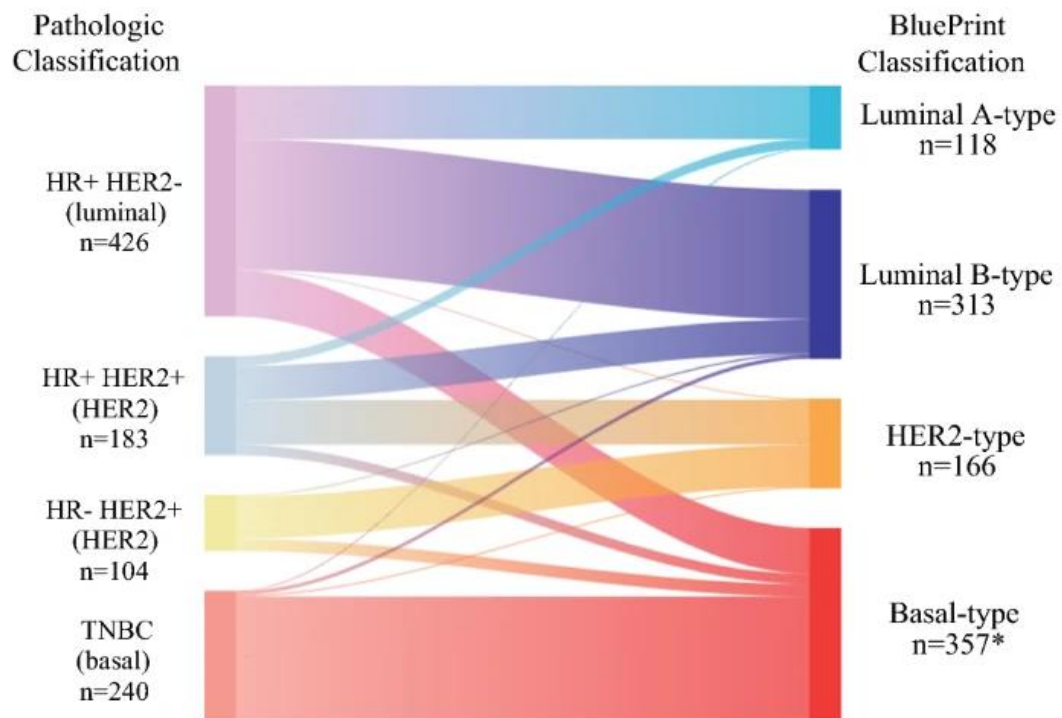
Μετά την παραλαβή του δείγματος, η Agendia θα πραγματοποιήσει χρώση H&E στο υποβληθέν υλικό προκειμένου να αξιολογηθεί το ποσοστό των καρκινικών κυττάρων. Για τη διεξαγωγή της ανάλυσης, απαιτείται διηθητικός όγκος τουλάχιστον 30% (χρησιμοποιώντας τον εκτιμώμενο αριθμό διηθητικών καρκινικών κυττάρων διαιρεμένο με το συνολικό αριθμό όλων των κυττάρων με πυρήνες). Όταν είναι απαραίτητο και εφικτό, θα γίνει μικροτομή για να αποφευχθούν μεγάλες περιοχές DCIS, νέκρωσης, λιπώδους ιστού, στρωματικής αντίδρασης ή/και αιμορραγίας, επειδή αυτά τα κυτταρικά στοιχεία θα μειώσουν το ποσοστό των καρκινικών κυττάρων.

Εξάγεται ολικό RNA από τις τομές του ιστού, χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο κιτ έκλουσης. Το RNA καθαρίζεται, ενισχύεται και σημαίνεται με φθορίζουσα χρωστική κυανίνης-CTP και υβριδοποιείται σε μια ειδικά σχεδιασμένη διαγνωστική μικροσυστοιχία (8-pack, Agilent Technologies). Ένας σαρωτής μικροσυστοιχίας Agilent χρησιμοποιείται για τη σάρωση της διαγνωστικής μικροσυστοιχίας και το αποτέλεσμα αποθηκεύεται σε ένα αρχείο σάρωσης (TIFF). Αυτό το αρχείο χρησιμοποιείται από το λογισμικό Agilent Feature Extraction, το οποίο προσδιορίζει τις σχετικές εντάσεις φθορισμού των επιμέρους χαρακτηριστικών έναντι ενός πρότυπου αρχείου για τον προσδιορισμό χαρακτηριστικών ελέγχου, χαρακτηριστικών κανονικοποίησης και χαρακτηριστικών των γονιδίων αναφοράς. Οι εντάσεις φθορισμού αποτελούν μέτρο της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων.

Η ανάλυση δεδομένων πραγματοποιείται σύμφωνα με τον αλγόριθμο Mammaprint, ο οποίος υπολογίζει τον δείκτη Mammaprint (Mammaprint Index) και καθορίζει το προφίλ μοριακής πρόγνωσης (χαμηλού κινδύνου, υψηλού κινδύνου). Τα δείγματα με τιμή δείκτη Mammaprint μεγαλύτερη από 0, ταξινομούνται ως χαμηλού κινδύνου και τα δείγματα με τιμή μικρότερη ή ίση με 0, ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου. Ενδέχεται ο δείκτης Mammaprint ενός δείγματος, να εμπίπτει σε μια προκαθορισμένη περιοχή, γύρω από το όριο ταξινόμησης, στην οποία το αποτέλεσμα Mammaprint έχει ακρίβεια ταξινόμησης <90% (δηλ. οριακό δείγμα). Όταν ένα δείγμα θεωρείται «οριακό», επισημαίνεται σαφώς στην αναφορά ανάλυσης Mammaprint.

Εφαρμόζονται περισσότεροι από 25 ποιοτικοί έλεγχοι (QCs) προκειμένου να διασφαλιστεί το σωστό αναλυτικό αποτέλεσμα. Τα QCs μαζί με το αποτέλεσμα αναφέρονται εσωτερικά στον Διευθυντή του Εργαστηρίου της Agendia. Η Agendia εκδίδει μια τελική αναφορά, στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών δεδομένων της ασθενούς και των αποτελεσμάτων της εξέτασης.

Το Blueprint ουσιαστικά είναι ένα τεστ μοριακής υποτύπισης που μελετάει 80 γονίδια και αναπτύχθηκε βασιζόμενο πάνω στις μεθόδους κλασσικής ανοσοϊστοχημείας. Αποτελείται από 3 επιμέρους γονιδιακές υπογραφές που η καθμία εξετάζει αν ο όγκος ομοιάζει με Luminal (μελετώντας 58 γονίδια), με Basal-like τύπο (μελετώντας 28 γονίδια) ή με HER2 (μελετώντας 4 γονίδια). Για κάθε όγκο, υπολογίζεται η ομοιότητα με τους τρεις τύπους και το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τον τύπο με τον οποίο ομοιάζει περισσότερο. Εφόσον το Blueprint, κατηγοριοποιήσει τον όγκο σε τρεις κατηγορίες, οι Luminal όγκοι διαχωρίζονται περαιτέρω σε A και B, ανάλογα με το αποτέλεσμα του Mammaprint. Αν το αποτέλεσμα είναι ultra low risk ή low risk, οι όγκοι θεωρούνται Luminal A, ενώ αν είναι high risk, με βάση το Mammaprint τότε είναι Luminal B. Σε ορισμένες περατώσεις, το αποτέλεσμα του Mammaprint/Blueprint εναπατυποιεί τον όγκο. (EIKONA 8) Στις περισσότερες περιπτώσεις το υψηλότερο σκορ, που προκύπτει από το Blueprint και καθορίζει την ταυτότητα του όγκου, είναι αρκετά μεγαλύτερο από το σκορ των δύο άλλων υποτύπων, υποδεικνύοντας έτσι υπεροχή μιας ομάδας γονιδίων του όγκου, κάτι το οποίο ονομάζεται single subtype. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις η διαφορά μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου σκορ μπορεί να είναι στατιστικά μη σημαντική υποδεικνύοντας ότι αυτός ο όγκος χαρακτηρίζεται από πολλαπλές ομάδες γονιδίων, dual subtype. Το να γνωρίζουμε ποια γονίδια είναι ενεργά, μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τη βιολογία του όγκου.



ΕΙΚΟΝΑ 8: Απεικόνιση της περαιτέρω κατηγοριοποίησης των όγκων με βάση το *Mammaprint/Blueprint*. Αριστερά καταγράφονται οι όγκοι όπως κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την *IHC/FISH* και δεξιά όπως κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το *Mammaprint/Blueprint*. Τα δεδομένα προήλθαν από 954 ασθενείς με όγκους αρχικού σταδίου. (P. Whitworth et al. 2022)

Το σύνολο του γονιδιώματος των όγκων μελετήθηκε για να ανιχνευτούν οι διαφορές μεταξύ των single και dual subtypes. Σύγκριση μεταξύ των Luminal-Basal-type και Luminal-single-type αποκάλυψε ότι οι υποδοχείς οιστρογόνων ήταν μειωμένοι στους Luminal-Basal-type όγκους, υποδεικνύοντας ότι αυτοί οι όγκοι έχουν υποδοχείς μέσης λειτουργικότητας. Άρα η ορμονοθεραπεία, δε θα έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αντίστοιχα συγκρίνοντας τους Luminal-Basal-type έναντι των Luminal-single-type, φάνηκε ότι οι υποδοχείς ανδρογόνων είναι περισσότεροι στους Luminal-Basal-type καθιστώντας αυτούς τους όγκους ευαίσθητους στη χορήγηση αντοανδρογονικής θεραπείας. (Kuilman et al. 2022)

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει, ότι όγκοι με διαφορετικό αποτέλεσμα μεταξύ Blueprint και IHC, παρουσιάζουν διαφορές στην συνολική επιβίωση και στην ανταπόκριση στην νεοεπικουρική θεραπεία. (Whitworth et al. 2014), (Whitworth et al. 2017) Με την εξέλιξη από τη μελέτη ενός μόνο γονιδίου (όπως συμβαίνει στην ανοσοϊστοχημεία) για το καθορισμό του τύπου σε μία RNA πολυγονιδιακή υπογραφή (όπως είναι το Blueprint) οι όγκοι μπορούν να ταξινομηθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια. (Groenendijk et al. 2019)

Η ετερογένεια του όγκου, είναι ένας παράγοντας που εξηγεί τις διαφορές των αποτελεσμάτων μεταξύ IHC/FISH και Mammaprint/Blueprint. (Delahaye et al. 2013)

Μέθοδος

Το παρόν αποτελεί μια αναδρομική μελέτη ασθενών οι οποίοι προσήλθαν στην κλινική μας, λόγω υποψίας καρκίνου του μαστού. Οι ασθενείς μας, προσήλθαν είτε γιατί είχαν κάποιο κλινικό εύρημα από το μαστό όπως π.χ. ψηλαφητή μάζα, πόνο, έκκριμα από τη θηλή, έλξη του δέρματος, είτε γιατί ανευρέθηκε κάποιο ύποπτο εύρημα κατά το screening. Οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά ενώ παράλληλα έγινε πλήρης καταγραφή των δημογραφικών και κλινικών στοιχείων.

Υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση, περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο με υπερηχογράφημα μαστού και μασχάλης (σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργήθη και MRI) και core biopsy της βλάβης, είτε ψηλαφώντας τη βλάβη, είτε υπό us. Επίσης όλες έκαναν προεγχειρητικά CESM (Contrast-enhanced mammography).

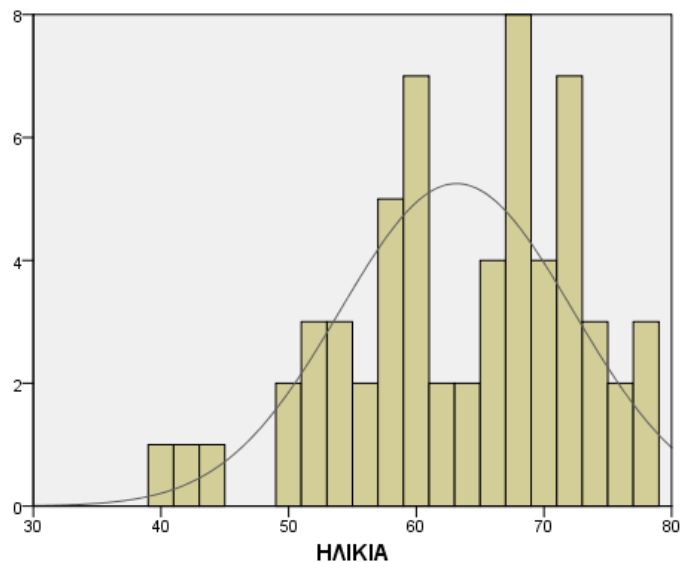
Μετά την λήψη των αποτελεσμάτων της βιοψίας, που επιβεβαίωσε την ύπαρξη κακοήθειας και εφόσον δεν είχαν ένδειξη για εισαγωγική θεραπεία, όσες είχαν κλινικά και απεικονιστικά μασχάλη ελευθέρως νόσου υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντιμετώπιση με ογκεκτομή/ μαστεκτομή και βιοψία λεμφαδένων φρουρού.

Με τα τελικά αποτελέσματα της ιστολογικής από το χειρουργείο τα περιστατικά συζητήθηκαν στο ογκολογικό συμβούλιο. Όσες ασθενείς είχαν ιστολογικά όγκους Luminal και εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια για γονιδιακή υπογραφή με βάση τις ισχύουσες οδηγίες του ΕΟΠΠΥ, τους συνεστήθη να αποσταλεί ο όγκος προς διενέργεια αυτής. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τις επιλογές τους (Oncotype, Mammaprint, Endopredict) και 60 επέλεξαν το Mammaprint/Blueprint. Με τα αποτελέσματα της γονιδιακής υπογραφής, συνεστήθη σε όσους είχαν υψηλό κίνδυνο να προχωρήσουν σε χημειοθεραπεία ενώ οι υπόλοιποι ακολούθησαν τις περαιτέρω επικουρικές μεθόδους, ΑΚΘ όπου υπήρχε ένδειξη ενώ όλες έλαβαν ορμονοθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα στατιστικής SPSS.

Αποτελέσματα

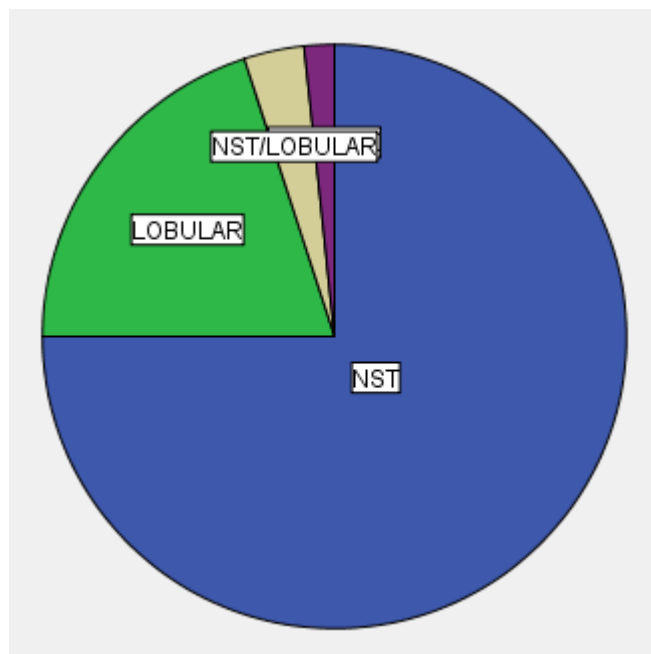
Η μέση ηλικία των 60 ασθενών μας ήταν 63,15 έτη (SD 9,1), η μέση τιμή του βάρους τους ήταν 74,52 Kg. (SD 13,6) και η μέση τιμή του ύψους τους 1,61 (SD 0,061). (ΕΙΚΟΝΑ 9)



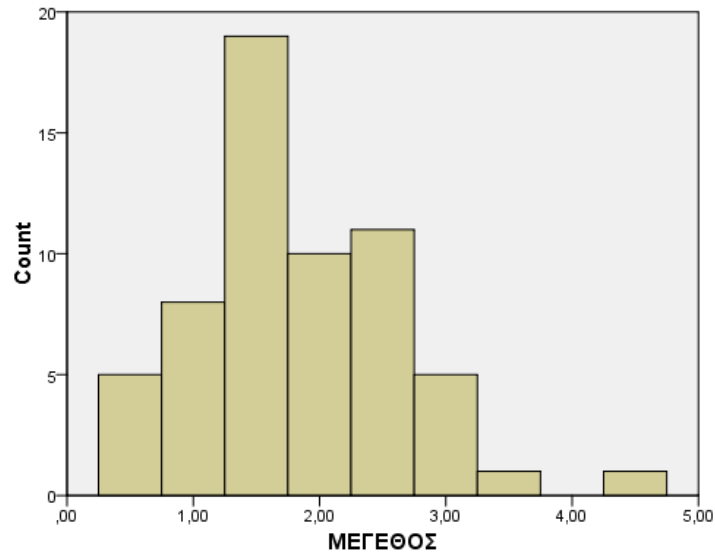
ΕΙΚΟΝΑ 9: Ιστόγραμμα ηλικιακής κατανομής των ασθενών.

Εκ των 60 ασθενών 7 υπεβλήθησαν σε μαστεκτομή, 4 περιπτώσεις λόγω προσωπικής επιλογής τους (κυρίως επειδή δεν μπορούσαν να υποβληθούν σε ακτινοβολία λόγω απόστασης της κατοικίας από ακτινοθεραπευτικό κέντρο), 2 ασθενείς λόγω της θέσης του όγκου ο οποίος βρισκόταν υποθηλαία οπότε θεωρήθηκε ασφαλέστερη η μαστεκτομή για την επίτευξη ασφαλών ορίων και σε μία περίπτωση λόγω νόσου του συνδετικού ιστού, σκληρόδερμα το οποίο αποτελεί σχετική αντένδειξη για ΑΚΘ.

Από το σύνολο των 60 ασθενών, οι 45 (75%) παρουσίασαν NST τύπο, οι 12 (20%) λοβιακό, 2 ασθενείς (3,3%) είχαν μεικτό καρκίνωμα (πορογενές/λοβιακό) και 1 (1,7%) ασθενής είχε θηλώδες καρκίνωμα. (ΕΙΚΟΝΑ 10) Σε 6 ασθενείς, ένας λεμφαδένας φρουρός ήταν θετικός, παρόλα αυτά λαμβάνοντας υπόψη τις μελέτες ZOO11 (Giuliano et al. 2017) και AMAROS (Donker et al. 2014) αποφασίστηκε να μη γίνει περαιτέρω λεμφαδενικός καθαρισμός, καθώς και οι 6 είχαν υποβληθεί σε ογκεκτομή, είχαν αφαιρεθεί τουλάχιστον 3 φρουροί και θα ακολουθούσε ακτινοθεραπεία. Η μέση τιμή του μεγέθους των όγκων ήταν 2,1 εκ. (SD 2,4) ενώ ο μικρότερος ήταν 0,5 εκατοστά και ο μεγαλύτερος 4,5 εκ. (ΕΙΚΟΝΑ 11)

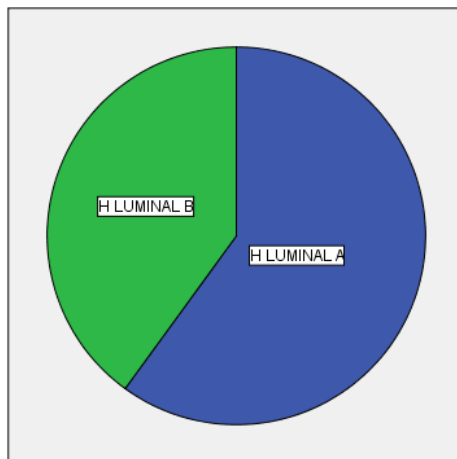


ΕΙΚΟΝΑ10: Bar chart ιστολογικών τύπων.

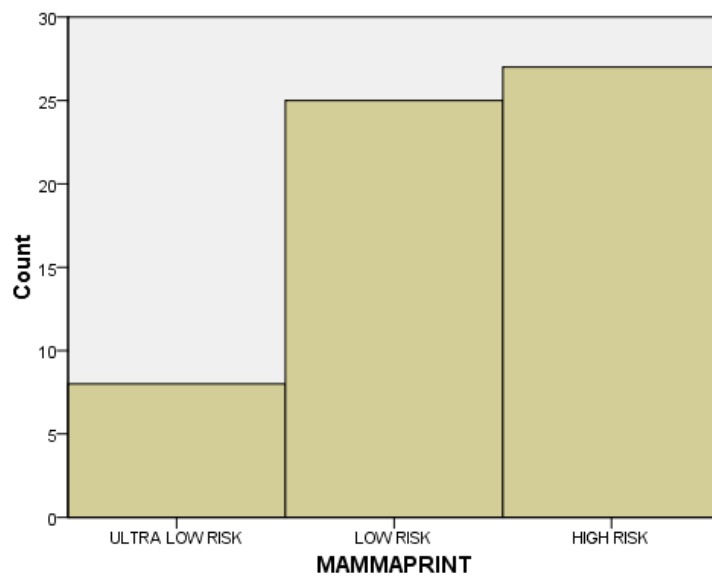


ΕΙΚΟΝΑ 11: Ιστόγραμμα μεγέθους των όγκων.

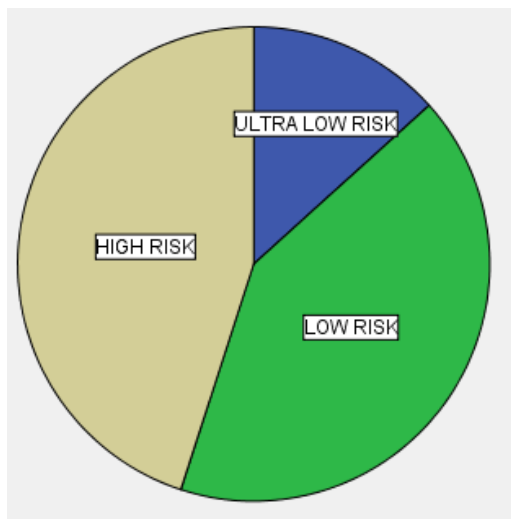
Οι όγκοι ανάλογα με τα γονίδια που εκφράζαν (ER, PR) και την τιμή Ki67 χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες Luminal A και Luminal B με βάση το Consensus του St. Gallen International Breast Cancer του 2013. Από το σύνολο των 60, 36 (60%) ήταν Luminal A με τη κλασική ανοσοϊστοχημεία και 24 (40%) Luminal B. (ΕΙΚΟΝΑ 12) (ΕΙΚΟΝΑ 13,14)



ΕΙΚΟΝΑ 12: Pie chart μοριακής τυποποίησης όγκων όπως προέκυψαν με την με την κλασική ανοσοϊστοχημεία.

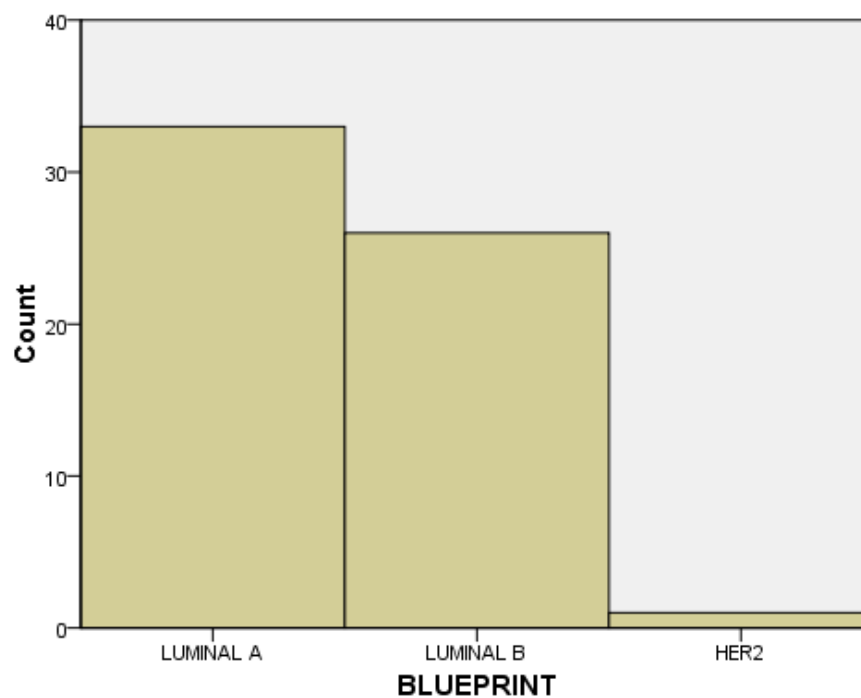


ΕΙΚΟΝΑ13: Ιστόγραμμα αποτελεσμάτων Mammaprint.

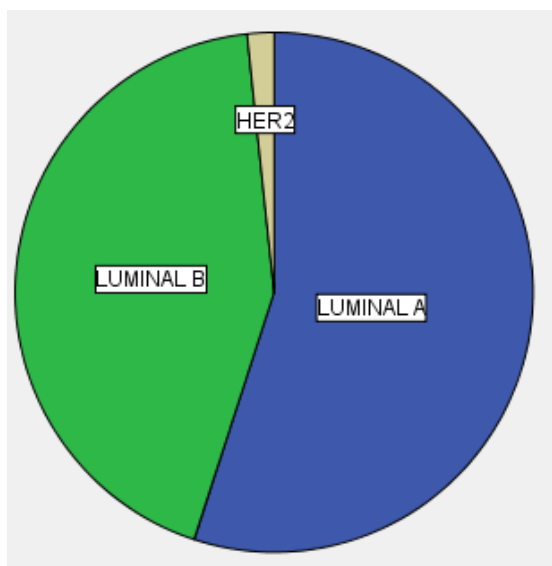


ΕΙΚΟΝΑ14: Bar chart αποτελεσμάτων Mammaprint.

Μετά την ανάλυση με το Mammaprint/Blueprint και την αποστολή των αποτελεσμάτων, φάνηκε ότι η γονιδιακή υπογραφή τυποποίησε 33 (55%) περιπτώσεις ως Luminal A (8 περιπτώσεις ως ultra low risk και 25 ως low risk με βάση το Mammaprint), 26 (43,3%) ως Luminal B και 1 περίπτωση ως Her2. (ΕΙΚΟΝΑ 15, 16)



ΕΙΚΟΝΑ 15: Ιστόγραμμα αποτελεσμάτων *Blueprint*.



EIKONA 16: Bar Chart αποτελεσμάτων Blueprint.

Και η IHC και το Mammairprint/Blueprint συμφώνησαν ότι οι 23 (38,3%) όγκοι, ήταν Luminal A και 14 (23,3) ήταν Luminal B. Με βάση την IHC 12 (20%) όγκοι ήταν Luminal A ενώ το Mammairprint/Blueprint τους κατηγοριοποίησε ως Luminal B και 10 (16,6) όγκοι ήταν Luminal B ενώ Mammairprint/Blueprint τους κατηγοριοποίησε ως Luminal A. Τέλος 1 περίπτωση που ήταν Luminal A με βάση τη κλασική IHC, το Mammairprint/Blueprint την κατηγοριοποίησε ως HER2 νόσο. (EIKONA 17)

HISTOPATHOLOGY * BLUEPRINT Crosstabulation

Count		BLUEPRINT			Total
		LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	
HISTOPATHOLOGY	H LUMINAL A	23	12	1	36
	H LUMINAL B	10	14	0	24
Total		33	26	1	60

EIKONA 17: Σύγκριση αποτελεσμάτων κλασικής ανοσοϊστοχημείας και Blueprint.

Το Mammaprint/Blueprint συμφωνούσε με την IHC κατά 61% (37 ασθενείς) ενώ στο 38% (23 ασθενείς) το Mammaprint/Blueprint εναπανατυποποίησε τους ασθενείς. Από τους 36 όγκους, που ήταν Luminal A με βάση την IHC, οι 12 (33 των Luminal A) θεωρήθηκαν Luminal B, με βάση το Mammaprint/Blueprint και 1 (2,7% των Luminal A) ήταν HER2. Από τους 24 όγκους, που ήταν Luminal B με βάση την IHC το Mammaprint/Blueprint επανακατηγοριοποίησε ως Luminal A τους 10 (41,6% των Luminal B).

Χρησιμοποιώντας το Pearson's test, συγκρίναμε τα αποτελέσματα του Blueprint με διάφορες μεταβλητές με τις οποίες θα μπορούσαν να σχετίζονται τα αποτελέσματα. Δεν ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων του Blueprint και του Grade, Ki67, ER, PR ούτε με τους θετικούς λεμφαδένες. Αντιθέτως, φάνηκε συσχέτιση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το LVSI $p < 0,004$.

Συζήτηση

Η χρήση των μοριακών τεστ θα βοηθήσει στην ακριβέστερη αναγνώριση των τύπων των καρκίνων του μαστού. Η μοριακή τυποποίηση των όγκων με την IHC ή με τη χρήση μοριακών τεστ, που μετράνε την ποσότητα mRNA κάθε ενός γονιδίου (πχ. TargetPrint), βασίζονται πάνω στην ύπαρξη πρωτεΐνης και mRNA, χωρίς να αξιολογούν αν η πρωτεΐνη ή το mRNA είναι λειτουργικά και μπορούν να σχηματίζουν λειτουργικούς υποδοχείς πρωτεϊνών. Έτσι η IHC, δεν μπορεί με βεβαιότητα να προβλέψει αν ο όγκος είναι πραγματικά θετικός για λειτουργικές ER, PR, ή HER2 πρωτεΐνες. (Roerman et al. 2009) Ένας τρόπος να αντιμετωπιστεί αυτό, είναι να αναπτυχθούν γονιδιακές υπογραφές που θα μετράνε την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με το νόσημα που μας ενδιαφέρει. Αναμένεται να υπάρχει διαφοροποίηση στα αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης μεταξύ της κλασικής IHC/FISH και των μοριακών τεστ καθώς στη πρώτη περίπτωση το αποτέλεσμα προκύπτει από την ποσοτική υποκειμενική μέτρηση των πρωτεϊνών και του Ki67 από τον παθολογοανατόμο ενώ στη δεύτερη περίπτωση ανιχνεύονται βιολογικά μονοπάτια βασισμένα σε γονίδια. (Viale et al. 2018) Για παράδειγμα για τους υποδοχείς ER

έχουν ανευρεθεί μεταλλάξεις που καθιστούν τον υποδοχέα ανενεργό ενώ η IHC τον χαρακτηρίζει ως όγκο Luminal.

Με βάση τα αποτελέσματά μας, φάνηκε ότι όσον αφορά τους όγκους Luminal το Mammairprint/Blueprint επανακατηγοριοποίησε τους ασθενείς σε ποσοστό 38%, ποσοστό που συμφωνεί με τις αντίστοιχες τιμές της διεθνούς βιβλιογραφίας όπου αυτό κυμαίνεται από 15% έως 54%. (Viale et al. 2018), (Whitworth et al. 2017)

Όταν έγινε το αρχικό validation του Blueprint το 2012 από τους Krijgsman et al. χρησιμοποιώντας ως δείγμα 917 ασθενείς, το Blueprint τυποποιούσε σχεδόν σε ίδια ποσοστά, στις τρεις κατηγορίες (Luminal, basal-type, Her2) τους ασθενείς που με βάση το Mammairprint ήταν high risk. Πιο συγκεκριμένα το 92% των Mammairprint low risk ασθενών, ήταν Luminal type με βάση το Blueprint. Από την άλλη, στην κατηγορία Mammairprint high risk, το Blueprint κατηγοριοποίησε τα δείγματα σε 46% Luminal type, 46% basal-type και 28% Her2 type. (Krijgsman et al. 2012)

Ειδικά για τους όγκους Luminal, φαίνεται ότι οι τιμές του Ki67 πάνω στο οποίο βασίζεται ο διαχωρισμός Luminal A και Luminal B έχουν μια γκριζα ζώνη, όταν η τιμή του κυμαίνεται από 10%-30% λόγω των μεγάλων ποσοστών απόκλισης ανάμεσα στα εργαστήρια. Ο λάθος προσδιορισμός του Ki67 όμως, μπορεί να στερήσει από την ασθενή τη λήψη χημειοθεραπείας. Το 2011, το International Ki67 in Breast Cancer working group, εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για τον σωστό προσδιορισμό του Ki67. Το 2015 το panel στο St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015, αποδέχτηκε ότι το όριο για το Ki67 είναι μεταξύ 20%-29%. Εν τέλει ως όριο θεσπίστηκε το 20%. Το ένα τέταρτο των παρευρισκομένων, πίστευε ότι θα πρέπει η κατηγοριοποίηση του όγκου να γίνεται με μοριακές υπογραφές, προκειμένου να αποφευχθούν οι διαφορές μεταξύ των εργαστηρίων. (Coates et al. 2015) Με βάση τα αποτελέσματα της 5ετούς ανάλυσης της Mindact, από τους Viale et al., το cut off του Ki67 όταν χρησιμοποιείται το Mammairprint/Blueprint

είναι 18%, τιμή η οποία βρίσκεται πολύ κοντά με το καθιερωμένο 20%. (Viale et al. 2018)

Πιο συγκεκριμένα στην ανάλυση τους, χρησιμοποίησαν τα δεδομένα της Mindact και συνέκριναν την IHC με τα αποτελέσματα του Mammaprint/Blueprint. Οι Luminal όγκοι με βάση την IHC που κατηγοριοποιήθηκαν ως HER-2+ ή Basal-type με βάση το Mammaprint/Blueprint δεν είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερο DFS συγκριτικά με εκείνους που το Mammaprint/Blueprint κατέταξε ως Luminal. (HR = 1.40, 95% CI 0.75-2.60, p = 0.294). Περισσότεροι όγκοι αναγνωρίστηκαν ως Luminal A, με βάση το Mammaprint/Blueprint (63%) συγκριτικά με την IHC (47%). Από τους 500 ασθενείς που είχαν TNBC με βάση την IHC το Mammaprint/Blueprint επανακατηγοριοποίησε τους 24 ασθενείς (5%) σε Luminal. Συμπερασματικά, το Mammaprint/Blueprint, επανατυποποίησε το 54% των όγκων που ήταν Luminal B, με βάση την IHC σε Luminal A. Η ομάδα των basal-like, TNBC είναι το μεγαλύτερο ποσοστό συμφωνίας (94%) μεταξύ IHC και Mammaprint/Blueprint. (Viale et al. 2018)

Επίσης με βάση την ίδια μελέτη το 1% των όγκων που η IHC χαρακτήρισε ως Luminal, με βάση Mammaprint/Blueprint ήταν τελικά Her2 νόσος. Τα δεδομένα τους συμφωνούν με τα δικά μας καθώς το δικό μας αντίστοιχο ποσοστό ήταν 1,6%. (Viale et al. 2018)

Με βάση τα αποτελέσματα των Kuilman et al. φαίνεται ότι το Blueprint επανατυποποιεί το 22% των όγκων τοποθετώντας περισσότερους ασθενείς στις κατηγορίες basal-like και HER2 ενώ ελαττώνει τον αριθμό των όγκων που χαρακτηρίζονται ως Luminal. (Whitworth et al. 2014) Έτσι το Blueprint, μπορεί να προβλέψει με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς που θα ανταποκριθούν στη χημειοθεραπεία. Το 2017, δημοσιεύτηκε η μελέτη των Whitworth et al., σκοπός των οποίων ήταν να συγκρίνουν το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ IHC και Mammaprint/Blueprint. Φάνηκε ότι με βάση το Mammaprint/Blueprint το 18% των όγκων, που η IHC κατέτασσε ως Luminal, με βάση το μοριακό τεστ ήταν basal-type. (Whitworth et al. 2017) Το 2022, οι ίδιοι

ερευνητές σε μια μεταγενέστερη μελέτη συμπέραναν ότι το Mammaprint/Blueprint επανακατηγοριοποίησε το 15% των Luminal όγκων σε basal-type. (P. W. Whitworth et al. 2022)

Αυτές οι διαφορές ανάμεσα στην τυποποίηση των όγκων μεταξύ της IHC και των μοριακών υπογραφών, φάνηκαν και με τη χρήση άλλων μοριακών τεστ υποτύπωσης, όπως π.χ. το PAM50. Μελετάει 50 γονίδια και διαχωρίζει τύπους όγκους, σε basal-like, Luminal A, Luminal B και HER2. Και παρότι αυτές οι διαφορές, μπορούν σε ένα βαθμό να αποδοθούν σε τεχνικά ζητήματα, όπως π.χ. η ετερογένεια του όγκου στα διάφορα σημεία που μελετώνται, η διαφορά αυτή φαίνεται να είναι πραγματική καθώς τα μοριακά τεστ ελέγχουν και κατά πόσο είναι λειτουργικοί οι υποδοχείς. (Viale et al. 2018) Οι δυο σημαντικότερες κατηγορίες είναι, οι ασθενείς που με βάση την IHC είναι HER2 και δεν κατηγοριοποιούνται ως HER2 με βάση το Mammaprint/Blueprint και εκείνοι που ενώ με την IHC είναι Luminal (HR+/HER2-) κατηγοριοποιούνται ως Basal-type ή HER2.

Η σωστή κατηγοριοποίηση των όγκων, φαίνεται ότι έχει προγνωστική αξία για την εξέλιξη της νόσου καθώς αλλάζουν οι θεραπευτικές επιλογές. Αυτό έχει φανεί κυρίως από μελέτες στις οποίες το Mammaprint/Blueprint, εφαρμόστηκε σε υλικό core biopsy ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Η τελευταία τέτοια μελέτη δημοσιεύτηκε το 2023, από τους Liefwaard et al. και απέδειξε ότι το Blueprint έχει προγνωστική αξία για την HER2 νόσο. Μελετήσανε την χρήση του ως βιοδείκτη, που προβλέπει την απάντηση στη χορήγηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας με trastuzumab με ή χωρίς pertuzumab. (Liefwaard et al. 2023) Φάνηκε ότι οι ασθενείς οι οποίες είχαν όγκο που με βάση το Blueprint κατηγοριοποιήθηκε ως HER2, ανεξάρτητα της τυποποίησης με βάση την IHC, η προσθήκη pertuzumab στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, βελτίωσε τα ποσοστά pCR και μείωσε τα ποσοστά θνησιμότητας. Επίσης η ακριβής τυποποίηση των Luminal όγκων έχει πολύ μεγάλη σημασία για τις ασθενείς καθώς με βάση το 2015 St. Gallen Expert Consensus, σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με Luminal A όγκο, μπορεί να προταθεί η χορήγηση νεοεπικουρικής ορμονοθεραπείας. (Whitworth et al. 2017)

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί πλέον τη συχνότερη κακοήθεια, που απαντάται στο γυναικείο φύλο. Από το σύνολο αυτών των καρκίνων το 70% είναι Luminal. Γνωρίζουμε ότι σε περιπτώσεις τέτοιων όγκων αρχικού σταδίου η χημειοθεραπεία μπορεί να αποφευχθεί. Από την άλλη πρέπει να ξέρουμε με ακρίβεια ποιοί ασθενείς ωφελούνται από αυτή. Συνεπώς η σωστή μοριακή τυποποίηση του καρκίνου του μαστού, αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για την αποτελεσματική αντιμετώπισή του και την επιβίωση των ασθενών που νοσούν.

Οι κλασσικές τεχνικές ανοσοϊστοχημείας δεν μπορούν να ελέγξουν την λειτουργικότητα των γονιδίων. Αναγνωρίζουν μόνο την παρουσία τους. Αυτό το κενό φαίνεται να καλύπτεται από τα μοριακά τεστ τυποποίησης. Όλες οι μελέτες που συγκρίνουν τα αποτελέσματα της IHC και των μοριακών τεστ καταλήγουν σε σχετικά υψηλά ποσοστά διαφορών, μεταξύ των δύο μεθόδων. Και από αυτές τις πρώτες μελέτες, ειδικά όταν το δείγμα είναι ασθενείς που υποβάλλονται σε νεοεπικουρική θεραπεία με βάση τα αποτελέσματα των γενετικών τεστ, φαίνεται να παρέχουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα τα μοριακά τεστ.

Επιπλέον, παρότι υπάρχουν ήδη ορισμένα μοριακά τεστ, η διεξαγωγή τους γίνεται σε συγκεκριμένα εργαστήρια και με υψηλό κόστος. Ιδανικά κάποια στιγμή, θα είναι διαθέσιμα στα παθολογοανατομικά εργαστήρια κάθε νοσηλευτικού ιδρύματος που αντιμετωπίζει ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Συμπερασματικά, τα μοριακά τεστ τυποποίησης είναι αναμφίβολα χρήσιμα, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες προκειμένου να γίνουν αποδεκτά από τη ιατρική κοινότητα και να ενταχθούν στην καθημερινή πράξη.

10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΙΚΟΝΑ 9: *Ιστόγραμμα ηλικιακής κατανομής των ασθενών.*

ΕΙΚΟΝΑ10: *Bar chart ιστολογικών τύπων.*

ΕΙΚΟΝΑ 11: *Ιστόγραμμα μεγέθους των όγκων.*

ΕΙΚΟΝΑ 12: *Pie chart μοριακής τυποποίησης όγκων όπως προέκυψαν με την με την κλασική ανοσοϊστοχημεία.*

ΕΙΚΟΝΑ13: *Ιστόγραμμα αποτελεσμάτων Mammaprint.*

ΕΙΚΟΝΑ14: *Bar chart αποτελεσμάτων Mammaprint.*

ΕΙΚΟΝΑ 15: *Ιστόγραμμα αποτελεσμάτων Blueprint.*

ΕΙΚΟΝΑ 16: *Bar Chart αποτελεσμάτων Blueprint.*

ΕΙΚΟΝΑ 17: *Σύγκριση αποτελεσμάτων κλασσικής ανοσοϊστοχημείας και Blueprint.*

11. ΠΗΓΕΣ & ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agarwal, Gaurav, and Pooja Ramakant. 2008. "Breast Cancer Care in India: The Current Scenario and the Challenges for the Future." *Breast Care* 3(1):21–27. doi: 10.1159/000115288.

Agarwal, Shailesh, Lisa Pappas, Leigh Neumayer, Kristine Kokeny, and Jayant Agarwal. 2014. "Effect of Breast Conservation Therapy vs Mastectomy on Disease-Specific Survival for Early-Stage Breast Cancer." *JAMA Surgery* 149(3):267–74. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3049.

Albain, Kathy S., William E. Barlow, Steven Shak, Gabriel N. Hortobagyi, Robert B. Livingston, I.-Tien Yeh, Peter Ravdin, Roberto Bugarini, Frederick L. Baehner, Nancy E. Davidson, George W. Sledge, Eric P. Winer, Clifford Hudis, James N. Ingle, Edith A. Perez, Kathleen I. Pritchard, Lois Shepherd, Julie R. Gralow, Carl Yoshizawa, D. Craig Allred, C. Kent Osborne, Daniel F. Hayes, and Breast Cancer Intergroup of North America. 2010. "Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in Postmenopausal Women with Node-Positive, Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer on Chemotherapy: A Retrospective Analysis of a Randomised Trial." *The Lancet. Oncology* 11(1):55–65. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70314-6.

Anon. 1998. "Tamoxifen for Early Breast Cancer: An Overview of the Randomised Trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group." *Lancet (London, England)* 351(9114):1451–67.

Anon. 2020. "The Breasts | Learn Surgery Online." Retrieved February 4, 2024 (<https://learnsurgeryonline.com/the-breasts/>).

Antonini, Ninja, Heather Jones, Jean Claude Horiot, Philip Poortmans, Henk Struikmans, Walter Van den Bogaert, Isabelle Barillot, Alain Fourquet, Jos Jager, Willem Hoogenraad, Laurence Collette, Marianne Pierart, Guus Hart, and Harry Bartelink. 2007. "Effect of Age and Radiation Dose on Local Control after Breast Conserving Treatment: EORTC Trial 22881-10882." *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 82(3):265–71. doi: 10.1016/j.radonc.2006.09.014.

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, John F. Forbes, Jack Cuzick, Aman Buzdar, Anthony Howell, Jeffrey S. Tobias, and Michael Baum. 2008. "Effect of Anastrozole and Tamoxifen as Adjuvant Treatment for Early-Stage Breast Cancer: 100-Month Analysis of the ATAC Trial." *The Lancet. Oncology* 9(1):45–53. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70385-6.

Arpino, Grazia, Daniele Generali, Anna Sapino, Lucia Del Matro, Antonio Frassoldati, Michelino de Laurentis, Paolo Pronzato, Giorgio Mustacchi, Marina Cazzaniga, Sabino De Placido, Pierfranco Conte, Mariarosa Cappelletti, Vanessa Zanoni, Andrea Antonelli, Mario Martinotti, Fabio Puglisi, Alfredo Berruti, Alberto Bottini, and Luigi Dogliotti. 2013. "Gene Expression Profiling in Breast Cancer: A Clinical Perspective." *The Breast* 22(2):109–20. doi: 10.1016/j.breast.2013.01.016.

Atchley, Deann P., Constance T. Albarracin, Adriana Lopez, Vicente Valero, Christopher I. Amos, Ana Maria Gonzalez-Angulo, Gabriel N. Hortobagyi, and Banu K. Arun. 2008. "Clinical and Pathologic Characteristics of Patients with BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(26):4282–88. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.

Axelsson, C. K., H. T. Mouridsen, and K. Zedeler. 1992. "Axillary Dissection of Level I and II Lymph Nodes Is Important in Breast Cancer Classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 28A(8–9):1415–18. doi: 10.1016/0959-8049(92)90534-9.

Baretta, Zora, Simone Mocellin, Elena Goldin, Olufunmilayo I. Olopade, and Dezheng Huo. 2016. "Effect of BRCA Germline Mutations on Breast Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicine* 95(40):e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.

Bartelink, H., J. C. Horiot, P. Poortmans, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, I. Barillot, A. Fourquet, J. Borger, J. Jager, W. Hoogenraad, L. Collette, M. Pierart, and European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. 2001. "Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation." *The New England Journal of Medicine* 345(19):1378–87. doi: 10.1056/NEJMoa010874.

Barzaman, Khadijeh, Jafar Karami, Zeinab Zarei, Aysooda Hosseinzadeh, Mohammad Hossein Kazemi, Shima Moradi-Kalbolandi, Elahe Safari, and Leila Farahmand. 2020. "Breast Cancer: Biology, Biomarkers, and Treatments." *International Immunopharmacology* 84:106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535.

Bedrosian, Isabelle, Chung-Yuan Hu, and George J. Chang. 2010. "Population-Based Study of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Survival Outcomes of Breast Cancer Patients." *Journal of the National Cancer Institute* 102(6):401–9. doi: 10.1093/jnci/djq018.

Berg, Wendie A., Andriy I. Bandos, Ellen B. Mendelson, Daniel Lehrer, Roberta A. Jong, and Etta D. Pisano. 2016. "Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666." *Journal of the National Cancer Institute* 108(4):djv367. doi: 10.1093/jnci/djv367.

Berry, Donald A., Constance Cirrincione, I. Craig Henderson, Marc L. Citron, Daniel R. Budman, Lori J. Goldstein, Silvana Martino, Edith A. Perez, Hyman B. Muss, Larry Norton, Clifford Hudis, and Eric P. Winer. 2006. "Estrogen-Receptor Status and Outcomes of Modern Chemotherapy for Patients with Node-Positive Breast Cancer." *JAMA* 295(14):1658–67. doi: 10.1001/jama.295.14.1658.

Bjelic-Radisic, Vesna, and Edgar Petru. 2010. "Hormonelle Kontrazeption und Brustkrebsrisiko." *Wiener Medizinische Wochenschrift* 160(19):483–86. doi: 10.1007/s10354-010-0807-0.

Bland, K. I., C. E. Scott-Conner, H. Menck, and D. P. Winchester. 1999. "Axillary Dissection in Breast-Conserving Surgery for Stage I and II Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study of Patterns of Omission and Implications for Survival." *Journal of the American College of Surgeons* 188(6):586–95; discussion 595-596. doi: 10.1016/s1072-7515(99)00056-3.

Boileau, Jean-Francois, Brigitte Poirier, Mark Basik, Claire M. B. Holloway, Louis Gaboury, Lucas Sideris, Sarkis Meterissian, Angel Arnaout, Muriel Brackstone, David R. McCready, Stephen E. Karp, Isabelle Trop, Andre Lisbona, Frances C. Wright, Rami J. Younan, Louise Provencher, Erica Patocskai, Atilla Omeroglu, and Andre Robidoux. 2015. "Sentinel Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(3):258–64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.

Boughey, Judy C., Karla V. Ballman, Huong T. Le-Petross, Linda M. McCall, Elizabeth A. Mittendorf, Gretchen M. Ahrendt, Lee G. Wilke, Bret Taback, Eric C. Feliberti, and Kelly K. Hunt. 2016. "Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-Negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-Positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance)." *Annals of Surgery* 263(4):802–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001375.

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

Brunt, Adrian Murray, Joanne S. Haviland, Mark Sydenham, Rajiv K. Agrawal, Hafiz Algurafi, Abdulla Alhasso, Peter Barrett-Lee, Peter Bliss, David Bloomfield, Joanna Bowen, Ellen Donovan, Andy Goodman, Adrian Harnett, Martin Hogg, Sri Kumar, Helen Passant, Mary Quigley, Liz Sherwin, Alan Stewart, Isabel Syndikus, Jean Tremlett, Yat Tsang, Karen Venables, Duncan Wheatley, Judith M. Bliss, and John R. Yarnold. 2020. "Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38(28):3261–72. doi: 10.1200/JCO.19.02750.

Cardoso, Fatima, Laura J. van't Veer, Jan Bogaerts, Leen Slaets, Giuseppe Viale, Suzette Delalogue, Jean-Yves Pierga, Etienne Brain, Sylvain Causeret, Mauro DeLorenzi, Annuska M. Glas, Vassilis Golfinopoulos, Theodora Goulioti, Susan Knox, Erika Matos, Bart Meulemans, Peter A. Neijenhuis, Ulrike Nitz, Rodolfo Passalacqua, Peter Ravdin, Isabel T. Rubio, Mahasti Saghatchian, Tineke J. Smilde, Christos Sotiriou, Lisette Stork, Carolyn Straehle, Geraldine Thomas, Alastair M. Thompson, Jacobus M. van der Hoeven, Peter Vuylsteke, René Bernards, Konstantinos Tryfonidis, Emiel Rutgers, and Martine Piccart. 2016. "70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 375(8):717–29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.

Chang, Yao-Jen, Yi-Cheng Hou, Li-Ju Chen, Jing-Hui Wu, Chao-Chuan Wu, Yun-Jau Chang, and Kuo-Piao Chung. 2017. "Is Vegetarian Diet Associated with a Lower Risk of Breast Cancer in Taiwanese Women?" *BMC Public Health* 17(1):800. doi: 10.1186/s12889-017-4819-1.

Chen, Jinbo, Eunchan Bae, Lingjiao Zhang, Kevin Hughes, Giovanni Parmigiani, Danielle Braun, and Timothy R. Rebbeck. 2020. "Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis." *JNCI Cancer Spectrum* 4(4):pkaa029. doi: 10.1093/jncics/pkaa029.

Citron, Marc L., Donald A. Berry, Constance Cirrincione, Clifford Hudis, Eric P. Winer, William J. Gradishar, Nancy E. Davidson, Silvana Martino, Robert Livingston, James N. Ingle, Edith A. Perez, John Carpenter, David Hurd, James F. Holland, Barbara L. Smith, Carolyn I. Sartor, Eleanor H. Leung, Jeffrey Abrams, Richard L. Schilsky, Hyman B. Muss, and Larry Norton. 2003. "Randomized Trial of Dose-Dense versus Conventionally Scheduled and Sequential versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21(8):1431–39. doi: 10.1200/JCO.2003.09.081.

Cittelly, Diana M., Partha M. Das, Virgilio A. Salvo, Juan P. Fonseca, Matthew E. Burow, and Frank E. Jones. 2010. "Oncogenic HER2{Delta}16 Suppresses miR-15a/16 and Deregulates BCL-2 to Promote Endocrine Resistance of Breast Tumors." *Carcinogenesis* 31(12):2049–57. doi: 10.1093/carcin/bgq192.

Clarke, M., R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, V. Evans, J. Godwin, R. Gray, C. Hicks, S. James, E. MacKinnon, P. McGale, T. McHugh, R. Peto, C. Taylor, Y. Wang, and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 2005. "Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials." *Lancet (London, England)* 366(9503):2087–2106. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.

Coates, A. S., E. P. Winer, A. Goldhirsch, R. D. Gelber, M. Gnant, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann, and H. J. Senn. 2015. "Tailoring Therapies—Improving the Management of Early Breast Cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015." *Annals of Oncology* 26(8):1533–46. doi: 10.1093/annonc/mdv221.

Coleman, William B., and Carey K. Anders. 2017. "Discerning Clinical Responses in Breast Cancer Based On Molecular Signatures." *The American Journal of Pathology* 187(10):2199–2207. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.002.

Coles, Charlotte E., Clare L. Griffin, Anna M. Kirby, Jenny Titley, Rajiv K. Agrawal, Abdulla Alhasso, Indrani S. Bhattacharya, Adrian M. Brunt, Laura Ciurlionis, Charlie Chan, Ellen M. Donovan, Marie A. Emson, Adrian N. Harnett, Joanne S. Haviland, Penelope Hopwood, Monica L. Jefford, Ronald Kaggwa, Elinor J. Sawyer, Isabel

Syndikus, Yat M. Tsang, Duncan A. Wheatley, Maggie Wilcox, John R. Yarnold, Judith M. Bliss, and IMPORT Trialists. 2017. "Partial-Breast Radiotherapy after Breast Conservation Surgery for Patients with Early Breast Cancer (UK IMPORT LOW Trial): 5-Year Results from a Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3, Non-Inferiority Trial." *Lancet (London, England)* 390(10099):1048–60. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5.

Coombes, R. C., L. S. Kilburn, C. F. Snowdon, R. Paridaens, R. E. Coleman, S. E. Jones, J. Jassem, C. J. H. Van de Velde, T. Delozier, I. Alvarez, L. Del Mastro, O. Ortmann, K. Diedrich, A. S. Coates, E. Bajetta, S. B. Holmberg, D. Dodwell, E. Mickiewicz, J. Andersen, P. E. Lønning, G. Cocconi, J. Forbes, M. Castiglione, N. Stuart, A. Stewart, L. J. Fallowfield, G. Bertelli, E. Hall, R. G. Bogle, M. Carpentieri, E. Colajori, M. Subar, E. Ireland, J. M. Bliss, and Intergroup Exemestane Study. 2007. "Survival and Safety of Exemestane versus Tamoxifen after 2-3 Years' Tamoxifen Treatment (Intergroup Exemestane Study): A Randomised Controlled Trial." *Lancet (London, England)* 369(9561):559–70. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60200-1.

Copson, Ellen R., Tom C. Maishman, Will J. Tapper, Ramsey I. Cutress, Stephanie Greville-Heygate, Douglas G. Altman, Bryony Eccles, Sue Gerty, Lorraine T. Durcan, Louise Jones, D. Gareth Evans, Alastair M. Thompson, Paul Pharoah, Douglas F. Easton, Alison M. Dunning, Andrew Hanby, Sunil Lakhani, Ros Eeles, Fiona J. Gilbert, Hisham Hamed, Shirley Hodgson, Peter Simmonds, Louise Stanton, and Diana M. Eccles. 2018. "Germline BRCA Mutation and Outcome in Young-Onset Breast Cancer (POSH): A Prospective Cohort Study." *The Lancet. Oncology* 19(2):169–80. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.

Cortazar, Patricia, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P. Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M. Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D. Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P. Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A. Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E. Geyer, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, and Gunter von Minckwitz. 2014. "Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis." *Lancet (London, England)* 384(9938):164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

da Costa Vieira, René Aloísio, Gabriele Biller, Gilberto Uemura, Carlos Alberto Ruiz, and Maria Paula Curado. 2017. "Breast Cancer Screening in Developing Countries." *Clinics* 72:244–53. doi: 10.6061/clinics/2017(04)09.

Dall, Genevieve Victoria, and Kara Louise Britt. 2017. "Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk." *Frontiers in Oncology* 7.

Daly, Mary B., Tuya Pal, Michael P. Berry, Sandra S. Buys, Patricia Dickson, Susan M. Domchek, Ahmed Elkhany, Susan Friedman, Michael Goggins, Mollie L. Hutton, CGC, Beth Y. Karlan, Seema Khan, Catherine Klein, Wendy Kohlmann, CGC, Allison W.

Kurian, Christine Laronga, Jennifer K. Litton, Julie S. Mak, LCGC, Carolyn S. Menendez, Sofia D. Merajver, Barbara S. Norquist, Kenneth Offit, Holly J. Pederson, Gwen Reiser, CGC, Leigha Senter-Jamieson, CGC, Kristen Mahoney Shannon, Rebecca Shatsky, Kala Visvanathan, Jeffrey N. Weitzel, Myra J. Wick, Kari B. Wisinski, Matthew B. Yurgelun, Susan D. Darlow, and Mary A. Dwyer. 2021. "Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 19(1):77–102. doi: 10.6004/jnccn.2021.0001.

Danish Breast Cancer Cooperative Group, Hanne M. Nielsen, Marie Overgaard, Cai Grau, Anni R. Jensen, and Jens Overgaard. 2006. "Study of Failure Pattern among High-Risk Breast Cancer Patients with or without Postmastectomy Radiotherapy in Addition to Adjuvant Systemic Therapy: Long-Term Results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c Randomized Studies." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(15):2268–75. doi: 10.1200/JCO.2005.02.8738.

Delahaye, Leonie JM, Diederik Wehkamp, Arno N. Floore, Rene Bernards, Laura J. van't Veer, and Annuska M. Glas. 2013. "Performance Characteristics of the MammaPrint® Breast Cancer Diagnostic Gene Signature." *Personalized Medicine* 10(8):801–11. doi: 10.2217/pme.13.88.

Dey, Subhojit, Paolo Boffetta, Anitha Mathews, Paul Brennan, Amr Soliman, and Aleyamma Mathew. 2009. "Risk Factors According to Estrogen Receptor Status of Breast Cancer Patients in Trivandrum, South India." *International Journal of Cancer* 125(7):1663–70. doi: 10.1002/ijc.24460.

Donker, Mila, Geertjan van Tienhoven, Marieke E. Straver, Philip Meijnen, Cornelis J. H. van de Velde, Robert E. Mansel, Luigi Cataliotti, A. Helen Westenberg, Jean H. G. Klinkenbijn, Lorenzo Orzalesi, Willem H. Bouma, Huub C. J. van der Mijle, Grard A. P. Nieuwenhuijzen, Sanne C. Veltkamp, Leen Slaets, Nicole J. Duez, Peter W. de Graaf, Thijs van Dalen, Andreas Marinelli, Herman Rijna, Marko Snoj, Nigel J. Bundred, Jos W. S. Merkus, Yazid Belkacemi, Patrick Petignat, Dominic A. X. Schinagl, Corneel Coens, Carlo G. M. Messina, Jan Bogaerts, and Emiel J. T. Rutgers. 2014. "Radiotherapy or Surgery of the Axilla after a Positive Sentinel Node in Breast Cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Non-Inferiority Trial." *The Lancet. Oncology* 15(12):1303–10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.

Dowsett, Mitch, Jack Cuzick, Christopher Wale, John Forbes, Elizabeth A. Mallon, Janine Salter, Emma Quinn, Anita Dunbier, Michael Baum, Aman Buzdar, Anthony Howell, Roberto Bugarini, Frederick L. Baehner, and Steven Shak. 2010. "Prediction of Risk of Distant Recurrence Using the 21-Gene Recurrence Score in Node-Negative and Node-Positive Postmenopausal Patients with Breast Cancer Treated with Anastrozole or Tamoxifen: A TransATAC Study." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(11):1829–34. doi: 10.1200/JCO.2009.24.4798.

Dubsky, P., J. C. Brase, R. Jakesz, M. Rudas, C. F. Singer, R. Greil, O. Dietze, I. Luisser, E. Klug, R. Sedivy, M. Bachner, D. Mayr, M. Schmidt, M. C. Gehrmann, C. Petry, K. E. Weber, K. Fisch, R. Kronenwett, M. Gnant, and M. Filipits. 2013. "The EndoPredict Score Provides Prognostic Information on Late Distant Metastases in ER+/HER2–Breast Cancer Patients." *British Journal of Cancer* 109(12):2959–64. doi: 10.1038/bjc.2013.671.

Dubsky, Peter C., Christian F. Singer, Daniel Egle, Viktor Wette, Edgar Petru, Marija Balic, Angelika Pichler, Richard Greil, Andreas L. Petzer, Zsuzsanna Bago-Horvath, Christian Fesl, Stephanie M. Meek, Ralf Kronenwett, Margaretha Rudas, Michael Gnant, and Martin Filipits. 2020. "The EndoPredict Score Predicts Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Neoadjuvant Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer Patients from the ABCSG-34 Trial." *European Journal of Cancer* 134:99–106. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.020.

Dumitrescu, Ramona G., and Peter G. Shields. 2005. "The Etiology of Alcohol-Induced Breast Cancer." *Alcohol* 35(3):213–25. doi: 10.1016/j.alcohol.2005.04.005.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 2005. "Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials." *Lancet (London, England)* 365(9472):1687–1717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, D. Cutter, C. Davies, M. Ewertz, J. Godwin, R. Gray, L. Pierce, T. Whelan, Y. Wang, and R. Peto. 2011. "Effect of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery on 10-Year Recurrence and 15-Year Breast Cancer Death: Meta-Analysis of Individual Patient Data for 10,801 Women in 17 Randomised Trials." *Lancet (London, England)* 378(9804):1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), C. Davies, J. Godwin, R. Gray, M. Clarke, D. Cutter, S. Darby, P. McGale, H. C. Pan, C. Taylor, Y. C. Wang, M. Dowsett, J. Ingle, and R. Peto. 2011. "Relevance of Breast Cancer Hormone Receptors and Other Factors to the Efficacy of Adjuvant Tamoxifen: Patient-Level Meta-Analysis of Randomised Trials." *Lancet (London, England)* 378(9793):771–84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

Faratian, Dana, Alexey Goltsov, Galina Lebedeva, Anatoly Sorokin, Stuart Moodie, Peter Mullen, Charlene Kay, In Hwa Um, Simon Langdon, Igor Goryanin, and David J. Harrison. 2009. "Systems Biology Reveals New Strategies for Personalizing Cancer Medicine and Confirms the Role of PTEN in Resistance to Trastuzumab." *Cancer Research* 69(16):6713–20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0777.

Fayanju, Oluwadamilola Motunaryo, Carolyn R. T. Stoll, Susan Fowler, Graham A. Colditz, and Julie A. Margenthaler. 2014. "Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Surgery* 260(6):1000–1010. doi: 10.1097/SLA.0000000000000769.

Fischer, Uwe, Olivier Zachariae, Friedemann Baum, Dorit von Heyden, Matthias Funke, and Torsten Liersch. 2004. "The Influence of Preoperative MRI of the Breasts on Recurrence Rate in Patients with Breast Cancer." *European Radiology* 14(10):1725–31. doi: 10.1007/s00330-004-2351-z.

Fisher, Bernard, Stewart Anderson, John Bryant, Richard G. Margoese, Melvin Deutsch, Edwin R. Fisher, Jong-Hyeon Jeong, and Norman Wolmark. 2002. "Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 347(16):1233–41. doi: 10.1056/NEJMoa022152.

Fortner, Renée T., Julia Sisti, Boyang Chai, Laura C. Collins, Bernard Rosner, Susan E. Hankinson, Rulla M. Tamimi, and A. Heather Eliassen. 2019. "Parity, Breastfeeding, and Breast Cancer Risk by Hormone Receptor Status and Molecular Phenotype: Results from the Nurses' Health Studies." *Breast Cancer Research* 21(1):40. doi: 10.1186/s13058-019-1119-y.

Fostira, Florentia, Marianthi Tsitlaidou, Christos Papadimitriou, Maroulio Pertesi, Eleni Timotheadou, Alexandra V. Stavropoulou, Stavros Glentis, Evangelos Bournakis, Mattheos Bobos, Dimitrios Pectasides, Pavlos Papakostas, George Pentheroudakis, Helen Gogas, Pantelis Skarlos, Epaminontas Samantas, Dimitrios Bafaloukos, Paris A. Kosmidis, Angelos Koutras, Drakoulis Yannoukakos, Irene Konstantopoulou, and George Fountzilias. 2012. "Prevalence of BRCA1 Mutations among 403 Women with Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Genetic Screening Selection Criteria: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study." *Breast Cancer Research and Treatment* 134(1):353–62. doi: 10.1007/s10549-012-2021-9.

Fourquet, A., F. Campana, B. Zafrani, V. Mosseri, P. Vielh, J. C. Durand, and J. R. Vilcoq. 1989. "Prognostic Factors of Breast Recurrence in the Conservative Management of Early Breast Cancer: A 25-Year Follow-Up." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 17(4):719–25. doi: 10.1016/0360-3016(89)90057-6.

Francies, Flavia Zita, Rodney Hull, Richard Khanyile, and Zodwa Dlamini. 2020. "Breast Cancer in Low-Middle Income Countries: Abnormality in Splicing and Lack of Targeted Treatment Options." *American Journal of Cancer Research* 10(5):1568–91.

Fumagalli, Caterina, Alberto Ranghiero, Sara Gandini, Federica Corso, Sergio Taormina, Elisa De Camilli, Alessandra Rappa, Davide Vacirca, Giuseppe Viale, Elena Guerini-Rocco, and Massimo Barberis. 2020. "Inter-Tumor Genomic Heterogeneity of Breast Cancers: Comprehensive Genomic Profile of Primary Early Breast Cancers and Relapses." *Breast Cancer Research* 22(1):107. doi: 10.1186/s13058-020-01345-z.

Galimberti, Viviana, Bernard F. Cole, Stefano Zurrada, Giuseppe Viale, Alberto Luini, Paolo Veronesi, Paola Baratella, Camelia Chifu, Manuela Sargenti, Mattia Intra, Oreste Gentilini, Mauro G. Mastropasqua, Giovanni Mazzarol, Samuele Massarut, Jean-Rémi Garbay, Janez Zgajnar, Hanne Galatius, Angelo Recalcati, David Littlejohn, Monika Bamert, Marco Colleoni, Karen N. Price, Meredith M. Regan, Aron Goldhirsch, Alan S. Coates, Richard D. Gelber, Umberto Veronesi, and International

Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. 2013. "Axillary Dissection versus No Axillary Dissection in Patients with Sentinel-Node Micrometastases (IBCSG 23-01): A Phase 3 Randomised Controlled Trial." *The Lancet. Oncology* 14(4):297–305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.

Gandhi, Ajeet Kumar, Pavnesh Kumar, Menal Bhandari, Bharti Devnani, and Goura Kishor Rath. 2017. "Burden of Preventable Cancers in India: Time to Strike the Cancer Epidemic." *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 29(1):11–18. doi: 10.1016/j.jnci.2016.08.002.

Ghoncheh, Mahshid, Zahra Pournamdar, and Hamid Salehiniya. 2016. "Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 17(S3):43–46.

Gill, Grantley and SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. 2009. "Sentinel-Lymph-Node-Based Management or Routine Axillary Clearance? One-Year Outcomes of Sentinel Node Biopsy versus Axillary Clearance (SNAC): A Randomized Controlled Surgical Trial." *Annals of Surgical Oncology* 16(2):266–75. doi: 10.1245/s10434-008-0229-z.

Giuliano, Armando E., Karla V. Ballman, Linda McCall, Peter D. Beitsch, Meghan B. Brennan, Pond R. Kelemen, David W. Ollila, Nora M. Hansen, Pat W. Whitworth, Peter W. Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukamal Saha, Kelly K. Hunt, and Monica Morrow. 2017. "Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial." *JAMA* 318(10):918–26. doi: 10.1001/jama.2017.11470.

Giuliano, Armando E., Linda McCall, Peter Beitsch, Pat W. Whitworth, Peter Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukamal Saha, Kelly K. Hunt, Monica Morrow, and Karla Ballman. 2010. "Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial." *Annals of Surgery* 252(3):426–32; discussion 432-433. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.

Golshan, Mehra, Alex Miron, Asa J. Nixon, Judy E. Garber, Ethan P. Cash, James Dirk Iglehart, Jay R. Harris, and Julia S. Wong. 2006. "The Prevalence of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Young Women with Breast Cancer Undergoing Breast-Conservation Therapy." *American Journal of Surgery* 192(1):58–62. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.12.005.

Gonzalez, Kelly D., Katie A. Noltner, Carolyn H. Buzin, Dongqing Gu, Cindy Y. Wen-Fong, Vu Q. Nguyen, Jennifer H. Han, Katrina Lowstuter, Jeffrey Longmate, Steve S. Sommer, and Jeffrey N. Weitzel. 2009. "Beyond Li Fraumeni Syndrome: Clinical Characteristics of Families with P53 Germline Mutations." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(8):1250–56. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6959.

Gralow, Julie R., Harold J. Burstein, William Wood, Gabriel N. Hortobagyi, Luca Gianni, Gunter von Minckwitz, Aman U. Buzdar, Ian E. Smith, William F. Symmans, Baljit Singh, and Eric P. Winer. 2008. "Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(5):814–19. doi: 10.1200/JCO.2007.15.3510.

Groenendijk, Floris H., Tina Treece, Erin Yoder, Paul Baron, Peter Beitsch, William Audeh, Winand N. M. Dinjens, Rene Bernards, and Pat Whitworth. 2019. "Estrogen Receptor Variants in ER-Positive Basal-Type Breast Cancers Responding to Therapy like ER-Negative Breast Cancers." *NPJ Breast Cancer* 5:15. doi: 10.1038/s41523-019-0109-7.

Hartmann-Johnsen, Olaf Johan, Rolf Kåresen, Ellen Schlichting, and Jan F. Nygård. 2015. "Survival Is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008." *Annals of Surgical Oncology* 22(12):3836–45. doi: 10.1245/s10434-015-4441-3.

Haviland, Joanne S., J. Roger Owen, John A. Dewar, Rajiv K. Agrawal, Jane Barrett, Peter J. Barrett-Lee, H. Jane Dobbs, Penelope Hopwood, Pat A. Lawton, Brian J. Magee, Judith Mills, Sandra Simmons, Mark A. Sydenham, Karen Venables, Judith M. Bliss, John R. Yarnold, and START Trialists' Group. 2013. "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: 10-Year Follow-up Results of Two Randomised Controlled Trials." *The Lancet. Oncology* 14(11):1086–94. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.

Heer, Emily, Andrew Harper, Noah Escandor, Hyuna Sung, Valerie McCormack, and Miranda M. Fidler-Benaoudia. 2020. "Global Burden and Trends in Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer: A Population-Based Study." *The Lancet Global Health* 8(8):e1027–37. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30215-1.

Hellman, S. 1997. "Stopping Metastases at Their Source." *The New England Journal of Medicine* 337(14):996–97. doi: 10.1056/NEJM199710023371408.

Hendrick, R. Edward, and Mark A. Helvie. 2012. "Mammography Screening: A New Estimate of Number Needed to Screen to Prevent One Breast Cancer Death." *AJR. American Journal of Roentgenology* 198(3):723–28. doi: 10.2214/AJR.11.7146.

Hinyard, Leslie, Lorinette Sapphire Wirth, Jennifer M. Clancy, and Theresa Schwartz. 2017. "The Effect of Marital Status on Breast Cancer-Related Outcomes in Women under 65: A SEER Database Analysis." *The Breast* 32:13–17. doi: 10.1016/j.breast.2016.12.008.

Houssami, Nehmat, Stefano Ciatto, Petra Macaskill, Sarah J. Lord, Ruth M. Warren, J. Michael Dixon, and Les Irwig. 2008. "Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 26(19):3248–58. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2108.

Huang, Eugene H., Susan L. Tucker, Eric A. Strom, Marsha D. McNeese, Henry M. Kuerer, Aman U. Buzdar, Vicente Valero, George H. Perkins, Naomi R. Schechter, Kelly K. Hunt, Aysegul A. Sahin, Gabriel N. Hortobagyi, and Thomas A. Buchholz. 2004. "Postmastectomy Radiation Improves Local-Regional Control and Survival for Selected Patients with Locally Advanced Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22(23):4691–99. doi: 10.1200/JCO.2004.11.129.

Husted Madsen, Anders, Karen Haugaard, Jan Soerensen, Susanne Bokmand, Esbern Friis, Helle Holtveg, Jens Peter Garne, John Horby, and Peer Christiansen. 2008. "Arm Morbidity Following Sentinel Lymph Node Biopsy or Axillary Lymph Node Dissection: A Study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group." *Breast (Edinburgh, Scotland)* 17(2):138–47. doi: 10.1016/j.breast.2007.08.006.

Jones, Heather A., Ninja Antonini, Augustinus A. M. Hart, Johannes L. Peterse, Jean-Claude Horiot, Françoise Collin, Philip M. Poortmans, S. Bing Oei, Laurence Collette, Henk Struikmans, Walter F. Van den Bogaert, Alain Fourquet, Jos J. Jager, Dominic A. X. Schinagl, Carla C. Wárlám-Rodenhuis, and Harry Bartelink. 2009. "Impact of Pathological Characteristics on Local Relapse after Breast-Conserving Therapy: A Subgroup Analysis of the EORTC Boost versus No Boost Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(30):4939–47. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5764.

Kalli, Sirishma, Alan Semine, Sara Cohen, Stephen P. Naber, Shital S. Makim, and Manisha Bahl. 2018. "American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know." *RadioGraphics* 38(7):1921–33. doi: 10.1148/rg.2018180056.

Kamihara, Junne, Huma Q. Rana, and Judy E. Garber. 2014. "Germline TP53 Mutations and the Changing Landscape of Li-Fraumeni Syndrome." *Human Mutation* 35(6):654–62. doi: 10.1002/humu.22559.

Kashyap, Dharambir, Deeksha Pal, Riya Sharma, Vivek Kumar Garg, Neelam Goel, Deepika Koundal, Atef Zaguia, Shubham Koundal, and Assaye Belay. 2022. "Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures." *BioMed Research International* 2022:e9605439. doi: 10.1155/2022/9605439.

Killelea, Brigid K., Vicky Q. Yang, Sarah Mougalian, Nina R. Horowitz, Lajos Pusztai, Anees B. Chagpar, and Donald R. Lannin. 2015. "Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Increases the Rate of Breast Conservation: Results from the National Cancer Database." *Journal of the American College of Surgeons* 220(6):1063–69. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.011.

Kim, Jeongseon, Wook Jin Choi, and Seung Hwa Jeong. 2013. "The Effects of Physical Activity on Breast Cancer Survivors after Diagnosis." *Journal of Cancer Prevention* 18(3):193–200. doi: 10.15430/JCP.2013.18.3.193.

Kim, Yong Bae, Hwa Kyung Byun, Dae Yong Kim, Sung-Ja Ahn, Hyung-Sik Lee, Won Park, Su Ssan Kim, Jin Hee Kim, Kyu Chan Lee, Ik Jae Lee, Won Taek Kim, Hyun Soo Shin, Kyubo Kim, Kyung Hwan Shin, Chung Mo Nam, and Chang-Ok Suh. 2022. "Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial." *JAMA Oncology* 8(1):96–105. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6036.

Kiricuta, C. I., and J. Tausch. 1992. "A Mathematical Model of Axillary Lymph Node Involvement Based on 1446 Complete Axillary Dissections in Patients with Breast Carcinoma." *Cancer* 69(10):2496–2501. doi: 10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2496::aid-cnrcr2820691018>3.0.co;2-t.

Komoike, Yoshifumi, Futoshi Akiyama, Yuichi Iino, Tadashi Ikeda, Sadako Akashi-Tanaka, Shozo Ohsumi, Mikihiro Kusama, Muneaki Sano, Eisei Shin, Kimito Suemasu, Hiroshi Sonoo, Tetsuya Taguchi, Tsunehiro Nishi, Reiki Nishimura, Shunsuke Haga, Keiichi Mise, Takayuki Kinoshita, Shigeru Murakami, Masataka Yoshimoto, Hideaki Tsukuma, and Hideo Inaji. 2006. "Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBTR) after Breast-Conserving Treatment for Early Breast Cancer: Risk Factors and Impact on Distant Metastases." *Cancer* 106(1):35–41. doi: 10.1002/cncr.21551.

Krag, David N., Thomas B. Julian, Seth P. Harlow, Donald L. Weaver, Taka Ashikaga, John Bryant, Richard M. Single, and Norman Wolmark. 2004. "NSABP-32: Phase III, Randomized Trial Comparing Axillary Resection with Sentinel Lymph Node Dissection: A Description of the Trial." *Annals of Surgical Oncology* 11(3 Suppl):208S-10S. doi: 10.1007/BF02523630.

Kratz, Christian P., Maria Isabel Achatz, Laurence Brugières, Thierry Frebourg, Judy E. Garber, Mary-Louise C. Greer, Jordan R. Hansford, Katherine A. Janeway, Wendy K. Kohlmann, Rose McGee, Charles G. Mullighan, Kenan Onel, Kristian W. Pajtler, Stefan M. Pfister, Sharon A. Savage, Joshua D. Schiffman, Katherine A. Schneider, Louise C. Strong, D. Gareth R. Evans, Jonathan D. Wasserman, Anita Villani, and David Malkin. 2017. "Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome." *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 23(11):e38–45. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0408.

Krijgsman, Oscar, Paul Roepman, Wilbert Zwart, Jason S. Carroll, Sun Tian, Femke A. de Snoo, Richard A. Bender, Rene Bernards, and Annuska M. Glas. 2012a. "A Diagnostic Gene Profile for Molecular Subtyping of Breast Cancer Associated with Treatment Response." *Breast Cancer Research and Treatment* 133(1):37–47. doi: 10.1007/s10549-011-1683-z.

Krijgsman, Oscar, Paul Roepman, Wilbert Zwart, Jason S. Carroll, Sun Tian, Femke A. de Snoo, Richard A. Bender, Rene Bernards, and Annuska M. Glas. 2012b. "A Diagnostic Gene Profile for Molecular Subtyping of Breast Cancer Associated with Treatment Response." *Breast Cancer Research and Treatment* 133(1):37–47. doi: 10.1007/s10549-011-1683-z.

Kuehn, Thorsten, Ingo Bauerfeind, Tanja Fehm, Barbara Fleige, Maik Hausschild, Gisela Helms, Annette Lebeau, Cornelia Liedtke, Gunter von Minckwitz, Valentina Nekljudova, Sabine Schmatloch, Peter Schrenk, Annette Staebler, and Michael Untch. 2013. "Sentinel-Lymph-Node Biopsy in Patients with Breast Cancer before and after Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA): A Prospective, Multicentre Cohort Study." *The Lancet. Oncology* 14(7):609–18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.

Kuilman, Midas M., Architha Ellappalayam, Andrei Barcaru, Josien C. Haan, Rajith Bhaskaran, Diederik Wehkamp, Andrea R. Menicucci, William M. Audeh, Lorenza Mittempergher, and Annuska M. Glas. 2022. "BluePrint Breast Cancer Molecular Subtyping Recognizes Single and Dual Subtype Tumors with Implications for Therapeutic Guidance." *Breast Cancer Research and Treatment* 195(3):263–74. doi: 10.1007/s10549-022-06698-x.

Lænkholm, Anne-Vibeke, Maj-Britt Jensen, Jens Ole Eriksen, Birgitte Bruun Rasmussen, Ann S. Knoop, Wesley Buckingham, Sean Ferree, Carl Schaper, Torsten O. Nielsen, Taryn Haffner, Torben Kibøl, Maj-Lis Møller Talman, Anne Marie Bak Jylling, Tomasz Piotr Tabor, and Bent Ejlersen. 2018. "PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36(8):735–40. doi: 10.1200/JCO.2017.74.6586.

Lal, G., G. Liu, B. Schmocker, P. Kaurah, H. Ozcelik, S. A. Narod, M. Redston, and S. Gallinger. 2000. "Inherited Predisposition to Pancreatic Adenocarcinoma: Role of Family History and Germ-Line P16, BRCA1, and BRCA2 Mutations." *Cancer Research* 60(2):409–16.

Lane, D. P. 1992. "Cancer. P53, Guardian of the Genome." *Nature* 358(6381):15–16. doi: 10.1038/358015a0.

Lee, Eunjung, Roberta McKean-Cowdin, Huiyan Ma, Darcy V. Spicer, David Van Den Berg, Leslie Bernstein, and Giske Ursin. 2011. "Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer in Patients with a BRCA1 Mutation: Results from a Population-Based Study of Young Women." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(33):4373–80. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6446.

Lee, Eva Y. H. P., and William J. Muller. 2010. "Oncogenes and Tumor Suppressor Genes." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2(10):a003236. doi: 10.1101/cshperspect.a003236.

Lehmann, Brian D., Joshua A. Bauer, Xi Chen, Melinda E. Sanders, A. Bapsi Chakravarthy, Yu Shyr, and Jennifer A. Pietenpol. 2011. "Identification of Human Triple-Negative Breast Cancer Subtypes and Preclinical Models for Selection of Targeted Therapies." *The Journal of Clinical Investigation* 121(7):2750–67. doi: 10.1172/JCI45014.

Levy-Lahad, E., R. Catane, S. Eisenberg, B. Kaufman, G. Hornreich, E. Lishinsky, M. Shohat, B. L. Weber, U. Beller, A. Lahad, and D. Halle. 1997. "Founder BRCA1 and BRCA2 Mutations in Ashkenazi Jews in Israel: Frequency and Differential Penetrance in Ovarian Cancer and in Breast-Ovarian Cancer Families." *American Journal of Human Genetics* 60(5):1059–67.

Liberman, Laura, and Jennifer H. Menell. 2002. "Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)." *Radiologic Clinics of North America* 40(3):409–30, v. doi: 10.1016/s0033-8389(01)00017-3.

Liefwaard, M. C., A. van der Voort, M. S. van Ramshorst, J. Sanders, S. Vonk, H. M. Horlings, S. Siesling, L. de Munck, A. E. van Leeuwen, M. Kleijn, L. Mittempergher, M. M. Kuilman, A. M. Glas, J. Wesseling, E. H. Lips, and G. S. Sonke. 2023. "BluePrint Molecular Subtypes Predict Response to Neoadjuvant Pertuzumab in HER2-Positive Breast Cancer." *Breast Cancer Research* 25(1):71. doi: 10.1186/s13058-023-01664-x.

Louie, Raphael J., Jennifer E. Tonneson, Minda Gowarty, Philip P. Goodney, Richard J. Barth, and Kari M. Rosenkranz. 2015. "Complete Blood Counts, Liver Function Tests, and Chest x-Rays as Routine Screening in Early-Stage Breast Cancer: Value Added or Just Cost?" *Breast Cancer Research and Treatment* 154(1):99–103. doi: 10.1007/s10549-015-3593-y.

Ma, Xiao-Jun, Zuncai Wang, Paula D. Ryan, Steven J. Isakoff, Anne Barmettler, Andrew Fuller, Beth Muir, Gayatry Mohapatra, Ranelle Salunga, J. Todd Tuggle, Yen Tran, Diem Tran, Ana Tassin, Paul Amon, Wilson Wang, Wei Wang, Edward Enright, Kimberly Stecker, Eden Estepa-Sabal, Barbara Smith, Jerry Younger, Ulysses Balis, James Michaelson, Atul Bhan, Karleen Habin, Thomas M. Baer, Joan Brugge, Daniel A. Haber, Mark G. Erlander, and Dennis C. Sgroi. 2004. "A Two-Gene Expression Ratio Predicts Clinical Outcome in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen." *Cancer Cell* 5(6):607–16. doi: 10.1016/j.ccr.2004.05.015.

Mai, Phuong L., Ana F. Best, June A. Peters, Rosamma M. DeCastro, Payal P. Khincha, Jennifer T. Loud, Renée C. Bremer, Philip S. Rosenberg, and Sharon A. Savage. 2016. "Risks of First and Subsequent Cancers among TP53 Mutation Carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni Syndrome Cohort." *Cancer* 122(23):3673–81. doi: 10.1002/cncr.30248.

Makki, Jaafar. 2015. "Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance." *Clinical Medicine Insights. Pathology* 8:23–31. doi: 10.4137/CPath.S31563.

Mamounas, Eleftherios P., Gong Tang, Bernard Fisher, Soonmyung Paik, Steven Shak, Joseph P. Costantino, Drew Watson, Charles E. Geyer, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark. 2010. "Association between the 21-Gene Recurrence Score Assay and Risk of Locoregional Recurrence in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(10):1677–83. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7610.

Mansel, Robert E., Lesley Fallowfield, Mark Kissin, Amit Goyal, Robert G. Newcombe, J. Michael Dixon, Constantinos Yiangou, Kieran Horgan, Nigel Bundred, Ian Monypenny, David England, Mark Sibbering, Tholkifl I. Abdullah, Lester Barr, Utheshtra Chetty, Dudley H. Sinnett, Anne Fleissig, Dayalan Clarke, and Peter J. Ell. 2006. "Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 98(9):599–609. doi: 10.1093/jnci/djj158.

Marphatia, Akanksha A., Gabriel S. Ambale, and Alice M. Reid. 2017. "Women's Marriage Age Matters for Public Health: A Review of the Broader Health and Social Implications in South Asia." *Frontiers in Public Health* 5.

Martin, Miguel, Jan C. Brase, Lourdes Calvo, Kristin Krappmann, Manuel Ruiz-Borrego, Karin Fisch, Amparo Ruiz, Karsten E. Weber, Blanca Munarriz, Christoph Petry, Cesar A. Rodriguez, Ralf Kronenwett, Carmen Crespo, Emilio Alba, Eva Carrasco, Maribel Casas, Rosalia Caballero, and Alvaro Rodriguez-Lescure. 2014. "Clinical Validation of the EndoPredict Test in Node-Positive, Chemotherapy-Treated ER+/HER2- Breast Cancer Patients: Results from the GEICAM 9906 Trial." *Breast Cancer Research* 16(2):R38. doi: 10.1186/bcr3642.

Masood, Shahla. 2016. "Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancers." *Women's Health* 12(5):480–91. doi: 10.1177/1745505716677139.

Mauri, Davide, Nicholas Pavlidis, and John P. A. Ioannidis. 2005. "Neoadjuvant versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis." *Journal of the National Cancer Institute* 97(3):188–94. doi: 10.1093/jnci/dji021.

Mavaddat, Nasim, Susan Peock, Debra Frost, Steve Ellis, Radka Platte, Elena Fineberg, D. Gareth Evans, Louise Izatt, Rosalind A. Eeles, Julian Adlard, Rosemarie Davidson, Diana Eccles, Trevor Cole, Jackie Cook, Carole Brewer, Marc Tischkowitz, Fiona Douglas, Shirley Hodgson, Lisa Walker, Mary E. Porteous, Patrick J. Morrison, Lucy E. Side, M. John Kennedy, Catherine Houghton, Alan Donaldson, Mark T. Rogers, Huw Dorkins, Zosia Miedzybrodzka, Helen Gregory, Jacqueline Eason, Julian Barwell, Emma McCann, Alex Murray, Antonis C. Antoniou, Douglas F. Easton, and EMBRACE. 2013. "Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from Prospective Analysis of EMBRACE." *Journal of the National Cancer Institute* 105(11):812–22. doi: 10.1093/jnci/djt095.

McDonald, Jasmine A., Abhishek Goyal, and Mary Beth Terry. 2013. "Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence." *Current Breast Cancer Reports* 5(3):208–21. doi: 10.1007/s12609-013-0114-z.

McGuire, Sean E., Ana M. Gonzalez-Angulo, Eugene H. Huang, Susan L. Tucker, Shu-Wan C. Kau, Tse-Kuan Yu, Eric A. Strom, Julia L. Oh, Wendy A. Woodward, Welela Tereffe, Kelly K. Hunt, Henry M. Kuerer, Aysegul A. Sahin, Gabriel N. Hortobagyi, and Thomas A. Buchholz. 2007. "Postmastectomy Radiation Improves the Outcome of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Who Achieve a Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 68(4):1004–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.023.

McMullen, Emily R., Nicholas A. Zoumberos, and Celina G. Kleer. 2019. "Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 143(12):1492–96. doi: 10.5858/arpa.2019-0396-RA.

McVeigh, Terri Patricia, Lauren M. Hughes, Nicola Miller, Margaret Sheehan, Maccon Keane, Karl J. Sweeney, and Michael J. Kerin. 2014. "The Impact of Oncotype DX Testing on Breast Cancer Management and Chemotherapy Prescribing Patterns in a Tertiary Referral Centre." *European Journal of Cancer* 50(16):2763–70. doi: 10.1016/j.ejca.2014.08.002.

Meattini, Icro, Livia Marrazzo, Calogero Saieva, Isacco Desideri, Vieri Scotti, Gabriele Simontacchi, Pierluigi Bonomo, Daniela Greto, Monica Mangoni, Silvia Scoccianti, Sara Lucidi, Lisa Paoletti, Massimiliano Fambrini, Marco Bernini, Luis Sanchez, Lorenzo Orzalesi, Jacopo Nori, Simonetta Bianchi, Stefania Pallotta, and Lorenzo Livi. 2020. "Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38(35):4175–83. doi: 10.1200/JCO.20.00650.

von Minckwitz, Gunter, Michael Untch, Jens-Uwe Blohmer, Serban D. Costa, Holger Eidtmann, Peter A. Fasching, Bernd Gerber, Wolfgang Eiermann, Jörn Hilfrich, Jens Huober, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Gottfried E. Konecny, Carsten Denkert, Valentina Nekljudova, Keyur Mehta, and Sibylle Loibl. 2012. "Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(15):1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

Mook, S., M. K. Schmidt, B. Weigelt, B. Kreike, I. Eekhout, M. J. van de Vijver, A. M. Glas, A. Floore, E. J. T. Rutgers, and L. J. van 't Veer. 2010. "The 70-Gene Prognosis Signature Predicts Early Metastasis in Breast Cancer Patients between 55 and 70 Years of Age." *Annals of Oncology* 21(4):717–22. doi: 10.1093/annonc/mdp388.

Mukesh, Mukesh B., Gillian C. Barnett, Jennifer S. Wilkinson, Anne M. Moody, Charles Wilson, Leila Dorling, Charleen Chan Wah Hak, Wendi Qian, Nicola Twyman, Neil G. Burnet, Gordon C. Wishart, and Charlotte E. Coles. 2013. "Randomized Controlled Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Results Confirm Superior Overall Cosmesis." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(36):4488–95. doi: 10.1200/JCO.2013.49.7842.

Mulliez, Thomas, Liv Veldeman, Annick van Greveling, Bruno Speleers, Simin Sadeghi, Dieter Berwouts, Frederik Decoster, Tom Vercauteren, Werner De Gersem, Rudy Van den Broecke, and Wilfried De Neve. 2013. "Hypofractionated Whole Breast Irradiation for Patients with Large Breasts: A Randomized Trial Comparing Prone and Supine Positions." *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 108(2):203–8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.040.

Murray Brunt, Adrian, Joanne S. Haviland, Duncan A. Wheatley, Mark A. Sydenham, Abdulla Alhasso, David J. Bloomfield, Charlie Chan, Mark Churn, Susan Cleator, Charlotte E. Coles, Andrew Goodman, Adrian Harnett, Penelope Hopwood, Anna M. Kirby, Cliona C. Kirwan, Carolyn Morris, Zohal Nabi, Elinor Sawyer, Navita Somaiah, Liba Stones, Isabel Syndikus, Judith M. Bliss, John R. Yarnold, and FAST-Forward Trial Management Group. 2020. "Hypofractionated Breast Radiotherapy for 1 Week versus 3 Weeks (FAST-Forward): 5-Year Efficacy and Late Normal Tissue Effects Results from a Multicentre, Non-Inferiority, Randomised, Phase 3 Trial." *Lancet (London, England)* 395(10237):1613–26. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6.

Niehoff, Nicole, Alexandra J. White, Lauren E. McCullough, Susan E. Steck, Jan Beyea, Irina Mordukhovich, Jing Shen, Alfred I. Neugut, Kathleen Conway, Regina M. Santella, and Marilie D. Gammon. 2017. "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Postmenopausal Breast Cancer: An Evaluation of Effect Measure Modification by Body Mass Index and Weight Change." *Environmental Research* 152:17–25. doi: 10.1016/j.envres.2016.09.022.

Nielsen, Sarah, and Anand K. Narayan. 2023. "Breast Cancer Screening Modalities, Recommendations, and Novel Imaging Techniques." *The Surgical Clinics of North America* 103(1):63–82. doi: 10.1016/j.suc.2022.08.004.

Nitz, Ulrike, Oleg Gluz, Matthias Christgen, Ronald E. Kates, Michael Clemens, Wolfram Malter, Benno Nuding, Bahriye Aktas, Sherko Kuemmel, Toralf Reimer, Andrea Stefek, Fatemeh Lorenz-Salehi, Petra Krabisch, Marianne Just, Doris Augustin, Cornelia Liedtke, Calvin Chao, Steven Shak, Rachel Wuerstlein, Hans H. Kreipe, and Nadia Harbeck. 2017. "Reducing Chemotherapy Use in Clinically High-Risk, Genomically Low-Risk pN0 and pN1 Early Breast Cancer Patients: Five-Year Data from the Prospective, Randomised Phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB Trial." *Breast Cancer Research and Treatment* 165(3):573–83. doi: 10.1007/s10549-017-4358-6.

Norquist, Barbara M., Maria I. Harrell, Mark F. Brady, Tom Walsh, Ming K. Lee, Suleyman Gulsuner, Sarah S. Bernards, Silvia Casadei, Qian Yi, Robert A. Burger, John K. Chan, Susan A. Davidson, Robert S. Mannel, Paul A. DiSilvestro, Heather A. Lankes, Nilsa C. Ramirez, Mary Claire King, Elizabeth M. Swisher, and Michael J. Birrer. 2016. "Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma." *JAMA Oncology* 2(4):482–90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495.

Nyberg, Tommy, Debra Frost, Daniel Barrowdale, D. Gareth Evans, Elizabeth Bancroft, Julian Adlard, Munaza Ahmed, Julian Barwell, Angela F. Brady, Carole Brewer, Jackie Cook, Rosemarie Davidson, Alan Donaldson, Jacqueline Eason, Helen Gregory, Alex Henderson, Louise Izatt, M. John Kennedy, Claire Miller, Patrick J. Morrison, Alex Murray, Kai-Ren Ong, Mary Porteous, Caroline Pottinger, Mark T. Rogers, Lucy Side, Katie Snape, Lisa Walker, Marc Tischkowitz, Rosalind Eeles, Douglas F. Easton, and Antonis C. Antoniou. 2020. "Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study." *European Urology* 77(1):24–35. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.

Nyström, Lennarth, Ingvar Andersson, Nils Bjurstram, Jan Frisell, Bo Nordenskjöld, and Lars Erik Rutqvist. 2002. "Long-Term Effects of Mammography Screening: Updated Overview of the Swedish Randomised Trials." *Lancet (London, England)* 359(9310):909–19. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08020-0.

Oeffinger, Kevin C., Elizabeth T. H. Fontham, Ruth Etzioni, Abbe Herzig, James S. Michaelson, Ya-Chen Tina Shih, Louise C. Walter, Timothy R. Church, Christopher R. Flowers, Samuel J. LaMonte, Andrew M. D. Wolf, Carol DeSantis, Joannie Lortet-Tieulent, Kimberly Andrews, Deana Manassaram-Baptiste, Debbie Saslow, Robert A. Smith, Otis W. Brawley, Richard Wender, and American Cancer Society. 2015. "Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society." *JAMA* 314(15):1599–1614. doi: 10.1001/jama.2015.12783.

Olivotto, Ivo A., Chris D. Bajdik, Peter M. Ravdin, Caroline H. Speers, Andrew J. Coldman, Brian D. Norris, Greg J. Davis, Stephen K. Chia, and Karen A. Gelmon. 2005. "Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT! For Early Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23(12):2716–25. doi: 10.1200/JCO.2005.06.178.

Owen, J. Roger, Anita Ashton, Judith M. Bliss, Janis Homewood, Caroline Harper, Jane Hanson, Joanne Haviland, Soren M. Bentzen, and John R. Yarnold. 2006. "Effect of Radiotherapy Fraction Size on Tumour Control in Patients with Early-Stage Breast Cancer after Local Tumour Excision: Long-Term Results of a Randomised Trial." *The Lancet. Oncology* 7(6):467–71. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70699-4.

Paik, Soonmyung, Steven Shak, Gong Tang, Chungyeul Kim, Joffre Baker, Maureen Cronin, Frederick L. Baehner, Michael G. Walker, Drew Watson, Taesung Park, William Hiller, Edwin R. Fisher, D. Lawrence Wickerham, John Bryant, and Norman Wolmark. 2004. "A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 351(27):2817–26. doi: 10.1056/NEJMoa041588.

Peters, N. H. G. M., S. van Esser, M. a. a. J. van den Bosch, R. K. Storm, P. W. Plaisier, T. van Dalen, S. C. E. Diepstraten, T. Weits, P. J. Westenend, G. Stapper, M. A. Fernandez-Gallardo, I. H. M. Borel Rinke, R. van Hillegersberg, W. P. Th M. Mali, and P. H. M. Peeters. 2011. "Preoperative MRI and Surgical Management in Patients with Nonpalpable Breast Cancer: The MONET - Randomised Controlled Trial." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 47(6):879–86. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.035.

Petrelli, Fausto, Karen Borgonovo, Mary Cabiddu, Mara Ghilardi, and Sandro Barni. 2011. "Neoadjuvant Chemotherapy and Concomitant Trastuzumab in Breast Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials." *Anti-Cancer Drugs* 22(2):128–35. doi: 10.1097/cad.0b013e32834120aa.

Picon-Ruiz, Manuel, Cynthia Morata-Tarifa, Janeiro J. Valle-Goffin, Eitan R. Friedman, and Joyce M. Slingerland. 2017. "Obesity and Adverse Breast Cancer Risk and

Outcome: Mechanistic Insights and Strategies for Intervention." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67(5):378–97. doi: 10.3322/caac.21405.

Plichta, Jennifer K., Brittany M. Campbell, Elizabeth A. Mittendorf, and E. Shelley Hwang. 2018. "Anatomy and Breast Cancer Staging: Is It Still Relevant?" *Surgical Oncology Clinics of North America* 27(1):51–67. doi: 10.1016/j.soc.2017.07.010.

Poortmans, Philip M., Caroline Weltens, Catherine Fortpied, Carine Kirkove, Karine Peignaux-Casasnovas, Volker Budach, Femke van der Leij, Ernest Vonk, Nicola Weidner, Sofia Rivera, Geertjan van Tienhoven, Alain Fourquet, Georges Noel, Mariacarla Valli, Matthias Guckenberger, Eveline Koiter, Severine Racadot, Roxolyana Abdah-Bortnyak, Erik F. Van Limbergen, Antoine Engelen, Peter De Brouwer, Henk Struikmans, Harry Bartelink, and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 2020. "Internal Mammary and Medial Supraclavicular Lymph Node Chain Irradiation in Stage I-III Breast Cancer (EORTC 22922/10925): 15-Year Results of a Randomised, Phase 3 Trial." *The Lancet. Oncology* 21(12):1602–10. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30472-1.

Portschy, Pamela R., Karen M. Kuntz, and Todd M. Tuttle. 2014. "Survival Outcomes after Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Decision Analysis." *Journal of the National Cancer Institute* 106(8):dju160. doi: 10.1093/jnci/dju160.

Price-Schiavi, Shari A., Scott Jepson, Peter Li, Maria Arango, Philip S. Rudland, Lisa Yee, and Kermit L. Carraway. 2002. "Rat Muc4 (Sialomucin Complex) Reduces Binding of Anti-ErbB2 Antibodies to Tumor Cell Surfaces, a Potential Mechanism for Herceptin Resistance." *International Journal of Cancer* 99(6):783–91. doi: 10.1002/ijc.10410.

Ragaz, Joseph, Ivo A. Olivotto, John J. Spinelli, Norman Phillips, Stewart M. Jackson, Kenneth S. Wilson, Margaret A. Knowling, Christopher M. L. Coppin, Lorna Weir, Karen Gelmon, Nhu Le, Ralph Durand, Andrew J. Coldman, and Mohamed Manji. 2005. "Locoregional Radiation Therapy in Patients with High-Risk Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: 20-Year Results of the British Columbia Randomized Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 97(2):116–26. doi: 10.1093/jnci/djh297.

Rastogi, Priya, Stewart J. Anderson, Harry D. Bear, Charles E. Geyer, Morton S. Kahlenberg, André Robidoux, Richard G. Margolese, James L. Hoehn, Victor G. Vogel, Shaker R. Dakhil, Deimante Tamkus, Karen M. King, Eduardo R. Pajon, Mary Johanna Wright, Jean Robert, Soonmyung Paik, Eleftherios P. Mamounas, and Norman Wolmark. 2008. "Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26(5):778–85. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0235.

Ravaioli, Alberto, Giuseppe Pasini, Antonio Polselli, Maximilian Papi, Davide Tassinari, Valentina Arcangeli, Carlo Milandri, Dino Amadori, Matteo Bravi, Daniela Rossi, Pier Paolo Fattori, Enzo Pasquini, and Ilaria Panzini. 2002. "Staging of Breast

Cancer: New Recommended Standard Procedure." *Breast Cancer Research and Treatment* 72(1):53–60. doi: 10.1023/a:1014900600815.

Ravdin, P. M., L. A. Siminoff, G. J. Davis, M. B. Mercer, J. Hewlett, N. Gerson, and H. L. Parker. 2001. "Computer Program to Assist in Making Decisions about Adjuvant Therapy for Women with Early Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19(4):980–91. doi: 10.1200/JCO.2001.19.4.980.

Recalde, Martina, Veronica Davila-Batista, Yesika Díaz, Michael Leitzmann, Isabelle Romieu, Heinz Freisling, and Talita Duarte-Salles. 2021. "Body Mass Index and Waist Circumference in Relation to the Risk of 26 Types of Cancer: A Prospective Cohort Study of 3.5 Million Adults in Spain." *BMC Medicine* 19(1):10. doi: 10.1186/s12916-020-01877-3.

Recht, Abram. 2009. "Contralateral Prophylactic Mastectomy: Caveat Emptor." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(9):1347–49. doi: 10.1200/JCO.2008.21.0518.

Roepman, Paul, Hugo M. Horlings, Oscar Krijgsman, Marleen Kok, Jolien M. Bueno-de-Mesquita, Richard Bender, Sabine C. Linn, Annuska M. Glas, and Marc J. van de Vijver. 2009. "Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer." *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 15(22):7003–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0449.

Rosen, Eric L., William B. Eubank, and David A. Mankoff. 2007. "FDG PET, PET/CT, and Breast Cancer Imaging." *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 27 Suppl 1:S215-229. doi: 10.1148/rg.27si075517.

Saslow, Debbie, Carla Boetes, Wylie Burke, Steven Harms, Martin O. Leach, Constance D. Lehman, Elizabeth Morris, Etta Pisano, Mitchell Schnall, Stephen Sener, Robert A. Smith, Ellen Warner, Martin Yaffe, Kimberly S. Andrews, Christy A. Russell, and American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. 2007. "American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 57(2):75–89. doi: 10.3322/canjclin.57.2.75.

Sávolt, Á., G. Péley, C. Polgár, N. Udvarhelyi, G. Rubovszky, E. Kovács, B. Gyórfy, M. Kásler, and Z. Mátrai. 2017. "Eight-Year Follow up Result of the OTOASOR Trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: A Randomized, Single Centre, Phase III, Non-Inferiority Trial." *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 43(4):672–79. doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.011.

Schneeweiss, A., S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, R. Hegg, C. Tausch, J. H. Seo, Y. F. Tsai, J. Ratnayake, V. McNally, G. Ross, and J. Cortés. 2013. "Pertuzumab plus Trastuzumab in Combination with Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing and Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens in Patients with HER2-Positive

Early Breast Cancer: A Randomized Phase II Cardiac Safety Study (TRYPHAENA).” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 24(9):2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182.

Semiglazov, V. F., V. M. Moiseyenko, J. L. Bavli, N. Sh Migmanova, N. K. Seleznyov, R. T. Popova, O. A. Ivanova, A. A. Orlov, O. A. Chagunava, and N. J. Barash. 1992. “The Role of Breast Self-Examination in Early Breast Cancer Detection (Results of the 5-Years USSR/WHO Randomized Study in Leningrad).” *European Journal of Epidemiology* 8(4):498–502. doi: 10.1007/BF00146366.

Sorbero, Melony E. S., Andrew W. Dick, Ellen Burke Beckjord, and Gretchen Ahrendt. 2009a. “Diagnostic Breast Magnetic Resonance Imaging and Contralateral Prophylactic Mastectomy.” *Annals of Surgical Oncology* 16(6):1597–1605. doi: 10.1245/s10434-009-0362-3.

Sorbero, Melony E. S., Andrew W. Dick, Ellen Burke Beckjord, and Gretchen Ahrendt. 2009b. “Diagnostic Breast Magnetic Resonance Imaging and Contralateral Prophylactic Mastectomy.” *Annals of Surgical Oncology* 16(6):1597–1605. doi: 10.1245/s10434-009-0362-3.

START Trialists’ Group, S. M. Bentzen, R. K. Agrawal, E. G. A. Aird, J. M. Barrett, P. J. Barrett-Lee, S. M. Bentzen, J. M. Bliss, J. Brown, J. A. Dewar, H. J. Dobbs, J. S. Haviland, P. J. Hoskin, P. Hopwood, P. A. Lawton, B. J. Magee, J. Mills, D. a. L. Morgan, J. R. Owen, S. Simmons, G. Sumo, M. A. Sydenham, K. Venables, and J. R. Yarnold. 2008. “The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: A Randomised Trial.” *Lancet (London, England)* 371(9618):1098–1107. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7.

START Trialists’ Group, S. M. Bentzen, R. K. Agrawal, E. G. A. Aird, J. M. Barrett, P. J. Barrett-Lee, J. M. Bliss, J. Brown, J. A. Dewar, H. J. Dobbs, J. S. Haviland, P. J. Hoskin, P. Hopwood, P. A. Lawton, B. J. Magee, J. Mills, D. a. L. Morgan, J. R. Owen, S. Simmons, G. Sumo, M. A. Sydenham, K. Venables, and J. R. Yarnold. 2008. “The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of Radiotherapy Hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: A Randomised Trial.” *The Lancet. Oncology* 9(4):331–41. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70077-9.

Stemmer, Salomon M., Mariana Steiner, Shulamith Rizel, David B. Geffen, Bella Nisenbaum, Tamar Peretz, Lior Soussan-Gutman, Avital Bareket-Samish, Kevin Isaacs, Ora Rosengarten, Georgeta Fried, Debbie McCullough, Christer Svedman, Steven Shak, Nicky Liebermann, and Noa Ben-Baruch. 2017. “Clinical Outcomes in ER+ HER2 -Node-Positive Breast Cancer Patients Who Were Treated According to the Recurrence Score Results: Evidence from a Large Prospectively Designed Registry.” *NPJ Breast Cancer* 3:32. doi: 10.1038/s41523-017-0033-7.

Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, and Freddie Bray. 2021. “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in

185 Countries.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.

Tang, Gong, Steven Shak, Soonmyung Paik, Stewart J. Anderson, Joseph P. Costantino, Charles E. Geyer, Eleftherios P. Mamounas, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark. 2011. “Comparison of the Prognostic and Predictive Utilities of the 21-Gene Recurrence Score Assay and Adjuvant! For Women with Node-Negative, ER-Positive Breast Cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20.” *Breast Cancer Research and Treatment* 127(1):133–42. doi: 10.1007/s10549-010-1331-z.

Telli, Melinda L., Sharon A. Hunt, Robert W. Carlson, and Alice E. Guardino. 2007. “Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: Calling into Question the Concept of Reversibility.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(23):3525–33. doi: 10.1200/JCO.2007.11.0106.

Tfayli, Arafat, Sally Temraz, Rachel Abou Mrad, and Ali Shamseddine. 2010. “Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: An Emerging and Challenging Epidemic.” *Journal of Oncology* 2010:e490631. doi: 10.1155/2010/490631.

Thakur, Krishan K., Devivasha Bordoloi, and Ajaikumar B. Kunnumakkara. 2018. “Alarming Burden of Triple-Negative Breast Cancer in India.” *Clinical Breast Cancer* 18(3):e393–99. doi: 10.1016/j.clbc.2017.07.013.

Turnbull, L. W., S. R. Brown, C. Olivier, I. Harvey, J. Brown, P. Drew, A. Hanby, A. Manca, V. Napp, M. Sculpher, L. G. Walker, S. Walker, and COMICE Trial Group. 2010. “Multicentre Randomised Controlled Trial Examining the Cost-Effectiveness of Contrast-Enhanced High Field Magnetic Resonance Imaging in Women with Primary Breast Cancer Scheduled for Wide Local Excision (COMICE).” *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 14(1):1–182. doi: 10.3310/hta14010.

Untch, Michael, Bernd Gerber, Nadia Harbeck, Christian Jackisch, Norbert Marschner, Volker Möbus, Gunter von Minckwitz, Sibylle Loibl, Matthias W. Beckmann, Jens-Uwe Blohmer, Serban-Dan Costa, Thomas Decker, Ingo Diel, Thomas Dimpfl, Wolfgang Eiermann, Tanja Fehm, Klaus Friese, Fritz Jänicke, Wolfgang Janni, Walter Jonat, Marion Kiechle, Uwe Köhler, Hans-Joachim Lück, Nicolai Maass, Kurt Possinger, Achim Rody, Anton Scharl, Andreas Schneeweiss, Christoph Thomssen, Diethelm Wallwiener, and Anja Welt. 2013. “13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus - Opinion of a German Team of Experts (Zurich 2013).” *Breast Care (Basel, Switzerland)* 8(3):221–29. doi: 10.1159/000351692.

Varga, Zsuzsanna, Annette Lebeau, Hong Bu, Arndt Hartmann, Frederique Penault-Llorca, Elena Guerini-Rocco, Peter Schraml, Fraser Symmans, Robert Stoehr, Xiaodong Teng, Andreas Turzynski, Reinhard von Wasielewski, Claudia Gürtler, Mark Laible, Kornelia Schlombs, Heikki Joensuu, Thomas Keller, Peter Sinn, Ugur Sahin, John Bartlett, and Giuseppe Viale. 2017. “An International Reproducibility Study Validating Quantitative Determination of ERBB2, ESR1, PGR, and MKI67 mRNA in

Breast Cancer Using MammaTyper®." *Breast Cancer Research* 19(1):55. doi: 10.1186/s13058-017-0848-z.

Venkitaraman, Ashok R. 2002. "Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2." *Cell* 108(2):171–82. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00615-3.

Veronesi, Umberto, Natale Cascinelli, Luigi Mariani, Marco Greco, Roberto Saccozzi, Alberto Luini, Marisel Aguilar, and Ettore Marubini. 2002. "Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 347(16):1227–32. doi: 10.1056/NEJMoa020989.

Veronesi, Umberto, Giovanni Paganelli, Giuseppe Viale, Alberto Luini, Stefano Zurrada, Viviana Galimberti, Mattia Intra, Paolo Veronesi, Patrick Maisonneuve, Giovanna Gatti, Giovanni Mazzarol, Concetta De Cicco, Gianfranco Manfredi, and Julia Rodríguez Fernández. 2006. "Sentinel-Lymph-Node Biopsy as a Staging Procedure in Breast Cancer: Update of a Randomised Controlled Study." *The Lancet Oncology* 7(12):983–90. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70947-0.

Viale, G., F. A. de Snoo, L. Slaets, J. Bogaerts, L. van 't Veer, E. J. Rutgers, M. J. Piccart-Gebhart, L. Stork-Sloots, A. Glas, L. Russo, P. Dell'Orto, K. Tryfonidis, S. Litière, F. Cardoso, and MINDACT investigators. 2018. "Immunohistochemical versus Molecular (BluePrint and MammaPrint) Subtyping of Breast Carcinoma. Outcome Results from the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT Trial." *Breast Cancer Research and Treatment* 167(1):123–31. doi: 10.1007/s10549-017-4509-9.

Vogel, Wendy H. 2017. "Li-Fraumeni Syndrome." *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* 8(7):742–46.

Vrieling, C., L. Collette, A. Fourquet, W. J. Hoogenraad, J. H. Horiot, J. J. Jager, M. Pierart, P. M. Poortmans, H. Struikmans, B. Maat, E. Van Limbergen, and H. Bartelink. 2000. "The Influence of Patient, Tumor and Treatment Factors on the Cosmetic Results after Breast-Conserving Therapy in the EORTC 'boost vs. No Boost' Trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups." *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 55(3):219–32. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00210-3.

Vrieling, Conny, Erik van Werkhoven, Philippe Maingon, Philip Poortmans, Caroline Weltens, Alain Fourquet, Dominic Schinagl, Bing Oei, Carla C. Rodenhuis, Jean-Claude Horiot, Henk Struikmans, Erik Van Limbergen, Youlia Kirova, Paula Elkhuisen, Rudolf Bongartz, Raymond Miralbell, David A. L. Morgan, Jean-Bernard Dubois, Vincent Remouchamps, René-Olivier Mirimanoff, Guus Hart, Sandra Collette, Laurence Collette, Harry Bartelink, and European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 2017. "Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-Term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Oncology* 3(1):42–48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3031.

Wallden, Brett, James Storhoff, Torsten Nielsen, Naeem Dowidar, Carl Schaper, Sean Ferree, Shuzhen Liu, Samuel Leung, Gary Geiss, Jacqueline Snider, Tammi Vickery, Sherri R. Davies, Elaine R. Mardis, Michael Gnant, Ivana Sestak, Matthew J. Ellis, Charles M. Perou, Philip S. Bernard, and Joel S. Parker. 2015. "Development and Verification of the PAM50-Based Prosigna Breast Cancer Gene Signature Assay." *BMC Medical Genomics* 8(1):54. doi: 10.1186/s12920-015-0129-6.

Weber, Joseph J., Lisa S. Bellin, David E. Milbourn, Kathryn M. Verbanac, and Jan H. Wong. 2012. "Selective Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Women with Breast Cancer: No Reduction in the Reoperation Rate." *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 147(9):834–39. doi: 10.1001/archsurg.2012.1660.

Weigelt, Britta, Felipe C. Geyer, and Jorge S. Reis-Filho. 2010. "Histological Types of Breast Cancer: How Special Are They?" *Molecular Oncology* 4(3):192–208. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.004.

Whelan, Timothy J., Ivo A. Olivotto, Wendy R. Parulekar, Ida Ackerman, Boon H. Chua, Abdenour Nabid, Katherine A. Vallis, Julia R. White, Pierre Rousseau, Andre Fortin, Lori J. Pierce, Lee Manchul, Susan Chafe, Maureen C. Nolan, Peter Craighead, Julie Bowen, David R. McCready, Kathleen I. Pritchard, Karen Gelmon, Yvonne Murray, Judy-Anne W. Chapman, Bingshu E. Chen, Mark N. Levine, and MA.20 Study Investigators. 2015. "Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 373(4):307–16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.

Whelan, Timothy J., Jean-Philippe Pignol, Mark N. Levine, Jim A. Julian, Robert MacKenzie, Sameer Parpia, Wendy Shelley, Laval Grimard, Julie Bowen, Himu Lukka, Francisco Perera, Anthony Fyles, Ken Schneider, Sunil Gulavita, and Carolyn Freeman. 2010. "Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 362(6):513–20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260.

Whitworth, Pat, Peter D. Beitsch, James V. Pellicane, Paul L. Baron, Laura A. Lee, Carrie L. Dul, Charles H. Nash, Mary K. Murray, Paul D. Richards, Mark Gittleman, Raye Budway, Rakhshanda Layeequr Rahman, Pond Kelemen, William C. Dooley, David T. Rock, Ken Cowan, Beth-Ann Lesnikoski, Julie L. Barone, Andrew Y. Ashikari, Beth Dupree, Shiyu Wang, Andrea R. Menicucci, Erin B. Yoder, Christine Finn, Kate Corcoran, Lisa E. Blumencranz, William Audeh, and NBRST Investigators Group. 2022. "Age-Independent Preoperative Chemosensitivity and 5-Year Outcome Determined by Combined 70- and 80-Gene Signature in a Prospective Trial in Early-Stage Breast Cancer." *Annals of Surgical Oncology* 29(7):4141–52. doi: 10.1245/s10434-022-11666-2.

Whitworth, Pat, Peter Beitsch, Angela Mislowsky, James V. Pellicane, Charles Nash, Mary Murray, Laura A. Lee, Carrie L. Dul, Michael Rotkis, Paul Baron, Lisette Stork-Sloots, Femke A. de Snoo, and Jennifer Beatty. 2017. "Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping." *Annals of Surgical Oncology* 24(3):669–75. doi: 10.1245/s10434-016-5600-x.

Whitworth, Pat, Lisette Stork-Sloots, Femke A. de Snoo, Paul Richards, Michael Rotkis, Jennifer Beatty, Angela Mislowsky, James V. Pellicane, Bichlien Nguyen, Laura Lee, Charles Nash, Mark Gittleman, Stephanie Akbari, and Peter D. Beitsch. 2014a. "Chemosensitivity Predicted by Blueprint 80-Gene Functional Subtype and MammaPrint in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST)." *Annals of Surgical Oncology* 21(10):3261–67. doi: 10.1245/s10434-014-3908-y.

Whitworth, Pat, Lisette Stork-Sloots, Femke A. de Snoo, Paul Richards, Michael Rotkis, Jennifer Beatty, Angela Mislowsky, James V. Pellicane, Bichlien Nguyen, Laura Lee, Charles Nash, Mark Gittleman, Stephanie Akbari, and Peter D. Beitsch. 2014b. "Chemosensitivity Predicted by Blueprint 80-Gene Functional Subtype and MammaPrint in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST)." *Annals of Surgical Oncology* 21(10):3261–67. doi: 10.1245/s10434-014-3908-y.

Whitworth, Pat W., Peter D. Beitsch, James V. Pellicane, Paul L. Baron, Laura A. Lee, Carrie L. Dul, Mary K. Murray, Mark A. Gittleman, Raye J. Budway, Rakhshanda Layeequr Rahman, Pond R. Kelemen, William C. Dooley, David T. Rock, Kenneth H. Cowan, Beth-Ann Lesnikoski, Julie L. Barone, Andrew Y. Ashikari, Beth B. Dupree, Shiyu Wang, Andrea R. Menicucci, Erin B. Yoder, Christine Finn, Kate Corcoran, Lisa E. Blumencranz, William Audeh, and NBRST Investigators Group. 2022. "Distinct Neoadjuvant Chemotherapy Response and 5-Year Outcome in Patients With Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Tumors That Reclassify as Basal-Type by the 80-Gene Signature." *JCO Precision Oncology* 6(1):e2100463. doi: 10.1200/PO.21.00463.

Wirtz, Petra, and Freerk T. Baumann. 2018. "Physical Activity, Exercise and Breast Cancer - What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival A Review." *Breast Care* 13(2):92–100. doi: 10.1159/000488717.

Zhang, Xinmin. 2023. "Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 147(1):46–51. doi: 10.5858/arpa.2022-0070-RA.

Zhou, Ping, Shiva Gautam, and Abram Recht. 2007. "Factors Affecting Outcome for Young Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy." *Breast Cancer Research and Treatment* 101(1):51–57. doi: 10.1007/s10549-006-9268-y.