



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΜΣ: Βιολογία της αναπαραγωγής - Βιοδείκτες στη
μαιευτική και γυναικολογία - Περιγεννητική ιατρική**



**«Γενετικοί βιοδείκτες και κληρονομικός καρκίνος του
μαστού»**

**Τζακίδου Αγάπη,
Απόφοιτη Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας**

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Σάτρα Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια
και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Μοριακής Βιολογίας και
Γενετικής του Τμήματος Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας

Μέλη επιτροπής αξιολόγησης:

1. Μαρία Σάτρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Δημόσιας και
Ενιαίας Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)
3. Σωτήριος Σωτηρίου, Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Μέλος)

Τίτλος Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας στα
αγγλικά:

“Genetic Biomarkers and Hereditary Breast Cancer”

Πνευματικά Δικαιώματα

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

Τζακίδου Αγάπη

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	iv
Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Κατάλογος αρκτικόλεξων – συντομογραφιών	vii
Κατάλογος πινάκων.....	vii
Κατάλογος εικόνων.....	viii
Μέρος I: Εισαγωγή.....	1
<i>Συνοπτική ανατομία και ιστολογία μαστού</i>	1
<i>Μορφολογικοί τύποι καρκίνων μαστού</i>	3
<i>Μοριακοί τύποι καρκίνων μαστού</i>	7
<i>Καρκινογένεση</i>	8
<i>Καρκίνος μαστού στους άντρες</i>	9
<i>Επιδημιολογικά στοιχεία (2018-2024)</i>	10
<i>Παράγοντες κινδύνου</i>	12
<i>Στατιστικά παραγόντων κινδύνου</i>	14
Μέρος II: Κληρονομικός καρκίνος μαστού.....	16
<i>Γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας</i>	17
BRCA 1 και BRCA 2	17
PTEN	19
TP53.....	20
STK11.....	21
CDH1.....	22
<i>Γονίδια μέσης διεισδυτικότητας</i>	22
PALB2.....	22
ATM	23
CHEK2	24
BARD1	25
<i>Γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας</i>	25
Μέρος III: Γενετικοί βιοδείκτες και προγνωστικές εξετάσεις	27
<i>Ορισμός βιοδεικτών</i>	27
<i>Σπουδαιότεροι γενετικοί βιοδείκτες</i>	28
<i>Προηγμένες τεχνικές και γενετικός έλεγχος για διερεύνηση μεταλλάξεων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού</i>	30
<i>Ποιος πρέπει να υποβληθεί σε έλεγχο για μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2;</i>	32

<i>Οφέλη και χρησιμότητα του γενετικού ελέγχου στον καρκίνο του μαστού</i>	<i>33</i>
<i>Γενετική συμβουλευτική.....</i>	<i>34</i>
Συμπεράσματα Διπλωματικής Εργασίας	35
Βιβλιογραφικές αναφορές	37

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κ. Σάτρα Μαρία, για την πολύτιμη καθοδήγηση και στήριξη κατά την εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Η συμβολή της ήταν καθοριστική, όχι μόνο για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής, αλλά και για την ευρύτερη ακαδημαϊκή μου πορεία. Έχοντας συνεργαστεί και στο παρελθόν μαζί της, έχω δεχθεί την υποστήριξη και τις συμβουλές της σε διάφορα κρίσιμα σημεία των σπουδών μου, γεγονός που εκτιμώ ιδιαίτερα.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύνολο των καθηγητών του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τις γνώσεις και τις δεξιότητες που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένεια και τους ανθρώπους μου για την αμέριστη στήριξη και κατανόησή τους σε κάθε βήμα αυτής της απαιτητικής διαδρομής.

Περίληψη

Η παρούσα εργασία εξετάζει την ανατομία και ιστολογία του μαστού, τους μορφολογικούς και μοριακούς τύπους καρκίνου του μαστού, και τον ρόλο των γενετικών βιοδεικτών στον εντοπισμό και τη διαχείριση του καρκίνου. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εμφανιστεί με διάφορα μορφολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά, ενώ η καρκινογένεση σχετίζεται με την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Η εργασία αναλύει επίσης τη σπανιότητα του καρκίνου του μαστού στους άνδρες, προσφέροντας επιδημιολογικά στοιχεία και επισημαίνοντας τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εμφάνιση της νόσου. Οι στατιστικές πληροφορίες τονίζουν τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της προληπτικής προσέγγισης για την αποτελεσματική διαχείριση της ασθένειας.

Ειδικότερα, η εργασία εστιάζει στον κληρονομικό καρκίνο του μαστού, εξετάζοντας γονίδια υψηλής, μέσης και χαμηλής διεισδυτικότητας. Γονίδια όπως τα BRCA1 και BRCA2 έχουν αναγνωριστεί για τον ισχυρό συσχετισμό τους με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών, ενώ άλλα γονίδια όπως το PTEN, TP53, και STK11 σχετίζονται επίσης με κληρονομικές μορφές της νόσου. Γενετικοί βιοδείκτες και προγνωστικές εξετάσεις παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εκτίμηση του κινδύνου και στην καθοδήγηση της κλινικής διαχείρισης.

Η εργασία αναδεικνύει τη σημασία του γενετικού ελέγχου και της γενετικής συμβουλευτικής για άτομα με κληρονομικό καρκίνο του μαστού. Ο γενετικός έλεγχος επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση της κληρονομικής προδιάθεσης και τη διαμόρφωση εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας. Επίσης, η γενετική συμβουλευτική προσφέρει υποστήριξη στους ασθενείς, βοηθώντας τους να κατανοήσουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων και να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις για τη διαχείριση της υγείας τους.

Λέξεις κλειδιά: κληρονομικός καρκίνος μαστού, γενετικοί βιοδείκτες, γονίδια BRCA1/2, γενετικός έλεγχος, γενετική συμβουλευτική

Abstract

This paper examines the anatomy and histology of the breast, the morphologic and molecular types of breast cancer, and the role of genetic biomarkers in cancer detection and management. Breast cancer can appear with various morphological and molecular characteristics, while carcinogenesis is related to the interaction of genetic and environmental factors.

The paper also analyzes the rarity of breast cancer in men, offering epidemiological data and highlighting the risk factors that influence the occurrence of the disease. The statistical information emphasizes the importance of early diagnosis and a preventive approach for the effective management of the disease.

In particular, the paper focuses on hereditary breast cancer, examining genes of high, medium and low penetrance. Genes such as BRCA1 and BRCA2 have been identified for their strong association with increased risk of breast and ovarian cancer, while other genes such as PTEN, TP53, and STK11 are also associated with inherited forms of the disease. Genetic biomarkers and prognostic tests play a critical role in assessing risk and guiding clinical management.

The paper highlights the importance of genetic testing and genetic counseling for people with hereditary breast cancer. Genetic testing allows the early detection of hereditary predisposition and the formulation of personalized prevention and treatment strategies. Genetic counseling also offers support to patients, helping them understand test results and make informed decisions about managing their health.

Keywords: hereditary breast cancer, genetic biomarkers, BRCA1/2 genes, genetic testing, genetic counseling

Κατάλογος αρκτικόλεξων – συντομογραφιών

BMI: Body mass index (Δείκτης Μάζας Σώματος)
BRCA: Breast Cancer gene (Γονίδιο καρκίνου του μαστού)
DGC: Diffuse gastric cancer (Διάχυτος γαστρικός καρκίνος)
DNA: Deoxyribonucleic acid (Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ)
ER: Estrogen receptor (Υποδοχέας οιστρογόνου)
HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2 (Υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2)
IARC: International agency for research on cancer (Διεθνής Οργανισμός Ερευνών για τον Καρκίνο)
ILC: Invasive lobular carcinoma (Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα)

LCIS: Lobular carcinoma in situ (Λοβιακό καρκίνωμα in situ)
LFS: Li-Fraumeni syndrome (Σύνδρομο Li-Fraumeni)
NLS: Nuclear localization signal (Σήματα πυρηνικού εντοπισμού)
PAH: Polycyclic aromatic hydrocarbons (Πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων)
PARP: Poly (ADP-ribose) polymerase (Πολυμεράση (ADP-ριβόζης))
PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase (3-κινάση της φωσφατιδυλινοσιτόλης)
PR: Progesterone receptor (Υποδοχέας προγεστερόνης)
PTEN: Phosphatase and tensin homolog (Ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης)
SCD: Serine cluster domain (Τομέας συμπλέγματος σερινών)
TNBC: Triple negative breast cancer (Τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού)
WHO: World health organization (Παγκόσμιος οργανισμός υγείας)

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1: Διαφορετικοί υπότυποι καρκίνου του μαστού

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1.1: Πρόσθια όψη και διατομή του μαστού. (CDC)

Εικόνα 1.2: Ιστολογική ταξινόμηση υποτύπων καρκίνου του μαστού. Φαίνεται η ετερογένεια στον καρκίνο του μαστού. (ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑΣ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΟΥΣ (≤ 3) ΦΡΟΥΡΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ T1-2)

Εικόνα 1.3: Κύριο ιστολογικοί τύποι του βασικού καρκίνου του μαστού. Α) διηθητικό πορογενές καρκίνωμα χωρίς ειδικού τύπου Β) λοβιακό καρκίνωμα Γ) μυελοειδές καρκίνωμα Δ) βλεννώδες καρκίνωμα. (Morphological and pathological features of basal-like breast cancer)

Εικόνα 1.4: Κορυφαίος καρκίνος ανά χώρα, εκτιμώμενα κατά ηλικία ποσοστά επίπτωσης 2020, γυναίκες ηλικίας 0-74 ετών. (IARC)

Εικόνα 1.5: Κορυφαίος καρκίνος ανά χώρα, εκτιμώμενα ποσοστά θνησιμότητας 2020, γυναίκες ηλικίες 0-74 ετών. (IARC)

Εικόνα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση λειτουργικών περιοχών εντός των πρωτεϊνών BRCA1 και BRCA2 και η θέση αρκετών μεταλλάξεων. (*BRCA* Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance)

Εικόνα 2.2: Μονοπάτι του γονίδιου CHEK2. (Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer)

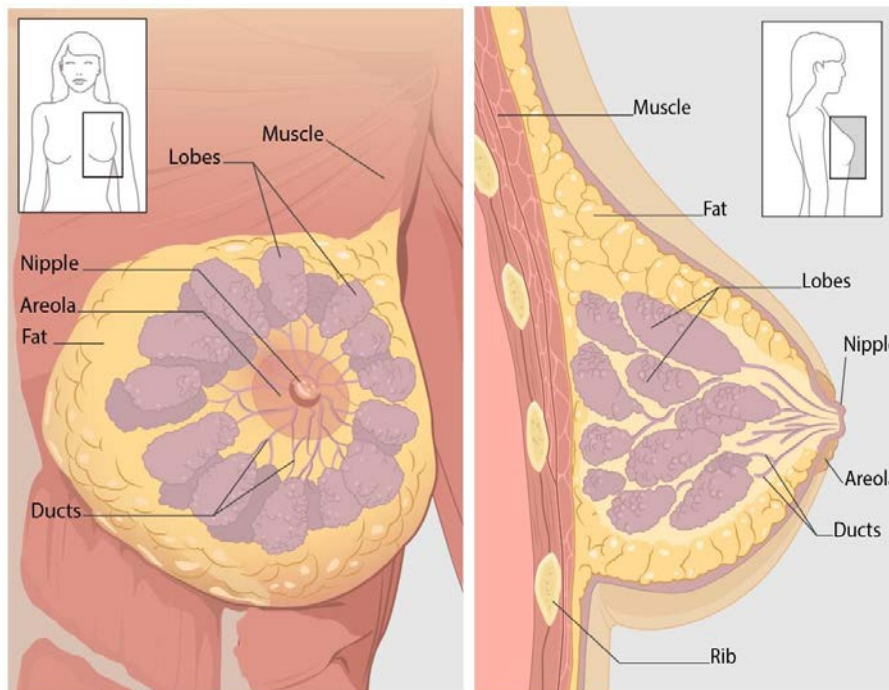
Εικόνα 3.1: Το μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR. (PI3K/AKT/mTOR pathway, hypoxia, and glucose metabolism: Potential targets to overcome radioresistance in small cell lung cancer)

Μέρος Ι: Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου στις γυναίκες, αλλά και στους άντρες, αν και σε μικρότερο ποσοστό. Η κατανόηση της ανατομίας και της ιστολογίας του μαστού είναι ζωτικής σημασίας για τη διερεύνηση των μορφολογικών και μοριακών τύπων του καρκίνου του μαστού, που συνδέονται στενά με την καρκινογένεση. Οι διάφοροι τύποι καρκίνου διαφέρουν ως προς τη συμπεριφορά, την επιθετικότητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ ο καρκίνος του μαστού στους άντρες, αν και πιο σπάνιος, παρουσιάζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Τα επιδημιολογικά στοιχεία και οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, όπως η κληρονομικότητα και ο τρόπος ζωής, αποτελούν κρίσιμα σημεία για την κατανόηση και την πρόληψη της νόσου. Τα στατιστικά δεδομένα σχετικά με αυτούς τους παράγοντες παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την κατανομή και την πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου στον πληθυσμό, συμβάλλοντας στην καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Συνοπτική ανατομία και ιστολογία μαστού

Η ανατομία και η ιστολογία του μαστού αποτελούν ουσιώδες πτυχές για την κατανόηση της λειτουργίας και των παθήσεων που επηρεάζουν αυτό το σημαντικό όργανο του ανθρωπίνου σώματος. Η ανατομία του μαστού περιλαμβάνει τον συνδετικό και αδενικό ιστό, τα λεμφαγγεία, τα λιπώδη κύτταρα και τους διάφορους μαστικούς αδένες [1]. Συνήθως, περιέχει περισσότερο αδενικό ιστό σε σύγκριση με τον μαστό των ανδρών [2]. Από την άλλη πλευρά, η ιστολογία του μαστού ασχολείται με τη μικροσκοπική δομή των κυττάρων και των ιστών του μαστού. Η ορθή κατανόηση αυτών των δύο πτυχών είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη παθήσεων του μαστού, όπως ο καρκίνος.



Εικόνα 1.1: Πρόσθια όψη και διατομή του μαστού. (CDC)

Ο μαστικός αδένας είναι μια οργανική δομή που υφίσταται σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εφηβείας και του αναπαραγωγικού κύκλου του ανθρώπου, αντικατοπτρίζοντας τη φυσιολογική εξέλιξη του σώματος. Αρχικά αναπτύσσεται από τους επιδερμικούς αδένες, τους αδένες που εντοπίζονται στο δέρμα και εξελίσσονται στη συνέχεια σε ένα βοηθητικό όργανο του αναπαραγωγικού συστήματος [3, 4]. Στις ενήλικες γυναίκες, οι μαστικοί αδένες εκτείνονται από τη δεύτερη έως την έκτη πλευρά και από το στήθος έως την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, σχηματίζοντας προς τη μασχάλη και κατά μήκος του χείλους του μείζονος θωρακικού μυ μια πυραμοειδή προεκβολή, γνωστή ως ουρά του Spence. Μακροσκοπικά, οι μαστοί διαιρούνται σε τεταρτημόρια - άνω εσωτερικό, άνω εξωτερικό, κάτω εσωτερικό και κάτω εξωτερικό-, με την περιοχή πίσω από τη θηλή να αποτελεί μέρος αυτής της δομής. Αυτή η κατανομή έχει σημασία στην κλινική πράξη, καθώς τα τεταρτημόρια διαφέρουν στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Το μεγαλύτερο μέρος του μαστού βρίσκεται στο άνω εξωτερικό τεταρτημόριο, όπου συχνά εμφανίζονται οι περισσότεροι όγκοι [2].

Τα προηγουμένως αναφερθέντα τεταρτημόρια αποτελούνται από αδενικό ιστό, ο οποίος διαιρείται σε λοβούς, καθώς και από λιπώδη και συνδετικό ιστό. Οι λοβοί του μαστού διαιρούνται συνήθως σε 15 έως 20 μικρότερους λοβούς, ο καθένας αποτελούμενος από αθροίσματα αδενοκυττάρων. Αυτοί οι λοβοί παροχετεύονται στη θηλή του μαστού μέσω

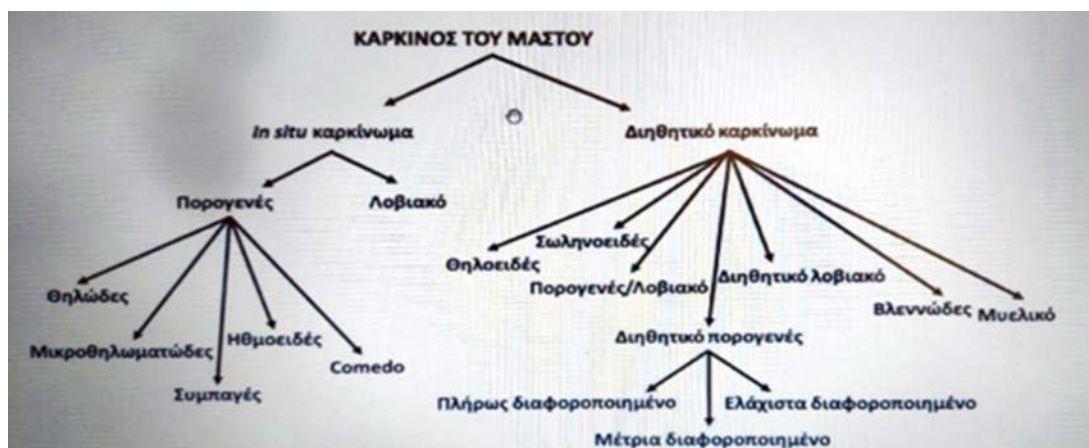
των γαλακτοφόρων πόρων και συνδέονται μεταξύ τους μέσω των αγωγών του γάλακτος [2]. Προτού φτάσουν στη θηλή, οι γαλακτοφόροι πόροι εμφανίζουν μια διεύρυνση γνωστή ως γαλακτοφόρος κόλπος, ο οποίος αποτελεί το 80% του όγκου του αδένα και καθορίζει το μέγεθος και το σχήμα του μαστού. Αυτό το στρώμα διαχωρίζει τους λοβούς μεταξύ τους και συγκρατείται στην επιφάνεια του δέρματος μέσω των κρεμαστήρων συνδέσμων του Cooper. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού προέρχονται είτε από τους αγωγούς είτε από τους λοβούς του μαστού [5].

Οι ανακατατάξεις του μαστικού ιστού τροφοδοτούνται από μια ιεραρχική σειρά βλαστικών κυττάρων που εμπλέκονται τόσο στη διατήρηση της ισορροπίας του οργάνου όσο και στην ανάπτυξη και διακλάδωση των μαστικών αδένων, καθώς και στην επέκταση των κυψελίδων κατά την εγκυμοσύνη. Οι υποστηρικτικοί ιστοί, που βρίσκονται γύρω από τους αδένες, περιλαμβάνουν λιπώδη κύτταρα (τα οποία αποτελούν τον λιπώδη ιστό του μαστού), ινοβλάστες που βοηθούν στη διατήρηση του συνδετικού ιστού, καθώς και αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα που υποστηρίζουν τα αιμοφόρα αγγεία. Παράλληλα, ανοσολογικά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα μαστοκύτταρα, συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού. Η συνεργασία μεταξύ του επιθηλιακού ιστού και του υποστρώματος είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη των αδένων του μαστού. Το λιπώδες υπόστρωμα, πέρα από την υποστήριξη που προσφέρει στη δομή του επιθηλίου, παρέχει θρεπτικά συστατικά, ανοσολογική προστασία και καλή αιμάτωση. Κάθε κύτταρο συμμετέχει στέλνοντας σήματα για την ανάπτυξη και λειτουργία του επιθηλιακού ιστού. Τα επιθηλιακά κύτταρα χωρίζονται σε αυλικά και βασικά. Τα αυλικά κύτταρα, που σχηματίζουν την εσωτερική επιφάνεια των αγωγών, έχουν κεντρικό ρόλο στην παραγωγή γάλακτος κατά τη γαλουχία. Τα αυλικά επιθηλιακά κύτταρα περιέχουν κυτοκερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους, ενώ τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα, που βρίσκονται περιφερειακά, έχουν ποικίλα μορφολογικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά [3, 4, 6].

Μορφολογικοί τύποι καρκίνων μαστού

Η επιδημία του καρκίνου του μαστού αποτελεί μια σημαντική υγειονομική πρόκληση σε παγκόσμιο επίπεδο. Παρά τη συνεχή εξέλιξη στη διάγνωση και τη θεραπεία, οι μορφολογικοί τύποι του καρκίνου του μαστού παραμένουν ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση των ασθενών. Ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία σε μορφολογικούς τύπους, οι οποίοι διαφέρουν

στην εμφάνιση, τη δομή, τη συμπεριφορά τους και βάσει της τοποθεσίας τους μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε διηθητικούς και μη διηθητικούς.



Εικόνα 1.2: Ιστολογική ταξινόμηση υποτύπων καρκίνου του μαστού. Φαίνεται η ετερογένεια στον καρκίνο του μαστού.

Μη διηθητικός καρκίνος του μαστού

Αναφέρεται σε μια μορφή καρκίνου που δεν έχει εξαπλωθεί πέρα από τον λοβό ή τους γαλακτοφόρους πόρους όπου πρωτοεμφανίστηκε [7]. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το καρκίνωμα του πόρου *in situ*, στο οποίο τα άτυπα κύτταρα αναπτύσσονται μέσα στους γαλακτοφόρους πόρους χωρίς να διεισδύουν σε γειτονικούς ιστούς. Ο όρος "*in situ*" υποδηλώνει ότι ο καρκίνος παραμένει "στη θέση" προέλευσής του. Παρά το γεγονός ότι αυτά τα άτυπα κύτταρα δεν έχουν εξαπλωθεί πέρα από τους πόρους, υπάρχει η δυνατότητα να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο του μαστού. Η διαχείριση του καρκινώματος του πόρου *in situ* συνήθως περιλαμβάνει παρακολούθηση και συχνά αποφεύγεται η χειρουργική παρέμβαση, καθώς η θεραπεία διατήρησης του μαστού θεωρείται συνήθως η προτιμότερη επιλογή [8]. Επιπλέον, αναγνωρίζονται οι προκλήσεις στην αντιμετώπιση αυτού του τύπου καρκίνου, και έχει τονιστεί η ανάγκη για κλινικές μελέτες ώστε να προσδιοριστεί η πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση [9].

- Λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS)

Αυτή η μορφή καρκίνου του μαστού εντοπίζεται μέσα στους λοβούς του μαστού [10]. Δεν έχει επεκταθεί πέρα από τους λοβούς στους γειτονικούς ιστούς του μαστού [11]. Ως εκ τούτου, το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* θεωρείται συνήθως ως καρκίνος του μαστού που δεν διεισδύει [12].

- Καρκίνωμα του πόρου in situ

Αυτός ο τύπος μη διηθητικού καρκίνου του μαστού είναι ο πιο συνηθισμένος και περιορίζεται στους γαλακτοφόρους πόρους. Ένα παράδειγμα του καρκινώματος του πόρου in situ είναι το κομιδονέκρωμα (comedocarcinoma), που είναι μια μορφή καρκίνου του μαστού που διακρίνεται από την κεντρική νέκρωση των καρκινικών κυττάρων μέσα στους προσβεβλημένους πόρους. [13].

Διηθητικός καρκίνος του μαστού

Αυτή η μορφή καρκίνου περιγράφει την κατάσταση όπου τα μη φυσιολογικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται εντός των λοβών ή των γαλακτοφόρων πόρων του μαστού, παραμένοντας κοντά στους ιστούς του μαστού [14]. Αυτός ο τύπος καρκίνου έχει τη δυνατότητα να εξαπλωθεί μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος ή της κυκλοφορίας του αίματος σε διάφορα σημεία του σώματος, όπως ο εγκέφαλος, τα οστά, οι πνεύμονες και το ήπαρ, και μπορεί επίσης να επηρεάσει άλλες περιοχές του μαστού, κατατάσσοντάς τον ως μεταστατικό καρκίνο [15, 16]. Η δυσκολία με αυτή τη μορφή καρκίνου είναι ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν σε διαφορετικές περιοχές του σώματος, παραμένοντας ωστόσο συνδεδεμένα με τον καρκίνο του μαστού [17].

- Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC)

Αυτός ο τύπος καρκίνου προκύπτει από τους γαλακτοφόρους αδένες (λοβούς) του μαστού, αλλά συχνά επεκτείνεται σε άλλες περιοχές του σώματος [18].

- Διηθητικό καρκίνωμα πόρων

Αυτός ο τύπος καρκίνου αναπτύσσεται στους γαλακτοφόρους πόρους του μαστού και μπορεί να επεκταθεί μέχρι τα τοιχώματα των πόρων, εισχωρώντας στον λιπώδη ιστό του μαστού και ενδεχομένως και σε άλλες περιοχές του σώματος. [19].

- Μυελικό καρκίνωμα

Πρόκειται για διηθητικό καρκίνο του μαστού που σχηματίζει μια σαφή διαχωριστική γραμμή ανάμεσα στον φυσιολογικό ιστό και τον καρκινικό ιστό. [20].

- Βλεννώδες καρκίνωμα

Θεωρείται μια σπάνια παραλλαγή καρκίνου του μαστού, η οποία προέρχεται από καρκινικά κύτταρα που παράγουν βλέννα. Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με βλεννογόνο

καρκίνωμα συνήθως έχουν πιο ευνοϊκή πρόγνωση σε σύγκριση με αυτές που πάσχουν από άλλες μορφές διηθητικού καρκίνου του μαστού. [21].

- Σωληναριακό καρκίνωμα

Τα σωληνοειδές καρκινώματα αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία διηθητικού καρκίνου του μαστού. Συνήθως, οι γυναίκες που πάσχουν από αυτόν τον τύπο καρκίνου έχουν και αυτές καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με τις γυναίκες που αντιμετωπίζουν άλλα είδη διηθητικού καρκινώματος [22].

- Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού

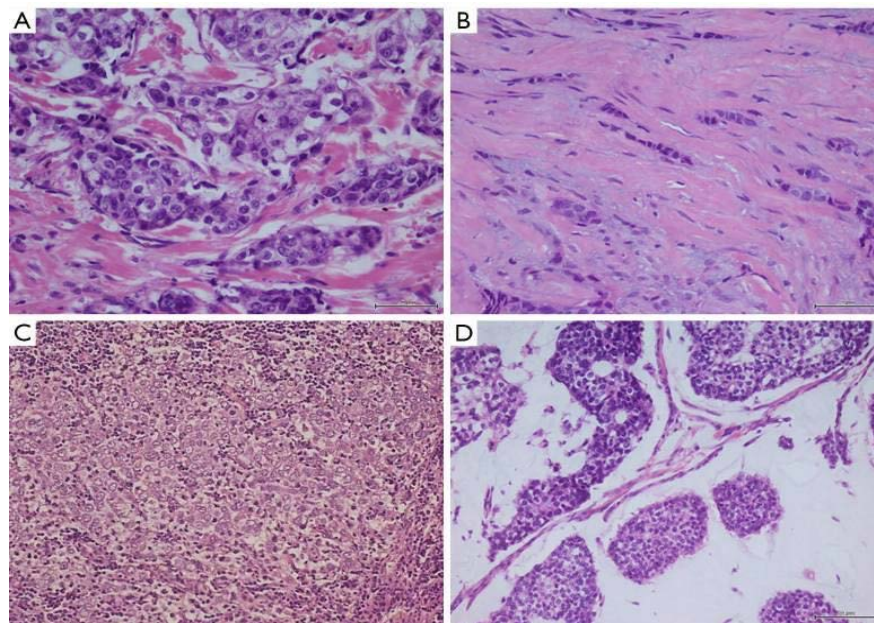
Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού παρουσιάζεται με τη μορφή διογκωμένων και ερεθισμένων μαστών. Αυτό συμβαίνει λόγω των καρκινικών κυττάρων που εμποδίζουν τη ροή των λεμφικών αγγείων ή των καναλιών στο δέρμα που βρίσκεται πάνω από το στήθος. Παρόλο που ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος και εξελίσσεται ταχύτατα [23], η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση συνδυασμένων μεθόδων, όπως ακτινοθεραπεία, χειρουργικές επεμβάσεις, χημειοθεραπεία και απεικόνιση. Η χρήση νέων – καινοτόμων χημειοθεραπειών έχει συντελέσει σημαντικά στην αύξηση της γενικής επιβίωσης από τη στιγμή της πρώτης αναφοράς σε αυτήν την πάθηση και έχει βελτιώσει σημαντικά την τοπική θεραπεία, όπως η ακτινοβολία και η χειρουργική επέμβαση [24].

- Νόσος Paget της θηλής

Αποτελεί μια σπάνια μορφή καρκίνου του μαστού, που συχνά συνοδεύεται από εμφανείς αλλαγές στην περιοχή της θηλής. Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν κοκκινισμένα και ερεθισμένα εξανθήματα στη θηλή, τα οποία μπορεί να εξαπλωθούν στο δέρμα γύρω από αυτήν. Παρόλο που η νόσος του Paget μπορεί να συγχέεται με δερματικές παθήσεις όπως το έκζεμα ή η ψωρίαση, διαφοροποιείται επειδή αυτές οι παθήσεις επηρεάζουν συνήθως και τους δύο μαστούς και ξεκινούν από τη θηλαία άλω αντί για τη θηλή. Η νόσος Paget αντιπροσωπεύει περίπου το 1-3% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και μπορεί να επηρεάσει τόσο τις γυναίκες όσο και τους άνδρες. Οι αιτίες της ανάπτυξης της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητές, αν και υπάρχουν διάφορες θεωρίες σχετικά με την παθογένειά της. Τα πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιμορραγία, εκκρίσεις από τη θηλή, επίπεδη ή ανεστραμμένη θηλή, καθώς και πιθανή ύπαρξη όγκου στον μαστό. Η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει μέσω βιοψίας. Εάν η πάθηση εντοπιστεί έγκαιρα και περιορίζεται στη θηλή ή στους πόρους του μαστού, η πρόγνωση είναι θετική [26].

- Τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού

Η νέα επιστημονική έρευνα έχει καταδείξει ότι ο καρκίνος του μαστού είναι μια πολύπλοκη διαταραχή με διάφορους υποτύπους, που διαφέρουν ως προς τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, τις προβλέψεις και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού αποδίδεται στην έλλειψη υποδοχέων προγεστερόνης, τον χαμηλό αριθμό των υποδοχέων του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 και την χαμηλή έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων [27]. Αυτός ο τύπος καρκίνου είναι εξαιρετικά επιβλαβής και συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, αποτελώντας το 10-15% των περιπτώσεων σε λευκές γυναίκες, με αυξημένο κίνδυνο [28].



Εικόνα 1.3: Κύριο ιστολογικοί τύποι του βασικού καρκίνου του μαστού. Α) διθητικό πορογενές καρκίνωμα χωρίς ειδικού τύπου Β) λοβιακό καρκίνωμα Γ) μυελοειδές καρκίνωμα Δ) βλεννώδες καρκίνωμα

Μοριακοί τύποι καρκίνων μαστού

Η ποικιλία των όγκων και οι διαφορετικές κλινικές τους συμπεριφορές, καθώς και οι προγνώσεις τους, οφείλονται στην κυτταρική και μοριακή πολυμορφία. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να ταξινομηθεί σε τέσσερις υποτύπους με βάση την έκφραση γονιδίων: Luminal A, Luminal B, HER2 και βασικό τύπο. Αυτοί οι υπότυποι διακρίνονται από την παρουσία ή την απουσία συγκεκριμένων μοριακών δεικτών, όπως οι υποδοχείς οιστρογόνων (ER), οι υποδοχείς προγεστερόνης (PR) και ο ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (HER2). Ο Luminal A χαρακτηρίζεται από θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων

και προγεστερόνης και αρνητικό HER2. Ο Luminal B έχει θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, αλλά θετικό HER2. Ο υποτύπος HER2 έχει αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, αλλά θετικό HER2, ενώ ο βασικός τύπος είναι αρνητικός σε όλους τους δείκτες [29]. Πίνακας 1

Πίνακας 1: Διαφορετικοί υπότυποι καρκίνου του μαστού

Υπότυποι	ER	PR	HER 2
Luminal A	+	+	-
Luminal B	+	+	+
HER 2	-	-	+
Βασικοί	-	-	-

Καρκινογένεση

Η καρκινογένεση του καρκίνου του μαστού αποτελεί ένα σύνθετο και πολυδιάστατο φαινόμενο που απασχολεί εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως. Η ανάπτυξη και η πρόοδος του καρκίνου του μαστού συνδέονται με μια σύνθεση γενετικών, περιβαλλοντικών και διαβητικών παραγόντων, οι οποίοι αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους κατά τη διάρκεια του χρόνου. Αν και οι παράγοντες αυτοί είναι πολύπλοκοι και διαφορετικοί για κάθε ατομική περίπτωση, καθιστούν σαφές ότι η καρκινογένεση του καρκίνου του μαστού είναι μια διαδικασία που χρήζει εκτεταμένης έρευνας και κλινικής παρακολούθησης. Γενικότερα όμως, ο καρκίνος αποτελεί ένα γενετικό νόσημα, ανεξάρτητα από το εάν προκαλείται από μετάλλαξη που συμβαίνει τυχαία (σποραδικός καρκίνος) ή είναι κληρονομικός. Τα γονίδια που παίζουν ρόλο στη δημιουργία του καρκίνου χωρίζονται συνήθως σε δύο κατηγορίες: τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Τα ογκογονίδια είναι παραλλαγές των πρωτο-ογκογονιδίων που έχουν υποστεί μεταλλάξεις και παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων, κυρίως λόγω ανεπαρκούς ρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαίρεσης, ή μέσω της αποφυγής της απόπτωσης των κυττάρων. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα πρωτο-ογκογονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που υποστηρίζουν την ανάπτυξη και την επιβίωση των κυττάρων.

Αντίθετα, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης. Όταν αυτά τα γονίδια χάνουν τη λειτουργία τους, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Αυτά τα γονίδια κυρίως κωδικοποιούν

παράγοντες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο και μεσολαβητές του προγραμματισμένου θανάτου των κυττάρων, συμβάλλοντας στην πρόληψη της συσσώρευσης μεταλλάξεων σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου.

Συνεπώς, όπως προκύπτει, η έναρξη της καρκινογένεσης συνήθως ξεκινά με μια αλληλουχία μεταλλάξεων σε ένα ή περισσότερα γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Ακολουθώντας, ο όγκος προοδεύει μέσω της συσσώρευσης επιπρόσθετων γενετικών αλλαγών, οι οποίες προέρχονται από τις μεταλλάξεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη λειτουργία των γονιδίων που ελέγχουν την αγγειογένεση και τη διείσδυση του καρκίνου στους παρακείμενους ιστούς. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αρχική γενετική αλλαγή που οδήγησε στην ογκογένεση μπορεί να μεταβιβαστεί από γενιά σε γενιά μέσω της κληρονομικής σειράς των γαμετικών κυττάρων, προκαλώντας την εμφάνιση ενός κληρονομικού καρκινικού συνδρόμου και τελικά την ανάπτυξη καρκίνου [30].

Καρκίνος μαστού στους άντρες

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια νόσος που δεν αφορά μόνο τις γυναίκες, αλλά και τους άνδρες, αν και σε πολύ χαμηλότερη συχνότητα, περίπου 1,5%. Οι συνέπειές του είναι σοβαρές, καθώς η έγκαιρη διάγνωση συχνά αποδεικνύεται δύσκολη. Συνήθως, η ασθένεια διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, μετά την εμφάνιση εκτενών μεταστάσεων σε άλλα όργανα, όπως οι λεμφαδένες στις μασχάλες, ο υπεζωκοτικός χώρος, οι πνεύμονες, το ήπαρ, το δέρμα και τα οστά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 1.000 άνδρες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού κάθε χρόνο. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, όπως η κίρρωση και το σύνδρομο Klinefelter, η έκθεση σε ακτινοβολία, η ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα, η εθνοτική προέλευση και η παχυσαρκία.

Στην κλινική παρουσίαση, οι άνδρες με καρκίνο του μαστού ενδέχεται να εμφανίσουν εξογκώματα, εισολκή της θηλής και γυναιομαστία. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρατηρηθούν εκκρίσεις, ψηλαφητοί διογκωμένοι λεμφαδένες στη μασχάλη και δερματικά έλκη. Σε σύγκριση με τις γυναίκες, οι άνδρες παρουσιάζουν συχνότερα όγκους, μεγαλύτερη πιθανότητα εξάπλωσης σε άλλες περιοχές του σώματος και συχνά η διάγνωση γίνεται σε πιο προχωρημένο στάδιο. Ωστόσο, τα ποσοστά επιβίωσης και η πρόγνωση είναι παρόμοια

μεταξύ ανδρών και γυναικών, όταν εξετάζονται ασθενείς με παρόμοιο στάδιο και χαρακτηριστικά όγκου [31].

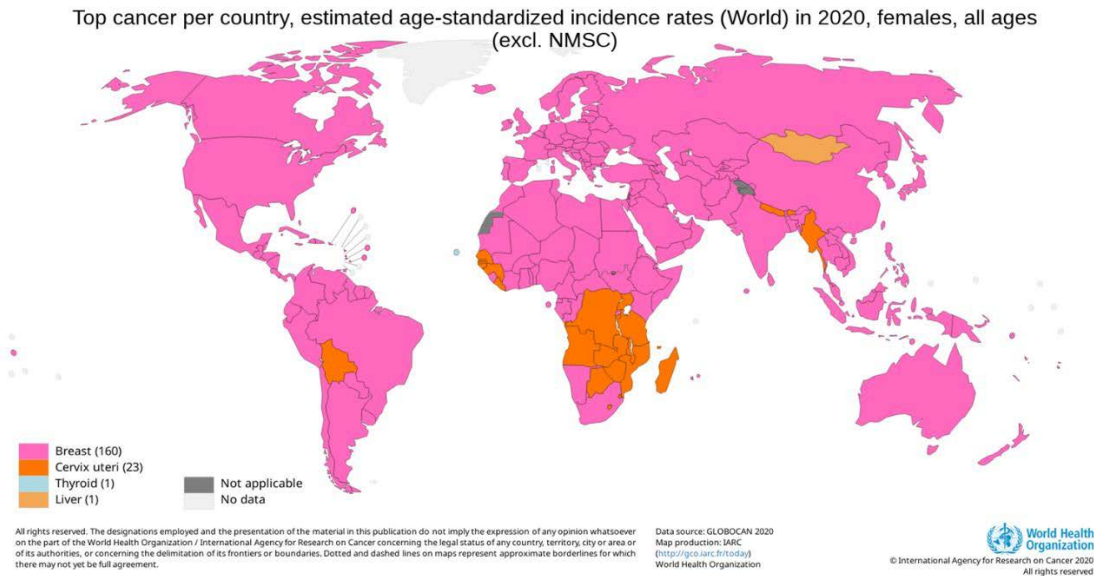
Σημαντικό είναι το γεγονός ότι πρόσφατα σημειώθηκε αύξηση των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, κυρίως εξαιτίας της ανόδου της παχυσαρκίας και του μέσου όρου ζωής. Παρά το γεγονός ότι το μοριακό προφίλ διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών, η θεραπεία που εφαρμόζεται είναι η ίδια και στα δύο φύλα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πάθηση είναι σπάνια, καθιστώντας δύσκολη την οργάνωση κλινικών μελετών για αυτή την ομάδα. Σχετικά με την ανάπτυξη της νόσου, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού ευθύνονται για το 4% έως 40% των περιπτώσεων. Επομένως, η γενετική συμβουλευτική είναι κρίσιμη για όλους τους άνδρες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, και οι γενετικές εξετάσεις πρέπει να ακολουθήσουν για την ταυτοποίηση αυτών των μεταλλάξεων. Ωστόσο, πολλοί άνδρες δεν προχωρούν στη γενετική εξέταση, γεγονός που οφείλεται σε προσωπικούς και ψυχολογικούς λόγους, καθώς και στην έλλειψη κατάλληλης πληροφόρησης από τους επαγγελματίες υγείας [32].

Επιδημιολογικά στοιχεία (2018-2024)

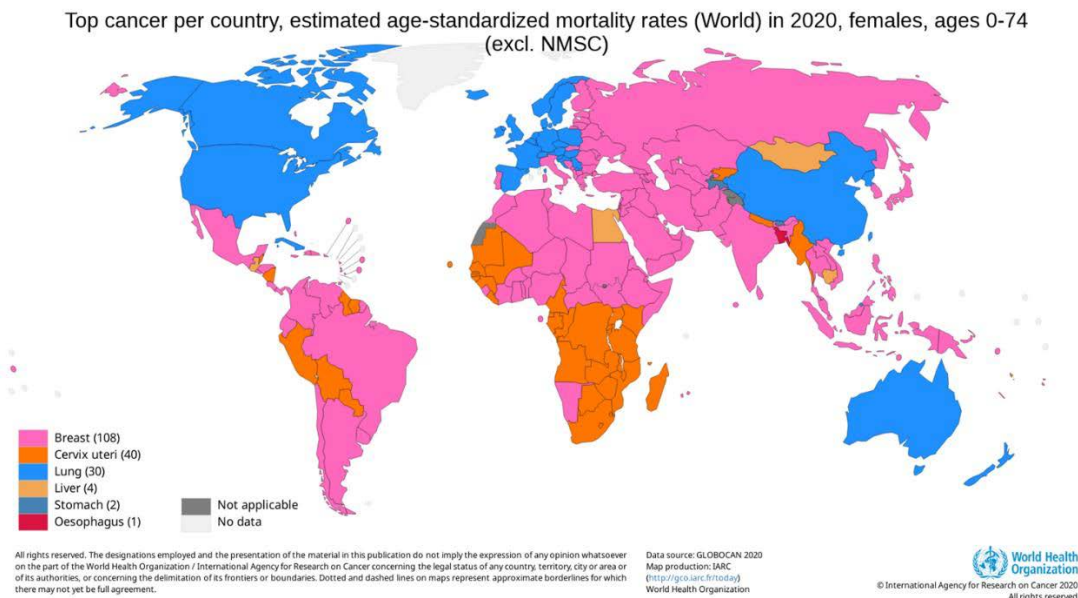
Η επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού αποτελεί αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος λόγω της σημαντικής επίδρασής του στην υγεία των γυναικών παγκοσμίως. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου στις γυναίκες και σημαντική αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η εμφάνιση του καρκίνου του μαστού είναι πολυπαραγοντική, επηρεαζόμενη από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και συμπεριφοριακούς παράγοντες.

Η GLOBOCAN cancer today 2020, η οποία φιλοξενείται από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), προσφέρει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την εμφάνιση, τη θνησιμότητα και την επικράτηση 36 διαφορετικών τύπων καρκίνου σε 185 χώρες ή περιοχές [33-35]. Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα του GLOBOCAN 2020 από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), ο καρκίνος του μαστού επικρατεί σε 185 χώρες, αντιπροσωπεύοντας τον κορυφαίο πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο, με 2,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και ποσοστό 11,7% [36]. Ακόμη, σύμφωνα με εκτιμήσεις, το πλήθος των νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού και ο αριθμός των θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες ανήλθαν σε 0,28 εκατομμύρια και 0,04 εκατομμύρια, αντίστοιχα [37].

Επιπλέον με βάση αναλύσεων, μία στις 4 γυναίκες πάσχει από καρκίνο του μαστού και μία στις 8 πεθαίνει λόγω της νόσου [36]. Η παγκόσμια επιβάρυνση από καρκίνο αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά έως το 2040, φτάνοντας τις 28,4 εκατομμύρια περιπτώσεις, με αύξηση περίπου 47% σε σύγκριση με το 2020 [38]. Οι γυναίκες σε μεγαλύτερη ηλικία εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού.



Εικόνα 1.4: Κορυφαίος καρκίνος ανά χώρα, εκτιμώμενα κατά ηλικία ποσοστά επίπτωσης 2020, γυναίκες ηλικίας 0-74 ετών



Εικόνα 1.5: Κορυφαίος καρκίνος ανά χώρα, εκτιμώμενα ποσοστά θνησιμότητας 2020, γυναίκες ηλικίας 0-74 ετών.

Το 2018, αναφέρθηκαν 6.45 εκατομμύρια έναντι 1,4 εκατομμύρια περιπτώσεις θανάτων στην προεμμηνοπαυσιακή ομάδα και 130.000 θάνατοι έναντι 490.000 στη μετεμμηνοπαυσιακή ομάδα [36]. Επιπλέον, παρατηρείται ότι οι χώρες με υψηλό δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης έχουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην προεμμηνοπαυσιακή ομάδα (30,6/100.000) και στη μετεμμηνοπαυσιακή ομάδα (253,6/100.000) [39], ενώ οι χώρες με χαμηλό και μεσαίο δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης παρουσίασαν τη χαμηλότερη προεμμηνοπαυσιακή (8,5/100.000) και μετεμμηνοπαυσιακή θνησιμότητα (53,3/100.000) [40]. Επιπλέον, η προσέγγιση για έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία παραμένει ζωτικής σημασίας, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η ανεπάρκεια πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας συνδέεται με υψηλότερη θνησιμότητα από αυτήν του καρκίνου του μαστού [39].

Επιπλέον, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) [41], το 2020 περίπου 2,3 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού, ενώ περίπου 685.000 από αυτές έχασαν τη ζωή τους εξαιτίας της ασθένειας. Στο τέλος του 2020, περίπου 7,8 εκατομμύρια γυναίκες είχαν λάβει διάγνωση καρκίνου του μαστού τα πέντε προηγούμενα χρόνια, γεγονός που τον καθιστά τον πιο συχνό τύπο καρκίνου παγκοσμίως. Παράλληλα, η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία μπορούν να οδηγήσουν σε επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα για τον Καρκίνο του Μαστού, το 2024 αναμένεται να καταγραφούν 310,720 νέες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες στις ΗΠΑ, καθώς και 56,500 περιπτώσεις μη διηθητικού (in situ) καρκίνου του μαστού. Αυτή τη στιγμή, πάνω από 4 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν επιβιώσει από καρκίνο του μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ προβλέπεται ότι 42,250 γυναίκες θα χάσουν τη ζωή τους από αυτή τη νόσο το 2024. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης του καρκίνου του μαστού σχετίζεται με τον τύπο και το στάδιο του αρχικού καρκίνου. Συνήθως, ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στα πρώτα χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου [42].

Παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικές έρευνες έχουν εντοπίσει αρκετούς παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Αυτοί περιλαμβάνουν την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, την εθνοτική προέλευση, τη διατροφή, τη σωματική δραστηριότητα και άλλους παράγοντες. Ιδιαίτερα, η πιθανότητα εμφάνισης και η

θησιμότητα από καρκίνο του μαστού αυξάνονται με την ηλικία [43, 44]. Η καθυστερημένη ηλικία γάμου, ο πρώτος τοκετός και η εμφάνιση της εμμηνόπαυσης έχουν βρεθεί να σχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη της νόσου. Σε μια μελέτη που εξέτασε την επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στα αποτελέσματα του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες κάτω των 65 ετών, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για καρκίνο ήταν 7% για γυναίκες που παντρεύτηκαν μετά τα 30, σε σύγκριση με αυτές που παντρεύτηκαν στα 20 [45, 46]. Περισσότεροι από τους δύο τρίτους των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού εντοπίζονται σε γυναίκες άνω των 50 ετών, με την πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων να καταγράφεται σε ανεπτυγμένες χώρες.

Στις γυναίκες ηλικίας 15-49 ετών, ο αριθμός των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού είναι διπλάσιος στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες. Ένας παράγοντας που επηρεάζει σημαντικά την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού είναι οι διαφορές μεταξύ των εθνοτικών ομάδων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες της μαύρης φυλής τείνουν να διαγιγνώσκονται με πιο επιθετικές μορφές καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις λευκές γυναίκες, κυρίως λόγω κοινωνικοοικονομικών παραγόντων που περιορίζουν την πρόσβαση σε διαγνωστικές μαστογραφίες και έγκαιρη θεραπεία [47, 48]. Μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερο στις μαύρες γυναίκες πριν από την ηλικία των 45, σε αντίθεση με τις λευκές γυναίκες. Αντίθετα, στην ηλικιακή ομάδα των 60-84 ετών, οι λευκές γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις μαύρες γυναίκες [46, 49].

Υπάρχουν επίσης γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αυτοί περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό, την πυκνότητα του μαστού και τη σωματική διάπλαση. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος για άτομα κάτω των 50 ετών εάν έχουν συγγενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο πριν από την ηλικία αυτή. Οι γυναίκες που έχουν πρώτου βαθμού συγγενείς με καρκίνο του μαστού έχουν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες να νοσήσουν. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει όσο πιο νεαρός ήταν ο συγγενής κατά τη διάγνωση και όσο περισσότερα μέλη της οικογένειας έχουν προσβληθεί από τη νόσο. Υπολογίζεται ότι περίπου το 20% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σχετίζονται με το οικογενειακό ιστορικό της νόσου [47, 48].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Αντίθετα, τρόφιμα όπως τα λαχανικά, τα φρούτα, τα όσπρια, τα προϊόντα ολικής άλεσης και τα χαμηλά σε λιπαρά γαλακτοκομικά μπορούν να συμβάλουν στη μείωση αυτού του

κινδύνου. Οι τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, λιπαρά και ζάχαρη αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, η οποία συνδέεται άμεσα με μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Μια αύξηση κατά 10% στην κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων σχετίζεται με 11% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Ορισμένα θρεπτικά συστατικά, όπως το ασβέστιο, η βιταμίνη D και τα καροτενοειδή—ιδίως το β-καροτένιο—έχουν μελετηθεί και θεωρούνται ότι μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. [50, 51].

Η παχυσαρκία έχει επίσης ισχυρή σύνδεση με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, καθώς οι ανδρογόνες πρόδρομες ουσίες μπορεί να μετατρέπονται σε οιστρογόνα μέσω του λιπώδους ιστού, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο. Επιπλέον, η ινσουλίνη μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) λειτουργεί ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας που επηρεάζει την συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού. [52, 53].

Στατιστικά παραγόντων κινδύνου

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει διάφορους παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη ή την εξέλιξη του κινδύνου καρκίνου του μαστού [54, 55]. Ανάμεσά τους περιλαμβάνονται η καθυστερημένη ηλικία γάμου, ο πρώτος τοκετός και η εμμηνόπαυση. Μελέτες έχουν δείξει στενή σύνδεση αυτών των παραγόντων με την ανάπτυξη της νόσου [56-58].

Μια μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανέρχεται στο 7.0% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 5.2, 9.1) για γυναίκες που παντρεύτηκαν στην ηλικία των 30 ετών και άνω, σε σύγκριση με το 1.4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.1, 1.8) για εκείνες που παντρεύτηκαν σε νεότερη ηλικία, περίπου 20 ετών. Η καθυστερημένη ηλικία γάμου και ο πρώτος τοκετός συνδέονται με την έλλειψη διαφοροποίησης του ιστού του μαστού, αυξάνοντας την έκθεση σε μη οιστρογονικούς καρκινογόνους παράγοντες και τη γονοτοξικότητα που προκαλούν τα οιστρογόνα [59]. Επιπλέον, οι γυναίκες που μπαίνουν στην εμμηνόπαυση μετά τα 50 τους χρόνια είναι εκτεθειμένες σε παρατεταμένη επίδραση των οιστρογόνων [60, 61]. Μια μετα-ανάλυση υποδεικνύει ότι η πρόιμη εγκυμοσύνη και ο μακρύς θηλασμός συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, είτε με θετικούς είτε με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER) [62, 63].

Επίσης, η μη ισορροπημένη διατροφική συνήθεια αναδεικνύεται ως ένας ακόμα παράγοντας που συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μια μελέτη υπολόγισε ότι οι γυναίκες που ακολουθούσαν δίαιτα με υψηλή κατανάλωση ζωικών λιπαρών στοιχείων είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με αυτές που ακολουθούσαν χορτοφαγική διατροφή [64-66]. Επιπλέον, η ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα συνδέθηκε επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Σε μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου που πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό της Νότιας Ινδίας, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που εκτελούσαν οικιακές εργασίες είχαν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν συμμετείχαν σε οικιακές δραστηριότητες [67, 68]. Επιπλέον, η παχυσαρκία αναδεικνύεται ως ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συνδέεται επίσης με δυσμενή εξέλιξη της νόσου σε γυναίκες όλων των ηλικιών [69-71].

Ειδικότερα, περίπου το 18% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν αυξημένο ΔΜΣ και αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [72]. Παρατηρήθηκε ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΔΜΣ $\geq 5,0$ και περίμετρο κοιλίας ≥ 90 εκατοστά είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού [73, 74]. Αυτό οφείλεται στη δραστηριότητα και τη συσσώρευση πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (ΠΑΥ) στον λιπώδη ιστό του μαστού. Οι ΠΑΥ αλληλεπιδρούν με τον κυτταρικό υποδοχέα των οιστρογόνων στον λιπώδη ιστό του μαστού, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [75].

Παράλληλα μια ακόμη έρευνα κατέδειξε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ >35-44 γραμμάρια/ημέρα αυξάνει κατά 46% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.33-1.61) τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού [76-78]. Στον ιστό του μαστού, υψηλότερη δόση αλκοόλης μεταβολίζεται σε ακεταλδεΐδη από το ένζυμο αφυδρογονάση της αλκοόλης. Η συσσωρευμένη ακεταλδεΐδη μπορεί να συνδεθεί με πρωτεΐνες και DNA και να παρεμβαίνει στο σύστημα αντιοξειδωτικής άμυνας, στη σύνθεση DNA και στην επιδιόρθωση του συστήματος, απορρυθμίζοντας το BRCA1 (γονίδιο του καρκίνου του μαστού που θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα) [79-82]. Επίσης, τα ορμονικά σκευάσματα αντισύλληψης που περιέχουν χαμηλότερες δόσεις οιστρογόνων, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού εάν χρησιμοποιηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα [83].

Μέρος II: Κληρονομικός καρκίνος μαστού

Σε σύγκριση με άλλους τύπους καρκίνου, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την κύρια αιτία θανάτων στις γυναίκες και αποτελεί επίσης την πιο συχνή μορφή κακοήθειας. Παρουσιάζει συχνότητα εμφάνισης 25,2% (1,38 εκατομμύρια) όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου που καταγράφηκαν, αντιπροσωπεύοντας το 14,7% (522.000) όλων των αναφερθέντων θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες, καθώς και το 6,4% και στα δύο φύλα. Η κατηγοριοποίηση του καρκίνου του μαστού σε οικογένειες έχει αναγνωριστεί εδώ και πολλούς αιώνες, ακόμα και από τη ρωμαϊκή εποχή, ενώ η έρευνα γι' αυτόν τον τομέα τεκμηριώθηκε πριν από περισσότερα από 100 χρόνια από τον Γάλλο χειρουργό Brocca [84].

Γενικά, ο καρκίνος του μαστού χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, τους οικογενείς και τις σποραδικές περιπτώσεις. Ο οικογενής καρκίνος του μαστού διαγιγνώσκεται όταν άλλες γυναίκες συγγενείς έχουν επίσης καρκίνο και μπορεί να παρουσιαστεί σε έως και 50% των γυναικών σε μία μεγάλη οικογένεια. Αντίθετα, ο σποραδικός καρκίνος του μαστού εμφανίζεται σε άτομα χωρίς ιστορικό οικογενειακής προδιάθεσης [85].

Κυρίως, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού και μπορούν να κατατάσσονται σε ένα εύρος, από εξαιρετικά γενετικό έως εξαιρετικά περιβαλλοντικό. Για παράδειγμα, ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού αποτελεί έναν υπότυπο του οικογενούς καρκίνου του μαστού και πρόκειται για μια γενετική ασθένεια που κληρονομείται με τρόπο αυτοσωμικής επικρατούσας κληρονομικότητας. Ακόμα, μπορεί να αναγνωριστεί κλινικά με την παρουσία πρόωρης έναρξης (όταν δύο ή περισσότερες γενιές γυναικών εμφανίζουν καρκίνο του μαστού πριν από την εμμηνόπαυση) ή τη σοβαρότητα της νόσου [86].

Παρόλο που το ποσοστό του συνόλου των καρκίνων του μαστού που οφείλεται άμεσα σε κληρονομικούς παράγοντες εκτιμάται στο 5-10%, ο οικογενής καρκίνος του μαστού εμφανίζεται συχνά σε νεαρή ηλικία, διαφορετικά από το σποραδικό καρκίνο του μαστού που συνήθως εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Ως εκ τούτου, οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικότερο ρόλο στις γυναίκες που παρουσιάζουν καρκίνο του μαστού σε νεαρή ηλικία [85].

Ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού αναγνωρίστηκε ως ένα σύνδρομο από τους Lynch και Krush το 1971 και έχει εξεταστεί εκτενώς στην ιατρική βιβλιογραφία από τον 19ο αιώνα [87]. Σε περισσότερες περιπτώσεις όπου ένα στενό μέλος της οικογένειας πάσχει από καρκίνο του μαστού, η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου αυξάνεται σημαντικά. Η αύξηση

του αριθμού τέτοιων συγγενών αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού για ένα άτομο [88]. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού μιας γυναίκας που έχει διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού αντιμετωπίζουν διπλάσιο κίνδυνο αυτού του καρκίνου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, το οποίο υπογραμμίζει τη σημασία της κληρονομικότητας [89]. Κατά τις μελέτες, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού εκτιμάται στο 2,1 εάν ένα άτομο έχει συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού [90]. Περίπου το 27% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού συνδέεται στενά με κληρονομικούς παράγοντες [89]. Ωστόσο, μόνο το 5-10% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού είναι έντονα κληρονομικές, ενώ το 4-5% οφείλεται σε γονίδια με σχετικά υψηλή διεισδυτικότητα που κληρονομούνται με αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο [86, 90]. Το γενετικό υπόβαθρο του κληρονομικού καρκίνου του μαστού συνήθως περιλαμβάνει μια κληρονομική μετάλλαξη στη βλαστική σειρά κυττάρων σε ένα από τα αλληλόμορφα των γονιδίων υψηλής διεισδυτικότητας, ακολουθούμενη από απώλεια της ετεροζυγωτίας στους σωματικούς ιστούς [91].

Τα κληρονομικά γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού χωρίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες: γονίδια υψηλής, μέτριας/ενδιάμεσης ή χαμηλής διεισδυτικότητας, με βάση το ποσοστό κινδύνου που φέρουν για την εμφάνιση της νόσου. Τα γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας, ή αυξημένου κινδύνου, όταν υποστούν μετάλλαξη, πολλαπλασιάζουν τον κίνδυνο καρκίνου περίπου τέσσερις φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αντίστοιχα, τα γονίδια μέτριας διεισδυτικότητας, ή μετρίου κινδύνου, οδηγούν σε διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο καρκίνου, ενώ τα γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας σχετίζονται με περίπου δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού [92].

Γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας

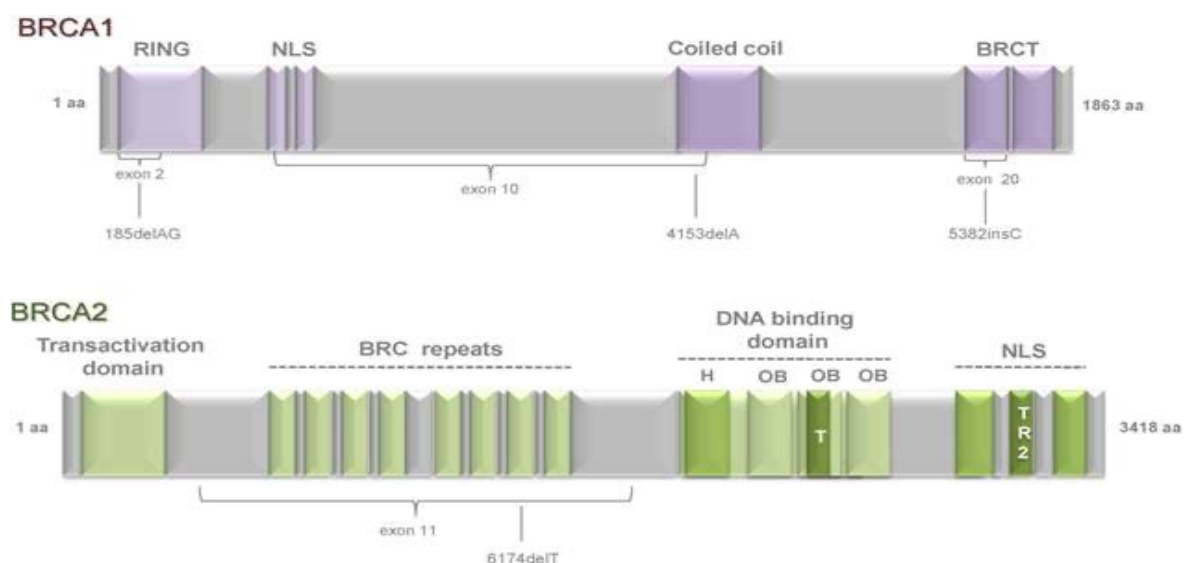
BRCA 1 και BRCA 2

Στη δεκαετία του 1990, οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 σχετίζονται με την ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών. Αυτά τα γονίδια συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA μέσω της οδού του ομόλογου ανασυνδυασμού και λειτουργούν ως ογκοκατασταλτικά γονίδια, συμβάλλοντας στη διατήρηση της σταθερότητας του γενετικού υλικού των κυττάρων. Γενικά οι λειτουργίες που εκτελούν οι πρωτεΐνες BRCA φαίνεται να είναι εξαιρετικά πολύπλοκες. Μερικές από τις γνωστές λειτουργίες του BRCA1 περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της μεταγραφής, την επιδιόρθωση του

DNA, τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, την συμπεκυντική των πρωτεϊνών και την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης. Παρόλα αυτά η πιο καλά τεκμηριωμένη λειτουργία του BRCA2 είναι η εμπλοκή του στην επιδιόρθωση του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού.

Το Φεβρουάριο του 1994 ανακαλύφθηκε το BRCA1 το οποίο εντοπίζεται στον μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 17 (17q21), έχει 24 εξώνια και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 1863 αμινοξέων. Είναι ένα μεγάλο και πολύπλοκο γονίδιο, μήκους περίπου 100 kb, με μέγεθος μεταγραφής 7,8 kb. Το BRCA1 περιέχει αρκετές σημαντικές λειτουργικές περιοχές που αλληλεπιδρούν με διάφορες πρωτεΐνες. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν: (1) μια περιοχή τύπου δακτύλου, (2) σήματα πυρηνικού εντοπισμού (NLSs), (3) μια περιοχή δέσμευσης DNA, (4) συστάδες αλληλουχιών σερίνης και θρεονίνης γνωστές ως τομείς συστάδας SQ (SCD) και (5) δύο περιοχές στο καρβοξυτελικό άκρο - γνωστές ως περιοχές BRCT. Κάθε μία από αυτές τις περιοχές συνδέεται με συγκεκριμένες κυτταρικές πρωτεΐνες και συμμετέχει σε λειτουργίες όπως η μεταγραφή και η επιδιόρθωση του DNA.

Έπειτα το Δεκέμβριο του 1995 ανακαλύφθηκε το BRCA2 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q12, αποτελείται από 27 εξώνια, με το εξώνιο 11 να είναι το μεγαλύτερο, και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 3418 αμινοξέων (10,2 kb). Το BRCA2 περιέχει δύο γνωστές λειτουργικές περιοχές. Στη μεσαία περιοχή της πρωτεΐνης BRCA2, υπάρχουν οκτώ μοτίβα επανάληψης BRC, τα οποία είναι απαραίτητα για τη λειτουργία του στην επιδιόρθωση του DNA. Επίσης, η καρβοξυτελική περιοχή του BRCA2 περιέχει δύο τομείς πυρηνικού εντοπισμού.



Εικόνα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση λειτουργικών περιοχών εντός των πρωτεϊνών BRCA1 και BRCA2 και η θέση αρκετών μεταλλάξεων

Υπάρχουν εκατοντάδες μεταλλάξεις που έχουν εντοπιστεί σε αυτά τα γονίδια, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν λειτουργικές ανεπάρκειες, επηρεάζοντας την επιδιόρθωση του DNA και οδηγώντας σε ανωμαλίες στη σύνθεση του. Μεταλλάξεις βλαστικής σειράς σε αυτά τα γονίδια συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κληρονομικού καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών, με τον αθροιστικό κίνδυνο μέχρι τα 80 έτη να ανέρχεται σε 72% για το BRCA1 και 69% για το BRCA2. Η απώλεια της λειτουργίας των BRCA1 και BRCA2 οδηγεί σε μη αποτελεσματική επιδιόρθωση του DNA, αυξάνοντας τις μεταλλάξεις και συμβάλλοντας στην ανάπτυξη όγκων. Οι ασθενείς με παθογόνες ή πιθανές παθογόνες μεταλλάξεις στο BRCA1 παρουσιάζουν προδιάθεση για τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC), ενώ οι μεταλλάξεις στο BRCA2 συνδέονται με ER-θετικούς όγκους. Παρόλο που τα δεδομένα για την προγνωστική αξία αυτών των μεταλλάξεων στην επιβίωση ασθενών με μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού είναι αντικρουόμενα, οι γυναίκες που φέρουν αυτές τις μεταλλάξεις έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δευτεροπαθούς καρκίνου και συνιστάται αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή. Επιπλέον, οι όγκοι με μεταλλάξεις BRCA1/BRCA2 είναι πιο ευαίσθητοι σε θεραπείες που προκαλούν βλάβες στο DNA, όπως οι παράγοντες διασύνδεσης αλυσίδων (π.χ. πλατίνα ή αλκυλιωτικοί παράγοντες), οι αναστολείς τοποϊσομεράσης II (π.χ. ανθρακυκλίνες), και οι αναστολείς PARP. Η θεραπεία με αναστολείς PARP, όπως το olaparib και το talazoparib, έχει εγκριθεί για μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μεταλλάξεις BRCA1 ή BRCA2, λόγω της βελτιωμένης επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, των λιγότερων παρενεργειών και της καλύτερης ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τις παραδοσιακές χημειοθεραπείες. Συμπερασματικά, οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα η επιδιόρθωση του DNA να μην πραγματοποιείται σωστά. Αυτό καθιστά τα κύτταρα πιο επιρρεπή σε γενετικές μεταλλάξεις, που με τη σειρά τους μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη καρκίνου [93-105].

PTEN

Το γονίδιο PTEN αποτελεί ένα σημαντικό ογκοκατασταλτικό γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q23.3 και θεωρείται ένα από τα πιο συχνά μεταβαλλόμενα γονίδια στον ανθρώπινο καρκίνο, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο, γνωστή ως φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση (PI3K), παίζει κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Συγκεκριμένα, η PI3K

οδηγεί τα κύτταρα σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) όταν αυτός είναι απαραίτητος για την προστασία του οργανισμού οπότε ο ρόλος του PTEN είναι στενά συνδεδεμένος με την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική ανάπτυξη και την επιβίωση των κυττάρων.

Ωστόσο, όταν το γονίδιο PTEN υποστεί μεταβολές που το καθιστούν μη λειτουργικό, δεν είναι πλέον σε θέση να ρυθμίσει την παύση του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων, την αυξημένη ικανότητα μετανάστευσης και εισβολής, ενισχύοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό τους καθώς και τη διαδικασία της μετάστασης. Το γονίδιο αυτό κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο και η απώλεια της λειτουργίας του σχετίζεται με πολλές πρωτογενείς και μεταστατικές κακοήθειες, περιλαμβάνοντας και τον καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN σχετίζονται με το σύνδρομο Cowden (CS) και το σύνδρομο PTEN (PTEN Hamartoma Tumor Syndrome), τα οποία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.

Πιο συγκεκριμένα, η απώλεια της λειτουργίας του PTEN οδηγεί σε υπερβολική ενεργοποίηση της ογκογόνου οδού PI3K/Akt, η οποία διεγείρει την κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση. Απώλεια δραστηριότητας PTEN, είτε μέσω πρωτεϊνικών, γενετικών είτε επιγενετικών αλλοιώσεων, έχει αναφερθεί σε σχεδόν το ήμισυ των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν ακόμη δείξει σαφή συσχέτιση μεταξύ της απώλειας PTEN και της πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού, γεγονός που περιπλέκει την εκτίμηση της πραγματικής σημασίας της απώλειας του PTEN σε κλινικό επίπεδο [95, 106-109].

TP53

Το γονίδιο TP53 είναι ένα από τα πιο σημαντικά ογκοκατασταλτικά γονίδια και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p53, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στην προστασία του οργανισμού από τον καρκίνο και αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1979. Σήμερα, το TP53 είναι το πιο συχνά τροποποιημένο γονίδιο σε συμπαγείς όγκους. Η p53 ρυθμίζει τον κυτταρικό κύκλο, επισκευάζει το DNA, ελέγχει την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), τη γήρανση των κυττάρων και τον κυτταρικό μεταβολισμό. Ειδικότερα, μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου για να δώσει χρόνο

για την επιδιόρθωση του DNA ή να ενεργοποιήσει την απόπτωση, όταν οι βλάβες στο DNA είναι ανεπανόρθωτες. Αυτές οι λειτουργίες είναι κρίσιμες για την πρόληψη της ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων.

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 συνδέονται με το σύνδρομο Li-Fraumeni (LFS), ένα σπάνιο αλλά σοβαρό κληρονομικό καρκινικό σύνδρομο που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο. Οι γυναίκες που φέρουν αυτές τις μεταλλάξεις διατρέχουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού, ο οποίος αποτελεί την πιο συνηθισμένη μορφή κακοήθειας σε αυτή την ομάδα. Αν και το σύνδρομο Li-Fraumeni αντιπροσωπεύει μόλις το 1% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, οι γυναίκες με αυτό το σύνδρομο έχουν σημαντικά αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, έχουν 56% πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού πριν από την ηλικία των 45 ετών, με τον κίνδυνο να ξεπερνά το 90% μέχρι την ηλικία των 60 ετών.

Επιπλέον, το σύνδρομο Li-Fraumeni συνδέεται με κίνδυνο καρκίνου πρώιμης εκδήλωσης που είναι 60 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 3% έως 8% των γυναικών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού πριν από την ηλικία των 30 ετών, χωρίς σημαντικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία των μεταλλάξεων του TP53 ως παράγοντα που οδηγεί σε πρώιμο καρκίνο του μαστού και δείχνει την ανάγκη ελέγχου της γενετικής κληρονομικότητας του γονιδίου TP53 σε γυναίκες με πρώιμη διάγνωση καρκίνου του μαστού, ειδικά αν έχουν και άλλους καρκίνους σχετικούς με το σύνδρομο Li-Fraumeni στην οικογένειά τους. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση και στη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών που ανήκουν σε αυτή την υψηλού κινδύνου κατηγορία [95, 106, 110].

STK11

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers αποτελεί μια σπάνια γενετική διαταραχή, με εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται από 1 ανά 25.000 έως 300.000 γεννήσεις. Κληρονομείται μέσω αυτοσωμικού επικρατούντος τρόπου και προκύπτει συνήθως από μεταλλάξεις στο γονίδιο STK11 (γνωστό και ως LKB1), το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13.3. Το γονίδιο STK11 είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που συμμετέχει στη ρύθμιση της κυτταρικής πολικότητας και κωδικοποιεί τη σερίνη/θρεονίνη κινάση 11, ένα

ένζυμο ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου. Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν πολύποδες στο γαστρεντερικό σύστημα, μελαγχρωματικές κηλίδες στο δέρμα και στους βλεννογόνους, καθώς και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως καρκίνος του μαστού, του ενδομητρίου, των ωοθηκών και άλλων οργάνων [111, 112].

CDH1

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο CDH1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16q22.1 και είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της πρωτεΐνης E-κατχερίνη, η οποία αποτελεί μια ασβεστοεξαρτώμενη διαμεμβρανική πρωτεΐνη και συμμετέχει στη κυτταρική προσκόλληση, εμποδίζοντας την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων (μετάσταση). Όταν το γονίδιο CDH1 παρουσιάζει μεταλλάξεις, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λοβιακού καρκίνου του μαστού (LBC) καθώς και διάχυτου τύπου γαστρικού καρκίνου (DGC). Η δυσλειτουργία του γονιδίου CDH1 μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενέστερη πρόγνωση και χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Η μειωμένη λειτουργία και έκφραση της E-κατχερίνης συσχετίζεται με αυξημένη μετάσταση, καθώς η απώλεια της κυτταρικής προσκόλλησης επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διαπεράσουν τη βασική μεμβράνη και να εισβάλουν σε γειτονικούς ιστούς. Ασθενείς με υπερμεθυλίωση του προαγωγέα CDH1 παρουσιάζουν 5,83 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Ειδικότερα, η υπερμεθυλίωση του CDH1 παρατηρείται συχνότερα σε HER2- και ER-αρνητικούς καρκίνους του μαστού, ενώ δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την κατάσταση του υποδοχέα προγεστερόνης (PR). Οι γυναίκες με μεταλλαγμένο γονίδιο CDH1 έχουν πιθανότητα 39-52% να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού έως την ηλικία των 80 ετών. Εξαιτίας αυτού, οι οδηγίες του Εθνικού Ογκολογικού Δικτύου συνιστούν οι γυναίκες αυτές να υποβάλλονται σε ετήσια μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία από την ηλικία των 30 ετών [113-118].

Γονίδια μέσης διεισδυτικότητας

PALB2

Το γονίδιο PALB2 ανακαλύφθηκε αρχικά ως πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με το BRCA2 και αργότερα και με το BRCA1, παίζοντας κρίσιμο ρόλο ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο στην προστασία της γονιδιωματικής ακεραιότητας. Η μη λειτουργικότητα του PALB2 σχετίζεται με την αναιμία Fanconi, καθώς και με καρκίνους του μαστού και του παγκρέατος. Η αναιμία Fanconi είναι μια σπάνια κληρονομική ασθένεια με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και επηρεάζει τη λειτουργία του μυελού των οστών. Άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο PALB2 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο, με πιθανότητες 2 έως 4 φορές υψηλότερες. Για αυτόν τον λόγο, είναι κρίσιμη η ανίχνευση αυτών των μεταλλάξεων μέσω γενετικής καθοδήγησης, καθώς η πρόωπη διάγνωση παραλλαγών στο PALB2 μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη πρόγνωση και πιο στοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Σύγχρονες έρευνες δείχνουν ότι οι θεραπείες που βασίζονται σε φάρμακα με περιεκτικότητα σε πλατίνα, σε συνδυασμό με αναστολείς PARP, προσφέρουν υποσχόμενα αποτελέσματα στη θεραπεία ασθενών με παθογόνες παραλλαγές στο PALB2 [95, 106, 119-122].

ATM

Η αναγνώριση του γονιδίου ATM έγινε περίπου 40 χρόνια πριν, όταν παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που είχαν συγγενείς πρώτου βαθμού με το σύνδρομο Ataxia Telangiectasia (AT) παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Το φυσιολογικό γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q22.3 και περιλαμβάνει 69 εξόνια. Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 3056 αμινοξέα και έχει βάρος περίπου 370 kD. Αυτή η πρωτεΐνη συμμετέχει στη διαδικασία επιδιόρθωσης των θραύσεων του διπλού κλώνου DNA, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και στην ενεργοποίηση της απόπτωσης όταν απαιτείται. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο ATM κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στους φορείς, οι οποίοι διατρέχουν 2-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, κυρίως σε όγκους που είναι θετικοί σε ορμονικούς υποδοχείς ή HER2. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο ATM συχνά αναπτύσσουν πιο επιθετικούς όγκους, με μεγαλύτερη πιθανότητα μετάστασης στους λεμφαδένες και γενικά χειρότερη πρόγνωση.

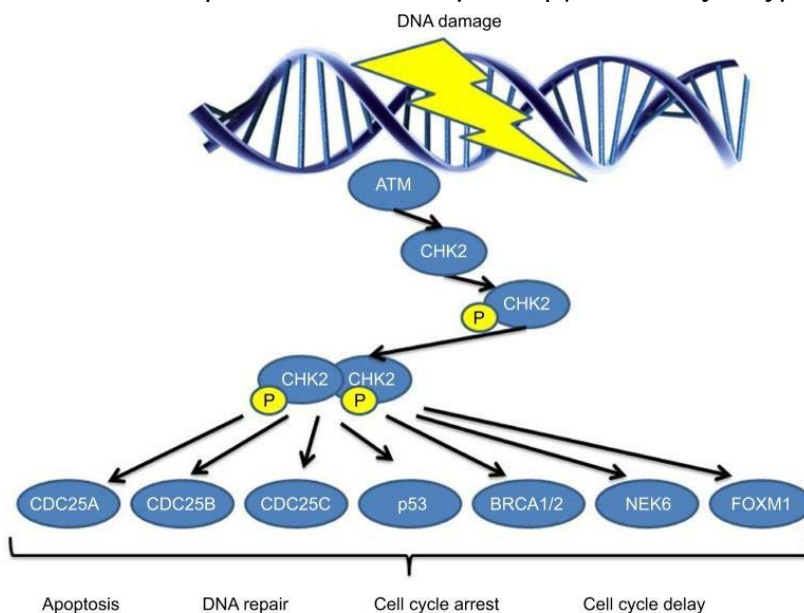
Οι μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα αυτού του γονιδίου οδηγούν στο σύνδρομο Ataxia Telangiectasia, μια διαταραχή που προκαλεί προοδευτική αταξία της παρεγκεφαλίδας, τελαγγειεκτασίες στην περιοχή των ματιών και του δέρματος,

οφθαλμοκινητική απραξία, ανοσοανεπάρκεια, ανυψωμένα επίπεδα άλφα φετοπρωτεΐνης στο αίμα, υπερευαισθησία στην ιοντίζουσα ακτινοβολία και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων, κυρίως λεμφωμάτων. Τα κύτταρα ασθενών με Ataxia Telangiectasia δείχνουν μεγαλύτερο αριθμό σπασμένων διπλών κλώνων DNA όταν εκτίθενται σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Οι ασθενείς με αυτή τη διαταραχή έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν λεμφοειδείς καρκίνους, οι οποίοι συνήθως εμφανίζονται κατά τις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής τους. Στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς, υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης συμπαγών όγκων, όπως είναι ο καρκίνος του μαστού και του στομάχου [123-127].

CHEK2

Το γονίδιο CHEK2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q12.1 και κωδικοποιεί μια κινάση σερίνης/θρεονίνης, η οποία ενεργοποιείται σε περιπτώσεις βλάβης του DNA. Λειτουργεί ως βασικό ογκοκατασταλτικό γονίδιο, ελέγχοντας τον κυτταρικό κύκλο, αναστέλλοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και

προκαλώντας απόπτωση όταν είναι απαραίτητο. Η ανώμαλη έκφραση του CHEK2 μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκίνου.



Εικόνα 2.2: Μονοπάτι του γονιδίου CHEK2.

Μετά από βλάβη του DNA, η πρωτεΐνη CHEK2 ενεργοποιείται μέσω φωσφορυλίωσης από την κινάση ATM στη θέση Thr68. Αυτή η ενεργοποίηση οδηγεί στον διμερισμό της πρωτεΐνης, επιτρέποντάς της να αναπτύξει δραστηριότητα κινάσης. Σε αυτή τη μορφή, το CHEK2 αλληλεπιδρά με διάφορα γονίδια, όπως τα TP53, BRCA1, BRCA2 και είναι κρίσιμο για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Μολονότι οι μεταλλάξεις στο CHEK2 είναι σπάνιες, οι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου

του μαστού. Ο κίνδυνος αυτός ενισχύεται από το οικογενειακό ιστορικό, αυξανόμενος σε φορείς με συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού που φέρουν τη μετάλλαξη. Αν και ορισμένες μεταλλάξεις του CHEK2 έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και καλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, είναι απαραίτητες επιπλέον μελέτες για την παροχή πιο ακριβών δεδομένων σχετικά με τις επιπτώσεις τους [128, 129].

BARD1

Το γονίδιο BARD1 (BRCA1 Associated RING Domain 1) συνδέεται με την ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συνεργάζεται κυρίως με το BRCA1 κατά τη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA. Και τα δύο γονίδια, BRCA1 και BARD1, περιλαμβάνονται σε κλινικές γονιδιακές αναλύσεις που αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και καρκίνου των ωοθηκών. Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι τα καρκινικά κύτταρα του μαστού που είναι ανθεκτικά στην ταμοξιφαίνη εκφράζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα των BARD1 και BRCA1, κάτι που σχετίζεται με την αντίσταση στη χημειοθεραπεία. Ο ρόλος του BARD1 στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και στη χημειοαντίσταση είναι κρίσιμος, με αρκετές μελέτες να υποδεικνύουν ότι η δράση του BARD1 είναι ιδιαίτερα σημαντική στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC). Έρευνες *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι οι αναστολείς PARP μπορεί να παρέχουν κλινικά οφέλη σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο BARD1 [130-132].

Γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας

Οι μεταλλάξεις βλαστικής σειράς σε γονίδια υψηλού ή μέτριου κινδύνου δεν είναι οι μόνες που καθορίζουν την γενετική ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού. Στην πραγματικότητα, το συνολικό επίπεδο κινδύνου σε άτομα με άλλες μεταλλάξεις ή στον γενικό πληθυσμό επηρεάζεται επίσης από πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs) και άλλες παραλλαγές χαμηλής διεισδυσης τα οποία εντοπίζονται συχνά σε μη κωδικές περιοχές του γονιδιώματος, γεγονός που καθιστά δύσκολη την αναγνώριση των συγκεκριμένων υπεύθυνων γονιδίων. Για το λόγο αυτό, υπάρχουν συνεχείς προσπάθειες να εντοπιστούν πρόσθετα γονίδια ή SNPs που συνδέονται με τον καρκίνο του μαστού. Οι περισσότεροι από αυτούς τους τύπους χαμηλής ευαισθησίας έχουν επισημανθεί μέσω μελετών ευρείας

συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) και αρχικά περιλάμβαναν έναν αριθμό θέσεων. Στην τελική αξιολόγηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, έξι SNPs έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση: MAP3K1, FGFR2, LSP1, TNRC19 και H19.

Ορισμένα από αυτά τα SNPs έχουν αναγνωριστεί ως τροποποιητές των BRCA1 και BRCA2, με αποτέλεσμα να επισημαίνονται ως σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού. Σχετικά με τα γονίδια BRCA1 και BRCA2, έχουν αναγνωριστεί περίπου ενενήντα επικυρωμένα SNPs. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μόνο πέντε συγκεκριμένα SNPs στους φορείς μετάλλαξης BRCA2 ήταν απαραίτητα για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, αυξάνοντας αυτόν τον κίνδυνο από 45% σε 95%. Επιπλέον, ένα συγκεκριμένο SNP στο CASP8 αναγνωρίστηκε ότι προσδίδει ελαφρώς αυξημένη ευαισθησία σε μια μελέτη υποψηφίου γονιδίου.

Επιπλέον, το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), το οποίο είναι μητρικής προελεύσεως παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού. Η μείωση του περιεχομένου του mtDNA ή του αριθμού των αντιγράφων συνδέεται με μειωμένη έκφραση των μιτοχονδριακών γονιδίων, και μεταλλάξεις του βλαστικού ή σωματικού mtDNA έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

Αν και η πραγματική συμβολή των κοινών τόπων χαμηλής ισχύος και ευαισθησίας στον κληρονομικό καρκίνο του μαστού είναι αμφισβητήσιμη, η αναγνώριση τέτοιων αλληλόμορφων μπορεί να εξηγήσει ένα υποσύνολο περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Αυτές οι ανακαλύψεις επισημαίνουν τη σημασία της πολυπλοκότητας της γενετικής ευαισθησίας και την ανάγκη για περαιτέρω έρευνες που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη βελτίωση της ακριβούς εκτίμησης του κινδύνου και της εξατομικευμένης προσέγγισης στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του μαστού [133-143].

Μέρος III: Γενετικοί βιοδείκτες και προγνωστικές εξετάσεις

Η πρόοδος στη γενετική έρευνα έχει αναδείξει τη σημασία των γενετικών βιοδεικτών και των προγνωστικών εξετάσεων στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Οι βιοδείκτες, που ορίζονται ως μετρήσιμα χαρακτηριστικά που αντικατοπτρίζουν βιολογικές διεργασίες, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση και τη θεραπευτική στρατηγική. Μεταξύ αυτών, οι γενετικοί βιοδείκτες, όπως οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και ωοθηκών. Η εφαρμογή προηγμένων τεχνικών γενετικού ελέγχου επιτρέπει την ακριβή ταυτοποίηση αυτών των μεταλλάξεων, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της νόσου. Η επιλογή των ασθενών που πρέπει να υποβληθούν σε τέτοιους ελέγχους βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια, όπως το οικογενειακό ιστορικό και τα προσωπικά χαρακτηριστικά. Η γενετική συμβουλευτική συμπληρώνει τη διαδικασία αυτή, παρέχοντας καθοδήγηση και υποστήριξη στους ασθενείς, βοηθώντας τους να κατανοήσουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων και τις πιθανές επιπτώσεις στις θεραπευτικές τους επιλογές.

Ορισμός βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες είναι ένα καίριο εργαλείο για την πρόβλεψη και την προσαρμογή της θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Η εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού γίνεται όλο και πιο στοχευμένη, στηριζόμενη σε συγκεκριμένα κριτήρια, όπως η μορφολογία του όγκου, ο βαθμός διαφοροποίησης, το στάδιο της νόσου και η έκφραση ορισμένων υποδοχέων. Αυτοί οι υποδοχείς περιλαμβάνουν τον υποδοχέα οιστρογόνων (ER), τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2).

Οι βιοδείκτες είναι δείκτες που υποδεικνύουν την παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων στο DNA του όγκου, οι οποίες μπορούν να καταστήσουν τον όγκο ευαίσθητο σε συγκεκριμένα αντικαρκινικά φάρμακα. Η αναγνώριση αυτών των βιοδεικτών επιτρέπει την ανάπτυξη πιο στοχευμένων θεραπευτικών στρατηγικών, οδηγώντας σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα και μειωμένη τοξικότητα.

Εκτός από τις μεταλλάξεις που ανιχνεύονται άμεσα στον όγκο, οι βιοδείκτες ορού (π.χ., κυκλοφορούντα κύτταρα όγκου ή DNA όγκου) παρέχουν πληροφορίες για την εξέλιξη της νόσου ή την ανταπόκριση στη θεραπεία, συχνά πριν από την ανίχνευση με απεικονιστικές τεχνικές. Παρόλα αυτά, οι βιοδείκτες ορού δεν είναι τόσο χρήσιμοι στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού όσο άλλοι τύποι βιοδεικτών, καθώς η αξιοπιστία τους στην κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη. Η σωστή κατανόηση και χρήση των βιοδεικτών μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην εξατομίκευση της θεραπείας και στη βελτίωση της πρόγνωσης για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού [3, 144, 145].

Σπουδαιότεροι γενετικοί βιοδείκτες

Οι κλασσικοί προγνωστικοί δείκτες, όπως το μέγεθος του όγκου και η παρουσία μεταστάσεων στους λεμφαδένες, θεωρούνται ανεπαρκείς για την εξατομικευμένη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Γι' αυτόν τον λόγο, είναι επιτακτική ανάγκη να εντοπιστούν και να επαληθευτούν γενετικοί - μοριακοί βιοδείκτες που μπορούν να λειτουργήσουν ως θεραπευτικοί στόχοι και δείκτες κλινικής αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, η επίτευξη αυτού του στόχου είναι δύσκολη λόγω της έλλειψης θεραπευτικών στόχων, ειδικά στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC), όπου δεν εκφράζονται οι συνήθεις ορμονικοί υποδοχείς (ER, PR) ή HER2.

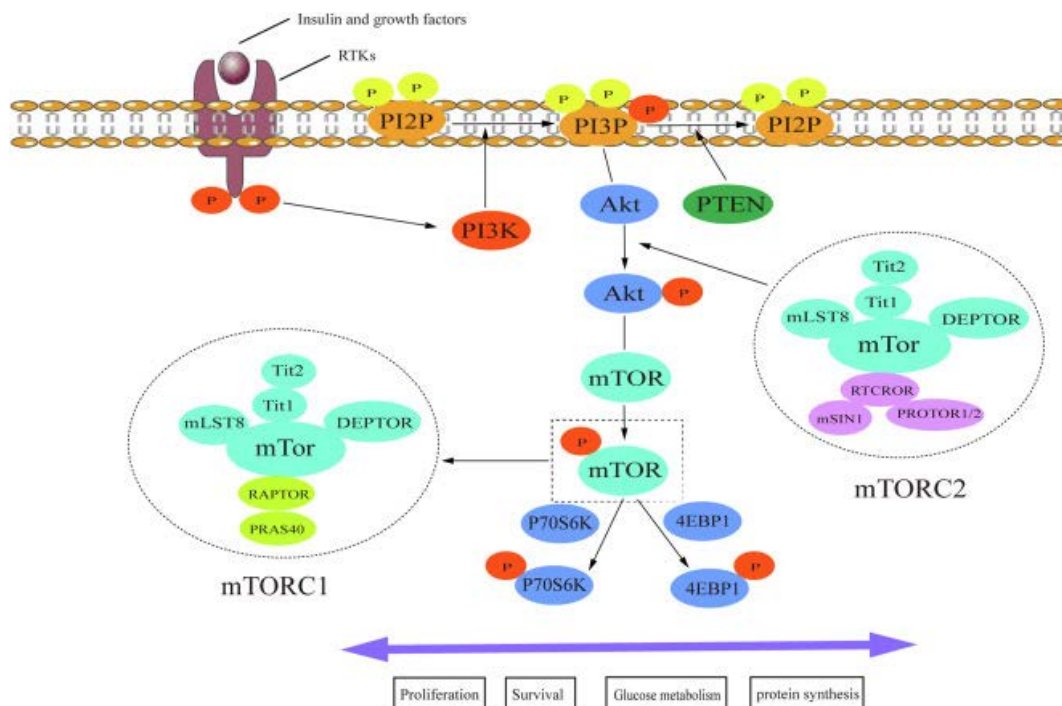
Υπόσχονται συγκεκριμένοι στόχοι για τους ασθενείς με TNBC, όπως οι αναστολείς του ενζύμου PARP (Poly ADP-ribose polymerase), η πρωτεΐνη που δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη, οι αναστολείς του PD-L1, η ιντερλευκίνη-8 και οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών [146-148]. Παρακάτω αναφέρονται οι τρεις πιο σημαντικοί γενετικοί βιοδείκτες:

1. BRCA1/2: Τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση πολλών κυτταρικών διαδικασιών, όπως η μεταγραφή, ο κυτταρικός κύκλος, και η επιδιόρθωση του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού, διατηρώντας έτσι τη γενετική ακεραιότητα. Περίπου το 15% των ασθενών με TNBC φέρει μια μετάλλαξη βλαστικής σειράς στα γονίδια BRCA. Οι μεταλλάξεις αυτές αυξάνουν την ευαισθησία σε παράγοντες πλατίνας, αναστολείς PARP, και άλλα φάρμακα που καταστρέφουν το DNA, προσφέροντας νέες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς. Η ανοσοθεραπεία σε συνδυασμό με αναστολείς PARP αποτελεί επίσης πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική για αυτούς τους ασθενείς [149-152].

2. TP53: Το γονίδιο TP53 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη κρίσιμη για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης και της γονιδιωματικής ακεραιότητας, ιδιαίτερα κατά τη διαδικασία της επιδιόρθωσης του DNA και της απόπτωσης. Οι μεταλλάξεις στο TP53 είναι εξαιρετικά συχνές στον καρκίνο του μαστού, με επιπολασμό σχεδόν 80% σε περιπτώσεις TNBC. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε σημαντική γενετική αστάθεια, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Λόγω της υψηλής συχνότητάς τους, οι μεταλλάξεις στο TP53 αποτελούν ελκυστικό στόχο για την ανάπτυξη αντικαρκινικών θεραπειών [153-156].
3. PI3K/AKT/mTOR ογκογόνος οδός: Παίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση, και η δραστηριότητά της είναι αυξημένη σε όλους τους τύπους καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένου του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού (TNBC). Οι μεταλλάξεις ή άλλες αλλαγές στη οδό PI3K εμφανίζονται σε διαφορετικούς υποτύπους του TNBC, με περίπου 30% έως 50% των ασθενών να παρουσιάζουν ανωμαλίες στο γονίδιο PTEN. Το PTEN λειτουργεί ως αρνητικός ρυθμιστής της σηματοδότησης της διαδρομής PI3K και η ανεπάρκειά του μπορεί να επιταχύνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, οδηγώντας σε χειρότερη πρόγνωση. Λόγω του σημαντικού ρόλου αυτής της διαδρομής στον καρκίνο, τα συστατικά της PI3K/AKT/mTOR διαδρομής αποτελούν δυνητικούς θεραπευτικούς στόχους για το TNBC, και οι

αναστολείς PI3K και AKT μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμοι στη θεραπεία αυτής της ασθένειας.

Εικόνα 3.1: Το μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR



Η ανάλυση και αξιολόγηση αυτών των γενετικών βιοδεικτών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο στοχευμένων και αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για ασθενείς με TNBC και άλλες μορφές καρκίνου του μαστού, συμβάλλοντας έτσι στη βελτίωση της πρόγνωσης και των κλινικών αποτελεσμάτων [157-160].

Προηγμένες τεχνικές και γενετικός έλεγχος για διερεύνηση μεταλλάξεων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού

Στο παρελθόν, η ανίχνευση μεταλλάξεων που ευθύνονται για γενετικές ασθένειες γινόταν με την ανάλυση των γονιδίων ξεχωριστά, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Sanger. Αυτή η τεχνική, που ανήκει στην πρώτη γενιά αλληλούχισης, είχε περιορισμένη αποτελεσματικότητα και μπορούσε να αναλύσει μόνο έναν περιορισμένο αριθμό δειγμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, λόγω της αναλογικής της φύσης, η ευαισθησία της ήταν σχετικά χαμηλή. Σήμερα, με την έλευση της αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS), είναι εφικτή η ταυτόχρονη ανάλυση πολλών γονιδίων μέσω διαφόρων μεθόδων συλλογής DNA, όπως επιχρίσματα από το στόμα, αιμοληψία και άλλες τεχνικές. Αυτή η σύγχρονη μέθοδος προσφέρει γρηγορότερη και πιο οικονομική ανάλυση, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για τη διαχείριση των παθήσεων, καθώς μπορεί να ανιχνεύσει ένα ευρύ φάσμα γενετικών αναδιατάξεων, όπως οι αντικαταστάσεις, οι προσθήκες ή οι διαγραφές βάσεων. Η NGS περιλαμβάνει την αλληλούχιση συγκεκριμένων γονιδίων που σχετίζονται με συγκεκριμένες παθήσεις, την αλληλούχιση όλων των εξονίων του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing - WES) και την αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing - WGS).

Με την εισαγωγή σύγχρονων γενετικών εξετάσεων πολλαπλών γονιδίων για την ανίχνευση κληρονομικών προδιαθέσεων και τη μείωση του κόστους αυτών των δοκιμών, όλο και περισσότερες γυναίκες με καρκίνο του μαστού υποβάλλονται σε γενετικές αναλύσεις μέσω δειγματοληψίας από την περιοχή όπου έχει αναπτυχθεί ο όγκος. Ορισμένες από τις διαθέσιμες δοκιμές περιλαμβάνουν το πάνελ 21 γονιδίων (OncotypeDx), το πάνελ 70 γονιδίων (MammaPrint), τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA) και τον αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1). Παρά το γεγονός ότι όλες αυτές οι δοκιμές θεωρούνται "υψηλής ποιότητας", η δοκιμή των 21 γονιδίων είναι συχνά η προτιμώμενη επιλογή για τους ασθενείς, καθώς παρέχει πολύτιμες προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με το πιθανό όφελος από τη χημειοθεραπεία. Αυτό το πάνελ αναλύει 21 γονίδια, των οποίων οι μεταλλάξεις συσχετίζονται συχνά με τον καρκίνο του μαστού,

όπως τα BRCA1, BRCA2, PALB2, BARD1, BRIP1, CDKN2A, RAD51C, RAD51D, RAD50 και άλλα. [161-163].

OncotypeDx:

Αρχικά αναπτύχθηκε το 2004, αυτή η δοκιμή αναλύει 21 γονίδια (16 που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού και 5 γονίδια αναφοράς). Χρησιμοποιείται κυρίως ως προγνωστικός δείκτης για τον καρκίνο του μαστού που είναι θετικός στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER+). Κατηγοριοποιεί τον κίνδυνο υποτροπής σε τρεις βασικές κατηγορίες: χαμηλό (<18), ενδιάμεσο (18 έως 30) και υψηλό (>31). Αυτή η εξέταση είναι επίσης χρήσιμη για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την ανάγκη για επικουρική χημειοθεραπεία σε γυναίκες με πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού. Αν και δεν έχει εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), το OncotypeDx είναι η μόνη γονιδιωματική δοκιμή που προτείνεται στις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) και του Εθνικού Δικτύου Ολοκληρωμένων Κέντρων Καρκίνου (NCCN) [164-166].

MammaPrint:

Πρόκειται για ένα γονιδιακό τεστ που αξιολογεί τη δραστηριότητα ορισμένων γονιδίων σε περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου του μαστού. Εισήχθη το 2006 και αποτελεί μια γονιδιωματική εξέταση που αναλύει 70 γονίδια, αναπτυγμένη από την εταιρεία Agendia, κατατάσσοντας τους ασθενείς σε κατηγορίες χαμηλού ή υψηλού κινδύνου κατά το αρχικό στάδιο της ασθένειας. Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων του MammaPrint, οι ασθενείς εντάσσονται σε τέσσερις υποομάδες κινδύνου: εξαιρετικά χαμηλού (UL), χαμηλού, υψηλού 1 και υψηλού 2, με καθορισμένα προγνωστικά χαρακτηριστικά για κάθε κατηγορία. Αυτή η δοκιμή ήταν η πρώτη που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και είναι η πιο διαδεδομένη γονιδιωματική εξέταση για τον καρκίνο του μαστού στην Ευρώπη. Το MammaPrint μπορεί να έχει σημαντική επιρροή στη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του μαστού, προσφέροντας πληροφορίες που μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς που ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου [164-166].

uPA/PAI-1:

Ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA) και ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1) έχουν σημαντική λειτουργία στην αιμόσταση και αποτελούν προγνωστικούς δείκτες επιβίωσης για ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες για την παρακολούθηση της προόδου της ασθένειας. Η υπερβολική έκφραση αυτών των πρωτεϊνών έχει συνδεθεί συστηματικά με κακή πρόγνωση σε περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου του μαστού, ενώ τα αυξημένα επίπεδα και των δύο δεικτών μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υποτροπής και θανάτου από 2 έως 8 φορές.

Το uPA/PAI-1 χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες στην καθιερωμένη ιατρική πρακτική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, αν και δεν θεωρείται απόλυτα αξιόπιστος δείκτης. Ο παθογενετικός του ρόλος παραμένει ασαφής, καθώς, παρά το ότι οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες ελέγχουν την αιμάτωση των ιστών και τη ρύθμιση της δημιουργίας θρόμβων ως βασικά μέρη του ινωδολυτικού συστήματος, η ακριβής συμβολή τους στην ασθένεια δεν είναι πλήρως κατανοητή [167-170].

Ποιος πρέπει να υποβληθεί σε έλεγχο για μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2;

Η συχνότητα των μεταλλάξεων BRCA στον γενικό πληθυσμό εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 1/800 έως 1/1.000, γεγονός που σημαίνει ότι ο έλεγχος για αυτές τις μεταλλάξεις δεν είναι απαραίτητος για όλους τους ανθρώπους. Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διάφορα κριτήρια για την επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε εξετάσεις για μεταλλάξεις BRCA. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO), η διενέργεια ελέγχου συνιστάται σε οικογένειες με τρία ή περισσότερα περιστατικά καρκίνου του μαστού και/ή των ωοθηκών, εκ των οποίων τουλάχιστον ένα περιστατικό πρέπει να έχει διαγνωστεί πριν από την ηλικία των 50 ετών. Επίσης, περιλαμβάνονται περιπτώσεις όπου υπάρχουν δύο περιστατικά καρκίνου του μαστού πριν από την ηλικία των 40 ετών, καρκίνος του μαστού σε άνδρες, πρώιμη εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ή συνδυασμός καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών στον ίδιο ασθενή. Ωστόσο, τα κριτήρια για τις γενετικές εξετάσεις πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τους ειδικούς παράγοντες κάθε χώρας, καθώς η συχνότητα των μεταλλάξεων μπορεί να διαφέρει μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών [171].

Επιπρόσθετα, η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) και το Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο Καρκίνου (NCCN) προτείνουν τη διεξαγωγή γενετικού ελέγχου όταν ο κίνδυνος παθογόνου μετάλλαξης BRCA είναι αυξημένος. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτό περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό παθογόνων παραλλαγών BRCA, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών, τη διάγνωση καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών, την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε άνδρες, τη διάγνωση καρκίνου του μαστού σε νεαρή ηλικία, καθώς και τη διάγνωση τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού (TNBC) σε ηλικία 60 ετών ή νεότερη [172, 173].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Καρκίνου (NCCN) προτείνουν τη διεξαγωγή γενετικού ελέγχου για επιβλαβείς παραλλαγές BRCA σε περιπτώσεις όπου ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχουν έναν ή περισσότερους συγγενείς με ιστορικό καρκίνου του παγκρέατος. Επίσης, ο έλεγχος συνιστάται αν υπάρχουν πάνω από δύο τρίτοι βαθμού συγγενείς που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη και έχουν βαθμολογία Gleason ≥ 7 (BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer/ Treatment and Prevention Strategies 85). Επιπλέον, η Ειδική Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ (USPSTF) έχει αναθεωρήσει πρόσφατα τις συστάσεις της σχετικά με τον γενετικό έλεγχο των παθογόνων παραλλαγών BRCA1 και BRCA2. Συστήνει τη διεξαγωγή αξιολόγησης για γυναίκες που έχουν προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, των σαλπίγγων ή του περιτοναίου, καθώς και για γυναίκες που προέρχονται από πληθυσμούς σχετιζόμενους με παθογόνες παραλλαγές BRCA1/2, χρησιμοποιώντας κατάλληλα εργαλεία εκτίμησης του οικογενειακού κινδύνου [174].

Οφέλη και χρησιμότητα του γενετικού ελέγχου στον καρκίνο του μαστού

Η διεξαγωγή γενετικού ελέγχου ως μέρος της αξιολόγησης του κινδύνου για καρκίνο του μαστού σε ασθενείς με πρώιμη εμφάνιση της νόσου ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού εγείρει μια σειρά από επιστημονικά, κλινικά, κοινωνικά και νομικά ζητήματα.

Τα πιθανά οφέλη του γενετικού ελέγχου περιλαμβάνουν την παροχή μιας ακριβέστερης εκτίμησης του κινδύνου τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις οικογένειές τους, με τη δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης ή πρόληψης της νόσου σε άτομα που φέρουν τη μετάλλαξη. Η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων των γενετικών εξετάσεων απαιτεί κατανόηση τόσο της έννοιας του σχετικού κινδύνου όσο και της παρουσίας μιας

συγκεκριμένης περίπτωσης μέσα σε μια οικογένεια. Για παράδειγμα, μια γυναίκα που εντοπίζεται ως φορέας μιας μετάλλαξης BRCA1 πρέπει να κατανοήσει ότι έχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής της. Ωστόσο, είναι επίσης σημαντικό να γνωρίζει ότι υπάρχει πιθανότητα να μην αναπτύξει κανέναν από αυτούς τους καρκίνους. Επομένως μπορεί να προσφέρει ανακούφιση σε γυναίκες που δεν έχουν κληρονομήσει τη μετάλλαξη που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού στην οικογένειά τους. Επιπλέον, η συμμετοχή νεαρών γυναικών σε κλινικές ερευνητικές μελέτες μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των τεχνικών προσυμπτωματικού ελέγχου και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων προληπτικών στρατηγικών.

Ωστόσο, αυτά τα οφέλη πρέπει να ζυγιστούν σε σχέση με τις πιθανές αρνητικές συνέπειες από τις γενετικές εξετάσεις, όπως η πιθανότητα διάκρισης στην ασφάλιση υγείας και στον χώρο εργασίας με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων. Ο γενετικός έλεγχος για προδιάθεση καρκίνου επίσης εγείρει σημαντικά κοινωνικά και ψυχολογικά ζητήματα, όπως κατάθλιψη, συναισθήματα ενοχής και πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ των μελών της οικογένειας, τα οποία πρέπει να αντιμετωπιστούν μέσω εξειδικευμένης γενετικής και ψυχολογικής συμβουλευτικής [175].

Γενετική συμβουλευτική

Η γενετική καθοδήγηση και ο έλεγχος για τον κληρονομικό καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών είναι σημαντικές διαδικασίες που στοχεύουν στην αναγνώριση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο και αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της κλινικής φροντίδας εδώ και αρκετό καιρό. Η διαδικασία αξιολόγησης του κινδύνου περιλαμβάνει διάφορα στάδια, όπως η ανάλυση του προσωπικού και οικογενειακού ιστορικού, η εκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης γονιδιακών μεταλλάξεων, η συζήτηση για το κόστος και τις συνέπειες των εξετάσεων, ο σχεδιασμός της παρακολούθησης, η ανάπτυξη στρατηγικών για τη μείωση του κινδύνου και η παροχή ψυχοκοινωνικής υποστήριξης, συμπεριλαμβανομένων των αποφάσεων σχετικά με την αναπαραγωγή και την πρόληψη.

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη συνεργασία πολλών ειδικών, όπως γενετικοί σύμβουλοι, γενετιστές, ψυχολόγοι, ογκολόγοι, γυναικολόγοι, χειρουργοί μαστού και κοινωνικοί λειτουργοί. Ο στόχος της γενετικής συμβουλευτικής είναι η αναγνώριση ατόμων

με διαφορετικά επίπεδα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου, και η κατηγοριοποίησή τους σε ομάδες με υψηλό, μέτριο ή χαμηλό κίνδυνο ανάλογα με τις γονιδιακές τους μεταλλάξεις.

Οι πληροφορίες που συλλέγονται περιλαμβάνουν το οικογενειακό ιστορικό για τέσσερις γενιές, το ατομικό ιατρικό ιστορικό και παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η διατροφή και το επαγγελματικό υπόβαθρο. Αφού ολοκληρωθεί η αξιολόγηση, τα αποτελέσματα αναλύονται και συζητούνται οι ιατρικές επιλογές, γίνεται επανεκτίμηση του κινδύνου για καρκίνο και εξετάζονται οι διαθέσιμες θεραπείες. Τέλος, είναι σημαντικό να παρέχεται ψυχολογική υποστήριξη, καθώς οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίζουν έντονο άγχος και να χρειάζονται βοήθεια για να διαχειριστούν την κατάσταση τους, γι' αυτό και παραπέμπονται σε ψυχολογική υποστήριξη [176, 177].

Συμπεράσματα Διπλωματικής Εργασίας

Ανακεφαλαιώνοντας η παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζει εις βάθος τη δομή, τους τύπους και τα μοριακά χαρακτηριστικά του καρκίνου του μαστού, καθώς και την επίδραση των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη και πρόγνωση της νόσου. Εξετάστηκαν αναλυτικά η συνοπτική ανατομία και ιστολογία του μαστού, οι διαφορετικοί μορφολογικοί και μοριακοί τύποι καρκίνου του μαστού, και η καρκινογένεση τόσο για τις γυναίκες όσο και για τους άντρες, παρέχοντας ένα ολοκληρωμένο υπόβαθρο για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ασθένεια.

Επιδημιολογικά στοιχεία και παράγοντες κινδύνου συνδέονται με την εμφάνιση της νόσου καθώς επίσης τα στατιστικά δεδομένα αποδεικνύουν τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της διαχείρισης των παραγόντων κινδύνου για την αποτελεσματική πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η ανάλυση των γενετικών παραγόντων και των γονιδίων υψηλής, μέσης και χαμηλής διεισδυτικότητας, όπως τα BRCA1, BRCA2, PTEN, και TP53, αναδεικνύει τη σημασία του γενετικού ελέγχου στην ανίχνευση και πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Ο γενετικός έλεγχος παρέχει κρίσιμες πληροφορίες για την ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας, προάγοντας την κατανόηση των γενετικών βιοδεικτών και τη χρησιμότητά τους στην κλινική πράξη. Η γενετική συμβουλευτική, ως αναπόσπαστο κομμάτι της διαδικασίας, επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση του κινδύνου και τη λήψη ενημερωμένων αποφάσεων για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η εργασία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η συνδυασμένη προσέγγιση της γενετικής ανάλυσης και της κλινικής αξιολόγησης είναι

κρίσιμη για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του μαστού.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur, Κλινική ανατομία, 2016 3^η έκδοση, σελ115-122.
2. Pandya, Sonali MD; Moore, Richard G. MD, Breast Development and Anatomy, Clinical Obstetrics and Gynecology: March 2011 - Volume 54 - Issue 1 - p 91-95.
3. Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. Neoplasia. 2020 Dec 1: 22(12):663.
4. Biswas SK, Banerjee S, Baker GW, Kuo CY, Chowdhury I. The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. Int J Mol Sci. 2022 Apr: 23(7).
5. Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, What Is Breast Cancer?, 24 sept 2020.
6. Fu NY, Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Stem cells and the differentiation hierarchy in mammary gland development. Physiol Rev. 2020 Apr 1;100(2):489–523.
7. West A, Wullkopf L, Christensen A, Leijnse N, Tarp JM, Mathiesen J, et al. Division induced dynamics in non-Invasive and invasive breast cancer. Biophys J. 2017;112:123–5.
8. Posner MC, Wolmark N. Non-invasive breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. 1992;21(3):155–64.
9. Hang J, Sim L, Zakaria Z. Non-invasive breast cancer assessment using magnetic induction spectroscopy technique. Int J Integr Eng. 2017;9:15–20.
10. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H, Furuya K, Ikegame K, Watanabe H. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. Breast Cancer. 2017;20:1–6.
11. Clauser P, Marino MA, Baltzer PA, Bazzocchi M, Zuiani C. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, and lobular carcinoma in situ. Exp Rev Anticancer ther. 2016;16:335–6.
12. Chuba P, Hamre M, Yap J, Severson R, Lucas D, Shamsa F. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol. 2005;23:5534–41.
13. Nakhli F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. Surg Clin. 2003;83:821–39.
14. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2016;34:1134–50.
15. Ziperstein MJ, Guzman A, Kaufman LJ. Evaluating breast cancer cell morphology as a predictor of invasive capacity. Biophys J. 2016;110:621–5.
16. Stevanovic A, Lee P, Wilcken N. Metastatic breast cancer. Aust Fam Phys. 2006;35:309–11.
17. Page K, Guttery D, Fernandez-Garcia D, Hills A, Hastings R, Luo J, et al. Next generation sequencing of circulating cell-free DNA for evaluating mutations and gene amplification in metastatic breast cancer. Clin Chem. 2017;63:532–41.
18. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res. 2004;6:149–52.
19. Somiari R, Sullivan A, Russell S, Somiari S, Hu H, Jordan R, George A, Katzenhusen R, Buchowiecka A, Arciero C, Brzeski H. High-throughput proteomic analysis of human infiltrating ductal carcinoma of the breast. Proteomics. 2003;3(10):1863–73.

20. Mateo A, Pezzi T, Sundermeyer M, Kelley C, Klimberg V, Pezzi C. Chemotherapy significantly improves survival for patients with T1c-T2N0M0 medullary Breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1050–6.
21. Anuradha D, Lakshmi A. Mucinous carcinoma of breast with neuroendocrine differentiation: a rare case report with review of literature. *Int J Res Med Sci*. 2017;2:1751–4.
22. Priya V, Prasaad P. Tubulo-lobular carcinoma: a rare mixed invasive carcinoma of breast. *Int J Res Med Sci*. 2017;5:2818–20.
23. Joglekar-Javadekar M, Van Laere S, Bourne M, Moalwi M, Finetti P, Vermeulen PB, et al. Characterization and targeting of platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) in inflammatory breast cancer (IBC). *Neoplasia*. 2017;19:564–73.
24. Cariati M, Bennett-Britton TM, Pinder SE, Purushotham AD. Inflammatory breast cancer. *Surg Oncol*. 2005;14:133–43.
25. Errichetti E, Avellini C, Pegolo E, De Francesco V. Dermoscopy as a supportive instrument in the early recognition of erosive adenomatosis of the nipple and mammary paget's disease. *Ann Dermatol*. 2017;29:365–7.
26. Merrill A, White A, Howard-McNatt M. Paget's disease of the breast: an institutional review and surgical management. *Am Surg*. 2017;83:96–8.
27. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275–81.
28. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho J. Triple-negative breast cancer. *New Engl J Med*. 2010;363:1938–48.
29. Mohammed AA. The clinical behavior of different molecular subtypes of breast cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2021 Jan 1;29:100469.
30. R.L Nussbaum, R.R. McInnes, H.F. Willard, Ιατρική γενετική, 2011 2η Ελληνική έκδοση, σελ. 543-605.
31. Fernanda Servidoni Spreafico, Cassio Cardoso-Filho, Cesar Cabello, Luis Otávio Sarian, Luiz Carlos Zeferino, Diama Bhadra Vale, Breast Cancer in Men: Clinical and Pathological Analysis of 817 Cases, Published online 2020 Jul.
32. Fernando Augusto Batista Campos, Etienne Rouleau, Giovana Tardin Torrezan, Dirce Maria Carraro, José Claudio Casali da Rocha, Higor Kassouf Mantovani, Leonardo Roberto da Silva, Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório, Solange Moraes Sanches, Sandrine M. Caputo, Elizabeth Santana dos Santos, Genetic Landscape of Male Breast Cancer, Published online 2021 Jul 15.
33. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun*. 2021 Nov 1;41(11):1183.
34. Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun*. 2021 Oct 1;41(10):1037.
35. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology*. 2022 Dec 1;66:15.
36. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209–249.

37. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians . 2021;71(1):7–33.
38. Female breast cancer surpasses lung as the most commonly diagnosed cancer worldwide.
39. Heer E., Harper A., Escandor N., Sung H., McCormack V., Fidler-Benaoudia M. M. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. The Lancet Global Health . 2020;8(8):e1027–e1037.
40. Oluwasanu M., Olopade O. I. Global disparities in breast cancer outcomes: new perspectives, widening inequities, unanswered questions. The Lancet Global Health . 2020;8(8):e978–e979.
41. WHO
42. Johns Hopkins (hopkinsmedicine.org)
43. Botti G, Cantile M, Collina F, Cerrone M, Sarno S, Anniciello A, et al. Morphological and pathological features of basal-like breast cancer. Transl Cancer Res. 2019 Oct 1;8(Suppl 5):S503.
44. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. Br J Cancer. 2019 Aug 8;121(4):285.
45. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. Biomed Res Int. 2022;2022.
46. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. Cancers (Basel). 2015 May 22;7(2):908.
47. Coughlin S.S., Epidemiology of Breast Cancer in Women, 28 August 2019
48. Vessela N. Kristensen, Zdenek Kleibl, Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management, 16 June 2016, The Breast , Volume 22, Issue 4, August 2013, Pages 375-382.
49. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. Adv Exp Med Biol. 2019 [cited 2023 Nov 29];1152:31.
50. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. Cancers (Basel). 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 23];13(17).
51. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Dec 4];30(5):822.
52. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer : Targets and Therapy. 2019 [cited 2023 Nov 23];11:151.
53. Baglia ML, Malone KE, Tang MTC, Li CI. Alcohol Intake and Risk of Breast Cancer by Histologic Subtype and Estrogen Receptor Status Among Women Aged 55 to 74 Years. Horm Cancer. 2017 Aug 1 [cited 2023 Dec 3];8(4):211.
54. Sun Y.-S., Zhao Z., Yang Z.-N., et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences* . 2017;13(11):p. 1387.
55. Gandhi A. K., Kumar P., Bhandari M., Devnani B., Rath G. K. Burden of preventable cancers in India. *Time To Strike The Cancer Epidemic* . 2017
56. Gold E. B. The timing of the age at which natural menopause occurs. Obstetrics and Gynecology Clinics . 2011;38(3):p. 425.

57. Rivera-Franco M. M., Leon-Rodriguez E. Delays in breast cancer detection and treatment in developing countries. *Breast cancer: basic and clinical research* . 2018;12
58. Marphatia A. A., Ambale G. S., Reid A. M. Women's marriage age matters for public health: a review of the broader health and social implications in South Asia. *Frontiers in public health* . 2017;5:p. 269.
59. Dey S., Boffetta P., Mathews A., Brennan P., Soliman A., Mathew A. Risk factors according to estrogen receptor status of breast cancer patients in Trivandrum, South India. *International journal of cancer* . 2009;125
60. Surakasula A., Nagarjunapu G. C., Raghavaiah K. V. A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: risk factors, presentation, characteristics and management. *Journal of research in pharmacy practice* . 2014;3(1):p. 12.
61. Dall G. V., Britt K. L. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Frontiers in oncology* . 2017
62. Fortner R. T., Sisti J., Chai B., et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Research* . 2019;21(1):1–9
63. Anstey E. H., Shoemaker M. L., Barrera C. M., O'Neil M. E., Verma A. B., Holman D. M. Breastfeeding and breast cancer risk reduction: implications for black mothers. *American journal of preventive medicine* . 2017;53(3):S40–S46. doi: 10.1016/j.amepre.2017.04.024.
64. Chang Y. J., Hou Y. C., Chen L. J., et al. Is vegetarian diet associated with a lower risk of breast cancer in Taiwanese women? *BMC Public Health* . 2017;17(1).
65. Khodarahmi M., Azadbakht L. The association between different kinds of fat intake and breast cancer risk in women. *International journal of preventive medicine* . 2014;5(1):p. 6.
66. Gilsing A. M., Weijenberg M. P., Goldbohm R. A., van den Brandt P. A., Schouten L. J. Consumption of dietary fat and meat and risk of ovarian cancer in the Netherlands Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition* . 2011;93(1):118–126.
67. Kim J., Choi W. J., Jeong S. H. The effects of physical activity on breast cancer survivors after diagnosis. *Journal of cancer prevention* . 2013;18(3):p. 193.
68. Wirtz P., Baumann F. T. Physical activity, exercise and breast cancer - what is the evidence for rehabilitation, Aftercare, and Survival? A Review. *Breast Care* . 2018;13
69. Picon-Ruiz M., Morata-Tarifa C., Valle-Goffin J. J., Friedman E. R., Slingerland J. M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: a cancer journal for clinicians* . 2017;67(5):378–397.
70. Guo W., Key T. J., Reeves G. K. Adiposity and breast cancer risk in postmenopausal women: results from the UK Biobank prospective cohort. *International journal of cancer* . 2018;143(5):1037–1046.
71. Seidell J. C. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *European Journal of Clinical Nutrition* . 64
72. Ma H., Ursin G., Xu X., et al. Body mass index at age 18 years and recent body mass index in relation to risk of breast cancer overall and ER/PR/HER2-defined subtypes in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Research* . 2018;20(1):1–14.

73. Suzuki Y., Tsunoda H., Kimura T., Yamauchi H. BMI change and abdominal circumference are risk factors for breast cancer, even in Asian women. *Breast Cancer research and treatment* . 2017;166(3):919–925.
74. Recalde M., Davila-Batista V., Díaz Y., et al. 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* . 2021;19(1)
75. Niehoff N., White A. J., McCullough L. E., et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and postmenopausal breast cancer: an evaluation of effect measure modification by body mass index and weight change. *Environmental research* . 2017;152:17–25.
76. McDonald J. A., Goyal A., Terry M. B. Alcohol intake and breast cancer risk: weighing the overall evidence. *Current breast cancer reports* . 2013;5(3):208–221.
77. Smith-Warner S. A., Spiegelman D., Yaun S. S., et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* . 1998;279(7):535–540.
78. Hamajima N., Hirose K., Tajima K., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British journal of cancer* . 2002;87(11):1234–1245.
79. Bosron W. F., Li T. K. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology* . 1986;6(3):502–510.
80. Crabb D. W., Matsumoto M., Chang D., You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proceedings of the nutrition society* . 2004;63(1):49–63.
81. Liu Y., Nguyen N., Colditz G. A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's health* . 2015;11
82. Dumitrescu R. G., Shields P. G. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* . 2005;35:213–225.
83. Bjelic-Radisic V., Petru E. Hormonal contraception and breast cancer risk. *American Journal of Lifestyle Medicine* . 2018;12(3):p. 224.
84. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al*. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-86.
85. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: What we know and what we need. *Nat Med* 2001; 7:552-6.
86. Van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, *et al*. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *J Clin Pathol* 2006; 59:611-7.
87. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133:644-8.
88. Newman B, Austin MA, Lee M, *et al*. Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85(9):3044-8.
89. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000; 26(4):411-4.
90. Hall JM, Lee MK, Newman B, *et al*. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988):1684-9.
91. Diez O, Pelegri A, Gadea N, *et al*. Novel BRCA1 deleterious mutation (c.1949_1950delTA) in a woman of Senegalese descent with triple-negative early-onset breast cancer. *Oncol Lett* 2011; 2: 1287–1289.

92. Georgios N. Tsaousis, Eirini Papadopoulou, Angela Apessos, Konstantinos Agiannitopoulos, Georgia Pepe, Stavroula Kampouri, Nikolaos Diamantopoulos, Theofanis Floros, Rodoniki Iosifidou, Ourania Katopodi, Anna Koumarianou, Christos Markopoulos, Konstantinos Papazisis, Vasileios Venizelos, Ioannis Xanthakis, Grigorios Xepapadakis, Eugeniu Banu, Dan Tudor Eniu, Serban Negru, Dana Lucia Stanculeanu, Andrei Ungureanu, Vahit Ozmen, Sualp Tansan, Mehmet Tekinel, Suayib Yalcin, George Nasioulas, Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations, *BMC Cancer*. Published online 2019 Jun 3. doi: 10.1186/s12885-019-5756-4
93. Umut Varol , Yuksel Kucukzeybek, Ahmet Alacacioglu, Isil Somali, Zekiye Altun, Safiye Aktas, Mustafa Oktay Tarhan, BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2, Jul-Aug 2018; (JBUON)
94. Yousef M. Hawsawi , Nouf S. Al - Numair , Turki M. Sobahy , Areej M. Al - Ajmi , Raneem M. Al - Harbi , Mohammed A. Bagadi , Atif A. Oyouni , Osama M. Alamer , The role of BRCA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers, Published online 2019 Jul 17. doi: 10.1002/mgg3.879, (PubMed).
95. Ava Kwong, FRCS (Edin), PhD; JW Chen, PhD; Vivian Y Shin, PhD, A new paradigm of genetic testing for hereditary breast/ovarian cancers, *Hong Kong Med J* 2016 Apr;22, DOI: 10.12809/hkmj154634
96. Ayed-Guerfali, D.B.; Kridis-Rejab, W.B.; Ammous-Boukhris, N.; Ayadi, W.; Charfi, S.; Khanfir, A.; Sellami-Boudawara, T.; Frikha, M.; Daoud, J.; Mokdad-Gargouri, R. Novel and recurrent BRCA1/BRCA2 germline mutations in patients with breast/ovarian cancer: A series from the south of Tunisia. *J. Transl. Med.* 2021, *19*, 108.
97. Liu, L.; Matsunaga, Y.; Tsurutani, J.; Akashi-Tanaka, S.; Masuda, H.; Ide, Y.; Hashimoto, R.; Inuzuka, M.; Watanabe, C.; Taruno, K.; et al. BRCAness as a prognostic indicator in patients with early breast cancer. *Sci. Rep.* 2020, *10*, 21173.
98. Tutt, A.N.J.; Garber, J.E.; Kaufman, B.; Viale, G.; Fumagalli, D.; Rastogi, P.; Gelber, R.D.; de Azambuja, E.; Fielding, A.; Balmaña, J.; et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2021, *384*, 2394–2405.
99. De Talhouet, S.; Peron, J.; Vuilleumier, A.; Friedlaender, A.; Viassolo, V.; Ayme, A.; Bodmer, A.; Treilleux, I.; Lang, N.; Tille, J.C.; et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci. Rep.* 2020, *10*, 7073.
100. Godet, I.; Gilkes, D.M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr. Cancer Sci. Ther.* 2017, *4*.
101. Harbeck, N.; Penault-Llorca, F.; Cortes, J.; Gnant, M.; Houssami, N.; Poortmans, P.; Ruddy, K.; Tsang, J.; Cardoso, F. Breast cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2019, *5*, 66.
102. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K et al (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66–71
103. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D et al (1994) Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science* 265:2088–2090
104. Somasundaram K (2003) Breast cancer gene 1 (BRCA1): role in cell cycle regulation and DNA repair perhaps through transcrip- tion. *J Cell Biochem* 88:1084–1091

105. Narod SA, Foulkes WD (2004) BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 4:665–676
106. Andreea Catana, Adina Patricia Apostu, Razvan-Geo Antemie, Multi gene panel testing for hereditary breast cancer – is it ready to be used?, Published online 2019 Jul 31.
107. Carbognin, L.; Miglietta, F.; Paris, I.; Dieci, M.V. Prognostic and Predictive Implications of PTEN in Breast Cancer: Unfulfilled Promises but Intriguing Perspectives. *Cancers* 2019, *11*, 1401.
108. Chen, J.; Sun, J.; Wang, Q.; Du, Y.; Cheng, J.; Yi, J.; Xie, B.; Jin, S.; Chen, G.; Wang, L.; et al. Systemic Deficiency of PTEN Accelerates Breast Cancer Growth and Metastasis. *Front. Oncol.* 2022, *12*, 825484.
109. Xie, P.; Peng, Z.; Chen, Y.; Li, H.; Du, M.; Tan, Y.; Zhang, X.; Lu, Z.; Cui, C.P.; Liu, C.H.; et al. Neddylation of PTEN regulates its nuclear import and promotes tumor development. *Cell Res.* 2021, *31*, 291–311.
110. G Bougeard, R Sesboue, S Baert-Desurmont, S Vasseur, C Martin, J Tinat, L Brugieres, A Chompret, BB de Paillerets, D Stoppa-Lyonnet, C Bonaiti-Pellie, T Frebourg and French LFS working group: Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 45, 535-538 (2008)
111. Marlyn Wu; Karthik Krishnamurthy, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
112. Julian Daniell, John-Paul Plazzer, Anuradha Perera , Finlay Macrae, An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review, Published: 12 September 2017
113. Davide Angeli, Samanta Salvi, Gianluca Tedaldi, Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test?, Published online 2020 Feb 8. doi: 10.3390/ijms21031128, (PubMed).
114. Giovanni Corso, Joana Figueiredo, Simone Pietro De Angelis, Federica Corso, Antonia Girardi, Joana Pereira, Raquel Seruca, Bernardo Bonanni, Patricia Carneiro, Gabriella Pravettoni, Elena Guerini Rocco, Paolo Veronesi, Giacomo Montagna, Virgilio Sacchini, Sara Gandini, E-cadherin deregulation in breast cancer, *J Cell Mol Med.* 2020 Jun; 24.
115. Sheikh, A.; Hussain, S.A.; Ghorri, Q.; Naeem, N.; Fazil, A.; Giri, S.; Sathian, B.; Mainali, P.; Al Tamimi, D.M. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015, *16*, 2177–2185.
116. Bücker, L.; Lehmann, U. CDH1 (*E-cadherin*) Gene Methylation in Human Breast Cancer: Critical Appraisal of a Long and Twisted Story. *Cancers* 2022, *14*, 4377.
117. Huang, R.; Ding, P.; Yang, F. Clinicopathological significance and potential drug target of CDH1 in breast cancer: A meta-analysis and literature review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015, *9*, 5277–5285.
118. Corso,G.;Figueiredo,J.;DeAngelis,S.P.;Corso,F.;Girardi,A.;Pereira,J.;Seruca,R.;Bonanni,B.;Carneiro,P.;Pravettoni,G.; et al. E-cadherin deregulation in breast cancer. *J. Cell. Mol. Med.* 2020, *24*, 5930–5936.
119. Thales C. Nepomuceno, Giuliana De Gregoriis, Francisco M. Bastos de Oliveira, Guilherme Suarez-Kurtz, Alvaro N. Monteiro, Marcelo A. Carvalho, The Role of PALB2 in the DNA Damage Response and Cancer Predisposition, *Int J Mol Sci.* 2017 Sep; 18, Published online 2017 Aug 31.

120. Nepomuceno, T.C.; De Gregoriis, G.; de Oliveira, F.M.B.; Suarez-Kurtz, G.; Monteiro, A.N.; Carvalho, M.A. The Role of PALB2 in the DNA Damage Response and Cancer Predisposition. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, *18*, 1886.
121. Basourakos, S.P.; Li, L.; Aparicio, A.M.; Corn, P.G.; Kim, J.; Thompson, T.C. Combination Platinum-based and DNA Damage Response-targeting Cancer Therapy: Evolution and Future Directions. *Curr. Med. Chem.* 2017, *24*, 1586–1606.
122. Tischkowitz, M.; Balmaña, J.; Foulkes, W.D.; James, P.; Ngeow, J.; Schmutzler, R.; Voian, N.; Wick, M.J.; Stewart, D.R.; Pal, T. Management of individuals with germline variants in PALB2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet. Med.* 2021, *23*, 1416–1423.
123. Toss, A.; Tenedini, E.; Piombino, C.; Venturelli, M.; Marchi, I.; Gasparini, E.; Barbieri, E.; Razzaboni, E.; Domati, F.; Caggia, F.; et al. Clinicopathologic Profile of Breast Cancer in Germline ATM and CHEK2 Mutation Carriers. *Genes* 2021, *12*, 616.
124. Cunha, R.; Nejo, P.; Bento, S.; Vaz, F. ATM germline variants and male breast cancer. *BMJ Case Rep.* 2021, *14*, e238100.
125. Moslemi, M.; Moradi, Y.; Dehghanbanadaki, H.; Afkhami, H.; Khaledi, M.; Sedighimehr, N.; Fathi, J.; Sohrabi, E. The association between ATM variants and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2021, *21*, 27.
126. Stucci, L.S.; Internò, V.; Tucci, M.; Perrone, M.; Mannavola, F.; Palmirotta, R.; Porta, C. The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice. *Genes* 2021, *12*, 727.
127. Jonine L. Bernstein¹ and WECARE Study Collaborative Group and Patrick Concannon, ATM, radiation, and the risk of second primary breast cancer, *Int J Radiat Biol.* 2017 Oct; 93(10): 1121–1127.
128. Greville-Heygate, S.L.; Maishman, T.; Tapper, W.J.; Cutress, R.I.; Copson, E.; Dunning, A.M.; Haywood, L.; Jones, L.J.; Eccles, D.M. Pathogenic Variants in CHEK2 Are Associated With an Adverse Prognosis in Symptomatic Early-Onset Breast Cancer. *JCO Precis. Oncol.* 2020, *4*, PO.19.00178.
129. Apostolou, P.; Papasotiriou, I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer* 2017, *9*, 331–335.
130. Zheng, Y.; Li, B.; Pan, D.; Cao, J.; Zhang, J.; Wang, X.; Li, X.; Hou, W.; Bao, D.; Ren, L.; et al. Functional consequences of a rare missense BARD1 c.403G>A germline mutation identified in a triple-negative breast cancer patient. *Breast Cancer Res.* 2021, *23*, 53.
131. Zhu, Y.; Liu, Y.; Zhang, C.; Chu, J.; Wu, Y.; Li, Y.; Liu, J.; Li, Q.; Li, S.; Shi, Q.; et al. Tamoxifen-resistant breast cancer cells are resistant to DNA-damaging chemotherapy because of upregulated BARD1 and BRCA1. *Nat. Commun.* 2018, *9*, 1595.
132. Aleksandra I. Adamovich, Tapahsana Banerjee, Margaret Wingo, Kathryn Duncan, Jie Ning, Fernanda Martins Rodrigues, Kuan-lin Huang, Feng Chen, Li Ding, Jeffrey D. Parvin, Functional analysis of BARD1 missense variants in homology-directed repair and damage sensitivity PLoS Genet. 2019 Mar; 15(3)
133. S. Shiovitz, L. A. Korde, Genetics of breast cancer: a topic in evolution, *Ann Oncol.* 2015 Jul; 26(7): 1291–1299.
134. D. F. Easton, K. A. Pooley, A. M. Dunning et al., “Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci,” *Nature*, vol. 447, no. 7148, pp. 1087–1093, 2007.

135. D. J. Hunter, P. Kraft, K. B. Jacobs et al., "A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer," *Nature Genetics*, vol. 39, no. 7, pp. 870–874, 2007.
136. S. Ahmed, G. Thomas, M. Ghoussaini et al., "Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23," *Nature Genetics*, vol. 41, no. 5, pp. 585–590, 2009.
137. G. Thomas, K. B. Jacobs, P. Kraft et al., "A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1)," *Nature Genetics*, vol. 41, no. 5, pp. 579–584, 2009.
138. W. Zheng, J. Long, Y. T. Gao et al., "Genome-wide association study identifies a new breast cancer susceptibility locus at 6q25.1," *Nature Genetics*, vol. 41, no. 3, pp. 324–328, 2009.
139. A. Cox, A. M. Dunning, M. Garcia-Closas et al., "A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk," *Nature Genetics*, vol. 39, no. 3, pp. 352–358, 2007.
140. R. L. Milne, M. M. Gaudet, A. B. Spurdle et al., "Assessing interactions between the associations of common genetic susceptibility variants, reproductive history and body mass index with breast cancer risk in the breast cancer association consortium: a combined case-control study," *Breast Cancer Research*, vol. 12, no. 6, article R110, 2010.
141. Kelsey K, Wiencke J. Growing pains for the environmental genetics of breast cancer: observations on a study of the glutathione S-transferases. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:484-5.
142. Antoniou AC, Beesley J, McGuffog L, et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res* 2010;70(23): 9742-5
143. Weber K, Ridderskamp D, Alfert M, et al. Cultivation in glucose-deprived medium stimulates mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism in HepG2 hepatoma cells. *Biol Chem* 2002; 383(2):283-90.
144. Stejskal P, Goodarzi H, Srovnal J, Hajdúch M, van 't Veer LJ, Magbanua MJM. Circulating tumor nucleic acids: biology, release mechanisms, and clinical relevance. *Molecular Cancer* 2023 22:1 [Internet]. 2023 Jan 21 [cited 2024 Jan 16];22(1):1–21. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01710-w>
145. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 18];16:305.
146. Liu M, Li L, Huang S, et al. Prognostic and therapeutic values of autophagy-related genes in triple-negative breast cancer. *Recent Pat Anti-Cancer Drug Discovery*. 2021;17(4):380-386.
147. Da Silva JL, Nunes NCC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102855.
148. Zhu Y, Zhu X, Tang C, Guan X, Zhang W. Progress and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Rev Cancer*. 2021;1876(2):188593.
149. Cleary JM, Aguirre AJ, Shapiro GI, D'Andrea AD. Biomarker-guided development of DNA repair inhibitors. *Mol Cell*. 2020;78(6):1070-1085.
150. Przybytkowski E, Davis T, Hosny A, et al. An immune-centric exploration of BRCA1 and BRCA2 germline mutation related breast and ovarian cancers. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1-16.

151. Ji G, Bao L, Yao Q, et al. Germline and tumor BRCA1/2 pathogenic variants in Chinese triple-negative breast carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(10):2935-2944.
152. Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA mutations in cancer treatment with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. *Cancers*. 2018;10(12):487.
153. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and outcomes in breast cancer: Reading beyond the headlines. *Trends Cancer*. 2020;6(2):98-110.
154. Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(2):417-423.
155. Zhang Z, Hao R, Guo Q, Zhang S, Wang X. TP53 Mutation infers a poor prognosis and is correlated to immunocytes infiltration in breast cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:759154.
156. Li X, Chen X, Wen L, et al. Impact of TP53 mutations in breast cancer: Clinicopathological features and prognosis impact of TP53 mutations in breast CA. *Thorac Cancer*. 2020;11(7):1861-1868.
157. Khan MA, Jain VK, Rizwanullah M, Ahmad J, Jain K. PI3 K/ AKT/mTOR pathway inhibitors in triple-negative breast cancer: A review on drug discovery and future challenges. *Drug Discov Today*. 2019;24(11):2181-2191.
158. Chai C, Wu HH, Abuetabh Y, Sergi C, Leng R. Regulation of the tumor suppressor PTEN in triple-negative breast cancer. *Cancer Lett*. 2021;527:41-48.
159. Guo Z, Primeau T, Luo J, et al. Proteomic resistance biomarkers for PI3 K inhibitor in triple negative breast cancer patient-derived xenograft models. *Cancers*. 2020;12(12):3857.
160. Costa RL, Han HS, Gradishar WJ. Targeting the PI3 K/AKT/ mTOR pathway in triple-negative breast cancer: A review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(3):397-406.
161. Melinda L. Telli MD, William J. Gradishar MD, and John H. Ward MD, NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer, Volume 17: Issue 5.5, Online Publication Date: May 2019, DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.5006>
162. Leila Sabour Maryam Sabour Saeid Ghorbian, Clinical Applications of Next- Generation Sequencing in Cancer Diagnosis, *Pathol Oncol Res*, 2017 Apr;23(2):225-234
163. Ruza Arsenic, Denise Treue, Annika Lehmann, Michael Hummel, Manfred Dietel, Carsten Denkert, Jan Budczies, Comparison of targeted next-generation sequencing and Sanger sequencing for the detection of PIK3CA mutations in breast cancer, *BMC Clinical Pathology* volume 15, Article number: 20 2015
164. Oluwadamilola M. Fayanju, Ko Un Park, Anthony Lucci, Molecular Genomic Testing for Breast Cancer: Utility for Surgeons, Published online 2017 Nov 20.
165. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct 1;52:56–73.
166. Schwarzenbach H, Gahan PB. Interplay between LncRNAs and microRNAs in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jan 14];24(9).
167. Uhl B, Mittmann LA, Dominik J, Hennel R, Smiljanov B, Haring F, et al. uPA-PAI- 1 heteromerization promotes breast cancer progression by attracting tumorigenic neutrophils. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2021 Jun 6 [cited 2024 Jan 18];13(6).
168. Foekens JA, Schmitt M, van Putten WL, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1648 ^ 58.

169. Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem* 2002;48:1194-7.
170. Eppenberger U, Kueng W, Schlaepfli JM, et al. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16: 3129-36.
171. Balmana J, Díez O, Castiglione M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2009) BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations. *Ann oncol* 20(Suppl 4): iv19-iv20
172. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol* 2016; 66:43-73.
173. NCCN. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. 3.2019 version, 2019.
174. US Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019;322:652-65.
175. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. 1997. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 336:1465-71
176. R.L Nussbaum, R.R. McInnes, H.F. Willard, *Ιατρική γενετική*, 2011 2η Ελληνική έκδοση, σελ 543-605
177. Alexandre Christinat, Olivia Pagani, Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: Lights and shadows, *The Breast*, Volume 22, Issue 4, August 2013, Pages 375-382