



Περιεχόμενα

- ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ – Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ
- 21^ο ΠΣΚΧ
- ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΑΡΤ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΑΝΟΙΑ
- IFCC WEBINARS FOR 2023

Συντακτική Επιτροπή

ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΓΡΗΓΟΡΑΤΟΥ

ΕΥΗ ΚΩΝΣΤΑ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΜΕΛΠΙΔΟΥ

ΜΑΡΙΛΕΝΑ ΣΤΑΜΟΥΛΗ

Αγαπητοί συνάδελφοι, ελπίζουμε η καινούργια χρονιά, να προσφέρει ανατροφοδότηση της αντοχής, της ερευνητικής διάθεσης και των γνώσεών μας, ώστε να συνεχίσουμε την προσφορά μας στους συνανθρώπους μας. Ευχόμαστε υγεία, χαμόγελο και ειρήνη σε όλους μας. Σε αυτό το τεύχος, δημοσιεύεται μεταξύ άλλων ένα ενδιαφέρον άρθρο- ανασκόπησης για τον καρκίνο μαστού - ο Οκτώβριος είναι μήνας αφιερωμένος στον καρκίνο μαστού- και η εργασία που έλαβε το πρώτο βραβείο προφορικής ανακοίνωσης στο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας.

Εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής,

Θερμές ευχές και Χρόνια Πολλά,

Ανδριανή Γρηγοράτου.

“Επιμένω ακόμη πως ο κόσμος είναι όμορφος...”

Νικηφ. Βρεττάκος, «Γράμμα στον άνθρωπο της πατρίδας μου», Συλλογή «Τα θολά ποτάμια», Αθήνα 1950.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ – Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ

Γεωργία Δεληκωνσταντίνου¹, Γαβριέλα Στανκ², Ελευθερία Ιγνατιάδου³, Βασιλική Βυλλιώτου⁴

1. Ερευνήτρια Αιματολογίας, Μονάδα Έρευνας «ΑΤΤΙΚΟΝ» Νοσοκομείο,
2. Επιμελήτρια Α΄, Μονάδα Μοριακής Ιστοπαθολογίας, Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»
3. Διευθύντρια Μονάδας Μαστού Γ.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»
4. Προϊσταμένη Βιοχημικού Τμήματος Γ.Α.Ν.Π. «ΜΕΤΑΞΑ»

Περίληψη:

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η ενημέρωση σε ό,τι αφορά την πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Ο καρκίνος αποτελεί σήμερα τη σοβαρότερη ασθένεια η οποία προσβάλλει όλους τους ιστούς του ανθρωπίνου σώματος γιατί επιδρά, αλλοιώνει και κάνει μεταστάσεις από ιστό σε ιστό. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού έχει αυξηθεί σημαντικά αποτελώντας το σοβαρότερο κίνδυνο για τη ζωή του γυναικείου πληθυσμού. Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι 1 στις 10 έως 1 στις 14 γυναίκες θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της. Ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει μερικές ιδιαιτερότητες αναφορικά με την ψυχοκοινωνική διάστασή του, οι οποίες οφείλονται κατά κύριο λόγο σε αυτό καθαυτό το όργανο-στόχο αλλά και στα επιδημιολογικά δεδομένα. Οι προσπάθειες που γίνονται σήμερα εστιάζουν στο να διαγνωστεί ο καρκίνος του μαστού σε όσο το δυνατόν πρώιμο στάδιο, οπότε και η αρχική αντιμετώπιση να συνεπάγεται έως και πλήρη ίαση, δηλαδή βελτίωση της πρόγνωσης. Η αλματώδης πρόοδος της Μοριακής Βιολογίας κατά την τελευταία δεκαετία άνοιξε νέους δρόμους στον τρόπο που εφαρμόζουμε την πρόληψη, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Η ανακάλυψη συγκεκριμένων γονιδίων που σχετίζονται αιτιολογικά με οικογενείς μορφές του καρκίνου του μαστού, ακολουθήθηκε από την ανάπτυξη ειδικών στρατηγικών για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του κληρονομικού καρκίνου. Η μελέτη της έκφρασης διαφόρων γονιδίων στον πρωτογενή όγκο, αλλά και στις μεταστατικές εστίες οδήγησε στην εδραίωση εξειδικευμένων διαγνωστικών μεθόδων, που επιτρέπουν τον σαφή διαχωρισμό των ασθενών σε διακριτές προγνωστικές κατηγορίες και την εφαρμογή των σύγχρονων μορφών στοχευμένης θεραπείας. Η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση είναι η καλύτερη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του μαστού, Μοριακή Βιολογία, Βιοτεχνολογία, πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία.

Εισαγωγή:

Τα καρκινώματα του μαστού έχουν συγκεκριμένα κλινικά, ιστοπαθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά. Αποτελούν το 23% όλων των καρκινωμάτων. Υπολογίζεται ότι επηρεάζουν περισσότερες από 250.000 γυναίκες στις ΗΠΑ κάθε χρόνο. Ευθύνονται για το 14% των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Η ταξινόμηση αυτών των καρκινωμάτων βασίζεται στα μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και μοριακά χαρακτηριστικά των νεοπλασμάτων. Η αλματώδης πρόοδος της Μοριακής Βιολογίας τα τελευταία χρόνια σε συνδυασμό με τη θεαματική εξέλιξη της βιοτεχνολογίας επέτρεψαν τη διαλεύκανση σε μοριακό επίπεδο μιας σειράς μηχανισμών που ενέχονται στην αίτιο/παθογένεια του καρκίνου του μαστού, αλλά και στην περαιτέρω εξέλιξη της θεραπείας της νόσου μετά την πρώτη της κλινική εκδήλωση. Οι γνώσεις που αποκτήθηκαν τα τελευταία χρόνια επιτρέπουν την εφαρμογή νέων μεθόδων πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού, τη διαγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών σε προγνωστικές κατηγορίες, την παρακολούθηση με την μη επεμβατική μέθοδο της υγρής βιοψίας και την επιτυχή πραγματοποίηση της σύγχρονης στοχευμένης θεραπείας.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους καρκίνους στις γυναίκες, αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει και τους άνδρες, αν και είναι σπάνιος. Στις αιτίες και τους παράγοντες κινδύνου μπορούμε να ξεχωρίσουμε: α) γενετικούς παράγοντες, δηλαδή μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια, όπως τα *BRCA1* και *BRCA2*, που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, β) οικογενειακό ιστορικό, δηλαδή την ύπαρξη στενών συγγενών με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γ) την ηλικία και το φύλο, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του μαστού αυξάνεται με την ηλικία και οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους άνδρες, δ) τους ορμονικούς παράγοντες, δηλαδή, την έκθεση στα οιστρογόνα και την προγεστερόνη κατά τη διάρκεια της ζωής, την έναρξη της εμμηνορροίας σε νεαρή ηλικία, την αργή εμμηνοπαυση ή την έλλειψη παιδιών αυξάνουν τον κίνδυνο ε) τους παράγοντες τρόπου ζωής, την κατανάλωση αλκοόλ, το υπέρβαρο και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας που μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση του κινδύνου.

Επομένως, αν και δεν είναι όλοι οι όγκοι του μαστού καρκινώματα, σε περίπτωση που ανιχνευτεί κάποια διαφοροποίηση πρέπει να ελεγχθούν από επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι εξετάζουν, α) *αλλαγές στο μέγεθος ή το σχήμα του μαστού*: πρήξιμο, συρρίκνωση ή αλλοίωση του μαστού, β) *αλλαγές στην υφή του δέρματος*: διαυλώσεις ή υψηλότερη ανομοιογένεια του δέρματος, ερυθρότητα ή λεπτότητα στο δέρμα του μαστού, γ) *αλλαγές στη θηλή*: αντιστροφή, εκροή ή πόνος στην περιοχή της θηλής.

Για την διάγνωση συνήθως γίνονται οι ακόλουθες εξετάσεις: α) *μαστογραφία* δηλαδή ακτινογραφία του μαστού που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ανωμαλιών σε όλη την μάζα του αδένα, β) *υπερηχογράφημα*, με τη χρήση υπερήχων για τον εντοπισμό ανωμαλιών και πάλι σε όλη την μάζα του μαστικού ιστού, γ) *μαγνητική τομογραφία*, η οποία εξετάζει λεπτομερώς τον ιστό του μαστού και δ) *βιοψία σε περίπτωση που εντοπιστεί κάποια ανωμαλία με τις ανωτέρω μεθόδους*, όπου λαμβάνονται δείγματα ιστού που εξετάζονται αρχικά φαινοτυπικά για να καθορίσουν αν υπάρχει καρκίνος, και με άλλες μεθόδους στη συνέχεια για να προσδιοριστεί η πρόγνωση και στη συνέχεια ο σχεδιασμός της ενδεδειγμένης θεραπείας.

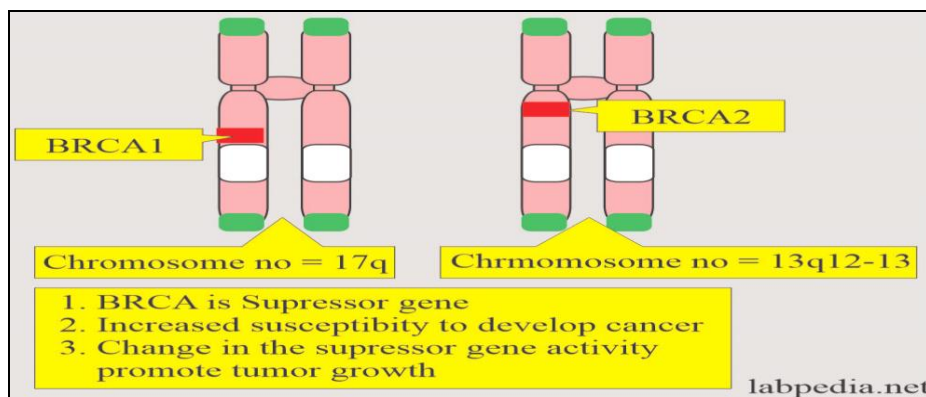
Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει αρχικά την χειρουργική επέμβαση όταν ο όγκος είναι πρωτοπαθής και δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις ενώ στις επιλογές του χειρουργού περιλαμβάνεται και η λεμφαδεκτομή (αφαίρεση του μολυσμένου λεμφικού συστήματος) ή και η μαστεκτομή (αφαίρεση του μαστού). Συνήθως ακολουθεί ακτινοθεραπεία, με χρήση υψηλής ενέργειας ακτίνων Χ ή άλλων σωματιδίων (α και β) για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων ή και

αντιστρόφως, προηγείται η ακτινοβολία με χημειοθεραπεία της χειρουργικής επέμβασης. Η χημειοθεραπεία συνίσταται σε φαρμακευτικά σκευάσματα για την εξόντωση των καρκινικών κυττάρων ή την παρεμπόδιση της ανάπτυξής τους και χορηγούνται είτε ενδοφλεβίως είτε *per os*. Στη χημειοθεραπεία μπορούμε να συμπεριλάβουμε την ενδοκρινική θεραπεία με ορμόνες - φάρμακα που μπλοκάρουν τους υποδοχείς ορμόνων σε ορισμένα είδη καρκίνου του μαστού που είναι θετικά στους αντίστοιχους υποδοχείς και τέλος, πολλά υποσχόμενη θεραπεία αποτελεί και η στοχευμένη θεραπεία, όπου χρησιμοποιούνται φάρμακα που στοχεύουν σε συγκεκριμένες μοριακές ανωμαλίες των καρκινικών κυττάρων.

Είναι φανερό ότι η έγκαιρη ανίχνευση είναι καθοριστική για καλύτερα αποτελέσματα της θεραπείας τα οποία μπορεί να είναι και η πλήρης ίαση με μεγάλα ποσοστά επιβίωσης άνω των 10 ετών. Ο τακτικός αυτοέλεγχος, οι μαστογραφίες και οι έλεγχοι από επαγγελματίες υγείας είναι απαραίτητοι για την ανίχνευση του καρκίνου του μαστού στα πρώιμα στάδια.

Γενετική και οικογενής καρκίνος του μαστού:

Από την ανάλυση του DNA μελών οικογενειών με οικογενή καρκίνο του μαστού εντοπίστηκαν αρχικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα δύο γονίδια, που συνδέονται αιτιολογικά με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού και σε μικρότερο βαθμό με τον καρκίνο των ωοθηκών: α) το γονίδιο *BRCA1*, το οποίο εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 (17q21), που αποτελείται από 22 εξόνια και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη αποτελούμενη από 1.863 αμινοξέα¹, β) το γονίδιο *BRCA2*, που βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 13 (13q12-13), που αποτελείται από 27 εξόνια και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη αποτελούμενη από 3.418 αμινοξέα² (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Φυσιολογική δομή των χρωμοσωμάτων 17 και 13. Απεικόνιση των ογκο-γονιδιακών δεικτών *BRCA1/2*. Πηγή: www.labpedia.net

Οι φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων *BRCA1/2* δεν εμφανίζουν απαραίτητως καρκίνο του μαστού, αλλά έχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης, ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 56% και 85%^{3,4}. Η μεγάλη αυτή διακύμανση στον εκτιμώμενο κίνδυνο οφείλεται σε διαφορές στις πληθυσμιακές ομάδες που μελετήθηκαν, καθώς και σε διαφορετικές μεταλλάξεις^{5,6}. Το *BRCA1* σχετίζεται επίσης, συχνότερα και με καρκίνο του παχέος εντέρου και του προστάτη, ενώ το *BRCA2* και με καρκίνο του μαστού σε άρρενες συγγενείς της πάσχουσας και πιθανότατα και με άλλες μορφές καρκίνου⁷. Εξαιτίας του σχετικά

μεγάλου μεγέθους των γονιδίων αυτών, η διάγνωση μεταλλάξεων στο εργαστήριο δεν είναι εύκολη και απαιτεί εξειδικευμένες τεχνικές και εξοπλισμό. Άλλα σπανιότερα οικογενή σύνδρομα, τα οποία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού⁸⁻⁹ είναι, α) το σύνδρομο *Li-Fraumeni*, που σχετίζεται συχνότερα με κληρονομούμενες μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *p53*¹⁰, β) η *αταξία-τηλαγγειεκτασία*, που σχετίζεται με κληρονομούμενες μεταλλάξεις του γονιδίου *ATM*¹¹⁻¹³, γ) το σύνδρομο *Cowden*, που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου *PTEN*¹⁴, δ) το σύνδρομο *Peutz-Jeghers*, που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου *STK11*¹⁵ και ε) το σύνδρομο *Reifstein*, το οποίο οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων και χαρακτηρίζεται από αμφίβολα γεννητικά όργανα και καρυότυπο 46 XY¹⁶. Επίσης, αποδείχθηκε ότι υπάρχουν και άλλα «χαμηλής διεισδυτικότητας» γονίδια, που ευθύνονται για περιπτώσεις οικογενούς καρκίνου του μαστού, όπως τα δύο γονίδια που αλληλεπιδρούν με τα *BRCA1* και *2*, το *BRIP1* (*BRCA1-interacting protein C-terminal helicase 1*)¹⁷ και *PALB2*¹⁸, όπως και συγκεκριμένες σημειακές μεταλλάξεις στα γονίδια *FGFR2*^{19,20}, *TNRC9*²⁰, *MAP3K1*²⁰, *LSP1*²⁰, *CASP8*²¹, καθώς και το γονίδιο *CHEK2*^{22,23}, που παλαιότερα είχε συνδεθεί με το σύνδρομο *Li-Fraumeni*^{22,23} και το γονίδιο *AKAP9*²⁴.

Πίνακας 1. Πιθανότητα της εμφάνισης καρκίνου που σχετίζεται με το *BRCA1/2*.

Εκτίμηση εμφάνισης καρκίνου*		
Γονίδιο	Πιθανότητα νόσησης για <i>BRCA1</i> (+)	Πιθανότητα νόσησης για <i>BRCA2</i> (+)
Γυναίκες που δεν έχουν εμφανίσει καρκίνο του μαστού μέχρι την ηλικία των 70 ετών	60-90 %	45-85%
Γυναίκες που έχουν εμφανίσει καρκίνο στον έναν μαστό να εμφανίσουν και στον άλλο	50% στη διάρκεια της ζωής τους	50% στη διάρκεια της ζωής τους
Γυναίκες για καρκίνο ωοθηκών στη διάρκεια της ζωής τους	40-60%, οι πιθανότητες αυξάνουν σε ηλικίες >40 ετών	10-30%, οι πιθανότητες αυξάνουν σε ηλικίες >40 ετών
Άρρενες για καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής τους	0.1-1%	5-10%
Άρρενες για καρκίνο του προστάτη στη διάρκεια της ζωής τους	~10% όμοια με τον γενικό πληθυσμό	20-25%

*Πηγή: *Royal Beginner's Guide to BRCA1-BRCA2*

Οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού θεωρούνται σήμερα ως σποραδικές, αφού η συχνότητα του κληρονομούμενου καρκίνου υπολογίζεται ότι δεν ξεπερνά το 5-10%. Έτσι, ακόμη και σε γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό, η μοριακή ανάλυση για τη διάγνωση μίας από τις παραπάνω μορφές οικογενούς καρκίνου του μαστού θα πρέπει

να γίνει μόνο αφού προηγηθεί λεπτομερής υπολογισμός του εξατομικευμένου κινδύνου νόσησης²⁵⁻²⁸ (Πίνακας 1). Αν ο υπολογιζόμενος κίνδυνος ξεπερνά το 20%, τότε η διεθνής πρακτική υπαγορεύει ότι πριν από τη διενέργεια του γενετικού τεστ, θα πρέπει να προηγηθεί εκτενής συζήτηση με ομάδα ιατρών, αποτελούμενης από γυναικολόγο, εξειδικευμένου μαστολόγο, κλινικό γενετιστή και ψυχο-ογκολόγο. Η ομάδα αυτή θα συζητήσει και θα ενημερώσει την εξεταζόμενη για τις επιπτώσεις που θα έχει μία θετική ή αρνητική διάγνωση τόσο στην ίδια όσο και στα συγγενικά της πρόσωπα, καθώς και για τα διαγνωστικά όρια της μοριακής εξέτασης (Σχήμα 2).

Criteria	
Individual (BC)	Age $\leq$ 40
	Age $\leq$ 50: bilateral [£] , founder effect ^{\$}
	Age $\leq$ 60 triple negative
	Male
Family history	BC with BC in two FDR*
	BC with any of individual above criteria in a FDR**
	Any relative of a known BRCA mutation carrier
Theragnostic	Epithelial ovarian cancer***
	Metastatic HR and TN BC
	Metastatic HR prostate cancer
	Metastatic platinum-sensitive pancreatic cancer
BC, breast cancer; FDR, first-degree relative; HR, hormone resistant;	

Σχήμα 2. Κριτήρια διενέργειας γονιδιακού ελέγχου.

Εάν τελικά τεθεί η διάγνωση οικογενούς καρκίνου του μαστού, τότε σε επόμενη συνάντηση η φέρουσα την παθολογική μετάλλαξη θα κληθεί να αποφασίσει για την περαιτέρω παρακολούθηση ή και αντιμετώπιση της κατάστασης, διαλέγοντας ανάμεσα σε μέτρα πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες-φορείς παθολογικών μεταλλάξεων που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου περιλαμβάνει τη χημειοπροφύλαξη με ταμοξιφένη²⁹ και την αμφοτερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή ή και ωοθηκεκτομή, που μειώνουν σημαντικά, αλλά ωστόσο δεν μηδενίζουν τον κίνδυνο νόσησης³⁰⁻³². Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει τη στενή παρακολούθηση με μηνιαία αυτοεξέταση των μαστών, και σε ετήσια βάση μαστογραφία από μικρή ηλικία, κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία³³⁻³⁵.

Μοριακοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του μαστού:

Οι προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του μαστού επιτρέπουν τον υπολογισμό της πιθανότητας επανεμφάνισης της νόσου μετά την πρωτογενή θεραπεία, είτε με τη μορφή τοπικής υποτροπής είτε με τη μορφή απομακρυσμένων μεταστάσεων, καθώς επίσης και την πιθανότητα θανάτου από τη νόσο. Με άλλα λόγια, οι προγνωστικοί παράγοντες από τη χρονική στιγμή που τίθεται η αρχική διάγνωση παρέχουν πληροφορίες για την επιθετικότητα της νόσου και τους κινδύνους που αυτή ενέχει για την ασθενή στο μέλλον³⁶⁻⁴¹. Εδραιωμένοι κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του μαστού θεωρούνται το μέγεθος του πρωτογενούς όγκου, η διασπορά ή όχι στους λεμφαδένες της μασχάλης ή της έσω μαστικής αρτηρίας, ο ιστομορφολογικός τύπος του πρωτογενούς όγκου, ο βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης (grading) και η διήθηση αιμοφόρων αγγείων ή λεμφαγγείων κατά την αρχική μικροσκοπική εξέταση του πρωτογενούς όγκου⁴²⁻⁴³. Τελευταία, στους κλινικούς προγνωστικούς παράγοντες προστέθηκε και ο βαθμός ανταπόκρισης του πρωτογενούς όγκου στη χορήγηση προεγχειρητικής επικουρικής (neoadjuvant) κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας⁴⁴ (Πίνακας 2). Οι παλαιότεροι και πλέον εδραιωμένοι μοριακοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του μαστού είναι οι ορμονικοί υποδοχείς, συγκεκριμένα οι υποδοχείς οιστρογόνων και οι υποδοχείς προγεστερόνης⁴⁵⁻⁴⁶. Η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων θεωρείται θετική όταν τουλάχιστον ο ένας από τους δύο τύπους υποδοχέων είναι θετικός (είτε οι οιστρογονικοί, είτε οι προγεστερονικοί, είτε και οι δύο)⁴⁷. Για την ανάλυση της κατάστασης των ορμονικών υποδοχέων στον καρκίνο του μαστού αρχικά χρησιμοποιήθηκαν βιοχημικές μέθοδοι, οι οποίες επέτρεπαν τη μέτρηση των επιπέδων του κάθε υποδοχέα σε διάλυμα που προέκυπτε από επεξεργασία και τελικά ρευστοποίηση μέρους του πρωτογενούς όγκου^{48,49}. Σήμερα, ο προσδιορισμός των ορμονικών υποδοχέων στον πρωτογενή όγκο γίνεται πιο εύκολα και πιο αντικειμενικά με τη χρήση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων⁵⁰. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η προγνωστική αξία των ορμονικών υποδοχέων φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας από ότι σε εμμηνόπαυσιακές ασθενείς.

Οι νεότεροι μοριακοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του μαστού διακρίνονται σε δύο ομάδες, με βάση τα βιολογικά χαρακτηριστικά που προσδίδουν στον πρωτογενή όγκο, και παρουσιάζονται συνοπτικά στους Πίνακες 2 και 3. Οι περισσότερο εδραιωμένοι είναι η υπερ-έκφραση του γονιδίου *ERBB2* ή *HER2*, το οποίο προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και η υπερ-έκφραση των πρωτεϊνών *uPA* και *PAI1*, που αποτελούν δείκτες της μεταστατικής ικανότητας του πρωτογενούς όγκου⁵¹⁻⁵⁶. Οι υπόλοιποι παράγοντες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 είτε αξιολογούνται σε τρέχουσες κλινικές μελέτες (για παράδειγμα οι μικρομεταστάσεις στον μυελό των οστών) είτε δεν έχουν τύχει ευρείας εξάπλωσης λόγω του ότι η εφαρμογή τους δεν είναι πρακτική στην καθημερινή πράξη (για παράδειγμα ο δείκτης τιτλοποίησης θυμιδίνης).

Πίνακας 2. Νεότεροι μοριακοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του μαστού.

Χαρακτηριστικό	Πρόγνωση	Πρόβλεψη	Σχολιασμός
Μετάσταση στους λεμφαδένες	+++	+/-	Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για επανεμφάνιση της νόσου και επιβίωση σε ασθενείς χωρίς μεταστάσεις: ασθενείς με λεμφαδένες (+) συνήθως λαμβάνουν συστηματική θεραπεία
Μέγεθος όγκου	+++	+/-	Ο δεύτερος πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για τη λήψη αποφάσεων για επικουρική χημειοθεραπεία (όγκοι μεγέθους >1-2 cm) έχει πιθανότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων >20%
Σταδιοποίηση AJCC	+++	+/-	Είναι σημαντική για την σύγκριση των ομάδων ασθενών σε διαφορετικές μελέτες
Ιστολογική σταδιοποίηση	++	+/-	Σημαντική για τη λήψη αποφάσεων για τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε (-) ασθενείς σε λεμφαδένες και οριακό μέγεθος πρωτογενούς όγκου
Διήθηση λεμφαδένων-αγγείων	++	+/-	Πρωταρχικά χρησιμοποιείται για τη λήψη αποφάσεων για τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε (-) ασθενείς σε λεμφαδένες και οριακό μέγεθος πρωτογενούς όγκου
Ειδικοί ιστολογικοί τύποι	++	+/-	Ειδικοί ιστολογικοί τύποι καρκινώματος μπορεί να έχουν καλύτερη ή χειρότερη πρόγνωση παρά καρκινώματα μη ειδικού τύπου (π.χ. καρκίνωμα του πόρου)
ER, PR	+/-	+++	Η έκφραση των υποδοχέων ER, PR είναι ασθενής προγνωστικός δείκτης αλλά ισχυρός προβλεπτικός δείκτης για την ανταπόκριση στην ενδοκρινική θεραπεία
HER2	+	+++	Η υπερέκφραση του HER2 είναι προγνωστικός δείκτης της επιθετικότητας της νόσου και προβλεπτικός για την ανταπόκριση στη θεραπεία έναντι του HER2
Πολλαπλασιασμός των κυττάρων	+++	+++	Καρκινώματα με υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού έχουν χειρότερη πρόγνωση αλλά μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία
Προφίλ γονιδιακής έκφρασης	+++	++	Εφαρμόζεται κυρίως σε ER(+) και HER2(-) καρκινώματα

Πηγή: HICKS and LESTER *DIAGNOSTIC PATHOLOGY BREAST*, 2nd edition, 2016

Το γονίδιο *ERBB2* ή *HER2* ή *HER2/neu* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει, ότι ο πολλαπλασιασμός των αντιγράφων του γονιδίου αυτού στο γονιδίωμα των καρκινικών κυττάρων σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση και σχετική αντίσταση στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Ο πολλαπλασιασμός των αντιγράφων του *ERBB2* στον πρωτογενή όγκο μπορεί να διαπιστωθεί με ανοσοϊστοχημική χρώση. Η εξέταση αυτή θεωρείται αρνητική όταν η χρώση αποβεί αρνητική ή ασθενώς θετική (+) και θετική όταν η χρώση αποβεί ισχυρά θετική (+++). Όταν η χρώση αποβεί μετρίως θετική (++), τότε θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επιπρόσθετη ανάλυση με φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (FISH – Fluorescent *in situ* Hybridization).

Πίνακας 3. Βιολογικοί και μοριακοί δείκτες με προγνωστική αξία στο καρκίνο του μαστού.

Στάδιο διεργασίας	Δείκτες
Πολλαπλασιασμός κυττάρων	PCNA, θυμιδίνη, φάση S
Ογκογένεση	HER-2, p53
Αγγειογένεση	VEGF, μικροκυκλοφορία
Μετάσταση	uPA, PAI-1, καθεψίνη B, καθεψίνη D, καθεψίνη L, καδερίνη E

Πέρα από την προγνωστική του αξία, η πιο χρήσιμη κλινική εφαρμογή που προκύπτει από τον προσδιορισμό του *ERBB2* είναι η εφαρμογή άντι-*ERBB2* στοχευμένης θεραπείας όταν το αποτέλεσμα είναι θετικό. Για τον λόγο αυτόν, η ανοσοϊστοχημική εξέταση για την ανίχνευση του *ERBB2* στον πρωτογενή όγκο θεωρείται υποχρεωτική^{57,58}. Οι πρωτεΐνες uPA (urokinase-type Plasminogen Activator – ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης) και PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1 - αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1) παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στην ενεργοποίηση του μηχανισμού λύσης και καταστροφής της μεσοκυττάριας ουσίας, μέσα στην οποία βρίσκονται τα καρκινικά κύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία, γεγονός που αποτελεί την πρώτη φάση στη διαδικασία της μεταστατικής διασποράς της νόσου^{40,51,60}. Ο προσδιορισμός τους γίνεται με τη μέθοδο ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) σε διάλυμα που προκύπτει μετά από επεξεργασία και τελικά ρευστοποίηση μέρους του πρωτογενούς όγκου. Αυξημένα επίπεδα των uPA και PAI-1 συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση. Κλινικές μελέτες έχουν εδραιώσει την προγνωστική αξία των uPA και PAI-1 στον καρκίνο του μαστού, ανεξάρτητα από άλλους προγνωστικούς παράγοντες, και μάλιστα και σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες^{40,61-62}. Η μέτρηση των uPA και PAI-1 σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες επιτρέπει την κατηγοριοποίηση των ασθενών αυτών σε δύο κατηγορίες: α) ασθενείς με αυξημένα επίπεδα uPA ή και PAI-1 και πτωχή πρόγνωση, οι οποίες θα ωφεληθούν από τη χορήγηση επικουρικής (adjuvant) συστηματικής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας⁶³, β) ασθενείς με χαμηλά επίπεδα uPA ή και PAI-1 και

καλή πρόγνωση, οι οποίες μπορεί να αποφύγουν την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και τις ανεπιθύμητες ενέργειές της⁴⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η κατηγοριοποίηση ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες με βάση τα επίπεδα των uPA και PAI-1 και η αποφυγή της χημειοθεραπείας στις ασθενείς χαμηλού κινδύνου στηρίζονται σε στοιχεία με το υψηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης επίπεδο I (Level of Evidence I)^{64,65}.

Οι παράγοντες που προάγουν τον πρωτογενή όγκο μπορούν να χωριστούν σε αυτούς που υποβοηθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυτούς που συμβάλουν στη μεταστατική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων. Οι μοριακοί αυτοί δείκτες για τον μαστό παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Νεότεροι μοριακοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του μαστού.

Κυτταρικός πολλαπλασιασμός:	Μεταστατική ικανότητα:
ERBB2 ή HER	uPA και PAI-1
Ki-67/MIB-1	κατεψίνη-D
EGF-R	Μικρομεταστάσεις στο μυελό των οστών
p53	Νεοαγγειογένεση (VEGF, bFGF, PDGF BB)
Δείκτης τιτλοποίησης θυμιδίνης	Γονιδιακές «υπογραφές»*
Φάση S	
Γονιδιακές «υπογραφές»*	

*(gene signatures) βασίζονται σε αναλύσεις σε όλο το εύρος του γονιδιώματος με cDNA-microarray

Αγγειογένεση:

Αποτελεί τη διαδικασία δημιουργίας νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχουσες αγγειακές κλίνες, που ρυθμίζεται από έναν αριθμό προ- και αντί- αγγειογενετικών παραγόντων. Συνήθως ξεκινάει ως απόκριση στην υποξία. Η αγγειογένεση είναι απαραίτητη για την αύξηση, διήθηση και μετάσταση ενός όγκου⁶⁶. Η καρκινική αγγειογένεση είναι μια παθολογική διαδικασία μέσω της οποίας τα καρκινικά κύτταρα δημιουργούν νέα αγγεία στην περιοχή του όγκου, η οποία είναι απαραίτητη για τη καρκινική αύξηση και τις μεταστάσεις. Ένας μεγάλος αριθμός μορίων συμμετέχουν δια μέσου της διαδικασίας της πρόκλησης αγγειογένεσης στον καρκίνο. Περιλαμβάνονται κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες, όπως ο VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης, vascular endothelial growth factor), ο bFGF (βασικός ινοβλαστικός παράγοντας ανάπτυξης, basic fibroblast growth factor) και ο PDGF BB (αιμοπεταλιογενής παράγοντας ανάπτυξης ομοδιμερούς BB), οι οποίοι εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα, στρωματικά κύτταρα και τα μακροφάγα που σχετίζονται με τον όγκο⁶⁶.

Καρκινικοί δείκτες:

Αν μπορούσαμε να δώσουμε έναν ορισμό για τους καρκινικούς δείκτες, θα μπορούσαν να οριστούν ως τα βιομόρια που μπορούν να ανιχνευτούν σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από τις φυσιολογικές σε αίμα, ούρα, ιστούς ή εκχυλίσματα αυτών καθώς και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως το εγκεφαλονωτιαίο, ασκητικό, και πλευριτικό υγρό ασθενών. Παράγονται είτε απευθείας από τα κακοήγη κύτταρα, είτε από τον οργανισμό σε ανταπόκριση της παρουσίας όγκου κακοήθους ή μη. Η μέτρηση των καρκινικών δεικτών γίνεται για (α) την εκτίμηση του δυνητικού κινδύνου για καρκίνο με σκοπό τη πρόληψη, (β) τη διάγνωση, (γ) την πρόγνωση, (δ) τη σταδιοποίηση, (ε) την παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και (στ) την πιθανή επανεμφάνιση της νόσου ως υποτροπή ή υπό μορφή μεταστάσεων.

Κατά την παρακολούθηση των ασθενών για πρώιμη διάγνωση ή υποτροπή, καθώς επίσης και για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε προχωρημένη νόσο χρησιμοποιούνται συνήθως οι καρκινικοί δείκτες CEA καθώς και ο συνδυασμός CA15-3, BR27.29 που έχει παρόμοια κλινική πληροφορία με την MUC1 πρωτεΐνη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.

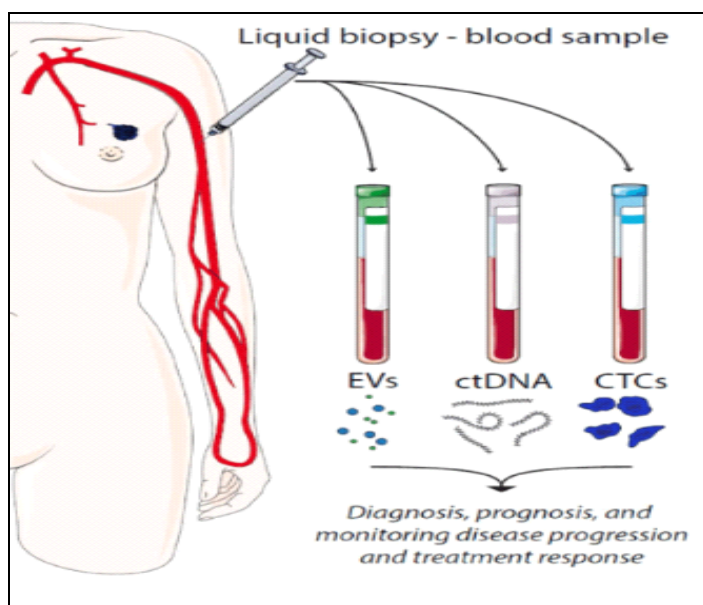
Πίνακας 5. Ευαισθησία των καρκινικών δεικτών στο αίμα ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού.

Δείκτες	Ευαισθησία
CEA	46-53%
CA 15.3	54-87%
CEA μαζί με CA 15.3	80-94%
CEA μαζί με CA 15.3 και ESR	92-96%

Το πλεονέκτημα των μετρήσεων αυτών είναι ότι γίνονται πιο εύκολα και με μικρότερο κόστος από τις απεικονιστικές εξετάσεις. Επίσης πολύ σημαντικό είναι ότι ανιχνεύουν υποτροπή της νόσου 2 με 9 μήνες νωρίτερα. Παρόλα αυτά υπάρχουν ψευδώς θετικά και αρνητικά αποτελέσματα διότι έχει μετρηθεί ένα 30% των ασθενών με υποτροπή να έχουν φυσιολογικές τιμές, ενώ το 8% των ασθενών έχουν παθολογικές τιμές χωρίς να μπορεί να τεκμηριωθεί η υποτροπή.⁶⁷

Υγρή βιοψία:

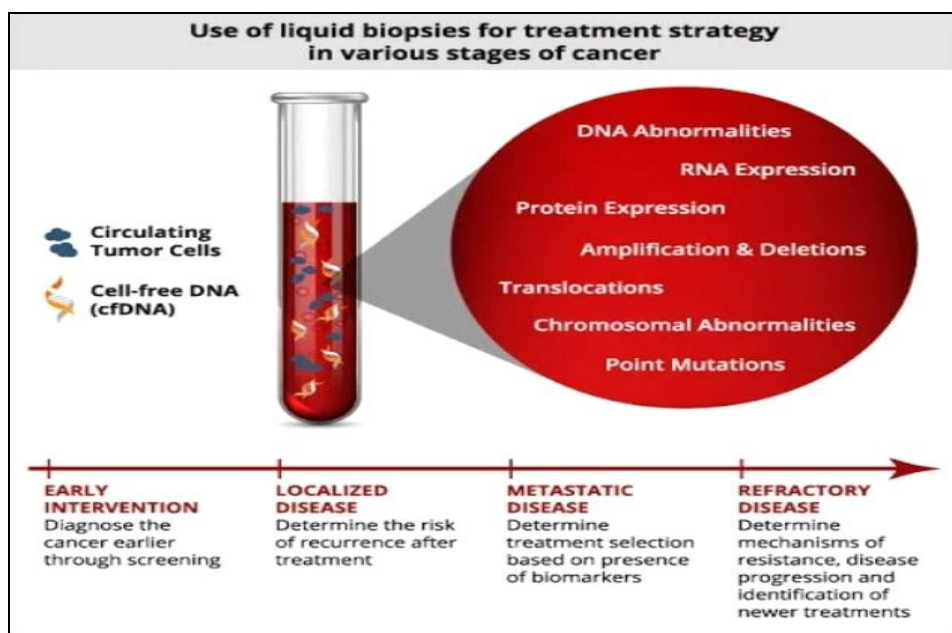
Η υγρή βιοψία (LB) είναι ένα μοναδικό, ελάχιστα επεμβατικό εργαλείο για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο στην πάροδο του χρόνου, για την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD), τη μελέτη της βιολογίας των μεταστάσεων και των μηχανισμών αντίστασης στη θεραπεία. Περιλαμβάνει την καταμέτρηση, τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και την μοριακή έκφραση των γονιδίων των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) καθώς και του ελεύθερου καρκινικού DNA.



Σχήμα 3. Διαδικασία λήψης περιφερικού αίματος και παράγοντες προσδιορισμού σε LB.

Ο μοριακός χαρακτηρισμός των (CTCs) και του κυκλοφορούντος καρκινικού DNA (ctDNA) το οποίο απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μετά από την λύση των καρκινικών κυττάρων, προσφέρει επιπλέον τη δυνατότητα κατανόησης της αντίστασης στη θεραπεία και την εφαρμογή εξατομικευμένων στοχευμένων θεραπειών που μπορούν να τροποποιηθούν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου στην περίοδο παρακολούθησης ενός ασθενούς. Η διαδικασία της LB παρουσιάζεται διαγραμματικά στο (Σχήμα 3). Μεγάλη σημασία παρουσιάζει ο προσδιορισμός του γονιδίου *PIK3CA* στα CTCs λόγω του ότι πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί στοχευμένες θεραπείες για αυτό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παρακολούθηση της θεραπείας ή την ανάπτυξη ανοχής. Παρόλα αυτά τα CTCs παρουσιάζουν μεγάλη ανομοιογένεια και μόνο ένα μικρό ποσοστό τους μπορεί να φέρει την συγκεκριμένη μετάλλαξη. Τα CTCs ανευρίσκονται στο περιφερικό αίμα σε >40% των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο καρκίνωμα μαστού, ενώ ανιχνεύονται σε 20-30% των ασθενών σταδίου I ή

II, καθώς και σε 50-75% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού⁶⁸. Αξίζει να σημειώσουμε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι πολύ μεγάλη, διότι έστω και ένα καρκινικό κύτταρο να εντοπιστεί μπορεί να δώσει αποτελέσματα κλινικά αξιολογήσιμα. Δηλαδή, ασθενείς που βρέθηκαν αρνητικοί σε δείκτες LB στο περιφερικό αίμα κατά τη διάρκεια δεκαετούς παρακολούθησης δεν παρουσίασαν υποτροπή. Σε αντίθεση, ασθενείς που ήταν θετικοί για τουλάχιστον έναν δείκτη LB υποτροπίασαν εντός της περιόδου παρακολούθησης. Τα μοριακά χαρακτηριστικά των CTCs ήταν πολύ διαφορετικά ακόμη και για τον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και πάντα ο αριθμός των CTCs αυξάνεται πριν από την υποτροπή (Σχήμα 4). Μελέτες έχουν δείξει ότι η υγρή βιοψία μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία υπολειμματικής νόσου τουλάχιστον 4 χρόνια πριν από την εμφάνιση κλινικά ανιχνεύσιμης μεταστατικής νόσου αποδεικνύοντας ότι μια ενδεδειγμένη ανάλυση υγρής βιοψίας παρέχει εξαιρετικά σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του μαστού. Πέρα από τις μεταλλάξεις, επιγενετικές διαφοροποιήσεις κυρίως η μεθυλίωση των κατασταλτικών γονιδίων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και μετάστασή του. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε⁶⁹ ότι η μεθυλίωση του *ESR1* γονιδίου αποτελεί έναν από τους παράγοντες ανάπτυξης αντοχής στην ενδοκρινική θεραπεία σε ER θετικούς μεταστατικούς καρκίνους του μαστού.



Σχήμα 4. Στρατηγική σχεδιασμού της θεραπείας σε διαφορετικά στάδια της νόσου με την υγρή βιοψία.

Ο προσδιορισμός και η ανάλυση των CTCs στον μεταστατικό καρκίνο (CellSearch) έχουν λάβει έγκριση από τον FDA (2004) για την παρακολούθηση των ασθενών και την πρόγνωση σε σχέση με τον χρόνο επιβίωσης χωρίς ασθένεια (Disease Free Survival, DFS) και τον συνολικό χρόνο επιβίωσης (Overall Survival, OS), δηλαδή, σε περιπτώσεις όπου ο αριθμός των CTCs είναι 5 CTCs ανά 7,5 ml αίμα, ή και ≥ 5 CTCs υπάρχει χειρότερη πρόγνωση για τον μεταστατικό καρκίνο⁷⁰.

Στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού:

Ιστορικά, το πρώτο παράδειγμα εφαρμογής στοχευμένης θεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού αποτελεί η ενδοκρινική θεραπεία. Ασθενείς με πρωτογενείς όγκους θετικούς στους οιστρογονικούς, ER ή στους προγεστερονικούς, PR υποδοχείς ή και στους δύο ωφελούνται από τη λήψη ενδοκρινικής θεραπείας τόσο στα πρώιμα στάδια (ως επικουρικής-adjunctive θεραπείας) όσο και στο πιο προχωρημένο στάδιο των μεταστάσεων⁷¹. Ως ενδοκρινική θεραπεία πρώτης γραμμής χρησιμοποιήθηκε για χρόνια η ταμοξιφένη, μετά την εμμηνόπαυση ως μονοθεραπεία, ενώ πριν την εμμηνόπαυση σε συνδυασμό με GnRH ανάλογα⁷². Σήμερα, στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς εφαρμόζονται όλο και περισσότερο οι αναστολείς αρωματάσης τρίτης γενεάς-αναστροζόλη (Arimidex®), λετροζόλη (Femara®) και εξεμεστάνη (Aromasin®) και ο μειορυθμιστής (down-regulator) του οιστρογονικού υποδοχέα φλουβεστράνη (Faslodex®)⁷³⁻⁷⁵. Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του γονιδίου *ERBB2* στον πρωτογενή όγκο εφαρμόστηκε με μεγάλη επιτυχία, αρχικά μόνο στο μεταστατικό στάδιο, η θεραπεία με το ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab (Herceptin®). Η αρχική επιτυχία οδήγησε στην πραγματοποίηση επιτυχών κλινικών μελετών και στα πρώιμα στάδια και έτσι το Herceptin® εφαρμόζεται πλέον και ως επικουρική (adjunctive) θεραπεία⁷⁶⁻⁸¹. Στο μεταστατικό στάδιο, κυρίως στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται αντίσταση στο trastuzumab, αλλά και προεγχειρητικά (ως neoadjuvant θεραπεία) έχει δώσει πολύ ενθαρρυντικά μέχρι σήμερα αποτελέσματα ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης lapatinib (Tykerb®)⁸²⁻⁸⁷. Άλλες μορφές στοχευμένης θεραπείας που δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες, κυρίως στο μεταστατικό στάδιο, είναι μεταξύ άλλων η θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab (Avastin®) εναντίον του VEGF, του αυξητικού παράγοντα που προάγει την αγγειογένεση το Avastin® έχει ήδη πάρει άδεια κυκλοφορίας για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η θεραπεία με erlotinib (Tarceva®) εναντίον του EGFR (epidermal growth factor receptor- υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) και η θεραπεία με sunitinib (Sutent®), ένα πολλαπλό αναστολέα τυροσινικής κινάσης⁸⁸⁻⁸⁹.

Συμπεράσματα:

Ο καρκίνος του μαστού, η πρόληψη και η έγκαιρη ανίχνευσή του είναι εξαιρετικά ουσιαστική καθώς σώζει κυριολεκτικά ζωές, συμβάλλοντας καθοριστικά στην έγκαιρη ανίχνευση και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών. Συνδυάζοντας στρατηγικές πρόληψης με έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία, τα προγράμματα πρόληψης συμβάλουν καθοριστικά στην προαγωγή της δημόσιας υγείας και την ευημερία των ατόμων και των κοινωνιών. Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί πολλές πρωτοβουλίες από εθελοντικές μη κυβερνητικές οργανώσεις για την υποστήριξη των καρκινοπαθών, αλλά και την ευαισθητοποίηση του γενικού πληθυσμού (π.χ. “Αγκαλιάζω”, “Άλμα ζωής”, “Ανοικτή Αγκαλιά”, “Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία”, “Ελπίδα”, Φλόγα” και πολλές άλλες) για την αντιμετώπιση του καρκίνου σε πολλαπλά επίπεδα και ειδικότερα του καρκίνου του μαστού και οι οποίες έχουν σημαντικότητα συμβολή στη μείωση της εμφάνισής του, στη βελτίωση των αποτελεσμάτων και στην προώθηση της δημόσιας υγείας. Παράλληλα το Υπουργείο Υγείας έχει ξεκινήσει προληπτικά προγράμματα έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου με δωρεάν εργαστηριακές εξετάσεις σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες αυξημένου κινδύνου. Στο πλαίσιο αυτών των πρωτοβουλιών, η πρόληψη έχει την μεγαλύτερη σημασία, και περιλαμβάνει μια σειρά από σημαντικές δραστηριότητες που αναφέρονται στη συνέχεια.

1. *Ευαισθητοποίηση και εκπαίδευση.* Τα προγράμματα υγείας για τον καρκίνο του μαστού συχνά ξεκινούν με εκστρατείες για την αύξηση της ευαισθητοποίησης και την παροχή εκπαίδευσης. Αυτές οι πρωτοβουλίες στοχεύουν στην ενημέρωση του κοινού σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, τα συμπτώματα και τις μεθόδους έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου του μαστού. Βοηθούν τα άτομα να κατανοήσουν τη σημασία της πρόληψης και της έγκαιρης παρέμβασης.
2. *Ενθάρρυνση του προ-συμπτωματικού ελέγχου και της έγκαιρης ανίχνευσης.* Τα προγράμματα υγείας προσπαθούν να εγκρίνουν τον τακτικό προ-συμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του μαστού μέσω μαστογραφιών και κλινικών εξετάσεων μαστού. Η έγκαιρη ανίχνευση παίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, καθώς επιτρέπει τη θεραπεία σε πρώιμο, περισσότερο διαχειρίσιμο στάδιο.
3. *Εκτίμηση κινδύνου και γενετική συμβουλευτική.* Τα προγράμματα υγείας παρέχουν υπηρεσίες για την αξιολόγηση του γενετικού κινδύνου ενός ατόμου για καρκίνο του μαστού και προσφέρουν συμβουλευτική για τον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο. Παρέχουν επίσης οδηγίες για προληπτικά μέτρα.
4. *Τροποποίηση τρόπου ζωής.* Τα προγράμματα προωθούν υγιεινότερους τρόπους ζωής για να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Αυτό περιλαμβάνει την ενθάρρυνση της τακτικής σωματικής δραστηριότητας, την παρακολούθηση μιας ισορροπημένης διατροφής, τον περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ και την αποθάρρυνση του καπνίσματος.
5. *Χημειοπρόληψη.* Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, τα προγράμματα υγείας μπορεί να προτείνουν τη χρήση φαρμάκων όπως η ταμοξιφαίνη για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε άτομα υψηλού κινδύνου.
6. *Έρευνα εμβολιασμού.* Η συνεχιζόμενη έρευνα επικεντρώνεται στην ανάπτυξη εμβολίων για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου του μαστού. Εάν είναι επιτυχής, ο εμβολιασμός θα μπορούσε να γίνει προληπτικό μέτρο στο μέλλον.
7. *Υποστήριξη και ενίσχυση για ομάδες υψηλού κινδύνου.* Τα προγράμματα υγείας μπορεί να προσφέρουν εξειδικευμένη βοήθεια και πόρους σε ευάλωτους πληθυσμούς, όπως γυναίκες που έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.
8. *Ψυχολογική και συναισθηματική υποστήριξη.* Η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού μπορεί να είναι διανοητικά και συναισθηματικά απαιτητική. Τα προγράμματα υγείας μπορεί να περιλαμβάνουν ομάδες συμβουλευτικής και υποστήριξης για να βοηθήσουν άτομα και οικογένειες στη διαχείριση των συναισθημάτων τους.
9. *Προσβάσιμες υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης.* Μια κρίσιμη πτυχή των προγραμμάτων για τον καρκίνο του μαστού είναι η διασφάλιση ότι όλοι έχουν πρόσβαση σε ποιοτικές υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των προληπτικών εξετάσεων και των θεραπειών για τον καρκίνο του μαστού. Αυτό περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των ανισοτήτων στην υγειονομική περίθαλψη και την υπέρβαση των εμποδίων στη φροντίδα.
10. *Προόδους στην έρευνα.* Τα προγράμματα υγείας μπορούν να διαθέσουν κεφάλαια και να παρέχουν υποστήριξη για έρευνα που στοχεύει στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Αυτή η έρευνα μπορεί να οδηγήσει σε καινοτόμες στρατηγικές και ιατρικές ανακαλύψεις.

11. *Συνεργασία και συνεργασίες.* Όσον αφορά τα προγράμματα υγείας για τον καρκίνο του μαστού, είναι σημαντικό τα ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης, οι κυβερνητικές υπηρεσίες, οι μη κερδοσκοπικοί οργανισμοί και οι ομάδες υπεράσπισης να συνεργαστούν. Αυτές οι συνεργασίες είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να είναι επιτυχείς οι προσπάθειες πρόληψης και ευαισθητοποίησης.

12. *Πρωτοβουλίες υπεράσπισης και πολιτικής.* Εκτός από τη συνεργασία, τα προγράμματα υγείας μπορεί επίσης να πιέσουν για αλλαγές πολιτικής. Για παράδειγμα, μπορεί να υποστηρίξουν τη βελτίωση της ασφαλιστικής κάλυψης για τον προ-συμπτωματικό έλεγχο και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Μπορούν επίσης να εργαστούν για την εφαρμογή πολιτικών στο χώρο εργασίας που υποστηρίζουν άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο.

Βιβλιογραφία:

1. Miki Y, et. al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266:66-71.
2. Wooster R, et. al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378:789-792.
3. Easton DF, et. al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. Am J Hum Genetics 1993; 52:678-701.
4. Struwing JP, et. al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336:1401- 1408.
5. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1995; 56:265-271.
6. Ford D, et. al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Lancet 1994; 343:692-695.
7. Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. Breast Dis. 2006;27:21-50.
8. Arun BK, Strong LC. Breast cancer genetic syndromes. In: Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 75-83.
9. Li FP, et. al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988; 48:5358-5362.
10. Chompret A, et. al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. Br J Cancer 2000; 82:1932-1937.
11. Bretsky P, et. al. The relationship between twenty missense ATM variants and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12:733-738.
12. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxiatelangiectasia. N Engl J Med 1991; 325:1831-1836.
13. Thorstenson YR, et. al. Contributions of ATM mutations to familial breast and ovarian cancer. Cancer Res 2003; 63:3325-3333.
14. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000; 37:828-830.

15. Boardman LA, et. al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128:896-899.
16. Wooster R, et. al. A germ line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and reifenstein syndrome. *Nat Genet* 1992; 2:132-134.
17. Seal S, et. al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006; 38:1239-1241.
18. Rahman N, et. al. Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Easton DF, Stratton MR. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007; 39:165- 167.
19. Hunter DJ, et. al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of postmenopausal breast cancer. *Nat Genet* 2007; 39:870-874.
20. Easton DF, et. al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447:1087-1093.
21. Cox A, et. al. Breast Cancer Association Consortium. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2007; 39:352-358.
22. Offit K, Garber JE. Time to Check CHEK2 in Families With Breast Cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:519-520.
23. Weischer M, et. al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008; 26:542-548.
24. Frank B, et. al. Australian Breast Cancer Family Study Investigators, Meindl A, et. al. Gene Environment Interaction et. al. Common AKAP9 variant with breast cancer risk: a collaborative analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:437-442.
25. Eberl MM, Sunga AY, Farrell CD, Mahoney MC. Patients with a family history of cancer: identification and management. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18:211-217.
26. Prucka SK, McIlvried DE, Korf BR. Cancer risk assessment and the genetic counseling process: using hereditary breast and ovarian cancer as an example. *Med Princ Pract* 2008; 17:173-189.
27. Gulati AP, Domchek SM. The clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Curr Oncol Rep* 2008; 10:47-53.
28. Guirguis-Blake J. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Am Fam Physician* 2008; 77:449-450.
29. Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
30. Hartmann LC, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84.
31. Temple WJ, Lindsay RL, Magi E. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 1991; 161:413-415.
32. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Prophylactic mastectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition*. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 150- 160.

33. Rashid A, Brown PH. Genetic counseling and screening. In: Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 84-96.
34. Saslow D, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007; 57:75-89.
35. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, Horowitz E, El-Tamer MB, Schnabel FR. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. Cancer. 2004; 100:2079-2083.
36. Clark GM. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30:17-21.
37. Hayes DF, Trock B, Harris A. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is “statistically significant” clinically useful? Breast Cancer Res Treat 1998; 52:305-319.
38. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1456-1466.
39. Yarboro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. Cancer 1999; 86:2436-2446.
40. Thor AD. Advances in therapy: Prognostic factors in Breast cancer. In: Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 181-188.
41. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, Sarrazin D. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer 1984; 49:709-715.
42. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989; 7:1239-1251.
43. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer 1991; 68:2142-2149.
44. Zogas D, Ignatiadou E, Roukos D, Lykoudis E. HER2 and trastuzumab: impact of a new standard agent on local control and surgery for breast cancer. Ann Surg Oncol. 2008 Dec;15(12):3614-5; author reply 3616.
45. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin Oncol 1988; 15:20.
46. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. J Clin Oncol 1988; 6:1076-1087.
47. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:1474-1481.
48. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Barnes DM, Anderson E, Bobrow LG, Miller KD. Study of interlaboratory reliability and reproducibility of estrogen and progesterone receptor assays in Europe. Documentation of poor reliability and

- identification of insufficient microwave antigen retrieval time as a major contributory element of unreliable assays. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:44–58.
49. Rhodes A, Jasani B, Balaton A, Miller K. Immunohistochemical demonstration of oestrogen and progesterone receptors: correlation of standards achieved on in house tumors with that achieved on external quality assessment material in over 150 laboratories from 26 countries. *J Clin Pathol* 2000; 53:292–301.
 50. Elias JM, Masood S. Estrogen receptor assay: are we all doing it the same way? A survey. *J Histotechnol* 1995; 18:95–96.
 51. Nykjaer A, et al. Recycling of the urokinase receptor upon internalization of uPA: Serpin complexes. *EMBO J* 1997; 16:2610-2620.
 52. Foekens JA, et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res* 2000; 60:636-643.
 53. Janicke F, et al. German N0 Study Group. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type-1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:913-920.
 54. Look MP, et al. Pooled analysis of prognostic impact of u-PA and PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:116-128.
 55. Harbeck N, Thomssen C. u-Plasminogen activator (urinary plasminogen activator, urokinase) (uPA) and its PA-1 type 1 inhibitor are not only prognostically but also predictively significant and support clinical decisions on therapy in primary carcinoma of the breast. *Zentralbl Gynakol* 2003; 125:362- 367.
 56. Wirapati P, Sotiriou C, et al. Meta-analysis of gene-expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer sub-typing and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R65.
 57. Hayes DF, Thor AD. c-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker. *Semin Oncol* 2002; 29:231–245.
 58. Lenferink AE, et al. Differential endocytotic routing of homo-and heterodimeric ErbB tyrosine kinases confer signaling superiority to receptor heterodimers. *EMBO J* 1998 ;17:3385– 3397.
 59. Stern DF. Tyrosine kinase signaling in breast cancer erbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Rev* 2000; 2:176–183.
 60. Thor AD, Liu S, et al. Activation (tyrosine phosphorylation) of erbB-2 (HER-2/neu): a study of incidence and correlation with outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3230–3239.
 61. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou J-Y, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002; 20:3095–3105.
 62. Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L and Duffy MJ. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis. a review. *Int J Cancer* 1997; 72:1-22.
 63. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview_Updates Surg. 2017 Sep;69(3):313-317

64. ESMO, Breast Cancer Guide for Patients. Διαθέσιμο στο:
<https://www.esmo.org/content/download/6593/114959/file/EN-Breast-Cancer>
65. Perez Fidalgo, J. A., et al. "Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23 Suppl 7: vii167-173
66. Φραγκιά Κ. Αγγειογένεση και μετάσταση στον καρκίνο, *Archives of Hellenic Medicine* 2002, 19(2) 116-8
67. Torre, L. A., et al.. "Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update." *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2016; 25(1): 16-27.
68. Stergiopoulou D, Markou A, Strati A, Zavridou M, Tzanikou E, Mastoraki S, Kallergi G, Georgoulis V, Lianidou E. Comprehensive liquid biopsy analysis as a tool for the early detection of minimal residual disease in breast cancer. *Sci Rep.* 2023 Jan 23;13(1):1258
69. Lianidou E, Pantel K. Liquid biopsies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019, Apr;58(4):219-232.
70. Markou A, Tzanikou E, Lianidou E. (2022) The potential of liquid biopsy in the management of cancer patients. *Semin Cancer Biol. Sep;84:69-79. j.semancer.2022.03.013. Epub 2022 Mar 21.*
71. Μ. Ζαφράκας Α. Λαμπρόπουλος Β. Ταρλατζής Μοριακή Βιολογία και καρκίνος του μαστού: από τη βασική έρευνα στην κλινική πράξη, *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 21(2):155-163, 2009
72. Gray R, Milligan K, Padmore L. Tamoxifen: assessment of the balance of benefits and risks for long-term treatment. *Br J Cancer* 1997; 76 Suppl 1: 24.
73. Davis C, Monaghan H, Peto R. Early breast cancer: how long should tamoxifen continue? *Eur J Cancer* 1998; 34 Suppl 5: S43.
74. Howell A. The 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial: a step forward in the treatment of early breast cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2006;1:207-215.
75. Cuzick J. Aromatase inhibitors in early breastcancer treatment: The story so far. *Breast*. 2008; 17 Suppl 3: S2-8.
76. Wheeler J, Johnson M, Seidman A. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer: evidence and ongoing controversy. *Semin Oncol* 2006; 33:672-680.
77. Perez EA, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24:3629-3635.
78. Lønning PE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5126-5137.
79. Finn RS, Slamon DJ. Monoclonal antibody therapy for breast cancer: herceptin. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 2003; 21:223-233.
80. Vogel CL, et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61 Suppl 2:37-42. Wapnir IL, et al. IBCSG; BIG; NSABP. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy for radically resected lo-163 coregional relapse of breast cancer: IBCSG 27-02, BIG 1-02, and NSABP B-37. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 287-292.

81. Untch M, et al. HERA Study Team. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008; 19:1090-1096.
82. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684.
83. Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
84. Geyer CE, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006, 355:2733-2743.
85. Burris HA 3rd, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005; 23:5305-5313.
86. Cristofanilli M, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Cancer Res and Treat* 2006; 100:S5.
87. Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-2676.
88. Guix M, et al. Short Preoperative Treatment With Erlotinib Inhibits Tumor Cell Proliferation in Hormone Receptor–Positive Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26:897-906
89. Burstein HJ, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008; 26:1810-1816.

21^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ



Η Κλινική Χημεία-Βιοχημεία-Βιολογία είναι ένας ταχέως αναπτυσσόμενος, επιστημονικά και τεχνολογικά, κλάδος, με πολλές νέες αυτοματοποιήσεις και στη διεξαγωγή των κλινικών εξετάσεων, που πλέον θεωρούνται ρουτίνα, αλλά και στην εφαρμογή νέων μεθοδολογιών π.χ. μοριακές τεχνικές, HPLC, HPLC-MS και GS-MS. Είναι λοιπόν επιτακτική η ανάγκη για διαρκή ενημέρωσή μας, προκειμένου να διασφαλισθεί η βέλτιστη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, με όσο το δυνατόν εξοικονομημένες ιατρικές πράξεις. Σκοπός του 21ου Συνεδρίου ήταν η προσέγγιση των νεότερων εργαστηριακών εξελίξεων, εστιάζοντας, αφενός μεν στην ανάδειξη βιοδεικτών σε θέματα νεοπλασίας και νόσων φθοράς, αφετέρου δε, στο ρόλο, που διαδραματίζουν οι Κλινικοί Χημικοί-Βιοχημικοί-Βιολόγοι στη φροντίδα, πρόληψη και θεραπεία των ασθενών, συμβάλλοντας στην Δημοσία Υγεία. (Απόσπασμα από τον χαιρετισμό των Προέδρων του Συνεδρίου Βασιλικής Βυλλιώτου, της Επιστημονικής Επιτροπής του Συνεδρίου Ελένης Γκίκα, Σπυρ. Ματσάγγου της Οργανωτικής Επιτροπής του Συνεδρίου και του Αλεξ. Χαλιάσου Προέδρου της EEKX-KB).



Εγγεγραμμένοι	400
Επιστήμονες Υγείας / Ειδικοί στην Εργαστηριακή Ιατρική	230
Άλλοι επιστήμονες	25
Φοιτητές	145

Συμμετοχή διά ζώσης	195
Διαδικτυακή συμμετοχή	180

Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας (EEKX-KB)

Υπό την αιγίδα των:

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)

European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFCCLM)



ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ 21ου ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Το 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας έγινε στην Αθήνα στις 12-14 Οκτωβρίου 2023 και το κεντρικό του θέμα ήταν «Ο καθοριστικός ρόλος των εργαστηρίων στη δημόσια υγεία και την κλινική πράξη». Η διοργάνωση του συνεδρίου πραγματοποιήθηκε με την συνεργασία των τριών μεγαλύτερων Νοσοκομείων του Πειραιά: «Μεταξά» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά, «Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά» και «Άγιος Παντελεήμων Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας». Πρόεδρος του Συνεδρίου ήταν η Δρ. Βασιλική Βυλλιώτου PhD, EuSpLM, Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής του Συνεδρίου ήταν η Ελένη Γκίκα MSc, EuSpLM και Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής του Συνεδρίου ήταν ο Δρ. Σπυρίδων Ματσάγγος MSc, PhD, EuSpLM.

«Η Κλινική Χημεία-Βιοχημεία-Βιολογία είναι ένας ταχέως αναπτυσσόμενος, επιστημονικά και τεχνολογικά, κλάδος, με πολλές νέες αυτοματοποιήσεις και στη διεξαγωγή των κλινικών εξετάσεων, που πλέον θεωρούνται ρουτίνα, αλλά και στην εφαρμογή νέων μεθοδολογιών π.χ. μοριακές τεχνικές, HPLC, HPLC-MS και GS-MS. Είναι λοιπόν επιτακτική η ανάγκη για διαρκή ενημέρωσή μας, προκειμένου να διασφαλισθεί η βέλτιστη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, με όσο το δυνατόν εξατομικευμένες ιατρικές πράξεις. Σκοπός του 21ου Συνεδρίου ήταν η προσέγγιση των νεότερων εργαστηριακών εξελίξεων, εστιάζοντας, αφενός μεν στην ανάδειξη βιοδεικτών σε θέματα νεοπλασίας και νόσων φθοράς, αφετέρου δε, στο ρόλο, που διαδραματίζουν οι Κλινικοί Χημικοί-Βιοχημικοί-Βιολόγοι στη φροντίδα, πρόληψη και θεραπεία των ασθενών, συμβάλλοντας στην Δημόσια Υγεία» (Απόσπασμα από τον χαιρετισμό των Προέδρων του Συνεδρίου, της

Επιστημονικής Επιτροπής του Συνεδρίου, της Οργανωτικής Επιτροπής του Συνεδρίου και του Αλεξ. Χαλιάσου, Προέδρου της ΕΕΚΧ-ΚΒ).



Στο συνέδριο πραγματοποίησαν εγγραφή 400 συνάδελφοι, από τους οποίους οι 230 ήταν Επιστήμονες Υγείας / Ειδικοί στην εργαστηριακή Ιατρική, οι 25 επιστήμονες άλλων ειδικοτήτων και οι 145 φοιτητές. Από αυτούς 180 συνάδελφοι παρακολούθησαν το συνέδριο διαδικτυακά.



Η εναρκτήρια ομιλία έγινε από τον Prof. Sergio Bernardini και είχε θέμα «Current Challenges in Diagnostic Tools and Therapeutic Interventions for Dementias». Την πρώτη μέρα του συνεδρίου έγινε και η Πολιτιστική Ομιλία με θέμα «Ιστορικά στοιχεία της πόλης του Πειραιά, από τις αρχές του 19ου αιώνα έως σήμερα» με Ομιλητή το Νικ. Μέλλιο.

Το πρόγραμμα του συνεδρίου περιελάμβανε επτά Στρογγυλά Τραπέζια με θέματα:

- Η Σύγχρονη προσέγγιση στη διάγνωση και την παρακολούθηση του Σακχαρώδη Διαβήτη
- Καρδιαγγειακά νοσήματα και Δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας
- Ο ρόλος των Εργαστηρίων στη Δημόσια Υγεία και την Κλινική πράξη
- Νεοπλασματικά Νοσήματα και η Εργαστηριακή διερεύνησή τους
- Επεξεργασία Λυμάτων
- Σύγχρονες προκλήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων
- Νέοι βιοδείκτες και θεραπευτικοί στόχοι καρκίνου

Πραγματοποιήθηκαν τρία δορυφορικά συμπόσια με την παρακάτω θεματολογία:

- «Serum Amyloid A (SAA) and Procalcitonin (PCT) as Biomarkers for Monitoring Infection and Sepsis» και «How MAGLUMI X illuminating your lab» με τη χορηγία της εταιρείας SNIBE
- «Το παρόν και το μέλλον των βιοδεικτών στις άνοιες. Η σημασία της συνεργασίας του εργαστηρίου με τον κλινικό ιατρό» με τη χορηγία της εταιρείας ROCHE
- «Ανοσολογικός Αναλυτής Beckman Coulter DXI 9000 «Πέρα από την φαντασία!» με τη χορηγία της εταιρείας LERIVA

Το πρόγραμμα συμπεριελάμβανε και τρεις διαλέξεις με θέματα:

- «Τεχνητή Νοημοσύνη στην Κλινική Χημεία: Σημαντικές προοπτικές αλλά και προκλήσεις» με ομιλήτρια την Μ. Κλάπα
- «High-throughput proteomics for precision medicine» με ομιλητή τον S. Vernardis
- «Lewy body Disease, validating a biological diagnosis is crucial!» με ομιλητή τον Armand Perret-Liaudet



Απονομή τιμητικής πλακέτας από τον Κων. Μακρή στην Νότα Σπυροπούλου. Από αριστερά Βάσω Βυλλιώτου, Νότα Σπυροπούλου, Κατερίνα Ψαρρά (τ. πρόεδρος της ΕΕΚΧ-ΚΒ 2011-2017), Δημήτρης Ρίζος (τ. πρόεδρος της ΕΕΚΧ-ΚΒ 2005-11), Εύη Κώνστα, Ανδριανή Γρηγοράτου, Αγγελική Μελπίδου.

Στο Συνέδριο παρουσιάστηκαν 12 προφορικές ανακοινώσεις και 27 αναρτημένες ανακοινώσεις (Poster), με ενδιαφέροντα θέματα που αφορούσαν στη λοίμωξη COVID-19, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη φαρμακολογία, τους δείκτες νεοπλασιών, τη βιταμίνη D, τον έλεγχο ποιότητας στο εργαστήριο, τη σύγκριση αναλυτικών μεθόδων, τη μέτρηση παραμέτρων κλινικής χημείας, τους βιοδείκτες για διάφορα νοσήματα και μεταλλάξεις γονιδίων.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΑΡΤ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΑΝΟΙΑ

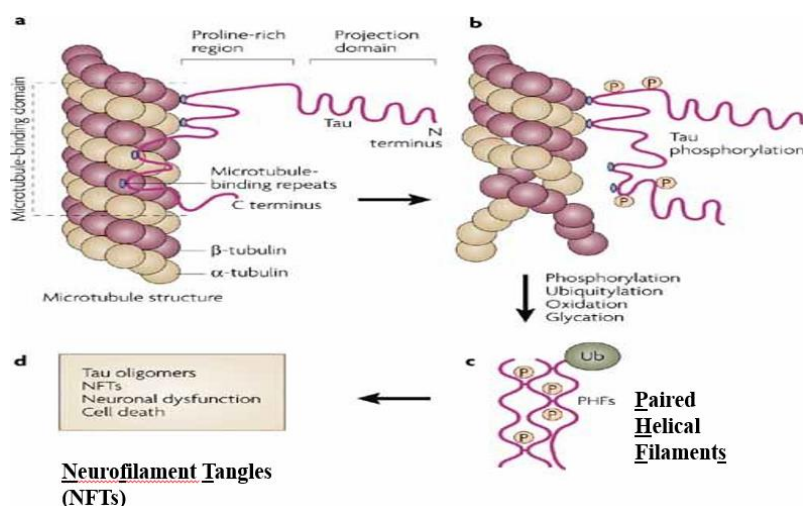
*Μυλωνά Α.¹, Πουλοπούλου Α.¹, Φλώρου-Χατζηγιαννίδου Χ.¹, Παπαστεφανοπούλου Β.^{1,2}, Αντωνέλλου
Ρ.², Αγγελοπούλου Θ.², Παπατριανταφύλλου Γ.², Στεφανής Λ.², Παπαγεωργίου Σ.², Κρούπης Χ.¹*

- 1. Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας και Μοριακής Διαγνωστικής, Αττικών Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*
- 2. Ιατρείο Νοητικών Διαταραχών - Σπανίων Ανοιών, Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

Εισαγωγή: Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες περιλαμβάνουν πολύπλοκες πολυπαραγοντικές παθολογίες. Στις άνοιες περιλαμβάνονται η πιο κοινή νόσος του Alzheimer (AD), η μετωποκροταφική άνοια (Frontotemporal Dementia, FTD), η άνοια με σωματίδια Lewy (LBD) και η αγγειακή άνοια (VaD).

Η μετωποκροταφική άνοια κατατάσσεται είτε ως δεύτερος είτε ως τρίτος τύπος, μετά την άνοια με σωματίδια Lewy, συχνότερης νευροεκφυλιστικής άνοιας. Μπορεί να είναι είτε οικογενής (30-50%) είτε σποραδικής μορφής και σε άτομα ηλικίας <65 χρόνων με πρώιμη έναρξη της άνοιας, ακολουθεί την AD, καλύπτοντας το 5-15% των ανοιών παγκοσμίως. Η δυσλειτουργία των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών προκαλεί συμπεριφορικές αλλαγές, γνωσιακή εξασθένηση, αλλαγές στην προσωπικότητα, επιδείνωση του λόγου, κινητικά προβλήματα, ψυχώσεις και σε μετέπειτα στάδιο, απώλεια μνήμης. Με αυτό τον τρόπο προκύπτουν τα διάφορα κλινικά σύνδρομα της FTD: η συμπεριφορική παραλλαγή (bvFTD), τρεις γλωσσικές παραλλαγές αφασίας (μη-ρέουσα PNFA, σημασιολογική SD και λογοπενική LPA), οι άτυπες παρκινσονικές μορφές (PSP, CBD) και η FTD-Motor Neuron Disease (παρουσία ή απουσία ALS) [1]. Πολλά γονίδια συμμετέχουν στην εμφάνιση της FTD και αποτελούν τη γενετική συνιστώσα της νόσου. Τα βασικότερα είναι τα εξής: *MAPT*, *C9ORF72*, *PGRN* τα οποία είναι υπεύθυνα για την πλειονότητα των μεταλλάξεων σε ασθενείς με την επονομαζόμενη μονογονιδιακή FTD (σπανιότερα *FUS*, *VCP*, *TARDBP*) [2].

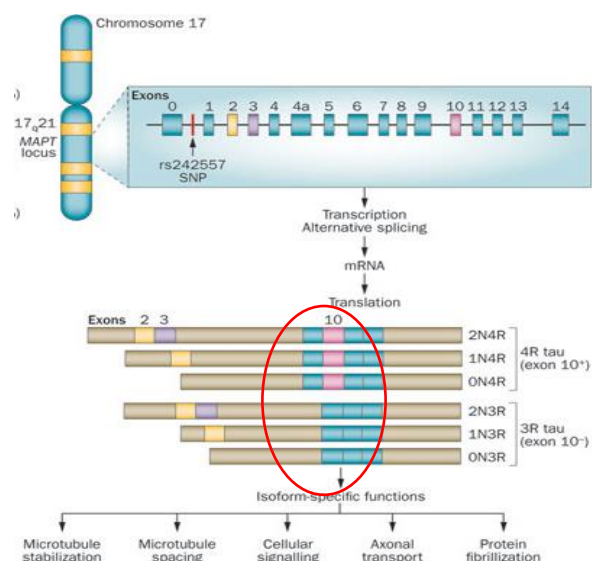
Το γονίδιο *MAPT* είναι εκείνο που δίνει γένεση στην πρωτεΐνη tau. Μεγάλη σημασία για την εμπλοκή της πρωτεΐνης tau στις άνοιες διαδραματίζει το γεγονός δέσμευσής της στους μικροσωληνίσκους (Εικόνα 1). Η κατάσταση της φωσφορυλίωσης της φυσιολογικής tau προκύπτει από ρυθμιζόμενη ισορροπία μεταξύ των δράσεων κινασών και φωσφατασών και οι λειτουργίες της ρυθμίζονται από το βαθμό φωσφορυλίωσής της. Η φυσιολογικά φωσφορυλιωμένη tau αλληλεπιδρά με τους μικροσωληνίσκους σε συγκεκριμένες περιοχές δέσμευσης προσδίδοντάς τους σταθερότητα. Η υπερφωσφορυλίωση τροποποιεί τη συγγένεια μεταξύ tau και μικροσωληνίσκων παρεμποδίζοντας τη δέσμευση της tau σε αυτούς οδηγώντας σε αποπολυμερισμό των μικροσωληνίσκων και σχηματισμό τοξικών συγκεντρώσεων της πρωτεΐνης tau στο κυττόςολιο. Αυτές αρχικά σχηματίζουν τα ινίδια και στη συνέχεια τα νευροτοξικά αδιάλυτα νημάτια (NFTs), τα οποία μεταφέρονται από τον άξονα του νευρικού κυττάρου στους δενδρίτες. Το κύτταρο πεθαίνει, η πρωτεΐνη tau εκκρίνεται και μεταφέρεται στο διπλανό νευρικό κύτταρο κοκ.



Εικόνα 1: Συμμετοχή της πρωτεΐνης tau στις άνοιες, λόγω της δέσμευσής της στους μικροσωληνίσκους [3].

Το *MAPT* γονίδιο (στο 17q21 χρωμόσωμα) αποτελείται από 16 εξώνια, τα 11 εκ των οποίων είναι κωδικά (Εικόνα 2). Οι εξωνικές μεταλλάξεις του *MAPT* επηρεάζουν σχεδόν αποκλειστικά τα εξώνια 9-13, οι οποίες μειώνουν την ικανότητα της tau να αλληλεπιδρά με τους μικροσωληνίσκους, προκαλώντας τελικά την αποσυναρμολόγησή τους. Στον άνθρωπο

εγκέφαλο, παρουσιάζονται δύο κύριες ισομορφές της πρωτεΐνης tau, η 3R και η 4R, ανάλογα με τις επαναλήψεις που φέρουν στην περιοχή δέσμευσης των μικροσωληνίσκων (εάν δηλαδή περιλαμβάνουν το εξώνιο 10 ή όχι, Εικόνα 2). Η αναλογία αυτών των ισομορφών στον φυσιολογικό ανθρώπινο εγκέφαλο είναι 1:1. Η FTD μπορεί να είναι συνέπεια είτε κάποιας μετάλλαξης που αφορά αμινοξέα στις θέσεις φωσφορυλίωσης των μικροσωληνίσκων είτε της ανισορροπίας 3R/4R [5]. Και οι δύο αυτές περιπτώσεις «ταυπάθειας» οδηγούν σε FTD-tau ιστοπαθολογία (στο 45% των FTD ασθενών).



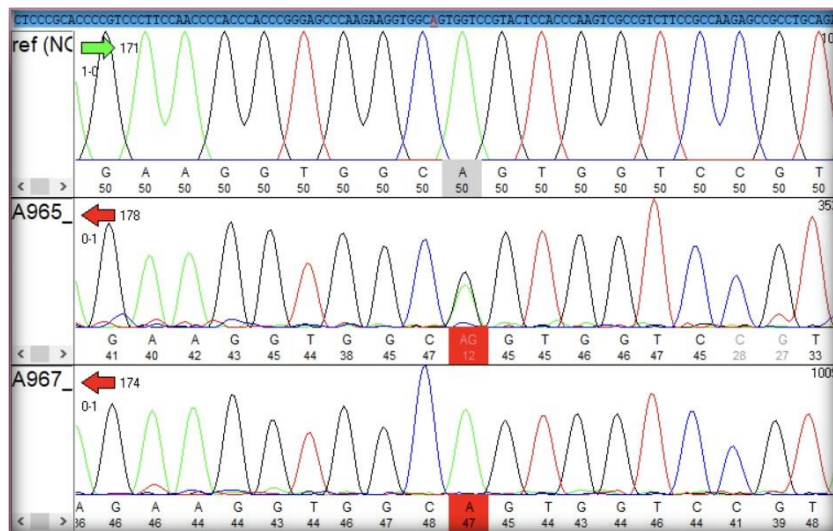
Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση του γονιδίου MAPT και των δύο ισομορφών της πρωτεΐνης tau, 3R και 4R [4].

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη μεθοδολογίας ανίχνευσης MAPT DNA παραλλαγών σε Έλληνες FTD ασθενείς με τις μεθοδολογίες DNA Sequencing και MLPA καθώς και η σύγκριση των αποτελεσμάτων με Next Generation Sequencing (NGS) μέθοδο άλλου συνεργαζόμενου εργαστηρίου του εξωτερικού.

Ασθενείς και μέθοδοι: Για την επίτευξη του σκοπού αυτού συλλέχθηκαν δείγματα περιφερικού αίματος σε EDTA σωληνάρια από 20 Έλληνες FTD ασθενείς, μετά από έγγραφη ενημερωμένη συγκατάθεσή τους και ελήφθησαν NGS γενετικά αποτελέσματα σε 42 γονίδια που σχετίζονται με άνοιες από εργαστήριο του εξωτερικού (ανάμεσά τους και το *MAPT* γονίδιο). Πραγματοποιήθηκε η απομόνωση του DNA τους από στιβάδα λευκοκυττάρων με το High Pure PCR Template Kit (Roche Applied Sciences) και στη συνέχεια με τη βοήθεια της βιβλιογραφίας σχεδιάστηκαν ειδικοί εκκινητές για την ενίσχυση και αλληλούχιση των 11 *MAPT* εξονίων και παράπλευρων ιντρονικών περιοχών. Έπειτα, ακολούθησε PCR και ηλεκτροφόρηση σε gel αгарόζης για επιβεβαίωση της καθαρότητας και του σωστού μεγέθους του προϊόντος.

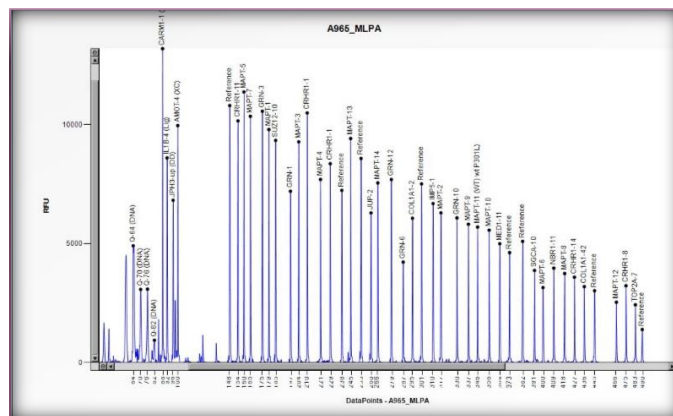
Ο καθαρισμός των PCR προϊόντων με Nucleospin Gel & PCR Clean-up XS (Macherey-Nagel) πραγματοποιήθηκε με σκοπό των απομάκρυνση περίσσειας νουκλεοτιδίων και εκκινητών. Στη συνέχεια υλοποιήθηκε η αντίδραση θερμικών κύκλων BigDye Terminator v3.1 (Thermo Applied Biosystems), την οποία ακολούθησε περαιτέρω καθαρισμός των προϊόντων της αντίδρασης με το κιτ σφαιριδίων BigDye XTerminator (Thermo Applied Biosystems). Σε επόμενο στάδιο πραγματοποιήθηκε η τριχοειδική ηλεκτροφόρηση των τελικών προϊόντων στον γενετικό αναλυτή SeqStudio (Thermo Applied Biosystems) και η MLPA μέθοδος για όλα τα *MAPT* εξόνια για ανίχνευση τυχόν μεγάλων DNA αναδιατάξεων (MRC Holland). Τα MLPA προϊόντα ηλεκτροφορήθηκαν με ανάλυση θραυσμάτων ξανά στο γενετικό αναλυτή SeqStudio. Τα γενετικά αποτελέσματα αναλύθηκαν με τα προγράμματα βιοπληροφορικής Chromas, NovoSNP και Coffalyzer.

Αποτελέσματα: Όσον αφορά τα αποτελέσματα από το DNA Sequencing, δεν ανιχνεύθηκε παθογενετική μετάλλαξη σε κανένα από τα δείγματα, σε πλήρη συμφωνία με το συνεργαζόμενο εργαστήριο του εξωτερικού. Ωστόσο, στα 10 από τα 20 δείγματα, αποκαλύφθηκαν οι ίδιες 5 καλοήθεις παραλλαγές σε ετεροζυγωτία, 2 ιντρονικές (rs75242405, rs1800547) και 3 εξωνικές [rs1052551, rs1052553 (Εικόνα 3), rs 17652121]. Βιβλιογραφικά, οι 4 από αυτές αποτελούν μέρος του επανομαζόμενου απλοτύπου H1 [6, 7].

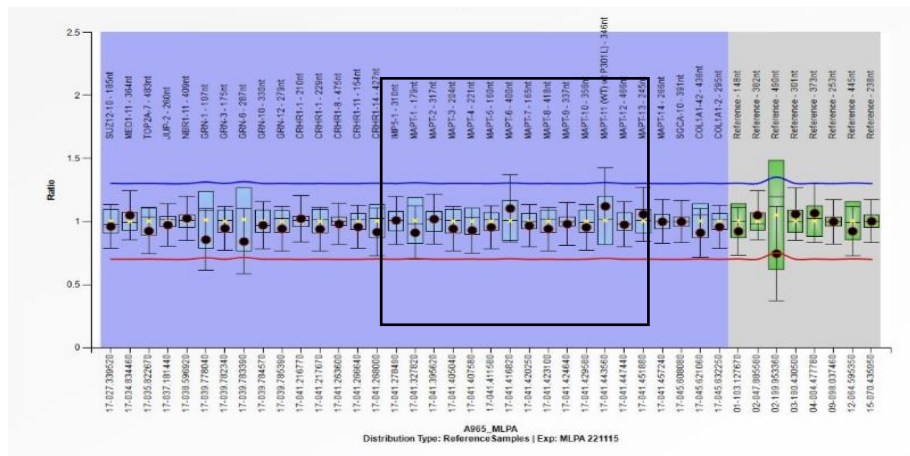


Εικόνα 3: Ηλεκτροφορογράφημα DNA Sequencing του MAPT γονιδίου με ανάστροφο εκκινητή του εξωνίου 10 για τα δείγματα A965 και A967 (σε σχέση με την αλληλουχία αναφοράς, πρόγραμμα Nonsnpr). Ανιχνεύεται η καλοήγησις σιωπηλή (silent) παραλλαγή p.Ala562(=) (rs1052553, hg38, θέση 17:45996523, NG_007398.2(MAPT):g.107061A>G, NM_001123066.4:c.1686A>G).

Όσον όμως αφορά τα αποτελέσματα από την MLPA μέθοδο, μετά από ανάλυση με το λογισμικό πρόγραμμα Coffalyzer, προκύπτει ότι όλα τα δείγματα ήταν αρνητικά. (Εικόνα 4,5).



Εικόνα 4: Ενδεικτικό ηλεκτροφόρημα του δείγματος A965 με το πρόγραμμα Coffalyzer.



Εικόνα 5: Ενδεικτικό διάγραμμα του λόγου σήματος ανιχνευτών για το δείγμα A965. Όπως φαίνεται, όλα τα MAPT εξώνια που αναλύονται στο μαύρο τετράγωνο, είναι εντός των φυσιολογικών ορίων 0,7-1,2 (πρόγραμμα Coffalyzer).

Το 50% των δειγμάτων της παρούσας μελέτης εμφανίζουν τον H1 απλότυπο (10/20 ασθενείς). Το ποσοστό αυτό παρουσιάζεται ιδιαίτερα υψηλό. Ένας περιορισμός είναι ότι δεν είναι γνωστό το ποσοστό του απλοτύπου αυτού στον υγιή Ελληνικό πληθυσμό (ωστόσο κάθε μία από τις 4 παραλλαγές διαθέτει συχνότητα του σπανιότερου αλληλίου που κυμαίνεται μεταξύ 14 και 19% σε παγκόσμιες βάσεις δεδομένων). Το γονίδιο *MAPT* περιέχει δύο διευρυμένους απλοτύπους, τον H1 και τον H2, οι οποίοι οριοθετούνται μέσω μιας προσθήκης/διαγραφής 238 ζευγών βάσεων εντός του ιντρονίου 9 [8]. Ο H1 απλότυπος οδηγεί σε 43% περισσότερη 4R ισομορφή σε σχέση με την 3R σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα [9, 10]. Η 4R ισομορφή είναι εκείνη που έχει βρεθεί ότι συνδέεται πιο ισχυρά με τους μικροσωληνίσκους [11] και έχει την ικανότητα να εκτοπίζει προηγούμενα συνδεδεμένη 3R ισομορφή.

Συζήτηση-Συμπεράσματα: Όπως προαναφέρθηκε δεν αποκαλύφθηκε παθογενετική *MAPT* μετάλλαξη σε κανέναν Έλληνα FTD ασθενή σε συμφωνία με την NGS μέθοδο του συνεργαζόμενου εργαστηρίου του εξωτερικού, για αυτό κρίνεται ικανοποιητική η επαλήθευση της αναπτυχθείσας μεθόδου. Ωστόσο με βάση τα προαναφερόμενα αποτελέσματα θα πρέπει να καταγράφονται και να αξιολογούνται όλες οι παραλλαγές, καλοήθεις ή μη.

Μελλοντικό στόχο αποτελεί η κλινική αξιολόγηση του ευρήματος του H1 απλοτύπου στο 50% των FTD Ελλήνων ασθενών καθώς και η μελέτη περισσότερων δειγμάτων για να αποκαλυφθεί επακριβώς η σημασία και ο ρόλος του απλοτύπου H1 στην ανάπτυξη FTD ή στην ανάπτυξη υποτύπων της νόσου (π.χ. PSP και CBD) ή άλλων κλινικών εκφάνσεων της νόσου (ψυχιατρικά προβλήματα κτλ.). Ο H1 απλότυπος, σε πολλές μελέτες συσχετίζεται με τις άτυπες παρκινσονικές μορφές της νόσου, PSP και CBD, καθώς στις μορφές αυτές παρατηρείται υπερέκφραση της 4R ισομορφής, όπως ακριβώς και στον συγκεκριμένο απλότυπο [8, 12]. Πιθανολογείται ότι η περίσσεια της 4R ισομορφής οδηγεί σε σχηματισμό ειδικής διαμόρφωσης τετραμερών ευθύγραμμων tau ινιδίων-ιδιαίτερα στην ωχρά σφαίρα του εγκεφάλου- που οδηγούν ταχέως σε νευροεκφύλιση με παρκινσονισμό [13,14]. Τέλος, θα πρέπει να διερευνηθεί η ερώτηση: οδηγεί ο απλότυπος απόμόνος του σε υπότυπο της νόσου ή μήπως αυτές οι «αθώες» παραλλαγές σηματοδοτούν κάποια άλλη παραλλαγή (tag-SNP), που ευθύνεται για τη νόσο;

Βιβλιογραφία:

1. Ferrari R., Hernandez D.G., Nalls M.A., Rohrer J.D., Ramasamy A. et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 686-699
2. Ramos E.M., Koros C., Dokuru D.R., Van Berlo, V. Kroupis C. et al. Frontotemporal dementia spectrum: first genetic screen in a Greek cohort, *Neurobiology of Aging* 2019;75: 224e.1-224e.8
3. Mazanetz MP and PM Fischer “Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases” *Nature Reviews Drug Discovery* (2007), 6, 464–79
4. Wang JZ, Gao X, Wang ZH. “The physiology and pathology of microtubule-associated protein tau” *Essays Biochem* (2014), 56, 111-23
5. Ruiz-Gabarre D., Carnero-Espejo A., Avila J., García-Escudero V. What’s in a Gene? The Outstanding Diversity of MAPT. *Cells*, 2022, 11.5: 840.
6. Lai M. C., Bechy A-L., Denk F., Collins E., Gavriliouk M., et al. Haplotype-specific MAPT exon 3 expression regulated by common intronic polymorphisms associated with Parkinsonian disorders. *Molecular Neurodegeneration*, 2017, 12: 1-16.
7. Myers, A.J., Kaleem, M., Marlowe, L., Pittman, A.M., Lees, A.J. et al. 2005. The H1c haplotype at the MAPT locus is associated with Alzheimer’s disease. *Hum. Mol. Genet.* 14, 2399–2404.
8. Pittman, A.M., Myers, A.J., Abou-Sleiman, P., Fung, H.C., Kaleem, et al., 2005. Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J. Med. Genet.* 42, 837– 846.
9. Myers AJ, Pittman AM, Zhao AS, Rohrer K, Kaleem M, et al. The MAPT H1c risk haplotype is associated with increased expression of tau and especially of 4 repeat containing transcripts. *Neurobiol Dis* 2007;25:561e70.
10. Caffrey, T. M., Joachim, C., Paracchini, S., Esiri, M. M., & Wade-Martins, R. (2006). Haplotype-specific expression of exon 10 at the human MAPT locus. *Human molecular genetics*, 15(24), 3529-3537.

11. Goedert M, Jakes R. Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. *EMBO J* 1990;9:4225e30.
12. Takanashi M, Mori H, Arima K, Mizuno Y, Hattori N. Expression patterns of tau mRNA isoforms correlate with susceptible lesions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain Res Mol Brain Res* 2002;104:210e9.
13. Zhang, W., Tarutani, A., Newell, K. L., Murzin, A. G., Matsubara, T. et al. (2020). Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. *Nature*, 580(7802), 283-287.
14. Majounie, E., Cross, W., Newsway, V., Dillman, A., Vandrovcova, J. et al. (2013). Variation in tau isoform expression in different brain regions and disease states. *Neurobiology of aging*, 34(7), 1922-e7.

Η ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΛΑΒΕ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΒΡΑΒΕΙΟ ΠΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ ΣΤΟ
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΤΟΥ 2023

ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΔΩΡΕΑΝ WEBINARS ΤΗΣ LIVE SERIES ΤΗΣ IFCC ΤΟΥ 2023

Αγγελική Μελπίδου

Η IFCC συνέχισε και εφέτος την μετάδοση των δωρεάν webinars στα πλαίσια της σειράς Live Series, με ενδιαφέροντα θέματα Κλινικής Χημείας και Εργαστηριακής Ιατρικής. Η συχνότητα της μετάδοσης ήταν ένα έως τρία webinars ανά μήνα. Κάθε webinar περιλαμβάνει τρεις εικοσάλεπτες ομιλίες και συζήτηση 20 λεπτών στο τέλος. Η παρακολούθηση του webinar γίνεται με προεγγραφή στο webinar, υποβάλλοντας τα στοιχεία και το email του ενδιαφερόμενου στην φόρμα εγγραφής. Οι ενημερώσεις της IFCC για τα προσεχή webinars και για τα eNews (ενημερωτικό δελτίο) έρχονται στο email μας εάν είμαστε γραμμένοι στην mailing list της IFCC. Η εγγραφή στην mailing list της IFCC γίνεται από το link: <https://ifcc.org/contact/> σημειώνοντας "subscribe to free IFCC publications"

Εφέτος μέχρι και τις 12/12/23 μεταδόθηκαν 20 webinars. Ακολουθούν τα θέματα και οι ημερομηνίες μετάδοσης τους.

1) POCT: Developing Community Resilience (18/01/23)

Τρεις ομιλίες για την σημασία των POCT στην διαχείριση της ασθένειας και στον περιορισμό της μετάδοσης λοιμωδών νόσων.

Συντονιστής: Prof. Adil Khan (USA)

A) "Real-life performance of rapid antigen tests for COVID-19" Prof. Julie Shaw (Canada)

B) "The COVID-19 Spatial Care Path: Home, Community, and Emergency Diagnostic Portals" MD, PhD Gerald J. Kost (USA)

C) "How Point of Care Testing has leveraged Infectious Disease Management and Outcomes in Africa" Prof. Rajiv Erasmus (South Africa)

2) Metabolomics: Promises and Clinical Translation Challenges (15/2/2023)

Τρεις ομιλίες που καλύπτουν την έννοια των metabolomics, τις πρόσφατες προόδους στην σχετική αναλυτική μεθοδολογία καθώς και διάφορες ειδικές εφαρμογές τους.

Συντονιστής: Dr. Elie Fux (Germany)

A) "Introduction to metabolomics in the clinical laboratory" - Dr. Elie Fux (Germany)

B) "Lipidomic applications" – Dr. Anne K Bendt (Singapore)

C) "Real-world implementation of NMR blood testing" - Dr. James D. Otvos (USA)

3) High sensitivity troponin point of care assays (2/3/2023)

Τρεις ομιλίες που αφορούν στις διαθέσιμες POC μεθόδους μέτρησης της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη καθώς και στην αξιολόγηση της αναλυτικής και διαγνωστικής απόδοσης τους.

Συντονιστής: Dr. Paul Collinson (UK)

A) "Diagnostic performance of novel rule-out and rule-in troponin algorithms using POC assays" Prof. Fred Apple (USA)

B) "From observation to step-wedged RCTs; what real life data do we need?" Prof. Louise Cullen (Australia)

C) "Implementing POC in your institution; are we ready?" Dr. Kristin Moberg Aakre (Norway)

4) Recent Updates on SARS-CoV-2 Biology and Diagnostics (15/3/2023)

Τρεις ομιλίες που παρουσιάζουν ότι νεώτερο στην βιολογία και στα διαγνωστικά τεστ του SARS-CoV-2 καθώς και στον νέων διδύναμων Covid-19 εμβολίων.

Συντονιστής: Prof. Giuseppe Lippi (Italy)

A) "Evolving genetics of SARS-CoV-2: Clinical biological and diagnostic implications" Dr. Brandon M. Henry (USA)

B) "Pearls and pitfalls in SARS-CoV-2 antigen testing?" Mr. Julien Favresse Belgium

C) "Cellular and humoral immunity after the new COVID-19 bivalent vaccination"
Prof. Giuseppe Lippi

5) Nitrous oxide abuse: clinical consequences and biological markers related (22/3/23)

Σκοπός των τριών ομιλιών είναι η παρουσίαση της επιδημιολογίας και των κλινικών συνεπειών του θέματος καθώς και της αποτελεσματικότητας των σχετικών βιολογικών δεικτών. Συντονιστής: Prof. Katell PEOC'H (Peru)

A) "Epidemiology of nitrous oxide abuse in Europe" Dr. Sylvie DEHEUL Peru

B) "Neurological outcomes of nitrous oxide abuse" Dr. Céline TARD and Dr. Anas BENNIS (Chile)

C) "Biological markers used for nitrous oxide abuse" Dr. Guillaume GRZYCH (USA)

6) Laboratory Medicine and its challenges in low and middle income countries: Redefining its leadership, impact of laboratory tests and advantages of a clinical laboratory 4.0 (29/3/23)

Οι ομιλίες παρέχουν μία επισκόπηση των προκλήσεων που αντιμετωπίζουν τα κλινικά εργαστήρια στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες.

Συντονιστής: Dr. Carolina Cucho (Peru)

A) "Impact of laboratory tests in low- and middle-income countries".

Prof. Luis Figueroa (Peru)

B) "Fourth Industrial Revolution: «Smart Factory». Clinical Laboratories: Challenges and Opportunities".

Prof. Leverton Ortiz (Chile)

C) "Redefining the Leadership Culture of the Clinical Laboratory". Prof. Welington Dos Santos (USA)

7) Evidence-based laboratory medicine –systematic review and meta-analysis (19/4/23)

Οι ομιλίες εισάγουν στο θέμα της EBLM και στον τρόπο απόκτησης των ενδείξεων (evidence). Επίσης παρουσιάζουν τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και τα απαιτούμενα βήματα για τον σχεδιασμό μετα-αναλύσεων. Συντονιστής: Prof. Annalise Zemlin (South Africa)

A) "Introduction to EBLM and how do we obtain the evidence?" Prof. Andrew Don-Wauchope (Canada)

B) "Synthesis of Accepted Evidence?" Dr. Rami Khalil (Egypt)

C) "Should guidelines refer to Systematic Review or Meta-analysis?" Prof. Seema Bhargava (India)

8) Active Learning Strategies in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (3/5/23) Οι ομιλίες παρουσιάζουν τις τρέχουσες προκλήσεις και τα παιδαγωγικά πλαίσια αναφορικά με την διδασκαλία της Κλινικής Χημείας και της Εργαστηριακής Ιατρικής. Συντονιστής: Prof. Joe Wiencek (USA)

A) "EFLM Syllabus Course – a comprehensive source of knowledge in laboratory medicine" Prof. Snežana Jovicic (Serbia)

B) "The role of social media and web-based education in laboratory medicine" Dr. Kamran Mirza (USA)

C) "The use of adaptive learning in laboratory medicine" Prof. Nader Rifai (USA)

9) Single-sample rule-out of NSTEMI-are we ready for prime time? (17/5/23)

Παρουσιάζεται η χρησιμότητα της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας στον αποκλεισμό ή όχι του NSTEMI εμφράγματος καθώς και των καρδιακών βιοδεικτών στην αναγνώριση ατόμων που χρήζουν στενότερης παρακολούθησης. Συντονιστής: Prof. Fred Apple (USA)

A) "What is the current evidence for safe single sample rule-out of NSTEMI" Dr. Yader Sandoval (USA)

B) "Myocardial infarction ruled out - so what? Follow-up and evaluation of long-term risk" Prof. Nicholas Mills (UK)

C) "Implementation of rule-out and rule-in algorithms; what should the laboratory do?" Prof. Paul Collinson (UK)

10) Artificial intelligence applied to the Clinical Laboratory (7/6/23)

Αναπτύσσεται το θέμα της τεχνητής νοημοσύνης και της εφαρμογής της στην διαχείριση και λειτουργία των κλινικών εργαστηρίων. Συντονιστής: Dr. Ana Lena (Uruguay)

A) "The laboratory of the future" Dr. Israel Parra Ortega (Mexico)

B) "Technological advances in clinical analysis laboratories and how they affect the organizational model" Dr. Alvaro Notaroberto (Uruguay)

C) "How Young Scientists Perceive Rapid Technological Evolution" Dr. Santiago Fares Taie (Argentina)

11) Publication Ethics: An overview from different perspectives (22/6/23)

Τρεις ομιλητές, ένας συγγραφέας, ένας συντάκτης και ένας εκδότης, ο καθένας από την δική του σκοπιά, περιγράφουν τις ανησυχίες και τις προκλήσεις σε σχέση με τα ηθικά ζητήματα που ανακύπτουν στις δημοσιεύσεις.

Συντάκτης: Dr. Sudip Kumar Datta (India)

A) "Publication ethics: the perspective of an Author" Dr. Angela R. Solano (Argentina)

B) "Publication ethics: the perspective of an Editor-in-chief" Prof. Mario Plebani (Italy)

C) "Publication ethics: the perspective of a Publisher" Dr. Anthony Newman (Netherlands)

12) Evidence-based Laboratory Medicine and inappropriate Laboratory Testing (5/7/23)

Ένα μεγάλο ποσοστό των εργαστηριακών εξετάσεων που ζητούνται από τους κλινικούς ιατρούς είναι ακατάλληλες και άχρηστες. Οι τρεις ομιλίες αναφέρονται στο κατά πόσον η EBLM, η οποία εστιάζει στην χρήση και αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων, μπορεί να βοηθήσει στην βελτίωση της έκβασης του ασθενή.

Συντονιστής: Prof. Andrew Don-Wauchope (Canada)

A) 'Evidence-Based Laboratory Medicine and Demand Management - An Introduction' Dr. Tim Lang (UK)

B) 'Direct to consumer testing. Can patient driven testing co-exist with evidence based medicine?' Prof. Karina Rodriguez-Capote (Canada)

C) 'Inappropriate utilization of laboratory tests - can clinical decision algorithms help?' Dr. Hayley Sharrod-Cole (UK)

13) Challenges of digital technologies and artificial intelligence in laboratory medicine (27/7/23)

Οι ομιλίες παρουσιάζουν τις προκλήσεις της ψηφιακής τεχνολογίας στην εργαστηριακή ιατρική από διάφορες πτυχές που περιλαμβάνουν την τεχνητή νοημοσύνη καθώς και εφαρμογές της βιοπληροφορικής στην κλινική πράξη.

Συντονιστής 1: Dr. Marie Lenski (France), Συντονιστής 2: Dr. Ashlin Rampul (South Africa)

A) "Skills of the Future - What kind of digital competence is needed?" Dr. Jakob Adler (Germany)

B) "Augmenting Intelligence: Basics of Artificial Intelligence in the lab" Dr. Reinhardt Hesse (South Africa)

C) "Bioinformatic infrastructure, pipelines, and impact in clinics" Dr. Augustin Boudry (France)

14) Laboratory medicine - a critical role for patients in disease diagnosis and monitoring (13/9/23)

Οι ομιλίες αναφέρονται στον κρίσιμο ρόλο της Εργαστηριακής Ιατρικής στην δυνατότητα αξιολόγησης του ασθενούς καθώς και της επιλογής της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης στο πλαίσιο της εξατομίκευσης της θεραπείας. Συντονιστής: Dr. Mirela Ahmadi (Romania)

- A) "Assessing the specific tumoral markers, inflammatory status, and vitamin D metabolism before and after the first chemotherapy cycle for lung cancer patients" - Ms. Andreea Crintea (Romania)
- B) "The importance of molecular diagnosis of tuberculosis" - Dr. Mirela Ahmadi (Romania)
- C) "The association between the PLIN1 rs2304795 gene and Metabolic Syndrome in obese patients" Ms. Stanislav Alexandra Alina (Romania)

15) Interference on high sensitivity troponin assays (10/10/23)

Περιγράφονται οι βιολογικές και αναλυτικές παρεμβολές στις μεθόδους μέτρησης της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας, οι τρόποι ανίχνευσης τους καθώς και οι κλινικές συνέπειες τους στην διάγνωση των ασθενών.

Συντονιστής: Dr. Kristin Moberg Aakre (Norway)

- A) "Analytical and biological interferences for cardiac troponin assays; what should we look out for and when?" - Prof. Pete Kavsak (Canada)
- B) "Detecting troponin interferences; recommendations for the routine laboratory" - Prof. Ola Hammarsten (Sweden)
- C) "When clinically can macrotroponins be confounding?" - Prof. Allan S. Jaffe (USA)

16) Expanding the use of emerging technologies in pediatrics (25/10/23) Αναπτύσσεται ο ρόλος των αναδυόμενων τεχνολογιών στην παιδιατρική καθώς και η εισαγωγή τους σε όλο τον διαγνωστικό κύκλο, από το εργαστήριο έως την κλινική πράξη.

Συντονιστής: Prof. Klaus Kohse (Germany)

- A) "Emerging technologies supporting pediatric laboratory medicine" - Dr. Tim Lang (UK)
- B) "The Impact of Genomics and Transcriptomics in Pediatric Clinical Care" - Dr. Lianna Kyriakopoulou (Canada)
- C) "Optimising second-tier newborn screening for congenital adrenal hyperplasia?" - Prof. Ronda Greaves (Australia)

17) Improved implementation of medical tests – a new quality improvement project for the laboratory (8/11/23)

Περιγράφονται οι τρόποι αναγνώρισης της αξίας μιας ιατρικής και εργαστηριακής εξέτασης και επισημαίνεται η σημασία της ορθής υλοποίησης της με συγκεκριμένα παραδείγματα εξετάσεων.

Συντονιστής: Dr. Robert Christenson (USA)

- A) "The value of effective test implementation" - Dr. Andrew St John (Australia)
- B) "Key concepts associated with test implementation" - Prof. Chris Price (UK)
- C) "How to conduct a quality improvement project for test implementation?" - Dr. Maurice O'Kane (Ireland)

18) Principles and practice of indirect methods for reference interval establishment (21/11/23)

Τρία μέλη της IFCC Task Force on Global Reference Interval Database (IFCC TF-GRID) παρουσιάζουν τις αρχές των έμμεσων μεθόδων για τον ορισμό του εύρους αναφοράς τιμών μιας εξέτασης καθώς και τις κατευθυντήριες οδηγίες για εφαρμογή των μεθόδων αυτών στην εργαστηριακή πρακτική.

Συντονιστής: Dr. Jakob Zierk (Germany)

A) "Algorithms to calculate reference intervals from patient data in children and adults" - Dr. Jakob Zierk

B) "Application of indirect algorithms to reference interval harmonization in Canada" - Dr. Mary Kathryn Bohn (Canada)

C) "Developing guidelines to support the quality of indirect reference intervals" - Prof. Ken Sikaris (Australia)

19) Outcome studies to advance excellence in laboratory medicine (6/12/23)

Η ποσοτικοποίηση της αξίας μιας εργαστηριακής εξέτασης είναι δύσκολη όταν λείπει η πληροφορία της έκβασης του ασθενούς για τον οποίο ζητείται η εξέταση. Τρία μέλη της IFCC Task Force on Outcome Studies in Laboratory Medicine (TF-OSLM) παρουσιάζουν τις οδηγίες της καθώς και δημοσιεύσεις που αποδεικνύουν την αξία της εργαστηριακής πληροφορίας στο Σύστημα Υγείας. Επίσης αναδεικνύουν την ανάγκη διεξαγωγής νέων αναδρομικών και προοπτικών μελετών για την σύνδεση θεραπευτικού αποτελέσματος με το εργαστηριακό αποτέλεσμα.

Συντονιστής: Dr. Verena Gounden (South Africa)

A) "Quantifying the Advantage of Laboratory Medicine: Evidence from Clinical Outcomes" - Prof. Zhen Zhao (USA)

B) "Timely cardiovascular marker results for getting clinical outcomes" - Dr. Claudio Suárez (Chile)

C) "C-reactive protein and procalcitonin – Outcome studies for biomarker guided antibiotic therapy" - Dr. Erik Koldberg Amundsen (Norway)

20) R and D is good for you - a guide how to become researchers (12/12/23)

Τρεις ομιλητές που εξετάζουν το ποιός, γιατί, τι και που της έρευνας και της ανάπτυξης.

Συντονιστής: Dr. Kristin Aakre (Norway)

A) "Doing research in the laboratory- an introduction" - Dr. Kristin Aakre

B) "The who, why, what and where of research and development - a view from across the pond" - Prof. Fred Apple (USA)

C) "The who, why, what and where of research and development – view from an offshore island" - Prof. Paul Collinson (UK)

UNESCO 2023: Επετειακό έτος Μαρίας Κάλλας (Νέα Υόρκη 1923 - Παρίσι 1977)



ΕΛΤΑ, 1997

Μαρία Κάλλας: "Casta Diva", πρώτη πράξη της Norma του Vincenzo Bellini (1801 – 1835). Σκάλα του Μιλάνο 1954. Διευθύνει ο Tullio Serafin. Προσευχή στη θεά της σελήνης για την ειρήνη στη γη.

<https://www.youtube.com/watch?v=B-9lvuEkrel>

Casta Diva,
che inargenti queste sacre antiche
piante, a noi volgi il bel sembiante senza
nube e senza vel.

Tempra tu de' cori ardenti, tempra
ancor lo zelo audace, spargi in terra
quella pace, che regnar tu fai nel ciel.

Άωμη θεά,
που μ' ασήμι ντύνεις αυτά τα ιερά αρχαία δέντρα,
στρέψε πάνω μας την ωραία ματιά σου, την
ασυννέφιαστη και λαγαρή.

Μαλάκωσε, ω θεά, τη φλογερή καρδιά σου, μαλάκωσε
ακόμα τη δυνατή ορμή σου και φέρε στη γη την ειρήνη,
που εσύ στέριωσες στον ουρανό.



<https://www.nationalopera.gr/nea-anakoinoseis/item/5281-i-ethniki-lyriki-skini-tima-ti-maria-kallas>

