



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ

ΤΕΥΧΟΣ 30 | ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2025



Τα ΝΕΑ της ΕΧΕΜ



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
Hellenic Society of Breast Surgeons

ΤΕΥΧΟΣ 30

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2025

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Βασίλειος Βενιζέλος

Αντιπρόεδρος

Σοφοκλής Λανίτης

Γεν. Γραμματέας

Κορνηλία Αναστασάκου

Ταμίας

Ελευθερία Ιγνατιάδου

Μέλη

Ιωάννης Νατσιόπουλος

Θεόδωρος Κοντούλης

Βάνια Σταφυλά

Τα ΝΕΑ της
ΕΧΕΜ

Διανέμεται δωρεάν

Ιδιοκτησία

Ελληνική Χειρουργική

Εταιρεία Μαστού

Εκδότης

Β. Βενιζέλος

Υπεύθυνοι Σύνταξης

Δ. Κορωνάκης, Α. Μανίκα

Συντακτική Επιτροπή

Α. Παννοπούλου, Θ. Κοντούλης,

Σ. Λανίτης, Α. Μανίκα, Ι.

Νατσιόπουλος,

Μ. Σταθουλοπούλου,

Β. Σταφυλά,

Ε. Φαλιάκου

Χαιρετισμός προέδρου ΕΧΕΜ



Αγαπητά μέλη,

Διανύοντας

Τις Άγιες Ημέρες

Της Μεγάλης

Εβδομάδας, δε

θα μπορούσα-

με να σας προ-

σφέρουμε καλύτερο δώρο, από το πολύ ενδιαφέρον 30ο Τεύχος του Διαδικτυακού μας περιοδικού.

Με τη σταθερή επιμέλεια των υπευθύνων σύνταξης, του κου Κορωνάκη και της κας Μανίκα, αλλά και τα σπουδαία άρθρα των εξαιρετικών συνάδελφων μας, σίγουρα το Πασχαλινό Τεύχος θα

σας προσφέρει σπουδαίες πληροφορίες για ποικίλα θέματα που αφορούν τις παθήσεις του μαστού. Τους ευχαριστούμε όλους θερμά για το χρόνο που αφιερώνουν για να μας παρέχουν γνώση, εμπειρία και σύγχρονες ιδέες που θα βοηθήσουν τον καθένα από εμάς να εμπλουτίσουμε τα δεδομένα μας.

Εύχομαι ολόψυχα, Καλή Ανάσταση Ψυχική και Πνευματική, με Υγεία, Ευημερία και Ελπίδα! Καλό Πάσχα σε όλους!

Ο Πρόεδρος
Βασίλειος Βενιζέλος



Καλή Ανάσταση!

Περιεχόμενα	Θέμα	Σελ.	Θέμα	Σελ.
	• Χαιρετισμός των υπευθύνων Σύνταξης, Δημήτριου Κορωνάκη και Αικατερίνης Μανίκα	2	• Αυτόματοι Τρισδιάστατοι Υπέρηχοι Μαστού ABUS: Ενδείξεις, Τεχνική, Artifacts, και χαρακτηρισμός βλαβών	10
	• Ο ρόλος του χειρουργού μαστού (ΧΜ)στη διεπιστημονική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού (ΚΜ) που ακολουθούν την οδό της προεγχειρητικής συστηματικής θεραπείας (NST). Μπορεί με ασφάλεια να προβλεφθεί η πλήρης παθολογοανατομική απόκριση (pCR) ή ακόμα και να παραλειφθεί τελείως η επέμβαση κλιπεκτομής;	4	• Ακτινοθεραπεία εναντίον ορμονοθεραπείας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου	16
			• Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs): ένας πολλά υποσχόμενος αλλά όχι ακόμα καθιερωμένος βιοδείκτης στον καρκίνο του μαστού	19



Χαιρετισμός των υπευθύνων Σύνταξης, Δημήτριου Κορωνάρχη και Αικατερίνης Μανίκα



Αγαπητοί συνάδελφοι,

Είμαστε στην ευχάριστη θέση να σας καλωσορίσουμε στο 30ο τεύχος του ηλεκτρονικού περιοδικού της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού και θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους συναδέλφους όλων των ειδικοτήτων για την ανταπόκριση στην πρόσκληση και

την συγγραφή των πολύ ενδιαφερόντων επιστημονικών θεμάτων που θα διαβάσετε.

Πριν ένα μήνα ολοκληρώθηκαν οι εργασίες του καθιερωμένου 19ου διεθνούς συνεδρίου “St. Gallen Breast Cancer Conference”, που οργανώνεται κάθε δύο χρόνια στην Αυστρία (Βιέννη) και αξίζει να σημειώσουμε ότι η χώρα μας κατείχε από τις πιο υψηλές θέσεις σε αριθμό συμμετεχόντων. Στα επόμενα τεύχη θα έχουμε την ευκαιρία να αναπτύξουμε κάποια από τα θέματα που συζητήθηκαν και τις μελέτες που τρέχουν.

Στο παρόν τεύχος, στο πρώτο άρθρο ο κ. Ιωάννης Φύσσας, Χειρουργός Μαστού Διευθυντής της Β' Κλινικής Μαστού στο Metropolitan General και Δ/τής Τμήματος Μαστού στο Διαγνωστικό Κέντρο “Πρόληψις” μας αναπτύσσει το σημαντικό ρόλο του χειρουργού μαστού στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού που ακολουθούν την οδό της προεγχειρητικής συστηματικής θεραπείας (NST), σε όλες τις φάσεις της θεραπείας τους. Μετά από NST, οι χειρουργικές επεμβάσεις τόσο στο μαστό όσο και τη μασχάλη είναι πράγματι λιγότερο απαιτητικές και με μικρότερη νοσηρότητα για την ασθενή; Η πλήρης παθολογοανατομική απόκριση (pCR) μπορεί να προβλεφθεί με τις καθιερωμένες απεικονιστικές μεθόδους ώστε το χειρουργείο να έχει μικρότερη έκταση; Μπορεί σήμερα να παραλειφθεί τελείως ακόμα και η επέμβαση κλυτεκτομής σε ορισμένους υποτύπους;

Στο δεύτερο άρθρο ο κ. Σπύρος Λαζάρου, Ακτινοδιαγνώστης, ειδικός Απεικονιστής Μαστού και Ιδρυτικό Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Απεικόνισης Μαστού μας αναπτύσσει την τεχνική των Αυτόματων Τρισδιάστατων Υπέρηχων Μαστού (ABUS). Στο άρθρο αναλύονται οι ενδείξεις της μεθόδου στην κλινική πράξη, τα πλεονεκτήματά έναντι της καθιερωμένης πρακτικής με το χειροκίνητο

υπερηχογράφημα, ενώ γίνεται αναφορά και στην τεχνική εφαρμογής της, την καμπύλη εκμάθησης και στα πιθανά artifacts. Το άρθρο ολοκληρώνεται με παραδείγματα από την προσωπική εμπειρία του συγγραφέα.

Στο τρίτο άρθρο ο κ. Αθανάσιος Δημόπουλος Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος Διευθυντής Συντονιστής του Κέντρου Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας στο Metropolitan Hospital, μας αναπτύσσει το θέμα Ακτινοθεραπεία έναντι Ορμονοθεραπείας, σε ασθενείς με πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού ή Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) χαμηλού κινδύνου που αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού. Τελικά σήμερα υπάρχει ομάδα ασθενών χαμηλού κινδύνου υποτροπής που να μπορεί να αποφύγει την Ακτινοβολία με ογκολογική ασφάλεια; Η Ορμονοθεραπεία μπορεί να αντικαταστήσει την Ακτινοθεραπεία σε αυτή την ομάδα ασθενών;

Το τέταρτο και εξαιρετικά ενδιαφέρον άρθρο επιμελήθηκε η κα Όλγα Κουρούκλη Ειδικευόμενη Παθολογικής Ανατομικής στο Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» και Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών, υπό την επίβλεψη της κας Ελένης Κουρέα, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών και Πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής. Το άρθρο αφορά τα Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) στην παθολογοανατομική διάγνωση. Ένας βιοδείκτης στον καρκίνο του μαστού πολύ σημαντικός, με προγνωστική και προβλεπτική αξία, ιδιαίτερα στον triple negative breast cancer. Στο άρθρο γίνεται και αναφορά στην μεθοδολογία της αξιολόγησης και ποσοτικοποίησης των TILs. Γιατί όμως δεν έχει καθιερωθεί ακόμα στην κλινική πράξη; Έχει προγνωστική και προβλεπτική αξία για όλους τους υποτύπους καρκίνου μαστού και ποιο ρόλο μπορεί να έχει στην αποκλιμάκωση της θεραπείας;

Σας ευχόμαστε καλή ανάγνωση και Καλό Πάσχα σε σας και τις οικογένειές σας!



Δημήτρης Κορωνάρχης

Κατερίνα Μανίκα



EndoPredict®

Breast Cancer Prognostic Test

Level of Evidence 1A in ESMO Guidelines

The treatment strategy for each patient should be based on an individual risk–benefit analysis considering the tumor burden (size and location of the primary tumor, number of lesions and extent of LN involvement) and biology (pathology, including biomarkers and gene expression), as well as age, menopausal status, general health status and patient preferences [I, A].

Overview of adjuvant chemotherapy for HR-positive, HER2-negative EBC (Supplementary table S5)

Stage		Chemotherapy	
I	TN	Premenopausal ^d	Postmenopausal ^e
	T1ab N0	No	No
	T1c N0	Low risk ^f : may consider especially if not receiving OFS High risk ^f : yes	Low risk ^f : no High risk ^f : yes
II	T2-3 N0	Low risk ^f : consider especially if not receiving OFS High risk ^f : yes	Low risk ^f : no High risk ^f : yes
	T1-T2 N1	Low risk ^f : consider especially if not receiving OFS High risk ^f : yes	Low risk ^f : no High risk ^f : yes
III	Any	Yes	Yes

d (premenopausal)

Premenopausal women with lower-risk tumors who are not advised/recommended to receive OFS may benefit more from ChT.

e (postmenopausal)

The role of ChT is largely determined by tumor pathobiology including high-risk genomic signature scores (preferred).

i (Low risk)

EndoPredict® 'Low';
MammaPrint® 'Low' or 'Ultra Low';
Oncotype DX® RS ≤15;
Prosigna® RS ≤60.

i (High risk)

EndoPredict® 'High';
MammaPrint® 'High';
Oncotype DX® ≥26;
Prosigna® >60.

The full table is available in the supplementary material table S5. Overview of adjuvant therapy for HR-positive, HER2-negative EBC. You can find the supplementary data here.



LN: Lymph node
OFS: Ovarian Function Suppression
ChT: Chemotherapy

Reference:

Loibl S. et al. Annals of Oncology, 2024 (adapted from supplementary table S5)

Αποκλειστική Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα, την Κύπρο, την Σερβία και άλλες χώρες



Gene Analysis
Πατρίρχου Γρηγορίου Ε2
56123, Θεσσαλονίκη
info@geneanalysis.eu
+30 2311 211686
www.geneanalysis.eu



Myriad Genetics GmbH
Leutschenbachstrasse 95
8050 Zurich
Switzerland

www.endopredict.eu
info@myriadgenetics.eu

Myriad, the Myriad logo, Myriad EndoPredict and the Myriad EndoPredict logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, Inc., and its affiliates in the United States and other jurisdictions.
©2024, Myriad Genetics GmbH. Not for distribution in the US.

ENDO_MD_Flyer_LoE1A_02_24_EN



Ο ρόλος του χειρουργού μαστού (ΧΜ)στη διεπιστημονική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού (ΚΜ) που ακολουθούν την οδό της προεγχειρητικής συστηματικής θεραπείας (NST).

Μπορεί με ασφάλεια να προβλεφθεί η πλήρης παθολογοανατομική απόκριση (pCR) ή ακόμα και να παραλειφθεί τελείως η επέμβαση κλιπεκτομής;



Γιάννης Π. Φύσσας MD PhD

Ειδικός Χειρουργός Μαστού - Μαστολόγος
Διευθυντής Β' Κλινικής Μαστού METROPOLITAN GENERAL
Διευθυντής Κέντρου Μαστού Διαγνωστικού Πρόληψης

Περίπου το 1/3 των ασθενών με ΚΜ, αντιμετωπίζονται σήμερα με NST, κάτι που παλαιότερα γινόταν μόνο σε ανεγχείρητες περιπτώσεις. Μετά την NSABPB-18⁽¹⁾ του 1997, η NST εξελίχθηκε, πέρασε σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες και έκτοτε οι ενδείξεις της αυξάνονται, το ίδιο και τα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούνται.

Η Χειρουργική επιστήμη και τέχνη, που επί αιώνες αποτελούσε τον ακρογωνιαίο λίθο της Θεραπευτικής του ΚΜ, διατηρεί ακόμα σήμερα τον πρωτεύοντα ρόλο της, για την πλειονότητα των ασθενών με ΚΜ, είναι όμως φανερό ότι παραδίδει τη σκυτάλη της οριστικής θεραπείας των πιο δύσκολων περιπτώσεων, σε άλλες, μη χειρουργικές, μεθόδους.

Η ολοένα αυξανόμενη εφαρμογή της NST οδηγεί σήμερα σε αλλαγή του ρόλου της Χειρουργικής, αρχίζοντας από την ελάφρυνση των επεμβάσεων και φθάνοντας έως και την πλήρη παράλειψή τους. Σε μετα-ανάλυση 52 μελετών από 1999-2016 αναφέρεται συνολικά ποσοστό pCR 21%⁽²⁾. Εν τω μεταξύ οι πρόοδοι της Ιατρικής στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων πιο επιθετικών υπότυπων ΚΜ (HER2+ και Triple Negative) ανεβάζουν σήμερα την pCR στο 65%.⁽³⁾ Δηλαδή στα 2/3 των ασθενών, συγκεκριμένων ομάδων, που υποβλήθηκαν σε NS και παρουσιάζουν pCR, η χειρουργική του μαστού συνέβαλε μόνο στην ακρίβεια της διάγνωσης της παθολογοανατομικής απόκρισης του καρκίνου στο μαστό ή τη μασχάλη. Συνεπώς τα 2/3 του 1/3 των ασθενών, δηλ. αυτές που ακολούθησαν την οδό της NST και πέτυχαν pCR, ήτοι συνολικά, περίπου 2 στις 9 γυναίκες (22%) με καρκίνο μαστού, θα μπορούσαν θεωρητικά να είχαν αποφύγει μια επέμβαση στο στήθος τους, εάν γνωρίζαμε ότι ο καρκίνος θα είχε εξαφανιστεί. Δεδομένου όμως ότι και ένα ποσοστό 4-11% των γυναικών με pCR μετά από NST, εμφάνισαν υποτροπή στην 5ετία⁽⁴⁾, είναι δυνατό να προβλεφθεί με ακρίβεια η pCR, εάν παραλειφθεί τελείως η επέμβαση;

νται με ΚΜ, ο/η ΧΜ θα συμμετάσχει στο Ογκολογικό Συμβούλιο (MDT) όπου σε συνδυασμό με την κλινική του/της εκτίμηση και τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά περίπτωση, θα γίνει η διαλογή των ασθενών που θα χρειαστούν NST, από τις ασθενείς που θα χειρουργηθούν. Για κάθε γυναίκα που θα ακολουθήσει το δρόμο της NST, ο ρόλος του ΧΜ δεν τελειώνει εκεί, γιατί σε λίγους μήνες θα την χειρουργήσει και θα πρέπει να φροντίσει από πριν να κάνει την επέμβαση πιο εύκολη και πιο αποτελεσματική. Ο ΧΜ καλό θα είναι να εμπλακεί στη διαδικασία ακολουθώντας κάποια βασικά βήματα:

1. Να επιλέξει το είδος και τον αριθμό των clip markers που θα μαρκάρουν τον όγκο, πριν τη NST, εάν επιθυμεί μετά την ολοκλήρωση της NST να κάνει ο ίδιος υπερηχογραφικά εύκολα τον εντοπισμό του στο χειρουργείο. Προτείνεται ένα 3D clip σήμανσης στο κέντρο του όγκου ή σε μεγάλους όγκους, «bracketing» με 2, 3 ή 4 clips στις παρυφές του.

Ο ρόλος του/της ΧΜ πριν, κατά και μετά την NST.

Για όσες ασθενείς διαγιγνώσκο-

2. Να παρακολουθεί από κοντά



ΣΥΝΕΧΙΖΟΥΜΕ ΝΑ ΚΙΝΟΥΜΑΣΤΕ

για τη θεραπεία των ασθενών
με πρώιμο* TNBC



Τα υψηλότερα ποσοστά επανεμφάνισης της νόσου
σε ασθενείς με TNBC ανέδειξαν την ανάγκη για πιο
αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.¹

TNBC = Τριπλά Αρνητικός Καρκίνος Μαστού

*τοπικά υποτροπιάζων ανεγχείρητος ή μεταστατικός

Βιβλιογραφία:

1. American Cancer Society - Triple-negative breast cancer. Accessed on April 10, 2025. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και **Αναφέρετε ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες
ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

MSD ΑΦΕΕ

Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Αττική

Αρ. ΓΕΜΗ 121808101000

Τηλ: 2109897300, www.msd.gr

E-MAIL: dpoc_greece@merck.com

Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.

All rights reserved.



GR-NON-01516



κάθε μήνα την εξέλιξη του όγκου, ώστε να επέμβει χειρουργικά σε περίπτωση μη ανταπόκρισής του στην NST.

3. Μετά την ολοκλήρωση της NST, να συμμετάσχει ενεργά στην κλινική επανεκτίμηση και επανασταδιοποίηση της ασθενούς καθώς και στο νέο MDT, ώστε να επιλεγεί η βέλτιστη περαιτέρω αντιμετώπιση και το είδος της επέμβασης που θα επακολουθήσει.

Ο ρόλος του ΧΜ στο χειρουργείο μετά την NST.

Ο ιδανικός χρόνος για την επέμβαση είναι 30-45 μέρες μετά την τελευταία ΧΘ. Εάν παρέλθει και η 60ή ημέρα εμφανίζονται αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής⁽⁵⁾. Από τα χέρια του ΧΜ σ' αυτή τη φάση εξαρτάται η τελική διάγνωση της μερικής ή πλήρους παθολογοανατομικής απόκρισης, η ορθή επανασταδιοποίηση και συνεπώς η ενδεχόμενη περαιτέρω θεραπεία και η πρόγνωση. Ο ΧΜ πρέπει να φροντίζει για τον επιτυχή εντοπισμό των clips με οδηγία hooks ή seeds, ώστε να κεντράρει σωστά την εκτομή του και να «καθαρίσει» καλά την περιοχή των clips σε μαστό και μασχάλη, χωρίς να ξέρει σίγουρα αν υπάρχει ακόμα υπολειμματικός καρκίνος, μετά την NST. Απώτερος στόχος της προσπάθειας είναι η εκτομή ολόκληρης της προσημανθείσας περιοχής του όγκου επί υγιών ορίων. Η προ-σήμανση έχει σημασία όχι μόνο εάν το MDT, μετά το πέρας της NST, επιλέξει να γίνει ογκεκτομή- κλιπεκτομή, αλλά και αν επιλεγεί μαστεκτομή, παρότι τότε η σεσημασμένη περιοχή ούτως ή άλλως θα έχει αφαιρεθεί ολόκληρη. Ο λόγος είναι η πολύ μεγάλη διευκόλυνση των παθολογοανατόμων στον εντοπισμό της περιοχής που θα εξεταστεί και συνεπώς η μεγαλύτερη ακρίβεια του παθολογοανατομικού αποτελέσματος.

Η επιλογή της σωστής επέμβασης εξαρτάται από την διαγνωστική ακρίβεια των νεότερων απεικονί-

σεων και βιοψιών μετά την NST, ως προς την ύπαρξη ή όχι υπολειμματικού όγκου στο μαστό και τη μασχάλη, έργο καθόλου εύκολο.

Παρότι η NST βοηθάει στην αύξηση των επεμβάσεων διατήρησης του μαστού, τελικά επέμβαση εκλογής, μετά από NST, παραμένει η μαστεκτομή στο 70-85% των ασθενών⁽⁶⁾. Αλλά και οι υπόλοιπες ασθενείς, που ακολουθούν συντηρητική επέμβαση παρουσιάζουν διπλάσια ποσοστά επανεπέμβασης λόγω θετικών ορίων σε σχέση με τις ασθενείς που αρχικά χειρουργήθηκαν⁽⁷⁾. Σε μια σειρά 211 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν αρχικά με NST, οι 69 υποβλήθηκαν σε συντηρητική επέμβαση και 22 από αυτές χρειάστηκε σύντομα να ξαναχειρουργηθούν λόγω θετικών ορίων. Αυξημένη πιθανότητα επανεκτομής παρουσίασαν οι όγκοι με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (42%), καθώς και όλα τα λοβιακά διηθητικά καρκινώματα (100%). Μειωμένη πιθανότητα επανεκτομής (10%) παρουσίασαν οι HER-2 θετικοί καρκίνοι, ενώ κανένας από τους τριπλά αρνητικούς όγκους δεν χρειάστηκε επανεκτομή. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα επανεκτομής είναι η πολυεστιακότητα, και η παρουσία DCIS με πολλές μικροαποτιτανώσεις, γι' αυτό και οι περισσότερες γυναίκες από αυτές τις κατηγορίες υποβάλλονται απευθείας σε μαστεκτομή⁽⁷⁾.

Παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι η ατελής ανταπόκριση του όγκου στη NST, ο λοβιακός καρκίνος, οι λεμφαδένες N2 και η ηλικία άνω των 50 ετών.

Ανακατασκευή μαστού μετά την NST

Οι οδηγίες για ανακατασκευή μαστού μετά την NST πρέπει να εξατομικεύονται. Εάν δεν προβλέπεται να ακολουθήσει ακτινοθεραπεία συνιστάται η άμεση ανακατασκευή (immediate). Στις ασθενείς που θα γίνει ακτινοθεραπεία, οι περισσότεροι συνιστούν να γίνει η πλαστική 3-6 μήνες μετά το τέλος της (delayed)

και πολλοί επιλέγουν την ανακατασκευή με αυτόλογο κρημνό, έναντι αυτής με ένθεμα, γιατί έχει συνήθως καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα⁽⁸⁾. Μια ενδιαμέση λύση, που κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια, είναι η άμεση τοποθέτηση διατατήρος με τη μαστεκτομή και πριν την ακτινοθεραπεία (delayed immediate).

Απαραίτητη είναι η επιλογή των ασθενών με κριτήριο την γενική κατάσταση, το βάρος, το ατομικό ιστορικό διαβήτη και καπνίσματος, παραγόντων που μπορεί να αυξήσουν τις χειρουργικές επιπλοκές.

Χειρουργική της μασχάλης μετά την NST

Το ποσοστό επίτευξης pCR στους λεμφαδένες κυμαίνεται μεταξύ 40-70%. Η δυνατότητα μας να εντοπίσουμε φρουρούς λεμφαδένες μετά την NST μειώνεται από 99% σε 80% γιατί επηρεάζεται η λεμφική απορροή του μαστού⁽⁹⁾. Γι' αυτό οι επιβεβαιωμένα θετικοί λεμφαδένες μασχάλης πρέπει να μαρκαριστούν με clip πριν την έναρξη της NST, ώστε να αφαιρεθούν στοχευμένα κατά την επέμβαση, ανεξάρτητα αν είναι ακόμα φρουροί ή όχι. Σήμερα η στοχευμένη λεμφαδενική αφαίρεση (TAD - targeted axillary dissection), μειώνει τα αυξημένα ψευδώς αρνητικά ευρήματα της SLNB μετά από NST και αποτελεί NCCN Guideline από 3.2024 ως επέμβαση ελαφρότερη της πλήρους κένωσης της μασχάλης, αρκεί να αφαιρεθούν 3 τουλάχιστον λεμφαδένες⁽¹⁰⁾. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί αν κάποιοι διηθημένοι λεμφαδένες έχουν πλήρως καταληφθεί από τον καρκίνο, μπορεί να μην λειτουργούν πια οι λεμφόκολλοί τους ώστε να προσλάβουν το ραδιοϊσότοπο ή τη χρωστική κι αν δεν είναι ψηλαφητοί, να παραμείνουν κρυμμένοι στη μασχάλη και να υποτροπιάσουν αργότερα⁽¹¹⁾.

Όταν οι λεμφαδένες της μασχάλης ήταν κλινικά και απεικονιστικά Ν0 πριν την NST, τότε κάνουμε πάντα βιοψία των φρουρών λεμφαδένων (SLNB) και αν το αποτέλεσμα είναι



γρΝ0 δεν απαιτείται ούτε καθαρισμός μασχάλης (AD) ούτε ακτινοβολήση μασχάλης (ART).

Όταν οι λεμφαδένες ήταν N+ προ της NST και έγιναν γρΝ0, τότε προτείνεται αποφυγή AD⁽¹²⁾ και ART⁽¹³⁾.

Όταν οι λεμφαδένες ήταν N+ προ της NST και παραμένουν ΥΡΝ+ και μετά, τότε η ενδεικνυόμενη επέμβαση είναι AD με ή χωρίς ART ανάλογα με το καρκινικό φορτίο και την απόφαση του MDT. Σε περιπτώσεις ανεύρεσης μόνο μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων (γρNITCs) οι περισσότεροι σήμερα συνιστούν αποφυγή της AD⁽¹⁴⁾. Οι μικρομεταστάσεις (γρNmi) αποτελούν πεδίο αντιπαράθεσης και ο λεμφαδεनικός καθαρισμός μασχάλης (AD) δεν υποστηρίζεται προς το παρόν ως guideline είναι όμως μια συχνή επιλογή των MDT⁽¹⁵⁾.

Η πρόβλεψη της pCR μετά από NST μόνο με απεικονιστικές μεθόδους

Προς το παρόν δεν υπάρχει απεικονιστική εξέταση με ευαισθησία και ειδικότητα άνω του 95%. Μετά από ανασκόπηση 18 trials η ευαισθησία του PET/CT φτάνει το 87%, της MRI το 79%, των υπερήχων το 83% και της ψηφιακής μαστογραφίας το 72%^(16,17,18). Συνεπώς ακόμα και με τις πιο μοντέρνες απεικονιστικές εξετάσεις δε μπορούμε ακόμα σήμερα με ασφάλεια να προβλέψουμε την pCR⁽¹⁹⁾.

Η πρόβλεψη της pCR με συνδυασμούς απεικονιστικών μεθόδων και διαδερμικών βιοψιών

Στον παρακάτω πίνακα βλέπουμε τις 5 σημαντικότερες μελέτες που συνέκριναν τα αποτελέσματα στοχευμένων διαδερμικών βιοψιών πρόβλεψης της pCR μετά από NST, με τα τελικά παθολογοανατομικά αποτελέσματα, αφού όλες οι ασθενείς εν συνεχεία χειρουργήθηκαν. Ο δείκτης των ψευδώς αρνητικών απο-

τελεσμάτων κυμαίνεται από 5% έως 37%⁽²⁰⁾.

Υποτροπή μετά από την επίτευξη pCR στην NST

Τοπική υποτροπή μαστού στην 5ετία, παρουσιάζεται περίπου στο 10% των ασθενών μετά από κλιπεκτομή και στο 2,5% μετά από μαστεκτομή,⁽²¹⁾ ενώ τοπική υποτροπή μασχάλης στη 10ετία εμφανίζεται στο 0,9% μετά από AD και στο 1,8% μετά από RT.⁽²²⁾

Οι προσπάθειες πλήρους παράλειψης της Χειρουργικής μετά από NST και πρόβλεψη pCR.

Σε εξέλιξη βρίσκονται σήμερα λίγες μελέτες, σε επιλεγμένες ασθενείς, που με βάση απεικονιστικό έλεγχο και στοχευμένες βιοψίες, φάνηκε να ανταποκρίθηκαν εξαιρετικά στην NST (exceptional responders). Δύο εργασίες έχουν μέχρι τώρα ανακοινωθεί, όπου μετά από την πρόβλεψη της pCR, δεν ακολούθησε χειρουργική εκτομή, αλλά ακτινοθεραπεία και οι ασθενείς ετέθησαν υπό παρακολούθηση. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι μέχρι στιγμής αισιόδοξα. Δεν αναφέρθηκε καμία τοπική υποτροπή, όμως ο αριθμός ασθενών είναι πολύ μικρός και το follow-up τους πολύ βραχύ. Μάριος Τασούλης, 2024, στο Royal Marsden,

σειρά 7 ασθενών και f-up 6 ετών⁽²³⁾. Kuerer, 2023, στο MD Anderson, σειρά 31 ασθενών και f-up 3 ετών⁽²⁴⁾.

Η μεγαλύτερη τρέχουσα μελέτη για την πλήρη παράλειψη της Χειρουργικής άρχισε το 2022 στην Κορέα, είναι προοπτική, non inferiority, ενός σκέλους και πολυκεντρική από 17 νοσοκομεία.⁽²⁵⁾

Πάντως στο St. Gallen 2023⁽²⁶⁾, μόνο το 14% των experts δήλωσε ότι θα παρέλειπε την επέμβαση σε ασθενείς με pCR αποδεδειγμένη μόνο με απεικονιστικές μεθόδους και διαδερμικές βιοψίες.

Προς το παρόν, η χειρουργική κλιπεκτομή είναι μια επέμβαση ελάχιστης νοσηρότητας και παραμένει η ασφαλέστερη μέθοδος για την ορθή διάγνωση της παθολογοανατομικής απόκρισης του καρκίνου του μαστού, μετά από NST.

Μελέτες πρόβλεψης pCR με VAB μετά από NAC (5 trials) και στη συνέχεια χειρουργική εκτομή

STUDY	N	METHODS	FNR
Heil 2016	50	US/VAB	FNR 26%
Heil 2020	398	All types VAB	FNR 6%
Kuerer 2022	40	12VABs+ FNA	FNR 5%
Micra 2021	525	US/VAB	FNR 37%
Nostra 2017	150	US/VAB	FNR 10%



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J Clin Oncol 1997 Jul;15(7):2483-93. **Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18** Fisher et al.
2. Lancet Oncol 2018 Jan.;19(1):27-39 **Long-term outcomes for neoadjuvant versus chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data ten randomized trials** EBCTCG
3. ESMO Open 2022 Apr;7(2):100433. **Survival after neoadjuvant therapy with trastuzumab-lapatinib and chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials** V Guarneri et al
4. Front Oncol 2022 Apr 20;12:860475. doi: 10.3389/fonc.2022.860475. eCollection 2022. **Markers Associated With Tumor Recurrence in Patients With Breast Cancer Achieving a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy** Li-Yun Xie et al
5. Breast Cancer Res Treat 2021 Feb;186(1):7-13. **Effect of time to breast cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy on survival outcomes** Mahmoud Al-Masri et al.
6. Oncol 2023 Jul 11;13:1178230. **Breast-conserving surgery versus mastectomy for treatment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy** You Chun Song et al
7. World J Surg 2020 vol 44 p 1547-51 **The Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Margin Re-excision in Breast-Conserving Surgery** Liam A Devane et al.
8. Ann Plast Surg 2023 May 19;91(1):48-54. **Immediate Breast Reconstruction After Neoadjuvant Chemotherapy** Weiru Chi et al.
9. Lancet Oncol 2013 Jun;14(7):609-18. **Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study** Thornsten Kuen et al.
10. J Clin Oncol 2016 Apr 1;34(10):1072-8. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094. Epub 2016 Jan 25. **Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection.** A.Caudle et al.
11. Ann Surg Oncol. 2025 Jan;32(1):84-91. **Impact of Clipped Node as a Sentinel Lymph Node on Axillary Staging Following Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Breast Cancer.** Moore AM et al.
12. JAMA Oncol. 2024 Jun 1;10(6):793-798. **Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy.** Montagna G, Morrow M, Weber WP
13. San Antonio Breast Cancer Symposium 12/2023: **Loco-Regional Irradiation in Patients with Biopsy-proven Axillary Node Involvement at Presentation Who Become Pathologically Node-negative After Neoadjuvant Chemotherapy: Primary Outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304.** Mamounas EI. et al
14. J Clin Oncol 2024 Nov 7;JCO2401052. doi: 10.1200/JCO.24.01052. **Online ahead of print. Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05/ICARO Study.** Montagna et al.
15. Breast Cancer Res. 2024 Jul 31;26(1):120. **Micrometastases in axillary lymph nodes in breast cancer, post-neoadjuvant systemic therapy.** Lee J. et al.
16. Sci Rep 2017 Aug 16;7(1):8479. **Direct comparison of PET/CT and MRI to predict the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis** Lihua Chen et al.
17. Cancers (Basel) 2021 Jul 14;13(14):3521. **Assessment and Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Imaging Modalities and Future Perspectives.** Valeria Romeo et al
18. Am Surg 2024 Feb;90(2):238-244. **The Role of MRI in Assessing Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy** R. Rezsallah et al.
19. Ann Surg Oncol 2022 Dec;29(13):7942-7944. **Moving Forward with Omission of Breast Cancer Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy** Henry M Kuerer
20. Am J Cancer Res. 2022 Aug 15;12(8):3512-3531. **A review of studies on omitting surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.** Feng K, Jia Z, Liu G, Xing Z, Li J, Li J, Ren F, Wu J, Wang W, Wang J, Liu J, Wang X.
21. British Journal of Cancer 103,297-302 (2010) **Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy.** Tanioka et al.
22. Cancers 2024 16(19) 3354 **Comprehensive Axillary Management of Clinically Node-Positive (cN+) Breast Cancer Patients: A Narrative Review on Neoadjuvant Chemotherapy,** Vittorio Gebbia
23. Eur J Surg Oncol 2024 Jun;50(6):108277. **Omission of breast surgery in selected breast cancer patients with excellent response to neoadjuvant systemic therapy** Marios-Konstantinos Tasoulis
24. Ann Surg Oncol 2022 Dec;29(13):7942-7944. **Moving Forward with Omission of Breast Cancer Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy** Henry M Kuerer
25. J. Breast Cancer 2024 Feb 27m(1):61-71 **Omission of breast surgery in predicted pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy: A multicenter, single-arm, Non inferiority trial** J Jung jung
26. 17th St.Gallen SG BCC2021. **Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Expert Opinions on the 17th International St. Gallen Consensus Conference.** Michael Untch

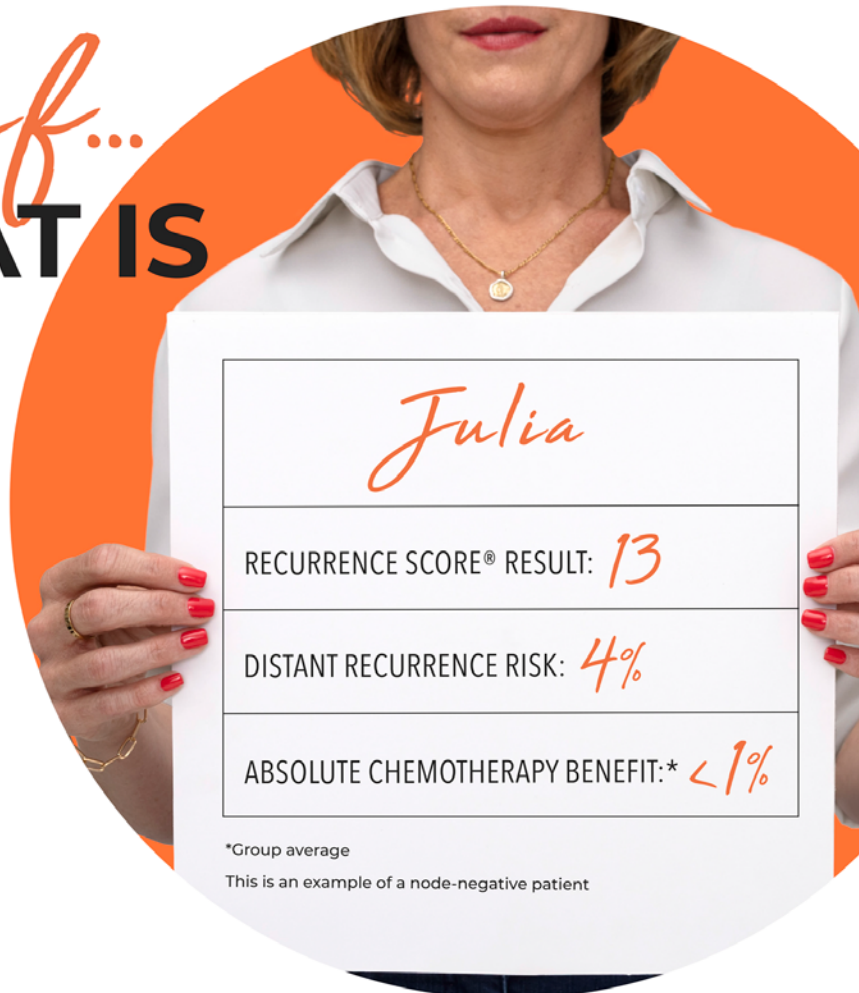
**oncotype dx[®]**

Breast Recurrence Score

FOR YOUR PATIENTS WITH EARLY-STAGE HR+, HER2- BREAST CANCER

TURN
what if...
INTO
WHAT IS

Stop wondering
“**what if**” and
find out
“**what is**” by
understanding your
patient’s individual
tumour biology, and
move forward with
confidence in their
treatment plan¹



**Personalise each
chemotherapy
decision²⁻¹⁰**

Visit
oncotypeiq.com

**Only the Oncotype DX Breast Recurrence
Score[®] test can predict the magnitude of
chemotherapy benefit^{2,3}**

**Genekor**

Committed to Biotechnological Innovation

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+, hormone receptor positive.

References:

1. Licata et al. *NPJ Breast Cancer*. 2023. 2. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006. 3. Albain et al. *Lancet Oncol*. 2010. 4. Paik et al. *N Engl J Med*. 2004. 5. Dowsett et al. *J Clin Oncol*. 2010. 6. Kalinsky et al. *NEJM*. 2021. 7. Geyer et al. *NPJ Breast Cancer*. 2018. 8. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018. 9. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2019. 10. Sparano et al. *Abstract GSI-05, SABCS*. 2022.

Oncotype DX Breast Recurrence Score, and Recurrence Score are registered trademarks of Genomic Health, Inc.
Exact Sciences is a registered trademark of Exact Sciences Corporation.
© 2023 Genomic Health, Inc. All rights reserved. EXS14224_0823_EN_INT

**EXACT
SCIENCES**



Σπύρος Λαζάρου MD
Απεικονιστής Μαστού

Αυτόματοι Τρισδιάστατοι Υπέρηχοι Μαστού ABUS: Ενδείξεις, Τεχνική Artifacts και χαρακτηρισμός βλαβών

Οι αυτόματοι τρισδιάστατοι Υπερηχοτομογράφοι Μαστού (ABUS) έχουν την τελευταία 15ετία εισέλθει στην απεικόνιση του μαστού. Χρησιμοποιούν μηχανικά καθοδηγούμενες ευρείες γραμμικές (linear) κεφαλές υπερήχων υψηλής ευκρίνειας που απεικονίζουν υπερηχογραφικά ολόκληρο τον όγκο του μαστού σε 3 διαστάσεις. Η απεικόνιση του μαστού είναι ανάλογη της Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας, με τα 2 από τα 3 επίπεδα, στεφανιαίο και οβελιαίο, να προκύπτουν από ανασύνθεση εικόνας χωρίς βεβαίως να χρησιμοποιείται ιονίζουσα ακτινοβολία ή χορήγηση σκιαγραφικού μέσου.

Με την χρήση των Υπερηχοτομογράφων ABUS αποφεύγονται οι περιορισμοί της μελέτης ολόκληρου του μαστού χειροκίνητα με κεφαλές Υπερήχων (Hand-held Ultrasound (HHUS)), όπως:

- εξάρτηση από τον χειριστή
- περιορισμένη επαναληψιμότητα
- αδυναμία σύγκρισης με προηγούμενες χρονικά εξετάσεις.

Οι Αυτόματοι Τρισδιάστατοι Υπέρηχοι Μαστού ABUS χρησιμοποιούνται σήμερα εναλλακτικά της Τομοσύνθεσης και της Μαγνητικής Μαστογραφίας, που είναι οι δύο άλλες μέθοδοι συμπληρωματικές στο screening, σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς. Στις γυναίκες αυτές που παρατηρείται και αυξημένη συχνότητα καρκίνων, η Μαστογραφία μόνη

της έχει μειωμένη ευαισθησία μέχρι 61%, εμφανίζοντας σχετικά μεγάλο αριθμό ενδιαμέσων καρκίνων.

Το συμπληρωματικό screening με ABUS αυξάνει την ευαισθησία του μαστογραφικού screening μειώνοντας επίσης τα ποσοστά επανάκλησης σε οργανωμένους πληθυσμιακούς ελέγχους, ενώ παρατηρείται αύξηση της ειδικότητας, παρόμοιας με τους χειροκίνητους Υπερήχους (1). Επιπλέον το συμπληρωματικό screening με ABUS εξαρτάται από την καμπύλη εκμάθησης τόσο για τους τεχνολόγους που κάνουν την εξέταση όσο και τους ακτινοδιαγνώστες Μαστού που τις διαβάζουν. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι οι Υπέρηχοι όταν χρησιμοποιούνται για την μελέτη ολόκληρου του Μαστού σαν screening, αδυνατούν συνήθως να ανιχνεύσουν DCIS βλάβες που ανιχνεύονται κύρια με την μαστογραφία με αποτέλεσμα όταν χρησιμοποιείται ABUS να μειώνονται τα ποσοστά υπερδιάγνωσης. Μείωση των ενδιαμέσων καρκίνων έχει καταγραφεί κύρια σε HHUS.

1. Ενδείξεις

1.1 Η κύρια ένδειξη τους είναι:

Στο Screening ως συμπληρωματική τεχνική σε Ψηφιακή Μαστογραφία σε γυναίκες με πυκνούς Μαστούς (κατηγορία C, D)

Πολλές μελέτες και προσωπική εμπειρία μας από την χρήση ABUS Υπερηχοτομογράφου στο Κέντρο Διάγνωσης Παθήσεων Μαστού από το

2011, καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους όταν γίνονται συμπληρωματικά με την μαστογραφία στο screening γυναικών με πυκνούς μαστούς με απόδοση παρόμοια της μελέτης ολόκληρου του μαστού χειροκίνητα με κεφαλές Υπερήχων hand-held Ultrasound (HHUS). Αναφέρεται επίσης αύξηση του ρυθμού ανίχνευσης σε 1.9-7.7 περιστατικά ανά 1000 γυναίκες συγκριτικά με την μαστογραφία μόνη της. Η ευαισθησία αυξήθηκε σε 21.6-41.0% με την ειδικότητα να ποικίλει (2).

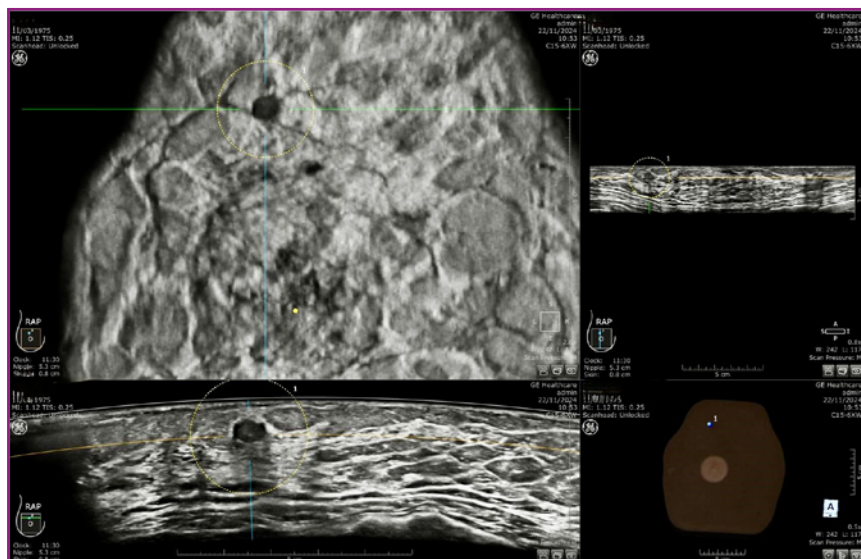
1.2 Δευτερεύουσες ενδείξεις είναι:

1.2.1 Παρακολούθηση καλοήθων βλαβών BIRADS 3 με Υπέρηχους

Το ABUS χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση καλοήθων βλαβών BI-RADS 3, όπως τα ιναδενώματα, εξαιτίας την ακριβούς καταγραφής τους και του προσανατολισμού τους με την χρησιμοποίηση 3 επιπέδων απεικόνισης, της ακριβούς μέτρησης του μεγέθους της βλάβης και της απόστασής τους από την θηλή. **(Εικόνα 1)**

1.2.2 Προεγχειρητικό mapping σε διαγνωσμένους καρκίνους - Τοπικό staging

Η Μαγνητική Τομογραφία Μαστού (MRI) θεωρείται η εξέταση εκλογής στην εκτίμηση της έκτασης της νόσου και τον χειρουργικό θεραπευτικό σχεδιασμό. Το 3D ABUS μπορεί να

**Εικόνα 1.**

Μικρό ινοαδένωμα που επιβεβαιώθηκε μετά από βιοψία. Στο στεφανιαίο επίπεδο το ινοαδένωμα εμφανίζει συνήθως στο ABUS στρογγυλή απεικόνιση έναντι της παράλληλης με το δέρμα που συνήθως παρατηρείται στο HHUS, ενώ στις εγκάρσιες τομές εμφανίζει επιμήκη διαμόρφωση ανάλογη με αυτή του χειροκίνητου Υπερήχου.

χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά του MRI για ανίχνευση επιπλέον ύποπτων βλαβών εξαιτίας του τρισδιάστατου προσανατολισμού και της επαναληψιμότητάς του.

Σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του MRI είναι ότι η ασθενής κατά την εξέτάσή της με ABUS είναι σε ύπτια θέση όπως και στο χειρουργικό κρεβάτι ενώ στο MRI είναι σε πρηνή θέση απεικόνισης.

1.2.3 Παρακολούθηση χειρουργημένων καρκίνων σε συνδυασμό με Ψηφιακή Μαστογραφία.

Το στεφανιαίο επίπεδο που απεικονίζει τον μαστό στο ABUS σε συνδυασμό με τα άλλα δύο επίπεδα (εγκάρσιο και οβελιαίο) αλλά και η σύγκριση δύο εξετάσεων σε απόσταση ενός χρόνου ή μία από την άλλη, επιτρέπει την καλύτερη καταγραφή των μετεγχειρητικών αλλοιώσεων στη θέση ογκεκτομής και συνεπώς την πλέον εύκολη καταγραφή μίας υποτροπής. Το MRI εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σαν gold standard για την ανίχνευσή της. (Εικόνα 2)

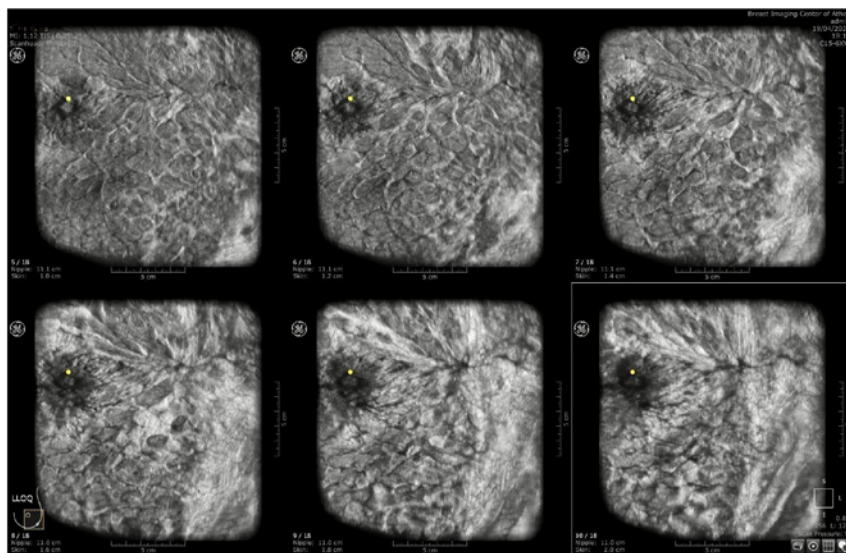
1.2.4. Παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε Neoadjuvant Chemotherapy

Οι Υπέρηχοι μπορούν να είναι χρήσιμοι στην πρώιμη καταγραφή απάντησης σε χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), μιας κακοήθειας. Το ABUS εξαιτίας του τρισδιάστατου προσανατολισμού και της ακριβούς επαναληψιμότητάς του είναι μία καλή εναλλακτική προσέγγιση σε σύγκριση με τους χειροκίνητους υπερήχους. Σε πρόσφατη μελέτη του Wang et al. αναφέρεται

υψηλή ευαισθησία (88.1%) και ειδικότητα (81.5%) στο στεφανιαίο επίπεδο του ABUS, στην εκτίμηση παθολογικής πλήρους απάντησης μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ (3).

1.2.5. Second-look ABUS

Μία άλλη χρήση του ABUS είναι η περαιτέρω μελέτη ευρήματος της Μαγνητικής Τομογραφίας Μαστού αντί του χειροκίνητου second look Υπερήχου.

**Εικόνα 2.**

Ετήσιο Follow-up σε γυναίκα με ογκεκτομή και χαρακτηριστικό retraction phenomenon σε στεφανιαίο επίπεδο.



1.2.6 ABUS σε συμπτωματικά ευρήματα

Το στεφανιαίο επίπεδο είναι ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του ABUS, που δεν διαθέτουν οι χειροκίνητοι υπέρηχοι παρά μόνο αυτοί με 3D κεφαλές. Επιτρέπει την απεικόνιση μιας βλάβης στο ανατομικό επίπεδο παράλληλα με τον μείζονα θωρακικό μυ και επιτρέπει την καλύτερη ανάδειξη και χαρακτηρισμό της βλάβης. Ένα από τα ξεχωριστά χαρακτηριστικά σε στεφανιαίο επίπεδο είναι το καλούμενο σημείο έλξης των παρακείμενων ιστών (retraction phenomenon) που αποτελεί συχνά σημείο αρχιτεκτονικής διαταραχής και κακοήθειας ανάλογο με αυτό που καταγράφεται στη Τομοσύνθεση που μπορεί να ανιχνεύει μη ασβεστοποιημένους καρκίνους σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς. Το φαινόμενο έλξης και η ανίχνευση μικρολοβίωσης φαίνονται τα πλέον ισχυρά σημεία για την ανίχνευση καρκίνου σε μία μελέτη με ABUS και φαίνεται να λειτουργούν σε non-mass υπερηχογραφικές βλάβες.

2. Τεχνική εξέτασης ABUS

Ένα βασικό πρωτόκολλο εξέτασης με σύστημα ABUS περιλαμβάνει την εξέταση ξεχωριστά κάθε μαστού σε τρία επίπεδα προσθιο-οπίσθια (AP) λοξή (LAT) και έσω (MED) θέση, που παράγουν 6 ογκομετρικές εικόνες για τους δύο μαστούς. Επιπλέον λήψεις χρησιμοποιούνται σε μεγάλους μαστούς. Ο απαιτούμενος χρόνος για ολοκλήρωση μίας εξέτασης είναι πε-

ρίπου 15-20 λεπτά. Η τρισδιάστατη μελέτη επεξεργάζεται αυτόματα και ανασυντίθεται σε πολλαπλά επίπεδα (κύρια σε στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο) και μεταφέρεται σε εξειδικευμένο σταθμό εργασίας που γίνεται η μελέτη των εικόνων από τον απεικονιστή μαστού.

3. Artifacts

Είναι συχνά ευρήματα που δυσκολεύουν την εξέταση και οφείλονται είτε σε κακή τεχνική είτε σε φυσιολογικές ανατομικές δομές που επηρεάζουν την εικόνα, δημιουργώντας σκιάσεις ή κρύβοντας ευρήματα και υποδυόμενα ύποπτα σημεία. Κακή τοποθέτηση κεφαλής Υπερήχου, κακή επαφή λόγω έλλειψης ικανής ποσότητας γαλακτώματος στο δέρμα και σκιάσεις που δυσκολεύουν την απεικόνιση μίας βλάβης είναι μερικά από αυτά που όμως είναι εφικτό να αποφευχθούν με την πρόοδο της καμπύλης εκμάθησης από τον Τεχνολόγο που κάνει την εξέταση και τον Ακτινοδιαγνώστη που την μελετά.

4. Χρήση ηλεκτρονικά υποβοηθούμενης διάγνωσης (Computer-Aided Detection)

Ένα από τα μειονεκτήματα του ABUS είναι ο αυξημένος χρόνος διαβάσματος του μεγάλου αριθμού εικόνων που παράγονται και αναλύονται σε στεφανιαίο, οβελιαίο και εγκάρσιο επίπεδο. Η ανάπτυξη συστήματος ηλεκτρονικής υποβοηθούμενης διά-

γνωσης που είναι πλέον διαθέσιμη (CAD-Υπερήχων) μειώνει σημαντικά τον χρόνο διαβάσματος κατά 35% ενώ βελτιώνει σημαντικά την διαγνωστική ακρίβεια (4).

5. Χαρακτηρισμός αλλοιώσεων Μαστού

5.1 ABUS απεικόνιση Καλοήθων Παθήσεων

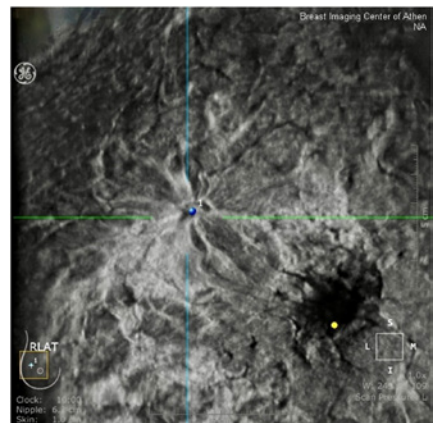
Στα πλαίσια ενός προληπτικού ελέγχου η ανίχνευση ενός καλοήθους ευρήματος όπως μιας κύστης ή ενός ιναδενώματος δεν προσθέτει τίποτα σε αυτόν. Στο screening η ανίχνευση ενός ύποπτου ευρήματος (και πιθανά ενός αρχόμενου καρκίνου) σε μία μαστογραφία ή στον συνδυασμό της με έναν υπέρηχο είναι το πιο σημαντικό.

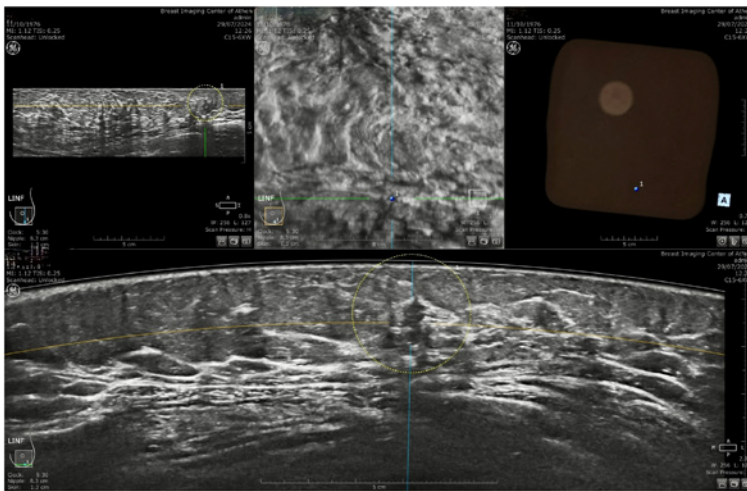
Τα καλοήθη χαρακτηριστικά μίας βλάβης καταγράφονται στο εγκάρσιο επίπεδο όπως στον χειροκίνητο υπέρηχο ενώ επιπλέον ανατομικές πληροφορίες προστίθενται με το στεφανιαίο επίπεδο που είναι μοναδικό στο ABUS, με αποτέλεσμα την αύξηση την ειδικότητας της εξέτασης συγκριτικά με το HHUS. Αυτό που λείπει στο ABUS είναι η εκτίμηση της αγγείωσης και της ελαστικότητας μιας βλάβης που την προσθέτουμε με χειροκίνητο υπέρηχο όταν χρειαζόμαστε περαιτέρω χαρακτηρισμό (second-look Υπέρηχος σε εύρημα ABUS).

5.2 ABUS απεικόνιση Καρκίνων του Μαστού

Εικόνα 3, Εικόνα 4.

Εικόνα 3.
Τυπική απεικόνιση ενός διηθητικού καρκίνου του Μαστού σε στεφανιαίο επίπεδο, με το χαρακτηριστικό σημείο έλξης των παρακείμενων ιστών (retraction phenomenon) συχνά σημείο αρχιτεκτονικής διαταραχής και κακοήθειας ανάλογης αυτής που καταγράφεται στη Τομοσύνθεση.



**Εικόνα 4.**

Όλοι οι καρκίνοι δεν εμφανίζουν *retraction phenomenon*. Απεικονίζονται όμως ακόμα και αν είναι μικροί, στο εγκάρσιο επίπεδο στο οποίο η διακριτική χωρική ικανότητα είναι υψηλή. Στην μελέτη με ABUS ένα μεγάλο πλεονέκτημα είναι η ακριβής καταγραφή της ώρας που ευρίσκεται η βλάβη και η απόστασή της από τη θηλή και το δέρμα με την ασθενή μάλιστα σε ύπτια θέση.

Συμπερασματικά

Οι Υπέρηχοι ABUS είναι μία πολλά υποσχόμενη τεχνική μελέτης ολοκλήρου του μαστού που διενεργείται από εκπαιδευμένους Τεχνολόγους με συγκεκριμένο πρωτόκολλο εξέτασης. Οι Απεικονιστές Μαστού το χρησιμοποιούν σήμερα συμπληρωματικά στο μαστογραφικό screening σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς (5,6,7,8).

Στη πράξη η επαναληψιμότητα και το συγκεκριμένο και ίδιο πρωτόκολλο απεικόνισης του μαστού παράγουν ένα πλεονέκτημα για το ABUS έναντι των χειροκίνητων Υπέρηχων σαν συμπληρωματική εξέταση στο screening.

Όταν χρησιμοποιείται συμπληρωματικά σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς, επιτρέπει την ανίχνευση μικρών, πρώιμου σταδίου διηθητικών καρκίνων αλλά

ταυτόχρονα οδηγεί σε μείωση του ρυθμού επανάκλησης και αυξάνει την ειδικότητα (9,10).

Υπάρχει μία καμπύλη εκμάθησης τόσο στη παραγωγή των εικόνων ABUS όσο και στο διάβασμά τους που σαφώς εξαρτάται από την εμπειρία του απεικονιστή.

Με προϋπάρχουσα εμπειρία στην Υπερηχογραφική απεικόνιση των ευρημάτων φυσιολογικών και παθολογικών, η καμπύλη εκμάθησης για το ABUS αναμένεται να είναι συγκρίσιμη με αυτή για την Τομοσύνθεση.

Η κατανόηση των λαθών στην απόκτηση και μελέτη των εικόνων ABUS μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα της εξέτασης και συνεπώς την χρησιμότητά της σαν συμπληρωματική εξέταση σε ασυμπτωματικές γυναίκες με πυκνούς μαστούς.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, Van Ravesteyn NT, Cevik M, Alagoz O, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med.* 2015;162:157–66.
2. Vourtsis A. Three-dimensional automated breast ultrasound: technical aspects and first results. *Diagn Interv Imaging.* 2019;100:579–92.
3. Wang X, Huo L, He Y, Fan Z, Wang T, Xie Y, et al. Early prediction of pathological outcomes to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients using automated breast ultrasound. *Chin J Cancer Res.* 2016;28:478–85.
4. van Zelst JCM, Tan T, Clauser P, Domingo A, Dorrius MD, Drieling D, et al. Dedicated computer-aided detection software for automated 3D breast ultrasound; an efficient tool for the radiologist in supplemental screening of women with dense breasts. *Eur Radiol European Radiology.* 2018;28:2996–3006.
5. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, Inciardi MF, Guingrich JA, Hashimoto BE, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the Somolnsight study. *Radiology.* 2015;274:663–73.
6. Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelini O, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer.* 2008;44:539–44.
7. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, Inciardi MF, Guingrich JA, Hashimoto BE, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the Somolnsight study. *Radiology.* 2015;274:663–73.
8. Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur J Radiol.* 2016;85:1554–63.
9. Kim SH, Kim HH, Moon WK. Automated breast ultrasound screening for dense breasts. *Korean J Radiol.* 2020;21:15–24.
10. Berg WA, Vourtsis A. Screening breast ultrasound using handheld or automated technique in women with dense breasts. *J Breast Imaging.* 2019;1:283–96.



Pintuition® Surgical marker navigation

Ασύρματος εντοπισμός
μη ψηλαφητών βλαβών



- Πρώιμος εντοπισμός έως και 180 ημερών
- Εύκολη ανίχνευση ανεξαρτήτως απεικονιστικής μεθόδου
- Ογκοπλαστική ελευθερία
- Διασφάλιση απόστασης υγιών ορίων
- Εστιασμένη καθοδήγηση για TAD

Netherlands cancer institute spin-off





Ακτινοθεραπεία εναντίον ορμονοθεραπείας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου

Αθανάσιος Ι. Δημόπουλος

Διευθυντής Συντονιστής Κέντρου Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Metropolitan Hospital
Priv. Doz. Dr. Medical University of Vienna - Fmr. ESTRO Faculty Member

Το 70-80% όλων των ασθενών με πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού ή **Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)** αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και επικουρική ακτινοθεραπεία. Το θεωρητικό υπόβαθρο για την ακτινοβολήση ολοκλήρου του μαστού (**Whole Breast Irradiation - WBI**) μετά από ογκεκτομή, αποτελεί το γεγονός ότι σε μονο-εστιακούς όγκους έχουν ανευρεθεί υπολειμματικά καρκινικά κύτταρα σε απόσταση > 2 cm από τον πρωτοπαθή όγκο σε ποσοστό > 40% [1].

Πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει την ισοδυναμία της μαστεκτομής και του συνδυασμού επέμβασης διατήρησης του μαστού ακολουθούμενης από ακτινοθεραπεία. Έξι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο αυτών θεραπευτικών χειρισμών [2]. Για τις ασθενείς μετά από ογκεκτομή, τα ποσοστά τοπικής υποτροπής αυξάνονται κατά 3-4 φορές εάν η ακτινοθεραπεία παραλειφθεί. Έχει αποδειχθεί ότι η **WBI** μετά από ογκεκτομή όχι μόνο μειώνει το ποσοστό τοπικής υποτροπής, αλλά βελτιώνει και το συνολικό ποσοστό επιβίωσης στα 15 έτη [3] [4]. Μια σουηδική μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ογκεκτομή-ακτινοθεραπεία με την αποτελεσματικότητα της μαστεκτομής (με ή χωρίς ακτινοθεραπεία), σε σχεδόν 49.000 ασθενείς με καρκίνο μαστού T1-2N0-2. Στην μελέτη αυτή η ο συνδυασμός ογκεκτομή-ακτινοθεραπεία οδήγησε σε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, η

οποία διατηρήθηκε και στην πολυπαράγοντική ανάλυση [5].

Συνολικά, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού με επακόλουθη ακτινοθεραπεία βελτιώνει την συνολική επιβίωση. Ως αποτέλεσμα, η επικουρική **WBI** ενδείκνυται για όλες τις ασθενείς με πρώιμο διηθητικό καρκίνο μετά από επέμβαση διατήρησης του μαστού, ανεξαρτήτως από το εάν έχουν προσβληθεί οι λεμφαδένες.

Ένα ερώτημα που τίθεται συχνά είναι εάν γυναίκες άνω των 70 ετών, με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής μπορούν να αποτελέσουν εξαίρεση για την χορήγηση επικουρικής **WBI** μετά από ογκεκτομή. Είναι γεγονός ότι αρκετές κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της παράλειψης της ακτινοθεραπείας σε γυναίκες υψηλής ηλικίας με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (**HR+**) [6-11].

Η **CALGB 9343** ανέλυσε 636 γυναίκες με ηλικία ≥ 70 ετών, με T1N0, **HR+** καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ταμοξιφαίνη και **WBI** ή ταμοξιφαίνη μόνο. Στα 10 έτη, ο κίνδυνος τοπικο-περιοχικής υποτροπής ήταν 2% στο σκέλος ταμοξιφαίνης + **WBI** και 10% στο σκέλος της ταμοξιφαίνης [9].

Η **PRIME-II** περιλάμβανε 1326 γυναίκες με ηλικία > 65 ετών, με **HR+** όγκους < 3 cm και αρνητικούς λεμφαδένες μετά από ογκεκτομή, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενδοκρινική θεραπεία και **WBI** ή ενδοκρινική θεραπεία μόνο. Στα 5 έτη, ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής ήταν

10% στο σκέλος της μόνο-θεραπείας και 1% στο σκέλος της συνδυασμένης θεραπείας, με την διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Τα ποσοστά περιοχικής υποτροπής ήταν 1.5% έναντι 0.5% [10].

Η μελέτη της **Austrian Breast and Colorectal Cancer Group** περιλάμβανε 869 μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με όγκους < 3 cm, Grade 1-2, με αρνητικούς λεμφαδένες, **HR+**, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε ενδοκρινική θεραπεία και **WBI** ή ενδοκρινική θεραπεία μόνο. Μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 54 μηνών, το συνολικό ποσοστό των υποτροπών ήταν 2.1% για την ομάδα που θεραπεύτηκε με ενδοκρινική θεραπεία συν **WBI** και 6.1% για την ομάδα που θεραπεύτηκε με ενδοκρινική θεραπεία μόνο. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική [12].

Παρόλο που τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η ακτινοθεραπεία επιφέρει ένα στατιστικά σημαντικό όφελος για τον τοπικό έλεγχο, στον αντίποδα υπάρχει το επιχείρημα ότι το όφελος αυτό καθαρά αριθμητικά είναι πολύ μικρό. Είναι γεγονός όμως, ότι οι μελέτες αυτές οδήγησαν στην προσθήκη της σημείωσης στις κατευθυντήριες οδηγίες, ότι σε ηλικιωμένες ασθενείς μετά από ογκεκτομή και όγκους χαμηλού κινδύνου μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αποφυγής της ακτινοθεραπείας.

Είναι αξιοσημείωτο, ότι η επίδραση που είχαν όλα τα παραπάνω στην αποκλιμάκωση της θεραπείας των ηλικιωμένων γυναικών με **HR+** πρώιμο καρκίνο του μαστού ήταν μικρή.



Πληθυσμιακές αναλύσεις από τις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά αναφέρουν ότι οι περισσότερες από αυτές τις γυναίκες συνεχίζουν να υποβάλλονται σε **WBI** [13, 14]. Παράγοντες που σίγουρα συμβάλλουν σε αυτό τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών, είναι αφενός η ανησυχία σχετικά με την τοξικότητα της ενδοκρινικής θεραπείας και αφετέρου η ανησυχία για μη συμμόρφωση των ασθενών. Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις αναφέρουν ότι έως και το 28% των συμμετεχόντων σε μελέτες και τα δύο τρίτα των ασθενών του γενικού πληθυσμού δεν ολοκληρώνουν τα 5 έτη επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας [15, 16]. Επιπλέον, γυναίκες οι οποίες δεν υποβάλλονται σε **WBI** και έχουν κακή συμμόρφωση στην λήψη της ενδοκρινικής θεραπείας εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση τοπικής υποτροπής [17].

Την χορήγηση ακτινοθεραπείας και όχι ορμονοθεραπείας για τις γυναίκες αυτές, υποστηρίζουν και τα δεδομένα της προκαταρκτικής ανάλυσης της **EUROPATRIAL**, η οποία

είχε ως καταληκτικά σημεία την ποιότητα ζωής και τις τοπικές υποτροπές μετά από 5 έτη [18]. Η μελέτη αυτή συνέκρινε την ενδοκρινική θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης ή ταμοξιφαίνη για 5-10 έτη, με την ίδια ενδοκρινική θεραπεία μαζί με **WBI** ή μερική επιταχυνόμενη ακτινοβόληση του μαστού σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με διηθητικό καρκίνο μαστού μετά από ογκεκτομή (ηλικία > 70 ετών, stage I, luminal A). Η πρόσφατη ανάλυση της μελέτης, η οποία αφορούσε μόνο την ποιότητα ζωής (τα αποτελέσματα για τον τοπικό έλεγχο αναμένονται αργότερα), έδειξε ότι η ενδοκρινική θεραπεία σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ποιότητας ζωής συγκριτικά με την ακτινοθεραπεία. Επίσης οι ανεπιθύμητες παρενέργειες ήταν πιο συχνές στο σκέλος της ενδοκρινικής θεραπείας.

Ο χρόνος παρακολούθησης της συγκεκριμένης μελέτης είναι ακόμη πολύ μικρός για να συγκριθούν τα ογκολογικά αποτελέσματα, ειδικά για αυτές τις ασθενείς χαμηλού κινδύνου, όπου οι υποτροπές μπορεί να

εμφανιστούν πολύ αργότερα. Στον αντίποδα όμως, υπάρχουν αποτελέσματα αναφορικά με τον έλεγχο της νόσου από παλαιότερες μελέτες όπως η **NSABP-B21** και η **German Breast Cancer Study Group Trial V**, τα οποία έχουν δείξει ότι η επικουρική χορήγηση **WBI** δεν είναι υποδεέστερη από την επικουρική χορήγηση ενδοκρινικής θεραπείας [7, 11].

Συνολικά, φαίνεται ότι πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί στο να αποφασίζουμε υπέρ της αποφυγής της ακτινοθεραπείας για τις γυναίκες αυτές. Επίσης, τα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι πρέπει να είμαστε και δύσπιστοι με την θεώρηση ότι η ορμονοθεραπεία μπορεί να αντικαταστήσει την ακτινοθεραπεία, ειδικά εάν έχουμε στην μνήμη μας ότι επιδεινώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Όπως για πολλά ογκολογικά διλήμματα, έτσι και για αυτό, η μοναδική λύση είναι ο εξατομικευμένος χειρισμός της κάθε ασθενούς, ο οποίος στηρίζεται και σε επιπλέον παράγοντες.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-990.
- Tendulkar D, Shah CH. Early breast cancer. In *Essentials of Clinical Radiation Oncology*, 1st ed.; Ward, MC, Tendulkar RD, Videtic GMM. Eds. Demos Medical: New York, NY, USA, 2018; p.158. ISBN 9780826168559.
- Clarke M, Collins R, Darby S et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
- Darby S, McGale P, Correa C et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-1716.
- de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival after Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg.* 2021; 156: 628-637.
- Blamey RW, Bates T, Chetty U et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancer of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2294-2302.
- Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141-4149.
- Fyles AW, Mc Cready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-970.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2382-2387.
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIMEII): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 266-273.
- Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomized clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010; 46: 95-101.
- Potter R, Gnant M, Kwasny W et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 334-340.
- Goldberg M, Sutradhar R, Paszat L et al. Patterns of adjuvant care and outcomes of elderly women with stage I breast cancer after breast-conserving surgery: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 176: 657-667.
- Nichol AM, Chan EK, Lucas S et al. The use of hormone therapy alone versus hormone therapy and radiation therapy for breast cancer in elderly women: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 829-839.
- Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
- Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
- Rodin D, Sutradhar R, Jerzak KJ et al. Impact of non-adherence to endocrine therapy on recurrence risk in older women with stage I breast cancer after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 201: 77-87.
- Meattini I, De Santis MC, Visani L et al. Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer (EUROPA): a preplanned interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Oncol* 2025; 26(1): 37-50.



Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs): ένας πολλή υποσχόμενος αλλά όχι ακόμα καθιερωμένος βιοδείκτης στον καρκίνο του μαστού

Όλγα Κουρούκλη

Ειδικευόμενη Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Ν.Α.
«Ο Ευαγγελισμός»
Υποψήφια διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών

Ελένη Κουρέα

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής

Εισαγωγή

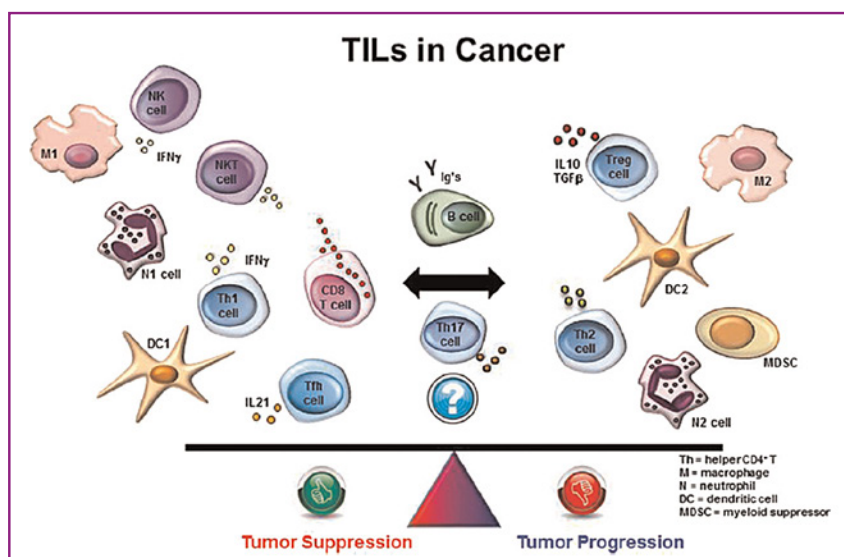
Τα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (TILs), είναι ενδεικτικά της ανοσολογικής αντίδρασης έναντι του όγκου και φαίνεται να έχουν σημαντική προγνωστική και προβλεπτική αξία στον καρκίνο του μαστού (breast cancer - BC), ιδίως στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (triple negative breast cancer - TNBC). Ο βαθμός λεμφοκυτταρικής διήθησης ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών μοριακών υποτύπων του BC και αντικατοπτρίζει την ικα-

νότητα του όγκου να κινητοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα («ανοσογονικότητα»), αλλά και την ευαισθησία του έναντι σε αυτό. Τα TILs θα μπορούσαν, λοιπόν, να αξιοποιηθούν για την επιλογή των ασθενών με πιθανό όφελος από την ανοσοθεραπεία(1). Στο 18th St. Gallen International Breast Cancer Conference (SGBCC, 2023), αν και αναγνωρίστηκε η προγνωστική αξία των TILs, δεν εγκρίθηκε, για μία ακόμη φορά, η λήψη κλινικών αποφάσεων βάσει του αριθμού των TILs (2). Στο παρόν άρθρο θα ανα-

φερθούμε στο βιολογικό υπόβαθρο, τον τρόπο αξιολόγησης των TILs, στην προγνωστική και προβλεπτική σημασία τους στους διαφορετικούς υποτύπους του BC, αλλά και σε ενδεχόμενους προβληματισμούς που αναστέλλουν την καθιέρωσή τους ως βιοδείκτη ρουτίνας.

Βιολογική σημασία των TILs

Μεταξύ των υποτύπων του BC, ο TNBC και ο HER2+ BC εμφανίζουν την πιο πλούσια λεμφοκυτταρική διήθηση. Η φλεγμονώδης απόκριση φαίνεται να είναι ανάλογη του φορτίου μεταλλάξεων του όγκου (tumor mutation burden - TMB) και της παραγωγής νεοαντιγόνων από τα καρκινικά κύτταρα. Μάλιστα, η συχνή ανεύρεση στον TNBC τριτογενών λεμφοειδών δομών (tertiary lymphoid structures), οι οποίες προσομοιάζουν με λεμφαδένες και όπου πιθανώς παρουσιάζονται τα νεοαντιγόνα και δημιουργείται ανοσολογική μνήμη, ενισχύει την παραπάνω άποψη (3). Η ανοσολογική αντίδραση έναντι του όγκου είναι μια δυναμική διαδικασία, που εμποδίζει αρχικά την εξάλειψη του όγκου και κατά την πρόοδο της νόσου, στη φάση της ανοσοδιαφυγής, επιτρέπει την εξάπλωσή του. Η αντικαρκινική ή η αντίθετη, ευσδυτική για τον καρκίνο δράση του ανοσοποιητικού συστήματος εξαρτάται από τη σύσταση του ανοσολογικού μικροπεριβάλλοντος. Αυτό αποτελείται αφ' ενός από κύτταρα που



Εικόνα 1.

Η δράση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του όγκου καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ των κυττάρων που καταστέλλουν και των κυττάρων που παράγουν τον όγκο. (Salgado et al., 2014)



καταστέλλουν τον όγκο, όπως τα M1 μακροφάγα, τα myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), τα κυτταροτοξικά CD8+ T λεμφοκύτταρα, τα Th1 και T_{HH} CD4+ λεμφοκύτταρα και αφ' ετέρου από κύτταρα που προάγουν τον όγκο, όπως τα M2 μακροφάγα, τα Th2 CD4+ λεμφοκύτταρα και τα Tregs (Εικόνα 1) (4). Έχει βρεθεί ότι οι περιπτώσεις BC με αυξημένα TILs περιέχουν ιστικά CD8+ κύτταρα μνήμης με ικανότητα ανοσοεπιτήρησης, τα οποία εκφράζουν μόρια σημείων ανοσολογικού ελέγχου (immune check point molecules) και είναι οι κύριοι στόχοι της ανοσοθεραπείας με αναστολείς των σημείων ανοσολογικού ελέγχου (immune check point inhibitors-ICIs) (5).

Αξιολόγηση των TILs

Η ποσοτικοποίηση των TILs πραγματοποιείται σε τομές ηωσίνης-αιματοξυλίνης και θα πρέπει να ακολουθεί τη μεθοδολογία που προτάθηκε από τη διεθνή ομάδα εργασίας για τα TILs(4). Αξιολογούνται μόνο τα στρωματικά TILs (stromal TILs – sTILs), τα οποία είναι πιο ισχυρός και αναπαγωγίμος βιοδείκτης από τα TILs που βρίσκονται σε επαφή με τα καρκινικά κύτταρα (intratumoral TILs - iTILs). Προσμετρούνται τα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα του στρώματος εντός των ορίων του όγκου και αποδίδονται ημιποσοτικά ως ποσο-

στό της έκτασης που καταλαμβάνουν προς τη συνολική έκταση του στρώματος (Εικόνα 2). Διαδικτυακό εκπαιδευτικό υλικό είναι διαθέσιμο από τη διεθνή ομάδα εργασίας (<https://www.tilsinbreastcancer.org/>) σε μια προσπάθεια να αυξηθεί η συμφωνία μεταξύ των παθολογοανατόμων, η οποία βρίσκεται σε πολύ καλά επίπεδα και αυξάνεται με τη χρήση εικόνων αναφοράς (μέση συμφωνία 92%) (6,7). Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης για την ποσοτικοποίηση των TILs με εξαιρετική απόδοση έχουν αναπτυχθεί, αλλά βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο (8,9).

Προγνωστική και προβλεπτική αξία των TILs

TNBC

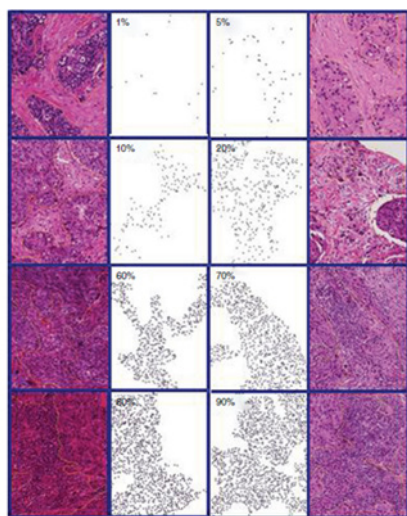
Η προγνωστική αξία των TILs στον πρώιμο TNBC είναι καθιερωμένη ως δεδομένο επιπέδου 1B (Level of Evidence 1B) (1). Στη μεγάλη συγκεντρωτική ανάλυση από τους Loiet. al., τα sTILs στη διάγνωση αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητος θετικός προγνωστικός παράγοντας. Ασθενείς με N0 TNBC και sTILs ≥30% είχαν 99% τριετή συνολική επιβίωση (10). Ο αριθμός των TILs προβλέπει την ανταπόκριση στην εισαγωγή χημειοθεραπείας (ΧΜΘ), με το υψηλό ποσοστό TILs να συσχετίζεται με την πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) (11). Η πρόγνωση των ασθενών με πρώιμο TNBC και αυξημένα TILs είναι εξαιρετική, ακόμα και χωρίς νεοεπιχειρητική ή επικουρική ΧΜΘ (12,13). Ωστόσο, σύμφωνα με τη γνώμη των ειδικών του 18^{ου} SGBCC, τα TILs δε θα πρέπει να κατευθύνουν την απόφαση για παράλειψη της ΧΜΘ (2).

Τα TILs είναι επίσης ένας ελκυστικός πιθανός προβλεπτικός βιοδείκτης της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία, ο οποίος ενδεχομένως να

μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά ή συνδυαστικά με το PD-L1. Το PD-L1 δε συνιστά ιδανικό βιοδείκτη καθώς η κλινική εφαρμογή του εγείρει κάποιους προβληματισμούς, που αφορούν τη διαφορετική απόδοση των διαφόρων ανοσοϊστοχημικών αντισωμάτων, την έλλειψη τυποποίησης, την υποκειμενικότητα στην αξιολόγησή του, την ετερογένεια στην έκφρασή του κ.α. (14). Τα sTILs συσχετίζονται θετικά με την έκφραση του PD-L1 (15,16) και με την επίτευξη pCR έπειτα από νεοεπιχειρητική χημειοανοσοθεραπεία (15,17). Σύμφωνα τη μελέτη KEYNOTE-086, τα sTILs μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή των ασθενών με μεταστατικό TBNC οι οποίες είναι πιθανό να ωφεληθούν από τη μονοθεραπεία με pembrolizumab(16). Ωστόσο, στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 IMpassion 130, τα sTILs δεν προσέθεσαν επιπλέον όφελος, πέραν αυτού του PD-L1, στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε PD-L1 αναστολείς. Από τους ασθενείς με αυξημένα sTILs, κλινικό όφελος από τη διπλή θεραπεία με atezolizumab και pembrolizumab είχαν μόνο εκείνοι με θετικό PD-L1 (≥1%) στα φλεγμονώδη κύτταρα (PD-L1 IC+) (18). Αντίθετα, στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη Gerpar Nuevaota sTILs, και όχι το PD-L1 IC, ήταν προβλεπτικά της pCR έπειτα από το συνδυασμό durvalumab και ΧΜΘ (19). Αν και η ανεξάρτητη προβλεπτική αξία των TILs όσον αφορά την ανοσοθεραπεία δεν έχει ακόμα ευρέως τεκμηριωθεί, μια πρόταση είναι η αξιοποίησή τους ως μέθοδο διαλογής, με τη λογική ότι όγκοι με χαμηλό αριθμό TILs είναι απίθανο να είναι PD-L1+ (14).

HER2+ BC

Τα HER2+ καρκινώματα του μαστού εμφανίζουν συχνά λεμφοκυτταρική διήθηση (20). Όπως και στον



Εικόνα 2.

Ημιποσοτική μέθοδος αξιολόγησης των TILs(Salgado et al., 2014)



TNBC, τα TILs είναι θετικός προγνωστικός παράγοντας στον πρώιμο HER2+ BC (21-24). Η Fin HER μελέτη συνέδεσε τα αυξημένα TILs με αυξημένο κλινικό όφελος από την προσθήκη trastuzumab στο θεραπευτικό σχήμα (21), εύρημα που είναι σε συμφωνία με την άποψη ότι το ανοσολογικό σύστημα ευοδώνει τη δράση της αντι-HER2 θεραπείας (25). Οι ασθενείς με HER2+ BC και υψηλό ποσοστό TILs μπορεί να ωφελούνται από αποκλιμάκωση της θεραπείας με trastuzumab (22). Τα TILs προβλέπουν επίσης την ανταπόκριση στη νεοεπικουρική ΧΜΘ, ανεξάρτητα από την προσθήκη trastuzumab (26,27).

Όσον αφορά τον μεταστατικό HER2+ BC, η μελέτη CLEOPATRA συνέδεσε τον υψηλό αριθμό TILs (> 20%) με βελτιωμένη πρόγνωση, ενδεικτική της διατήρησης της αντικαρκινικής λειτουργίας των T κυττάρων τελεστών (28). Το ενδεχόμενο ενίσχυσης της δράσης τους μέσω ανοσοθεραπείας εξετάστηκε σε κλινικές μελέτες, χωρίς ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μέχρι στιγμής (1). Αντίθετα με τη μελέτη CLEOPATRA, στη μελέτη Canadian Cancer Trials Group MA.31 δε διαπιστώθηκε το προγνωστικό όφελος των TILs στο μεταστατικό HER2+ BC (29), γεγονός που πιθανώς οφείλεται στη χρήση διαφορετικών ουδών θετικότητας για τα TILs στις δύο μελέτες.

HR+/HER2- BC

Ο HR+/HER2- BC θεωρείται ο λιγότερο ανοσογόνος υπότυπος BC, πιθανώς λόγω ανοσοκατασταλτικής δράση των οιστρογονικών υποδοχέων (ER) (1). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα TILs στον HR+/HER2- BC δεν έχουν διακριτή προγνωστική σημασία (30-32) ή είναι, παραδόξως, αρνητικός προγνωστικός παράγοντας (33). Η λεμφοκυτταρική διήθηση στον HR+/HER2- BC ενδέχεται να έχει ανοσοκατασταλτικό χαρακτήρα. Ο υψηλός αριθμός FOXP3+ Tregs έχει συνδεθεί με πτωχή αποτελέσματα στον ER+ BC (34). Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η κατηγο-

ρία των HR+/HER2- καρκινωμάτων του μαστού περιλαμβάνει τόσο τους luminal A όσο και τους luminal B όγκους. Η μελέτη των TILs, με τη διάκριση των luminal A από τους luminal B όγκους, έδειξε ότι τα TILs ήταν περισσότερα στους luminal B όγκους και είχαν προγνωστική σημασία μόνο στους υψηλού κινδύνου ασθενείς που έλαβαν ΧΜΘ. Στους ασθενείς αυτούς τα TILs συνδέθηκαν με καλύτερο distant disease-free survival (DDFS) (35). Άλλα δεδομένα συσχετίζουν τον υψηλό αριθμό TILs με πιθανή αντοχή στην ορμονοθεραπεία (33). Η ετερογένεια των HR+/HER2- καρκινωμάτων δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την προγνωστική και προβλεπτική αξία των TILs, συνεπώς η ποσοτικοποίησή τους, προς το παρόν, δεν προτείνεται στους όγκους αυτούς (1).

Προβληματισμοί για την καθιέρωση των TILs στην κλινική πράξη

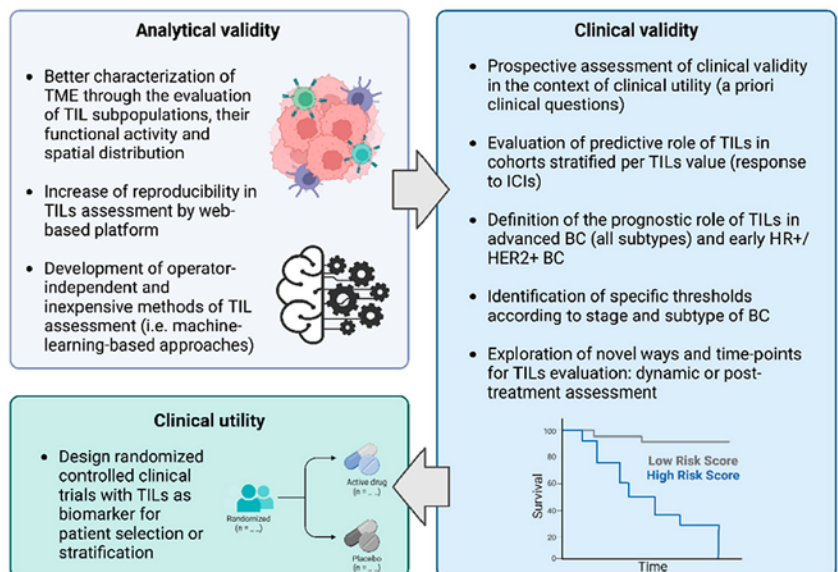
Η καθιέρωση των TILs ως βιοδεικτική ρουτίνας προϋποθέτει την τεκ-

μηρίωση της αναλυτικής και κλινικής εγκυρότητάς τους και της κλινικής χρησιμότητάς τους (Εικόνα 3).

Σχετικά με την αναλυτική εγκυρότητα, παρά τα καλά επίπεδα συμφωνίας στην αξιολόγησή τους, ιδίως με τη βοήθεια της τεχνολογίας, απουσιάζει ένας «χρυσός κανόνας» (gold standard) (3). Επίσης, η μελέτη των συνολικών TILs δεν προσδιορίζει τη λειτουργική κατάσταση των T λεμφοκυττάρων (1).

Η κλινική τους εγκυρότητα έχει καθιερωθεί, ως δεδομένο επιπέδου 1B, όσον αφορά τον προγνωστικό τους ρόλο στον πρώιμο TNBC (10,11). Η αξία τους δεν έχει αποδειχτεί εξίσου στους λοιπούς υποτύπους του BC και το ιδανικό κατώφλι θετικότητας δεν έχει ακόμη οριστεί (1,3).

Η βασικότερη όμως πρόκληση είναι η επιβεβαίωση της κλινικής χρησιμότητας των TILs, η οποία απαιτεί τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες που να περιλαμβάνουν τα TILs στο σχεδιασμό τους και στη διαστρωμάτωση των ασθενών (1).



Εικόνα 3.

Η αναλυτική εγκυρότητα, κλινική εγκυρότητα και η κλινική χρησιμότητα είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την ενσωμάτωση των TILs στην κλινική πράξη. (Valenza et al., 2023)



Επίλογος

Τα TILs είναι ένας ευρέως διαθέσιμος και αναπαραγωγίσιμος βιοδείκτης. Η συμπερίληψή του στις παθολογοανατομικές εκθέσεις θα μπορούσε να προσφέρει πολύτιμες κλινικές πληροφορίες. Εφ' όσον η κλινική χρησιμότητά τους τεκμηριωθεί, εν αναμονή και της δημοσίευσης των

οδηγιών του πρόσφατου 19ου SGBCC, τα TILs, θα μπορούσαν να κατευθύνουν την εξατομικευμένη θεραπεία του BC και συγκεκριμένα την απόφαση για αποκλιμάκωση της ΧΜΘ ή τη βέλτιστη επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από ανοσοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Valenza C, Taurelli, Salimbeni B, Santoro C, Trapani D, Antonarelli G et al. Tumor Infiltrating Lymphocytes across Breast Cancer Subtypes: Current Issues for Biomarker Assessment. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 26;15(3):767. doi: 10.3390/cancers15030767.
- Untch M, Banys-Paluchowski M, Brucker SY, Budach W, Denkert C et al. Treatment of Early Breast Cancer: The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference against the Background of Current German Treatment Recommendations. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023 Sep 12;83(9):1102-1116. doi: 10.1055/a-2121-2495.
- El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, Fineberg S, Shear J et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ BreastCancer*. 2021 Dec 1;7(1):150. doi: 10.1038/s41523-021-00346-1.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *AnnOncol*. 2015 Feb;26(2):259-71. doi: 10.1093/annonc/mdu450.
- Savas P, Virassamy B, Ye C, Salim A, Minto CP et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis. *Nat Med*. 2018 Jul;24(7):986-993. doi: 10.1038/s41591-018-0078-7.
- Kos Z, Roblin E, Kim RS, Michiels S, Gallas BD et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. Pitfalls in assessing stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs) in breast cancer. *NPJ BreastCancer*. 2020 May 12;6:17. doi: 10.1038/s41523-020-0156-0.
- Denkert C, Wienert S, Poterie A, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. *Mod Pathol*. 2016;29(10):1155-1164. doi:10.1038/modpathol.2016.109
- Amgad M, Stovgaard ES, Balslev E, Thagaard J, Chen W et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. Report on computational assessment of Tumor Infiltrating Lymphocytes from the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ BreastCancer*. 2020 May 12;6:16. doi: 10.1038/s41523-020-0154-2
- Vidal JM, Tsiknakis N, Staaf J, Bosch A, Ehinger A et al. The analytical and clinical validity of AI algorithms to score TILs in TNBC: can we use different machine learning models interchangeably? *EClinicalMedicine*. 2024 Nov 15;78:102928. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102928.
- Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):559-569. doi: 10.1200/JCO.18.01010.
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 11, patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):40-50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
- Park JH, Jonas SF, Bataillon G, Criscitiello C, Salgado R et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1941-1949. doi: 10.1093/annonc/mdz395.
- de Jong VMT, Wang Y, Ter Hoeve ND, Opdam M, Stathonikos N et al. Prognostic Value of Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Young, Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer Patients Who Did Not Receive (neo)Adjuvant Systemic Therapy. *J Clin Oncol*. 2022 Jul 20;40(21):2361-2374. doi: 10.1200/JCO.21.01536.
- Gonzalez-Ericsson PI, Stovgaard ES, Sua LF, Reisenbichler E, Kos Z et al. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol*. 2020 Apr;250(5):667-684. doi: 10.1002/path.5406.
- Schmid P, Salgado R, Park YH, Muñoz-Couselo E, Kim SB et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Ann Oncol*. 2020 May;31(5):569-581. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.072.
- Loi S, Adams S, Schmid P, Cortés J, Cescon DW et al. Relationship between tumor infiltrating lymphocytes (TIL) levels and response to pembrolizumab (pembro) in the metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Results from KEYNOTE-086. *Annals of Oncology*. 2017 September; Volume 28, Supplement 5, V608. doi: 10.1093/annonc/mdx440.005
- Sharma P, Stecklein SR, Yoder R, Staley JM, Schwensen K et al. Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant



- Pembrolizumab and Carboplatin Plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: NeoPACT Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024 Feb 1;10(2):227-235. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5033.
18. Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Aug 2;113(8):1005-1016. doi: 10.1093/jnci/djab004.
 19. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV et al. Corrigendum to «A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study»: [Annals of Oncology (2019), volume 30:1279-1288]. *Ann Oncol.* 2022 Jul;33(7):743-744. doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.003. Epub 2022 May 18. Erratum for: *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1279-1288. doi: 10.1093/annonc/mdz158.
 20. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 1;2(10):1354-1360. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1061.
 21. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1544-50. doi: 10.1093/annonc/mdu112.
 22. Dieci MV, Conte P, Bisagni G, Brandes AA, Frassoldati A et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShortHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Mar 1;30(3):418-423. doi: 10.1093/annonc/mdz007.
 23. Kim RS, Song N, Gavin PG, Salgado R, Bandos H et al. Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes in NRG Oncology/NSABP B-31 Adjuvant Trial for Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Aug 1;111(8):867-871. doi: 10.1093/jnci/djz032.
 24. He L, Wang Y, Wu Q, Song Y, Ma X et al. Association between levels of tumor-infiltrating lymphocytes in different subtypes of primary breast tumors and prognostic outcomes: a meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2020 Sep 5;20(1):194. doi: 10.1186/s12905-020-01038-x.
 25. Bianchini G, Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):e58-68. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70477-7.
 26. Solinas C, Ceppi M, Lambertini M, Scartozzi M, Buisseret L et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2017 Jun;57:8-15. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.04.005.
 27. Li S, Zhang Y, Zhang P, Xue S, Chen Y et al. Predictive and prognostic values of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Breast.* 2022 Dec;66:97-109. doi: 10.1016/j.breast.2022.10.001.
 28. Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):52-62. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30631-3. Epub 2016 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e667. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30850-7.
 29. Liu S, Chen B, Burugu S, Leung S, Gao D et al. Role of Cytotoxic Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Predicting Outcomes in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Nov 9;3(11):e172085. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2085.
 30. Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):860-7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
 31. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, Conte P, Delaloge S et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1698-704. doi: 10.1093/annonc/mdv239.
 32. Carbognin L, Pilotto S, Nortilli R, Brunelli M, Nottegar A, Sperduti I, Giannarelli D, Bria E, Tortora G. Predictive and Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Early Breast Cancer According to Disease Subtypes: Sensitivity Analysis of Randomized Trials in Adjuvant and Neoadjuvant Setting. *Oncologist.* 2016 Mar;21(3):283-91. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0307.
 33. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):40-50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
 34. Liu S, Foulkes WD, Leung S, Gao D, Lau S et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res.* 2014 Sep 6;16(5):432. doi: 10.1186/s13058-014-0432-8.
 35. Criscitiello C, Vingiani A, Maisonneuve P, Viale G, Viale G et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ER+/HER2- breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep;183(2):347-354. doi: 10.1007/s10549-020-05771-7.



ΕΧΕΜ / 2025



Ελληνική Χειρουργική
Εταιρεία Μαστού
www.exem2000.gr

11°

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΜΑΣΤΟΥ

14-16
ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ
2025

ROYAL OLYMPIC HOTEL
ΑΙΘΟΥΣΑ ΚΑΛΛΙΡΟΗ

Προθεσμία για την Υποβολή εργασιών **10 Οκτωβρίου 2025**



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:

 **PR.C**
Congress & Travel
...helping to distribute knowledge

Μιχαλακοπούλου 105, 11527, Αθήνα
Τηλ: +30 210 77 11 673, Fax: +30 210 77 11 289
Email: congress2@prctravel.gr • www.prctravel.gr

www.exem2025.gr