



سرطان سینه: همه‌گیری‌شناسی، عوامل خطر و نوآوری‌ها در پزشکی شخصی‌سازی شده

فریده هاشمی: گروه پزشکی مولکولی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
وحید بابایی: گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
آینا یزدان‌پناه: گروه مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
منصوره آکوجکیان: دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)
 akouchekian.m@iums.ac.ir, mackouch@yahoo.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

سرطان سینه،
 اپیدمیولوژی،
 عوامل خطر،
 عوامل پیش‌بینی‌کننده و
 پیش‌آگهی،
 رویکردهای درمانی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۲/۲۷

سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم و یکی از علل اصلی مرگ و میر زنان در سطح جهان است که شیوع آن به‌طور مداوم در حال افزایش است. عوامل خطر شامل جهش‌های ژنتیکی، تغییرات هورمونی و سبک زندگی ناسالم می‌باشد. این عوامل همراه با افزایش سن، بار جهانی این بیماری را تشدید کرده‌اند.

تشخیص زودهنگام از طریق ماموگرافی، Magnetic resonance imaging (MRI) و بیوپسی‌های مایع نقشی حیاتی در کاهش مرگ و میر دارد. این روش‌ها به شناسایی سریع‌تر بیماری کمک کرده و درمان مؤثرتر را امکان‌پذیر می‌کنند. با این حال، در کشورهای کم‌درآمد و متوسط، ضعف زیرساخت‌های بهداشتی-درمانی مانع از دسترسی کافی به برنامه‌های غربالگری شده و منجر به تشخیص‌های دیر هنگام و پیامدهای ضعیف‌تر می‌گردد.

پیشرفت‌های درمانی شامل استفاده از داروهای هدفمند برای انواع خاص سرطان سینه می‌باشد. درمان‌هایی مانند تراستوزوماب برای Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) مثبت و ترکیب شیمی‌درمانی با ایمونوتراپی برای Triple-negative breast cancer (TNBC)، نتایج چشمگیری در بهبود بقا داشته‌اند. همچنین، داروهای جدید مانند مهارکننده‌های CDK4/6 و PARP به بهبود درمان‌های فعلی کمک کرده‌اند. جراحی و رادیوتراپی همچنان ارکان اصلی درمان هستند و در کنار درمان‌های سیستمیک برای کاهش عود و متاستاز استفاده می‌شوند.

آینده درمان سرطان پستان بر توسعه درمان‌های شخصی‌سازی‌شده، شناسایی اهداف ژنتیکی جدید و ارتقای دسترسی به فناوری‌های پیشرفته متمرکز است. این رویکردها، همراه با تاکید بر پیشگیری و تشخیص زودهنگام، می‌توانند نتایج درمان را بهبود بخشیده و بار جهانی سرطان سینه را کاهش دهند. هدف درمان‌های آینده، شخصی‌سازی درمان‌ها و تنظیم شدت آن‌ها بر اساس زیست‌شناسی سرطان و واکنش اولیه بیمار به درمان است. این مقاله، به مروری بر عوامل مختلف تاثیرگذار بر سرطان سینه در مناطق مختلف جهان و روش‌های تشخیصی و درمانی این بیماری می‌پردازد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Hashemi F, Babaei V, Yazdanpanah A, Akouchekian M. Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Innovations in Personalized Medicine. Razi J Med Sci. 2025(17 May);32.25.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Innovations in Personalized Medicine

Farideh Hashemi: Department of Molecular Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Vahid Babaei: Department of Medical Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Ayna Yazdanpanah: Department of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mansoureh Akouchekian: Assistant Professor of Medical Genetics, Department of Medical Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding Author) mackouch@yahoo.com, akouchekian.m@iums.ac.ir

Abstract

Breast cancer is the most common malignant neoplasm and a primary cause of mortality among women worldwide. In recent decades, its prevalence has consistently risen, resulting in an escalating public health challenge, especially in low- and middle-income countries (LMICs), where healthcare systems frequently lack the requisite infrastructure and resources to address the increasing demand for cancer treatment. This difference emphasizes the critical need for equal access to preventive, early detection, and treatment methods to address this global health crisis comprehensively.

The increasing prevalence of breast cancer is linked to various factors. Demographic changes, including population aging and shifts in reproductive behaviors, such as delayed childbirth and reduced breastfeeding duration, have significantly impacted this trend. Lifestyle factors, including rising obesity rates, physical inactivity, and alcohol consumption, have exacerbated the risk. In high-income countries, especially the United States and Europe, dietary patterns marked by high-fat consumption and the prevalence of obesity have become significant contributors to the disease burden. In contrast, low- and middle-income countries (LMICs) in Asia and Africa encounter specific challenges, such as cultural barriers that hinder early detection initiatives and restricted access to screening programs. These limitations frequently lead to diagnoses at higher levels and lower clinical outcomes.

The risk factors for breast cancer are multifaceted, involving both genetic and environmental components. Approximately 5–10% of breast cancer cases are attributable to inherited genetic mutations, most notably in the BRCA1 and BRCA2 genes, which can increase the lifetime risk of developing breast and ovarian cancer to as high as 80%. Advances in genetic screening have made it possible to identify high-risk individuals, enabling the implementation of preventive strategies, such as prophylactic surgeries, that significantly reduce cancer risk. In addition to genetic predisposition, lifestyle factors that can be considerably modified influence susceptibility to breast cancer. Behaviors including alcohol consumption, smoking, obesity, physical inactivity, and poor dietary habits are significantly linked to an increased risk of the disease. Hormonal factors, such as extended exposure to estrogen resulting from early menarche, late menopause, or hormone replacement therapy, significantly contribute to the development of breast cancer. The complex link among genetic, hormonal, and lifestyle factors highlights the importance of thorough preventive strategies that combine lifestyle changes with specific interventions for individuals at elevated genetic risk.

Diagnosing breast cancer requires a synthesis of precise imaging techniques, histopathological analysis, and genetic testing. Mammography is fundamental for early detection, especially in asymptomatic women, and has significantly contributed to decreasing mortality rates in high-income nations. Access to mammography is frequently restricted in low- and middle-income countries (LMICs), resulting in diagnoses at more advanced stages and inferior results. Recent innovations, including magnetic resonance imaging (MRI), digital breast tomosynthesis (DBT), and contrast-enhanced mammography, have increased the accuracy of breast cancer detection, particularly in women with dense breast tissue, where conventional techniques may be inadequate. Moreover, innovative instruments like liquid biopsies, which identify circulating tumor DNA (ctDNA), provide promising opportunities. These non-invasive tests promote early recognition and generate significant insights into treatment efficacy and the existence of residual disease. These discoveries can change breast cancer treatment globally, especially by reducing gaps in diagnostic availability in resource-constrained environments.

Breast cancer treatment has significantly improved, proceeding closer to personalized strategies based on the molecular profile of individual tumors. Breast cancer is categorized into subtypes: luminal A, luminal B, HER2-positive, and triple-negative breast cancer (TNBC), which form the basis for targeted treatment approaches. Hormone receptor-positive cancers, including luminal A and B subtypes, show a positive

Keywords

Breast cancer,
Epidemiology,
Risk factors,
Predictive and prognostic
factors,
Therapeutic approaches

Received: 01/03/2025

Published: 17/05/2025

response to endocrine therapies, such as selective estrogen receptor modulators (SERMs) and aromatase inhibitors, which inhibit estrogen's contribution to tumor proliferation. HER2-positive breast cancers, defined by HER2 protein overexpression, have seen improved treatment outcomes due to the introduction of targeted therapies including trastuzumab, pertuzumab, and newer agents like trastuzumab deruxtecan. These therapies have changed the management of HER2-positive disease, leading to notable modifications in survival rates and patient quality of life. This progress illustrates the significance of a precision medicine approach in the management of breast cancer.

Triple-negative breast cancer (TNBC) poses a considerable challenge due to its absence of hormone receptors and HER2 expression, making it resistant to numerous targeted therapies that have altered the treatment of other subtypes. TNBC has been defined by its rapid growth and increased recurrence rates, leading to more intensive and multifaceted treatment strategies. Recent advancements in immunotherapy, especially regarding the use of immune checkpoint inhibitors, have shown improved survival rates for patients with TNBC. Ongoing research is exploring innovative strategies, including the combination of chemotherapy with immunotherapy, and investigating targeted therapies such as PARP inhibitors for patients with BRCA-mutated TNBC. These developments enable modern methods to address this challenging subtype and enhance outcomes for affected individuals.

Breast cancer treatment generally includes local and systemic treatments, providing a holistic strategy for controlling the disease. Surgery plays an essential role in treatment, with different options from breast-conserving surgery (lumpectomy) to mastectomy, according to tumor features and patient preferences. After treatment, radiation is frequently advised for individuals after breast-conserving surgery to decrease the risk of local recurrence. Systemic treatments, including chemotherapy, hormone therapy, and targeted therapies, are important for inhibiting the metastasis of cancer to other parts of the body. Recent advances in molecularly targeted therapies have markedly enhanced results, especially for HER2-positive and hormone receptor-positive breast tumors. The addition of CDK4/6 inhibitors, including palbociclib and ribociclib, along with endocrine therapy has significantly improved therapeutic efficacy for hormone receptor-positive breast cancer, promising patients with higher prospects for sustainable control and survival.

The future of breast cancer treatment relies mainly on the advancement of personalized medicine. Improvements in genetic and molecular profiling, accelerated by next-generation sequencing technology, have exposed new targets for therapy and facilitated more precise treatments. PI3K inhibitors, aimed at PIK3CA-mutated tumors, represent a notable transition for improving the genetic mechanisms of cancer instead of depending exclusively on standard chemotherapy, therefore providing patients with more personalized and less toxic options for therapy. Immunotherapy promises to be a potential field of advancement, especially for TNBC. Immune checkpoint drugs, including pembrolizumab and atezolizumab, have demonstrated promising outcomes in advanced-stage TNBC, with current clinical trials studying their application in earlier disease stages. Studies that merge immunotherapy with chemotherapy and targeted medicines are in growth, to enhance the immune system's efficacy in attacking cancer. These discoveries indicate a new era in breast cancer treatment, offering promise for better results and an improved quality of life for patients.

In conclusion, breast cancer is a significant worldwide health challenge, influenced by increasing incidence and the complex interaction of genetic, environmental, and lifestyle conditions. However, advances in early detection, molecular profiling, and personalized treatment options offer an opportunity for better results. Reducing breast cancer globally requires expanding access to these technologies, especially in low-resource areas, and refining therapy techniques. The final goal of breast cancer research is to increase survival rates, prevention, early detection, and long-term outcomes, giving hope for a managed and preventive future.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Hashemi F, Babaei V, Yazdanpanah A, Akouchekian M. Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Innovations in Personalized Medicine. *Razi J Med Sci.* 2025(17 May);32.25.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

سرطان سینه یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان زنان است و سالانه بیش از ۱۰ درصد از موارد جدید سرطان را به خود اختصاص می‌دهد. این بیماری دومین عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان محسوب می‌شود (۱). سرطان سینه به انواع مختلفی تقسیم می‌شود که از نظر ویژگی‌های بالینی، رفتاری و بافت‌شناسی تفاوت‌های زیادی دارند (۲). این بیماری از سلول‌های مجاری یا لوبول‌های سینه آغاز می‌شود و می‌تواند به صورت غیرتهاجمی یا تهاجمی بروز کند. دو نوع اصلی سرطان سینه، کارسینوم مجاری و کارسینوم لوبولار هستند (۳-۵). علاوه بر این، انواع نادرتر مانند سرطان سینه سه‌گانه منفی و سرطان سینه التهابی نیز وجود دارند (۶). علت دقیق سرطان سینه هنوز مشخص نمی‌باشد، اما تحقیقات نشان می‌دهند که عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی در بروز آن نقش اساسی دارند. حدود ۵ تا ۱۰ درصد از موارد به جهش‌های ژنتیکی ارثی مربوط می‌شود و ۲۰ تا ۳۰ درصد به عواملی مانند رژیم غذایی، چاقی، سیگار کشیدن و مصرف الکل بستگی دارد (۷). تشخیص زودهنگام و درمان مناسب می‌تواند از شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان سینه جلوگیری کند.

سرطان سینه معمولاً از طریق غربالگری‌های منظم شناسایی می‌شود. علائمی مانند ترشح از نوک پستان، تغییر شکل یا اندازه پستان و درد ممکن است نشانه‌های این بیماری باشند. برای تشخیص دقیق، معاینه فیزیکی، ماموگرافی و بیوپسی لازم می‌باشد (۱). تشخیص زودهنگام و استفاده از درمان‌های مختلف مانند جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی و درمان‌های بیولوژیک می‌تواند پیش‌آگهی بیماری را بهبود بخشد. این مقاله، به بررسی اپیدمیولوژی، عوامل خطر، روش‌های تشخیص و درمان سرطان سینه می‌پردازد و هدف آن ارائه اطلاعات جامع برای ارتقای مدیریت و پیشگیری از این بیماری می‌باشد.

اپیدمیولوژی سرطان سینه

در بررسی اپیدمیولوژی سرطان سینه در چهار قاره

آسیا، اروپا، آمریکا و آفریقا، تفاوت‌های قابل توجهی مشاهده می‌شود. در کشورهای مختلف، عوامل متعددی بر بروز سرطان سینه تأثیرگذار هستند. در ایالات متحده، فعالیت بدنی منظم خطر ابتلا را کاهش می‌دهد، در حالی که سبک زندگی کم‌تحرک و رژیم غذایی ناسالم در آمریکا و اروپا شایع است (۸، ۹). همچنین، میزان بروز سرطان سینه در زنان سیاه‌پوست در این کشور بیشتر از زنان سفیدپوست می‌باشد (۱۰، ۱۱).

در اروپا و اسرائیل، حدود یک سوم از زنان به دلیل جهش‌های ژنتیکی در معرض خطر ابتلا به سرطان سینه هستند (۱۲). همچنین، مصرف الکل، سیگار و تماس با آلودگی هوا از عوامل افزایش دهنده خطر می‌باشند (۱۳). پیروی از رژیم غذایی سالم، ورزش و مصرف ویتامین D می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری را کاهش دهد (۱۴).

اپیدمیولوژی سرطان سینه در آفریقا تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، سبک زندگی، شرایط اجتماعی-اقتصادی، زیرساخت‌های بهداشتی و باورهای فرهنگی است. عوامل هورمونی در ۴۰ درصد موارد نقش دارند و عواملی مانند عفونت‌ها، آلودگی هوا و شرایط شغلی نیز تأثیرگذارند (۱۵). با این حال، کمبود منابع و زیرساخت‌های مربوطه در بسیاری از مناطق، جمع‌آوری داده‌های دقیق را با چالش مواجه کرده است.

در آسیا، عواملی مانند سن، وزن و تراکم بافت سینه با شیوع سرطان سینه مرتبط هستند (۱۶، ۱۷). به‌عنوان مثال، در پاکستان شیوع این بیماری در میان زنان جوان، به‌ویژه در گروه‌های سنی ۳۰ تا ۳۴ و ۵۰ تا ۶۴ سال در حال افزایش است (۱۸). عوامل اجتماعی-اقتصادی نظیر درآمد، تحصیلات و دسترسی به خدمات بهداشتی نیز بر تشخیص و درمان تأثیرگذار هستند (۱۹). در مناطق روستایی، باورهای نادرست و عدم تمایل به غربالگری، مانند ماموگرافی، باعث کاهش تشخیص زودهنگام و افزایش شیوع در سنین جوانی شده است (۲۰، ۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که ۷۰ درصد بیماران دارای جهش‌های ژنتیکی مانند Breast Cancer Gene 1 (BRCA1) و Breast Cancer Gene 2 (BRCA2) هستند. همچنین، ۳۰ درصد بیماران Human epidermal growth factor receptor

نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۶). همچنین، زنان حامل این جهش‌ها ممکن است به سرطان تخمدان نیز مبتلا گردند (۲۷).

علاوه بر جهش‌های ژنی، ناهنجاری‌های کروموزومی نیز می‌توانند در افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه مؤثر باشند. به عنوان مثال، سندرم کلاینفلتر (Klinefelter Syndrome - KS) که در مردان به دلیل وجود یک کروموزوم X اضافی رخ می‌دهد، باعث تغییرات هورمونی مانند افزایش سطح استروژن و کاهش تستوسترون می‌شود، که خطر ابتلا به سرطان سینه را در مردان افزایش می‌دهد. تقریباً ۰/۱۶ درصد از نوزادان پسر مبتلا به این سندرم می‌باشند. در یک مطالعه، مشخص شد که خطر ابتلا به سرطان سینه در مردان در افراد مبتلا به سندرم کلاینفلتر ۱۹ برابر بیشتر می‌باشد، هرچند این خطر نسبت به زنان کمتر می‌باشد (۲۸).

عوامل فیزیکی نیز در افزایش خطر سرطان سینه نقش دارند. تراکم بالای بافت سینه و بزرگ بودن سینه‌ها می‌توانند خطر ابتلا به این بیماری را افزایش دهند. تراکم بالای بافت به معنای وجود تعداد بیشتری از مجاری شیری و بافت همبند است که تشخیص تومورها در ماموگرافی را دشوار می‌کند، زیرا بافت متراکم و تومورها هر دو در تصاویر ماموگرافی به رنگ سفید دیده می‌شوند. این ویژگی ژنتیکی تنها از طریق ماموگرافی قلیل تشخیص است و می‌تواند منجر به تأخیر در شناسایی سرطان شود (۲۹).

عوامل هورمونی مانند یائسگی دیررس نیز می‌توانند خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش دهند. یائسگی پس از ۵۵ سالگی باعث می‌شود سلول‌ها برای مدت طولانی‌تری در معرض هورمون‌هایی مانند استروژن و پروژسترون قرار گیرند، که این امر احتمال بروز سرطان را افزایش می‌دهد. در مقابل، یائسگی زودرس به دلیل کاهش مدت تماس با هورمون‌ها، با کاهش خطر سرطان سینه همراه می‌باشد (۳۰).

عوامل مرتبط با باروری نیز بر خطر ابتلا به سرطان سینه تأثیرگذار هستند. زنانی که اولین بارداری کامل خود را در سنین بالاتر تجربه می‌کنند یا هرگز باردار

(HER2) 2 مثبت و ۱۵ درصد مبتلا به سرطان سینه سه‌گانه منفی، (Triple-negative breast (TNBC)) cancer) بوده‌اند (۲۲، ۲۳). این ویژگی‌ها، به همراه شیوع کارسینوم داکتال تهاجمی، نقش عوامل ژنتیکی را در افزایش موارد سرطان سینه در آسیا برجسته می‌کند.

در ایران، سرطان سینه عمدتاً زنان ۵۰ تا ۷۹ ساله را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ۹۸ درصد موارد را شامل می‌شود. میزان بروز این بیماری در استان‌هایی مانند اصفهان و یزد بالاتر می‌باشد.

در مجموع، این بررسی جامع نشان می‌دهد که، اپیدمیولوژی سرطان سینه در مناطق مختلف جهان متفاوت است و عوامل متعددی از جمله ژنتیک، محیط، سبک زندگی و دسترسی به خدمات بهداشتی در بروز و شیوع آن نقش دارند. به‌منظور مدیریت مؤثرتر این بیماری، تحقیقات گسترده‌تر، افزایش آگاهی عمومی و ارتقای روش‌های تشخیصی و درمانی در سطح جهانی ضروری است.

عوامل خطر ابتلا به سرطان سینه

سابقه شخصی یا خانوادگی ابتلا به این بیماری از مهم‌ترین عوامل خطر آن محسوب می‌شوند. زنانی که قبلاً به سرطان سینه مبتلا شده‌اند، به‌ویژه در موارد سرطان‌های مهاجم یا پیشرفته، در معرض خطر بیشتری برای بازگشت بیماری قرار دارند (۲۴). همچنین، سابقه خانوادگی سرطان سینه، به‌ویژه در موارد متعدد یا در سنین پایین، خطر ابتلا را افزایش می‌دهد که معمولاً به جهش‌های ژنتیکی مانند BRCA1 و BRCA2 مرتبط است (۲۵).

جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 نقش زیادی در افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه دارند. این ژن‌ها به طور طبیعی مسئول ترمیم سلول‌های آسیب‌دیده هستند، اما جهش در آن‌ها باعث رشد غیرطبیعی سلول‌ها می‌شود. زنانی که این جهش‌ها را به ارث می‌برند، احتمال ابتلا به سرطان سینه در طول زندگی‌شان ۶۰ تا ۸۰ درصد بیشتر از سایر زنان است. این جهش‌ها نادرند و ۱ نفر از هر ۵۰۰

نشده‌اند، بیشتر در معرض خطر هستند. در طول بارداری، سلول‌های سینه از اثرات استروژن محافظت می‌شوند. زنانی که قبل از ۳۰ سالگی حداقل یک بارداری کامل داشته‌اند، خطر کمتری برای ابتلا به سرطان سینه دارند. همچنین، تعداد بیشتر بارداری‌ها می‌تواند از سرطان سینه جلوگیری کند (۳۱). شیردهی طولانی‌مدت نیز خطر ابتلا به سرطان سینه را کاهش می‌دهد؛ زنانی که مدت زمان بیشتری شیردهی کرده‌اند، کمتر در معرض سرطان سینه، به ویژه نوع لومینال A و سرطان سه‌گانه منفی (Triple-negative breast cancer - TNBC) قرار دارند (۳۲). با این حال، تحقیقات نشان داده‌اند که سقط جنین هیچ ارتباط مستقیمی با افزایش خطر سرطان سینه ندارد و به عنوان یک عامل خطر شناخته نمی‌شود (۳۳).

هورمون‌ها نقش مهمی در توسعه سرطان سینه دارند. استروژن، که به‌ویژه در رشد و تکثیر سلول‌های پستانی تأثیرگذار است، می‌تواند با افزایش خطر سرطان سینه مرتبط باشد. این خطر هم به استروژن‌های درون‌زا (تولید شده توسط تخمدان‌ها قبل از یائسگی) و هم به استروژن‌های برون‌زا (از جمله هورمون‌درمانی جایگزین و داروهای ضدبارداری خوراکی) مربوط می‌باشد. استفاده طولانی‌مدت از استروژن برون‌زا با افزایش خطر سرطان سینه همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که زنان استفاده‌کننده از هورمون‌درمانی جایگزین (Hormone replacement therapy- HRT) با خطر نسبی ۱.۶۶ برای ابتلا به سرطان سینه روبرو هستند و این خطر پس از قطع استفاده از HRT کاهش می‌یابد (۳۴).

عوامل مرتبط با سبک زندگی نیز در ابتلا به سرطان سینه تأثیرگذار هستند. چاقی و اضافه‌وزن، به‌ویژه پس از یائسگی، از عوامل مهم خطر برای ابتلا به این سرطان می‌باشند. در زنان پس از یائسگی، بافت چربی به عنوان منبع اصلی تولید استروژن عمل می‌کند و افزایش سطح استروژن ناشی از چاقی می‌تواند رشد سلول‌های پستانی را تحریک کرده و خطر سرطان سینه را افزایش دهد. همچنین، چاقی با افزایش میزان انسولین و عوامل رشد دیگر، که به خطر ابتلا به

سرطان مرتبط هستند، همراه می‌باشد. زنانی که شاخص توده بدنی (Body mass index- BMI) آن‌ها ۳۱/۱ یا بیشتر است و از HRT استفاده نکرده‌اند، ۲/۵ برابر بیشتر در معرض خطر هستند (۳۵).

سن یکی از عوامل مهم و غیرقابل تغییر در افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه می‌باشد. با افزایش سن، احتمال ابتلا به این بیماری به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. بیش از ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان سینه بالای ۶۵ سال سن دارند و این گروه سنی حدود ۶۰ درصد از مرگ و میرهای ناشی از این سرطان را به خود اختصاص می‌دهد. این افزایش خطر به تغییرات هورمونی، متابولیکی و ژنتیکی مرتبط با سن مربوط است. بنابراین، انجام غربالگری منظم برای زنان مسن‌تر ضروری است (۳۸-۳۶).

وضعیت اجتماعی و اقتصادی (Socioeconomic status - SES) شامل عواملی مانند درآمد، ثروت و سطح تحصیلات می‌باشد و با بروز سرطان سینه ارتباط مستقیم دارد (۳۹). زنان با وضعیت اقتصادی بالاتر بیشتر در معرض این بیماری هستند، که ممکن است به الگوهای زندگی مانند داشتن فرزندان کمتر و زایمان در سنین بالاتر مرتبط باشد (۴۰، ۴۱). تحصیلات پایین و بیکاری نیز از عوامل افزایش خطر هستند (۴۲).

رژیم غذایی نیز نقش مهمی در خطر ابتلا به سرطان سینه دارد. رژیم‌های غنی از میوه و سبزیجات ممکن است نقش محافظتی ایفا کنند (۴۳)، در حالی که مصرف غذاهای فرآوری‌شده و نوشیدنی‌های شیرین‌شده با شکر خطر ابتلا را افزایش می‌دهند (۴۴). همچنین، مصرف گوشت فرآوری‌شده به ویژه قبل از یائسگی و گوشت غیر فرآوری‌شده پس از یائسگی می‌تواند خطر سرطان سینه را افزایش دهد (۴۵). به طور کلی، ارتباط رژیم غذایی و سرطان سینه پیچیده است و عوامل دیگری مانند مصرف الکل و ترکیب میکروبی روده نیز می‌توانند در این زمینه تأثیرگذار باشند (۴۶).

ویتامین D اثرات ضد توموری زیادی در مقابله با سرطان سینه نشان داده است. این ویتامین با کاهش تکثیر سلولی، کاهش رشد عروق جدید در تومورها و

ابتلا به این بیماری قبل از یائسگی را کاهش دهد (۶۰). (۶۱)

انواع طبقه‌بندی بیولوژیکی سرطان سینه

سرطان سینه تهاجمی یک بیماری ناهمگون است که شامل طیف گسترده‌ای از تومورها با ویژگی‌های بالینی، رفتاری و بافت‌شناسی متنوع می‌باشد. بر اساس ویژگی‌های بافت‌شناسی و ریخت‌شناسی، سازمان بهداشت جهانی حداقل ۱۸ نوع مختلف از این سرطان را شناسایی کرده است (۲). شایع‌ترین زیرگروه (۴۰ تا ۸۰ درصد) آن، سرطان سینه بدون ویژگی خاص یا همان کارسینوم دهانه‌ای تهاجمی نامیده می‌شود که در صورتی تشخیص داده می‌شود، که تومور نتواند در یکی از انواع ویژه بافت‌شناسی طبقه‌بندی گردد (۲، ۶۲). حدود ۲۵ درصد از سرطان‌های سینه تهاجمی دارای الگوهای رشد متمایز و ویژگی‌های سائیتولوژیکی هستند و به عنوان زیرگروه‌های خاص شناخته می‌شوند، مانند کارسینوم لوبولار تهاجمی، توبولار، موسینوس A و B، و نورواندوکراین (۶۳).

در کنار طبقه‌بندی بافت‌شناسی، سرطان سینه بر اساس الگوهای بیان ژن نیز به پنج زیرگروه مولکولی تقسیم می‌شود که هر کدام ویژگی‌های بالینی، رفتاری و پیش‌آگهی متفاوتی دارا می‌باشند (جدول ۱) (۶۴).

۱) لومینال A و B: زیرگروه لومینال A شامل سرطان‌های Estrogen Receptor (ER) مثبت با بیان بالای ژن‌های مرتبط با گیرنده استروژن، بیان پایین ژن‌های مرتبط با تکثیر سلولی و HER2 منفی است. این نوع سرطان دارای درجه پایین، رشد آهسته و پیش‌آگهی نسبتاً خوب است. در مقابل، زیرگروه

تحریک مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی مرتبط است (۴۷-۴۹). زنانی که کمبود ویتامین D دارند، ۲۷ درصد بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان سینه می‌باشند (۵۰). همچنین، سطح بالای ویتامین D در خون با کاهش بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان سینه مرتبط است (۵۱، ۵۲). مصرف مکمل‌های ویتامین D می‌تواند مرگ و میر ناشی از این سرطان را تا ۱۰٪ کاهش دهد (۵۳).

تحقیقات نشان داده است که مصرف سیگار، به‌ویژه سن شروع آن، با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه مرتبط است (۵۴، ۵۵). همچنین، واریانت‌های ژنتیکی مانند N-acetyltransferase 2 (NAT2) می‌تواند اثرات تنباکو بر سرطان سینه را تغییر دهند؛ به‌طور خاص، زنان با واریانت NAT2 و استیل‌اسیون آهسته که بیشتر سیگار می‌کشند، در معرض خطر بالاتری قرار دارند (۵۶). علاوه بر این، مصرف الکل نیز با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه، به‌ویژه در زنان با سرطان سینه دارای گیرنده استروژن مثبت (ER+) مرتبط می‌باشد (۵۷). در سال ۲۰۱۲، مصرف الکل به عنوان عاملی برای ۱۴۴۰۰ مورد ابتلا و ۳۸۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان سینه شناخته شد (۵۸).

کاهش رفتارهای کم‌تحرك و افزایش فعالیت بدنی می‌تواند در پیشگیری از سرطان سینه مؤثر باشد. فعالیت بدنی به‌عنوان یک عامل محافظتی شناخته شده است و این ارتباط در زنان قبل و بعد از یائسگی به‌صورت خطی و دوز-پاسخ دیده می‌شود (۵۹). مطالعات نشان می‌دهند که زنان فعال‌تر خطر کمتری برای ابتلا به سرطان سینه دارند و شرکت در فعالیت‌های بدنی در دوران نوجوانی نیز می‌تواند خطر

جدول ۱- طبقه‌بندی سرطان سینه بر اساس الگوی بیان ژن

انواع سرطان سینه	ER	HER2	PR	درصد شیوع	پیش‌آگهی
لومینال A	+	-	+	۵-۴ درصد	نسبتاً خوب
لومینال B	-	+	-	۷-۴ درصد	بدتر
HER2 غنی شده	-	+	-	۱۵-۱۰ درصد	بدتر
تریپل نگاتیو	-	-	-	۲۰ درصد	بدتر
کلودین کم	-	-	-	۱۴-۷ درصد	ضعیف

ER: Estrogen Receptor, PR: Progesterone Receptor, HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR)، HER2، درجه تومور و نتایج آزمایش‌های چندژنی را نیز در نظر می‌گیرد (۷۴، ۷۵).

در عمل بالینی، تشخیص دقیق زیرگروه‌های مولکولی برای تعیین بهترین گزینه‌های درمانی اهمیت زیادی دارد. به طور جهانی، هر چند آزمایش‌های مولکولی با دقت بالا برای طبقه‌بندی زیرگروه‌های سرطان سینه استفاده می‌شوند، اما این آزمایش‌ها بسیار هزینه‌بر هستند. به همین دلیل، نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی (Immunohistochemistry - IHC) مانند ER، PR، HER2، Ki-67 و سیتوکراتین (Cytokeratin - CK) به عنوان جایگزین مقرون به صرفه و قابل دسترسی برای ارزیابی ریسک و راهنمایی درمان استفاده می‌شوند (۷۶-۷۸). اگرچه این نشانگرها نمی‌توانند زیرگروه‌های ذاتی سرطان را به طور دقیق تعیین کنند (۷۹)، اما در مقایسه با آزمایش‌های ژنتیکی به دلیل در دسترس بودن و هزینه کمتر، مفید هستند.

عوامل پیش‌بینی کننده و پیش‌آگهی در سرطان سینه

پیش‌آگهی و تعیین مسیر درمانی در سرطان سینه به شناخت عوامل متعددی بستگی دارد که می‌توانند بر نتایج بالینی بیماران تأثیر بگذارند. یکی از ابزارهای اصلی در این زمینه، سیستم طبقه‌بندی TNM (Tumor, node, and metastasis) است که بر اساس اندازه تومور (T)، وضعیت غدد لنفاوی (N) و وجود یا عدم وجود متاستاز دور (M) عمل می‌کند. داده‌های پایگاه (Surveillance- epidemiology, and end results- SEER) نشان می‌دهد که نرخ بقای ۵ ساله برای بیماران با سرطان سینه موضعی ۹۸.۹٪، با متاستاز نزدیک ۸۵.۷٪ و با متاستاز دور ۲۸.۱٪ است (۸۰). از عوامل پیش‌بینی کننده در سیستم TNM، درگیری غدد لنفاوی اهمیت ویژه‌ای دارد؛ چرا که بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی نرخ بقای ۵ ساله ۹۲٪، با ۱ تا ۳ غده درگیر ۸۱٪ و با بیش از ۴ غده درگیر ۵۷٪ دارند. همچنین، وجود میکرومتاستاز و

لومینال B دارای درجه و پیش‌آگهی بدتر بوده و ممکن است Progesterone receptor (PR) منفی و/یا HER2 مثبت باشد و بیان ژن‌های مرتبط با تکثیر بالاتری داشته باشد (۶۵-۶۷).

۲) HER2 غنی شده: حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد سرطان‌های سینه را تشکیل می‌دهد و با بیان بیش از حد HER2 و منفی بودن ER و PR مشخص می‌شود. این نوع سرطان پیش از معرفی درمان‌های هدفمند HER2، پیش‌آگهی بدتری داشت (۶۸، ۶۹).

۳) سرطان سینه تریپل نگاتیو یا نوع پایه‌ای: این زیرگروه حدود ۲۰ درصد موارد را شامل می‌شود و با غیاب بیان ER، PR و HER2 شناخته می‌شود. این نوع سرطان بیشتر در زنان جوان‌تر و آفریقایی-آمریکایی دیده می‌شود و از نظر بیولوژیکی تهاجمی است و پیش‌آگهی بدتری دارد (۷۰).

۴) کلودین-کم: زیرگروه کلودین-کم، ۷ تا ۱۴ درصد سرطان‌های سینه را شامل می‌شود. این گروه با بیان پایین ژن‌های درگیر در چسبندگی سلول-سلول، بیان بالای ژن‌های مرتبط با گذار اپیتلیال-مزانشیمی و الگوی بیان ژنی شبه سلول بنیادی مشخص می‌شود و دارای پیش‌آگهی ضعیف است. زیرگروه کلودین-کم با پیش‌آگهی ضعیف، عمدتاً تریپل نگاتیو است و با بیان پایین ژن‌های چسبندگی سلولی، بیان بالای ژن‌های گذار اپیتلیال-مزانشیمی و الگوی بیان ژنی شبه سلول بنیادی مشخص می‌شود (۶۶، ۷۱، ۷۲).

برای تخمین پیش‌آگهی و تعیین بهترین راهکار درمانی در سرطان سینه، سیستم مرحله‌بندی کمیته مشترک سرطان آمریکا (American joint committee on cancer -AJCC) مورد استفاده قرار می‌گیرد. این سیستم، مرحله‌بندی بر اساس یافته‌های آناتومیک یعنی اندازه تومور (T)، وضعیت گره‌های لنفاوی (N)، و وجود یا عدم وجود متاستاز (M) را ارائه می‌دهد و یک سیستم جهانی پذیرفته شده می‌باشد (۷۳). در ویرایش هشتم این راهنما که در سال ۲۰۱۸ منتشر شد، سیستم مرحله‌بندی پیش‌آگهی جدیدی معرفی شد که علاوه بر ویژگی‌های آناتومیک، عوامل بیولوژیکی مانند

سلول‌های سرطانی جدا شده در غدد لنفاوی با پیش‌آگهی ضعیف‌تری همراه است (۸۱، ۸۲). اندازه تومور نیز از اهمیت بالایی برخوردار است؛ به طوری که نرخ بقای ۵ ساله برای تومورهای زیر ۱ سانتی‌متر ۹۹٪، برای ۱ تا ۳ سانتی‌متر ۸۹٪ و برای ۳ تا ۵ سانتی‌متر ۸۶٪ است (۸۲). تومورهای بزرگ‌تر احتمال بیشتری برای درگیری غدد لنفاوی دارند و تومورهایی که به پوست یا دیواره قفسه سینه حمله می‌کنند (T4) با نتایج بدتری همراه هستند.

علاوه بر ویژگی‌های آناتومیک، خصوصیات بافت‌شناسی تومور نیز در پیش‌آگهی سرطان سینه نقش مهمی ایفا می‌کنند. انواع نادر مانند توبولار، پاپیلاری و مدولاری معمولاً پیش‌آگهی بهتری دارند و خطر عود کمتری نشان می‌دهند. در مقابل، سرطان‌های NST (No special type) (بدون ویژگی خاص) و لوبولار با درجات تمایز پایین‌تر (G3) پیش‌آگهی بدتری دارند (۸۳، ۸۴).

نشانه‌های بیولوژیکی تومور اطلاعات ارزشمندی در مورد پیش‌آگهی و پاسخ به درمان ارائه می‌دهند. گیرنده استروژن (ER) به عنوان یک نشانگر مهم در سرطان سینه شناخته می‌شود و حدود ۷۰-۷۵٪ از کارسینوم‌های تهاجمی سینه دارای بیان مثبت ER هستند (۸۵). ارزیابی بیان ER در تومورهای اولیه و عودکننده برای انتخاب بیماران که به احتمال زیاد از درمان‌های هورمونی بهره‌مند می‌شوند، ضروری است. بیان زیاد ER با نتایج بالینی بهتر همراه است و به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده محسوب می‌شود. همچنین بیان ER با سابقه خانوادگی سرطان سینه مرتبط است (۸۶، ۸۷). به‌طور مشابه، گیرنده پروژسترون (PR) در بیش از ۵۰٪ از سرطان‌های سینه ER مثبت مشاهده می‌شود اما در سرطان‌های ER منفی نادر است. PR تحت تنظیم ER قرار دارد و سطوح آن نشان‌دهنده عملکرد مسیر ER است (۸۸). بیان زیاد PR با بقای کلی بهتر و زمان طولانی‌تر تا عود و شکست درمان همراه است. در مقابل، سطوح پایین PR با بیماری تهاجمی‌تر و پیش‌آگهی ضعیف‌تر همراه است (۸۹).

از عوامل دیگری که نقش مهمی در پیش‌آگهی این سرطان دارند، HER2 است که حدود ۲۵-۱۵٪ از سرطان‌های سینه بیان بیش از حد را نشان می‌دهند و دارای ارزش پیش‌آگهی و پیش‌بینی کننده برای درمان‌های هدفمند هستند (۹۰). وضعیت HER2 با استفاده از تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمی و هیبریداسیون در محل ارزیابی می‌شود و حدود ۱۰٪ موارد دارای تقویت ژن هستند. وضعیت مثبت HER2 با پیش‌آگهی ضعیف‌تر همراه است، اما درمان‌های هدفمندی مانند تراستوزوماب نتایج را بهبود بخشیده‌اند و خطر عود را ۴۰٪ و مرگ و میر را ۳۴٪ کاهش داده‌اند (۹۱).

نرخ تکثیر سلولی یکی دیگر از عوامل مؤثر است. Ki67 یک پروتئین هسته‌ای است که نشان‌دهنده تکثیر سلولی است و به صورت عادی در تمامی مراحل چرخه سلولی بیان می‌شود. در سرطان‌های سینه، میزان بالای Ki67 با تهاجمی‌تر بودن تومور، پیش‌آگهی ضعیف‌تر و پاسخ ناکافی به درمان‌های هورمونی یا شیمی‌درمانی مرتبط است (۹۲). درصد بالا و پایین Ki67 به صورت یک عامل پیش‌بینی کننده برای عود تومور در دوران پس از درمان شناخته می‌شود (۹۳، ۹۴). Mindbomb Homolog-1 antibody (Mib1). آنتی‌بادی علیه Ki-67، به عنوان یک نشانگر تشخیصی قابل اعتماد عمل می‌کند. کاهش سطوح Mib1 و Ki-67 نشان‌دهنده پاسخ خوب بیماران به درمان پیش از عمل است. سطوح بالای Mib1 اغلب در بیماران با جهش‌های P53 دیده می‌شود (۹۵، ۹۶).

عوامل مولکولی دیگری نیز در پیش‌آگهی مؤثرند. E-Cadherin پروتئینی درگیر در چسبندگی سلولی، در انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (Epithelial-mesenchymal transition - EMT) نقش دارد و از دست رفتن آن منجر به افزایش خطر متاستاز می‌شود. بیان کم E-Cadherin با ویژگی‌های خاصی از سرطان سینه مانند اندازه تومور، مرحله TNM و وضعیت غدد لنفاوی مرتبط است (۹۷). همچنین، جهش‌های ژن P53 در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان سینه رایج است و منجر به از دست رفتن عملکردهای

نسبت‌ها به عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی قابل دسترس و زود هنگام در سرطان سینه عمل می‌کنند (۱۰۷). به طور کلی، درک این نشانگرها به پزشکان کمک می‌کند تا نتایج بیماری را بهتر پیش‌بینی کنند و درمان‌های مناسب‌تری برای بیماران سرطان سینه تعیین کنند. تحقیقات بیشتری برای اعتبارسنجی این نشانگرها و ادغام آن‌ها در عمل بالینی ضروری است.

رویکردهای درمانی سرطان سینه

درمان سرطان سینه از رویکردهای متعددی تشکیل شده است که بر اساس مرحله بیماری، ویژگی‌های تومور و شرایط فردی بیمار انتخاب می‌شوند. این رویکردها شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی و درمان‌های بیولوژیک هستند که هر یک نقش مهمی در مدیریت بیماری ایفا می‌کنند. یکی از اصلی‌ترین روش‌های درمانی، جراحی است که به دو دسته جراحی حفظ سینه (Breast-conserving surgery - BCS) و ماستکتومی (Mastectomy) تقسیم می‌شود. جراحی حفظ سینه، که با نام‌های ماستکتومی جزئی، لومپکتومی، برداشت موضعی وسیع یا کوادرانکتومی نیز شناخته می‌شود، امکان برداشت بافت سرطانی را با حفظ همزمان بافت سالم سینه، که اغلب با تکنیک‌های جراحی زیبایی به نام آنکوپلاستی ترکیب می‌شود، فراهم می‌کند. در مقابل، ماستکتومی شامل برداشت کامل سینه است و معمولاً با بازسازی فوری سینه همراه است. برداشت گره‌های لنفاوی شامل بیوپسی گره لنفاوی نگهبان (Sentinel lymph node biopsy - SLNB) و برداشت گره لنفاوی زیر بغل (Axillary lymph node dissection - ALND) است. با وجود اینکه جراحی حفظ سینه از نظر زیبایی و روانی مزایای قابل توجهی دارد و عوارض پس از عمل کمتری به همراه دارد، بیماران ممکن است همچنان نیاز به ماستکتومی کامل پیدا کنند. انجمن اروپایی انکولوژی پزشکی (European Society for Medical Oncology-ESMO) توصیه می‌کند، که تصمیمات جراحی بر اساس اندازه تومور، قابلیت جراحی، فنوتیپ بالینی و

سرکوب‌کننده تومور می‌شود (۹۸). وضعیت P53 به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی، به ویژه در سرطان‌های سه‌گانه منفی مطرح شده است (۹۹).

در سال‌های اخیر، میکرو RNAها (miRNA)، RNAهای کوچک غیرکدگذاری هستند که در تنظیم ژن نقش دارند، به عنوان نشانگرهای مولکولی جدید مورد توجه قرار گرفته‌اند. miRNAهای خاصی مانند miRNA-21 و miRNA-210 در سرطان سینه بیش از حد بیان می‌شوند و با پیش‌آگهی ضعیف‌تر همراه هستند (۱۰۰، ۱۰۱). از سوی دیگر، miRNAهای مانند miRNA-145 و miRNA-195 که دارای عملکرد سرکوب‌گر تومور هستند، بیان کمتری دارند (۱۰۲، ۱۰۳). همچنین، پیشرفت‌های بیولوژی مولکولی اخیر به شناسایی عوامل پیش‌آگهی ژنتیکی و توسعه آزمایش‌های چند ژنی مانند Oncotype DX و Mammaprint منجر شده‌اند. این آزمایش‌ها خطر عود و مزیت درمان‌ها را برآورد می‌کنند و عمدتاً برای پیشبرد تصمیمات شیمی‌درمانی در مراحل اولیه سرطان‌های لومینال استفاده می‌شوند (۱۰۴).

علاوه بر نشانگرهای مولکولی، عوامل مرتبط با سیستم ایمنی نیز تأثیرگذار هستند. ماکروفاژهای مرتبط با تومور (Tumor-associated macrophages - TAMs) به ویژه آن‌هایی که دارای فنوتیپ M2 هستند، رشد و متاستاز تومور را ترویج می‌دهند و با نتایج بدتر مرتبط هستند. تراکم بالای TAM با مراحل پیشرفته بیماری و نرخ بقای ضعیف‌تر همراه است (۱۰۵). از سوی دیگر، ماکروفاژهای M1 با پیش‌آگهی بهتر همراه هستند (۱۰۶). همچنین، مدل‌های مبتنی بر پاسخ التهابی سیستمیک در سرطان نشان داده‌اند که نسبت‌های سلول‌های خونی مانند نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR)، نسبت لنفوسیت به مونوسیت (Lymphocyte-to-monocyte ratio - LMR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (Platelet-to-lymphocyte ratio - PLR) قابل نظارت است (۱۰۷). سطوح بالای NLR و PLR با پیش‌آگهی ضعیف‌تر همراه است، در حالی که سطوح بالای LMR نشان‌دهنده نتایج بقای بهتر است. این

تمایل بیمار به حفظ سینه اتخاذ شود (۹۱، ۱۰۸).

شیمی‌درمانی به‌عنوان یک درمان سیستمیک، می‌تواند به صورت نئوآدجوانت (Neoadjuvant) (پیش از جراحی) یا آدجوانت (Adjuvant)، (پس از جراحی) انجام شود. انتخاب این روش بستگی به ویژگی‌های تومور و مرحله بیماری دارد. شیمی‌درمانی نئوآدجوانت برای سرطان‌های محلی پیشرفته یا التهابی مفید است، زیرا به کاهش اندازه تومورها و شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ کمک می‌کند. داروهای معمول مورد استفاده شامل کاربوپلاتین (Carboplatin)، سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide)، ۵-فلوئورواوراسیل/کاپسیتابین (fluorouracil/capecitabine)، تاکسان‌ها (Taxanes) مانند (پاکلیتاکسل (Paclitaxel)، دکتاکسل (Docetaxel) و آنتراسیکلین‌ها (Anthracyclines) (دوکسوروبیسین (Doxorubicin)، اپی‌روبیسیین (Epirubicin)) هستند (۱۰۹، ۱۱۰). انتخاب داروی مناسب اهمیت بزرگی دارد، زیرا زیرگروه‌های مختلف سرطان سینه به طریق مختلف به شیمی‌درمانی قبل از جراحی پاسخ می‌دهند. با وجود اثربخشی شیمی‌درمانی، عوارض جانبی مانند ریزش مو، تهوع، خستگی، عفونت‌ها، سرکوب مغز استخوان و مشکلات باروری در زنان جوان‌تر رایج است. یک نوع ویژه از شیمی‌درمانی، الکتروشیمی‌درمانی است که، اگرچه نادر است، برای سرطان سینه که به پوست متاستاز داده باشد، می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۱۰۷).

پرتودرمانی به‌عنوان یک درمان موضعی، پس از جراحی یا شیمی‌درمانی به‌کار می‌رود و هدف آن از بین بردن سلول‌های سرطانی باقیمانده و کاهش خطر عود بیماری است. این روش برای سرطان‌های متاستاتیک یا غیرقابل جراحی نیز موثر است. انتخاب نوع پرتو درمانی وابسته به نوع جراحی انجام شده یا وضعیت بالینی خاص بیمار است؛ انواع پرتودرمانی شامل: (۱) پرتودرمانی سینه، پس از BCS (Breast-conserving surgery)، (۲) پرتودرمانی دیواره سینه، پس از ماستکتومی، (۳) پرتودرمانی تقویتی سینه، متمرکز بر بستر تومور پس از BCS. روش‌های خاص

مانند پرتودرمانی حین عمل جراحی (Intraoperative radiation therapy- IORT) پرتو درمانی سه‌بعدی منسجم (Dimensional conformal radiation therapy- 3D-CRT)، پرتودرمانی تعدیل شده باشد (Intensity-modulated radiation therapy- IMRT) و براکی‌تراپی که به تابش داخلی اشاره دارد، بسته به شرایط بالینی استفاده می‌شوند. عوارض جانبی رایج شامل تحریک و تیرگی پوست، خستگی و لنفادم است، اما پرتودرمانی به‌طور قابل‌توجهی بقا و کاهش خطر عود را بهبود می‌بخشد (۱۱۱، ۱۱۲).

هورمون‌درمانی یکی دیگر از رویکردهای درمانی است که به‌ویژه در زیرگروه‌های لومینال سرطان سینه مؤثر است و می‌تواند به‌عنوان نئوآدجوانت، آدجوانت یا در موارد عود یا متاستاز استفاده شود. از آنجا که بیان گیرنده‌های استروژن، یک پدیده بسیار رایج در بیماران سرطان سینه است، این روش گیرنده‌های استروژن (ER) را هدف قرار می‌دهد تا از تحریک سلول‌های سرطانی توسط استروژن جلوگیری کند. درمان‌ها شامل تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (Selective estrogen receptor modulators- SERMs) تاموکسیفن و تورمیفن و تخریب‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (Selective Estrogen Receptor Destroyers - SERDs) مانند فولوسترات هستند. در حالی که درمان‌های هدفمند برای کاهش سطح استروژن شامل مهارکننده‌های آروماتاز (Aromatase inhibitors- AIs) مانند لتروزول (Letrozole)، آناستروزول (Anastrozole) و اگزمستان (Exemestane) می‌شود (۱۱۳، ۱۱۴). در زنان قبل از یائسگی، سرکوب تخمدان از طریق خارج کردن تخمدان (اوفورکتومی)، آنالوگ‌های هورمون آزادکننده هورمون لوتئینیزه یا داروهای شیمی‌درمانی می‌تولند سطح استروژن را کاهش دهد (۱۱۵). با این حال، حدود ۵۰ درصد از سرطان‌های مثبت به گیرنده‌های هورمون، در طول درمان مقاومت ایجاد می‌کنند (۱۱۶). ترکیب هورمون‌درمانی با شیمی‌درمانی می‌تواند میزان مرگ و میر بیماران سرطان سینه را کاهش دهد (۱۱۷).

عصری نوین در این حوزه هدایت خواهد کرد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از ابزار هوش مصنوعی مولد برای بهبود خوانایی و خلاصه‌سازی متون این مقاله استفاده کردند. پس از اعمال تغییرات توسط این ابزار، تمامی محتوا توسط نویسندگان بازبینی و ویرایش شد و مسئولیت کامل صحت و سقم مطالب منتشرشده بر عهده ایشان است.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله یک مطالعه مروری است و شامل انجام پژوهش بر روی انسان یا حیوان نمی‌باشد؛ بنابراین نیاز به دریافت کد اخلاق نداشته است. تمامی منابع مورد استفاده به‌صورت علمی و با رعایت اصول امانت‌داری علمی و اخلاق نشر ارجاع داده شده‌اند.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول مسئول طراحی مفهومی، تدوین، نگارش اولیه و ویرایش علمی مقاله بوده است. نویسنده دوم در تدوین و نگارش بخشی از محتوای علمی مقاله و همچنین در ویرایش نهایی آن مشارکت داشته است.

نویسنده سوم طراحی چکیده گرافیکی (Graphical Abstract) و ویرایش نهایی مقله را بر عهده داشته است. نویسنده چهارم در طراحی ساختار کلی مقاله، ویرایش ساختاری، بازنگری نهایی و به‌عنوان نویسنده مسئول، هماهنگی تمامی مراحل تدوین مقاله را انجام داده است. کلیه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

References

1. Heer E, Ruan Y, Mealey N, Quan ML, Brenner DR. The incidence of breast cancer in Canada 1971–2015: trends in screening-eligible and young-onset age groups. *Can J Public Health*. 2020;111:787-93.
2. Fa T. *Pathol Genet. Tumours of the breast and female genital organs. Peritoneal tumours*. 2003:197-

در نهایت، درمان‌های بیولوژیک یا هدفمند نقش مهمی در مدیریت سرطان سینه دارند و می‌توانند در هر مرحله از درمان، قبل یا پس از جراحی، به عنوان درمان آدجوانت به‌کار بروند. درمان بیولوژیک در بیماران مبتلا به سرطان سینه HER2 مثبت بسیار رایج است. داروها شامل تراستوزوماب (Trastuzumab)، پرتوزوماب (Pertuzumab)، تراستوزوماب دروکستکان (Trastuzumab deruxtecan)، لاپاتینیب (Lapatinib) و نراتینیب (Neratinib) می‌باشند (۱۱۸، ۱۱۹). مهارکننده‌های رگ‌زایی مانند بواسیزوماب (Bevacizumab) تحت تحقیقات مداوم هستند (۱۲۰). در سرطان سینه لومینال HER2 منفی، مثبت به استروژن، زنان پیش از یائسگی اغلب بازدارنده اورولیموس-TOR (Everolimus (rapamycin) (mTOR) inhibitor) را با اگزامستان (Exemestane) دریافت می‌کنند، در حالی که زنان یائسه اغلب مهارکننده‌های CDK 4/6 مانند پالپوسیکلیب (Bevacizumab) یا ریبوسیکلیب (Ribociclib) را همراه با هورمون درمانی دریافت می‌کنند (۱۲۱، ۱۲۲). آترولیزوماب برای سرطان سینه سه‌گانه منفی تأیید شده است و دنوزوماب (Denosumab) برای متاستاز به استخوان استفاده می‌شود (۱۲۳).

با درک این روش‌های متنوع درمان و پیشرفت‌ها، پزشکان می‌توانند استراتژی‌های درمان سرطان سینه را متناسب با نیازهای فردی بیماران تنظیم کرده و نتایج پیش‌آگهی را بهبود بخشند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، ما بر روی بررسی جامع اپیدمیولوژی، عوامل خطر، طبقه‌بندی، بیومارکرهای پیش‌بینی‌گر و درمان‌های سرطان سینه تمرکز کردیم. افزایش نرخ‌های بیماری و مرگ و میر سرطان سینه نیاز فوری به پیشگیری موثر و توجه به عوامل خطر قابل کنترل را نشان می‌دهد. بررسی دستاوردهای اخیر در درمان بیماران سرطان سینه، همراه با راهکارهای کاملاً رضایتبخش، نشان می‌دهد که پیشرفت‌های بیشتر در توسعه روش‌های جدید برای مبارزه با سرطان، ما را به

- 202.
3. Obeagu EI, Ahmed YA, Obeagu GU, Bunu U, Ugwu O, Alum EU. Biomarkers of breast cancer: Overview. *Int J Curr Res Biol Med*. 2023;1:8-16.
4. Edward U, Obeagu EI, Okorie HM, Vincent C, Bot YS. Studies of serum calcium, inorganic phosphate and magnesium levels in lactating mothers in Owerri. *J Pharm Res Int*. 2021;33(41B):209-16.
5. Iatrakis G, Zervoudis S. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *Chirurgia*. 2021;116(5 Suppl):S15-S21.
6. Jagsi R, Mason G, Overmoyer B, Woodward W, Badve S, Schneider R, et al. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;192(2):235-43.
7. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387.
8. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):205-11.
9. Eberle CE, Sandler DP, Taylor KW, White AJ. Hair dye and chemical straightener use and breast cancer risk in a large US population of black and white women. *Int J Cancer*. 2020;147(2):383-91.
10. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):52-62.
11. Satagopan JM, Stroup A, Kinney AY, Dharamdasani T, Ganesan S, Bandera EV. Breast cancer among Asian Indian and Pakistani Americans: A surveillance, epidemiology and end results-based study. *Int J Cancer*. 2021;148(7):1598-607.
12. Hinchliffe A, Kogevinas M, Pérez-Gómez B, Ardanaz E, Amiano P, Marcos-Delgado A, et al. Occupational heat exposure and breast cancer risk in the MCC-Spain study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(2):364-72.
13. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope III CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(6):460-79.
14. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L. Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018;34(8):423-7.
15. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002;7:3-15.
16. Power EJ, Chin ML, Haq MM. Breast cancer incidence and risk reduction in the Hispanic population. *Cureus*. 2018;10(2).
17. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11:653-62.
18. Shamsi U, Afzal S, Shamsi A, Azam I, Callen D. Factors associated with mammographic breast density among women in Karachi Pakistan. *BMC Women's Health*. 2021;21:1-11.
19. Coughlin SS. Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177:537-48.
20. Khazir Z, Morowatisharifabad MA, Vaezi A, Enjezab B, Yari F, Fallahzadeh H. Perceived behavioral control in mammography: a qualitative study of Iranian women's experiences. *Int J Cancer Manag*. 2019;12(8).
21. Zeeshan S, Ali B, Ahmad K, Chagpar AB, Sattar AK. Clinicopathological features of young versus older patients with breast cancer at a single Pakistani institution and a comparison with a national US database. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-6.
22. Jahan S, Rahim A, Afzal M, Naveed AK, Ayub S, Hasan A. Association of single nucleotide polymorphism of transforming growth factor $\beta 1$ (T29C) in breast cancer patients: a case control study in Rawalpindi. *JPM*. 2019;70(10.5455).
23. De Leon Matsuda ML, Liede A, Kwan E, Mapua CA, Cutiongco EMC, Tan A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among breast cancer patients from the Philippines. *Int J Cancer*. 2002;98(4):596-603.
24. Buist DS, Abraham L, Lee CI, Lee JM, Lehman C, O'Meara ES, et al. Breast biopsy intensity and findings following breast cancer screening in women with and without a personal history of breast cancer. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):458-68.
25. Maio F, Tari DU, Granata V, Fusco R, Grassi R, Petrillo A, et al. Breast cancer screening during COVID-19 emergency: patients and department management in a local experience. *J Pers Med*. 2021;11(5):380.
26. Li MR, Liu MZ, Ge YQ, Zhou Y, Wei W. Assistance by routine CT features combined with 3D texture analysis in the diagnosis of BRCA gene mutation status in advanced epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2021;11:696780.
27. Hu X, Zhang Q, Xing W, Wang W. Role of microRNA/lncRNA intertwined with the wnt/ β -catenin Axis in regulating the pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Front Pharmacol*. 2022;13:814971.
28. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):814-8.
29. Thigpen D, Kappler A, Brem R. The role of ultrasound in screening dense breasts—a review of the literature and practical solutions for implementation. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(1):20.
30. Vatankhah H, Khalili P, Vatanparast M, Ayooobi F, Esmaeili-Nadimi A, Jamali Z. Prevalence of early and late menopause and its determinants in Rafsanjan

- cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):1847.
31. Garnæs KK, Elvebakk T, Salvesen Ø, Stafne SN, Mørkved S, Salvesen KÅ, et al. Dietary intake in early pregnancy and Glycemia in late pregnancy among women with obesity. *Nutrients*. 2021;14(1):105.
32. Xing P, Li J, Jin F. A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. *Med Oncol*. 2010;27:926-31.
33. Huang W-Y, Newman B, Millikan RC, Conway K, Hulka BS, Schell MJ, et al. Risk of breast cancer according to the status of HER-2/neu oncogene amplification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(1):65-71.
34. Mills ZB, Faull RL, Kwakowsky A. Is hormone replacement therapy a risk factor or a therapeutic option for Alzheimer's disease? *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3205.
35. Kunyahamu MS, Daud A, Jusoh N. Obesity among health-care workers: which occupations are at higher risk of being obese? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4381.
36. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res*. 2016;118(8):1273-93.
37. McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers*. 2015;7(2):908-29.
38. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971–2011: a population-based study. *Lancet*. 2015;385(9974):1206-18.
39. Braveman P, Egerter S, Williams DR. The social determinants of health: coming of age. *Annu Rev Public Health*. 2011;32:381-98.
40. Palmer JR, Boggs DA, Wise LA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Individual and neighborhood socioeconomic status in relation to breast cancer incidence in African-American women. *Am J Epidemiol*. 2012;176(12):1141-6.
41. Katuwal S, Tapanainen J, Pukkala E. Multivariate analysis of independent roles of socioeconomic status, occupational physical activity, reproductive factors, and postmenopausal hormonal therapy in risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(2):495-505.
42. Meneton P, Kesse-Guyot E, Méjean C, Fezeu L, Galan P, Hercberg S, et al. Unemployment is associated with high cardiovascular event rate and increased all-cause mortality in middle-aged socially privileged individuals. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88:707-16.
43. Farrell CM, Gottlieb A. The effect of health insurance on health care utilization in the justice-involved population: United States, 2014–2016. *Am J Public Health*. 2020;110(S1):S78-S84.
44. Srouf B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019;365.
45. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas A, Baena-Cañada J, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1454-62.
46. Brown AF, Liang LJ, Vassar SD, Escarce JJ, Merkin SS, Cheng E, et al. Trends in racial/ethnic and nativity disparities in cardiovascular health among adults without prevalent cardiovascular disease in the United States, 1988 to 2014. *Ann Intern Med*. 2018;168(8):541-9.
47. Voutsadakis IA. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021;14(1):16-26.
48. Atoum M, Alzoughool F. Vitamin D and breast cancer: latest evidence and future steps. *Breast cancer (Auckl)*. 2017;11:1178223417749816.
49. El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Molecules*. 2020;25(14):3219.
50. Park S, Lee DH, Jeon JY, Ryu J, Kim S, Kim JY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152:147-54.
51. Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):9039.
52. Huss L, Butt ST, Borgquist S, Elebro K, Sandsveden M, Rosendahl A, et al. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Res*. 2019;21:1-13.
53. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Lakerveld J, et al. Vitamin D food fortification in European countries: the underused potential to prevent cancer deaths. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(4):309-20.
54. Scala M, Bosetti C, Bagnardi V, Possenti I, Specchia C, Gallus S, et al. Dose-response relationships between cigarette smoking and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J*

- Epidemiol. 2023;33(12):640-8.
55. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):125-33.
 56. Yang Y, Zhang F, Skrip L, Wang Y, Liu S. Lack of an association between passive smoking and incidence of female breast cancer in non-smokers: evidence from 10 prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(10):e77029.
 57. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13:1-9.
 58. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(6):1166-81.
 59. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-62.
 60. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Phys Act Cancer*. 2011:13-42.
 61. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015;54(5):635-54.
 62. Weigelt B, Horlings H, Kreike B, Hayes M, Hauptmann M, Wessels L, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008;216(2):141-50.
 63. Erber R, Hartmann A. Histology of luminal breast cancer. *Breast Care*. 2020;15(4):327-36.
 64. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
 65. Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju055.
 66. Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol*. 2010;220(2):263-80.
 67. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):203.
 68. Raj-Kumar PK, Liu J, Hooke JA, Kovatich AJ, Kvecher L, Shriver CD, et al. PCA-PAM50 improves consistency between breast cancer intrinsic and clinical subtyping reclassifying a subset of luminal A tumors as luminal B. *Sci Rep*. 2019;9(1):7956.
 69. Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak LJ, Grimm SA, Fargo D, Stojanov P, et al. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat Genet*. 2013;45(9):970-6.
 70. Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine*. 2016;95(35):e4614.
 71. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo A-M, Stemke-Hale K, Gilcrease MZ, Krishnamurthy S, Lee J-S, et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res*. 2009;69(10):4116-24.
 72. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:1-18.
 73. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014;465:1-14.
 74. Amin MB, Edge S. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer;2017.
 75. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
 76. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-502.
 77. O'Brien KM, Cole SR, Tse C-K, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24):6100-10.
 78. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1368-76.
 79. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer.

- Breast. 2015;24:S26-S35.
80. Howlader N, Ries LA, Stinchcomb DG, Edwards BK. The impact of underreported Veterans Affairs data on national cancer statistics: analysis using population-based SEER registries. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):533-6.
81. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
82. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001;6:375-92.
83. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(6):410-25.
84. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2008;26(11):1803-9.
85. Colomer R, Aranda-López I, Albanell J, García-Caballero T, Ciruelos E, López-García M, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol.* 2018;20:815-26.
86. Nasrazadani A, Thomas RA, Oesterreich S, Lee AV. Precision medicine in hormone receptor-positive breast cancer. *Front Oncol.* 2018;8:144.
87. Tse LA, Li M, Chan W-c, Kwok C-h, Leung S-l, Wu C, et al. Familial risks and estrogen receptor-positive breast cancer in Hong Kong Chinese women. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120741.
88. Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;357(1-2):4-17.
89. Patani N, Martin LA, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *Int J Cancer.* 2013;133(1):1-13.
90. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048.
91. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers.* 2022;14(10):2569.
92. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med.* 2010;1(5):747-54.
93. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504-13.
94. Pathmanathan N, Balleine RL, Jayasinghe UW, Bilinski KL, Provan PJ, Byth K, et al. The prognostic value of Ki67 in systemically untreated patients with node-negative breast cancer. *J Clin Pathol.* 2014;67(3):222-8.
95. Ann-Marie Billgren LER, Edneia Tani, Nils Wilking, Tommy Fornander, Lambert Skoog, Ann-Marie. Proliferating fraction during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer in relation to objective local response and relapse-free survival. *Acta Oncol.* 1999;38(5):597-601.
96. Bernal JFV, Vela MG, Garijo M, Fernández F. MIB1 proliferation index in breast infiltrating carcinoma: comparison with other proliferative markers and association with new biological prognostic factors. *Histol Histopathol.* 2001;16(2):399-406.
97. Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(10):16445.
98. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med.* 1993;329(18):1318-27.
99. Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, Lehmann-Che J, Bertheau P, Espié M, et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1227-31.
100. Fang H, Xie J, Zhang M, Zhao Z, Wan Y, Yao Y. miRNA-21 promotes proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells through targeting PTEN. *Am J Transl Res.* 2017;9(3):953.
101. Rothe F, Ignatiadis M, Chaboteaux C, Haibe-Kains B, Kheddoumi N, Majaj S, et al. Global microRNA expression profiling identifies MiR-210 associated with tumor proliferation, invasion and poor clinical outcome in breast cancer. *PloS one.* 2011;6(6):e20980.
102. Ding Y, Zhang C, Zhang J, Zhang N, Li T, Fang J, et al. miR-145 inhibits proliferation and migration of breast cancer cells by directly or indirectly regulating TGF-β1 expression. *Int J Oncol.*

- 2017;50(5):1701-10.
103. Zhou Q, Han LR, Zhou YX, Li Y. MiR-195 suppresses cervical cancer migration and invasion through targeting Smad3. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5).
104. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-39.
105. Zhao X, Qu J, Sun Y, Wang J, Liu X, Wang F, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget*. 2017;8(18):30576.
106. Zhang M, He Y, Sun X, Li Q, Wang W, Zhao A, et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients. *J Ovarian Res*. 2014;7:1-16.
107. Łukaszewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*. 2021;13(17):4287.
108. Morrow M, White J, Moughan J, Owen J, Pajack T, Sylvester J, et al. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2254-62.
109. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678-85.
110. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-85.
111. Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin*. 2013;93(2):455-71.
112. Joshi SC, Khan F, Pant I, Shukla A. Role of radiotherapy in early breast cancer: an overview. *Int J Health Sci*. 2007;1(2):259.
113. Lumachi F, Luisetto G, Mm Basso S, Basso U, Brunello A, Camozzi V. Endocrine therapy of breast cancer. *Curr Med Chem*. 2011;18(4):513-22.
114. Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine therapy for early breast cancer: updated review. *Ochsner J*. 2017;17(4):405-11.
115. Jones KL, Buzdar AU. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(3):391-406.
116. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone therapy in breast cancer. *Chirurgia*. 2017;112(4):413-7.
117. Group EBCTC. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
118. Maximiano S, Magalhaes P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *BioDrugs*. 2016;30:75-86.
119. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van't Veer LJ, Symmans WF, et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(1):11-22.
120. Pegram MD, Reese DM, editors. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol*; 2002: Elsevier.
121. Riccardi F, Colantuoni G, Diana A, Mocerino C, Carteni G, Lauria R, et al. Exemestane and Everolimus combination treatment of hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: A retrospective study of 9 cancer centers in the Campania Region (Southern Italy) focused on activity, efficacy and safety. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(3):255-63.
122. Shah A, Bloomquist E, Tang S, Fu W, Bi Y, Liu Q, et al. FDA approval: ribociclib for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):2999-3004.
123. Heimes AS, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):1-5.