

آزمایشی نوین برای بررسی بیولوژی و راهنمایی
برای انتخاب روش درمان سرطان پستان

PAM50 آزمایشی به منظور تعیین نوع مولکولی و نیاز به شیمی درمانی برای سرطان پستان می‌باشد.

در این آزمایش، الگوهای فعالیت ژنتیکی سلول‌های سرطانی برای تعیین نوع مولکولی سرطان و پیش‌بینی میزان خطر عود مجدد آن در بیماران مورد سنجش قرار می‌گیرد. آزمایش **PAM50** از اهمیت بسیار بالایی در ارائه اطلاعات دقیق به منظور اتخاذ تصمیمات درمانی مؤثر برای بیماران دارای سرطان پستان برخوردار می‌باشد.

محققین طیفی از الگوهای عملکرد ژنتیکی را در تومورهای پستان مشخص نموده‌اند که بر اساس این الگوها، تومورهای پستان را می‌توان به چهار دسته مولکولی متفاوت دسته‌بندی نمود. این دسته‌بندی مولکولی از آن جهت حائز اهمیت می‌باشد که هر یک از این چهار الگوی ژنتیکی به صورت مشخص با میزان خطر عود مجدد سرطان پستان و از آن مهمتر، با میزان پاسخ به درمان‌های متفاوت در ارتباط می‌باشند. اهمیت و ضرورت بهره‌گیری از این الگوهای ژنتیکی در درمان سرطان پستان در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است.

PAM50 با بهره‌گیری از این اطلاعات ژنتیکی کمک‌شایانی به متخصصین در تعیین ضرورت انجام شیمی‌درمانی و یا عدم نیاز به آن می‌نماید.

دقت پیش‌بینی **PAM50** در تعیین میزان خطر عود مجدد سرطان و تعیین نوع درمان بوسیله تعداد زیادی از پژوهش‌های مستقل بر روی هزاران خانم دارای سرطان پستان به اثبات رسیده است. نتایج حاصل از این پژوهش‌ها به طور واضح نشان داده‌اند که **PAM50** در مقایسه با سایر آزمایش‌های ژنتیکی مشابه، از اطمینان و دقت بالاتری در تعیین این الگوهای عملکرد ژنی و از آن مهمتر در پیش‌بینی خطر عود مجدد سرطان برخوردار است. این مطالعات نشان می‌دهند که **PAM50** اطلاعات قابل اطمینان‌تری برای تصمیم‌گیری در خصوص نحوه درمان سرطان در اختیار شما قرار می‌دهد.

علاوه بر این، کارآمد بودن بهره‌گیری از **PAM50** به وسیله مجامع مستقل تخصصی و نظارتی بین‌المللی تایید شده است.

دسته بندی مولکولی سرطان پستان

بدخیمی‌های پستان را می‌توان با طیفی از آزمایش‌های بالینی و آسیب‌شناختی بررسی نمود. با این‌که این آزمایش‌ها می‌توانند تا حدی اطلاعاتی در مورد پیش‌آگهی (خطر عود مجدد سرطان پستان) و اطلاعات پیش‌بینی‌کننده طی روند درمان (پاسخ به درمان بیمار) را ارائه دهند، ولی دقت اطلاعات بدست آمده از آنها محدود می‌باشد.

برای نخستین بار، دسته بندی مولکولی سرطان پستان بر اساس الگوهای فعالیت ۱۷۵۳ ژن در سال ۲۰۰۰ پیشنهاد و معرفی شد^۱. این مطالعه توانست با موفقیت، چهار الگوی متمایز و اختصاصی از فعالیت ژنتیکی یا "دسته بندی مولکولی" را در بافت بدخیم پستان شناسایی و دسته بندی کند. بر این اساس تومورهای پستانی به چهار دسته لومینال A، لومینال B، HER2-enriched و Basal-Like تقسیم شدند.

پس از انتشار نتایج این مطالعه، تا به امروز دسته بندی مذکور در بیش از ۲۵۰۰ مقاله PubMed و در بیش از ۸۰ مطالعه بالینی آینده‌نگر بر روی سرطان پستان، به منظور تحقیق و مدیریت سرطان پستان مورد ارزیابی و استفاده قرار گرفته است.

آزمایش‌های بیان ژن

همان‌چهار دسته مولکولی سرطان پستان را می‌توان با زیرمجموعه‌ای از فقط ۵۰ ژن (به نام 'PAM50') به طور قابل اعتماد و با بهره‌گیری از متدهای تجزیه و تحلیل مولکولی به طور ساده‌تر و کاربردی‌تری شناسایی نمود. کارایی استفاده از مجموعه ژن‌های PAM50 در بیش از ۱۲۰ مقاله تخصصی به اثبات رسیده است^۲.

به طور معمول برای طراحی یک آزمایش بیان ژن در ابتدا از تعدادی نمونه اولیه به منظور یافتن الگوی بیان ژنی متمایزکننده نمونه‌ها از یکدیگر استفاده شده و سپس دقت تمایزدهندگی الگوی بیان ژنی یافت شده در تعدادی نمونه مستقل از نمونه‌های اولیه مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. مرحله بعدی ارزیابی تکرارپذیری و ثبات آزمایش بیان ژن طراحی شده می‌باشد تا بتوان از آن به عنوان یک تست تشخیصی استفاده نمود.



آزمایش PAM50 که آزمایشگاه ساژن ارائه می دهد، روشی نوین برای آنالیز مجموعه ژن های PAM50 است که در مقایسه با آزمایش های مبتنی بر PCR از دقت بالاتری در سنجش و آنالیز مولکولی این ژن ها برخوردار می باشد. تکنولوژی بکار رفته در این آزمایش موجب شده است که در شرایط مختلف آزمایشگاهی از عملکرد مناسبی برخوردار باشد^۳. از جمله مهمترین مزایای این روش می توان به قابلیت انجام بر روی طیف گسترده ای از نمونه های بیماران (همچون بلوک های FFPE) بدست آمده از نواحی مختلف بافت تومورال اشاره نمود. همچنین بر خلاف سایر روش های رایج، نتایج حاصل از این روش تحت تاثیر عوامل بیولوژیک و ساختاری تومور همچون گرید بدخیمی (Tumour Grade)، ویژگی های هیستوپاتولوژی تومور، ابعاد تومور و یا سن بیمار قرار نمی گیرد. برای انجام این آزمایش می توان از بلوک های پارافینه بافت تومور (FFPE) که به طور معمول در بیماران سرطانی تهیه می شود، استفاده نمود. این آزمایش از قابلیت تکرارپذیری بالایی بر روی یک نمونه واحد برخوردار می باشد. علاوه بر این نتیجه آزمایش تحت تأثیر وجود خون یا نواحی نکروتیک در بافت تومور قرار نمی گیرد. همچنین آزمایش با وجود سرطان درجا (DCIS) و یا تا ۷۰٪ سلول نرمال با دقت بالا قابل انجام می باشد^۴. در این روش بدون نیاز به افزایش تعداد کپی های mRNA توسط PCR، سطح بیان ژن های مورد نظر به طور مستقیم و با استفاده از روش دیجیتال بررسی و ارزیابی می شود.

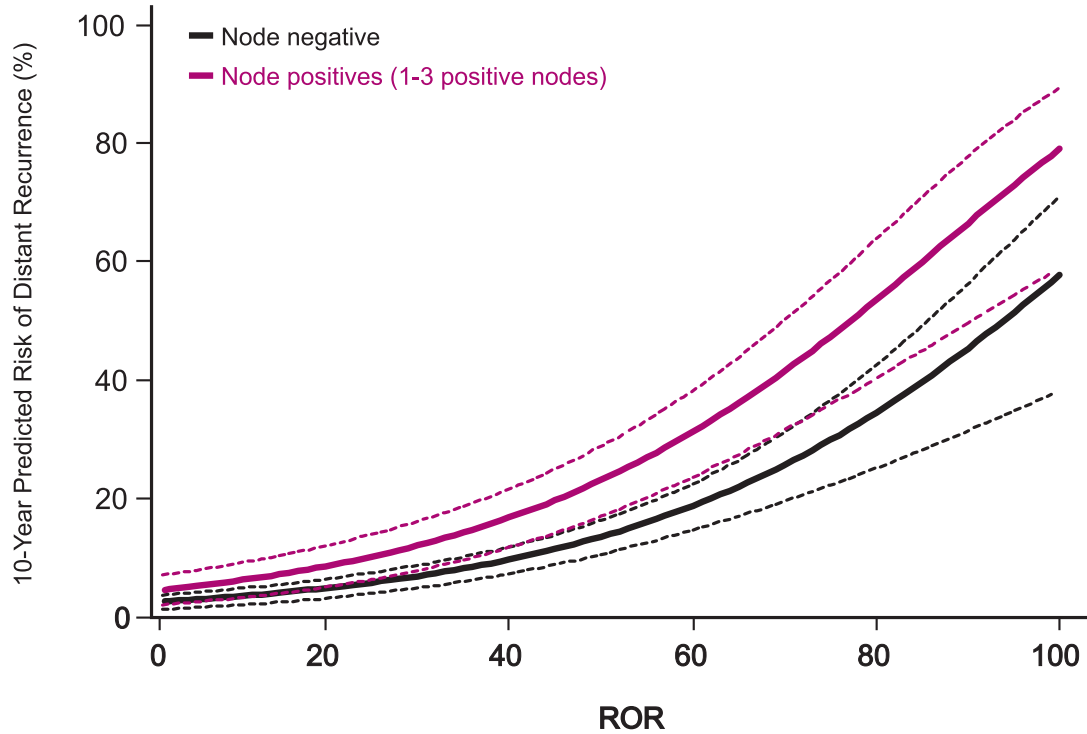
با استفاده از تکنولوژی Nanostring و بدون نیاز به انجام PCR قابل انجام بر روی بلوک های پارافینه بافت تومور (FFPE) می باشد.

اطلاعات ارائه شده به وسیله آزمایش PAM50

به طور کلی PAM50 میزان فعالیت ۵۰ ژن را در بافت تومورال بیماران اندازه گیری می کند. بر اساس الگوی بیان این ۵۰ ژن، هر تومور به یک دسته مولکولی مشخص طبقه بندی می شود. دسته بندی مولکولی مشخص شده، اساس و پایه تعیین پیش آگهی و پیش بینی روند درمان بیماران می باشد.

آزمایش PAM50 یک گام فراتر رفته و شاخصی اختصاصی به منظور تخمین خطر عود مجدد (ROR) سرطان پستان برای هر بیمار تعیین می کند. شاخص ROR به طور کلی از طریق محاسبه مجموع ضرایب همبستگی ژن ها در هر نمونه بافت تومور با هر یک از نمونه های مرجع و همچنین ضریب همبستگی هر یک از ژن های (در میان تمام زیرمجموعه ها) مرتبط با تکثیر و رشد تومور بعلاوه سایر تومور تخمین زده می شود.

در این روش، علاوه بر ارائه اطلاعات مربوط به دسته بندی مولکولی تومور، آزمایش قادر به ارائه اطلاعات خاص هر بیمار می باشد. خطر عود برای یک شاخص ROR مشخص همانطور که در شکل روبرو نشان داده شده است با درگیری گره های لنفاوی مرتبط می باشد.



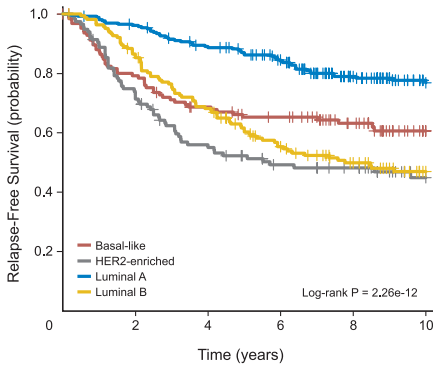
شکل ۱: ارتباط شاخص ROR با احتمال خطرعود مجدد سرطان دوردست طی ۱۰ سال پس از تشخیص اولیه در بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی در مقایسه با بیماران دارای ۱-۳ غده لنفاوی درگیر

تمایز بین اطلاعات فردی از اطلاعات بر اساس دسته بندی مولکولی از اهمیت بالایی برخوردار می باشد، چراکه تفسیر آزمایش PAM50 می تواند بر اساس اطلاعات گروهی باشد مثل پیامدهای یک دسته مولکولی خاص و یا اینکه بر اساس اطلاعات فردی باشد مثل شاخص ROR و یا هر دو.

عملکرد شاخص ROR و تعیین دسته بندی مولکولی بر اساس شاخص PAM50، در شرایط متعددی مورد ارزیابی و سنجش قرار گرفته است.

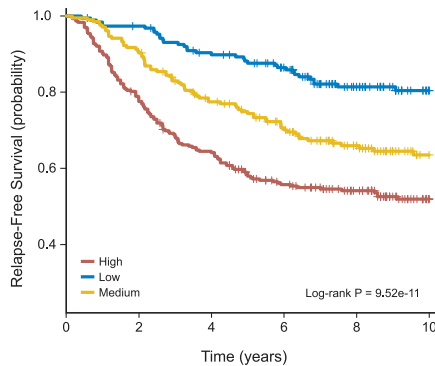
سرطان پستان به طور عام (بدون درمان سیستمیک)

پارکر و همکارانش^۲ مطالعه‌ای بر روی ۷۶۱ خانم دارای سرطان پستان از پنج گروه مطالعاتی مختلف انجام دادند. بیماران در این مطالعه ها دارای تومورهای با شاخص های پاتولوژیک، Grade و اندازه متفاوت و همچنین قبل و یا بعد از دوره پائسگی بودند. در این مطالعه تفاوت بسیار معنی داری در ریسک عود مجدد سرطان در دسته های مولکولی مختلف مشاهده گردید.



شکل ۲: مقایسه احتمال بقاء ۱۰ ساله بدون عود مجدد سرطان بین بیماران با دسته بندی های مولکولی متفاوت سرطان پستان

در این مطالعه، بر اساس آزمایش PAM50 و شاخص ROR بیماران را به سه گروه کم خطر، خطر متوسط و پر خطر تقسیم بندی کردند. میزان مشاهده شده عود بیماری در میان این سه گروه به طور قابل توجه و معنی داری متفاوت بود.



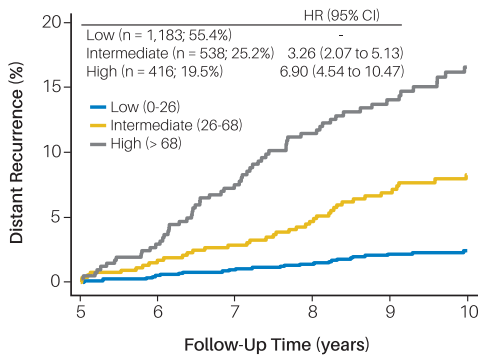
شکل ۳: مقایسه احتمال بقاء ۱۰ ساله بدون عود مجدد سرطان بین بیماران دسته بندی شده بر اساس شاخص ROR در سه دسته با خطر عود کم، متوسط و زیاد.



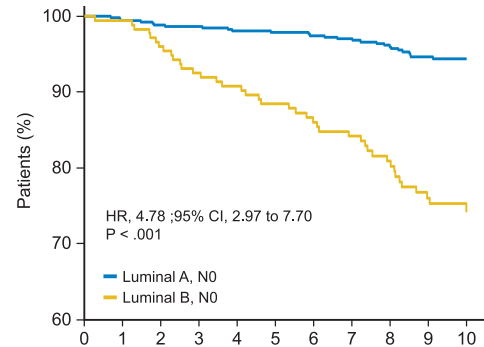
سرطان پستان بعد از یائسگی

همانطور که در قبل ذکر شد، دقت آزمایش PAM50 توسط تعداد زیادی از مطالعات علمی مورد ارزیابی قرار گرفته است. این مطالعات بیشتر شامل بررسی بیماران مبتلا به مراحل ابتدایی سرطان پستان که حساس به هورمون درمانی بوده و در دوره بعد از یائسگی قرار داشته‌اند می‌باشند. مطالعه کوهورت Vancouver^{۳۳}، کارآزمایی ATAC و کارآزمایی ABCSG8^{۸۹}، عملکرد دسته‌بندی مولکولی و شاخص ROR در ارائه اطلاعات بالینی در زمینه پیش آگهی سرطان پستان را به اثبات رسانده‌اند.

اطلاعات پیش آگهی حاصل از آزمایش PAM50 در بیماران مبتلا به سرطان پستان، احتمال عود مجدد در فاصله ۵ تا ۱۰ سال پس از تشخیص اولیه را مشخص می‌کند.^{۱۰۹} چنین اطلاعاتی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌تواند از ارزش بالایی جهت مشخص نمودن طول دوره هورمون درمانی در آن‌ها برخوردار باشد.



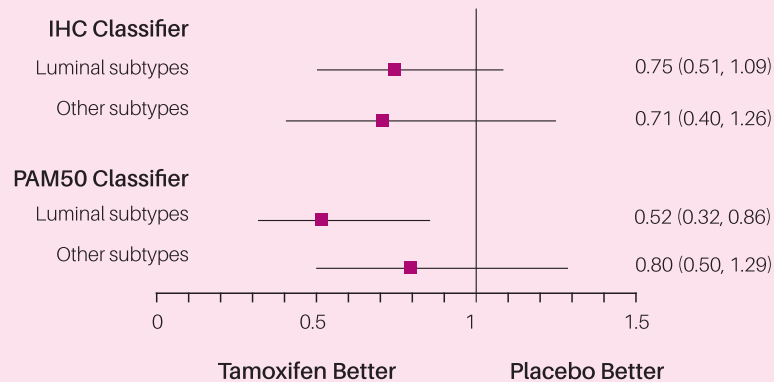
شکل ۵: درصد عود دوردست گزارش شده برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در طول ۱۰ سال پس از تشخیص اولیه. بیماران بر اساس شاخص ROR در سه دسته با ریسک کم، متوسط و بالا تقسیم‌بندی شده‌اند.^{۱۰۹}



شکل ۴: مقایسه درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان از نوع لومینال A و لومینال B که در طول ۱۰ سال پس از تشخیص اولیه زنده مانده‌اند.

سرطان پستان در دوره پیش از یائسگی

سه مطالعه مجزا عملکرد آزمایش PAM50 جهت مدیریت درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان پیش از یائسگی را مورد بررسی قرار داده اند. در این مجموعه از مطالعات، دقت اطلاعات پیش آگهی ارائه شده توسط شاخص ROR به اثبات رسیده است. همچنین دسته بندی مولکولی مشخص شده توسط PAM50 در این مطالعات، گروهی از بیماران را که به هورمون درمانی جواب می دهند را مشخص کرده است (شکل شماره ۶).^{۱۱} این درحالی است که دسته بندی با استفاده از روش ایمنونوهیستوشیمی (IHC) قادر به تشخیص دقیق این گروه از بیماران نبوده است.

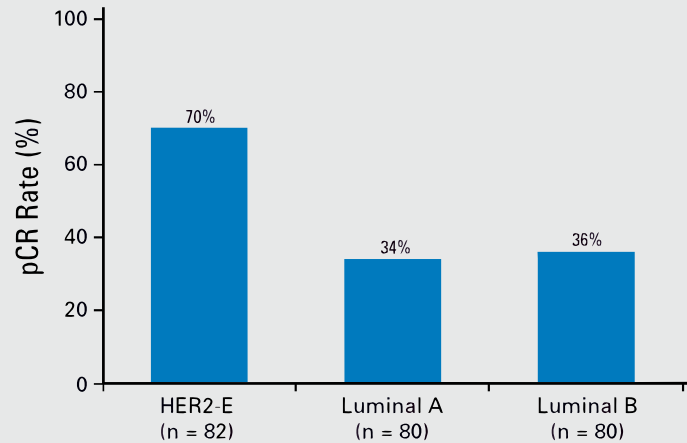


شکل ۶: تأثیر تاموکسیفن در کاهش ریسک عود مجدد سرطان پستان بر اساس دسته بندی مولکولی تعیین شده توسط PAM50 و IHC.

در مطالعه مجزای دیگری، تعیین دسته بندی مولکولی توسط PAM50 گروهی را (HER2 enriched-) مشخص کرد که در مقایسه با بقیه گروه ها پاسخ بهتری به آنتراسایکلین می دهند.^{۱۳} دسته بندی مولکولی تومورهای پستان بوسیله PAM50 و تعیین وضعیت HER2 با روش ایمنونوهیستوشیمی نتایج مستقلی را در پیش بینی پاسخ به درمان نشان می دهند.^{۱۴}

شیمی درمانی نئوآدجوانت

در بیماران HER2+ که شیمی درمانی نئوآدجوانت شامل داروهای anti-HER2 دریافت می‌کنند، احتمال پاسخ به درمان در بیمارانی که دسته بندی با PAM50، نوع مولکولی سرطان سینه آنها را HER2-Enriched مشخص می‌کند ۲ برابر بیماران سایر انواع مولکولی می‌باشد (شکل ۷).^{۱۳}



شکل ۷: مقایسه میزان پاسخ کامل پاتولوژی (pCR) در پاسخ به درمان نئوآدجوانت با داروهای anti-HER2 در بیماران HER2+ بر اساس نوع مولکولی سرطان پستان.^{۱۳}

در یک مطالعه شیمی درمانی نئوآدجوانت بر روی بیماران با سرطان پستان ER⁺/HER2⁻ مشخص گردید که بیماران مبتلا به نوع مولکولی لومینال A که توسط آزمایش PAM50 تعیین شده بودند به نسبت انواع دیگر از احتمال پاسخ به درمان کمتری برخوردار خواهند بود.^{۱۵}

Prosigna subtype	Odds ratio of response	P-value
Luminal A	0.34	0.04
Other subtypes	reference	

جدول ۱: مقایسه پاسخ به شیمی درمانی نئوآدجوانت بر اساس دسته بندی مولکولی تومورهای پستان



سایر آزمایشات جهت تعیین دسته بندی مولکولی سرطان پستان

در حال حاضر ترکیبی از آزمایش های ایمونوهیستوشیمی شامل ER، PR، و HER2 بعنوان روش معمول برای تعیین دسته بندی سرطان پستان استفاده می شود^{۳۰}. اگرچه سهولت در انجام آزمایش های ایمونوهیستوشیمی از اصلی ترین مزیت این روش محسوب می شود اما نتایج حاصل از مطالعات نشان دهنده عدم مطابقت نتایج حاصل از ایمونوهیستوشیمی با آزمایش PAM50 مبتنی بر بررسی بیان ژن می باشد. در بررسی نتایج حاصل از کارآزمایی های بالینی با هدف تعیین و مقایسه دسته بندی تومورهای پستان با دوروش ایمونوهیستوشیمی و PAM50، یک عدم همخوانی قابل توجهی مابین نتایج حاصل از این دو روش ملاحظه گردید^{۳۱}. علاوه بر آن، روش ایمونوهیستوشیمی از تکرارپذیری بسیار کمتری نسبت به PAM50 در بین آزمایشگاه های مختلف و یا حتی در اندازه گیری های جداگانه برای یک نمونه در یک آزمایشگاه برخوردار می باشد^{۳۲}.

Molecular Subtypes (PAM50)	Immunohistochemistry (IHC) Subtypes				IHC disagrees with PAM50
	ER+/HER2-	HER2+/ER-	Triple Negative	Total	
Luminal A	2333	74	118	2525	10%
Luminal B	1629	62	197	1888	
HER2-enriched	308	990	668	1966	50%
Basal-like	132	111	2948	3191	8%
Total	4402	1237	3931	9570	17%
PAM50 disagrees with IHC	10%	20%	25%	17%	

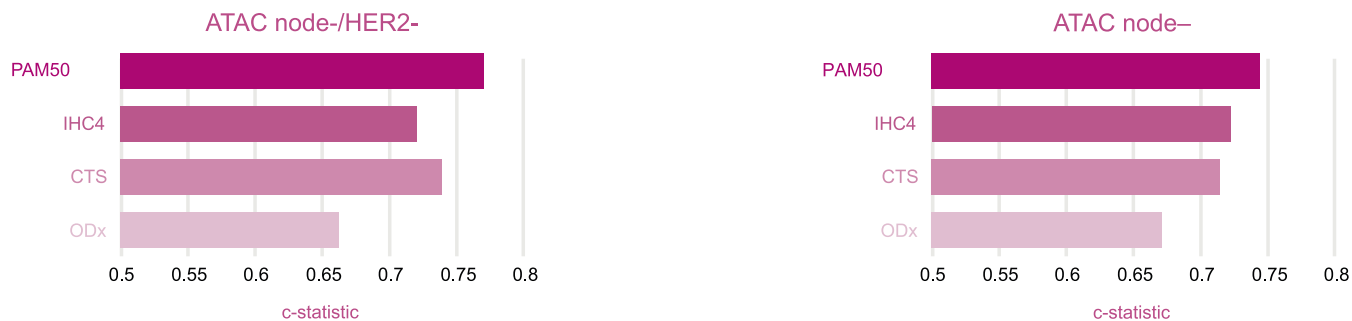
جدول ۲: مقایسه دسته بندی مولکولی سرطان پستان بر اساس PAM50 و IHC

سایر عوامل موثر بر ریسک عود مجدد

به طور کلی توانایی یک متغیر پیوسته، مثل نمره عود مجدد، برای پیش بینی یک واقعه دوحالتی، مثل وقوع عود دور دست ۱۰ ساله، بوسیله منحنی ROC ارزیابی می گردد. در این روش سطح زیر منحنی (c-statistic) به عنوان قدرت تشخیصی آزمایش محسوب می شود.

شکل شماره ۸ که برگرفته شده از کارآزمایی بالینی TransATAC می باشد، مقایسه c-statistics یا همان سطح زیر منحنی ROC حاصل از آزمایش PAM50 با سایر روش های رایج را نشان می دهد. این نمودار قدرت افتراق آزمایش ایمونوهیستوشیمی ترکیبی ER، PR، HER2 و Ki67 (IHC4) با ترکیب تعداد گره های لنفاوی درگیر، Grade، سائیز تومور و سن بیمار (Clinical Treatment Score, CTS) و نهایتاً آزمایش OncotypeDX (ODx) را در مقایسه با آزمایش PAM50 بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان فاقد گره های لنفاوی درگیر نشان می دهد^{۳۳}. این نمودار مبین این اصل است که آزمایش PAM50 فراتر از آزمایشات پیش از خود و با دقت بالاتری قادر به تبیین یک پیش آگهی و پیش بینی عود بیماران مبتلا به سرطان پستان فاقد گره های لنفاوی درگیر می باشد.





شکل ۸: مقایسه دقت آزمایش‌های مختلف در پیش بینی وقوع مجدد دور دست ۱۰ ساله سرطان پستان در بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی

در مطالعات دیگر نیز آزمایش PAM50 مورد بررسی و مقایسه با روش ایمنونوهیستوشیمی و سایر شاخص‌های بالینی قرار گرفت که نتایج آن به وضوح نشان دهنده دقت بالاتر آزمایش PAM50 در تعیین پیش آگهی ۱۰ ساله سرطان پستان در قبل و یا بعد از پائسگی می باشد^{۳۱، ۳۲}.

سایر آزمایشات مبتنی بر بررسی بیان ژن

سه آزمایش دیگر مبتنی بر بررسی بیان ژن جهت تعیین پیش آگهی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با بهره گیری از نمونه‌های فریز شده تومور و یا بلوک‌های پارافینی تومور (FFPE) وجود دارد. جدول زیر به مقایسه کارایی این آزمایش‌ها در مقایسه با آزمایش PAM50 پرداخته است.

Comparator	PAM50	Oncotype Dx	Endopredict	MammaPrint
Methodology	nCounter (digital)	PCR (analog)	PCR (analog)	PCR (analog)
Intrinsic subtype	Yes	No	No	No
Prediction by subtype	Yes	No	No	No
Accuracy versus IHC/clinical scores	Better ⁷	Worse/same ⁸	Better ⁹	Better
Accuracy of risk prediction vs Oncotype DX	Better ⁷	Reference	Unknown	Unknown
% patients at intermediate risk (ATAC trial)	24%	33%	Not studied	Not Studied

Data from companies' literature



مطالعات متعددی برای بررسی عملکرد آزمایش PAM50 در پیش بینی پاسخ به درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شده است. در حالی که فقط یک مطالعه جهت بررسی عملکرد آزمایش Endopredict در پیش بینی پاسخ به درمان بر روی بیماران تحت شیمی درمانی نئوآدجوانت وجود دارد.^{۳۰}

شواهد علمی حاصل از مطالعه کوهورت NSABP-20 که مورد استناد برای ارزیابی عملکرد آزمایش Oncotype DX در پیش بینی پاسخ به درمان قرار می گیرد مورد تردید جدی می باشند.^{۳۱} در این مطالعه کوهورت برای طراحی و ارزیابی آزمایش Oncotype DX از یک گروه بیمار یکسسان استفاده شده است.

همانطور که اشاره شد مجموعه بیماران مورد استفاده برای طراحی یک آزمایش بررسی بیان ژن باید از بیماران مورد استفاده در ارزیابی آن آزمایش مجزا باشند. بررسی این مطالعه نشان داده است که آزمایش Oncotype DX در مجموعه بیماران مورد استفاده در ارزیابی این آزمایش عملکرد قابل قبولی ندارد.^{۳۲} مطالعات دیگری نیز که عملکرد قابل قبولی از آزمایش Oncotype DX در پیش بینی پاسخ به درمان نشان داده اند از سایر شاخص های بالینی در ترکیب با نتایج Oncotype DX استفاده کرده اند که دوباره ارزش بالینی این تست به تنهایی را زیر سوال می برد.

استفاده از آزمایش PAM50

آزمایش PAM50 جهت تسهیل در اتخاذ یک تصمیم مناسب برای شیمی درمانی نئوآدجوانت، شیمی درمانی ادجوانت، هورمون درمانی ادجوانت تعریف شده است. مطالعات انجام شده بر روی مجموعه ای از بیماران مبتلا به سرطان پستان در دوره های قبل و بعد از یائسگی بوده اند. آزمایش PAM50 نسبت به سایر آزمایش های ژنتیکی و همچنین ایمونوهیستوشیمی از سطح دقت و درجه اعتماد بالاتری برخوردار بوده و همچنین اطلاعات بیشتری را در اختیار کادر درمانی بیماران قرار می دهد.

مورد استفاده آزمایش PAM50 شامل بیمارانی که معیارهای بالینی آنها مبین ریسک پایین عود مجدد می باشد نیز می گردد. یک مطالعه بالینی بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان بعد از دوره یائسگی با احتمال خطر پایین عود مجدد، مشخص کرد که پس از انجام آزمایش PAM50 یک سوم از آن بیماران دارای احتمال خطر بالای عود مجدد بودند.^{۳۰}

اگر چه هزینه آزمایش PAM50 بالا می باشد ولی وقتی آن را با هزینه مستقیم شیمی درمانی های غیر ضروری که در صورت عدم انجام این آزمایش به بیمار تحمیل خواهد شد مقایسه کنیم و هزینه های غیر مستقیم ناشی از شیمی درمانی را به آن اضافه کنیم درخواهیم یافت که استفاده از این آزمایش کاملاً مقرون به صرفه می باشد.^{۳۳}

1. Perou, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747-752 (2000).
2. Parker, J. S. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 27, 1160-7 (2009).
3. Wallden, B. et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med. Genomics* 8, 54 (2015).
4. Nielsen, T. et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 14, 1-14 (2014).
5. Nielsen, T. O. et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 16, 5222-32 (2010).
6. Dowsett, M. et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 31, 2783-90 (2013).
7. Gnant, M. et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: Using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann. Oncol.* 25, 339-345 (2014).
8. Gnant, M. et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence. *Ann. Oncol.* 1-7 (2015). doi:10.1093/annonc/mdv215
9. Sestak, I. et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 105, 1504-11 (2013).
10. Sestak, I. et al. Prediction of Late Distant Recurrence After 5 Years of Endocrine Treatment: A Combined Analysis of Patients From the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Randomized Trials Using the PAM50 Risk. *J. Clin. Oncol.* 1-10 (2014). doi:10.1200/JCO.2014.55.6894
11. Chia, S. K. et al. A 50-Gene Intrinsic Subtype Classifier for Prognosis and Prediction of Benefit from Adjuvant Tamoxifen. 18, 4465-4472 (2013).
12. Cheang, M. C. U. et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC.CTG MA.5 randomized trial. *Clin. Cancer Res.* 18, 2402-12 (2012).
13. Carey, L.A. et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 20;34(6):542-9.
14. Liu, S. et al. Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 149, 439-48 (2015).
15. Prat, A. et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clin. Cancer Res.* 119-129 (2015). doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0630
16. Goldhirsch, a et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 22, 1736-47 (2011).
17. Szymiczek, A. et al. Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet.* 2021 May;99(5):613-637.
18. Ekholm, M. et al. Highly reproducible results of breast cancer biomarkers when analysed in accordance with national guidelines □ a Swedish survey with central re-assessment. *Acta Oncol. (Madr).* 1-9 (2015). doi:10.3109/0284186X.2015.1037012
19. Filipits, M. et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin. Cancer Res.* 17, 6012-6020 (2011).
20. Bertucci, F., Finetti, P., Viens, P. & Birnbaum, D. EndoPredict predicts for the response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive, HER2-negative breast cancer. *Cancer Lett.* 355, 70-5 (2014).
21. Paik, S. et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 3726-34 (2006).
22. Ioannidis, J. P. a. Is molecular profiling ready for use in clinical decision making? *Oncologist* 12, 301-311 (2007).
23. Ward, R. L. et al. Cost of cancer care for patients undergoing chemotherapy : The Elements of Cancer Care study. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* 11, 178-186 (2015).



تهران، خیابان قائم مقام فراهانی، نرسیده به خیابان

شهید بهشتی، خیابان ادیب‌الممالک فراهانی (دهم)

پلاک ۲۴، طبقه ۴، واحد ۲۳

۲ - ۸۸۵۴۷۴۴۰ (+۹۸۲۱)

info@sagene.ir

www.sagene.ir

