

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ. ΠΑΝΤΟΣ

**ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ
ΚΑΙ
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Ν. ΑΡΜΟΝΗΣ

**ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ – ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ**

ΑΘΗΝΑ, 2017

Αφιερώνεται

Με εκτίμηση και σεβασμό στους καθηγητές μου.

*Με απέραντη αγάπη στα παιδιά μου Νίκο κι' Ελένη, πηγή
έμπνευσης και κινητήριο δύναμη κάθε προσπάθειάς μου.*

*Με αγάπη και βαθύτατη ευγνωμοσύνη στην ιερή μνήμη των
γονέων μου, Νικολάου κι' Ελένης Αρμόνη, τους δύο μεγάλους
ήρωες της ζωής μου, για την αγάπη τους και την συγκινητική
και γεμάτη αυτοθυσία υποστήριξή τους σε κάθε βήμα μου.
Στους γονείς μου οφείλω τα πάντα.*

Βασίλης Ν. Αρμόνης

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΑΦΙΕΡΩΣΗ	3
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	5
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	7
ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ	9
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ	11
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	18
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	33
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΙ' ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΝ ΓΕΝΕΙ	33
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	33
Υποθυρεοειδισμός και αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου	33
Υποθυρεοειδισμός και ελαττωμένος επιπολασμός του καρκίνου	34
Υπερθυρεοειδισμός και αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου	35
Υπερθυρεοειδισμός και ελαττωμένος επιπολασμός του καρκίνου	37
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΙ' ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	38
Υποθυρεοειδισμός και αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου του μαστού	38
Υποθυρεοειδισμός και ελαττωμένος επιπολασμός του καρκίνου του μαστού	38
Υποθυρεοειδισμός μετά από αντινεοπλασματική θεραπεία και κλινική πορεία του καρκίνου	39
Υπερθυρεοειδισμός και αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου του μαστού	40
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΘΥΡΟΞΙΝΗ	42
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	46
ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	47
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	47
4.1. Πληθυσμός της μελέτης	47
4.2. Κριτήρια ένταξης στην μελέτη	47
4.3. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη	47
4.4. Ενήμερη συγκατάθεση	48
4.5. Μεθοδολογία-Πειραματικό Πρωτόκολλο	48
4.5.1. Παθολογοανατομική μελέτη	48
4.5.2. Τιμές Θυρεοειδικών Ορμονών	49
4.5.3. SDS-PAGE και Ανάλυση Ανοσοαποτύπωσης (Immunoblotting)	50

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	52
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	53
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
6.1. Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξή τους στην μελέτη	53
Πίνακας 1	54
6.2. Διαφορές στο Πρότυπο Ενεργοποίησης της Σηματοδότησης των ERK και Akt μεταξύ των HER2(+) και HER2(-) ασθενών της μελέτης.	55
Εικόνα 1 Α	55
Εικόνα 1 Β	56
6.3. Τιμές των Θυρεοειδικών Ορμονών στις ασθενείς της μελέτης	57
Πίνακας 2	58
6.4. Θυρεοειδικές ορμόνες και μέγεθος του όγκου	59
6.5. Θυρεοειδικές ορμόνες και δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Κί67	59
Εικόνα 2	60
Εικόνα 3	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	62
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	62
Σχήμα 15	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	66
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	66
 ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	67
ENGLISH ABSTRACT	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	80
Αρχείο δεδομένων	80

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η αίτηση για την εκπόνηση της διατριβής έγινε στις 29/10/2008.

Στις 10/4/2009 ορίσθηκαν ως **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ** οι:

- 1) **Ζ. ΝΤΑΪΦΩΤΗ-ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ**
Καθηγήτρια Φαρμακολογίας
- 2) **ΑΙΚ. ΤΥΛΙΓΑΔΑ**
Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας
- 3) **Κ. ΠΑΝΤΟΣ**
Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας, Επιβλέπων

Στις 3/11/2009 η Γενική Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ ενέκρινε το θέμα της παρούσης διατριβής.

Στις 14/10/2016 η Γενική Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ ενέκρινε την παράταση του χρόνου εκπονήσεως της διατριβής και την αντικατάσταση του αποβιώσαντος Μέλους της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής Καθηγήτριας Φαρμακολογίας **Ζ. ΝΤΑΪΦΩΤΗ-ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ** από τον Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας κ. **ΙΟΡΔΑΝΗ ΜΟΥΡΟΥΖΗ**.

ΤΕΛΙΚΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) **Κ. ΠΑΝΤΟΣ**
Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας, Επιβλέπων
- 2) **ΑΙΚ. ΤΥΛΙΓΑΔΑ**
Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας
- 3) **Ι. ΜΟΥΡΟΥΖΗΣ**
Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας

Υποβολή 1^{ης} Προόδου στις 7/11/2014.

Υποβολή 2^{ης} Προόδου στις 19/10/2015.

Υποβολή 3^{ης} Προόδου στις 12/10/2016.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Are Thyroid Hormone and Tumor Cell Proliferation in Human Breast Cancers Positive for HER2 Associated?

Mourouzis I, Tzovaras A, Armonis B, Ardavanis A, Skondra M, Misitzis J, Pectasides D, Pantos C.

Int J Endocrinol. 2015; 2015: 765406,
published online, doi:10.1155/2015/765406

Βιβλιογραφική αναφορά (citation) στην δημοσιευμένη παρούσα εργασία

1. *Serum Thyrotropin concentrations are not predictive of aggressive breast cancer biology in euthyroid Individuals.*
Villa NM, Li N, Yeh MW, Hurvitz SA, Dawson NA, Leung AM.
Endocr Pract. 2015 Sep; 21(9): 1040–1045.
Published online 2015 Jun 29. doi:10.4158/EP15733.OR
2. *Thyroid function and survival following breast cancer.*
Brandt J, Borgquist S, Almquist M, Manjer J.
Br J Surg. 2016 Sep 6.
doi: 10.1002/bjs.10284. [Epub ahead of print].

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) **Κ. ΠΑΝΤΟΣ**
Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας, Επιβλέπων
- 2) **ΑΙΚ. ΤΥΛΙΓΑΔΑ**
Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας
- 3) **Ι. ΜΟΥΡΟΥΖΗΣ**
Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας
- 4) **Γ. ΖΩΓΡΑΦΟΣ**
Καθηγητής Χειρουργικής
- 5) **Α. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**
Καθηγητής Βιολογικής Χημείας
- 6) **Β. ΚΟΥΛΟΥΛΙΑΣ**
Αν. Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
- 7) **Δ. ΤΡΑΦΑΛΗΣ**
Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αυτό αποδέχεται τις απόψεις του συγγραφέα. (Νόμος 5343/1932, Άρθρο 202, παράγραφος 2).

Ω Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΡ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΛΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ἩΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ. ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΑΥΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑΝ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΙΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑΝ. ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΘΕΙ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΩΣ, ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΤΟΝ ΑΓΝΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΤΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΤΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ'ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΣΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΙΟΥΤΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

Ονοματεπώνυμο: Βασίλειος Αρμόνης

Ημερομηνία γεννήσεως: 16.3.1957

Σπουδές: 1984, *Πτυχίο Ιατρικής* από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ρώμης “La Sapienza” με βαθμό «Άριστα».

ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ

1984: *Abilitazione all’ Esercizio della Professione Medica*, Ιταλία (κατόπιν εξετάσεων).

1985: *Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος*, Ελλάδα.

1988: *Full Registration with The General Medical Council (GMC)*, Ηνωμένο Βασίλειο.

2014: *Full Registration with Licence to Practise (GMC)*, Ηνωμένο Βασίλειο.

ΤΙΤΛΟΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΟΣ

1993: *Παθολογίας* (κατόπιν εξετάσεων).

2004: *Παθολογικής Ογκολογίας* (κατόπιν εξετάσεων).

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ ΤΙΤΛΟΣ

1996: *Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Ογκολογίας* (κατόπιν εξετάσεων)

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

2011 – : *Διευθυντής Παθολόγος-Ογκολόγος*, Α’ Παθολογική Κλινική του Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας».

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Θέσεις Εργασίας ως Ειδικευμένος Ιατρός

2014: *Παθολόγος-Ογκολόγος* και υπεύθυνος του Τμήματος *Επειγούσης Ογκολογίας* του University College London Hospital στο Ηνωμένο Βασίλειο.

1994 – 2011: *Παθολόγος-Ογκολόγος* σε κρατικά νοσοκομεία της Αθήνας («Ευαγγελισμός», 6^ο Ογκολογικό Νοσοκομείο ΙΚΑ, 1^ο Νοσοκομείο ΙΚΑ).

Θέσεις Ασκήσεως για την Απόκτηση Ειδικότητας

1986: Εκπαίδευση στην *Παθολογία* στο νοσοκομείο 401 ΓΣΝΑ.

1988 – 1991: Εκπαίδευση στην *Παθολογία* στο νοσοκομείο «Αλεξάνδρα».

1991 – 1992: Εκπαίδευση στην *Παθολογική Ογκολογία* στο Department of Medical Oncology, University College & The Middlesex Hospitals, St Peters-The Institute of Urology, καθώς και στην Μονάδα Μεταμοσχεύσεως Μυελού των Οστών του Department of Haematology του University College London Hospital.

1992 – 1993: Εκπαίδευση στην *Παθολογία* και την *Παθολογική Ογκολογία* στο νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός».

Λοιπή Κλινική Εμπειρία

1986 – 1988: Υπηρεσία υπαίθρου στο Α.Ι. Αγίου – Αιδηψού, Ν. Ευβοίας.

1984 – 1986: Ιατρός σε Μονάδες Εκστρατείας του Ελληνικού Στρατού και στο Γενικό Επιτελείο Στρατού κατά την διάρκεια της στρατιωτικής μου θητείας.

ΘΕΣΕΙΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ

2011 – 2012: *Τακτικό Μέλος* της Διακομματικής Επιτροπής για την Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση.

2000 – 2002: *Επιστημονικός Σύμβουλος* της Φαρμακευτικής Διευθύνσεως του ΙΚΑ.

1999 – 2001 και 2002 – 2007: *Μέλος* της Ειδικής Επιστημονικής Επιτροπής του ΙΚΑ για Εισαγόμενα Φάρμακα, Εξετάσεις και Φάρμακα Υψηλού Κόστους.

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Συνεχής ανανέωση επιστημονικών γνώσεων με συμμετοχή σε *διεθνή εκπαιδευτικά σεμινάρια* (Harvard University, Yale University, University College London Hospital) καθώς και σε 27 Ελληνικά και 65 διεθνή *Ογκολογικά συνέδρια*.

ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά, Ιταλικά, Γαλλικά και Γερμανικά.

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συγγραφή κεφαλαίων βιβλίων

“Νεώτερα βιολογικά δεδομένα στοχευμένων θεραπειών στα Σαρκώματα”.
Εξελίσξεις στην Ογκολογία, τόμος 2003, σελίδα 75-82.

“Νέες στοχευμένες θεραπείες στον γυναικολογικό καρκίνο”.
Εξελίσξεις στην Ογκολογία, τόμος 2007.

“Πιθανοί κίνδυνοι από την κατάχρηση των Ερυθροποιητινών”.
Εξελίσξεις στην Ογκολογία, τόμος 2008.

Συγγραφή διαδικτυακών παρουσιάσεων με θέμα τον καρκίνο του μαστού.

«Καρκίνος Μαστού – Σύγχρονες Απόψεις»,
<http://www.ika.gr/gr/infopages/healthservices/medmat/home.cfm>

«Καρκίνος του μαστού»,
<http://www.ika.gr/gr/infopages/healthservices/medmat/home.cfm>

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. *Misdiagnosis of Prostatic Primary Duct Carcinoma.*
B.N. Armonis, S.J. Harland, E.J.G. Milroy and M.C. Parkinson
Br J Urol 1993 Dec;72(6):978-9.
2. *Oral osteonecrosis associated with the use of ibandronate: Report of a case and clinical implications.*
Migliorati CA, Armonis BN and Galitis-Nikolatou O.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008 Jul;106(1):e18-21
doi:10.1016/j.tripleo.2008.03.005.
3. *Brachytherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review.*
Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V.
Adv Urol. 2009: 327945.
doi:10.1155/2009/327945, Epub:2009 Sep 1
4. *Potential role of the alcohol and smoking in the squamous cell carcinoma of the head and neck: Review of the current literature and new perspectives.*
Zygogianni A, Kyrgias G, Mystakidou K, Antypas C, Kouvaris J, Papadimitriou C, Armonis V, Alkati H, Kouloulis V.
Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(2):339-44.

5. *Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approach.*
A, Kyrgias G, Gennatas C, Ilknur A, Armonis V, Tolia M, Papaloukas C, Pistevou G, Kouvaris J, Kouloulis V.
Asian Pac J Cancer Prev 2012;13(1);15-9.
6. *Permanent implantation as brachytherapy technique for prostate carcinoma: Review of clinical trials and guidelines.*
Georgakopoulos J, Zygianni A, Papadopoulos G, Papandreou N, Kouvaris J, Armonis V, Kelekis N, Kouloulis V.
Rev Recent Clin Trials. 2012 Aug;7(3):173-80.
7. *The key role of Bisphosphonates in the Supportive Care of Cancer Patients.*
Tolia M, Zygianni A, Kouvaris J, Meristoudis C, Margari N, Karakitsos P, Kokakis I, Kardamakis D, Papadimitriou C, Mystakidou K, Tsoukalas N, Kyrgias G, Armonis B, Filippiadis DK, Kelekis AD, Kelekis N and Kouloulis V.
Anticancer Research 34: 23-38 (2014).
8. **Are Thyroid Hormone and Tumor Cell Proliferation in Human Breast Cancers Positive for HER2 Associated?*
Mourouzis I, Tzovaras A, Armonis B, Ardavanis A, Skondra M, Misitzis J, Pectasides D, Pantos C.
Int J Endocrinol. 2015; 2015: 765406,
Published online:2015 Jun 29.
doi:10.1155/2015/765406
*Παρούσα εργασία

Βιβλιογραφική αναφορά (citation) στην δημοσίευση 8. (*παρούσα εργασία)

1. *Serum Thyrotropin concentrations are not predictive of aggressive breast cancer biology in euthyroid Individuals.*
Villa NM, Li N, Yeh MW, Hurvitz SA, Dawson NA, Leung AM.
Endocr Pract. 2015 Sep; 21(9): 1040–1045.
Published online:2015 Jun 29.
doi:10.4158/EP15733.OR.
2. *Thyroid function and survival following breast cancer.*
Brandt J, Borgquist S, Almquist M, Manjer J.
Br J Surg. 2016 Sep 6.
doi: 10.1002/bjs.10284. [Epub ahead of print].

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στην παρούσα μελέτη ερευνώνται οι θυρεοειδικές ορμόνες και η συμμετοχή τους στην αιτιοπαθογένεση του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, σε αυτήν την μελέτη προσπαθήσαμε να δείξουμε αν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό του αίματος ευθυρεοειδικών ασθενών με καρκίνο του μαστού σχετίζονται με τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα του κακοήθους όγκου.

Εκφράζω τις ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες μου στον κ. Κωνσταντίνο Πάντο, Αναπληρωτή Καθηγητή Φαρμακολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), Επιβλέποντα της παρούσης διατριβής, για την συνεχή και ουσιαστική επιστημονική του καθοδήγηση από τον σχεδιασμό και την υλοποίηση του ερευνητικού πρωτοκόλλου, μέχρι και την ολοκλήρωση της μελέτης. Ευχαριστώ την κ. Αικατερίνη Τυλιγάδα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας του ΕΚΠΑ, για την αμέριστη συμπαράστασή και την βοήθειά της στην ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Ιορδάνη Μουρούζη, Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας του ΕΚΠΑ, για την άμεση, πολυεπίπεδη και ουσιαστική βοήθεια του σε όλα τα στάδια της παρούσας μελέτης.

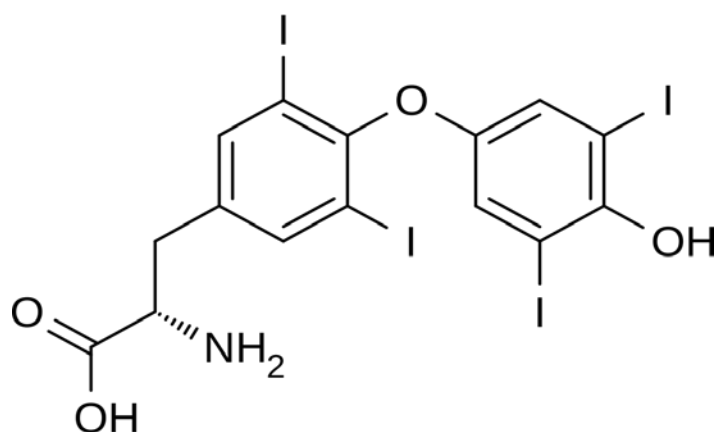
Επίσης εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλα τα μέλη ΔΕΠ και την ερευνητική ομάδα του Εργαστηρίου Πειραματικής Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την συνδρομή τους στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της μελέτης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

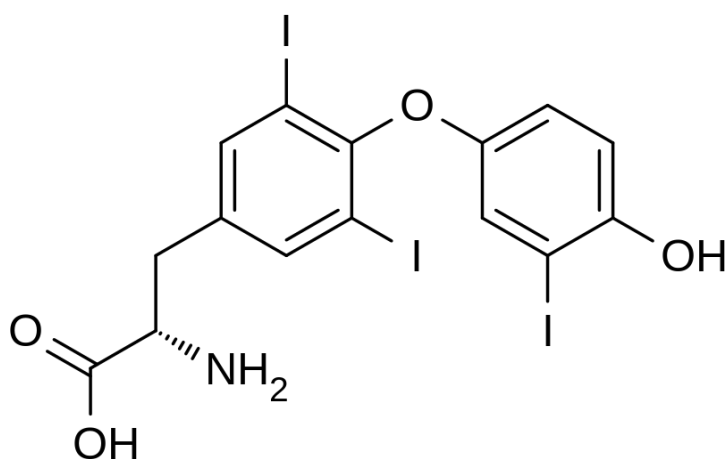
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θυρεοειδής και οι ορμόνες που παράγει, η 3, 5, 3', 5'-L-Τετραϊώδοθυρονίνη ή Θυροξίνη (T₄) και η δραστική μορφή της, η 3, 5, 3'-L-Τριϊώδοθυρονίνη (T₃), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων του οργανισμού στον άνθρωπο.



Σχήμα 1: Μόριο της L-Τετραϊώδοθυρονίνη ή Θυροξίνης (T₄)



Σχήμα 2: Μόριο της L-Τριϊώδοθυρονίνης (T₃)

Οι θυρεοειδικές ορμόνες, καθώς και οι λειτουργίες του ανθρωπίνου οργανισμού οι οποίες επηρεάζονται από αυτές τις ορμόνες, είναι ζωτικής

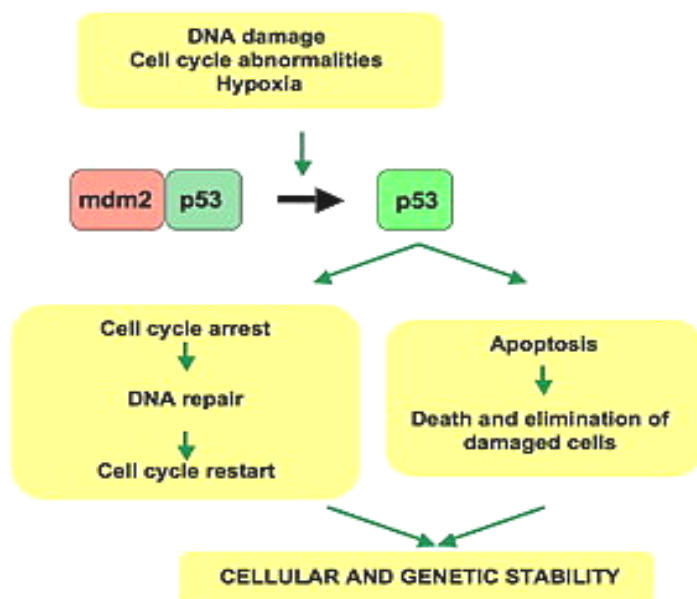
σημασίας για τον μεταβολισμό, την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των κυττάρων [1], [2], ειδικά κατά την περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου και την πρώτη παιδική ηλικία. Η Θυρεοειδική Ορμόνη, συνήθως με την δραστική μορφή της, την 3, 5, 3'-Τριιώδο-L-Θυρονίνη (T_3), προάγει τον πολλαπλασιασμό ποικίλων φυσιολογικών (μη-κακοήθων) κυττάρων, όπως ηπατοκυττάρων [3], [4], επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων του νεφρού και κυττάρων του μυελού των οστών [5]. Η Θυρεοειδική Ορμόνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό [6], [7], [8], [9], [10] και την διαφοροποίηση κυττάρων διαφόρων νεοπλασματικών κυτταρικών σειρών [11], συμπεριλαμβανομένων αυτών του καρκίνου του μαστού, γλοιώματος [12] και καρκίνου του θυρεοειδούς [13], καθώς επίσης διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των μεσοθηλιακών κυττάρων των αιμοφόρων αγγείων [14]. Η L-Θυροξίνη (T_4) σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση καρκινικών κυττάρων, καθώς επίσης η 3,5,3'-Τριιώδο-L-Θυρονίνη (T_3) προάγει τον πολλαπλασιασμό αυτών των κυττάρων [12], [13].

Οι υποδοχείς των Θυρεοειδικών Ορμονών (TR) είναι απαραίτητοι για την παραγωγή βιολογικού αποτελέσματος από την δράση των Θυρεοειδικών Ορμονών σε κυτταρικό επίπεδο και τέτοιοι υποδοχείς έχουν βρεθεί τόσο σε φυσιολογικά κύτταρα, όσο επίσης και σε κύτταρα καρκίνου του μαστού [8].

Η Θυρεοειδική Ορμόνη T_3 έχει φανεί ότι αυξάνει τον ρυθμό πολλαπλασιασμού κυττάρων καρκίνου του μαστού [10], [15], ενώ είναι αξιοπρόσεκτο γεγονός, ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός που προάγεται από την Οιστραδιόλη (E_2), αλλά και από την T_3 , κατεστάλη με την συγχορήγηση του ανταγωνιστή των οιστρογονικών υποδοχέων ICI [10].

Η Θυρεοειδική Ορμόνη T_3 επιδεικνύει δράση που μιμείται αυτήν των Οιστρογόνων και παρεμβαίνει ρυθμιστικά στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου των κυττάρων του καρκίνου του μαστού, μέσω του ελέγχου της έκφρασης της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 και της υπερφωσφορυλίωσης της pRb. Σε φυσιολογικά κύτταρα, το μονοπάτι p53 αδρανοποιείται από τον σχηματισμό διμερούς συμπλόκου με τον αρνητικό ρυθμιστή του MDM2. Σε περίπτωση βλάβης του DNA ή άλλων κυτταρικών καταπονήσεων, διάφορα μονοπάτια

οδηγούν στην διάσπαση του συμπλόκου p53 και MDM2, γεγονός που προκαλεί με την σειρά του την ενεργοποίηση της p53. Η ενεργοποιημένη p53 προκαλεί αναστολή της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου, η οποία επιτρέπει είτε την επισκευή και επιβίωση του κυττάρου ή την απόπτωση και απόρριψη του ελαττωματικού κυττάρου. Προς το παρόν, είναι άγνωστος ο τρόπος που η p53 κάνει αυτήν την επιλογή.

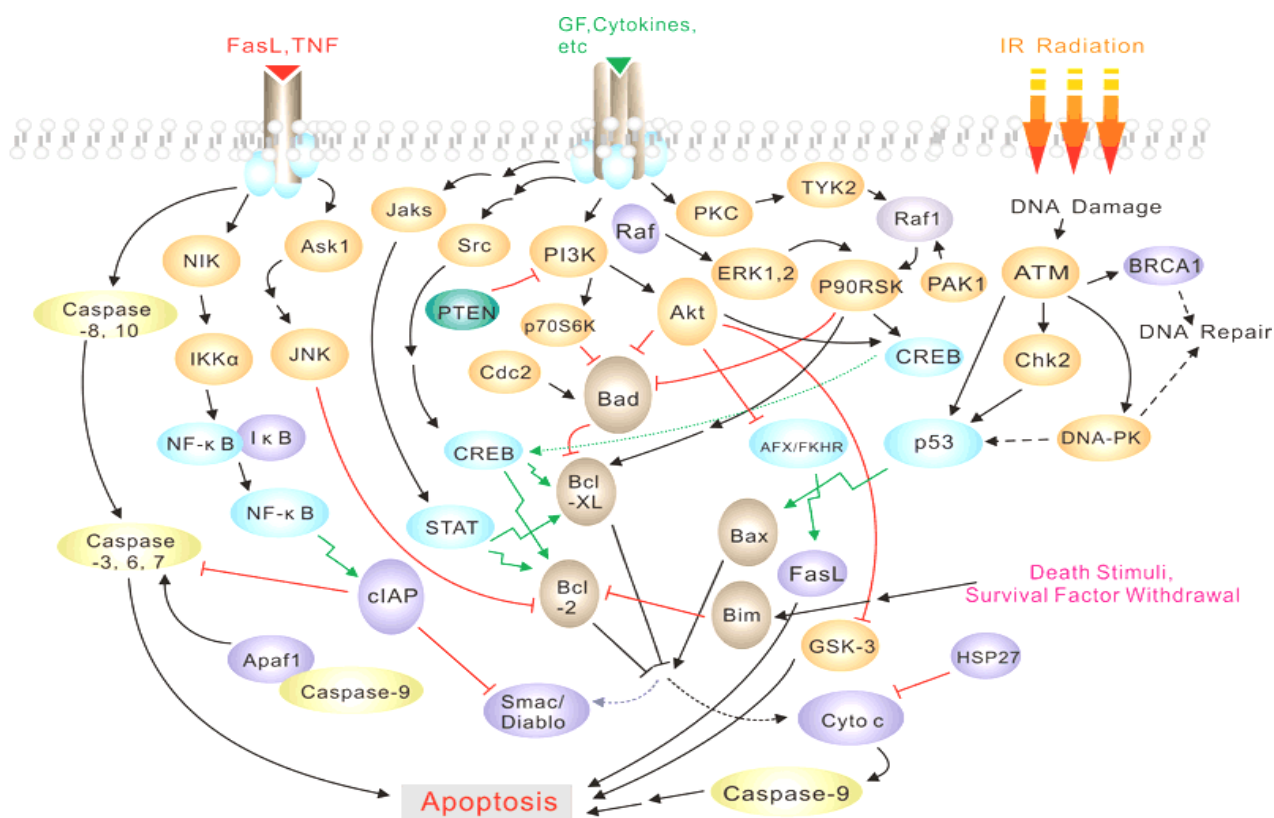


Σχήμα 3: Διάγραμμα λειτουργίας της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53.

Η ρυθμιστική δράση της T_3 επιτυγχάνεται επίσης μέσω ενός κοινού μηχανισμού που περιλαμβάνει τα μονοπάτια των Οιστρογονικών Υποδοχέων (ER) και των υποδοχέων της T_3 (T_3R) [7]. Επιπλέον, η T_3 προάγει τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού, με δράση ανάλογη με αυτήν της Οιστραδιόλης (E_2), οφειλόμενης στην ελαττωμένη μεταγραφή του υποδοχέα ERα [16]. Αυτός ο πολλαπλασιασμός αναστέλλεται με την συγχορήγηση του ανταγωνιστή των Οιστρογονικών Υποδοχέων ICI [10], είτε του Tamoxifen, δίχως αλλαγή στην έκφραση των Υποδοχέων της Θυρεοειδικής Ορμόνης (TRs) [16]. Υψηλές τιμές της T_3 , προ της διαγνώσεως καρκίνου του μαστού, έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση επιθετικότερων μορφών αυτού του καρκίνου, με όγκους μεγαλύτερων διαστάσεων, παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και απουσία Υποδοχέων Οιστρογόνων [ER(-)]

και Προγεστερόνης [PR(-)] [17], ενώ επίσης έχει δειχθεί ότι ο Υποθυρεοειδισμός αυξάνει το διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων [18], [19]. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αναπαράγουν τα αποτελέσματα της Οιστραδιόλης (E2), με την προαγωγή της ανάπτυξης κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού και την επαγωγή της έκφρασης Υποδοχέων Προγεστερόνης (PR) εκ μέρους αυτών των κυττάρων [9, 16].

Το Ιώδιο, 3 ή 4 άτομα του οποίου συμμετέχουν αντιστοίχως στα μόρια των Θυρεοειδικών Ορμονών T_3 και T_4 (Σχήμα 2 και Σχήμα 1), έχει επιδείξει αντικαρκινικές ιδιότητες στον πειραματικά προκαλούμενο καρκίνο του μαστού. Έτσι, αρουραίοι στους οποίους είχε προηγουμένως χορηγηθεί η καρκινογόνος ένωση DMBA, όταν έλαβαν ιωδιούχο διάλυμα Lugol ή φύκια πλούσια σε Ιώδιο, παρουσίασαν ελάττωση της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού [20], [21]. Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι τα φύκια είχαν ισχυρότερη αποπρωτική δράση σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με το 5-Fluorouracil, ενός αποτελεσματικού αντινεοπλασματικού φαρμάκου χρησιμοποιούμενου από την δεκαετία του 1950 στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού [21].



Σχήμα 4: Διάγραμμα των μονοπατιών σηματοδότησης που συμμετέχουν στην απόπτωση.

Ο καρκίνος είναι νόσημα, το οποίο φαινοτυπικά εκδηλώνεται με την διαταραχή της ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων του ιστού προέλευσης. Έτσι, εύλογα έχει διατυπωθεί η σκέψη ότι η θυρεοειδική λειτουργία είναι πιθανόν να επηρεάζει μέσω της δράσης των Θυρεοειδικών Ορμονών την εκδήλωση, ανάπτυξη, διαφοροποίηση κι' εξέλιξη του καρκίνου στον άνθρωπο. Τα νοσήματα και οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, καθώς και ο καρκίνος του μαστού είναι συχνές καταστάσεις μεταξύ των γυναικών και μια πιθανή θετική συσχέτιση μεταξύ της θυρεοειδικής λειτουργίας και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και της επιθετικότητάς του, μπορεί να έχουν σημαντικές συνέπειες για τις ασθενείς με αυτό το είδος καρκίνου. Τέλος, διευρύνοντας αυτό το σκεπτικό, προστίθεται μία ενδιαφέρουσα προοπτική, που είναι η πιθανότητα οι Θυρεοειδικές Ορμόνες να επηρεάζουν ή ακόμα και να καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής αγωγής και κατ' επέκταση και την κλινική πορεία της νεοπλασματικής νόσου.

Το γεγονός ότι τόσο ο καρκίνος του μαστού προσβάλει –στην μεγάλη του πλειοψηφία– γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας και αυτός ο καρκίνος είναι πάρα πολύ συχνά ορμονοεξαρτώμενος, όσον επίσης και ότι τα νοσήματα είτε οι λειτουργικές διαταραχές του θυρεοειδούς προσβάλουν σε μεγάλο ποσοστό μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αναπόφευκτα οδήγησε πολλούς ερευνητές σε συνειρμούς περί πιθανής συσχέτισεως και την αναζήτηση κάποιας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των δύο νοσηρών καταστάσεων [22], [23].

Μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευθεί πολλά, πλην όμως αντικρουόμενα δεδομένα αναφορικά με την κλινική συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του μαστού και Θυρεοειδικών Ορμονών. Έχουν περάσει 120 χρόνια από την πρώτη ανακοίνωση επ' αυτού του θέματος, όταν το 1896 ο Beatson ανέφερε την ανταπόκριση που είχαν προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις οποίες πραγματοποίησε ωοθηκεκτομή και χορήγησε εκχύλισμα θυρεοειδούς [24], [25]. Στην συνέχεια, από την δεκαετία του 1950 [26], αλλά και πιο πρόσφατα [22], πολυάριθμα επιδημιολογικά δεδομένα, αναδεικνύουν σε παγκόσμιο επίπεδο μία ευθέως ανάλογη σχέση στην επίπτωση ενδημικής βρογχοκήλης και καρκίνου. Ο

καρκίνος του μαστού εκδηλώνεται συχνότερα του αναμενομένου σε υποθυρεοειδικές γυναίκες [27], [28], ενώ παρουσιάζεται πιο σπάνια σε υπερθυρεοειδικές γυναίκες και γι' αυτόν τον λόγο έχει διατυπωθεί η σκέψη ότι ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αποτελεί προστατευτικό παράγοντα αυτού του πληθυσμού γυναικών έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού [29].

Έχει παρατηρηθεί μία σχετικά αυξημένη συχνότητα καρκίνου του μαστού σε γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε μερική ή ολική θυρεοειδεκτομή, καθώς επίσης έχει αναφερθεί η συνύπαρξη του καρκίνου του μαστού με σχεδόν κάθε είδος διαταραχή της λειτουργίας ή/και νόσο του θυρεοειδούς. Οζώδης υπερπλασία, τοξική και μη-τοξική βρογχοκήλη, αυτοάνοση θυρεοειδίτις, υποθυρεοειδισμός, αλλά και υπερθυρεοειδισμός, καθώς και καρκίνος του θυρεοειδούς έχουν αναφερθεί σε συνύπαρξη με καρκίνο του μαστού. Σε πολλές εργασίες που έδειξαν μία συσχέτιση μεταξύ κάποιας διαταραχής του θυρεοειδούς και καρκίνου του μαστού, ο υποθυρεοειδισμός ήταν το πλέον συχνό εύρημα [23], [30], όμως άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν μία τέτοια σχέση, ούτε οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ νόσων ή/και διαταραχών του θυρεοειδούς και καρκίνου του μαστού [31], [32], [33].

Διερευνήθηκε επίσης μία πιθανή σχέση μεταξύ αυτοανόσων νοσημάτων του θυρεοειδούς και καρκίνου του μαστού. Μία τέτοια σχέση θεωρείται πλέον εξαιρετικά πιθανή, καθώς διάφοροι ερευνητές έχουν αναφέρει την αυξημένη συχνότητα αυτοανόσων νοσημάτων του θυρεοειδούς μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού [34], [35]. Είναι αξιοπρόσεκτο το γεγονός ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ενώ δεν παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση νοσημάτων του θυρεοειδούς συγκρινόμενοι με τον γενικό πληθυσμό, έχουν μικρότερη 5ετή και 10ετή μέση επιβίωση, όταν συνυπάρχει ιστορικό θυρεοειδικού νοσήματος [36].

Η ύπαρξη αναφορών που περιγράφουν την επιδείνωση προϋπάρχοντος καρκίνου του μαστού μετά από την θεραπεία υπερθυρεοειδισμού, οδήγησε αρκετούς ερευνητές στην διατύπωση της άποψης ότι ο υπερθυρεοειδισμός ασκεί προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του μαστού [22], [37]. Έτσι, σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, οι υψηλές τιμές Θυρεοειδικής Ορμόνης

μπορεί να είναι ευεργετικές, επειδή αποτρέπουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, ενώ αντιθέτως οι χαμηλές τιμές μπορεί να είναι καταστροφικές, επειδή διευκολύνουν την ανάπτυξή του [22], [23], [37]. Όμως η κατάσταση περιπλέκεται, καθώς ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1960 υπάρχουν δημοσιεύσεις, οι οποίες αναιρούν προηγούμενες διαπιστώσεις και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μία εκ διαμέτρου αντίθετη συλλογιστική. Σύμφωνα με αυτές, η χορήγηση Θυροξίνης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού δεν κατόρθωσε να αποτρέψει την εκδήλωση μεταστατικής νόσου [38], ούτε και να βελτιώσει την επιβίωσή τους [39], [40]. Επίσης, παρατηρήθηκε και το –κατά κάποιο τρόπο– συμπληρωματικό φαινόμενο, όπου ασθενείς με καρκίνο του μαστού δεν εμφάνισαν κάποιον επηρεασμό των τιμών των TSH, FT₄, anti-TPO και anti-Tg, μετά από την χορήγηση χημειοθεραπείας και αντισταθρογονικής αγωγής με Tamoxifen [32].

Τα στοιχεία τα οποία έχουν συσσωρευθεί κατά τα τελευταία χρόνια, υποστηρίζουν περαιτέρω την σύνδεση μεταξύ των νοσημάτων του θυρεοειδούς, τον υποθυρεοειδισμό ή τα ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και του καρκίνου του μαστού. Σε ομάδα περι- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών τα χαμηλά επίπεδα της ελεύθερης T₄ (FT₄) αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού [41].

Σήμερα υπάρχουν αρκετά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι οι Θυρεοειδικές Ορμόνες και οι Υποδοχείς τους (TR) μπορεί να διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση του ανθρώπου. Η συμμετοχή των Υποδοχέων των Θυρεοειδικών Ορμονών (TR) είναι αναμενόμενη, καθώς προκειμένου να παραχθεί το οποιοδήποτε βιολογικό αποτέλεσμα εκ μέρους των Θυρεοειδικών Ορμονών, είναι απαραίτητη η σύνδεσή τους με τους αντίστοιχους Υποδοχείς (TRs). Οι υποδοχείς των Θυρεοειδικών Ορμονών (TRs) αποτελούν μέλη της υπερικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων και λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες, οι οποίοι επάγονται μετά από σύνδεσή τους με την Τριιωδοθυρονίνη (T₃). Οι υποδοχείς αυτοί είναι δύο, ο TRα και ο TRβ και κωδικοποιούνται από δύο γονίδια που βρίσκονται σε δύο διαφορετικά χρωμοσώματα. Το γονίδιο του TRα βρίσκεται στο χρωμόσωμα

17 και κωδικοποιεί τον υποδοχέα $TR\alpha_1$ και δύο ισομορφές του, τον $TR\alpha_2$ και τον $TR\alpha_3$. Αυτές οι δύο ισομορφές διαφέρουν από τον $TR\alpha_1$ ως προς το μήκος και την αλληλουχία των αμινοξέων της καρβοξυ-τελικής περιοχής. Επιπλέον, ο $TR\alpha_2$ δεν επιδεικνύει συνδετική ικανότητα με την T_3 [42] και έτσι –τουλάχιστον *in vitro*– αποτελεί ασθενή ανταγωνιστή και κατ' επέκταση αναστολέα της μεταγραφικής δραστηριότητας. Το γονίδιο του $TR\beta$ βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 και κωδικοποιεί τρεις ισομορφές ($TR\beta_1$, $TR\beta_2$ και $TR\beta_3$). Αυτές οι τρεις ισομορφές παρουσιάζουν υψηλή ομοιότητα τόσο της περιοχής πρόσδεσης με το DNA, όσον και της περιοχής πρόσδεσης με την T_3 , αλλά διαφέρουν ως προς το μήκος και την αμινο-τελική περιοχή A/B.

Η μεταβίβαση του σήματος των Θυρεοειδικών Ορμονών ξεκινά με τη σύνδεσή τους με τους ενδοκυττάριους υποδοχείς τους (TRs). Από τις Θυρεοειδικές Ορμόνες, εκείνη που κυρίως συνδέεται με τους TRs είναι η T_3 , η οποία εισέρχεται στο κύτταρο από την κυκλοφορία, ή παράγεται από την ενδοκυττάρια μετατροπή της T_4 σε T_3 μέσω της δράσης των αποϊωδινασών. Οι TRs βρίσκονται στον πυρήνα ως διμερή, στενά συνδεδεμένοι με ειδικές αλληλουχίες του DNA, τις Thyroid Hormone Response Elements (TREs). Η δράση της T_3 , μέσω των πυρηνικών υποδοχέων της, είναι μια σύνθετη διαδικασία που επηρεάζεται από την συγκέντρωσή της, από τον τύπο του υποδοχέα ($TR\alpha$ ή $TR\beta$) και τις ισομορφές που επικρατούν, αλλά και από τις συγκεντρώσεις αυτών.

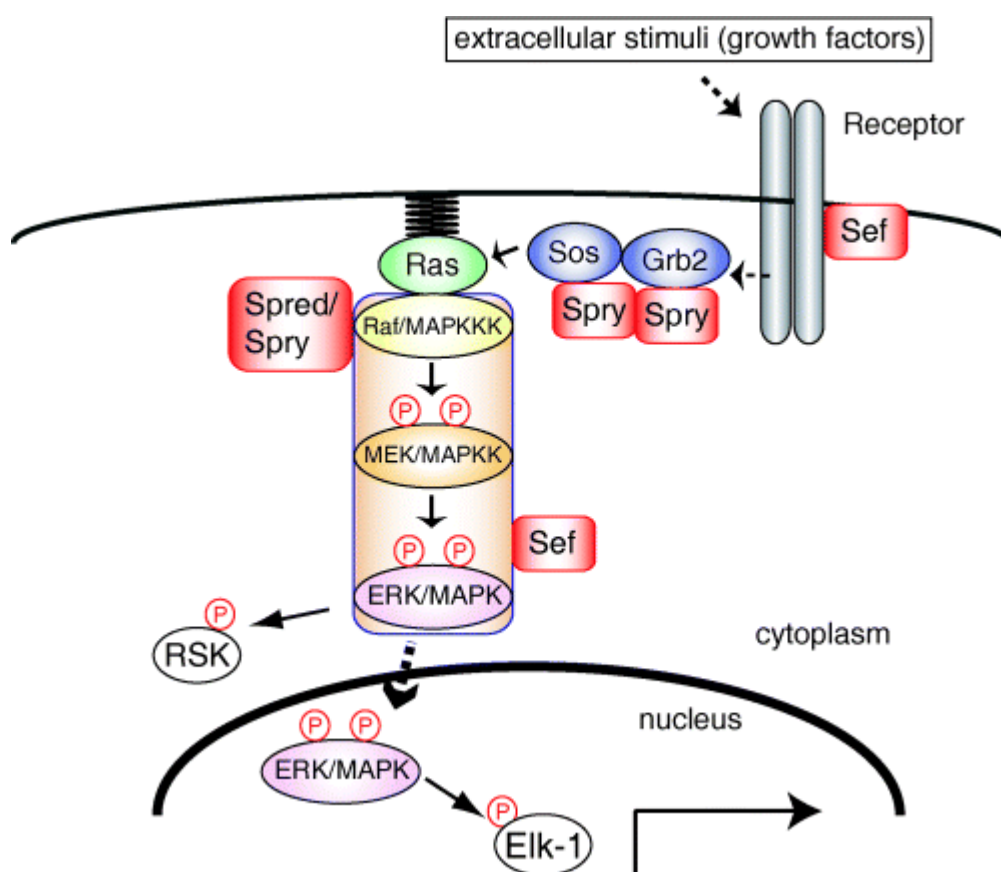
Επίσης, είναι σημαντικός ο ρόλος της αλληλεπίδρασης της T_3 με άλλα μόρια συνκατασταλτές ή συνενεργοποιητές και μεταγραφικούς παράγοντες. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί σε αλλαγές του βαθμού ακετυλίωσης των ιστονών της χρωματίνης, οι οποίες καθορίζουν την μεταγραφική δραστηριότητα των κυττάρων.

Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, έχει παρατηρηθεί μία ευθέως ανάλογη συσχέτιση των περιστατικών καρκίνου που εκδηλώνονται με μία ποσοτικά μικρότερη ή/και αποκλίνουσα έκφραση ή/και σωματικές μεταλλάξεις των υποδοχέων της Θυρεοειδικής Ορμόνης (TRs) [43], [44], [45], δηλαδή σε συνθήκες που αντιστοιχούν με λειτουργικό υποθυρεοειδισμό.

Το υπάρχον ερευνητικό υλικό, το οποίο αφορά στην σχέση μεταξύ Θυρεοειδικών Ορμονών και καρκίνου του μαστού είναι μεν άφθονο, προέρχεται όμως από μελέτες που η κάθε μία από αυτές έχει σχεδιασθεί με διαφορετική φιλοσοφία από τις υπόλοιπες. Επίσης, πολλές από τις δημοσιευμένες μελέτες παρουσιάζουν μεθοδολογικές αδυναμίες, π.χ. είναι αναδρομικές μελέτες, είτε η εξέταση των Θυρεοειδικών Ορμονών έγινε μετά από την θεραπευτική αντιμετώπιση της νεοπλασματικής νόσου (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία), καθώς επίσης υπήρξε χρήση διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων για την ανίχνευση και τον ορισμό της θυρεοειδικής νόσου ή/και διαταραχής. Εξ αιτίας αυτού του γεγονότος και παρά την ύπαρξη πληθώρας ερευνητικών δεδομένων, ούτε η χρησιμοποίησή τους, αλλά ούτε και η συσχέτισή τους μπόρεσαν να δώσουν μία σαφή ερμηνεία όσον αφορά την συμμετοχή των Θυρεοειδικών Ορμονών στην αιτιοπαθογένεση, την θεραπευτική αντιμετώπιση και την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Αν και πολλές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ της θυρεοειδικής λειτουργίας και καρκίνου του μαστού, δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία, τα οποία να τεκμηριώνουν την ύπαρξη μίας ευθείας αιτιώδους σχέσης. Έτσι, ακόμη μέχρι και σήμερα, μία τέτοια σχέση παραμένει αβέβαιη, καθώς δεν έχει καταστεί δυνατόν να διευκρινισθεί ο τρόπος συμμετοχής των Θυρεοειδικών Ορμονών σε κρίσιμες φάσεις του παθογενετικού μηχανισμού του καρκίνου του μαστού. Εκτιμούμε ότι θα μπορέσουμε να πάρουμε σαφέστερες απαντήσεις σε κρίσιμα ερωτήματα μέσα από μελέτες οι οποίες θα ερευνούν τις μοριακές παραμέτρους (π.χ. μεταβιβαστές γονιδιακού σήματος, υποδοχείς, μεταγραφική δραστηριότητα, κλπ.) της τυχόν συμμετοχής των Θυρεοειδικών Ορμονών στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού.

Οι Θυρεοειδικές Ορμόνες μπορεί να έχουν μία κρίσιμη συμμετοχή στην παθογένεση και την εξέλιξη της νεοπλασματικής νόσου εξ αιτίας του ρυθμιστικού ρόλου τους στην κινητική του κυτταρικού κύκλου και την κυτταρική διαφοροποίηση [46]. Με την πάροδο του χρόνου, προστίθενται όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι στα καρκινικά κύτταρα οι παράγοντες του θυρεοειδικού σήματος (Υποδοχείς Θυρεοειδικής Ορμόνης, Αποϊοδινάσες) μπορεί να είναι αλλοιωμένοι, λόγω ενεργοποίησής της σηματοδότησεως των αυξητικών κινασών ERK και Akt/mTOR και αυτό το γεγονός μπορεί να έχει

παθοφυσιολογικές επιπτώσεις [47], [48], [49], [50]. Το πρώτο από αυτά τα δίκτυα που ανακαλύφθηκε, ήταν ο καταρράκτης μεταγωγής σήματος Ras-Raf-ERK, που αποτελείται από τις Extracellular Signal-regulated Kinase-1 και -2 (ERK1 και ERK2) [51]. Το μονοπάτι σηματοδότησεως της Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Ras/ERK είναι μεταξύ των βασικών μηχανισμών που μεταδίδουν σήματα από την επιφάνεια του κυττάρου προς τον πυρήνα [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58]. Η διαδοχική ενεργοποίηση των τριών πρωτεϊνικών κινασών, Raf, MEK και ERK, σε αυτό το μονοπάτι επάγεται από μια μεγάλη ποικιλία εξωκυττάρων ερεθισμάτων.

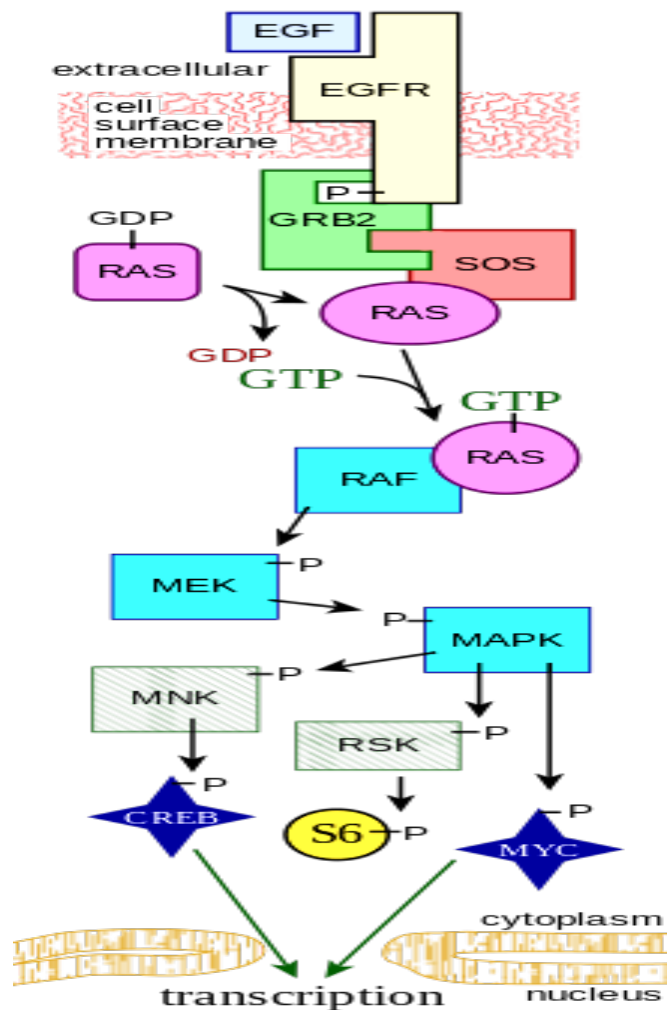


Σχήμα 5: Το μονοπάτι σηματοδότησεως Ras/ERK και οι ρυθμιστικοί παράγοντές του.

Εξωκυττάρια ερεθίσματα προκαλούν τον διμερισμό και ενεργοποίηση του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών (RTK). Η ενεργοποιημένη Ras προάγει την ενεργοποίηση του καταρράκτη ERK που αποτελείται από τρεις πρωτεϊνικές κινάσες: Raf, MEK και ERK. Η ενεργοποιημένη ERK μετακινείται στον πυρήνα, όπου φωσφορυλιώνει πυρηνικά υποστρώματα, όπως το Elk-1, ενώ μέρος της ενεργοποιημένης ERK παραμένει στο κυτταρόπλασμα και φωσφορυλιώνει κυτταροπλασματικούς στόχους, όπως την RSK.

Η ενεργοποιημένη ERK φωσφορυλιώνει τόσο κυτταροπλασματικά, όσο και πυρηνικά υποστρώματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται πολλά ενζύμα, κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες και παράγοντες μεταγραφής. Αυτές οι πρωτεΐνες προκαλούν διακυμάνσεις στην σηματοδότηση της ERK, διαμορφώνοντας την ενδοκυτταρική εντόπιση, την έκταση και την διάρκεια της δραστηριότητας της ERK [54], [59]. Συσσωρευμένα στοιχεία δείχνουν ότι η διαφορική δραστηριότητα της ERK, παράγει διαφοροποιήσεις των εξερχομένων σημάτων, τα οποία αποκτούν ρυθμιστικό πλέον ρόλο κι' εν τέλει καθορίζουν την τύχη του κυττάρου. Επιπλέον, η ανταλλαγή πληροφοριών (cross-talk) με άλλες οδούς σηματοδότησεως, θα μπορούσε να είναι ζωτικής σημασίας για τον καθορισμό της ειδικότητας της οδού σηματοδότησης. Το μονοπάτι σηματοδότησης Ras/ERK ρυθμίζει διάφορες κυτταρικές λειτουργίες και ειδικότερα την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου στην φάση G1 και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό [60], [61], [62] [63]. Το μονοπάτι σηματοδότησεως Ras/ERK και οι ρυθμιστικοί παράγοντές του μπορεί να συμμετέχουν στην καρκινογένεση και είναι επίσης γνωστό ότι αυτό το μονοπάτι σηματοδότησεως ενεργοποιείται εγγενώς σε πολλά είδη καρκίνου [61], [63].

Η σπουδαιότητα της φωσφορυλίωσης του καταρράκτη ERK, ενός από τα τέσσερα MAPK σηματοδοτούμενα μονοπάτια, στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση είναι εξαιρετικά σημαντική και –τηρουμένων των αναλογιών– μπορεί να θεωρηθεί αντίστοιχη με την σημασία του κύκλου του Krebs στον ενεργειακό μεταβολισμό [64]. Όπως προαναφέρθηκε, οι λειτουργίες του καταρράκτη ERK συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την κυτταρική επιβίωση, αλλά επίσης η ακατάλληλη ενεργοποίηση αυτής της οδού σηματοδότησεως είναι σύνηθες φαινόμενο στον ανθρώπινο καρκίνο.



Σχήμα 6: Διάγραμμα ροής και των βασικών λειτουργιών του μονοπατιού σηματοδότησεως MAPK / ERK.

Αρχικά, ο Epidermal Growth Factor (EGF) συνδέεται με τον Υποδοχέα EGF (EGFR) επί της κυτταρικής μεμβράνης, δίνοντας σήμα για την εκκίνηση του καταρράκτη σηματοδότησεως.

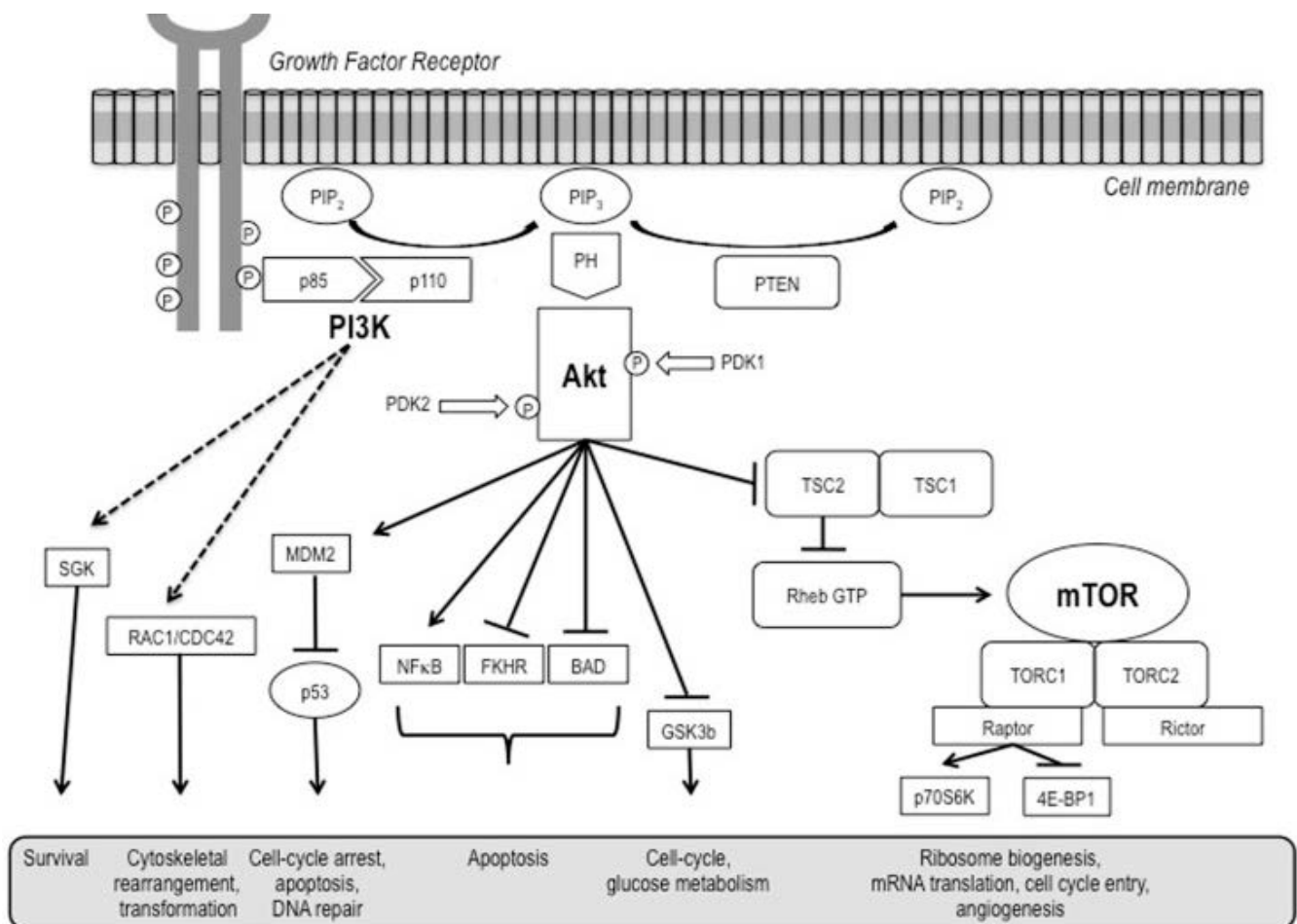
Ακολούθως, το σήμα της φωσφορικής ρίζας ενεργοποιεί την MAPK (γνωστή επίσης και ως ERK).

Τέλος, το σήμα εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και προκαλεί την μεταγραφή του DNA, το οποίο σήμα στο τέλος της διαδικασίας εκφράζεται ως πρωτεΐνη.

Έχουν παρατηρηθεί αλλοιώσεις του σήματος των Θυρεοειδικών Ορμονών σε κακοήγη νεοπλάσματα [65], [66] και έχει φανεί ότι ο Υποθυρεοειδισμός αυξάνει το διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων [18], [19]. Επιπλέον, σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με καρκίνο αναδείχθηκε μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση των τιμών της FT₃ και της θνητότητας τους [67].

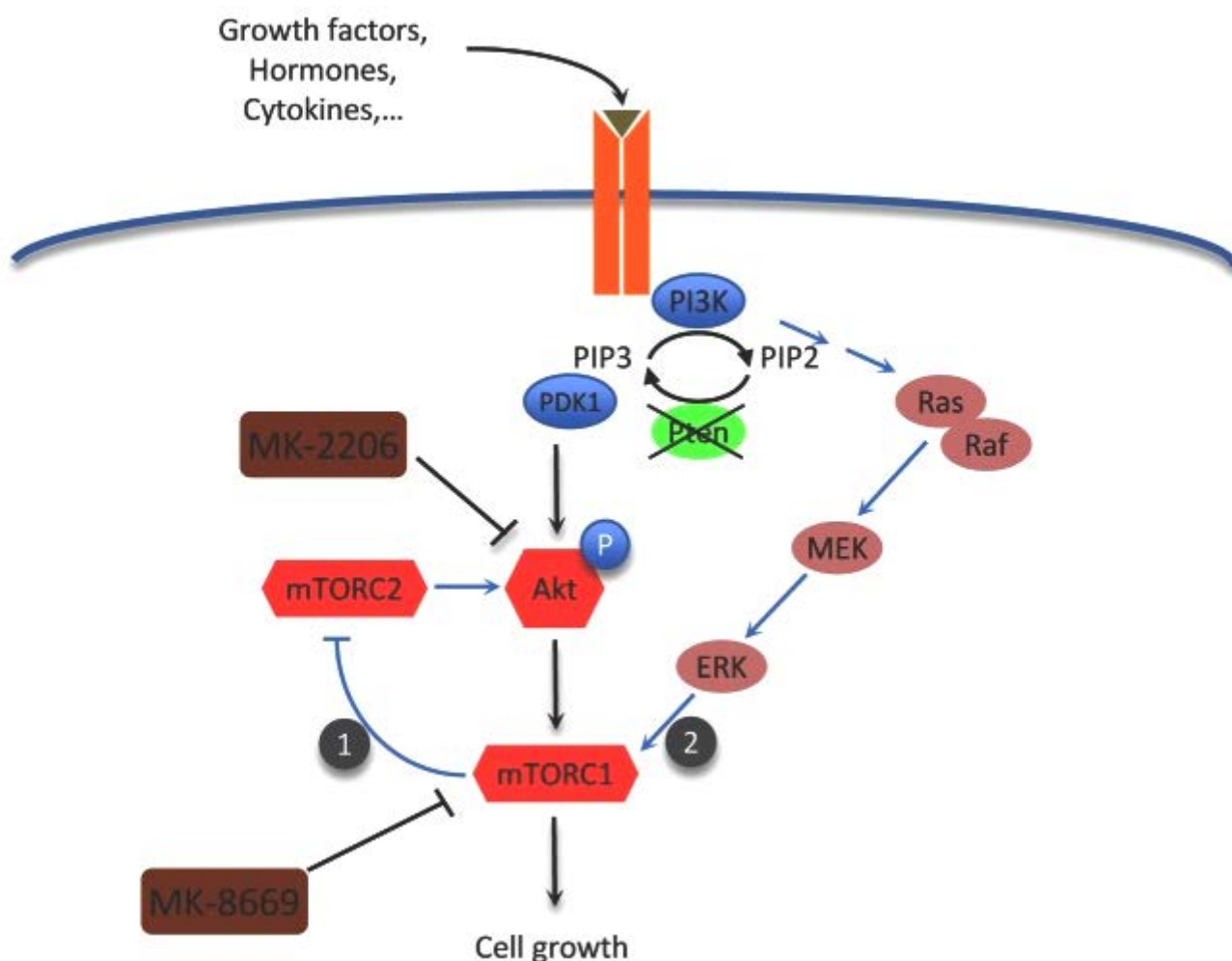
Όπως προαναφέρθηκε, αμφότερα τα μονοπάτια σηματοδότησης ERK και PI3K ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές λειτουργίες και ιδιαίτερα την εξέλιξη της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, οπότε δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι διάφορες συνιστώσες αυτών των οδών σηματοδότησης συμμετέχουν στην καρκινογένεση [61], [63], [68], [69]. Ακόμα, στα περισσότερα είδη καρκίνου ανευρίσκεται αυξημένη έκφραση του υποδοχέα Epidermal Growth Factor (EGFR), ενώ επίσης έχει καταγραφεί υπερέκφραση του EGFR-2 (HER-2/Neu) στο 25% των καρκίνων του μαστού.

Σε διάφορα είδη καρκίνου και ειδικότερα σε καρκίνους του μαστού και των ωοθηκών ανευρίσκεται ενεργοποιητική μετάλλαξη ή ενισχυμένη έκφραση των μελών της οικογένειας PI3K και Akt.



Σχήμα 7: Το μονοπάτι σηματοδότησεως PI3K/Akt/mTOR.

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης PI3K/Akt σε διάφορα είδη καρκίνου προκαλείται από την απώλεια του αναστολέα της σηματοδότησεως της PI3K, του γονιδίου PTEN, το οποίο είναι εξαντλημένο στο 30-40% των ανθρώπινων καρκίνων.



Σχήμα 8: Το μονοπάτι σηματοδότησεως Akt/mTOR.

Η φωσφορυλίωση κι' ενεργοποίηση της Akt επηρεάζει πολλούς μεταγενέστερους στόχους, όπως το μονοπάτι mTORC1, οδηγώντας τελικά σε πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες (σύνθεση πρωτεϊνών, σύνθεση λιπιδίων, οργάνωση μικροσωληναρίων).

Αντιθέτως, η έκφραση της Κυκλίνης-D1 ενισχύεται στο 50% των καρκίνων του μαστού. Έτσι, ποντίκια με ελλιπή έκφραση Κυκλίνης-D1, εμφανίζουν σπανιότερα καρκίνους του μαστού που προάγονται από την υπερέκφραση των ογκογονιδίων HER-2/Neu και Ras. Σύμφωνα με τα παραπάνω, κρίνεται σημαντική –ή ακόμη και απαραίτητη– η συμμετοχή της Κυκλίνης-D1 για τον

σχηματισμό καρκίνου του μαστού που εκδηλώνεται μετά από παθολογική ενεργοποίηση της οδού της HER-2/Ras [70]. Στο σύνολό τους, τα μονοπάτια σηματοδότησης ERK και PI3K/Akt συμμετέχουν στην παθογένεση πολλών ειδών καρκίνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι μέλη αυτών των οδών σηματοδότησης, μπορεί να αποτελέσουν θεραπευτικούς στόχους για την αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρκίνου στον άνθρωπο.

Η έκφραση του δείκτη Ki67 είναι ευθέως ανάλογη του ρυθμού πολλαπλασιασμού του καρκινικού κυττάρου και αποτελεί συγχρόνως έναν δείκτη βιολογικής επιθετικότητας του καρκινικού κυττάρου και του βαθμού κακοηθείας αυτού, αλλά αποτελεί επίσης και έναν προγνωστικό δείκτη της υποκείμενης νεοπλασματικής νόσου. Οι ασθενείς με καρκίνο και αυξημένη έκφραση του δείκτη Ki67, έχουν χειρότερη κλινική πορεία συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν περιορισμένη έκφραση αυτού του δείκτη [71], [72], [73], [74]. Όμως, μέχρι και σήμερα υπάρχει ερευνητικό έλλειμμα όσον αφορά την σχέση μεταξύ Θυρεοειδικών Ορμονών, καρκίνου και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα προαναφερόμενα δεδομένα, τα επίπεδα των Θυρεοειδικών Ορμονών στο σύνολό τους, φαίνεται πιθανό να σχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και μπορεί να επηρεάζουν την πορεία της νόσου διαφόρων υποομάδων ασθενών. Μέχρι σήμερα, ενώ έχει ερευνηθεί από διάφορες οπτικές γωνίες η επίδραση της θυρεοειδικής λειτουργίας στον καρκίνο του μαστού, δεν έχει μελετηθεί η πιθανή επίδραση των Θυρεοειδικών Ορμονών στην βιολογική συμπεριφορά του νεοπλασματικού κυττάρου σε αυτές τις ασθενείς. Το έλλειμμα αυτό έρχεται να καλύψει η παρούσα μελέτη, η οποία ερεύνησε σε μία ομάδα 86 ευθυρεοειδικών, νεοδιαγνωσμένων ασθενών με καρκίνο του μαστού και θετικούς Οιστρογονικούς Υποδοχείς [ER(+)], την σχέση των τιμών των Θυρεοειδικών Ορμονών με τον ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, όπως εκφράζεται από τον δείκτη Ki67, καθώς επίσης και το μέγεθος του κακοήθους όγκου [75].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΙ' ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΝ ΓΕΝΕΙ

Όπως έχουμε ήδη προαναφέρει, υπάρχουν πολλές και μεταξύ τους αντικρουόμενες αναφορές ως προς την σχέση της θυρεοειδικής λειτουργίας και του επιπολασμού του καρκίνου εν γένει, οι οποίες χρονολογούνται ήδη από το πρώτο ήμισυ του περασμένου αιώνα. Όμως, ακόμη μέχρι και σήμερα, παρά τον μεγάλο όγκο ερευνητικών δεδομένων, δεν έχει μπορέσει να απαντηθεί το απλούστερο, αλλά συνάμα και πλέον βασικό ερώτημα αναφορικά με την σχέση θυρεοειδικής λειτουργίας και καρκίνου, δηλαδή: *«είναι ο υπερθυρεοειδισμός ή μήπως είναι ο υποθυρεοειδισμός που αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου και κατ' επέκταση τον επιπολασμό του καρκίνου;»*. Έτσι, ενώ υπάρχουν πολλές επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες αναδεικνύουν μία ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ θυρεοειδικής λειτουργίας και ανάπτυξης καρκίνου, από την άλλη πλευρά, υπάρχουν εξ ίσου πολλές μελέτες οι οποίες αποτυπώνουν μία εκ διαμέτρου αντίθετη κατάσταση, ήτοι μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ θυρεοειδικής λειτουργίας και καρκίνου.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Υποθυρεοειδισμός κι' αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου

Έχουν περάσει σχεδόν 100 χρόνια αφ' ότου δημοσιεύθηκε μία ανακοίνωση 1.000 post mortem εξετάσεων που πραγματοποιήθηκαν στο Middlesex Hospital του Λονδίνου, στην οποία ανακοίνωση αναδεικνυόταν μία σημαντική αύξηση στο ποσοστό διαταραχών του θυρεοειδούς –με κοινό παρονομαστή τον υποθυρεοειδισμό– στους καρκινοπαθείς, σε σύγκριση με τους μη-καρκινοπαθείς. Πιο συγκεκριμένα, επί 500 θανάτων ασθενών με καρκίνο, το ποσοστό θυρεοειδοπαθειών ανήρχετο σε 13.3% στους άνδρες και 21.2% στις γυναίκες, έναντι αντιστοίχως σε 2.0% των ανδρών και 6.5% των γυναικών της ομάδας ελέγχου, η οποία αφορούσε θανάτους μη-καρκινοπαθών ασθενών [76]. Βάσει των επιδημιολογικών δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Standardised figures for Cancer Incidence, WHO), το 1947, η

Ολλανδία, χώρα με πολύ μεγάλη επίπτωση βρογχοκήλης, είχε επίσης παγκοσμίως το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων από καρκίνο, με 16.41% θανάτους ανά 100 κατοίκους, ενώ αντιθέτως το ίδιο έτος (1947) η Ιαπωνία, χώρα όπου η επίπτωση της βρογχοκήλης ήταν εξαιρετικά χαμηλή, είχε το μικρότερο ποσοστό θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως (4.66% θάνατοι ανά 100 κατοίκους) [77]. Τα στοιχεία που αφορούν στις διάφορες χώρες, είναι συγκρίσιμα μεταξύ τους, καθώς ακολουθήθηκε διαδικασία τυποποίησης και τα στοιχεία αυτά είναι διορθωμένα ως προς την ηλικία και τις διαφορές φύλου. Επιπλέον, η πολύ αξιόλογη η εργασία του Spencer, η οποία δημοσιεύθηκε το 1954 [26], στοιχειοθετεί με μεγάλο όγκο επιδημιολογικών δεδομένων μία ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της επιπτώσεως ενδημικής βρογχοκήλης και αυξημένων περιστατικών καρκίνου διαφόρων οργάνων, σε πολλές περιοχές του πλανήτη στις οποίες καταγράφεται ένδεια Ιωδίου.

Υποθυρεοειδισμός κι' ελαττωμένος επιπολασμός του καρκίνου

Μεταξύ σημαντικού αριθμού ερευνητών, από μακρού χρόνου επικρατεί η αίσθηση ότι αυξημένες τιμές των ενδογενών Θυρεοειδικών Ορμονών μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη καρκίνου σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς [78], Αν αυτή η υπόθεση αληθεύει, τότε –κατά λογική ακολουθία– οι χαμηλές τιμές των Θυρεοειδικών Ορμονών –είτε φυσικά, είτε προκλητά– μάλλον θα πρέπει να επιβραδύνουν την καρκινογένεση, κατ' επέκταση να ελαττώνουν τον επιπολασμό του καρκίνου εν γένει κι' ενδεχομένως να σχετίζονται επίσης με μια ευνοϊκότερη πρόγνωση στους ασθενείς με καρκίνο. Έτσι, επί σειρά ετών πολλές πειραματικές, κλινικές κι' επιδημιολογικές μελέτες προσπάθησαν να αποσαφηνίσουν αυτήν την υποθετική κι' αμφιλεγόμενη σχέση.

Πρόσφατα, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι υποθυρεοειδικοί άνδρες καπνιστές είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σε σχέση με τους ευθυρεοειδικούς άνδρες της ομάδας ελέγχου (OR= 0.48, p= 0.006) [79].

Έχει αναφερθεί επίσης ότι ο αυθόρμητος υποθυρεοειδισμός μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση κάποιων ειδών καρκίνου ή/και να μειώσει την επιθετικότητά τους. Το φαινόμενο αυτό επιχειρείται να ερμηνευθεί μέσω μηχανισμών στους οποίους υπεισέρχονται υποδοχείς των Θυρεοειδικών Ορμονών, με την μορφή της δομικής πρωτεΐνης integrin $\alpha v \beta 3$, η οποία έχει ανακαλυφθεί επί της πλασματοκυτταρικής μεμβράνης καρκινικών και ταχέως διαιρούμενων κυττάρων [1], [80], [81].

Υπερθυρεοειδισμός κι' αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου

Η εκτίμηση ότι ο υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με την αυξημένη ανάπτυξη περιστατικών καρκίνου υπήρξε κι' εξακολουθεί να είναι δημοφιλής μεταξύ πολλών ερευνητών. Παράλληλα υπήρξαν πολλές επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες ενίσχυσαν αυτήν την εκτίμηση, καθώς κατέγραψαν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου διαφόρων οργάνων μεταξύ ασθενών με ιστορικό υπερθυρεοειδισμού. Σε μία προοπτική μελέτη μελετήθηκε η σχέση των τιμών της Θυρεοειδικών Ορμονών, της Θυρεοτρόπου Ορμόνης (TSH) και του κινδύνου αναπτύξεως καρκίνου μεταξύ των κατοίκων της περιοχής Nord-Trøndelag στην Βόρειο Νορβηγία [82]. Για λόγους μεθοδολογικής ορθότητας, από τους 30.000 ασθενείς της μελέτης, αποκλείσθηκαν αυτοί με ιστορικό θυρεοειδικής νόσου, καθώς και αυτοί με ιστορικό καρκίνου. Μετά από μία μέση παρακολούθηση (follow-up) 9 ετών, ο συνολικός κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου μεταξύ των συμμετεχόντων στην μελέτη ήταν κατά 34% υψηλότερος για τους συμμετέχοντες με χαμηλές τιμές TSH, έναντι της ομάδας ελέγχου, HR 1.34, μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλλο και το ιστορικό καπνίσματος. Ο αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου που αποτυπώθηκε σε αυτήν την μελέτη, αφορούσε κυρίως τον καρκίνο του παχέος εντέρου, προστάτου, πνεύμονος, καθώς και τον καρκίνο του μαστού. Όταν επανυπολογίσθηκε το πηλίκον κινδύνου (HR), λαμβάνοντας υπ' όψιν μόνον τους καρκίνους οι οποίοι διαγνώσθηκαν μετά την παρέλευση 2 ετών από την έναρξη της παρακολουθήσεως, για την αποφυγή επηρεασμού των τιμών της Θυρεοειδικής Ορμόνης (TH) και της TSH από πιθανό υποκλινικό και αδιάγνωστο ακόμα καρκίνο, τότε αυτά τα αποτελέσματα ενισχύθηκαν.

Επίσης, η υπο-ομάδα των συμμετεχόντων με χαμηλές τιμές TSH και αυξημένες τιμές της FT₄ ή της total T₃, 2 έτη μετά από την ένταξή τους στην μελέτη, παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου εν γένει, με HR 2.35 έναντι της ομάδας ελέγχου, γεγονός το οποίο υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ των Θυρεοειδικών Ορμονών και της εκδήλωσης καρκίνου.

Επίσης, διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένες τιμές T₃ σε ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο του προστάτη σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου [83]. Επιπλέον, οι υψηλές τιμές της T₃ συσχετίστηκαν με περισσότερο προχωρημένο κλινικό στάδιο κατά την διάγνωση, καθώς και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του προστάτη [84].

Η αγωγή με L-Thyroxine (T₄) μπορεί να οδηγήσει σε ιατρογενή υπερθυρεοειδισμό και επακόλουθο οξειδωτικό στρες, το οποίο αναγνωρίζεται και ως μία από τις αιτίες καρκινογένεσης. Ένας από τους στόχους έρευνας, η οποία διεξήχθη στην Ιταλία, ήταν να συσχετίσει την λήψη L-Thyroxine (T₄) με τον επιπολασμό τεσσάρων διαφορετικών ειδών καρκίνου και συγκεκριμένα του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονος και του στομάχου. Η συγκεκριμένη έρευνα έδειξε ότι ο καρκίνος του πνεύμονος ήταν ο μόνος καρκίνος που είχε ευθεία και στατιστικά σημαντική ($p=0.003$) συσχέτιση με την λήψη L-Thyroxine (T₄) [85].

Το συμπέρασμα αυτό φαίνεται να υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα πειραματικής μελέτης που έγινε με τις κυτταρικές σειρές NCI-H522 μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος και NCI-H510A μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η L-Thyroxine (T₄) σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις (10^{-7} M) και η T₃ σε συγκεντρώσεις υψηλότερες των φυσιολογικών, είναι από τους ενδογενείς παράγοντες οι οποίοι είναι ικανοί να υποστηρίξουν τον πολλαπλασιασμό κυττάρων καρκίνου του πνεύμονος [86]. Επίσης, μια μετα-ανάλυση όλων των δημοσιευμένων κατά την δεκαπενταετία 2000 – 2014 σχετικών μελετών, οι οποίες ανευρέθησαν στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και EMBASE, έδειξε ότι οι τιμές της FT₃ είναι σημαντικά αυξημένες στις ασθενείς με καρκίνο του μαστού έναντι των υγιών

μαρτύρων. Όμως το σχετικά μικρό στατιστικό δείγμα (σύνολο 4,189 συμμετέχοντες) επιβάλλει επιφυλακτικότητα ως προς την πλήρη υιοθέτηση αυτών των συμπερασμάτων [87].

Υπερθυρεοειδισμός κι' ελαττωμένος επιπολασμός του καρκίνου

Η νόσος του Graves είναι η πλέον κοινή μορφή αυθόρμητου υπερθυρεοειδισμού και προκειμένου να εκτιμηθεί μία πιθανή συσχέτιση υπερθυρεοειδισμού και καρκίνου, μελετήθηκαν οι φάκελοι των 18.156 ασθενών απ' όλα τα νοσοκομεία της Σουηδίας στους οποίους είχε τεθεί η διάγνωση νόσου του Graves κατά το χρονικό διάστημα 1964 – 2006. Αυτή η μελέτη ανέδειξε στον πληθυσμό των συμμετεχόντων ασθενών μικρότερο κίνδυνο εκδηλώσεως καρκίνου του παχέος εντέρου, κακοήθους μελανώματος και non-Hodgkin's λεμφώματος, αλλά και αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση καρκίνου του μαστού στις γυναίκες και καρκίνου του θυρεοειδούς στους άνδρες [35].

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΙ' ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Υποθυρεοειδισμός κι' αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου του μαστού

Υπήρξαν αξιόλογες προσπάθειες προκειμένου να απαντηθεί το ερώτημα κατά πόσον ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη ή την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Σε μία από τις καλλίτερα σχεδιασμένες πληθυσμιακές μελέτες, εντάχθηκαν 2.775 περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ελέγχθηκαν οι αρχικές τιμές της TSH, της FT₄ και των TPOAb και στην συνέχεια αυτός ο πληθυσμός παρακολουθήθηκε επί μία δεκαετία για έλεγχο πιθανής ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης ήταν ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η πρωϊμότερη διάγνωση υποθυρεοειδισμού (OR= 3.8; 95%, CI: 1.3–10.9) και οι κατώτερες φυσιολογικές τιμές της FT₄ (κατώτερο δέκατο εκατοστημόριο: OR= 2.3, 95%, CI 1.2–4.6) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού [41]. Σε μία άλλη μελέτη, εντυπωσιακή από πλευράς αριθμού συμμετεχόντων, 115.746 άτομα παρακολουθήθηκαν για μία περίοδο 10 ετών προκειμένου να εκτιμηθεί ο σχετικός κίνδυνος (RR) θανάτου από καρκίνο μεταξύ των υποκλινικά υποθυρεοειδικών (1.6%) και ευθυρεοειδικών (98.4%) ατόμων της μελέτης. Αυτή η μελέτη ανέδειξε έναν σημαντικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο (RR= 2.79) μεταξύ των συμμετεχόντων με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έναντι των ευθυρεοειδικών για την ανάπτυξη καρκίνου των οστών, του δέρματος και του μαστού [41], [88].

Υποθυρεοειδισμός κι' ελαττωμένος επιπολασμός του καρκίνου του μαστού

Σε μια πληθυσμιακή επιδημιολογική μελέτη, η οποία περιελάμβανε 1362 ασθενείς με καρκίνο του μαστού και ομάδα 1250 μαρτύρων, οι γυναίκες με μη-θεραπευόμενο υποθυρεοειδισμό ή βρογχοκήλη, είχαν σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο (RR= 0.3) για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού [89].

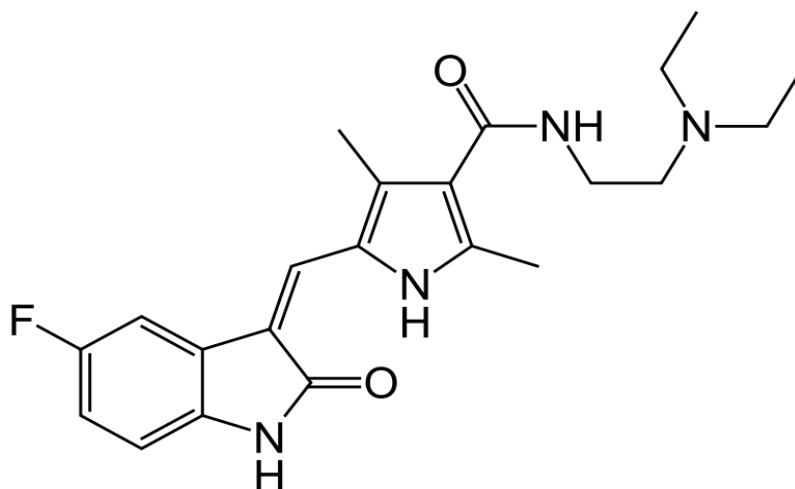
Επίσης, δεδομένα από μελέτες, οι οποίες ερεύνησαν κάποια πιθανή σχέση μεταξύ της λήψης σκευασμάτων θυρεοειδικής υποκατάστασης και καρκίνου του μαστού, έδειξαν διπλάσια επίπτωση (12.3 vs 6.2%) καρκίνου του μαστού

μεταξύ των γυναικών οι οποίες ελάμβαναν θυρεοειδικά συμπληρώματα έναντι της ομάδας ελέγχου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού φάνηκε ότι αυξάνεται ανάλογα με την διάρκεια της λήψης της Θυρεοειδικής Ορμόνης και ήταν σχεδόν 20% στις γυναίκες οι οποίες την ελάμβαναν για περισσότερο από 15 χρόνια. Στην ίδια μελέτη, ακόμα πιο εντυπωσιακά ήταν τα στοιχεία που αφορούσαν στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού στην ομάδα ατέκνων γυναικών, οι οποίες ελάμβαναν θυρεοειδική ορμόνη (33%), έναντι των γυναικών της ομάδας ελέγχου (9.25%) [90].

Σε άλλη μελέτη, ανασκοπήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι 1465 ασθενών με καρκίνο του μαστού, προκειμένου να εκτιμηθεί κάποια πιθανή σχέση μεταξύ υποτροπής του καρκίνου και λήψης L-Thyroxine (LT₄). Αναδείχθηκε ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό (43.9 vs 18.8%, $p < 0.002$) υποτροπών, με όγκους μεγαλύτερων διαστάσεων ($p < 0.01$), μεταξύ των ασθενών οι οποίες είχαν λάβει L-Thyroxine (LT₄) έναντι της ομάδας ελέγχου [91].

Υποθυρεοειδισμός μετά από αντινεοπλασματική θεραπεία και κλινική πορεία του καρκίνου

Ο αναστολέας της τυροσινικής κινάσης, Sunitinib, ο οποίος χρησιμοποιείται στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού, προκαλεί ακούσιο Υποθυρεοειδισμό σε ποσοστό έως 71% των ασθενών [92].



Σχήμα 9: Μόριο του Sunitinib (SU11248)

Ενδιαφέρον είναι ότι, σε μια σχετική μελέτη, σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς με καρκίνο του νεφρού, η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS), φάνηκε ότι ήταν καλύτερη από ότι στους ασθενείς της ευθυρεοειδικής ομάδας, είτε με υποκατάσταση της θυρεοειδικής ορμόνης, αλλά ακόμη και παρά την υποκατάσταση με T_4 ($p= 0.07$) [93]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες σχεδιασμένες για να συγκρίνουν την έκβαση των ασθενών υπό θεραπεία με Sunitinib και υποκατάσταση Θυρεοειδικής Ορμόνης, έναντι της μη-υποκατάστασης της. Έτσι οποιαδήποτε σχέση μεταξύ Υποθυρεοειδισμού ο οποίος προκαλείται από το Sunitinib και την συμπεριφορά του καρκίνου παραμένει υποθετική.

Υπερθυρεοειδισμός κι' αυξημένος επιπολασμός του καρκίνου του μαστού

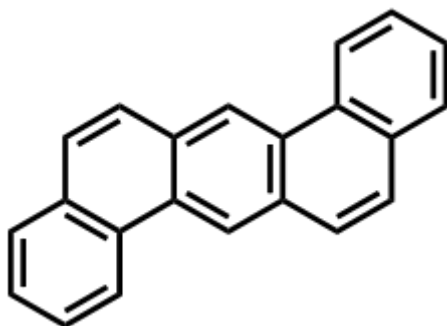
Ακόμη και σήμερα υπάρχει η πεποίθηση μεταξύ σημαντικού αριθμού ερευνητών, ότι ο Υπερθυρεοειδισμός προκαλεί αυξημένο επιπολασμό καρκίνου του μαστού. Αυτή η πεποίθηση βασίζεται περισσότερο σε υποκειμενικά κριτήρια και προσωπικές εκτιμήσεις, παρά σε ισχυρά ερευνητικά δεδομένα. Πρόσφατα (2010) και για πρώτη φορά, μια προοπτική πληθυσμιακή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 2.696 γυναίκες, έδειξε μετά από μίας μέση παρακολούθηση 19.3 ετών, μία ευθέως ανάλογη και στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των τιμών της T_3 και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ενδεικτικά, στις 196 γυναίκες της ομάδας γυναικών με τις κατώτερες τιμές της T_3 , υπήρξαν 3 περιστατικά ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και 38 περιστατικά στην ομάδα μεταξύ των 408 γυναικών με τις ανώτερες τιμές της T_3 . Από το χαμηλότερο στο υψηλότερο τεταρτημόριο τιμών της T_3 , ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (Adjusted Relative Risk) αυξανόταν συνεχώς από 1.00 σε 3.26, 5.53, έως 6.87 αντίστοιχα [94].

Αρκετές φορές μέχρι σήμερα οι Θυρεοειδικές Ορμόνες έχουν συσχετισθεί κατά ευθέως ανάλογο τρόπο με τον κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Όμως, για πρώτη φορά μια μεγάλη προοπτική πληθυσμιακή μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε από το 1991 έως το 1996 στην περιοχή του

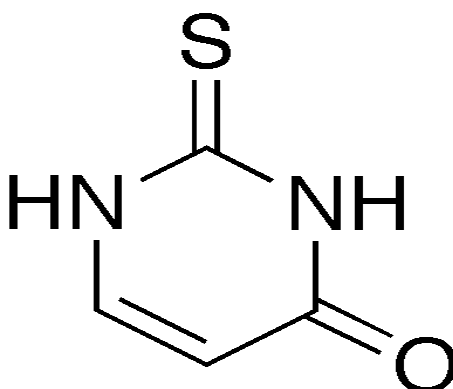
Malmö της Σουηδίας, μελέτησε σε 17.053 γυναίκες τις τιμές των FT₃, FT₄, TSH και anti-TPOAb προ της διαγνώσεως καρκίνου του μαστού και την πιθανή συσχέτισή τους με υποτύπους αυτού του καρκίνου, καθώς και την επιθετικότητά του. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν πως υψηλές προ-διαγνωστικές τιμές FT₄, καθώς επίσης χαμηλά προ-διαγνωστικά επίπεδα anti-TPOAb συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εκδηλώσεως καρκίνου του μαστού. Η αύξηση περιορίζεται κυρίως στην αύξηση της επίπτωσης των λιγότερο επιθετικών τύπων καρκίνου του μαστού [95]. Τέλος, σχετικά πρόσφατα (2005), έχει αναφερθεί επίσης η παρουσία με στατιστικά σημαντική συχνότητα, υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο του μαστού [11].

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΘΥΡΟΞΙΝΗ

Ήδη από τα μέσα του περασμένου αιώνα υπήρχαν δεδομένα τα οποία έδιναν την εντύπωση για πιθανή συμμετοχή της θυρεοειδικής λειτουργίας στην πειραματική καρκινογένεση. Αυτή η εντύπωση ενισχύθηκε ιδιαίτερα μετά από μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε μία ισχυρή πειραματική καρκινογόνος ουσία, ο πολυκυκλικός αρωματικός υδρογονάνθρακας Dibenanthracene. Η ουσία αυτή όταν ενίεται σε ποντίκια προκαλεί την ανάπτυξη κακοήθων όγκων, όμως, όταν ενέθηκε μαζί με Θυροξίνη, η πρόκληση κακοήθων όγκων ήταν περιορισμένη. Αντίθετα, η παράλληλη χορήγηση Dibenanthracene και του υποθυρεοειδικού παράγοντα Thiouracil αύξησε κατά πολύ την πρόκληση κακοήθων όγκων [96].

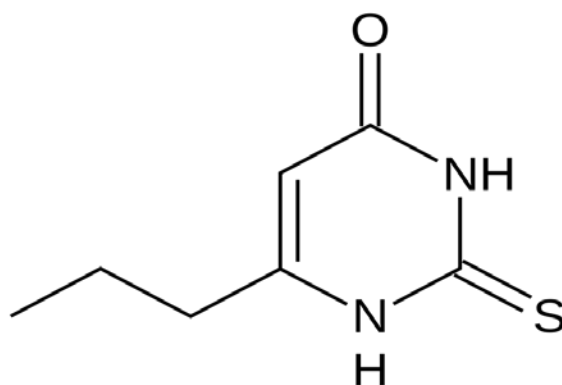


Σχήμα 10: Μόριο του Dibenanthracene

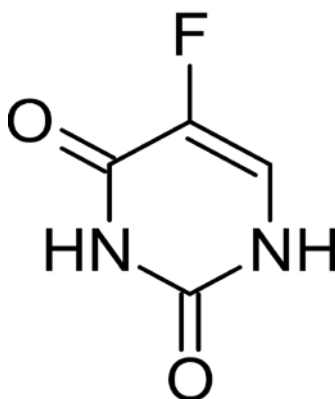


Σχήμα 11: Μόριο του Thiouracil

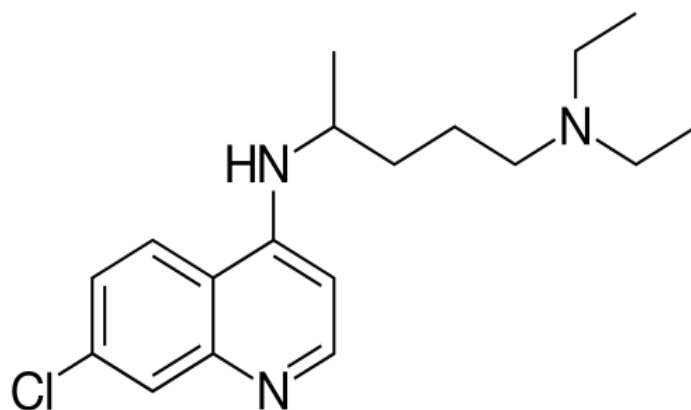
Σε δύο ξεχωριστά πειράματα σε ποντίκια C3H/He, τα οποία έφεραν μεταμοσχευμένο αδενοκαρκίνωμα μαστού (C3HBA), χορηγήθηκε αγωγή, είτε με 6-Propyl-Thiouracil (PTUra)+5-Fluorouracil (5-FU)+Chloroquine Phosphate (CP), είτε με PTUra μόνον. Στο πείραμα 1 μετά από την συνδυασμένη χορήγηση των 3 παραγόντων υπήρξε πλήρης ύφεση του καρκινικού όγκου στο 77% των πειραματόζων και στο 66% στο πείραμα 2. Η χορήγηση μόνον της PTUra είχε σαν αποτέλεσμα την πλήρη ύφεση στο 41% και 35% αντίστοιχα, ενώ είναι αξιοσημείωτο πως κανένα από τα ποντίκια της ομάδας ελέγχου δεν παρουσίασε αυτόματη ύφεση του νεοπλασματικού όγκου. Το αποτέλεσμα οφείλετο κυρίως και προφανώς στην δράση του υποθυρεοειδικού παράγοντα 6-Propyl-Thiouracil (PTUra), ενώ η προσθήκη των 5-FU+CP και η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής (PTUra+5-FU+CP) είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση των πλήρων υφέσεων του καρκινικού όγκου [97].



Σχήμα 12: Μόριο του 6-Propyl-Thiouracil (PTUra).



Σχήμα 13: Μόριο του 5-Fluorouracil (5-FU).



Σχήμα 14: Μόριο της Chloroquine Phosphate (CP).

Πριν από σχεδόν 40 χρόνια βρέθηκε ότι η απομάκρυνση των T_3 και T_4 από τον ορό κυτταρικών καλλιιεργειών διέκοπτε την κυτταρική νεοπλασματική εξαλλαγή, η οποία προκαλείται από τις ακτίνες Χ, χωρίς να τροποποιεί την επιβίωση των κυττάρων [98]. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη της T_3 στο απεμπλουτισμένο από την θυρεοειδική ορμόνη μέσο, αποκαθιστούσε την αναμενόμενη συχνότητα νεοπλασματικής εξαλλαγής κι' επίσης ότι η T_3 προήγαγε την χημική καρκινογένεση [99].

Συνολικά, όλες οι προαναφερόμενες μελέτες υποδηλώνουν μία κλινική και στατιστική συσχέτιση μεταξύ νοσημάτων του θυρεοειδούς ή/και διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας, κυρίως του Υποθυρεοειδισμού [23] και κινδύνου για την ανάπτυξη Αδενοκαρκινώματος του μαστού. Όμως, παρ' όλη την πολυετή ερευνητική προσπάθεια, μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ των Θυρεοειδικών Ορμονών και καρκίνου του μαστού εξακολουθεί μέχρι σήμερα να στερείται ισχυρών αποδεικτικών στοιχείων και γι' αυτό παραμένει αμφιλεγόμενη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η Θυρεοειδική Ορμόνη μπορεί να έχει ένα κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση και εξέλιξη διαφόρων παθήσεων εξαιτίας του ρυθμιστικού της ρόλου στην κυτταρική ωρίμανση και διαφοροποίηση. Υπάρχει ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος δεδομένων που δείχνουν ότι η σηματοδότηση του συστήματος της Θυρεοειδικής Ορμόνης (Αποϊωδινάσες, Υποδοχείς Θυρεοειδικής Ορμόνης, μεταγραφικοί παράγοντες) μπορεί να μεταβάλλεται τόσο στα καρκινικά, όσο και στα κύτταρα που βρίσκονται υπο συνθήκες στρές, εξαιτίας της ενεργοποίησης της σηματοδότησης των αυξητικών κινασών, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει παθοφυσιολογική σημασία. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι εξαιτίας των αλλαγών της θυρεοειδικής σηματοδότησης σε ιστικό επίπεδο, ακόμα και μικρές αλλαγές στα επίπεδα των Θυρεοειδικών Ορμονών εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να τροποποιήσει την απόκριση των καρκινικών κυττάρων. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, τα επίπεδα της FT_3 σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς έχουν βρεθεί να σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την θνησιμότητα από καρκίνο. Βασιζόμενοι σε αυτά τα ευρήματα, στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε εάν τα επίπεδα των Θυρεοειδικών Ορμονών σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και το μέγεθος του όγκου σε ευθυρεοειδικές ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αυτό το θέμα δεν έχει διερευνηθεί στο παρελθόν. Εκατόν είκοσι χρόνια νωρίτερα, ο Beatson έδειξε ότι ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μπορεί ενδεχομένως να έχουν όφελος από θεραπεία με εκχύλισμα θυρεοειδούς αδένος [24], [25]. Παρόλα αυτά, η πιθανή συσχέτιση των Θυρεοειδικών Ορμονών και του καρκίνου του μαστού αποτελεί πεδίο επιστημονικής αντιπαράθεσης επί σειρά δεκαετιών και ακόμα μέχρι και σήμερα εξακολουθεί να παραμένει αμφιλεγόμενη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 [75]

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

4.1. Πληθυσμός της μελέτης

Μελετήθηκε μία ομάδα συνολικά 86 γυναικών, οι οποίες παρεπέμφθησαν για χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού και πληρούσαν τα κριτήρια εντάξεώς τους στην μελέτη.

4.2. Κριτήρια ένταξης στην μελέτη

1. Γυναίκες με κλινικά και απεικονιστικά διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού.
2. Επιβεβαίωση της διάγνωσης με βιοψία.
3. Καρκινικά κύτταρα των ασθενών της μελέτης θετικά για Οιστρογονικούς υποδοχείς [ER (+)].
4. Μέτρηση των τιμών Θυρεοειδικών Ορμονών (TSH, FT₃, FT₄) ορού, προ της χειρουργικής επεμβάσεως.

4.3. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη

Αποκλείσθηκαν από την μελέτη ασθενείς οι οποίες προ της χειρουργικής επεμβάσεως:

1. Είχαν λάβει χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία.
2. Είχαν λάβει θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.
3. Παρουσίαζαν οποιαδήποτε νόσο του θυρεοειδούς ή/και διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας.
4. Παρουσίαζαν Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.
5. Κατά τον προηγούμενο μήνα από την αξιολόγησή τους για ένταξη ή κατά την διάρκεια της μελέτης είχαν λάβει:

- β-Ανταγωνιστές
- Ηπαρίνη
- Φαινυτοΐνη
- Στεροειδή
- Ντοπαμίνη

Επί πλέον, στις ασθενείς της μελέτης δεν χορηγήθηκε ενδοφλέβιο ιωδιούχο σκιαγραφικό κατά τους προηγούμενους έξη μήνες από την ένταξη τους στην μελέτη και κατά την διάρκειά αυτής.

Μελετήθηκαν επίσης, το ιατρικό ιστορικό, η ηλικία, η προεμμηνοπαυσική ή μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, καθώς και τα χαρακτηριστικά στοιχεία του όγκου, όπως, το μέγεθος, ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας, η διήθηση αγγείων ή/και λεμφαγγείων και η ύπαρξη τυχόν μεταστάσεων.

4.4. Ενήμερη συγκατάθεση

Πριν από την ένταξη κάθε μίας ασθενούς στην μελέτη, λάβαμε την συγκατάθεσή της, μετά από την πλήρη ενημέρωσή της σχετικά με την φύση και τον σκοπό της μελέτης, καθώς και τις διαδικασίες οι οποίες επρόκειτο να ακολουθηθούν. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Ιδρύματος, σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες περί της λειτουργίας Επιτροπών Δεοντολογίας στην Ιατρική Έρευνα, Βασιλικό Κολλέγιο των Ιατρών, Λονδίνο, 3^η Έκδοση (1997) [100], καθώς και τις Αρχές Δεοντολογίας Ιατρικής Έρευνας σε Ανθρώπους της Διακήρυξης του Ελσίνκι [101].

4.5. Μεθοδολογία – Πειραματικό Πρωτόκολλο

4.5.1. Παθολογοανατομική μελέτη

Τα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα κάθε μίας από τις ασθενείς της μελέτης μελετήθηκαν με την πραγματοποίηση ανοσοϊστοχημικών χρώσεων για τον προσδιορισμό της κατάστασης των Οιστρογονικών Υποδοχέων (ER), των Προγεστερινικών Υποδοχέων (PR), του HER2 και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 των καρκινικών κυττάρων.

Χρησιμοποιήθηκαν αντι-ανθρώπινα αντισώματα για:

ER (Κλώνος: 1D5, Dako, σε αραίωση 1: 300),

PR (Κλώνος: PgR636, Dako, σε αραίωση 1: 170),

HER2 (πολυκλωνικά αντι-ανθρώπινα αντισώματα κονίκλου GerbB2, Dako, σε αραίωση 1: 400) και

Ki67 (Κλώνος: MIB1, Dako, σε αραίωση 1: 150).

Η ανίχνευση των παραπάνω πραγματοποιήθηκε με την χρήση του Bond Refine Polymer Detection kit και του Bond Epitope Retrieval Reagents σε ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα ανοσοϊστοχημείας Bond-maX (Leica Biosystems GmbH company).

Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, παρελήφθησαν κατά την διάρκεια της χειρουργικής επεμβάσεως 86 κατεψυγμένα ιστοτεμάχια από χειρουργικά παρασκευάσματα ασθενών με καρκίνο του μαστού, μετά από την ενήμερη συγκατάθεση τους. Ο χειρισμός των ιστοτεμαχίων έγινε σύμφωνα με τους κανονισμούς οι οποίοι έχουν ορισθεί από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Ιδρύματός μας για ερευνητικά προγράμματα. Η διαγνωστική διαδικασία πραγματοποιήθηκε από ειδικευμένους, έμπειρους Παθολογοανατόμους και σε όλα τα ιστοτεμάχια ετέθη η διάγνωση διηθητικού καρκίνου του μαστού.

4.5.2. Τιμές Θυρεοειδικών Ορμονών

Σε κάθε μία από τις 86 ασθενείς της μελέτης, πριν από την πραγματοποίηση της χειρουργικής επεμβάσεως εξαιρέσεως του καρκινικού όγκου (ογκεκτομή, μαστεκτομή), πραγματοποιήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός των τιμών ορού της TSH, της ελεύθερης L-Thyroxine (FT₄) και της ελεύθερης 3,5,3' Triiodothyronine (FT₃). Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανοσοηλεκτροφωταύγειας (ECLIA) και αυτόματος αναλυτής τύπου COBAS 6000, της ROCHE Diagnostics International Ltd.

Η TSH εκφράζεται σε $\mu\text{IU/mL}$, με φυσιολογικές τιμές από 0.270 έως 4.2 $\mu\text{IU/mL}$. Η FT₄ εκφράζεται σε ng/mL , με φυσιολογικές τιμές από 0.8 έως 2 ng/mL και η FT₃ εκφράζεται σε pg/mL με φυσιολογικές τιμές μεταξύ 1.8 και 4.6 pg/mL .

4.5.3. SDS-PAGE και Ανάλυση Ανοσοαποτύπωσης (Immunoblotting)

Τα ιστικά δείγματα του όγκου ομογενοποιήθηκαν σε παγωμένο ρυθμιστικό διάλυμα (A), το οποίο περιείχε 10 mM HEPES (pH: 7.8), 10 mM KCl, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM EGTA, 0.5 mM PMSF, 1 mM DTT, και 10 μ g/mL Leupeptin. Στο τέλος αυτής της φάσης επεξεργασίας των δειγμάτων προσετέθησαν 200 μ L διαλύματος IGEPAL 10% και τα δείγματα παρέμειναν στον πάγο για 30' λεπτά.

Η ομογενοποίηση επαναλήφθηκε και το ομογενοποίημα φυγοκεντρήθηκε σε 1000g για 5' λεπτά, στους 4 °C. Ακολούθως, το ίζημα απορρίφθηκε, ενώ το υπερκείμενο, το οποίο περιείχε το κλάσμα κυτταροδιαλύματος-μεμβράνης, διατηρήθηκε στους -80 °C. Οι συγκεντρώσεις πρωτεΐνης προσδιορίστηκαν με την μέθοδο BCA.

Τα δείγματα παρασκευάστηκαν για ηλεκτροφόρηση σε γέλη Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide (SDS-PAGE), μετά από βρασμό επί 5' λεπτά σε ρυθμιστικό διάλυμα Laemmli, το οποίο περιείχε 2-Mercaptoethanol 5%. Στην συνέχεια, τοποθετήθηκαν 30 μ g συνολικής πρωτεΐνης (κλάσμα κυτταροδιαλύματος) σε γέλη ακρυλαμίδης και υποβλήθηκαν σε SDS-PAGE σε συσκευή γέλης Bio-Rad Mini Protean. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας SDS-PAGE, οι πρωτεΐνες μεταφέρθηκαν μέσω ηλεκτροφορήσεως σε μεμβράνη νιτροκυταρίνης (Hybond ECL) στα 100 V, σε θερμοκρασία 4°C, επί 90' λεπτά, με χρήση του ρυθμιστικού διαλύματος Towbin, για να υποβληθούν σε Western blot. Μετά την ολοκλήρωση του Western blot, τα φίλτρα εξετάστηκαν με αντισώματα έναντι Ολικής-, καθώς και Φωσφορυλιωμένης-ERK (total-ERK και p-ERK) με χρησιμοποίηση Cell Signalling Technology, σε αραίωση 1: 1000 και έναντι Ολικής και Φωσφορυλιωμένης Akt (total-Akt και p-Akt) με Cell Signalling Technology, σε αραίωση 1 : 1000 και ολονύκτια παραμονή σε θερμοκρασία 4°C. Τα φίλτρα επώασθηκαν με κατάλληλα HRP δευτερογενή αντισώματα αντί-κονίκλου (Cell Signaling). Η ανοσοαντιδραστικότητα ανιχνεύθηκε μέσω ενισχυμένης χημειοφωταύγειας με την χρήση αντιδραστηρίων Lumiglo (New England Biolabs). Η χημειοφωταύγεια ανιχνεύθηκε με το σύστημα ψηφιακής ανάλυσης εικόνας FluorChem HD2 (Alpha Innotech Corporation, 14743 Catalina Street, San Leandro, CA),

εξοπλισμένο με camera CCD και λογισμικό ανάλυσης. Τοποθετήθηκαν στην ίδια γέλη 5 δείγματα από την ομάδα HER2(+) ασθενών και 10 δείγματα από την ομάδα HER2(-). Τα αποτελέσματα εκφράσθηκαν ως ο λόγος της τιμής της Φωσφορυλιωμένης Κινάσης προς την τιμή της Ολικής Κινάσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων των ποιοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων της μελέτης έγινε με την δοκιμασία χ^2 με χρήση της εξισώσεως του Pearson. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων των ποσοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με την χρήση της one-way ANOVA.

Για πολλαπλές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση της ποικιλότητας μίας διαδρομής (one-way analysis of variance) με διόρθωση κατά Bonferroni ή Dunnett.

Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών υπολογίσθηκαν από την ροπή του γινομένου κατά Pearson (Pearson r) ή από τον συντελεστή συσχετισμού κατατάξεως κατά Spearman (Spearman r), αναλόγως της περιπτώσεως.

Οι συνεχείς μεταβλητές εξεφράσθησαν ως διάμεσες τιμές (mean) (SEM), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές αναφέρονται ως ποσοστά επί τοις εκατό (%).

Η στατιστική σημαντικότητα ορίσθηκε ως τιμή του $p \leq 0.05$.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του πακέτου λογισμικού SPSS 17.0.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1. Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξή τους στην μελέτη

Η ηλικία των ασθενών είχε εύρος από 27 έως 89 έτη, με μέση ηλικία 60.3 (1.6) έτη. Από τις ασθενείς της μελέτης, κατά την στιγμή ένταξής τους σε αυτήν, το 70.9% (61 από τις 86) ήταν εμμηνοπαυσιακές, δηλαδή ήταν αμμηνορροϊκές τουλάχιστον κατά τους προηγούμενους 12 μήνες προ της ένταξής τους στην μελέτη. Ένα μικρό ποσοστό των ασθενών, 8.1% (7 από τις 86), είχε μεταστατική νόσο κατά την στιγμή της αρχικής διαγνώσεως. Το 9.3% των ασθενών της μελέτης διαγνώσθηκε με καρκίνο μαστού βαθμού κακοηθείας 1, το 77.9% βαθμού 2 και το 12.8% βαθμού 3.

Οι 22 από τις 86 ασθενείς της μελέτης (25.6%) ήταν HER2 θετικές [HER2(+)], ενώ οι 64 από τις 86 (74.4%) ήταν HER2 αρνητικές [HER2(-)]. Δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ηλικία και στο κλινικό στάδιο νόσου μεταξύ των δύο ομάδων, αυτών με HER2(+) και αυτών με HER2(-) καρκίνο του μαστού (Πίνακας 1). Επίσης, η κατανομή εμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και των PR(+) όγκων δεν είχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (Πίνακας 1). Αντιθέτως όμως, το μέγεθος του όγκου καθώς και η έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 ήταν παράμετροι αμφότερες στατιστικώς σημαντικά αυξημένες στις HER2(+) ασθενείς σε σύγκριση με τις HER2(-) ασθενείς.

Πίνακας 1

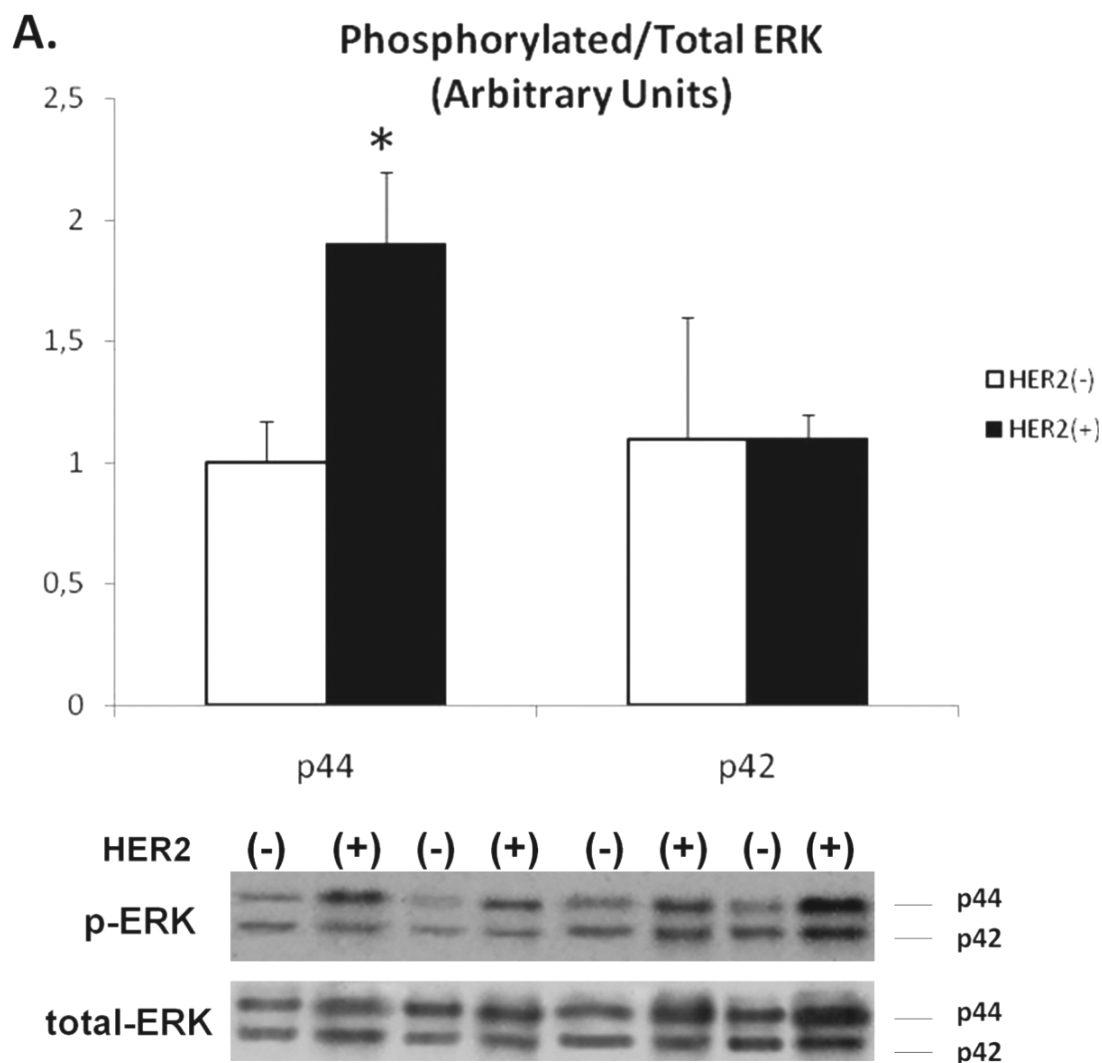
	Χρώση HER2		Σημαντικότητα
	Αρνητική (n = 64)	Θετική (n = 22)	
Ηλικία (έτη)	60.3 (1.6)	60.1 (3.3)	p= 0.95
Μέγεθος όγκου (cm)	2.3 (0.12)	3.0 (0.28)	p= 0.007
Ki67	8 (0.9)	16 (2.3)	p= 0.003
Εμμηνόπαυση			
Όχι	29.7%	27.3%	p= 0.83
Ναι	70.3%	72.7%	
Κλινικό Στάδιο			
I	28.1%	13.6%	p= 0.40
II	53.1%	54.5%	
III	12.5%	18.2%	
IV	6.3%	13.6%	
Ιστολογικός βαθμός κακοηθείας			
1	9.8%	4.5%	p= 0.63
2	77%	86.4%	
3	13.2%	9.1%	
Χρώση PR			
Αρνητική	28.6%	33.3%	p= 0.68
Θετική	71.4%	66.7%	

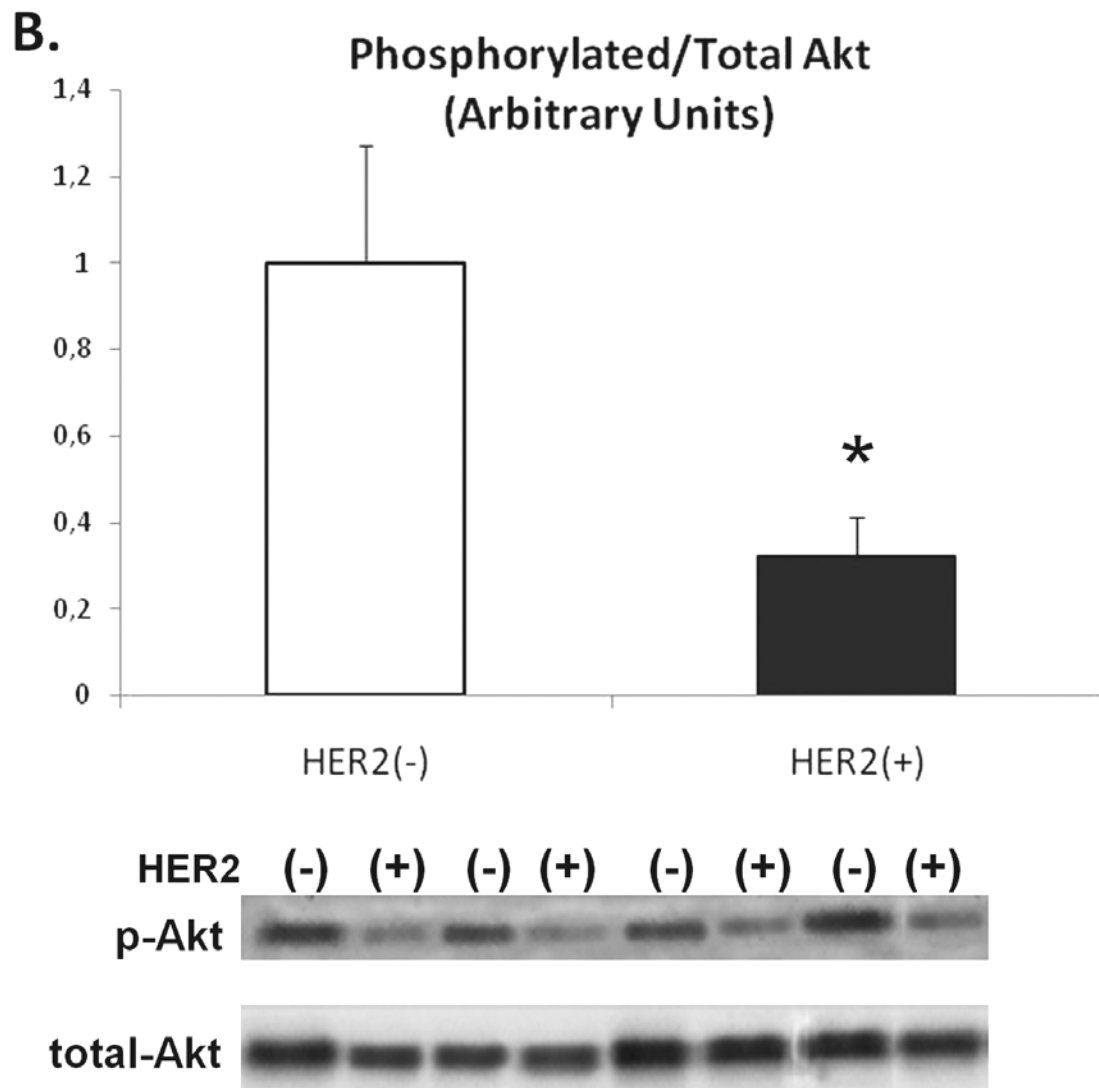
Πίνακας 1: Σύγκριση των κλινικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών της μελέτης με καρκίνο μαστού HER2(+) και HER2(-).

6.2. Διαφορές στο Πρότυπο Ενεργοποίησης της Σηματοδότησης των ERK και Akt μεταξύ των HER2(+) και HER2(-) ασθενών της μελέτης.

Ο λόγος των τιμών της Φωσφορυλιωμένης p44 ERK/Ολικής p44 ERK βρέθηκε 2πλάσιος στους HER2(+) όγκους σε σύγκριση με τους HER2(-) όγκους. Δεν ανιχνεύθηκε κάποια διαφορά στον λόγο των τιμών της Φωσφορυλιωμένης p42 ERK/Ολικής p42 ERK μεταξύ των δύο προαναφερόμενων ομάδων. Επιπλέον, βρέθηκε ότι ο λόγος των τιμών της Φωσφορυλιωμένης Akt/Ολικής Akt ήταν 3πλάσιος στους HER2(-) σε σύγκριση με τους HER2(+) όγκους (Εικόνα 1).

Εικόνα 1





Εικόνα 1: Η πυκνομετρική εξέταση και αντιπροσωπευτικά Western blots p44 και p42

(Α) Φωσφορυλιωμένης ERK/Ολικής ERK και

(Β) Φωσφορυλιωμένης Akt/Ολικής Akt, όπως παρουσιάζονται στις ασθενείς της μελέτης, με καρκίνο του μαστού HER2(-), είτε HER2(+).

* $p < 0.05$ έναντι των HER2(-).

6.3. Τιμές των Θυρεοειδικών Ορμονών στις ασθενείς της μελέτης

Στις ασθενείς της παρούσας μελέτης με καρκίνο του μαστού και με θετικούς τους Οιστρογονικούς Υποδοχείς $[ER\alpha(+)]$, οι τιμές των Θυρεοειδικών Ορμονών ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Επίσης, δεν υπήρξε διαφορά στα επίπεδα τιμών των FT_3 , FT_4 , και TSH, μεταξύ της ομάδας προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών και μεταξύ των ασθενών με διαφορετικό Κλινικό Στάδιο νόσου, ούτε και μεταξύ αυτών με διαφορετικό ιστολογικό βαθμό κακοηθείας (Πίνακας 2). Τέλος, δεν υπήρξαν διαφορές στα επίπεδα τιμών των Θυρεοειδικών Ορμονών μεταξύ των ασθενών της ομάδας $HER2(+)$ και αυτών της ομάδας $HER2(-)$.

Πίνακας 2

Εμμηνόπαυση			Σημαντικότητα	
Όχι	Ναί			
FT ₃	2.97 (0.12)	2.92 (0.05)		p= 0.66
FT ₄	1.39 (0.05)	1.36 (0.03)		p= 0.60
TSH	1.67 (0.19)	1.58 (0.13)		p= 0.70

Κλινικό Στάδιο					
	I	II	III	IV	
FT ₃	2.88 (0.15)	2.95 (0.05)	2.95 (0.13)	2.97 (0.13)	p= 0.94
FT ₄	1.36 (0.06)	1.38 (0.04)	1.36 (0.07)	1.32 (0.08)	p= 0.90
TSH	1.35 (0.19)	1.58 (0.14)	2.04 (0.32)	1.85 (0.6)	p= 0.27

Ιστολογικός Βαθμός Κακοηθείας				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
FT ₃	2.77 (0.18)	2.95 (0.06)	2.97 (0.14)	p= 0.59
FT ₄	1.26 (0.08)	1.36 (0.03)	1.45 (0.07)	p= 0.26
TSH	2.18 (0.67)	1.64 (0.11)	1.21 (0.3)	p= 0.16

Χρώση HER2			
	Αρνητική	Θετική	
FT ₃	3.0 (0.07)	2.9 (0.06)	p= 0.35
FT ₄	1.36 (0.06)	1.37 (0.03)	p= 0.88
TSH	1.74 (0.25)	1.57 (0.12)	p= 0.50

Πίνακας 2: Σύγκριση των τιμών των Θυρεοειδικών Ορμονών των ασθενών της μελέτης, βάσει εμμηνοπαυσιακής καταστάσεως, Κλινικού Σταδίου, Ιστολογικού βαθμού κακοηθείας και χρώσης HER2.

6.4. Θυρεοειδικές Ορμόνες και μέγεθος του όγκου

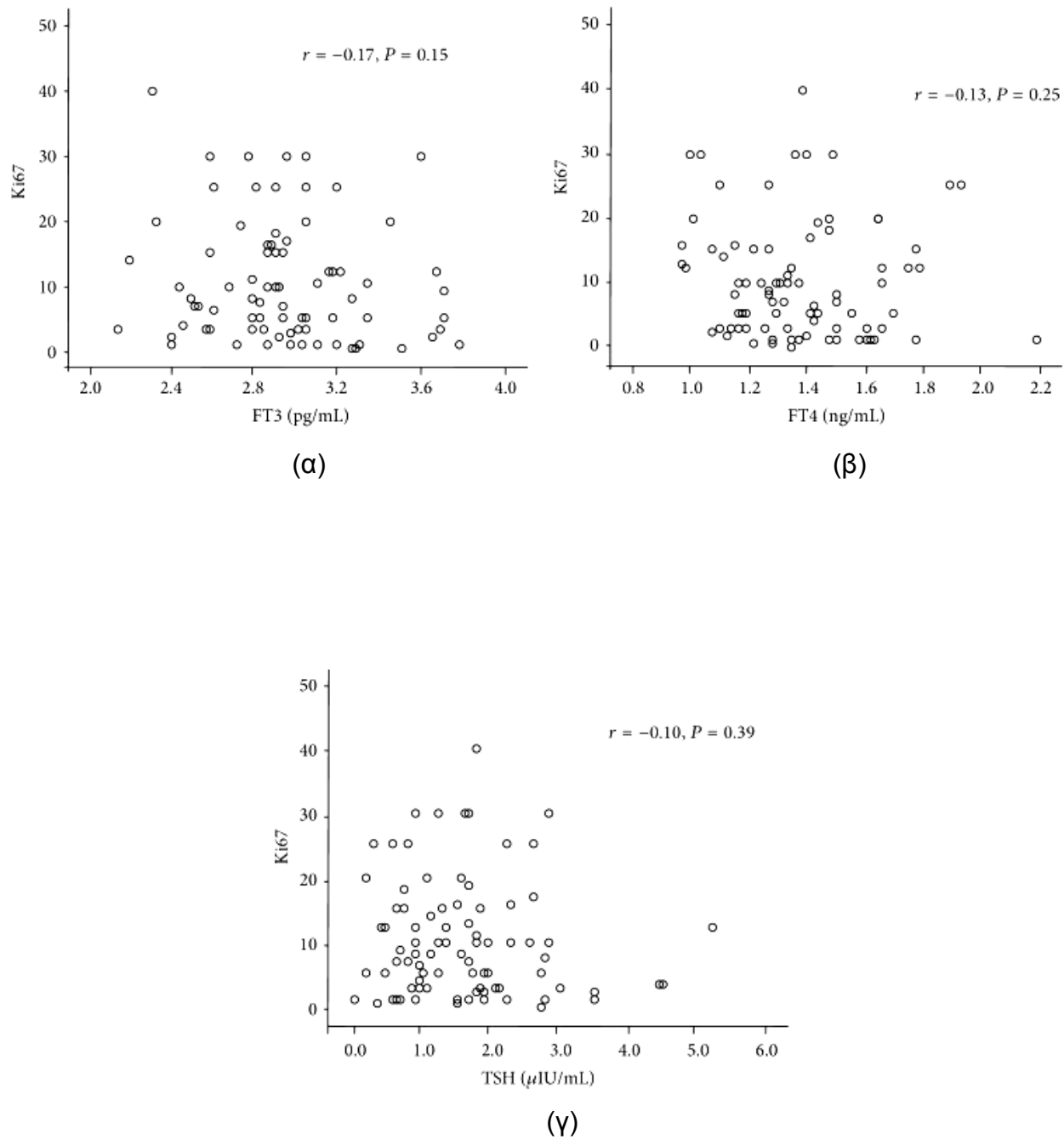
Κατά την στατιστική ανάλυση των δεδομένων όλων των ασθενών οι οποίες εντάχθηκαν στην παρούσα μελέτη, δεν ανευρέθη κάποια συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της τιμής της FT_3 ($r = -0.12$, $p = 0.3$), της FT_4 ($r = 0.13$, $p = 0.25$) ή της TSH ($r = 0.19$, $p = 0.1$). Επιπλέον, η ανάλυση των υπο-ομάδων της μελέτης έδειξε ότι στις HER2(+) ασθενείς, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της FT_3 ($r = -0.15$ και $p = 0.54$), της FT_4 ($r = 0.01$ και $p = 0.99$), ή της TSH ($r = -0.21$ και $p = 0.37$). Τέλος, στις HER2(-) ασθενείς υπήρξε μία ασθενής, οριακή συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της TSH ($r = 0.25$, $p = 0.053$), αλλά όχι όμως μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της FT_3 ($r = -0.13$, $p = 0.35$) ή της FT_4 ($r = 0.16$, $p = 0.22$).

6.5. Θυρεοειδικές Ορμόνες και δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67

Όταν πραγματοποιήθηκε ανάλυση η οποία περιελάμβανε όλες τις ασθενείς οι οποίες εντάχθηκαν στην μελέτη, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 και των τιμών της FT_3 ($r = -0.17$, $p = 0.15$), της FT_4 ($r = -0.13$, $p = 0.25$), ή της TSH ($r = -0.10$, $p = 0.39$) (Εικόνα 2).

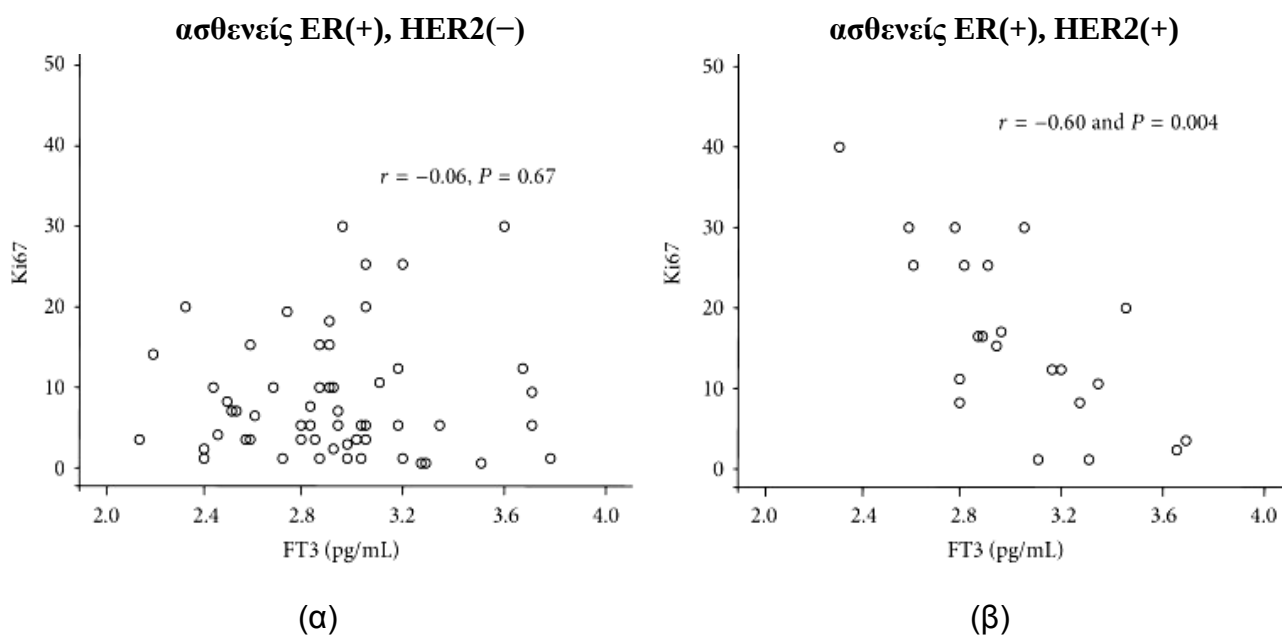
Όμως, η ανάλυση των υπο-ομάδων έδειξε ότι στις HER2(+) ασθενείς υπήρχε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της FT_3 και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 ($r = -0.60$ and $p = 0.004$), αλλά όχι όμως μεταξύ του Ki67 και των τιμών της FT_4 ($r = 0.04$ και $p = 0.85$) ή της TSH ($r = -0.23$ και $p = 0.30$) (Εικόνα 3). Στην ομάδα των HER2(-) ασθενών, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη Ki67 της τιμής της FT_3 ($r = -0.06$, $p = 0.67$), της FT_4 ($r = -0.15$, $p = 0.26$), ή της TSH ($r = -0.09$, $p = 0.49$).

Εικόνα 2



Εικόνα 2: Διαγράμματα διασποράς (Scatterplots) από τα οποία φαίνεται ότι δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 και **(α)** της FT₃, **(β)** της FT₄ και **(γ)** της TSH, στις HER2(−) ασθενείς, είτε στις HER2(+).

Εικόνα 3



Εικόνα 3: Διαγράμματα διασποράς (Scatterplots) τα οποία δείχνουν την συσχέτιση μεταξύ του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 και της FT₃ σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, είτε (α) HER2(-) ή (β) HER2(+). Συσχέτιση μεταξύ Ki67 και της FT₃ υπάρχει μόνον στις HER2(+) ασθενείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη απέδειξε ότι οι διαφοροποιήσεις των επιπέδων των Θυρεοειδικών Ορμονών εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών μπορεί να σχετίζονται με τη μιτωτική δραστηριότητα των καρκινικών κυττάρων σε ευθυρεοειδικές ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Σε αυτή τη μελέτη εντάχθηκε μια ομάδα από 86 διαδοχικές ασθενείς στις οποίες διαγνώσθηκε για πρώτη φορά καρκίνος του μαστού με θετικούς Οιστρογονικούς Υποδοχείς [ER(+)] και χωρίς ιστορικό διαταραχής της θυρεοειδικής λειτουργίας ή λήψης αγωγής με Θυρεοειδική Ορμόνη. Ένα υψηλό ποσοστό των γυναικών ήταν εμμηνοπαυσιακές. Αξιολογήθηκε το προφίλ των Θυρεοειδικών Ορμονών των ασθενών με τον καθορισμό των επιπέδων των FT₃, FT₄ και TSH στον ορό. Σε όλες τις ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου του μαστού, οι τιμές των Θυρεοειδικών Ορμονών του ορού ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο προφίλ των Θυρεοειδικών Ορμονών μεταξύ ασθενών διαφορετικού κλινικού σταδίου, ιστοπαθολογικού βαθμού κακοηθείας, εμμηνοπαυσιακής κατάστασης και θετικής χρώσης για HER2 [HER2(+)].

Στην ομάδα των 86 ασθενών της μελέτης, επιδιώξαμε να εντοπίσουμε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του επιπέδου τιμών των FT₃, FT₄, TSH και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67, καθώς και του μεγέθους του κακοήθους όγκου. Δεν αναδείχθηκε κάποια συσχέτιση των τιμών των FT₃, FT₄ και TSH με τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 ή το μέγεθος του όγκου. Ωστόσο, η ανάλυση των υποομάδων έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 και των τιμών της FT₃ μόνον στις HER2(+) ασθενείς, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση των τιμών της FT₄ ή της TSH και του δείκτη Ki67. Επιπλέον, το μέγεθος του όγκου δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα τιμών των FT₃, FT₄ και TSH στον ορό των ασθενών της μελέτης. Οι ασθενείς της μελέτης, με καρκίνο του μαστού HER2(+), είχαν συγκρίσιμα χαρακτηριστικά (ηλικία, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, ιστοπαθολογικό βαθμό κακοηθείας και κλινικό στάδιο νόσου) με

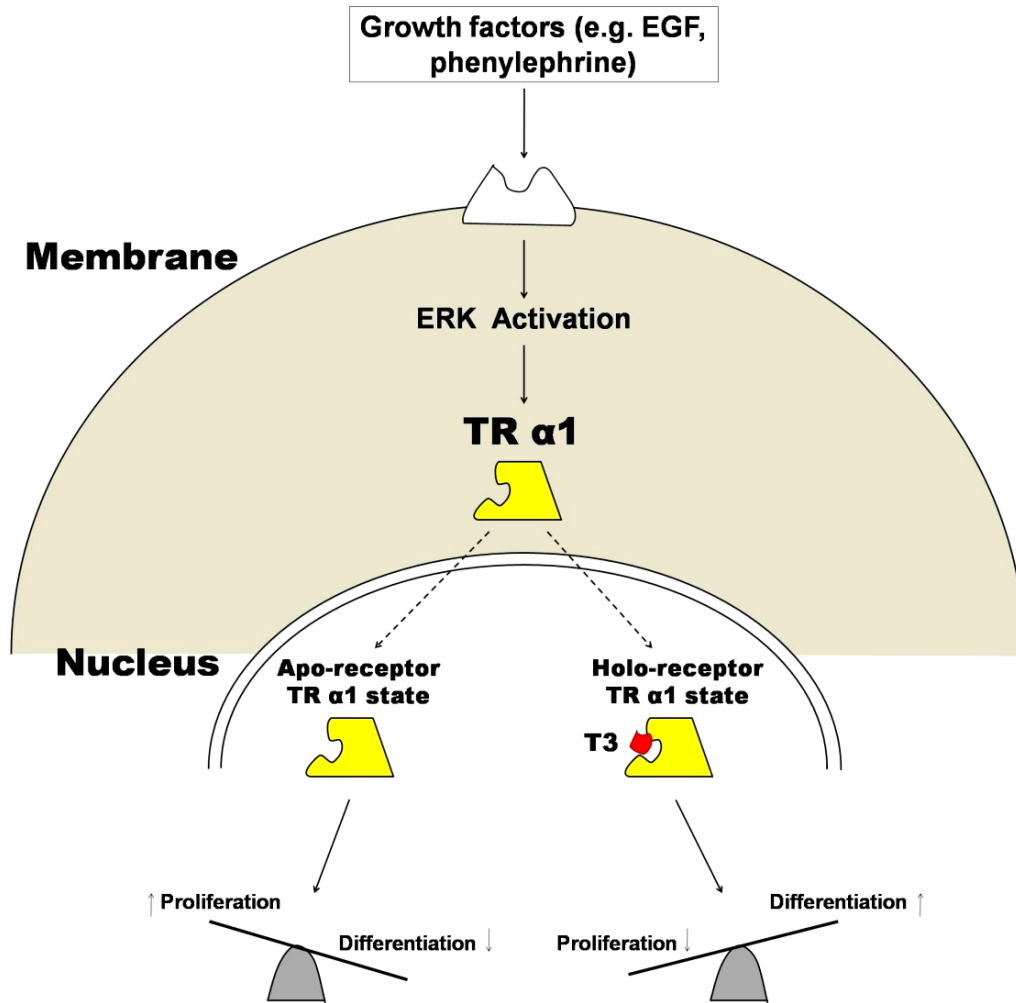
τις HER2(–) ομολόγους τους, αλλά είχαν μεγαλύτερο μεγέθους όγκου και υψηλότερες τιμές του δείκτη πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων Ki67. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν σαφώς ότι οι διακυμάνσεις των τιμών της FT₃, ακόμη και εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, μπορεί να έχουν παθοφυσιολογική σημασία σε HER2(+) ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αυτή η διαφορετική συσχέτιση των HER2(+) και HER2(–) καρκίνων του μαστού και των Θυρεοειδικών Ορμονών δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή μέχρι σήμερα. Ωστόσο, η υπερέκφραση του Υποδοχέα HER2 μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση της σηματοδότησης αυξητικών κινασών όπως η ERK [102], [103], [104]. Η μελέτη μας, σε συμφωνία και με αυτά τα στοιχεία, έδειξε ότι η ενεργοποίηση της ERK ήταν μεγαλύτερης εκτάσεως σε HER2(+) όγκους, ενώ η ενεργοποίηση της Akt ήταν σημαντικά μικρότερη. Η ERK ρυθμίζει σημαντικά μόρια-στόχους που σχετίζονται με την εξωκυττάρια μήτρα και την παθολογική κυτταρική ανάπτυξη [49], [102]. Η ενεργοποίηση της ERK μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), η οποία με την σειρά της μπορεί να προκαλέσει αποδόμηση της εξωκυττάριας μήτρας (ECM) και αύξηση του διηθητικού δυναμικού των καρκινικών κυττάρων [100].

Επιπλέον, έχειδειχθεί πρόσφατα ότι η ERK αλληλεπιδρά με τον Υποδοχέα της Θυρεοειδικής Ορμόνης α1 (TRα1), εμπλέκοντας έτσι την σηματοδότηση των Θυρεοειδικών Ορμονών (TH) στην προαγωγή της κυτταρικής ανάπτυξης [49]. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η χορήγηση T₃ σε καρκινικά κύτταρα γλοιώματος τα οποία εκφράζουν τον Υποδοχέα της Θυρεοειδικής Ορμόνης α1 (TRα1), είχε ως αποτέλεσμα την καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού [105]. Αυτά τα νέα στοιχεία παρέχουν μια εύλογη ερμηνεία των δικών μας δεδομένων και δείχνουν ότι τα επίπεδα τιμών της FT₃ συσχετίζονται αρνητικά με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε καρκίνους μαστού HER2(+). Το ζήτημα αυτό έχει σημαντική παθοφυσιολογική και κλινική σημασία, καθώς επίσης εκτιμάται ότι η σηματοδότηση HER2/ERK συμβάλλει στην αντίσταση έναντι της Ταμοξιφαίνης [104]. Επιπλέον, νεότερα φάρμακα της κατηγορίας των αναστολέων της Τυροσινικής Κινάσης (TKIs) δρουν σε αυτό το μονοπάτι και φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσουν θυρεοειδική δυσλειτουργία [106], η οποία μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες, ακόμα και στην πορεία της νεοπλασματικής νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μία πρόσφατη μελέτη από Jerzak et al. [108] παρέχει νέες πληροφορίες για την προγνωστική σημασία του υποδοχέα TRa1 στον καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή έδειξε ότι σε 130 ασθενείς με καρκίνο του μαστού η αυξημένη έκφραση του TRa1 σε συνδυασμό με χαμηλότερη έκφραση του ανασταλτικού υποδοχέα TRa2 (υποδοχέας που ανταγωνίζεται τον TRa1) στα κύτταρα του όγκου, σχετιζόταν με χειρότερη πρόγνωση. Επιπρόσθετα, στην ίδια μελέτη -στην πολυπαραγοντική ανάλυση- βρέθηκε ότι ο υποθυρεοειδισμός είναι ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένου κινδύνου για την επιβίωση των ασθενών. Είναι επομένως πιθανό ότι η κακή πρόγνωση των ασθενών αυτών, σχετίζεται με την δράση «μη-συνδεδεμένου με τον προσδέτη υποδοχέα» (unliganded) του TRa1, που οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό [Σχήμα 15]. Αυτά τα δεδομένα μπορεί να έχουν σημαντικό θεραπευτικό αντίκτυπο. Ασθενείς με όγκους που εκφράζουν τον TRa1 μπορεί να έχουν όφελος από την χορήγηση θεραπείας με Θυρεοειδική Ορμόνη, όπως προτείνουν οι συγγραφείς της μελέτης.

Αυτό το συμπέρασμα, δηλαδή ότι ασθενείς καρκίνο μπορεί να έχουν όφελος από την χορήγηση Θυρεοειδικής Ορμόνης, υποστηρίζεται και από τα δεδομένα της παρούσης μελέτης, η οποία έδειξε ότι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός αυξήθηκε σε ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα T_3 και μειώθηκε σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα T_3 , οι οποίες είχαν καρκίνο του μαστού HER2(+) και ER(+) [76]. Η συγκεκριμένη δράση της T_3 μπορεί να έχει θεραπευτική εφαρμογή, με στόχο την επαναδιαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων και να αποτελέσει –ίσως– την βάση για να εξελιχθούν νέες αντικαρκινικές θεραπείες.

Ακόμα περισσότερα δεδομένα, προς αυτήν την κατεύθυνση, ήρθε να προσθέσει πολύ πρόσφατη (Σεπτέμβριος 2016) μελέτη, η οποία σε 551 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, έδειξε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ελεύθερης T_4 και της καλύτερης επιβίωσης τους από τον καρκίνο του μαστού [108].



Σχήμα 15: Η Θυρεοειδική Ορμόνη ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης μέσω του διπλού ρόλου του υποδοχέα της Θυρεοειδικής Ορμόνης TRα1.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εν κατακλείδι, το προφίλ των Θυρεοειδικών Ορμονών δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρόσφατης διαγνώσεως, όταν δεν συνυπάρχει θυρεοειδική νόσος. Όμως, οι τιμές της FT₃, ακόμα και εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, έχουν αρνητική συσχέτιση με τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, όπως αυτός εκφράζεται από τον δείκτη Κί67, σε ασθενείς με HER2(+) καρκίνο μαστού, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει ξεχωριστή παθοφυσιολογική σημασία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Σκοπός της μελέτης. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι Θυρεοειδικές Ορμόνες μπορεί να έχουν ένα κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση και εξέλιξη διαφόρων παθήσεων εξαιτίας του ρυθμιστικού της ρόλου στην κυτταρική ωρίμανση και διαφοροποίηση. Συγκεκριμένα, σε αυτήν την μελέτη προσπαθήσαμε να δείξουμε αν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών σχετίζονται με δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Σχεδιασμός και Μέθοδοι. Περιελήφθησαν στην μελέτη 86 ασθενείς, οι οποίες παραπέμφθηκαν για χειρουργική επέμβαση, με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού θετικό για τους οιστρογονικούς υποδοχείς [ER(+)].

Αποτελέσματα. Οι τιμές των FT₃, FT₄, TSH των ασθενών της μελέτης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της Ki67 και FT₃ ($r = -0.17$, $p = 0.15$), FT₄ ($r = -0.13$, $p = 0.25$), ή TSH ($r = -0.10$, $p = 0.39$) σε όλες τις ασθενείς οι οποίες μελετήθηκαν. Ωστόσο, η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι στις HER2 (+) ασθενείς υπήρχε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της FT₃ και του Ki67 ($r = -0.60$ και $p = 0.004$), αλλά όχι μεταξύ των τιμών του Ki67 και της FT₄ ($r = 0.04$ και $p = 0.85$) ή της TSH ($r = -0.23$ και $p = 0.30$). Στις HER2 (–) ασθενείς, δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ Ki67 και FT₃ ($r = -0.06$, $p = 0.67$), FT₄ ($r = -0.15$, $p = 0.26$), ή TSH ($r = -0.09$, $p = 0.49$). Ο λόγος των τιμών της Φωσφορυλιωμένης-p44 ERK/Ολικής-p44 ERK ήταν διπλάσιος στους HER2(+) όγκους έναντι αυτών των HER2(–) και δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στον λόγο των τιμών της Φωσφορυλιωμένης-p42 ERK/Ολικής-p42 ERK.

Συμπεράσματα. Το προφίλ των Θυρεοειδικών Ορμονών δεν μεταβάλλεται σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού κ' εξ αιτίας αυτού. Ωστόσο, τα επίπεδα FT₃, ακόμη και εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, συσχετίζονται αρνητικά με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων σε ασθενείς με HER2(+) καρκίνους του μαστού. Αυτή η μεταβολή μπορεί να οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ της ERK και της σηματοδότησης των Θυρεοειδικών Ορμονών.

ENGLISH ABSTRACT

Objective. Recent evidence shows that Thyroid Hormone signaling is altered in stressed cells due to its interaction to growth kinase signaling with important physiologic consequences. Thus, we investigated whether thyroid hormone levels are correlated to cell proliferation (Ki67), in euthyroid patients with breast cancer.

Design and Methods. In this study were included 86 newly diagnosed breast cancer patients with estrogen receptor positive [ER(+)] tumors, who were referred for surgery.

Results. FT₃, FT₄, and TSH were within normal range. No correlation was seen between Ki67 and FT₃ ($r = -0.17$, $p = 0.15$), FT₄ ($r = -0.13$, $p = 0.25$), or TSH ($r = -0.10$, $p = 0.39$) in all patients studied. However, subgroup analysis showed that, in HER2(+) patients, a negative correlation has been observed between FT₃ levels and Ki67 ($r = -0.60$ and $p = 0.004$) but not between Ki67 and FT₄ ($r = 0.04$ and $p = 0.85$) or TSH ($r = -0.23$ and $p = 0.30$). In HER2(-) patients, there was no significant correlation between Ki67 and FT₃ ($r = -0.06$, $p = 0.67$), FT₄ ($r = -0.15$, $p = 0.26$), or TSH ($r = -0.09$, $p = 0.49$). Phospho-p44/total-p44 ERK levels were found to be increased 2-fold in HER2(+) versus HER2(-) tumors. No difference was detected in phospho-p42/total p42 ERK levels.

Conclusion. Thyroid Hormone profile is not altered in patients with newly diagnosed breast cancer and because of it. However, FT₃ levels, even within normal range, were negatively correlated with cell proliferation in the HER2(+) breast cancer tumors of this study. This response may be due to the interaction between ERK and Thyroid Hormone signaling.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ.
Molecular aspects of thyroid hormone actions.
Endocrinol Rev,2010;31(2):139–170
doi:10.1210/er.2009-0007
Published online:2010,Jan 5.
2. Yen PM.
Thyroid hormones and 3,5-diiodothyropropionic acid: new keys for new locks.
Endocrinology,2006;147:1598–1612.
3. Francavilla A, Carr BI, Azzarone A, Polimeno L, Wang Z, et al.
Hepatocyte proliferation and gene expression induced by triiodothyronine in vivo and in vitro.
Hepatology,1994;20:1237–1241.
4. Malik R, Mellor N, Selden C, Hodgson H.
Triiodothyronine enhances the regenerative capacity of the liver following partial hepatectomy.
Hepatology,2003;37:79–86.
5. Di Fulvio M, Coleoni AH, Pellizas CG, Masini-Repiso AM.
Tri-iodothyronine induces proliferation in cultured bovine thyroid cells: evidence for the involvement of epidermal growth factor-associated tyrosine kinase activity.
J Endocrinol,2000;166:173–182.
6. Tang HY, Lin HY, Zhang S, Davis FB, Davis PJ.
Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor.
Endocrinology, 2004;145:3265–3272.
7. Dinda S, Sanchez A and Moudgil V.
Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells.
Oncogene,2002;21:761-768.
8. Conde I, Paniagua R, Zamora J, Blaquez MJ, Fraile B, Ruiz A, Arenas MI.
Influence of thyroid hormone receptors on breast cancer cell proliferation.
Ann Oncol,2006;17(1):60–64
Epub:2005, Nov 9.
9. Nogueira CR, Brentanim MM.
Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines.
J. Steroid Biochem Mol. Biol,1996, 59, 271-279
10. Hall LC, Salazar EP, Kane SR, Liu N.
Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation.
J Steroid Biochem Mol Biol,2008 Mar;109(1-2):57-66.
doi:10.1016/j.jsbmb.2007.12.008. Epub:2007,Dec 7.

11. Saraiva PP, Figueiredo NB, Padovani CR, Brentani MM, Nogueira CR.
Profile of thyroid hormones in breast cancer patients.
Braz J Med Biol Res, 2005;38:761–765
doi:10.1590/S0100-879X2005000500014.
12. Davis FB, Tang HY, Shih A, Keating T, Lansing L, et al.
Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells.
Cancer Res, 2006;66:7270–7275.
13. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, et al.
Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic.
Steroids, 2007;72:180–187.
14. Davis FB, Mousa SA, O'Connor L, Mohamed S, Lin HY, et al.
Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface.
Circ Res, 2004;94:1500–1506.
15. Shao ZM, Sheikh MS, Rishi AK, Dawson MI, Li XS, Wilber JF, Feng P, Fontana JA.
Thyroid hormone enhancement of estradiol stimulation of breast carcinoma proliferation.
Exp Cell Res, 1995 May;218(1):1-8.
16. Cestari SH, Figueiredo NB, Conde SJ, Clara S, Katayama ML, Padovani CR, Brentani MM, Nogueira CR.
Influence of estradiol and triiodothyronine on breast cancer cell lines proliferation and expression of estrogen and thyroid hormone receptors.
Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Oct;53(7):859-64.
17. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Manjer J.
T3 levels in relation to prognostic factors in breast cancer: a population-based prospective cohort study.
BMC Cancer, 2014;14:536
doi: 10.1186/1471-2407-14-536. Published online: 2014, Jul 24.
18. Garcia-Silva S. and Aranda A.
The thyroid hormone receptor is a suppressor of ras-mediated transcription, proliferation, and transformation.
Molec Cell Biol, 2004;24(17):7514–7523.
19. Martínez-Iglesias O, García-Silva S, Regadera J, and Aranda A.
Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development.
PLoS ONE, 2009;4(7):article e6428.
20. Kato N, Funahashi H, Ando K, and Takagi H.
Suppressive effect of iodine preparations on proliferation of DMBA-induced breast cancer in rat.
J Jpn Soc Cancer Ther, 1994;29:582–588.

21. Funahashi H, Imai T, Tanaka Y, Tsukamura K, Hayakawa Y, et al.
Wakame seaweed suppresses the proliferation of 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumors in rats.
Jpn J Cancer Res,1999; 90:922–927.
22. Goldman ME.
Thyroid diseases and breast cancer.
Epidemiol Rev,1990;12:16–28.
23. Smyth PPA.
The Thyroid and Breast Cancer: A Significant Association? (Editorial).
Annals of Medicine,1997;29 (3):189-191
doi:10.3109/07853899708999335.
24. Beatson GT.
On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases.
Lancet,1896;2:104-7.
25. Beatson GT.
On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases.
Lancet,1896;2:162-5.
26. Spencer JGC.
The influence of the thyroid in malignant disease.
Br J Cancer,September 1954;Vol. VIII(3):393-411.
27. Loeser AA.
A new therapy for the prevention of post-operative recurrences in genital and breast cancer. A six years study of prophylactic thyroid treatment.
BMJ,1954;2:1380–1383 doi:10.1136/bmj.2.4901.1380.
28. Ellerker AG.
Thyroid disorders and breast cancer: a causal connection?
Medical Press,1956;235:280–282.
29. Goldmann MB, Monson RR and Maloof F.
Cancer mortality in women with thyroid disease.
Cancer Res,1990;50:2281–2289.
30. Gago-Dominguez M, and Castela JE.
Role of lipid peroxidation and oxidative stress in the association between thyroid diseases and breast cancer.
Crit Rev Oncol Hematol, 2008; 68(2):107-114.
doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.03.007. Epub:2008,Aug 3.
31. Weiss HA, Brinton LA, Potischman NA, Brogan D, Coates RJ, et al.
Breast cancer risk in young women and history of selected medical conditions.
Int J Epidemiol,1999 Oct;28(5):816-823.

32. Michalaki V, Kondi-Pafiti A, Gennatas S, Antoniou A, Primetis H, Gennatas C.
Breast cancer in association with thyroid disorders.
J BUON, 2009 Jul-Sep;14(3):425-8.
33. Simon MS, Tang Mei-Tzu C, Bernstein L, Norman SA, et al.
Do Thyroid Disorders Increase the Risk of Breast Cancer?
Cancer Epidemiol Biomark Prev, December 2002;11:1574.
34. Turken O, Narin Y, Demirbas S, Emin Onde M, Sayan O, et al
Breast cancer in association with thyroid disorders.
Breast Cancer Res 2003;5:R110-R113
doi:10.1186/bcr609.
35. Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist and Hemminki K.
Cancer risk in patients hospitalised for Graves' disease: a population-based cohort study in Sweden.
Br J Cancer, 2010, Apr 27;102(9):1397–1399
doi:10.1038/sj.bjc.6605624. Published online: 30 March, 2010.
36. Moossa AR, Price Evans DA, and Brewer AC.
Thyroid status and breast cancer. Reappraisal of an old relationship.
Ann R Coll Surg Engl, 1973 Sep;53(3):178–188.
37. Smyth PP.
The thyroid, iodine and breast cancer.
Breast Cancer Res, 2003;5:235–238.
38. Lyons AR, and Edelstyn GA.
Thyroid hormone as a prophylactic agent following Radical treatment of breast cancer.
Br J Cancer, 1965;19:116-121.
39. Stoll BA.
A Clinical Trial of Tri-Iodothyronine as a Hormone Potentiator in Advanced Breast Cancer.
Br J Cancer, 1962 Sep;16(3):436–440.
40. Emery EW, and Trotter WR.
Triiodothyronine in advanced breast cancer.
Lancet, 1963;1:358.
41. Kuijpers JL, Nyklictek I, Louwman MW, Weetman TA, et al.
Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women.
Thyroid, 2005;15:1253–1259.
42. Mitsuhashi T, Tennyson GE, Nikodem VM.
Alternative splicing generates messages encoding rat c-erbA proteins that do not bind thyroid hormone.
Proc Natl Acad Sci USA, 1988 Aug;85(16):5804-8.

43. Cheng SY.
Thyroid hormone mutations in cancer.
Mol Cell Endocrinol,2003;213(1):23-30
doi:10.1016/j.mce.2003.10.051.

44. Li Z, Meng ZH, Chandrasekaran R, et al.
Biallelic inactivation of the Thyroid Hormone Receptor betaR₁R gene in Early Stage Breast Cancer.
Cancer Res,2002;62:1939-4.

45. Silva JM et al.
Expression of thyroid hormone receptor/erbA genes is altered in human breast cancer.
Oncogene,2002;21:4307-4316
doi:10.1038/sj.onc.1205534.

46. Mourouzis I, Politi E, and Pantos C.
Thyroid hormone and tissue repair: New tricks for an old hormone?
Thyroid Res,2013;2013:312104
doi:10.1155/2013/312104 Published online:2013,Feb 25.

47. Casula S and Bianco AC.
Thyroid hormone deiodinases and cancer.
Frontiers in Endocrinology,2012;3(74)
doi:10.3389/fendo.2012.0007 Published online 2012 Jun 1

48. Pallud S, Ramaugé M, Gavaret JM et al.
Regulation of type 3 iodothyronine deiodinase expression in cultured rat astrocytes: role of the Erk cascade.
Endocrinology,1999;140(6):2917–2923
doi:10.1210/endo.140.6.6834.

49. TPantos C, Xinaris C, Mourouzis I, Perimenis P, Politi E, Spanou D, Cokkinos DV. *Thyroid hormone receptor alpha 1: a switch to cardiac cell "metamorphosis"?*
1J Physiol Pharmacol,2008 Jun;59(2):253-69.

50. Rosen MD and Privalsky ML.
Thyroid hormone receptor mutations in cancer and resistance to thyroid hormone: perspective and prognosis.
J Thy Res,Volume 2011,Article ID 361304
doi.org/10.4061/2011/361304.

51. Seger R, Krebs EG.
The MAPK signaling cascade.
FASEB J,1995 Jun;9(9):726-35.

52. Sturgill TW, Wu J.
Recent progress in characterization of protein kinase cascades for phosphorylation of ribosomal protein S6.
Biochim Biophys Acta 1991;1092:350–7.

53. Nishida E, Gotoh Y.
The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways.
Trends Biochem Sci,1993;18:128–31.
PMID:8388132
54. Marshall CJ.
Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation.
Cell,1995;80:179–85.
doi.org/10.1016/0092-8674(95)90401-8.
55. Lewis TS, Shapiro PS, Ahn NG.
Signal transduction through MAP kinase cascades.
Adv Cancer Res,1998;74:49–139.
PMID:9561267.
56. Chang L, Karin M.
Mammalian MAP kinase signalling cascades.
Nature,2001; 410:37–40.
doi:10.1038/35065000.
57. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE.
Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions.
Endocr Rev,2001;22:153–83.
doi:10.1210/edrv.22.2.0428.
58. Pouyssegur J, Lenormand P.
Fidelity and spatio-temporal control in MAP kinase (ERKs) signalling.
Eur J Biochem,2003;270:3291–9.
doi:10.1046/j.1432-1033.2003.03707.x.
59. Ebisuya M, Kondoh K, Nishida E.
The duration, magnitude and compartmentalization of ERK MAP kinase activity: mechanisms for providing signaling specificity.
J Cell Sci,2005;118:2997–3002.
doi:10.1242/jcs.02505
60. Sears RC, Nevins JR.
Signaling networks that link cell proliferation and cell fate.
J Biol Chem 2002;277:11617–20
doi:10.1074/jbc.R100063200
Epub:2002 Jan 22
PMID:11805123.
61. Downward J.
Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy.
Nat Rev Cancer,2003;3:11–22.
doi:10.1038/nrc969.

62. Coleman ML, Marshall CJ, Olson MF.
RAS and RHO GTPases in G1-phase cell-cycle regulation.
Nat Rev Mol Cell Biol,2004;5:355–66.
doi:10.1038/nrm1365.
63. Massague J.
G1 cell-cycle control and cancer.
Nature,2004;432:298–306.
doi:10.1038/nature03094
Published online:17 November,2004
64. Pagès G, Guérin S, Grall D, Bonino F, Smith A, Anjuere F, et al.
Defective Thymocyte Maturation in p44 MAP Kinase (Erk 1) Knockout Mice.
Science,1999 Nov;Vol. 286,Issue 5443,1374-1377.
doi:10.1126/science.286.5443.1374.
65. Aranda A, Martínez-Iglesias O, Ruiz-Llorente L, García-Carpizo V, et al.
Thyroid receptor: roles in cancer.
Trends Endocrinol Metabol,2009;20(7):318–324.
66. Gonzalez-Sancho JM, Garcia V, Bonilla F, et al.
Thyroid hormone receptors/THR genes in human cancer.
Cancer Letters,2003;Vol. 192(2):121–132.
67. Zhang Y, Chang Y, Ryu S, et al.
Thyroid hormones and mortality risk in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung health study.
J Clin Endocrinol Metabol,2014;99:2467–2476
doi:http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3832.
68. Torii S, Yamamoto T, Tsuchiya Y. and Nishida E.
ERK MAP kinase in G₁ cell cycle progression and cancer.
Cancer Science,2006;97:697–702.
doi:10.1111/j.1349-7006.2006.00244.x.
69. Vivanco I, Sawyers CL.
The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer.
Nat Rev Cancer,2002 Jul;2(7):489-501
doi:10.1038/nrc839.
70. Yu Q, Geng Y and Sicinski P
Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation.
Nature,28 June 2001;411:1017-1021
doi:10.1038/35082500.
71. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, et al.
Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12T155 patients.
Br J Cancer,2007;96:1504–1513
doi:10.1038/sj.bjc.6603756 Published online:24 April 2007.

72. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al.
Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial.
Ann Oncol,2013;24:2786–2793
doi:10.1093/annonc/mdt350 Published online:22 August,2013.
73. Criscitiello C, Disalvatore D, De Laurentiis M, Gelao L, et al.
High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer.
Breast,2014;23: 69–75
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.11.007.
74. CoatesT AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelbe RDr, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B and Senn HJ Panel Members.
Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015
Ann Oncol,2015;26(8):1533-1546
doi:10.1093/annonc/mdv221. First published online:May 4,2015.
75. Mourouzis I, Tzovaras A, Armonis B, Ardavanis A, Skondra M, Misitzis J, Pectasides D, and Pantos C.
Are Thyroid Hormone and Tumor Cell Proliferation in Human Breast Cancers Positive for HER2 Associated?
International Journal of Endocrinology,Vol. 2015, Article ID 765406,
http://dx.doi.org/10.1155/2015/765406.
76. Stocks P.
Cancer and Goitre.
Biometrika,1924;16:364–401.
77. World Health Organisation.
(1952a) Epidem. Vital Stat Rep,5;1-(1952b) Ibid 5,371.
78. Hercbergs A.
The thyroid gland as an intrinsic biologic response-modifier in advanced neoplasia—a novel paradigm.
In Vivo,1996;10(2):245–247.
79. Mondul AMT,Weinstein SJ, Bosworth T, Remaley AT,Virtamo J, Albanes D
Circulating thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer.
PLoS ONE, 2012;7(10):e47730.
doi:10.1371/journal.pone.0047730. Epub:2012,Oct 30.
80. Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, et al.
Integrin avb3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of MAPK and induction of angiogenesis.
Endocrinology,2005;146:2864–2871
doi:10.1210/en.2005-0102.

81. Hercbergs AH, Ashur-Fabian O, Garfield D.
Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology.
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010 Oct; 17(5):432-436.
doi:10.1097/MED.0b013e32833d9710.

82. Hellevik AI, Åsvold BO, Bjørø T, Romundstad PR, Nilsen TIL and Vatten T LJ.
Thyroid Function and Cancer Risk: A Prospective Population Study.
Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2009 Feb; 18(2):570-4
doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0911 Epub: 2009, Jan 20.

83. Lehrer S, Diamond EJ, Stone NN, Droller MJ, and Stock RG.
Serum Triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia.
J Urol, 2002; 168:2431–2433
doi:10.1097/01.ju.0000032178.16280.e.

84. Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Droller MJ, Stock RG.
Association between serum Triiodothyronine (T3) level and risk of disease recurrence in men with localized prostate cancer.
Prost Cancer Prost Dis, 2001; 4:232-234
doi:10.1038/sj.pcan.4500542.

85. Cornelli U, Belcaro G, Recchia M, Finco A.
Levothyroxine and lung cancer in females: the importance of oxidative stress.
Reprod Biol Endocrinol, 2013 Aug 8; 11:75
doi:10.1186/1477-7827-11-75.

86. Meng R, Tang HY, Westfall J, London D, Cao JH, Mousa SA1, Luidens M, Hercbergs A, Davis FB, Davis PJ, Lin HY.
Crosstalk between integrin $\alpha\beta3$ and estrogen receptor- α is involved in thyroid hormone-induced proliferation in human lung carcinoma cells.
PLoS One, 2011; 6(11):e27547
doi:10.1371/journal.pone.0027547. Epub: 2011, Nov 22.

87. Shi XZ, Jin X, Xu P, Shen HM.
Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis.
Asian Pac J Cancer Prev, 2014; 15(16):6643-6647.

88. Tseng FY, Lin WY, Li1 CI, Li TC, Lin CC, Tand Huang KC.
Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Increased Risk for Cancer Mortality in Adult Taiwanese—A 10 Years Population-Based Cohort.
TPLoS One, 2015; 10(4):e0122955.
doi:10.1371/journal.pone.0122955 Published online: 2015, Apr 1,

89. Hoffman DA, McConahey WM, Brinton LA, Fraumeni JF Jr.
Breast Cancer in Hypothyroid Women Using Thyroid Supplements.
JAMA, 1984; 251(5):616-619
doi:10.1001/jama.1984.03340290030015.

90. Chandrakant C. Kapdi, MD; John N. Wolfe, MD
Breast Cancer Relationship to Thyroid Supplements for Hypothyroidism.
JAMA,1976;236(10):1124-1127.
doi:10.1001/jama.1976.0327011002202.
91. Burt JRF, Schapira DV.
Thyroid hormone: a modifier of the natural history of breast cancer [abstract #738].
Annual Meeting of the American Association for Cancer Research;1983.
92. Illouz F, Laboureaux-Soares S, Dubois S.
Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function.
Eur J Endocrinol,2009;160:331–336
doi:10.1530/EJE-08-0648. Epub:2008,Dec 22.
93. Sabatier R, Gravis G, Deville, J.
Hypothyroidism and survival during sunitinib therapy in metastatic renal cell cancer: a prospective observational analysis [abstract # 317].
ASCO Genitourinary Cancers Symposium;2009.
94. Tosovic AT, Bondeson AG, 1TBondeson L, Ericsson UB, Malm J, Manjer J
Prospectively measured Triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women.
Breast Cancer Res,2010;12(3):R33
doi:10.1186/bcr2587.
Epub:2010,Jun 11.
95. Brandt J, Borgquist S, Manjer J.
Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to risk of different breast cancer subgroups: a Malmö Diet and Cancer Study.
Cancer Causes Control, August 2015; 26(18):1093-1104
doi:10.1007/s10552-015-0602-8. Epub:2015,Jun 2.
96. Bather R, Franks WR.
Further studies on the role of Thyroxine in chemical carcinogenesis.
Cancer Res,1952;12:247–248.
97. Shoemaker JP, Dagher RK.
Remissions of mammary adenocarcinoma in hypothyroid mice given 5-Fluorouracil and Chloroquine Phosphate.
J Natl Cancer Inst,1979;62(6):1575–1578
doi:10.1093/jnci/62.6.1575.
98. Guernsey DL, Ong A, Borek C.
Thyroid hormone modulation of X-ray induced in vitro neoplastic transformation.
Nature (London),1980;288:591–592.
99. Borek C, Guernsey DL, Ong A, and Edelman IS.
Critical role played by thyroid hormone in induction of neoplastic transformation by chemical carcinogens in tissue culture.
Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:5749-5752.

100. *Guidelines on the practice of Ethics Committees in Medical Research with human participants.*
Royal College of Physicians, 3rd Edition, London (1997).

101. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.*

<http://www.wma.net/en/publications/policies/b/index.html>

102. Park S, Jung HH, Park YH, Ahn JS, Im YH.
ERK/MAPK pathways play critical roles in EGFR ligands-induced MMP1 expression.
Biochem Biophys Res Commun, 2011; (4): 680–686
doi:10.1016/j.bbrc.2011.03.075.

103. Serra V, Scaltriti M, Prudkin L, et al.
PI3K inhibition results in enhanced HER signaling and acquired ERK dependency in HER2-overexpressing breast cancer.
Oncogene, 2011; (22): 2547–2557
doi:10.1038/onc.2010.626.

104. Thrane S, Lykkesfeldt AE, Larsen MS, Sorensen BS, Yde CW.
Estrogen receptor α is the major driving factor for growth in Tamoxifen-resistant breast cancer and supported by HER/ERK signaling.
Breast Cancer Research and Treatment, 2013; 139(1): 71–80
doi:10.1007/s10549-013-2485-2.

105. Alexandros L, Iordanis M, Athanasios Z, Konstantinos E, Robert-William L, Constantinos P.
Cell-type-dependent thyroid hormone effects on glioma tumor cell lines.
Journal of Thyroid Research, 2011; 2011: 8
doi:10.4061/2011/856050.856050.

106. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, et al.
Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors.
Expert Opinion on Drug Safety, 2014; (6): 723–733
doi:10.1517/14740338.2014.913021.

107. Jerzak, Cockburn J, Pond GR, Pritchard KI, Narod SA, Dhesy-Thind SK, et al.
Thyroid hormone receptor α in breast cancer: prognostic and therapeutic implications.
Breast Cancer Res Treat, 2015 Jan; 149(1): 293–301
doi:10.1007/s10549-014-3235-9.
Epub: 2014, Dec 27

108. Brandt J, Borgquist S, Almquist M, Manjer J.
Thyroid function and survival following breast cancer.
Br J Surg, 2016 Sep 6.
doi:10.1002/bjs.10284.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αρχείο δεδομένων

Στήλη Α: Δείχνει την ταυτότητα της ασθενούς.

Στήλη Β: Δείχνει την ηλικία της ασθενούς κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης.

Στήλη Γ: Δείχνει την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση της ασθενούς. Το 0 σημαίνει προεμμηνοπαυσιακή και το 1 σημαίνει εμμηνοπαυσιακή ασθενή.

Στήλη Δ: Απεικονίζει το Στάδιο (έκταση) της κακοήθους νόσου, σύμφωνα με την ταξινόμηση TNM. Το T δείχνει μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου και τον βαθμό επέκτασης σε κοντινούς ιστούς (τοπική διήθηση). Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του T (T1, T2, T3, T4), τόσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος και τόσο μεγαλύτερη είναι η επέκταση του σε κοντινούς ιστούς και δομές. Το N περιγράφει τους τοπικούς και περιοχικούς λεμφαδένες οι οποίοι έχουν προσβληθεί από τον καρκίνο. Το M περιγράφει απώτερη μετάσταση/-εις.

Στήλη Ε: Δείχνει, σύμφωνα με την ταξινόμηση TNM, αν ο καρκίνος έχει ή δεν έχει επεκταθεί σε κοντινούς λεμφαδένες, το μέγεθος και τον αριθμό των λεμφαδένων που παρουσιάζουν μεταστατική προσβολή. N0: δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι έχουν προσβληθεί οι περιοχικοί λεμφαδένες. N1, N2, N3: Η αριθμητική τιμή αντιστοιχεί με τον βαθμό επέκτασης του καρκίνου στους περιοχικούς λεμφαδένες.

Στήλη ΣΤ: δείχνει εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί (ύπαρξη μεταστάσεως/-ων) σε απομακρυσμένα όργανα. M0: καμία ένδειξη μακρινής μεταστάσεως/-ων. M1: παρουσία μακρινής μεταστάσεως/-ων.

Στήλη Ζ: Δείχνει το στάδιο (έκταση) του καρκίνου του μαστού, σύμφωνα με την ακόλουθη κατάταξη:

- Το **Στάδιο 0**: περιγράφει τον μη-διηθητικό καρκίνο του μαστού, όπως το πορογενές καρκίνωμα in situ. Στο στάδιο 0, δεν υπάρχει καμία ένδειξη

ύπαρξης καρκινικών κυττάρων ή ανώμαλων μη-καρκινικών κύτταρων, τα οποία προέρχονται από τον μαστό ή που εισβάλλουν σε γειτονικούς υγιείς ιστούς.

- Το **Στάδιο I** περιγράφει τον διηθητικό καρκίνο του μαστού, όπου δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα διεισδύουν ή εισβάλλουν στον φυσιολογικό ιστό ο οποίος περιβάλλει τον μαστό. Οι διαστάσεις του όγκου είναι ως 2 cm, αλλά ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί έξω από τον μαστό και δεν έχουν προσβληθεί λεμφαδένες ή υπάρχουν μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων ($> 0,2$ mm, αλλά < 2 mm) στους λεμφαδένες.
- Το **Στάδιο II** περιγράφει τον διηθητικό καρκίνο του μαστού, ο οποίος είναι μεγαλύτερος από 2 cm, αλλά όχι μεγαλύτερος από 5 cm και δεν έχουν προσβληθεί λεμφαδένες ή υπάρχουν μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων ($> 0,2$ mm, αλλά < 2 mm) στους λεμφαδένες. Επίσης, ο καρκίνος μπορεί να έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε λεμφαδένες κοντά στο στήθος. Ακόμη, ο όγκος μπορεί να είναι μεγαλύτερος από 5 cm, αλλά να μην έχει εξαπλωθεί στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.
- Το **Στάδιο III** περιγράφει τον διηθητικό καρκίνο του μαστού, ο οποίος έχει εξαπλωθεί πέρα από τον μαστό. Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5 cm και υπάρχουν μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων ($> 0,2$ mm, αλλά < 2 mm) στους λεμφαδένες ή καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες ή στους λεμφαδένες κοντά στο στήθος. Επίσης, ο όγκος μπορεί να είναι οποιουδήποτε μεγέθους, να έχει εξαπλωθεί στο θωρακικό τοίχωμα ή/και το δέρμα του μαστού και να προκαλεί οίδημα ή έλκος. Ακόμη, ο καρκίνος μπορεί να έχει προσβάλει 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή και να έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες πάνω ή κάτω από την κλείδα.
- Το **Στάδιο IV** περιγράφει τον διηθητικό καρκίνο του μαστού ο οποίος έχει εξαπλωθεί πέρα από τον μαστό και τους επιχώριους λεμφαδένες, σε άλλα όργανα του σώματος, όπως οι πνεύμονες, απομεμακρυσμένοι λεμφαδένες, το δέρμα, τα οστά, το ήπαρ ή ο εγκέφαλος.

Στήλη Η: Δείχνει τον βαθμό έκφρασης του ανθρώπινου υποδοχέα EGF2 (HER2) σε ιστοπαθολογικές τομές, όπως εκτιμήθηκε από ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα Bond-Max IHC (εταιρεία Leica Biosystems GmbH).

Στήλη Θ: Δείχνει τον βαθμό έκφρασης του υποδοχέα Οιστρογόνων (ER) σε ιστοπαθολογικές τομές, όπως εκτιμήθηκε από ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα Bond-Max IHC (εταιρεία Leica Biosystems GmbH).

Στήλη Ι: Δείχνει τον βαθμό έκφρασης του υποδοχέα Προγεστερόνης (PR) σε ιστοπαθολογικές τομές, όπως εκτιμήθηκε από ένα πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα Bond-Max IHC (εταιρεία Leica Biosystems GmbH).

Στήλη ΙΑ: Δείχνει τον ιστολογικό βαθμό κακοηθείας των καρκινικών κυττάρων. Πρόκειται για μια βαθμολογία που περιγράφει τις διαφορές στην εμφάνιση και το πρότυπο αναπτύξεως των καρκινικών κυττάρων σε σύγκριση με τα φυσιολογικά, υγιή κύτταρα του μαστού. Η βαθμολογία κακοηθείας των καρκινικών κυττάρων κυμαίνεται σε μια κλίμακα από το 1 έως το 3.

- **Βαθμός κακοηθείας 1** ή καρκίνος χαμηλού βαθμού κακοηθείας ή καρκίνος καλής διαφοροποίησης: Τα καρκινικά κύτταρα Βαθμού κακοηθείας 1 φαίνονται λίγο διαφορετικά από τα φυσιολογικά κύτταρα, και αναπτύσσονται αργά, σε καλά οργανωμένους σχηματισμούς. Τα κύτταρα σε φάση διαίρεσης (μίτωσης) που παράγουν νέα καρκινικά κύτταρα δεν είναι πολλά.

- **Βαθμός 2** ή καρκίνος μέσου βαθμού κακοηθείας ή καρκίνος μέτριας διαφοροποίησης: Τα καρκινικά κύτταρα Βαθμού κακοηθείας 2 δεν μοιάζουν με τα φυσιολογικά κύτταρα και επίσης αναπτύσσονται και διαιρούνται σχετικά πιο γρήγορα από τα φυσιολογικά.

- **Βαθμός κακοηθείας 3** ή καρκίνος υψηλού βαθμού κακοηθείας ή χαμηλής διαφοροποίησης: Τα καρκινικά κύτταρα Βαθμού κακοηθείας 3 φαίνονται πολύ διαφορετικά από τα φυσιολογικά κύτταρα. Αναπτύσσονται γρήγορα σε ανοργάνωτους και ακανόνιστους σχηματισμούς, ενώ πολλά από αυτά ευρίσκονται σε φάση μίτωσης για να δημιουργήσουν νέα καρκινικά κύτταρα.

Στήλη IB: Δείχνει το μέγεθος του όγκου κατά την ιστοπαθολογική εξέταση, εκφρασμένο σε cm.

Στήλη IF: Δείχνει την έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67. Η Ki-67 είναι μια πρωτεΐνη η οποία αυξάνεται στα κύτταρα που ετοιμάζονται να διαιρεθούν. Μια διαδικασία ειδικής χρώσης μετρά το ποσοστό των κυττάρων όγκου τα οποία είναι θετικά για την Ki-67. Όσο μεγαλύτερη η θετικότητα των κυττάρων, τόσο πιο γρήγορα αυτά διαιρούνται και σχηματίζουν νέα κύτταρα. Στον καρκίνο του μαστού, τιμή μικρότερη από 10% θεωρείται χαμηλή, 10-20% οριακή, και υψηλή εάν είναι τιμή μεγαλύτερη από 20%.

Στήλη ID: Δείχνει τα επίπεδα στον ορό της TSH (Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνη) σε mIU/mL.

Στήλη IE: Δείχνει τα επίπεδα στον ορό της Ελεύθερης T₄ (FT₄/L-θυροξίνη) σε ng/mL.

Στήλη IST: Δείχνει τα επίπεδα στον ορό της Ελεύθερης T₃ (FT₃/Τριιωδοθυρονίνη) σε ng/mL.

Στήλη IZ: Δείχνει τα επίπεδα του Καρκινικού Αντιγόνου 15-3 (Ca 15-3) σε U/mL. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή του Ca 15-3, τόσο πιο προχωρημένος είναι ο καρκίνος του μαστού και τόσο μεγαλύτερο είναι το καρκινικό φορτίο.

ID	Ηλικία	MP	T (ογκος)	N (Λεμφαδένες)	M (Μεταστάσεις)	Σταδιοποίηση	HER2	ER	PR	Grade	Μέγεθος όγκου (cm)	Ki67	TSH	FT4	FT3	CA15.3
1	51	1	2	0	0	II	0	1,9	1,45	1	1,4	0,5	0,35	1,21	3,26	14,5
2	68	1	3	0	0	II	2	1,9	0,7	1	3	40	1,77	1,38	2,3	17,4
3	34	0	1	3	0	III	1	3	0,5	1		25	2,65	1,9	3,2	11,9
4	57	1	2	0	0	II	0	3	0,4	1	1,5	30	2,83	1,03	2,95	9,7
5	31	0	2	0	0	II	2	0,8	0,01	1	2	2	1,87	1,12	3,65	13,1
6	52	0	3	2	0	III	0	3	1,8	1	3,5	10	1,25	1,32	3,1	34,2
7	80	1	2	0	0	II	1	2,6	0,02	1	2	1	0,66	2,2	3,79	12,2
8	56	1	3	0	0	II	0	2,2	0,3	1	1,8	5	0,98	1,19	3,7	18,5
9	64	1	3	2	1	IV	3	3	1,2	1	4,3	30	1,63	1,35	2,77	82,5
10	54	1	2	2	0	III	0	1,75	1,1	1	1,8	12	0,9	1,35	3,67	17
11	60	1	2	0	0	II	0	3	0,2	1	1,2	10	2,55	1,16	2,89	18,7
12	74	1	2	0	0	II	1	2,3	0,8	0	1,4	2	1,8	1,07	2,39	30,9
13	27	0	3	2	0	III	2	1,3	0,25	1	3,7	3	4,49	1,33	3,69	13
14	88	1	2	1	0	II	2	3	0	1	2	17	2,61	1,41	2,95	12,4
15	39	0	4	2	0	III	1	2,8	0,2	1	4,2	3	2,12	1,16	2,56	26,1
16	59	1	6	1	0	III	1	2,8	0,1	2		10	1,97	1,18	2,42	20,3
17	58	1	2	0	0	II	1	2,3	2,1	1	1,3	9	0,68	1,26	3,7	15,3
18	58	1	3	0	0	II	0	3	3	1	3,2	15	1,86	1,26	2,85	23,6
19	82	1	3		0	III	1	0,5	0,9	1	2,8	1	2,81	1,59	2,4	29,5
20	49	1	3	0	1	IV	0	1	2,8	1	2,4	7	0,61	1,28	2,5	12
21	63	1	2	0	0	II	0	1,95	0,1	1	2,4	10	2,86	1,3	2,67	20
22	61	1	2	0	0	II	1	3	0	1	3,5	3	1,84	1,5	2,84	31,2
23	75	1	1	1	0	I	0	0,8	2,6	1	1,4	14	1,11	1,11	2,18	18,1

MP: Εμμηνόπαυση, HER2: Human EGF Receptor 2, ER: Υποδοχέας Οιστρογόνων, PR: Υποδοχέας Προγεστερόνης,

Grade: Ιστοπαθολογική ταξινόμηση με βάση την επιθετικότητα των καρκινικών κυττάρων, Ki67: Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού

ID	Ηλικία	MP	T (ογκος)	N (Λεμφαδένες)	M (Μεταστάσεις)	Σταδιοποίηση	HER2	ER	PR	Grade	Μέγεθος όγκου (cm)	Ki67	TSH	FT4	FT3	CA15.3
24	47	0	1	0	0	I	0	2	1,5	1	1,3	0,5	1,54	1,28	3,29	27,8
25	45	0	1	1	0	I	0	1,4	2,05	1	2	13	1,67	0,97	1,04	13,2
26	35	0	2	1	0	II	1	0,4	0,8	2	3,2	18	0,73	1,47	2,89	36,9
27	60	1	1	0	0	I	0	1,4	0,01	0	1,9	0,01	2,75	1,35	3,5	19,2
28	71	1	2	0	0	II	0	0,4	0		2,7	10	1,35	1,33	2,9	16,3
29	70	1	1	0	0	I	0	2,7	0,1	1	1,1	1	0,88	1,48	2,96	24,2
30	61	1	2	1	0	II	3	2,8	2,5	1	2,7	16	2,27	1,15	2,85	15,8
31	62	1	2	1	0	II	0	3	0	1	2,9	5	2,74	1,29	2,93	11,6
32	39	0	1	0	0	I	1	1	1,4	1	1,6	20	1,59	1,01	2,32	27,6
33	52	0	2	1	0	II	2	0,7	1,8	1	2,2	3	1,05	1,19	2,79	23,8
34	83	1	1	0	0	I	1	2,5	0,1	1	1,5	5	1,71	1,17	3,03	16,6
35	65	1	2	0	0	II	2	1,3	0,9	1	2,5	12	0,43	1,75	3,2	9,7
36	46	0	1	0	0	I	0	2	3	2	1,2	10	0,88	1,37		22,9
37	54	0	1	0	0	I	2	3	0	1	1,8	15	0,75	1,77	2,93	
38	53	0	1	0	0	I	0	1		1	1,5	5	0,17	1,7	3,34	11,1
39	81	1	2		1	IV	0	2,1	1,5	1	2,7	15	1,29	1,07	2,89	9,1
40	81	1	2	2	0	III	2	3	2,5	1	3,3	30	0,92	0,99	2,59	33,5
41	76	1	2	0	0	II	1	2,3	2,7	1	2,6	7	0,8	1,31	2,93	17,1
42	67	1	2	1	0	II	0	3	2,5	1	2,2	5	1,96	1,41	3,17	
43	83	1	2	1	0	II	0	1,6	1,1	1	3,3	3	2,05	1,66	2,57	28,1
44	72	1	2	0	0	II	0	2	0	0	2,5	1	0,04	1,5	2,85	12,6
45	64	1	2	1	0	II	1	2	0,1	2	2,5	15	0,66	1,22	2,58	15
46	65	1	1	1	1	IV	2	3	2,2	0	1,5	12	5,24	0,98	3,17	22,8

MP: Εμμηνόπαυση, HER2: Human EGF Receptor 2, ER: Υποδοχέας Οιστρογόνων, PR: Υποδοχέας Προγεστερόνης,

Grade: Ιστοπαθολογική ταξινόμηση με βάση την επιθετικότητα των καρκινικών κυττάρων, Ki67: Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού

ID	Ηλικία	MP	T (ογκος)	N (Λεμφαδένες)	M (Μεταστάσεις)	Σταδιοποίηση	HER2	ER	PR	Grade	Μέγεθος όγκου (cm)	Ki67	TSH	FT4	FT3	CA15.3
47	59	1	1	1	0	II	2	2,8	1,7	1	1,8	10	2,29	1,65	3,34	
48	64	1	1	0	0	I	0	3	3	1	1,4	1	1,68	1,28	2,7	11,9
49	56	1	2	1	0	II	1	0,9	0,01	2	3	20	0,19	1,64	3,05	34,1
50	50	0	1	1	0	I	0	2,8	0,5	1	1,4	1	0,59	1,63	4,21	11,7
51	71	1	2	1	0	II	0	1,5	0,4	1	2,9	1	1,9	1,37	3,19	23,1
52	62	1	2	0	0	II	0	0,5	2,4	1	2,2	3	0,86	1,6	3,01	13
53	56	1	2	1	0	II	3	2,1	1	1	3,9	25	0,78	1,26	2,6	
54	51	0	1	1	1	IV	0	2	1,8	1	1,9	5	1,95	1,44	2,78	13,3
55	48	0	2	0	0	II	0	0,5	1	2	3,5	1	3,5	1,78	3,02	19,9
56	60	1	2	1	0	II	2	1	0,01	1	2,1	30	1,23	1,4	3,05	30,8
57	44	0	3	0	0	II	3	0,3	0	1	5,5	11	1,81	1,33	2,78	17,1
58	89	1	2	1	0	II	0	2	2	1	3,1	5	1,24			20,7
59	74	1	2	0	0	II	2	2,8	0,4	1	2,4	15	1,49	0,97	2,93	11,1
60	60	1	2	0	0	II	0	2	2,3	1	2,3	5	0,46	1,55	2,81	
61	39	0	2	1	0	II	0	2	2,5	1	3,1	7,5	2,82		2,82	8,4
62	51	0	1	0	0	I	0	2	2,8	1	1,4	10	1,78	1,24	2,85	21,6
63	64	1	2	0	0	II	0	2,6	0	1	2,1	19	1,71	1,43	2,73	21,1
64	81	1	2	0	0	II	0	2,2	1,5	1	2,7	3	4,48	1,13	3,04	35,7
65	62	1	2	0	0	II	0	2,9	2,7	2	2,1	12	0,37	1,78		29,5
66	73	1	1	0	0	I	0	2,4	0,7	1	0,8	7	1,65	1,5	2,52	18,8
67	55	0	2	0	0	II	0	1,7	0	1	2,4	6,3	0,93	1,43	2,6	29,5
68	64	1	2	1	0	II	0	0,7	1,8	1	2,8	12	1,35	1,66	3,16	34,7
69	43	0	1	0	0	I	2	1,6	0,9	1		25	2,22			20,5

MP: Εμμηνόπαυση, HER2: Human EGF Resceptor 2, ER: Υποδοχέας Οιστρογόνων, PR: Υποδοχέας Προγεστερόνης,
Grade: Ιστοπαθολογική ταξινόμηση με βάση την επιθετικότητα των καρκινικών κυττάρων, Ki67: Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού

ID	Ηλικία	MP	T (ογκος)	N (Λεμφαδένες)	M (Μεταστάσεις)	Σταδιοποίηση	HER2	ER	PR	Grade	Μέγεθος όγκου (cm)	Ki67	TSH	FT4	FT3	CA15.3
70	44	0	2	1	1	IV	0	3	1,5	2	2,1	30	1,64	1,49	3,6	9,4
71	32	0	1	0	0	I	1	0,93	0,32	1	2,8	5	1,88	1,18	3,05	15,2
72	74	1	2	1	0	II	0	2,7	1,8	1	3,3	2,8	3,03	1,25	2,96	17,9
73	69	1	1	1	0	II	2	2,8	0	0	1,4	3	0,96	1,1	2,14	
74	57	1	3	2	0	III	2	2,3	0,1	0	5,5	2	3,53	1,39	2,91	23,4
75	58	1	2	3	0	III	3	3	2,5	1	3	1	1,51	1,35	3,1	11,34
76	60	1	3	1	0	III	3	2,5	0,5	1	5,8	8	1,55	1,26	3,26	59
77	57	1	3	1	0	III	0	1,6	0,4		6,2	8	0,88	1,5	2,48	22
78	73	1	1	0	0	I	3	2,1	0	1		25	0,58	1,93	2,9	24,1
79	58	1	1	0	0	I	1	0,28	0,43	1	1,8		3,53	1,23		
80	66	1	1	0	0	I	0	2,3	0,35		0,9		0,19	1,43	3,54	20,9
81	42	0	2	0	0	II	2	2,8	0,3	2	2,7	30	1,09	1,47	3,45	11,7
82	79	1	3	3	1	IV	3	0,35		1	5	1	0,6	1,61	3,1	26,7
83	55	0	1	0	0	I	0	1,4	1,9	0	0,8	4	0,95	1,42	2,44	14,6
84	78	1	1	1	0	I	0	2	2,5	1	1,8	25	0,3	1,1	3,05	28,8
85	62	1	2	0	0	II	0	1,85	1,6	1	2,3	1	2,22	1,62		20,5
86	71	1	2	0	0	II	3	1,5	0	2	2,5	8	1,1	1,15	2,78	

MP: Εμμηνόπαυση, HER2: Human EGF Receptor 2, ER: Υποδοχέας Οιστρογόνων, PR: Υποδοχέας Προγεστερόνης, Grade: Ιστοπαθολογική ταξινόμηση με βάση την επιθετικότητα των καρκινικών κυττάρων, Ki67: Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού