



ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Π Τ Υ Χ Ι Α Κ Η Ε Ρ Γ Α Σ Ι Α

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΩΝ
ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΜΑΣΤΟΥ**

Πτυχιακή Εργασία
της
Δαρίδου Ελευθερίας



Επιβλέπουσα: Λυμπεράκη Ευγενία, Αναπληρώτρια καθηγήτρια
Χημείας-Κλινικής Χημείας

2016

«Correlation between Oxidative stress and Cancer Biomarkers in patients with Breast Cancer»

Graduation Thesis of Daridou Eleftheria

Supervisor: Eugenia Limperaki

Alexander Technological Educational Institute of Thessaloniki

In Collaboration with University General Hospital of Alexandroupolis

2016

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most often occurring cancers worldwide. In Greece breast cancer is one of the most common types of cancer occupying the first place in cancer diseases and the second most fatal in women aged 40-50 (Source: WHO). Breast cancer can also occur in men. However, deaths due to breast cancer have been decreased significantly, especially among young women. This is attributed to early detection and effective treatment methods.

From ancient times until today cancer has attracted the interest of many scientists. Over the last decade significant advances have been made in medical research, disease treatment and the improvement of patients' quality of life. However, the full understanding of the disease and the mechanisms that cause it, are not yet exactly understood.

This paper aims to analyze several factors that may lead to malignant transformation such as lifestyle, diet, exposure to radiation or various chemical substances, the role of heredity and hormones in the development of the disease. It will also analyze the nature of the disease as well as different therapeutic approaches which are widely used in clinical practice. At first the purpose of this thesis is the analysis of the so far known data and then the association between oxidative stress and various biomarkers in different subtypes and stages of the disease.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πίνακας περιεχομένων

ABSTRACT	3
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
ΜΕΡΟΣ Α' – Θεωρητικό μέρος.....	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
1.1 Ανατομία μαστού	9
1.2 Αγγείωση.....	11
1.2.1 Λεμφαδένες	11
1.2.2 Αρτηρίες – Φλέβες	12
1.3 Λειτουργία και Φυσιολογία μαστικού αδένα	13
1.3.1 Σύστημα Υποθαλάμου-Υπόφυσης	13
1.3.2 Ωοθήκες.....	14
2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	17
2.1 Ορισμός	17
2.2 Ιστορική Αναδρομή.....	18
2.3 Κατηγοριοποίηση	20
2.3.1 Ταξινόμηση	20
2.3.2 Σταδιοποίηση.....	22
2.4 Ανδρικός καρκίνος του μαστού.....	25
3. ΠΡΟΛΗΨΗ	27
3.1 Αυτοεξέταση – Κλινικός έλεγχος.....	27
3.2 Απεικονιστικός έλεγχος.....	29
3.3 Ιστορικό-Γενετικός έλεγχος	30
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	31
4.1 Τεχνικές Βιοψίας μαστού	32
4.2 Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις	33
5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	36
5.1 Χειρουργική Θεραπεία.....	36
5.2 Ακτινοθεραπεία	37
5.3 Χημειοθεραπεία.....	37

5.4 Ορμονοθεραπεία.....	38
5.5 Her2 Θετικός καρκίνος του μαστού- Θεραπεία	39
5.6 Νεότερα δεδομένα.....	41
6. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	43
6.1 Περιβάλλον.....	43
6.2 Διατροφή	45
6.3 Κληρονομικότητα-Γενετικοί παράγοντες.....	46
7. ΟΡΜΟΝΕΣ.....	47
7.1 Στεροειδείς ορμόνες και καρκίνος του μαστού	47
7.2 Ορμόνες θυρεοειδούς και καρκίνος του μαστού	48
7.3 Παράγοντες κινδύνου	49
8. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	50
8.1 Γενικά.....	50
8.2 Δείκτες CA 15.3 και CEA	51
9. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	52
9.1 Χοληστερόλη.....	52
9.2 Κινάση της κρεατίνης – CK	55
9.3 γ-GT.....	56
9.4 ALP	58
9.5 LDH.....	59
9.6 Γλυκόζη.....	60
10. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	61
10.1 Ορισμός.....	61
10.2 Συσχέτιση με ασθένειες.....	61
11. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ	62
11.1 Γενικά.....	62
11.2 Λιπιδική υπεροξειδωση και καρκινογένεση.....	63
12. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	65
12.1 Ορισμός.....	65
12.2 Κατηγοριοποίηση	65
12.3 Μέτρηση Αντιοξειδωτικής Ικανότητας.....	66
ΜΕΡΟΣ Β' – Πειραματικό μέρος.....	68
13. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ.....	68
14. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	71

15. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	71
16. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	74
16.1 Πρότυπη Καμπύλη	74
16.2 Σύγκριση Μ.Ο. Τιμών σε Μεταστατικό και Μη Καρκίνο και σε Υγιή Πληθυσμό	76
16.3 Συσχέτιση CA15.3, CEA και Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας.....	78
16.4 Υποδοχείς και σύγκριση τιμών BMI, TAC, Δεικτών.....	80
17. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	82
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	84

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με την Πανεπιστημιακή Ογκολογική κλινική του νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης και την μονάδα Χημειοθεραπείας υπό διεύθυνση του Δρ. Κακολύρη Στυλιανού καθώς και το Ενδοκρινολογικό εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης υπό διεύθυνση της κας Γκικόκα Θεοδώρας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Λυμπεράκη Ευγενία για την συνεχή καθοδήγηση και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το παρόν θέμα, όπως επίσης και τους Δρ. Κακολύρη Στυλιανό, την Μπαλγκουρανίδου Ιωάννα Μοριακή Βιολόγο, την κα Γκικόκα Θεοδώρα καθώς και το προσωπικό του Ενδοκρινολογικού εργαστηρίου και της μονάδας Χημειοθεραπείας για την πολύτιμη βοήθειά τους στην πραγματοποίηση του πειραματικού μέρους αυτής της εργασίας. Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη και την στήριξη που μου παρέχουν όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος και πιο συγκεκριμένα ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες μορφές καρκίνου παγκοσμίως. Στη χώρα μας, όσον αφορά τις γυναίκες, ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου κατέχοντας την πρώτη θέση και ο δεύτερος πιο θανατηφόρος στα άτομα ηλικίας 40 με 50 χρονών (Πηγή: Π.Ο.Υ.) Πολύ σπανιότερα ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εμφανιστεί και σε άνδρες. Παρόλα αυτά, οι θάνατοι οφειλόμενοι σε καρκίνο του μαστού μειώθηκαν σημαντικά ειδικά μεταξύ των νέων γυναικών. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην έγκαιρη ανίχνευση και στις αποτελεσματικότερες μεθόδους θεραπείας.

Από τα αρχαία χρόνια μέχρι σήμερα ο καρκίνος έχει τραβήξει το ενδιαφέρον πολλών επιστημόνων. Φτάνοντας έτσι σήμερα σε σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της διάγνωσης, της θεραπείας καθώς και της καλύτερης διαβίωσης των ασθενών. Όμως η πλήρη κατανόηση της νόσου καθώς και των μηχανισμών που την προκαλούν δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί ακριβώς.

Στην παρούσα εργασία θα αναλυθούν διάφοροι παράγοντες οι οποίοι δύναται να οδηγήσουν σε κακοήθη εξαλλαγή όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή, η έκθεση σε ακτινοβολία ή σε διάφορες χημικές ουσίες, ο ρόλος της κληρονομικότητας καθώς και διαφόρων ορμονών στην ανάπτυξη της νόσου. Επίσης θα αναλυθεί και η φύση της νόσου όπως και διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική. Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι αρχικά η βιβλιογραφική ανασκόπηση με τα έως τώρα γνωστά δεδομένα και μετέπειτα στο ερευνητικό μέρος η συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με διάφορους βιοδείκτες καθώς και με το οξειδωτικό στρες σε διάφορες καταστάσεις και στάδια της νόσου.

ΜΕΡΟΣ Α' – Θεωρητικό μέρος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ανατομία μαστού

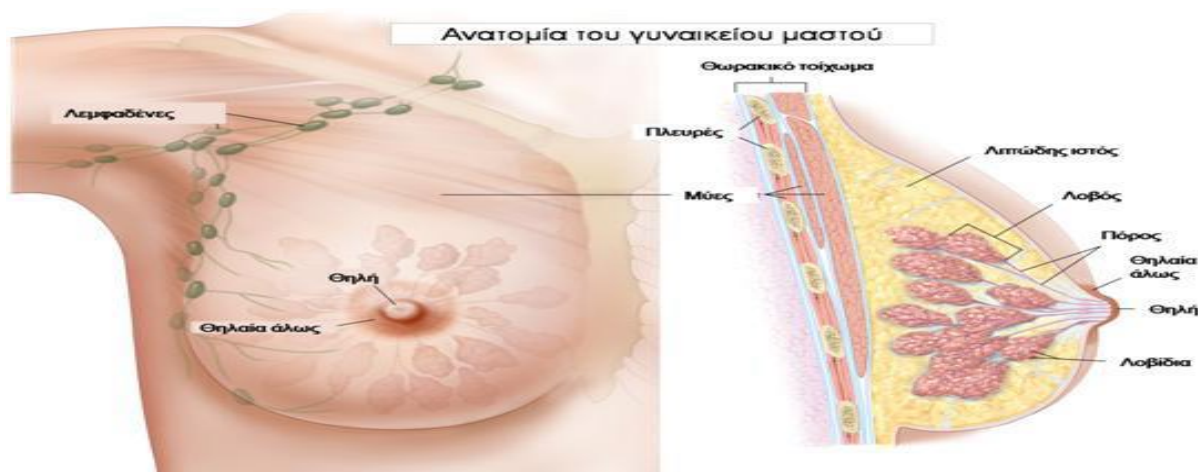
Ο μαστός αποτελεί περίπου ημισφαιρική, λιπώδη πτυχή του δέρματος η οποία περιέχει τον μαστικό ή μαζικό αδένα και παρουσιάζει ιδιαίτερη ανάπτυξη σε γυναίκες μετά την εφηβεία. Αποτελείται από επιθηλιακό ιστό, συνδετικό ή ινώδη ιστό (στηρικτικός), λιπώδη αλλά και μυϊκό ιστό. Οι δύο μαστοί βρίσκονται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα ανάμεσα στη 2^η – 3^η και 6^η – 7^η πλευρά και από το χείλος του στέρνου έως και την πρόσθια μασχαλαία γραμμή. Ανάμεσα στους μαστούς σχηματίζεται ο μεσομάστιος κόλπος.

Ο μαζικός αδένας έχει σχήμα δισκοειδές εκτός από μία προεξοχή που σχηματίζεται η αποκαλούμενη μασχαλαία ουρά ή ουρά του Spence. Το σχήμα τους μπορεί να μεταβληθεί από διάφορα αίτια όπως π.χ. η εγκυμοσύνη, η γαλουχία κ.α.

Για την περιγραφή του μαστού διακρίνουμε δυο επιφάνειες και μια περιφέρεια:

Την πρόσθια επιφάνεια του μαστού η οποία καλύπτεται από λεπτό και λείο δέρμα στο μέσο περίπου του οποίου διακρίνονται η θηλή, η θηλέα άλως αλλά και τα αλωαία οζίδια τα οποία βρίσκονται διατεταγμένα σε κύκλο γύρω από τη θηλή.

Την οπίσθια επιφάνεια του μαστού η οποία είναι ελαφρά υπόκοιλη και την περιφέρεια του μαστού η οποία μεταβαίνει βαθμιαία στο γύρω δέρμα.



Εικόνα 1. Ανατομία μαστού

Δομή μαστού:

Δομικά ο μαστός αποτελείται από το δέρμα, το περιμαστικό λίπος και τον μαστικό αδένα.

Δέρμα:

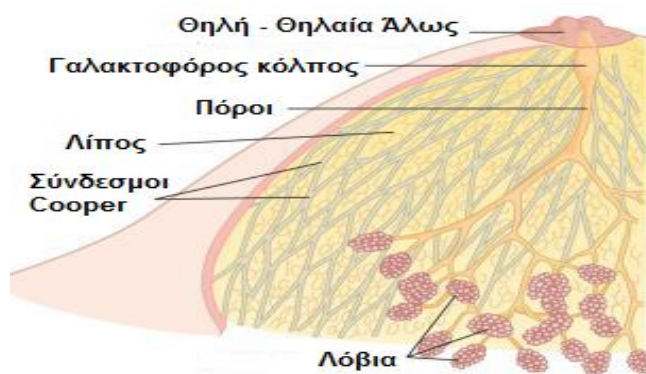
Διαφέρει στις διάφορες περιοχές του μαστού και περιέχει τους σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες.

Περιμαστικό λίπος:

Αποτελεί συνέχεια του υποδόριου λίπους και μέσα σε αυτό βρίσκεται ο μαστικός αδένας.

Μαστικός αδένας:

Ο μαστικός αδένας αποτελείται από τους λοβούς, τους εκφορητικούς πόρους, τους γαλακτοφόρους κόλπους, τους γαλακτοφόρους πόρους και τις αδενοκυψέλες. Περιβάλλεται από περιμαστικό λίπος και δέρμα και αποτελείται από 15-20 λοβούς. Κάθε λοβός εκβάλλει με δικό του εκφορητικό πόρο στη θηλή και υποδιαιρείται σε 20-40 **λόβια**. Οι λοβοί χωρίζονται μεταξύ τους από συνδετικό ιστό. Περαιτέρω τα λόβια υποδιαιρούνται σε **πόρους** και αδενικά λοβίδια το σύνολο των οποίων αποτελεί τη *τελική πορολοβιακή μονάδα* του μαστικού αδένα.



Εικόνα 2. Δομή Μαστικού αδένα

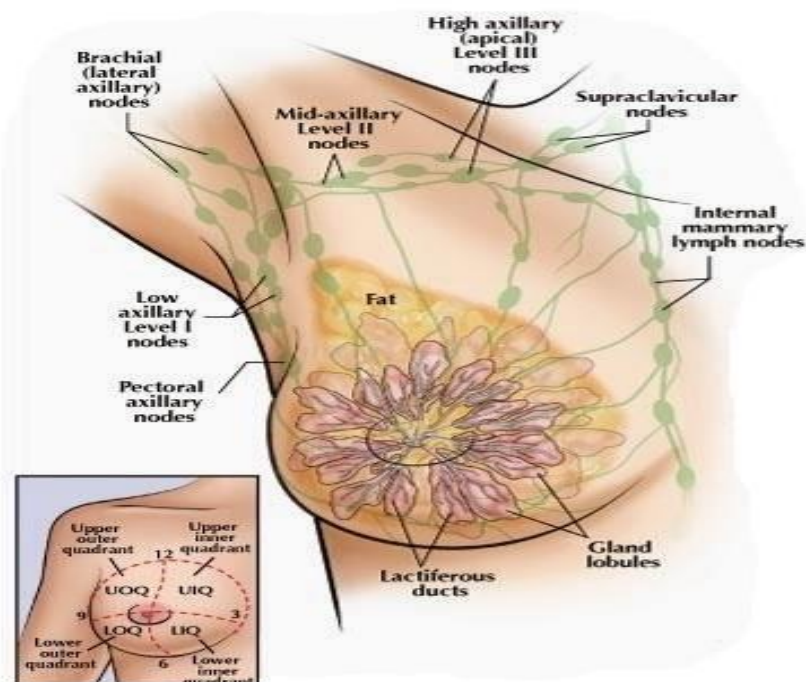
1.2 Αγγείωση

1.2.1 Λεμφαδένες

Οι κύριες ομάδες των λεμφαδένων που σχετίζονται με τον μαστό είναι:

- 1) Λεμφαδένες που βρίσκονται μέσα στο λίπος της μασχάλης (μασχαλιαίοι λεμφαδένες)
- 2) Οι υπερκλείδιοι και οι υποκλείδιοι
- 3) Και οι έσω μαστικοί λεμφαδένες

Από τις παραπάνω ομάδες λεμφαδένων το μεγαλύτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στους μασχαλιαίους λεμφαδένες διότι αποτελούν τη πιο συχνή αρχική θέση επέκτασης του καρκίνου του μαστού.



Εικόνα 3. Λεμφαδένες μαστού

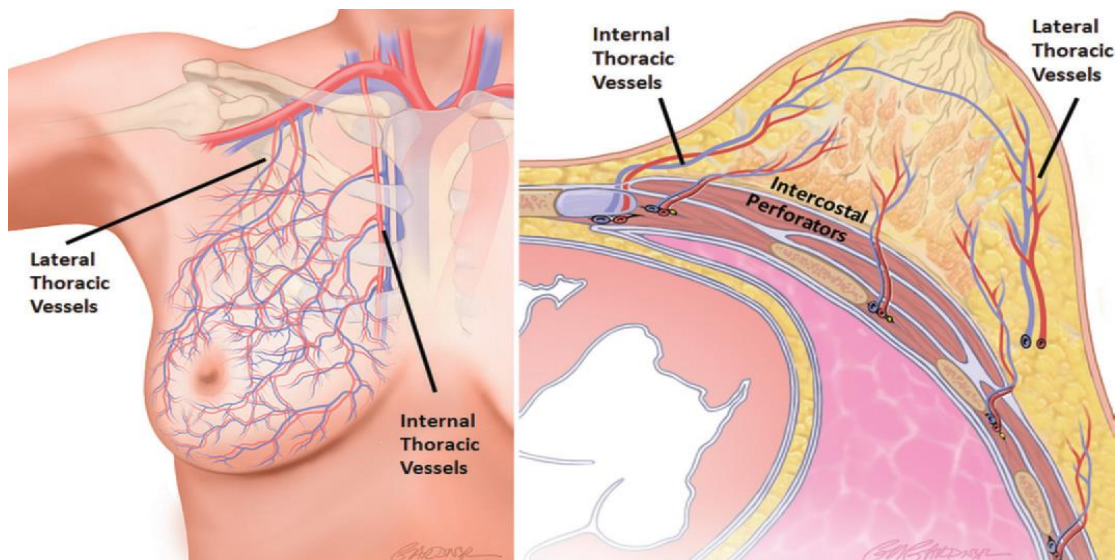
1.2.2 Αρτηρίες – Φλέβες

Ο μαστός όπως και οποιοσδήποτε άλλος αδένας περιέχει στην αγγείωσή του τις αρτηρίες και τις φλέβες. Οι αρτηρίες που καταλήγουν στο μαστό είναι οι εξής:

- 1) Έσω μαστική
- 2) Διατριαινόντες κλάδοι
- 3) Πλάγια θωρακική
- 4) Μεσοπλεύριες
- 5) Μασχαλαία
- 6) Υποκλείδια

Ενώ το φλεβικό δίκτυο του μαστού αποτελείται από τις εξής φλέβες:

- 1) Άνω κοίλη
- 2) Θωρακικός πόρος
- 3) Έσω μαστική
- 4) Πλάγια θωρακική
- 5) Μασχαλαία



Εικόνα 4. Φλεβικό και Αρτηριακό δίκτυο μαστού

1.3 Λειτουργία και Φυσιολογία μαστικού αδένα

Οι μαστοί είναι εξωκρινείς αδένες σημαντικά ατροφικοί στο αρσενικό φύλο και αρκετά αναπτυγμένοι στο θηλυκό. Έκκριμα των μαστών είναι το γάλα το οποίο αποτελεί και την κυριότερη τροφή του νεογνού.

Ο μαστικός όπως και οποιοσδήποτε άλλος αδένας στο σώμα μας ελέγχεται λειτουργικά μέσω των ορμονών. Παράγοντες οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία ή ανάπτυξη του μαστού είναι το σύστημα Υποθαλάμου – Υπόφυσης, οι ωοθήκες, ο πλακούντας, το νευρικό σύστημα και επιπλέον δευτερεύουσας σημασίας επίδραση στους μαστικούς αδένες έχουν ο θυρεοειδής αδένας και τα επινεφρίδια. Οι πιο βασικές ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες οι οποίες ελέγχουν την ανάπτυξη των μαστικών αδένων στο θηλυκό φύλο σε διάφορα στάδια της ζωής του αποτελούν τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, η αυξητική ορμόνη με το εκκριτικό προϊόν της, τον αυξητικό παράγοντα ομοιάζων στην Ινσουλίνη-1 (GH/IGF-1) και η προλακτίνη.

1.3.1 Σύστημα Υποθαλάμου-Υπόφυσης

Ο υποθάλαμος ελέγχει το μεγαλύτερο μέρος των εκκριτικών λειτουργιών τόσο του πρόσθιου όσο και του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης. Οι ορμόνες οι οποίες παράγονται από τον υποθάλαμο είναι:

1. Η **σωματοεκλυτίνη** (GHRH, Growth Hormone Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης GH), η οποία επάγει την έκκριση GH από την αδενούπόφυση
2. Η **θυρεοεκλυτίνη** (TRH, Thyrotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης TSH), η οποία επάγει την έκκριση της TSH από την αδενούπόφυση
3. Η **γοναδοεκλυτίνη** (GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης FSH και LH), η οποία επάγει την έκκριση των γοναδοτροπινών (δηλαδή της FSH και της LH) από την αδενούπόφυση
4. Η **κορτικοεκλυτίνη** (CRH, Corticotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης ACTH), η οποία επάγει την έκκριση ACTH από την αδενούπόφυση

5. Η **ντοπαμίνη** (Dopamine, PIF, Prolactin Inhibiting Factor, ορμόνη ανασταλτική της έκκρισης προλακτίνης), η οποία αναστέλλει την έκκριση PRL από την αδenoϋπόφυση

Η υπόφυση με τη σειρά της αποτελείται από το πρόσθιο και τον οπίσθιο λοβό οι οποίοι εκκρίνουν:

Πρόσθιος λοβός:

1. **GH** (αυξητική ορμόνη): προωθεί, μεταξύ άλλων, την ανάπτυξη των οστών και των οργάνων πριν από την εφηβεία
2. **ACTH** (Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη): διεγείρει τον φλοιό των επινεφριδίων να παράγει κορτιζόλη
3. **FSH** (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη): διεγείρει την ωρίμανση των ωοθυλακίων στη γυναίκα και την παραγωγή του σπέρματος στον άνδρα
4. **LH** (ωχρινοτρόπος ορμόνη): παίζει ένα σημαντικό ρόλο μαζί με την FSH στη ρύθμιση του εμμηνορροϊκού κύκλου
5. **Προλακτίνη**: διεγείρει την ανάπτυξη του μαστικού αδένου και την παραγωγή του μητρικού γάλακτος στη γαλουχία
6. **TSH** (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη): διεγείρει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου και την παραγωγή T3 και T4

Οπίσθιος λοβός:

1. **Οκυτοκίνη**: ενεργοποιεί κατά τον τοκετό τις συσπάσεις της μήτρας, διεγείρει την έκκριση του γάλακτος στη μητέρα
2. **ADH** ή βάζοπρεσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη: ρυθμίζει μέσω της νεφρικής λειτουργίας τον όγκο υγρών του σώματος

1.3.2 Ωοθήκες

Η λειτουργική δραστηριότητά της ελέγχεται πρωταρχικά από γοναδοτροπίνες της υπόφυσης: την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH).

Οι ορμόνες που παράγονται είναι:

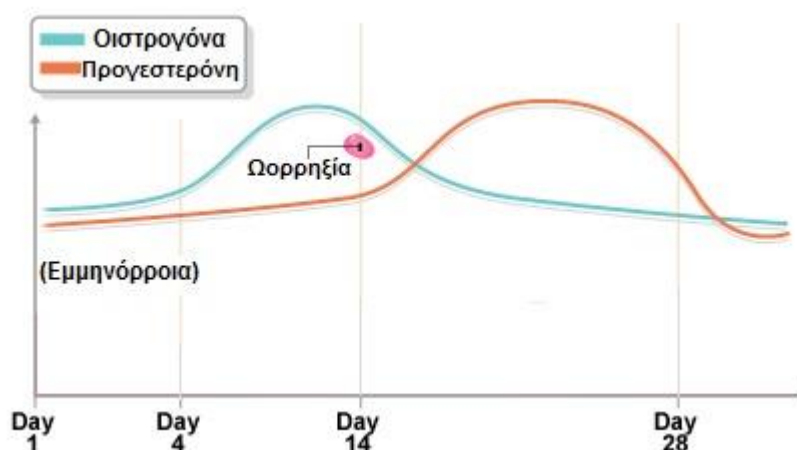
1. **Οιστρογόνα** (διεγείρει την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών, την αύξηση των μαζικών αδένων και την ανάπτυξη του ενδομητρίου)

2. **Προγεστερόνη** (συμβάλει στην ανάπτυξη του ενδομητρίου και των μαζικών αδένων)
3. **Ανδρογόνα**
4. **Ινχμπίνη** (κύρια δράση η μείωση της έκκρισης της FSH)

Οιστρογόνα:

Τα οιστρογόνα όπως και όλα τα στεροειδή έχουν ως κοινό πρόγονο την *χοληστερόλη*. Η κύρια πηγή σύνθεσής της σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι η παραθυλακιώδη περιοχή στις ωοθήκες. Η κύρια λειτουργία τους στους μαστούς είναι η ανάπτυξη των πόρων του μαζικού αδένα. Τα οιστρογόνα σε συνεργασία με την αυξητική ορμόνη και με το εκκριτικό προϊόν της IGF-1 συμβάλλουν στην ανάπτυξη του μαστού κατά τη διάρκεια της εφηβείας όπως και στην ωρίμαση του μαστού κατά την εγκυμοσύνη ως προετοιμασία για το θηλασμό. Επιπλέον αυξάνουν την έκφραση του υποδοχέα της προγεστερόνης στα κύτταρα του στήθους και επάγουν την έκκριση προλακτίνης.

Κατά τη διάρκεια του εμμηνορρησιακού κύκλου, ο όγκος του μαζικού αδένα αυξάνεται κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων δεκαπέντε μέρες μετά την τελευταία περίοδο. Κατά τη διάρκεια της περιόδου οι μαστοί είναι πιο ευαίσθητοι. Στην εμμηνόπαυση παρατηρείται μείωση της έκκρισης οιστρογόνων και ο όγκος των μαστών ελαττώνεται έχοντας ως αποτέλεσμα ο μαστός της εμμηνοπαυσιακής γυναίκας να αποτελείται κυρίως από λιπώδη ιστό.



Εικόνα 5. Διακύμανση ορμονών κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου

Προγεστερόνη:

Πρόκειται για μια στεροειδή ορμόνη η οποία εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο. Προκαλεί την ανάπτυξη των λοβίων του μαστικού αδένα και σε συνεργασία με την προλακτίνη έχουμε εκτός από ανάπτυξη των λοβίων και την ανάπτυξη των κυψελίδων του μαστικού ιστού. Με αυτό τον τρόπο επιτρέπεται η παραγωγή γάλακτος και συνεπώς η γαλουχία και ο θηλασμός έπειτα από τον τοκετό.

Στάδιο ανάπτυξης μαστού	
Στάδιο I	(Προεφηβικό) Διακρίνεται μόνο η κορυφή της θηλής
Στάδιο II	Διόγκωση των μαστών. Η θηλαία άλω (σκοτεινή περιοχή του δέρματος που περιβάλλει τη θηλή) αυξάνει σε μέγεθος
Στάδιο III	Στήθη ελαφρώς μεγαλύτερα με παρουσία αδενικού ιστού
Στάδιο IV	Διόγκωση της θηλής με αύξηση του περιγράμματος της θηλαίας άλω
Στάδιο V	Ολοκληρωμένη ανάπτυξη του μαστού, στήθος στρογγυλεμένο με τη θηλή να προέχει

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση της ανάπτυξης του μαστού

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.1 Ορισμός

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη πιο συχνή νεοπλασματική νόσο στο γυναικείο φύλο παγκοσμίως και συγχρόνως τη δεύτερη αιτία θανάτου εάν διαγνωσθεί σε προχωρημένο στάδιο.

Γενικά ως Νεόπλασμα ορίζεται η μάζα ιστού που προκαλείται από την αυτόνομη ή σχετικά αυτόνομη μη φυσιολογική αύξηση των κυττάρων, η οποία επιμένει και μετά την παύση του γενεσιουργού ερεθίσματος.

Τα νεοπλάσματα ή αλλιώς όγκοι μπορούν να προκληθούν από τη νεοπλασματική εξαλλαγή κάθε εμπύρηνου κυττάρου του σώματος. Μέσω της εξαλλαγής στην οποία περιλαμβάνεται μια σειρά γενετικών μεταβολών, τα κύτταρα ξεφεύγουν για πάντα από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς ελέγχου της αύξησης. Έτσι ο συνεχής πολλαπλασιασμός των νεοπλασματικών κυττάρων προκαλεί μη φυσιολογικές μάζες, τους όγκους.

2.2 Ιστορική Αναδρομή

Αν και ο καρκίνος θεωρείται από πολλούς ασθένεια της σύγχρονης εποχής, η ύπαρξή του χρονολογείται εδώ και πολλούς αιώνες. Οι νόσοι του μαστού έχουν τραβήξει το ενδιαφέρον ιατρών και ιστορικών καθώς όγκοι μαστού έχουν περιγραφεί από τους Αιγύπτιους χιλιάδες χρόνια π.Χ. Για πρώτη φορά ο καρκίνος του μαστού κάνει την εμφάνισή του σε αιγυπτιακούς πάπυρους οι οποίοι χρονολογούνται γύρω στο 1600 π.Χ. και βρέθηκαν στη Θήβα της Αιγύπτου το 1862 από τον αρχαιολόγο Edwin Smith. Επίσης στους πάπυρους αυτούς γίνεται και η πρώτη αναφορά καρκίνου του μαστού σε άνδρα.

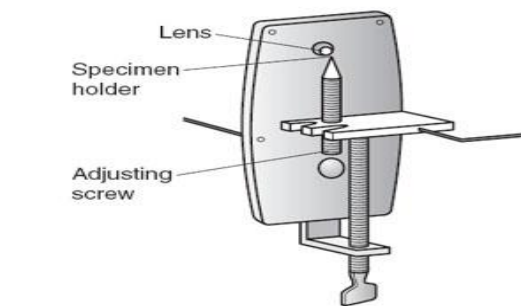
Στην Αρχαία Ελλάδα ο Ηρόδοτος (484-426 π.Χ.) ο πατέρας της Ιστορίας, αναφέρει επίσης τον καρκίνο του μαστού από τον οποίο έπασχε η μητέρα του βασιλιά των Περσών Δαρείου και θεράπευσε ο Έλληνας γιατρός Δημοκίδης. Επίσης ο Ιπποκράτης πρώτος χρησιμοποίησε σε γραπτά κείμενα τον όρο «καρκίνος» ή «καρκίνωμα». Χαρακτηριστικά είχε γράψει για τον «κεκρυμμένο» καρκίνο ότι είναι προτιμότερο να μην εφαρμόζεται καμία θεραπεία. Και αυτό γιατί αν λάβει θεραπεία η ασθενής θα πεθάνει σύντομα ενώ αν αφεθεί χωρίς θεραπεία μπορεί να ζήσει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επιπλέον αναθήματα που απεικονίζουν μαστούς βρέθηκαν σε ιερά του θεού της Ιατρικής Ασκληπιού σε διάφορες περιοχές της Ελλάδας μαρτυρώντας ότι οι παθήσεις του μαστού στην Αρχαία Ελλάδα αποτελούσαν συχνό φαινόμενο για το οποίο οι άνθρωποι συχνά ζητούσαν βοήθεια.

Στην αρχή της Ελληνορωμαϊκής περιόδου έλληνες επιστήμονες αλλά και ρωμαίοι συνεχίζουν να υποστηρίζουν την άποψη του Ιπποκράτη περί μη χειρουργικής θεραπείας καρκίνου του μαστού ενώ παράλληλα γίνεται αναφορά στην πρώτη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού από τον Aulus Cornelius Celsus. Λίγο αργότερα ο Λεωνίδης, ο οποίος υπήρξε ο πρώτος που περιέγραψε εγχείρηση αφαίρεσης όγκου του μαστού, όπως και άλλοι σπουδαίοι επιστήμονες όπως ο Σωρανός ο Εφέσιος και ο Γαληνός ο Περγαμηνός ανέπτυξαν την εγχειρητική θεραπεία του καρκίνου του μαστού περιορίζοντας τις περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται μαστεκτομή. Επιπλέον τα αίτια τα οποία προκαλούσαν καρκίνο του μαστού δεν ήταν ξεκάθαρα καθώς πιστευόνταν ακόμα ότι τα χτυπήματα στο στήθος των γυναικών με τα ίδια τους τα χέρια ως ένδειξη απελπισίας αποτελούσαν ένα από τα αίτια αυτής της νόσου.

Η γνώση των αρχαίων ελλήνων περί χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού μεταλαμπαδεύεται στους Άραβες αρχικά και μετέπειτα στη δύση δημιουργώντας την ανάπτυξη πολλών διαφορετικών απόψεων περί μαστεκτομής από διάφορους επιστήμονες από την πρωτοχριστιανική περίοδο μέχρι και τον 19^ο αιώνα. Η κατασκευή του πρώτου μικροσκοπίου από τον Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) ήταν μια σημαντική στιγμή προόδου της εργαστηριακής ιατρικής καθώς 200 χρόνια αργότερα αποτέλεσε σημαντικό εργαλείο σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού. Τα θεμέλια στη χειρουργική θεραπεία έθεσε ο Charles Hewitt Moore (1821-1870) καθώς ανέφερε ότι ο καρκίνος του μαστού απαιτεί προσεκτική εκρίζωση ολόκληρου του αδένου καθώς και οι επισφαλείς γειτονικοί ιστοί, ιδιαίτερα στο δέρμα, θα πρέπει να αφαιρούνται μαζί με τον αδένου ως ενιαίο παρασκεύασμα.



Εικόνα 6. Εργαλείο μαστεκτομής 18ου αιώνα



Εικόνα 7. Μικροσκόπιο του Antoni van Leeuwenhoek

Αξιοσημείωτες εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού επιτεύχθηκαν κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα αναπτύσσοντας την θεραπεία με ακτινοβολία και καθιερώνοντας την συντηρητική θεραπεία ως κύρια μέθοδο αντιμετώπισης καρκίνου του μαστού σταδίου I και II διατηρώντας τον μαστό και προσφέροντας την ίδια επιβίωση με αυτή της ολικής μαστεκτομής. Φτάνοντας έτσι στην σημερινή εποχή όπου η μοριακή διαγνωστική και η ανάπτυξη διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων πρωτοστατούν στην πρόληψη, στην κατανόηση της νόσου και στην καλύτερη δυνατή αντιμετώπισή της.

2.3 Κατηγοριοποίηση

2.3.1 Ταξινόμηση

Ιστολογική Ταξινόμηση

Ο μαστός μπορεί να παρουσιάσει κατά τη διάρκεια της ζωής διαφόρων ειδών αλλοιώσεις. Μερικές από αυτές δύναται να λειτουργήσουν και ως προκαρκινωμάτωσης καταστάσεις (καλοήθεις όγκοι μαστού). Μερικές από αυτές είναι:

- **Ινοαδενώματα:** Πρόκειται για τον συνηθέστερο καλοήθη όγκο του μαστού
- **Θηλώματα των πόρων:** Είναι πολύ πιο σπάνια από τα ινοαδενώματα και εκδηλώνονται ως αιματηρή έκκριση από τη θηλή
- **Αδενώματα:** Το οποίο είναι πολύ πιο σπάνιο από τα θηλώματα των πόρων και τα ινοαδενώματα
- **Νεοπλάσματα του συνδετικού ιστού:** π.χ. λιπώματα, αιμαγγειώματα, αμαρτώματα

Πέραν όμως από τους καλοήθεις νόσους του μαστού οι οποίοι έχουν σχετικά εύκολη αντιμετώπιση υπάρχουν και οι κακοήθεις όγκοι του μαστού, τα λεγόμενα καρκινώματα. Η πλειονότητα των καρκίνων του μαστού είναι διηθητικά πορογενή καρκινώματα 85% με δεύτερα σε συχνότητα τα λοβιακά. Οι βασικοί τύποι καρκινωμάτων του μαστού είναι οι εξής:

- 1) Νόσος Paget της θηλής: Πρόκειται για σπάνιο τύπο της νόσου. Κλινικά η θηλή εμφανίζει «εκζεματοειδή» μορφή και είναι δυνατό να συνοδεύεται από αιματηρή έκκριση.
- 2) Πορογενής καρκίνος:
 - a. Μη διηθητικός – in situ (DCIS): Κύριο χαρακτηριστικό του είναι ότι η καρκινική εξαλλαγή βρίσκεται εντός των πόρων χωρίς περαιτέρω διήθηση στους γειτονικούς ιστούς. Μπορεί να εμφανιστεί σε γυναίκες προ- και μετά εμμηνόπαυσης.
 - b. Διηθητικός: Αποτελεί τον πιο συχνό τύπο καρκινώματος του μαστού. Εδώ παρατηρείται διήθηση του τοιχώματος των γαλακτοφόρων πόρων και ανάπτυξη έξω από αυτούς.

- 3) *Λοβιακός καρκίνος:*
- a. Μη διηθητικός – in situ (LCIS): Το νεόπλασμα περιορίζεται στις αδενοκυψέλες και εμφανίζεται κυρίως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
 - b. Διηθητικός: Το νεόπλασμα διηθεί τους περιβάλλοντες ιστούς διασπώντας το τοίχωμα των λοβίων.
- 4) Διάφορες σπάνιες κλινικές και ιστολογικές μορφές όπως:
- a. Φλεγμονώδης: Πρόκειται για σπάνιο και πολύ επιθετικό καρκίνο του μαστού
 - b. Μεταπλαστικός: Εμφανίζεται συχνότερα στο 50^ο έτος ηλικίας της γυναίκας και συχνά προκαλεί μεταστάσεις
 - c. Αδενοκυστικός: Εντοπίζεται κοντά στη θηλή του μαστού και έχει σχετικά καλή πρόγνωση
- 5) Και ακόμα πιο σπάνια το Σάρκωμα (λιποσάρκωμα, αιμαγγειοσάρκωμα), το Λέμφωμα, το Μελάνωμα κ.α.

Μοριακή Ταξινόμηση

Η μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού προκύπτει από τους συνδυασμούς της κατάστασης των βιοδεικτών ER, PR, HER-2 και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική. Αναγνωρίζονται τέσσερις υπότυποι:

- Luminal A ή Αυλικού τύπου A (ER+/PR+/HER2-)
- Luminal B ή Αυλικού τύπου B (ER+/PR+/HER2+)
- Τριπλά αρνητικός που συχνά είναι και Βασικού τύπου (ER-/PR-/HER2-)
- Και HER2-εμπλουτισμένο (ER-/PR-/HER2+)

2.3.2 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την επιλογή της θεραπευτικής του αντιμετώπισης και βοηθά στην εκτίμηση της πρόγνωσης και της πορείας της νόσου.

A) Βαθμός κακοήθειας (Grades):

Στους διηθητικούς όγκους, ο ιατρός παρατηρεί το σχήμα των καρκινικών κυττάρων και αποδίδει ένα ιστολογικό βαθμό. Το πιο κοινό σύστημα ταξινόμησης στην ισχύουσα κλινική πρακτική είναι το σύστημα Nottingham. Ο βαθμός κακοήθειας σχετίζεται με τη δομή των κυττάρων και εξαρτάται από το ποσοστό μίμησης των νεοπλασματικών κυττάρων με φυσιολογικά κύτταρα, από την δομή του πυρήνα και την μιτωτική του δραστηριότητα. Κάθε ένα από τα παραπάνω χαρακτηριστικά βαθμολογείτε από το 1 έως το 3. Έπειτα το τελικό score από όλα αυτά τα χαρακτηριστικά καθορίζει τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας (Grade). Γενικά όσο χαμηλότερο είναι το Grade τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση.

- **Βαθμός 1** (Grade I) = (Score 3-5) Καλά διαφοροποιημένο, τα κύτταρα φαίνονται όμοια με τα φυσιολογικά και δεν αυξάνεται ο όγκος με ταχείς ρυθμούς
- **Βαθμός 2** (Grade II) = (Score 6-7) Μέτρια διαφοροποιημένο, τα κύτταρα μοιάζουν κάπως διαφορετικά από τα φυσιολογικά
- **Βαθμός 3** (Grade III)= (Score 8-9) Ελάχιστα διαφοροποιημένο, κύτταρα ακανόνιστα παθολογικά που μπορούν να μεγαλώνουν και να εξαπλώνονται πιο επιθετικά από ό, τι στους άλλους βαθμούς

B) Ταξινόμηση κατά TNM

Επίσης ένα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα ταξινόμησης είναι και το σύστημα TNM (Tumor, Lymph Nodes, Metastasis). Το TNM λαμβάνει υπόψη:

1. Το μέγεθος του όγκου (Tumor)
2. Τον αριθμό και τη θέση των προσβεβλημένων λεμφαδένων (Nodes)
3. Την περίπτωση εξάπλωσης του καρκίνου σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος (μετάσταση) (Metastasis)

Υπάρχουν λοιπόν, πέντε στάδια:

Στάδιο 0: Πρόκειται για τον in situ καρκίνο που εντοπίζεται στο σημείο προέλευσής του και δεν έχει αρχίσει να διηθεί τους γύρω ιστούς ή να διασπείρεται και περιλαμβάνει τα in situ λοβώδη καρκινώματα και τα in situ καρκινώματα των εκφορητικών πόρων του μαστού.

Στάδιο I: ($T_1N_0M_0$) Ο όγκος είναι μεγέθους 2cm ή μικρότερος και χωρίς ένδειξη διασποράς στους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένα σημεία.

Στάδιο IIΑ: Περιλαμβάνει τις κατηγορίες ($T_0N_1M_0$) όπου δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου αλλά διακρίνεται μετάσταση στους μασχαλιαίους λεμφαδένες και ($T_2N_0M_0$) με όγκο μεγαλύτερο από 2cm αλλά όχι μεγαλύτερο από 5cm και χωρίς διασπορά στους λεμφαδένες.

Στάδιο IIΒ: Περιλαμβάνονται οι κατηγορίες ($T_2N_1M_0$) με όγκο 2-5cm και με θετικούς λεμφαδένες και ($T_3N_0M_0$) με όγκο μεγαλύτερο από 5cm χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Στάδιο IIIΑ: Αποτελείται από τις κατηγορίες $T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_3N_1M_0$ και $T_3N_2M_0$, κατά τις οποίες ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 5cm και διακρίνεται προσβολή των σύστοιχων μασχαλιαίων λεμφαδένων που συμφύονται μεταξύ τους ή με άλλους ιστούς.

Στάδιο IIIΒ: Περιλαμβάνονται οι κατηγορίες T_4 anyN M_0 και anyT N_3 M_0 , όπου υπάρχουν προσβεβλημένοι θωρακικοί λεμφαδένες και ο όγκος επεκτείνεται στο θωρακικό τοίχωμα ή προσβάλλει και εξελκώνει το δέρμα.

Στάδιο IV: Περιλαμβάνει κατηγορίες με οποιοδήποτε μέγεθος όγκου, με διασπορά στους λεμφαδένες αλλά και με απομακρυσμένες μεταστάσεις ή προσβολή του δέρματος και του θωρακικού τοιχώματος πέρα από την περιοχή του μαστού. Αιματογενώς ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εξαπλωθεί στους πνεύμονες, στα οστά, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο.

Πίνακας 2. Στοιχίση των κλινικών σταδίων με το σύστημα σταδιοποίησης TNM

ΣΤΑΔΙΟ	T	N	M
Ο	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	Οποιοδήποτε N	M0
	Οποιοδήποτε T	N3	M0
IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

Προέλευση: Καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις του μαστού, Χρήστος Ι. Μαρκόπουλος, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2007, σελ. 57

2.4 Ανδρικός καρκίνος του μαστού

Παρόλο που ο καρκίνος του μαστού θεωρείται γυναικεία πάθηση αυτό δεν εμποδίζει την ανάπτυξή του και στον άνδρα. Η συχνότητα εμφάνισής του είναι 1 με 2 άνδρες σε κάθε 200 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, δηλ. 0.5-1%. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία και την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας το 2002, 1600 άνδρες στην Αμερική ανέπτυξαν καρκίνο στον μαστό και τον ίδιο χρόνο 400 άνδρες πέθαναν από καρκίνο του μαστού.

Η αιτιολογία της εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον άνδρα δεν έχει ακόμα πλήρως κατανοηθεί. Υπάρχουν όμως άνδρες που παρουσιάζουν παράγοντες με μεγαλύτερη επικινδυνότητα να αναπτύξουν καρκίνο στον μαστό όπως:

- Η ηλικία καθώς είναι πιο συχνός στις ηλικίες μεταξύ 50 έως 75 ετών
- Η εθνικότητα καθώς μεγαλύτερη συχνότητα παρουσιάζουν οι άνδρες της μαύρης φυλής και ακόμα μεγαλύτερη οι άνδρες της Εβραϊκής φυλής Ασκενάζι
- Το οικογενειακό ιστορικό και ιδιαίτερα η ύπαρξη μετάλλαξης στο γονίδιο BRCA 1 & BRCA 2
- Άνδρες με αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα (είτε από συννοδό πάθηση ή από εξωγενή φαρμακευτική δράση) και εμφανίζουν γυναικομαστία
- Άνδρες που εμφανίζουν διάφορα σύνδρομα όπως το Σύνδρομο Klinefelter ή βουβωνοκήλη με κρυπορχία
- Όσοι παρουσιάζουν μειωμένη στάθμη τεστοστερόνης, αυξημένη δράση οιστρογόνων που επιτρέπει την αύξηση του μαζικού αδένα. Οι άνδρες αυτοί εμφανίζουν 20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού
- Και τέλος σε άνδρες που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία κατά τη νεαρή τους ηλικία

Οι άνδρες δυστυχώς στην πλειοψηφία τους αντιλαμβάνονται τον καρκίνο στον μαστό τους σε πολύ προχωρημένο στάδιο. Τα πλέον συχνά συμπτώματα τα οποία μπορούν να διαπιστώσουν οι άνδρες στον μαστό τους είναι:

- Ένα ανώδυνο ψηλαφητό ογκίδιο
- Αλλαγή στο μέγεθος και το σχήμα του ενός μαστού

- Εξέλκωση του δέρματος του μαστού
- Έκκριμα από τη θηλή του μαστού ή εισολκή της θηλής
- Κάποιο εξάνθημα ή ψηλαφητούς μασχαλιαίους λεμφαδένες

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει την μαστογραφία, το υπερηχογράφημα μαστών, την παρακέντηση με λεπτή βελόνα και την κυτταρολογική εξέταση. Έπειτα η εκλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης βασίζεται στη σταδιοποίηση της νόσου η οποία γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στη γυναίκα. Επιπλέον η περαιτέρω θεραπευτική αγωγή μπορεί να βασιστεί στη μετεγχειρητική εκτίμηση της νόσου (σε περίπτωση που χρειαστεί χειρουργική επέμβαση) και από διάφορους άλλους παράγοντες. Η θεραπευτική αγωγή μπορεί να συμπεριλάβει τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία ή την ορμονοθεραπεία.

3. ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού σε αρχικό στάδιο είναι συνήθως ασυμπτωματικός ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις όταν υπάρχει εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων βρίσκεται ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Γι αυτό ο προληπτικός έλεγχος στις γυναίκες καθίσταται απαραίτητο εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση καρκίνου του μαστού σε αρχικό ακόμη στάδιο και στην αποτελεσματική μετέπειτα θεραπεία του. Ο προληπτικός έλεγχος μπορεί να χωριστεί σε τρεις κατηγορίες. Στην Αυτοεξέταση των μαστών από την ίδια τη γυναίκα ή από ειδικό ιατρό, στον απεικονιστικό έλεγχο (συνήθως με μαστογραφία) αλλά και στην μελέτη του οικογενειακού ιστορικού της γυναίκας και τον γενετικό έλεγχο.

3.1 Αυτοεξέταση – Κλινικός έλεγχος

Η αυτοεξέταση των μαστών πρέπει να πραγματοποιείται από την ίδια την γυναίκα τουλάχιστον μία φορά τον μήνα. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συνίσταται ο αυτοέλεγχος να γίνεται συγκεκριμένη ημέρα του κύκλου, για να μην υπάρχει σύγχυση με τις φυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στους μαστούς κατά τη διάρκεια του κύκλου. Επίσης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες η εξέταση αρκεί να γίνεται μια συγκεκριμένη ημέρα κάθε μήνα, π.χ. την πρώτη μέρα του μήνα. Η αυτοεξέταση του μαστού περιλαμβάνει δυο στάδια, την *επισκόπηση* και την *ψηλάφηση* των μαστών.

Στην επισκόπηση των μαστών ψάχνουμε για αλλαγές όπως:

- Αλλαγή στο μέγεθος, το χρώμα και το σχήμα και των δύο μαστών
- Αλλαγή στις θηλές
- Αιμορραγία ή ροή υγρού από τις θηλές
- Ασυνήθιστο βαθύλωμα, εξογκώματα ή ρυτίδωση στους μαστούς ή στις θηλές
- Φλέβες που εξέχουν περισσότερο από ότι συνήθως

Η ψηλάφηση γίνεται με σκοπό την εντόπιση ψηλαφητών ογκιδίων στο μαστό ή στη μασχάλη τα οποία δεν προϋπήρχαν.



Εικόνα 8. Αυτοεξέταση μαστού

Εκτός από την αυτοεξέταση υπάρχει και ο κλινικός έλεγχος των μαστών από ειδικό ιατρό ο οποίος πρέπει να γίνεται μια φορά το μήνα σε συγκεκριμένες μέρες του κύκλου όπως και στην αυτοεξέταση. Σκοπός είναι ο εντοπισμός ασυνήθιστων καταστάσεων, όπως όγκων που δεν υπήρχαν, ασυνήθιστων ρυτιδώσεων στις θηλές, πρηξιμάτων και εκκρίσεων από τις θηλές που θα μας οδηγήσουν σε περαιτέρω εξετάσεις για να εντοπιστεί το πρόβλημα και να γίνει έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση.

3.2 Απεικονιστικός έλεγχος

Επιπλέον σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού συντελεί εκτός από την αυτοεξέταση και την κλινική εξέταση των μαστών από ειδικό ιατρό, και η μαστογραφία η οποία πρέπει να γίνεται μία φορά το χρόνο μετά την ηλικία των 40.

Η μαστογραφία όπως και η ψηλάφηση, πρέπει να γίνεται από την 4η έως και την 12η ημέρα του κύκλου ώστε οι μαστοί να μην είναι ιδιαίτερα επώδυνοι και διογκωμένοι. Πρόκειται για μία σημαντικά αξιόπιστη και απλή εξέταση. Ο τακτικός μαστογραφικός έλεγχος μπορεί να ανιχνεύσει όγκο 1,1cm, αρχικού σταδίου και 3-4 χρόνια πριν κάποια συμπτώματα γίνουν αντιληπτά από τη γυναίκα. Ευρήματα που εξετάζει ο ιατρός με τη βοήθεια της μαστογραφίας είναι:

- Η ύπαρξη κάποιας ύποπτης μάζας
- Μικροεπασβεστώσεις
- Ασυμμετρία αδένα/ Αρχιτεκτονική διαταραχή
- Εσολκή θηλής ή δέρματος
- Πάχυνση δέρματος
- Ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων

Επίσης εκτός από τη μαστογραφία μπορεί να πραγματοποιηθεί και η μαγνητική τομογραφία σε περιπτώσεις όπου αυτή ενδείκνυται όπως επίσης και το υπερηχογράφημα μαστών το οποίο αποτελεί και την κύρια εξέταση σε γυναίκες με ηλικία μικρότερη των 35 ετών. Το υπερηχογράφημα ενδείκνυται επίσης και ως συμπληρωματικός έλεγχος της μαστογραφίας σε γυναίκες άνω των 40 όπως και σε γυναίκες που έχουν πυκνούς μαστούς για τον καλύτερο δυνατό προληπτικό έλεγχο.

3.3 Ιστορικό-Γενετικός έλεγχος

Είναι σημαντικό για κάθε γυναίκα να ξέρει το προσωπικό της ρίσκο να νοσήσει από καρκίνο του μαστού. Με βάση λοιπόν τους επιβαρυντικούς παράγοντες που υπάρχουν καθώς και με το οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών, καθώς και για άλλους τύπους καρκίνου ο ιατρός μπορεί να βγάλει το συμπέρασμα εάν όντως χρειάζεται ο ασθενής να υποβληθεί σε γονιδιακό έλεγχο για μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού. Σε περίπτωση που υπάρχουν όντως μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 η προφυλακτική μαστεκτομή με ταυτόχρονη αποκατάσταση μειώνει τον κίνδυνο να νοσήσει μία γυναίκα από καρκίνο του μαστού σε πολύ μεγάλο ποσοστό.

Τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 έχουν ογκοκατασταλτικό ρόλο και φυσιολογικά κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες συντελούν στην εξασφάλιση της σταθερότητας του γενετικού υλικού του κυττάρου (DNA) προλαμβάνοντας την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη. Το άτομο το οποίο κληρονομεί το γονίδιο αυτό με συγκεκριμένες μεταλλάξεις στην αλληλουχία του έχει υψηλό ρίσκο νόσου από καρκίνο του μαστού, καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο του προστάτη και διάφορους άλλους τύπους καρκίνου χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι ο φορέας αυτού του γονιδίου θα αναπτύξει τη νόσο στο άμεσο μέλλον καθώς η επιρροή του τρόπου ζωής και οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή του.

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Υποψίες νεοπλασματος μπορεί να σχηματιστούν σε περίπτωση εμφάνισης διαφόρων ευρημάτων είτε κατά τον προληπτικό έλεγχο της ασθενούς με μαστογραφία, είτε σε περίπτωση εύρεσης ψηλαφητού ευρήματος στο μαστό έπειτα από κλινικό έλεγχο ή σε περίπτωση εμφάνισης συγκεκριμένης κλινικής εικόνας όπως εξελκώσεις της θηλής, αιματηρή έκκριση κλπ που παραπέμπει σε καρκίνο του μαστού. Όταν όμως υπάρχει οποιαδήποτε υποψία κακοήθειας πρέπει η βλάβη να «ταυτοποιηθεί» δηλαδή να γίνει βιοψία.

Η διάγνωση λοιπόν του καρκίνου του μαστού βασίζεται στις εξής τρεις εξετάσεις:

- **Κλινική Εξέταση**: Περιλαμβάνει την επισκόπηση και την ψηλάφηση των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων.
- Την **ακτινολογική εξέταση**: Περιλαμβάνει μία σειρά εξετάσεων όπως η ακτινογραφία, η μαστογραφία και το υπερηχογράφημα των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων. Επιπλέον σε περιπτώσεις όπου ο ιστός του μαστού είναι πολύ πυκνός ή υπάρχουν εμφυτεύματα σιλικόνης μπορεί να γίνει μαγνητική τομογραφία. Περαιτέρω διερεύνηση μπορεί να πραγματοποιηθεί με εξετάσεις όπως η ακτινογραφία θώρακος, το υπερηχογράφημα κοιλίας και το σπινθηρογράφημα οστών ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο απομακρυσμένης διασποράς της νόσου (μετάστασης).
- **Ιστολογική εξέταση**: Πρόκειται για εργαστηριακή εξέταση η οποία πραγματοποιείται έπειτα από βιοψία σε συγκεκριμένο σημείο του μαστού όπου υπάρχει υποψία κακοήθειας. Αυτή η εξέταση θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και θα δώσει περισσότερες πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του όγκου.

4.1 Τεχνικές Βιοψίας μαστού

Οι τεχνικές βιοψίας μαστού είναι οι εξής:

- Η **παρακέντηση με λεπτή βελόνα** και αναρρόφηση υλικού προς κυτταρολογική εξέταση (FNA): Όπου εισάγεται μικρής διαμέτρου βελόνα από ειδικό ιατρό στην ύποπτη περιοχή αναρροφώντας στη συνέχεια με τη βοήθεια μιας σύριγγας υλικό το οποίο αποστέλλεται για κυτταρολογική εξέταση.
- Η βιοψία με **κόπτουσα βελόνη** (core biopsy): Πραγματοποιείται από το γιατρό με μια ελαφρώς μεγαλύτερη βελόνα, συχνά με τη βοήθεια υπερηχογραφήματος που οδηγεί τη βελόνα στον όγκο αφαιρώντας ένα δείγμα. Η ποσότητα του ιστού που συλλέγεται είναι μεγαλύτερη από την FNA και το αποτέλεσμα πιο αξιόπιστο.
- Η **βιοψία κενού (Vacuumbiopsy)**: Χρησιμοποιείται κυρίως σε όγκους μη ορατούς στους υπερήχους, όπως στην περίπτωση ύποπτων μικρο-αποτιτανώσεων, που χρειάζονται στερεοτακτική εντόπιση με μαστογραφία.
- Η **ανοικτή βιοψία**: Στην ανοικτή βιοψία ο χειρουργός αφαιρεί τον όγκο στο χειρουργείο όπου αποστέλλεται για ταχεία βιοψία και αναλόγως του αποτελέσματος αποφασίζεται ο τύπος της απαιτούμενης επέμβασης.

Σε περίπτωση εύρεσης κακοήθειας μπορεί να γίνει ανοσοϊστοχημικός έλεγχος στο δείγμα ούτως ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή.

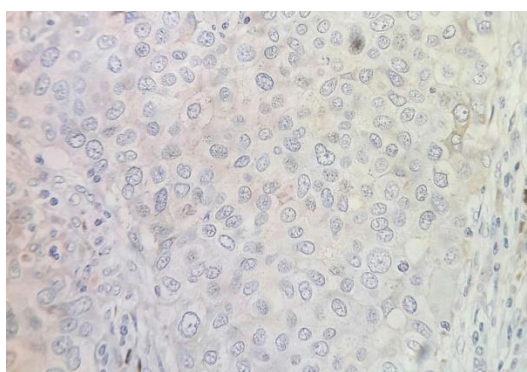
4.2 Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις

Για καλύτερη διερεύνηση της νόσου χρησιμοποιούνται διάφοροι ανοσοϊστοχημικοί προβλεπτικοί δείκτες όπως οι ορμονικοί υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας 2 (cerbB-2/Her2) οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στον τύπο της θεραπείας του ασθενούς.

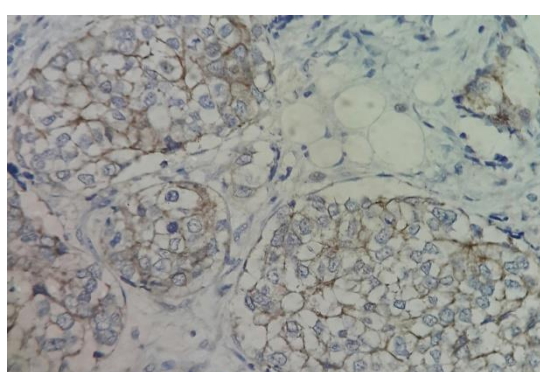
1) Χρώση για cerbB-2/Her2:

Το cerbB-2 (HER-2/neu) είναι ένα ογκογονίδιο το οποίο κωδικοποιεί μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη 185kDa. Το προϊόν του γονιδίου είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας με λειτουργία κινάσης τυροσίνης της οικογένειας των EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) οι οποίες συντελούν στον έλεγχο της επιθηλιακής ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Το προϊόν αυτό του γονιδίου HER-2/neu μπορεί να αξιολογηθεί με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημίας. Πρόκειται για μία μεμβρανική χρώση όπου το καφέ χρώμα υποδηλώνει την ύπαρξη του συγκεκριμένου υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη και αξιολογείται ως:

- **Αρνητική 1+/0:** Όταν υπάρχει ατελής ή απουσία μεμβρανικής χρώσης
- **Αμφισβητούμενη 2+:** Πλήρης μεμβρανική χρώση, μέτρια ή ασθενής σε τουλάχιστον 10% των κυττάρων
- **Θετική 3+ :** Έντονη, πλήρης μεμβρανική χρώση σε > 30% των κυττάρων



Εικόνα 9. Αποτέλεσμα χρώσης Her-2 αρνητικού καρκίνου του μαστού (x40), εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΠΓΝΑ



Εικόνα 10. Αποτέλεσμα χρώσης Her-2 θετικού καρκίνου του μαστού (x40), εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΠΓΝΑ

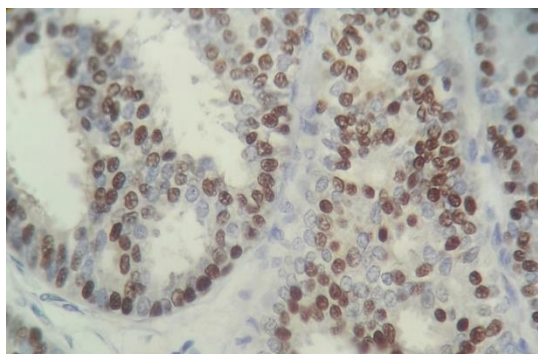
Η υπερέκφραση αυτού του ογκογονιδίου είναι παρούσα μέχρι και στο 30% των διηθητικών καρκίνων του μαστού. Επιπλέον εκτός από τη μέθοδο της κλασσικής

ανοσοϊστοχημείας μπορεί να εκτιμηθεί και με τη μέθοδο **FISH** (*Fluorescent in situ Hybridization*) παρέχοντας πιο ακριβή αποτελέσματα.

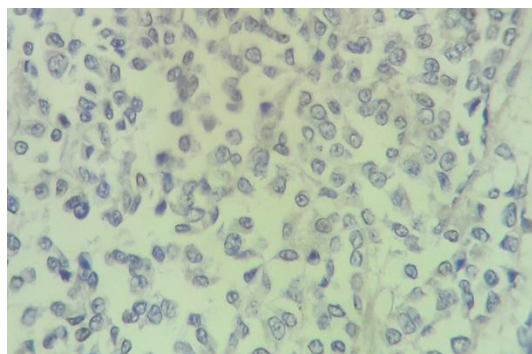
2) Χρώση ορμονικών υποδοχέων

Η ανίχνευση με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR) όπως και του ογκογονιδίου HER2 (c-erbB2) είναι αναπόσπαστα στοιχεία της εργαστηριακής διάγνωσης. Πρόκειται για πυρηνική χρώση καθώς οι αδέσμευτοι ορμονικοί υποδοχείς βρίσκονται χαλαρά συνδεδεμένοι στο πυρηνικό διαμέρισμα των κυττάρων ούτως ώστε όταν ο εξωπυρηνικός υποδοχέας δεσμευτεί με τα στεροειδή σχηματίζει ένα σύμπλεγμα ορμόνης-υποδοχέα, το οποίο με τη σειρά του μεταφέρεται στον πυρήνα και ενεργοποιείται, συντελώντας έτσι στην έναρξη της έκφρασης ειδικών κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών υπεύθυνων για την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Οι πρωτεΐνες που ρυθμίζονται από τη διέγερση των ορμονικών υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης είναι η καθεψίνη D, η p52 και η HSP (Heat Shock Protein). Οι ER θετικοί και PR θετικοί όγκοι φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση από ότι οι ER, PR αρνητικοί καθώς είναι πιο πιθανόν η νόσος να ανταποκριθεί στην ενδοκρινική αγωγή (ορμονοθεραπεία).

Το σύστημα αξιολόγησης του αποτελέσματος διαφέρει αναλόγως της μεθόδου που χρησιμοποιείται σε κάθε εργαστήριο. Μερικά από τα συστήματα αξιολόγησης αποτελούν: η καταμέτρηση των θετικών κυττάρων για ορμονικούς υποδοχείς με τη μορφή ποσοστού (%) ή με ένα σκορ αξιολόγησης θετικότητας της κλίμακας από το 0 έως το 8.



Εικόνα 11. ER, PR Θετικός καρκίνος του μαστού (x40), Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΠΓΝΑ



Εικόνα 12. ER, PR Αρνητικός καρκίνος του μαστού (x40), Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΠΓΝΑ

Επίσης διάφοροι άλλοι προγνωστικοί δείκτες οι οποίοι χρησιμοποιούνται είναι ο δείκτης μιτωτικής διαίρεσης **Ki-67**, πρόκειται για μία πρωτεΐνη η οποία εντοπίζεται στους πυρήνες των κυττάρων όταν αυτοί διαιρούνται. Το ποσοστό ανεύρεσής της αξιολογεί τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Όπως επίσης χρησιμοποιούνται και οι δείκτες **P120** και **E-Cadherin** οι οποίοι βοηθούν στον διαχωρισμό του λοβιακού καρκινώματος *in situ* με το πορογενές καρκίνωμα *in situ* αναλόγως με το αποτέλεσμα της ανοσοϊστοχημικής χρώσης του δείγματος.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο πρώιμος καρκίνος του μαστού μπορεί να υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή με επιτυχία. Οι διαθέσιμες μέθοδοι θεραπείας που ήδη υπάρχουν είναι αρκετά εξατομικευμένες, αφού η αντιμετώπιση εξαρτάται από το στάδιο εξέλιξης του όγκου, από τα χαρακτηριστικά του, από την ηλικία και την κατάσταση της υγείας της ασθενούς. Χρησιμοποιούνται κυρίως τέσσερις τεχνικές: η χειρουργική, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία.

5.1 Χειρουργική Θεραπεία

Βασική θεραπεία παραμένει η χειρουργική, καθώς όταν ο καρκίνος του μαστού αφορά μόνο το στήθος χωρίς μεταστάσεις στους άλλους ιστούς μια τοπική θεραπεία μπορεί να είναι αρκετή. Οι δύο κύριες κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων για τον καρκίνο του μαστού είναι:

- A)** Οι συντηρητικές χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης του μαστού (τοπική αφαίρεση του όγκου) οι οποίες περιλαμβάνουν:
- i. **Βιοψία (excisional biopsy)** όπου αφαιρείται όλος ο όγκος με υγιή όρια.
 - ii. **Ευρεία τοπική εκτομή** όπου μαζί με τον όγκο αφαιρείται και ένα υγιές τμήμα ιστού τουλάχιστον 2 εκ. γύρω από αυτόν.
 - iii. **Τεταρτεκτομή** όπου αφαιρείται όλο το τεταρτημόριο του μαστού στο οποίο υπήρχε καρκίνος.
- B)** Και η μαστεκτομή η οποία κατηγοριοποιείται στην:
- i. **Ολική ή απλή μαστεκτομή** όπου έχουμε αφαίρεση ολόκληρου του μαστικού αδένα μαζί με το υπερκείμενο δέρμα.
 - ii. **Εκτεταμένη ολική μαστεκτομή** η οποία περιλαμβάνει την ολική αφαίρεση του μαστού και τον πλήρη μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό χωρίς την αφαίρεση του μείζονος ή του ελάσσονος θωρακικού μυός.
 - iii. **Ριζική μαστεκτομή** η οποία χωρίζεται στην κλασική ριζική μαστεκτομή κατά Halstead όπου αφαιρείται όλος ο μαστικός αδένας, το περιεχόμενο της μασχάλης, ο μείζονας και ο ελάσσονας θωρακικός μυς. Και στην Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή η

οποία είναι όμοια της ριζικής μαστεκτομής κατά Halstead με τη μόνη διαφορά της μη εκτομής του μείζονα θωρακικού μυός.

5.2 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία γίνεται όταν πραγματοποιηθεί συντηρητική χειρουργική θεραπεία ή και σε περίπτωση μαστεκτομής. Αυτή η θεραπεία επιτρέπει να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου καθώς χρησιμοποιώντας ακτίνες X καταστρέφονται τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα στο μαστό ή σε ιστούς του μαστού μετά την επέμβαση. Χορηγείται συνήθως για περίοδο πέντε έως έξι εβδομάδων. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να μειώσει το μέγεθος του όγκου ή για την ανακούφιση του πόνου ή άλλων συμπτωμάτων.

5.3 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία μειώνει την πιθανότητα επανεμφάνισης του καρκίνου. Συνήθως χρησιμοποιείται επιπρόσθετα με τη χειρουργική επέμβαση και την ακτινοθεραπεία. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες χημειοθεραπευτικής αγωγής ανάλογα με το σχήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης που χρησιμοποιείται.

- Η **Adjuvant chemotherapy** η οποία χορηγείται έπειτα από χειρουργική αφαίρεση του όγκου για να καταστρέψει τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες υποτροπής της νόσου.
- Η **Neoadjuvant chemotherapy** η οποία χορηγείται πριν τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου για την μείωση του μεγέθους του αλλά και για την μελέτη της ανταπόκρισης της ασθενούς σε συγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.
- Και η χημειοθεραπεία για προχωρημένο καρκίνο του μαστού (**Chemotherapy for advanced breast cancer**) όπου χρησιμοποιείται ως κύρια γραμμή θεραπείας σε γυναίκες όπου ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί εκτός του μαστού και της μασχαλιαίας περιοχής.

Συνήθως στη χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται συνδυασμός πολλών φαρμάκων. Μερικά από τα πιο κοινά χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι τα εξής:

- Ανθρακυκλίνες, όπως η δοξορουβικίνη (Adriamycin®) και η επιρουμπικίνη (Elevance®)

- Ταξάνες, όπως η πακλιταξέλη (Taxol®) και η δοσιταξέλη (Taxotere®)
- 5-φθοριουρακίλη (5-FU)
- Κυκλοφωσφαμίδη (Cytosan®, Endoxan®)
- Καρβοπλατίνη (Paraplatin®)

5.4 Ορμονοθεραπεία

Η ορμονοθεραπεία χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχουν ορμονικοί υποδοχείς στα καρκινικά κύτταρα, στοχεύοντας στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων καταργώντας το ερέθισμα πολλαπλασιασμού που προκαλούν τα οιστρογόνα στα κύτταρα του ορμονοεξαρτούμενου καρκίνου του μαστού. Όπως και η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία αποσκοπεί στην αποφυγή εμφάνισης μεταστάσεων και συνήθως χορηγείται μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης των ορμονικών θεραπειών χωρίζονται σε:

- Ουσίες που εμποδίζουν την δράση των οιστρογόνων
 - Ταμοξιφαίνη:** Ένας ανταγωνιστής της οιστραδιόλης στη δέσμευση των υποδοχέων των οιστρογόνων. Χορηγείται σε γυναίκες με ορμονοευαίσθητο καρκίνο ανεξάρτητα από την εμμηνορρυσιακή τους κατάσταση.
 - Άλλα αντι-οιστρογόνα** όπως η **φουλβεστράντη (fulvestrant)**, ένας ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων.
- Ουσίες που διακόπτουν τη σύνθεση των οιστρογόνων
 - LHRHa** (φαρμακευτική ωοθηκεκτομή): Χορηγείται μόνο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα ανάλογα του υποθαλαμικού εκλυτικού παράγοντα των γοναδοτροπινών (LHRHa) συνδέονται με τον αντίστοιχο υποδοχέα της υπόφυσης προκαλώντας στην πορεία μεγάλη μείωση των γοναδοτροπινών, έχοντας ως αποτέλεσμα τη διακοπή της σύνθεσης οιστρογόνων από τις ωοθήκες.
 - Αναστολείς της αρωματάσης:** Πρόκειται για φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες χορηγούνται μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αδρανοποιούν ή αναστέλλουν τη λειτουργία της αρωματάσης, ενός ενζύμου απαραίτητου για τη μετατροπή των πρόδρομων επινεφριδικών ουσιών σε οιστρογόνα.

- Ουσίες με διάφορους άλλους μηχανισμούς δράσης οι οποίες χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά όπως:
 - i. Οι **προγεστίνες** (οξική μεγεστρόλη και οξική μεδροξυπρογεστερόνη) οι οποίες δρουν στους ορμονικούς υποδοχείς κάνοντας τα καρκινικά κύτταρα λιγότερο ευαίσθητα στην δράση των οιστρογόνων. Χρησιμοποιούνται ως θεραπεία τρίτης επιλογής.
 - ii. Και η **υψηλή δόση οιστρογόνων** η οποία υπήρξε θεραπεία εκλογής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού πριν από την εισαγωγή της ταμοξιφαίνης.

5.5 Her2 Θετικός καρκίνος του μαστού- Θεραπεία

Επίσης ακόμη μία κατηγορία διαφορετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης αποτελούν οι γυναίκες με **Her-2** θετικό καρκίνο του μαστού. Διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται είναι τα εξής:

- Η **Τραστουζουμάμπη** (Herceptin), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο αναγνωρίζει και δεσμεύει τον υποδοχέα Her2 ασκώντας με τον τρόπο αυτό την αντι-νεοπλασματική του δράση παρεμποδίζοντας την ικανότητα του καρκινικού κυττάρου να λαμβάνει σήματα που είναι υπεύθυνα για τη διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό του και κατά δεύτερον βοηθώντας το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού να αναγνωρίσει τα καρκινικά κύτταρα και να τα καταστρέψει.
- Το **T-DM1** ή αλλιώς **τραστουζουμάμπη-εμτανσίνη** (Kadcyla), πρόκειται για ένα HER2-στοχευμένο συζευγμένο αντίσωμα-φάρμακο το οποίο περιέχει το μονοκλωνικό αντίσωμα (τραστουζουμάμπη) και το χημειοθεραπευτικό φάρμακο εμτανσίνη (emtansine). Κύριος ρόλος του είναι να μεταφέρει το κυτταροτοξικό φάρμακο εμτανσίνη στα Her2 θετικά καρκινικά κύτταρα στοχευμένα με τη βοήθεια του μονοκλωνικού αντισώματος. Το μονοκλωνικό αντίσωμα προσκολλάται στα Her2 θετικά κύτταρα παρεμποδίζοντας την κυτταρική σηματοδότηση για τη διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου και βοηθάει στην μεταφορά της κυτταροτοξικής ουσίας εμτανσίνης στο καρκινικό κύτταρο η οποία καθώς εισέρχεται στο κύτταρο ενεργοποιείται καταστρέφοντάς το.

- Η **Περτουζουμάμπη** (Perjeta), όπως και το Herceptin, χρησιμοποιείται έναντι του HER2-θετικού καρκίνου του μαστού παρεμποδίζοντας την ικανότητα του καρκινικού κυττάρου να λαμβάνει σήματα που είναι υπεύθυνα για τη διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου.
- Η **Λαπατινίμπη** (Tykerb) η οποία χρησιμοποιείται έναντι του HER2-θετικού καρκίνου του μαστού παρεμποδίζοντας συγκεκριμένες πρωτεΐνες οι οποίες προκαλούν ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη.

5.6 Νεότερα δεδομένα

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Αγγλία από τον καθηγητή Nigel Bundred και παρουσιάστηκε στο 10^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο για τον Καρκίνο του Μαστού στο Άμστερνταμ, βρήκαν μία νέα και πολλά υποσχόμενη θεραπεία η οποία κατάφερε να εξαφανίσει τους καρκινικούς όγκους στο μαστό γυναικών μέσα σε 11 ημέρες από την έναρξή της. Η έρευνα αφορούσε 257 ασθενείς με επιθετικής μορφής Her2 θετικό καρκίνο του μαστού και έγινε από το Πανεπιστήμιο του Μάντσεστερ σε συνεργασία με το πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της πόλης. Η θεραπεία βασίζεται στον συνδυασμό δύο ήδη γνωστών φαρμάκων, του Herceptin και του Tyverb και σχεδόν 9 στις 10 γυναίκες έδειξαν σημαντική ανταπόκριση στην συγκεκριμένη θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατάφεραν να εξαφανίσουν εξ ολοκλήρου όγκους μεγέθους έως και 3 εκατοστών. Ο ακριβής μηχανισμός επιτυχίας αυτής της θεραπείας δεν είναι ακόμα γνωστός, υποθέτουν όμως ότι σταματά τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων πυροδοτώντας παράλληλα την ανοσολογική απόκριση.

Επίσης έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον καθηγητή Βιολογίας του University of Texas στο Σαν Αντόνιο, Matthew Gdovin, παρουσιάζοντάς τη με δημοσίευση στο επιστημονικό περιοδικό «The Journal of Clinical Oncology». Έδειξε τα αποτελέσματα μιας νέας μεθόδου θεραπείας για μη χειρουργήσιμους όγκους και για ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να χορηγηθεί ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Αυτή η μέθοδος δοκιμάστηκε σε ποντικούς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού ενίοντας στο εσωτερικό του όγκου την χημική ουσία νιτροβενζαλδεϋδη εφαρμόζοντας έπειτα μια δέσμη υπεριώδους ακτινοβολίας στον συγκεκριμένο ιστό. Τα αποτελέσματα του πειράματος έδειξαν ότι το 95% των καρκινικών κυττάρων ήταν νεκρά μέσα στις πρώτες δύο ώρες, σταματώντας την αύξηση του όγκου και διπλασιάζοντας τις πιθανότητες επιβίωσης των ποντικών. Η έρευνα συνεχίζεται και σε ανθεκτικούς στη φαρμακευτική θεραπεία όγκους.

Επιπλέον σύμφωνα με μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Λονδίνο με επικεφαλή τον καθηγητή Charles Swanton και δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Science, ανακάλυψαν μία εξατομικευμένη μέθοδο πρόβλεψης μοναδική για κάθε ασθενή. Σύμφωνα με τη μελέτη του γονιδιώματος περίπου 200 ασθενών ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του πνεύμονα, με την βοήθεια αυτής της τεχνικής πρόβλεψαν τον

αριθμό των αντιγόνων που υπήρχε σε κάθε όγκο και το ποσοστό εκ των οποίων αποτελούσαν κοινά αντιγόνα σε όλη την έκτασή του. Επιπλέον έπειτα από συλλογή των δεδομένων των ασθενών από μία Αμερικάνικη μελέτη όπου τους είχε χορηγηθεί pembrolizumab (Keytruda), ένα φάρμακο το οποίο αποτρέπει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να συνδεθούν με την πρωτεΐνη PD-L1 (εκκρίνεται από τους όγκους και απενεργοποιεί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού), χώρισαν τους ασθενείς με τη βοήθεια αυτής της νέας μεθόδου σε δύο ομάδες ανάλογα με την αντιγονική ποικιλομορφία του όγκου. Παρατήρησαν έτσι ότι 12 από τους 13 ασθενείς οι οποίοι είχαν πολλά κοινά αντιγόνα σε όλη την έκταση του όγκου, είχαν ανταποκριθεί καλά στη θεραπεία ενώ ασθενείς που παρουσίαζαν ανομοιογένεια στα αντιγόνα των καρκινικών τους κυττάρων είχαν ανταποκριθεί μόνο 2 από τους 18 στο σύνολό τους στην ανοσοθεραπεία. Εν ολίγης τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η ανοσοθεραπεία απέδιδε καλύτερα και πιο αποτελεσματικά σε ασθενείς που είχαν κοινά αντιγόνα στην επιφάνεια των περισσότερων καρκινικών κυττάρων. Ανοίγοντας έτσι δρόμο ανάπτυξης νέων εξατομικευμένων θεραπειών του καρκίνου, πιο αποτελεσματικών αναλόγως της ιδιαιτερότητας του κάθε ασθενή.

6. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

6.1 Περιβάλλον

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μη βιομηχανοποιημένες χώρες έχουν λιγότερη συχνότητα στα περιστατικά καρκίνου του μαστού από τις βιομηχανοποιημένες χώρες. Επιπλέον διάφορες συνθετικές χημικές ουσίες επονομαζόμενες ως «ξενο-οιστρογόνα» (xenoestrogens) ενοχοποιούνται από αρκετούς για καρκίνο του μαστού και υπάρχουν σε διάφορα υλικά όπως:

- **4-MBC (4-Methylbenzylidene camphor)**, πρόκειται για μια χημική ουσία η οποία προστατεύει έναντι της UVB ακτινοβολίας και χρησιμοποιείται στα αντηλιακά προϊόντα, τα κραγιόν και άλλα καλλυντικά
- **Ατραζίνη (Atrazine)**, ευρέως χρησιμοποιούμενο φυτοφάρμακο για την καταστροφή των αγριόχορτων
- **Δισφαινόλη Α (BPA)**, χρησιμοποιείται ως πρόσθετο μαζί με άλλα χημικά για την παρασκευή πολυκαρβονικών πλαστικών (PC). Βρίσκεται σε διάφορες συσκευασίες τροφίμων και αναψυκτικών, σε πλαστικά μπουκάλια, ως επίστρωση σε ορισμένες μεταλλικές κονσέρβες, σε οικιακά ηλεκτρικά σκεύη και σε παιδικά παιχνίδια
- **Πολυχλωριωμένα διφαινόλια (PCBs)**, χρησιμοποιούνταν παλιά ως ψυχτικά υγρά σε ηλεκτρικά συστήματα
- **Parabens**, πρόκειται για ευρέως χρησιμοποιούμενα συντηρητικά σε καλλυντικά και φαρμακευτικά προϊόντα, λοσιόν, οδοντόκρεμες, αποσμητικά κλπ
- **Οι φθαλικές ενώσεις (Phthalates)**, χρησιμοποιούνται κυρίως ως πρόσθετες ουσίες στα πλαστικά για την αύξηση της ευλυγισίας τους, σε χρώματα βαφής και σε μικρότερη συγκέντρωση σε καλλυντικά, σε αρώματα, βερνίκια νυχιών κλπ

Οι παραπάνω ουσίες μιμούνται τα οιστρογόνα στο ανθρώπινο σώμα καθώς μπορούν να προσδεθούν με τους υποδοχείς οιστρογόνων, επηρεάζοντας έτσι την ισορροπία των ορμονών στον ανθρώπινο οργανισμό και προκαλώντας αύξηση των οιστρογόνων.

Αυξάνοντας την έκθεση του οργανισμού μας σε ουσίες «μιμούμενες» τα οιστρογόνα μπορεί να προκληθεί:

- Αύξηση σωματικού βάρους καθώς επηρεάζεται η αντίδραση της αρωματοποίησης στον λιπώδη ιστό αυξάνοντας κατά συνέπεια τα λιποκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους παράγουν περισσότερα οιστρογόνα
- Και υπάρχει αύξηση της πιθανότητας να νοσήσει κάποιος από καρκίνο του μαστού

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε από μία αγγλική ομάδα με επικεφαλής την Καθηγήτρια Darbre, διαπίστωσαν σε 20 καρκίνους του μαστού την παρουσία ισχυρών συγκεντρώσεων συντηρητικών από αυτά που χρησιμοποιούνται στα αποσμητικά: τα parabens. Όμως ο μικρός αριθμός δειγμάτων που μελέτησαν δεν επιτρέπει την επιβεβαίωση των ανησυχητικών συμπερασμάτων. Επιπλέον σύμφωνα με μια μεγάλη στατιστική μελέτη την οποία πραγματοποίησε ο D. Mirick τον Οκτώβριο του 2002 σε περισσότερες από 1500 γυναίκες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αποσμητικά, ακόμα και σε συνδυασμό με εντατικό ξύρισμα, δεν αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο στήθος.

Επιπλέον εκτός των χημικών παραγόντων έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να έχει μεταλλαξιγόνο δράση. Ένα από τα παραδείγματα της μεταλλαξιόγону δράσης της ακτινοβολίας είναι η ακτινοθεραπεία στον θώρακα πριν την ηλικία των 30 ετών (συνήθως γίνεται για τη νόσο του Hodgkin) η οποία μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, γι αυτό συστήνεται τακτική παρακολούθηση έπειτα από τη συγκεκριμένη θεραπεία.

6.2 Διατροφή

Τα ακριβή αίτια που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη. Μολονότι οι αποδεδειγμένα καρκινογόνοι διατροφικοί παράγοντες είναι πολύ λίγοι, εντούτοις επιδημιολογικές έρευνες αποδεικνύουν ότι η διατροφή συνδέεται με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε σημαντικό βαθμό. Μια σειρά διατροφικών συνηθειών όπως η διατροφή με γεύματα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά, χωρίς φρούτα και λαχανικά και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού.

Επιπλέον η υιοθέτηση διαφόρων συνηθειών όπως η έλλειψη σωματικής άσκησης και η καθιστική ζωή μπορεί να αποτελέσουν παράγοντα ανάπτυξης πολλών ασθενειών ανάμεσα σε αυτές και του καρκίνου του μαστού. Η τακτική, έντονη άσκηση κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της έμμηνης ρύσης, να επιμηκύνει τον χρόνο μεταξύ των περιόδων ή να ελαττώσει τον αριθμό των εμμηνορυσιακών κύκλων μειώνοντας έτσι την έκθεση της γυναίκας στα οιστρογόνα.

Επίσης παράγοντας κινδύνου αποτελεί και η παχυσαρκία καθώς έχει συσχετιστεί με τον καρκίνο του μαστού. Το υπερβολικό βάρος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ιδίως μετά την εμμηνόπαυση διότι υπάρχει αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων. Αυτό συμβαίνει διότι η παραγωγή των οιστρογόνων στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση γίνεται κυρίως μέσα σε λιπώδη ιστό με τη μετατροπή των επινεφριδικών ανδρογόνων σε οιστρογόνα από την αρωματάση, ένα ένζυμο που βρίσκεται κυρίως στο λίπος.

Αντιθέτως έρευνες έχουν δείξει ότι οι βιταμίνες Α και Ε, η β-καροτίνη και η ρετινόλη μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

6.3 Κληρονομικότητα-Γενετικοί παράγοντες

Τα τελευταία 20 χρόνια πολλά από τα γεγονότα που οδηγούν στην ογκογένεση και στην ανάπτυξη του όγκου έχουν διασαφηνισθεί. Η κακοήθης εξαλλαγή ξεκινά όταν οι φυσιολογικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες του κυττάρου μεταλλάσσονται έτσι ώστε ο έλεγχος της κυτταρικής διαίρεσης να χάνεται. Αυτό μπορεί να συμβεί διαμέσου της ενεργοποίησης των ογκογονιδίων ή της απώλειας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή με συνδυασμό και των δύο. Περίπου το 70% των καρκίνων του μαστού εκτιμάται ότι έχουν κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 προδιαθέτουν, δηλαδή σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών αλλά και άλλων μορφών καρκίνου. Κληρονομικές μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά ανιχνεύονται μέχρι και σε ποσοστό 80% των οικογενών μορφών της νόσου.

Εκτός από τους παραπάνω προδιαθεσικούς δείκτες πρόσφατες έρευνες έχουν εντοπίσει νέα γονίδια τα οποία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού όπως τα BARD1, BRIP1, NBN, RAD50 και RAD51C τα οποία συμμετέχουν στον μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA αλληλεπιδρώντας με τα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Έχοντας έτσι ως συνέπεια μεταλλάξεις σε αυτά να προσδίδουν μια αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού έως 4-5 φορές. Ορισμένα από αυτά τα γονίδια συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για άλλους καρκίνους όπως ο καρκίνος του παγκρέατος, ο καρκίνος των ωοθηκών και τα σαρκώματα. Επίσης οι μεταλλάξεις στο p53 γονίδιο είναι οι πιο συχνά απαντούμενες στις ανθρώπινες κακοήθειες συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού. Η έκφραση του p53 έχει συσχετισθεί με μακρύτερο διάστημα υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες.

7. ΟΡΜΟΝΕΣ

Όπως ορίστηκε από τον Starling, ορμόνη είναι μία ουσία που εκκρίνεται στο κυκλοφορικό σύστημα από ένα όργανο και επιδρά στη λειτουργία άλλων οργάνων απομακρυσμένων από το σημείο της σύνθεσής της. Η πρώτη αναφορά ότι οι ορμόνες δύναται να αποτελέσουν καρκινογόνες ουσίες έγινε το 1932 όταν ο Lacassagne προκάλεσε τη δημιουργία όγκων του μαστού σε αρσενικά ποντίκια με το οιστρογόνο βενζοϊκή οιστρόνη.

Γενικά οι ορμόνες μπορεί να ταξινομηθούν σε δύο ευρείες ομάδες:

- 1) Στις μη στεροειδείς (αμινοξέα, πεπτίδια και πολυπεπτίδια) τα οποία συνήθως χρειάζονται υποδοχείς εντοπισμένους στην κυτταρική μεμβράνη που ρυθμίζουν τα δεύτερα αγγελιοφόρα μόρια όπως το cAMP, ώστε να παρεμβαίνουν στη δράση τους
- 2) Και σε στεροειδείς οι οποίες συνδέονται απευθείας σε ενδοκυτταρικούς υποδοχείς ώστε να μεσολαβούν στη δράση τους.

7.1 Στεροειδείς ορμόνες και καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού όμως, εξαρτάται κυρίως από στεροειδείς ορμόνες για την αύξηση και την βιωσιμότητά του και κυρίως από τα οιστρογόνα. Όλα τα στεροειδή συντίθενται από τον κοινό πρόγονο τη χοληστερόλη. Η κύρια περιοχή σύνθεσης των οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι η παραθυλακιώδη περιοχή στις ωοθήκες. Η σύνθεση των ωοθηκικών στεροειδών στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι κυκλική και ρυθμίζεται μέσω του ανατροφοδοτούμενου άξονα γονάδων-υποθαλάμου-υπόφυσης. Άλλες περιοχές σύνθεσης οιστρογόνων είναι τα μεσεγχεματικά κύτταρα στον λιπώδη ιστό και το δέρμα. Αυτά καθίστανται κύριες πηγές σύνθεσης οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου τα επινεφριδιακής σύνθεσης ανδρογόνα και πιο συγκεκριμένα η ανδροστενδιόνη μετατρέπονται σε οιστρόνη από την αρωματάση του κυτοχρώματος p450. Κάποια μόρια οιστρόνης μπορούν τότε να μετατραπούν σε οιστραδιόλη-17β από τις δεϋδρογονάσες του 17β-υδροξυστεροειδούς ή να μετατραπεί σε θειϊκή οιστρόνη δρώντας κατά αυτόν τον τρόπο ως απόθεμα οιστρόνης στον οργανισμό. Η σύνθεση των οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν είναι κυκλική αλλά τα

επίπεδα στον ορό και στους ιστούς τοπικά μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ατόμων λόγω των διαφορετικών περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων π.χ. παχυσαρκία και γενετικοί πολυμορφισμοί σε ένζυμα του μεταβολισμού των στεροειδών ορμονών.

Η μεταφορά των στεροειδών ορμονών στο αίμα γίνεται έπειτα από τη σύνδεσή τους με διάφορες πρωτεΐνες όπως η σφαιρίνη σύνδεσης των ορμονών του φύλου (SHBG) και η αλβουμίνη. Μόνο ένα μικρό ποσοστό βρίσκεται σε ασύζευκτη μορφή το οποίο θεωρείται ότι αποτελεί το βιολογικά ενεργό κλάσμα. Η πλειοψηφία των στεροειδών ορμονών που εισέρχονται στο κύτταρο προέρχονται από το μικρό ασύζευκτο κλάσμα στην κυκλοφορία το οποίο μπορεί να εισέλθει με παθητική διάχυση. Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι ορισμένα κακοήθη κύτταρα έχουν μηχανισμούς για τη διευκόλυνση και την ενεργό μεταφορά των στεροειδών ορμονών από την αιματική ροή στο εσωτερικό του κυττάρου. Συγκεκριμένα σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα μεγάλης χημικής συγγένειας μεταξύ της ορμόνης και του ορμονικού υποδοχέα το οποίο έπειτα από μία διαμορφωτική αλλαγή ή ενεργοποίηση μεταφέρεται στον πυρήνα όπου συνδέεται με εξειδικευμένα παλινδρομικά μοτίβα του DNA ρυθμίζοντας έτσι την ταχύτητα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Τα αντι-οιστρογόνα π.χ. η ταμοξιφαίνη προσδένονται στον υποδοχέα των οιστρογόνων και μετατοπίζονται στον πυρήνα ώστε το σύμπλοκο αντι-οιστρογόνου – πρωτεΐνης/υποδοχέα να είναι βιολογικά ανενεργό παρεμποδίζοντας έτσι την επίπτωση των οιστρογόνων στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επίσης τον ρόλο του «αντι-οιστρογόνου» τον έχει και η προγεστερόνη δρώντας προστατευτικά για το κύτταρο.

7.2 Ορμόνες θυρεοειδούς και καρκίνος του μαστού

Επίσης ο θυρεοειδής αδένας παράγει ορμόνες που περιέχουν ιώδιο όπως η θυροξίνη (T4) ή τετραϊωδοθυρονίνη και η τριϊωδοθυρονίνη (T3). Οι ορμόνες αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό και την ανάπτυξη πολλών φυσιολογικών κυττάρων αλλά και ορισμένων όγκων. Ερευνητές από το Aarhus University Hospital εξέτασαν στοιχεία που αφορούσαν γυναίκες από τη Δανία από το 1978 μέχρι το 2013, εκ των οποίων καμία δεν είχε καρκίνο όταν άρχισε η μελέτη. Οι επιστήμονες κατέγραψαν 61.873 γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό και 80.343 με υποθυρεοειδισμό. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό είχαν 11% μεγαλύτερο κίνδυνο

καρκίνου του μαστού συγκριτικά με όσες είχαν φυσιολογική λειτουργία του αδένου. Από την άλλη μεριά οι γυναίκες με υποθυρεοειδισμό είχαν 6% μικρότερο κίνδυνο. Επίσης παρόμοια συσχέτιση μεταξύ υπερθυρεοειδισμού και καρκίνου του μαστού έχει διαπιστωθεί και σε τρεις άλλες μελέτες. Ακόμη φαίνεται πως η θεραπεία έναντι του υπερθυρεοειδισμού έχει ενοχοποιηθεί στο παρελθόν για την αύξηση του κινδύνου νόσησης από καρκίνο του μαστού.

7.3 Παράγοντες κινδύνου

Με βάση τα παραπάνω έχουν διαπιστωθεί σήμερα κάποιοι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι αφορούν:

- Διάφορα φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση νοσημάτων του θυρεοειδούς
- Η λήψη οιστρογόνων ορμονών μακροχρόνια ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έπειτα από εμμηνόπαυση όπως και η λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων από το στόμα χωρίς προγεστερόνη έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού
- Η έναρξη της έμμηνου ρύσης πριν την ηλικία των 12 ετών και η καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης μετά την ηλικία των 55 ετών
- Η γέννηση παιδιού σε μεγάλη ηλικία (>35 ετών) ή η ατεκνία

Επιπλέον ακόμα ένας παράγοντας είναι το φύλο και η ηλικία καθώς επιδημιολογικά ο καρκίνος του μαστού είναι συχνότερος στις γυναίκες από ότι στους άντρες (100 γυναίκες: 1 άνδρας) και ο κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασίας αυξάνεται ανάλογα με την πρόοδο της ηλικίας.

8. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

8.1 Γενικά

Ως καρκινικός δείκτης μπορεί να θεωρηθεί κάθε βιολογική ουσία που μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά ή να εκτιμηθεί ποιοτικά και δίνει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη, τη φύση, την πιθανότητα υποτροπής της νόσου ή την μεταστατική εξάπλωση της κακοήθους διεργασίας στον οργανισμό. Περιλαμβάνουν ουσίες όπως ένζυμα, πρωτεΐνες και μικρότερα πεπτίδια που εκκρίνονται στα σωματικά υγρά από όγκους καθώς και αντιγόνα που εκφράζονται στις κυτταρικές επιφάνειες.

Οι καρκινικοί δείκτες διακρίνονται σε:

- **Δείκτες Υδατανθρακικών αντιγόνων:** Όπως το CA 125, CA 19-9, CA 15-3 κλπ
- **Ογκοεμβρυϊκές πρωτεΐνες:** CEA, AFP, β-hCG
- **Ένζυμα ή ισοένζυμά τους:** ALP, νευροειδική ενολάση, PSA, PAP, καθεψίνη-D κλπ
- **Ορμόνες και υποδοχείς τους:** ACTH, Καλσιτονίνη, ER, PgR κλπ
- **Προϊόντα ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων:** c-erbB-2/neu, c-myc, p53, Bcl-2 κλπ
- **Διάφορες ειδικές πρωτεΐνες ορού:** TG, β2-μικροσφαιρίνη, S-100 κ.α.
- **Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού:** PCNA, Ki-67 κ.α
- **Δείκτες συνοχής κυττάρων:** Κυτταροκερατίνες (TPA, TPS, CYFRA 21-1), E-Cadherin, ιντεγκρίνες κλπ

Από τους παραπάνω δείκτες υπεύθυνοι για τον καρκίνο του μαστού είναι οι προγνωστικοί δείκτες, οι οποίοι αναλύθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο, υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, το ογκογονίδιο Her-2/neu κλπ. Όπως και οι δείκτες παρακολούθησης **CA 15.3** και **CEA**.

8.2 Δείκτες CA 15.3 και CEA

Ο καρκινικός δείκτης **CA 15.3** πρόκειται για μία υψηλού μοριακού βάρους γλυκοπρωτεΐνη (>400 kD) η οποία ανήκει στην υποομάδα των σιαλυλιωμένων γλυκοπρωτεϊνών που χαρακτηρίζονται ως πολυμορφικές επιθηλιακές βλεννίνες (PEM). Οι PEM απαντώνται φυσιολογικά συνήθως στις εκκρίσεις του αυλού των αδενικών κυττάρων και δεν κυκλοφορούν στο αίμα. Όταν τα κύτταρα γίνονται κακοήγη και οι βασικές τους μεμβράνες διαπερατές, οι πολυμορφικές επιθηλιακές βλεννίνες ανιχνεύονται στον ορό με την ανίχνευση του CA 15.3.

Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο **CEA** είναι μια μονομερής γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος περίπου ίσο με 18 kD. Παράγεται κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης και ο σχηματισμός του μειώνεται συνεχώς μετά την γέννηση έτσι ώστε σε φυσιολογικό ενήλικα μη καπνιστή η τιμή του να φτάνει περίπου τα 5 ng/mL ενώ στους καπνιστές τα 10 ng/mL. Υψηλές συγκεντρώσεις παρατηρούνται συνήθως στο ορθοκολικό καρκίνωμα. Επίσης αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται σε προχωρημένο καρκίνο του μαστού και σε άλλους καρκίνους όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του παγκρέατος κλπ.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός του CA 15.3 σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό του CEA χρησιμοποιούνται ως βοήθημα για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του μαστού και σε συνδυασμό με άλλες κλινικές και διαγνωστικές διαδικασίες βοηθούν:

- Στην έγκαιρη ανίχνευση υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία
- Στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

9. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

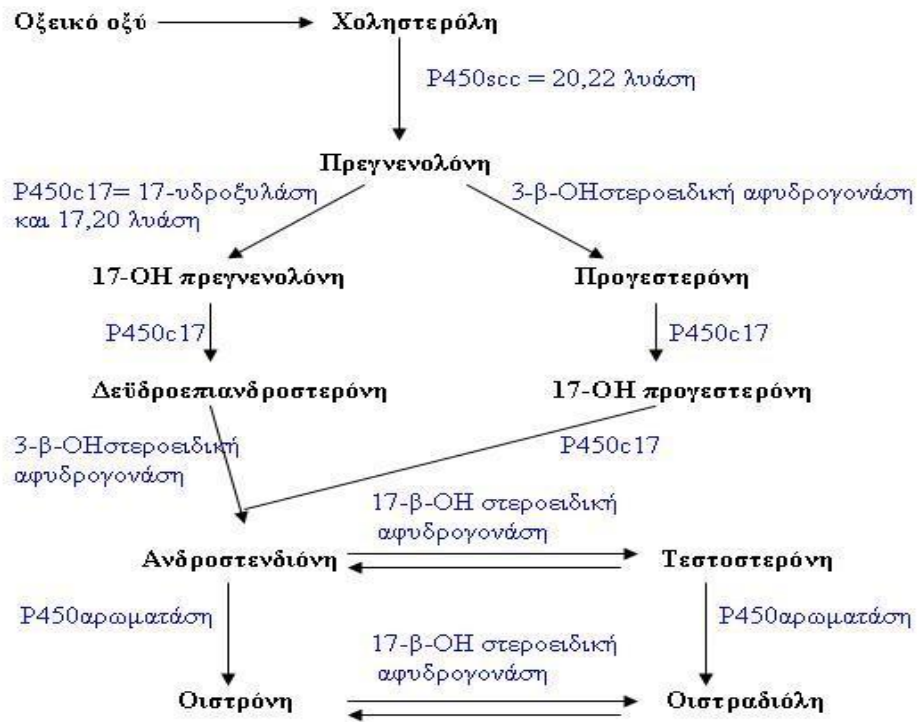
9.1 Χοληστερόλη

Τα κύρια λιπίδια του πλάσματος είναι τα λιπαρά οξέα, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια. Υψηλές συγκεντρώσεις λιπιδίων στο πλάσμα, ιδίως της χοληστερόλης αποτελούν δείκτη προδιάθεσης διαφόρων ασθενειών καθώς σχετίζεται με διάφορες καρδιαγγειακές νόσους όπως επίσης σύμφωνα με έρευνες η υπερλιπιδαιμία, δηλαδή η υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης πάνω από το επιτρεπτό όριο τιμών, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού.

Η χοληστερόλη είναι μια οργανική ένωση η οποία με βάση τη χημική της δομή ανήκει στην ομάδα των στεροειδών. Πρόκειται για ένα υδρόφοβο στη μεγαλύτερη του έκταση μόριο, σημαντικό για τη δομή της μεμβράνης των κυττάρων και πρόδρομος των στεροειδών ορμονών και των χολικών οξέων. Η χοληστερόλη περιέχεται στο λίπος της τροφής και συντίθεται στο ήπαρ. Στο αίμα μεταφέρεται συνήθως με τη βοήθεια των λιποπρωτεϊνών οι οποίες διακρίνονται σε 5 μεγάλες τάξεις ανάλογα με τις φυσικές και χημικές τους ιδιότητες και ταξινομούνται ως εξής:

- Σε **χυλομικρά (CM)**: Συντίθενται στο έντερο και κύρια λειτουργία τους είναι η μεταφορά εξωγενών τριγλυκεριδίων.
- Σε **πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)**: Συντίθενται στο ήπαρ και κύρια λειτουργία τους είναι η μεταφορά ενδογενών τριγλυκεριδίων.
- **Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL)**: Προέρχονται από τον καταβολισμό των VLDL και είναι πρόδρομος των LDL.
- **Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)**: Προέρχονται από τον καταβολισμό των VLDL μέσω IDL με κύρια λειτουργία τους την μεταφορά της χοληστερόλης στους ιστούς.
- **Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)**: Συντίθενται στο ήπαρ και στο έντερο αλλά μπορούν να σχηματιστούν και από τον καταβολισμό των CM και των VLDL. Κύρια λειτουργία τους είναι η ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης παραλαμβάνοντάς την από γηρασμένα κύτταρα και άλλες λιποπρωτεΐνες, μεταφέροντάς την σε υπολείμματα σωματιδίων τα οποία παραλαμβάνονται από το ήπαρ.

Ορμόνες που προέρχονται από την χοληστερόλη είναι οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων, γνωστές ως **κορτικοειδή** και διάφορες ορμόνες αναπαραγωγής όπως τα **οιστρογόνα** (οιστραδιόλη, οιστρόνη και οιστριόλη), η **προγεστερόνη** καθώς και τα ανδρογόνα **τεστοστερόνη** και **ανδροστενδιόνη**.



Εικόνα 13. Βιοσύνθεση Οιστρογόνων στις ωθήκες

Η βιοσύνθεση του οιστρογόνου στα κύτταρα του ωοθυλακίου αρχίζει με την σύνθεση ανδροστενδιόνης από τη χοληστερόλη. Η ανδροστενδιόνη διαπερνά τον βασικό υμένα και μπαίνει στα κύτταρα της κοκκιώδους στοιβάδας της ωθήκης όπου μετατρέπεται σε οιστρόνη και οιστραδιόλη με άμεσο τρόπο, είτε έμμεσα μέσω της τεστοστερόνης. Το ένζυμο το οποίο ευθύνεται για αυτή την μετατροπή ονομάζεται αρωματάση. Η έκθεση του οργανισμού σε αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων συνηγορεί υπέρ της πιθανότητας ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Duke και δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Science, παρατηρήθηκε ότι ένα προϊόν το οποίο προκύπτει από τη διάσπαση της χοληστερόλης, η 27-Hydroxycholesterol (27HC), μιμείται τη δράση των οιστρογόνων και ενισχύει την παραγωγή τους με αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκινικών όγκων στο μαστό. Σύμφωνα με δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια, έδειξαν ότι μια δίαιτα με πολλά λιπαρά αυξάνει

σημαντικά τα επίπεδα της 27HC στο αίμα και έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκινικών όγκων μεγάλου μεγέθους. Αυτό το είδος καρκινικών όγκων αναπτύσσεται μάλιστα με ταχύτερο ρυθμό και εξαπλώνεται ευκολότερα. Δίνοντας έτσι νέες προοπτικές στη γενικευμένη χορήγηση στατινών στις γυναίκες καθώς τα φάρμακα αυτά βοηθούν στη μείωση της χοληστερόλης.

9.2 Κινάση της κρεατίνης – CK

Η κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) γνωστή και ως κινάση της κρεατίνης (CK) είναι ένζυμο το οποίο βρίσκεται σε διάφορα κύτταρα και ιστούς αλλά υπάρχει σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο μυοκάρδιο, τους σκελετικούς μυς και τον εγκέφαλο. Επίσης βρίσκεται στο έντερο και τους πνεύμονες και δεν υπάρχει καθόλου στο ήπαρ. Ο βιολογικός ρόλος της CK είναι να καταλύει την μετατροπή της κρεατίνης με την κατανάλωση ATP (αδενοσι-τριφωσφορικό οξύ) σε φωσφοκρεατίνη και ADP. Η αντίδραση αυτή είναι αμφίδρομη. Η κρεατινοφωσφοκινάση μπορεί να διαχωριστεί με ηλεκτροφόρηση σε τρία ισoenζυμα:

- Το isoenζυμο **CPK₃ (MM)**: Βρίσκεται κυρίως στους σκελετικούς μυς
- Το isoenζυμο **CPK₂ (MB)**: Βρίσκεται κυρίως στο μυοκάρδιο
- Το isoenζυμο **CPK₁ (BB)**: Βρίσκεται κυρίως στον εγκέφαλο και τους λείους μυς

Επιπλέον υπάρχουν και τα μιτοχονδριακά CK τα οποία χωρίζονται σε δυο υποομάδες: του σαρκομεριδίου και του μη σαρκομεριδίου. Τα μιτοχονδριακά CK είναι πολύ ασταθή στον ορό του ανθρώπου και η ανίχνευσή τους είναι προβληματική.

Το CPK γενικά μπορεί να αυξηθεί φυσιολογικά σε περίπτωση έντονης σωματικής άσκησης. Το CPK₂ (MB) αυξάνεται συνήθως στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το CPK₃ (MM) σε περίπτωση μυϊκής δυστροφίας κλπ, ενώ το CPK₁ (BB) αυξάνεται σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο όπως επίσης και σε διάφορες νεοπλασίες όπως στον καρκίνο του προστάτη, στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, του παχέος εντέρου όπως επίσης και στον καρκίνο του μαστού, καθώς σύμφωνα με έρευνες το CPK₁ (BB) βρίσκεται σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς <50 ετών με καρκίνο του μαστού και οι υψηλές τιμές του φαίνονται να σχετίζονται με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας καθώς το ένζυμο αυτό έχει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων.

9.3 γ-GT

Το ένζυμο γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γGT) ή γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση (GGTP) καταλύει τη μεταφορά μιας ομάδας γ-γλουταμυλίου από ένα γ-γλουταμυλοπεπτιδίο σε ένα άλλο πεπτιδίο ή αμινοξύ. Βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους νεφρούς, στο ήπαρ, στο πάγκρεας και σε μικρότερα ποσοστά στον προστάτη, στους σιελογόνους αδένες, στον εγκέφαλο και στην καρδιά. Η γ-GT εμφανίζει τρία ισοένζυμα τα οποία ξεχωρίζουν ηλεκτροφορητικά αλλά ο διαχωρισμός της προέλευσής τους δεν έχει πρακτική σημασία. Οι φυσιολογικές λειτουργίες της γ-GT είναι πολλές καθώς:

- Συμμετέχει στην μεταφορά αμινοξέων συνδεδεμένη με τον κύκλο του γ-γλουταμινικού οξέως
- Συμμετέχει στον μεταβολισμό της γλουταθειόνης και άλλων πεπτιδίων
- Συμβάλλει στη διατήρηση της δεξαμενής των αμινοξέων
- Και δρα αντιοξειδωτικά

Επιπλέον η σύνθεση της γ-GT από το κύτταρο και τα άλλα όργανα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, κυριότερα από τα φάρμακα, όπως:

- Οιστρογόνα
- Αλοθάνη
- Ηρεμιστικά
- Καρκινογόνες ουσίες
- Αιθανόλη

Σύμφωνα με τα παραπάνω μπορεί να θεωρηθεί ότι το ένζυμο αυτό συμμετέχει στην ανάπτυξη και διατήρηση των «κυτταρικών» μηχανισμών και της αναπλαστικής ισορροπίας των κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού.

Αυξημένα επίπεδα της γGT στον ορό συνοδεύουν τις περισσότερες παθήσεις του ήπατος αλλά οι πιο μεγάλες αυξήσεις παρατηρούνται σε αποφρακτικές καταστάσεις όπως και σε μεταστατικό καρκίνωμα του ήπατος. Επιπλέον οι τιμές της γGT παρέχουν ένα χρήσιμο εργαλείο ρουτίνας για την ανακάλυψη λανθάνοντος αλκοολισμού. Επίσης η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξάνεται σε ηπατικές και οστικές μεταστάσεις, σε καρκίνο του παγκρέατος καθώς και στη μυελογενή

λευχαιμία. Ακόμα σύμφωνα με έρευνες τα αυξημένα επίπεδα της γ-GT στο αίμα αποτελούν δείκτη οξειδωτικού στρες και αυξάνουν τις πιθανότητες ανάπτυξης διαφόρων ειδών καρκίνου ανάμεσα σε αυτούς και για τον καρκίνο του μαστού.

9.4 ALP

Οι φωσφατάσες γενικά είναι ένζυμα τα οποία καταλύουν την υδρολυτική διάσπαση των εστέρων του φωσφορικού οξέος και την απελευθέρωση φωσφορικού οξέος. Περιλαμβάνουν μια μεγάλη ομάδα ενζύμων πολλά από τα οποία μετέχουν σε σπουδαίες φάσεις της πέψης και του ενδιάμεσου μεταβολισμού. Για ευκολία διαιρούνται σε δύο ομάδες στις μονοεστεράσες και στις διεστεράσες και καθεμία από αυτές υποδιαιρείται σε δυο υποομάδες: της χαμηλής εξειδίκευσης και της υψηλής εξειδίκευσης. Οι φωσφομονοεστεράσες χαμηλής εξειδίκευσης καλούνται αλκαλικές ή όξινης φωσφατάσες ανάλογα με το βέλτιστο pH δράσης τους.

Η αλκαλική φωσφατάση βρίσκεται στα οστά, στο ήπαρ, στο εντερικό τοίχωμα, στους νεφρούς, στον πλακούντα και κατά τη γαλουχία στο μαζικό αδένα. Η ολική αλκαλική φωσφατάση που προσδιορίζεται στον ορό ή στο πλάσμα αντιπροσωπεύει ένα σύνολο 5 ισοενζύμων αλκαλικής φωσφατάσης που προέρχονται από διαφορετικούς ιστούς (ήπαρ, οστά, έντερο, νεφρό και πλακούντα). Σε υγιή άτομα η ολική ALP που προσδιορίζεται εργαστηριακά προέρχεται κυρίως από το ήπαρ και τα οστά. Η ολική ALP αυξάνεται φυσιολογικά:

- Κατά την κύηση μετά το 2ο τρίμηνο (πλακουντιακό ισοένζυμο)
- Σε αναπτυσσόμενα παιδιά (οστικό ισοένζυμο)
- Σε άτομα με ομάδα αίματος Β ή Ο ιδιαίτερα μετά από λιπαρό γεύμα (εντερικό ισοένζυμο)

Η πιο κοινή αιτία παθολογικά αυξημένης ολικής ALP είναι η ηπατοχολική νόσος αλλά αυξάνεται επίσης σε ηπατικές μεταστάσεις, σε οστικές μεταστάσεις και στη μυελογενή λευχαιμία. Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με μελέτες το πλακουντιακό ισοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης βρίσκεται αυξημένο στο 30% των καρκίνων των ωοθηκών, σε καρκίνους του ενδομητρίου, του πνεύμονα αλλά και του μαστού. Το εντερικό ισοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης απαντάται αυξημένο σε κακοήθη νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα. Επιπλέον σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού έδειξε ότι η τιμή της ALP είναι σημαντικά αυξημένη σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό και αυξάνεται προοδευτικά σε περίπτωση μετάστασης. Οπότε σημαντική αύξηση της ALP μπορεί να αποτελέσει υπόνοια μετάστασης.

9.5 LDH

Η γαλακτική αφυδρογονάση ή γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα του σώματος και καταλύει την αντιστρεπτή οξείδωση του γαλακτικού προς πυρουβικό. Η LDH απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος αυξάνοντας τα επίπεδά της όταν τα κύτταρα υφίστανται βλάβη ή καταστρέφονται. Η LDH χρησιμοποιείται σαν γενικός δείκτης κυτταρικής βλάβης. Τα ισοένζυμα είναι μόρια LDH που έχουν μικρές διαφορές μεταξύ τους και παράγονται από διαφορετικούς ιστούς στο σώμα. Με την ηλεκτροφόρηση διακρίνονται 5 ισοένζυμα που έχουν τα δικά τους φυσικά χαρακτηριστικά και ηλεκτροφορητικές ιδιότητες που εξαρτώνται από τον αριθμό των υπομονάδων H (Heart) και M (Muscle) που περιέχουν. Τα ισοένζυμα της LDH είναι τα:

- **LDH-1** (H₄) και **LDH-2** (H₃M) τα οποία βρίσκονται κυρίως στην καρδιά και στα ερυθρά αιμοσφαίρια και σε μικρότερες ποσότητες στο φλοιό του εγκεφάλου και στους νεφρούς
- **LDH-3** (H₂M₂) το οποίο βρίσκεται κυρίως στους πνεύμονες, το σπλήνα, το πάγκρεας και τον πλακούντα
- **LDH-4** (H₁M₃) και **LDH-5** (M₄) τα οποία βρίσκονται κυρίως στους σκελετικούς μύες, το ήπαρ και το δέρμα

Η γαλακτική αφυδρογονάση είναι ιδιαίτερα αυξημένη στο μεταστατικό καρκίνωμα του ήπατος, στα λεμφώματα και στην οξεία λευχαιμία. Περίπου 50% των ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα παρουσιάζουν αλλοιώσεις της εικόνας της LDH κατά την ηλεκτροφόρηση των ισοενζύμων της. Πολλές φορές όμως οι αλλοιώσεις αυτές δεν είναι ειδικές και δεν έχουν μεγάλη διαγνωστική αξία. Αξίζει να αναφέρουμε εδώ την αύξηση του LDH-5 ισοενζύμου στο καρκίνωμα του προστάτη και του LDH-3 ισοενζύμου στα κακοήθη λεμφώματα και στην ενεργό χρόνια κοκκιοκυτταρική λευχαιμία.

Σύμφωνα με έρευνες τα υψηλά επίπεδα LDH σχετίστηκαν με υψηλή πιθανότητα θνητότητας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού όπου έχει κάνει μετάσταση στα οστά, έχοντας έτσι προγνωστικό ρόλο. Επιπλέον η τιμή της είναι ελαφρά ανεβασμένη σε ασθενής με καρκίνο του μαστού και αυξάνεται αρκετά σε περίπτωση απομακρυσμένης μετάστασης (ηπατικής ή οστικής).

9.6 Γλυκόζη

Η γλυκόζη αποτελεί τον σημαντικότερο υδατάνθρακα στη βιολογία καθώς τα κύτταρα την χρησιμοποιούν ως την πρωταρχική πηγή ενέργειας και ως μέσο μεταβολισμού. Η γλυκόζη είναι ένα από τα κύρια προϊόντα της φωτοσύνθεσης και χρησιμοποιείται ως καύσιμο για την κυτταρική αναπνοή. Πολλοί ιστοί είναι σε θέση να οξειδώνουν τη γλυκόζη πλήρως προς CO₂ και άλλοι τη μεταβολίζουν μέχρι το στάδιο του γαλακτικού οξέος το οποίο μπορεί να μετατραπεί πάλι σε γλυκόζη με τον μηχανισμό της γλυκονεογένεσης. Ακόμα και σε ιστούς που είναι σε θέση να οξειδώνουν τελείως τη γλυκόζη μπορεί να παραχθεί γαλακτικό οξύ σε περίπτωση που δεν επαρκεί το διαθέσιμο οξυγόνο (αναερόβιος μεταβολισμός).

Οι πηγές γλυκόζης που χρειάζεται το σώμα είναι οι υδατάνθρακες των τροφών καθώς και η ενδογενής παραγωγή με γλυκογονόλυση (απελευθέρωση γλυκόζης που είναι αποθηκευμένη ως γλυκογόνο) και με γλυκονεογένεση (σύνθεση γλυκόζης από πηγές όπως π.χ. το γαλακτικό, η γλυκερίνη και τα περισσότερα αμινοξέα). Το κύριο όργανο στο οποίο γίνεται γλυκονεογένεση είναι κυρίως το ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό οι νεφροί. Η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος εξαρτάται από τους σχετικούς ρυθμούς εισόδου της γλυκόζης στην κυκλοφορία και από την αξιοποίησή της.

Σύμφωνα με έρευνες τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στον οργανισμό αυξάνουν την πιθανότητα νόσου με καρκίνο του μαστού καθώς η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας των κυττάρων και αποτελεί σημαντικό κομμάτι του μεταβολισμού τους.

10. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

10.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τον Dean Jones και τον Helmut Sies, ως Οξειδωτικό στρες ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των επιπέδων των οξειδωτικών παραγόντων και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών προς όφελος των οξειδωτικών που οδηγεί σε διαταραχή στην οξειδοαναγωγική σηματοδότηση και ρύθμιση ή και σε μοριακές βλάβες.

Τέτοιοι οξειδωτικοί παράγοντες είναι οι δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) όπου πρόκειται για χημικές μορφές οι οποίες μπορεί να είναι ελεύθερες ρίζες όπως η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$) ή να είναι ιόντα (π.χ. υποχλωριώδες ανιόν ClO^-), μόρια (υπεροξειδίο του υδρογόνου H_2O_2) ή συνδυασμός ιόντων-ελευθέρων ριζών (π.χ. το ανιόν σουπεροξειδίου $\cdot\text{O}_2^-$). Και να έχουν ως δραστικό κέντρο το άτομο του οξυγόνου. Τα ROS που δεν είναι ρίζες μπορούν εύκολα να μετατραπούν μέσα στο κύτταρο σε ρίζες.

Και οι δραστικές μορφές αζώτου (reactive nitrogen species, RNS) όπου πρόκειται για χημικές μορφές οι οποίες μπορεί να είναι ελεύθερες ρίζες ή όχι και έχουν ως δραστικό κέντρο το άτομο του αζώτου. Μερικές από αυτές είναι και οι ενώσεις όπως το μονοξειδίο του αζώτου ($\text{NO}\cdot$), το υπεροξεινιτρώδες (ONOO^-) κ.α.

10.2 Συσχέτιση με ασθένειες

Το οξειδωτικό stress πιθανολογείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο σε:

- **Νευροεκφυλιστικές νόσους** συμπεριλαμβανομένου του Alzheimer, του Parkinson και του Huntington
- **Καρδιαγγειακές παθήσεις** καθώς συμβάλλει στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών
- Σε διάφορους τύπους **καρκίνου**
- Στον **διαβήτη**
- **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**
- **Υπέρταση**
- Και στη **γήρανση**

11. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

11.1 Γενικά

Γενικά ως ελεύθερη ρίζα (Free Radical) ονομάζεται ένα άτομο ή μόριο το οποίο έχει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα (μονήρη) ηλεκτρόνια και μπορεί να υπάρχει ως αυτόνομη μορφή σε χημικά ή βιολογικά συστήματα.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι ασταθείς δραστικές ενώσεις γιατί εμφανίζουν ισχυρή τάση να ζευγαρώσουν το ασύζευκτο ηλεκτρόνιό τους. Αποτελούν προϊόντα του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού και παίζουν διττό ρόλο. Άλλοτε είναι ευεργετικές για τα κύτταρα και τους οργανισμούς και άλλοτε βλαπτικές. Από το πλήθος των ελευθέρων ριζών εκείνες που παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον στα βιολογικά συστήματα είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (oxygen free radicals) και ιδιαίτερα οι ROS.

Οι ευεργετικές δράσεις των ελευθέρων ριζών οξυγόνου παρατηρούνται σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις και αφορούν:

- στην κυτταρική απόκριση στο stress
- στη μεταγωγή σήματος
- στην κυτταρική διαφοροποίηση
- στη μεταγραφή γονιδίων
- στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
- στη φλεγμονή και στην απόπτωση

Οι βλαβερές δράσεις των ελευθέρων ριζών οξυγόνου παρατηρούνται σε υψηλές συγκεντρώσεις και μπορεί να προκαλέσουν κυτταρική ή ιστική βλάβη από την οποία ο οργανισμός προστατεύεται με μια σειρά αντιοξειδωτικών ουσιών. Οι κυριότερες βλάβες για τις οποίες ευθύνονται είναι:

- **Η λιπιδική υπεροξειδωση**
- **Αλλοιώσεις στη δομή των πρωτεϊνών** (γλύκωση, νίτρωση, διάσπαση πεπτιδικού δεσμού) οι οποίες επηρεάζουν ή αναστέλλουν τις δράσεις των ενζύμων
- **Βλάβες στη δομή των υδατανθράκων**
- **Οξειδωτικές βλάβες στα νουκλεϊκά οξέα**

Οι ελεύθερες ρίζες βρίσκονται στον οργανισμό είτε από ενδογενής μηχανισμούς παραγωγής όπως:

- Ως τυχαία παραπροϊόντα ή φυσιολογικά προϊόντα ενζυμικών αντιδράσεων οι οποίες πραγματοποιούνται συνήθως στα μιτοχόνδρια
- Ως τοξικές ενώσεις για την καταστροφή των μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους απόκρισης (παράγονται από τα ουδετερόφυλα και τα μακροφάγα)

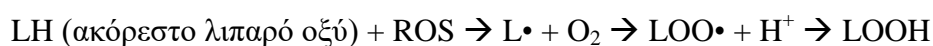
Είτε από εξωγενής παράγοντες όπως:

- Τα φάρμακα
- Η ακτινοβολία
- Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι
- Το κάπνισμα

11.2 Λιπιδική υπεροξειδωση και καρκινογένεση

Με τον όρο λιπιδική υπεροξειδωση περιγράφεται η οξειδωτική καταστροφή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) των μεμβρανών των κυττάρων με μια αυτοκαταλυόμενη μη ελεγχόμενη διεργασία μέσω οξυγονούχων ελευθέρων ριζών η οποία οδηγεί αρχικά στο σχηματισμό υδροϋπεροξειδίων λιπαρών οξέων (LOOH) και σε δευτερεύοντα προϊόντα που περιλαμβάνουν κυρίως αλδεϋδικές ενώσεις.

Υπεύθυνα για την λιπιδική υπεροξειδωση μπορεί να θεωρηθούν οι ρίζες υδροξυλίου (HO), οι υπεροξυλο-ρίζες (ROO), οι αλκοξυ-ρίζες (RO) καθώς και σύμπλοκες ενώσεις σιδήρου με την απόσπαση ενός υδρογόνου.



Η ρίζα (L•) που σχηματίζεται είναι δραστική και αντιδρά με το O₂ σχηματίζοντας υπεροξυλο-ρίζα η οποία με τη σειρά της αποσπά ένα υδρογόνο από ένα άλλο ακόρεστο λιπαρό οξύ συνεχίζοντας έτσι την αλυσιδωτή αντίδραση.

Οι άμεσες βλάβες στα λιπίδια των μεμβρανών των κυττάρων από τη λιπιδική υπεροξειδωση είναι σημαντικές καθώς μειώνεται η ρευστότητα των μεμβρανών, αλλάζουν οι ιδιότητες των φάσεων της μεμβράνης και μειώνεται η ηλεκτρική τους

αντίσταση. Έτσι με αυτές τις βλάβες η μεμβράνη περιορίζει τον ρόλο της ως «ασπίδα» διαπερατότητας. Επίσης η λιπιδική υπεροξείδωση έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση των μεμβρανικών αντλιών που ρυθμίζουν την ιονική ομοιόσταση διαταράσσοντάς την, επιφέροντας έτσι σοβαρή αλλοίωση στον κυτταρικό μεταβολισμό. Επιπλέον μέσω της λιπιδικής υπεροξείδωσης παράγεται ένας σημαντικός αριθμός αλδεϋδικών ενώσεων με συνέπεια την απελευθέρωση τοξικών, καρκινογόνων και μεταλλαξιογόνων ουσιών στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον προάγοντας έτσι την καρκινογένεση.

12. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

12.1 Ορισμός

Ως αντιοξειδωτικό μπορεί να χαρακτηριστεί οποιαδήποτε ουσία η οποία καθυστερεί ή αναστέλλει την οξείδωση διαφόρων υποστρωμάτων που πρόκειται να οξειδωθούν συνήθως αντιδρώντας με τις ελεύθερες ρίζες δίνοντάς τους ένα ηλεκτρόνιο, συμπληρώνοντας έτσι την υποστιβάδα τους με ζεύγος ηλεκτρονίων. Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών είναι η αποφυγή της βλάβης των κυτταρικών συστατικών ως συνέπεια των χημικών αντιδράσεων από τις οποίες προκύπτουν ελεύθερες ρίζες και η διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης.

12.2 Κατηγοριοποίηση

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες παράγονται ενδογενώς ή προέρχονται από εξωτερικές πηγές και διακρίνονται σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- Σε αντιοξειδωτικά ένζυμα τα οποία καταλύουν τη διάσπαση των ROS στο ενδοκυττάριο περιβάλλον. Μερικά από αυτά είναι:
 - i. Η **δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)**, η οποία καταλύει τη μετατροπή ανιόντων υπεροξειδίου σε υπεροξειδίο του υδρογόνου. Στον άνθρωπο απαντούν τρεις μορφές SOD, η κυτταροπλασματική CuZnSOD, η μιτοχονδριακή MnSOD και η εξωκυττάρια SOD
 - ii. Η **καταλάση** η οποία καταλύει τη μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ύδωρ και οξυγόνο και εντοπίζεται στα υπεροξεισώματα αλλά και στα μιτοχόνδρια της καρδιάς
 - iii. **Ένζυμα της οδού της φωσφορικής πεντόζης**. Καταλύουν τις βιοχημικές αντιδράσεις της μεταβολικής οδού της φωσφορικής πεντόζης, η οποία αποτελεί την κύρια ενδοκυττάρια πηγή της NADPH
 - iv. **Αναγωγή της γλουταθειόνης και Υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης**
 - v. **Υπεροξειδάση της θειορεδοξίνης και αναγωγή της θειορεδοξίνης**
 - vi. **Συνένζυμο Q**

- Σε μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά που διασπούν τις αλυσιδωτές αντιδράσεις. Μερικά από αυτά είναι και τα εξής:
 - i. **Γλουταθειόνη** η οποία αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ενδοκυττάριας οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης
 - ii. **Θειοαναγωγάσες**
 - iii. **Βιταμίνη C**
 - iv. **Βιταμίνη E**
 - v. **Καροτενοειδή/ Βιταμίνη A**
 - vi. **Μέταλλα** όπως το σελήνιο, ο χαλκός, ο ψευδάργυρος
- Σε μέταλλο-δεσμευτικές πρωτεΐνες
 - i. **Σερουλοπλασμίνη**
 - ii. **Φεριτίνη**
 - iii. **Λακτοφερίνη**
 - iv. **Τρανσφερίνη**
 - v. **Αιμογλοβίνη / μυογλοβίνη**
 - vi. **Οξειδάσες κυτοχρωμάτων**

12.3 Μέτρηση Αντιοξειδωτικής Ικανότητας

Η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος αποτελείται κυρίως από τα:

- **Υδατοδιαλυτά** αντιοξειδωτικά όπως το ουρικό οξύ, το ασκορβικό οξύ, οι πολυφαινόλες και οι πρωτεΐνες
- Και τα **λιποδιαλυτά** αντιοξειδωτικά όπως οι τοκοφερόλες (α-τοκοφερόλη) και τα καροτενοειδή (β-καροτένιο)

Η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος διαμορφώνεται είτε από την υπερφόρτωση του οργανισμού με ελεύθερες ρίζες είτε από την πρόσληψη αντιοξειδωτικών μέσω της διατροφής. Για αυτό το λόγο η μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας θεωρείται ως η πιο αντιπροσωπευτική της in vivo ισορροπίας μεταξύ των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ενώσεων και προτιμάται από τη μέτρηση ενός μόνο αντιοξειδωτικού.

Για την μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας έχουν αναπτυχθεί μία σειρά από μεθόδους. Παρόλα αυτά ένα μεγάλο ποσοστό της έρευνας έχει επικεντρωθεί στην αντιοξειδωτική ικανότητα στο υδάτινο τμήμα του πλάσματος ή σε απομονωμένα μέρη του όπως οι λιποπρωτεΐνες (LDL).

Ενώ τα υδατοδιαλυτά αντιοξειδωτικά όπως το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), το ουρικό οξύ, οι πρωτεΐνες κλπ βρίσκονται στο υδρόφιλο τμήμα, τα λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά όπως τα καροτενοειδή βρίσκονται στον πυρήνα των λιποπρωτεϊνών. Επομένως μία ανάλυση για την μέτρηση της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας στο πλάσμα θα πρέπει να λάβει υπόψη:

1. Την ετερογένεια του πλάσματος που αποτελείται τόσο από υδρόφιλα όσο και από λιπόφιλα τμήματα και περιέχουν υδατοδιαλυτά και λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά
2. Και την συνδυασμένη δράση και αλληλεπίδραση των αντιοξειδωτικών στο πλάσμα

Γι αυτόν τον λόγο έχουν δημιουργηθεί πολλοί μέθοδοι ανάλυσης οι οποίοι περιλαμβάνουν είτε την χρήση οξειδωτικών που δρουν ως προ-οξειδωτικά (παράγωγοι ριζών) και ελέγχονται από έναν εξωγενή που δύναται να οξειδωθεί παράγοντα όπως η μέθοδος ανάλυσης της ικανότητας απορρόφησης των ριζών οξυγόνου (ORAC) κλπ. Είτε με την αναχαίτιση μιας σταθερής και προσχηματισμένης ρίζας που δεν δρα ως προ-οξειδωτικό π.χ. οι μέθοδοι ανάλυσης TEAC και FRAP. Επιπλέον έχουν δημιουργηθεί και διάφορων ειδών μέθοδοι ανάλυσης όπως τα χρωματομετρικά test FORD και FORT.

ΜΕΡΟΣ Β' – Πειραματικό μέρος

13. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Οι παρακάτω ερευνητικές εργασίες αφορούν την σχέση των ολικών αντιοξειδωτικών και διαφόρων βιοδεικτών με τα στάδια του καρκίνου του μαστού καθώς και η μεταξύ τους συσχέτιση.

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1994 στη Φιλανδία, συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από καρκινοπαθείς ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου μεταξύ των οποίων και με καρκίνο του μαστού και μέτρησαν την συγκέντρωση διαφόρων αντιοξειδωτικών στο αίμα των ασθενών. Το συμπέρασμά τους ήταν ότι το οξειδωτικό στρες πιθανόν σχετίζεται με την γένεση διαφόρων κακοηθειών μεταξύ των οποίων και του καρκίνου του μαστού.

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2004 στην Τουρκία, συλλέχθηκαν δείγματα από 40 ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Σε ιστούς από κακοήθεις περιοχές του μαστού βρέθηκε ότι υπάρχει έντονα το φαινόμενο της λιπιδικής υπεροξειδωσης σε σχέση με υγιείς περιοχές καθώς και η δράση της καταλάσης ως αντιοξειδωτικός παράγοντας στις κακοήθεις περιοχές ήταν μειωμένη. Επιπλέον έκκριναν ότι η οξειδωτική/αντιοξειδωτική ικανότητα δεν εξαρτάται από κάποιον από τους υπάρχοντες προγνωστικούς παράγοντες για τον καρκίνο του μαστού. Η υψηλή παραγωγή ελευθέρων ριζών και η χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα που βρέθηκαν στα δείγματα είναι σημαντική και στηρίζει τη θεωρία του Οξειδωτικού στρες και της καρκινογένεσης.

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2014 και δημοσιεύτηκε στο Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, μελετήθηκαν 30 υγιείς γυναίκες και 30 με καρκίνο του μαστού για τη σχέση των καρκινικών δεικτών CA15.3 και CEA με το στάδιο της νόσου καθώς και για τη μεταξύ τους συσχέτιση. Κατέληξαν στο αποτέλεσμα ότι οι δείκτες CA15.3 και CEA είναι σημαντικά αυξημένοι σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού από ότι στους υγιείς και παρατήρησαν ότι ο δείκτης CEA διαφοροποιείται ανάλογα με τον βαθμό κακοήθειας της νόσου. Οι δείκτες CA15.3 και CEA έχουν χαμηλή συσχέτιση μεταξύ τους με $r = 0,08$.

Σύμφωνα με έρευνα που έγινε το 2014 στην Αίγυπτο και συμμετείχαν 80 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και 10 υγιείς ως ομάδα ελέγχου, βρέθηκε ότι σε HER-2 (+) καρκίνους του μαστού υπήρχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα του δείκτη CA15.3. Όπως επίσης το CA15.3 ήταν σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού από ότι σε υγιείς. Οι ελεύθερες ρίζες βρέθηκαν επίσης σημαντικά αυξημένες αλλά δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ μεταστατικού και μη μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Επίσης παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλές τιμές στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στους καρκινοπαθείς σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό χωρίς όμως να υπάρχει κάποια συσχέτιση με διάφορα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου [μεταστατικό ή μη, HER-2,ER,PR (+/-)]. Ο TAC όμως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας μαζί με τους άλλους δείκτες.

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε από κινέζους ερευνητές και δημοσιεύτηκε το 2015, μελετήθηκαν δείγματα 284 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σκοπός της έρευνας ήταν η συσχέτιση του CA15.3 και του CEA με διάφορους κλινικο-παθολογικούς παραμέτρους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντικό υψηλό ποσοστό αυξημένων επιπέδων και των δύο καρκινικών δεικτών στους υπότυπους Luminal A και B οι οποίοι έχουν ως κοινό θετικούς τους υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης από ότι στους non-Luminal υπότυπους οι οποίοι έχουν αρνητικούς τους υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης. Επίσης αυξημένα επίπεδα του καρκινικού δείκτη CA15.3 σχετίστηκαν με μετάσταση στα οστά. Οι δείκτες CA15.3 και CEA ήταν αυξημένοι στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Επιπλέον σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2015, κινέζοι ερευνητές μέτρησαν τους καρκινικούς δείκτες CA15.3 και CEA σε 432 γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι ο καρκινικός δείκτης CEA είναι αυξημένος σε μεγάλο ποσοστό στον HER-2 θετικό καρκίνο του μαστού ενώ ο καρκινικός δείκτης CA15.3 είναι αυξημένος σε ER αρνητικό καρκίνο του μαστού. Επιπλέον κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αυξημένα επίπεδα των CA15.3 και CEA μπορούν να έχουν ρόλο προγνωστικού παράγοντα στον υπότυπο Luminal B [ER,PR(+)/HER-2(+)] καθώς αυξημένα επίπεδα των συγκεκριμένων δεικτών μπορεί να σημαίνουν υποτροπή του ασθενούς ή μετάσταση.

Προηγούμενες έρευνες φαίνεται να συσχετίζουν τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος με την ανάπτυξη ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού (ER+). Η συσχέτιση όμως μεταξύ των μοριακών υποτύπων και του BMI δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε από κινέζους ερευνητές και δημοσιεύτηκε το 2013, μελετήθηκαν 2.465 γυναίκες με καρκίνο του μαστού όπου συλλέχθηκαν διάφορα στοιχεία όπως η ηλικία τους, το βάρος και το ύψος καθώς και τα στάδια και οι διάφοροι υπότυποι της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κανονικό BMI και σε λιποβαρείς κυριαρχούσε ο Luminal A υπότυπος ενώ όσοι ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι έτειναν να έχουν τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (ER,PR,HER-2 negative). Η συσχέτιση του BMI και του υπότυπου μπορεί να διαφέρει αναλόγως με την εθνικότητα.

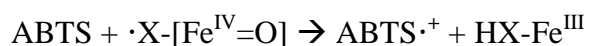
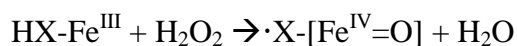
14. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύγκριση διαφόρων βιοδεικτών καθώς και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας σε διάφορους υποτύπους της νόσου και σε τυχόν μεταστάσεις όπως και η συσχέτιση μεταξύ τους.

15. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σε σύνολο 46 ασθενών με καρκίνο του μαστού, εκ των οποίων οι 22 με μεταστατικό καρκίνο (Σταδίου IV) και 24 με μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού Σταδίου I-III (3 σταδίου I, 18 σταδίου II και 3 σταδίου III) ηλικίας 34-86 ετών (ΜΟ 61), και σε 20 υγιών γυναικών παρόμοιας ηλικίας μετρήθηκε η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) του ορού με τη μέθοδο TEAC (Trolox equivalence antioxidant capacity) που βασίζεται στην οξείδωση του ABTS καθώς και οι καρκινικοί δείκτες CEA και CA15.3 με τη μέθοδο της άμεσης ηλεκτροχημειοφωταύγειας. Οι υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και ο HER-2 υποδοχέας προσδιορίστηκαν με ανοσοϊστοχημική μέθοδο. Στο SPSS21 έγινε η ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας διάφορες στατιστικές τεχνικές όπως το student's t-test, το chi-square test (χ^2) καθώς και τη συσχέτιση Pearson's.

Τα δείγματα συλλέχτηκαν σε σωληνάρια χωρίς αντιπηκτικό και φυγοκεντρήθηκαν στις 4.000 rpm για 8 min από όπου συλλέχτηκε ο ορός. Για τον προσδιορισμό της συνολικής αντιοξειδωτικής δράσης χρησιμοποιήθηκε το Antioxidant Assay Kit της Sigma το οποίο είναι κατάλληλο για δείγματα πλάσματος, ορού, ούρων, σάλιου και κυττάρων. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στο σχηματισμό ρίζας φερυλ-μυοσφαιρίνης από μεθμυοσφαιρίνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου, η οποία οξειδώνει το ABTS [2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)] και παράγει κατιόνες ρίζες ABTS^{•+}, ένα διαλυτό χρωμογόνο πράσινου χρώματος το οποίο προσδιορίζεται φασματοφωτομετρικά στα 405nm. Η μέτρηση της απορρόφησης έγινε με την χρήση του Elisa Reader.



Στην παραπάνω εξίσωση η ένωση

- 1) $\text{HX-Fe}^{\text{III}}$ αποτελεί την μεθμυοσφαιρίνη
- 2) Και η $\cdot\text{X-}[\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}]$ την φερυλ-μυοσφαιρίνη

Ο τρόπος με τον οποίο τα αντιοξειδωτικά καταστέλλουν την παραγωγή κατιονικών ριζών ABTS εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους και η ένταση του χρώματος μειώνεται αναλογικά. Ως μάρτυρας και για την παρασκευή της πρότυπης καμπύλης χρησιμοποιήθηκε το trolox το οποίο αποτελεί υδατοδιαλυτό ανάλογο της βιταμίνης E. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ισοδύναμα trolox.

Επιπλέον μετρήθηκαν και οι καρκινικοί δείκτες CA 15.3 και CEA στον αναλυτή Cobas e601 της Roche στο Ενδοκρινολογικό εργαστήριο του ΠΓΝΑ, με κύρια αρχή λειτουργίας τη μέθοδο της άμεσης ηλεκτροχημειοφωταύγειας.

Πίνακας δεδομένων από το ιστορικό των εθελοντών

A/A	Ηλικία	BMI	Στάδιο (Πρώιμο/Μεταστατικό)	ER,PR	HER2
1.	72	39,56	ΠΡΩΙΜΟ (IIA)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
2.	40	18,94	ΠΡΩΙΜΟ (Ic)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
3.	55	27,77	ΠΡΩΙΜΟ (III)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
4.	50	22,31	ΠΡΩΙΜΟ (IIB)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
5.	69	29,59	ΠΡΩΙΜΟ (IIA)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
6.	53	42,06	ΠΡΩΙΜΟ (IIA)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
9.	66	35,92	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΜΦΙΒΟΛΟ
10.	77	Δ/Υ	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
11.	52	32,39	ΠΡΩΙΜΟ (II)	ER (+), PR (-)	ΘΕΤΙΚΟ
13.	86	34,70	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
14.	79	31,64	ΠΡΩΙΜΟ (IIB)	ER (+), PR (-)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
15.	59	42,22	ΠΡΩΙΜΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
16.	44	32,69	ΠΡΩΙΜΟ (IIB)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
17.	69	33,78	ΠΡΩΙΜΟ (IIB)	ER (+), PR (-)	ΘΕΤΙΚΟ
18.	52	27,64	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ER (-), PR (+)	ΘΕΤΙΚΟ
19.	73	30,38	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ER (+), PR (-)	ΘΕΤΙΚΟ
20.	67	41,80	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
22.	56	28,91	ΠΡΩΙΜΟ (IIA)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
23.	70	32,44	ΠΡΩΙΜΟ (IIA)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
24.	68	35,88	ΠΡΩΙΜΟ (II)	ER (+), PR (-)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
25.	44	31,74	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
26.	34	29,38	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ

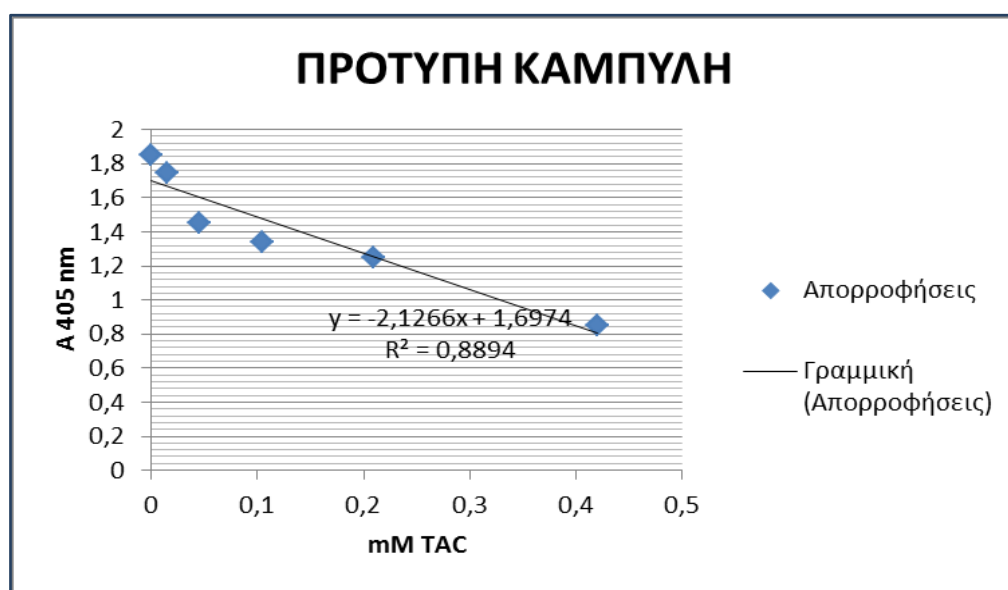
27.	58	36,33	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
29.	56	33,46	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
32.	61	28,84	ΠΡΩΙΜΟ (IIA)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
34.	61	35,21	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ER (+), PR (-)	ΘΕΤΙΚΟ
35.	53	38,62	ΠΡΩΙΜΟ (IIA)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
37.	54	30,49	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
38.	76	31,18	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
40.	70	29,62	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
41.	64	33,65	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
42.	70	32,32	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
44.	80	31,56	ΠΡΩΙΜΟ	ER (+), PR (-)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
46.	37	30,09	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ER (+), PR (-)	ΘΕΤΙΚΟ
47.	45	24,31	ΠΡΩΙΜΟ (IA)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
48.	78	30,18	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ER (+), PR (-)	ΘΕΤΙΚΟ
49.	67	38,87	ΠΡΩΙΜΟ (II)	ER (+), PR (-)	ΘΕΤΙΚΟ
50.	70	Δ/Υ	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
51.	65	34,29	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
E1	61	41,66	ΠΡΩΙΜΟ (IIB)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
E2	61	Δ/Υ	ΠΡΩΙΜΟ (IA)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
E3	58	25,81	ΠΡΩΙΜΟ (III)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
E4	48	30,85	ΠΡΩΙΜΟ (IIB)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
E6	76	29,49	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
E8	56	38,10	ΠΡΩΙΜΟ (IIB)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ
E9	48	27,58	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ (IV)	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
Σ: 46	M.O. 61				

Πίνακας 3. Πίνακας δεδομένων Ιστορικού εθελοντών

16. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

16.1 Πρότυπη Καμπύλη

Σύμφωνα με τις απορροφήσεις των Standard και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις τους κατασκευάστηκε η παρακάτω πρότυπη καμπύλη όπου σύμφωνα με την αντίστοιχη εξίσωση $y = -2,1266x + 1,6974$ υπολογίστηκαν οι συγκεντρώσεις TAC (mM) των δειγμάτων.



Εικόνα 14. Πρότυπη Καμπύλη

Παρακάτω δίνεται ο πίνακας με τις συγκεντρώσεις ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας των δειγμάτων που υπολογίστηκαν από τις απορροφήσεις με βάση την παραπάνω πρότυπη καμπύλη καθώς και οι καρκινικοί δείκτες CA 15.3 και CEA οι οποίοι υπολογίστηκαν από αναλυτή αυτοματοποιημένα με τη μέθοδο της άμεσης ηλεκτροχημειοφωταύγειας.

A/A	A 405nm	[TAC] (mM)	CA 15.3 (IU/ml)	CEA (ng/ml)
1.	0,933	0,359	19,6	1
2.	1,06	0,300	38	2,1
3.	0,882	0,383	14,39	2,02
4.	0,967	0,343	19,6	2,99
5.	1,113	0,275	20,8	0,09
6.	0,999	0,328	15,5	0,27

9.	0,888	0,381	20,13	1,14
10.	1,116	0,273	21,95	2,5
11.	0,827	0,409	14,3	0,9
13.	0,919	0,366	50,19	5,37
14.	1,113	0,275	29,88	5,69
15.	1,179	0,244	10,95	1,26
16.	1,399	0,140	34,44	1,15
17.	0,872	0,388	9,7	1,46
18.	1,001	0,327	103,4	6,89
19.	1,235	0,217	37,8	4
20.	1,089	0,286	15,83	1,26
22.	1,022	0,318	13,87	4,42
23.	0,863	0,392	40,06	0,67
24.	1,06	0,300	28,02	1,98
25.	1,108	0,277	83,6	7,8
26.	1,076	0,292	126,5	2,96
27.	1,058	0,301	147,6	1,1
29.	1,366	0,156	36	2,16
32.	0,814	0,415	15,87	0,57
34.	1,021	0,318	42,2	5,14
35.	1,19	0,239	26,05	2,33
37.	1,016	0,320	52,1	28,8
38.	1,064	0,298	27	5,21
40.	1,2	0,234	110,7	6,01
41.	1,171	0,248	77,1	18,6
42.	1,019	0,319	14,23	2,7
44.	1,762	0,000	18,96	2,33
46.	1,036	0,311	59,42	7,39
47.	1,029	0,314	11	1,77
48.	0,961	0,346	13,6	2,2
49.	0,955	0,349	22,64	0,82
50.	0,772	0,435	12	1,2
51.	1,038	0,310	31,5	1,59
E1	0,732	0,454	14,82	1,24
E2	1,06	0,300	40,64	2,13
E3	0,823	0,411	21,58	1,82
E4	0,994	0,331	14,73	1,8
E6	0,9	0,375	52,01	11
E8	0,938	0,357	5,07	0,74
E9	1,087	0,287	114	7,7
Σύνολο: 46		M.O.= 0,311	M.O.=38,81	M.O.= 3,88

Πίνακας 4. Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι συγκεντρώσεις Ολικών Αντιοξειδωτικών στον ορό των ασθενών βάση της πρότυπης καμπύλης και της απορρόφησής τους καθώς και τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών CA15.3 και CEA.

16.2 Σύγκριση Μ.Ο. Τιμών σε Μεταστατικό και Μη Καρκίνο και σε Υγιή

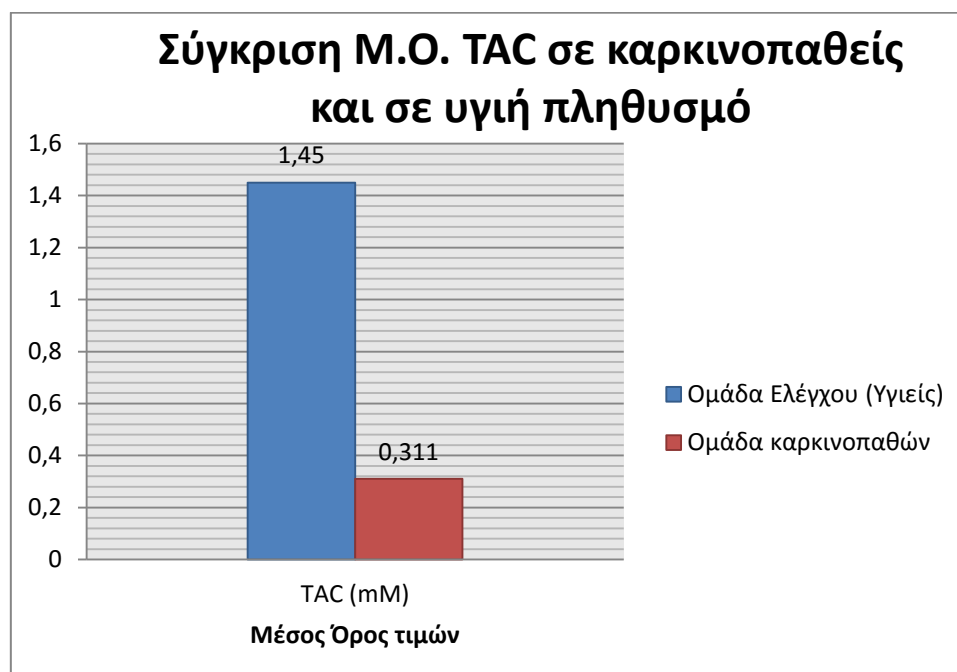
Πληθυσμό

	ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ		ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ		P Value	ΥΓΙΗΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ		Φ.Τ.
	Μ.Ο.	N	Μ.Ο.	N		Μ.Ο.	N	
TAC (mM)•	0.318	24	0.304	22	0.179	1,45	20	1-2 mM
CA 15.3 (IU/ml)	20.85	24	56.77	22	<0.001		20	<25 U/mL
CEA (ng/ml)	1.73	24	6.03	22	0.002		20	Μη καπνιστές: 0,9-5,4 ng/mL Καπνιστές: 1,4-10 ng/mL

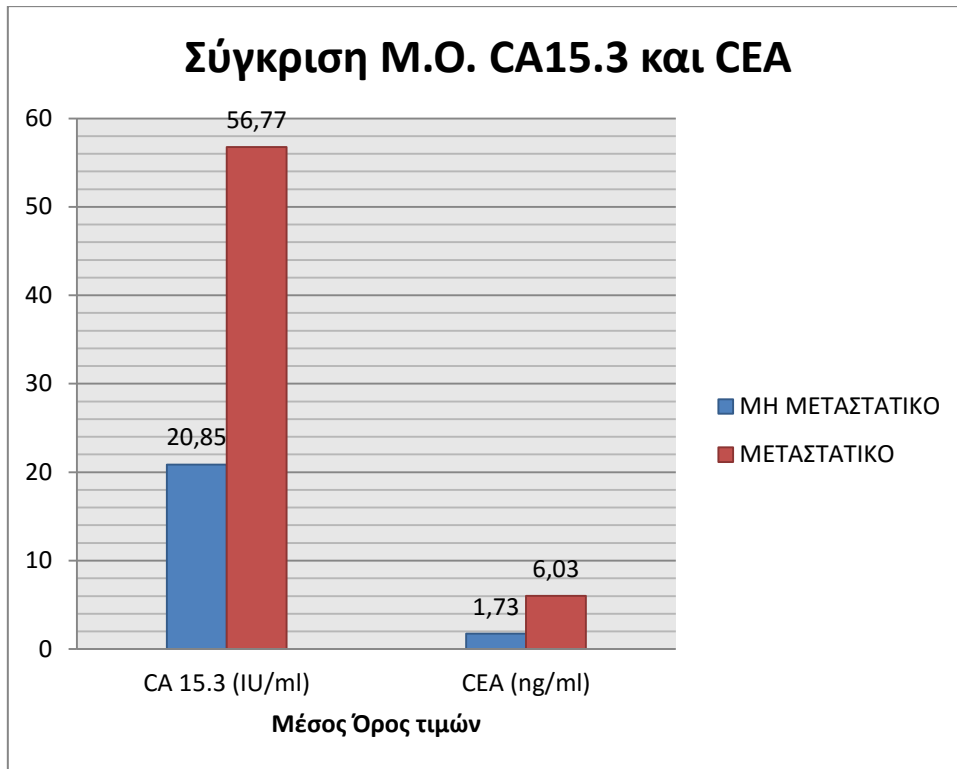
Πίνακας 5. Συσχέτιση Μέσου Όρου τιμών των καρκινικών δεικτών και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας σε ασθενείς με μεταστατικό και μη μεταστατικό καρκίνο καθώς και σε υγιείς σύμφωνα με το students t-test.

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Μ.Ο.=0,311mM) από ότι σε υγιείς (1,45mM), [$p<0,05$]

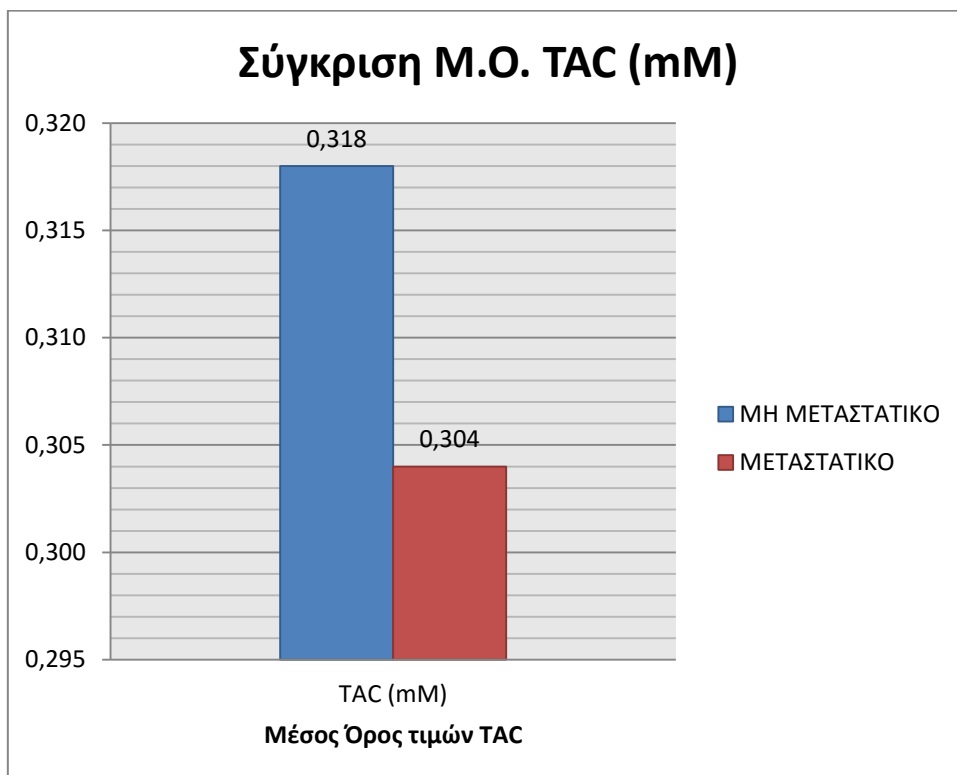
Οι καρκινικοί δείκτες CA15.3 και CEA είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένοι σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού [$p<0,05$]. Αντιθέτως η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα παρατηρείται ότι μειώνεται σε περίπτωση μεταστατικής νόσου χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα σε μορφή γραφημάτων.



Εικόνα 15. Σύγκριση Μέσου Όρου τιμών της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας σε ασθενείς και σε υγιή πληθυσμό

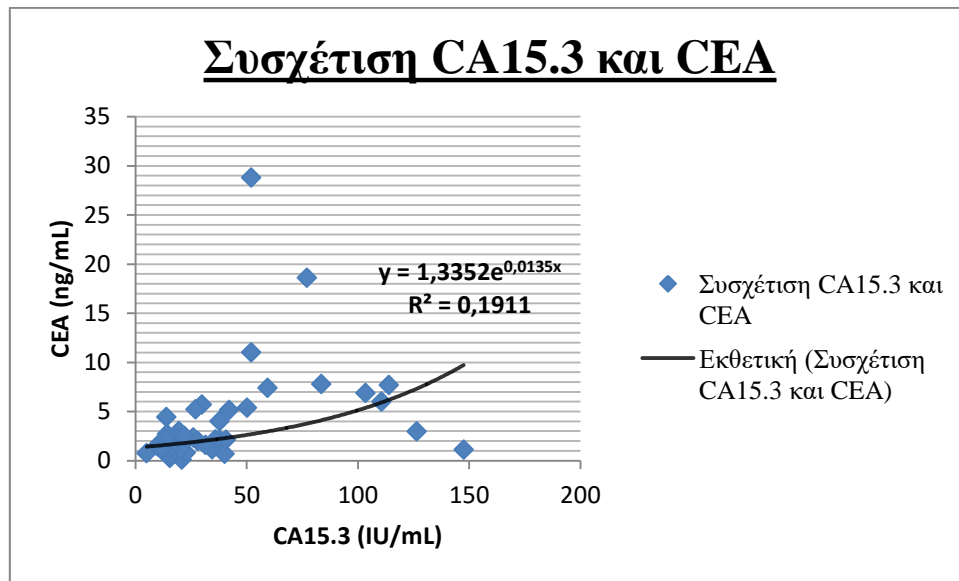


Εικόνα 16. Σύγκριση Μέσου όρου τιμών CA15.3 και CEA σε Μεταστατικό και Μη καρκίνο του μαστού



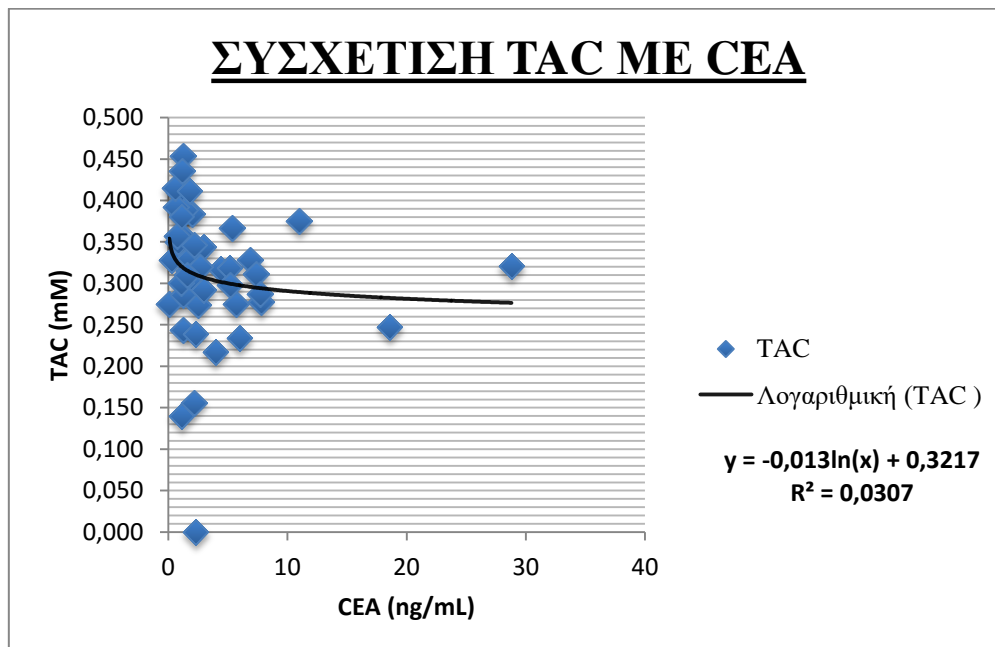
Εικόνα 17. Σύγκριση Μέσου όρου τιμών TAC σε μεταστατικό και μη καρκίνο του μαστού

16.3 Συσχέτιση CA15.3, CEA και Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας



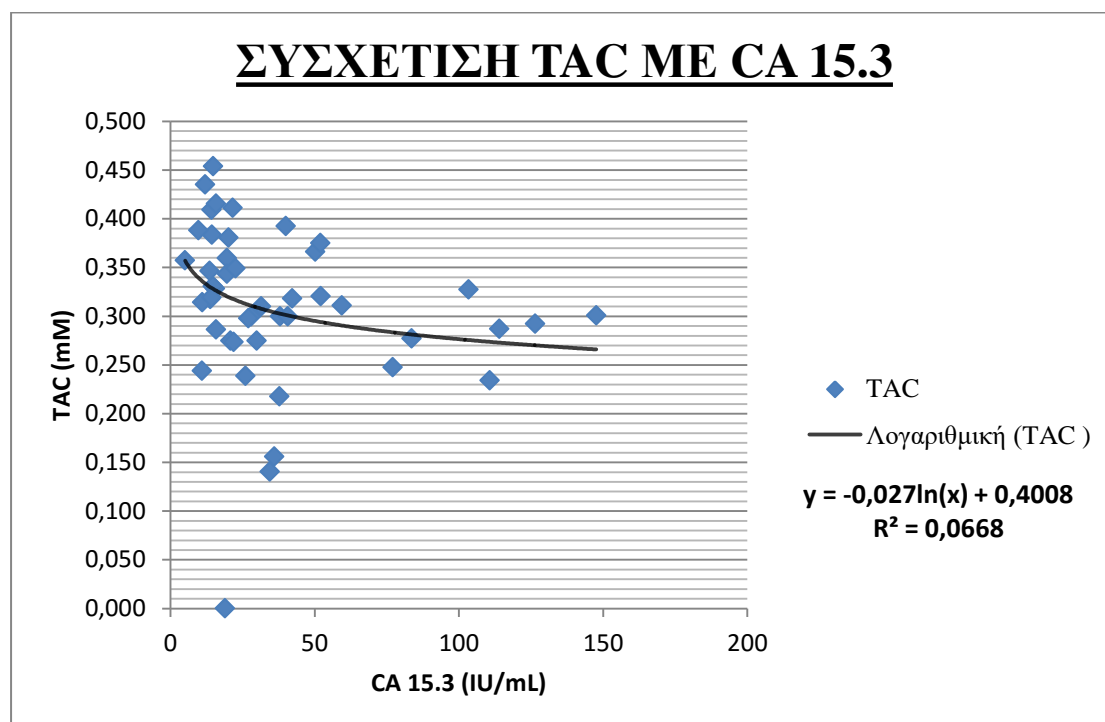
Εικόνα 18. Συσχέτιση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών CA15.3 και CEA στον ορό του ασθενούς

Παρατηρείται θετική συσχέτιση του CEA με το CA15.3. Η συγκέντρωση του CEA αυξάνεται εκθετικά καθώς αυξάνει η συγκέντρωση του CA15.3. Επιπλέον η παραπάνω συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική σύμφωνα με την Pearson's Correlation. ($r = 0,36$) $P \text{ value} = 0,01 < 0,05$



Εικόνα 19. Συσχέτιση Ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας με τον καρκινικό δείκτη CEA

Παρατηρείται ότι η Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα μειώνεται λογαριθμικά καθώς αυξάνει ο καρκινικός δείκτης CEA. Η συσχέτιση TAC-CEA δεν είναι στατιστικά σημαντική.



Εικόνα 20. Συσχέτιση Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας με τον καρκινικό δείκτη CA15.3

Παρατηρείται ότι η Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα μειώνεται λογαριθμικά καθώς αυξάνει η συγκέντρωση του CA15.3. Επίσης σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα παρατηρείται ότι για παθολογικές τιμές του καρκινικού δείκτη CA15.3 (>25 IU/mL) η συγκέντρωση των συνολικών αντιοξειδωτικών είναι <0,316 mM, με **P Value= 0,001<0,05**

	TAC > 0,316 mM		TAC < 0,316 mM	
	Ποσοστό	Πλήθος	Ποσοστό	Πλήθος
CA15.3 <25 IU/mL ή CA15.3 =25 IU/mL	73,9%	17	26,1%	6
CA15.3 >25 IU/mL	26,1%	6	73,9%	17
Σύνολο = 46		23		23

Πίνακας 6. Συσχέτιση των επιπέδων του καρκινικού δείκτη CA15.3 με τα επίπεδα των ολικών αντιοξειδωτικών ορού σύμφωνα με το chi square test.

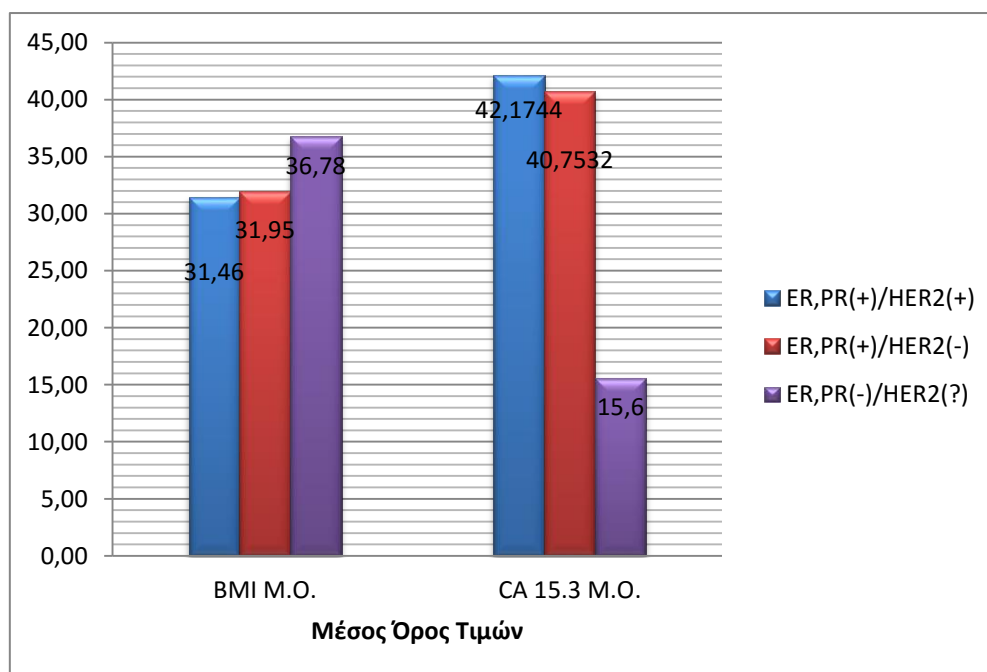
16.4 Υποδοχείς και σύγκριση τιμών BMI, TAC, Δεικτών

	ΠΛΗΘΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ Μ.Ο.	BMI Μ.Ο.	CA 15.3 Μ.Ο.	CEA Μ.Ο.	TAC Μ.Ο.
ER,PR (+)/ HER2(+)	18	59	31,46	42,1744	4,09722	0,318
ER,PR (+)/ HER2(-)	22	62	31,95	40,7532	4,26773	0,303
ER,PR (-)/ HER2(?)	6	58	36,78	15,6	1,105	0,319

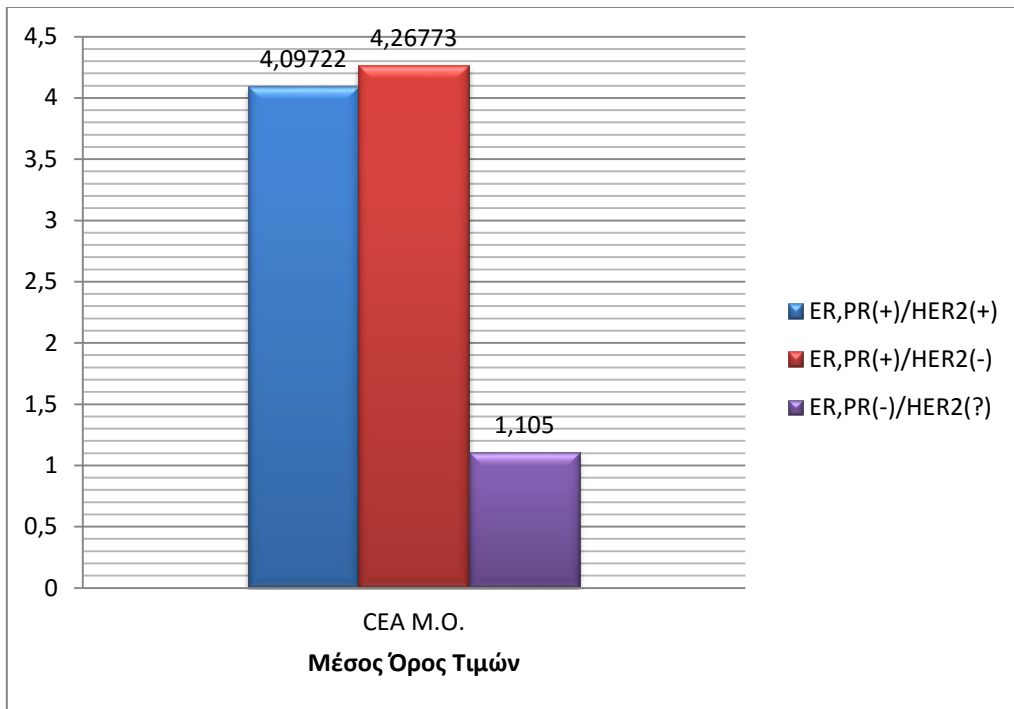
Πίνακας 7. Ομαδοποίηση των ασθενών σύμφωνα με τους υποτύπους Luminal A [ER,PR(+)/HER2(-)], Luminal B [ER,PR(+)/HER2(+)] και ER,PR(-)/HER-2 (Αμφίβολο) και σύγκριση δεικτών σύμφωνα με το students t-test.

Από τον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι οι καρκινικοί δείκτες CA15.3 και CEA έχουν υψηλότερες τιμές σε όγκους με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης από ότι σε ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς με **P<0,05**

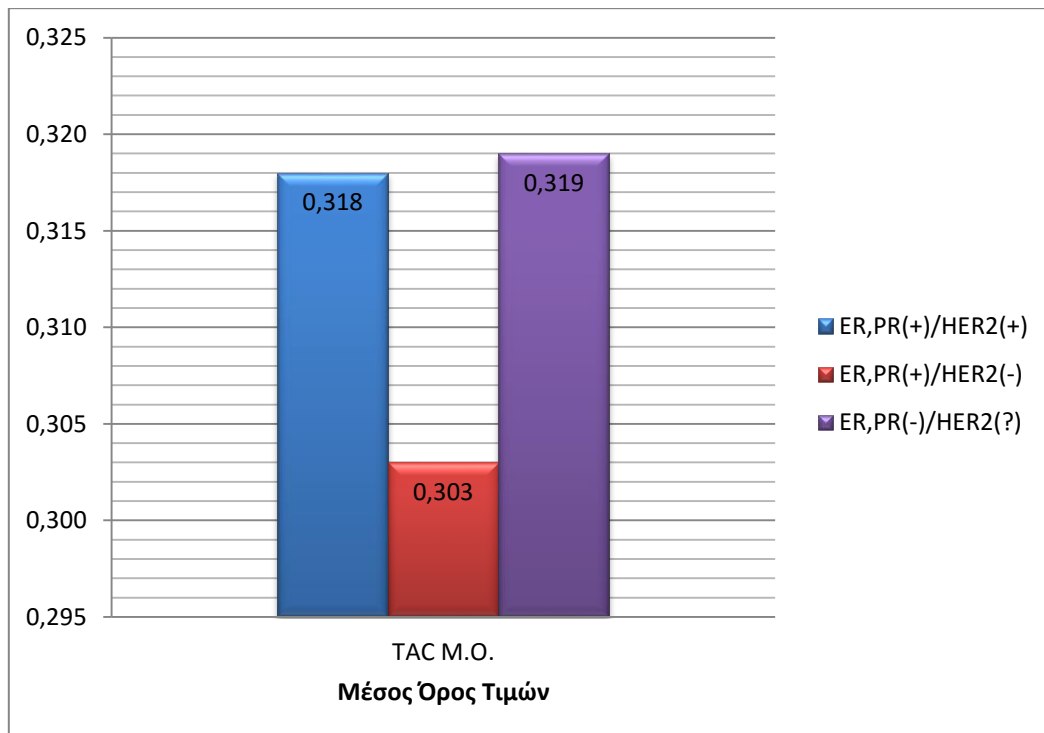
Επίσης ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) φαίνεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και αμφίβολο HER-2 υποδοχέα ενώ η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα φαίνεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικό HER-2 υποδοχέα χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικά.



Εικόνα 21. Σύγκριση του μέσου όρου BMI και CA15.3 αναλόγως της κατάστασης των υποδοχέων



Εικόνα 22. Σύγκριση μέσου όρου τιμών του καρκινικού δείκτη CEA αναλόγως της κατάστασης των υποδοχέων



Εικόνα 23. Σύγκριση μέσου όρου τιμών της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας αναλόγως της κατάστασης των υποδοχέων

17. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι τα επίπεδα των ολικών αντιοξειδωτικών μπορούν να αποτελέσουν δείκτη καρκίνου του μαστού παράλληλα με τους υπόλοιπους καρκινικούς δείκτες καθώς βρίσκονται στατιστικά σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού από ότι σε υγιή πληθυσμό [$p < 0,05$], το οποίο συμφωνεί με τα μέχρι τώρα γνωστά ερευνητικά δεδομένα.

Επιπλέον παρατηρήθηκαν ότι τα επίπεδα των ολικών αντιοξειδωτικών μειώνονται σε μεταστατικό καρκίνο μαστού χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικά. Επίσης σε 73,9% των ασθενών με παθολογικές τιμές CA15.3 ($>25\text{IU/mL}$) παρατηρήθηκε πολύ χαμηλή συγκέντρωση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας ($<0,316\text{mM}$) με $p=0,001$ αποτελώντας έτσι δείκτη πιθανής υποτροπής της νόσου. Επιπλέον παρατηρείται ότι καθώς ο δείκτης CEA αυξάνει, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα μειώνεται χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Σύμφωνα με διάφορα ερευνητικά δεδομένα δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά των ολικών αντιοξειδωτικών μεταξύ μεταστατικού και μη μεταστατικού καρκίνου του μαστού ή συσχέτιση με διάφορους προγνωστικούς παράγοντες συμφωνώντας έτσι εν μέρη με τα παραπάνω αποτελέσματα.

Οι καρκινικοί δείκτες CEA και CA15.3 φαίνονται σημαντικά αυξημένοι σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού με $p=0,002$ και $p < 0,001$ αντίστοιχα το οποίο συμφωνεί με τα έως τώρα γνωστά δεδομένα. Επίσης παρατηρήθηκε ότι οι καρκινικοί δείκτες CEA και CA15.3 παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ τους με $r=0,36$ [$p=0,01$] πιο ισχυρή από προηγούμενες έρευνες με $r=0,08$.

Σύμφωνα με την παρούσα ερευνητική βιβλιογραφία οι απόψεις σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών και της κατάστασης των ορμονικών υποδοχέων δίστανται. Σύμφωνα με την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας οι καρκινικοί δείκτες CA15.3 και CEA δύναται να χρησιμοποιηθούν στην μοριακή ταξινόμηση καρκίνου του μαστού καθώς παρατηρούνται σημαντικά αυξημένοι στους υποτύπους Luminal A [ER,PR(+)/HER2(-)] και Luminal B [ER,PR(+)/HER2(+)] και σημαντικά μειωμένοι σε υποτύπους με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς [$p < 0,05$] όπως ο τριπλά αρνητικός καρκίνος και ο HER2-εμπλουτισμένος συμφωνώντας έτσι με ένα μεγάλο μέρος των ερευνητικών δεδομένων. Επίσης ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) φαίνεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς

το οποίο συμφωνεί με τα έως τώρα γνωστά ερευνητικά δεδομένα χωρίς να είναι όμως στατιστικά σημαντικό. Ενώ η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα φαίνεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και αρνητικό HER-2 υποδοχέα χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικά. Σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα δεν παρατηρείται κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των αντιοξειδωτικών και διάφορων χαρακτηριστικών της νόσου.

Μέρος της παρούσας ερευνητικής εργασίας έχει δημοσιευθεί σε συνέδριο και ακόμα ένα μέρος αναμένεται να δημοσιευτεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΑΡΘΡΑ:

1. Cathrin Brisken and Bert O'Malley, Hormone Action in the Mammary Gland, Cold Spring Harb Perspect Biol. v.2(12); 2010 Dec
2. Nancy E. Hynes and Christine J. Watson, Mammary Gland Growth Factors: Roles in Normal Development and in Cancer, Cold Spring Harb Perspect Biol. v.2(8); 2010 Aug
3. Weber G, Vigone MC, Stroppa L, Chiumello G, Thyroid function and puberty (Abstract), J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Mar;16 Suppl 2:253-7
4. Σ. Μάλλιου, Ν. Αγκάντη, Ν. Παυλίδης, Α. Καπάς, Ι. Κριαράς, Σ. Γερούλανος, Η ιστορία του καρκίνου του μαστού, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2006, 23(3):260-278
5. MK. Vanitha, D. Sakthisekaran, P. Anandakumar, Breast cancer: Types, Epidemiology & Aetiology – a Review, Adv J Pharm Life sci Res, 2014 2;4:29-38
6. Ch.Girish, P.Vijayalakshmi, Ramesh Mentham, Chandu Babu Rao, Sreekanth Nama, A Review on Breast cancer, IJPBS |Volume 4| Issue 2|APR-JUN|2014|47-54
7. Bas Kreike, Marieke van Kouwenhove, Hugo Horlings et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas, Breast Cancer Research 2007; 9(5): R65
8. C.W. Elston & I.O. Ellis, Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, Histopathology 1991; 19, 403-410
9. Funke M, Villena C, [Breast cancer imaging], Radiologe. 2008 Jun;48(6):601-13
10. Kriege M, Brekelmans CT, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition, N Engl J Med 2004 Jul 29;351(5):427-37
11. Li H, Zhang S. et al, Clinical value of mammography in diagnosis and identification of breast mass., Pak J Med Sci. 2016 Jul-Aug;32(4):1020-5
12. Somasundaram K: Breast cancer gene 1 (BRCA1): Role in cell cycle regulation and DNA repair— perhaps through transcription. J Cell Biochem 2003 Apr 15;88(6):1084-91
13. Donepudi MS, Kondapalli K, Breast cancer statistics and markers, J Cancer Res Ther. 2014 Jul-Sep;10(3):506-11
14. Melissa Burgess and Shannon Puhalla, BRCA 1/2-Mutation Related and Sporadic Breast and Ovarian Cancers: More Alike than Different, Front Oncol. 2014; 4: 19
15. Savage KI and Harkin DP, BRCA1, a 'complex' protein involved in the maintenance of genomic stability, FEBS J. 2015 Feb;282(4):630-46

16. Qinqin Jiang and Roger A. Greenberg, Deciphering the BRCA1 Tumor Suppressor Network, *J Biol Chem.* 2015 Jul 17; 290(29): 17724–17732
17. Locke I, Kote-Jarai Z, Loss of heterozygosity at the BRCA1 and BRCA2 loci detected in ductal lavage fluid from BRCA gene mutation carriers and controls, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jul;15(7):1399-402
18. Laura Liberman, Christina A. Gougoutas et al, Calcifications Highly Suggestive of Malignancy Comparison of Breast Biopsy Methods, *American Journal of Roentgenology.* 2001;177: 165-172
19. Α. Γαρουφαλή, Φ. Κυριάκου, Ι. Γιώτη et al, ECD-HER2 ορού: ένας χρήσιμος δείκτης στην αρχική αξιολόγηση και παρακολούθηση του καρκίνου του μαστού, *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας Τόμος 6, Τεύχος 4, Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2007*
20. Fotis Karvelas, Vassiliki Gavala, Pavlos Athanasopoulos, Hormone Receptors and their Relation with Cancer, *Ach Iatr* 2011;30:28–34
21. E. C. Inwald, M. Klinkhammer-Schalke, F. Hofstädter et al, Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry, *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jun; 139(2): 539–552
22. Xiaoxian Li, Mary R Schwartz, Jae Ro et al, Diagnostic utility of E-cadherin and P120 catenin cocktail immunostain in distinguishing DCIS from LCIS, *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(5):2551-2557
23. James N Ingle, Estrogen as therapy for breast cancer, *Breast Cancer Res.* 2002; 4(4): 133–136
24. Nuha Buchanan Kadri, Matthew Gdovin et al, Photodynamic acidification therapy to reduce triple negative breast cancer growth in vivo, *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2016 vol. 34 no. 15_suppl e12574
25. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R et al, Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade, *Science.* 2016 Mar 25;351(6280):1463-9
26. S.V. Fernandez and J. Russo, Estrogen and Xenoestrogens in Breast Cancer, *Toxicol Pathol.* 2010; 38(1): 110–122
27. Nelson LR and Bulun SE, Estrogen production and action, *J Am Acad Dermatol.* 2001 Sep;45(3 Suppl):S116-24
28. Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D, Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer, *Mol Cell Endocrinol.* 2016 Oct 4. pii: S0303-7207(16)30411-7. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.003
29. Darbre PD, Aljarrah A et al, Concentrations of parabens in human breast tumours, *J Appl Toxicol.* 2004 Jan-Feb;24(1):5-13
30. Mirick DK, Davis S, Thomas DB, Antiperspirant use and the risk of breast cancer, *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16;94(20):1578-80
31. Søgaard M, Farkas DK et al, Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study, *Eur J Endocrinol.* 2016 Apr;174(4):409-14

32. Tartter PI, Papatestas AE, Ioannovich J et al, Cholesterol and Obesity as Prognostic Factors in Breast Cancer, *Cancer*. 1981 May 1;47(9):2222-7
33. Gemma Llaverias, Christiane Danilo et al, Role of Cholesterol in the Development and Progression of Breast Cancer, *Am J Pathol*. 2011 Jan; 178(1): 402–412
34. Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS et al, 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology, *Science*. 2013 Nov 29;342(6162):1094-8
35. Ε.Χ. Ντουνούση, Α. Τσελέπης, Κ.Χ. Σιαμόπουλος, Οξειδωτικό στρες, μηχανισμοί δράσης και ο ρόλος του στη χρόνια νεφρική νόσο, *Ελληνική Νεφρολογία* 2009; 21(1):34-45
36. Ε. Γιαννακοπούλου, Οξειδωτικό stress –αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί Κλινική σημασία, *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009; 26(1):23-35
37. Nicholas S Brown and Roy Bicknell, Hypoxia and oxidative stress in breast cancer Oxidative stress - its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer, *Breast Cancer Res*. 2001; 3(5): 323–327
38. Stieber P., Molina R., Chan D.W. et al, Clinical evaluation of the Elecsys CA 15-3 test in breast cancer patients, *Clin. Chem*. 2001; 47, 2162-2164
39. Stieber P., Sauer H., Untch M., Tumor markers in breast cancer, *J. Lab. Med*. 2001; 25, 343-352
40. Jaeger W., Eibner K., Loffler B. et al, Serial CEA and CA 15-3 measurements during follow-up of breast cancer patients, *Anticancer Res*. 2000 ; 20, 5179-5182
41. Molina R., Barak V. et al, Tumor markers in breast cancer – European Group on Tumor Markers recommendations, *Tumour Biol*. 2005 ; 26, 281-293
42. N. Zarghami, M. Giai et al, Creatine kinase BB isoenzyme levels in tumour cytosols and survival of breast cancer patients, *Br J Cancer*. 1996 Feb; 73(3): 386–390
43. Brown JE, Cook RJ et al, Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate-treated patients, *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 15;18(22):6348-55
44. Seth LR, Kharb S, Kharb DP, Serum biochemical markers in carcinoma breast, *Indian J Med Sci*. 2003 Aug;57(8):350-4
45. Nemesánszky E, Lott JA, Gamma-glutamyltransferase and its isoenzymes: progress and problems, *Clin Chem*. 1985 Jun;31(6):797-803
46. Preyer O, Johansen D et al, γ -Glutamyltransferase and Breast Cancer Risk Beyond Alcohol Consumption and Other Life Style Factors - A Pooled Cohort Analysis, *PLoS One*. 2016 Feb 10;11(2):e0149122
47. A. K. Singh, A. Pandey et al, Advanced stage of breast cancer hoist alkaline phosphatase activity: risk factor for females in India, *3 Biotech*. 2013 Dec; 3(6): 517–520

48. Haseen SD, Khanam A et al, Elevated fasting blood glucose is associated with increased risk of breast cancer: outcome of case-control study conducted in Karachi, Pakistan, *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(2):675-8
49. Hietanen E , Bartsch H et al, Diet and oxidative stress in breast, colon and prostate cancer patients: a case-control study, *European Journal of Clinical Nutrition* 1994;48(8):575-586
50. Tas F, Hansel H et al, Oxidative stress in breast cancer, *Med Oncol.* 2005;22(1):11-5
51. Yara A. Rashad, Tawfik R. Elkhodary et al, Evaluation of Serum Levels of HER2, MMP-9, Nitric Oxide, and Total Antioxidant Capacity in Egyptian Breast Cancer Patients: Correlation with Clinico-Pathological Parameters, *Sci Pharm.* 2014 Jan-Mar; 82(1): 129–145
52. Yingbo Shao, Xianfu Sun et al, Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer, *PLoS One.* 2015; 10(7): e0133830
53. Moazzezy N, Farahany TZ et al, Relationship between preoperative serum CA 15-3 and CEA levels and clinicopathological parameters in breast cancer, *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1685-8
54. BIAO GENG, MAN-MAN LIANG et al, Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer, *Mol Clin Oncol.* 2015 Jan; 3(1): 232–236
55. Fei-Yu Chen, Hui-Ying Ou et al, Associations between body mass index and molecular subtypes as well as other clinical characteristics of breast cancer in Chinese women, *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9: 131–137

BIBΛΙΑ:

1. Δρ. ΙΩΑΝΝΗΣ ΧΑΤΖΗΜΠΟΥΓΙΑΣ, Στοιχεία Ανατομικής του Ανθρώπου, 5^η έκδοση, Εκδόσεις GM DESIGN, ΑΘΗΝΑ 2009
2. ΝΙΚΟΥ Α. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ, Γυναικολογική Μαστολογία, Επιστημονικές Εκδόσεις “ΓΡ. ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ”, ΑΘΗΝΑ 1995
3. Χρήστος Ι. Μαρκόπουλος, Καλοήθειες και Κακοήθειες Παθήσεις του Μαστού, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2007
4. Ian F. Tannock, Richard P. Hill, Robert G. Bristow and Lea Harrington, Η Βασική Επιστήμη της Ογκολογίας, 4^η Ελληνική έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, Αθήνα 2007
5. J.C.E. Underwood and S.S. Cross, Γενική και Συστηματική Παθολογική Ανατομική, 5^η Ελληνική έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, Αθήνα 2011
6. Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, Charles A. Koller, Ιατρική Ογκολογία, 2^η έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, Αθήνα 2016
7. William J Marshall, Stephen K Bangert, Κλινική Χημεία, 3^η Ελληνική έκδοση, Broken Hill Publishers LTD, Κύπρος 2011

8. Χ. Πέτρου, Φ. Ελευθερίου, Βιοχημεία, University Studio Press A.E., Θεσσαλονίκη 2007
9. Δημήτρης Α. Σπαντιδός, Μοριακή και Κυτταρική Ογκολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1992
10. Κ. Δημητρακάκης, Α. Κεραμόπουλος, Καρκίνος Μαστού και Μοριακή Βιολογία, Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος», Αθήνα 2000
11. Αθ. Βαλαβανίδης, Ελεύθερες Ρίζες και Μηχανισμοί Καρκινογένεσης, ΒΗΤΑ Ιατρικές εκδόσεις, Αθήνα 2003
12. Ιωαννίδης Σ. Ιωάννης, Κλινική Χημεία ΙΙΙ, Εκδόσεις Γιαχούδη, Θεσσαλονίκη 2004

ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ:

1. http://www.mammography.gr/el/?page_id=33 (Δρ. Αθηνά Βούρτση, Ανατομία- φυσιολογία μαστού, Διαγνωστική μαστογραφία, 2015)
2. http://medlabgr.blogspot.com/2013/05/blog-post_13.html
3. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/overviewguide/breast-cancer-overview-what-is-breast-cancer>
4. http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/breast_health/normals_breast_development_and_changes_85,P00151/
5. <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=183>
6. <http://hashimoto.gr/i-ormones-tis-ipofisis-ke-i-simasia-tous/>
7. <http://www.endocrinology.com.gr/index.php/2014-06-12-13-53-49>
8. <http://pathology.jhu.edu/breast/grade.php>
9. <http://www.cancer.org/index>
10. <http://www.eurocytology.eu/el/home>
11. <http://www.almazoiesthes.gr/index.php>
12. <http://www.efet.gr/>
13. <http://www.intergenetics.eu/home.html>
14. <http://www.ecco-org.eu/>
15. <http://www.sciencetech.gr/index.php>
16. <http://www.mastologia.gr/index.php>

ΕΙΚΟΝΕΣ (ΠΗΓΗ):

Εικόνα 5:

http://www.bbc.co.uk/schools/gcsebitesize/science/aqa_pre_2011/human/hormonesrev3.shtml