

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200102





Αρ. εισ.:.....513.....5

A

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Η ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΗ Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ

174

**Συνάρτηση Ορμονικών Υποδοχέων
Οιστρογόνων και Προγεστερόνης
με Κλινικο-Παθολογοανατομικούς Παράγοντες
στον Πρωτοπαθή Καρκίνο του Μαστού**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΓΑΡΟΥΦΑΛΗ
ΒΙΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2001



358/2002.



‘Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου των Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα’.

(N. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2).



Στους γονείς μου



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΝ

ΚΑΤΑΧΩΡΗΤΟ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΝ

ΚΑΤΑΧΩΡΗΤΟ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

**Στην Καθηγήριά μου,
Κα Νίχη Αγάντη**



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΗ ΑΓΝΑΝΤΗ

Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΕΦΕΡΙΑΔΗΣ

Καθηγητής Βιολογικής Χημείας

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΤΖΑΒΑΡΑΣ

Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Βιολογίας



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΗ ΑΓΝΑΝΤΗ,

Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Παν/μίου Ιωαννίνων

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΕΦΕΡΙΑΔΗΣ,

Καθηγητής Βιολογικής Χημείας Παν/μίου Ιωαννίνων

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΤΖΑΒΑΡΑΣ,

Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Βιολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΑΡΑΚΗΣ,

Καθηγητής Ανατομίας Ιστολογίας-Εμβρυολογίας Παν/μίου Πατρών

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΑΛΑΜΟΥ-ΜΙΤΣΗ,

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Παν/μίου Ιωαννίνων

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΥ,

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας Παν/μίου Ιωαννίνων

ΜΑΡΙΑ ΜΠΑΤΗ,

Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Παν/μίου Ιωαννίνων



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	2
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
<i>A. ΣΚΟΠΟΣ</i>	4
<i>B. ΚΑΡΚΙΝΟΣ</i>	6
Μοριακό, Κυτταρικό Επίπεδο	6
<i>Γ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ</i>	10
1. Ανατομία Μαστού.....	10
2. Επιδημιολογία	10
3. Εξωγενείς και Ενδογενείς Αιτιολογικοί Παράγοντες του Καρκίνου του Μαστού.....	12
4. Εντόπιση, Ταξινόμηση, Μορφολογικά Χαρακτηριστικά του Καρκίνου του Μαστού	14
<i>Δ. ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ</i>	16
1. Ιστορική Αναδρομή.....	16
2. Διαλυτοί Υποδοχείς Στεροειδών Ορμονών	18
α. Στεροειδείς Ορμόνες	18
β. Στεροειδείς Ορμονικοί Υποδοχείς.....	19
γ. Ρόλος της Έκφρασης των Ορμονικών Υποδοχέων	23
δ. Προσδιορισμός Ορμονικών Υποδοχέων	26
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
<i>A. ΥΛΙΚΟ</i>	28
<i>B. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</i>	28
2. Μεθοδολογία.....	28
3. Συντηρήσεις.....	31
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	32
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	64
<i>A. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ HR - ΣΤΑΔΙΟ, GRADE</i>	64
1. Μέση ηλικία - Ποσοστό και Μέση Τιμή HR	64
2. Ποσοστό Συνολικής Επιβίωσης (OS) και Ποσοστό Ελευθέρου Νέσου Χρόνου (DFS), ΠΕ και ΜΕ ..	69
3. Ποσοστό Επιβίωσης ανά στάδιο, ανά Grade, ΠΕ - ΜΕ.....	69
4. Ποσοστό Επιβίωσης ανά Ομάδες HR, ΠΕ και ΜΕ	70
5. Κατανομή HR ανά στάδιο	76
6. Κατανομή και Επιβίωση ανά HR και Grade	76
<i>B. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ HR - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ</i>	77
1. Κατανομή Ιστολογικών Τύπων ανά στάδιο, ανά Grade και με HR.....	77
2. Ιστολογικοί Τύποι και Επιβίωση.....	80
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	82
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	87
SUMMARY	90
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	94



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το Εργαστήριο Ορμονικών Υποδοχέων του Νοσοκομείου 'Ο Άγιος Σάββας', λειτουργεί 20 και πλέον χρόνια (1980-2000) με κύρια ασχολία του τον Προσδιορισμό Ορμονικών Υποδοχέων στεροειδών ορμονών σε κακοήθεις όγκους, κυρίως μαστού αλλά και γυναικολογικούς, προστάτη, εγκεφάλου, εντέρου, παγκρέατος, νεφρών, δέρματος και καλοήθων όγκων.

Συστάθηκε το 1980, υπό την τότε Διεύθυνση της Κλινικής Μαστού με Διευθυντή τον Αμ. Επίκουρο Καθηγητή κ. Ι. Γκαρά, στα πλαίσια ενός πλήρους οργανωμένου μαστολογικού κέντρου, την Καθηγήτρια κ. Ν. Αγνάντη, τότε υπεύθυνη του τμήματος μαστού του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου και τον Καθηγητή κ. Κ. Σέκερη, ο οποίος πρώτος στην Ελλάδα εφήρμοσε την μέθοδο, μας εκπαίδευσε και μας βοήθησε στην οργάνωση του εργαστηρίου. Τον ευχαριστώ θερμά, γιατί εκτός από Καθηγητής μου, υπήρξε πάντα δίπλα μας και στις πιο δύσκολες στιγμές.

Σήμερα, λειτουργεί ως ξεχωριστό εργαστήριο στα πλαίσια του Εργαστηριακού τομέα, στο τμήμα της Πυρηνικής Ιατρικής, λόγω της χρήσεως ραδιοϊσοτοπικών ουσιών, με επιστημονικό υπεύθυνο τον Αναπλ. Διευθυντή κ. Ν. Μπαζιώτη.

Εντός της εικοσαετίας, έχουμε επεξεργασθεί στο Εργαστήριο περισσότερα από 10.000 δείγματα του Νοσοκομείου μας αλλά και άλλων Νοσοκομείων και έχουν εφαρμοσθεί προσδιορισμοί και άλλων βιολογικών δεικτών (Cath-D, pS2).

Οι υποδοχείς στεροειδών αποτελούν ίσως τους περισσότερο μελετημένους βιολογικούς προγνωστικούς παράγοντες στο καρκίνο του μαστού. Ο μεγάλος αριθμός περιστατικών καρκίνου του μαστού (περισσότερα από 6.000), τα οποία προέρχονται από ένα μόνο κέντρο και είναι αντιπροσωπευτικά για όλο τον ελληνικό πληθυσμό, καθώς και η δυνατότητα συσχετισμού των αποτελεσμάτων των εξετάσεων τους με κλινικούς και ιστολογικούς παράγοντες, μας ώθησε να διερευνήσουμε την έκφραση των ορμονικών υποδοχέων με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της νόσου και να υπολογίσουμε την 15ετή επιβίωση στα πρώτα 300 περιστατικά, ελπίζοντας να συμβάλουμε στην καλύτερη προγνωστική αξιολόγηση και στον καθορισμό της θεραπείας του πρωτοπαθούς διηθητικού καρκίνου του μαστού.

Εκφράζω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή κ. Ι. Γκαρά χάριν του οποίου εργάζομαι σ' αυτό το τμήμα και ο οποίος με την διορατικότητά του προέβλεψε



το πόσο απαραίτητο και καθοριστικό ήταν αυτό το εργαστήριο, και αποφάσισε να συντελέσει στη σύστασή του.

Θερμότατα ευχαριστώ και εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στην Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας κ. Ν. Αγνάντη για την πολύτιμη συμβολή της, χωρίς την υποστήριξη της οποίας δε θα είχα τολμήσει να ξεκινήσω. Μου ανέθεσε αυτό το θέμα, με παρότρυνε, με καθοδηγούσε και με βοηθούσε συνεχώς κατά τις επισκέψεις μου στα Ιωάννινα, συνεργαζόμενη μαζί μου στην επιμέλεια όλων των δεδομένων για την πραγματοποίηση αυτή της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου, τον Καθηγητή Βιολογικής Χημείας κ. Κ. Σεφεριάδη και τον Επίκουρο Καθηγητή Γενικής Βιολογίας κ. Θ. Τζαβάρα.

Ευχαριστώ τον κ. Ν. Αποστολικά, Διευθυντή του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου για τη διάθεση των αποτελεσμάτων των ιστολογικών εξετάσεων.

Ευχαριστώ επίσης τον σημερινό Διευθυντή της Κλινικής Μαστού και Διευθυντή του εργαστηρίου κατά την περίοδο 1984-1985 κ. Κ. Στραβόλαιμο και τον Διευθυντή μας, Επιστημονικό Υπεύθυνο της Πυρηνικής Ιατρικής κ. Ν. Μπαζιώτη για όλη την συμπαράστασή τους.

Ιδιαίτερως ευχαριστώ την Βιολόγο κα. Μ. Κορομάντζου, η οποία με την προθυμία της και τις αξιέπαινες ικανότητές της συνέβαλε ουσιαστικά στην πραγματοποίηση αυτής της διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στη φίλη και συνάδελφο κα. Ε. Τράντου, η οποία βοήθησε σημαντικά στο εργαστηριακό μέρος και στις κόρες μου Χριστίνα και Ναταλία, που μου συμπαραστάθηκαν όλο αυτό το χρονικό διάστημα και ιδίως στη Ναταλία η οποία με βοήθησε στην ταξινόμηση και τακτοποίηση των παλαιών ιστορικών.

Τέλος ευχαριστώ τον κ. Χ. Πατέρα, Αναπληρωτή Διευθυντή της Κλινικής Μαστού, ο οποίος αφ' ενός μεν όλα αυτά τα χρόνια υποστήριζε την δουλειά του εργαστηρίου, αφ' ετέρου δε με τη συνεχή του προτροπή, καθοδήγηση, επιμέλειά του και την μεγάλη του εμπειρία στην ογκολογία και ιδίως στον καρκίνο του μαστού, ολοκληρώθηκε αυτή η εργασία.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Α. ΣΚΟΠΟΣ

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στη βιολογική τους συμπεριφορά. Ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα ίδιου σταδίου και παρόμοιας ιστολογικής εικόνας είναι δυνατόν να παρουσιάζουν διαφορετική κλινική πορεία.

Το ευρύ φάσμα στην βιολογική συμπεριφορά των κακοήθων νεοπλασμάτων οδήγησε στην ανεύρεση κλινικό-παθολογοανατομικών προγνωστικών δεικτών¹ προκειμένου να προσδιοριστεί η κλινική πορεία των ασθενών και ως εκ τούτου η καλύτερη θεραπευτική προσέγγισή τους. Οι κλασικοί προγνωστικοί δείκτες, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός κακοήθειας και το στάδιο της νόσου, προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες στην πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Εν τούτοις αρκετές φορές δεν επαρκούν. Ως εκ τούτου, οι σημερινοί στόχοι κατευθύνονται στην προσπάθεια ανεύρεσης μοριακών προγνωστικών δεικτών ικανών να προσδιορίζουν την ενδεχόμενη συμπεριφορά ή την ικανότητα υποτροπής των όγκων. Ασθενείς με καρκίνο μαστού μικρού μεγέθους και αρνητικούς επιχώριους λεμφαδένες έχουν ιδανικές προϋποθέσεις για καλή κλινική πορεία. Εν τούτοις, μερικοί από αυτούς θα εκδηλώσουν υποτροπή της νόσου σε κάποια χρονική περίοδο. Στόχος των νέων δεικτών είναι η επιλογή των ασθενών αυτών ώστε να υποβληθούν σε επικουρική θεραπεία². Στους νεότερους προγνωστικούς δείκτες οι οποίοι μελετήθηκαν και μελετώνται σήμερα ανήκουν οι ακόλουθοι:

1. Ορμονικοί υποδοχείς και αυξητικοί παράγοντες,
2. Ογκογονίδια (πρωτογκογονίδια) και ογκοκατασταλτικά γονίδια,
3. Δείκτες υπερπλασίας ή κυτταρικού πολλαπλασιασμού,
4. Δείκτες που σχετίζονται με τη διηθητική ικανότητα, τη νεοαγγειογένεση και τις μικρομεταστάσεις.



Προγνωστικοί Δείκτες και κακοήθη νεοπλάσματα

Κλασικοί προγνωστικοί δείκτες

- ◆ Στάδιο της νόσου
- ◆ Ιστολογικός τύπος
- ◆ Βαθμός κακοηθείας
- ◆ Πυρηνικός βαθμός κακοηθείας

Νεότεροι μοριακοί προγνωστικοί δείκτες

- ◆ Ορμονικοί υποδοχείς
- ◆ Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- ◆ Ογκογονίδια και αυξητικοί Παράγοντες
- ◆ Ογκοκατασταλτικά γονίδια
- ◆ Δείκτες που έχουν σχέση με τη διήθηση και τις μεταστάσεις

Οι υποδοχείς στεροειδών ορμονών, μεγαλομοριακές πρωτεΐνες, αποτελούν σήμερα τους περισσότερο, ίσως, μελετημένους βιολογικούς προγνωστικούς δείκτες στον καρκίνο του μαστού. Σήμερα μπορούμε να πούμε ότι οι ορμονικοί υποδοχείς είναι μαζί με το μέγεθος του όγκου και την διήθηση των λεμφαδένων, ανάμεσα στους καθιερωμένους παράγοντες, οι οποίοι προσδιορίζονται ώστε να εκτιμηθεί προγνωστικά και να προσδιοριστεί η θεραπευτική αγωγή του καρκίνου του μαστού. Λόγω του μεγάλου αριθμού των δειγμάτων τα οποία έχουν επεξεργασθεί στο Εργαστήριο Ορμονικών Υποδοχέων (6.000 δείγματα μαστού, περισσότερες από 15.000 εξετάσεις), θεωρήσαμε σκόπιμο να γίνει μία συνολικότερη εργασία, για να διερευνηθεί η έκφραση των επιπέδων των ορμονικών υποδοχέων (HR), οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR) του όγκου και της συσχέτισέως τους με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών. Επεξεργαστήκαμε τα πρώτα 300 περιστατικά³ γυναικών με καρκίνο του μαστού στα οποία υπολογίστηκαν οι HR με σκοπό τη διερεύνηση της στατιστικής σχέσεως των επιπέδων των ορμονικών υποδοχέων με την ηλικία, το στάδιο της νόσου, τις ιστολογικές παραμέτρους (βαθμός κυτταρικής διαφοροποίησης - Grade, ιστολογικός τύπος), το ελεύθερο νόσου διάστημα (DFS) και τη δεκαπενταετή συνολική επιβίωση (OS), ώστε να δοθούν ακόμη κάποια στοιχεία τα οποία ίσως θα συμβάλουν στη διευκρίνιση της αξίας του προσδιορισμού των ορμονικών υποδοχέων και τελικώς στην καλύτερη προγνωστική αξιολόγηση και καθορισμό της θεραπείας του καρκίνου του μαστού και δη των Ελληνίδων, επειδή τα αποτελέσματα προέρχονται από ένα μόνο κέντρο και είναι αντιπροσωπευτικά του Ελληνικού πληθυσμού.



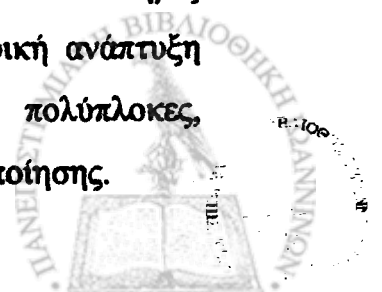
B. ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Μοριακό, Κυτταρικό Επίπεδο

Ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κυττάρων γίνεται με αξιοθαύμαστη αρμονία και τάξη. Τα κύτταρα χαρακτηρίζονται από την δυνατότητα αντίδρασης και προσαρμογής τους σε διαφορετικά ερεθίσματα. Μερικές φορές, ωστόσο, ο έλεγχος διαταράσσεται και ορισμένα ερεθίσματα προκαλούν αλλαγές με μη αναστρέψιμες αντιδράσεις προσαρμογής, επιφέροντας μόνιμη τροποποίηση του φυσιολογικού 'προτύπου' κυτταρικής αύξησης. Αυτή η ομάδα τροποποιημένων κυττάρων-νεοπλασματικών αδυνατεί να ανταποκριθεί στις εντολές, οι οποίες ελέγχουν την κυτταρική αύξηση. Πολλαπλασιάζονται σε μεγαλύτερο αριθμό, αναπτύσσονται με ανεπαρκώς ρυθμιζόμενο τρόπο και εξαπλώνονται με τρόπο αυτόνομο, πολυσταδιακό και μη ελεγχόμενο, σχηματίζοντας μία παθολογική μάζα, το νεόπλασμα. Όταν όμως δεν έχουν σαφώς περιγεγραμμένα όρια και δεν αναπτύσσονται μόνο τοπικά, αλλά διηθούν και καταστρέφουν τους γύρω ιστούς, έχουν δε και την ικανότητα να μεταναστεύουν δημιουργώντας μεταστάσεις, αναφερόμεθα πλέον στα κακοήγη νεοπλασμάτα ή στον ευρύτερα χρησιμοποιούμενο όρο 'καρκίνο'.

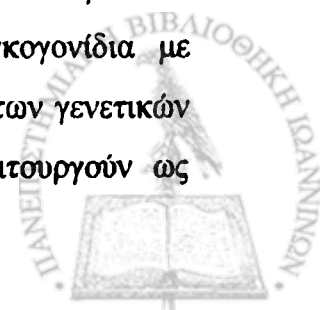
Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν από τα φυσιολογικά σε πολλά χαρακτηριστικά. Έχουν διαφορετική ανταπόκριση και συμπεριφορά στο μικροπεριβάλλον και πλεονεκτήματα στην ανάπτυξή τους, όπως απώλεια διαφοροποίησης, ικανότητα μετάστασης, μεγαλύτερη ανταπόκριση σε αυξητικούς παράγοντες, μειωμένο προγραμματισμό κυτταρικού θανάτου, απόπτωση και μείωση της ευαισθησίας στα διάφορα φάρμακα.

Όταν καλλιεργηθούν σε θρεπτικά υλικά φυσιολογικά κύτταρα, σχηματίζεται μόνον ένα στρώμα κυττάρων και ύστερα σταματούν να πολλαπλασιάζονται (αναστολή εξ επαφής) ή αλλάζουν κατεύθυνση για να μην αλληλοκαλυφθούν.⁴ Τα καρκινικά κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται και να σχηματίζουν πολύστοιβη καλλιέργεια, παρουσιάζουν ελαττωμένη ανταπόκριση στα κυτταρικά σήματα, τα οποία διατηρούν την ομοιοστατική τους ανάπτυξη, μπορούν να καλλιεργηθούν πολλές χιλιάδες φορές και υπάρχουν καρκινικές σειρές, οι οποίες καλλιεργούνται ολόκληρες δεκαετίες. Οι διαφορές δεν πηγάζουν μόνον από ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη αλλά από μία πορεία οργανωμένη, οργανοεπιλεκτική, μέσα από πολύπλοκες, πολυσταδιακές και πολυδιάστατες αλληλεπιδράσεις κυτταρικής διαφοροποίησης.



Το γενετικό υλικό, DNA, περιέχει όλες τις πληροφορίες που χρειάζεται το κύτταρο για τη δομή, τη λειτουργία και την αναπαραγωγή του⁵. Η γενετική πληροφορία είναι οργανωμένη κατά τμήματα γενετικού υλικού στα χρωμοσώματα. Αυτά τα τμήματα λέγονται γονίδια και χαρακτηρίζονται από αυτοτέλεια ως προς το προϊόν της πληροφορίας που περιέχουν.

Απαιτούνται πολλαπλές γενετικές και επιγενετικές αλλαγές, μεταλλάξεις για την καρκινογένεση^{6, 7}, γεγονός εις το οποίον αποδίδεται και η αύξηση της συχνότητας του καρκίνου με την ηλικία. Τα καρκινικά κύτταρα υφίστανται μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν σε γενετική αστάθεια και επιτυγχάνεται η κυτταρική εξέλιξη, όπως μεταλλάξεις στην επισκευή των γονιδίων του DNA^{8, 9}. Οι χρωμοσωμικές αλλαγές συμπεριλαμβανομένης και της απώλειας και της προσθήκης είναι κοινά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων^{10, 11}. Κάθε δευτερόλεπτο το DNA κάθε κυττάρου υπόκειται σε βλάβη, χάνει περισσότερες από 10.000 βάσεις την ημέρα μόνο από αυτόματη θραύση του λόγω της θερμοκρασίας του σώματος. Κατά τη διαίρεση και την αντιγραφή υπόκεινται σε πιθανότητα βλάβης. Η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες αυξάνει την πιθανότητα μεταλλάξεων και συνεπώς την πιθανότητα καρκίνου^{12, 13, 14}. Η επιλεκτική επέκταση του κλώνου, κυτταρική σειρά προερχόμενη από ένα προγονικό κύτταρο, οδηγεί σε ανάπτυξη του όγκου, κατά τη διάρκεια της οποίας τα καρκινικά κύτταρα συνεχίζουν τις φαινοτυπικές διαφορές και σε αστάθεια χρωμοσωμιακού υλικού. Οι γενετικές αυτές αλλαγές μεταφέρονται μερικές φορές στο γενετικό υλικό. Η εμφάνιση των χαρακτηριστικών του νεοπλασματικού φαινοτύπου εξαρτάται από τα πρώτο-ογκογονίδια και τα όγκο-κατασταλτικά γονίδια¹⁵. Μεταλλάξεις, ανασυνδυασμός ή ενεργοποίηση των πρώτο-ογκογονιδίων, τα οποία είναι οι βασικοί ρυθμιστικοί παράγοντες των βιολογικών διεργασιών, οδηγούν στο σχηματισμό των ογκογονιδίων¹⁶. Τα ογκογονίδια ανακαλύφθηκαν μελετώντας τους ρετροϊούς¹⁷ και την ενσωμάτωση του γενετικού υλικού τους στο DNA του κυττάρου, αναγνωρίστηκαν πρώτα ως κυτταρικά γονίδια, τα οποία αποκτήθηκαν από τους ιούς μέσω της ανασυνδυασμένης πορείας τους, για να μετατραπούν σε RNA ογκογόνους ιούς. Το ογκογονίδιο *myc*, το οποίο εμπλέκεται στο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στη ρύθμιση της μεταγραφής, ήταν από τα πρώτα κυτταρικά ογκογονίδια με προγνωστική αξία^{18, 19}. Τα ογκογονίδια αντιπροσωπεύουν μέρος μόνο των γενετικών στοιχείων, τα οποία εμπλέκονται στην καρκινογένεση^{20, 21, 22}. Λειτουργούν ως



αναπτυξιακοί παράγοντες όπως και τα πρώτο-ογκογονίδια. Τα κατασταλτικά γονίδια είναι ένα σύνολο γονιδίων, τα οποία λειτουργούν κατ' αντίθετη φορά, ώστε να ανταγωνίζονται την ανάπτυξη^{23, 24}. Αυτά άλλοτε λείπουν ή αδρανοποιούνται από κάποια μετάλλαξη στα καρκινικά κύτταρα, συμβάλλοντας στην ανεξέλεγκτη ανάπτυξη τους. Η ενεργοποίηση ενός ογκογονιδίου, η αδρανοποίηση ενός κατασταλτικού γονιδίου, η αλλαγή γονιδίων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση και την συμπεριφορά του όγκου στα φάρμακα είναι το ίδιο σημαντικά και καθοριστικά στη πορεία της καρκινογένεσης.

Σε καρκινική εκτροπή οδηγεί επίσης η υπερέκφραση των αυξητικών παραγόντων²⁵ ή των υποδοχέων τους^{26, 27}, οι οποίοι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη και την αύξηση των ιστών και συμμετέχουν σε τροφικές, μεταβολικές και αναγεννητικές διαδικασίες. Οι κυριότεροι αυξητικοί παράγοντες είναι ο PDGF, Platelet-Derived Growth Factor, προερχόμενος από τα αιμοπετάλια, ο EGF, Epidermal Growth Factor, από τα επιδερμικά κύτταρα, οι IGFs, Insulin-like Growth Factors, που ομοιάζουν με την ινσουλίνη και ο NGF, Nerve Growth Factor, αυξητικός παράγων των νεύρων^{28, 29, 30}. Τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από έλλειψη αντίδρασης σε ειδικές γλυκοπρωτείνες, χαλόνες, οι οποίες αναστέλλουν τις μιτώσεις και σταματούν τη διαίρεση και τη διαφοροποίηση. Άλλες σταματούν τα κύτταρα στη φάση G1, δηλαδή πριν αρχίσει ο αναδιπλασιασμός του DNA και άλλες που διατηρούν τα κύτταρα στη φάση G2, ώστε παρά τον αναδιπλασιασμό του DNA, να μην είναι δυνατή η μίτωση³¹.³² Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν ελάττωση του επιπέδου ή απουσία μορίων προσκόλλησης, πρωτεολυτικών ενζύμων και παραγόντων αγγειογένεσης. Επίσης έχουν την ικανότητα να διαφεύγουν την ανοσολογική αποδόμηση, με αποτέλεσμα να μην έχουν συνοχή μεταξύ τους και να μεταναστεύουν με τη βοήθεια της κυκλοφορίας του αίματος και της λέμφου σε άλλους ιστούς και όργανα, να συνεχίζουν εκεί την ανάπτυξη τους και να σχηματίζουν μεταστατικούς όγκους. Πολλά αγγειογενή πολυπεπτίδια θεωρούνται υπεύθυνα για την ικανότητα μετάστασης και ανθεκτικότητας του όγκου στα φάρμακα.

Η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης PCR³³, η οποία ανακοινώθηκε για πρώτη φορά το 1985 και χρησιμοποιείται για να πολλαπλασιάσει με ακρίβεια μικρά τμήματα DNA, ώστε να είναι δυνατή η ανάλυση των μεταλλάξεων ή των πολυμορφισμών σε μοριακό επίπεδο. Έχει εφαρμογή στην κλινική αντιμετώπιση του



καρκίνου ανιχνεύοντας σημειακές μεταβολές σε καρκινικά κύτταρα και ποιοτικές διαφορές στη δομή των γονιδίων όπως την απώλεια ετεροζυγωτίας, τις χρωμοσωματικές ανακατατάξεις καθώς και μικρομεταστάσεις σε λεμφαδένες.

Η συνεχής αξιολόγηση των νέων δεδομένων της μοριακής βιολογίας και η κλινική τους συσχέτιση τους είναι επιβεβλημένη ώστε να έχουμε καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου.



Γ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

1. Ανατομία Μαστού

Ο μαστός είναι ένας εξωκρινής αδενικός σχηματισμός. Βρίσκεται στην επιφάνεια του θώρακα, ανάμεσα στο πλάγιο χείλος του στέρνου και στην εμπρόσθια πτυχή της μασχάλης και εκτείνεται από την 2η-3η έως την 6η θωρακική πλευρά^{34,35}.

Σχηματίζεται στην ήβη με προοδευτική αύξηση μέχρι την ενηλικίωση. Το μέγεθος και το σχήμα του μαστού των ενήλικων γυναικών διαφέρει. Έχει συνήθως ύψος περίπου 10 εκ., πλάτος 10 εκ. και πάχος 5-6 εκ. Το συνηθισμένο σχήμα του είναι ημισφαιρικό ή κωνικό και στις νέες γυναίκες είναι συμπαγής και ελαστικός.

Ο μαστός περιβάλλεται από λεπτό και μαλακό δέρμα. Στην κεντρική περιοχή του υπάρχει η θηλαία άλω με υπέρχρωση του δέρματος και στο κέντρο της υπάρχει η θηλή. Στη θηλή υπάρχουν 15-20 μικρά στόμια, εις τα οποία εκβάλλουν οι γαλακτοφόροι πόροι του μαζικού αδένου.

Κάτω από το δέρμα υπάρχει ένα προστατευτικό στρώμα λίπους, υποδόριο περιμαστικό λίπος, το οποίο καλύπτει τον κυρίως αδένου του μαστού. Από τους μύες του θώρακα ο μαστός χωρίζεται με ένα στρώμα λίπους και με ένα τνώδες πέταλο.

Αποτελείται από 8-24 κύριους λοβούς, που χωρίζονται μεταξύ τους με συνδετικό ιστό και αποτελούνται από δευτερογενείς και τριτογενείς λοβούς. Αυτοί υποδιαιρούνται σε λοβία και αυτά με τη σειρά τους σε αδενοκυψέλες. Κάθε σχηματισμός έχει μικρούς εκκριτικούς σωλήνες, οι οποίοι ενώνονται μεταξύ τους σε έναν, ο οποίος καταλήγει σε ένα γαλακτοφόρο πόρο. Είναι όσοι και οι λοβοί, συγκλίνουν προς την θηλή και καταλήγουν στην κορυφή της.

Η φυσιολογική λειτουργία του μαστού ρυθμίζεται από ποικίλες ορμόνες που προκαλούν δομικές και λειτουργικές αλλαγές στη διάρκεια της εφηβείας, του εμμηνορρυσιακού κύκλου, της εγκυμοσύνης, της γαλουχίας, της εμμηνόπαυσης καθώς και στις διάφορες μορφές νόσου του μαστού, καλοήθεις και κακοήθεις υπερπλασίες.

2. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος αποτελεί την αιτία του ενός τετάρτου όλων των θανάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Μαζί με τα ατυχήματα κατατάσσεται ως η κύρια αιτία πρόωρου θανάτου πριν από την ηλικία των 75 ετών. Κατά τις πρόσφατες δεκαετίες υπήρξε σημαντική αύξηση της θνησιμότητας που οφείλεται στον καρκίνο καθώς η μέση ηλικία

του πληθυσμού αυξήθηκε. Τα στοιχεία δείχνουν ένα ετήσιο ρυθμό της τάξης των 1.300.000 νέων περιπτώσεων καρκίνου και 840.000 θανάτων εξαιτίας αυτού στην Ευρωπαϊκή Ένωση³⁶. Ο ρυθμός εμφάνισης του καρκίνου αυξάνεται μεταξύ των ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών. Η μέση ηλικία στην οποία γίνεται διάγνωση καρκίνου ανέρχεται στα 65 έτη στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Αναμένεται ότι η θνησιμότητα λόγω καρκίνου θα αυξηθεί τα επόμενα 15 χρόνια, εάν δεν υπάρξουν στρατηγικές για την καταπολέμησή του, οι οποίες να περιλαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης και θεραπείας.

Το 1999, υπολογίζεται³⁷ ότι περίπου 1.220.000 Αμερικανοί διεγνώσθησαν με διηθητικό καρκίνο. Η εκτίμηση αυτή δεν συμπεριλαμβάνει τους καρκίνους του δέρματος, από τους οποίους αναμένονται πάνω από ένα εκατομμύριο νέες περιπτώσεις, καθώς και του καρκίνους in situ, εκτός της κύστεως, του μαστού, του τραχήλου και του μελανώματος. Το 1999, πάνω από 500.000 χιλιάδες Αμερικανοί υπολογίζεται ότι πέθαναν από καρκίνο. Είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α.. Ακόμη και στα άτομα τα οποία δεν πεθαίνουν από την ασθένεια, οι μόνιμες επιδράσεις της θεραπείας επηρεάζουν την ποιότητα του υπολειπόμενου χρόνου ζωής τους.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πλέον διαδεδομένος καρκίνος στις γυναίκες και αναλογεί στο 1/4 όλων των μορφών καρκίνου. Είναι η πρώτη αιτία θανάτου των γυναικών σε όλο τον κόσμο. Ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος κάτω από την ηλικία των 30 ετών και η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία, κυρίως στην ηλικία των 50 ετών. Στους άνδρες η συχνότητα είναι 100 φορές μικρότερη από τις γυναίκες.

Στις χώρες οι οποίες διαθέτουν αρχείο νεοπλασιών, όπως οι Σκανδιναβικές, απεδείχθη ότι η επίπτωση του καρκίνου του μαστού έχει αυξηθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων πέντε δεκαετιών. Η επίπτωση ποικίλλει ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες και είναι μεγαλύτερη στη Σουηδία και μικρότερη στην Ελλάδα. Οι ρυθμοί θνησιμότητας έχουν αυξηθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών στην πλειοψηφία των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ενώ στις Σκανδιναβικές χώρες και στην Μεγ. Βρετανία είναι σταθερός ή έχει ελαττωθεί ελαφρώς κατά την διάρκεια της ίδιας χρονικής περιόδου.

Στις Η.Π.Α. ο καρκίνος του μαστού αφορά το 30% των καρκίνων που διεγνώσθησαν το 1999. Αναμένεται ότι θα υπάρξουν 176.300 περιπτώσεις με διηθητικό καρκίνο του μαστού και 43.700 θάνατοι. Η αναλογία των in situ καρκίνων



έχει αυξηθεί από 3,6% το 1983 σε 18% το 1999. Η αξιοσημείωτη αυτή αύξηση του πρώιμου σταδίου της νόσου οφείλεται στην αυξημένη χρήση της μαστογραφίας.

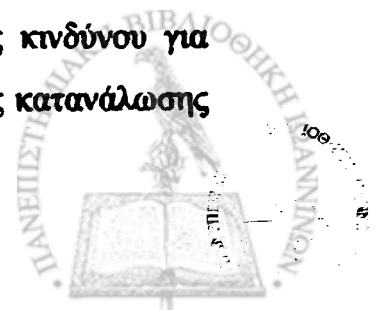
Εξαίρεση των βιομηχανικών χωρών αποτελεί η Ιαπωνία, όπου η θνησιμότητα παραμένει σταθερή σε χαμηλά επίπεδα. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με τις Ιαπωνέζες που ζουν στις Η.Π.Α. ή στη Χαβάη, οι οποίες πλησιάζουν τα αντίστοιχα ποσοστά θνησιμότητας, γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στο τρόπο ζωής και κυρίως στην διατροφή.

Η μακροχρόνια εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης σε ατομικό και πληθυσμιακό επίπεδο, θα έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της θνησιμότητας και την βελτίωση της ποιότητας ζωής της γυναίκας.

3. Εξωγενείς και Ενδογενείς Αιτιολογικοί Παράγοντες του Καρκίνου του Μαστού

Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού είναι άγνωστη. Οι παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού έχουν μελετηθεί με σημαντικό αριθμό επιδημιολογικών ερευνών περισσότερο από κάθε άλλη ασθένεια. Η πιθανότητα του κληρονομικού καρκίνου³⁸, η πρόωγη εμμηναρχή, η μεγάλη ηλικία πρώτου τοκετού, η ατεκνία, η παρατεταμένη εμμηνόπαυση, το ιστορικό ινοκυστικής μαστοπάθειας, το ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενείς πρώτου βαθμού, η παχυσαρκία, η μάζα του μαζικού αδένου, η ιονίζουσα ακτινοβολία, οι ουσίες με ικανότητα οιστρογόνου δράσης και άλλοι παράγοντες αποτελούν βασικές αιτίες καρκίνου του μαστού. Επίσης, έχει επιβεβαιωθεί ότι η διατροφή (πλούσια θερμική πρόσληψη και λιπαρές τροφές), η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, το κάπνισμα και τα αντισυλληπτικά παίζουν σχετικά περιορισμένο ρόλο στη αύξηση του κινδύνου. Πιστεύεται ότι όλοι οι παράγοντες επιδρούν μέσω ενδοκρινικών μηχανισμών³⁹, στους οποίους ουσίες με οιστρογόνο δράση έχουν καθοριστικό ρόλο^{40, 41}. Πρόσφατες ανασκοπήσεις^{42, 43} περιλαμβάνουν συστηματική παρουσίαση των παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού και τα επιστημονικά δεδομένα πολυάριθμων ερευνών. Στην Ελλάδα η ερευνητική ομάδα του επιδημιολόγου Καθηγητή Δ. Τριχόπουλου έχει κάνει πολυάριθμες έρευνες για τον καρκίνο του μαστού.

Η πρόωγη εμμηναρχή είναι σίγουρα ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μελλοντικό καρκίνο του μαστού λόγω της αυξημένης ανάπτυξης και της κατανάλωσης ενέργειας σε νεαρή ηλικία^{44, 45}.



Ο ρόλος της διατροφής και ιδιαίτερα των λιπαρών τροφών έχει διερευνηθεί σε σημαντικό βαθμό. Έρευνες σε πειραματόζωα και διεθνείς συσχετίσεις κατανάλωσης λιπαρών τροφών, δεικτών θνησιμότητας και επίπτωσης στο καρκίνο του μαστού δείχνουν ότι οι λιπαρές τροφές αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού ιδίως σε γυναίκες που βρίσκονται στην ηλικιακή φάση μετά την εμμηνόπαυση. Υπάρχουν όμως και επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες δεν υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση^{46, 47}. Η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών έχει επιβεβαιωθεί ότι παίζει ρόλο για αυξημένο κίνδυνο καρκίνο του μαστού, αν και η θετική συσχέτιση είναι περιορισμένη^{48, 49}.

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει σημαντικό αριθμό μεταλλαξογόνων ουσιών. Έχει βρεθεί ότι στις καπνίστριες, το υγρό του μαστού τους έχει υψηλή μεταλλαξογόνο δράση. Ο καπνός του τσιγάρου έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε πολλές επιδημιολογικές έρευνες, ιδιαίτερα σε γυναίκες που καπνίζουν πάνω από 30 τσιγάρα ημερησίως, αλλά η συσχέτιση είναι μικρή.

Η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων δεν έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ορισμένες όμως έρευνες δείχνουν ότι νεαρές άτεκνες γυναίκες, οι οποίες ελάμβαναν αντισυλληπτικά από πολύ νεαρή ηλικία, είχαν σχετικά αυξημένο κίνδυνο.

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί επιδημιολογικές έρευνες για τη συσχέτιση του καρκίνου του μαστού και ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, κυρίως στο εργασιακό περιβάλλον, αλλά δεν έχουν τεκμηριώσει αιτιολογική σχέση. Ορισμένες πρόσφατες έρευνες ισχυρίζονται ότι έχουν τεκμηριώσει σχετικά μικρό κίνδυνο μεταξύ εργατριών σε εργασίες με ηλεκτρικές συσκευές, αλλά τα αποτελέσματά τους έχουν υποστεί την κριτική γνωστών επιδημιολόγων.

Ο καρκίνος του μαστού και οι αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου έχουν μελετηθεί εκτενέστατα. Οι περισσότεροι επιστήμονες πιστεύουν ότι ο ρόλος των φυσικών ορμονών είναι καθοριστικός και τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί στη μελέτη των οιστρογόνων και της προγεστερόνης και ιδιαίτερα στον ρόλο των ενδογενών και εξωγενών οιστρογόνων, αντισυλληπτικά δισκία και ορμονική θεραπεία. Το ενδοκρινικό σύστημα του ανθρώπου θεωρείται ένα από τα πιο δυναμικά συστήματα στο σώμα. Το σύστημα αυτό ρυθμίζει σημαντικές λειτουργίες και παίζει καθοριστικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου.



Οι επιστήμονες θεωρούν ότι η πρόληψη, η μαστογραφία, η αυτοεξέταση, η κλινική εξέταση και η αλλαγή της διατροφής είναι η καλύτερη προσέγγιση για τη μείωση του κινδύνου από τον καρκίνο του μαστού. Τα τελευταία χρόνια σε όλες τις χώρες, όπως και στην Ελλάδα, έχουν αναπτυχθεί δραστήρια προγράμματα πρόληψης του καρκίνου του μαστού^{50, 51, 52}. Την ίδια περίοδο οι έρευνες εμβαθύνουν και στις νεότερες μεθόδους στο μηχανισμό της καρκινογένεσης, του ρόλου των ογκογονιδίων και των κατασταλακτικών γονιδίων που αυξάνουν ή μειώνουν τον κίνδυνο. Το 5 έως 10% του καρκίνου του μαστού έχει μεγάλη συσχέτιση με μεταλλάξεις σε κληρονομούμενα γονίδια. Μεταλλάξεις στα BRCA-1 και το BRCA-2, δύο ογκοκατασταλτικά γονίδια θεωρούνται υπεύθυνες για το μεγαλύτερο ποσοστό του κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού⁵³. Όταν περισσότερα από δύο ογκογονίδια εκφράζονται στον ίδιο όγκο, τότε μειώνεται σημαντικά τόσο η συνολική επιβίωση όσο και το ελεύθερο νόσου διάστημα. Τα ογκογονίδια αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για τον καρκίνο του μαστού, αλλά θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες για να έχουν πρακτική εφαρμογή σε πληθυσμιακούς ελέγχους⁵⁴.

4. Εντόπιση, Ταξινόμηση, Μορφολογικά Χαρακτηριστικά του Καρκίνου του Μαστού

Η εντόπιση και η κατανομή του καρκίνου του μαστού⁵⁵ ανά τεταρτημόριο του μαστικού αδένου είναι οι εξής: άνω έξω τεταρτημόριο 50%, κεντρικά 20%, κάτω έξω τεταρτημόριο 10%, άνω έσω τεταρτημόριο 10% και κάτω έσω τεταρτημόριο 10%. Τα διηθητικά καρκινώματα του μαστού⁵⁶ διακρίνονται αναλόγως του τρόπου αναπτύξεώς τους σε:

1. In situ, όταν αναπτύσσονται ενδαυλικά μέσα στο αυλό των τελικών πόρων χωρίς να διηθούν τη βασική μεμβράνη και το υπόστρωμα και σε
2. Διηθητικού τύπου, όταν διηθούν το υπόστρωμα.



Από πλευράς ιστογενετικής προέλευσης κατατάσσονται στους εξής τύπους:

1. Πορογενής Διηθητικός Τύπος, από τους εκφορητικούς πόρους.

α. Πορογενής διηθητικός μη ειδικός τύπος ΠΔΜΕΤ

β. Πορογενής ειδικός τύπος

i. Σωληνώδης

ii. Μυελοειδής

iii. Βλενώδης

iv. Θηλώδης

v. Φλεγμονώδης

vi. Άλλοι Τύποι

2. Λοβιακός Διηθητικός Τύπος, από τις λοβιακές μονάδες

3. Μεικτός Τύπος, όταν συνυπάρχει ο λοβιακός και ο πορογενής.

Ο βαθμός διαφοροποίησης Grade του καρκινώματος περιλαμβάνει 3 βαθμίδες I, II, III κατά Richardson. Το Grade I αντιστοιχεί στο καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα, το Grade II σε ενδιάμεση διαφοροποίηση, ενώ το Grade III σε μη καλώς διαφοροποιημένο.



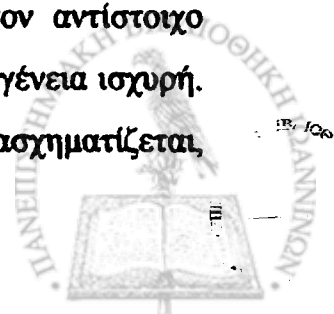
Α. ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

1. Ιστορική Αναδρομή

Η πρώτη συσχέτιση καρκινογένεσης και ενδοκρινικού συστήματος έγινε το 1713 από τον Ramajin όταν διαπίστωσε ότι οι μοναχές εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνου του μαστού, ενώ οι ευνούχοι μικρότερο ποσοστό καρκίνου του προστάτη. Το 1896 ο Sir G. Beatson παρατήρησε υποχώρηση της νόσου σε προχωρημένο καρκίνο του μαστού ύστερα από ωθηκεκτομή⁵⁷. Το 1932 ο Lacassagne αναφέρθηκε σε καρκίνο του μαστού σε ποντίκια και στη ορμονική συσχέτισή του⁵⁸. Μετά εφαρμόστηκαν από τον Huggins, βραβείο NOBEL, και τον Bergenstal η επινεφριδεκτομή το 1952⁵⁹ και η υποφυσεκτομή το 1958⁶⁰, δηλαδή χειρουργικοί ορμονικοί χειρισμοί καθώς και μεγάλες δόσεις οιστρογόνων, ανδρογόνων, προγεστερόνης και γλυκοκορτικοειδών⁶¹. Το 1959 ο Huggins⁶² χρησιμοποίησε τον όρο του ορμονοεξάρτητου κακοήθους όγκου και παρατήρησε ότι ραδιενεργά σσημασμένα οιστρογόνα προσλαμβάνονται και εντοπίζονται σε φυσιολογικά κύτταρα στόχους^{63, 64}. Λίγο αργότερα, 1960-1961, εδείχθη ότι σσημασμένα οιστρογόνα εντοπίζονται επίσης σε κακοήθεις όγκους μαστού^{65, 66}. Το 1962 ο Jensen δίνει τις βάσεις της οιστρογονικής λειτουργίας⁶⁷ και προτείνεται ο ρόλος της προγεστερόνης στη ανάπτυξη των όγκων^{68, 69, 70}.

Μία εξήγηση δίδεται το 1965 από τον King⁷¹ όταν ανιχνεύεται για πρώτη φορά μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, οι οιστρογονικοί υποδοχείς. Αυτοί είναι υπεύθυνοι για την εξειδικευμένη δέσμευση των οιστρογόνων τόσο σε φυσιολογικά κύτταρα όσο και σε καρκινικά κύτταρα μαστού. Επιπλέον ορμονοεξαρτώμενοι όγκοι ανταποκρίνονται σε ορμονικούς χειρισμούς⁷² αναλόγως της συγκέντρωσης οιστρογόνων⁷³, χωρίς όμως να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση. Σε όλους τους ιστούς στόχους των στεροειδών ορμονών υπάρχουν ανάλογοι πρωτεϊνικοί υποδοχείς.

Με απλό σχήμα δόθηκε ένα μοντέλο του βιοχημικού μηχανισμού των στεροειδών ορμονών. Η ορμόνη διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου στόχου και συνδέεται με τους υψηλής συγγένειας υποδοχείς. Κάθε κατηγορία στεροειδών ορμονών έχει τον αντίστοιχο ειδικό υποδοχέα. Η σύνδεση της ορμόνης με τον αντίστοιχο υποδοχέα, η οποία καλείται ειδική σύνδεση, είναι αντιστρεπτή και η συγγένεια ισχυρή. Ακολούθως το σύμπλεγμα ορμόνης-υποδοχέα ενεργοποιείται ή μετασχηματίζεται,



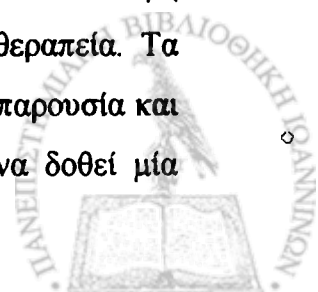
μεταφέρεται στον πυρήνα και συνδέεται στη χρωματίνη. Η απουσία ορμονικών υποδοχέων ή κάποιου άλλου ενδιάμεσου παράγοντα οδηγεί σε μη ανταπόκριση του κυττάρου στην ορμόνη. Έτσι η απουσία ορμονικών υποδοχέων σε καρκινικά κύτταρα αποκλείει οποιαδήποτε απευθείας επίδραση στα οιστρογόνα του όγκου⁷⁴.

Το 1967 οι Jensen et al⁷⁵ υποστήριξαν ότι ο προσδιορισμός των οιστρογονικών υποδοχέων είναι προγνωστικός δείκτης για την ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία.

Το 1971 χρησιμοποιούνται οι οιστρογονικοί υποδοχείς σαν προγνωστικός δείκτης για τον καθορισμό της ορμονικής θεραπείας⁷⁶. Παρ' όλη τη διαφορετική μεθοδολογία των διαφόρων εργαστηρίων, στις 18-19 Ιουλίου 1974 από αποτελέσματα πολλών κέντρων σε διεθνές work shop, υπήρξε γενική ομολογία για τον συσχετισμό του επιπέδου των ορμονικών υποδοχέων με την παρατηρούμενη ύφεση της πορείας της νόσου ύστερα από ορμονικούς χειρισμούς. Επίσης ότι ο προσδιορισμός των ορμονικών υποδοχέων είναι απαραίτητος στον καθορισμό της περαιτέρω θεραπείας του καρκίνου του μαστού⁷⁴.

Το 1975 απεδείχθη και η ύπαρξη των προγεστερονικών υποδοχέων στο καρκίνο του μαστού, προτάθηκε η μέτρηση αυτών ως βιολογικού δείκτη στον καθορισμό των ορμονοεξάρτητων όγκων^{77, 78} και καθορίσθηκε η μέθοδος προσδιορισμού τόσο των ελευθέρων όσο και των δεσμευμένων υποδοχέων στο κυτταρόπλασμα⁷⁹ και στον πυρήνα⁸⁰. Για την μέτρηση των οιστρογονικών υποδοχέων χρησιμοποιήθηκε η ³H -17b-οιστραδιόλη και των προγεστερονικών υποδοχέων η συνθετική προμεγεστόνη 3H-R5020 λόγω μεγαλύτερης συγγενείας και μικρότερου Kd. Η μέτρηση έγινε ή με βαθμίδωση συγκέντρωσης σακχαρόζης (sucrose density gradient SDG) ή με δεξτράνη καλυμμένη με ενεργό άνθρακα (dextran-coated-charcoal), οικονομικότερη και εξίσου ακριβής ποσοτικά, και σε θερμοκρασία 4⁰C σύμφωνα με τις οδηγίες της EORTC⁸¹. Για την καμπύλη υπολογισμού χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Mester⁸² και για τη μέτρηση της ραδιενέργειας φωτοσπινθηριστικό υγρό με βάση το τολουόλιο⁸³.

Ασθενείς με προγεστερονικούς υποδοχείς ανταποκρίνονται καλύτερα στις ορμονικές θεραπείες, έχουν μεγαλύτερο ελεύθερο νόσου διάστημα και καλύτερη πρόγνωση⁸⁴. Όμως ένα 30% με ER δεν ανταποκρίνεται στην ορμονοθεραπεία. Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης με την παρουσία και ER και PR⁸⁵. Η μέτρηση των προγεστερονικών υποδοχέων βοήθησε να δοθεί μία



εξήγηση γιατί αυτό το ποσοστό δεν ανταποκρίθηκε. Επίσης η μέτρηση των πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων συμπλήρωσε κάποια στοιχεία⁸⁶.

Τα αποτελέσματα έδειξαν περιπτώσεις κυττάρων με κυτταροπλασματικούς ορμονικούς υποδοχείς με σύγχρονη απουσία πυρηνικών και συνεπώς αδυναμία μεταφοράς του συμπλόκου ορμόνης-υποδοχέα στον πυρήνα. Σε άλλους όγκους μετρήθηκαν τόσο κυτταροπλασματικοί και όσο και πυρηνικοί υποδοχείς με πληρέστερα αποτελέσματα. Υπήρξαν επίσης περιπτώσεις με ελεύθερους πυρηνικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, μη συνδεδεμένους με ορμόνες, οι οποίοι όμως δεν ανευρέθησαν σε φυσιολογικά κύτταρα-στόχους. Αυτό σημαίνει ότι οι ορμονικοί υποδοχείς μεταφερόμενοι στο πυρήνα είτε χωρίς ορμόνη, είτε αποδεσμευόμενοι εκεί, μπορούν να συντελούν σε ανάπτυξη άλλων ορμονικών μηχανισμών και να έχουμε ανταπόκριση σε ορμονικούς χειρισμούς.

Ασθενείς με υψηλές τιμές ορμονικών υποδοχέων ER+ έχουν σημαντικά καλύτερη πρόγνωση από αυτούς με αρνητικούς ER-, μικρότερο ποσοστό υποτροπής, μεγαλύτερο ελεύθερο νόσου διάστημα^{74, 76} και μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης. Τα κριτήρια ανταπόκρισης των ασθενών βασίσθηκαν στις οδηγίες της EORTC.

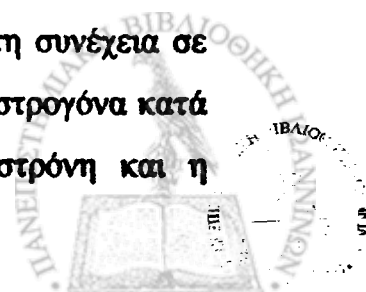
Η ανθρώπινη κυτταρική σειρά MCF-7⁸⁷ (Michigan Cancer Foundation) από λευκή ασθενή, με μεταστατικό καρκίνο μαστού, χρησιμοποιήθηκε εκτενώς για να μελετηθεί η αλληλεπίδραση των οιστρογόνων και των αντιοιστρογόνων με τους ορμονικούς υποδοχείς^{88, 89, 90, 91}. Το γλυκολυτικό ένζυμο LDH⁹² εμπλέκεται και αυτό στην λειτουργία των ορμονικών υποδοχέων⁹³.

Σήμερα υπολογίζονται πλέον σε όλους τους όγκους οι ορμονικοί υποδοχείς και επιπλέον συμπληρωματικοί προγνωστικοί δείκτες για τον μετεγχειρητικό καθορισμό της θεραπείας της ασθενούς.

2. Διαλυτοί Υποδοχείς Στεροειδών Ορμονών

α. Στεροειδείς Ορμόνες

Τα οιστρογόνα⁹⁴ αποτελούν μια από τις τρεις ομάδες των στεροειδών ορμονών του φύλου (ανδρογόνα, οιστρογόνα, προγεστερόνη), των οποίων η σύνθεση γίνεται με τη μετατροπή της χοληστερόλης σε προγνεβολόνη στα μιτοχόνδρια, στη συνέχεια σε ανδρογόνα και με αρωματοποίηση αυτών, τα οιστρογόνα. Τα φυσικά οιστρογόνα κατά σειρά βιολογικής δραστηριότητας είναι η 17-β οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η



οιστριόλη, που παράγονται στην ωοθήκη. Αυτές είναι υπεύθυνες για τα δευτερεύοντα φυλετικά χαρακτηριστικά της γυναίκας. Κάθε μία από αυτές υπερτερεί ποσοτικά σε διαφορετική χρονική περίοδο της ζωής της γυναίκας, δηλαδή την αναπαραγωγική, τη μεταεμμηνοπαυσιακή ηλικία και την κύηση αντίστοιχα. Η οιστραδιόλη είναι η κύρια ορμόνη, ενώ οι άλλες δύο παίζουν δευτερεύοντα ρόλο. Συνθέτονται από χοληστερόλη μέσω της τεστοστερόνης. Από χημικής πλευράς τα οιστρογόνα διαφέρουν από όλα τα άλλα στεροειδή, διότι ο Α δακτύλιος του στεροειδή πυρήνα είναι αρωματικός. Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων στα οποία παράγονται και τα οιστρογόνα, διεγείρεται από τη φολλιτροπίνη (FSH) του προσθίου λοβού της υπόφυσης και έτσι έμμεσα, η φολλιτροπίνη αυξάνει την παραγωγή οιστρογόνων. Μέρος των οιστρογόνων, των οποίων το 37% αποτελεί η οιστραδιόλη, μεταφέρεται στο αίμα ισχυρά συνδεδεμένο με μια ειδική Β-σφαιρίνη την SHBG, Sex Hormone Binding Globulin, ενώ το μεγαλύτερο κλάσμα τους (60%), κυκλοφορεί χαλαρά συνδεδεμένο με λευκωματίνες και τέλος ένα ελάχιστο ποσοστό (3%), είναι ελεύθερο και υπεύθυνο για τις βιολογικές επιδράσεις. Οι επιδράσεις αυτές είναι πολλαπλές και ασκούνται σε διάφορα όργανα και ιστούς, ιδιαίτερα όμως στο γυναικείο γεννητικό σύστημα. Αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η εμφάνιση της χαρακτηριστικής εικόνας της παραγωγικής φάσης του ενδομητρίου. Στο μαστό προκαλούν ανάπτυξη του αδένου κατά την εφηβεία και στη συνέχεια ωρίμανσή του σε συνεργασία με την προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα μεταβολίζονται στο ήπαρ προς προϊόντα ασθενούς ή μηδενικής βιολογικής δραστηριότητας. Τα προϊόντα του καταβολισμού των οιστρογόνων αποβάλλονται στη συνέχεια στα ούρα και στη χολή. Το κύριο μεταβολικό παράγωγο των οιστρογόνων που αποβάλλεται στα ούρα είναι η οιστριόλη.

Η προγεστερόνη παράγεται στο ωχρό σωματίο των ωοθηκών, έχει δε και αυτή πρόδρομη ένωση τη χοληστερόλη. Η παραγωγή της ελέγχεται από την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) της αδενούποφυσης, η οποία διεγείρει επίσης και την παραγωγή του ωχρού σωματίου. Η προγεστερόνη προκαλεί μεταβολές στις εκκρίσεις του ενδομητρίου και ελαττώνει τη ροή του αίματος. Το κύριο μεταβολικό παράγωγο της προγεστερόνης και η μορφή με την οποία αποβάλλεται στα ούρα είναι το γλυκουρονίδιο της πρεγναδιόλης.



β. Στεροειδείς Ορμονικοί Υποδοχείς

Οι στεροειδείς ορμόνες, φυλετικές καθώς και φλοιοεπινεφριδικές, όπως και οι ορμόνες του θυρεοειδούς, θυροξίνη και τριιωδοθυρονίνη, υδρόφοβες ενώσεις, δεν έχουν υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων επειδή μπορούν εύκολα να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη και να εισέλθουν στα κύτταρα με απλή διάχυση διαμέσου της πλασματικής μεμβράνης και να συνδέονται στους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς. Η ειδικότητα της απόκρισης των ιστών-στόχων στη δράση των οιστρογόνων εξασφαλίζεται με την παρουσία μέσα στα κύτταρα αυτών, μορίων ειδικού υποδοχέα πρωτεϊνικής φύσης, οιστροφιλίνης, που παρουσιάζει μεγάλη χημική συγγένεια προς τα μόρια των οιστρογόνων και τα αναγνωρίζει ανάμεσα σε εκατομμύρια άλλα. Η είσοδος και των μορίων των οιστρογόνων, που είναι λιποδιαλυτά, μέσα στα κύτταρα γίνεται εύκολα με απλή διάχυση διαμέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, λόγω διαφοράς ενδο- και εξωκυτταρίου συγκέντρωσης αυτών. Στη συνέχεια αναγνωρίζονται από τα μόρια του υποδοχέα και συνδέονται μαζί τους για να τα ενεργοποιήσουν. Η διαδικασία αυτή είναι παρόμοια και για τις άλλες ομάδες στεροειδών ορμονών, που κάθε μια έχει ειδικό για αυτή πρωτεϊνικό υποδοχέα. Έχουν μελετηθεί οι υποδοχείς των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και των γλυκοκορτικοειδών⁹⁵.

Γενικώς εθεωρείτο ότι οι υποδοχείς στεροειδών ορμονών είναι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, αλλά αυτό δεν ισχύει απολύτως για τους στεροειδείς υποδοχείς. Υπάρχει ακόμα αμφισβήτηση κατά πόσον οι υποδοχείς αυτοί εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα και αφού αλληλεπιδράσουν με την ορμόνη μετακινούνται στον πυρήνα, κλασική θεωρία⁹⁶, ⁹⁷ ή υπάρχουν μόνον στον πυρήνα, θεωρία η οποία βασίζεται σε δύο απόψεις: Ο υποδοχέας είναι πάντα πυρηνική πρωτεΐνη είτε είναι ελεύθερος είτε είναι συνδεδεμένος με οιστρογόνα. Ο υποδοχέας, ελεύθερος ή συνδεδεμένος, είναι ακινητοποιημένος λόγω πρόσδεσής του με κάποιο δομικό στοιχείο του πυρήνα.

Το μοντέλο αυτό στηρίζεται σε ανοσοϊστοχημικές έρευνες με μονοκλωνικά αντισώματα, που εντόπισαν τους υποδοχείς μόνο στον πυρήνα. Στις έρευνες αυτές δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην ένταση της χρώσης του πυρήνα ύστερα από επώαση των κυττάρων με οιστρογόνα και συνεπώς δεν υπήρξε απόδειξη μετατόπισης των υποδοχέων από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα, όπως υποστηρίζει η κλασική θεωρία. Πιστεύουν δηλαδή ότι κατά την επεξεργασία των κυττάρων στο εργαστήριο, οι



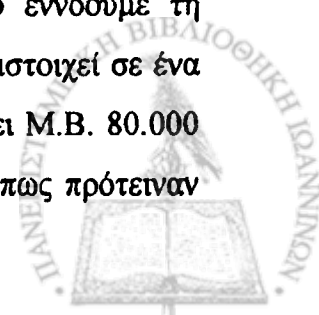
χαλαρά συνδεδεμένοι με το DNA στον πυρήνα ελεύθεροι από οιστρογόνο υποδοχείς αποκολλούνται και στη συνέχεια διαχέονται και μετακινούνται στο κυτταρόπλασμα.

Οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί⁹⁸ υποδοχείς φαίνεται να είναι πυρηνικές πρωτεΐνες. Μετά την σύνδεσή τους με τις ορμόνες, το σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα υφίσταται μετασχηματισμό και ενεργοποίηση και συνδέεται στην ενεργοποιημένη περιοχή του αντιστοίχου στεροειδούς γονιδίου για να ρυθμίσει τα επίπεδα της μεταγραφής.

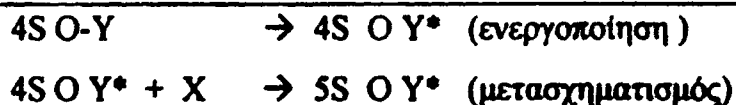
Η ενεργοποίηση του υποδοχέα φαίνεται να είναι μια πολύπλοκη διαδικασία κατά την οποία συμβαίνουν πολλαπλές τροποποιήσεις του μορίου του. Οι τελευταίες αυξάνουν τη χημική συγγένεια του υποδοχέα προς το DNA, με αποτέλεσμα να μετατρέπεται η σύνδεση από χαλαρή σε συμπαγή. Οι υποδοχείς των οιστρογόνων έχουν MW περί τις 80.000 daltons και καθιζάνουν στη φυγόκεντρο με σταθερά καθίζησης 4S⁹⁹. Μετά τη σύνδεση του υποδοχέα με το οιστρογόνο επέρχεται αύξηση στο μέγεθος του μορίου του υποδοχέα από 4S σε 5S, η οποία αποδίδεται στη δημιουργία διμερούς προερχόμενου από τη σύνδεση δύο μονομερών υποδοχέων. Μετά την ενεργοποίηση του συμπλόκου, οιστρογόνου-υποδοχέα, αυτό υπόκειται σε μια επεξεργασία κατά την οποία μετατρέπονται οι θέσεις του, που είναι υψηλής χημικής συγγένειας προς τα οιστρογόνα σε ένα ασταθή σχηματισμό, και διασπάται γρήγορα. Η διαδικασία αυτή ολοκληρώνεται μέσα σε έξι περίπου ώρες και οδηγεί στην απώλεια της ικανότητας σύνδεσης του υποδοχέα. Ο ταχύς ρυθμός αποδόμησης των υποδοχέων έχει κλινική σημασία. Η συνεχής παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων είναι σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση της απαντητικότητας των ιστών. Αυτή διεγείρει τη σύνδεση νέων υποδοχέων, η οποία λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα και στη συνέχεια επέρχεται γρήγορη μεταφορά στον πυρήνα.

Οι πρωτεΐνες που ρυθμίζονται από στεροειδή είναι η Καθεψίνη-D, η pS2, η οποία ανιχνεύεται στα καρκινικά κύτταρα με ER+, η πρωτεΐνη του θερμού shock και άλλες¹⁰⁰.

Με τον όρο ενεργοποίηση εννοούμε την απόκτηση χημικής συγγένειας προς τον πυρήνα ή προς τα συστατικά αυτού. Με τον όρο μετασχηματισμό εννοούμε τη μετατροπή του υποδοχέα από την 4S σε 5S μορφή. Η 5S μορφή αντιστοιχεί σε ένα μοριακό βάρος της τάξης των 130.000 daltons. Επειδή η 4S μορφή έχει M.B. 80.000 daltons, είναι μάλλον απίθανο η 5S μορφή να είναι διμερές της 4S όπως πρότειναν



μερικοί. Εκείνο που μάλλον συμβαίνει είναι ότι ο 4S υποδοχέας αλληλεπιδρά μ' ένα πρωτεϊνικό παράγοντα MB 50.000 και το σύμπλοκο που προκύπτει έχει σταθερά καθίζησης 5S. Οι αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στην όλη διαδικασία έχουν ως εξής:

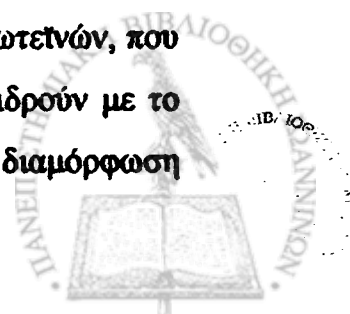


όπου O-Y και O Y* είναι το αδρανές και το ενεργοποιημένο σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα αντίστοιχα.

Έχουν ανιχνευθεί και σύμπλοκα 8S τα οποία είναι πιθανώς συσσωματώματα της μορφής 5S. Στους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών και της προγεστερόνης δεν έχει παρατηρηθεί μετασχηματισμός του υποδοχέα παρά μόνο ενεργοποίηση. Το σχήμα δείχνει το μηχανισμό δράσης των υποδοχέων των οιστρογόνων. Το ενεργοποιημένο σύμπλοκο αλληλεπιδρά με τη χρωματίνη και κατά πάσα πιθανότητα με συγκεκριμένες αλληλουχίες βάσεων. Η αλληλεπίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των γονιδίων, τα οποία παράγουν τα αντίστοιχα mRNA και αυτά με την σειρά τους βγαίνουν από τον πυρήνα και είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένου και του υποδοχέα. Το 40% περίπου των υποδοχέων ανακυκλώνεται.

Οι στεροειδείς υποδοχείς ανήκουν σε μία κατηγορία στερεο-ενεργοπαραγόντων, που ρυθμίζουν την γονιδιακή μεταγραφή συνδεδεμένοι στο ειδικό DNA στοιχείο HRE (hormone response element). Επειδή η ενεργοποίηση της μεταγραφής του γονιδίου εξαρτάται από την σύνδεση της ορμόνης με τον συγγενή υποδοχέα, αυτοί οι υποδοχείς αντιπροσωπεύουν επαγωγικούς υποκινητές.

Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης του ενεργοποιημένου συμπλόκου υποδοχέα-ορμόνης με το DNA είναι ουσιαστικά άγνωστος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιες συγκεκριμένες πρωτεΐνες της χρωματίνης συμμετέχουν στην όλη διαδικασία. Ίσως οι υποδοχείς των οιστρογόνων αλλά και των άλλων στεροειδών ορμονών, προγεστερόνης και γλυκοκορτικοειδών, να έχουν δομικές ομοιότητες με μία οικογένεια πρωτεϊνών, που όλες έχουν μία χαρακτηριστική διαμόρφωση στις περιοχές που αλληλεπιδρούν με το DNA. Στις περισσότερες από αυτές τις πρωτεΐνες, η συγκεκριμένη διαμόρφωση



σταθεροποιείται με άτομα ψευδαργύρου, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τα λεγόμενα 'δάχτυλα ψευδαργύρου'. Στους υποδοχείς παρατηρείται το φαινόμενο της λειτουργικής ετερογένειας.

Το 'δάχτυλο ψευδαργύρου' είναι μία αναδίπλωση της πεπτιδικής αλυσίδας, που οφείλεται στη δέσμευση ενός ατόμου ψευδαργύρου από τις πλάγιες αλυσίδες τεσσάρων κυστεϊνών ή δύο κυστεϊνών και δύο ιστιδινών. Είναι το πιο διαδεδομένο πρότυπο που απαντάται σε ευκαρυωτικές πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το DNA. Μέχρι και 1% του ανθρώπινου γονιδιώματος κωδικοποιεί εκατοντάδες πρωτεΐνες που περιέχουν 'δάχτυλα ψευδαργύρου'.

Οι στεροειδείς υποδοχείς αντιπροσωπεύουν μία ομάδα συσχετιζόμενων γονιδίων, η οποία περιλαμβάνει τα γλυκοκορτικοειδή, την προγεστερόνη, τα ανδρογόνα, τα οιστρογόνα, τις θυροειδικές ορμόνες, τα μεταλλοκορτικοειδή και τη βιταμίνη-D¹⁰¹. Όλοι οι υποδοχείς σε αυτήν την γονιδιακή ομάδα φαίνεται να έχουν παρόμοια δομή. Ο οιστρογονικός υποδοχέας, 66kD πρωτεΐνη, είναι διηρημένος σε περιοχές ονομαζόμενες A-F. Η περιοχή A/B είναι το N-άκρο του υποδοχέα, το οποίο έχει ρυθμιστικό αποτέλεσμα στη στερεοενεργοποίηση της μεταγραφής^{102, 103}. Η κεντρική περιοχή C είναι μία μικρή περιοχή πλούσια σε κυστεΐνη, η οποία αντιστοιχεί στην περιοχή σύνδεσης με το DNA¹⁰⁴. Δύο δακτύλιοι σύνδεσης DNA σχηματίζονται, όταν οι κυστεΐνες τετραεδρικά συνδέονται με ένα ιόν ψευδαργύρου και τα παρεμβαλλόμενα αμινοξέα αντιδρούν ειδικώς με το DNA. Το N-άκρο εφάπτεται του HRE (Hormone Receptor Element)¹⁰⁵, αλλά φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη μετά- ενεργοποίηση. Το κυρίως δομικό και λειτουργικό κομμάτι του υποδοχέα αντιστοιχεί στις περιοχές D, E και F. Η περιοχή E είναι η περιοχή σύνδεσης με την ορμόνη και είναι κυρίως υδρόφοβη. Έχει προταθεί ότι σχηματίζει μία υδροφοβική υποδοχή για την ένωση με την ορμόνη¹⁰². Επιπλέον, στη σύνδεση με την ορμόνη, η περιοχή E φαίνεται ότι περιέχει κάποια οιστρογονική-επαγωγική ενεργοποίηση της μεταγραφής. Η περιοχή D θεωρείται ότι λειτουργεί σαν άρθρωση μεταξύ της ορμόνης και της περιοχής συνδέσεως με το DNA. Απόντος στεροειδούς, η περιοχή συνδέσεως του DNA καλύπτεται από την περιοχή συνδέσεως της ορμόνης, ενώ σύνδεση της ορμόνης μειώνει αυτό το αποτέλεσμα. Πρόσφατα υποθέτουν ότι η περιοχή D μεσολαβεί στην αναστολή της μεταγραφής του γονιδίου του οιστρογονικού υποδοχέα. Το C άκρο παίζει ρόλο στο διμερισμό του υποδοχέα

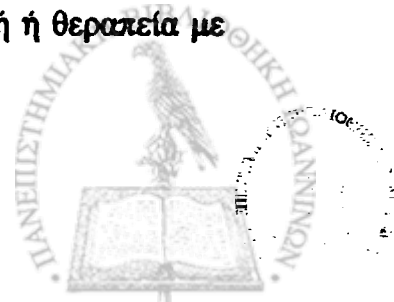


γ. Ρόλος της Έκφρασης των Ορμονικών Υποδοχέων

Οι ορμόνες¹⁰⁶, κυρίως οι στεροειδείς, φαίνεται να εμπλέκονται δυναμικά σε μία σειρά καρκίνων και όχι μόνο σε αυτούς που κατά παράδοση θεωρούνται ορμονοεξαρτώμενοι, όπως ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη. Η εμπλοκή αυτή φαίνεται να έχει σχέση όχι τόσο με την έναρξη της καρκινικής εξαλλαγής, δηλαδή την αρχική φάση έναρξης, αλλά μάλλον με την φάση της προαγωγής. Ορισμένες ορμόνες αποτελούν παράγοντες στήριξης της ανάπτυξης ενός καρκίνου, ο οποίος έχει δημιουργηθεί είτε με την επίδραση ορμονών είτε όχι, και συμπεριφέρονται σαν αυξητικοί παράγοντες.

Η δράση των ορμονών ασκείται, αν όχι εντελώς αποκλειστικά, μέσω των υποδοχέων τους, δηλαδή πρωτεϊνών που δρουν πάνω στο γενετικό υλικό του κυττάρου, ενεργοποιώντας την έκφραση κάποιων άλλων προϊόντων. Η συγκέντρωση μιας ορμόνης δεν είναι απαραίτητως ο μόνος βασικός παράγοντας της ορμονικής δράσης. Οι δομικές αλλαγές λόγω μεταλλάξεων των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών οδηγούν σε ανατροπή της ορμονικής λειτουργίας, η οποία επηρεάζει την ανάπτυξη ορισμένων όγκων.

Ένας από τους πιο συχνά διαδεδομένους καρκίνους, ο καρκίνος του μαστού, καθορίζεται και αυτός από την παρουσία των ορμονών, όπου επιβεβαιωμένα η μέτρηση των υποδοχέων ορισμένων στεροειδών ορμονών αποτελεί στοιχείο για την εκτίμηση της νόσου και την πορεία της θεραπευτικής αγωγής. Σε καλλιέργειες ανθρωπίνων καρκινικών κυττάρων του μαστού, στο πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση αυτών, εμπλέκονται οι στεροειδείς ορμόνες, οι πεπτιδικές ορμόνες και οι αναπτυξιακοί παράγοντες^{107, 108}. Επιδημιολογικές και κλινικές όμως μελέτες προτείνουν ως κύριο ρυθμιστικό παράγοντα ανάπτυξης τα οιστρογόνα και την ορμονολογική δράση ως βασικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου. Το φύλο, η ηλικία, η αρχή και το τέλος της εμμηνου ρύσεως, η ηλικία πρώτου τοκετού, διαιτητικοί παράγοντες και οικογενειακό ιστορικό θεωρούνται παράγοντες κινδύνου. Οι εργασίες οι οποίες υποστηρίζουν τον ρόλο των οιστρογόνων στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού εμφανίζουν σημαντική μείωση της ανάπτυξης του όγκου ύστερα από ωθηθηκεκτομή ή θεραπεία με αντιοιστρογόνα και προγεσταγόνα¹⁰⁹.

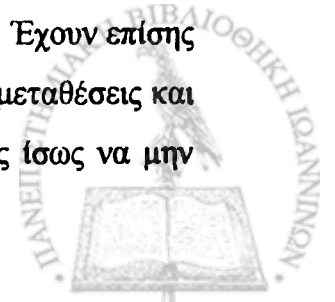


Επειδή λοιπόν η ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού χαρακτηρίζεται από ορμονικό έλεγχο, οι ορμονικοί υποδοχείς προσδιορίζονται για τον καθορισμό της θεραπείας και την πρόβλεψη της ανταπόκρισής της στην εξέλιξη της νόσου. Αν και ο προσδιορισμός των ορμονικών υποδοχέων υπολογίζεται για να καθορισθεί η ορμονοεξάρτηση του όγκου, η ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία δεν είναι ακριβώς ανάλογη των επιπέδων των θετικών ορμονικών υποδοχέων¹¹⁰. Σημαντικά επίπεδα ορμονικών υποδοχέων ανιχνεύονται σε περισσότερους από το 60% των όγκων του καρκίνου του μαστού. Στις μετα-εμμηνοπαυσιακές το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο, εντούτοις μόνο τα 2/3 από αυτούς τους οιστρογονικά θετικούς όγκους ανταποκρίνονται στην ορμονική θεραπεία^{111, 112}. Επιπλέον 5%-10% οιστρογονικά αρνητικοί όγκοι ανταποκρίνονται στην ορμονική θεραπεία^{113, 114}. Για να συμπληρωθεί η προγνωστική αξία των οιστρογονικών υποδοχέων, υπολογίζονται και τα επίπεδα των προγεστερονικών υποδοχέων, οι οποίοι σε φυσιολογικούς ιστούς φαίνεται να ρυθμίζονται από την παρουσία των οιστρογόνων¹¹⁵. Οι προγεστερονικοί υποδοχείς αποτελούνται από δύο παρόμοιες υποομάδες 95 kd και 120 kd αντιστοιχώς. Δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι δύο πρωτεΐνες εκφράζονται ως προϊόντα διαφορετικών γονιδίων.

Η παρουσία των προγεστερονικών υποδοχέων ενισχύει την πιθανότητα της ανταπόκρισης στην ορμονοθεραπεία αν και αυτό δεν είναι απόλυτο, διότι μόνο το 70% των ασθενών με θετικούς προγεστερονικούς υποδοχείς και το 25-30% με αρνητικούς προγεστερονικούς υποδοχείς ανταποκρίνονται στην ορμονική θεραπεία.

Επιπλέον, υπάρχει φαινομενική αντίφαση μεταξύ των επιπέδων των ορμονικών υποδοχέων και της θετικής προγνωστικής τους αξίας, τουλάχιστον στον καρκίνο του μαστού, η οποία συνίσταται στο γεγονός ότι η ύπαρξη οιστρογονικών υποδοχέων, μέσω των οποίων ασκείται οιστρογονική δράση, επιδρά στην ανάπτυξη των κυττάρων, συνεπώς θα έπρεπε να αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.

Η έκφραση των ορμονικών υποδοχέων, η θετική τους προγνωστική αξία και η πιθανότητα ανταπόκρισης στην ορμονοθεραπεία δεν καθορίζεται μόνο από την παρουσία αυτών, αλλά και από άλλους συνεργατικούς παράγοντες, όπως η ικανότητα δέσμευσης των ορμονικών υποδοχέων με την ορμόνη, η δέσμευση του συμπλόκου στον πυρήνα και η απουσία σύνθεσης οιστρογονικών-ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Έχουν επίσης ανιχνευθεί μεταλλάξεις στους ορμονικούς υποδοχείς και περιλαμβάνουν μεταθέσεις και παρεμβολές στα ζεύγη των βάσεων^{116, 117, 118, 119}. Συνεπώς ο υποδοχέας ίσως να μην



μπορεί να συνδεθεί με την ορμόνη, ενώ δεν έχει χάσει την ικανότητά του να συνδέεται με το DNA και να μεταγράφεται. Σ' αυτήν την περίπτωση η μέτρηση με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους θα μπορούσε να δώσει ανακριβή προγνωστικά στοιχεία.

Η ρύθμιση της έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων από τα οιστρογόνα στον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνει πολλά στάδια. Καλλιέργεια MCF-7 κυττάρων παρουσία οιστρογόνων έχει ως αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα οιστρογονικών δεσμευτικών θέσεων¹²⁰. Η ρύθμιση της έκφρασης της πρωτεΐνης και του mRNA των ορμονικών υποδοχέων μειώνεται με την παρουσία οιστρογόνων¹²¹, ενώ αυτή της μεταγραφής του γονιδίου μειώνεται παροδικά. Η επίδραση των οιστρογόνων δεν είναι η ίδια σε όλες τις κυτταρικές σειρές. Τα T47D¹²² δεν συμπεριφέρονται το ίδιο παρουσία οιστρογόνων. Καλλιέργεια κυττάρων MCF-T παρουσία προγεστερόνης έχει ως αποτέλεσμα μείωση της έκφρασης των προγεστερονικών υποδοχέων και μείωση της μεταγραφής του γονιδίου του υποδοχέα.

Φαίνεται λοιπόν ότι ο μηχανισμός της ρύθμισης της έκφρασης των οιστρογονικών και των προγεστερονικών υποδοχέων, μεταγραφικός και μετα-μεταγραφικός¹⁰⁶, είναι πολύπλοκος και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, οι οποίοι ίσως στο μέλλον συνδυαζόμενοι με τα κλινικά αποτελέσματα των ενδοκρινικών αντιορμονικών θεραπειών να δώσουν μία απάντηση στα πολλά ερωτήματα.

Η ωοθηκεκτομή και η υποφυσεκτομή είχαν σαν βασική αρχή την αφαιρετική ορμονοθεραπεία με αποτέλεσμα άμεσα ή έμμεσα την αναστολή παραγωγής οιστρογόνων. Ο άμεσος στόχος της αντιοιστρογονικής θεραπείας, κλασικό αντιοιστρογόνο, η ταμοξιφαίνη, είναι οι υποδοχείς οιστρογόνων στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Η αντιορμόνη συνδέεται με τον υποδοχέα, όπως τα ενεργά οιστρογόνα, χωρίς όμως την δυνατότητα διέγερσης και πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων που χαρακτηρίζει τα οιστρογόνα, πιθανώς όμως συμπεριφέρεται σαν ενεργό οιστρογόνο στην σύνθεση του προγεστερονικού υποδοχέα. Τα προγεσταγόνα, δεύτερη σειρά αντιορμονική θεραπεία, ελαττώνουν τη συγκέντρωση των οιστρογονικών υποδοχέων με αποτέλεσμα την μείωση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Οι αναστολείς, που λειτουργούν ανταγωνιστικά με την αρωμάτιση, καθιστούν το ένζυμο μη διαθέσιμο για τα ελεύθερα μόρια ανδρογόνων και έτσι εμποδίζουν την περαιτέρω μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στα νεοπλασματικά κύτταρα και σε άλλους περιφερικούς ιστούς, μειώνοντας την

πιθανότητα υποτροπών και απομακρυσμένων μεταστάσεων, προσφέροντας στην ασθενή, μεγαλύτερο ελεύθερο νόσου διάστημα και καλύτερη ολική επιβίωση.

δ. Προσδιορισμός Ορμονικών Υποδοχέων

Λόγω της χρησιμότητας των Ορμονικών Υποδοχέων στον καθορισμό της θεραπείας και στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού έγινε προσπάθεια μέτρησης των επιπέδων αυτών στους ιστούς. Οι περισσότερες μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται είναι έμμεσες, υπολογίζοντας την ποσότητα υποδοχέα στα δείγματα του ιστού.

α) Βιοχημική μέθοδος. Με τη μέθοδο αυτή μετράται με μετρητή β-ακτινοβολίας, με τη βοήθεια φωτοσπινθηριστικού υγρού, η δέσμευση της τριτωμένης ορμόνης. Για να προσδιοριστεί το σύμπλοκο ορμόνης - υποδοχέα από την ελεύθερη ορμόνη χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές όπως :

Η μέθοδος του ενεργού άνθρακα καλυμμένου με δεξτράνη, DCC - dextran coated carcoal, (Korsten & Persijn, *J Clin Chem Clin Biochem*, 1977).

Η υπερφυγοκέντρωση σε αυξανόμενης συγκέντρωσης διάλυμα σουκρόζης (SDGA-sucrose density gradient assay).

Η ηλεκτροφόρηση.

Η διήθηση μέσω Sephadex G-25.

β) Ανοσοϊστοχημική μέθοδος. Έχουν προσδιοριστεί αρκετά μονοκλωνικά αντισώματα, που αναγνωρίζουν πολλούς επιτόπους, τα οποία είναι ικανά να συνδέονται με μικρά κλάσματα στεροειδών. Χρησιμοποιούνται τομές παραφίνης.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΥΛΙΚΟ

Το υλικό αποτελείται από δείγματα 300 πρωτοπαθών καρκίνων του μαστού γυναικών, οι οποίες χειρουργήθηκαν στην Κλινική Μαστού του Νοσοκομείου μας στο χρονικό διάστημα 1981-1983. Το μαστικό τμήμα το οποίο συμπεριλαμβάνει τον όγκο αποστέλλεται από το χειρουργείο στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο μέσα σε πάγο. Μετά την ταχεία βιοψία ένα κομμάτι του όγκου (σφηνωειδούς σχήματος ει δυνατόν), συμπεριλαμβάνοντας μέρος του κέντρου και της περιφέρειας του όγκου 0,2-1gr και όσο το δυνατόν καθαρό από λίπος, αποκόπτεται για ορμονικούς υποδοχείς και φυλάσσεται στους -180°C , σε φιάλη υγρού αζώτου. Τα δείγματα επεξεργάζονται στο Εργαστήριό μας.

B. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

2. Μεθοδολογία

Η κλινική ταξινόμηση του σταδίου της νόσου έγινε σύμφωνα με τη διεθνή τυποποίηση T.N.M., (Tumour, Nodes and Metastasis) – UICC, (Union Internationale Contre le Cancer).

Η επιβίωση, δεκαεπταετής, υπολογίστηκε σύμφωνα με τους κλασικούς πίνακες επιβιώσεως, (Τριχόπουλος Δ. *Επιδημιολογία*, 1982).

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τον παραμετρικό συντελεστή συσχέτισεως κατά Pearson και τις δοκιμασίες χ^2 και student t-test. Για την ανάλυση της OS και της DFS επιπλέον έγινε και ανάλυση Cox-regression.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι αυτή του **Ενεργού Άνθρακος Καλυμμένου με Δεξτράνη (Dextran Coated Charcoal – DCC)**

Χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια:

1. Ρυθμιστικό Διάλυμα Ομογενοποίησης pH 7.5

10 mM Tris(hydroxymethyl)-aminomethane,
1,5 mM EthyleneDiamineTetraAcetic,
5,0 mM Sodium Molybdate Dihydrate
0,49 mM Dithiothreitol



2. Ενεργός άνθρακας καλυμμένος με Δεξτράνη

0,250 gr Dextran

2,5 gr ενεργού άνθρακα

σε 500 ml ρυθμιστικού διαλύματος ομογενοποίησης.

3. NET-17 [2,4,6,7 -³H]-ESTRADIOL,

Ειδική Δραστικότητα: 87-110 Ci/mmol

Συγκέντρωση: 1 mCi/ml

Χρησιμοποιούνται 5 αυξανόμενες συγκεντρώσεις από $4,95 \times 10^{-9}$ M έως $4,0 \times 10^{-8}$ M.

4. NET-555 [17^A-METHYL-³H]-PROMEGESTONE, (R 5020*)

Ειδική Δραστικότητα: 80-90 Ci/mmol

Συγκέντρωση: 1 mCi/ml

Χρησιμοποιούνται 5 αυξανόμενες συγκεντρώσεις από $1,25 \times 10^{-8}$ M έως $1,25 \times 10^{-7}$ M

5. (1,3,5(10)-Estratriene-3,17b-diol) Οιστραδιόλη

Χρησιμοποιούνται 5 αυξανόμενες συγκεντρώσεις από $4,95 \times 10^{-6}$ M έως 4×10^{-5} M.

6. Προγεστερόνη (4-Pregnene-3,20-dione)

Χρησιμοποιούνται 5 αυξανόμενες συγκεντρώσεις από $1,25 \times 10^{-5}$ M έως $1,25 \times 10^{-4}$ M.

Η διαδικασία του προσδιορισμού της συγκέντρωσης των ορμονικών υποδοχέων του κυτταρολύματος ακολουθεί τα εξής στάδια:

Η επεξεργασία των δειγμάτων από τους πρωτοπαθείς όγκους του προσδιορισμού της συγκέντρωσης των Ορμονικών Υποδοχέων γίνεται με τη χρήση παγοτριμμάτων ώστε να αποφευχθεί η καταστροφή των ορμονικών υποδοχέων.

Η διαδικασία ακολουθεί τα εξής στάδια:

- Τεμαχισμός του παγωμένου ιστοτεμαχίου σε όσο το δυνατόν μικρότερα τμήματα,
- Μέτρηση του βάρους αυτού,
- Αραίωση του δείγματος με ρυθμιστικό διάλυμα ομογενοποίησης σε αναλογία 1:5,
- Ομογενοποίηση αυτού σε ομογενοποιητή,
- Υπερφυγοκέντρηση επί μία ώρα σε 40000 g,
- Απομάκρυνση του λίπους, εάν υπάρχει και λήψη του υπερκείμενου κυτταρολύματος,



- Επώαση για 16 ώρες,
 - 1) 150μl κυτταρολύματος με 50 μl ³H-οιστραδιόλης και 50μl (1,3,5(10)-³,17b-diol) οιστραδιόλης για τον προσδιορισμό των οιστρογονικών υποδοχέων,
 - 2) 150 μl κυτταρολύματος με 50 μl ³H-προμεγεστόνης και 50μl (4-Pregnene-3,20-dione) Προγεστερόνη για τον προσδιορισμό των προγεστερονοκών υποδοχέων,
- Πλύση με Ενεργό Άνθρακα καλυμμένο με Δεξτράνη,
 - 1) Προσθέτουμε 500 μl εναιωρήματος άνθρακα καλυμμένου με δεξτράνη
 - 2) Ανάδευση
 - 3) Επώαση 15 λεπτά
 - 4) Φυγοκέντρηση σε επιτραπέζια ψυχόμενη φυγόκεντρο επί 10 λεπτά σε 800g
 - 5) Λήψη 200 μl από το υπερκείμενο
- Προσθήκη 5 ml φωτοσπινθηριστικού υγρού και
- Μέτρηση των δειγμάτων σε μετρητή β-ακτινοβολίας.

Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών προσδιορίζεται με την τυποποιημένη μέθοδο LOWRY (Lowry OH et al, *J Biol Chem*, 1951).

Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης των Ορμονικών Υποδοχέων γίνεται με την τυποποιημένη μέθοδο Scatchard, (Scatchard *Ann Y Acad Sci*, 1949).

Οι μονάδες μέτρησης είναι fmol/mg πρωτεΐνης. Το όριο θετικότητας τόσο για τους ER όσο και για τους PR έχει ορισθεί σε 10 fmol/mgpr. Τα αποτελέσματά μας ελέγχονται από το European Quality Assessment of Steroid Receptor Assays, (Sint Radbound, The Netherlands).



3. Συντμήσεις

N : Αριθμός Περιστατικών

MT : Μέση Τιμή

ΠΕ : Προ-Εμμηνοπαυσιακές

ΜΕ : Μετά-Εμμηνοπαυσιακές

Grade : Βαθμός Διαφοροποίησης

HR : Hormonal Receptors - Ορμονικοί Υποδοχείς

ER : Estrogen Receptors – Οιστρογονικοί Υποδοχείς

PR : Progesterone Receptors – Προγεστερονικοί Υποδοχείς

R1 : Ομάδα ER+PR+

R2 : Ομάδα ER+PR-

R3 : Ομάδα ER-PR+

R4 : Ομάδα ER-PR-

OS : Overall Survival – Ολική Επιβίωση

DFS : Disease Free Survival – Ελεύθερος Νόσου Χρόνος



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 1: Ποσοστό και Μέση Τιμή Επιπέδων HR

Η μέση ηλικία του συνόλου, είναι 56 έτη. Η μέση τιμή των ER είναι 105.4 fmol/mgpr και των PR 113.3 fmol/mgpr. Η μέση τιμή των ER στις ΠΕ, 55.6 fmol/mgpr, είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη, $P < 0.005$, από αυτή των ΜΕ, 129.4 fmol/mgpr. Στους PR η μέση τιμή δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά, ενώ άλλοι βρίσκουν ότι και οι PR+ έχουν θετική συσχέτιση με την ηλικία.

	N	%	ΜΤ Ηλικίας (έτη)	ΜΤ ER (fmol/mgpr)	ΜΤ PR (fmol/mgpr)	Εύρος ER (fmol/mgpr)	Εύρος PR (fmol/mgpr)
Σύνολο	300		56	105,4	113,3	(2-1626)	(3-1555)
ΠΕ	94	35,6	43	55,6	107,5	(2-888)	(3-981)
ΜΕ	206	64,4	64	129,4	118,3	(5-1626)	(4-1555)

Πίνακας 2: Μέση Τιμή Ηλικίας και Συχνότητα ανά Στάδιο / ΠΕ - ΜΕ

Η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών ανά Στάδιο στις ΠΕ και ΜΕ, δεν διαφοροποιείται. Το ποσοστό των ΠΕ στο Στάδιο II, παρουσιάζει μικρή μείωση, με την αντίστοιχη αύξηση στις ΜΕ γυναίκες.

Στάδιο	ΜΤ Ηλικίας (έτη), N=281			%	
	Σύνολο	ΠΕ	ΜΕ	ΠΕ	ΜΕ
	56	43	64	36	64
I	55	43	63	40	60
II	57	44	63	32	68
III	55	42	65	42	58

Πίνακας 3: Μέση Τιμή Ηλικίας και Ποσοστό ανά Grade / ΠΕ - ΜΕ

Η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών ανά Grade στις ΠΕ και ΜΕ, δεν διαφοροποιείται. Το ποσοστό των ΠΕ στο Grade II παρουσιάζει μικρή μείωση, με την αντίστοιχη αύξηση στις ΜΕ γυναίκες

Grade	ΜΤ Ηλικίας (έτη), N=274			%	
	Σύνολο	ΠΕ	ΜΕ	ΠΕ	ΜΕ
	56	43	64	36	64
I	51	44	61	42	58
II	57	43	60	33	67
III	55	40	62	40	60



Πίνακας 4: Ποσοστό και Μέση Τιμή HR / ΠΕ - ΜΕ

Στις ΜΕ γυναίκες παρατηρούμε μεγαλύτερο ποσοστό των ER+, P=0.05 και μεγαλύτερη μέση τιμή, P<0.001, από τα αντίστοιχα των ΠΕ, ενώ αυτό των PR+ δεν διαφέρει. Η μέση τιμή των PR+ παρουσιάζει μικρή αύξηση στις ΜΕ χωρίς σημαντική διαφορά.

	Σύνολο (%) N=300	MT fmol/mgpr	ΠΕ (%) N=94	MT fmol/mgpr	ΜΕ (%) N=206	MT fmol/mgpr
ER+	84,0	125	77,7	64	86,9	150
ER-	16,0		22,3		13,1	
PR+	80,7	138	80,8	116	80,6	148
PR-	19,3		19,2		19,4	

Πίνακας 5: Ποσοστό και Μέση Τιμή Ομάδων HR / ΠΕ - ΜΕ

Η μέση τιμή των ER και PR στις ομάδες ER+PR- και ER-PR+ είναι σημαντικά μικρότερες από αυτές της ομάδος ER+PR+. Η αύξηση του ποσοστού των ER στις ΜΕ καθορίζει και τις υπάρχουσες διαφορές στα ποσοστά των 4 υποομάδων. Το ποσοστό των ER+ είτε με PR+, είτε με PR- αυξάνει στις ΜΕ ενώ των ER- είτε με PR+ είτε με PR- μειούται.

	Σύνολο			ΠΕ		ΜΕ	
	MT Ηλικίας	N=300 %	MT (fmol/mgpr)	N=94 %	MT (fmol/mgpr)	N=206 %	MT (fmol/mgpr)
R1 (ER+PR+)	57	72,7	134 - 150	70,2	66 - 129	73,8	164 - 160
R2 (ER+PR-)	57	11,3	63	7,5	40	13,1	70
R3 (ER-PR+)	52	8,0	28	10,6	38	6,8	22
R4 (ER-PR-)	51	8,0		11,7		6,3	



Πίνακας 6: Ποσοστό Ομάδων HR ανά Στάδιο

Τα ποσοστά των ομάδων HR δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των σταδίων.

	%			
	Σύνολο	Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III
	N=281	N=45 16%	N=157 56%	N=79 28%
ER+	84	85	81	89
ER-	16	15	19	11
PR+	81	82	79	81
PR-	19	18	21	19
R1 (ER+PR+)	73	78	68	78
R2 (ER+PR-)	11	7	13	11
R3 (ER-PR+)	8	4	11	3
R4 (ER-PR-)	8	11	8	8

Πίνακας 7: Ποσοστό Ομάδων HR ανά Grade

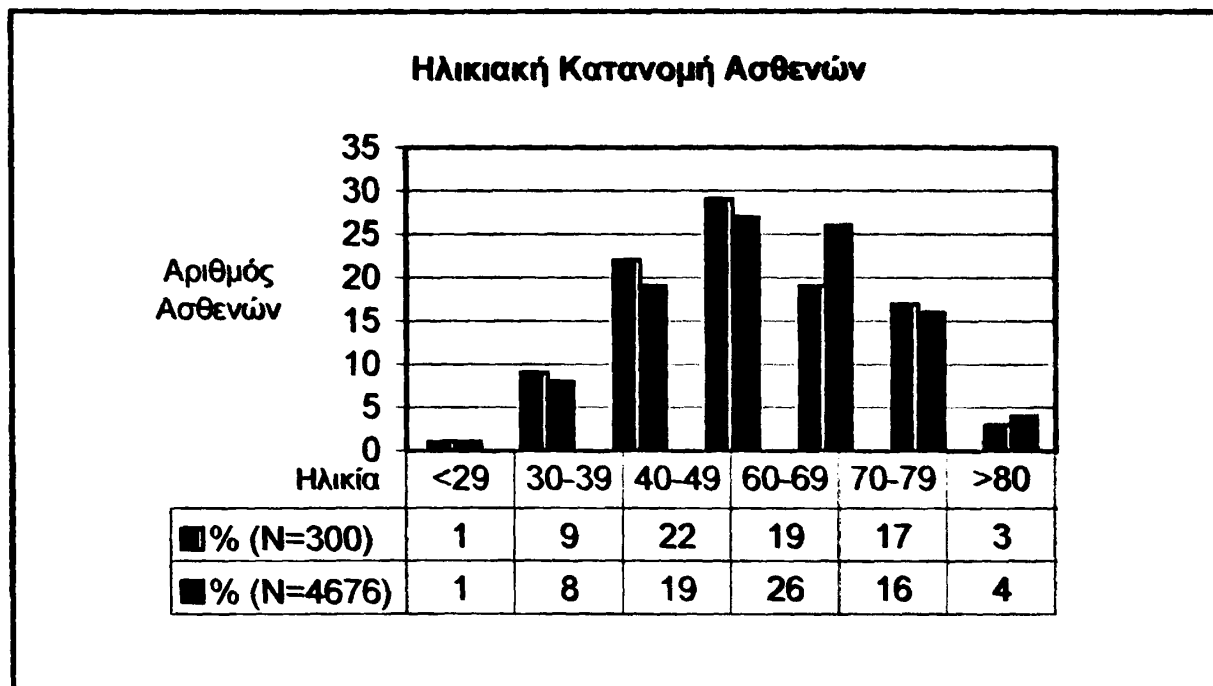
Τα ποσοστά των ER+, των PR+ και της ομάδος ER+PR+ είναι μικρότερα στο Grade III. Χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι, (Grade III), έχουν μικρότερο ποσοστό θετικών HR

	%			
	Σύνολο	Grade I	Grade II	Grade III
	N=274	N=12 4%	N=183 67%	N=79 29%
ER+	84	84	90	71
ER-	16	16	10	29
PR+	81	75	83	75
PR-	19	25	17	25
R1 (ER+PR+)	73	67	80	57
R2 (ER+PR-)	11	17	10	14
R3 (ER-PR+)	8	8	3	18
R4 (ER-PR-)	8	8	7	11



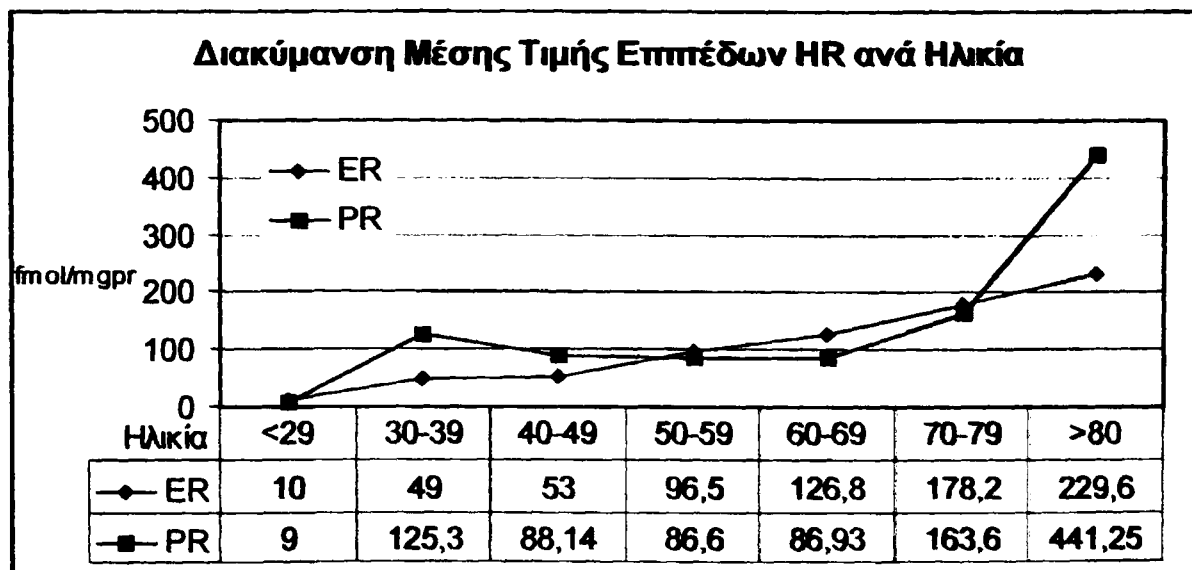
Γράφημα 1: Ηλικιακή Κατανομή Ασθενών

Στην ηλικιακή δεκαετία 50 έως 59 παρουσιάζεται η μεγαλύτερη συχνότητα των περιστατικών



Γράφημα 2: Διακύμανση Μέσης Τιμής Επιπέδων HR ανά Ηλικία

Αυξανόμενη της ηλικίας αυξάνεται συνεχώς η μέση τιμή των επιπέδων των ER, ενώ των PR αυξάνει μέχρι την ηλικία περίπου των 50 και άνω των 65 ετών.

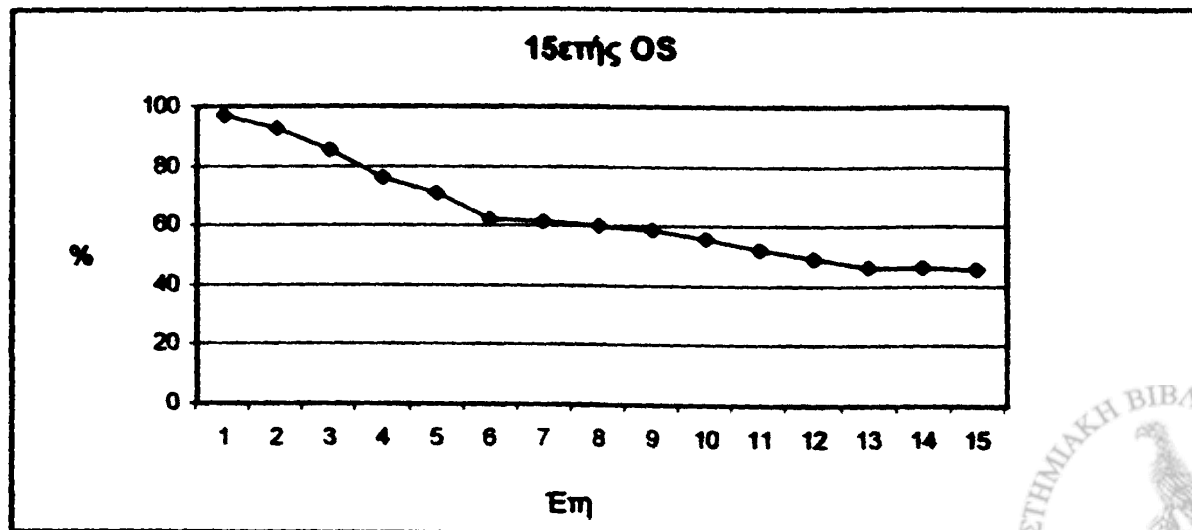


Πίνακας 8: Κλινικός Πίνακας Επιβίωσης

i	O	d	W	$O-(W/2)=O'$	$d/O'=q$	$1-q=p$	S	S%
1	281	8	1	280,5	0,03	0,97	0,97	97,1
2	272	13	1	271,5	0,05	0,95	0,92	92,5
3	258	19	11	252,5	0,08	0,92	0,86	85,5
4	228	24	11	222,5	0,11	0,89	0,76	76,3
5	193	14	7	189,5	0,07	0,93	0,71	70,7
6	172	19	8	168	0,11	0,89	0,63	62,7
7	145	3	6	142	0,02	0,98	0,61	61,4
8	136	3	3	134,5	0,02	0,98	0,60	60,0
9	130	3	8	126	0,02	0,98	0,59	58,6
10	119	6	2	118	0,05	0,95	0,56	55,3
11	111	6	4	109	0,06	0,94	0,53	52,5
12	101	6	2	100	0,06	0,94	0,49	49,4
13	93	5	4	91	0,05	0,95	0,47	46,7
14	84	1	4	82	0,01	0,99	0,46	46,1
15	79	1	2	78	0,01	0,99	0,45	45,5
	76							

- i = Έτη (συμπληρωμένα) από την έναρξη μετρήσεως της επιβίωσης
- O = Ασθενείς ζωντανοί και υπό παρατήρηση κατά την έναρξη του έτους
- d = Θάνατοι κατά τη διάρκεια του έτους
- W = Απώλειες και Διαφυγές κατά τη διάρκεια του έτους
- $O-(W/2)=O'$ = Ασθενείς σε κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια του έτους
- $d/O'=q$ = Πιθανότητα θανάτου κατά τη διάρκεια του έτους
- $1-q=p$ = Πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια του έτους
- S = Πιθανότητα επιβίωσης από την έναρξη μετρήσεως της επιβίωσης μέχρι το τέλος αυτού του έτους

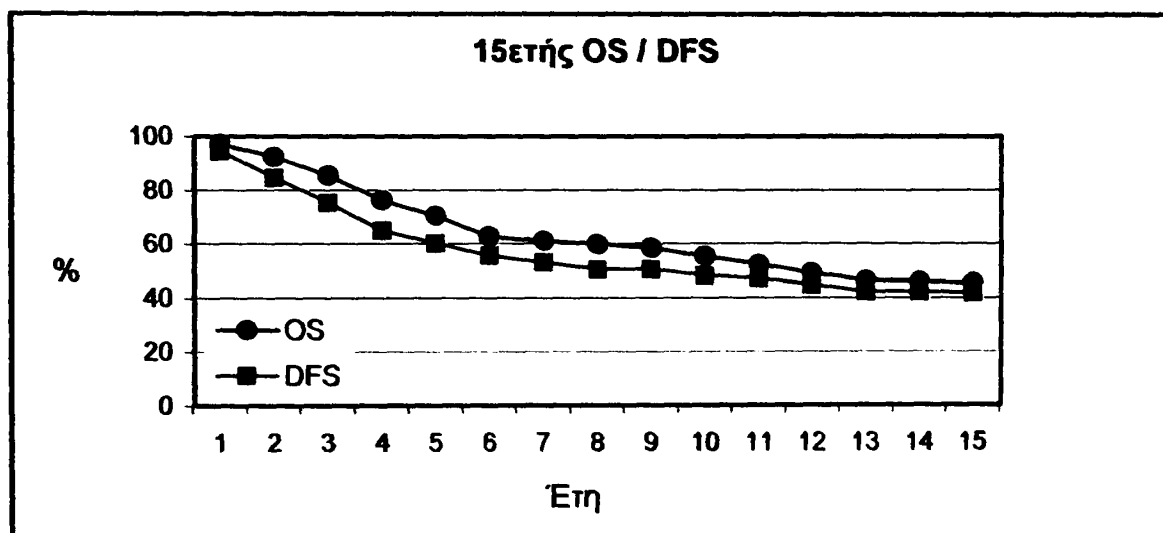
Γράφημα 3: 15ετής OS



Πίνακας 9: 15ετής OS & 15ετής DFS

Έτη	%	
	OS	DFS
1	97,1	94,7
2	92,5	85,0
3	85,5	75,5
4	76,3	65,2
5	70,7	60,4
6	62,7	55,8
7	61,4	53,3
8	60,0	50,7
9	58,6	50,7
10	55,8	48,3
11	52,5	47,3
12	49,4	44,9
13	46,7	42,4
14	46,1	42,4
15	45,5	41,9
N	281	

Γράφημα 4: 15ετής OS & 15ετής DFS

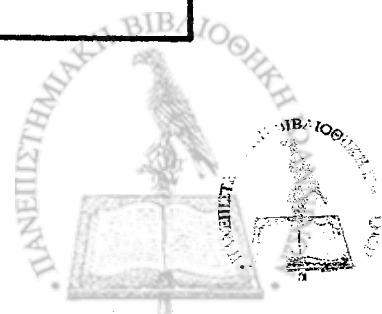
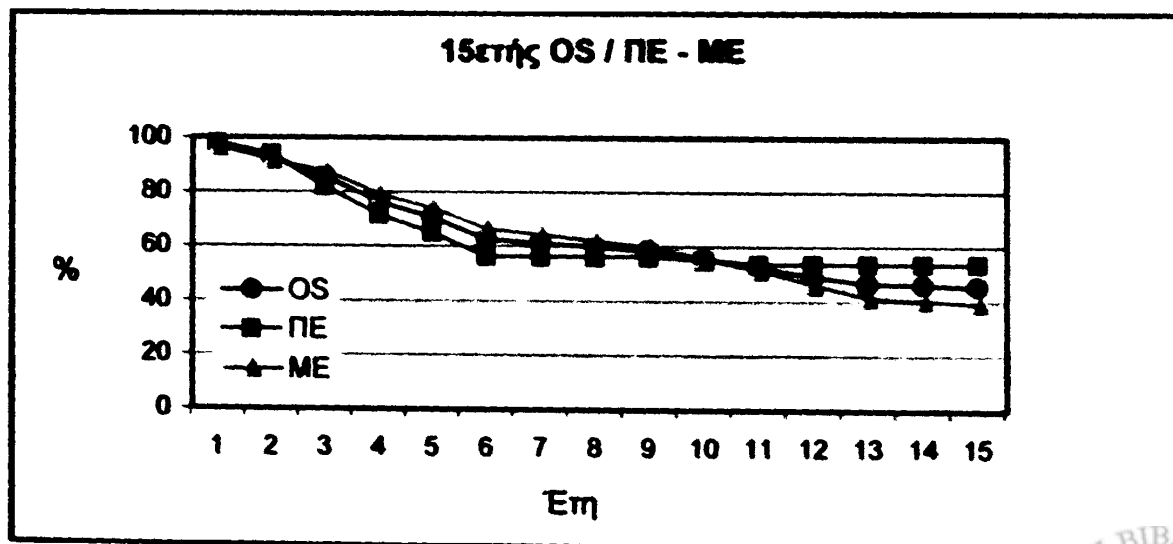


Πίνακας 10: 15ετής OS ΠΕ & ΜΕ ασθενών

Έτη	%		
	OS	ΠΕ	ΜΕ
1	97,1	98,0	96,6
2	92,5	94,1	91,6
3	85,5	82,0	87,6
4	76,3	71,6	79,1
5	70,7	65,2	74,0
6	62,7	56,4	66,6
7	61,4	56,4	64,4
8	60,0	56,4	62,2
9	58,6	56,4	59,8
10	55,5	55,1	55,7
11	52,5	53,9	51,4
12	49,4	53,9	46,1
13	46,7	53,9	41,4
14	46,1	53,9	40,4
15	45,5	50,9	39,4
N	281	102	179

Γράφημα 5: 15ετής OS ΠΕ & ΜΕ ασθενών

15ετής OS των ΠΕ είναι καλύτερη από αυτή των ΜΕ χωρίς όμως να έχει σημαντική διαφορά, $P=0.4$. Μέχρι τη 10ετία καλύτερη OS με σημαντική διαφορά έχουν οι ΜΕ, $P<0.001$, καταλήγοντας στα 10 έτη οι ΜΕ να έχουν την ίδια OS με τις ΠΕ. Μετά έχουμε ένα χίασμα της καμπύλης με καλύτερη επιβίωση, στα 5 τελευταία έτη, των ΠΕ γυναικών, $P<0.001$

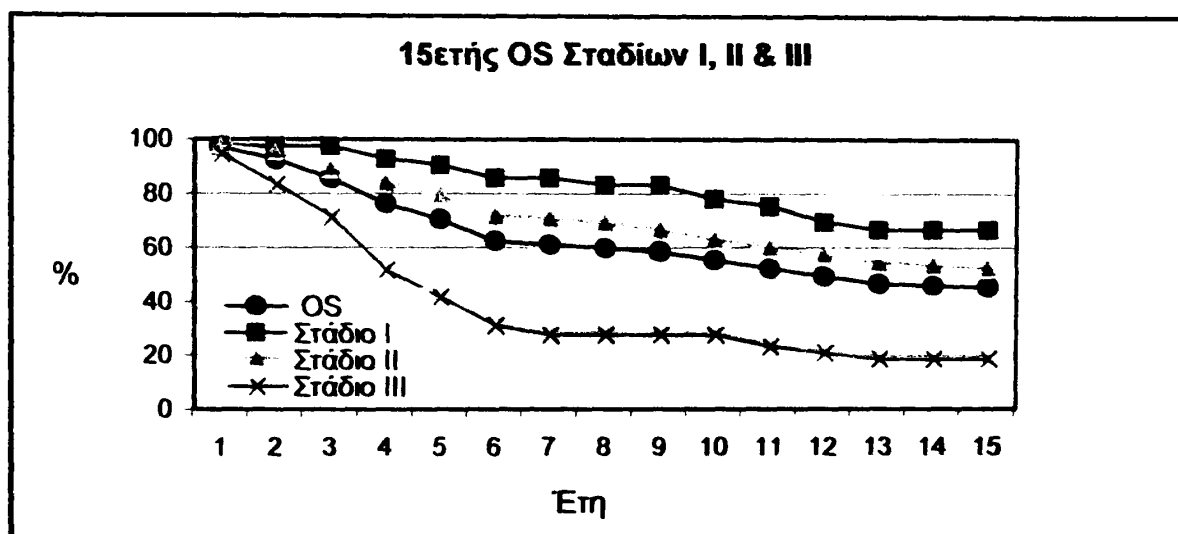


Πίνακας 11: 15ετής OS ασθενών Σταδίου I, II & III

Ετη	%			
	OS	Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III
1	97,1	97,8	98,1	94,9
2	92,5	97,8	95,5	83,5
3	85,5	97,8	89,0	71,5
4	76,3	93,1	83,4	52,1
5	70,7	90,7	79,1	42,0
6	62,7	85,8	71,5	31,3
7	61,4	85,8	70,6	28,0
8	60,0	83,3	69,0	28,0
9	58,6	83,3	66,3	28,0
10	55,6	78,1	62,7	28,0
11	52,5	75,4	59,9	23,5
12	49,4	69,7	57,1	21,2
13	46,7	66,7	54,1	18,8
14	46,1	66,7	53,1	18,8
15	45,5	66,7	52,0	18,8
N	281	45	157	79

Γράφημα 6: 15ετής OS ασθενών Σταδίου I, II & III

Η 15ετής OS του Σταδίου I (66.7%) είναι καλύτερη, $P < 0.001$, από αυτή του Σταδίου II (52%), και αυτή είναι καλύτερη από αυτή του Σταδίου III (18.8%), $P < 0.001$.

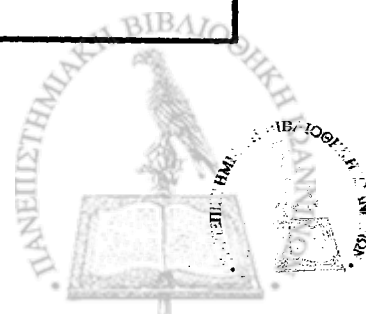
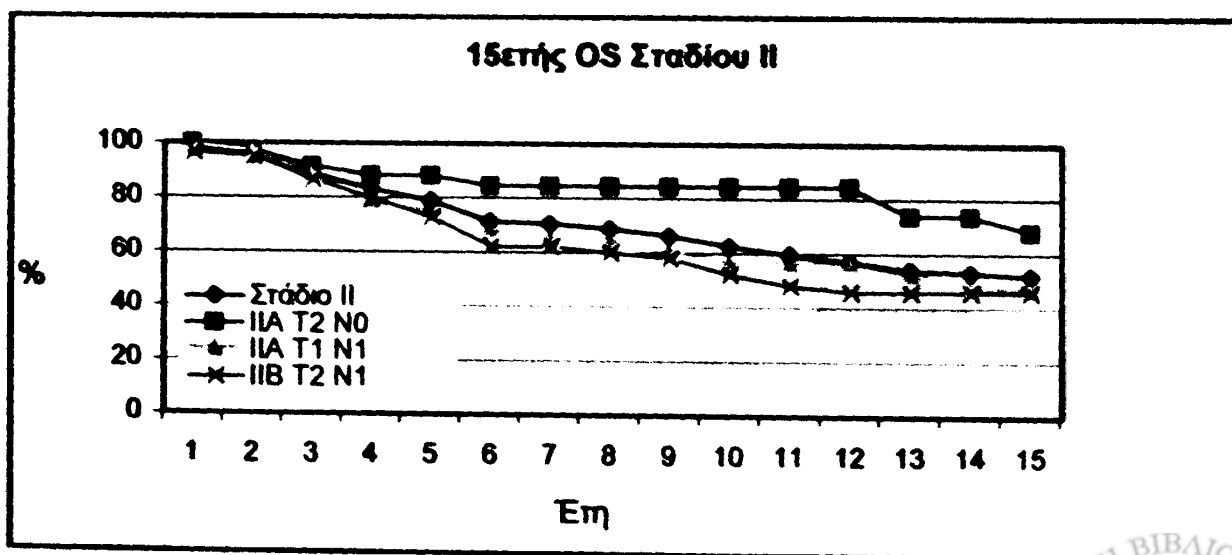


Πίνακας 12: 15ετής OS ασθενών Σταδίου II

Έτη	%			
	Στάδιο II	IIA T2 N0	IIA T1 N1	IIB T2 N1
1	98,1	100,0	100,0	96,7
2	95,5	97,2	97,1	95,1
3	89,0	91,4	88,1	86,8
4	83,4	88,4	78,7	80,0
5	79,1	88,4	75,2	73,0
6	71,5	84,6	68,1	62,4
7	70,6	84,6	64,5	62,4
8	69,0	84,6	64,5	60,3
9	66,3	84,6	60,5	58,3
10	62,7	84,6	56,1	52,3
11	59,9	84,6	56,1	48,3
12	57,1	84,6	56,1	46,2
13	54,1	74,0	51,8	46,2
14	53,1	74,0	47,5	46,2
15	52,0	68,3	47,5	46,2
N	157	36	35	61

Γράφημα 7: 15ετής OS ασθενών Σταδίου II

Στο διαχωρισμό του Σταδίου II, σαφώς καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το Στάδιο IIA από το IIB. Στο διαχωρισμό του Σταδίου IIA σε T1N1 και T2N0 καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το T2N0.

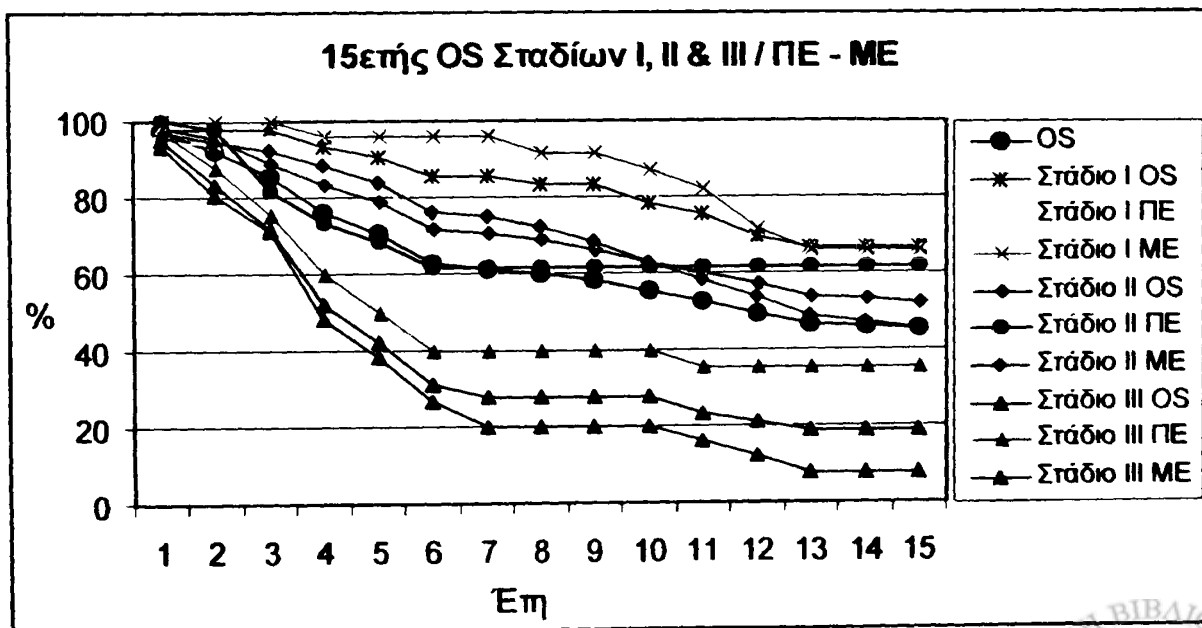


Πίνακας 13: 15ετής OS ασθενών Σταδίου I, II & III / ΠΕ - ΜΕ

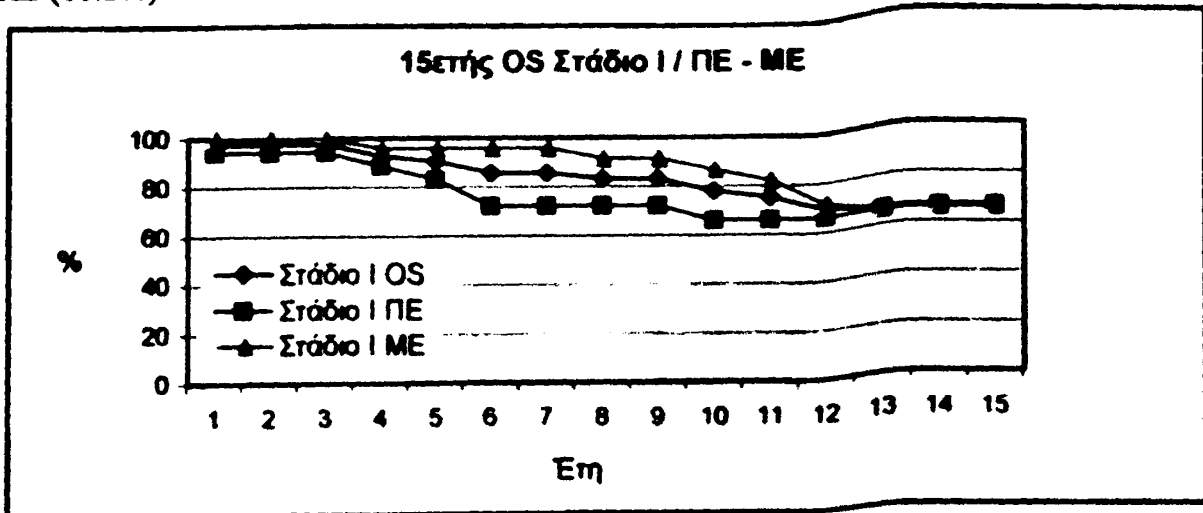
Έτη	%									
	OS	Στάδιο I			Στάδιο II			Στάδιο III		
		OS	ΠΕ	ΜΕ	OS	ΠΕ	ΜΕ	OS	ΠΕ	ΜΕ
1	97,1	97,8	94,4	100,0	98,1	100,0	97,2	94,9	97,0	93,5
2	92,5	97,8	94,4	100,0	95,5	98,0	94,3	83,5	87,9	80,3
3	85,5	97,8	94,4	100,0	89,0	81,7	92,4	71,5	75,5	71,0
4	76,3	93,1	88,9	96,0	83,4	73,1	88,3	52,1	59,8	48,6
5	70,7	90,7	83,3	96,0	79,1	68,6	84,1	42,0	50,1	38,1
6	62,7	85,8	72,2	96,0	71,5	61,5	76,2	31,3	40,1	26,8
7	61,4	85,8	72,2	96,0	70,6	61,5	75,0	28,0	40,1	20,1
8	60,0	83,3	72,2	91,6	69,0	61,5	72,4	28,0	40,1	20,1
9	58,6	83,3	72,2	91,6	66,3	61,5	68,4	28,0	40,1	20,1
10	55,6	78,1	66,2	87,1	62,7	61,5	62,6	28,0	40,1	20,1
11	52,5	75,4	66,2	82,2	59,9	61,5	58,2	23,5	35,4	16,1
12	49,4	69,7	66,2	71,6	57,1	61,5	53,7	21,2	35,4	12,1
13	46,7	66,7	66,2	65,9	54,1	61,5	48,9	18,8	35,4	8,0
14	46,1	66,7	66,2	65,9	53,1	61,5	47,1	18,8	35,4	8,0
15	45,5	66,7	66,2	65,9	52,0	61,5	45,4	13,3	35,4	8,0
N	281	45	18	27	157	51	106	79	33	46

Γράφημα 8: 15ετής OS ασθενών Σταδίου I, II & III / ΠΕ - ΜΕ

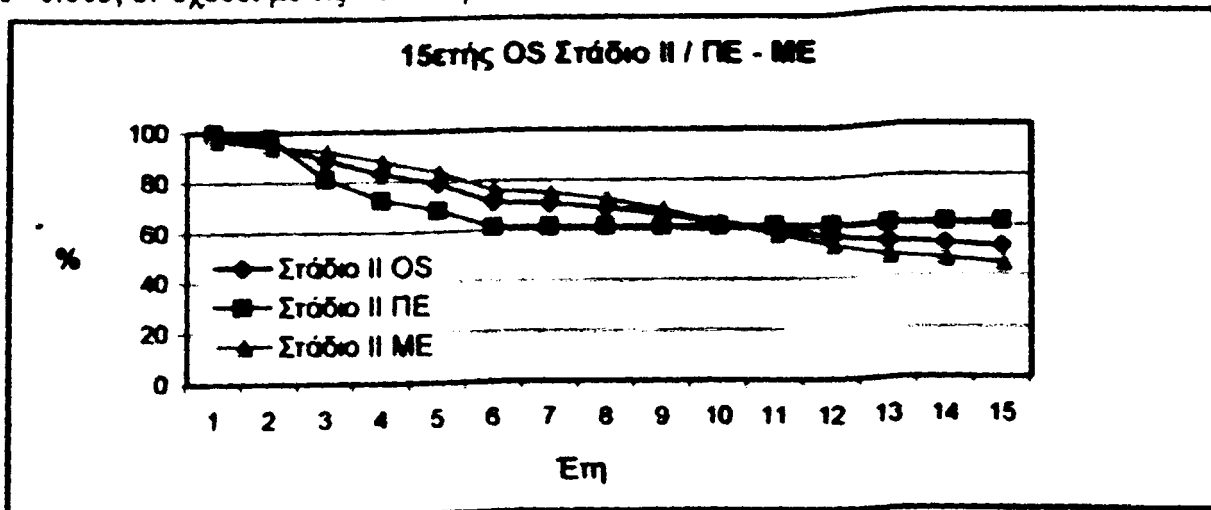
Μετά τον διαχωρισμό των γυναικών σε Στάδια, η ηλικία έχει προγνωστικό ρόλο στην OS. Αυξανόμενου του Σταδίου καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ.



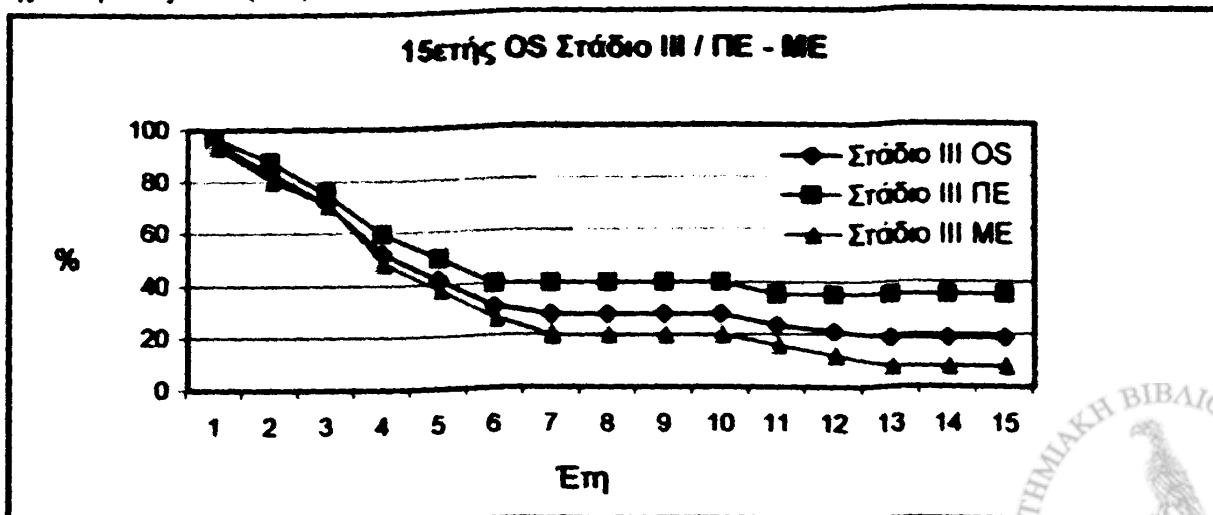
Γράφημα 9: 15ετής OS Σταδίου I, ΠΕ & ΜΕ ασθενών
 Στο Στάδιο I καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ (65.9%) εν σχέσει με τις ΠΕ (66.2%).



Γράφημα 10: 15ετής OS Σταδίου II, ΠΕ & ΜΕ ασθενών
 Στο Στάδιο II καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ (45.4%), $P < 0.3$, εν σχέσει με τις ΠΕ (61.5%). Μέχρι το 10^ο έτος καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΜΕ, $P = 0.003$, εν σχέσει με τις ΠΕ και μετά οι ΠΕ, $P = 0.005$.



Γράφημα 11: 15ετής OS Σταδίου III, ΠΕ & ΜΕ ασθενών
 Στο Στάδιο III καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν συνεχώς οι ΠΕ (35.4%), εν σχέσει με τις ΜΕ (8%).

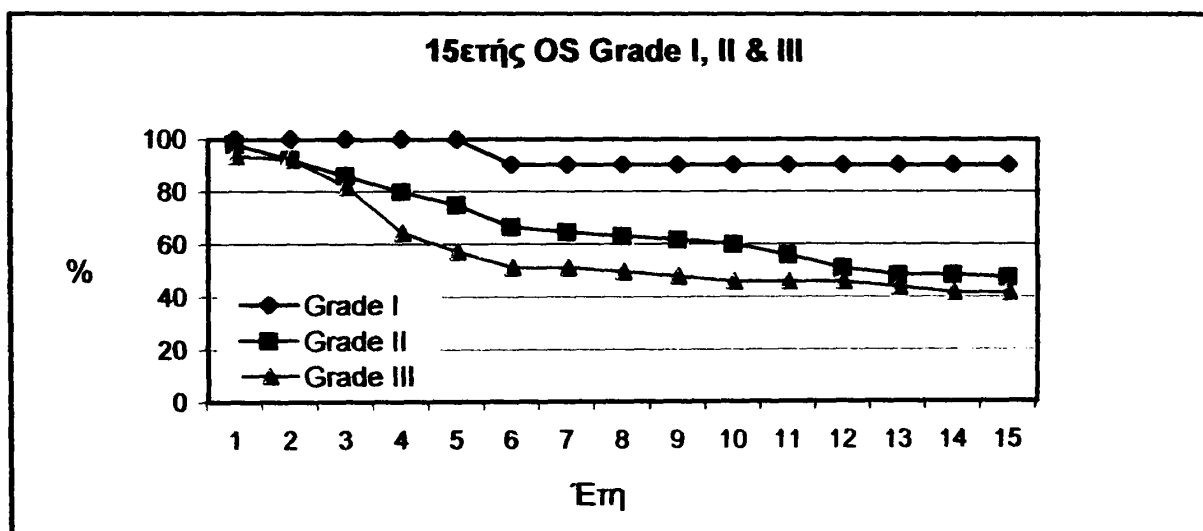


Πίνακας 14: 15ετής OS ασθενών Grade I, II & III

Ετη	%		
	Grade I	Grade II	Grade III
1	100,0	98,4	93,6
2	100,0	92,3	92,3
3	100,0	86,1	81,9
4	100,0	80,2	64,5
5	100,0	75,2	57,4
6	90,5	66,7	51,4
7	90,5	64,7	51,4
8	90,5	63,3	49,7
9	90,5	61,8	48,0
10	90,5	60,2	46,2
11	90,5	56,1	46,2
12	90,5	51,0	46,2
13	90,5	48,4	44,1
14	90,5	48,4	41,9
15	90,5	47,5	41,9
N	12	183	79

Γράφημα 12: 15ετής OS ασθενών Grade I, II & III

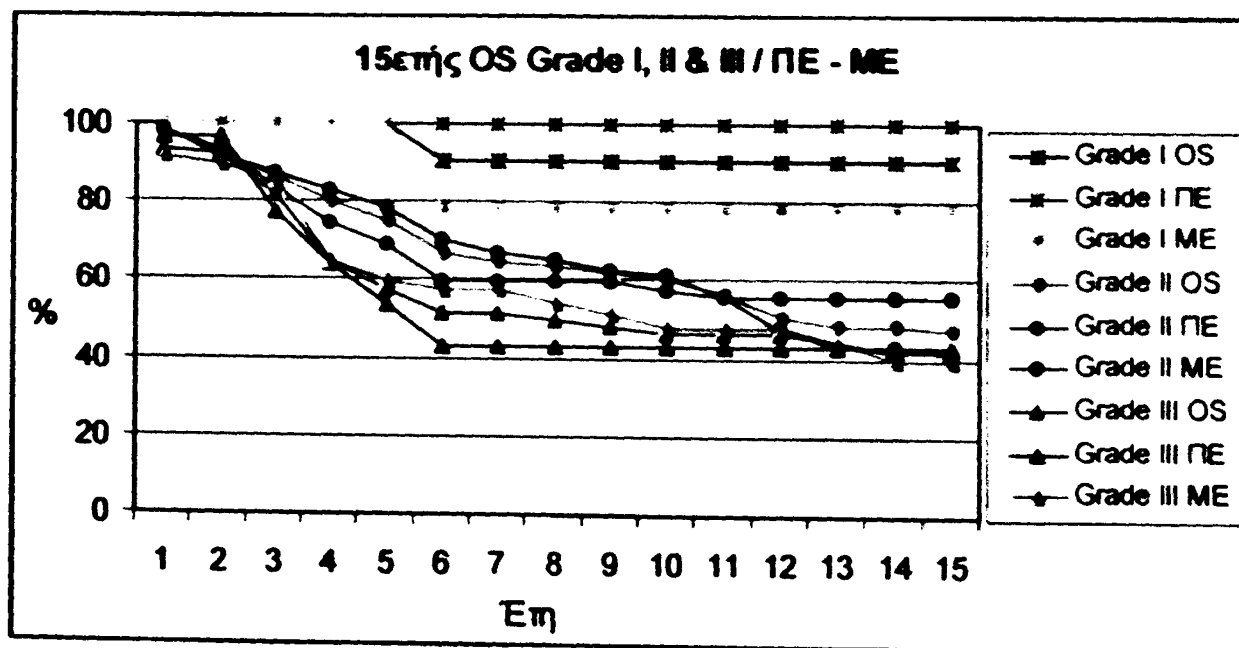
Η 15ετής OS στο Grade I, (90.5%) είναι καλύτερη, $P < 0.001$ από αυτή του Grade II (47.5%), και η τελευταία είναι καλύτερη, $P < 0.001$, από αυτή του Grade III (41.9%).



Πίνακας 15: 15ετής OS ασθενών Grade I, II & III / ΠΕ - ΜΕ

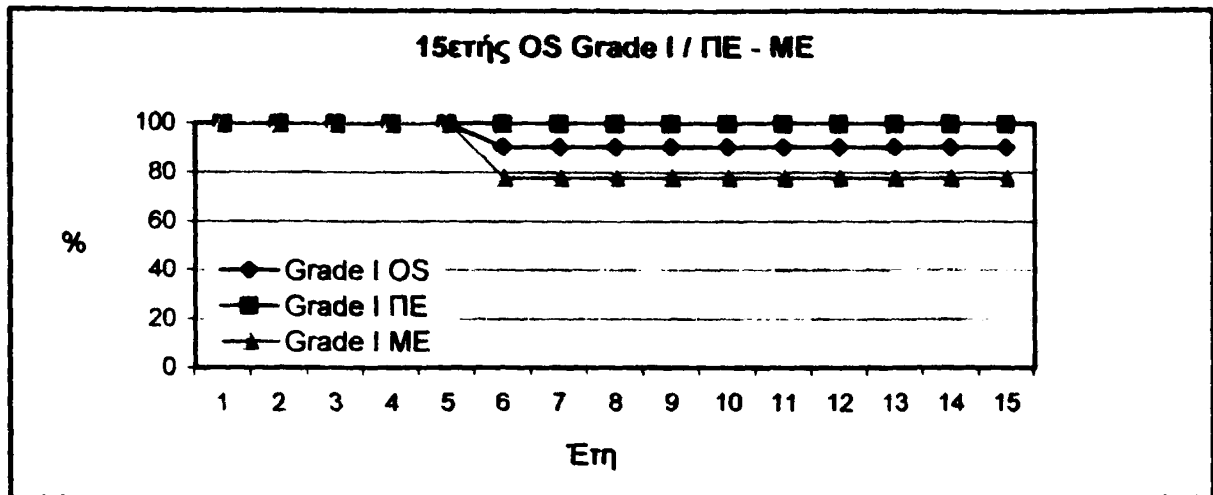
Ετη	%								
	Grade I			Grade II			Grade III		
	OS	ΠΕ	ΜΕ	OS	ΠΕ	ΜΕ	OS	ΠΕ	ΜΕ
1	100,0	100,0	100,0	98,4	98,4	98,4	93,6	96,8	91,5
2	100,0	100,0	100,0	92,3	93,4	91,8	92,3	96,8	89,4
3	100,0	100,0	100,0	86,1	83,3	87,5	81,9	77,5	85,0
4	100,0	100,0	100,0	80,2	74,6	83,0	64,5	64,3	64,6
5	100,0	100,0	100,0	75,2	59,2	73,2	57,4	53,9	59,8
6	90,5	100,0	77,8	66,7	59,8	70,3	51,4	43,1	57,2
7	90,5	100,0	77,8	64,7	59,8	67,1	51,4	43,1	57,2
8	90,5	100,0	77,8	63,3	59,8	64,9	49,7	43,1	54,3
9	90,5	100,0	77,8	61,8	59,8	62,6	48,0	43,1	51,2
10	90,5	100,0	77,8	50,2	57,7	51,4	46,2	43,1	48,0
11	90,5	100,0	77,8	56,1	55,6	56,0	46,2	43,1	48,0
12	90,5	100,0	77,8	51,0	55,6	47,7	46,2	43,1	48,0
13	90,5	100,0	77,8	48,4	55,6	43,3	44,1	43,1	44,1
14	90,5	100,0	77,8	48,4	55,6	43,3	41,9	43,1	39,9
15	90,5	100,0	77,8	47,5	55,6	41,7	41,9	43,1	39,9
N	12	7	5	183	61	122	79	32	47

Γράφημα 13: 15ετής OS ασθενών Grade I, II & III / ΠΕ - ΜΕ
 Αυξανόμενου του Grade καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ ασθενείς.



Γράφημα 14: 15ετής OS Grade I, ΠΕ & ΜΕ ασθενών

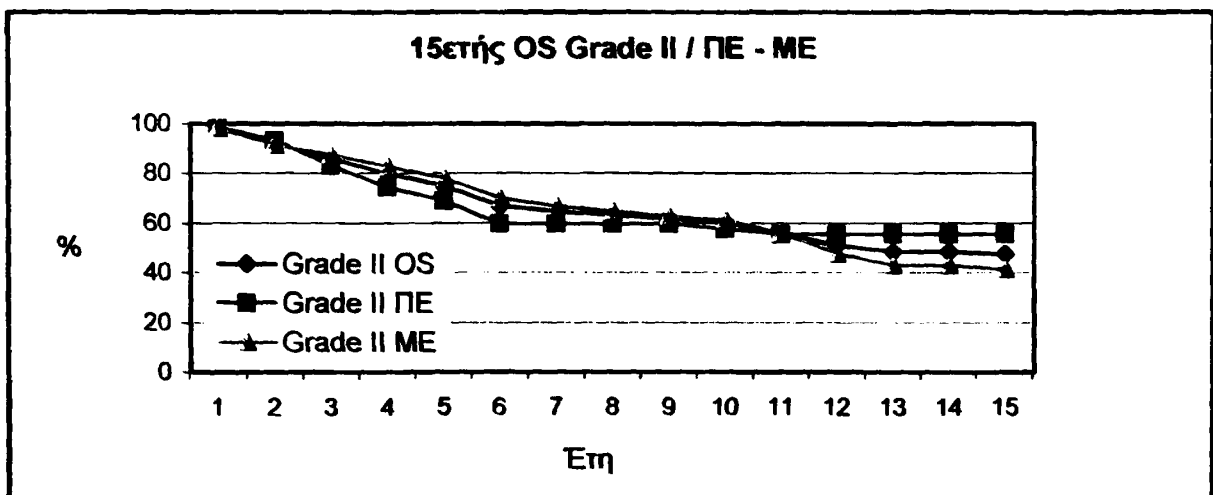
Στο Grade I, η 15ετής OS των ΠΕ (100%), είναι καλύτερη, $P < 0.001$ από αυτή των ΜΕ (77.8%).



Γράφημα 15: 15ετής OS, Grade II, ΠΕ & ΜΕ ασθενών

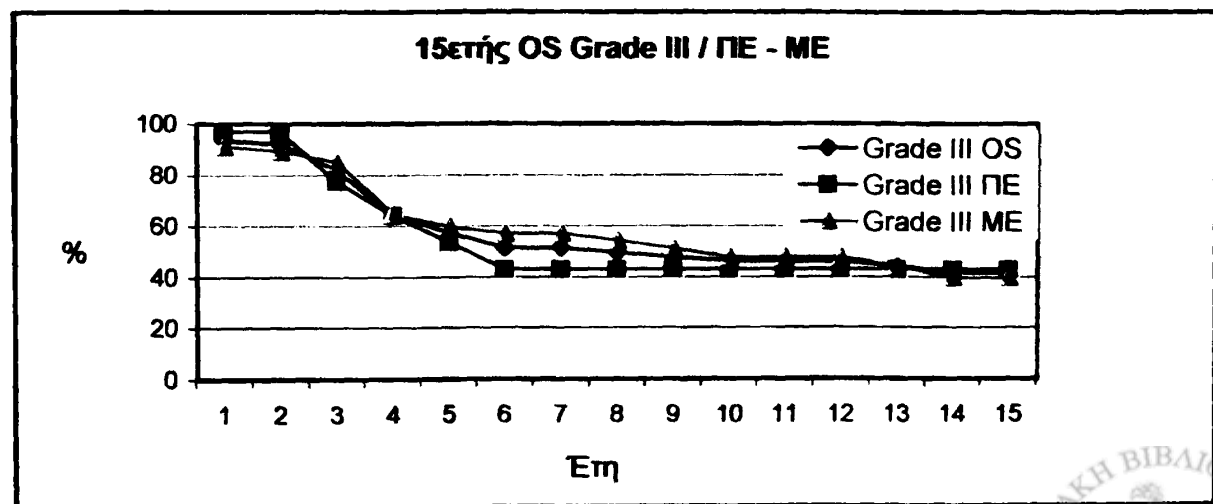
Στο Grade II, η 15ετής OS των ΠΕ (55.6%), είναι καλύτερη από αυτή των ΜΕ (41.7%).

Μέχρι το 10^ο έτος, καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΜΕ, $P = 0.002$ και μετά το 10^ο έτος μέχρι το 15^ο οι ΠΕ, $P = 0.001$.



Γράφημα 16: 15ετής OS Grade III, ΠΕ & ΜΕ ασθενών

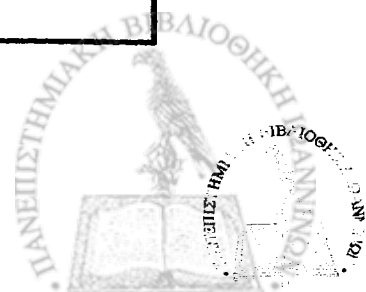
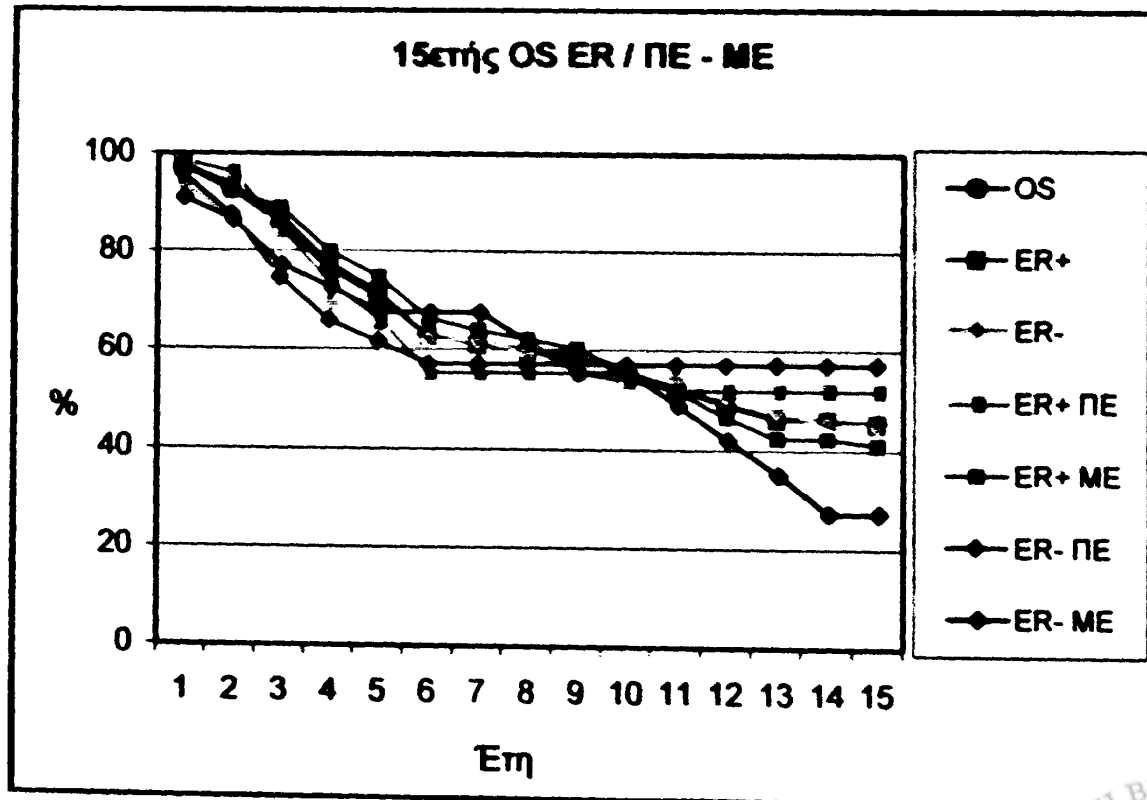
Στο Grade III καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ γυναίκες (39.9%), εν σχέσει με τις ΠΕ (43%).



Πίνακας 16: 15ετής OS ασθενών με ER+ & ER- / ΠΕ - ΜΕ

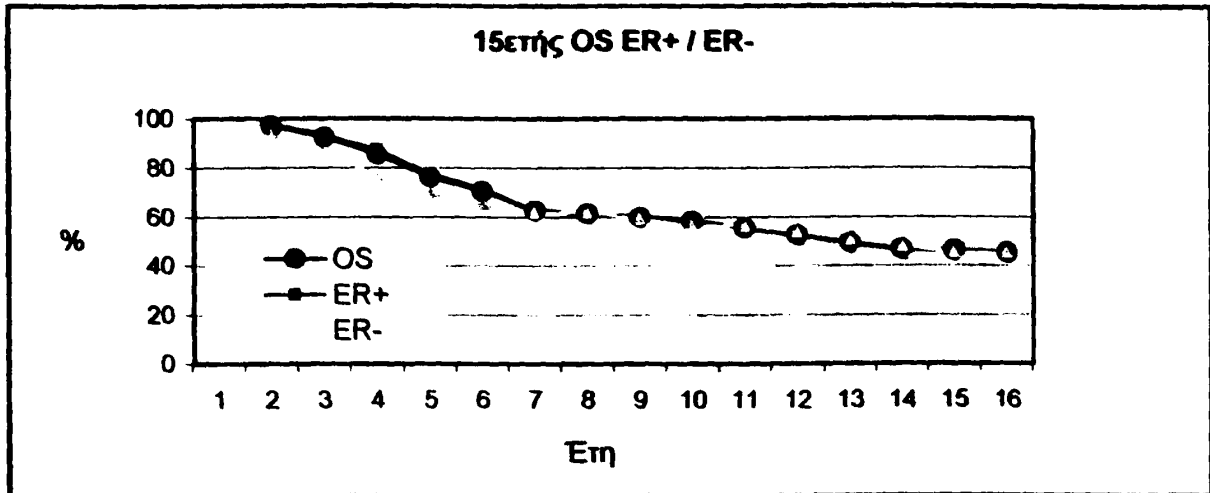
Έτη	%						
	OS	ER+	ER-	ER+		ER-	
				ΠΕ	ΜΕ	ΠΕ	ΜΕ
1	97,1	97,9	93,5	98,7	97,5	95,8	90,9
2	92,5	93,6	87,0	96,1	92,3	87,5	86,4
3	85,5	87,4	75,9	84,2	89,1	74,7	77,3
4	76,3	77,7	69,1	73,1	80,0	65,9	72,6
5	70,7	71,9	64,5	66,0	74,9	61,5	67,6
6	62,7	62,7	62,0	55,5	66,4	57,1	67,6
7	61,4	61,1	62,0	55,5	64,0	57,1	67,6
8	60,0	60,0	59,4	55,5	62,2	57,1	61,7
9	58,6	58,9	56,7	55,5	60,4	57,1	55,5
10	55,6	55,2	56,7	53,8	55,7	57,1	55,5
11	52,5	52,1	54,0	52,1	51,8	57,1	49,0
12	49,4	48,9	51,1	52,1	46,7	57,1	42,0
13	46,7	46,2	48,3	52,1	42,4	57,1	35,0
14	46,1	46,2	45,4	52,1	42,4	57,1	27,2
15	45,5	45,5	45,4	52,1	41,2	57,1	27,2
N	281	235	46	78	157	24	22

Γράφημα 17: 15ετής OS ασθενών με ER+ & ER- / ΠΕ - ΜΕ



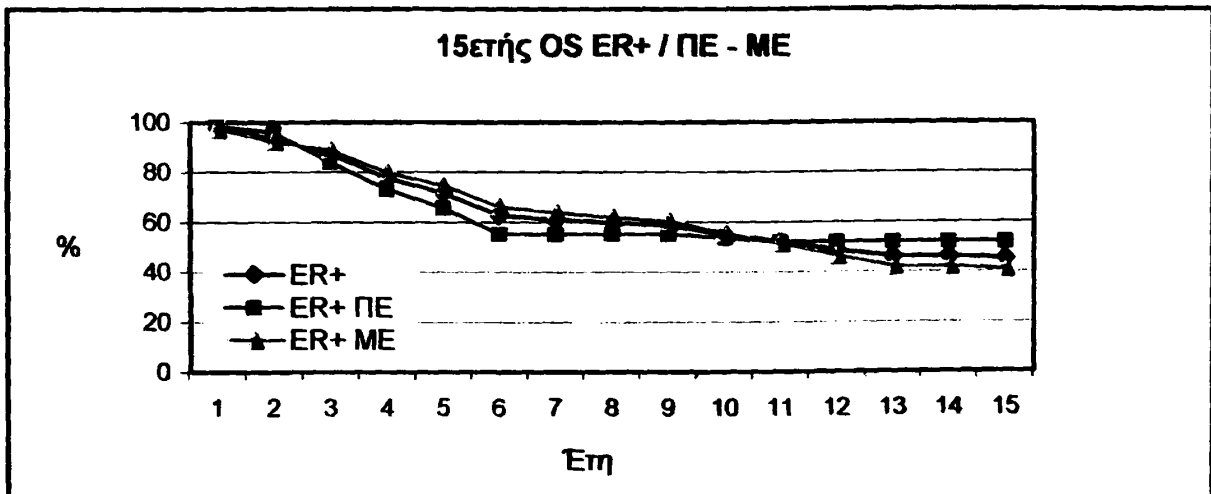
Γράφημα 18: 15ετής OS ER+ & ER-

Το σύνολο των ασθενών με ER+, ανεξαρτήτως Σταδίου, Grade και επιπέδου PR παρουσιάζουν καλύτερη OS εν σχέσει με αυτούς με ER- και με σημαντική διαφορά μέχρι το 5^ο έτος, $P=0.004$.



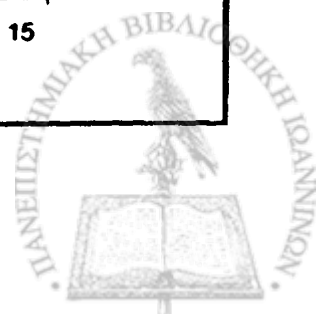
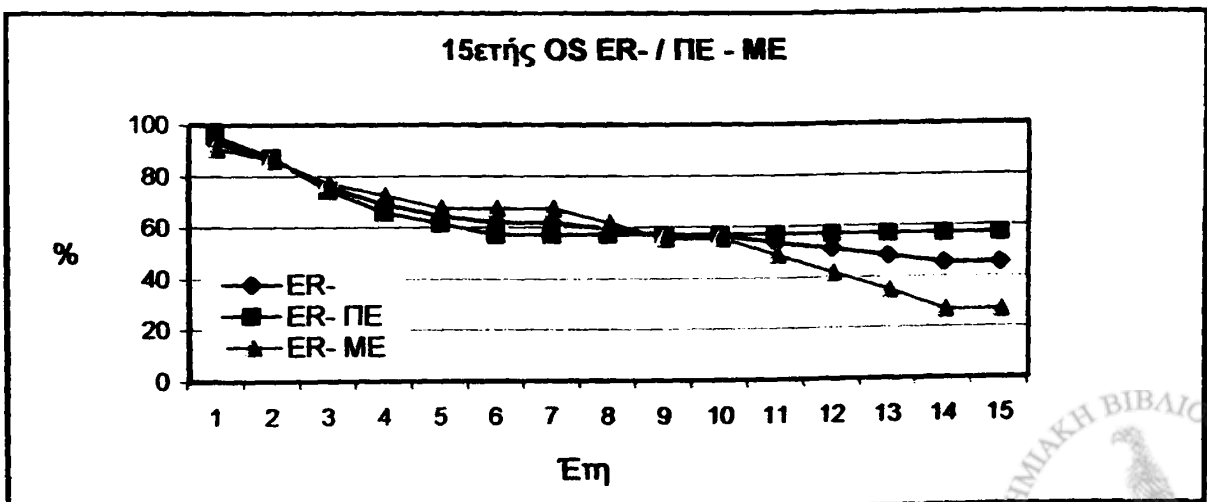
Γράφημα 19: 15ετής OS ER+ / ΠΕ - ΜΕ

Οι ΠΕ ασθενείς με ER+ σε παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, $P=0.3$, εν σχέσει με τις ΜΕ. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ.



Γράφημα 20: 15ετής OS ER- / ΠΕ - ΜΕ

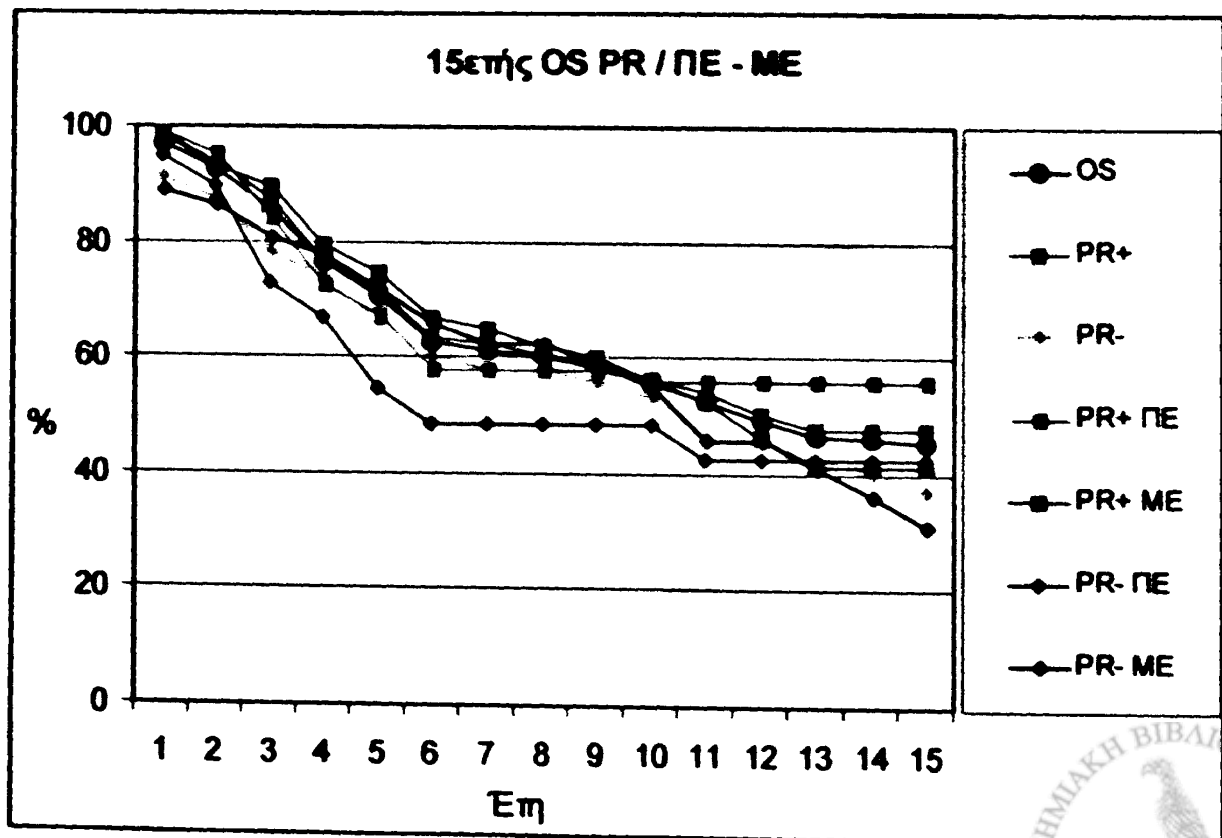
Οι ΠΕ με ER- παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, $P=0.09$. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ.



Πίνακας 17: 15ετής OS ασθενών με PR+ & PR- / ΠΕ - ΜΕ

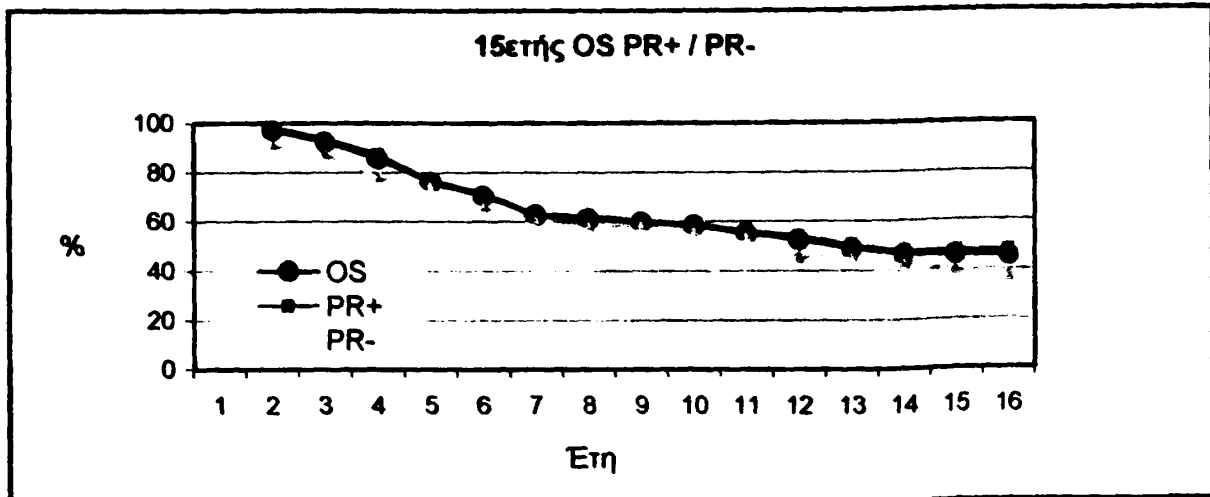
Έτη	%						
	OS	PR+	PR-	PR+		PR-	
				ΠΕ	ΜΕ	ΠΕ	ΜΕ
1	97,1	98,7	90,9	98,8	98,6	94,7	88,9
2	92,5	93,8	87,3	95,1	93,0	89,5	86,1
3	85,5	87,4	77,9	84,0	89,4	72,7	80,5
4	76,3	76,9	74,0	72,6	79,4	66,6	77,6
5	70,7	71,8	66,1	67,3	74,5	54,5	71,7
6	62,7	63,3	60,0	57,7	66,7	48,5	65,6
7	61,4	62,2	57,9	57,7	64,9	48,5	62,4
8	60,0	60,5	57,9	57,7	62,0	48,5	62,4
9	58,6	59,3	55,6	57,7	60,0	48,5	58,9
10	55,6	56,2	53,2	56,1	55,8	48,5	54,8
11	52,5	54,3	45,4	56,1	52,7	42,4	46,0
12	49,4	50,3	45,4	56,1	46,1	42,4	46,0
13	46,7	47,6	42,6	56,1	41,4	42,4	41,2
14	46,1	47,6	39,8	56,1	41,4	42,4	36,0
15	45,5	47,6	36,9	56,1	41,4	42,4	30,9
N	281	226	55	83	143	19	36

Γράφημα 21: 15ετής OS ασθενών με PR+ & PR- / ΠΕ - ΜΕ



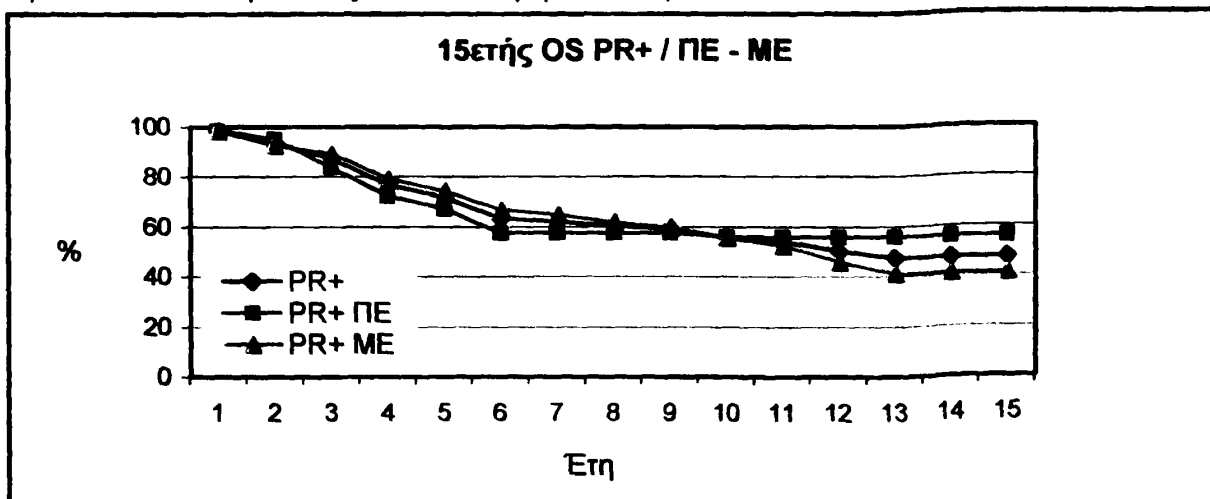
Γράφημα 22: 15ετής OS ασθενών με PR+ & PR-

Το σύνολο των ασθενών με PR+, ανεξαρτήτως Σταδίου, Grade και επιπέδου ER παρουσιάζουν καλύτερη OS στη 15ετία, εν σχέσει με αυτούς με PR-, $P < 0.005$.



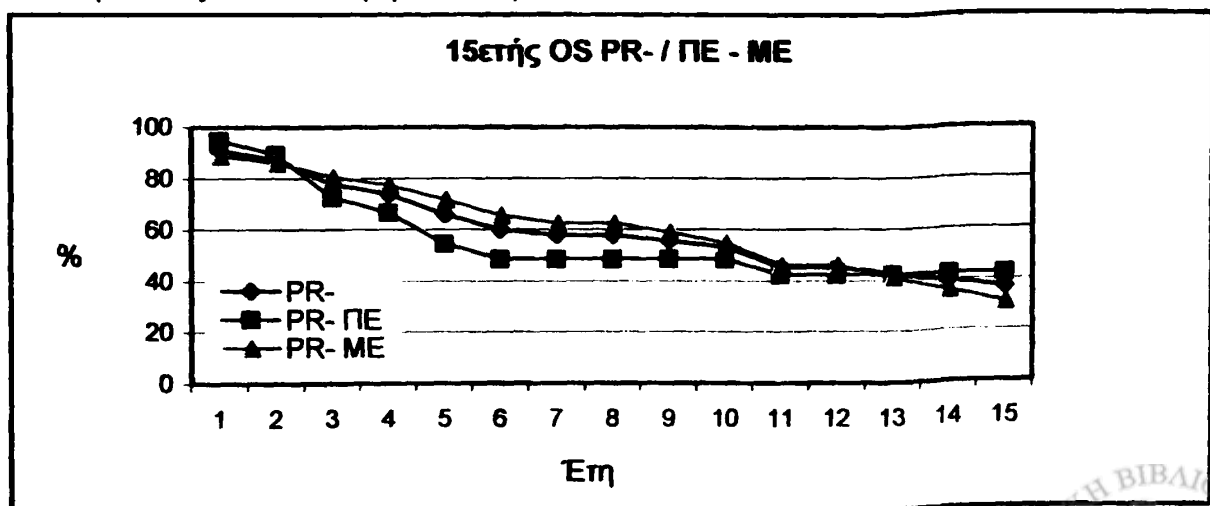
Γράφημα 23: 15ετής OS ασθενών με PR+ / ΠΕ - ΜΕ

Οι ΠΕ με PR+ παρουσιάζουν ελάχιστα καλύτερο ποσοστό OS, $P=0.3$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ.



Γράφημα 24: 15ετής OS ασθενών με PR- / ΠΕ - ΜΕ

Οι ΠΕ με PR- παρουσιάζουν καλύτερο ποσοστό, $P=0.02$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ.

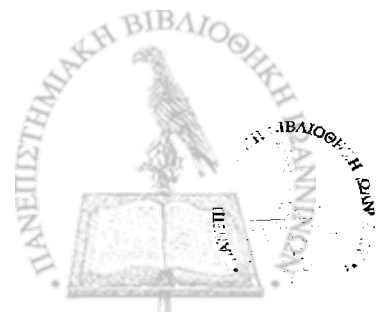
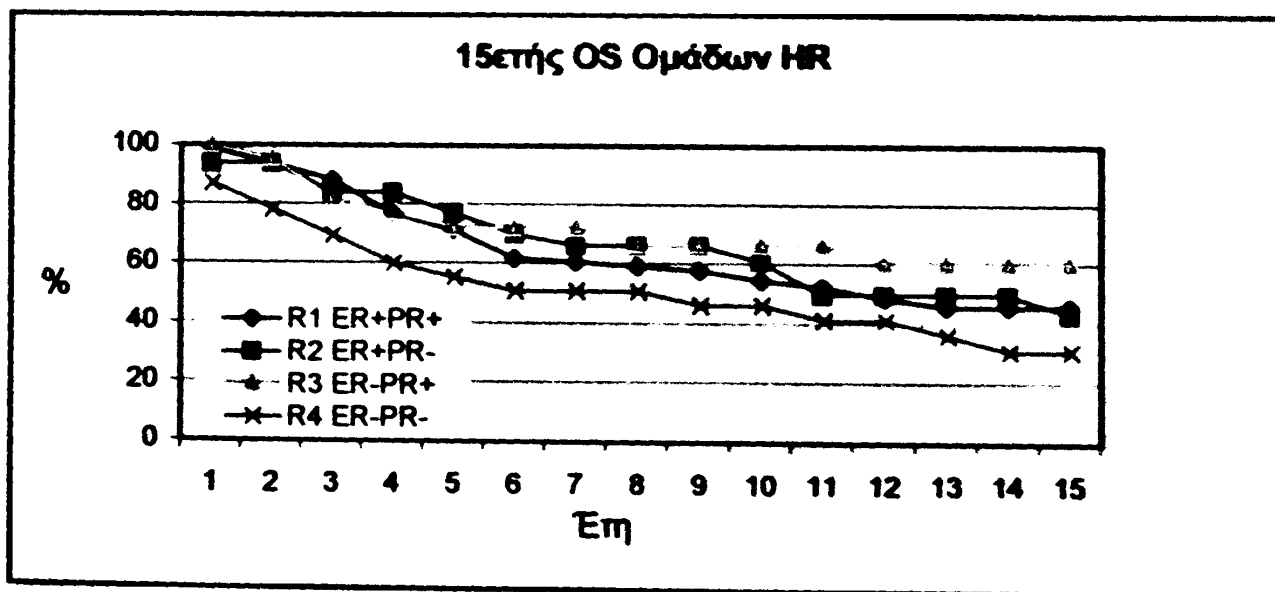


Πίνακας 18: 15ετής OS ομάδων HR

Έτη	%			
	R1 ER+PR+	R2 ER+PR-	R3 ER-PR+	R4 ER-PR-
1	98,5	93,8	100,0	87,0
2	93,6	93,8	95,5	78,3
3	88,0	84,1	81,8	69,3
4	76,8	84,1	77,1	60,1
5	71,2	77,2	72,2	55,5
6	61,8	70,0	72,2	50,8
7	60,5	66,2	72,2	50,8
8	59,3	66,2	66,4	50,8
9	57,9	66,2	66,4	46,2
10	54,5	60,9	66,4	46,2
11	52,4	49,8	66,4	41,3
12	48,8	49,8	60,4	41,3
13	45,7	49,8	60,4	36,2
14	45,7	49,8	60,4	31,0
15	45,7	43,6	60,4	31,0
N	204	32	22	23

Γράφημα 25: 15ετής OS Ομάδων HR

Η ομάδα ER-PR+, παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη 15ετή OS, $P=0.01$, από την ER+PR-, η οποία είναι καλύτερη από την ER+PR+, $P=0.02$. Η ER+PR+ παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη 15ετή OS, $P<0.001$, από την ER-PR-.

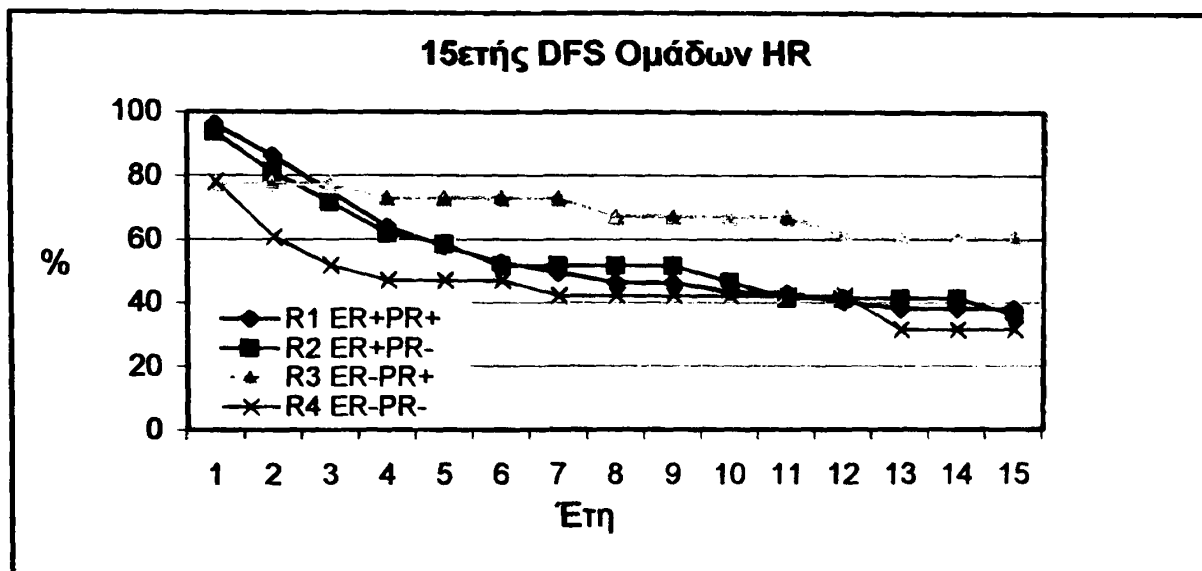


Πίνακας 19: 15ετής DFS Ομάδων HR

Έτη	%			
	R1 ER+PR+	R2 ER+PR-	R3 ER-PR+	R4 ER-PR-
1	96,1	93,8	77,3	78,3
2	86,2	81,3	77,3	60,9
3	75,1	71,7	77,3	51,9
4	63,9	61,9	72,6	47,1
5	57,7	58,6	72,6	47,1
6	52,5	51,7	72,6	47,1
7	49,5	51,7	72,6	42,4
8	46,4	51,7	66,8	42,4
9	46,4	51,7	66,8	42,4
10	43,7	46,8	66,8	42,4
11	43,1	41,6	66,8	42,4
12	40,3	41,6	60,7	42,4
13	38,3	41,6	60,7	31,8
14	38,3	41,6	60,7	31,8
15	38,3	36,4	60,7	31,8
N	204	32	22	23

Γράφημα 26: 15ετής DFS Ομάδων HR

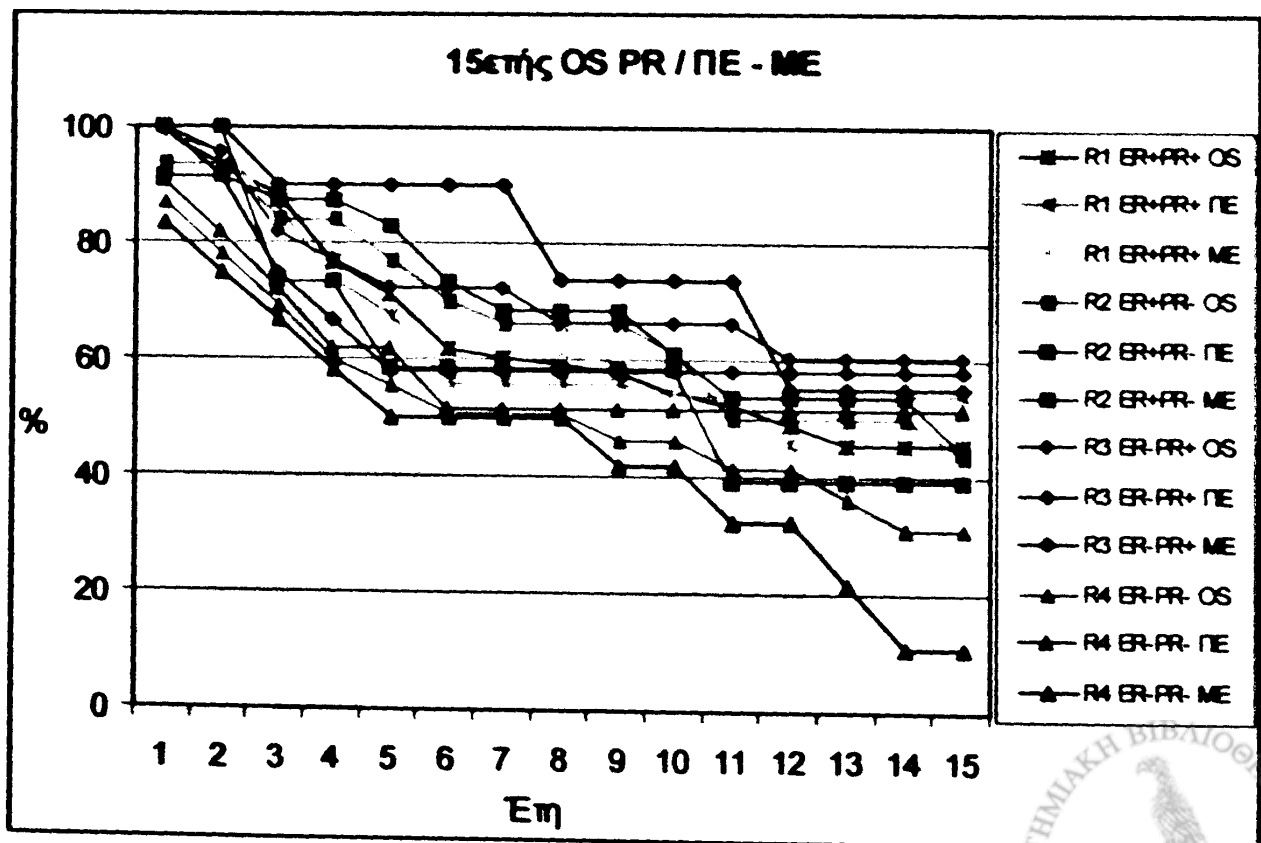
Η ομάδα ER-PR+, παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη 15ετή DFS, $P < 0.001$, από την ER+PR+, η οποία είναι καλύτερη από την ER+PR-. Η ER+PR- παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη 15ετή DFS, $P < 0.001$, από την ER-PR-.



Πίνακας 20: 15ετής OS Ομάδων HR, ΠΕ & ΜΕ ασθενών

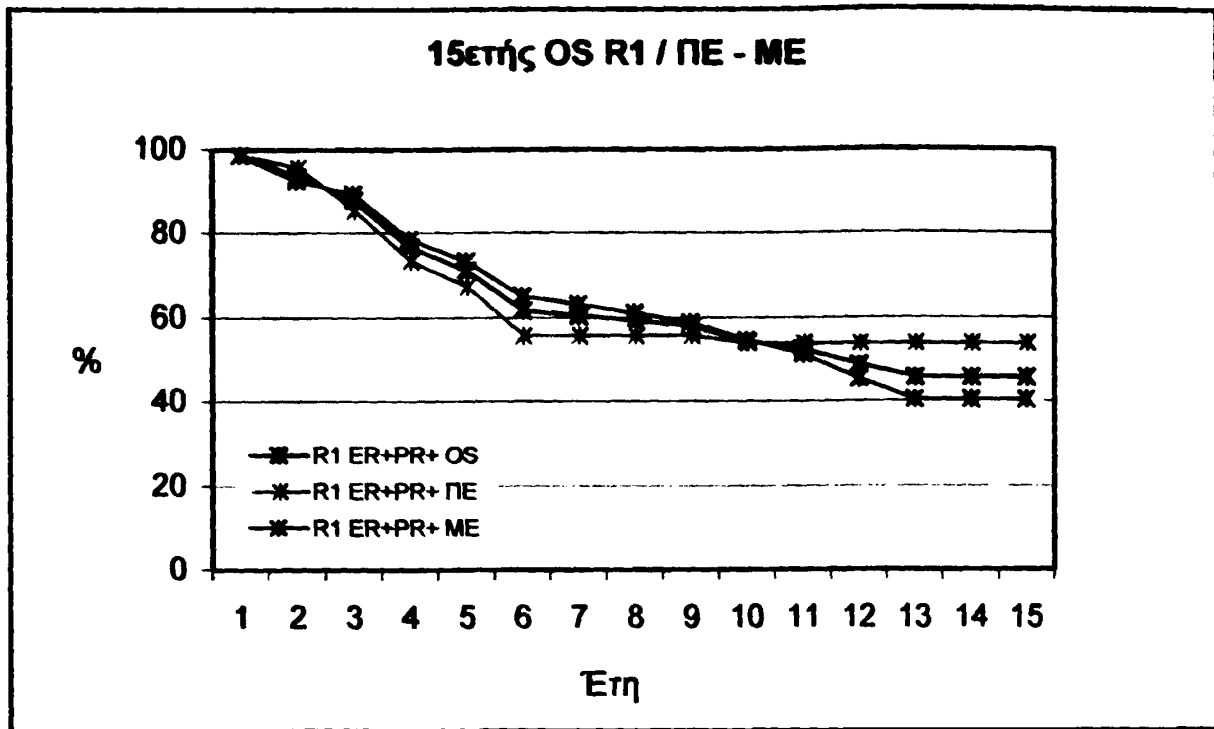
Ετη	%											
	R1 ER+PR+			R2 ER+PR-			R3 ER-PR+			R4 ER-PR-		
	OS	ΠΕ	ΜΕ	OS	ΠΕ	ΜΕ	OS	ΠΕ	ΜΕ	OS	ΠΕ	ΜΕ
1	98,5	98,6	98,5	93,8	100,0	91,7	100,0	100,0	100,0	87,0	90,9	83,3
2	93,6	95,7	92,5	93,8	100,0	91,7	95,5	91,7	100,0	78,3	81,8	75,0
3	88,0	85,6	89,4	84,1	73,3	87,4	81,8	75,0	90,0	69,3	72,2	66,7
4	76,8	73,6	78,6	84,1	73,3	87,4	77,1	66,7	90,0	60,1	61,9	58,3
5	71,2	67,3	73,3	77,2	58,7	82,9	72,2	58,3	90,0	55,5	61,9	50,0
6	61,8	55,8	65,1	70,0	58,7	73,4	72,2	58,3	90,0	50,8	51,6	50,0
7	60,5	55,8	63,1	66,2	58,7	68,4	72,2	58,3	90,0	50,8	51,6	50,0
8	59,3	55,8	61,1	66,2	58,7	68,4	66,4	58,3	73,6	50,8	51,6	50,0
9	57,9	55,8	58,9	66,2	58,7	68,4	66,4	58,3	73,6	46,2	51,6	41,7
10	54,5	54,0	54,6	60,9	58,7	61,2	66,4	58,3	73,6	46,2	51,6	41,7
11	52,4	54,0	51,2	49,8	39,1	53,5	66,4	58,3	73,6	41,3	51,6	32,4
12	48,8	54,0	45,4	49,8	39,1	53,5	60,4	58,3	55,2	41,3	51,6	32,4
13	45,7	54,0	40,4	49,8	39,1	53,5	60,4	58,3	55,2	36,2	51,6	21,6
14	45,7	54,0	40,4	49,8	39,1	53,5	60,4	58,3	55,2	31,0	51,6	10,8
15	45,7	54,0	40,4	43,6	39,1	44,6	60,4	58,3	55,2	31,0	51,6	10,8
N	204	71	133	32	8	24	22	12	10	23	11	12

Γράφημα 27: 15ετής OS Ομάδων HR, ΠΕ & ΜΕ ασθενών



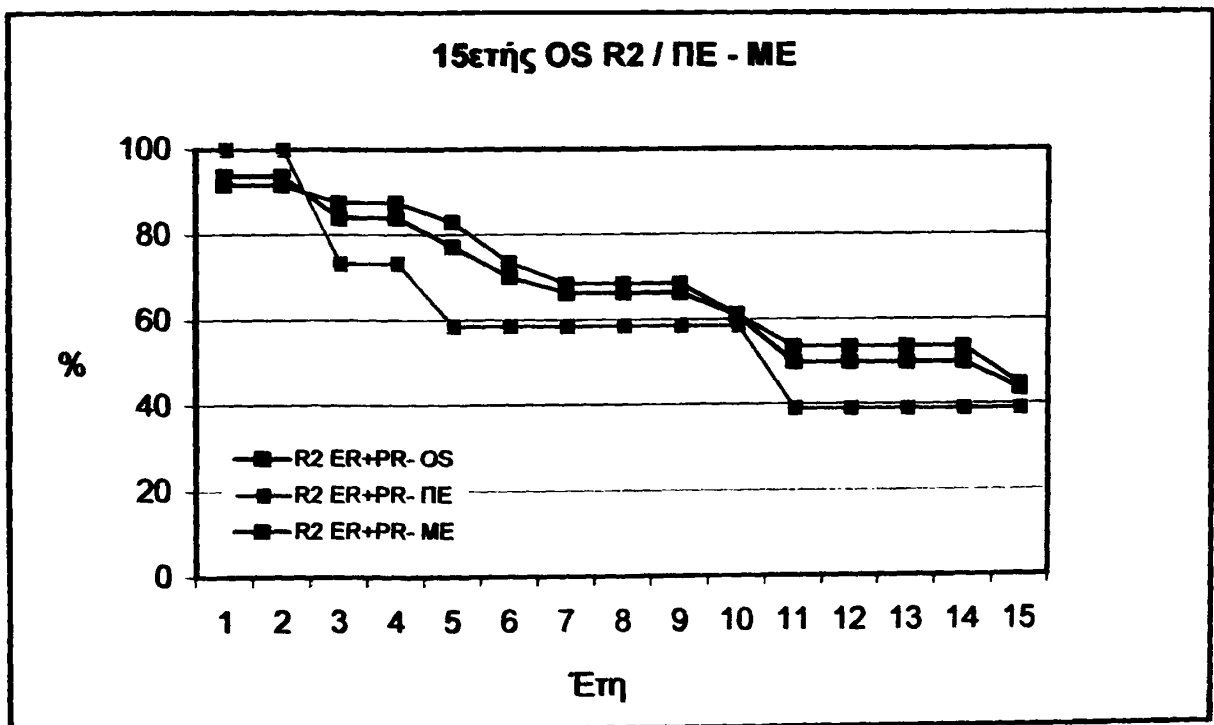
Γράφημα 28: 15ετής OS Ομάδας R1 (ER+PR+), ΠΕ & ΜΕ γυναικών

Στην ομάδα ER+PR+ καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ, $P=0.3$ από τις ΜΕ. Μέχρι το 11^ο έτος, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, εν σχέσει με τις ΠΕ. Ενώ, μετά το 11^ο έτος καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ, $P=0.04$.



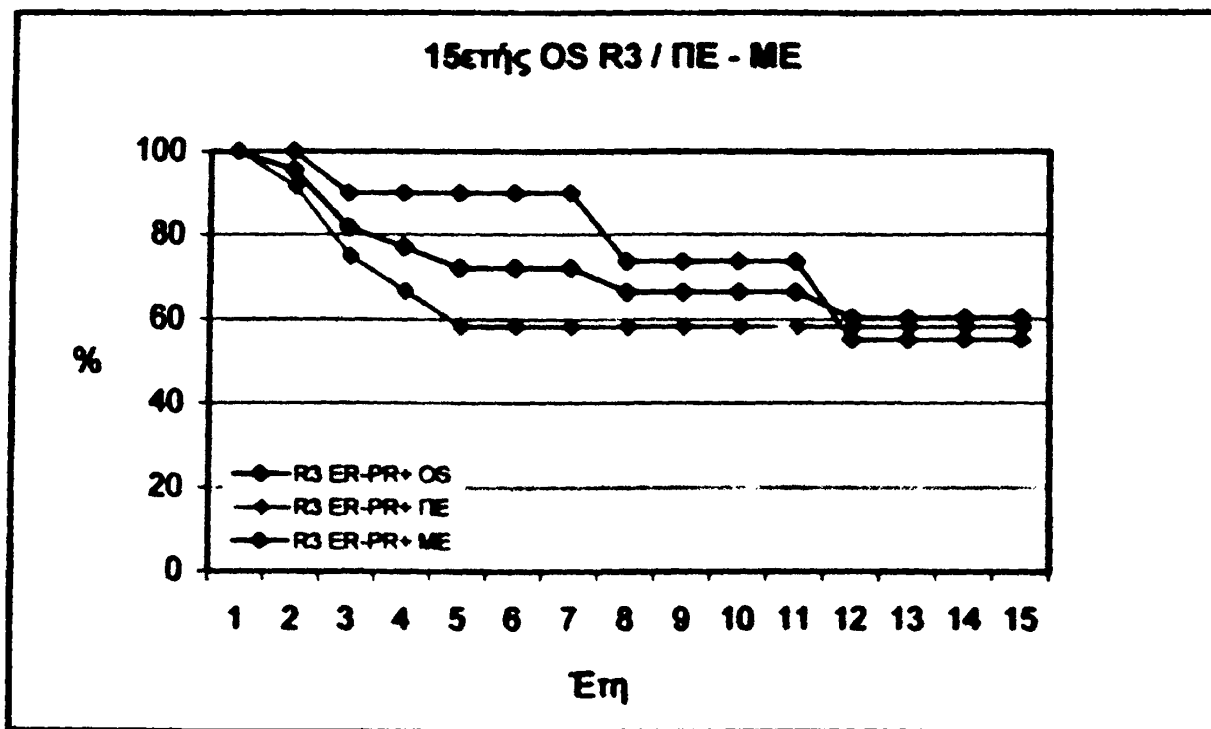
Γράφημα 29: 15ετής OS R2 (ER+PR-), ΠΕ & ΜΕ γυναικών

Στην ομάδα ER+PR-, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, $P<0.001$, εν σχέσει με τις ΠΕ.



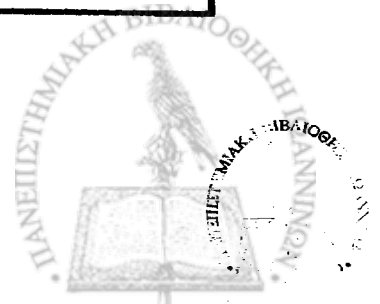
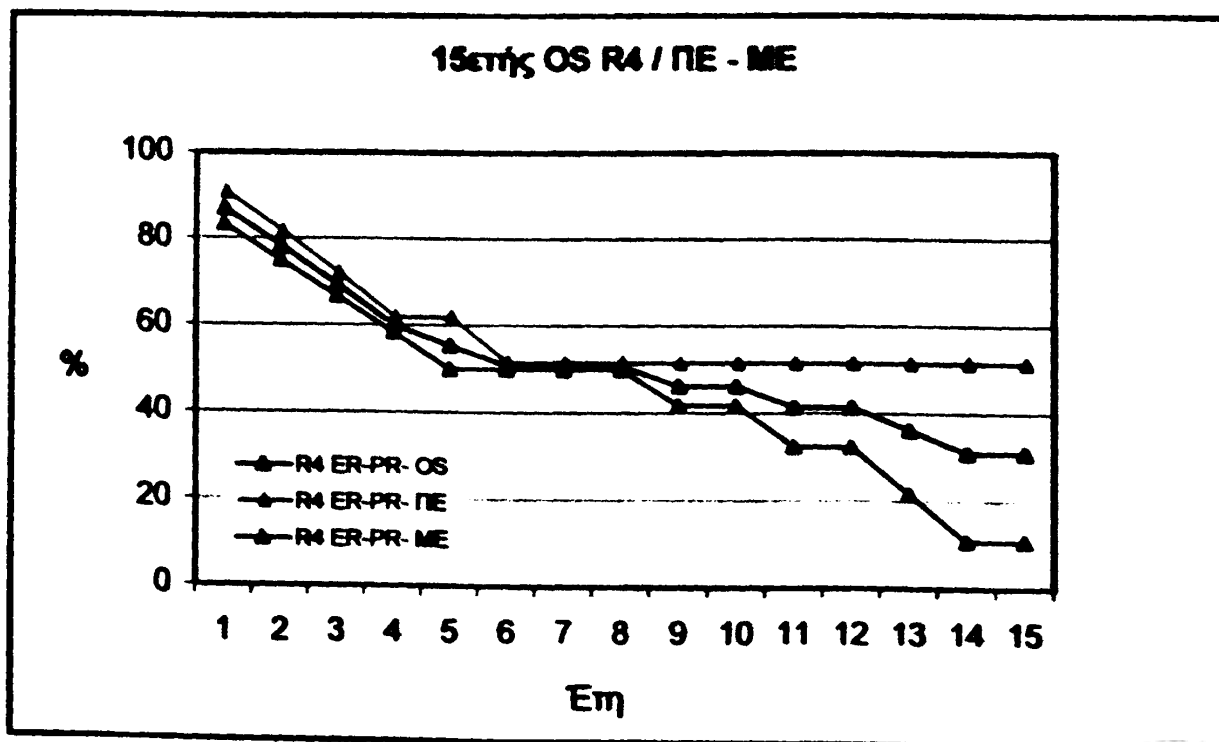
Γράφημα 30: 15ετής OS R3 (ER-PR+), ΠΕ & ΜΕ ασθενών

Στην ομάδα ER-PR+, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, $P=0.001$, μέχρι όμως το 11^ο έτος, μετά οι ΠΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, $P<0.001$.



Γράφημα 31: 15ετής OS R4 (ER-PR-), ΠΕ & ΜΕ ασθενών

Στην ομάδα ER-PR- οι ΠΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS στο σύνολο της 15ετίας, $P=0.001$.

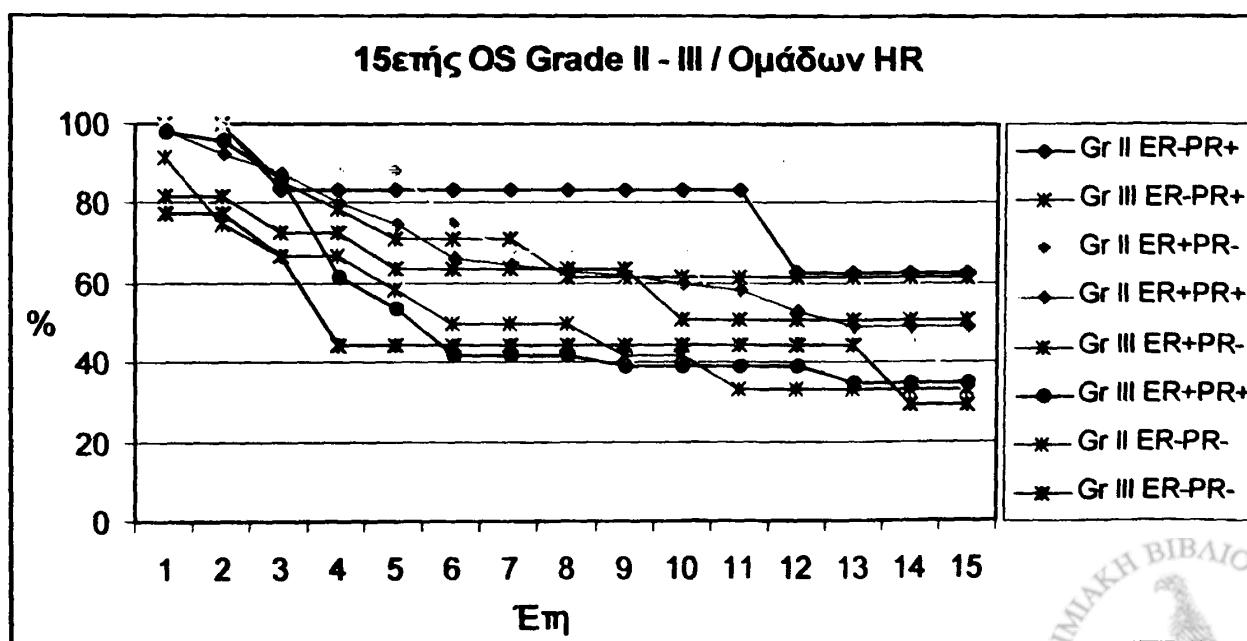


Πίνακας 21: 15ετής OS Ομάδων HR με Grade II & III

Έτη	% OS							
	Grade II ER-PR+	Grade III ER-PR+	Grade II ER+PR-	Grade II ER+PR+	Grade III ER+PR-	Grade III ER+PR+	Grade II ER-PR-	Grade ER-PF
1	100,0	100,0	100,0	98,6	81,8	97,8	91,7	77
2	100,0	100,0	100,0	92,5	81,8	95,5	75,0	77
3	83,3	85,7	88,2	87,6	72,7	86,2	66,7	66
4	83,3	78,6	88,2	80,2	72,7	61,5	66,7	44
5	83,3	71,1	88,2	74,7	63,6	53,5	58,3	44
6	83,3	71,1	74,7	66,5	63,6	41,9	50,0	44
7	83,3	71,1	67,9	64,8	63,6	41,9	50,0	44
8	83,3	61,6	67,9	63,0	63,6	41,9	50,0	44
9	83,3	61,6	67,9	62,1	63,6	38,8	41,7	44
10	83,3	61,6	67,9	60,1	50,9	38,8	41,7	44
11	83,3	61,6	45,2	58,0	50,9	38,8	33,3	44
12	62,5	61,6	45,2	52,7	50,9	38,8	33,3	44
13	62,5	61,6	45,2	49,4	50,9	35,0	33,3	44
14	62,5	61,6	45,2	49,4	50,9	35,0	33,3	29
15	62,5	61,6	33,9	49,4	50,9	35,0	33,3	29
N	6	14	18	147	11	45	12	9

Γράφημα 32: 15ετής OS Ομάδων HR με Grade II & III

Οι ομάδες με μεγαλύτερο Grade και θετικούς όμως HR έχουν καλύτερη OS από τις ομάδες με μικρότερο Grade και αρνητικούς HR. Η ομάδα ER-PR+ με Grade III παρουσιάζει την καλύτερη OS, ακόμη και από τις άλλες ομάδες με Grade II. Η ομάδα ER+PR+ και ER+PR- με Grade III παρουσιάζουν καλύτερη OS από αυτήν της ομάδας ER-PR- με Grade II.



Πίνακας 22α, β Ποσοστά Ιστολογικών Τύπων

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	α.		β.	
	N	%	N	%
ΠΑΜΕΤ	151	54,9	99	36,0
Σωληνώδης	18	6,5	41	14,9
Μυελοειδής	18	6,5	27	9,8
Βλεννώδης	7	2,5	16	5,8
Λοιπά	8	2,9	19	6,9
Λοβιακός	34	12,4	34	12,4
Μεικτός	39	14,2	39	14,2
N	275		275	



Πίνακας 24: Ποσοστά Ιστολογικών Τύπων ανά Στάδιο

Παρατηρούμε ότι το ποσοστό των ιστολογικών τύπων με όχι καλή πρόγνωση αυξάνει στο Στάδιο

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Στάδιο I, 14.5%		Στάδιο II, 56.7%		Στάδιο III, 28.7%		ΣΥΝΟΛΟ	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ΠΑΜΕΤ	23	57,5%	90	57,7%	38	48,1%	151	54,9%
Σωληνώδης	5	12,5%	9	5,8%	4	5,1%	18	6,5%
Μυελοειδής	2	5,0%	9	5,8%	7	8,9%	18	6,5%
Βλεννώδης	1	2,5%	3	1,9%	3	3,8%	7	2,5%
Λοιπά	0	0,0%	5	3,2%	3	3,8%	8	2,9%
Λοβιακός	4	10,0%	17	10,9%	13	16,5%	34	12,4%
Μεικτός	5	12,5%	23	14,7%	11	13,9%	39	14,2%
ΣΥΝΟΛΟ	40		156		79		275	

Πίνακας 25: Ποσοστά Σταδίου ανά Ιστολογικό Τύπο

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Στάδιο I, 14.5%		Στάδιο II, 56.7%		Στάδιο III, 28.7%		ΣΥΝΟΛΟ	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ΠΑΜΕΤ	23	15,2%	90	59,6%	38	25,2%	151	54,9%
Σωληνώδης	5	27,8%	9	50,0%	4	22,2%	18	6,5%
Μυελοειδής	2	11,1%	9	50,0%	7	38,9%	18	6,5%
Βλεννώδης	1	14,3%	3	42,9%	3	42,9%	7	2,5%
Λοιπά	0	0,0%	5	62,5%	3	37,5%	8	2,9%
Λοβιακός	4	11,8%	17	50,0%	13	38,2%	34	12,4%
Μεικτός	5	12,8%	23	59,0%	11	28,2%	39	14,2%
ΣΥΝΟΛΟ	40		156		79		275	



Πίνακας 26: Αριθμός Περιστατικών ανά Ιστολογικό Τύπο, Στάδιο & Grade

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Στάδιο I, N=40				Στάδιο II, N=156				Στάδιο III, N=79				ΣΥΝΟΛΟ, N=275			
	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο
ΠΑΜΕΤ	0	18	4	1	1	56	29	2	1	23	14	0	2	99	47	3
Σωληνώδης	3	2	0	0	1	6	1	1	1	3	0	0	5	11	1	1
Μυελοειδής	0	0	2	0	0	2	7	0	0	0	7	0	0	2	16	0
Βλεννώδης	0	1	0	0	0	2	1	0	0	2	0	1	0	5	1	1
Λοιπά	0	0	0	0	2	2	1	0	0	2	1	0	2	4	2	0
Λοβιακός	0	4	0	0	0	14	2	1	1	12	0	0	1	30	2	1
Μεικτός	0	5	0	0	0	17	6	0	0	7	4	0	0	29	10	0
ΣΥΝΟΛΟ	3	30	6	1	4	101	47	4	3	49	26	1	10	180	79	6

Πίνακας 27: Ποσοστό Ιστολογικών Τύπων ανά Στάδια & Grade

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Στάδιο I, 14.5%				Στάδιο II, 56.7%				Στάδιο III, 28.7%				ΣΥΝΟΛΟ			
	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο	Grade I	Grade II	Grade III	Άγνωστο
ΠΑΜΕΤ		78,3%	17,4%	4,3%	1,1%	64,4%	32,2%	2,2%	2,6%	60,5%	36,8%		1,3%	65,6%	31,1%	2,0%
Σωληνώδης	60,0%	40,0%			11,1%	66,7%	11,1%	11,1%	25,0%	75,0%			27,8%	61,1%	5,6%	5,6%
Μυελοειδής			100,0%			22,2%	77,8%				100,0%			11,1%	88,9%	
Βλεννώδης		100,0%				66,7%	33,3%			66,7%		33,3%		71,4%	14,3%	14,3%
Λοιπά					40,0%	40,0%	20,0%			66,7%				50,0%	25,0%	
Λοβιακός		100,0%				82,4%	11,8%	5,9%	7,7%	92,3%			2,9%	88,2%	5,9%	2,9%
Μεικτός		100,0%				72,7%	27,3%			63,6%	36,4%			74,4%	25,6%	
ΣΥΝΟΛΟ	7,5%	75,0%	15,0%	2,5%	2,6%	64,7%	30,1%	2,6%	3,8%	62,0%	32,9%	1,3%	3,6%	65,5%	28,7%	2,2%

Πίνακας 28: Αριθμός Περιστατικών ανά Ιστολογικό Τύπο και Ομάδες HR

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	HR (N)			
	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-
ΠΑΜΕΤ	107	17	11	16
Σωληνώδης	17	1	0	0
Μυελοειδής	7	3	3	5
Βλεννώδης	6	0	1	0
Λοιπά	6	2	0	0
Λοβιακός	25	5	4	0
Μεικτός	33	4	2	0
ΣΥΝΟΛΟ	201	32	21	21

Πίνακας 29: Ποσοστό Ιστολογικών Τύπων ανά Ομάδες HR

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ER+PR+ παρουσιάζεται στο σωληνώδη τύπο, 94.9% και το μικρότερο στο μυελοειδή, 38.9%.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	HR (%)			
	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-
ΠΑΜΕΤ	70.9%	11.3%	7.3%	10.6%
Σωληνώδης	94.4%	5.6%	0.0%	0.0%
Μυελοειδής	38.9%	16.7%	16.7%	27.8%
Βλεννώδης	85.7%	0.0%	14.3%	0.0%
Λοιπά	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%
Λοβιακός	73.5%	14.7%	11.8%	0.0%
Μεικτός	84.6%	10.3%	5.1%	0.0%
ΣΥΝΟΛΟ	73.1%	11.6%	7.6%	7.6%



Πίνακας 30: Αριθμός Περιστατικών ανά Ιστολογικό Τύπο, Στάδιο και Ομάδες HR

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Stage I						Stage II						Stage III						ΣΥΝΟΛΟ							
	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-
	ΠΑΜΕΤ	17	2	1	3	61	11	9	9	9	29	4	1	4	4	1	4	107	17	11	16	0	0	0	0	0
Σωληνώδης	4	1	0	0	9	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Μυελοειδής	1	0	1	0	2	3	1	3	4	4	0	1	2	7	3	7	3	3	5	0	0	0	0	0	0	0
Βλεννώδης	1	0	0	0	2	0	1	0	3	3	0	0	0	6	0	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Λοιπά	0	0	0	0	3	2	0	0	3	3	0	0	0	6	0	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Λοβιακός	4	0	0	0	11	2	4	0	10	3	3	0	0	25	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Μεικτός	5	0	0	0	19	2	2	0	9	2	2	0	0	33	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	32	3	2	3	107	20	17	12	62	9	2	2	6	201	32	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	40						156						79						275							

Πίνακας 31: Ποσοστό Ιστολογικών Τύπων ανά Στάδιο και Ομάδες HR

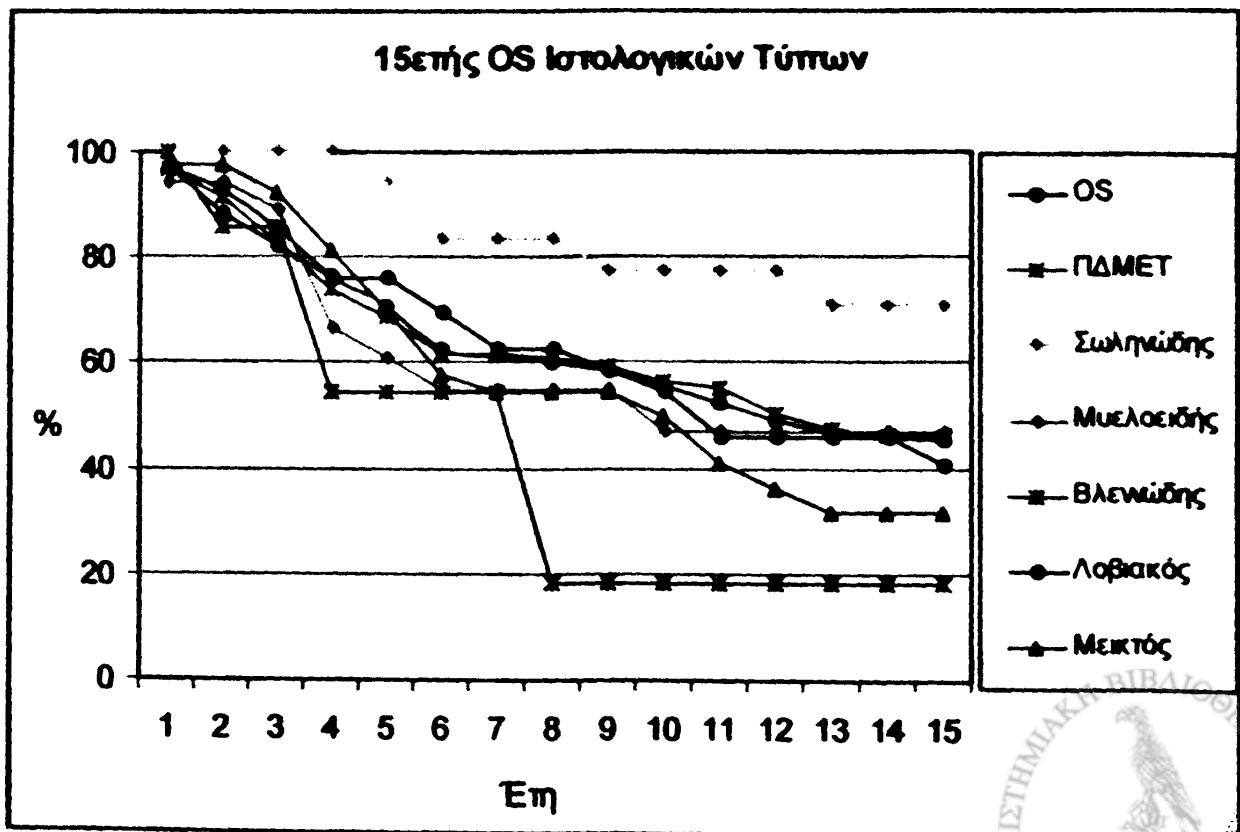
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	Stage I						Stage II						Stage III						ΣΥΝΟΛΟ							
	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-
	ΠΑΜΕΤ	73,9%	8,7%	4,3%	13,0%	67,8%	12,2%	10,0%	10,0%	10,0%	76,3%	10,5%	2,6%	10,5%	70,9%	11,3%	7,3%	10,6%	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%	100,0%	57,1%	38,9%	16,7%
Σωληνώδης	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	22,2%	33,3%	11,1%	33,3%	57,1%	0,0%	0,0%	14,3%	28,6%	38,9%	16,7%	16,7%	27,8%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	85,7%	0,0%	14,3%	0,0%
Μυελοειδής	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	73,5%	14,7%	11,8%	0,0%	0,0%
Βλεννώδης	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	73,5%	14,7%	11,8%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	73,5%	14,7%	11,8%	0,0%	0,0%
Λοιπά	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	64,7%	11,8%	23,5%	0,0%	76,9%	23,1%	0,0%	0,0%	0,0%	89,2%	5,4%	5,4%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	89,2%	5,4%	5,4%	0,0%	0,0%
Λοβιακός	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	82,6%	8,7%	8,7%	0,0%	81,8%	18,2%	0,0%	0,0%	0,0%	73,6%	11,0%	7,7%	7,7%	68,6%	12,8%	10,9%	56,7%	28,7%	14,5%	14,5%	14,5%	14,5%
Μεικτός	80,0%	7,5%	5,0%	7,5%	68,6%	12,8%	10,9%	7,7%	78,5%	11,4%	2,5%	2,5%	7,6%	89,2%	5,4%	5,4%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	89,2%	5,4%	5,4%	0,0%	0,0%
ΣΥΝΟΛΟ	80,0%	7,5%	5,0%	7,5%	68,6%	12,8%	10,9%	7,7%	78,5%	11,4%	2,5%	2,5%	7,6%	89,2%	5,4%	5,4%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	89,2%	5,4%	5,4%	0,0%	0,0%
	14,5%						56,7%						28,7%						28,7%							

Πίνακας 32: 15ετής OS ασθενών ανά Ιστολογικό Τύπο

Ετη	%						
	OS	ΠΑΜΕΤ	Σωληνώδης	Μυελοειδής	Βλεννώδης	Λοβιακός	Μεικτός
1	97,2	96,7	100,0	94,4	100,0	97,1	97,4
2	92,5	91,3	100,0	94,4	85,7	88,2	97,4
3	85,5	83,0	100,0	88,9	85,7	82,3	92,2
4	76,3	74,1	100,0	66,7	54,5	76,2	81,2
5	70,7	68,5	94,4	60,9	54,5	75,2	69,8
6	62,7	61,9	83,3	54,8	54,5	69,5	57,6
7	61,4	61,9	83,3	54,8	54,5	62,4	54,3
8	60,0	61,0	83,3	54,8	18,2	62,4	54,3
9	58,6	59,2	77,4	54,8	18,2	58,6	54,3
10	55,6	56,4	77,4	47,0	18,2	54,3	50,0
11	52,5	55,5	77,4	47,0	18,2	45,8	40,9
12	49,4	50,6	77,4	47,0	18,2	45,8	36,4
13	46,7	47,6	70,9	47,0	18,2	45,8	31,8
14	46,1	46,5	70,9	47,0	18,2	45,8	31,8
15	45,5	46,5	70,9	47,0	18,2	40,5	31,3
N	281	151	18	18	7	34	39

Γράφημα 33: 15ετής OS ασθενών ανά Ιστολογικό Τύπο

Καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος, $P < 0.001$, από τον ΠΑΜΕΤ, ο οποίος παρουσιάζει, $P = 0.6$, καλύτερη επιβίωση από το λοβιακό. Έλεται, $P = 0.1$, ο μυελοειδής και ακολουθεί ο μεικτός, $P = 0.48$. Ο βλεννώδης παρουσιάζει τη μικρότερη επιβίωση από τους υπόλοιπους τύπους, ακόμη και από το μυελοειδή, $P < 0.001$

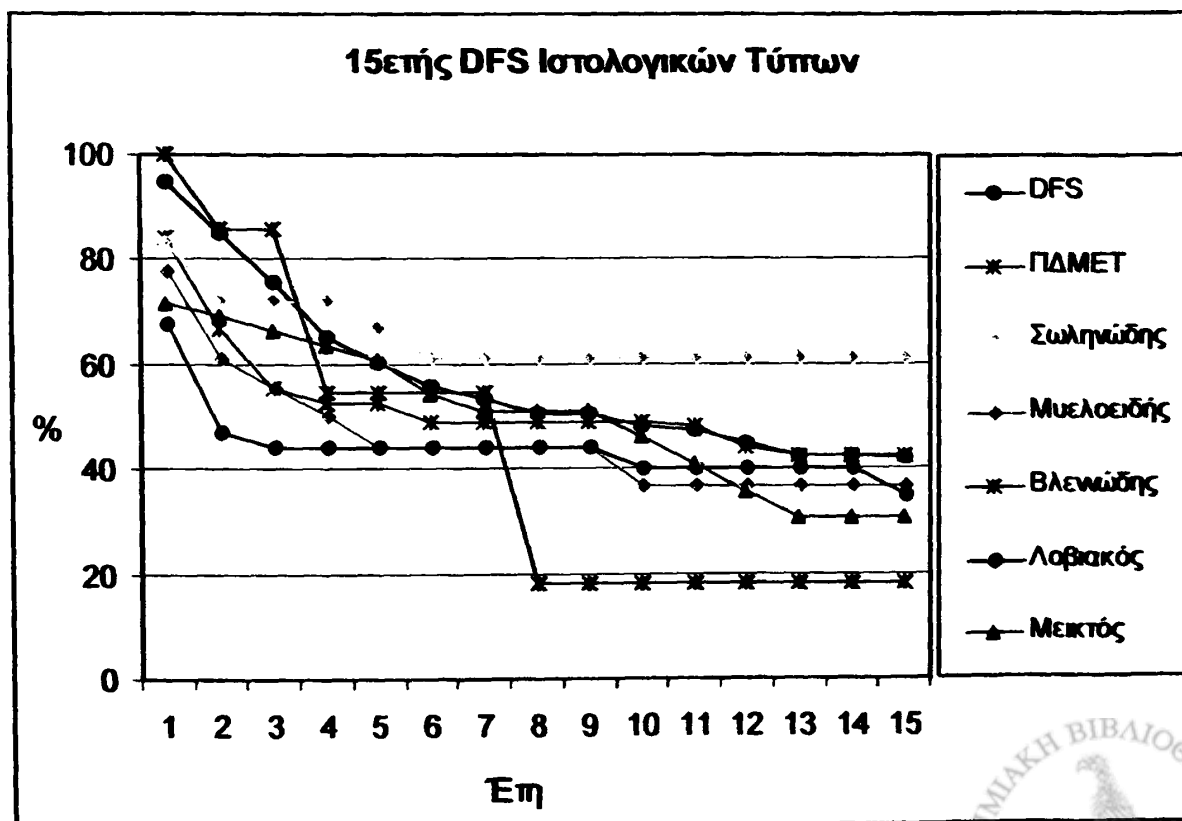


Πίνακας 33: 15ετής DFS ασθενών ανά Ιστολογικό Τύπο

Έτη	%						
	DFS	ΠΑΜΕΤ	Σωληνώδης	Μυελοειδής	Βλεννώδης	Λοβιακός	Μεικτός
1	94,7	84,1	83,3	77,8	100,0	67,6	71,8
2	85,0	66,6	72,2	61,1	85,7	47,1	69,2
3	75,5	55,6	72,2	55,6	85,7	44,0	66,6
4	65,2	52,6	72,2	50,0	54,5	44,0	63,7
5	60,4	52,6	66,7	44,1	54,5	44,0	60,8
6	55,8	49,2	61,1	44,1	54,5	44,0	54,4
7	53,3	49,2	61,1	44,1	54,5	44,0	50,9
8	50,7	49,2	61,1	44,1	18,2	44,0	50,9
9	50,7	49,2	61,1	44,1	18,2	44,0	50,9
10	48,3	49,2	61,1	36,8	18,2	40,0	46,0
11	47,3	48,2	61,1	36,8	18,2	40,0	40,9
12	44,9	44,3	61,1	36,8	18,2	40,0	35,8
13	42,4	42,3	61,1	36,8	18,2	40,0	30,7
14	42,4	42,3	61,1	36,8	18,2	40,0	30,7
15	41,9	42,3	61,1	36,8	13,2	34,7	30,7
N	281	151	18	18	7	34	39

Γράφημα 34: 15ετής DFS ασθενών ανά Ιστολογικό Τύπο

Καλύτερη 15ετή DFS, παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος, $P < 0.001$ από τον ΠΑΜΕΤ, έπεται ο μεικτός, $P = 0.48$. Ακολουθεί ο μυελοειδής, $P = 0.039$, και ο λοβιακός, $P = 0.24$. Ο βλεννώδης παρουσιάζει τη μικρότερη DFS.



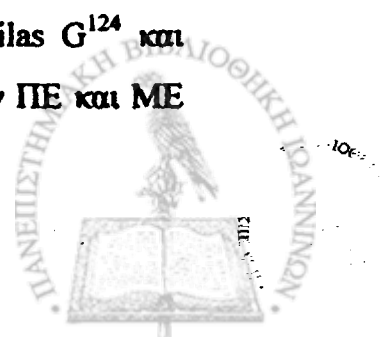
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κατανομή των HR, το ποσοστό και η μέση τιμή αυτών στις διάφορες ομάδες και υποομάδες συμφωνεί με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία ποικίλλουν στις διάφορες μελέτες. Αναφέρονται μελέτες στις οποίες έγινε σύγκριση των ER μόνο, των ER και των PR, των ER σε συνδυασμό με των PR κατατασσόμενους σε 4 ομάδες, με διαφορετικό καθορισμό θετικότητας και με διαφορετικό κατώτατο θετικό όριο. Αναφέρεται η κατανομή των HR στο σύνολο των γυναικών, σε προ- και μετά-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε άλλο ηλικιακό διαχωρισμό, σε σχέση με την ηλικία έναρξης και λήξης της περιόδου, με την ατεκνία, την ηλικία πρώτου τοκετού, την μεγάλη αναλογία σωματικής μάζας, τη φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου και τα επίπεδα των ορμονών του αίματος κατά τη χρονική στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Ακόμη υπάρχουν μελέτες που αναφέρονται στη συσχέτιση των HR σε σχέση με επιδημιολογικούς και φυλετικούς παράγοντες, με τη μεταβολή τους στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, το οικογενειακό ιστορικό, τις διατροφικές συνήθειες, τον τρόπο ζωής, το μέγεθος του όγκου, την αναλογία της πρωτεΐνης του κυτταροπλάσματος, το βαθμό κυτταρικής και πυρηνικής διαφοροποίησης (grade), το στάδιο, την πιθανότητα θετικών λεμφαδένων, την ανταπόκριση στη μετεγχειρητική θεραπεία, την πιθανότητα υποτροπής, τα επίπεδά τους στους θετικούς λεμφαδένες και στους δευτεροπαθείς όγκους, τον ελεύθερο νόσου χρόνο και τέλος την συνολική επιβίωση, δημιουργώντας έτσι μία ετερογένεια που καθιστά δύσκολη την σύγκριση.

A. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ HR – ΣΤΑΔΙΟ, GRADE

1. Μέση ηλικία – Ποσοστό και Μέση Τιμή HR

Η μέση ηλικία του συνόλου, (N=300), των γυναικών, Πίνακας 1, είναι 56 έτη, αυτή των ΠΕ είναι 43 έτη (N=107, 35,6%) και αυτή των ΜΕ 64 έτη (N=193, 64,4%). Η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών ανά στάδιο και ανά Grade στις ΠΕ και ΜΕ, Πίνακες 2-3, δεν διαφοροποιείται, ενώ το ποσοστό των ΠΕ στο Grade II και στο στάδιο II, παρουσιάζει μικρή μείωση, με την αντίστοιχη αύξηση στις ΜΕ γυναίκες. Ο Χρυσόχου Μ¹²³ αναφέρει τα 55 έτη ως μέση ηλικία των ασθενών και οι Fountzilias G¹²⁴ και συνεργάτες τα 54 έτη ως μέση ηλικία του σταδίου II, το δε ποσοστό των ΠΕ και ΜΕ



είναι αντίστοιχο και αυτό. Ανάλογες και χωρίς μεγάλες αποκλίσεις¹²⁵ είναι οι τιμές της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Η μέση τιμή των ER είναι 105,4 fmol/mgpr και των PR 113,3 fmol/mgpr. Η μέση τιμή των ER στις ΠΕ, 55,6 fmol/mgpr, είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη, $P < 0,005$, από αυτή των ΜΕ, 129,4 fmol/mgpr. Στους PR η μέση τιμή δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά, ενώ άλλοι βρίσκουν ότι και οι PR+ έχουν θετική συσχέτιση με την ηλικία¹²⁶.

Στην ηλικιακή δεκαετία 50 έως 59 παρουσιάζεται η μεγαλύτερη συχνότητα των περιστατικών, Γράφημα 1, όπως και σε εργασία μας επί 4.676 περιστατικών από το 1981 έως το 1995^{127, 128, 129}.

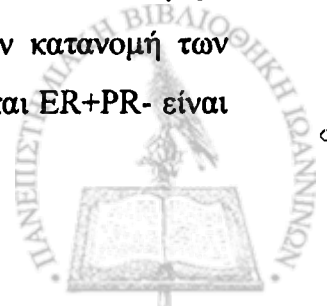
Αυξανόμενη της ηλικίας αυξάνεται συνεχώς η μέση τιμή των επιπέδων των ER, ενώ των PR αυξάνει μέχρι την ηλικία περίπου των 50 ετών και άνω των 65 ετών, Γράφημα 2.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 το ποσοστό των γυναικών με ER+ είναι 84% με μέση τιμή 125 fmol/mgpr και των ER- είναι 16%. Το ποσοστό των ΠΕ με ER+ είναι 78%, με μέση τιμή 64 fmol/mgpr και των ER- είναι 22%. Το ποσοστό των ΜΕ με ER+ είναι 87%, με μέση τιμή 129 fmol/mgpr και των ER- είναι 13%. Στις ΜΕ παρατηρούμε μεγαλύτερο ποσοστό των ER+, με στατιστικά σημαντική διαφορά, $P = 0,05$ και μεγαλύτερη μέση τιμή, $P < 0,001$, από τα αντίστοιχα των ΠΕ γυναικών.

Το ποσοστό των γυναικών με PR+ είναι 81% με μέση τιμή 138 fmol/mgpr και των PR- 19%. Το ποσοστό των ΠΕ με PR+ είναι 81%, με μέση τιμή 116 fmol/mgpr και των PR- είναι 19%. Το ποσοστό των ΜΕ με PR+ είναι 81% με μέση τιμή 148 fmol/mgpr και των PR- είναι 19%. Το ποσοστό των PR+ δεν διαφέρει στις ΠΕ από τις ΜΕ, ενώ η μέση τιμή παρουσιάζει μικρή αύξηση στις ΜΕ χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά.

Το ποσοστό των ER+ και PR+ είναι μέσα στα βιβλιογραφικά ανώτερα όρια^{130, 131, 132}, και τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα. Το ποσοστό των ΠΕ γυναικών είναι μικρότερο από αυτό των ΜΕ, το ποσοστό και η μέση τιμή των ER+ μεγαλύτερο στις ΜΕ από τις ΠΕ, το ποσοστό και η μέση των PR+ είναι περίπου το ίδιο στις ΠΕ και ΜΕ γυναίκες.

Η μέση τιμή των ER και PR στις ομάδες ER+PR- και ER-PR+ είναι σημαντικά μικρότερες από αυτές της ομάδος ER+PR+. Η αύξηση του ποσοστού των ER καθορίζει και τις υπάρχουσες διαφορές στα ποσοστά των 4 ομάδων. Από την κατανομή των τεσσάρων ομάδων το ποσοστό και η μέση τιμή των ΠΕ με ER+PR+ και ER+PR- είναι



σημαντικά μικρότερα από τις αντίστοιχες ομάδες των ΜΕ. Ενώ το ποσοστό των ΠΕ με ER-PR- και ER-PR+ είναι μεγαλύτερο από αυτό των ΜΕ. Το ποσοστό των ER+ είτε με θετικούς είτε με αρνητικούς PR αυξάνει στις ΜΕ ενώ των αρνητικών ER είτε με θετικούς είτε αρνητικούς PR μειώνεται, Πίνακας 5.

Τα ποσοστά των 4 ομάδων των HR δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των σταδίων, Πίνακας 6, ενώ τα ποσοστά των ER+, των PR+ και της ομάδας ER+PR+ είναι μικρότερα στο Grade III, Πίνακας 7.

Οι HR ανιχνεύονται και σε φυσιολογικό ιστό, οι δε τιμές τους είναι μικρότερες από αυτές που ανιχνεύονται στα καρκινικά δείγματα.

Το ποσοστό^{133, 134, 135} των HR των τεσσάρων ομάδων των ΠΕ δεν διαφέρει από αυτό των ΜΕ, οι δε μέσες τιμές των HR είναι μικρότερες όταν είτε οι ER, είτε οι PR είναι αρνητικοί. Το εύρος των τιμών της συγκεντρώσεως των PR είναι μεγαλύτερο από αυτό των ER.

Αναφέρεται¹²⁶ ότι το ποσοστό και η μέση τιμή των ER+ αυξάνει με την ηλικία. Το ποσοστό είναι τρεις (3) φορές μεγαλύτερο στις ασθενείς άνω των 66 ετών από εκείνο αυτών κάτω των 40 ετών. Η διαφορά γίνεται σημαντικότερη σε ασθενείς με τιμές >100 fpmol/mg pr. Η μέση τιμή αυτών είναι χαμηλότερη στις ΜΕ.

Σε μελέτη¹³⁶ επί 4.683 ασθενών τα επίπεδα των ER, PR δεν μετεβλήθησαν στο χρονικό διάστημα 1983-1990. Η ομάδα ER+PR+ αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό και αυξάνει στις ΜΕ γυναίκες. Τα επίπεδα των ER+ είναι τρεις (3) φορές μεγαλύτερα στις ΠΕ, ενώ τα επίπεδα των PR+ είναι μεγαλύτερα στις ηλικίες 35-49 και 70-89 εν σχέσει με αυτά της ηλικίας 50-69 ετών.

Σε μελέτη¹³⁷ επί 1739 περιστατικών αναφέρεται σημαντική θετική συσχέτιση μέσης τιμής ER+, της ηλικίας και των PR+. Το μεγαλύτερο ποσοστό¹³⁸, παρουσιάζει η ομάδα ER+PR+ γεγονός με το οποίο συμφωνούν όλα τα βιβλιογραφικά δεδομένα ενώ οι ομάδες ER-PR+ και ER-PR- είναι συχνότερες στις μικρότερες ηλικίες ίσως λόγω των κυκλοφορούντων οιστρογόνων.

Σε μελέτη¹³⁹ επί 2.020 περιστατικών, 575 ΠΕ και 1445 ΜΕ, αναφέρουν ότι το ποσοστό των ER+ στις ΠΕ είναι 67%, ενώ στις ΜΕ είναι 59% (P=0,001), αντιστοίχως οι PR+ παρουσιάζουν στις ΠΕ ποσοστό 78% και στις ΜΕ 65% (P=0,001).



Η μελέτη¹⁴⁰ επί 1.335 περιστατικών έδειξε τα εξής αποτελέσματα:

ER-	18%	ER+	82%	>10-99 fmol/mgpr	65%	>100 fmol/mgpr	35%
PR-	21%	PR+	79%	>10-99 fmol/mgpr	49%	>100 fmol/mgpr	51%

Η μέση τιμή των ER+ έχει σημαντική στατιστική διαφορά στις ΜΕ εν σχέσει με τις ΠΕ, ενώ η μέση τιμή των PR + δεν έχει σημαντική διαφορά.

Αναφέρεται¹³¹ ότι η ομάδα ER+PR+ αυξάνει συνεχώς με την ηλικία, με μία όμως μείωση στην ηλικία γύρω στα 44 έτη. Η ομάδα ER+PR- αυξάνει περισσότερο γύρω στην εμμηνόπαυση ενώ μετά η αύξηση δεν είναι σημαντική. Η ομάδα ER-PR+ αυξάνει μέχρι την ηλικία των 43 και ύστερα μειώνεται συνεχώς. Η ομάδα ER-PR- αυξάνει πριν από την ηλικία των 50 ετών, μετά όμως παραμένει σταθερή.

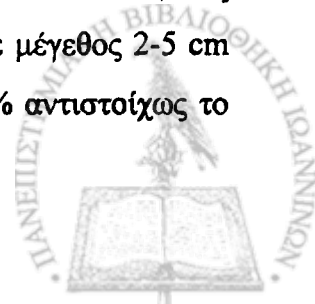
Σε μελέτη¹⁴¹ επί 2.329 ασθενών, την περίοδο 1980-1983 παρατηρείται ότι υπάρχει αύξηση της μέσης τιμής των ER με την ηλικία ενώ η τιμή των PR παραμένει σταθερή αυξανομένης της ηλικίας.

Αντιθέτως¹³² παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό ER+ στις ΠΕ γυναίκες (P=0,0001), ενώ δεν παρατηρείται καμία διαφορά ποσοστού ER+, ούτε εν σχέσει με το μέγεθος του όγκου, ούτε με τη θετικότητα των λεμφαδένων, η οποία πρέπει να καθορίζεται από ικανό αριθμό τομών, ώστε να ανιχνεύονται και οι μικροδιηθήσεις¹⁴². Δεν παρουσίασαν διαφορετικά ποσοστά οι ομάδες με ER+PR+ και ER-PR- με την ηλικία έναρξης και λήξης της περιόδου, την ατεκνία, τη μεγάλη ηλικία πρώτου τοκετού και τη μεγάλη αναλογία σωματικής μάζας. Ο οικογενειακός καρκίνος μαστού ή ωοθηκών παρουσιάζει μεγαλύτερο ποσοστό ER-PR-, ιδίως στις ΠΕ και περί-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Το ποσοστό¹³⁹ των ER+ καθώς και η μέση τιμή έχει σημαντική διαφορά, ανάλογα με τη φάση του κύκλου με μεγαλύτερο στην παραγωγική από ότι στην εκκριτική και στην ωχρινική, εν αντιθέσει με το ποσοστό και τη μέση τιμή των PR+ που τείνει να είναι μεγαλύτερο στην εκκριτική. Το ποσοστό των ER+ αυξάνει στις μετά-εμμηνοπαυσιακές ενώ το ποσοστό των PR+ μειώνεται. Ίσως θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ο χρόνος της χειρουργικής επέμβασης ανάλογα με τον κύκλο των γυναικών.

Παρατηρείται¹⁴³ θετική συσχέτιση μεταξύ ER+ και PR+. Οι ER+ παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την παραγωγική φάση εν αντιθέσει με την εμμηνορυσιακή.

Τα επίπεδα των ορμονικών υποδοχέων¹⁴⁴ με DCC και το ποσοστό των θετικών, στις δύο δεκαετίες, 1973-1992, αυξήθηκαν, ενώ το ποσοστό των όγκων με μέγεθος 2-5 cm και >5 cm, μειώθηκαν από 60% και 15%, 1973-1982, σε 48% και 9% αντιστοίχως το 1983-1992. Το ποσοστό των ΠΕ και ΜΕ γυναικών παραμένει σταθερό.



Παρατηρείται¹⁴⁵ ότι σε ΜΕ ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό, με καρκίνο του μαστού σε συγγενείς πρώτου βαθμού, αυξάνει την πιθανότητα για ER+PR+, εκτός του ζεύγους ER+PR-. Οι σχέσεις αλλάζουν με συγγενείς δεύτερου βαθμού.

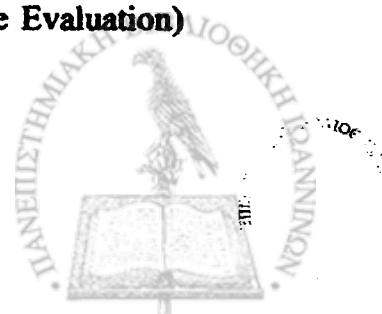
Παρουσιάζεται¹⁴³ συσχέτιση των PR+ με το οικογενειακό ιστορικό και την αναλογία της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης, ενώ σε άλλη μελέτη¹⁴⁶ δεν παρατηρείται διαφορά στην κατανομή των υποδοχέων σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.

Σε άλλη μελέτη¹⁴⁷ δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ER, PR και σταδίου, μεγέθους όγκου, ιστολογικού τύπου και grade ενώ συσχέτιση υπάρχει μεταξύ ER, PR με την ηλικία και την εμμηνορρυσιακή κατάσταση. Σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες παρατηρούνται μεγαλύτερα επίπεδα ER και PR.

Όσον αφορά τους πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς όγκους, αναφέρεται¹⁴⁸ ότι η έκφραση των ER+ τόσο στις ΠΕ όσο και στις ΜΕ και των PR+ στις ΜΕ, είναι μεγαλύτερη στους πρωτοπαθείς από τους δευτεροπαθείς όγκους. Παρατηρήθηκε¹⁴⁹ ότι σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού στις ΜΕ γυναίκες και δη άνω των 65 ετών, οι ER+, PR+ είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες.

Πολλές εργασίες διαπιστώνουν διαφορές των επιπέδων των HR με επιδημιολογικούς παράγοντες, όπως παρατηρείται¹⁵⁰ μικρότερο ποσοστό ER+, 33%, και PR+, 18%, στις γυναίκες της Αφρικής από αυτές της Ευρώπης και της Αμερικής, καθώς και διαφορετική κατανομή του καρκίνου του μαστού και των ορμονικών επιπέδων. Στις Ευρωπαίες από τις μη Ευρωπαϊές παρουσιάζεται¹⁴³ μεγαλύτερη μέση τιμή ER και PR και ότι οι γυναίκες¹³¹ της Δύσεως έχουν μεγαλύτερη αναλογία ER+PR+ από αυτή των γυναικών της Ιαπωνίας, στις οποίες το ποσοστό του καρκίνου του μαστού είναι μικρότερο.

Ακόμη σε πολυπαραγοντική ανάλυση¹⁵¹ φαίνεται η πιθανότητα μετάστασης σε ένα ή δύο λεμφαδένες να είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος του όγκου, την ηλικία, την εθνικότητα (Αμερική, Αφρική, Ισπανία), την εντόπιση στο έξω ημιμόριο του μαστού, την διαφοροποίηση, την ανευπλοειδία και τον πορογενή διηθητικό ιστολογικό τύπο. Αντίθετα από ότι ανεμένετο, οι ER-PR- έχουν μικρότερη πιθανότητα για την θετικότητα ενός ή δύο λεμφαδένων σύμφωνα με τα δεδομένα του PCE (Patient Care Evaluation) and National Cancer Data Base.



Παρατηρείται¹⁵² ότι η διατροφή των γυναικών με β-καροτίνη ή βιταμίνη C δεν επηρεάζει τα επίπεδα των ER+, ενώ επηρεάζει την επιβίωση. Διατροφή με υψηλά επίπεδα υδατανθράκων και ασβέστιο σχετίζονται με χαμηλότερη συχνότητα ER+, PR+.

2. Ποσοστό Συνολικής Επιβίωσης (OS) και Ποσοστό Ελευθέρου Νόσου Χρόνου (DFS), ΠΕ και ΜΕ

Η διάμεση επιβίωση παρουσιάζεται στο 11^ο έτος, η 5ετής OS είναι 70,7%, η 10ετής 55,6% και η 15ετής 45,5%, Πίνακας 8 & Γράφημα 3, ενώ αντιστοίχως οι DFS είναι 60,4%, 48,3% και 41,9%, Πίνακας 9 & Γράφημα 4.

Σε ανάλογη εργασία¹²³ κατά τη χρονική περίοδο 1970-1978, η 5ετής OS των ασθενών που χειρουργήθηκαν ήταν 67%. Ανάλογα είναι και τα ποσοστά της διεθνούς βιβλιογραφίας^{153, 154, 155}.

Η 15ετής OS των ΠΕ (53,9%) είναι 3,7% καλύτερη στο σύνολο της 15ετίας, από αυτή των ΜΕ (39,4%), χωρίς όμως να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά, $P=0,4$, Πίνακας 10 & Γράφημα 5. Μέχρι τη 10ετία καλύτερη OS με στατιστικά σημαντική διαφορά έχουν οι ΜΕ με ποσοστό 7,6%, $P<0,001$, καταλήγοντας στα 10 έτη οι ΜΕ να έχουν την ίδια OS με τις ΠΕ. Μετά έχουμε ένα χiasμα της καμπύλης με καλύτερη επιβίωση, στα 5 τελευταία έτη, των ΠΕ γυναικών, $P<0,001$, γεγονός που επιβεβαιώνεται και βιβλιογραφικά, δηλαδή οι νεότερες, όχι όμως οι κάτω των 40 ετών¹⁵⁶, έχουν καλύτερη OS και ιδίως μετά την 10ετία^{125, 157, 158, 159, 160}, ενώ υπολογίζοντας μόνο την 3ετή ή την 5ετή επιβίωση καλύτερη OS παρουσιάζουν οι μεγαλύτερες γυναίκες.

3. Ποσοστό Επιβίωσης ανά στάδιο, ανά Grade, ΠΕ - ΜΕ

Η 15ετής OS του σταδίου I (66,7%) είναι 18,4% καλύτερη, $P<0,001$, στο σύνολο της 15ετίας από αυτή του σταδίου II (52%), και αυτή είναι 16,2% καλύτερη στο σύνολο της 15ετίας, από αυτή του σταδίου III (18,8%), $P<0,001$ Πίνακας 11 & Γράφημα 6.

Στο διαχωρισμό του σταδίου II, Πίνακας 12 & Γράφημα 7, σαφώς καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το στάδιο IIA από το IIB, ενώ στο διαχωρισμό του σταδίου IIA σε T1N1 και T2N0 καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το T2N0 που βιβλιογραφικά θεωρούνται της αυτής πρόγνωσης¹⁶¹.



Ακόμη και μετά τον διαχωρισμό των γυναικών σε στάδια η ηλικία έχει προγνωστικό ρόλο στην OS^{157, 158, 162, 163}. Στο στάδιο I καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ (65,9%) εν σχέσει με τις ΠΕ (66,2%), με ποσοστό 15% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$, Πίνακας 13 & Γραφήματα 8-9.

Στο στάδιο II καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ (45,4%), με μικρό ποσοστό 3% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,3$, εν σχέσει με τις ΠΕ (61,5%). Μέχρι το 10^ο έτος καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΜΕ, με ποσοστό 13% στο σύνολο της 10ετίας, $P = 0,003$, εν σχέσει με τις ΠΕ και μετά οι ΠΕ, με ποσοστό 14% από το 10^ο έως το 15^ο έτος, $P = 0,005$, Πίνακας 13 & Γραφήματα 8, 10.

Στο στάδιο III καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν συνεχώς οι ΠΕ (35,4%), με ποσοστό 43% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$, εν σχέσει με τις ΜΕ (8%), Πίνακας 13 & Γραφήματα 8, 11. Συνεπώς αυξανόμενου του σταδίου καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ.

Στο Grade I, η 15ετής OS (90,5%) είναι 46,8% καλύτερη στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$ από αυτή του Grade II (47,5%), και η τελευταία είναι 18,6% καλύτερη, $P < 0,001$, από αυτή του Grade III (41,9%), Πίνακας 14 & Γραφήματα 12.

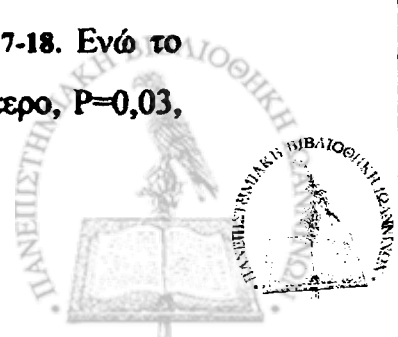
Στο Grade I, η 15ετής OS των ΠΕ (100%), είναι 19% καλύτερη στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$ από αυτή των ΜΕ (77,8%), Πίνακας 15 & Γραφήματα 13-14.

Στο Grade II, η 15ετής OS των ΠΕ (55,6%), είναι καλύτερη με μικρό ποσοστό, 2,5% στο σύνολο της 15ετίας, $P = 0,5$, από αυτή των ΜΕ (41,7%). Μέχρι το 10^ο έτος, καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΜΕ, με ποσοστό 6,3% στο σύνολο της 10ετίας, $P = 0,002$ και μετά το 10^ο έτος μέχρι το 15^ο οι ΠΕ, με ποσοστό 21%, $P = 0,001$, εν σχέσει με τις ΜΕ, Πίνακας 15 & Γραφήματα 13, 15.

Στο Grade III καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ γυναίκες (39,9%), με ποσοστό 9,4%, $P = 0,02$, στο σύνολο της 15ετίας, εν σχέσει με τις ΠΕ (43%), Πίνακας 15 & Γραφήματα 13, 16.

4. Ποσοστό Επιβίωσης ανά Ομάδες HR, ΠΕ και ΜΕ

Το σύνολο των ασθενών με ER+, ανεξαρτήτως σταδίου, Grade και επιπέδου PR παρουσιάζουν καλύτερη OS εν σχέσει με αυτούς με ER- και με μεγάλη στατιστικά σημαντική διαφορά μέχρι το 5^ο έτος, $P = 0,004$, Πίνακας 16 & Γραφήματα 17-18. Ενώ το ποσοστό της OS στο σύνολο της 15ετίας με ER+ είναι μόνο 2,9% καλύτερο, $P = 0,03$, από αυτό με ER-.



Το σύνολο των ασθενών με PR+, ανεξαρτήτως σταδίου, Grade και επιπέδου ER παρουσιάζουν καλύτερη OS στη 15ετία, εν σχέσει με αυτούς με PR-, με ποσοστό 10,8% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,005$, Πίνακας 17 & Γραφήματα 21-22.

Βιβλιογραφικά υπάρχουν κάποιοι που συμφωνούν για την καλύτερη πρόγνωση των ασθενών με ER+^{130, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175} και με PR+¹⁴⁶ και άλλοι που δεν βρίσκουν στατιστική σημαντικότητα με ER+^{176, 177, 178, 179}.

Η παρουσία των ER+ θεωρείται^{180, 181} θετικός προγνωστικός παράγοντας στο ποσοστό της DFS αλλά όχι της OS. Η παρουσία των PR+ θεωρείται θετικός προγνωστικός παράγοντας στην DFS με μεγαλύτερη όμως συσχέτιση από αυτή των PR+.

Επίσης θεωρείται, ότι ο προγνωστικός ρόλος των ER μειώνεται όταν ο υπολογισμός των επιβιώσεων είναι μεγαλύτερος των 10 ετών^{182, 183}.

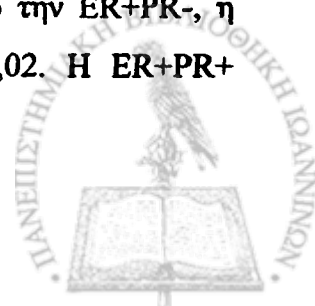
Στο διαχωρισμό των ασθενών με ER+ σε ΠΕ και ΜΕ, Πίνακας 16 & Γραφήματα 17, 19 οι ΠΕ παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, 0,9% στο σύνολο της 15ετίας, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, $P=0,3$, εν σχέσει με τις ΜΕ. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, όπως και στη σύγκριση της 15ετούς OS των ΠΕ εν σχέσει τις ΜΕ, ανεξαρτήτως επιπέδων HR.

Στο διαχωρισμό των ασθενών με ER- σε ΠΕ και ΜΕ, Πίνακας 16 & Γραφήματα 17, 20 οι ΠΕ παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, 8,5%, στο σύνολο της 15ετίας, $P=0,09$. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, με μεγαλύτερη όμως διαφορά από αυτή των ασθενών με ER+.

Στο διαχωρισμό των ασθενών με PR+ σε ΠΕ και ΜΕ, Πίνακας 17 & Γραφήματα 21, 23, οι ΠΕ παρουσιάζουν ελάχιστα καλύτερο ποσοστό OS, 2,6% στο σύνολο της 15ετίας, $P=0,3$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, όπως αντιστοίχως συμβαίνει και στους ασθενείς με ER+.

Στο διαχωρισμό των ασθενών με PR- σε ΠΕ και ΜΕ, Πίνακας 17 & Γραφήματα 21, 24 οι ΠΕ παρουσιάζουν καλύτερο ποσοστό, 9,9% στο σύνολο της 15ετίας, $P=0,02$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ.

Η ομάδα ER-PR+, Πίνακας 18 & Γράφημα 25, παρουσιάζει στατιστικά σημαντικά καλύτερο ποσοστό OS, 9,8% στο σύνολο της 15ετίας, $P=0,01$, από την ER+PR-, η οποία είναι καλύτερη σε ποσοστό 5,3% από την ER+PR+, $P=0,02$. Η ER+PR+



παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό OS, 25% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$, από αυτό της ER-PR-.

Στον υπολογισμό της DFS, Πίνακας 19 & Γράφημα 26, η ER-PR+ παρουσιάζει ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό, 22% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$, από την ER+PR+, η οποία είναι καλύτερη σε ποσοστό 1,6% από την ER+PR-, $P = 0,02$. Η ER+PR- παρουσιάζει μεγάλο στατιστικά σημαντικό ποσοστό, 18% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$, από την ER-PR-.

Συνεπώς η ομάδα ER-PR+ έχει την καλύτερη 15ετή DFS, ακολουθούμενη από τις ομάδες ER+PR- και ER+PR+, ενώ η ομάδα ER-PR- παρουσιάζει τη μικρότερη επιβίωση.

Στο διαχωρισμό των 4 ομάδων σε ΠΕ και ΜΕ, Πίνακας 20 & Γραφήματα 27-28, παρατηρούμε ότι στην ομάδα ER+PR+ καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ, με ποσοστό 4,6% στο σύνολο της 15ετίας, $P = 0,3$ από τις ΜΕ. Μέχρι το 11^ο έτος, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη ποσοστό OS, 6,3%, εν σχέσει με τις ΠΕ. Ενώ, μετά το 11^ο έτος καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ, με ποσοστό 24,9%, $P = 0,04$, από τις ΜΕ, γεγονός που ισχύει και στα ποσοστά της OS στις ΠΕ και ΜΕ ανεξαρτήτως επιπέδων HR.

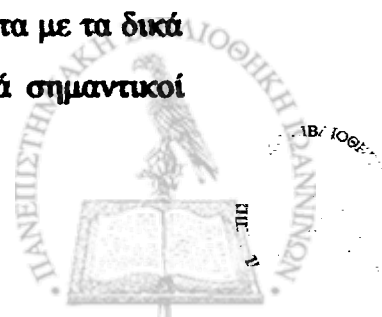
Στην ομάδα ER+PR-, Πίνακας 20 & Γραφήματα 27, 29, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, με ποσοστό 20,3% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$, εν σχέσει με τις ΠΕ.

Στην ομάδα ER-PR+, Πίνακας 20 & Γραφήματα 27, 30, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, με ποσοστό 20,7% στο σύνολο της 15ετίας, $P = 0,001$, μέχρι όμως το 11^ο έτος, μετά οι ΠΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, με ποσοστό 5,6% στο σύνολο της 15ετίας, $P < 0,001$.

Στην ομάδα ER-PR- Πίνακας 20 & Γραφήματα 27, 31 οι ΠΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS σε ποσοστό 75% στο σύνολο της 15ετίας, $P = 0,001$. Οι ΠΕ με αρνητικούς HR παρουσιάζουν καλύτερη επιβίωση από τις ΜΕ, διότι πιθανώς να είναι ψευδώς αρνητικοί ίσως δεσμευμένοι από τα ενδογενή οιστρογόνα.

Στο διαχωρισμό των γυναικών στις 4 ομάδες HR και σε ΠΕ και ΜΕ, τα βιβλιογραφικά δεδομένα ποικίλουν, ανάλογα με τον τρόπο συσχέτισης των επιπέδων των HR με το στάδιο, το Grade και την εμμηνορρυσιακή κατάσταση.

Θεωρείται¹⁸⁴ ότι στις ΜΕ γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες και με διαφορετικές μετεγχειρητικές θεραπείες, ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων, και αντίθετα με τα δικά μας αποτελέσματα, τα επίπεδα των ER και όχι των PR είναι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες στην έκβαση της ασθένειας.



Ενώ σε άλλη εργασία¹⁸⁵, επί 1.138 περιστατικών με αρνητικούς λεμφαδένες σε 10ετή επιβίωση, αναφέρεται ότι οι ΠΕ γυναίκες έχουν μεγαλύτερη θετική συσχέτιση με PR+, $P < 0,001$ και μικρότερη με τους ER+, $P = 0,03$. Στο δε διαχωρισμό σε ΠΕ και ΜΕ οι ασθενείς με ER+, καλύτερη OS, $P = 0,01$, εν σχέσει με αυτή των ER- και οι ασθενείς με PR+, καλύτερη OS, $P = 0,02$, εν σχέσει με PR-.

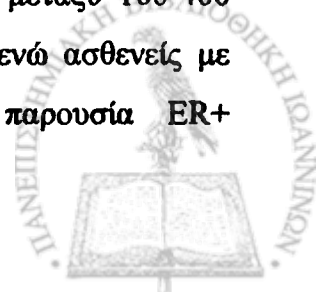
Σε ασθενείς όμως με θετικούς λεμφαδένες αναφέρεται¹⁸⁶ ότι η OS και η DFS παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με τους PR+, η συσχέτιση μειώνεται και πρωταρχικός προγνωστικός παράγων είναι η θετικότητα των λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου και το πυρηνικό Grade.

Σε μελέτη¹⁴³ επί 757 ασθενών με προφυλακτική χημειοθεραπεία δεν υπάρχει συσχέτιση επιπέδων ER+ και της πρώτης υποτροπής. Ενώ ασθενείς με PR+ τείνουν να υποτροπιάζουν συχνότερα από αυτούς με όγκους PR-.

Θεωρείται¹⁶⁷ ότι στον υπολογισμό της 5ετούς και 10ετούς επιβίωσης των ασθενών δεν υπάρχει συσχέτιση με τη θετικότητα των ER και PR υποδοχέων, και ότι οι ER+ δεν είναι προγνωστικός παράγοντας στο ποσοστό υποτροπής των ασθενών, όταν δεν έχουν πάρει θεραπεία μετά την επέμβαση, ενώ στους ασθενείς με ER+ και θετικούς λεμφαδένες, παρουσιάζεται μικρότερο ποσοστό υποτροπής. Στο διαχωρισμό των ασθενών σε ΠΕ και ΜΕ, οι ΠΕ με υψηλά όμως επίπεδα ER έχουν καλύτερη έκβαση της ασθένειας. Η μετεγχειρητική θεραπεία πρέπει να καθορίζεται από τη μέτρηση των επιπέδων των ορμονικών υποδοχέων.

Αναφέρεται¹⁶⁸, ότι η παρουσία και τα επίπεδα των ER στον πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού φαίνεται να έχουν α) σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες, όμοια πιθανότητα υποτροπής αλλά β) σε ασθενείς που υποτροπιάζουν, η επιβίωση είναι καλύτερη παρουσία ER+ γ) σε ασθενείς με ER+ με θετικούς όμως λεμφαδένες, το ποσοστό υποτροπής και η OS είναι καλύτερα δ) η παρουσία των ER δεν επηρεάζουν την ανταπόκριση των ασθενών στην χημειοθεραπεία ε) η παρουσία των PR δεν επηρεάζουν την πιθανότητα υποτροπής.

Σε άλλη μελέτη¹⁸⁷ παρουσιάζεται διαφωνία για τα κατώτατα όρια της μεθόδου και ίσως τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα να μην είναι τα καλύτερα για τη θεραπεία των ασθενών, διότι ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες και τιμές ER μεταξύ 100-400 fmol/mgpr έχουν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής ή μετάστασης, ενώ ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες και με προφυλακτική χημειοθεραπεία, παρουσία ER+



παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό DFS και καλύτερη OS μόνο στην 4ετία. Οι ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές ER+ θεωρούνται καλύτερης πρόγνωσης, από αυτούς με υψηλές τιμές ER+. Οι ασθενείς με PR+ <60 fmol/mgpr θεωρούνται όχι καλής προγνώσεως.

Αναφέρεται¹⁸⁸, ότι ίσως πρέπει να γίνεται αναθεώρηση των παραγόντων που καθορίζουν τη μετεγχειρητική θεραπεία, διότι σε ΠΕ ασθενείς, υψηλά επίπεδα ανδρογόνων στο αίμα, παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με την παρουσία των PR+, ενώ σε ΜΕ ασθενείς, υψηλά επίπεδα ανδρογόνων σχετίζονται με ER-. Οι δε ΠΕ ασθενείς με ER+, αρνητικούς λεμφαδένες και υψηλά επίπεδα ανδρογόνων έχουν μικρότερη OS.

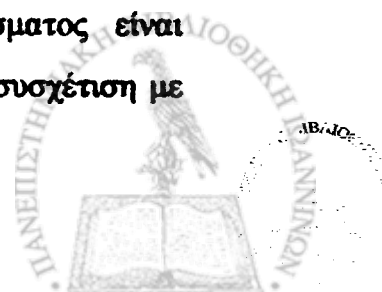
Θεωρείται¹⁸⁹ ότι ο συνδυασμός των ομάδων επιτρέπει την ακριβέστερη πρόγνωση της έκβασης της ασθένειας αλλά όχι και τη μοναδική επιλογή για καθορισμό της θεραπείας, διότι παρατηρείται θετική συσχέτιση των ER+, P=0,002 και των PR+, P=0,02, εν σχέσει με την ανταπόκριση στην ορμονοθεραπεία. Στην ομάδα ER+PR+, 67% ανταποκρίθηκαν, στις ομάδες ER+PR- και ER-PR+ παρατηρήθηκε, 46%, ενδιάμεση ανταπόκριση και στη ομάδα ER-PR-, η ανταπόκριση μειώνεται στο 25%. Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρούνται και στην OS με μικρότερη στατιστικά σημαντική διαφορά.

Αναφέρεται¹⁹⁰, ότι η ενδιάμεση 10ετής επιβίωση παρουσιάζει σημαντική διαφορά στους ER+, (73,8 μήνες), εν σχέσει με τους ER-, (47,2 μήνες) και στους PR+, (61,9 μήνες) εν σχέσει με τους PR-, (45,8 μήνες). Στο ζεύγος ER+PR+, (74,6 μήνες) παρουσιάζεται η μεγαλύτερη επιβίωση και στο ζεύγος ER-ER- η μικρότερη, (38,4 μήνες), οι άλλες δύο ομάδες έχουν ενδιάμεσες τιμές επιβιώσεων.

Αναφέρεται¹⁹¹, ότι η ομάδα ER-PR+ παρουσιάζει μεγαλύτερο ποσοστό ΠΕ, καλύτερη OS και DFS από την ομάδα ER-PR- στη 5ετία, ενώ στη 10ετία μειώνεται η διαφορά.

Θεωρείται¹⁹², ότι πρέπει να προσδιορίζονται οι ER, PR και στους ασθενείς άνω των 70 ετών και με αρνητικούς λεμφαδένες, και να καθορίζεται η θεραπεία και βάσει αυτών, διότι η επιβίωση είναι καλύτερη παρουσία ER+.

Αναφέρεται¹⁹³ ότι η αναλογία της πρωτεΐνης του κυτταροπλάσματος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στην OS, ενώ δεν παρατηρείται συσχέτιση με την DFS.



Διαπιστώνεται¹⁹⁴ θετική συσχέτιση των ER+ με το μέγεθος του όγκου και αρνητική με την ηλικία, τους θετικούς λεμφαδένες και τους PR+. Οι ER+ και PR+ έχουν προγνωστική αξία για τον καθορισμό της προφυλακτικής θεραπείας σε όγκους <2 cm με αρνητικούς λεμφαδένες, την OS, αλλά δεν παρουσιάζουν συσχέτιση με την DFS.

Αναφέρεται¹⁹⁵ ότι η φάση του κύκλου που βρίσκεται η ασθενής κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης καθορίζει σημαντικά την OS, η οποία είναι καλύτερη όταν η ασθενής είτε με ER-, είτε με ER+, χειρουργείται στην ωχρινική φάση από την παραγωγική. Ενώ όταν η ασθενής έχει PR+ η διαφορά είναι στα όρια του στατιστικά σημαντικού. Αντίθετα η διαφορά είναι πολύ σημαντική όταν η ασθενής έχει PR-.

Οι γυναίκες με ER+PR+¹⁹⁶ έχουν καλύτερη επιβίωση από αυτές με αρνητικούς, όταν χειρουργούνται και βρίσκονται στην πρώτη και στη ωχρινική φάση του κύκλου, ενώ στην παραγωγική η επιβίωση είναι η αυτή. Ίσως παίζει κάποιο ρόλο η προγεστερόνη στη συνοχή των γύρω από τον όγκο ιστών, ενώ ίσως τα οιστρογόνα να βοηθούν στις μικρομεταστάσεις.

Τα καρκινικά κύτταρα του μαστού χαρακτηρίζονται από ετερογένεια και από την παρουσία μεταλλαγμένων μορφών υποδοχέων και από υποπληθυσμούς κυττάρων που υπάρχουν PR+. Σ' αυτήν την ετερογένεια^{197, 198} ίσως να οφείλεται η αδυναμία των κυττάρων με HR+ να ανταποκριθούν στην ταμοξιφαίνη. Σπανιότερα παρατηρείται, αντί αναστολής, αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, παρουσία της ταμοξιφαίνης, γεγονός που πρέπει να μας κάνει επιφυλακτικούς στη χρήση της ταμοξιφαίνης ως προφυλακτικής θεραπείας σε φυσιολογικό πληθυσμό.

Διαπιστώθηκε η ύπαρξη^{199, 200} δεύτερης ομόλογης μορφής ER και PR, ER-beta και PR-beta αντίστοιχα, με σημαντικές δομικές και λειτουργικές διαφορές. Αυτοί σχετίζονται αναλογικά με θετικούς προγνωστικούς δείκτες. Η παρουσία δύο τύπων ER και PR οδηγεί σε απρόβλεπτη ανταπόκριση στους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς χειρισμούς. Μπορεί η ταμοξιφαίνη να αυξήσει την πιθανότητα ανάπτυξης του καρκίνου, όταν υπάρχουν υποπληθυσμοί, όπου η παρουσία της μπορεί να ενεργοποιήσει την ανάπτυξή τους, αντί να την καταστείλει. Αυτές οι μορφές μαζί με τις μεταλλαγμένες εμπλέκονται στην ορμονοευαισθησία, στην αντίσταση των όγκων και συνεπώς στο ποσοστό της DFS και της OS.



5. Κατανομή HR ανά στάδιο

Το ποσοστό των ER και PR ως συνεχής μεταβλητή δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα στάδια. Η σημαντικότερη διαφορά παρουσιάζεται στο ποσοστό των ER+ στο στάδιο III, (89%), που είναι μεγαλύτερο εν σχέσει με αυτό των Σταδίων I, (85%) και II, (81%), καθώς και στο ποσοστό της ομάδας ER-PR+ που είναι μεγαλύτερο στο στάδιο II, (11%) από το στάδιο I, (4%) και στάδιο III, (3%), $P= 0,05$, Πίνακας 6.

6. Κατανομή και Επιβίωση ανά HR και Grade

Το ποσοστό των θετικών ER+ στο Grade III, (71%) είναι μικρότερο από αυτό των Grade II, (90%) και Grade I, (84%). Το ποσοστό των PR+ στο Grade III, (75%), είναι μικρότερο από αυτό των Grade II, (83%) και Grade I, (75%), με λιγότερη όμως διαφορά από την αντίστοιχη των ER. Το ποσοστό των ER+PR+ είναι ακόμη μικρότερο στο Grade III από το Grade II. Συνεπώς το Grade III έχει μικρότερο ποσοστό θετικών HR από αυτό του Grade II. Η σημαντικότερη διαφορά παρουσιάζεται στο ποσοστό της ομάδας ER-PR+ στο Grade II, (3%), που είναι μικρότερο από το Grade III, (18%), Πίνακας 7.

Τα αποτελέσματα αυτά, δηλαδή χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι, Grade III, έχουν μικρότερο ποσοστό θετικών HR, το ποσοστό των HR μειώνεται αυξανόμενου του Grade, γεγονός που συμφωνεί με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα^{134, 180, 194, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207}. Παρατηρούνται²⁰⁸ μεγάλες διαφορές στο ποσοστό των ER+ και των PR+, κυμαινόμενες από 33% στα λίγο διαφοροποιημένα, έως 69% στα καλά διαφοροποιημένα. Υπάρχουν μελέτες^{135, 147, 209} στις οποίες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ παρατηρήθηκε²¹⁰ σημαντική διαφορά μόνο στις ΜΕ γυναίκες.

Σε μελέτη παρατηρήθηκε¹⁹⁴ θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση των ER, PR με το Grade, το πυρηνικό grade, την περιφέρεια του όγκου, τη φλεγμονώδη αντίδραση, τη λεμφοκυτταρική διήθηση και το σωληνώδη τύπο, ενώ δε βρέθηκε να έχουν σημαντική συσχέτιση με το μέγεθος του όγκου, με τη θετικότητα των λεμφαδένων και με το χρόνο της υποτροπής.

Άλλοι μελετητές²⁰⁴ αναφέρουν ότι το μέγεθος του όγκου, το Grade και η αναλογία της S-φάσης, δείχνουν να είναι υψηλότερα στην ομάδα ER-PR+ από ότι στην ομάδα



ER+PR+ και θεωρούν ότι υπάρχουν βιολογικές ιδιαιτερότητες στην ομάδα ER-PR+. Η σημασία της ομάδος ER-PR+ παραμένει αδιευκρίνιστη. Έχει προταθεί ότι αυτή η ομάδα είναι συχνότερη στις νεότερες γυναίκες διότι οι ER είναι δεσμευμένοι ίσως με ενδογενή οιστρογόνα.

Στη συσχέτιση των ομάδων HR με το Grade παρατηρούμε, Πίνακας 21 & Γράφημα 32, ότι οι ομάδες με μεγαλύτερο Grade και θετικούς όμως HR έχουν καλύτερη OS από τις ομάδες με μικρότερο Grade και αρνητικούς HR. Συγκεκριμένα η ομάδα ER-PR+ παρουσιάζει την καλύτερη επιβίωση στο Grade III και στις άλλες ομάδες του Grade II. Η ομάδα ER+PR+ και η ER+PR- με Grade III παρουσιάζουν καλύτερη OS από αυτήν της ομάδας ER-PR- με Grade II.

B. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ HR - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

1. Κατανομή Ιστολογικών Τύπων ανά στάδιο, ανά Grade και με HR.

Οι διαφορές που προκύπτουν στα ποσοστά των ιστολογικών τύπων και των επιπέδων των HR που αναφέρονται στη βιβλιογραφία^{211, 212, 213} οφείλονται στη διαφορά ορολογίας, ταξινόμησης και επιδημιολογικών παραγόντων καθώς και στον ορισμό και τον υπολογισμό των τύπων σε αμιγείς ή μη.

Υπάρχει διαγνωστικό πρόβλημα μεταξύ των πορογενών και των λοβιακών σε τουλάχιστον 3-4% των περιπτώσεων²¹⁴ και υπάρχει και ποσοστό μεικτών καρκίνων ή και μη αμιγών²¹⁵.

Υπάρχουν πολλές προτάσεις παθολογο-ανατομικής ορολογίας και ταξινόμησης²¹¹. Η συνήθης χρησιμοποιούμενη βασίζεται στα δεδομένα του World Health Organization classification²¹⁶, η οποία στηρίζεται στην κλασσική πρόταση των Foote and Stewart²¹⁷. Σε πολλές χώρες χρησιμοποιείται η Ιαπωνική ταξινόμηση^{218, 219, 220}.

Υπάρχουν επίσης επιδημιολογικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τα ποσοστά των ιστολογικών τύπων. Στην Ιαπωνία²²¹ παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό μυελοειδούς και βλεννώδους καρκινώματος.

Ο διαχωρισμός των ειδικών τύπων έγινε με βάση τον αναφερόμενο προεξάρχοντα τύπο της ιστολογικής εξέτασης. Το ποσοστό του Πορογενούς Διηθητικού Μη Ειδικού Τύπου (ΠΑΜΕΤ) δεν είναι αμιγές, αλλά περιλαμβάνει δείγματα στα οποία και εν μέρει συνυπάρχουν ειδικοί τύποι. Στο μυελοειδή όταν συνυπάρχει βλεννώδης καταχωρείται



στο μυελοειδή. Το ποσοστό του λοβιακού τύπου είναι αμιγές και ως μεικτός ορίζεται ο τύπος στον οποίο συνυπάρχει λοβιακός και πορογενής.

Τα αποτελέσματά μας²²², Πίνακας 22α, συμφωνούν, με τις ανάλογες ταξινομήσεις, με το μέσο όρο αυτών της διεθνούς βιβλιογραφίας, η οποία λόγω των προαναφερθέντων παραγόντων έχει τεράστιες αποκλίσεις.

Το ποσοστό του ΠΔΜΕΤ ως προεξάρχοντος είναι 54% και του αμιγούς σωληνώδους είναι 6,5%. Όταν υπολογισθεί το ποσοστό του σωληνώδους τύπου, του συνυπάρχοντος με τον ΠΔΜΕΤ, τότε το ποσοστό του σωληνώδους, μη αμιγούς, είναι 14,9% και του ΠΔΜΕΤ σε 36%. Το ίδιο συμβαίνει και με τους υπόλοιπους πορογενείς ειδικούς τύπους Πίνακας 22β.

Το αντίστοιχο ποσοστό του ΠΔΜΕΤ της βιβλιογραφίας κυμαίνεται από 47% έως 75% στο σύνολο των διηθητικών καρκίνων^{212, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226} και ποικίλλει τόσο πολύ, λόγω των διαφορετικών κριτηρίων ταξινόμησης. Το μεγαλύτερο ποσοστό παρουσιάζουν τα αποτελέσματα από την Η.Π.Α.^{217, 225} και το μικρότερο από την Ιαπωνία^{218, 219, 220} και το Nottingham, Μ.Βρετανία²¹² Πίνακας 23.

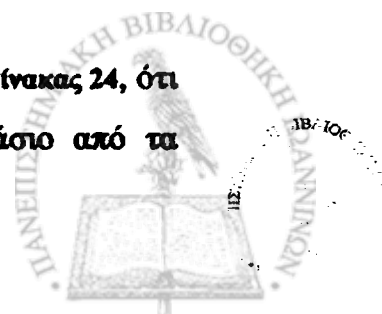
Το αντίστοιχο ποσοστό του αμιγούς σωληνώδους της βιβλιογραφίας κυμαίνεται από 0,4-8,0%, αυξάνει όμως από 2%-21%^{227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 228}. Σε προηγούμενη μελέτη²³⁷, (1977-1980), επί 1.000 περιστατικών το ποσοστό του σωληνώδους αναφέρεται 4%.

Το ποσοστό του αμιγούς βλενώδους τύπου είναι 2,5% και βιβλιογραφικά κυμαίνεται από 1-6%^{214, 215, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245}. Άλλοι θεωρούν ότι το ποσοστό επηρεάζεται από την ηλικία των ασθενών. Οι περισσότεροι θεωρούν ότι η μέση ηλικία είναι πάνω από 60^{244, 246, 247, 248} και άλλοι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά^{242, 249}.

Το ποσοστό του μυελοειδούς είναι 6,5% και αυτό της βιβλιογραφίας κυμαίνεται συνήθως από 5-7%^{225, 250, 251}. Το ποσοστό του λοβιακού είναι 12,4% και βιβλιογραφικά κυμαίνεται από 0,7-15,0%^{252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259}.

Το ποσοστό του μεικτού τύπου είναι 14,2% και βιβλιογραφικά ποικίλλει πολύ γιατί άλλοι μόνο με την παρουσία 25% δεύτερου τύπου καρκινώματος το θεωρούν μεικτό και άλλοι ανεβάζουν το ποσοστό του δεύτερου σε 50%.

Στην κατανομή των Ιστολογικών Τύπων ανά στάδιο²⁶⁰ παρατηρούμε, Πίνακας 24, ότι στο στάδιο I το ποσοστό του σωληνώδους τύπου, 12,5%, είναι διπλάσιο από τα



αντίστοιχα των σταδίων II και III. Το ποσοστό του μυελοειδούς είναι σχεδόν διπλάσιο στο στάδιο III από τα αντίστοιχα των σταδίων I και II. Το ποσοστό του λοβιακού αυξάνει από 10% περίπου στα στάδια I και II, σε 16,5% στο στάδιο III.

Στην κατανομή του κάθε Ιστολογικού Τύπου ανά στάδιο, Πίνακας 25, παρατηρείται ότι το ποσοστό του σωληνώδους τύπου, 27,8%, στο στάδιο I, είναι σχεδόν διπλάσιο από το συνολικό ποσοστό του σταδίου I, που είναι 14,5%. Ο μυελοειδής τύπος, 38,9%, στο στάδιο III, παρουσιάζει μεγαλύτερο ποσοστό από το συνολικό ποσοστό του σταδίου III, 28,7%. Το ποσοστό του βλεννώδους τύπου, 42,9%, στο Στάδιο II, είναι μικρότερο από το συνολικό ποσοστό του σταδίου II, 56,7%, και αυξάνει στο Στάδιο III, 42,9%, εν σχέσει με το συνολικό ποσοστό του σταδίου III, που είναι 28,7%. Παρατηρούμε ότι το ποσοστό των ιστολογικών τύπων με όχι καλή πρόγνωση αυξάνει στο Στάδιο III.

Το ποσοστό του σωληνώδους τύπου ανεξαρτήτως σταδίου, Πίνακες 26-27, είναι 27,8% στο Grade I και 61,1% στο Grade II. Στο Grade III ελαχιστοποιείται 5,6%. Ο σωληνώδης τύπος σε μεγάλο ποσοστό βιβλιογραφικά αναφέρεται ως Grade I.

Το ποσοστό του λοβιακού τύπου ανεξαρτήτως σταδίου στο Grade II, είναι 88,2%, μεγαλύτερο από το συνολικό ποσοστό του Grade II, το οποίο είναι 65,5%, ενώ το ποσοστό του μυελοειδούς είναι μόνο 11,1%.

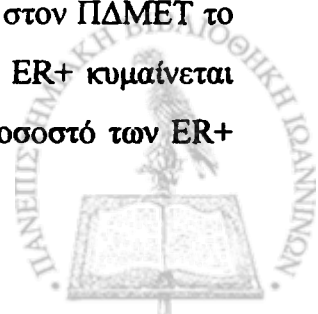
Το ποσοστό του μυελοειδούς ανεξαρτήτως σταδίου στο Grade III, είναι 88,9%, όπως άλλωστε αναφέρεται και βιβλιογραφικά ως χαμηλής διαφοροποίησης²⁶¹.

Πρέπει να σημειωθεί ότι το ποσοστό του μυελοειδούς, του βλεννώδους και του μεικτού ανεξαρτήτως σταδίου στο Grade I είναι μηδενικό.

Αυξανόμενου του σταδίου, στον ΠΑΜΕΤ και στον μεικτό αυξάνεται το ποσοστό του Grade III. Αυξανόμενου του σταδίου, στον σωληνώδη τύπο αυξάνεται το ποσοστό του Grade II. Στα στάδια I και III, ο μυελοειδής τύπος είναι 100% Grade III. Αυξανόμενου του σταδίου, στο λοβιακό και στο μεικτό τύπο μειώνεται το ποσοστό του Grade II.

Στο λοβιακό τύπο παρουσιάζεται το μεγαλύτερο ποσοστό Grade II, από όλους τους τύπους και σε όλα τα στάδια, βιβλιογραφικά δε, στο λοβιακό τύπο αναφέρεται Gt I 13%, Gt II 75% και Gt III 12%²⁶².

Στην κατανομή των Ιστολογικών Τύπων ανά HR²⁶³, Πίνακες 28-29, στον ΠΑΜΕΤ το ποσοστό των ER+PR+ είναι 70.9%. Βιβλιογραφικά το ποσοστό των ER+ κυμαίνεται από 55-72%, το ποσοστό των PR+ κυμαίνεται από 33-70% και το ποσοστό των ER+



PR- είναι περίπου 15%^{135, 213, 264, 265, 266, 267}, το αντίστοιχο δικό μας ER+PR- είναι 11,3%.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ER+PR+ παρουσιάζεται στο σωληνώδη τύπο, 94,4% και το μικρότερο στο μυελοειδή, 38,9%. Βιβλιογραφικά ο σωληνώδης παρουσιάζει ER+, 88,9% ενώ οι υπόλοιποι πορογενείς τύποι παρουσιάζουν μικρότερο ποσοστό²⁶⁸.

Το ποσοστό των ER+PR- του βλεννώδους τύπου είναι 0% και του σωληνώδους, 5,6%, στατιστικά σημαντικά μικρότερα από τα αντίστοιχα ποσοστά των άλλων τύπων.

Τα ποσοστά των δύο άλλων ομάδων, ER-PR+ και ER-PR-, είναι στο σωληνώδη τύπο 0% και έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά από τα αντίστοιχα των άλλων τύπων. Απουσία των ER επηρεάζουν πιθανώς και την ύπαρξη των PR.

Το μεγαλύτερο ποσοστό ER-PR- παρουσιάζεται στο μυελοειδή τύπο 27,8%, ακολουθεί αυτό του ΠΑΜΕΤ, 10,6%, ενώ όλοι οι άλλοι τύποι παρουσιάζουν μηδενικό ποσοστό.

Βιβλιογραφικά ο μυελοειδής θεωρείται ότι έχει μικρό ποσοστό ER+, αναφέρονται ποσοστά από 2%, 28% και 80% ER+^{134, 135, 203}. Ο βλεννώδης παρουσιάζει μεγαλύτερη θετικότητα από το μυελοειδή¹⁸⁰, το ποσοστό των ER+ στο βλεννώδη κυμαίνεται από 43 έως 75%^{135, 266, 269}.

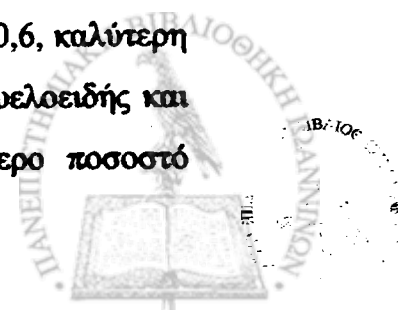
Βιβλιογραφικά, ο λοβιακός τύπος παρουσιάζει μεγάλο ποσοστό ER+, 84,6%²⁶⁸, κυμαινόμενο από 70% έως 92%^{213, 257, 270, 271} περίπου, ενώ το ποσοστό των PR+ κυμαίνεται από 63% έως 67%.

Αυξανόμενου του σταδίου, Πίνακας 30-31, το ποσοστό των ER+PR+ του σωληνώδους τύπου γίνεται 100%. Στο λοβιακό και στο μεικτό, αυξανόμενου του σταδίου, μειώνεται το ποσοστό των ER+PR+ ενώ αυτό των ER-PR- παραμένει 0%.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα της σχέσεως των HR, του Grade, του σταδίου και του ιστολογικού τύπου συνηγορούν στη θετική προγνωστική αξία των HR.

2. Ιστολογικοί Τύποι και Επιβίωση.

Στον υπολογισμό της 15ετούς OS, Πίνακας 32, Γράφημα 33, το μεγαλύτερο ποσοστό παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος με στατιστικά σημαντική διαφορά, $P < 0,001$, από τον ΠΑΜΕΤ, ο οποίος παρουσιάζει, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, $P = 0,6$, καλύτερη επιβίωση από το λοβιακό. Έπεται χωρίς σημαντική διαφορά, $P = 0,1$, ο μυελοειδής και ακολουθεί ο μεικτός, $P = 0,48$. Ο βλεννώδης παρουσιάζει το μικρότερο ποσοστό



επιβίωσης με στατιστικά σημαντική διαφορά από τους υπόλοιπους τύπους, ακόμη και από τον μυελοειδή, $P < 0,001$.

Στον υπολογισμό της 15ετούς DFS, Πίνακας 33, Γράφημα 34, το μεγαλύτερο ποσοστό της DFS παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος με στατιστικά σημαντική διαφορά, $P < 0,001$ από τον ΠΔΜΕΤ, έπεται ο μεικτός χωρίς σημαντική διαφορά, $P = 0,48$. Ακολουθεί ο μυελοειδής, με μικρή διαφορά, $P = 0,039$, και ο λοβιακός, $P = 0,24$. Ο βλεννώδης παρουσιάζει τη μικρότερη DFS.

Αξιοσημείωτο είναι ότι ο σωληνώδης τύπος που παρουσιάζει το μεγαλύτερο ποσοστό OS και DFS, έχει και το μεγαλύτερο ποσοστό ER+PR+.

Βιβλιογραφικά, το ποσοστό των επιβιώσεων διαφέρει γεγονός που οφείλεται κυρίως στη διαφορά της ταξινόμησης των τύπων. Ο σωληνώδης τύπος παρουσιάζει την καλύτερη επιβίωση. Η 10ετής OS είναι στο σωληνώδη τύπο 90%, στο βλεννώδη 80%, στο λοβιακό 54%, στο μυελοειδή 51% και στον ΠΔΜΕΤ 47%^{262, 272}. Ο αμιγής σωληνώδης έχει την καλύτερη OS με ποσοστό 5ετούς, 10ετούς και 20ετούς επιβίωσης 97,3, 87,8, και 77,3% αντιστοίχως²²⁸.

Αναφέρεται²⁴² καλύτερη πρόγνωση στον πορογενή από τον λοβιακό, ενώ οι περισσότεροι δεν βρίσκουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS^{228, 258, 273} όπως παρατηρείται και στα δικά μας αποτελέσματα.

Ο πορογενής παρουσιάζει 44,8%, 32,6% και 19,8%, στην 5ετή, 10ετή και 15ετή OS αντιστοίχως²²⁹. Σε άλλη εργασία ο αμιγής σωληνώδης παρουσιάζει 100% 15ετή OS, συγκρινόμενος με το μεικτό που έχει 72% και τον πορογενή που έχει 33%²³¹.

Η 5ετής, η 10ετής και η 15ετής OS στον μυελοειδή τύπο είναι 60.9%, 47.5% και 47% αντιστοίχως. Αναφέρεται²⁷⁴ ότι ο μυελοειδής δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη ορμονοθεραπεία, ίσως λόγω του μικρού ποσοστού HR+. Θεωρείται καλής πρόγνωσης^{275, 276, 277, 278}, ενώ άλλες μελέτες διαφωνούν^{212, 250, 279, 280}.

Βιβλιογραφικά ο βλεννώδης τύπος θεωρείται²⁸¹ καλής πρόγνωσης και χαμηλής διαφοροποίησης. Αναφέρεται η 10ετής OS στον αμιγή βλεννώδη, 90,4%, και η 20ετής, 83%²⁸². Άλλη εργασία²⁴⁶ αναφέρει ότι η 15ετής OS είναι 68%²⁸³.

Η συνάρτηση των επιπέδων των Ορμονικών Υποδοχέων με την ηλικία, το στάδιο, το Grade, τους ιστολογικούς τύπους, την OS και την DFS δεικνύει το θετικό προγνωστικό ρόλο αυτών.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

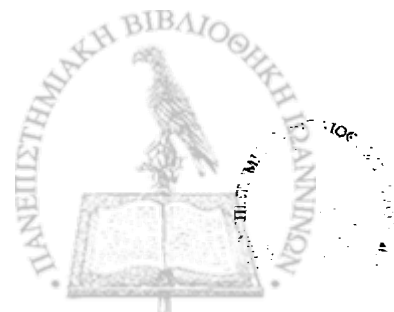
1. Η μέση ηλικία του συνόλου, είναι 56 έτη. Η μέση τιμή των ER είναι 105,4 fmol/mgpr και των PR 113,3 fmol/mgpr. Η μέση τιμή των ER στις ΠΕ, 55,6 fmol/mgpr, είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη, $P < 0,005$, από αυτή των ΜΕ, 129,4 fmol/mgpr. Στους PR η μέση τιμή δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά, ενώ άλλοι βρίσκουν ότι και οι PR+ έχουν θετική συσχέτιση με την ηλικία.
2. Στην ηλικιακή δεκαετία 50 έως 59 παρουσιάζεται η μεγαλύτερη συχνότητα των περιστατικών.
3. Αυξανόμενης της ηλικίας αυξάνεται συνεχώς η μέση τιμή των επιπέδων των ER, ενώ των PR αυξάνει μέχρι την ηλικία περίπου των 50 και άνω των 65 ετών.
4. Η μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών ανά στάδιο και ανά Grade στις ΠΕ και ΜΕ, δεν διαφοροποιείται, ενώ το ποσοστό των ΠΕ στο Grade II και στο Στάδιο II, παρουσιάζει μικρή μείωση, με την αντίστοιχη αύξηση στις ΜΕ γυναίκες.
5. Στις ΜΕ γυναίκες παρατηρούμε μεγαλύτερο ποσοστό των ER+, $P = 0,05$ και μεγαλύτερη μέση τιμή, $P < 0,001$, από τα αντίστοιχα των ΠΕ, ενώ αυτό των PR+ δεν διαφέρει. Η μέση τιμή των PR+ παρουσιάζει μικρή αύξηση στις ΜΕ χωρίς σημαντική διαφορά.
6. Η μέσες τιμές των ER και PR στις ομάδες ER+PR- και ER-PR+ είναι σημαντικά μικρότερες από αυτές της ομάδος ER+PR+. Η αύξηση του ποσοστού των ER στις ΜΕ καθορίζει και τις υπάρχουσες διαφορές στα ποσοστά των 4 υποομάδων.
7. Το ποσοστό των ER+ είτε με PR+, είτε με PR- αυξάνει στις ΜΕ ενώ των ER- είτε με PR+ είτε με PR- μειούνται.
8. Τα ποσοστά των ομάδων HR δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των σταδίων.
9. Τα ποσοστά των ER+, των PR+ και της ομάδος ER+PR+ είναι μικρότερα στο Grade III. Χαμηλής διαφοροποίησης όγκοι, (Grade III), έχουν μικρότερο ποσοστό θετικών HR.
10. Η 5ετής OS είναι 70,7%, η 10ετής 55,6% και η 15ετής 45,5%, και αντιστοίχως οι DFS είναι 60,4%, 48,3% και 41,9%.



11. Η 15ετής OS των ΠΕ είναι καλύτερη από αυτή των ΜΕ χωρίς όμως να έχει σημαντική διαφορά, $P=0,4$. Μέχρι τη 10ετία καλύτερη OS με σημαντική διαφορά έχουν οι ΜΕ, $P<0,001$, καταλήγοντας στα 10 έτη οι ΜΕ να έχουν την ίδια OS με τις ΠΕ. Μετά έχουμε ένα χiasμα της καμπύλης με καλύτερη επιβίωση, στα 5 τελευταία έτη, των ΠΕ γυναικών, $P<0,001$
12. Η 15ετής OS του σταδίου I (66,7%) είναι καλύτερη, $P<0,001$, από αυτή του σταδίου II (52%), και αυτή είναι καλύτερη από αυτή του σταδίου III (18,8%), $P<0,001$.
13. Στο διαχωρισμό του σταδίου II, σαφώς καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το στάδιο ΠΑ από το ΠΒ. Στον διαχωρισμό του σταδίου ΠΑ σε T1N1 και T2N0 καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το T2N0.
14. Μετά τον διαχωρισμό των γυναικών σε στάδια η ηλικία έχει προγνωστικό ρόλο στην OS. Στο στάδιο I καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ (65,9%) εν σχέσει με τις ΠΕ (66,2%).
15. Στο στάδιο II καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ (45,4%), $P<0,3$, εν σχέσει με τις ΠΕ (61,5%). Μέχρι το 10^ο έτος καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΜΕ, $P=0,003$, εν σχέσει με τις ΠΕ και μετά οι ΠΕ, $P=0,005$.
16. Στο στάδιο III καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν συνεχώς οι ΠΕ (35,4%), εν σχέσει με τις ΜΕ (8%). Αυξανόμενου του σταδίου καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ.
17. Η 15ετής OS στο Grade I, (90,5%) είναι καλύτερη, $P<0,001$ από αυτή του Grade II (47,5%), και η τελευταία είναι καλύτερη, $P<0,001$, από αυτή του Grade III (41,9%).
18. Στο Grade I, η 15ετής OS των ΠΕ (100%), είναι καλύτερη, $P<0,001$ από αυτή των ΜΕ (77,8%).
19. Στο Grade II, η 15ετής OS των ΠΕ (55,6%), είναι καλύτερη από αυτή των ΜΕ (41,7%). Μέχρι το 10^ο έτος, καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΜΕ, $P=0,002$ και μετά το 10^ο έτος μέχρι το 15^ο οι ΠΕ, $P=0,001$.
20. Στο Grade III καλύτερη 15ετή OS παρουσιάζουν οι ΜΕ γυναίκες (39,9%), εν σχέσει με τις ΠΕ (43%).



21. Το σύνολο των ασθενών με ER+, ανεξαρτήτως σταδίου, Grade και επιπέδου PR παρουσιάζουν καλύτερη OS εν σχέσει με αυτούς με ER- και με σημαντική διαφορά μέχρι το 5^ο έτος, $P=0,004$. Το ποσοστό της OS στο σύνολο της 15ετίας με ER+ είναι καλύτερο, $P=0,03$, από αυτό με ER-.
22. Το σύνολο των ασθενών με PR+, ανεξαρτήτως σταδίου, Grade και επιπέδου ER παρουσιάζουν καλύτερη OS στη 15ετία, εν σχέσει με αυτούς με PR-, $P<0,005$.
23. Οι ΠΕ ασθενείς με ER+ σε παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, $P=0,3$, εν σχέσει με τις ΜΕ. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, όπως και στη σύγκριση της 15ετούς OS των ΠΕ εν σχέσει τις ΜΕ, ανεξαρτήτως επιπέδων HR.
24. Οι ΠΕ με ER- παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, $P=0,09$. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, με μεγαλύτερη όμως διαφορά από αυτή των ασθενών με ER+.
25. Οι ΠΕ με PR+ παρουσιάζουν ελάχιστα καλύτερο ποσοστό OS, $P=0,3$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, όπως αντιστοίχως συμβαίνει και στους ασθενείς με ER+.
26. Οι ΠΕ με PR- παρουσιάζουν καλύτερο ποσοστό, $P=0,02$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ.
27. Η ομάδα ER-PR+, παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη 15ετή OS, $P=0,01$, από την ER+PR-, η οποία είναι καλύτερη από την ER+PR+, $P=0,02$. Η ER+PR+ παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη 15ετή OS, $P<0,001$, από την ER-PR-.
28. Η ομάδα ER-PR+, παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη 15ετή DFS, $P<0,001$, από την ER+PR+, η οποία είναι καλύτερη από την ER+PR-. Η ER+PR- παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη 15ετή DFS, $P<0,001$, από την ER-PR-.
29. Στην ομάδα ER+PR+ καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ, $P=0,3$ από τις ΜΕ. Μέχρι το 11^ο έτος, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, εν σχέσει με τις ΠΕ. Ενώ, μετά το 11^ο έτος καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ, $P=0,04$, εν σχέσει με τις ΜΕ.
30. Στην ομάδα ER+PR-, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, $P<0,001$, εν σχέσει με τις ΠΕ.

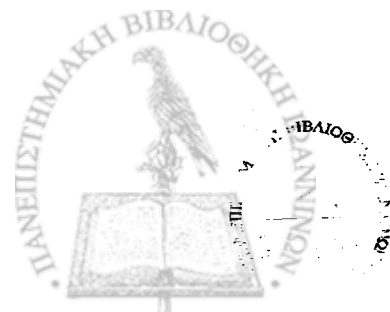


31. Στην ομάδα ER-PR+, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, $P=0,001$, μέχρι όμως το 11^ο έτος, μετά οι ΠΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS, $P<0,001$.
32. Στην ομάδα ER-PR- οι ΠΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS στο σύνολο της 15ετίας, $P=0,001$
33. Οι ομάδες με μεγαλύτερο Grade και θετικούς όμως HR έχουν καλύτερη OS από τις ομάδες με μικρότερο Grade και αρνητικούς HR. Η ομάδα ER-PR+ με Grade III παρουσιάζει την καλύτερη OS, ακόμη και από τις άλλες ομάδες με Grade II. Η ομάδα ER+PR+ με Grade III παρουσιάζει καλύτερη OS από αυτήν της ομάδας ER-PR- με Grade II.
34. Στο στάδιο I το % του σωληνώδους τύπου, 12,5%, είναι διπλάσιο από αυτά των σταδίων II και III. Το % του μυελοειδούς είναι σχεδόν διπλάσιο στο στάδιο III από αυτά των I και II. Το % του λοβιακού αυξάνει από 10% περίπου στα στάδια I και II, σε 16,5% στο στάδιο III. Παρατηρούμε ότι το ποσοστό των ιστολογικών τύπων με όχι καλή πρόγνωση αυξάνει στο στάδιο III.
35. Στο λοβιακό τύπο, παρουσιάζεται το μεγαλύτερο ποσοστό Grade II, από όλους τους τύπους.
36. Το ποσοστό του μυελοειδούς στο Grade III, είναι 88,9%, όπως άλλωστε αναφέρεται και βιβλιογραφικά ως χαμηλής διαφοροποίησης.
37. Το μεγαλύτερο % των ER+PR+ παρουσιάζεται στο σωληνώδη τύπο, 94,4% και το μικρότερο στο μυελοειδή, 38,9%. Το % των ER+PR- του βλεννώδους τύπου είναι 0% και του σωληνώδους, 5,6%. Τα % των ER-PR+ και ER-PR-, είναι στο σωληνώδη τύπο 0%. Το μεγαλύτερο % ER-PR- παρουσιάζεται στο μυελοειδή 27,8%, ακολουθεί αυτό του ΠΔΜΕΤ, 10,6%, ενώ οι άλλοι παρουσιάζουν μηδενικό ποσοστό.
38. Στον υπολογισμό της 15ετούς OS, το μεγαλύτερο ποσοστό παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος με στατιστικά σημαντική διαφορά, $P<0,001$, από τον ΠΔΜΕΤ, ο οποίος παρουσιάζει, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, $P=0,6$, καλύτερη επιβίωση από το λοβιακό. Έπεται χωρίς σημαντική διαφορά, $P=0,1$, ο μυελοειδής και ακολουθεί ο μεικτός, $P=0,48$. Ο βλεννώδης παρουσιάζει το μικρότερο ποσοστό επιβίωσης με στατιστικά σημαντική διαφορά από τους υπόλοιπους τύπους, ακόμη και από το μυελοειδή, $P<0,001$.



39. Στον υπολογισμό της 15ετούς DFS, το μεγαλύτερο ποσοστό της DFS παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος με στατιστικά σημαντική διαφορά, $P < 0,001$ από τον ΠΔΜΕΤ, έπεται ο μεικτός χωρίς σημαντική διαφορά, $P = 0,48$. Ακολουθεί ο μυελοειδής, με μικρή διαφορά, $P = 0,039$, και ο λοβιακός, $P = 0,24$. Ο βλενώδης παρουσιάζει τη μικρότερη DFS. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο σωληνώδης τύπος που παρουσιάζει το μεγαλύτερο ποσοστό OS και DFS, έχει και το μεγαλύτερο ποσοστό ER+PR+.

Συμπερασματικά, τα ανωτέρω αποτελέσματα δεικνύουν τη σημαντική συσχέτιση της έκφρασης των HR με την ηλικία, το στάδιο, το Grade, τους ιστολογικούς τύπους, την OS και την DFS και συνηγορούν στη θετική προγνωστική αξία αυτών. Ελπίζοντας τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας και ιδίως αυτά της 15ετούς επιβίωσης των ασθενών, που υπολογίζονται πρώτη φορά στον Ελληνικό αλλά και στο διεθνή χώρο, από ένα σύνολο τόσο πολλών ασθενών να συμβάλλουν στην καλύτερη προγνωστική αξιολόγηση και τον καθορισμό της θεραπείας του καρκίνου του μαστού και κυρίως των Ελληνίδων γυναικών, επειδή τα δεδομένα προέρχονται από ένα κέντρο μόνο και είναι αντιπροσωπευτικά του Ελληνικού πληθυσμού.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υποδοχείς στεροειδών ορμονών, μεγαλομοριακές πρωτεΐνες, αποτελούν σήμερα τους ίσως περισσότερο μελετημένους βιολογικούς προγνωστικούς δείκτες στον καρκίνο του μαστού. Σκοπός μας είναι η εύρεση της ύπαρξης ή όχι στατιστικής σχέσεως των επιπέδων ορμονικών υποδοχέων με την ηλικία, με το στάδιο της νόσου, με τις ιστολογικές παραμέτρους (βαθμός κυτταρικής διαφοροποίησης -grade-, ιστολογικό τύπο), το ελεύθερο νόσου διάστημα και τη δεκαπενταετή συνολική επιβίωση, ώστε να δοθούν ακόμη κάποια στοιχεία, που θα συμβάλουν ίσως στη διευκρίνιση της αξίας του προσδιορισμού των ορμονικών υποδοχέων και τελικώς στην καλύτερη προγνωστική αξιολόγηση και καθορισμό της θεραπείας του καρκίνου του μαστού.

Η μέση ηλικία του συνόλου (300) των γυναικών είναι 56 έτη. Η μέση τιμή των ER είναι 105,4 fmol/mgpr και των PR 113,3 mg/mgpr. Στο διαχωρισμό όμως των γυναικών σε ΠΕ και ΜΕ, η μέση τιμή των ER στις ΠΕ (55,6 fmol/mgpr) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη ($P < 0,005$) από αυτή των ΜΕ (129,4 fmol/mgpr). Στους PR η μέση τιμή δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά.

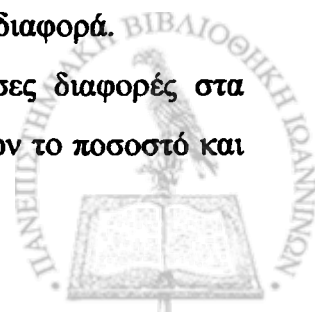
Στην ηλικιακή δεκαετία 50 έως 59 παρουσιάζεται η μεγαλύτερη συχνότητα των περιστατικών.

Αυξανόμενη της ηλικίας αυξάνεται συνεχώς η μέση τιμή των επιπέδων των ER, ενώ των PR αυξάνει μέχρι την ηλικία περίπου των 50 και άνω των 65 ετών.

Το ποσοστό των γυναικών με ER+ είναι 84% με μέση τιμή 125 fmol/mgpr και των ER- είναι 16%. Το ποσοστό των ΠΕ με ER+ είναι 78%, με μέση τιμή 64 fmol/mgpr και των ER- είναι 22%. Το ποσοστό των ΜΕ με ER+ είναι 87% με μέση τιμή 129 fmol/mgpr και των ER- είναι 13%. Παρατηρούμε στατιστικά σημαντική διαφορά του ποσοστού και της μέσης τιμής των ER+ μεταξύ των ΠΕ με τις ΜΕ γυναίκες με αύξηση στις ΜΕ.

Το ποσοστό των γυναικών με PR+ είναι 81% με μέση τιμή 138 fmol/mgpr και των PR- 19%. Το ποσοστό των ΠΕ με PR+ είναι 81%, με μέση τιμή 116 fmol/mgpr και των PR- είναι 19%. Το ποσοστό των ΜΕ με PR+ είναι 81% με μέση τιμή 148 fmol/mgpr και των PR- είναι 19%. Το ποσοστό των PR δεν διαφέρει στις ΠΕ από τις ΜΕ, ενώ η μέση τιμή παρουσιάζει αύξηση στις ΜΕ χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η αύξηση του ποσοστού των ER καθορίζει και τις υπάρχουσες διαφορές στα ποσοστά των 4 υποομάδων. Από την κατανομή των τεσσάρων ομάδων το ποσοστό και



η μέση τιμή των ΠΕ με ER+PR+ και ER+PR- είναι σημαντικά μικρότερα από τις αντίστοιχες ομάδες των ΜΕ. Ενώ το ποσοστό των ΠΕ με ER-PR- και ER-PR+ είναι μεγαλύτερο από αυτό των ΜΕ. Δηλαδή το ποσοστό των ER+ είτε με θετικούς είτε με αρνητικούς PR αυξάνει στις ΜΕ ενώ των αρνητικών ER είτε με θετικούς είτε αρνητικούς PR μειούται.

Το 50% της OS παρουσιάζεται στο ενδέκατο 11^ο έτος. Η 5ετής OS είναι 70,7%, η 10ετής 55,6% και η 15ετής 45,5%, ενώ αντιστοίχως οι DFS είναι 60,4%, 48,3% και 41,9%.

Η 15ετής OS των ΠΕ από τις ΜΕ είναι καλύτερη, ($P=0,4$). Μέχρι τη 10ετία καλύτερη OS με στατιστικά σημαντική διαφορά έχουν οι ΜΕ ($P<0,001$), καταλήγοντας στα 10 έτη οι ΜΕ με τις ΠΕ να έχουν την ίδια OS. Μετά έχουμε ένα χίασμα της καμπύλης με καλύτερη επιβίωση, στα 5 τελευταία έτη, των ΠΕ γυναικών, ($P<0,001$).

Η 15ετής OS του σταδίου I (66,7%) είναι καλύτερη, $P<0,001$, από αυτή του σταδίου II (52%), και αυτή είναι καλύτερη από αυτή του σταδίου III (18,8%), $P<0,001$.

Στο διαχωρισμό του σταδίου II, σαφώς καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το στάδιο ΠΑ από το ΠΒ. Στο διαχωρισμό του ΠΑ σε T1N1 και T2N0 καλύτερη επιβίωση παρουσιάζει το T2N0.

Μετά των διαχωρισμό των γυναικών σε στάδια η ηλικία έχει προγνωστικό ρόλο στην OS. Αυξανόμενου του σταδίου καλύτερη OS παρουσιάζουν οι ΠΕ.

Η 15ετής OS στο Grade I, (90,5%) είναι καλύτερη, $P<0,001$ από αυτή του Grade II (47,5%), και η τελευταία είναι καλύτερη, $P<0,001$, από αυτή του Grade III (41,9%).

Το σύνολο των ασθενών με ER+, ανεξαρτήτως σταδίου, Grade και επιπέδου PR παρουσιάζουν καλύτερη OS εν σχέσει με αυτούς με ER- και με σημαντική διαφορά μέχρι το 5^ο έτος, $P=0,004$. Το ποσοστό της OS στο σύνολο της 15ετίας με ER+ είναι καλύτερο, $P=0,03$, από αυτό με ER-.

Το σύνολο των ασθενών με PR+, ανεξαρτήτως σταδίου, Grade και επιπέδου ER παρουσιάζουν καλύτερη OS στη 15ετία, εν σχέσει με αυτούς με PR-, $P<0,005$.

Οι ΠΕ ασθενείς με ER+ σε παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, $P=0,3$, εν σχέσει με τις ΜΕ. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ. Οι ΠΕ με ER- παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό OS, $P=0,09$. Μέχρι τη 10ετία περίπου, οι ΜΕ παρουσιάζουν



καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, με μεγαλύτερη όμως διαφορά από αυτή των ασθενών με ER+.

Οι ΠΕ με PR+ παρουσιάζουν ελάχιστα καλύτερο ποσοστό OS, $P=0,3$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ, όπως αντιστοίχως συμβαίνει και στους ασθενείς με ER+. Οι ΠΕ με PR- παρουσιάζουν καλύτερο ποσοστό, $P=0,02$. Μέχρι τη 10ετία περίπου οι ΜΕ παρουσιάζουν καλύτερη OS και μετά οι ΠΕ.

Η ομάδα ER-PR+, παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη 15ετή OS, $P=0,01$, από την ER+PR-, η οποία είναι καλύτερη από την ER+PR+, $P=0,02$. Η ER+PR+ παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη 15ετή OS, $P<0,001$, από την ER-PR-.

Η ομάδα ER-PR+, παρουσιάζει σημαντικά καλύτερη 15ετή DFS, $P<0,001$, από την ER+PR+, η οποία είναι καλύτερη από την ER+PR-. Η ER+PR- παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη 15ετή DFS, $P<0,001$, από την ER-PR-.

Οι ομάδες με μεγαλύτερο Grade και θετικούς όμως HR έχουν καλύτερη OS από τις ομάδες με μικρότερο Grade και αρνητικούς HR.

Στο λοβιακό τύπο, παρουσιάζεται το μεγαλύτερο ποσοστό Grade II, από όλους τους τύπους. Το ποσοστό του μυελοειδούς στο Grade III, είναι 88,9%, όπως άλλωστε αναφέρεται και βιβλιογραφικά ως χαμηλής διαφοροποίησης.

Το μεγαλύτερο % των ER+PR+ παρουσιάζεται στο σωληνώδη τύπο, 94,4% και το μικρότερο στο μυελοειδή, 38,9%.

Στον υπολογισμό της 15ετούς OS, το μεγαλύτερο ποσοστό παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος, $P<0,001$, από τον ΠΔΜΕΤ, ο οποίος παρουσιάζει, $P=0,6$, καλύτερη επιβίωση από το λοβιακό. Έπεται, $P=0,1$, ο μυελοειδής και ακολουθεί ο μεικτός, $P=0,48$. Ο βλενώδης παρουσιάζει το μικρότερο ποσοστό επιβίωσης από τους υπόλοιπους τύπους, ακόμη και από το μυελοειδή, $P<0,001$.

Στον υπολογισμό της 15ετούς DFS, το μεγαλύτερο ποσοστό της DFS παρουσιάζει ο σωληνώδης τύπος, $P<0,001$ από τον ΠΔΜΕΤ, έπεται ο μεικτός, $P=0,48$. Ακολουθεί ο μυελοειδής, $P=0,039$, και ο λοβιακός, $P=0,24$. Ο βλενώδης παρουσιάζει τη μικρότερη DFS. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο σωληνώδης τύπος που παρουσιάζει το μεγαλύτερο ποσοστό OS και DFS, έχει και το μεγαλύτερο ποσοστό ER+PR+.

Συμπερασματικά, τα ανωτέρω αποτελέσματα δεικνύουν τη σημαντική συσχέτιση της έκφρασης των HR με την ηλικία, το στάδιο, το Grade, τους ιστολογικούς τύπους, την OS και την DFS και συνηγορούν στη θετική προγνωστική αξία αυτών.



SUMMARY

Nowadays, steroid hormonal receptors are the most well studied biological prognostic factors in breast cancer. Our aim is to find, if there is a statistical significant correlation between the hormonal receptor levels, (Estrogen-ER and Progesterone-PR) and the age, the stage, the histological parameters, (grade, histological type), the 15-year Disease Free Survival (DFS), as well as the 15-year Overall Survival (OS). We hope these results will make clearer the significance of determining the levels of hormonal receptors. Moreover, they would contribute to the prognostic evaluation and determination of breast cancer therapy.

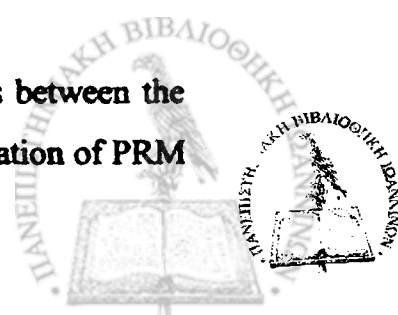
The women's mean age is 56 years, (N=300). The mean ER and PR concentrations are 105.4 fmol/mgpr and 113.3 fmol/mgpr respectively. The mean ER concentration in pre-menopausal (PRM) women (55,6 fmol/mgpr) is statistically significant lower ($P<0.005$) than that of the post-menopausal women (PSM), (129,4 fmol/mgpr). PR levels do not show significant difference.

The most breast cancer incidences are reported in the ages between 50 and 59 years. As the age increases, the mean ER concentration increases as well. Moreover, the mean PR concentration increases until the age of 50 years and after 65 years.

The percentage of women with ER+ is 84% when that of ER- is 16%. The mean of ER+ concentration is 125 fmol/mgpr. The percentage of PRM women with ER+ is 78% when that of ER- is 22% and the mean of ER+ concentration is 64 fmol/mgpr. The percentage of PSM with ER+ is 87% when that of ER- is 13% and the mean ER+ concentration is 129 fmol/mgpr. There is a statistically significant increase in the mean ER+ concentration in PSM women in comparison to PRM.

The percentage of women with PR+ is 81% when that with PR- is 19%. The mean of PR+ concentration is 138 fmol/mgpr. The percentage of PRM women with PR+ is 81% when that of ER- is 19% and the mean PR concentration is 116 fmol/mgpr. The percentage of PSM with PR+ is 81% when that of PR- is 19% and the mean PR+ concentration is 148 fmol/mgpr. The percentage of PR is the same for the PRM and PSM, whereas, there is an increase in the mean PR concentration in PSM women without any statistical importance.

The increase in the ER percentage determines the existing differences between the percentages of the 4 HR subgroups. The percentage and the mean concentration of PRM



with ER+PR+ and ER+PR- are statistically significantly lower than these of PSM. The percentage of PRM with ER-PR- and ER-PR+ is greater than that of PSM. The percentage of ER+ increases in PSM women either with positive or with negative PR, contrary to the percentage of ER- that decreases.

The 50% of OS is at the 11th year. The OS at the 5th year is 70,7%, at the 10th year is 55,6% and at the 15th year is 45,5%. The respective DFS are 60,4%, 48,3% and 41,9%.

The 15-year OS of PRM is better than that of PSM, (P=0,4). PSM women have better OS until the 10th year, P<0,001. The survival of PRM and that of PSM are the same at the 10th year. Then the curves cross over, and show PRM to have a better survival in the last five years.

The 15-year OS of Stage I (66,7%) is better, P<0,001, than that of Stage II (52%), which is better than that of Stage III (18,8%), P<0,001.

These of Stage IIA have a better survival in comparison to those of Stage IIB. When the Stage IIA is separated in T1N1 and T2N0, then T2N0 has a better survival.

The age has a prognostic role in the OS in all 3 Stages. As the Stage increases, PRM women have better survival than PSM.

The 15-year OS in Grade I (90,5%) is better, P<0,001, than that of Grade II (47,5%), which is better than that of Grade III (41,9%).

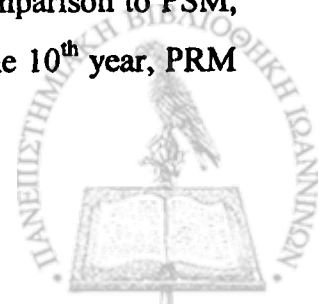
Patients with ER+, have a better OS than these with ER-, independently of Stage, Grade and PR concentration, until the 5th year P=0.004. The 15-year OS percentage with ER+ is better, P=0.03, than that with ER-.

Patients with PR+, have a better OS than these with PR-, independently of Stage, Grade and ER concentration, P<0,005.

PRM women with ER+ have a greater OS percentage in comparison to PSM ones but without a great statistical importance, P=0,3. PSM have a greater OS percentage until the 10th year. After the 10th year, PRM have a greater OS percentage.

PRM women with ER- have a greater OS percentage in comparison to PSM ones, P=0,09. PSM have a greater OS percentage until the 10th year, and the statistical importance is greater than that of patients with ER+.

PRM women with PR+ have a slight greater OS percentage in comparison to PSM, P=0,3. PSM have a greater OS percentage until the 10th year. After the 10th year, PRM have a greater OS percentage, exactly as it happens to ER+ patients.



PRM women with PR- have a greater OS percentage in comparison to PSM, $P=0,02$. PSM have a greater OS percentage until the 10th year. After the 10th year, PRM have a greater OS percentage.

The 15-year OS of ER-PR+ group is better, $P=0,01$, than that of ER+PR- group, which is better than that of ER+PR+, $P=0,02$. ER+PR+ group has a better 15-year OS than ER-PR- group, $P < 0,001$.

The 15-year DFS of ER-PR+ group is better, $P=0,001$, than that of ER+PR+ group, which is better than that of ER+PR- group. ER+PR+ group has a better 15-year OS than ER-PR- group, $P < 0,001$.

HR groups of greater Grade and positive HR have a better OS than these with lower Grade and negative HR.

The greatest percentage of Grade II is presented in the lobular histological type. The percentage of the medullar type in Grade III is 88,9%, and it is in accordance in bibliography, where it is referred as a low differentiated carcinoma.

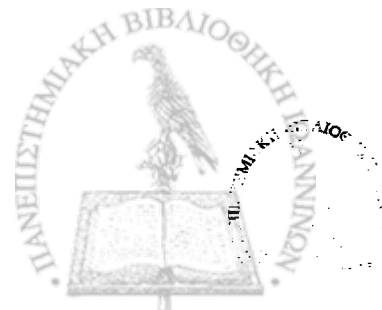
The greatest % of ER+PR+ is presented in the tubular type and the lowest in the medullar, 38,9%.

The 15-year OS of the tubular type is better, $P < 0,001$, than that of NOS (Not Otherwise Specified), which is better than the lobular type ($P=0,06$). The 15-year OS of the medullar type is better than that of the mixed-type, $P=0,48$. The mucinous type has the worst OS, $P < 0,001$.

The 15-year DFS of the tubular type is better, $P < 0,001$, than that of NOS (Not Otherwise Specified), which is better than the NOS ($P=0,06$). The 15-year DFS of the medullar type, $P=0,039$, is almost the same as the lobular type, $P=0,24$. The mucinous type has the worst DFS, $P < 0,001$.

It should be noticed that the tubular type has the greatest percentage of ER+PR+ and the best OS and DFS.

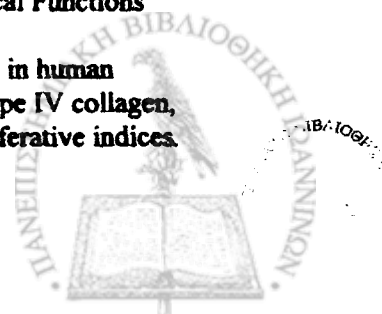
In conclusion, the above results show the great significance of HR expression related to the age, Stage, Grade, histological types, OS and DFS, as well as they are in support of the positive prognostic value of these parameters.



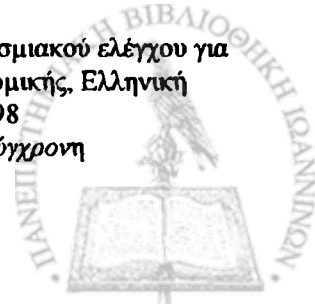


BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Agnantis N. The significance of prognostic markers in the pathogenesis of breast cancer. Data on 11,199 biopsies. *Bull Cons Med Labs* 8, 1, 3, 1990
- ² Wong WW, Vijoyakumar S, Weichselbaum RP. Prognostic indicators in node negative early stage breast cancer *Am J Med* 92: 539, 1992
- ³ Agnantis N, and Petrakis C. Hormonal Receptors and other Tumor Parameters in Breast Cancer. *New Frontiers in Mammary Pathology*. Eds. K. H. Hollmann and J.M. Verley, Publ. Martinus Nijhoff, 231, 1986.
- ⁴ Leake R. The cell cycle and regulation of cancer cell growth. *Ann N Y Acad Sci* 784: 252-62, 1996
- ⁵ Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 64:235-248, 1991
- ⁶ Sancar A. DNA excision repair. *Annu Rev Biochem* 65: 43-81, 1996
- ⁷ Modrich P, Lalue R. Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu Rev Biochem* 65: 101-33, 1996
- ⁸ Peltomaki P. DNA mismatch repair gene mutations in human cancer. *Environ Health Perspect* 105 Supplement 4: 775-80, 1997
- ⁹ Eshleman JR, Markowitz SD Mismatch repair defects in human carcinogenesis. *Hum Mol Genet* 5 Spec: 1489-94, 1996
- ¹⁰ Sarasin A, Stary A. Human cancer and DNA repair deficient diseases. *Cancer Detect Prev*, 21(5):406-11, 1997
- ¹¹ Jiricny J. Mismatch repair and cancer. *Cancer surv* 28: 47-68, 1996
- ¹² Karran P, Hampson R. Genomic instability and tolerance to alkylating agents. *Cancer Surv* 28: 69-85, 1996
- ¹³ Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 32A(1): 30-8, 1996
- ¹⁴ Nagao M, Ushijima T, Toyota M, Inoue R, Sugimura T. Genetic changes induced by heterocyclic amines. *Mutat Res* 12: 376(1-2): 161-7, 1997
- ¹⁵ Perkins, et al. Principal of molecular cell biology of cancer. *Oncogenes in cancer. Principles and Practice of oncology*. Lippincott Philadelphia: 35-60, 1993
- ¹⁶ Huenbner K, Ohta M, Lubinski J, Berd D, Maguire HC Jr. Detection of specific genetic alterations in cancer cells. *Semin Oncol* Feb 23(1): 22-30, 1996
- ¹⁷ Hausen H. Viruses in human cancers. *Science* 254: 1167-1173, 1991
- ¹⁸ Agnantis NJ Immunohistochemical analysis of Ras and c-myc oncoproteins in breast lesions. In *Senology*, Elsevier Science Publ. BV, Amsterdam, Excerpta medica: pp 407-410, 1992
- ¹⁹ Spandidos D, Pintzas A, Kakkanas A, Yiagnisis M, Mahera H, Patra E, and Agnantis N. Elevated Expression of the myc-genes in Human Benign and Malignant Breast Lesions compared to normal tissue. *Anticancer Research* 7, 1299, 1987
- ²⁰ Agnantis N, Parissi P, Anagnostakis D and Spandidos DA. Comparative Study of Harvey ras oncogene expression with conventional clinicopathologic parameters of breast cancer. *Oncology* 43: 36, 1986
- ²¹ Spandidos D and Agnantis N. Human Malignant tumors of the breast as compared to their respective normal tissue, have elevated expression of the Harvey ras oncogene. *Anticancer Research* 4: 269, 1984
- ²² Agnantis N, Petrakis C, Markoulatos P and Spandidos D. Immunohistochemical study of the ras oncogene expression in human breast lesions. *Anticancer Research* 6: 1157, 1986
- ²³ Weinberg R. Finding the anti-oncogene *Scientific American*, September 1988
- ²⁴ Marsall CJ. Tumor Suppressor Genes. *Cell* 64: 313-326, 1991
- ²⁵ Ioachim E, Kamina S, Athanassiadou S and Agnantis N. The prognostic significance of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). C-erbB-2, Ki-67 and PCNA expression in breast cancer. *Anticancer Res* 16: 3141-3148, 1996
- ²⁶ Rajuumar, et al. The type I growth factor receptors in human breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 35: 133-144, 1995
- ²⁷ Meakin SO and Shooter EM. The nerve growth factor family of receptors. *TINS* 15(9): 323-331, 1992
- ²⁸ Levi Montalcini R. The Nerve Growth Factor 35 Years Later. *Science* 237: 1154-1162, 1987
- ²⁹ Stewart CEH and Rotwein P. Growth Differentiation, and Survival: Multiple Physiological Functions for Insulin-Like Growth Factors. *Physiological Reviews* 76(4): 1005-1026, 1996
- ³⁰ Ioachim E, Kamina S, Athanassiadou S and Agnantis N. Glycoprotein CD44 expression in human breast cancer: An immunohistochemical study including correlation with cathepsin D, type IV collagen, laminin, fibronectin, EGFR, c-erbB-2 oncoprotein, p53, steroid receptor status and proliferative indices. *The Breast Journal* 3 (3) 112-119, 1997

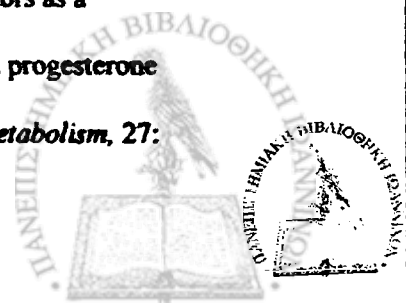


- ³¹ Sanchez I and Dynlacht BD. Transcriptional Control of the Cell Cycle. *Current Opinion in Cell Biology* 8: 318-324, 1996
- ³² Sherr CJ Cancer cell cycles. *Science* 274 (5293): 1672-7, 1996
- ³³ Saiki R, Scharf S, Faloona F, Mullis K, Horn G, Erlich H, Arnheim N. Enzymatic Amplification of β -Globulin Genomic Sequence and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. *Science* 230: 1350-1354, 1985
- ³⁴ Gosling JA, Harris PF, Humpherson JR, Whitmore I, Willan PL. *Human Anatomy, Text and Colour Atlas*. Second edition, Gower Medical Publishing, p. 2.6, 1990
- ³⁵ Marieb E. N. *Human anatomy and Physiology*. Third edition. Chapter 28: The Reproductive System. pp. 974-976, The Benjamin / Cummings Publishing Company Inc, 1995
- ³⁶ Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων. Πρόταση απόφασης του Ευρωπαϊκού κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την έγκριση σχεδίου δράσης για την περίοδο 1995-1999 για την καταπολέμηση του καρκίνου εντός πλαισίου δράσης στον τομέα της δημόσιας υγείας. COM(94) 83 Βρυξέλλες, 29/3/94 94/0105 (COD)
- ³⁷ Landis SH, Taylor M, Bolden S et al. Cancer statistics, *Cancer J Clin* 49: 8-31, 1999
- ³⁸ Nonni A, Agnantis N, Kontostolis E, Lolis D. Inherited Breast Cancer. *Disease Markers* 15: 1-3, 85, 1999
- ³⁹ Agnantis N and Rosen PP. Mammary Carcinoma with Osteoclast-like Giant Cells. A study of eight cases with follow-up data. *American Journal of Clinical Pathology* 72: 3, 383, 1979
- ⁴⁰ De Waard F, Trichopoulos D. Unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 41: 666-669, 1988
- ⁴¹ Ioannidou-Mouzaka L, Mantonakis J, Toufexi H, Tsiliakos St, Agnantiw NJ: Le surmernage psychique prolonge' est il un facteur etiologique du cancer mammaire? *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 15: 1049-1053, 1986
- ⁴² Adami HO, Person I, Ekblom A, Wolk A, Ponten J, Trichopoulos D. The aetiology and pathogenesis of human breast cancer. *Mutat Res* 33: 29-35, 1995
- ⁴³ Madigan RM, Zigler RG, Benichou J, Byrne C, Hoener RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1681-1685, 1987
- ⁴⁴ Petridou E, Syrigou E, Toupadaki N, Zavitsanos X, Willett W, Trichopoulos D. Determinants of age at menarche as early life predictors of breast cancer risk. *Int J Cancer* 68 : 193-198, 1996
- ⁴⁵ Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer; associations and interactions in an international case control study. *Int J Cancer* 46: 796-800, 1997
- ⁴⁶ Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Dwyer Jt, Blackburn G. Breast cancer; weighing the evidence for a promoting role of dietary fat Review. *J Nalt Cancer Inst* 85: 766- 775, 1997
- ⁴⁷ Skegg DCG: Alcohol, coffee, fat, and breast cancer. *Br Med J* 295: 1011-1012, 1987
- ⁴⁸ Howe G, Rohan T, Decarli A, Iscovich A, Kaldor J, Katsouyanni K et al. The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 47: 707-710, 1991
- ⁴⁹ Katsouyanni K, Trichopoulou A, Stuver S, Vassilaros S, Papadiamantis Y, Bournas N et al. Ethanol and breast cancer: an association that may be both confounded and casual. *Int J Cancer* 58: 356-361, 1994
- ⁵⁰ Bleyen L, Van Landeghem P, Pelfrene E, De Vriendt M, DeSmet A, De Backer G. Screening for breast cancer in Ghent, Belgium: first results of a program involving the existing health services. *Eur J Cancer* 34(9): 1410-4, 1998
- ⁵¹ Giorgi D, Giordano L, Senore C, Merlino G, Negri R, Cancian M, Lerda M, Segnan N, Del Turco MR. General practitioners and mammographic screening uptake: influence of different modalities of general practitioner participation. Working Group. *Tumori* 86(2): 124-9, 2000
- ⁵² Garas I, Pateras H, et al. Breast cancer screening in southern Greece. *Eur J Cancer Prevention* Vol 3: 35-39, 1994
- ⁵³ Serova OM, et al Mutations in BRCA1 & BRCA2 in breast cancer-suspectibility genes? *Am J Hum Genet.* 60: 486-495, 1997
- ⁵⁴ Pateras Ch, Tsavaliaris B, Melki M. Oncogenes and breast cancer. *Hellenic Oncology* 36:153-161, 2000
- ⁵⁵ Οδηγίες για την παθολογοανατομική εξέταση των μαστών σε προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του μαστού. Ελληνική Εταιρεία Γεν. Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής, Ελληνική Ογκολογική Εταιρεία. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής, Τόμος 9, σελ. 20-26, 1998
- ⁵⁶ Αγγάντη ΝΙ Ιστοπαθολογία Διηθητικού Αδενοκαρκινώματος του Μαστού. Στην *Σύγχρονη*

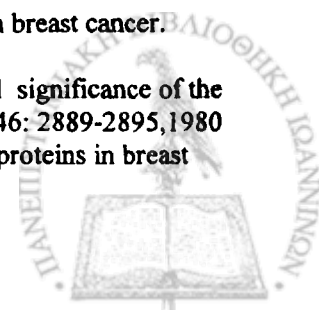


Μαστολογία, Ιωαννίδου-Μουζάκα Α, Εκδόσεις Compteco ΕΠΕ σελ. 321-330, 1996

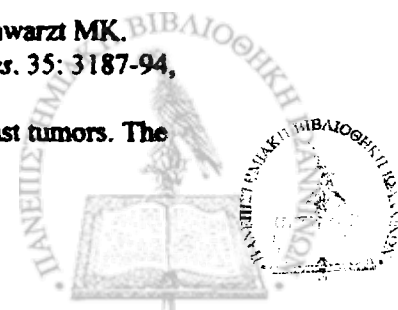
- ⁵⁷ Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* ii: 104-162, 1896
- ⁵⁸ Lacassagne A. *C R Acad* 195, 630, 1932
- ⁵⁹ Huggins C, and Bergenstal DM. *Cancer Res*, 12: 134-141, 1952
- ⁶⁰ Luft R, Olivecrona H, Ikkos D, Nilsson LB, Mossberg H. *Endocrine Aspects of Breast Cancer*. Raven Press, New York, 1958
- ⁶¹ Ray BS, and Pearson OH. In *Endocrine Aspects of Breast Cancer* edited by AR Currie pp. 36-45 Livingston, Edinburgh, 1958
- ⁶² Huggins C, Briziarelli G and Sutton H Jr. *J Exp Med* 109: 25-42, 1959
- ⁶³ Glascock RF, and Haekstra WG: Selective accumulation of tritium-labelled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep. *Biochem J* 72: 673, 1959
- ⁶⁴ Jensen EV and Jacobson HI. Fate of steroid estrogens in target tissues. In *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*. Pincus G and Vollmer EP, Eds New York, Academic Press, pp. 161-78, 1960
- ⁶⁵ Folca PJ, Glascock RF and Irvine WT. Studies with tritium-labelled hexoesterol in advanced breast cancer. *Lancet* 2: 796, 1961
- ⁶⁶ Jensen EV, and Jacobson HI. In *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer* edited by Pincus G and Vollmer E, pp. 161-178. Academic Press, New York, 1960
- ⁶⁷ Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of oestrogen action. *Recent Prog Horm Res* 18: 387-414, 1962
- ⁶⁸ Huggins C, Moon RC and Morri S. Extinction of experimental mammary cancer. I. Estradiol-17 β and progesterone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 48: 379-386, 1962
- ⁶⁹ Huggins C and Yang NC. Induction and extinction of mammary cancer. *Science*, 137: 257-262, 1962
- ⁷⁰ Huggins C. Two principles in endocrine therapy of cancers: Hormone deprivation and hormone interference. *Cancer Res*, 25: 1163-1175, 1965
- ⁷¹ King RJ, Cowan DM, and Inman DR. *J Endocrinol*, 32: 83-90, 1965
- ⁷² Πατέρας Χ. Η συμβολή της κρωμίου και οπίμου διακοπής της Γλοθηκτικής λειτουργίας ως την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Διατριβή επί διδακτορία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, 1976
- ⁷³ King RJB, Cowan DM, and Inman DR. The uptake of (6,7-H) oestradiol by dimethylbenzanthracene-induced rat mammary tumours. *J Endocrinol* 32: 83, 1965
- ⁷⁴ McGuire WL, Carbone PP, Sears ME, and Escher GC. Estrogen receptors in human breast cancer: An overview. In *Estrogen Receptors in Human Breast Cancer* edited by McGuire WL, Carbone PP and Vollmer EP. Raven Press, New York, pp. 1-7, 1975
- ⁷⁵ Jungblut PW, DeSombre ER and Jansen EV. *Hormone in Genese und Therapie des Mammacarcinoms*, edited by Gummel H, Kraatz H and Bacigalupo G, pp. 109-123, Akademie-Verlag, Berlin, 1967
- ⁷⁶ Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K and DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* 34: 55-79, 1971
- ⁷⁷ Horwitz KB, McGuire WI, Pearson OH and Segaloff A *Science* 189: 726-727, 1975
- ⁷⁸ Horwitz KB, and McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, and Marshall J. *SNEJM* 309: 1343-47, 1983
- ⁷⁹ Chamness GC, Huff K and McGuire WL. Protamine: precipitated estrogen receptor; A solid-phase ligand exchange assay. *Steroids* 25: 627-635, 1975
- ⁸⁰ Zava DT, Chamness NY and McGuire WL. A nuclear exchange assay for estradiol receptor. *Biochemistry* 15: 4292-97, 1976
- ⁸¹ E.O.R.T.C. Breast Cancer Cooperative Group: Standards for the assessment of estrogen receptors in human breast cancer. *Eur J Cancer* 9: 379-381, 1973
- ⁸² Mester J, Robertson DM, Feherty P and Kellie AE. Determination of high affinity oestrogen receptor sites in uterine supernatant preparation. *Biochem J*, 120: 831-836, 1970
- ⁸³ Leclercq R, Copinschi G and Franckson GRM. Le dosage par compétition du cortisol plasmatique. Modification de la méthode de Murphy. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol*, 14: 815-819, 1969
- ⁸⁴ Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH and Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer *NEJM* 309: 1343-47, 1983
- ⁸⁵ McGuire WL, Horwitz KB, Pearson OH and Segaloff A. Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 39: 2934-47, 1977
- ⁸⁶ McGuire WL, Horwitz KB, Zava DT et al. Hormones in breast cancer; Update 1978. *Metabolism*, 27: 478, 1978



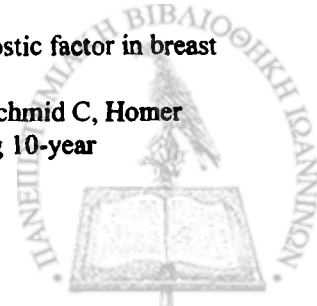
- ⁸⁷ Soule HD, Vazquez J, Long A, Albert S and Brennan MA. Human Cell Line from a Pleural Effusion Derived from a Breast Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 51: 1409-13, 1973
- ⁸⁸ Brooks SC, Locke ER and Soule HD. Estrogen Receptor in a Human Cell Line (MCF-7) from Breast Carcinoma. *J Biol Chem* 248: 6251-53, 1973
- ⁸⁹ Horwitz KD and McGuire WL. Estrogen Control of Progesterone Respector in Human Breast Cancer; Correlation with Nuclear Processing of Estrogen Respector. *J Biol Chem* 253: 2223-28, 1978
- ⁹⁰ Lippman M, Bolan G, and Huff K. The Effects of Estrogens and Antiestrogens on Hormone-responsive Human Breast Cancer in Long-Term Tissue Culture. *Cancer Res.* 36: 4595-4601, 1976
- ⁹¹ Lippman ME, Bolan G, Monaco ME, Pinkus L and Engel L. Model System for the Study of Estrogen Action. *J Steroid Biochem*, 7: 1045-1052, 1976
- ⁹² Eventoff W, Rossman MG, Taylor SS, Torff H-J, Meyer H, Keil W and Kiltz HH. Structural Adaptations of Lactate Dehydrogenase. *Isozymes Proc Natl Acad Sci USA*, 74: 2677-81, 1977
- ⁹³ Burke RT, Harris SC and McGuire WL. Lactate Dehydrogenase in Estrogen-responsive Human Breast Cancer Cells. *Cancer Res* 38: 2773-76, 1978
- ⁹⁴ Γεωργιάτσου ΙΓ *Ο Έλεγχος του Μεταβολισμού στο Μοριακό Επίπεδο*. Εκδ. Γιαχουδής-Γιαπούλη ΟΕ, 1996
- ⁹⁵ Ioannidis C, Papamichail M, Agnantis N, Garas J, Tsaoudaroglou N and Sekeris C. The detection of glucocorticoid receptors in breast cancer by biochemical and immunocytochemical methods. *Int J Cancer* 29: 147, 1982.
- ⁹⁶ King WJ, Greene GL. Monoclonal antibodies localize estrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature* 307: 745-749, 1984
- ⁹⁷ Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 4th Ed. Williams and Wilkins Co, Baltimore 1989.
- ⁹⁸ Perrot-Applanat M, Logeat F, Groyer-Picard MT, Milgrom M. Immunocytochemical study of mammalian progesterone receptor using monoclonal antibodies. *Endocrin* 116: 1473-84, 1985
- ⁹⁹ Gorski J, Toft D, Smith D, Notides A. Hormone receptors: studies on the interaction of estrogen with the uterus. *Recent Prog Horm Res* 24: 45-80, 1968
- ¹⁰⁰ Νακοπούλου Α. Προγνωστικοί Δείκτες, Μετάσταση, Αγγειογένεση, Απόπτωση και Καρκίνος. Στην *Ανοσοϊστοχημεία. Μοριακοί Δείκτες στη Διαγνωστική Παθολογική Ανατομική και στην Πρόγνωση των Κακοήθων Νεοπλασμάτων*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 1999
- ¹⁰¹ Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56: 335-344, 1989
- ¹⁰² Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin JR, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell* 51: 941-951, 1987
- ¹⁰³ ora L, White J, Brou C, Tasser D, Webster N, Scheer E, Chambon P. The human estrogen receptor has two independent non-acidic transcription activation functions. *Cell* 59: 477-487, 1989
- ¹⁰⁴ Kumar V, Green S, Staub A, Chambon P. Localisation of the oestradiol-binding and putative DNA-binding domains of the human oestrogen receptor. *MBO J* 5: 2231-2236, 1986
- ¹⁰⁵ Yamamoto KR. Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. *Annu Rev Genet* 19: 209-252, 1985
- ¹⁰⁶ Martin MB, Saceda M, Gargia-Morales P and Gottardis M. Regulation of estrogen receptor expression. *Br Cancer Res And Treat* 31: 183-189, 1994
- ¹⁰⁷ Butler WB, Kirkland WL, Jorgensen TL. Induction of plasminogen activator by estrogen in a human breast cancer cell line (MCF-7). *Biochem Biophys Res Comm* 90: 1328-34, 1979
- ¹⁰⁸ Ciocca DR, Adams DJ, Edwards DP, Bjerke RJ, McGuire WL. Distribution of an estrogen induced protein with a molecular weight of 24.000 in normal and malignant human tissues and cells. *Cancer Res* 43: 1204-1210, 1983
- ¹⁰⁹ Lippman ME. Endocrine responsive cancers of mam. *Textbook of Endocrinology* Edited by Williams RH. pp 1309-1326, 1985
- ¹¹⁰ Lippman ME. Proceedings Symposium: Hormonal Control of Breast Cancer, Mancclesfield; 25. *ICI publication*, 1975
- ¹¹¹ Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA III, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 46: 2884-88, 1980
- ¹¹² Allegra JC, Lippman ME. Estrogen receptor status and the disease-free survival in breast cancer. *Recent Results in Cancer Research* 71: 20-25, 1980
- ¹¹³ Paridaens R, Sylvester RJ, Ferrazzi E, Legros N, LeClercq G, Hensen JC. Clinical significance of the quantitative assessment of estrogen receptors in advanced breast cancer. *Cancer* 46: 2889-2895, 1980
- ¹¹⁴ Edwards DP, Chamness GC, McGuire WL. Estrogen and progesterone receptor proteins in breast



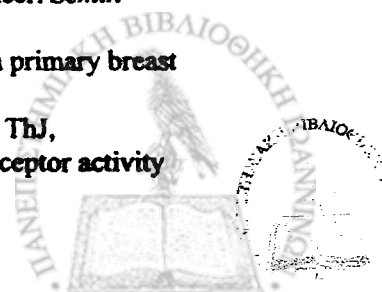
- cancer. *Biochem Biophys Acta* 560:457-486, 1979
- ¹¹⁵ Eckert RL, Katzenellenbogen BS. Human endometrial cells in primary tissue culture: modulation of the progesterone receptor level by natural and synthetic estrogens *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 699, 1981
- ¹¹⁶ Leslie KK, Tasset DM, Horwitz KB. Functional analysis of a mutant estrogen receptor isolated from T47Dco breast cancer cells. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1053-1061, 1992
- ¹¹⁷ Wang Y, Miksic RJ. Identification of a dominant negative form of the human estrogen receptor. *Mol Endo* 5: 1707-1715, 1991
- ¹¹⁸ McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA. Abnormal estrogen receptor in clinical breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 43: 243-247, 1992
- ¹¹⁹ McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA. Estrogen receptor variants in clinical breast cancer. *Mol Endo* 5: 1571-1577, 1991
- ¹²⁰ Monsa FJ Jr, Katzenellenbogen BS, Miller MA, Ziegler YS, Katzenellenbogen JA. Characterization of the estrogen receptor and its dynamics in MCF-7 human breast cancer cells using a covalently attaching antiestrogen. *Endo* 115: 143-152, 1984
- ¹²¹ Saceda M, Lippman ME, Chambon P, Lindsey RK, Puente M, Martin MB. Regulation of the Estrogen Receptor in MCF-7 cells by Estradiol. *Mol Endo* 2: 1157-62, 1988
- ¹²² Alexander IE, Clarke CL, Shine J, Sutherland RL. Progesterone Inhibition of Progesterone Receptor Gene Expression in Human Breast Cancer Cells. *Mol Endo* 3: 1377-1386, 1989
- ¹²³ Χρυσόχου Μ. Καρκίνος του Μαστού στην Ελλάδα, Σταδιοποίηση και Επιβίωση. Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Έδρα Υγιεινής και Επιδημιολογίας, 1980
- ¹²⁴ Fountzilas G, Vasilaros St, Koukouras D et al. Prognostic Variables in Greek Patients with Stage II Breast Cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. pp. 125-133, 1997 *European School of Oncology Training Course*, Sept 2000.
- ¹²⁵ Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The Relation between survival and age at diagnosis of breast cancer. *N Engl J M* 315(9): 559-563, 1986
- ¹²⁶ Chiedozi LC, Huff KK, Wesley ME, Lippman ME. Progesterone receptors in advanced breast cancer. *West Afr J Med* 9(3): 208-13, 1990
- ¹²⁷ Κορομάντζου Μ, Πατέρας Χ, Γαρουφαλή Α, Γιώτη Ι, Αλοστολίκας Ν και Αγκάντη Ν. Συνάρτηση Ορμονικών Υποδοχέων Οιστρογόνων και Προγεστερόνης με κλινικο-παθολογοανατομικούς παράγοντες στον πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού. 3^ο πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου, Αθήνα 30/11 - 2/12/2000.
- ¹²⁸ Πατέρας Χ, Κορομάντζου Μ, Γαρουφαλή Ν, Χρυσόχου Μ, Μισιτζής Ι, Καρυδά Ε, Στραβόλαιμος Κ και Αγκάντη Ν Στατιστική επεξεργασία αποτελεσμάτων Ορμονικών Υποδοχέων Οιστρογόνων και Προγεστερόνης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού στη δεκαετία 1981-1995. 7ο Παν/μιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Εταιρία Ογκολόγων και Παθολόγων Ελλάδας, 2-4/4/98, Βήμα Κλινικής Ογκολογίας, Νο 4, Συμπλήρωμα 1998, σελ 141
- ¹²⁹ Koromantzou M et al 'Expression of estrogen and progesterone receptors in women with breast cancer during the period 1981-1997', Molecular Screening of Individuals at High Risk of Developing Cancer: Medical, Ethical, Legal and Social Issues, Αθήνα 19-21/4/1999
- ¹³⁰ Kinne DW, Ashikari R, Butler A, Boter C, Rosen PP and Schwartz M. Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer* 47: 2364, 1981
- ¹³¹ Yasui Y, Potter JD. The shape of age-incidence curves of female breast cancer by hormone-receptor status. *Cancer Causes Control* 10(5): 431-7, 1999
- ¹³² Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-related factors and risk of breast cancer in Relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol* 151(7): 703-14, 2000
- ¹³³ Leclercq G, Heuson J, Deboel M, Legros N, Longeval E, and Mattheiem W. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer. Progesterone Receptors in Normal and Neoplastic Tissues, edited by McGuire et al. Raven Press, New York. 1977
- ¹³⁴ Parl FF and Wagner PK. The histopathological evaluation of human breast cancer in correlation with estrogen receptor values. *Cancer* 46: 362, 1980
- ¹³⁵ Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, Urban JA, Miké V, Fracchia A and Schwarz MK. Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein. *Cancer Res.* 35: 3187-94, 1975
- ¹³⁶ Pearce PT, Myles KM, Funder JW. Oestrogen and progesterone receptor assays in breast tumors. The Prince Henry's Hospital experience, 1983-1990. *Med J Aust* 159(4): 227-31, 1993



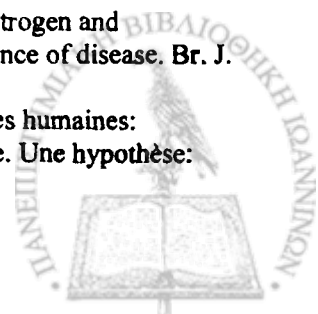
- ¹³⁷ Ashba J, Traish AM. Estrogen and progesterone receptor concentrations and prevalence of tumor hormonal phenotypes in older breast cancer patients. *Cancer Detect Prev* 23(3): 238-44, 1999
- ¹³⁸ Brooks SC, Saunder DE, Singhakowinta A and Vaitkevicius VK. Relation of tumor content of estrogen and progesterone receptors with response of patient to endocrine therapy. *Cancer* 46: 2775, 1980
- ¹³⁹ Pujol P, Daures JP, Thezenas S, Guilleux F, Rouanet P, Grenier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer* 83(4): 698-705, 1998
- ¹⁴⁰ Raabe NK, Hagen S, Haug E, Fossaa SD. Hormone receptor measurements and survival in 1335 consecutive patients with primary invasive breast carcinoma. *Int J Oncol* 12(5): 1091-6, 1998
- ¹⁴¹ Wilking N, Rutqvist LE, Nordenskjold B, Skoog L. Steroid receptor levels in breast cancer; Relationships with age and menopausal status. *Acta Oncol* 28(6): 807-10, 1989
- ¹⁴² Apostolikas N, Petrakis C and Agnantis N. The reliability of histologically negative auxiliary lymph nodes in breast cancer. *Path Res Pract* 184, 35-38, 1989
- ¹⁴³ Ricketts D, Turnbull L, Ryall G, Bakhshi R, Rawson NS, Gazet JC, Nolan C, Coombes RC. Estrogen and progesterone receptors in the normal female breast. *Cancer Res*; 51(7): 1817-22, 1991
- ¹⁴⁴ Pujol P, Hilsenbeck SG, Chamness GC, Elledge RM. Rising levels of estrogen receptor in breast cancer over 2 decades. *Cancer* 74(5): 1601-6, 1994
- ¹⁴⁵ Tuter AM, Sellers TA, Potter JD, Drinkard CR, Wiesner GL, Folsom AR. Association between family history of cancer and breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status. *Genet Epidemiol* 13(2): 207-21, 1996
- ¹⁴⁶ G.I.V.I.O. (Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation), Italy. Breast cancer estrogen and progesterone receptors: associations with patients' clinical and epidemiological characteristics. *Tumori* 77(6): 472-8, 1991
- ¹⁴⁷ Gorlich M, Jandrig B. Steroid hormone receptors related to parameters characterizing the biology of human breast cancer. *Tumori* 83(6): 930-7, 1997
- ¹⁴⁸ Balleine RL, Earl MJ, Greenberg ML, Clarke CL. Absence of progesterone receptor associated with secondary breast cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer* 79(9-10): 1564-71, 1999
- ¹⁴⁹ Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS, Mailliard JA, Wieand HS. Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *Cancer* 77(4): 683-90, 1996
- ¹⁵⁰ Mbonde MP, Amir H, Schwartz-Albiez R, Akslen LA, Kitinya JN. Expression of estrogen and progesterone receptors in carcinomas of the female breast in Tanzania. *Oncol Rep* 7(2): 277-83, 2000
- ¹⁵¹ Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, Winchester DJ, Winchester DP. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer* 86(8): 1511-9, 1999
- ¹⁵² Jain M, Miller AB. Tumor characteristics and survival of breast cancer patients in relation to premorbid diet and body size. *Breast Cancer Res Treat* 42(1): 43-55, 1997
- ¹⁵³ Santen R, Worgul T, Lipton A. Aminoglutethimide as treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Int Med* 96: 94-101, 1982
- ¹⁵⁴ Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312: 674, 1985
- ¹⁵⁵ Cascinelli N, Singletary E, Greco M, Ames F, Testori A, Baldini M, Morabito A, Bulafalino R, Shallenberger R, Guinee V, Leo E, Balch C. Long-term survival and prognostic factors for 2170 breast cancer patients treated at two cancer centers (Milan and Houston). *Tumori* 75: 123-131, 1989
- ¹⁵⁶ Rutqvist LE, Wallgren A. Long-term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 55: 658-65, 1985.
- ¹⁵⁷ The Cancer Registry of Norway. Survival of cancer patients: cases diagnosed in Norway 1953-1967. Oslo: The Norwegian Cancer society, 1985
- ¹⁵⁸ Meller CB, Ames F, Anderson GD. Breast cancer in 3,558 women: age as a significant determinant in the rate of dying and causes of death. *Surgery* 83: 123-32, 1978
- ¹⁵⁹ Rutqvist LE, Wallgren A. The influence of age on outcome in breast carcinoma. *Acta radiol Oncol* 22: 289-94, 1983
- ¹⁶⁰ Adami HO, Malke B, Mejrík O, Persson I, Bergkvist L, Stone B. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 56: 898-902, 1985
- ¹⁶¹ Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE, DiPetrillo T, Marchant DJ, Smith TJ, Safaii H, Schmid C, Homer MJ. Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year



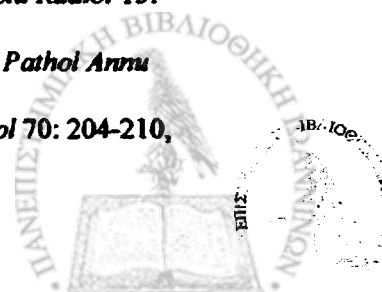
- locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(3): 545-52, 1993
- ¹⁶² Noyes RD, Spanos WJ, Montague ED. Breast cancer in women aged 30 and under. *Cancer* 49:1302-7, 1982
- ¹⁶³ Ribeiro GG, Swindell R. The prognosis of breast carcinoma in women aged less than 40 years. *Clin Radiol* 32: 231-6, 1981
- ¹⁶⁴ Mason BH, Holdaway IM, Mullins PR, Yee LH, Kay RG. Progesterone and estrogen receptors as prognostic variables in breast cancer. *Cancer Res* 43: 2985-2990, 1983
- ¹⁶⁵ McGuire WL: Prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Surv* 5: 527-536, 1980
- ¹⁶⁶ Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, Mouridsen HT, Bayer T, Keiding N; On behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Prognostic value of steroid hormone receptors. Multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. *Cancer Res* 47: 6126-6133, 1987
- ¹⁶⁷ Hilf R, Feldstein IL, Gibson SL, Savlov ED. The relative importance of estrogen receptor analysis as a prognostic factor for recurrence or response to chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 45:1993, 1980
- ¹⁶⁸ Knight WA, Livingston RB, Gregory BJ and McGuire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence of breast cancer. *Cancer Res.* 37: 4669, 1977
- ¹⁶⁹ Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA et al. Estrogen receptor: A prognostic feature in breast cancer. *Cancer* 47: 554, 1981
- ¹⁷⁰ Shapiro CM, Schifeling D, Bitran JD, Desser RK, Rochman K, Michel A, Shapiro R, Evans R, Kozloff MF, Recant W and Billings AA. Prognostic value of the oestrogen receptor level in pathologic stage 1 and 2 adenocarcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 19: 119, 1982
- ¹⁷¹ Blamey RW, Bishop HM, Blake JRS, Doyle PJ, Elston CW, Haybittle JL, Nickolson RJ and Griffiths K Relationship between primary breast tumor receptor status and patient survival. *Cancer* 46 (Suppl): 2765, 1980
- ¹⁷² Cooke T, George D, Shields R, Maynard P and Griffiths K. Oestrogen receptors and prognosis in early breast cancer. *Lancet* 1: 995, 1979
- ¹⁷³ Cróton R, Cooke T, Holt S, George WD, Nickolson R and Griffiths K. Oestrogen receptors and survival in breast cancer. *Br Med J* 283: 1289, 1981
- ¹⁷⁴ McGuire WL. Steroid hormone receptors in breast cancer treatment strategy. *Recent Prog Horm Res* 36: 135, 1980
- ¹⁷⁵ Shek LLM, Godolphin W. Model for breast cancer survival: relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration, and tumor necrosis. *Cancer Res* 48: 5565-5569, 1988
- ¹⁷⁶ Butler JA, Bretsky S, Mendez-Botel C, Kiane DW. Estrogen receptor protein of breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer* 55:1178-1181, 1985
- ¹⁷⁷ Fisher B, Fisher ER, Redmond C, Brown A and Contributing NSABP Investigators. Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 7: 147-160, 1986
- ¹⁷⁸ Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R and Other Contributing National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 6: 1076-1087, 1988
- ¹⁷⁹ Gapstur SM, Dupuis J, Gant P, Collita S, Winchester DP. Hormone receptor status of breast tumors in black, Hispanic, and non-Hispanic white women. *Cancer* 77: 1465-1471, 1996
- ¹⁸⁰ Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Rong ZT, Thelmo WL, Fleisher J, Greene GL Immunocytochemical estrogen and progestin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlation and relationship to endocrine response and survival. *Cancer* ; 66(8):1663-70, 1990
- ¹⁸¹ Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 15: 20-25, 1988
- ¹⁸² Saez S, Cheix F, Asselain B. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 3: 345-354, 1983
- ¹⁸³ Raemaekers JMM, Beex LVAM, Koenders AJM, Pieters GFFM, Smals AGH, Benraad ThJ, Kloppenborg PWC and the Breast Cancer Group. Disease-free interval and estrogen receptor activity



- in tumor tissue of patients with primary breast cancer; analysis after long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 6: 123-130, 1985
- ¹⁸⁴ Coradini D, Oriana S, Biganzoli E, Marubini E, Boracchi P, Bresciani G, Di Fronzo G, Daidone MG. Relationship between steroid receptors (as continuous variables) and response to adjuvant treatments in postmenopausal women with node-positive breast cancer. *Int J Biol Markers* 14(2): 60-7, 1999
- ¹⁸⁵ Lethaby AE, Mason BH, Harvey VJ, Holdaway IM. Survival of women with node negative breast cancer in the Auckland region. *N Z Med J* 109(1029): 330-3, 1996
- ¹⁸⁶ Huseby RA, Ownby HE, Brooks S, Russo J. Evaluation of the predictive power of progesterone receptor levels in primary breast cancer: a comparison with other criteria in 559 cases with a mean follow-up of 74.8 months. The Breast Cancer Prognostic Study Associates. *Henry Ford Hosp Med* 38(1): 79-8, 1990
- ¹⁸⁷ Hupperets PS, Volovics L, Schouten LJ, Jager JJ, Schouten HC, Hillen HF, Blijham GH. The prognostic significance of steroid receptor activity in tumor tissues of patients with primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 20(6): 546-51, 1997
- ¹⁸⁸ Mason BH, Holdaway IM, Skinner SJ, Kay RG. The relationship of urinary and plasma androgens to steroid receptors and menopausal status in breast cancer patients and their influence on survival. *Breast Cancer Res Treat* 32(2): 203-12, 1994
- ¹⁸⁹ Robertson JF, Cannon PM, Nicholson RI, Blamey RW. Oestrogen and progesterone receptors as prognostic variables in hormonally treated breast cancer. *Int J Biol Markers* 11(1): 29-35, 1996
- ¹⁹⁰ Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences. *Cancer* 64(1): 196-202, 1989
- ¹⁹¹ Bernoux A, de Cremoux P, Laine-Bidron C, Martin EC, Asselain B, Magdelenat H. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res Treat* 49(3): 219-2, 1998
- ¹⁹² Gazetas P, Estabrook A, O'Neil J, Sciacca R. Importance of adequate staging and of hormone receptors in women older than age 70 with breast cancer. *Ann Surg* 216(1): 22-6, 1992
- ¹⁹³ Soreide JA, Lea OA, Kvinnsland S. Cytosol protein content and prognosis in operable breast cancer. Correlations with steroid hormone receptors and other prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 20(1): 25-32, 1991
- ¹⁹⁴ Altomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, Syrjanen K. Hormone receptors as prognostic factors in female breast cancer. *Ann Med* 23(6): 643-8, 1991
- ¹⁹⁵ Saad Z, Vincent M, Bramwell V, Stitt L, Duff J, Girotti M, Jory T, Heathcote G, Turnbull I, Garcia B. Timing of surgery influences survival in receptor-negative as well as receptor-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 30A(9): 1348-52, 1994
- ¹⁹⁶ Cooper LS, Gillett CE, Patel NK, Barnes DM, Fentiman IS. Survival of premenopausal breast carcinoma patients in relation to menstrual cycle timing of surgery and estrogen receptor/progesterone receptor status of the primary tumor. *Cancer* 86(10): 2053-8, 1999
- ¹⁹⁷ Horwitz KB. How do breast cancers become hormone resistant? *J Steroid Biochem Mol Biol* 49(4-6): 295-302, 1994
- ¹⁹⁸ Horwitz KB. Hormone-resistant breast cancer or "feeding the hand that bites you". *Prog Clin Biol Res* 387: 29-45, 1994
- ¹⁹⁹ Jarvinen TA, Pelto-Huikko M, Holli K, Isola J. Estrogen receptor beta is co expressed with ER-alpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 156(1): 29-35, 2000
- ²⁰⁰ Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 51(3): 227-38, 1998
- ²⁰¹ Πετράκη Κ. Συγκριτική Μελέτη της Περιεκτικότητας των Καρκινωματώδων Κυττάρων σε Ορμονικούς Υποδοχείς Οιστρογόνων-Προγεστερόνης με Διάφορες Παραμέτρους του Καρκίνου του Μαστού και Συσχέτιση της Βιοχημικής Μεθόδου Προσδιορισμού των Ορμονικών Υποδοχέων με την Μέθοδο του Ανοσοφθορισμού- Ανάλυση 250 Περιπτώσεων Πρωτοπαθούς Καρκίνου του Μαστού. Διατριβή επί διδακτορία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. 1976
- ²⁰² Howat JMT, Barnes DM, Harris M and Swindell R. The association of cytosol oestrogen and progesterone receptors with histological features of breast cancer and early recurrence of disease. *Br. J. Cancer* 47: 629, 1983
- ²⁰³ Martin M, Jacquemier J, Rolland PH, Rolland AM et Toga M. Tuemurs mammaires humaines: Corrélations entre les récepteurs hormonaux stéroïdiens et l'anatomie pathologique. Une hypothèse:



- valeur pronostique des récepteurs hormonaux. *Bull. Cancer* 65, 4 : 383, 1978
- ²⁰⁴ Keshgegian AA. Biochemically estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive breast carcinoma. Immunocytochemical hormone receptors and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*, 118(3): 240-4, 1994
- ²⁰⁵ Glaubitz LC, Bowen LJ, Cox ED, et al. Elastosis in human breast cancer. Correlation with sex steroid receptors and comparison with clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med* 108: 27-30, 1984
- ²⁰⁶ Masters JRW, Sangster K, Hawkins RA, et al. Elastosis and estrogen receptors in human breast cancer. *Br J Cancer* 33 : 342-343, 1976
- ²⁰⁷ Rasmussen BB, Pedersen BV, Thorpe SM, et al. Elastosis in relation to prognosis in primary breast carcinoma. *Cancer Res* 45: 1428-1430, 1985
- ²⁰⁸ Contesso G, Delarue JC, Mouriessse H, et al. Anatomopathologie du cancer de sein et récepteurs hormonaux. *Pathol Biol* 31: 747-754, 1983
- ²⁰⁹ Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Senie RT, Schwarz MK, Schottenfeld D and Farr GH. Estrogen receptor protein (ERP) and the histopathology of human mammary carcinoma. *Hormones, Receptors and Breast Cancer*, edited by McGuire WL, p 71, Raven Press, 1978
- ²¹⁰ Maynard PV, Davies CJ, Blamey RW, Elston CW, Jonson J and Griffiths K. Relationship between oestrogen receptor content and histological grade in human primary breast tumors. *Br J Cancer* 38: 745, 1978
- ²¹¹ Van Bogaert LJ, Maldague P. Histologic classification of pure primary epithelial breast cancer. *Human Pathology* Vol. 180, pp. 38-43, 1996
- ²¹² Ellis IO, et al. Pathologic prognostic factors in Breast Cancer II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long term follow up. *Histopathology* Vol. 20 pp. 479-489, 1992
- ²¹³ Mohammed RJ, et al. Estrogen and Progesterone receptors in human breast cancer. Correlation with histologic subtype and degree of differentiation. *Cancer* Vol. 58 pp. 1076-1081, 1986
- ²¹⁴ Azzopardi JC. Problems in Breast Pathology. Philadelphia, WB Saunders, pp. 244-274, 1979
- ²¹⁵ Elston CW, Gresman GA, Rao GS, et al. The Cancer Research Campaign (King's/Cambridge) trial for early breast cancer: Clinico-pathological aspects. 45: 655-669, 1982
- ²¹⁶ World Health Organization. Histologic Typing of Breast Tumors, International Histologic Classification of Tumors. 2nd ed. No. 2. Geneva, World Health Organization, p. 19, 1981
- ²¹⁷ Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the national surgical adjuvant breast project (protocol no. 4). *Cancer* 36: 1-85, 1975
- ²¹⁸ Sakamoto G. Histological classification of the breast cancer. *Jpn J Cancer Clin* 31 (Suppl): 105-113, 1985
- ²¹⁹ Sakamoto G. Histological classification of the breast cancer. *Jpn J Cancer Clin* 32 (Suppl 1): 197-204, 1986
- ²²⁰ Sacamoto G, Sugano H, Hartmann WH. Comparative pathological study of breast carcinoma among American and Japanese women. In *Breast Cancer* edited by McGuire WL. *Advances in Research and Treatment*. New York, Plenum, vol 4: 211-231, 1981
- ²²¹ Rosen PP, Ashikary R, Thaler H, et al. A comparative study of some pathologic features of mammary carcinoma in Tokyo, Japan and New York, USA. *Cancer* 39: 429-434, 1977
- ²²² Γαρουφαλή Α, Πατέρας Χ, Κορομάντζου Μ, Γιώτη Ι, Αλοστολίκας Ν, Αγκάντη Ν Συναρτηση Ορμονικών Υποδοχέων Οιστρογόνων και Προγεστερόνης με κλινικο-παθολογοανατομικούς παράγοντες στον πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα 29-31/3/01, *Βήμα κλινικής Ογκολογίας*, Vol 4, Supplement 2001, σελ 144
- ²²³ Fu YS, Maksem JA, Hubay CA, et al. The relationship of breast cancer morphology and estrogen receptor protein status. In *Progress in Surgical Pathology* edited by Fenoglio CM and Wolf M. Vol. 3. New York, Masson, pp. 65-76, 1981
- ²²⁴ Page DL Anderson TJ. Diagnostic Histopathology of the Breast. New York, Churchill Livingstone pp. 198-205, 1987
- ²²⁵ Rosen PP. The pathological classification of human mammary carcinoma: Past, present and future. *Ann Clin Lab Sci* 9: 144-156, 1979
- ²²⁶ Wallgren A, Silferersward C, Ecklung G. Prognostic factors in mammary carcinoma. *Acta Radiol* 15: 1-16, 1976
- ²²⁷ Andersen JA, Carter D, Linell F. A symposium on sclerosing duct lesions of the breast. *Pathol Annu* 21(2): 145-179, 1986
- ²²⁸ Carstens PHB. Tubular carcinoma of the breast. A study of frequency. *Am J Clin Pathol* 70: 204-210, 1978



- ²²⁹ Castens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast. A long term follow-up. *Histopathology* 9: 271-280, 1985
- ²³⁰ Carstens PHB, Huvos AG, Foote FW, et al. Tubular carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Clin Pathol* 58: 231-238, 1972
- ²³¹ Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA, Tubular carcinoma of the breast. Association with multicentricity, bilaterality and family history of mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol* 73: 25-30, 1981
- ²³² Lagios MD, Rose MR, Margolin FR. Tubular carcinoma of the breast. Association with multicentricity, bilaterality and family history of mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol* 73: 25-30, 1981
- ²³³ McBoyle MF, Razek HA, Carter JL, et al. Tubular carcinoma of the breast: An institutional review. *Am Surg* 63: 639-645, 1997
- ²³⁴ Patchefsky AS, Shaber GS, Schwartz GF, et al. The pathology of breast cancer detected by mass population screening. *Cancer* 40: 1659-1670, 1977
- ²³⁵ Peters GN, Wolff M, Haagensen CD. Tubular carcinoma of the breast - Clinical pathological correlations based on 100 cases. *Ann Surg* 193: 138-149, 1981
- ²³⁶ Tobon H, Salazar H. Tubular carcinoma of the breast. Clinical, histological and ultrastructural observations. *Arch Pathol Lab Med* 101: 310-316, 1977
- ²³⁷ Αγκνάντη Ν, Αποστολίκας Ν, Πατρά Ε, Νανοπούλου Β, Σφήκας Κ. Σπάνιοι τύποι του Καρκίνου του Μαστού. (Ιστολογική Επανεκτίμηση 1000 Περιστατικών). *Αρχαία Ιατρικών Εταιριών Τόμος 9, Νο 2, σελ 269-271, 1983*
- ²³⁸ Berg JW, Punter RVP. Breast cancer. *Cancer* 75: 257-269, 1995
- ²³⁹ Chinyama CN, Davies JD. Mammary mucinous lesions: Congeners, prevalence and important pathological associations. *Histopathology* 29 : 533-539, 1996
- ²⁴⁰ Fisher ER, Palekar AS. Solid and mucinous varieties of so-called mammary carcinoid tumors. *Am J Clin Pathol* 72: 909-916, 1979
- ²⁴¹ Lee BJ, Hauser H. Pack GT. Gelatinous carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 59: 841-857, 1934
- ²⁴² McDivitt RW, Stewart JW, Berg FW, Tumors of the Breast. Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 2. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, pp. 55-57, 1968
- ²⁴³ Melamed MR, Robbins GF, Foote FW Jr. Prognostic significance of gelatinous mammary carcinoma. *Cancer* 14: 699-704, 1961
- ²⁴⁴ Silverberg SG, Kay S, Chitale AR, et al. Colloid carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 55: 355-363, 1971
- ²⁴⁵ Veronesi U, Gennari L, II. Carcinoma gelatinoso della mammella. *Tumori* 46: 119-155, 1960
- ²⁴⁶ Clayton F. Pure mucinous carcinomas of breast. Morphologic features and prognostic correlates. *Hum Pathol* 17: 34-38, 1986
- ²⁴⁷ Rasmussen BB, Rose C, Christensen I. Prognostic factors in primary mucinous carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 87: 155-160, 1987
- ²⁴⁸ Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, et al. Argyrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas. Relation to histopathologic and clinical factors. *Am J Clin Pathol* 84: 737-740, 1985
- ²⁴⁹ Rasmussen BB. Human mucinous breast carcinomas and their lymph node metastases. A histological review of 247 cases. *Path Res Pract* 180: 377-382, 1985
- ²⁵⁰ Bloom HJG, Richardson WW, Field JR. Host resistance and survival in carcinoma of breast. A study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1411 cases of breast cancer followed for 20 years. *Br Med J* 3: 181-187, 1970
- ²⁵¹ Richardson RW. Medullary carcinoma of the breast: A distinctive tumor type with a relatively good prognosis following radical mastectomy. *Br J Cancer* 10: 415-423, 1956
- ²⁵² Simpson T, Thirlby RC, Dail DH. Surgical treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. 10 to 20 years follow-up. *Arch Surg* 127: 468-472, 1992
- ²⁵³ Donegan WL, Perez- Mesa CM. Lobular carcinoma : An indicator for elective biopsy of the second breast. *Am Surg* 176: 178, 1972
- ²⁵⁴ Henson D, Tarone R. A study of lobular carcinoma of the breast based on the Third National Cancer Survey in the United States of America. *Tumori* 65: 133-142, 1979
- ²⁵⁵ Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: Incidence and variants. *Histopathology* 3: 467-488, 1979
- ²⁵⁶ Newman W. Lobular carcinoma of the female breast. Report of 73 cases. *Ann Surg* 164: 305-314, 1966



- ²⁵⁷ Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-120, 1996
- ²⁵⁸ Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma: Is it different from Infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 73: 1673-1677, 1994
- ²⁵⁹ Steinbrecher JS, Silverberg SG, Signet ring cell carcinoma. The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma? *Cancer* 37: 828-840, 1976
- ²⁶⁰ Γαρουφαλή Α, Πατέρας Χ, Κορομάντζου Μ και Αγνάντη Ν. Κατανομή ορμονικών Υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης ανά Στάδιο, Grade και Ιστολογικό Τύπο στον πρωτοπαθή καρκίνο του Μαστού. 1^ο Διεθνές Συνέδριο 'Πρόληψη και Έγκαιρη Διάγνωση για καλύτερη αντιμετώπιση του καρκίνου. Διεθνής Στρατηγική. Εκπαιδευτικό Κέντρο Εθνικής Τραπέζης, 15-17/3/2001
- ²⁶¹ Gaabe G. Der Gallertkrebs der Brustdruse. *Beitr Klein Chir* 60: 760-807, 1908
- ²⁶² Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast; The prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 60: 605-662, 1989
- ²⁶³ Γαρουφαλή Α, Πατέρας Χ, Κορομάντζου Μ και Αγνάντη Ν. Συνάρτηση Ορμονικών Υποδοχέων με κλινικο-παθολογοανατομικούς παράγοντες στον πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού. *Ογκολογική Ενημέρωση*, της Ελληνικής Αντικαρκινικής Εταιρίας, (υπό δημοσίευση), 2001
- ²⁶⁴ Azzopardi JG, Chepick OF, Hartmann WH, et al. Histologic typing of breast tumors. *Am J Clin Pathol* 78:806-816, 1986
- ²⁶⁵ Helin EJ, Helle MJ, Kollioniemi OP, et al. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in human breast carcinoma. Correlation with histopathology and DNA flow cytometry. *Cancer* 63:1761-1767, 1989
- ²⁶⁶ McCarty KS, Jr, Barton TK, Fetter BF, et al. Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. *Cancer* 46: 2851-2858, 1980
- ²⁶⁷ Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 women. *Cancer* 57: 1171-1180, 1986
- ²⁶⁸ Antoniadou K, Spector H. Correlation of estrogen receptor levels with histology and cytology in human breast cancer. *Am J Clin Pathol* 71: 497-503, 1979
- ²⁶⁹ Lasser ML, Rosen PP, Senie RT, et al. Estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma; Correlations with epidemiology and pathology. *Cancer* 48 : 299-309, 1981
- ²⁷⁰ Ansher MS, Jones P, Prosnitz LR, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 218: 22-28, 1993
- ²⁷¹ Pich A, Bossolati G, DiCarlo F. Production of casein and presence of oestrogen receptors in human breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 58: 1483-1484, 1977
- ²⁷² Agnantis N, Behraki E, Gnardellis Ch, Vassilaki V and Mahera H. Comparative study of 5-year survival in no special type ductal and mixed type breast cancer. *The Breast*. I, 196-198, 1992
- ²⁷³ Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 76: 1234-1240, 1997
- ²⁷⁴ Pedersen L, Holcg S, Schiodt T. Medullary carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 15: 53-56, 1988
- ²⁷⁵ Ridolfi RL, Rosen PP, Thaler H. Nevus cell aggregates associated with lymph nodes: Estimated frequency and clinical significance. *Cancer* 39:164 -171, 1977
- ²⁷⁶ Loreta J, Marinosa ML, Corominas JM, et al. Medullary carcinoma of the breast: An ultra structural morphometric study of nine cases. *Ultrastruct Pathol* 21: 499-507, 1997
- ²⁷⁷ Moore OS Jr, Foote FW Jr. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* 2: 635-642, 1949
- ²⁷⁸ Pandis N, Heims S, Bardi G, et al. Chromosome analysis of 20 breast carcinomas: Cytogenetic multiclonality and caryotype-pathologic correlations. *Genes Chromosomes Cancer* 5: 235-238, 1993
- ²⁷⁹ Haagensen CD. Diseases of the Breast, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, pp. 790-797, 1986.
- ²⁸⁰ Schwartz GF. Solid circumscribed carcinoma of the breast. *Ann Surg* 169: 165-174, 1969.
- ²⁸¹ Gaabe G Der Gallertkrebs der Brustdruse. *Beitr Klin Chir* 60:760-807, 1908
- ²⁸² Gilks B, Tavassoli FA. Co existence of intracytoplasmic lumens and membrane - bound vesicles in an invasive carcinoma arising in a cystosarcoma phyllodes. *Ultrastruct Pathol* 12: 631-642, 1988

