

# Perfil dos hormônios da tireoide em pacientes com câncer de mama em estado de menopausa

*Thyroid hormone profile in breast cancer patients in postmenopause*

Sandro José Conde<sup>1</sup>, Renata de Azevedo Melo Luvizotto<sup>1</sup>, Maria Teresa de SÍbio<sup>1</sup>, Patrícia Pinto Saraiva<sup>2</sup>, Maria Mitzi Brentani<sup>3</sup>, Célia Regina Nogueira<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar o perfil dos hormônios tireóideos (HTs) em pacientes pós-menopausa portadoras de carcinoma de mama (CaM). **Sujeitos e métodos:** Participaram 12 pacientes com CaM em estágio I ou II sem intervenções que pudessem interferir na progressão tumoral e um grupo controle com 18 pacientes em pós-menopausa sem CaM. Foram dosados os níveis séricos de anticorpo antitiroperoxidase (TPOAB), hormônio estimulante da tireoide (TSH), tiroxina livre (T4L), estradiol (E2), hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) antes e após a cirurgia, e realizada a imunohistoquímica dos receptores de estrógeno (ER) e progesterona (PR). **Resultados:** Quatro pacientes com CaM apresentaram alterações do perfil hormonal tireoidiano: dois hipertireoidismo, um hipotireoidismo e positividade TPO-AB, todas com ER e PR positivos. Os níveis de TSH dessas pacientes não foram diferentes dos níveis encontrados no grupo controle ( $1,89 \pm 1,56$  vs.  $2,86 \pm 3,12$  mUI/mL), porém os níveis de T4L nas pacientes com CaM foram estatisticamente maiores que o controle ( $1,83 \pm 0,57$  vs.  $1,10 \pm 0,20$  ng/dL). **Conclusão:** Esses resultados reforçam a necessidade de avaliação do *status* tireoidiano em pacientes com CaM, uma vez que, na ausência de E2, mudanças clínicas nos HTs podem atuar em vias controladas pelo E2. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(4):238-43

## Descritores

Hormônios tireóideos; neoplasias da mama; hipertireoidismo; pós-menopausa

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine thyroid hormone (TH) profile in postmenopausal patients with breast cancer (BC). **Subjects and methods:** 12 CaM patients stages I or II, without interventions that could interfere with tumor progression were selected, as well as and a control group with 18 postmenopausal women without CaM. We measured serum anti-thyroperoxidase antibody (TPOAB), thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4L), estradiol (E2), follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH), before and after surgery, besides immunohistochemistry for estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors. **Results:** Four patients with CaM showed changes in thyroid hormone profile: two had hyperthyroidism, one hypothyroidism, and one was positive for TPO-AB. All of them positive for ER and PR. TSH levels in breast cancer patients were not different from levels found in the control group ( $1.89 \pm 1.56$  vs.  $2.86 \pm 3.12$  mIU/mL), but the levels of T4L in patients with CaM were statistically higher than those of the control group ( $1.83 \pm 0.57$  vs.  $1.10 \pm 0.20$  ng/dL). **Conclusion:** These results reinforce the need for assessment of thyroid status in CaM patients, since in the absence of E2, changes in clinical HTs can act in E2-controlled processes. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(4):238-43

## Keywords

Thyroid hormones; breast neoplasms; hyperthyroidism; postmenopause

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP, Brasil  
<sup>2</sup> Departamento de Odontologia, Universidade Sagrado Coração (USC), Bauru, SP, Brasil  
<sup>3</sup> Departamento de Radiologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

**Correspondência para:**  
 Sandro José Conde  
 Departamento de Clínica Médica,  
 Unesp  
 Distrito de Rubião Júnior, s/n  
 18618-970 – Botucatu, SP, Brasil  
 condesan@yahoo.com.br

Recebido em 2/Dez/2011  
 Aceito em 20/Mar/2012

## INTRODUÇÃO

O crescimento e o desenvolvimento das mamas requerem a ação coordenada de muitos hormônios: prolactina, estrógeno (E2), progesterona, esteroides, adrenais, insulina, hormônio de crescimento e hormônios tireóideos (1,2). Os hormônios tireóideos (HTs) não são essenciais para o desenvolvimento dos ductos mamários, mas parecem estimular o desenvolvimento dos lóbulos dessas glândulas (3).

Em adenocarcinomas mamários (CaM), foi demonstrado que os HTs são necessários para o desenvolvimento de alguns tumores estrógenos dependentes em rato (4,5).

Ainda é grande a controvérsia sobre o papel desses hormônios, tanto na etiologia quanto no tratamento do CaM. Alguns autores encontraram associação entre a suplementação de HTs e aumento do risco de CaM (6,7). Por outro lado, Vorherr (8) descreve um aumento na sobrevida em pacientes hipertireóideas com CaM e sugere que o hipertireoidismo parece proteger contra o desenvolvimento de câncer de mama por aumentar a globulina ligadora de hormônios esteroides e por diminuir a atividade estrogênica sobre o tecido mamário.

Observou-se, também, aumento no risco e incidência de CaM em pacientes hipertireóideas (9-11). Supostamente o epitélio mamário torna-se sensível ao E2, prolactina e carcinogênicos. Além disso, em pacientes hipertireóideas, os ovários tornam-se mais sensíveis à estimulação gonadotrófica, resultando em secreção estrogênica aumentada (8).

Um recente estudo clínico com pacientes portadoras de CaM estágio I ou II e idade entre 35 e 84 anos do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp revelou que 58% (15 pacientes) apresentavam algum tipo de doença tireoidiana, sendo o hipertireoidismo o distúrbio mais frequente (31%), tendo diferença significativa em relação aos controles sem CaM ( $p < 0,05$ ); 20 pacientes eram menopausadas (76,9%), das quais 50% apresentavam doenças tireoidianas (sendo 35% de hipertireoidismo) (12).

Se, por um lado, observações clínicas (8,13,14) e epidemiológicas (10) reforçam uma relação entre disfunção da glândula tireoide com aumento do risco de CaM, os estudos são contraditórios no que se refere ao tipo de doença tireoidiana que influencia o CaM.

Sabe-se que o E2 e o *status* hormonal da paciente são importantes para a proliferação e o tratamento do CaM (15), quanto aos HTs, apesar de os estudos epidemiológicos serem ainda contraditórios em relação a sua

influência (8-12,16,17); estudos laboratoriais demonstram sua capacidade de induzir a proliferação do CaM com receptor de estrógeno (ER) positivo (18). Dessa forma, nosso objetivo foi verificar o perfil dos HTs em pacientes pós-menopausa portadoras de CaM.

## SUJEITOS E MÉTODOS

Foram selecionados 12 pacientes do sexo feminino, menopausadas, com carcinoma de mama estágio grau I ou II, do Hospital do Câncer de São Paulo entre os meses de março e julho de 2008, com o prévio esclarecimento e assinatura do termo de consentimento já aprovado pelo Comitê de Ética Médica para Desenvolvimento de Pesquisa em Humanos, do próprio Hospital do Câncer.

Os critérios de elegibilidade de pacientes à pesquisa foram: 1. Mulheres com idade maior ou igual a 30 anos; 2. Câncer de mama estágio I ou II. Os critérios de exclusão foram: 1. Ter sido submetida à radioterapia ou quimioterapia; 2. Ter feito uso de terapia de reposição hormonal; 3. Doença de tireoide de qualquer natureza, previamente diagnosticada; 4. Falência renal crônica ou elevação recente da creatinina sérica para valores maiores do que duas vezes o limite superior da normalidade esperada para a idade; 5. Função hepática anormal evidenciada por valores de TGO, TGP, bilirrubina e/ou fosfatase alcalina maiores do que duas vezes o limite superior de normalidade; 6. Ter feito uso de betabloqueadores, aspirina, heparina, fenitoína, esteroides ou dopamina, um mês antes do início e/ou durante o estudo; 7. Ter usado contrastes iodados por um período de seis meses antes do início e/ou durante o estudo.

Para o grupo controle, foram avaliadas 18 pacientes na pós-menopausa com mamografias indicando ausência de CaM. As mamografias foram realizadas na mesma semana em que a anamnese e a amostra de sangue foram coletadas.

Após a cirurgia, foram realizadas novas dosagens desses hormônios séricos no laboratório de análises clínicas da Faculdade de Medicina da Unesp, a fim de confirmar os dados anteriormente obtidos.

## Imunoistoquímica

A presença de ER e PR nos tumores foi determinada por coloração imunoistoquímica usando anticorpos policlonais “*rabbit anti-human ER-Beta*” e “*mouse anti-human PR*” (Upstake Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY, USA). Anticorpos secundários biotinizados (*anti-mouse*

IgG ou *anti-rabbit* IgG) foram obtidos da Vector Laboratories (Burlingame, CA, USA). As reações foram realizadas com o complexo avidina/biotina peroxidase. Amostras previamente conhecidas como positivas para esses marcadores foram utilizadas como controle positivo.

### Dosagens hormonais

As dosagens hormonais [anticorpo antitiroperoxidase (TPOAB), hormônio estimulante da tireoide (TSH), tiroxina livre (T4L), estradiol (E2), hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)] foram realizadas utilizando-se kits comerciais, pelo método da quimioluminescência (DPC-Medlab).

### RESULTADOS

Por meio da imunoistoquímica, foi possível verificar a presença dos ERs e progesterona nessas células. Alguns outros dados foram retirados do prontuário de cada paciente para apurar a caracterização. Esses dados encontram-se sintetizados na tabela 1.

Antes do início da cirurgia de cada paciente, foi obtida alíquota de sangue para análise do perfil hormonal, com confirmação dos resultados após a cirurgia. Os dados dessas dosagens encontram-se na tabela 2. Observamos que as pacientes números 1 e 5 apresentavam hipertireoidismo clínico (TSH < 0,4 mUI/mL para T4L > 1,9 ng/dL). As pacientes 6 e 11 apresenta-

**Tabela 1.** Caracterização de 12 pacientes com Ca de mama segundo seu tipo histológico, estadiamento tumoral, tempo após a menopausa e resultado da imunoistoquímica do receptor de estrógeno (ER) e receptor de progesterona (PR)

Nº do caso	Idade	Diagnóstico	Estadiamento	Menopausa (anos)	Imunoistoquímica
01	76	CLI	T(4) N(1) M(0)	34	ER(+); PR(+)
02	58	CDI	T(2) N(0) M(0)	02	ER(+); PR(-)
03	60	CDI	T(2) N(0) M(0)	15	ER(-); PR(-)
04	71	CLI	T(1) N(0) M(0)	20	ER(+); PR(+)
05	78	CDI	T(2) N(0) M(0)	32	ER(+); PR(+)
06	72	CDI	T(1) N(2) M(0)	27	ER(+); PR(+)
07	50	CDI	T(2) N(1) M(0)	02	ER(+); PR(-)
08	59	CDI	T(2) N(0) M(0)	10	ER(+); PR(-)
09	76	CDI	T(1) N(0) M(0)	23	ER(+); PR(+)
10	65	CDI	T(2) N(1) M(0)	15	ER(-); PR(+)
11	59	CDI	T(2) N(0) M(0)	05	ER(+); PR(+)
12	76	CDI	T(4) N(0) M(0)	21	ER(+); PR(-)

CDI: carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobular infiltrante.

**Tabela 2.** Dosagens séricas realizadas nas pacientes com adenocarcinoma de mama pelo método da quimioluminescência

Pacientes	TPOAB <sup>(1)</sup> UI/mL	TSH <sup>(2)</sup> mUI/mL	T4L <sup>(3)</sup> ng/dL	E2 <sup>(4)</sup> pg/mL	FSH <sup>(5)</sup> mUI/mL	LH <sup>(6)</sup> mUI/mL
01*	11,5	0,034	3,38	< 20,0	91,6	40,9
02	< 10,0	3,03	1,48	26,7	65,7	29,8
03	22,3	1,22	1,78	< 20,0	84,7	31,0
04	22,9	0,962	1,44	26,8	51,9	27,2
05*	< 10,0	0,304	1,94	< 20,0	32,4	10,9
06*,&	354	5,11	1,26	< 20,0	42,4	30,7
07	< 10,0	1,85	2,30	26,9	122	56,9
08	23,9	1,83	1,75	26,1	101	39,3
09	13,5	1,34	1,85	28,2	74,8	27,7
10	18,4	0,917	1,85	23,8	31,1	18,1
11#	< 10,0	4,47	1,39	< 20,0	20,0	16,4
12	< 10,0	1,60	1,53	< 20,0	44,3	12,1

(1) Normalidade da dosagem de anticorpo antitiroperoxidase – ANTI-TPO: < 35,00UI/mL = negativo. (2) Normalidade da dosagem de hormônio estimulante da tireoide – TSH: 0,4 a 4,0 mUI/mL. (3) Normalidade da dosagem de tiroxina livre – T4L: 0,8 a 1,9 ng/dL. (4) Normalidade da dosagem de estradiol – E2: pós-menopausa = 0 a 30 pg/mL. (5) Normalidade da dosagem de hormônio folículo estimulante – FSH: pós-menopausa = 21,7 a 153 mUI/mL. (6) Normalidade da dosagem de hormônio luteinizante – LH: pós-menopausa = 11,3 a 40,0 mUI/mL. \* = hipertireoidismo clínico; # = hipotireoidismo subclínico; & = positividade para TPOAB.

ram níveis de TSH elevados ( $> 4,0\text{mUI/mL}$ ), mas com T4L dentro da normalidade ( $0,8 < \text{T4L} < 1,9 \text{ ng/dL}$ ), caracterizando um hipotireoidismo subclínico. Somente a paciente 6 apresentou positividade para TPOAB (acima de  $35\text{UI/mL}$ ). A incidência desses casos está sintetizada na tabela 3.

Os níveis de TSH dessas pacientes não foram diferentes dos níveis encontrados no grupo controle ( $1,89 \pm 1,56$  vs.  $2,86 \pm 3,12 \text{ mUI/mL}$ ), porém os níveis de T4L nas pacientes com CaM foram estatisticamente maiores que o controle ( $1,83 \pm 0,57$  vs.  $1,10 \pm 0,20 \text{ ng/dL}$ ) com teste de Mann-Whitney e  $P < 0,05$ .

**Tabela 3.** Alterações tireoidianas encontradas nas pacientes com carcinoma de mama, menopausadas, do Hospital do Câncer de São Paulo

Alteração tireoidiana	Porcentagem encontrada
Hipertireoidismo	16,67
Hipotireoidismo subclínico	8,33
Anti-TPO +	8,33

## DISCUSSÃO

Sabe-se que HTs (19), insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina (20) regulam o crescimento das células epiteliais mamárias. No entanto, evidências considerando doenças tireoidianas e risco de CaM são controversas. Alguns dos trabalhos realizados com esse objetivo não encontraram relação significativa entre doença tireoidiana (21) ou tratamento dessas doenças (22) e o risco de CaM, enquanto outros mostraram a relação de CaM com o hipertireoidismo (12,23-25), com o hipotireoidismo (9,13,26), com o bócio atóxico (27-29), com doença autoimune da tireoide (13,14,27,29-31) ou com a suplementação tireoidiana (6,7).

Rose e Davis (9) observaram, em mulheres na pós-menopausa, um aumento na incidência de hipotireoidismo (incidência de 15%) associado ao CaM em relação a outros tipos de cânceres (1%) e controles normais. Esses dados são corroborados por outros estudos em mulheres com o adenocarcinoma, independente de seu *status* em relação ao E2 (9,13,26,32). Porém, alguns estudos não identificaram relação entre hipotireoidismo e CaM (28,33,34).

Quanto à presença de doença autoimune da tireoide, representada pelo anticorpo antitiroperoxidase (TPOAB) positivo, Giani and cols. (27) observaram 23,5% de positividade nas pacientes com CaM, enquanto controles normais tiveram uma positividade de apenas 8%. Achados semelhantes foram publicados por

outros autores (14,29,31). Assim como na questão da autoimunidade, também a presença de bócio atóxico é muito frequente nessas pacientes. Alguns trabalhos mostram um aumento significativo do volume tireoidiano nas pacientes com essa doença (29,31).

Kapdi e Wolfe (6) observaram que a incidência de CaM em pacientes recebendo reposição de HTs foi de 12,13%, enquanto no grupo controle de pacientes normais foi de 6,2%. Essa incidência variou conforme o tempo de reposição de HTs, sendo de 10%, 9,42% e 19,48% nas pacientes recebendo suplementação por 1 a 5 anos, 5 a 15 anos e por mais de 15 anos respectivamente, sugerindo que o maior tempo de reposição hormonal aumenta o risco de desenvolver essa doença. Além disso, a incidência nas mulheres nulíparas recebendo HTs foi de 33%, enquanto nas nulíparas sem HTs foi de 9,25%. Já Mustacchi e Greenspan (7) não encontraram nenhuma relação entre o uso ou o tempo de uso de extrato tireoidiano e a incidência de CaM. Além disso, Brinton e cols. (35) encontraram um efeito protetor ao CaM em pacientes portadoras de bócio não tratado.

Verificamos prevalência de 33,33% de doenças tireoidianas nas pacientes portadoras de CaM, sendo o hipertireoidismo clínico a condição mais frequente. Embora o número de pacientes seja um fator limitante para avaliar tal relação, observa-se que, mesmo em um grupo pequeno de indivíduos, há uma prevalência de altos níveis de T4L circulante na ausência de E2, sugerindo que a presença daquele hormônio possa levar aos efeitos estimulatórios deste no CaM (11).

Nossos resultados mostraram disfunções tireoidianas ocorrendo sempre com positividade para ER (Tabelas 1 e 2). Dentre as implicações, alguns trabalhos propõem uma ligação de HTs ao ER, como demonstrado em linhagens de CaM (18). Por outro lado, HTs podem alterar a transcrição de genes ER-dependentes, através da ligação ER-TR, como sugerido por Vasudevan e cols. (36) ou ainda ocorrer interação entre TR e elementos responsivos do ER (37). De qualquer forma, essas interações indicam que, em estado de pós-menopausa com níveis baixos de E2, os HTs podem levar ao crescimento tumoral estimulando vias de ação pertencentes aos hormônios estrogênicos.

Seguindo essa linha de pesquisa, realizamos tratamentos com T3 em linhagens celulares de CaM S30 (obtidas a partir da transfecção de células ER-negativas MDA-MB-231 com ER-alfa) e não evidenciamos os efeitos proliferativos do E2, mesmo com expressão

do ER-alfa semelhante em ambos os tratamentos (38). Linhagens MCF-7, que expressam ER-alfa e ER-beta, apresentaram hiperplasia na presença de E2 e T3 (18), indicando que a presença do receptor beta é importante para a progressão tumoral. Como evidenciamos a presença do ER-beta nas pacientes hipertireóideas, juntamente com os dados das linhagens celulares, reforça-se a importância em aferir os níveis de HTs nas pacientes com CaM.

Os modelos de linhagens celulares trouxeram evidências da participação do T3 sobre o CaM, mas ainda suscitam dúvidas. Recentemente discutimos a importância do uso de linhagens celulares como modelos para tratamentos hormonais, no entanto, ressaltamos a importância das culturas primárias como maior aproximação ao estado “*in vivo*”, ainda que possam expressar resultados com desvios maiores que as linhagens celulares (39).

Usando culturas primárias de CaM sob tratamento com E2 e T3, identificamos uma expressão aumentada de genes relacionados à evolução do ciclo celular (CLND1) e de aumento da atividade proliferativa (TGFA) em ambos os tratamentos (40). Em outro grupo de pacientes, as culturas primárias mostraram também diminuição de TGF-B1, relacionado a um efeito antiproliferativo, em ambos os tratamentos (39), repetindo os resultados observados em linhagens MCF-7, mas que não foram reproduzidos quando as linhagens não apresentavam o ER como a MDA-MD-231 (18).

Cabe ainda ressaltar que a associação com TAM nos trabalhos de linhagens celulares bloqueou as ações do E2, como esperado, e do T3, indicando que esse antagonista do ER pode reverter as ações do hormônio tireoidiano nas linhagens. Porém, quando o tratamento com TAM associado ao T3 foi empregado nas culturas primárias, observou-se aumento da expressão de TGFA e diminuição da expressão de TGF-B1, diferentemente das linhagens celulares (18,39,40).

Embora o número de pacientes que obedecessem aos critérios de inclusão e exclusão neste estudo seja baixo, os dados epidemiológicos encontrados na região de São Paulo aproximam-se aos dados obtidos na cidade de Botucatu (12), com maior frequência de hipertireoidismo nas pacientes menopausadas com manifestação de CaM. Considerando que os dados experimentais apontam para uma ação dos HTs mimetizando os efeitos estrogênicos (sabidamente um hormônio indutor de hiperplasia), principalmente quando associado ao tamoxifeno, nossos resultados reforçam a necessidade de avaliação do *status* tireoidiano em pacientes com adenocarcinoma mamário, inclusive com intervenção

medicamentosa do TAM, uma vez que, na ausência de E2, mudanças clínicas nos HTs podem influenciar em vias controladas pelo E2.

Agradecimentos: à equipe do Hospital do Câncer de São Paulo (A. C. Camargo), em especial à Dra. Maria do Socorro Maciel e à Dra. Cynthia A. B. de T. Osório pelo auxílio e pela caracterização na coleta de sangue e outros dados. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (05/55459-1) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Programa Nacional de Pós-doutorado (Capes/PNPD) (00000.059158/2010) pelo suporte financeiro.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

## REFERÊNCIAS

- Schmidt GH, Moger WH. Effect of thyroactive materials upon mammary gland growth and lactation in rats. *Endocrinology*. 1967;81(1):14-8.
- Nisker JA, Siiteri PK. Estrogens and breast cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 1981;24(1):301-22.
- Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev*. 1980;60(4):1049-106.
- Sorrentino JM, Kirkland WL, Sirbasku DA. Control of cell growth. II. Requirement of thyroid hormones for the *in vivo* estrogen-dependent growth of rat pituitary tumor cells. *J Natl Cancer Inst*. 1976;56(6):1155-8.
- Natoli C, Sica G, Natoli V, Serra A, Iacobelli S. Two new estrogen-supersensitive variants of the MCF-7 human breast cancer cell line. *Breast Cancer Res Treat*. 1983;3(1):23-32.
- Kapdi CC, Wolfe JN. Breast cancer. Relationship to thyroid supplements for hypothyroidism. *JAMA*. 1976;236(10):1124-7.
- Mustacchi P, Greenspan F. Thyroid supplementation for hypothyroidism. An iatrogenic cause of breast cancer? *JAMA*. 1977;237(14):1446-7.
- Vorherr H. Thyroid function in benign and malignant breast disease. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(3):255-7.
- Rose DP, Davis TE. Plasma thyroid-stimulating hormone and thyroxine concentrations in breast cancer. *Cancer*. 1978;41(2):666-9.
- Thomas BS, Bulbrook RD, Russell MJ, Hayward JL, Millis R. Thyroid function in early breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(9):1213-9.
- Takatani O, Okumoto T, Kosano H, Nishida M, Hiraide H, Tamakuma S. Relationship between the levels of serum thyroid hormones or estrogen status and the risk of breast cancer genesis in Japanese women. *Cancer Res*. 1989;49(11):3109-12.
- Saraiva PP, Figueiredo NB, Padovani CR, Brentani MM, Nogueira CR. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(5):761-5.
- Adamopoulos DA, Vassilaros S, Kapolla N, Papadiamantis J, Georgiakodis F, Michalakis A. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy. *Cancer*. 1986;57(1):125-8.
- Rasmusson B, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L, Perrild H, Bech K, Hoier-Madsen M. Thyroid function in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(5):553-6.
- Jensen EV, Cheng G, Palmieri C, Saji S, Makela S, Van Noord S, et al. Estrogen receptors and proliferation markers in

- primary and recurrent breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(26):15197-202.
16. Spencer JG. The influence of the thyroid in malignant disease. *Br J Cancer*. 1954;8(3):393-411.
  17. Muhlbock O, Boot LM. Induction of mammary cancer in mice without the mammary tumor agent by isografts of hypophyses. *Cancer Res*. 1959;19(4):402-12.
  18. Nogueira CR, Brentani MM. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1996;59(3-4):271-9.
  19. Vonderhaar BK, Greco AE. Lobulo-alveolar development of mouse mammary glands is regulated by thyroid hormones. *Endocrinology*. 1979;104(2):409-18.
  20. Stewart AJ, Johnson MD, May FE, Westley BR. Role of insulin-like growth factors and the type I insulin-like growth factor receptor in the estrogen-stimulated proliferation of human breast cancer cells. *J Biol Chem*. 1990;265(34):21172-8.
  21. Kalache A, Vessey MP, McPherson K. Thyroid disease and breast cancer: findings in a large case-control study. *Br J Surg*. 1982;69(7):434-5.
  22. Weiss HA, Brinton LA, Potischman NA, Brogan D, Coates RJ, Gammon MD, et al. Breast cancer risk in young women and history of selected medical conditions. *Int J Epidemiol*. 1999;28(5):816-23.
  23. Moossa AR, Evans DA, Brewer AC. Thyroid status and breast cancer. Reappraisal of an old relationship. *Ann R Coll Surg Engl*. 1973;53(3):178-88.
  24. Lemaire M, Baugnet-Mahieu L. Thyroid function in women with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986;22(3):301-7.
  25. Goldman MB. Thyroid diseases and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1990;12:16-28.
  26. Mitra I, Hayward JL. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in breast cancer. *Lancet*. 1974;1(7863):885-9.
  27. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):990-4.
  28. Smyth PP, Smith DF, McDermott EW, Murray MJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):937-41.
  29. Turken O, Narin Y, Demirbas S, Onde ME, Sayan O, Kandemir EG, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res*. 2003;5(5):R110-3.
  30. Ito K, Maruchi N. Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*. 1975;2(7945):1119-21.
  31. Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, Murray MJ, McDermott EW, Smith DF, et al. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2711-6.
  32. Perry M, Goldie DJ, Self M. Thyroid function in patients with breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 1978;60(4):290-3.
  33. Sicher K, Waterhouse JA. Thyroid activity in relation to prognosis in mammary cancer. *Br J Cancer*. 1967;21(3):512-8.
  34. Hedley AJ, Jones SJ, Spiegelhalter DJ, Clements P, Bewsher PD, Simpson JG, et al. Breast cancer in thyroid disease: fact or fallacy? *Lancet*. 1981;1(8212):131-3.
  35. Brinton LA, Hoffman DA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk. *J Chronic Dis*. 1984;37(12):877-93.
  36. Vasudevan N, Koibuchi N, Chin WW, Pfaff DW. Differential cross-talk between estrogen receptor (ER)alpha and ERbeta and the thyroid hormone receptor isoforms results in flexible regulation of the consensus ERE. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001;95(1-2):9-17.
  37. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene*. 2002;21(5):761-8.
  38. Cestari SH, Figueiredo NB, Conde SJ, Clara S, Katayama ML, Padovani CR, et al. Influence of estradiol and triiodothyronine on breast cancer cell lines proliferation and expression of estrogen and thyroid hormone receptors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(7):859-64.
  39. Conde SJ, Luvizotto RD, de Sibio MT, Nogueira CR. Human breast tumor slices as an alternative approach to cell lines to individualize research for each patient. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(4):333-5.
  40. Conde SJ, Luvizotto RA, Sibio MT, Katayama ML, Brentani MM, Nogueira CR. Tamoxifen inhibits transforming growth factor-alpha gene expression in human breast carcinoma samples treated with triiodothyronine. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(12):1047-51.