

Otoimmün Tiroid Hastalığı İle Meme Kanseri Prognozunun İlişkisi

Autoimmune Thyroid Disease and Breast Cancer Prognosis

Tolga Özmen¹, Bahadır Mahmut Güllüoğlu¹, Cumhuriyet Şevket Yegen¹, Atilla Soran²

¹Marmara Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Magee Womens Hospital of UPMC, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Pittsburgh, ABD

ABSTRACT

Objective: The association of breast cancer and thyroid autoimmunity has been suggested by many studies in the literature, but the causality still needed to be proven. With this study we aimed to search the correlation between thyroid autoimmunity and breast cancer prognostic factors.

Materials and Methods: To this prospective cohort study 200 consecutive breast cancer patients, who were operated in our clinic were included. Patients' serum thyroid hormone, anti-thyroglobuline (anti-TG) and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) levels and tumors' prognostic parameters (tumor size, axillary involvement, histological grade, lymphovascular invasion, receptor status, Ki-67 proliferation index) were collected. The correlation between serum thyroid autoantibody levels and tumor's prognostic factors were studied.

Results: The prevalence of thyroid autoimmunity (high levels of serum anti-TPO and/or anti-TG) was 18.5% (n=37). Patients with thyroid autoimmunity had a significant lower rate of axillary involvement and a lower rate of Ki-67 proliferation index (22% vs. 46% [p=0,007] and 12.73% vs. 20.72% [p=0.025], respectively) and were more commonly included to the "low-risk" group (<14%) according to their Ki-67 scores (68% vs. 46%; p=0.015). Other parameters did not differ between the two groups.

Conclusion: We found a favorable correlation between thyroid autoimmunity and axillary involvement and also Ki-67 proliferation index score, which are two crucial and strongly predictive parameters of breast cancer prognosis. This supports the idea of thyroid autoimmunity being a favorable prognostic parameter. Further studies are necessary to investigate the reasons of protective or predictive effect of high thyroid peroxidase levels in breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, autoimmune thyroid disease, prognostic factors

ÖZ

Amaç: Meme kanseri hastalarında otoimmün tiroid hastalıklarının (OİTH) sağlıklı populasyona oranla daha sık izlendiği görülmekte olup, bazı çalışmalar bu birlikteliği meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olarak göstermektedir. Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısı ile tedavi ettiğimiz hastalarda OİTH ile meme kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişki araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Prospektif kohort bir araştırma olarak planlanan bu çalışmaya, meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen 200 ardışık hasta alındı. Serum örneği alınarak tiroid otoantikör (anti-tiroglobulin "anti-TG" ve anti-tiroid peroksidaz "anti-TPO") ve tiroid hormon düzeyleri ölçüldü. Hastaların meme kanseri prognostik parametreleri (tümör boyutu, aksiller lenf nodülü tutulumu, histolojik grad, lenfovasküler invazyon, hormon reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi) kaydedildi. Tiroid otoantikör düzeyleri ile meme kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunda tiroid otoimmünite (yüksek serum anti-TG ve/veya anti-TPO düzeyi) prevalansı %18,5 (n=37) olarak saptandı. Tiroid otoimmünitesi olan hastalarda koltuk altı tutulumu (%22'ye karşı %46; p=0,007) ve Ki-67 proliferasyon indeksi (%12,73'e karşı %20,72; p=0,025), tiroid otoimmünitesi olmayanlara göre daha düşüktü. Tiroid otoimmünitesi olan grupta daha fazla hasta Ki-67 proliferasyon indeksi açısından "düşük riskli grup (<%14)" içerisinde yer aldı (%68'e karşı %46; p=0,015). Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Tiroid otoimmünitesinin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında iki önemli prognostik parametre olan aksiller tutulum oranı ve Ki-67 proliferasyon indeksi daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç tiroid otoimmünitesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu görüşünü desteklemektedir. Bunun hangi mekanizma üzerinden etkili olduğu ise yeni çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, otoimmün tiroid hastalığı, prognostik faktörler

Giriş

Gerek selim tiroid hastalıklarının, gerekse de meme kanserinin kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmesi ve bunların prevalansının postmenopozal dönemde artması, bu iki hastalığın etyolojisinde bir takım ortak faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı çalışmalarda OİTH (otoimmün tiroid hastalığı) prevalansının meme kanseri hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (1-4).

Bu çalışma, 18. SIS Dünya Meme Sağlığı Kongresi'nde sunulmuştur, 16-19 Ekim 2014, Orlando, Florida.

This Original article was presented as the 18th SIS World Congress on Breast Healthcare 16-19 October 2014, Orlando, Florida.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Tolga Özmen, Marmara Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel. / Phone: +90 532 462 59 59 e-posta / e-mail: drtolgaozmen@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received: 06.01.2015

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2015

Tablo 1. Çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri**Çalışmaya alınma kriterleri:**

1. Ameliyat öncesi dönemde histopatolojik meme kanseri tanısı alınmış olması
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması ve hasta onamı alınması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
2. Evre 4 meme kanseri hastaları
3. Tiroid hastalığı nedeniyle cerrahi geçirmiş veya ilaç tedavisi alıyor olması

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz ile OİTH olan bir kişide meme kanseri saptanma riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir [odds ratio (OR): 2,92] (5). Bir sonraki adım olarak araştırmacılar bu kez meme kanserli bireylerde OİTH'nin eşlik etmesinin, hastalığın prognozu üzerine bir etkisi olup olmadığını araştırmışlar ve bu kez çelişen sonuçlar elde etmişlerdir. Bazı makalelerde OİTH'nin eşlik etmesi olumlu bir prognostik faktör olarak bildirilirken (6-10) diğerlerinde ise bunun aksi savunulmuştur (2, 11). Bu çalışmada OİTH ile meme kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmanın hipotezi OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik parametrelerin daha olumlu izlendiği ve OİTH'nin meme kanseri için olumlu bir prognostik faktör olduğu şeklinde oluşturuldu.

Yöntem ve Gereçler**Çalışmanın Tipi ve Evreni**

Bu araştırma prospektif kohort çalışma olarak planlandı. Çalışmanın evrenini kliniğimizde meme kanseri tanısı ile ameliyat edilecek hastalar oluşturdu. Bu kohort içerisinde tiroid otoantikörlerinden en az bir tanesi yüksek olan hastalar "OİTH pozitif" kabul edilirken, tiroid otoantikör düzeylerinden her ikisi normal olan hastalar "OİTH negatif" kabul edildiler.

Çalışmanın Etik İzni

Araştırmanın etik izni hastanemiz "Araştırma-Değerlendirme Komisyonu"ndan B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/750 sayı numarası ile alınmıştır.

Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Kliniğimize meme kanseri tanısı ile tedavi olmak amacıyla başvuran hastalardan çalışmaya alınma kriterlerine uygun olanlar çalışmaya alındı (Tablo 1). Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce onamları alındı.

Çalışmanın Çıkarımları

Çalışmanın birincil çıkarımı;

- OİTH'nin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında prognostik ve prediktif parametrelerin (tümör evresi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, histolojik derece, lenfovasküler invazyonu, hormon reseptör durumu, cerb B2 ekspresyonu, multifokalite/multisentrisite) OİTH'nin eşlik etmediği meme kanseri hastaları ile karşılaştırılması.

Çalışmanın ikincil çıkarımı;

- Meme kanseri hastalarında OİTH prevalansının saptanması.

Serum Örneklerinin Toplanması

Hastalardan ameliyat öncesi dönemde aç karnına 10 cc kan alınarak sarı tüp (jel seperatör ve pıhtılaşma aktivatörü içeren tüp) içerisine konuldu ve laboratuvara analiz için gönderildi.

Kayıt Altına Alınan ve Ölçülen Değişkenler

Çalışmaya alınan bireylerin demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, menopozal durumu) ile serum tiroid hormon ve antikor düzeyleri [tiroid stimulan hormon (TSH), serbest-T3 (s-T3), serbest-T4 (s-T4), anti-tiroidperoksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-Tg)] kaydedildi. Tiroid antikor düzeylerinde üst sınırlar anti-TPO için 34 IU/mL, anti-TG için ise 115 IU/mL olarak kabul edildi. Bu değerlerden en az biri yüksek olanlar OİTH pozitif kabul edildi. TSH, s-T3 ve s-T4 için normal aralıklar sırasıyla 0,27-4,2 uIU/mL, 1,8-4,6 pg/dL ve 1-1,8 ng/dL olarak kabul edildi.

Bunun dışında hastaların ameliyat sonrasında patoloji raporlarından kanserin American Joint Committee on Cancer (AJCC) evrelemesine göre evresi, tümörün çapı, tümörün Modifiye Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sistemine göre histolojik derecesi, lenfovasküler invazyon durumu, hormon (östrojen ve progesteron) reseptör ekspresyonu, c erb-B2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi, aksiller lenf düğümlerinde metastaz durumu ve multisentrisite/multifokalite kayıt altına alındı. Tümör ile aynı taraftaki aksiller lenf düğümlerinde 0,2 mm'den büyük tüm metastazlarda aksilla pozitif (N+) kabul edildi. Tümörün çevresindeki lenfatik ve vasküler yapılara invaze olması lenfovasküler invazyon olarak kabul edildi. İncelenen 100 hücreden en az 5'inde östrojen ve/veya progesteron reseptörü izlenen tümörler hormon reseptör pozitif olarak kabul edilirken 5'ten daha az reseptör izlenen hücreler hormon reseptör negatif olarak kabul edildi. cerb-B2 değerlendirilmesinde ise immünohistokimyasal yöntem ile 3+ tespit edilen veya 2+ tespit edilip FISH (*fluorescence in situ hybridisation*) testinde amplifikasyon izlenen tümörler cerb-B2 pozitif olarak kabul edilirken diğer tümörler cerb-B2 negatif kabul edildi. Moleküler altı tipleme sınıflaması yapılırken östrojen reseptör pozitif ve cerb-B2 negatif olan tümörler «Luminal A», östrojen reseptör pozitif, cerb-B2 pozitif, proliferasyon skoru yüksek tümörler «Luminal B», östrojen reseptör negatif ancak cerb-B2 pozitif olan tümörler «Her-2 tip» ve östrojen reseptörleri negatif, cerb-B2 negatif olan tümörler «triple negatif» kabul edildi. Ki-67 proliferasyon indeksi analizinde immunohistokimyasal (IHC) boyama yöntemi kullanıldı. Işık mikroskopu altında incelenerek Ki-67 nükleer antijeni boyanan kanserli hücrelerin toplam kanserli hücrelere oranı yüzde olarak kayıt altına alındı. Literatürde kabul edildiği üzere indeks değeri <14 olanlar düşük riskli kabul edildi (12).

İstatistiksel analiz

Çalışmanın verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 19 (IBM corporation, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı ile kayıt altına alındı ve istatistiksel analizleri yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması sırasında ki-kare ve ANOVA testi, süreğen verilerin karşılaştırılmasında ise *independent student t* testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi sırasında "odds rasyosu (OR)" hesaplaması da yapılarak, OR oranı % 95'lik güven aralığı (*confidence interval*) içerisinde verildi. Sonuçlar ortalama değer ± standart sapma şeklinde verildi. Analiz sonuçlarında p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular**Demografik, Klinik ve Patolojik Bulgular**

Kliniğimizde meme kanseri tanısı ile "1 Haziran 2012 - 1 Haziran 2014" tarihleri arasında opere edilen ardışık 200 hasta çalışmaya alın-

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (ortalama yıl±SD [aralık])	52,59±12,85 [26-90]
Menarş yaşı (ortalama yıl±SD [aralık])	13,44±2,87 [11-14]
Menopoza girme yaşı (ortalama yıl±SD [aralık])	47,31±4,42 [37-55]
İlk gebelik yaşı (ortalama yıl±SD [aralık])	23,31±5,4 [14-39]
Düşük yapma oranı (%)	24,2
Kürtaj yapma oranı (%)	31,9
HRT* almış olma oranı (%)	10,8
Ailede meme kanseri oranı (%)	23,9
*HRT: hormon replasman tedavisi	

Tablo 3. Hastaların tiroid fonksiyonlarına göre dağılımı

	n (%)
Otoimmünite (+)	
ötiroidik	24 (64,9)
hipotiroidik	8 (21,6)
subklinik hipotiroidik	4 (10,8)
hipertiroidik	1 (2,7)
Otoimmünite (-)	
ötiroidik	149 (91,5)
subklinik hipotiroidik	8 (4,9)
hipertiroidik	3 (1,8)
hipotiroidik	2 (1,2)
subklinik hipertiroidik	1 (0,6)

Tablo 4. Tümör özellikleri

	n (%)	
Evre	Evre 1	60 (28,1)
	Evre 2	90 (43,3)
	Evre 3	50 (23,6)
Histolojik tip	İnvaziv duktal karsinom	174 (87)
	İnvaziv lobüler karsinom	19 (9,5)
	Diğer	7 (3,5)
Moleküler alt tipler	Luminal A	104 (51,7)
	Luminal B	26 (12,9)
	HER-2	22 (11,4)
	Triple negatif	48 (23,9)

di. Hastaların tümü kadın olup, yaş ortalaması 52,59±12,85 [26-90] yıl olarak hesaplandı. Ortalama menarş yaşı 13,44±2,87 [11-14] yıl, ortalama menopoza girme yaşı 47,31±4,42 [37-55] yıl ve ortalama ilk gebelik yaşı ise 23,31±5,4 [14-39] yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalarda düşük yapma oranı %24,2, kürtaj yaptırma oranı ise %31,9'du. Menopozdaki hastaların %10,8'i hormon replasman tedavisi almış olup, %23,9'unun ailesinde meme kanseri öyküsü vardı (Tablo 2).

Hastaların tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri incelendiğinde otoimmünite prevalansı %18,5 (n=37) olarak tespit edildi. Bu 37 hastanın 24'ü (%64,9) otoimmün ötiroidik, 8'i (%21,6) hipotiroidik, 4'ü (%10,8) subklinik hipotiroidik ve 1 (%2,7) tanesi de hipertiroidik bulundu. Otoimmünite izlenmeyen 163 hastanın 8'i (%4,9) subklinik hipotiroidik, 3'ü (%1,8) hipertiroidik, 2'si (%1,2) hipotiroidik ve 1 (%0,6) tanesi subklinik hipertiroidik izlendi. Geriye kalan 149 (%91,5) hastada ise tiroid otoantikör ve hormon düzeyleri normal izlendi (Tablo 3).

Çalışmamızda yeralan hastaların büyük çoğunluğu (n=90) evre II tümöre sahip olup, %87'sinde invaziv duktal tip, %9,5'inde invaziv lobüler kanser vardı. Moleküler alt tiplere bakıldığında, %51,7'sinde Luminal A, %23,9'unda ise triple negatif meme kanseri izlendi (Tablo 4).

Tiroid otoimmünitesinin meme kanseri prognostik faktörleri üzerine etkisi

Otoimmünite izlenen hastalarda aksiller tutulum oranı, otoimmünite izlenmeyenlere oranla belirgin olarak düşüktü (%22'ye karşın %46; p=0,007; OR:0,328 [0,141-0,761]). Ki 67 proliferasyon indeksi ortalaması otoimmünitenin eşlik ettiği hastalarda %12,73 [0-80] iken diğer hastalarda bu oran %20,72 [0-90] olarak hesaplandı (p=0,025). Ki 67 indeksine göre düşük riskli grupta (<14) yer alma oranlarına bakıldığında otoimmünitenin eşlik ettiği hastaların %68'i düşük riskli grupta yeralırken diğer hasta grubunda bu oran %46 olarak hesaplandı (p=0,015; OR:2,565 [1,178-5,585]). Diğer prognostik faktörler açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 5).

Tartışma ve Sonuçlar

Tiroid otoimmünitesinin meme kanseri prognostik ve prediktif faktörleri üzerine etkisinin incelendiği bu prospektif kohort çalışmada otoimmünitenin eşlik ettiği meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodülü tutulum oranı, diğer hastalara oranla belirgin olarak daha düşük izlendi. Bununla beraber otoimmünitenin eşlik ettiği meme kanserli hastalarda Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması, diğer hasta grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı ve daha fazla hasta Ki-67 proliferasyon indeksi açısından düşük riskli grupta yer aldılar. Diğer parametreler açısından iki grup arasında farklılık izlenmedi.

Meme kanseri ile tiroid hastalıklarının her ikisinin de hedef popülasyonunun kadınlar olması ve yine menopoza sonrası dönemde görülme sıklığının zirveye ulaşması araştırmacıları bu iki hastalık arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmaya yöneltmiş ve günümüze kadar pek çok selim tiroid hastalığı meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir (1-4). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde tüm bu çalışmalar incelenmiş ve meme kanseri ile otoimmün tiroid hastalığı arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (5). Bunları daha sonra tiroid otoimmünitesi ile meme kanseri prognostik parametrelerini karşılaştıran çalışmalar izlemiştir (6-10). Bazı yayınlar otoimmünitenin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında yükselen anti-TPO düzeylerinin kanser prognozu açısından olumlu bir parametre olduğunu savunmuşlardır. Bu makalelerde yükselen antikor düzeyinin meme kanseri için en az aksiller lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu kadar önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir (7, 8). Ancak, daha sonra yayınlanan bir çalışmada bu kez otoimmünitenin meme kanseri için olumsuz bir prognostik faktör olduğu iddia edilmiştir. Cengiz ve ark.'nın (11) yaptığı bu çalışmada otoimmünitenin eşlik ettiği meme kanseri hastalarında lenfovasküler invazyon ve aksiller lenf nodu tutulum oranlarının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise otoimmünitenin eşlik ettiği meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodülü tutulum oranı (%22)

Tablo 5. Otoimmunité ile meme kanseri prognostik parametrelerinin karşılaştırılması

		Otoimmunité var (n=37)	Otoimmunité yok (n=163)	p
Tümör çapı; mm (ort±SD)		24,97±14,55	24,60±13,82	0,889
Aksiller tutulum; n (%)	Pozitif	8 (22)	75 (46)	0,007; OR*=0,328
	Negatif	29 (78)	88 (54)	[0,141-0,761]
Histolojik Grad; n (%)	1 & 2	21 (56)	80 (49)	0,482
	3	16 (44)	83 (51)	
LVP**; n(%)	Pozitif	16 (43)	94 (58)	0,116
	Negatif	21 (57)	69 (42)	
Ki-67; %ort [aralık]		12,73 [0-80]	20,72 [0-90]	0,025
Ki-67 <14 vs. ≥14; n (%)	<14	25 (68)	75 (46)	0,015; OR*=2,565
	≥14	12 (32)	88 (54)	[1,178-5,585]
Moleküler alt tip; n (%)	Luminal A	17 (46)	86 (52)	0,446
	Luminal B	3 (8)	23 (14)	
	Her-2 (+)	6 (16)	17 (10)	
	Bazal tip	11 (30)	37 (24)	
Tümör odak sayısı; n (%)	multifokalite	1 (3)	18 (11)	0,273
	multisentrisite	2 (5)	11 (7)	
	unifokalite	34 (92)	135 (82)	

* Odds rasyosu

** Lenfovasküler invazyon

diğer gruba oranla (%46) belirgin şekilde daha düşük izlendi. Otoimmunité (+) kişilerde aksiller lenf nodu tutulumunun daha düşük oranda olmasının sebebi bu grupta anti-TPO düzeyinin daha yüksek olmasına bağlanabilir. Tiroid otoantikorlarının tiroid içerisindeki hücrel sitotoksitede önemli rol oynadıkları bilinmesine rağmen, benzer etki meme dokusu için henüz gösterilememiştir (13). Hem meme dokusu hem de tiroid dokusu membranlarından iyotu hücre içerisine taşırlar (1). Dolayısıyla her iki doku, sodyum-iyodid simport kanalları ve peroksidaz aktivitesi sebebiyle benzer antijenik özellikler gösterirler (14, 15). Ancak anti-TPO antikorlarının kanserli meme dokusu üzerinde yer alan reseptörler ile etkileşime geçtiği henüz kanıtlanamamıştır ve aksiller lenf nodu tutulum oranını hangi mekanizma üzerinden sürdürdüğü gelecekteki çalışmaların konusu olmalıdır.

Tümörün rekürrens riskinin öngörülmesinde proliferasyonu çok önemli bir yere sahiptir (16, 17). Gerdes ve ark. (18) tarafından 1980'lerde tanımlanan Ki-67, hücrel proliferasyon ile ilişkilendirilmiş bir nükleer protein olup, bugüne kadar pek çok çalışma ile yüksek Ki-67 değerleri tümörün agresifliğini gösteren kötü bir prognostik parametre olarak gösterilmiş ve yüksek Ki-67 değeri taşıyan hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu izlenmiştir (19-22). Bizim çalışmamızda da otoimmunitenin eşlik ettiği hasta grubunda Ki-67 proliferasyon indeksi belirgin olarak daha düşük izlendi (%12,73 vs. %20,72). Otoimmunitesi olan hasta grubunda belirgin olarak daha fazla hasta Ki-67 indeksi açısından düşük riskli grupta (<%14) yer aldı (%68 vs. %46). Otoimmunitenin eşlik ettiği hastalarda proliferasyonun daha düşük olması, olumlu bir prognostik parametredir ve çalışmamızın hipotezini desteklemektedir. Bu ilişkinin oluşum mekanizması ise henüz bilinmemektedir. Ki-67 indeksi bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk kez bu çalışmada otoimmunité ile karşılaştırılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Otoimmun tiroid hastalıklarının Türkiye'deki prevalansını ortaya koyan güvenilir bir veri henüz bildirilmemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu prevalans %1-2 düzeyindedir (23, 24). Meme kanserli hastalarda belirgin veya subklinik hipotiroidi ile seyreden OİTH sıklığı %30, yüksek tiroid otoantikor düzeyi ise %34 olarak bildirilmiştir (7, 25). Bizim daha önce 100 meme kanserli hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığımız çalışmada yüksek tiroid otoantikor düzeyi prevalansı kanserli hastalarda %25 sağlıklı bireylerde ise %18 olarak tespit edilmişti (6). 200 meme kanserli kadın üzerinde yapılan bu çalışmada ise yüksek tiroid otoantikor düzeyi prevalansı meme kanserli kadınlarda %18,5 olarak hesaplandı. Daha büyük kohortlarda yapılacak toplum bazlı çalışmalar ile Türkiye'deki sağlıklı bireylerde ve meme kanserlilerde otoimmun tiroid hastalıkları prevalansının tespit edilmesi literatüre önemli katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmanın güçlü yanı, literatürde bu konuyu araştırılan prospektif çalışmalar arasında örneklem büyüklüğü en büyük olan iki çalışmadan biri olmasıdır. Yine güçlü yanlarından biri ilk kez Ki-67 mutasyon indeksi ile otoimmunitenin karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın zayıf noktası ise meme kanseri prognozu hakkında yorum yaparken 5 yıllık sürvi değerlerinin elimizde olmamasıdır. Ancak hasta grubu 5 yıl boyunca izlenecek ve 5 yıllık sürvi değerleri açısından otoimmunitenin bir fark oluşturup oluşturmadığı yeni bir çalışma ile literatüre kazandırılacaktır.

Çalışmanın sonucunda OİTH'nın eşlik ettiği meme kanserli hastalarda aksiller tutulum oranının daha düşük olması ve yine bu gruptaki tümörlerin daha düşük Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olmaları nedeniyle tiroid otoimmunitesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu düşünülebilir. Bu sebeple meme kanseri tanısı alan kişilerde tiroid otoantikor düzeylerinin taranmasının hem

eşlik eden bir OİTH'nın teşhisi ve gerekiyorsa tedavisinin zamanında başlaması hem de meme kanseri prognozu hakkında bilgi verebileceği için faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.Ö.; Design - T.Ö.; Supervision - B.M.G., C.S.Y., A.S.; Funding - B.M.G., C.S.Y.; Materials - T.Ö., B.M.G.; Data Collection and/or Processing - T.Ö., A.S.; Analysis and/or Interpretation - T.Ö., B.M.G., C.S.Y., A.S.; Literature Review - T.Ö.; Writer - T.Ö.; Critical Review - B.M.G., A.S., C.S.Y.; Other - T.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.Ö.; Tasarım - T.Ö.; Denetleme - B.M.G., C.S.Y., A.S.; Kaynaklar - B.M.G., C.S.Y.; Malzemeler - T.Ö., B.M.G.; Veri toplanması ve/veya işleme - T.Ö., A.S.; Analiz ve/veya yorum - T.Ö., B.M.G., C.S.Y., A.S.; Literatür taraması - T.Ö.; Yazıyı yazan - T.Ö.; Eleştirel İnceleme - B.M.G., A.S., C.S.Y.; Diğer - T.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Giani G, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, Cecchetti D, Martino E, Pinchera A. Relation between breast cancer and thyroid disease: Relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:990-994. (PMID: 8772562)
- Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep* 2007; 18:1603-1611. (PMID: 17982651) [CrossRef]
- Türken O, Narin Y, Demirbas S, Onde ME, Sayan O, Kandemir EG, Yaylaç M, Oztürk A. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 2003; 5:110-113. (PMID: 12927040) [CrossRef]
- Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, Giani C. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol* 2006; 5:645-649. (PMID:16645010) [CrossRef]
- Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirianne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:1169-1177. (PMID: 22434524) [CrossRef]
- Ozmen T, Akkoprak M, Kaya H, Gulluoglu BM. Breast cancer and autoimmune thyroid disease relationship: Can hormonal factors or thyroglobulin gene polymorphism be the common factor? *J Breast Health* 2014; 10:35-41. [CrossRef]
- Smyth PPA, Shering SG, Kilbane MT, Murray MJ, McDermott EW, Smith DF, O'Higgins NJ. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume and outcome in breast cancer. *Clin Endocr Metab* 1988; 8:2711-2716. (PMID: 9709936)
- Smyth PP. Autoimmune thyroid disease and breast cancer: a chance association. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:42-43. (PMID: 10698051) [CrossRef]
- Goldman MB, Monson RR, Maloof F. Benign thyroid diseases and the risk of death from breast cancer. *Oncology* 1992; 49:461-466. (PMID: 1465285) [CrossRef]
- Fiore E, Giustarini E, Mammoli C, Fragomeni F, Campani D, Muller I, Pinchera A, Giani C. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:734-738. (PMID: 17993764) [CrossRef]
- Cengiz O, Bozkurt B, Unal B, Yildirim O, Karabeyoglu M, Eroglu A, Kocer B, Ulas M. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women. *J Surg Oncol* 2004; 87:19-25. (PMID: 15221915) [CrossRef]
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:1736-1747. (PMID: 21709140) [CrossRef]
- Rodien PM, Madec AM, Ruf J. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2595-2600. (PMID: 8675583) [CrossRef]
- Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13:797-826. (PMID: 16954431) [CrossRef]
- Kim SS, Kim IJ, Kim SJ, Lee JY, Bae YT, Jeon YK, Kim BH, Kim YK. Incidental diffuse thyroid 18F-FDG uptake related to autoimmune thyroiditis may be a favorable prognostic factor in advanced breast cancer. *J Nucl Med* 2012; 12:1855-1862. (PMID: 23139085) [CrossRef]
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 1:57-70. (PMID: 10647931) [CrossRef]
- Milde-Langosch K, Karn T, Muller V, Witzel I, Rody A, Schmidt M, Wirtz RM. Validity of the proliferation markers Ki67, TOP2A, and RacGAP1 in molecular subgroups of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 1:57-67. (PMID: 23135572) [CrossRef]
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31:13-20. (PMID: 6339421) [CrossRef]
- Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17:323-334. (PMID: 18455396) [CrossRef]
- de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M Jr, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96:1504-1513. (PMID: 17453008) [CrossRef]
- Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Maiorano E, MacGrogan G, Bray SG, Ohlschlegel C et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008; 26:5569-5575. (PMID: 18981464) [CrossRef]
- Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Monville F, Esterni B, Extra JM, Houvenaeghel G, Xerri L, Bertucci F, Birnbaum D. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11:23. (PMID: 19405945) [CrossRef]
- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84:223-243. (PMID: 9281381) [CrossRef]
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-499. (PMID: 11836274) [CrossRef]
- Shering SG, Zbar AP, Moriarty M. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5:504-506. (PMID: 9061284)