



# Breast Cancer and Autoimmune Thyroid Disease Relationship: Can Hormonal Factors or Thyroglobulin Gene Polymorphism Be the Common Factor?

## Meme Kanseri ile Otoimmun Tiroid Hastalığı İlişkisi; Hormonal Faktörler veya Tiroglobulin Gen Polimorfizmi Ortak Etken Olabilir mi?

Tolga Özmen<sup>1</sup>, Mustafa Akkiprik<sup>2</sup>, Handan Kaya<sup>3</sup>, Bahadır M. Güllüoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ABSTRACT

**Objective:** Recent studies indicated an association between thyroid autoimmunity and breast cancer, but the causality still needed to be proven. The aim of this study was to compare the prevalence of autoimmune thyroid diseases (ATD) between breast cancer patients and the control group. We hypothesized that breast cancer patients have a higher ATD prevalence and higher thyroglobulin gene polymorphism rates than the control group.

**Materials and Methods:** The study was designed as a prospective matched-cohort investigation. Control sample size was determined according to 1:1 matching with cancer cases. The study group included 100 consecutive breast cancer patients admitted to "Marmara University Hospital", while the control group included 100 women admitted to outpatient clinics in whom breast cancer was ruled out. Thyroid autoantibody, thyroid and sex hormone levels were measured and compared between study and control groups. In order to compare Tg gene polymorphism rates between breast cancer and control groups, although cancer tissue samples were obtained from study patients, a different control group with the same age, sex and ethnicity with the study group was constituted from the hospital's tissue bank.

**Results:** Autoimmune thyroid disease prevalences were similar between study (n=25) and control (n=18) groups. Tg gene polymorphism prevalences were also similar between the two groups. Estrogen levels were significantly higher in patients with ATD (89.75±84.4 pg/mL) when compared to those without (54.17±73.89 pg/mL).

**Conclusion:** In conclusion, the prevalences of ATD and Tg polymorphism were similar between breast cancer cases and controls. As a significant finding, patients with ATD among all the cohort (with and without breast cancer) had higher serum estrogen levels when compared to those without.

**Key words:** Breast cancer, autoimmune thyroiditis, thyroglobulin, genes

### ÖZET

**Amaç:** Meme kanseri hastalarında otoimmun tiroid hastalıklarının (OİTH) sağlıklı popülasyona oranla daha sık izlendiği saptanmıştır. Ancak bu ilişkinin nedeni henüz bilinmemektedir. Çalışmanın amacı meme kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında OİTH prevalansını karşılaştırmaktır. Çalışmada öngördüğümüz hipotez meme kanserli hastalarda OİTH prevalansının ve tiroglobulin (Tg) gen polimorfizminin meme kanseri olmayanlara oranla daha yüksek olduğudur.

**Yöntem ve Gereçler:** Çalışma prospektif eşlikli-kohort olarak planlandı. Kontrol grubu katılımcılarının sayısı olgulara eşlikli 1:1 oranında belirlendi. "Marmara Üniversitesi Hastanesi"ne başvuran ardışık 100 meme kanseri hastası olgu grubunu, polikliniğe başvuran ve meme kanseri tanısı almamış 100 kişi de kontrol grubunu oluşturdu. Olgu ve kontrol grubundaki bireylerden serum örneği alınarak tiroid otoantikör, tiroid hormon ve cinsiyet hormon düzeyleri ölçüldü. Sadece Tg gen polimorfizmi saptanmasında olgu grubundakilerden meme kanseri doku örneği alınırken, farklı kontrol grubu oluşturulacak şekilde hastane doku bankasından meme kanserli olgular ile eş yaş, cinsiyet ve ırkta bireyler seçilerek meme doku örnekleri kullanıldı.

**Bulgular:** Olgu grubu (n=25) ile kontrol grubunda (n=18) OİTH saptanan kişi sayısı benzerdi. Tg geni ekson 33 ile beraber 10<sup>u</sup>ncu ekson lokus 734 ve/veya 12<sup>nci</sup> ekson lokus 1028 polimorfizm prevalansları açısından da olgu grubu ile kontrol grubu arasında fark izlenmedi. Tüm kohortta östrojen düzeyi OİTH olan kişilerde (89,75±84,4 pg/mL) OİTH olmayanlara (54,17±73,89 pg/mL) göre belirgin yüksek izlendi (p=0,01).

**Sonuç:** Çalışmada meme kanserli hastalarda OİTH ve OİTH'den sorumlu Tg gen polimorfizminin daha sık görülmediği saptanmıştır. Ancak OİTH'lilerde meme kanseri etyolojisinde rol aldığı düşünülen östrojen seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Meme kanseri, otoimmun tiroidit, tiroglobulin, genler

### Giriş

Hem selim tiroid hastalıklarının hem de meme kanserinin kadınlarda erkeklere oranla daha sık izleniyor olması ve yine her ikisinin postmenopozal dönemde pik yapıyor olması bu iki hastalığın etyolojisinde bir takım ortak faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz ile otoimmun tiroid hastalığı (OİTH) olan bir kişide meme kanseri saptanma riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (OR 2.92) (1). OİTH'nin duyarlılık (*susceptibility*) genlerinin ve enfeksiyon gibi non-genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir (2-8). Tg geni OİTH'den sorumlu olabilecek genlerin en başında gelmektedir (9). Biz bu çalışma ile meme kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında OİTH prevalansını karşılaştırmayı hedefledik. Çalışmamızın hipotezi

This study was presented at the 12<sup>th</sup> National Breast Diseases Congress, 24-27 October 2013, Antalya, Turkey.  
Bu çalışma, 12. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur, 24-27 Ekim 2013, Antalya, Türkiye.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Tolga Özmen, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Phone / Tel.: +90 532 462 59 59 e-mail / e-posta: drtolgazmen@yahoo.com.tr

Received / Geliş Tarihi: 13.11.2013

Accepted / Kabul Tarihi: 06.12.2013

meme kanserli hastalarda OİTH prevalansının ve tiroglobulin (Tg) gen polimorfizminin meme kanseri olmayanlara oranla daha yüksek olduğu üzerine kuruldu.

## Yöntem ve Gereçler

### Çalışmanın Tipi ve Evreni

Bu araştırma prospektif eşleşmeli kohort çalışma olarak planlandı. Çalışmada «T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Haziran 2010 ile 1 Haziran 2012 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile opere edilen hastalar çalışma grubunun olgularını oluşturdu. Meme kanserli ile sağlıklı kişiler arasında OİTH sıklığı karşılaştırılırken kontrol grubu poliklinikte muayene edilmiş ve meme kanseri tanısı dışlanmış, olgu grubu ile eş yaş, cinsiyet ve ırktan kişilerden oluşturuldu. Ancak bu sağlıklı bireylerden doku örneği alınmayacağı için, polimorfizm sıklığı karşılaştırılmasında kontrol grubu olarak «Marmara Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doku Bankası'ndan meme kanseri tanısı olmayan ve olgu grubu ile eş yaş, cinsiyet ve ırkta bireylerin meme doku örnekleri kullanıldı.

### Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Çalışmanın hipotezi, meme kanseri hastalarında OİTH prevalansının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğudur. Çalışmamızın ana amacı meme kanseri tanısı alan kişiler ile meme kanseri olmayanlar arasında OİTH ve Tg gen polimorfizmi prevalansının saptanması ve karşılaştırılmasıdır.

### Çalışmanın Etik İzni

Araştırmanın etik izni «Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu'ndan B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/750 sayı numarası ile 16.12.2010 tarihinde 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).

Evre 4 meme kanseri tanısı alanlar ameliyat edilmeyecekleri, dolayısıyla da doku örneği alınmayacağı için çalışmadan çıkarılırken diğer çıkarılma kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Kontrol grubu olarak polikliniğe başvuran kişilerden çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan kişiler seçildi (Tablo 3). Bu kişilerden çalışmadan çıkarılma kriterlerinden en az birine sahip olanlar kontrol grubundan çıkarıldı (Tablo 4).

Tablo 1. Olgu grubu için çalışmaya alınma kriterleri

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

Tablo 2. Olgu grubu için çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Son 3 ay içerisinde oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi almış olması
2. Son 1 yıl içerisinde doğum veya laktasyon anamnezi olması
3. Evre 4 meme kanseri tanısı olması

## Çalışmanın Çıkarımları

### Çalışmanın birincil çıkarımları;

- Meme kanseri tanısı olan kişilerde (olgu grubu) ve sağlıklı kişilerde (kontrol grubu) OİTH prevalansının saptanması ve karşılaştırılması

### Çalışmanın ikincil çıkarımları;

- Olgu ve kontrol gruplarında Tg gen polimorfizm prevalansının saptanması ve karşılaştırılması,
- Olgu ve kontrol gruplarında tiroid disfonksiyonu prevalansının saptanması ve karşılaştırılması,
- Tüm kohortta OİTH olan ve olmayanlarda cinsiyet hormon düzeylerinin (östrojen, progesteron, östrojen/progesterone, testosteron, folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH)) saptanması ve karşılaştırılması,
- Olgu ve kontrol gruplarında cinsiyet hormon düzeylerinin saptanması ve karşılaştırılması,
- Olgu grubunda OİTH tanısı alan ve olmayanlarda cinsiyet hormon düzeylerinin saptanması ve karşılaştırılması,
- Olgu grubunda Tg gen polimorfizmi olan ve olmayanlarda cinsiyet hormon düzeylerinin saptanması ve karşılaştırılması.

### Doku ve Serum Örneklerinin Toplanması

Hem olgu grubundaki hem de kontrol grubundaki kişilerden aç karnına (preoperatif dönemde) 10 cc kan alınarak sarı tüp (jel seperatör ve pıhtılaşma aktivatörü içeren tüp) içerisine konuldu ve laboratuvara analiz için gönderildi.

Çalışma grubundaki hastaların ameliyat sırasında çıkarılan patoloji spesimeni içerisindeki kanser dokusundan 2 adet yaklaşık 1mm<sup>3</sup>lük örnekler alınarak 30 dakika içerisinde -80° derecelik dondurucuya konuldu.

### Kayıt Altına Alınan ve Ölçülen Değişkenler

Olgu ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerin demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, menopozal durumu) ile serum hormon ve antikor düzeyleri

Tablo 3. Kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri

1. Son 2 sene içerisinde muayene ve görüntüleme yöntemleri ile meme kanseri tanısının dışlanmış olması
2. Olgu grubundaki bir hasta ile eş yaş, cinsiyet ve etnisitede olması
3. Çalışmaya katılma onayının alınmış olması

Tablo 4. Kontrol grubu için çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Daha önce in situ ya da invaziv meme kanseri tanısının konmuş olması
2. Daha önce yapılmış meme biyopsisinde proliferatif meme hastalığı saptanmış olması
3. Son 3 ay içerisinde oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi almış olması
4. Son 1 yıl içerisinde doğum veya emzirme öyküsünün olması
5. Tiroid hastalığı nedeniyle cerrahi geçirmiş veya ilaç tedavisi almış olması

(TSH, s-T3, s-T4, anti-TPO, anti-Tg, E<sub>2</sub>, progesteron, FSH, LH) kayıtlarına alındı. 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 olan bireyler OİTH'li olarak kabul edildi. Tiroid disfonksiyonu tanısı ise OİTH olan ve/veya serum TSH düzeyi normal sınırların (0,27-4,2 uIU/mL) dışında olan kişilere konuldu. Ölçülen hormon değerleri referans birimleri olarak kayıtlarına alındı. Ayrıca E<sub>2</sub> ile progesteron hormon seviyelerinin birbirine oranı hesaplanarak kaydedildi.

Bunun dışında olgu grubunu oluşturan bireylerin ameliyat sonrasında patoloji raporlarından kanserin AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) 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 ve aksiller lenf düğümlerinde metastaz durumu kayıtlarına alındı. Tümörlerin çapı "2 cm ve altında" ile "2 cm'den büyük" olmak üzere iki grupta değerlendirildi. 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. c erb-B2 değerlendirmesinde ise immünohistokimyasal yöntem ile 3+ tespit edilen veya 2+ tespit edilip FISH (*fluorescence in situ hybridisation*) testinde amplifikasyon izlenen tümörler c erb-B2 pozitif olarak kabul edilirken diğer tümörler c erb-B2 negatif kabul edildi.

#### Tiroglobulin Gen Polimorfizmi Taranması

Olgu grubundaki hastaların -80°C'de saklanan meme tümör dokusu örnekleri ile kontrol grubu için doku bankasından alınan örnekler üzerinde Tg geni E10SNP158 (Ser734Ala) T/G, E12SNP (Met1028Val) A/G ve E33SNP (Arg1980Trp) C/T polimorfizmleri RFLP (Restriksiyon enzim fragman uzunluk polimorfizmi) yöntemi ile incelenmiştir. RFLP yöntemi 3 ana basamaktan oluşmaktadır. Bu basamaklar:

1. Genomik DNA izolasyonu,
2. Tg geni 734, 1028 ve 1980 bölgelerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılması,
3. Restriksiyon enzimleri ile 734, 1028 ve 1980 bölgelerinin kesilmesi.

#### İstatistiksel analiz

Çalışmanın verileri SPSS PASW 19 programı ile kayıtlarına alındı ve istatistiksel analizleri yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması sırasında ki-kare ve ANOVA testi kullanılırken süreğen verilerin karşılaştırılmasında ise *independent student t* testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi sırasında "odds rasyosu (OR)" hesaplaması da yapıldı. OR oranı % 95'lik güven aralığı (*confidence interval*) içerisinde verildi. Veriler 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

Yaş ortalamaları olgu grubunda 53,38 (±13,11), kontrol grubunda 53,28 (±12,93), doku bankasından elde edilen kontrol grubunda ise 53,79 (±12,9) olarak bulundu (Tablo 5).

Olgu grubundaki hastaların tümör özelliklerine baktığımızda hastaların büyük çoğunluğu (n=51) evre II tümöre sahipti. Tümör boyutu 68 hastada 2 cm'in üzerinde idi. Aksiller tutulum 41 hastada izlenirken, 45 hastada tümörün histolojik derecesi III olarak tespit edildi. Kanser dokusunda lenfovasküler invazyon 59 hastada izlendi. Hastaların 84'ünde hormon reseptörlerinden (östrojen, progesteron) en az biri pozitif iken, c erb-B2 reseptör pozitifliği 32 kişide saptandı (Tablo 6).

#### Otoimmün Tiroid Hastalığı Prevalansı

Otoimmün Tiroid Hastalığı (OİTH) prevalansı olgu (n=25) ve kontrol gruplarında (n=18) benzerdi (Tablo 7).

#### Tiroglobulin Gen Polimorfizm Prevalansı

Meme kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin Tg gen polimorfizm prevalansları benzerdi. (Tablo 8).

#### Olgu ve Kontrol Gruplarında Tiroid Disfonksiyonu Prevalansı

Meme kanserliler ile meme kanseri olmayanların tiroid disfonksiyonu prevalansı benzerdi (Tablo 9).

Tablo 5. Gruplardaki yaş ortalamaları

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	Doku Bankası Kontrol Grubu
Yaş (yıl)	53,4±13,11	53,2±13,1	53,8±12,9

Tablo 6. Tümör özellikleri

		n
Evre	Evre I	21
	Evre II	51
	Evre III	28
Tümör boyutu	≤2 cm	32
	>2cm	68
Aksiller tutulum	Var	41
	Yok	59
Histolojik derece	I	10
	II	44
	III	46
LVI	Var	58
	Yok	42
HoR ekspresyonu	Pozitif	84
	Negatif	16
C erb-B2 ekspresyonu	Pozitif	32
	Negatif	68

LVI: Lenfovasküler invazyon; HoR: Hormon reseptör ekspresyonu

Tablo 7. Olgu ve kontrol gruplarında OİTH prevalansı

	Olgu Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)	p	OR
OİTH	Var	25	0,23	1,52 [0,77-3]
	Yok	75		

OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları; OR: Odds rasyosu

Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarında Tg polimorfizmi prevalansı

Ekson	Allel	Mutasyon	Olgu	Kontrol	p
E10 (734)	T/G	Evet	82	70	0,49
		Hayır	20	13	
E12 (1028)	A/G	Evet	80	65	0,66
		Hayır	21	18	
E33 (1980)	C/T	Evet	43	37	0,5
		Hayır	59	45	
E33+E10	C/T & T/G	Evet	37	30	0,54
		Hayır	65	52	
E33+E12	C/T & A/G	Evet	35	28	0,99
		Hayır	66	54	
E33+E10+E12	C/T & T/G & A/G	Evet	32	28	0,93
		Hayır	69	54	

Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarında tiroid disfonksiyonu prevalansı

		Olgu Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)	p	OR
Tiroid disfonksiyonu	Var	31	29	0,76	0,91 [0,5-1,67]
	Yok	69	71		

OR: Odds rasyosu

#### Olgu ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet Hormonu Seviyeleri

Olgu grubunda menopozal durumlarına bakılmaksızın cinsiyet hormonu seviyeleri karşılaştırıldığında olgu grubunda ortalama testosteron seviyesi (0,24±0,17 ng/mL) kontrol grubuna (0,18±0,16 ng/mL) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,01). E<sub>2</sub>, progesteron, E<sub>2</sub>/progesteron, FSH ve LH ortalama seviyeleri iki grupta da benzer izlendi (Tablo 10).

Menopozal durum göz önüne alınarak iki grup arasında cinsiyet hormonu seviyeleri karşılaştırıldığında premenopozal dönemde olgu grubunda testosteron seviyesi (0,29±0,18 ng/mL) kontrol grubuna (0,16±0,9 ng/mL) oranla anlamlı olarak yüksek saptanırken diğer parametrelerde farklılık gözlenmedi (Tablo 11).

Olgu ve kontrol gruplarında bulunan postmenopozal kişilerde cinsiyet hormonu seviyeleri iki grupta benzer olarak saptandı (Tablo 12).

#### OİTH Olan ve Olmayanların Cinsiyet Hormonu Seviyeleri

Bu analizde meme kanseri tanısı olsun veya olmasın OİTH tanısı alan kişiler ile OİTH tanısı olmayan kişiler arasında cinsiyet hormon düzeyleri karşılaştırıldı. OİTH'li kişilerde ortalama E<sub>2</sub> seviyesi (89,75±84,4 pg/mL) OİTH olmayanlara (54,17±73,89 pg/mL) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,01). Ortalama FSH seviyesi de OİTH'li kişilerde (29,85±36,27 mIU/mL) OİTH olmayanlara (41,42±32,71 mIU/mL) göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (p=0,04). Diğer hormon seviyeleri iki grupta da benzerdi (Tablo 13).

#### Meme Kanserli Hastalarda OİTH Varlığının Cinsiyet Hormonu Seviyeleri Üzerine Etkisi

Meme kanserli hastalarda OİTH olan ve olmayan kişilerin cinsiyet hormonu seviyeleri karşılaştırıldığında her iki grupta da cinsiyet hormon seviyeleri birbirine benzer saptandı (Tablo 14).

Tablo 10. Kohortlardaki cinsiyet hormonu seviyeleri

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	p
Östradiol (E <sub>2</sub> )	61,25±75,48 pg/mL	62,12±78,46 pg/mL	0,91
Progesteron	0,92±2,04 ng/mL	1,75±4,03 ng/mL	0,07
E <sub>2</sub> /progesteron	0,2±0,26	0,19±0,42	0,93
Testosteron	0,24±0,17 ng/mL	0,18±0,16 ng/mL	0,01
FSH	37,73±31,43 mIU/mL	40,1±36,1 mIU/mL	0,62
LH	24,69±20,09 mIU/mL	21,86±18,47 mIU/mL	0,31

FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon

Tablo 11. Kohortlarda premenopozal dönemdeki kişilerde cinsiyet hormonu seviyeleri

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	p
Östradiol (E <sub>2</sub> )	113,77±78,43 pg/mL	123,32±88,68 pg/mL	0,62
Progesteron	2±3,1 ng/mL	3,85±5,71 ng/mL	0,09
E <sub>2</sub> /progesteron	0,22±0,29	0,26±0,39	0,57
Testosteron	0,29±0,18 ng/mL	0,16±0,9 ng/mL	<0,01
FSH	9,74±12,97 mIU/mL	8,7±5,92 mIU/mL	0,66
LH	12,7±12,77 mIU/mL	8,71±10,98 mIU/mL	0,15

FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon

Tablo 12. Kohortlarda postmenopozal dönemdeki kişilerde cinsiyet hormonu seviyeleri

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	p
Östradiol (E <sub>2</sub> )	31,72±55,5 pg/mL	19,45±29,68 pg/mL	0,13
Progesteron	0,31±0,38 ng/mL	0,3±0,32 ng/mL	0,84
E <sub>2</sub> /progesteron	0,19±0,24	0,15±0,43	0,52
Testosteron	0,22±0,15 ng/mL	0,2±0,2 ng/mL	0,5
FSH	53,47±27,56 mIU/mL	62,7±31,48 mIU/mL	0,09
LH	31,55±20,35 mIU/mL	31,32±17 mIU/mL	0,95

FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon

Tablo 13. OİTH olan ve olmayanlarda cinsiyet hormonu seviyeleri

	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	p
Östradiol (E <sub>2</sub> )	89,75±84,4 pg/mL	54,17±73,89 pg/mL	0,01
Progesteron	1,84±3,36 ng/mL	1,19±3,16 ng/mL	0,26
E <sub>2</sub> /Progesteron	0,19±0,27	0,2±0,37	0,87
Testosteron	0,25±0,22 ng/mL	0,2±0,15 ng/mL	0,26
FSH	29,85±36,27 mIU/mL	41,42±32,71 mIU/mL	0,04
LH	22,82±25,97 mIU/mL	23,41±17,1 mIU/mL	0,86

OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları; FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon



### Meme Kanserli Hastalarda Tg Gen Polimorfizmi Olmasının Cinsiyet Hormonu Seviyeleri Üzerine Etkisi

Olgu grubunda bulunan hastaların en az bir Tg gen polimorfizmi olmasına göre cinsiyet hormon değerleri karşılaştırıldığında polimorfizm olan kişilerin  $E_2$  ortalama seviyesi (50,55±62,76 pg/mL) polimorfizm olmayanlara (105,69±109,26 pg/mL) göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,01$ ).  $E_2$ /progesteron oranı da yine polimorfizm saptanan kişilerde (0,17±0,21) polimorfizm saptanmayan kişilere (0,35±0,45) oranla daha düşüktü ( $p=0,01$ ). Diğer cinsiyet hormonu seviyeleri her iki grupta da benzerdi (Tablo 15).

### Tartışma ve Sonuçlar

Meme kanseri ile OİTH arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan bu prospektif eşleştirilmiş kohort çalışmada meme kanserli hastalarda OİTH ve Tg gen polimorfizm prevalansları daha yüksek tespit edilmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Meme kanseri hastalarında premenapozal dönemde serum testosteron düzeyi meme kanseri olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Meme kanseri olsun olmasın OİTH'si olan tüm kişilerde serum östradiol seviyesi OİTH'si olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek iken, serum FSH seviyesi anlamlı olarak düşüktü. Öte yandan meme kanserli hastalarda Tg gen polimorfizmi olanlarda serum östradiol seviyesi ve östradiol/progesteron oranı polimorfizm olmayanlara kıyasla anlamlı olarak düşüktü.

Bu çalışmanın önceliklere göre en önemli farkı meme kanseri ile OİTH arasındaki korelasyonun meme kanserli hastalarda hem serum otoantikörlerini ölçerek hem de genetik olarak Tg gen polimorfizmine bakılarak araştırılmasıdır. Bilindiği kadarıyla daha önce bu iki ölçüğü birlikte kullanan herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca hasta

ve kontroller ile ilgili verilerin prospektif olarak toplanmış olması da çalışmanın avantajlarından birisidir.

Çalışmanın zayıf noktalarından bir tanesi meme kanserli ve sağlıklı kişiler arasında polimorfizm prevalansını karşılaştırırken hastaneye başvuran hastalardan ziyade farklı bir kontrol grubu kullanılmış olmasıdır. Polikliniğe meme kanseri dışında başka nedenlerle başvuran bireylerden doku örneği alamadığımız için hastanenin doku bankasından yararlanılmıştır. Ancak bu kontrol grubu sadece meme kanserli ile sağlıklı bireyler arasında Tg gen polimorfizm prevalansı karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

Meme kanseri ile OİTH ilişkisini araştıran bir meta-analizde bugüne kadar bu konuda yapılmış tüm çalışmalar incelenmiş ve OİTH ile meme kanseri arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (1). Bu çalışmada ise meme kanserli hastalarda OİTH sıklığı (%25) kontrol grubuna (%18) göre daha yüksek çıkmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Giani ve Jiskra (10, 11) yaptıkları benzer örneklem büyüklüğüne sahip çalışmada OİTH prevalansını meme kanserli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bizim toplumumuzda OİTH prevalansı bu iki çalışmanın yapıldığı toplumlara göre daha düşük olabilir. Ülkemizde yapılmış ve OİTH prevalansını ölçen kanıt seviyesi yeterince yüksek bir çalışma yoktur. Turken (12) çalışmasında bu çalışmanın hastalarına benzer popülasyondan örneklemi oluşturmuş ve olgu grubunu 100 yerine 150 kişiden oluşturmuştur. Dolayısıyla prevalanslar arasındaki bu %7'lik farkın istatistiksel anlamlılık kazanmaması örneklem büyüklüğünün yetersizliğine bağlanabilir.

Otoimmün tiroid hastalıklarının kesin nedeni bilinmemekle beraber bugün için kabul edilen görüş, OİTH'nin kişinin doğuştan gelen genetik yatkınlığının çevresel faktörlerle tetiklenmesi sonucu ortaya çıktığıdır. Çalışmalar Tg geni ile OİTH arasında bir ilişki ortaya koymayı başarmış ve böylece Tg geni OİTH'ye duyarlılık oluşturan ilk tiroid otoantijen geni olarak tanımlanmıştır (13-15). Tg geninde dizilim analizi yapan çalışmalar gen üzerinde 10'uncu ekson 734'üncü ve 778'inci lokusta, 12'nci ekson 1028'inci lokusta ve son olarak da 33'üncü ekson 1980'inci lokusta gerçekleşen polimorfizmleri OİTH ile ilişkilendirmiş, özellikle 10'uncu ekson ve/veya 12'inci eksonun 33'üncü ekson ile kombinasyonlarının OİTH'lilerde sık rastlanan polimorfizmler olduğunu ortaya koymuşlardır (16-19). Meme kanseri olgularının %5'inde kalıtsal ailevi risk mevcuttur. İki otozomal dominant gen olan BRCA1 ve BRCA2 genleri bu %5'lik dilimin %30'undan sorumludur. Bu iki genin dışında henüz keşfedilmemiş pek çok genin meme kanserine yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (20). Bu çalışmada meme kanserli ve kontrol grubundaki doku örneklerinde meme kanserine yatkınlık oluşturabileceğini düşündüğümüz Tg geni polimorfizm kombinasyonlarının prevalanslarını karşılaştırdık. Yine meme kanserli grupta Tg gen polimorfizm prevalansları %7 oranında daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Daha büyük hasta gruplu çalışmalar ile meme kanserliler ve sağlıklı bireyler arasında Tg gen polimorfizm prevalansları açısından fark ortaya konabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmalar meme kanserliler ile kontrol grupları arasında tiroid disfonksiyonu prevalansını karşılaştırdıklarında birbirleri ile çelişen sonuçlar elde etmişler ve 2012'de yayınlanan metaanalizde sadece OİTH'nin meme kanseri ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Bizim çalışmamızda da tiroid disfonksiyonu prevalansı her iki grupta benzer izlenmiştir.

Tablo 14. Olgu grubunda OİTH'nin eşlik edip etmemesine göre cinsiyet hormonu seviyeleri

	OİTH olan	OİTH olmayan	P
Östradiol ( $E_2$ )	75,08±80,52 pg/mL	56,65±73,72 pg/mL	0,32
Progesteron	1,19±1,82 ng/mL	0,83±2,11 ng/mL	0,42
$E_2$ /Progesteron	0,22±0,32	0,19±0,24	0,63
Testosteron	0,23±0,14 ng/mL	0,25±0,18 ng/mL	0,66
FSH	33,52±37,71 mIU/mL	39,13±29,2 mIU/mL	0,5
LH	28,11±29,45 mIU/mL	22,53±15,85 mIU/mL	0,46

OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları; FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon

Tablo 15. Olgu grubunda polimorfizm olup olmamasına göre cinsiyet hormonu seviyeleri

	Polimorfizm var	Polimorfizm yok	P
Östradiol ( $E_2$ )	50,55±62,76 pg/mL	105,69±109,26 pg/mL	0,01
Progesteron	0,75±1,52 ng/mL	1,81±3,9 ng/mL	0,07
$E_2$ /Progesteron	0,17±0,21	0,35±0,45	0,01
Testosteron	0,24±0,17 ng/mL	0,25±0,17 ng/mL	0,94
FSH	40,33±31,65 mIU/mL	27,54±30,05 mIU/mL	0,16
LH	24,94±20,01 mIU/mL	21,91±18,68 mIU/mL	0,6

FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon

Meme kanserli popülasyonda OİTH prevalansının artma nedenini açıklamaya çalışan pek çok çalışma mevcuttur (21-23). Her iki hastalık da kadınlarda ve menopoz sonrasında daha sık izlenmektedir. Hedef popülasyondaki bu benzerlik iki hastalığın ortaya çıkış mekanizmasında bir takım ortak faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (24). Menopozal duruma göre cinsiyet hormon seviyelerini karşılaştıran çalışmalar menopoz öncesi dönemde daha ön planda yüksek androjen seviyelerinin, menopoz sonrası dönemde ise yüksek östrojen seviyelerinin meme kanseri için risk faktörü olduğunu öne sürmektedirler (25, 26). Bu çalışmada da cinsiyet hormonu seviyeleri olgu ve kontrol gruplarında menopozal duruma göre karşılaştırıldığında testosteron seviyesi premenopozal dönemde meme kanserlilerde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Postmenopozal dönemde ise bu kez östradiol seviyesi meme kanserlilerde (31,72±55,5 pg/mL) kontrol grubuna (19,45±29,68 pg/mL) göre daha yüksek bulunmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Östradiol seviyeleri OİTH pozitifliğine göre karşılaştırıldığında ise OİTH tanısı alanlarda östradiol seviyeleri OİTH tanısı olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yine OİTH'li kişilerde serum FSH seviyeleri OİTH olmayanlara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Burada yüksek östradiol düzeylerinin mi OİTH'nin etyolojisinde rol oynadığı, yoksa OİTH'nin mi östradiol seviyesini artırdığı cevaplanmayı bekleyen sorulardır.

Çalışmanın sonucunda OİTH prevalansı ve Tg gen polimorfizm prevalansı açısından meme kanserliler ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık izlenmemiştir. Ancak bu çalışma daha büyük hasta grupları ile tekrarlanırsa gerek OİTH prevalansında gerekse de Tg gen polimorfizm prevalansında meme kanserli hastalar lehine anlamlı farklılık tespit edileceği düşüncesindeyiz. OİTH olgularında östradiol seviyelerinin anlamlı olarak yüksek saptanması meme kanseri ile östrojen arasında olduğu gibi OİTH ile de östrojen arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Marmara University Medical Faculty in 16.12.2010 with the Approval number B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/750.

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

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

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

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

**Financial Disclosure:** This study is financially supported by Marmara University Scientific Research Project Coordination Unit (BAPKO).

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu'ndan B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/750 sayı numarası ile 16.12.2010 tarihinde alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Yazar Katkıları:** Fikir - B.M.G., T.Ö.; Tasarım - T.Ö., B.M.G.; Denetleme - B.M.G.; Kaynaklar - T.Ö., B.M.G.; Malzemeler - T.Ö., H.K., M.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - T.Ö., H.K., M.A.; Analiz ve/veya yorum - T.Ö., B.M.G.; Literatür taraması - T.Ö.; Yazıyı yazan - T.Ö., B.M.G.; Eleştirel İnceleme - B.M.G.

**Finansal Destek:** Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAPKO) tarafından finansal destek sağlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Ediriman S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:1169-1177. (PMID: 22434524) [CrossRef]
2. Oldstone MB. Molecular mimicry and autoimmune diseases. *Cell* 1987; 50:819-820. (PMID: 3621346) [CrossRef]
3. Weetman AP. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36:307-323. (PMID: 1424162) [CrossRef]
4. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14:107-120. (PMID: 8491150) [CrossRef]
5. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15:788-830. (PMID: 7705281) [CrossRef]
6. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. *Thyroid* 1998; 8:727-734. (PMID: 9737369) [CrossRef]
7. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:503-509. (PMID: 10468911) [CrossRef]
8. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24:694-717. (PMID: 14570752) [CrossRef]
9. Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenic? *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82:3-11. (PMID: 9000036) [CrossRef]
10. Giani G, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, et al. 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) [CrossRef]
11. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z, Lánská V, Smutek D, Potlukova E, Antosova M. 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)
12. Turken O, NarIn Y, DemIrbas S, Onde ME, Sayan O, KandemIr EG, YaylacI M, Ozturk A. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 2003; 5:110-113. (PMID: 12927040) [CrossRef]
13. Pirro MT, De Filippis V, Di Cerbo A, Scillitani A, Liuzzi A, Tassi V. Thyroperoxidase microsatellite polymorphism in thyroid diseases. *Thyroid* 1995; 5:461-464. (PMID: 8808096) [CrossRef]
14. de Roux N, Shields DC, Misrahi M, Ratanachaiyavong S, McGregor AM, Milgrom E. Analysis of the thyrotropin receptor as a candidate gene in familial Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3483-3486. (PMID: 8855789) [CrossRef]
15. Ban Y, Greenberg DA, Concepcion ES, Tomer Y. A germline single nucleotide polymorphism at the intracellular domain of the human thyrotropin receptor does not have a major effect on the development of Graves' disease. *Thyroid* 2002; 12:1079-1083. (PMID: 12593721) [CrossRef]

16. Sakai K, Shirasawa S, Ishikawa N, Ito K, Tamai H, Kuma K, Akamizu T, Tanimura M, Furugaki K, Yamamoto K, Sasazuki T. Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1379-1386. (PMID: 11440990) [\[CrossRef\]](#)
17. Tomer Y, Greenberg DA, Concepcion E, Ban Y, Davies TF. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:404-407. (PMID: 11788684) [\[CrossRef\]](#)
18. Tomer Y, Greenberg D. The thyroglobulin gene as the first thyroid-specific susceptibility gene for autoimmune thyroid disease. *Trends Mol Med* 2004; 10:306-308. (PMID: 15242677) [\[CrossRef\]](#)
19. Ban Y, Greenberg DA, Concepcion ES, Skrabanek L, Villanueva R, Tomer Y. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:15119-15124. (PMID: 14657345) [\[CrossRef\]](#)
20. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Osterander EA. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA* 1998; 279:922-929. (PMID: 9544766) [\[CrossRef\]](#)
21. Shao ZM, Sheikh MS, Rishi AK, Dawson MI, Li XS, Wilber JF, Feng P, Fontana JA. Thyroid hormone enhancement of estradiol stimulation of breast carcinoma proliferation. *Exp Cell Res* 1995; 218:1-8. (PMID: 7737350) [\[CrossRef\]](#)
22. Hunt PJ, Marshall SE, Weetman AP, Bell JI, Wass JA, Welsh KI. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1984-1988. (PMID: 10843185) [\[CrossRef\]](#)
23. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, Ginter CS, Carrasco N. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003; 24:48-77. (PMID: 12588808) [\[CrossRef\]](#)
24. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, Vella A, Nutland S, Rance HE, Maier L, Barratt BJ, Guja C, Ionescu-Tîrgoviste C, Savage DA, Dunger DB, Widmer B, Strachan DP, Ring SM, Walker N, Clayton DG, Twells RC, Gough SC, Todd JA. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53:3020-3023. (PMID: 15504986) [\[CrossRef\]](#)
25. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:606-616. (PMID: 11959894) [\[CrossRef\]](#)
26. Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Afanasyeva Y, Kato I, Kim MY, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer* 2004; 90:153-159. (PMID: 14710223) [\[CrossRef\]](#)