

Investigation of Thyroid Disorders in Recently Diagnosed Patients with Breast Cancer in Tishreen University Hospital

Dr. Faisal Radwan*
Dr. Firas Hussein**
Yara Bilal***

(Received 3 / 1 / 2024. Accepted 11 / 3 / 2024)

□ ABSTRACT □

Introduction: Breast cancer (BC) is one of the most prevalent malignancies worldwide and also Syria. The relationship between thyroid disorders and breast cancer (BC) is debated. Many reports show interesting findings about the nature and the incidence of thyroid disorders in relation to breast cancer.

Objective: The aim of this study was to analyze the prevalence of thyroid disorders in recently diagnosed patients with a positive biopsy for breast cancer prior to specific antitumor treatment, in Tishreen University Hospital.

Materials and Methods: To clarify this controversial issue, a cross-sectional study on thyroid function in recently diagnosed BC patients was performed. Serum thyroid hormones (TSH, FT3, FT4) and thyroperoxidase antibodies (Anti-TPO Abs) levels were evaluated in 50 BC patients before or after surgery, and 30 healthy control women.

Results: Invasive ductal carcinoma is the common histologic subtype of BC 86%. The incidences of thyroid diseases were higher in BC patients than in control individuals, especially subclinical and overt hypothyroidism (64% versus 20%, $P=0.002$). The mean values for TSH and Anti-TPO abs were significantly higher in BC ($P=0.0001$) and increasing positively with tumor Grade.

Conclusion: Our results indicate an increased prevalence of subclinical and overt hypothyroidism, higher TSH and A-TPO levels in BC. Our study suggests the existence of an association between hypothyroidism, high TSH and A-TPO levels and BC. However, further studies are required to confirm this association.

Keywords: Breast Cancer, Thyroid, Thyroid peroxidase, Thyroid hormones, Hypothyroidism.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Assistant Professor, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

** Assistant professor, Faculty of Human Medicine, Syria, Tishreen University, Latakia-Syria.

*** Postgraduate student, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

تقصي اضطرابات الغدة الدرقية لدى المريضات المشخصات حديثاً بسرطان الثدي في مشفى تشرين الجامعي

د. فيصل رضوان*

د. فراس حسين**

يارا بلال***

(تاريخ الإيداع 3 / 1 / 2024. قبل للنشر في 11 / 3 / 2024)

□ ملخص □

المقدمة: يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الغازية الأكثر حدوثاً عند النساء في العالم، كما تعد اضطرابات الغدة الدرقية لدى المريضات الأمراض المنتشرة بنسبة عالية لديهن. أجريت العديد من الدراسات لتقصي العلاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي، وتأثيرها على نشوء وتطور سرطان الثدي، حصدت تلك الدراسات نتائج متضاربة فيما بينها. هدفتنا في هذه الدراسة التقصي عن وظائف الغدة الدرقية لدى مجموعة من المريضات المشخصات حديثاً بسرطان الثدي في مشفى تشرين الجامعي.

المواد والطرائق: الدراسة مقطعية مستعرضة شملت (50) مريضة مشخصة حديثاً بسرطان الثدي في مشفى تشرين، قبل أو بعد إجراء الجراحة وقبل تلقي أي نوع من العلاج، و (30) من الأصحاء. تم سحب عينات دم وريدي وإجراء التحاليل التالية، TSH, FT4, FT3, Anti-TPO abs وتسجيل بيانات عامة عنهن.

النتائج: وجدنا في هذه الدراسة ارتفاع نسبة اضطرابات الغدة الدرقية (قصور الدرق السريري وتحت السريري) لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع الأصحاء (64% مقابل 20%)؛ (P=0.002)

عند قياس مستويات هرمون الغدة الدرقية لدى مجموعة المرضى كان لدينا متوسط القيم $FT4 = 1 \pm 0.3$ وكان $FT3 = 2.58 \pm 0.4$ وكان $TSH = 3.83 \pm 1.1$ و $TPO = 41.44 \pm 16.2$ بينما كانت متوسط القيم عند مجموعة الأصحاء $FT4 = 1.15 \pm 0.4$ و $FT3 = 2.73 \pm 0.6$ و $TSH = 1.89 \pm 1.6$ و $TPO = 11.03 \pm 6.2$ وجدنا ارتفاع متوسط قيم TSH, TPO لدى مريضات سرطان الثدي. (P=0.0001) بينما عند مقارنة قيم FT3, FT4 لدى مجموعة المرضى مع مجموعة الأصحاء لم نلاحظ فارق احصائي. ارتفاع متوسط قيمة TSH وأضداد TPO لدى مريضات السرطان، حيث ترتفع قيم TSH و A-TPO بازدياد درجة الورم Grade .

ارتفاع قيم TSH و A-TPO في النمط النسيجي Ductal بينما FT3 و FT4 أعلى في النمط النسيجي Lobular.

الخلاصة: خلصت دراستنا إلى زيادة انتشار قصور الدرق تحت السريري والصريح، وإيجابية أضداد TPO، وارتفاع قيم TSH لدى مريضات سرطان الثدي. تشير دراستنا إلى أن قصور الدرق وارتفاع TSH و TPO متهمان في حدوث سرطان الثدي. نقترح دراستنا ضرورة إجراء دراسات مستقبلية أوسع لتحديد العلاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، الغدة الدرقية، أضداد البيروكسيداز، هرمونات الدرق، قصور الدرق.



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* أستاذ مساعد - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**أستاذ مساعد - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الغازية الأكثر حدوثاً عند النساء في العالم، ففي عام 2020 بلغت نسبة النساء المصابات بسرطان الثدي 2.3 مليون وتسبب حدوث الوفاة لـ 685,000 امرأة [1] ، كما تعد اضطرابات الغدة الدرقية من الأمراض المنتشرة بنسبة عالية لدى النساء وتؤثر على الاستقلاب الخلوي للجسم. إن وجود علاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي هو موضوع للنقاش منذ سنوات عديدة، اقترحت العديد من الدراسات وجود ارتباط بين سرطان الثدي واضطرابات الغدة الدرقية، وعلى النقيض أظهرت دراسات عديدة عدم وجود علاقة ارتباط بين سرطان الثدي واضطرابات الغدة الدرقية.

تتكون غدة الثدي من فصوص ذات نسيج غدي مرتبة بنظام تصريف للحليب يتفرع إلى قنوات تتحد أخيراً في قناة واحدة Lactiferous duct [2].

سرطان الثدي Breast Cancer هو نوع من السرطانات الصلبة Carcinoma ، ينشأ في أنسجة الثدي الغدية، غالباً من الخلايا الظهارية لقنوات الحليب Ducts أو الفصيصات Lobules [2]. تم تنظيم وظيفة الثدي من خلال [3]:

- الهرمونات المرتبطة بالحمل (Oxytocin, Prolactin, human placental Lactogen)
- الهرمونات الستيرويدية (Estrogens, Progesterone, Glucorticoids)
- هرمونات أخرى GH ، الأنسولين ، T4 ، T3 وعوامل النمو (IGF-I)
- يتم التعبير عن مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية في الخلايا الظهارية الثديية الطبيعية والورمية [4]
- كما تلعب دوراً في نمو الثدي وتمايزه والرضاعة بطريقة تشبه هرمون الاستروجين خاصة (T3) [5]
- اليود ضروري من أجل تصنيع هرمونات الغدة الدرقية
- يحتوي اليود على خصائص مضادة للأكسدة (Anti-oxidant)
- يرتبط نقص اليود بـ : زيادة الشدة التأكسدية (oxidative stress) وتلف الخلايا cell damage عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي: [6]
- العامل الوراثي
- الهرمونات: الاستروجين:
- الداخلي (البلوغ المبكر، انقطاع الطمث المتأخر)
- الخارجي (موانع الحمل الفموية، العلاج بالهرمونات البديلة)
- التعرض للأشعة المؤينة والمواد الكيميائية
- عوز اليود
- الكحولية
- البدانة وقلة النشاط الفيزيائي
- السكري النمط الثاني
- الالتهابات المزمنة

الغدة الدرقية هي غدة صماء كبيرة تتوضع في العنق وتأخذ شكل الفراشة، تتألف نسيجياً من عدد كبير من الحويصلات تدعى بالجريات الدرقية، داخل هذه الجريات يوجد مادة غروية تتكون بشكل أساسي من بروتين سكري هو الغلوبولين الدرقي وتدعى بالغراء الدرقي Colloid [7]. وهذه الجريات هي المسؤولة عن اصطناع وإفراز الهرمونات الدرقية. يعتبر اليود ركيزة تصنيع الهرمونات الدرقية التي تلعب دوراً مهماً في الاستقلاب الخلوي والنمو الطبيعي لمعظم أنسجة الجسم [7]. تعرض الحائثة النخامية المحفزة للدرق Thyroid-stimulating hormone (TSH) إنتاج الهرمونات الدرقية T3 و T4 في الغراء الدرقي.

يرتبط TSH ببروتين مستقبل Receptor موجود على غشاء الخلايا الدرقية TSHR. تتواجد مستقبلات الغدة الدرقية TSHR α /TSHR β في العديد من الأنسجة بما فيها نسيج الثدي حيث تتوسط هذه المستقبلات تأثير هرمون T3 المسؤول عن عملية التمايز والنمو في أنسجة الثدي الطبيعية والسرطانية [8] ويخضع TSH لآلية التلقيح الراجع السلبي من قبل الهرمونات الدرقية الحرة في المصل FT3 و FT4.

اضطرابات الغدة الدرقية: [9]

فرط نشاط الغدة الدرقية:

- هو اضطراب ناجم عن زيادة في إفراز الهرمونات الدرقية أكثر من حاجة الجسم الطبيعية
- يترافق مع وجود أعراض سريرية:
- التوتر والعصبية
- التعب وضعف العضلات
- سرعة ضربات القلب
- فقدان الوزن
- عدم تحمل الحرارة
- الدراق

قصور الغدة الدرقية:

- هو اضطراب ناجم عن عوز في إفراز الهرمونات الدرقية أقل من حاجة الجسم الطبيعية
- يترافق مع وجود أعراض سريرية:
- التعب وعدم تحمل البرودة
- زيادة الوزن وانتفاخ الوجه
- الإمساك
- جفاف الجلد وقلة التعرق
- انخفاض معدل ضربات القلب
- اضطراب الطمث

وجدت العديد من الدراسات عوامل بيولوجية مشتركة بين الغدة الدرقية وسرطان الثدي [10]:

- التغيرات الجغرافية في حدوث سرطان الثدي تعزى إلى اختلاف الوارد الغذائي من اليود الذي يعتبر عامل مضاد للسرطان anticarcinogenic
- وجود انزيم البيروكسيداز الدرقي TPO في نسيج سرطان الثدي وفي النسيج الشحمي

- تأثيرات هرمونات الدرق FT3,FT4 المشابهة للإستروجين على نمو خلايا سرطان الثدي
- وجود مستقبلات (TSH (TSHR في النسيج الشحمي في الثدي
- وجود مضخة الصوديوم - يود NIS كمستند مشترك في خلايا الدرق وفي خلايا الثدي المصابة بالسرطان ولدى المرضع

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

تأتي أهمية البحث من كون أن سرطان الثدي يعتبر السرطان الغازي الأكثر حدوثاً لدى النساء في الساحل السوري وهناك العديد من العوامل التي تؤثر على نشوئه وتطوره منها اضطرابات الغدة الدرقية التي تعتبر أيضاً ذات انتشار عالٍ بين النساء في الساحل السوري. إن كشف الاضطرابات الدرقية لدى مريضات سرطان الثدي يساهم في تطوير وتعديل الأنظمة العلاجية للحدّ من تطور السرطان لديهن.

أهداف البحث:

يهدف البحث إلى:

- تقصي اضطرابات الغدة الدرقية لدى المريضات المشخصات حديثاً بسرطان الثدي.
- مقايسة المستويات المصلية للمعالم الكيميائية الحيوية الخاصة بالغدة الدرقية (FT3, FT4, TSH, Anti-TPO) لدى مريضات سرطان الثدي.

طرائق البحث ومواده:

- شملت عينة الدراسة 50 مريضة من مراجعات مستشفى تشرين الجامعي (مركز الأورام - عيادة الجراحة العامة) في مدينة اللاذقية خلال الفترة الممتدة بين شهر آب 2022 وأيلول 2023 بالإضافة إلى 30 امرأة من الشواهد الأصحاء وأجريت في المخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي.
- تم جمع بيانات المريضات اللواتي يحققن معايير الإدخال التي يحددها البحث. تم إدخال المريضات المشخصات حديثاً بسرطان الثدي، واللواتي أجري لهن جراحة حديثة لكتلة ثدي خبيثة أو قبل إجراء الجراحة. حيث تم جمع عينات دم لهن مسحوبة على أنبوب جاف ومن ثم إجراء الاختبارات التالية TSH, FT4, FT3, Anti-TPO
- بعد أخذ الموافقة المستنيرة تم جمع معلومات المريضات التي شملت العمر وحالة الطمث والنمط النسيجي لسرطان الثدي ودرجة الورم.
- تم استبعاد المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيماوي أو الشعاعي أو الهرموني قبل الجراحة، أو لديهن مرض درقي مشخص مسبقاً أو يعانين من القصور الكلوي المزمن أو القصور الكبدى والمرضى الذكور.
- تمت مقايسة المستويات المصلية للمعالم الكيميائية الحيوية الخاصة بالغدة الدرقية (FT3, FT4, TSH, Anti-TPO) في المخبر المركزي - مشفى تشرين الجامعي، باستخدام جهاز Snibe MAGLUMI X3 الآلي بالكامل الذي يعتمد مبدأ المقايسة المناعية بالتألق الكيميائي.

- بناءً على نتائج الاختبارات تم تقصي وجود اضطرابات في الغدة الدرقية لدى المريضات وتقسيم عينة الدراسة إلى مجموعات بحسب نوع الاضطراب الدرقي: سواء درقي، فرط نشاط درق، قصور درق، قصور درق تحت سريري.
- اعتبر أن المريض لديه اضطراب درقي حسب المعطيات التالية:
- ✓ قصور الدرق السريري: ارتفاع بقيمة TSH عن الحد الأعلى للطبيعي مع انخفاض FT4 تحت الحد الأدنى الطبيعي.
- ✓ قصور الدرق تحت السريري: ارتفاع بقيمة TSH عن الحد الأعلى للطبيعي مع بقاء FT4 ضمن المجال الطبيعي.
- ✓ فرط نشاط الدرق السريري: انخفاض بقيمة TSH عن الحد الأدنى للمجال الطبيعي مع ارتفاع FT4 أو FT3 عن الحد الأعلى الطبيعي.

المجال الطبيعي لـ TSH= 0.3 – 4.5 mIU/mL

المجال الطبيعي لـ FT4= 0.82-1.63 ng/dL

المجال الطبيعي لـ FT3= 2-4.2 pg/mL

تعتبر أصداد TPO سلبية بحال كانت أقل من 30 IU/ml

- نوع الدراسة: (Cross Sectional) Case Control Study مقطعية مستعرضة، حالات وشواهد.
- قسمت الدراسة الإحصائية إلى:

1- إحصاء وصفي: التعبير عن المتغيرات الكمية بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت والمتغيرات النوعية بالتكرارات مع النسب المئوية.

2- إحصاء استدلالي بالاعتماد على القوانين والاختبارات:

- اختبار Independent T student للمقارنة بين متوسطات مجموعتين مستقلتين . واختبار One Way Anova للمقارنة بين متوسطات عدة مجموعات مستقلة . واختبار Chi-square لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية . ومعامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية .
- اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج . تعتبر النتائج هامة إحصائياً مع $p\text{-value} < 0.05$.

النتائج والمناقشة

النتائج:

شملت عينة الدراسة (50) مريضة مشخصة حديثاً بسرطان الثدي، واللواتي أجري لهن جراحة حديثة لكتلة ثدي خبيثة أو قبل إجراء الجراحة و (30) سيدة كشواهد أصحاء.

تراوحت أعمار عينة الدراسة بين 31 الى 67 سنة بمتوسط 48.6 سنة.

فروقات توزع المتغيرات الديموغرافية بين مجموعتي البحث:

المتغيرات الديموغرافية	الحالات n=50	الشاهد n=30	P-value
العمر	49.9±6.2	46.4±4.6	0.1
انقطاع الطمث	27(54%)	14(46.7%)	0.5

لوحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية، في دراستنا هذه لا يعتبر العمر وحالة انقطاع الطمث عوامل خطيرة للإصابة بسرطان الثدي، قد يعزى ذلك إلى صغر حجم العينة.

فروقات توزع عينة 50 مريضة حسب درجة الورم:

نلاحظ من الجدول السابق أن 56% من الحالات كانت في الدرجة III.

توزع عينة 50 مريضة حسب النمط النسيجي:

النمط النسيجي	العدد	النسبة
Ductal	43	86%
Lobular	7	14%
المجموع	50	100%

درجة الورم	العدد	النسبة
I	2	4%
II	20	40%
III	28	56%
المجموع	50	100%

لوحظ من الجدول السابق أن 86% من الحالات كانت من النمط النسيجي Ductal.

فروقات التوزع حسب حدوث اضطرابات في الغدة الدرقية بين مجموعتي البحث:

مجموعة البحث	الحالات n=50	الشاهد n=30	P-value
سواء درقي	15(30%)	20(66.7%)	0.002
قصور درق سريري	13(26%)	4(13.3%)	
قصور درق تحت سريري	19(38%)	2(6.7%)	
فرط نشاط درق	3(6%)	4(13.3%)	

لوحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بحدوث اضطرابات في الغدة الدرقية حيث بلغت نسبتها لدى مريضات سرطان الثدي 70% مقابل 33.3% لدى مجموعة الشاهد. وكان الاضطراب الدرقي الأكثر شيوعاً لدى مريضات السرطان هو قصور الدرغ تحت السريري 38%.

فروقات القيم المتوسطة TSH بين مجموعتي البحث:

TSH	الحالات n=50	الشاهد n=30	P-value
Mean ± SD	3.83±1.1	1.89±1.6	0.0001
طبيعي	15(30%)	20(66.7%)	0.001
مرتفع	32(64%)	6(20%)	
منخفض	3(6%)	4(13.3%)	

لوحظ من الجدول السابق وجود فروقات هامة سريريا وإحصائياً بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ TSH والتي كانت أعلى لدى مجموعة الحالات 1.1 ± 3.83 مقابل 1.6 ± 1.89 وكذلك الأمر لدى دراسة اضطراب القيم كانت هناك فروقات دالة احصائياً .

فروقات القيم المتوسطة FT3 بين مجموعتي البحث:

FT3	الحالات n=50	الشاهد n=30	P-value
Mean ± SD	2.58±0.4	2.73±0.6	0.9
طبيعي	34(68%)	22(73.3%)	0.2
مرتفع	3(6%)	4(13.3%)	
منخفض	13(26%)	4(13.3%)	

لوحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ FT3 وكذلك الأمر لدى دراسة اضطراب القيم لم تكن هناك فروقات دالة احصائياً .

فروقات القيم المتوسطة FT4 بين مجموعتي البحث:

FT4	الحالات n=50	الشاهد n=30	P-value
Mean ± SD	1±0.3	1.15±0.4	0.09
طبيعي	34(68%)	22(73.3%)	0.4
مرتفع	3(6%)	4(13.3%)	
منخفض	13(26%)	4(13.3%)	

لوحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ FT4 وكذلك الأمر لدى دراسة اضطراب القيم لم تكن هناك فروقات دالة احصائياً .

فروقات القيم المتوسطة A-TPO بين مجموعتي البحث:

A-TPO	الحالات n=50	الشاهد n=30	P-value
Mean ± SD	41.44±16.2	11.03±6.2	0.0001
طبيعي مرتفع	26(52%) 24(48%)	28(93.3%) 2(6.7%)	0.0001

لوحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ A-TPO والتي كانت أعلى لدى مجموعة الحالات 16.2±41.44 مقابل 6.2±11.03 وكذلك الأمر لدى دراسة اضطراب القيم كانت هناك فروقات دالة إحصائية.

القيم المتوسطة للمستويات المصلية للمعالم الكيميائية الحيوية الخاصة بالغدة الدرقية تبعاً لدرجة الورم لدى المريضات:

درجة الورم	TSH	FT3	FT4	A-TPO
I	2.61±1.5	2.55±0.7	0.95±0.2	21.5±11.7
II	3.77±1.4	2.69±0.9	1.04±0.3	25.1±18.6
III	3.92±1.2	2.82±0.4	0.97±0.3	42.1±1.6
P-value	0.03	0.3	0.7	0.001

لوحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ TSH و A-TPO تبعاً لدرجة الورم والتي كانت بارتراف مع زيادة درجة الورم. القيم المتوسطة لهرمونات الغدة الدرقية تبعاً للنمط النسيجي لدى المريضات:

النمط النسيجي	TSH	FT3	FT4	A-TPO
Ductal	3.89±1.1	2.40±0.3	0.94±0.2	26.32±14.7
Lobular	2.33±1.7	3.10±0.9	1.35±0.6	8.38±3.9
P-value	0.0001	0.01	0.003	0.003

لوحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لكافة المستويات المصلية للمعالم الكيميائية الحيوية الخاصة بالغدة الدرقية تبعاً للنمط النسيجي للورم حيث كانت قيم TSH و A-TPO مرتفعة في النمط Ductal في حين أن FT3 و FT4 أعلى في النمط النسيجي Lobular.

القيم المتوسطة لهرمونات الغدة الدرقية تبعاً لحدوث انقطاع طمث لدى المريضات:

انقطاع الطمث	TSH	FT3	FT4	A-TPO
موجود	3.61±0.8	2.78±0.5	1.05±0.2	22.2±14.3
غير موجود	3.73±1.1	3.02±0.2	0.93±0.4	25.64±16.1
P-value	0.2	0.5	0.2	0.4

لوحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لكافة المستويات المصلية للمعالم الكيمائية الحيوية الخاصة بالغدة الدرقية تبعاً لحدوث انقطاع في الطمث. الارتباط بين هرمونات الغدة الدرقية والعمر لدى المريضات:

العمر	TSH	FT3	FT4	A-TPO
Pearson Correlation	0.1	- 0.04	0.02	- 0.04
P-value	0.7	0.7	0.8	0.7

لوحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما بكافة المستويات المصلية للمعالم الكيمائية الحيوية الخاصة بالغدة الدرقية تبعاً للعمر.

المناقشة:

شملت دراستنا (50) مريضة مشخصة حديثاً بسرطان الثدي في مشفى تشرين، قبل أو بعد إجراء الجراحة وقبل تلقي أي نوع من العلاج، و (30) من الأصحاء. تراوحت أعمار عينة الدراسة بين 31 الى 67 سنة بمتوسط أعمار 49.9% و 46.4% سنة.

في دراستنا الحالية، وجدنا أن Ductal Carcinoma هو النمط النسيجي الأشيع لسرطان الثدي 86% وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية [11]. كانت درجة الورم لدى 56% من المريضات من الدرجة الثالثة Grade III و 40% من الدرجة الثانية و فقط 4% من الدرجة الأولى.

كان هناك ارتفاع في نسبة اضطرابات الغدة الدرقية لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي حيث بلغت 70% مقابل 30% عند الشواهد مع فرق سريري وإحصائي هام $P=0.002$ وكان الشكل الأكثر شيوعاً للاضطراب الدرقي لدى المريضات هو قصور الدرق تحت السريري 38% بواقع 19 مريضة ويليه قصور الدرق السريري 26% بواقع 13 مريضة.

تتوافق دراستنا مع دراسة عام 2006 أجراها Giustarini et al. [12] في إيطاليا ودراسة أخرى أجرتها Jiskara et al. [13] في التشيك عام 2007 لدراسة اضطرابات الغدة الدرقية لدى مريضات سرطان الثدي قبل الجراحة. كان عدد المريضات في الدراستين 61 و 84 بمتوسط أعمار 52.8 و 64.7 على التوالي. أظهرت الدراستان

ارتفاع نسبة اضطرابات الغدة الدرقية لدى المريضات 46.4% (نسبة قصور الدرق 5.5%) و 35.7% (نسبة قصور الدرق 16.7%) على التوالي.

في دراسة عام 2003 أجراها Turken et al. [14] في تركيا لتحري وجود علاقة بين سرطان الثدي واضطرابات الغدة الدرقية. شملت الدراسة 150 مريضة سرطان ثدي و 100 أصحاء. كان متوسط عمر المريضات 63 سنة. أظهرت الدراسة ارتفاع نسبة اضطرابات الغدة الدرقية لدى المريضات 64%، هذه النسبة تقارب النسبة في دراستنا، منها (قصور الدرق 6%، فرط نشاط الدرق 20%)، في دراستنا كانت نسبة قصور الدرق أكثر.

في دراسة عام 2017 أجراها Valizadeh et al. [15] في إيران لتحري وجود رابط بين أمراض الدرق وسرطان الثدي، شملت الدراسة 41 مريضة سرطان ثدي و 38 أصحاء. كان متوسط عمر المريضات 41.7 سنة. أظهرت الدراسة ارتفاع نسبة اضطرابات الغدة الدرقية لدى المريضات 34.2% (قصور الدرق 10%).

عند قياسنا المستويات المصلية للحاثة النخامية TSH كان متوسط القيم لدى المريضات $TSH = 3.83 \pm 1.1$ ميكرو وحدة دولية/لتر ولدى الشواهد $TSH = 1.89 \pm 1.6$ ميكرو وحدة دولية/لتر. حيث كان TSH طبيعي لدى 30% من المريضات ومرتفع لدى 64% منهم، بينما كان TSH طبيعي لدى 66.7% من الشواهد. لاحظنا وجود فروقات هامة إحصائياً $P=0.0001$ بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ TSH والتي كانت أعلى لدى مجموعة الحالات.

هذا يتوافق مع دراسة Turken et al. كانت متوسط قيم TSH لدى المريضات $TSH = 3.12 \pm 1.4$ ميكرو وحدة دولية/لتر مقابل $TSH = 1.46 \pm 0.82$ لدى الشواهد وكانت النتيجة أن متوسط قيم TSH أعلى لدى المريضات بدون فرق إحصائي. ويتوافق مع دراسة Valizadeh et al. كانت متوسط قيم TSH لدى المريضات $TSH = 4.9 \pm 1.7$ ميكرو وحدة دولية/لتر مقابل $TSH = 1.79 \pm 0.15$ لدى الشواهد وكانت النتيجة أن متوسط قيم TSH أعلى لدى المريضات مع فرق إحصائي.

بينما وجدوا في دراسة Giustarini et al. ودراسة Jiskara et al. أنه لا يوجد فرق في قيم TSH بين مجموعتي الدراسة.

يفسر ذلك بأنه تتواجد مستقبلات الغدة الدرقية $THR\alpha/THR\beta$ في العديد من الأنسجة بما فيها نسيج الثدي حيث تتوسط هذه المستقبلات تأثير هرمون T3 المسؤول عن عملية التمايز والنمو في أنسجة الثدي الطبيعية والسرطانية. حيث تتوضع المستقبلات $THR\alpha$ داخل النواة في أنسجة الثدي الطبيعي بينما لوحظ توضعها في السيتوبلازما في خلايا سرطان الثدي [16].

كما لوحظ وجود بعض أنواع من الطفرات التي تصيب مواقع معينة في مستقبلات الهرمونات الدرقية عند مرضى سرطان الثدي، بالتالي إلى حدوث خلل في استجابة هذه المستقبلات الطافرة للهرمونات الدرقية بالإضافة إلى قدرة TSH على ربط وتفعيل مستقبلات الاستروجين وزيادة إنتاج الاستروجين وبالتالي ارتفاع TSH منهم بنشوء وتطور سرطان الثدي.

في دراستنا عند قياس هرمونات الغدة الدرقية FT4, FT3 لدى مجموعتي البحث، كان متوسط قيم $FT4 = 1 \pm 0.3$ وكان متوسط قيم $FT3 = 2.58 \pm 0.4$ لدى المريضات مقابل $FT4 = 1.15 \pm 0.4$ و $FT3 = 2.73 \pm 0.6$ لدى الشواهد. لاحظنا عدم وجود فروقات هامة بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بقيم FT3 و FT4 هذا يتفق مع الدراسات المرجعية التي وردت أعلاه.

يلعب كل من الانترولوكين-1 والانتروفون غاما المفرزين من جسم مريضات السرطان دوراً هاماً في تثبيط محور وطاء -نخامى -درق وتثبيط التحول المحيطي لهمون T4 إلى T3 [17] ، بالإضافة إلى الآلية الذاتية للحماية عند مرضى السرطان التي تعمل على إنقاص معدل استقلاب الأنسجة وذلك لتثبيط نمو الورم مما يؤدي إلى الإصابة بقصور درق. عند دراسة قيم أزداد البيروكسيداز الدرقي A-TPO أظهرت النتائج وجود فرق إحصائي هام $P=0.0001$ حيث كان هناك ارتفاع في متوسط القيم لدى المريضات $A-TPO=41.44\pm 16.2$ مقابل $A-TPO=11.03\pm 6.2$ لدى الشواهد، حيث كانت قيم A-TPO إيجابية لدى 48% من المريضات مقابل 6.7% لدى الشواهد. كانت قيم A-TPO طبيعية لدى 93.3% من الشواهد.

هذه النتيجة تتوافق مع نتائج الدراسات المرجعية التي خلصت إلى أن قيم A-TPO أعلى لدى مريضات سرطان الثدي بنسبة 22% في دراسة Valizadeh et al. بمتوسط 61.07 ± 29.73 و 38% في دراسة Turken et al. بمتوسط 105.82 ± 21.46 و 19.8% في دراسة Jiskara et al. و 33.3% في دراسة Giustarini et al.

وجود أزداد ضد TPO وهو الإنزيم المسؤول عن أكسدة اليود واصطناع الهرمونات الدرقية يعني عدم اصطناع الهرمونات الدرقية. تفسر إيجابية أزداد البيروكسيداز وارتفاع قيمتها لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي بأنه في حالة سرطان الثدي يحدث طفرة جينية في إنزيم TPO تؤدي إلى زيادة التعبير عن TPO في نسيج سرطان الثدي وفي النسيج الشحمي مقلداً TPO في الغدة الدرقية مما يحرض استجابة مناعية في الجسم تجعل الجهاز المناعي يهاجم نسيج الثدي ويحرض نشوء سرطان الثدي [18]. بالإضافة إلى أن بعض الدراسات ذكرت أن هناك تشابه في البنية المناعية الجزيئية ل TPO مع إنزيم اللاكتوبيروكسيداز LPO حيث وُجد كلاهما في نسيج الثدي والغدة الدرقية مما يخلق تفاعل متصالب [19].

لوحظ ارتفاع متوسط قيم TPO, TSH لدى المريضات مقارنة مع مجموعة الأصحاء مع وجود دلالة إحصائية $P=0.0001$ ، كما ارتبط ارتفاعهما مع ازدياد درجة الورم. $P=0.001$ الأمر الذي يقودنا إلى كون قصور الدرغ وارتفاع TSH و TPO متهمين في حدوث سرطان الثدي.

ارتفاع قيم TSH و A-TPO في النمط النسيجي Ductal بينما FT3 و FT4 أعلى في النمط النسيجي Lobular، ربما بسبب صغر حجم العينة وأن النمط Ductal هو الأشيع. في دراستنا لم نلاحظ وجود فروقات ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية (العمر وحالة انقطاع الطمث).

الاستنتاجات والتوصيات

خلصت دراستنا إلى وجود زيادة في نسبة اضطرابات الغدة الدرقية لدى مريضات سرطان الثدي خاصة قصور الدرغ تحت السريري، وارتفاع نسبة إيجابية أزداد الدرغ TPO لدى مريضات سرطان الثدي. مما يشير إلى كون قصور الدرغ وارتفاع TSH و TPO متهمين في حدوث سرطان الثدي.

تقترح الدراسة ضرورة مقايسة هرمونات الغدة الدرقية وأزداد الدرغ لدى مريضات سرطان الثدي المشخص حديثاً بشكل دوري وذلك لاحتمال وجود علاقة بين سرطان الثدي واضطرابات الغدة الدرقية ومتابعة التشخيص والعلاج.

تقترح الدراسة ضرورة اجراء أبحاث سريرية طويلة الأمد لدى المصابات باضطرابات الغدة الدرقية للتقصي عن مدى إصابتهم بسرطان الثدي وذلك لتحديد فيما إذا كان الاضطراب الدرقي هو عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي، ومنه ضرورة تطوير وتعديل الأنظمة العلاجية لمريضات سرطان الثدي بما يتماشى مع تفادي خطر الإصابة بقصور الغدة الدرقية.

References

- [1]Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN
- [2]J.S. Lowe, P.G. Anderson, Stevens & Lowe's Human Histology, Elsevier Mosby, 2018
- [3]World Health Organization WHO, Breast Cancer 2021
- [4]Silva JM, Dominguez G, Gonzalez-Sancho JM. Expression of thyroid hormone receptor/erbA genes is altered in human breast cancer. *Oncogene*. 2002; 21:4307-4316. [PubMed: 12082618]
- [5]Liu J, Xu T, Ma L, Chang W. Signal Pathway of Estrogen and Estrogen Receptor in the Development of Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2021 Apr 28;11:593479. doi: 10.3389/fonc.2021.593479. PMID: 33996538; PMCID: PMC8113849.
- [6]PP Smyth, The thyroid and breast cancer, Review, co-endocrinology.com Volume 23 Number 5 October 2016
- [7]Williams Textbook of Endocrinology 2019
- [8]Smyth PPA. The thyroid and breast cancer: a significant association? *Ann Med*,1997; 29: 189–191.
- [9]Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 2018
- [10] I. Muller and P.J. Barrett-Lee. The antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer, Review, *Seminars in Cancer Biology* 2020
- [11] Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jul;8(4):261-6. doi: 10.1177/1758834016644156. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27482285; PMCID: PMC4952020.
- [12] Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol*. 2006 May;154(5):645-9.
- [13] Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z, Lánská V, Smutek D, Potlukova E, et al. 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 Dec;18(6):1603-11
- [14] 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):R110-13
- [15] Valizadeh N, Delpak A, Eishi Oskuie A, Valizadeh N. Is There any Association between Thyroid Autoimmunity and Breast Cancer? *IJBC* 2015; 7(4): 175-178.
- [16] Shering SG, Zbar AP, Moriarty M et al. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J,Cancer Prev* 1996; 5: 504–506.
- [17] Poth M, Tseng YC, Wartofsky L: Inhibition of TSH activation of human cultured thyroid cells by tumor necrosis factor: an explanation for decreased thyroid function in systemic illness? *Thyroid* 1991, 1(3):235–240.
- [18] I. Muller, C. Giani, L. Zhang, F.A. Grennan-Jones, E. Fiore, V. Belardi, et al., Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer? *Int. J. Cancer* 134 (2014) 1706–1714.
- [19] S. Sharma, A.K. Singh, S. Kaushik, M. Sinha, R.P. Singh, P. Sharma, et al., Lactoperoxidase: structural insights into the function, ligand binding and inhibition, *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 4 (2013) 108–128.

