







# Yeni Tanı Almış Meme Kanseri Hastalarda Tiroid Fonksiyon Bozukluğu, Otoimmün Tiroid Hastalığı ve Vitamin D Eksikliği Sıklığının Araştırılması

## Investigation of the Prevalence of Thyroid Dysfunction, Autoimmune Thyroid Disease and Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients

 Durmuş AYAN,<sup>a</sup>  
 Nezaket EREN,<sup>b</sup>  
 Zeynep Mine YALÇINKAYA KARA,<sup>c</sup>  
 Hazım Orhan KIZILKAYA,<sup>d</sup>  
 Dönay AKSAN,<sup>d</sup>  
 Erdiç SERİN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyokimya Bölümü,  
 Amasya Merkez Halk Sağlığı Laboratuvarı,  
 Amasya, TÜRKİYE  
<sup>b</sup>Tıbbi Biyokimya AD,  
 İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi  
 Tıp Fakültesi,  
<sup>c</sup>Tıbbi Biyokimya Kliniği,  
<sup>d</sup>Radyasyon Onkolojisi Kliniği,  
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
 Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve  
 Araştırma Hastanesi,  
 İstanbul, TÜRKİYE

Received: 11.06.2018  
 Received in revised form: 18.10.2018  
 Accepted: 19.10.2018  
 Available online: 03.12.2018

Correspondence:  
 Durmuş AYAN  
 Amasya Merkez Halk Sağlığı Laboratuvarı,  
 Tıbbi Biyokimya Bölümü, Amasya,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 durmusayan@hotmail.com

Bu çalışma Sivas'ta Cumhuriyet Üniversitesi  
 Kültür Merkezi, Türk Biyokimya Derneğinin  
 Biyokimya Günleri Sempozyumu (2-5 Kasım  
 2016, Sivas)'nda poster olarak sunulmuştur.

**ÖZET Amaç:** Meme ve tiroid bezi, birbiriyle yakından ilişkili hormon duyarlı organlardır. Yapılan çalışmalardaki sonuçlar tartışmalı olmasına rağmen tiroid bozuklukları, D vitamini (VitD) eksikliği ve meme kanseri riski arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda meme kanseri ile tiroid hormonları, tiroid antikorları ve VitD düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya yeni tanı alan meme kanserli hastalar (Grup II, n=90) ve sağlıklı kontrol grubu (Grup I, n=90) dahil edildi. Hastalar meme kanseri tanısını yeni almış ve henüz neoadjuvan tedavi almamış olgulardan seçildi. Hasta ve kontrol grubunun serum serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti-tiroid peroksidaz (A-TPO), anti-tiroglobulin (A-TG), CA-15-3 ve VitD düzeyleri Cobas E601 (Roche Diagnostic, USA) cihazında elektrokemilüminesans yöntem ile ölçüldü. **Bulgular:** Grup I ve grup II sonuçları karşılaştırdığımız zaman, Grup II'nin serum A-TG düzeylerinin Grup I'e göre istatistiksel olarak yüksek olduğunu, serum VitD düzeylerinin ise istatistiksel olarak düşük olduğunu tespit ettik. Fakat serum A-TPO ve FT3, FT4, TSH, CA 15-3 arasında istatistik olarak herhangi bir fark saptamadık. **Sonuç:** Tiroid antikor pozitifliği ve VitD yetersizliği dikkate alınarak, post-menopozal dönemdeki kadınların meme kanseri yönünden takibi yapılabilir ve kanserin erken tanısı için avantaj sağlanabilir. Ancak meme kanserli hastalar için tiroid antikorları ve VitD düzeylerinin potansiyel prognostik belirteçler olup olmadığının ortaya konulması için geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri; tiroid hormonları; tiroglobulin; tiroid antikorları; vitamin D

**ABSTRACT Objective:** The breast and the thyroid gland are hormone responsive organs that are closely related with each other. An association among thyroid disorders, Vitamin D (VitD) deficiency and breast cancer (BC) risk has been suggested, although the results are inconclusive. We aimed to investigate relationship between BC and thyroid hormones (TH) levels, thyroid antibodies and VitD levels. **Material and Methods:** We included BC women (Group II, n=90) with newly diagnosed and healthy control group (Group I, n=90) in our study. The patients were newly diagnosed breast cancer and did not yet received neoadjuvant therapy. In sera of these patients and control group, free T3 (FT3), free T4 (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), anti-thyroid peroxidase (A-TPO), anti-thyroglobulin (A-TG), thyroglobulin, CA-15.3 and VitD levels were measured by electrochemiluminescence method using a cobas e 601 immunoassay device (Roche Diagnostic, USA). **Results:** According to our results, when we compared with Group I and Group II each other, we found that serum A-TG levels of patients with Group II were statistically higher than Group I and VitD levels were statistically low. However, we did not find statistically difference among FT3, FT4, TSH, A-TPO, TG and CA-15.3. **Conclusion:** Considering thyroid antibody positivity and VitD insufficiency, post-menopausal women can be followed for breast cancer and advantage for early diagnosis of cancer. However, extensive prospective studies are needed to determine whether thyroid antibodies and VitD levels are potential prognostic markers for breast cancer patients.

**Keywords:** Breast cancer; thyroid hormones; thyroglobulin; thyroid antibodies; vitamin D

Tiroid hastalıklarının ve meme kanserinin post-menopozal dönemde pik yapması ve meme kanserinin hormon bağımlı bir neoplazm olması bu iki hastalığın etiolojisinde ortak faktörlerin etkili olabileceğini akla getirmektedir.<sup>1,2</sup> Tiroid hormonları meme dokusunda, meme epitelyumunun farklılaşması ve gelişmesinde oldukça önemli bir role sahiptir.<sup>3</sup> Tiroid hormonları bu rolünü meme dokusunda bulunan, tiroid hormonlarının hücre içi etkilerine aracılık eden tiroid hormon reseptörü (TR) ile gerçekleştirmektedir. Östrojen ve progesteronun bağlandığı hormon reseptörleri gibi, TR de çekirdek hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir.<sup>4,5</sup> Aynı aileye mensup olmalarından dolayı TR'nün nükleotit baz sekansı ile östrojen reseptörünün (ER) nükleotit baz sekansı benzerlik yani benzer homoloji göstermektedir.<sup>6</sup> Bu benzerlik sebebiyle tiroid hormonları ER'e bağlanarak östrojen benzeri etki gösterip, lobüller büyümeyi ve farklılaşmayı arttırmaktadır.<sup>7</sup> Özellikle post-menopozal dönemde östrojen yokluğuna bağlı olarak ER, çok az miktarlarda bile artan T4 düzeyleri tarafından uyarılmakta ve T4 mitojenik etkilerini meme epitelyumunda proliferasyon olarak göstermektedir.<sup>8</sup> Ayrıca meme kanserli hastalarda ER negatif olsa bile tiroid hormonlarının proliferatif etkileri, tümör hücreleri tarafından eksprese edilen ve ekstraselüler bölge yerleşimli olan integrin  $\alpha\beta3$ 'de bulunan bir tiroid hormon reseptörü tarafından gerçekleştirilmektedir. Böylece tiroid hormonları iki farklı yol ile meme kanseri oluşumuna katkıda bulunmaktadır.<sup>8</sup>

Tiroid otoantikör pozitifliği ile tümör metastazı arasında ters yönde bir ilişki olması, tiroid otoantikör pozitifliğinin meme kanserli hastalar için olumlu bir prognostik faktör olduğunu düşündürmüştür.<sup>9</sup> Ayrıca tiroid otoimmünitesinin eşlik ettiği meme kanserli hastalarda aksiller tutulum oranı ve Ki-67 proliferasyon indeksinin daha düşük bulunması olumlu bir prognostik faktör olduğu düşüncesini kuvvetlendirmiştir.<sup>9</sup> Tiroid bezinde bulunan tiroid peroksidaz (TPO) ile meme dokusunda bulunan laktoperoksidaz (LPO) aynı aileye mensup enzimlerdir ve benzer antijenik özellikler göstermektedir.<sup>3</sup> Bu özelliklerinden dolayı benzer reseptörleri kullandıkları ve anti-tiroid peroksidaz

(A-TPO) artışı ile birlikte meme kanseri için önemli prognostik parametreler olan, aksiller lenf nodu durumu ve tümör boyutu hakkında bilgi sahibi olunabileceği çalışmalar tarafından bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Dolaşımdaki düşük D vitamini (VitD) düzeylerinin birçok kanser türünün artan riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>11-14</sup> VitD'nin kanseri önleme üzerine olan etkileri; proliferasyonun ve anjiyogenezin azaltılması, apoptozun uyarılması, inflamasyonun önlenmesi, metastazın engellenmesi ve DNA onarımının yapılması şeklinde sıralanabilir.<sup>15</sup> VitD eksikliğinde bu reaksiyonların aksamasıyla birlikte, kanser oluşumu tetiklenecektir.<sup>16</sup> Çalışmalar VitD'nin MCF-7 (insan meme adenokarsinomu hücre hattı) meme kanseri hücre serilerinde apoptozu uyardığını tespit etmiştir.<sup>17</sup>

Tiroidin parafoliküler hücreleri tarafından üretilen kalsitonin hormonunun hem VitD metabolizması hem de tiroid metabolizmasında yer alması bu iki metabolizma arasında ilişki olabileceğini akla getirmektedir.<sup>18</sup> Tiroid bezi aynı zamanda VitD'nin hücre içi etkilerine aracılık eden VitD reseptörünün (VDR) aktivasyonu için gerekli enzimlerin bulunduğu bir ortamdır.<sup>19</sup> Hem normal hem de malign meme dokusunda VDR bulunmaktadır. VDR, fazla miktarda östrojenin baskılanması ve aşırı östrojene bağlı olarak oluşabilecek patolojileri engellenmesi gibi VitD'nin hücre içi etkilerine aracılık etmektedir.<sup>20</sup> VitD bu etkisini, VDR aracılıyla çekirdek düzeyinde androjeni östrojene çeviren aromataz enzimini kodlayan gen ekspresyonunu azaltarak gerçekleştirmektedir.<sup>21</sup> Ayrıca VitD östrojen aktivitesine aracılık eden nükleer östrojen reseptörünün transkripsiyonunu da azaltmaktadır.<sup>21</sup> Fazla miktarda östrojen büyümeyi uyarıcı kuvvetli bir mediatör olduğundan meme kanseri oluşumu için bir risk faktörüdür.<sup>21</sup>

VDR ile meme kanseri arasında %80 ilişki olabileceği ve VDR gen polimorfizmi olanlarda meme kanseri yüzünden sağ kalım oranının düşük olduğu bildirilmiştir (*Güleken N. 2012 Yüksek Lisans tezi*). Özellikle BRCA-1 mutasyonu olan meme kanserli hastalarda VDR polimorfizmi bulunmaktadır.<sup>22</sup> VDR polimorfizmi, VDR'in anormal fonksiyonu

sonucunda çekirdek düzeyinde transkripsiyonu değiştirerek yanlış proteinlerin ekspresyonuna yol açmaktadır. Bu durum aynı zamanda otoimmün hastalık gelişimi için zemin hazırlamaktadır.<sup>23</sup> Türk popülasyonunda iki farklı VDR polimorfizminin Haşimato Tiroidi ile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir.<sup>24</sup> Ayrıca meme kanserli hastalarda rekürrens, invazyon ve mortalite ile VitD'nin düşük seviyeleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiş ve VDR varlığının tümör büyümesinin önüne geçebileceği savunulmuştur.<sup>24</sup>

Çalışmamızda, meme kanseri tanısını yeni almış ve henüz neoadjuvan tedavi başlanmamış hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu, otoimmün tiroid hastalığı ve VitD yetersizliği sıklığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine başvuran, tru-cut biyopsi sonucuna göre invaziv meme karsinomu teşhisi alan 90 hasta ve 90 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan kan numuneleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan 12/04/2016 tarihinde 1144 numaralı belge ile etik onay alındı. Ayrıca çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplere uygun olarak yapıldı.

**Çalışmaya alınacak grupların belirlenmesi:** Çalışmaya ortanca yaş değeri 52,5 (47-59) olan, invaziv meme karsinomu teşhisi almış ve henüz neoadjuvan tedaviye başlanmamış olan hastalar (Grup II) dahil edildi. Kontrol grubu (Grup I) olarak ise, tamamen sağlıklı gönüllü katılımcılar seçildi. Hasta grubu, kontrol grubu ile yaş eşleşmeli olarak belirlendi. Hastalar seçilirken, geçmişe ait tiroid hastalığı ile ilgili bir tedavi ve operasyon hikayesi olanlar, obez olanlar (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), alkol ve sigara kullananlar, giyim tarzı olarak kapalı giyim tercih edenler, daha önce VitD takviyesi alanlar çalışma dışı tutuldu. Kontrol grubu seçilir-

ken, ailesinde ve kendisinde meme kanseri hikayesi olanlar, meme muayenesinde kitleye saptananlar, tiroid tedavisi alanlar ve tiroid operasyonu geçirenler, obez olanlar, giyim tarzı olarak kapalı giyim tercih edenler, alkol ve sigara kullananlar ve daha önce VitD takviyesi alanlar çalışma dışı tutuldu. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hasta grubu ve kontrol grubunun günlük güneş ışığına maruziyeti ortalama 5-10 dakika arasında değişmekteydi. Bunlara ek olarak, VitD için alt ölçüm sınırının altındaki hastalar çalışma dışı tutuldu. Hasta grubu ve kontrol grubu katılımcıları tarafından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okunup imzalandı.

**Laboratuvar Analizleri:** Serum serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti-tiroid peroksidaz (A-TPO), anti-tiroglobulin (A-TG), tiroglobulin, CA-15,3 ve VitD düzeyleri Cobas E601 (Roche Diagnostic, USA) cihazında elektrokemilüminesans yöntem ile ölçüldü. Ayrıca hastaların östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her2 (erb2)) pozitiflik veya negatiflik durumları tru-cut biyopsi sonucuna göre belirlendi. Ölçülen parametrelerin tekrarlanabilirlik (%CV) değerleri řu şekildedir; FT3 (%2,8), FT4 (%3,5), TSH (%3,3), A-TPO (%6,1), A-TG (%3,4), CA-15.3 (%3,9), VitD (%6,9).

**Verilerin İstatistiksel Analizi:** İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama, median, standart sapma, interquartil range (IQR), median olarak verildi. Normal dağılım basıklık (Skewness), çarpıklık (Kurtosis) değerleri, Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors Significance Correction), Shapiro-Wilk testleri ve histogram grafiklerin dağılımının incelenmesi ile tespit edildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U test ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları ki kare analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi. Korelasyon için sayısal değişkenler arası ilişkiler pa-

rametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi, parametrik test koşulu sağlanmadığında ise Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi.

## BULGULAR

Kontrol grubuna (Grup I) ve invaziv meme kanserli hasta grubuna (Grup II) ait yaş değerlerinin median ve Inter Quartile Range (IQR) değerleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Grup I ve Grup II sonuçları karşılaştırıldığı zaman, Grup II'nin serum A-TG düzeyleri Grup I'e göre istatistiksel olarak yüksekti ( $p=0,002$ ), serum VitD düzeyleri ise istatistiksel olarak düşüktü ( $p<0,001$ ). Fakat serum A-TPO ve FT3, FT4, TSH, CA 15-3 ( $p>0,05$ ) arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark yoktu. Korelasyon sonuçlarına göre; meme kanserli hasta grubunda (Grup II) serum FT4 ile VitD arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon ( $r:0,205$ ,  $p=0,043$ ), serum TSH ile A-TG arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon ( $r:0,318$ ,  $p<0,001$ ) vardı. Ancak, serum FT3 ile VitD arasında ( $r:-0,120$ ,  $p=0,238$ , serum A-TPO ile VitD arasında ( $r:-0,083$ ,  $p=0,419$ ), serum A-TG ile VitD arasında ( $r:0,049$ ,  $p=0,632$ ), serum TSH ile VitD arasında ( $r:0,060$ ,  $p=0,560$ ) herhangi bir korelasyon yoktu. Grup I ve Grup II'ye ait çalışılan test parametreleri ölçüm sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Olguların laboratuvar sonuçlarının referans aralık değerlerine göre dağılım oranları ve karşılaştırmaları Tablo 3'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre; VitD eksikliği bulunan olguların oranları karşılaştırıldığında Grup II'de VitD eksikliği bulunan hasta sayısı Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p=0,005$ ). Grup II'de serum A-TG ve A-TPO yükseklik oranı Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p<0,01$ ). Ancak, serum FT3 ve FT4 düzeylerinde iki grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak herhangi bir anlam bulunamadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca hasta grubunda 12 (%13,3) hastada subklinik hipotiroidi, 3 (%3,3) hastada hipertiroidi mevcuttu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, meme kanserli hasta grubunda subklinik hipotiroidizm oranı istatistiksel olarak yüksekti ( $p=0,032$ ). Ancak meme kanserli hastalardaki hipertirodi oranı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Has-

**TABLO 1:** Hasta ve kontrol grupları yaşlarının karşılaştırılması.

	Gruplar				
	Kontrol n=90 (Grup I)		Hasta n=90 (Grup II)		p
	IQR	Median	IQR	Median	
Yaş (yıl)	47-59	52,5	47-59	52,5	<b>0,823</b>

**TABLO 2:** Hasta ve kontrol grubuna ait test parametreleri ölçüm sonuçları ve karşılaştırmaları.

	Gruplar				
	Kontrol n=90 (Grup I)		Hasta n=90 (Grup II)		p
	IQR	Median	IQR	Median	
VitD (ng/ml)	12,6-33,9	21,5	8,0-24,5	12,5	<b>&lt;0,001</b>
A-TG (IU/ml)	10,0-19,0	10,1	13,0-92,0	21,6	<b>&lt;0,001</b>
A-TPO (IU/ml)	9,0-13,4	10,8	7,6-17,3	9,7	<b>0,433</b>
FT3 (pg/ml)	2,84-3,36	3,15	2,99-3,45	3,20	<b>0,152</b>
FT4 (ng/dL)	1,10-1,37	1,23	1,07-1,31	1,23	<b>0,216</b>
TG (ng/ml)	6,9-25,1	15,7	5,3-25,2	11,7	<b>0,181</b>
TSH (IU/mL)	1,33-2,65	1,87	1,27-3,23	1,98	0,496
CA-15.3 (U/mL)	12,2-21,2	16,2	12,0-25,0	18,0	<b>0,193</b>

**Kısaltmalar:** VitD: Vitamin D; A-TG: Anti Tiroglobulin Antikoru; A-TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru; FT3: Serbest Triiyodotironin; FT4: Serbest Tiroksin; TG: Tiroglobulin; TSH: Tiroid Stimulan Hormon; IQR: Inter Quartile Range.

taların tru-cut biyopsi sonucuna göre hormon reseptör durumları incelendiğinde, 90 invaziv meme kanserli hasta içinde 67 hasta (%74,4) ER pozitif, PR pozitif, 16 hasta (%17,8) ER pozitif, PR negatif iken 7 hasta (%7,8) ER negatif, PR pozitif. 49 (%54,4) hastanın HER2 (erb2) sonucu negatif iken 41 (%45,6) hastanın HER2 (erb2) sonucu pozitif. Hastalar, meme kanseri moleküler alt tiplerine göre sınıflandırıldığında; 49 (%54,4) hasta luminal A, 41 (%45,6) hasta luminal B fenotipindeydi. Ayrıca 58 (%64,4) hasta evre 2, 32 (%35,6) hasta evre 3 invaziv meme karsinomu tanılıydı. Hasta grubunun moleküler alt tiplerine göre luminal A fenotipinde 23 (%46,9) hastada VitD eksikliği varken, luminal B tipinde 39 (%95,1) hastada VitD eksikliği vardı. Bu oranlar karşılaştırıldığı zaman luminal B tipindeki VitD eksikliği oranı luminal A tipine göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,011$ ). A-TG pozitif hasta sayısı luminal A tipinde 5 (%29,4) iken, luminal B tipinde 12 (%70,6) hastada pozitif ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,039$ ). A-TPO hasta sayısı luminal A tipinde 2

**TABLO 3:** Olguların laboratuvar sonuçlarının referans aralık değerlerine göre dağılım oranları ve karşılaştırmaları.

	Referans aralıkları	Gruplar				p
		Kontrol n=90 (Grup I)		Hasta n=90 (Grup II)		
		n	%	n	%	
VitD (ng/ml)	<20	40	44,4	62	68,9	<0,001*
	20 ve üstü	50	55,6	28	31,1	
A-TG (IU/ml)	>115	3	3,3	17	18,9	0,001*
	0-115	87	96,7	73	81,1	
A-TPO (IU/ml)	>35	3	3,3	19	21,1	<0,001*
	0-35	87	96,7	71	78,9	
FT3 (pg/ml)	>4,42	0	0,0	1	1,0	0,289
	1,64-4,42	90	100,0	89	99,0	
FT4 (ng/dL)	<0,8	0	0,0	1	1,0	0,227
	>1,67	1	1,0	3	3,3	
	0,8-1,67	89	99,0	86	95,7	
TG (ng/ml)	<1,4	0	0,0	7	7,8	0,001*
	>78	1	1,0	6	6,7	
	1,4-78	89	99,0	77	85,5	
TSH (IU/mL)	<0,27	0	0,0	3	3,3	0,002*
	>4,2	3	3,3	12	13,3	
	0,27-4,2	87	96,7	75	83,4	
CA15-3 (U/mL)	>25	8	8,9	20	22,2	0,005*
	25 ve altı	82	91,1	70	77,8	

\*alfa anlamlılık seviyesi <0,05 olarak kabul edildi.

**Kısaltmalar:** VitD: Vitamin D; A-TG: Anti Tiroglobulin Antikoru; A-TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru; FT3: Serbest Triiyodotironin; FT4: Serbest Tiroksin; TG: Tiroglobulin; TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

(%10,5) olarak bulunurken, luminal B tipinde 17 (%89,5) olarak bulundu ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,02). Ancak hastalar meme kanseri evresine (evre 2 ve evre 3) göre gruplandırıp incelendiği zaman, evre2 ve evre3 invaziv meme kanserli hastaların serum A-TPO, A-TG, FT3, FT4, TSH ve VitD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, tru-cut biyopsi sonucuna göre invaziv meme kanseri tanısı alan hastalarda serum A-TPO, A-TG, FT3, FT4, TSH ve VitD düzeyleri değerlendirildi ve meme kanserli hastalarda VitD yetersizliği, tiroid fonksiyon bozukluğu ve otoimmün tiroid hastalığı sıklığı araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre meme kanserli hastalarda VitD eksikliği ve A-TG yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Ayrıca moleküller alt tiplerine göre luminal A ve luminal B fenotiplerine göre gruplandırılan meme kanserli hastaların luminal B moleküler tipinde VitD eksikliğine ve A-TG ve A-TPO pozitifliğine luminal A tipine göre daha fazla oranda rastlandı.

Önceki çalışmalar serum, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikor düzeyleri ile meme kanseri arasında bir ilişki olduğunu dair bulgularını paylaşmışlardır. Freitas ve ark. meme kanserli kadınlardaki otoimmün tiroid hastalığının sıklığını araştırdıkları çalışmada, tiroid fonksiyon testlerini ve tiroid antikor düzeylerini değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile kıyaslandığında meme kanserli hastalarda tiroid hastalığı sıklığı oluşturacak kadar laboratuvar verisine ulaşamadığıdır.<sup>25</sup> Bu yüzden meme kanserli hastalarda otoimmün tiroid hastalığı sıklığının düşük düzeyde olduğunu bildirilmiştir.<sup>25</sup> Grani ve ark.nın çalışmasında otoimmün tiroid hastalığı ve meme kanseri arasındaki ilişki araştırılmış, tiroid hastalığı olan meme kanserli hasta ile tiroid hastalığı olup meme kanseri olma-



yan kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.<sup>26</sup> Özmen ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen 200 ardışık hastanın serum tiroid antikor (A-TG ve A-TPO) düzeyleri ve tiroid hormon düzeyleri ölçülmüştür.<sup>9</sup> Çalışma grubunda tiroid otoimmünitesi (yüksek serum A-TG ve/veya A-TPO düzeyi) prevalansı %18,5 (n=37) olarak saptanmış, tiroid otoimmünitesinin meme kanseri açısından olumlu bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Szychta ve ark. tarafından meme kanserli hastaların serum tiroid otoantikor düzeyleri ve serum TSH reseptör antikor düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada, özellikle Graves hastalığının meme kanseri ile bağlantılı olduğu, serum A-TG ve TSH antikor yüksekliği sıklığının meme kanserli hastalarda daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir.<sup>27</sup> Ayrıca Graves hastalarında ileri dönemde meme kanseri açısından tarama yapılmasının yararlı olabileceği görüşü savunulmuştur.<sup>27</sup>

Saraiva ve ark. tarafından meme kanserli hastalarda serum T3, T4 ve TSH düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda %31 oranında subklinik hipertiroidizm olduğu tespit edilirken, (diğer oranları: %8 oranında hipotiroizm ve %19 oranında A-TPO pozitifliği) kontrol grubunda yalnızca %19 subklinik hipotiroidizm olduğu tespit edilmiştir.<sup>28</sup> Kuijpers ve ark. postmenopozal dönemdeki meme kanserli hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansını araştırmış ve bu hastalarda özellikle hipotiroidizm ve tiroid otoimmünitesinin yaygın olduğu sonucuna varmıştır.<sup>29</sup> Ancak sadece hipotiroidizmin meme kanseri riski ile ilişkili olabileceğini, tiroid otoimmünitesi ile bu ilişkinin belirsiz olduğunu bildirmişlerdir.<sup>29</sup> Meme kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda Xin-Zhu ve ark. tarafından yapılan geniş çaplı çalışmada, tiroid hormon düzeyleri ve tiroid antikor düzeyleri incelenerek meme kanserli hastaların serum FT3, A-TPO ve A-TG düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>30</sup> Sonuç olarak tiroid hormonlarının ve tiroid antikorlarının meme kanserli hastalar için potansiyel

prognostik belirteç olacağı belirtilmiştir.<sup>30</sup> Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda meme kanserli hastalarda sadece A-TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik vardı (p<0,001).

Çalışmamızda, meme kanserli hastaların (n=90) ve sağlıklı kontrol grubunun (n=90) sonuçlarını laboratuvar referans aralıklarına göre değerlendirdiğimiz zaman hastalarımızın %18,9'unda (n=17) A-TG pozitifliği varken, %21,1'inde (n=19) A-TPO pozitifliği vardı. Ayrıca 12 (%13,3) hastada subklinik hipotiroidi, 3 (%3,3) hastada hipertiroidi mevcuttu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, meme kanserli hasta grubunda subklinik hipotiroidi oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,032). Ancak meme kanserli hastalardaki hipertirodi oranı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı değildi (p>0,05). Bunlara ek olarak hasta grubunun FT3 ve FT4 sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark yoktu (p>0,05).

Meme kanserine karşı en iyi koruyucu özellik erken teşhis, yaşam süresini belirleyen en önemli faktör ise, kanserin metastaz yapıp yapmadığı ve metastazı hangi bölgeye yaptığıdır. VitD hücre çoğalmasını, metastazı ve anjiyogenezi inhibe etmektedir. Bu özelliklerinden dolayı VitD kanser riskini azaltıcı yönde etki göstermektedir.<sup>31</sup> Hastalığın nüksü ve serum VitD düzeyleri karşılaştırıldığında, düşük serum VitD düzeylerinin artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (*Güleken N. 2012 Yüksek Lisans tezi*). Chistina ve ark. çeşitli fenotiplerde (luminal A (ER+ ve/veya PR+ ve HER2-), luminal B (ER+ ve/veya PR+ ve HER2+), HER2+/ER- (ER-, PR-, ve HER2+), ve triple negative veya basal-like (ER-, PR-, ve HER2-) meme kanserli hastaları ve sağlıklı gönüllü katılımcıları dahil ettikleri araştırmalarında, meme kanserli hastaların serum VitD düzeylerinin sağlıklı katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu sonucuna varmışlardır (p<0,01).<sup>32</sup> Değerlendirilen fenotipler kendi aralarında karşılaştırıldığında özellikle triple-negatif fenotipinde serum VitD düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük ve yetersiz olduğu sonucuna ulaşmışlardır (p<0,01).<sup>32</sup> Benzer şekilde Abulkhair ve ark. yeni tanı almış meme kanserli

hastalar ile yaptıkları çalışmada, triple-negatif fenotipine sahip meme kanserli hastalarda serum VitD düzeylerinin diğer fenotiplere göre daha düşük olduğu sonucunu bulmuşlardır.<sup>15</sup> Yapılan başka bir çalışmada, 2011-2012 yılları arasında Ulusal Tayland Kanser Enstitüsünde meme kanseri tanısı alan 200 hastanın serum VitD düzeyleri incelenmiş, ileri evre meme kanseri ile düşük veya yetersiz serum VitD düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>33</sup> Çalışmamızda moleküler alt tip olarak sadece luminal A ve luminal B moleküler alt tipleri değerlendirildi. Sonuç olarak luminal B moleküler alt tipinde VitD eksikliği oranı istatistiksel olarak daha yüksek oranda tespit edildi ( $p=0,003$ ).

Clendenen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, invaziv meme kanserli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda VitD sinyal yolağı metabolizmasında önemli role sahip genlerin ve VitD reseptörlerinin analizi yapılırken aynı zamanda dolaşımdaki VitD düzeyleri de ölçülmüştür.<sup>34</sup> Meme kanseri riski ile VitD ilişkili anahtar genlerdeki polimorfizm veya halotip arasında istatistiksel bir fark bulunmadığı ve dolaşımdaki VitD ile meme kanseri riski arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>34</sup>

Çalışmamızda meme kanserli hastaların serum VitD düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında meme kanserli hasta grubunun serum VitD düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu ( $p<0,01$ ). Ayrıca serum VitD düzeyleri, laboratuvar karar limitlerine göre değerlendirildiği zaman meme kanserli hastaların %68,9'unda ( $n=62$ ) VitD eksikliği ( $<20$  ng/ml) saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %44,4 ( $n=40$ ) olarak bulundu. Elde edilen bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,01$ ).

## SONUÇ

Tiroid antikor pozitifliği ve VitD yetersizliği dikkate alınarak, özellikle östrojenin kanser mekanizmasını engelleme yönündeki etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerdeki (premenopozal ve postmenopozal) kadınların meme kanseri yönünden takibi yapılabilir ve kanserin erken tanısı için avantaj sağ-

lanabilir. Ancak meme kanserli hastalar için tiroid antikorları ve VitD düzeylerinin potansiyel prognostik belirteçler olup olmadığının ortaya konulması için geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÇALIŞMANIN LİMİTLERİ

Çalışma dikkatli bir şekilde hazırlanmış olmasına rağmen bazı sınırlamalar ve eksiklikler bulunmaktadır. İlk olarak katılımcı sayısının belirlenmesi için her ne kadar güç analizi yapılmış olsa da, toplumsal olarak meme kanseri ile tiroid bozukluğu ve vitamin D eksikliği prevalansının araştırılması için daha geniş katılımcının olduğu çalışmalar planlanarak daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. İkinci olarak çalışmamızda meme kanserine ait sadece luminal A ve luminal B moleküler alt tiplerinde değerlendirme yapılmıştır. Bazal-like ve triple negatif gibi meme kanseri ait diğer moleküler alt tiplerde inceleme yapılarak vitD eksikliği sıklığı, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı araştırılabilir.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Durmuş Ayan, Nezaket Eren, H. Orhan Kızılkaya; **Tasarım:** Durmuş Ayan, Z. Mine Yalçınkaya Kara; **Denetleme/Danışmanlık:** Nezaket Eren, Erdiñç Serin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Durmuş Ayan, Dönay Aksan, H. Orhan Kızılkaya; **Analiz ve/veya Yorum:** Durmuş Ayan, Nezaket Eren, Erdiñç Serin; **Kaynak Taraması:** Durmuş Ayan, Z. Mine Yalçınkaya Kara, Dönay Aksan; **Makalenin Yazımı:** Durmuş Ayan; **Eleştirel İnceleme:** Nezaket Eren, Erdiñç Serin, Mine Yalçınkaya Kara; **Malzemeler:** Durmuş Ayan.

## KAYNAKLAR

- Turken O, Narlin 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.
- Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S, Vito CD, Tuccilli C, Catania A, et al. Thyroid autoantibodies and breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(24):10999.
- Angelousi A, Diamanti-Kandarakis E, Zapanti E, Nonni A, Ktenas E, Mantzou A, et al. Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer? *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(1):54-61.
- Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(2):R19-29.
- Heublein S, Mayr D, Meindl A, Angele M, Gallwas J, Jeschke U, et al. Thyroid hormone receptors predict prognosis in BRCA1 associated breast cancer in opposing ways. *PLoS One* 2015;10(6):e0127072.
- Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. *Annu Rev Physiol* 2010;72:247-72.
- Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F, Lenhard M, Vogeser M, Spitzweg C, et al. Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30(5):1713-7.
- Hercbergs A, Mousa SA, Leinung M, Lin HY, Davis PJ. Thyroid hormone in the clinic and breast cancer. *Horm Cancer* 2018;9(3):139-43.
- Özmen T, Güllüoğlu BM, Yegen CŞ, Soran A. Autoimmune thyroid disease and breast cancer prognosis. *J Breast Health* 2015;11(2):67-71.
- Godlewska M, Arczewska KD, Rudzińska M, Łyczkowska A, Krasuska W, Hanusek K, et al. Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS One* 2017;12(6):e0179066.
- Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S. Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv Food Nutr Res* 2015;75:1-52.
- Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14(5):342-57.
- Guo H, Guo J, Xie W, Yuan L, Sheng X. The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention. *J Ovarian Res* 2018;11(1):71.
- Arem H, Yu K, Xiong X, Moy K, Freedman ND, Mayne ST, et al. Vitamin D metabolic pathway genes and pancreatic cancer risk. *PLoS One* 2015;10(3):e01117574.
- Abulkhair O, Saadeeddin A, Makram O, Gasmelseed A, Pasha T, Shehata H, et al. Vitamin D levels and breast cancer characteristics: findings in patients from Saudi Arabia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;164:106-9.
- Chiang KC, Chen TC. The anti-cancer actions of vitamin D. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(1):126-39.
- Richards SE, Weierstahl KA, Kelts JL. Vitamin D effect on growth and vitamin D metabolizing enzymes in triple-negative breast cancer. *Anticancer Res* 2015;35(2):805-10.
- Clinckspoor I, Gérard AC, Van Sande J, Many MC, Verlinden L, Bouillon R, et al. The vitamin D receptor in thyroid development and function. *Eur Thyroid J* 2012;1(3):168-75.
- Alptekin İM. [In the light of the anti-cancer effects of vitamin D on cancer]. *ACU Sağlık Bil Derg* 2017;2:70-4.
- Reimers LL, Crew KD, Bradshaw PT, Santella RM, Steck SE, Sirosh I, et al. Vitamin D-related gene polymorphisms, plasma 25-hydroxyvitamin D, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2015;26(2):187-203.
- Swami S, Krishnan AV, Wang JY, Jensen K, Peng L, Albertelli MA, et al. Inhibitory effects of calcitriol on the growth of MCF-7 breast cancer xenografts in nude mice: selective modulation of aromatase expression in vivo. *Horm Cancer* 2011;2(3):190-202.
- Shahabi A, Alipour M, Safiri H, Tavakol P, Alizadeh M, Milad Hashemi S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with susceptibility to early-onset breast cancer in Iranian, BRCA1/2-mutation carrier and non-carrier patients. *Pathol Oncol Res* 2018;24(3):601-7.
- Gao XR, Yu YG. Meta-analysis of the association between vitamin D receptor polymorphisms and the risk of autoimmune thyroid disease. *Int J Endocrinol* 2018;2018:2846943.
- Yazici D, Yavuz D, Tarcin O, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Vitamin D receptor gene Apa1, Taq1, Fok1 and Bsm1 polymorphisms in a group of Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis. *Minerva Endocrinol* 2013;38(2):195-201.
- Freitas PA, Vissoci GM, Pinto RM, Lajolo PP, Jorge PT. Study of the prevalence of autoimmune thyroid disease in women with breast cancer. *Endocr Pract* 2016;22(1):16-21.
- Grani G, Dicorato P, Dainelli M, Coletta I, Calvanese A, Del Sordo M, et al. Thyroid diseases in women with breast cancer. *Clin Ter* 2012;163(6):e401-4.
- Szychta P, Szychta W, Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer-retrospective analysis. *Thyroid Res* 2013;6(1):8.
- 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.
- Kuijpers JL, Nyklictek I, Louwman MW, Weetman TA, Pop VJ, Coebergh JW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid* 2005;15(11):1253-9.
- Shi XZ, Jin X, Xu P, Shen HM. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(16):6643-7.
- Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3(8):601-14.
- Rainville C, Khan Y, Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases J* 2009;2:8390.
- Thanasitthichai S, Chaiwerawattana A, Prasitthipayong A. Association of vitamin D level with clinicopathological features in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(12):4881-3.
- Clendenen TV, Ge W, Koenig KL, Axelsson T, Liu M, Afanasyeva Y, et al. Genetic polymorphisms in vitamin D metabolism and signaling genes and risk of breast cancer: a nested case-control study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140478.