



جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

تحريّ العلاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي

رسالة قُدِّمَتْ لنيل درجة الماجستير في التشخيص المخبري

إعداد الصيدلانية

آية علي زريق

2015 م



جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

تحريّ العلاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي

رسالة فُدمت لنيل درجة الماجستير في التشخيص المخبري

إعداد الصيدلانية

آية علي زريق

بإشراف:

مشاركة الدكتور

أنور شموط

مدرس في قسم الأورام
كلية الطب - جامعة حلب

الدكتورة

رغداء لحدو

مدرس في قسم الكيمياء الحيوية والاحياء الدقيقة
كلية الصيدلة - جامعة حلب

2015 م

تحري العلاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي

Investigating the Relationship between Thyroid Disorders and Breast Cancer

رسالة قُدمت لنيل درجة الماجستير في التشخيص المخبري

إعداد الصيدلانية

آية علي زريق

أعضاء لجنة الحكم

الأستاذ الدكتور وريد خياطة

الدكتورة رغداء لحدو

الدكتورة ليلى غبرو

كلية الصيدلة-جامعة حلب (رئيساً)

كلية الصيدلة-جامعة حلب (مشرفاً)

كلية الطب البشري-جامعة حلب (عضواً)

شهادة

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث علمي قامت به المرشحة آية علي زريق تحت إشراف الدكتورة رغداء لحدو المدرسة في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة بكلية الصيدلة في جامعة حلب ومشاركة الدكتور أنور شموط المدرس في قسم الأورام بكلية الطب في جامعة حلب. وأي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص.

المشرف الرئيسي	المشرف المشارك	المرشحة
الدكتورة رغداء لحدو	الدكتور أنور شموط	آية علي زريق

Testimony

We witness that the described work in this treatise is the result of scientific search conducted by the candidate's own under the supervision of Dr.Raghda Lahdo of Department of Biochemistry and Microbiology, faculty of Pharmacy, University of Aleppo.and Dr. Anwar Chammout of Department of Oncology.

And any references mentioned in this work are documented in the text of the treatise.

Supervisor	Assistant supervisor	Candidate
Dr.Raghda Lahdo	Dr.Anwar Chammout	Aya Ali Zreik

تَصْرِيح

أُصْرِحُ بِأَنَّ هَذَا الْبَحْثَ " تحري العلاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي " لم يسبق أن قبل للحصول على أية شهادة ولا هو مقدّم حالياً للحصول على شهادة أخرى.

المُرَشَّحَة

آية علي زريق

DECLARATION

It is hereby I declare that this work:

Investigating the Relationship between Thyroid Disorders and Breast Cancer Has not already been accepted for any degree nor it is being submitted at present for any other degree .

Candidate

Aya Ali Zreik

إهداء

إلى من جاهد وقاسى من أجل سعادة أبنائه... إلى الأب العظيم الذي لولاه ما كنت أنا...

ليمد الله في عمرك ويحفظك لي سنداً دائماً في هذه الحياة...

والذي الحبيب

إلى من تعجز الكلمات عن وصفها... إلى رمز العطاء اللا محدود...

إلى من احتضنتني صغيرة... وصادقتني كبيرة...

أمي الحبيبة

إلى من دمائم تجري في عروقي...

إلى من أسعد لسعادتهم وأفتديهم بروحي...

أخوتي... أحمد، ريم، هبة، نور

إلى من كانوا دعماً لي وسنداً دائماً في هذه الحياة...

إلى من أعتز بوقوفهم بجانبني...

عائلة زوجي... حفظكم الله

إلى من وقف بجانبني خطوة بخطوة وكان دعماً لي لأتغلب على جميع المصاعب وأبلغ طريق النجاح...

إلى من شاركني الحياة بـ حلوها ومرها... إلى الغائب الحاضر في قلبي...

زوجي العزيز أسامة

إلى نبض قلبي وسبب وجودي في هذه الحياة... حفظك الله ورعاكي...

ابنتي جوري

وأخيراً وليس آخراً... إلى الإنسانية الرائعة... إلى من أقف مذهولة أمام أخلاقها... وأنهل من علمها ومعرفتها...

إلى من أتشرف وأعتز بإشرافها على إتمام هذا العمل...

الأستاذة الدكتورة رغداء لحدو

الملخص Abstract

أجريت العديد من الدراسات لتقصي العلاقة بين سرطان الثدي واضطرابات الغدة الدرقية، وحصدت تلك الدراسات نتائج متضاربة فيما بينها، حيث أشارت بعض تلك الدراسات لوجود علاقة بين سرطان الثدي وقصور الغدة الدرقية بينما دراسات أخرى أشارت لوجود علاقة بين سرطان الثدي وفرط الغدة الدرقية، ودراسات عديدة لم تجد أية علاقة بين سرطان الثدي واضطرابات الغدة الدرقية. في هذه الدراسة قمنا بالتقصي عن وظائف الغدة الدرقية لدى مجموعة من مرضى سرطان الثدي مقارنة مع مجموعة من الأصحاء من نفس الفئة العمرية.

المواد والأدوات:

تمت الدراسة على (68) مريضة سرطان ثدي و(25) نساء أصحاء، وتم قياس مستويات هرمون الغدة الدرقية FT4 و هرمون الـ TSH لديهم، كما قمنا بإجراء ايكو باستخدام الأمواج فوق الصوتية لمجموعة المرضى، تم استخدام برنامج التحليل الإحصائي SPSS وقمنا بتطبيق اختبارات كاي مربع و t-test واعتمدنا وجود الدلالة الاحصائية عند $P < 0.05$.

النتائج:

وجدنا في هذه الدراسة أن نسبة 94.1% من مرضى سرطان الثدي كانوا من نوع IDC، كما تبين أن نسبة المصابات بسرطان الثدي من النمط (ER+/PR+) هي النسبة الأعلى. أكدت هذه الدراسة على أن عامل تناول الأدوية الهرمونية وعامل البدانة هي من عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي لدى عينة الدراسة. عند قياس مستويات هرمون الغدة الدرقية كان لدينا متوسط قيم $FT4 = 1.17 \pm 0.20$ وكان متوسط قيم الهرمون النخامي $TSH = 3.7 \pm 3.56$ لدى مجموعة المرضى بينما كانت متوسط القيم عند مجموعة الأصحاء $FT4 = 1.17 \pm 0.20$ و $TSH = 1.7 \pm 0.9$ ، نلاحظ ارتفاع متوسط قيم الـ TSH لدى مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة الأصحاء مع وجود دلالة إحصائية. بينما عند مقارنة قيم الـ FT4 لدى مجموعة المرضى مع مجموعة الأصحاء لم نلاحظ فارق احصائي، وهذا يتوافق مع حالة قصور الدرق تحت السريري.

الخلاصة:

تشير نتائج دراستنا إلى وجود علاقة بين الإصابة بسرطان الثدي وحالة قصور الدرق تحت السريري، الذي يمكن أن يتطور إلى حالة قصور درقي صريح.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، قصور الدرق تحت السريري، عوامل خطورة.

فهرس المحتويات

List of Contents

I	الدراسات السابقة
II	أهمية البحث وأهدافه
III	قائمة الأشكال
IV	قائمة الجداول
V	قائمة الأختصارات
	الدراسة النظرية
1	سرطان الثدي.....
	الفصل الأول
1	مقدمة..... 1-1
2	مراحل تطور السرطان..... 2-1
2	السرطان وأطوار دورة حياة الخلية..... 1-2-1
4	الخصائص المميزة للسرطان..... 2-2-1
5	سرطان الثدي..... 3-1
7	تصنيف سرطان الثدي على المستوى الجزيئي..... 4-1
8	الأنماط المورثية المسببة لسرطان الثدي..... 5-1
9	دور هرمون الاستروجين في سرطان الثدي..... 6-1
11	التداخل بين هرمونات الغدة الدرقية والاستروجين على مسالك نقل الاشارة الخلوية.. 7-1
12	عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي..... 8-1
16	أنماط معالجة السرطان..... 9-1
17	الغدة الدرقية.....
	الفصل الثاني
17	مقدمة..... 1-2
17	هرمونات الغدة الدرقية..... 2-2
18	اصطناع الهرمونات الدرقية..... 1-2-2
20	افراز الهرمونات الدرقية..... 2-2-2
21	تنظيم اصطناع وافراز الهرمونات الدرقية..... 3-2-2
22	مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية..... 3-2
23	وظائف هرمونات الغدة الدرقية..... 4-2
25	الهرمونات الدرقية وسرطان الثدي..... 5-2

27	اضطرابات الغدة الدرقية.....	6-2
27	فرط نشاط الدرقية.....	1-6-2
28	قصور نشاط الدرقية.....	2-6-2
		الدراسة العملية
30	مواد وطرائق البحث.....	الفصل الثالث
30	العينات	1-3
30	استمارة بيانات لمرضى سرطان الثدي.....	2-3
30	الاختبارات.....	3-3
31	التحليل الاحصائي.....	4-3
33	النتائج والمناقشة.....	الفصل الرابع
33	دراسة توزع نوع السرطان ونمط المستقبلات في العينة المدروسة.....	1-4
35	دراسة العلاقة بين عوامل الخطورة والاصابة بسرطان الثدي.....	2-4
35	عامل التدخين.....	1-2-4
37	عامل العمر عند أول حمل.....	2-2-4
38	عامل العمر عند أول طمث.....	3-2-4
39	عامل تناول موانع الحمل الفموية والأدوية الهرمونية المعاوضة.....	4-2-4
42	عامل البدانة.....	5-2-4
43	تحليل نتائج اختبارات الـ TSH و FT4 والايكو.....	3-4
47	دراسة علاقة قصور الدرق بسرطان الثدي.....	4-4
48	دراسة علاقة قصور الدرق تحت السريري بسرطان الثدي.....	5-4
52	الاستنتاجات والتوصيات	
54	المراجع.....	
62	الملحقات.....	
67	الملخص بالانكليزي.....	

الدراسات السابقة

إن وجود علاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي هو موضوعاً للنقاش منذ سنوات عديدة، وقد 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.

- ففي عامي 1993-1996 قام Smyth et al باستخدام الأمواج فوق الصوتية التشخيصية للغدة الدرقية لتحديد حجم وبنية الغدة الدرقية عند 184 من مرضى سرطان الثدي و150 من الأصحاء، ووجدت هذه الدراسة زيادة كبيرة في حجم الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الثدي مقارنة مع الأصحاء ($P < 0.01$)، كما وجدت الدراسة أيضاً أن المرضى الذين يعانون من تشوهات في الغدة الدرقية والتي تعرف بالعقديات والخراجات ومصابات بسرطان الثدي يشكلون نسبة مئوية عالية بالمقارنة مع الأصحاء ($P < 0.01$) [1]، ثم قام الباحثون بالمزيد من الاستقصاءات حول العلاقة ما بين تضخم الغدة الدرقية وسرطان الثدي في دراسة تمت على 100 امرأة خضعوا للتصوير بالأمواج فوق الصوتية عالية الدقة لتقييم حجم الغدد الدرقية، وتمت مقارنة هذه النتائج مع 200 امرأة كمجموعة أصحاء، ووجدت الدراسة أن متوسط حجم الغدة الدرقية لدى مريضات سرطان الثدي كان أكبر بكثير من تلك التي في الأصحاء ($p < 0.01$) [2].

- في عام 1996 أجرى Giani دراسة على 102 مصابات بسرطان الثدي و100 من الأصحاء، ووجدوا زيادة في معدل انتشار أمراض الغدة الدرقية عند مريضات سرطان الثدي حيث خضعت كلتا المجموعتين للتشخيص السريري والتصوير بالأمواج فوق الصوتية لتقييم حجم الغدة الدرقية بالإضافة إلى أخذ عينات من الدم لتقييم مستويات هرمون الغدة الدرقية، وكان عدد المريضات المصابات بسرطان الثدي اللواتي يعانون من أمراض الغدة الدرقية كبير مقارنة مع مجموعة الأصحاء ($P < 0.0001$) [3].

- في عام 2003، أجرى Turken et al دراسة على 150 امرأة مصابة بسرطان الثدي و 100 من الأصحاء، لتحديد مدى انتشار أمراض الغدة الدرقية في مرضى سرطان الثدي، خضعت العينة للتقييم السريري والتصوير بالأمواج فوق الصوتية للغدة الدرقية، وقياس مستويات هرمونات الغدة الدرقية في الدم بالإضافة إلى مستويات الأجسام المضادة، وأظهرت النتائج زيادة انتشار أمراض الغدة الدرقية المناعية وغير المناعية لدى مريضات سرطان الثدي ($p < 0.001$, $p < 0.001$) [4]، وفي دراسة مشابهة أجريت من قبل

Cengiz عام 2004 تمت على 136 من مريضات سرطان الثدي و 68 كأصحاء ووجدت هذه الدراسة زيادة في نسبة الإصابة بأمراض الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء، وخضعت عينة الدراسة للتصوير بالأمواج فوق الصوتية وأخذ عينات من الدم لقياس مستويات هرمون الغدة الدرقية،

ومستويات الأجسام المضادة. وأظهرت النتائج أن مريضات سرطان الثدي أكثر عرضة للإصابة بأمراض الغدة الدرقية مقارنة مع الأصحاء (p=0.000035) [5].

- في دراسة استقصائية أجراها Giustarini عام 2006، أكد أن هناك علاقة قوية بين أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية والاصابة بسرطان الثدي، حيث شملت الدراسة 61 امرأة مشتبهة بوجود خباثة في الثدي قبل الجراحة و 100 امرأة كمجموعة أصحاء وخضعت عينة الدراسة للتصوير بالأمواج فوق الصوتية وأخذ عينات من الدم لقياس مستويات هرمون الغدة الدرقية ومستويات الأجسام المضادة وأكدت هذه الدراسة ارتفاع معدل انتشار أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية لدى مريضات سرطان الثدي وأثبتت الدراسة أن هذه النتيجة مستقلة عن الأحداث المجهدة الأخرى مثل الجراحة، والعلاج، أو إجراءات التخدير [6].

- في عام 2005 أجرى Cristofanilli دراسة على (1136 مريضات سرطان ثدي و 1088 أصحاء) للتحقق في ما إذا كان هناك ارتباط ما بين قصور الغدة الدرقية مع سرطان الثدي وتقييم "الخصائص السريرية الإمبراضية لسرطان الثدي عند المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية". وقد وجد أن نسبة 57% من مريضات سرطان الثدي هم أقل احتمالية لوجود اصابة بأمراض الغدة الدرقية بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء، وهكذا كان الاستنتاج أن المصابات بقصور الغدة الدرقية هم أقل عرضة للاصابة بسرطان الثدي [7].

- وعلى النقيض من الدراسات التي سبق وصفها، فإن العديد من الدراسات [8، 9، 10-16] لم تعثر على أي ارتباط بين الخلل في وظيفة الغدة الدرقية وسرطان الثدي. ومن بينها دراسة أجراها Meselson عام 1993، أجريت الدراسة على 354 من مريضات سرطان الثدي و 747 من الأصحاء وأظهرت نتائجها عدم وجود أي علاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي (P = 0.88) [10].

- في عام 1999 أجرى Weiss et al دراسة على 2173 من مريضات سرطان الثدي و1990 كمجموعة أصحاء وقد أجريت هذه الدراسة عن طريق المقابلات الشخصية والتي غطت استبيان مفصل ليشمل التاريخ الطبي للعينة المدروسة، وأظهرت نتائج هذه الدراسة أن جميع اضطرابات الغدة الدرقية لم ترتبط مع خطر الاصابة بسرطان الثدي (OR = 0.94) [11].

- وفي دراسة مماثلة أجرى Talamini et al عام 1997 إجراء مقابلات مع 2569 امرأة مصابات بسرطان الثدي ومع 2588 امرأة أدخلت الى المستشفى نتيجة لطائفة واسعة من الاضطرابات الحادة، وذلك لتحديد العلاقة بين عدة ظروف صحية وخطر الإصابة بسرطان الثدي. وأجريت مقابلات مع العينة المدروسة وخلصت نتائج هذه الدراسة أنه لا يوجد أي ارتباط بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي [12].

أهمية البحث وأهدافه

يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الغازية الأكثر حدوثاً عند النساء في العالم حيث يشكل 25.1% من نسب حدوث السرطانات الغازية التي تصيب النساء و16% من مجمل أنواع السرطان، حيث تسبب سرطان الثدي بحدوث الوفاة لـ 521907 امرأة حول العالم في عام 2012، لذلك كان من المهم دراسة العوامل التي تؤثر على نشوء وتطور المرض في محاولة للكشف المبكر عنه والسعي الى الحد من تطوره. تتعدد أسباب الإصابة بالسرطان من عوامل بيئية ووراثية، وهناك عدة عوامل قد تزيد من فرص الإصابة بسرطان الثدي تسمى "عوامل الخطورة".

كما تعتبر اضطرابات الغدة الدرقية من الأمراض المنتشرة بنسبة عالية، وعند الإصابة بأمراض الدرق فإن الجسم يستهلك الغذاء بمعدل أبطأ أو أسرع من المعدل الطبيعي. نظراً لأهمية الأمراض المذكورة سابقاً (سرطان الثدي واضطرابات الغدة الدرقية) وارتفاع معدل انتشارها والإصابة بها كان من المهم دراسة العلاقة بين هذين المرضيين، حيث أن العديد من الفرق البحثية قامت بدراسة هذه العلاقة وحصدت نتائج متضاربة فيما بينها الامر الذي دفعنا للتقصي عن هذه العلاقة بين اضطرابات الغدة الدرقية وسرطان الثدي محلياً في محافظة حلب وللمساهمة بنتائج هذا التقصي في اعتبار حالة الاضطراب الدرقي كعامل خطورة مؤهب للإصابة بسرطان الثدي، و/أو وضع خطط استراتيجية علاجية جديدة للسرطان آخذين بعين الاعتبار اضطرابات الغدة الدرقية في حال وجودها.

الهدف من هذه الدراسة:

- تحديد عوامل الخطورة الشائعة المتعلقة بالإصابة بسرطان الثدي لدى عينة الدراسة في مدينة حلب.
- تقييم مستويات هرمون الغدة الدرقية والهرمون النخامي TSH لدى النساء المصابات بسرطان الثدي
- تقييم مستويات هرمون الغدة الدرقية والهرمون النخامي TSH لدى النساء الأصحاء
- تحديد نوع اضطرابات الغدة الدرقية لدى عينة الدراسة وتقييم العلاقة بين هذه الاضطرابات والإصابة بسرطان الثدي من خلال المقارنة مع المجموعة الشاهدة من النساء الأصحاء.

قائمة الأشكال

List of Figures

المحتوى	رقم الشكل
مقارنة بين نمو الخلية الطبيعية والخلية السرطانية	الشكل 1-1
أطوار دورة حياة الخلية	الشكل 2-1
دور السيكلين في تنظيم دورة حياة الخلية	الشكل 3-1
البنية النسيجية للثدي تظهر الفصوص والقنوات	الشكل 4-1
نسب وفيات السرطان لدى كلا الجنسين في جميع أنحاء العالم	الشكل 5-1
نسب الوفيات ونسب الإصابة بسرطان الثدي لدى كلا الجنسين في سوريا	الشكل 6-1
تصنيف سرطان الثدي على المستوى الجزيئي	الشكل 7-1
حدوث طفرة في HER2 في نسيج الثدي	الشكل 8-1
الآلية الجزيئية لمستقبلات هرمون الاستروجين	الشكل 9-1
مسالك هرمونات الغدة الدرقية والاستروجين داخل الخلية	الشكل 10-1
العلاقة بين العمر ومعدل الإصابة بسرطان الثدي	الشكل 11-1
أنماط البدانة	الشكل 12-1
الغدة الدرقية عند الانسان	الشكل 1-2
اصطناع الهرمونات الدرقية في جريبات الدرق	الشكل 2-2
خطوات اليودنة والتزواج في عملية اصطناع الهرمونات الدرقية	الشكل 3-2
آلية افراز الهرمونات الدرقية	الشكل 4-2
تنظيم اصطناع الهرمونات الدرقية	الشكل 5-2
بنية مستقبلات الهرمونات الدرقية	الشكل 6-2
توضع مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية داخل النواة	الشكل 7-2
الفعل غير المورثي للهرمونات الدرقية	الشكل 8-2
حدوث طفرات في مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الثدي	الشكل 9-2

نسب توزع مجموعة المرضى حسب نوع السرطان	الشكل 4-1
توزع مجموعة المرضى حسب نمط المستقبلات	الشكل 4-2
توزع مجموعة المرضى حسب نمط المستقبل +/-	الشكل 4-3
توزع عامل التدخين لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-4
نسب توزع عامل الإنجاب المتأخر لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-5
نسب توزع عامل العمر عند أول طمث لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-6
نسب توزع عامل تناول موانع الحمل الفموية والـ HRT لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-7
نسب توزع عامل تناول موانع الحمل الفموية والـ HRT بحسب نمط مستقبل الاستروجين لدى مجموعة المرضى	الشكل 4-8
نسب توزع عامل مدة تناول موانع الحمل الفموية والـ HRT لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-9
نسب توزع عامل البدانة لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-10
نسب توزع عينة الدراسة بحسب قيم مستويات الـ TSH	الشكل 4-11
نسب توزع عينة الدراسة بحسب قيم مستويات الـ FT4	الشكل 4-12
متوسطات قيم الـ TSH لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-13
متوسطات قيم الـ FT4 لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-14
نسب توزع الايكو الطبيعي و غير الطبيعي لدى مجموعة المرضى	الشكل 4-15
نسب توزع حالة قصور الدرق بين مصابي السرطان والأصحاء	الشكل 4-16
نسب توزع حالة قصور الدرق تحت السريري لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الشكل 4-17
دور البروتين الغشائي NIS في نقل شوارد اليود من الدوران إلى داخل الجريبات الدرقية	الشكل 4-18

قائمة الجداول

List of Tables

المحتوى	رقم الجدول
زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي مع تقدم العمر	الجدول 1-1
التصنيف الدولي للبالغين وفقا لمؤشر كتلة الجسم	الجدول 2-1
بعض أنواع الطفرات التي تصيب مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الثدي	الجدول 1-2
نسبة توزع المرضى حسب نمط المستقبلات	الجدول 1-4
النسب المئوية لوجود عامل التدخين لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء	الجدول 2-4
النسب المئوية لوجود عامل العمر عند أول حمل لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء	الجدول 3-4
النسب المئوية لوجود عامل العمر عند أول طمث لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء	الجدول 4-4
النسب المئوية لعامل تناول موانع الحمل الفموية و الـ HRT لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء	الجدول 5-4
النسب المئوية لعامل مدة تناول موانع الحمل الفموية و الـ HRT لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء	الجدول 6-4
النسب المئوية لوجود عامل البدانة لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء	الجدول 7-4
متوسطات قيم الـ TSH و FT4 لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء	الجدول 8-4
النسب المئوية للايكو الطبيعي وغير الطبيعي لدى مجموعة المرضى	الجدول 9-4
النسبة المئوية لتوزع حالة قصور الدرق لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الجدول 10-4
النسبة المئوية لتوزع حالة قصور الدرق تحت السريري لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء	الجدول 11-4

قائمة الأختصارات والمصطلحات

List of Glossary

BMI	body mass index
BRCA	Breast cancer
CDK	Cycline dependent kinase
cAMP	Cycle Adenosine Tri Phosphate
DC	Ductal carcinomas
DIT	Di iodo Tyrosine
E2	Estradiol
ER	Estrogen receptor
EREs	Estrogen Receptors Elements
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
FT3	Free triiodothyronine
FT4	Free thyroxine
HRT	Hormone Replacement Treatment
IDC	Invasive Ductal Carcinoma
ILC	Invasive Lobular Carcinoma
LC	lobular carcinoma
MIT	Mono iodo Tyrosine
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
NIS	Sodium-iodine symporter

PR	Progesterone receptor
PI3K	phosphoinositol 3-kinase
Rb	Retinoblastoma
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAR	Retinoic acid receptor
RMR	Resting metabolic rate
STAT	Signal transducer and activator of transcription
Tg	Thyroglobuline
TH	Thyroid hormone
T3	Tri-iodothyronine
T4	Tetra-iodothyronine
TF	Transcription Factors
TRH	Thyrotrophin releasing hormone
TRE	Thyroid Hormone Response Elements
TSH	Thyroid stimulating hormone
TRα1	Thyroid receptor alpha 1
TRβ1	Thyroid receptor beta 1
TRβ2	Thyroid receptor beta 2
TPO	Thyroid peroxidase
TBG	Thyroxin-binding globulin
TAM	4-Hydroxytamoxife

الدراسة النظرية

Theoretical Study

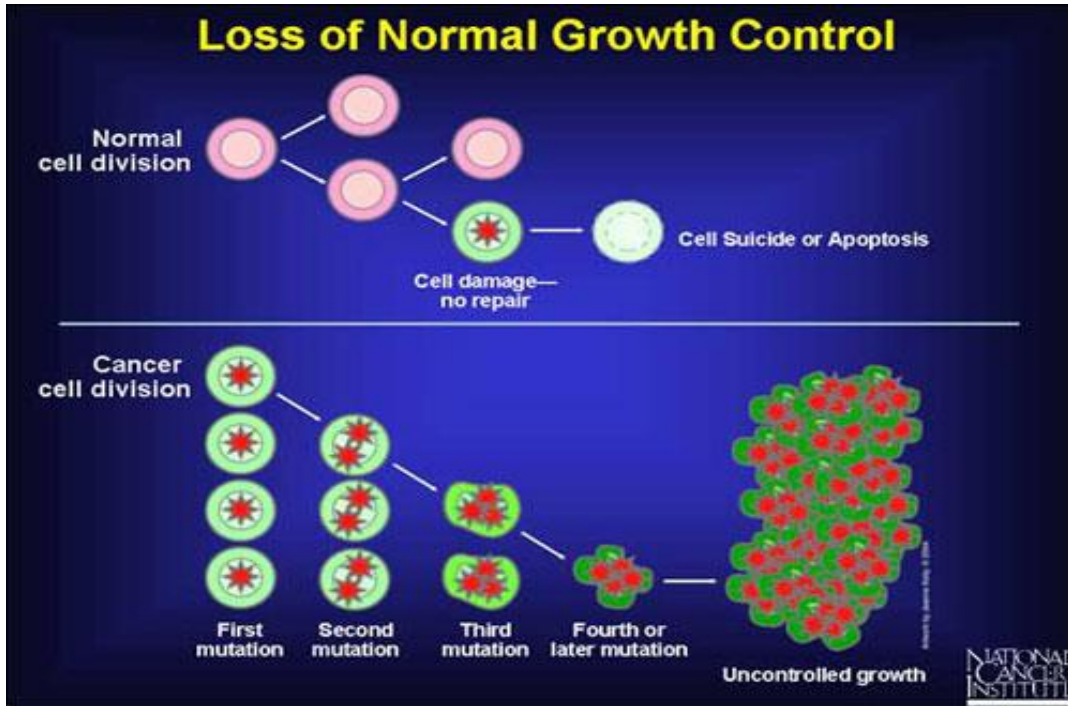
الفصل الأول

سرطان الثدي

Breast Cancer

1-1 مقدمة:

يحدث عادة نمو الخلايا الطبيعية نتيجة توازن محكم بين إشارات تحفيز النمو وإشارات إيقاف النمو، ويتم التكاثر فقط عند الحاجة لزيادة عدد الخلايا، فينزاح التوازن باتجاه تحفيز النمو، وهذا ما يحدث خلال شفاء الجروح وخلال تبدل النسيج الطبيعي حيث يحدث تمايز للخلايا خلال هذه العملية ويتوقف التكاثر عند انعدام الحاجة إليه. بينما في الخلايا الورمية tumor cells يحدث خلل في هذا التوازن مما يؤدي إلى استمرار تكاثر الخلايا وفقدان التمايز [17]. ينتج السرطان عن خلل مورثي في الخلايا الجسمية somatic cells يحولها لخلايا سرطانية خارجة عن السيطرة، فهي تنمو وتنقسم في المكان والزمان غير المناسبين مؤدية لتشكّل الأورام التي قد تؤدي لأورام أخرى ثانوية (الشكل 1) [17].



الشكل 1-1: مقارنة بين نمو الخلية الطبيعية والخلية السرطانية

2-1 مراحل تطور السرطان:

إن الإصابة بالسرطان وتطوره يمر بعدة مراحل يمكن تلخيصها فيما يلي:

- مرحلة البدء Initiation:

تحدث الطفرات عند نسخ الـ DNA أثناء انقسام الخلايا مما يؤدي لخلل مورثي في الخلية، هذه الطفرات تحدث بشكل عفوي أو بتأثير بعض المواد المحفزة للطفرة أو المسرطنة carcinogens مثل الإشعاعات، التدخين، الفيروسات والسموم البيئية [18].

- مرحلة التطور Promotion:

إن حدوث طفرة واحدة بسيطة لا تسبب السرطان فالسرطان يحصل عندما تسبب طفرة ما عدّة طفرات أخرى وتتراكم على مدى عدّة سنوات، وكلما زادت الطفرات (وخاصة الطفرات في المورثات المسؤولة عن ضبط نمو الخلية وانقسامها) كانت الخلية أقدر على النجاة والصمود تجاه العوامل المناعية وتصبح قادرة على غزو الأنسجة الأخرى [18].

- مرحلة الغزو والانتشار Progression:

تحتاج الخلايا السرطانية للأكسجين والغذاء، لذلك تقوم بإنشاء شبكتها الدموية الخاصة بها والمنتصلة بالجريان الدموي، وهذا ما يعطيها استقلالية عن الجسم ضمن هذه الشبكة، كما يمكن للخلايا السرطانية أن تتخلى عن مكانها، فتقوم بتخريب الغشاء البطاني الوعائي وتحل منطقة من جداره (بتأثير أنزيم البروتياز) وتدخل الدوران وتهاجر لمناطق أخرى حيث يمكن أن تلتصق بنسيج سليم وتأخذ مكان الخلايا السليمة هناك. إن الخلايا السرطانية الجديدة تحوي على طفرات أكثر من تلك الموجودة في الورم الأصلي. السرطان المنتشر مكافحته أصعب وهو أشد خطورة وفتكاً من السرطان الأصلي [18].

1-2-1 السرطان وأطوار دورة حياة الخلية

يتألف الورم من تجمعات غير متجانسة من الخلايا بعضها يكون في طور النمو والآخر يكون ساكناً، وكل خلية تمر في طور نمو مختلف حيث تقسم دورة الخلية Cell Cycle إلى عدّة أطوار (الشكل 2) وهي:

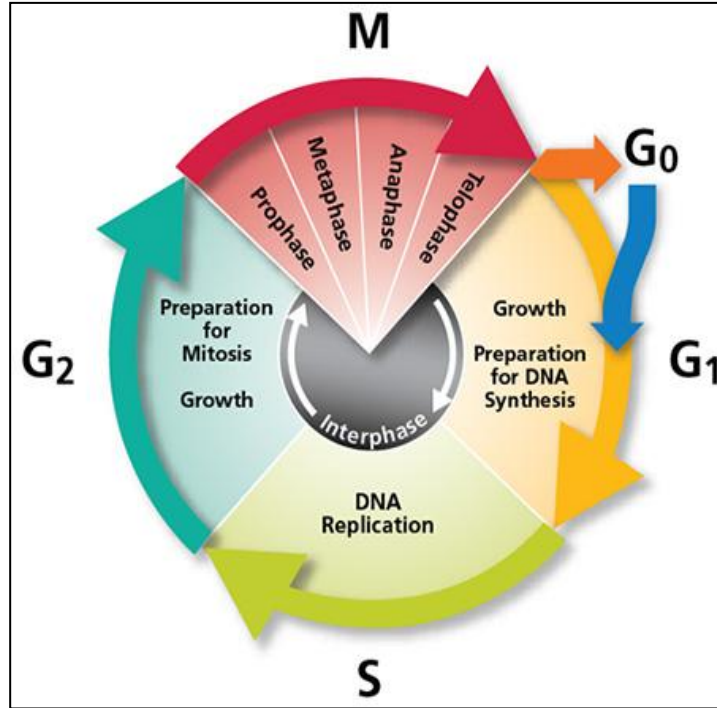
1- G1 (Gap1): يشمل هذا الطور 40% من فترة دورة الخلية، ويتم خلاله تحضير الخلية للانقسام وصنع مكونات الـ DNA.

2- S (DNA synthesis): يستمر هذا الطور لـ 39% من فترة الدورة، وفيه يتم اصطناع الـ DNA.

3- G2 (Gap2): ويستمر لـ 19% من فترة الدورة، ويتم فيه اصطناع الـ RNA والبروتينات والمكونات الخلوية الضرورية للانقسام.

4- M (mitosis): طور الإنقسام، ويستمر فقط 2% من دورة الخلية.

5- G0 (Gap0): أطور الراحة، لا تنقسم فيه الخلية، وتقوم بعملياتها الفيزيولوجية الأخرى (استقلاب، إفراز، .. الخ)، هذا الطور قد يكون جزءاً من الطور G1، وفيه تقرّر الخلية إما التمايز أو الاستمرار في الانقسام.

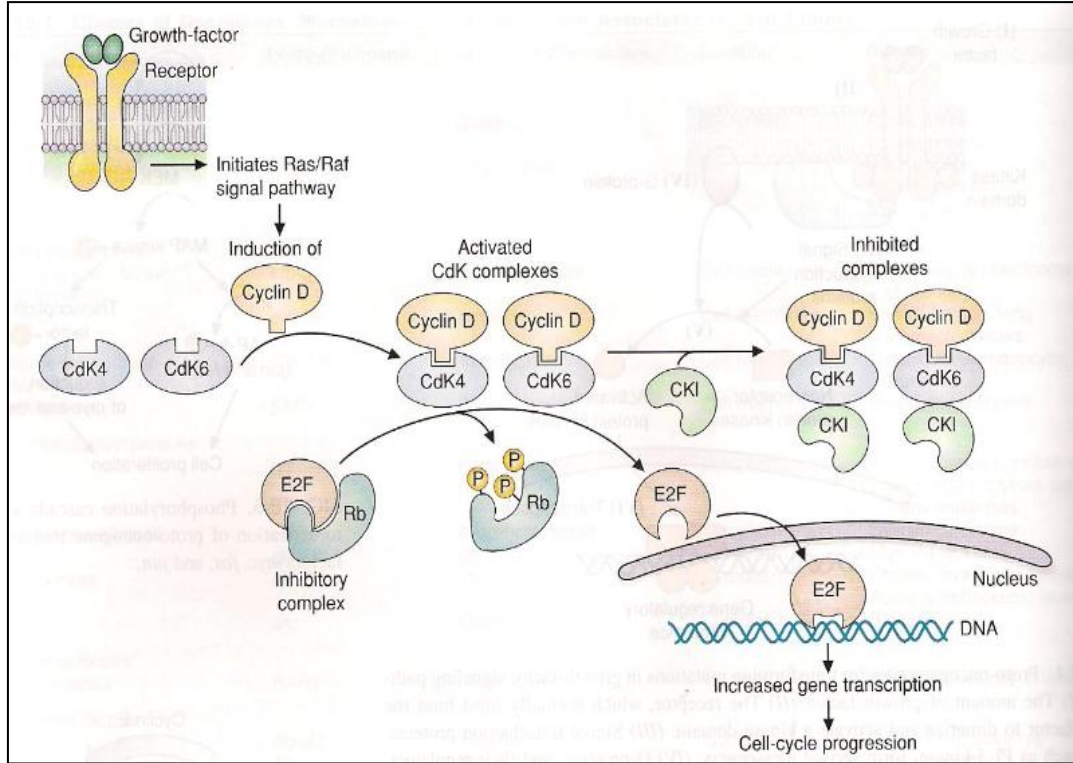


الشكل 1-2: أطوار دورة حياة الخلية

تقوم عوامل النمو والهرمونات ووسائط متعددة بتنظيم دورة حياة الخلية، والتي تعمل من خلال السيكلين وهو عبارة عن عائلة مؤلفة من مجموعة من البروتينات مثل Cyclin D, Cyclin E, Cyclin A وCyclin، ومن خلال الكيناز المعتمد على السيكلين (CDK) Cycline dependent kinase.

يرتبط عامل النمو بمستقبله عند المرحلة G1/S مؤدياً إلى اصطناع Cyclin D والذي بدوره يرتبط بـ CdK4 وCdK6 مما يؤدي إلى فسفرة عامل انتساخ يدعى Retinoblastoma (Rb) الذي يكون مرتبطاً مع عامل انتساخ آخر يدعى E2F فينفسل عن السابق ويذهب إلى النواة ويرتبط بالدنا كعامل انتساخ مؤدياً إلى استمرار دورة الخلية ودخولها في الطور اللاحق (الشكل 3).

يعتبر كل من Cyclin وCDK مورثات مسببة للسرطان، بينما تعتبر Rb من المورثات الكابحة للورم [19].



الشكل 1-3: دور السيكلين في تنظيم دورة حياة الخلية

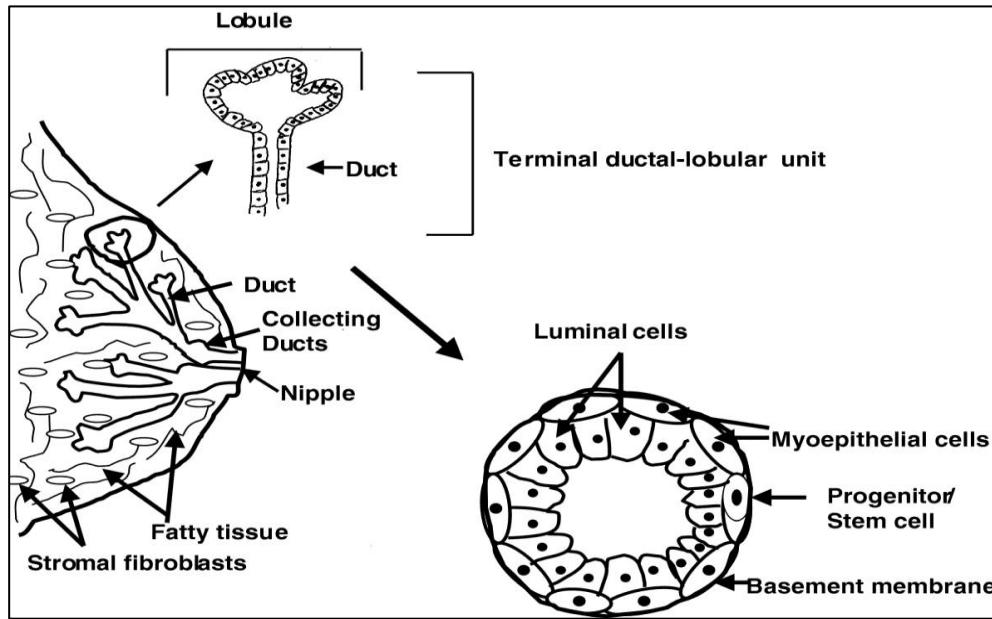
2-2-1 الخصائص المميزة للسرطان

بالرغم من كثرة أنواع السرطان والاختلاف الكبير في الأنماط المورثية المسببة له، لكنها تتشارك جميعها في عدد من العلامات المميزة والمشاركة والتي لخصها Hanahan Weinberg عام 2000 في ستة خصائص، والتي تتعلق بشكل أساسي بالبقاء والتمايز [20] وهي:

- أ- الخلية السرطانية ذات اكتفاء ذاتي بإشارات النمو.
- ب- الخلية السرطانية غير حساسة للإشارات التي تعطي الأمر بالموت Anti-growth signals.
- ت- الخلية السرطانية لا تموت موتاً مبرمجاً Evasion of apoptosis وذلك بتخريب البروتينات التي تقوم بهذه العملية.
- ث- الخلية السرطانية لها قدرة لا محدودة على التضاعف والتكاثر.
- ج- الخلية السرطانية تقوم بصنع أوعية دموية بشكل مستمر حتى تتغذى الخلايا السرطانية الجديدة.
- ح- الخلية السرطانية تغزو الأنسجة الأخرى وتنتقل.

3-1 سرطان الثدي:

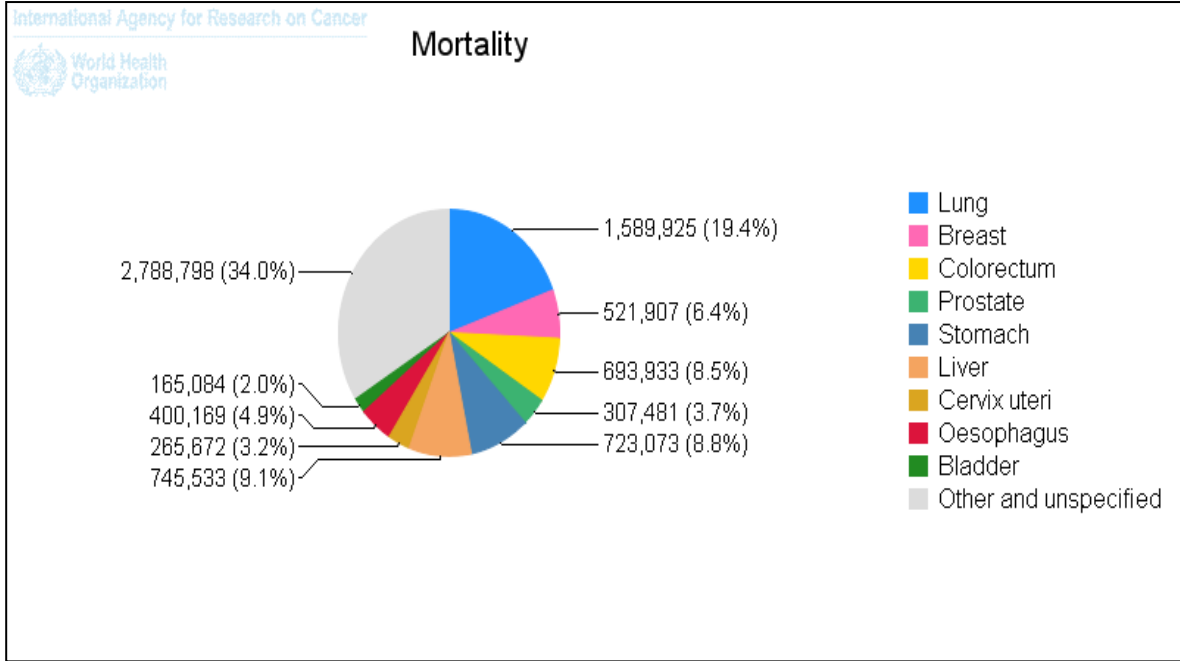
هو نوع من السرطانات الصلبة Carcinoma، ينشأ من نسيج الثدي، وبشكل أكثر شيوعاً من الخط الداخلي لقنوات الحليب أو الفصوص التي تزود القنوات بالحليب الذي تنقله القنوات بدورها إلى الحلمة (الشكل 4). تعرف السرطانات التي تنشأ من القنوات بـ Ductal carcinomas (DC) بينما التي تنشأ من الفصوص تعرف بـ lobular carcinoma (LC) [21].



الشكل 4-1: البنية النسيجية للثدي تظهر الفصوص Lobular والقنوات Ductal

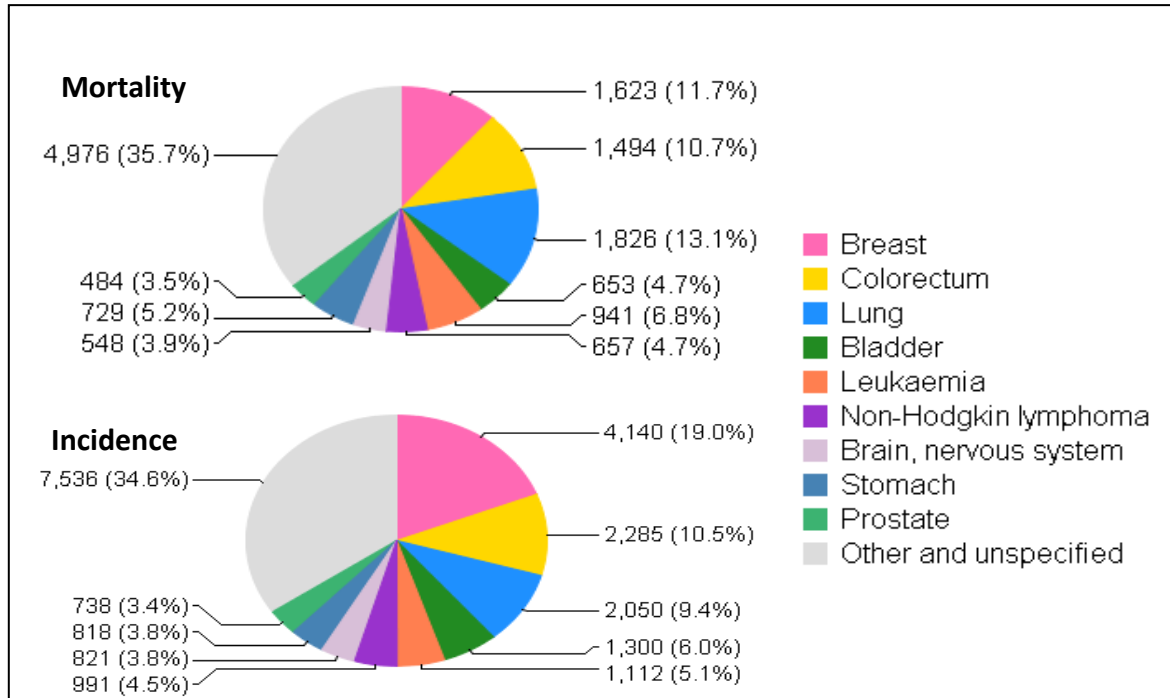
مقطع عرضي للقناة يوضح الخلايا اللمعية: Luminal cells، الخلايا الظهارية: Myoepithelial cells، الخلايا الجذعية: Stem cell، الغشاء الأساسي: Basement membrane.

يحتل سرطان الثدي المرتبة الثانية من حيث السرطانات الأكثر حدوثاً (تمّ تشخيص 1.67 مليون حالة عام 2012 ما يقارب ربع حالات الإصابة بالسرطان) بحسب إحصائيات Globocan 2012، ولوحظ ازدياد النسبة في البلدان النامية، ويعتبر سرطان الثدي السبب الثاني للوفيات بينما يحتل سرطان الرئة السبب الأول (الشكل 5) [22]. وبحسب الإحصائية يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الغازية الأكثر حدوثاً عند النساء في العالم، حيث يشكل 25.1% من نسب حدوث السرطانات الغازية التي تصيب النساء و16% من مجمل أنواع السرطان، حيث تسبب سرطان الثدي بحدوث الوفاة لـ 521907 امرأة حول العالم في عام 2012 [23].



الشكل 1-5: نسب وفيات السرطان لدى كلا الجنسين في جميع أنحاء العالم

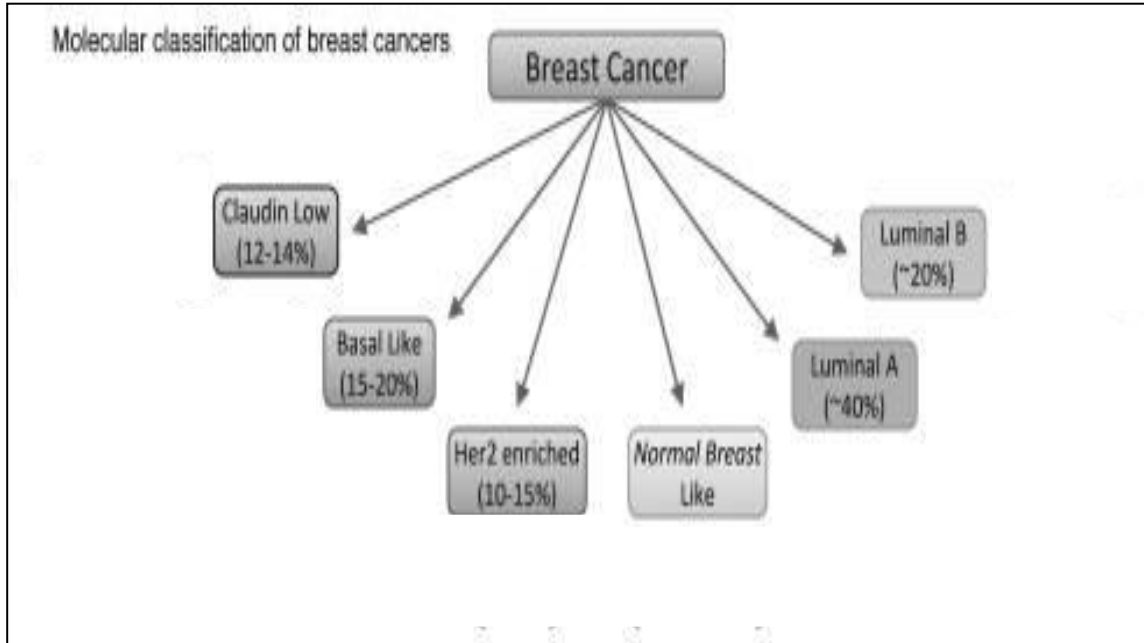
أمّا في سوريا فقد حدّدت الدراسات الإحصائية عام 2012 نسب حدوث وفيات السرطان لدى كلا الجنسين في سوريا (الشكل 6) وتبيّن أن نسب الإصابة وحوادث الوفيات بسرطان الثدي هي الأعلى من بين السرطانات [23].



الشكل 1-6: نسب الوفيات ونسب الإصابة بسرطان الثدي لدى كلا الجنسين في سوريا

4-1 تصنيف سرطان الثدي على المستوى الجزيئي:

- يصنّف سرطان الثدي على المستوى الجزيئي إلى 6 اصناف فرعية (الشكل 7) وهي:
- Luminal A: حيث تكون مستقبلات الاستروجين في هذا النمط ايجابية (ER+) ويكون تطور مرض سرطان الثدي في مراحله الأولى.
 - Luminal B: حيث تكون مستقبلات الاستروجين في هذا النمط ايجابية (ER+) ولكن غالبا يكون تطور مرض سرطان الثدي في مراحله المتقدمة.
 - Normal Breast Like: تكون مستقبلات الاستروجين والبروجسترون والـ HER2 ايجابية في هذا النمط.
 - HER2+: حيث يزداد التعبير عن مستقبلات الـ HER2 بشكل كبير في هذا النمط.
 - Basal Like: حيث تكون مستقبلات الاستروجين والبروجسترون والـ HER2 سلبية في هذا النمط.
 - Claudin-Low: غالبا ما تكون مستقبلات الاستروجين والبروجسترون والـ HER2 سلبية في هذا النمط مع وجود انخفاض في التعبير عن بروتين E-cadherin بشكل ملحوظ.
- ويفيد ذلك التصنيف في تشخيص المرض والتنبؤ العلاجي وتقييم خطر الانتكاس لدى المريضة [24].



الشكل 7-1: تصنيف سرطان الثدي على المستوى الجزيئي

1-5 الأنماط المورثية المسببة لسرطان الثدي:

تعمل البروتينات المنتجة بواسطة المورثات الكابحة للورم على إيقاف دورة الخلية Cell cycle، فعند حدوث طفرة معينة وإذا لم يتم إصلاح الـ DNA الطافر، فإن هذه البروتينات تجبر الخلية على الانتحار أو الموت المبرمج Apoptosis. ونذكر منها:

- **مورثات Breast Cancer 1,2 (BRCA1, BRCA2)**: المسؤولة عن إصلاح الـ DNA التي تتسبب بـ 15-20% من نسب حدوث سرطان الثدي العائلي. BRCA1 يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 65% ويزيد من خطر الإصابة بسرطان المبيض بنسبة 39% [25]، فيما يزيد BRCA2 من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 45% ويزيد من خطر الإصابة بسرطان المبيض بنسبة 11% [26].

أجريت دراسة في المملكة المتحدة على حاملي طفرات BRCA ولوحظ ارتفاع في الهرمونات الجنسية (استراديول - بروجسترون) لدى حاملي طفرات في هذه المورثات لديهم مما يفسر زيادة خطر الإصابة [27].

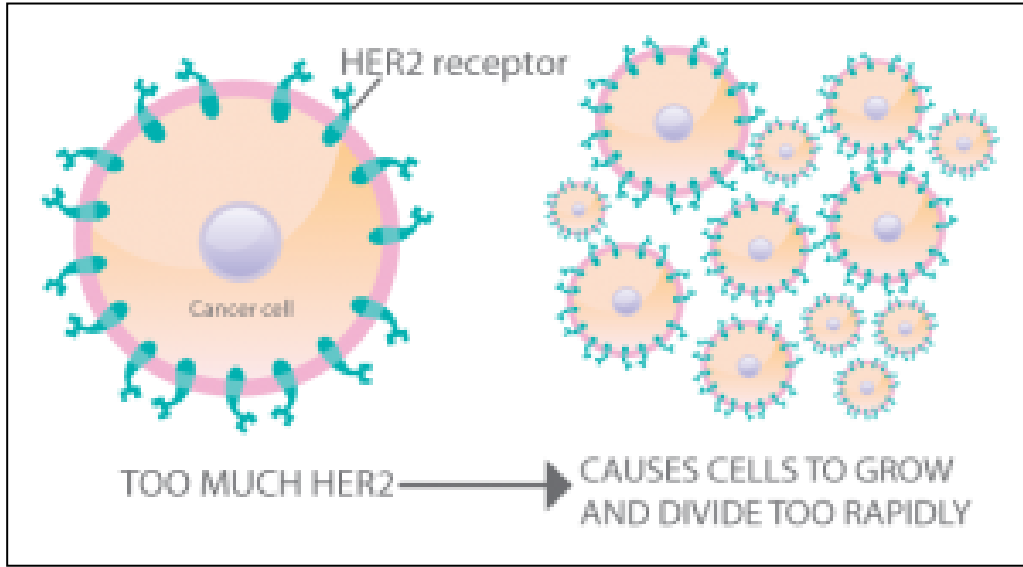
- **البروتين P53**: يدعى tumor protein البروتين الكابح للورم ويقوم بعملية تنظيم انقسام الخلايا بشكل طبيعي عن طريق منع انقسام الخلايا بسرعة كبيرة وغير مضبوطة.

يوجد هذا البروتين داخل النواة ويرتبط بشكل مباشر مع الـ DNA، في حال تعرّض الـ DNA للتلف بسبب عدة عوامل مثل المواد الكيماوية السامة أو الأشعاع أو الأشعة فوق البنفسجية فإن بروتين P53 يلعب دوراً مهماً فيما إذا كان هذا الضرر يمكن إصلاحه فإنه يقوم بتنشيط بروتينات أخرى لتقوم بذلك، أما في حال أنه لا يمكن إصلاحه فإن بروتين P53 يمنع الخلايا من الانقسام وبالتالي يساعد على منع نمو الأورام.

حدوث طفرات في هذا البروتين تؤدي إلى زيادة مخاطر الإصابة بسرطان الثدي. العديد من هذه الطفرات تقوم بتغيير واحد من الحموض الأمينية في البروتين P53 مما يؤدي إلى تراكم البروتين المعيب في الخلايا ولا يقوم بدوره الطبيعي في كبح الأورام. وتعد الأورام الناكسة أكثر عرضة لحدوث طفرات P53.

- **مورثة PTEN**: ترمز هذه المورثة بروتين Phosphatase and tensin homolog وحدوث طفرات في هذه المورثة يؤدي إلى متلازمة (Cowden's disease) حيث أن النساء المصابات بهذه المتلازمة تزداد لديهم خطورة الإصابة بسرطان الثدي [28].

- **طفرة HER2**: تؤثر هذه الطفرة في التشفير المورثي لبروتين يعرف باسم مستقبل عامل النمو البشري عند الانسان HER2 Human Epidermal growth factor Receptor 2 (الشكل 8). يستجيب بروتين HER2 المتواجد على سطح خلايا الثدي لعوامل النمو الكيمائية التي توجه خلايا الثدي لتتقسم بشكل صحيح. يتلقى البروتين HER2 هذه العوامل وينقل التعليمات إلى داخل الخلية. فإذا كان الحمض النووي المشفر لمورثة HER2 تالفاً، فقد تزداد سرعة نشاطه لتصل إلى مستويات خطيرة فينتج الكثير جداً من البروتين HER2، ونتيجة لذلك تسبب نمو خلايا الثدي دون سيطرة.



الشكل 1-8: حدوث طفرة في HER2 في نسيج الثدي

1-6 دور هرمون الاستروجين في سرطان الثدي:

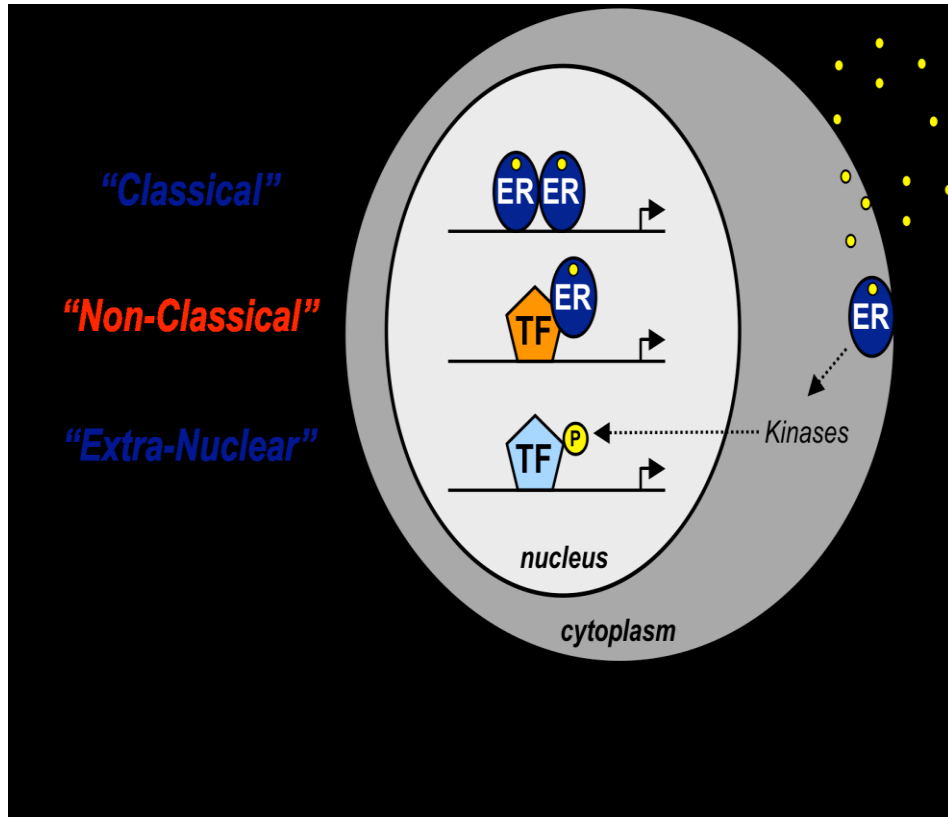
يتأثر هذا النوع من السرطان بكيفية تفاعل الهرمونات مثل الاستروجين Estrogen مع خلايا الثدي. فخلال الطمث أو الدورة الشهرية للمرأة، ترتفع مستويات هرمون الاستروجين في الثدي من أجل تهيئة الأنسجة لإنتاج الحليب. ترتبط جزيئات الاستروجين بالمستقبلات في خلايا الثدي فتحث الخلايا على الانقسام. إذا لم يحدث الحمل، فإن هذه الخلايا الإضافية المنتجة للحليب ستلتف وتموت. على الرغم من ذلك فإن عملية التكاثف والانقسام هذه قد تصبح غير مسيطر عليها أحياناً إذا تضرر الحمض النووي لخلايا محددة في الثدي، عندما تتلقى هذه الخلايا المشبوهة إشارة من هرمون الاستروجين، تتضاعف كالمعتاد، لكنها تفشل في التوقف عن الانقسام ولا تموت في نهاية الدورة .

يعمل هرمون الاستروجين من خلال عدة مسالك [29]. وهي:

- المسلك التقليدي Classical: يكون من خلال ارتباط هرمون الاستروجين بمستقبلاته ER وتفعيل المناطق المستجيبة للاستروجين الموجودة على الـ DNA في النواة Estrogen Receptors Elements (EREs) .
- المسلك غير التقليدي Non- Classical: يكون من خلال ارتباط هرمون الاستروجين بمستقبلاته وتفعيل عوامل الانتساخ Transcription Factors (TF).
- المسلك خارج النواة Extra-Nuclear: يكون من خلال ارتباط هرمون الاستروجين بمستقبلاته في السيتوبلازما وتفعيل شلال الكيناز Kinase Cascade (الشكل9).

تلعب الاستروجينات دوراً هاماً في إتمام الوظائف الفيزيولوجية لدى الإناث والذكور، وخاصة 17 β -estradiol (E2) الذي يلعب دوراً رئيساً في انتشار وتمايز الخلايا المستهدفة، حيث أن الأنسجة المستهدفة من قبل 17 β -estradiol يمكن تقسيمها إلى مجموعتين، الأنسجة المستهدفة بـ E2 التقليدية وغير التقليدية. تضم الأنسجة المستهدفة التقليدية: الثدي، الرحم، المشيمة، الكبد، الجهاز العصبي المركزي، نظام القلب والأوعية الدموية والعظام. حيث تمتلك هذه الأنسجة محتوى عالٍ من مستقبلات الاستروجين ألفا Estrogen Receptor (ER α). بينما تشمل الأنسجة المستهدفة غير التقليدية: البروستات، الخصية، المبيض، الغدة الصنوبرية، الغدة الدرقية، نظيرة الدرقية، الغدة الكظرية، البنكرياس، المرارة، الجلد، والمسالك البولية، حيث يكون التعبير عن ER α في هذه الأنسجة إما منخفض للغاية أو لا يمكن قياسه، في حين يعبر عن مستقبل الاستروجين من النوع بيتا ER β بشكل مرتفع [30].

في الغدد الثديية، توجد مستقبلات الاستروجين ER في كل من الخلايا الظهارية (القنوات والفصوص)، حيث تتوسط هذه المستقبلات في الثدي نقل الإشارة لكل من عملية التمايز والتكاثر الخلوي [31]. تشير الدراسات إلى أن الاستروجين يساهم في تطور سرطانات النساء الأكثر انتشاراً في العالم، الثدي والرحم والمبايض والتي تمثل معاً ما يقدر بنحو 240000 حالة سرطان جديدة في الولايات المتحدة وحدها [32].



الشكل 1-9: الآلية الجزيئية لمستقبلات هرمون الاستروجين

(ER: Estrogen Receptors, TF: Transcription Factors)

7-1 التداخل بين هرمونات الغدة الدرقية والاستروجين على مسالك نقل الإشارة الخلوية:

يتم التداخل بين الإشارات الخلوية الناجمة من الاستجابة للهرمونات الدرقية والإشارات الخلوية الناجمة من الاستجابة للاستروجين عبر طريقتين هما الطريق غير النووي والطريق النووي (الشكل 10) [33]:

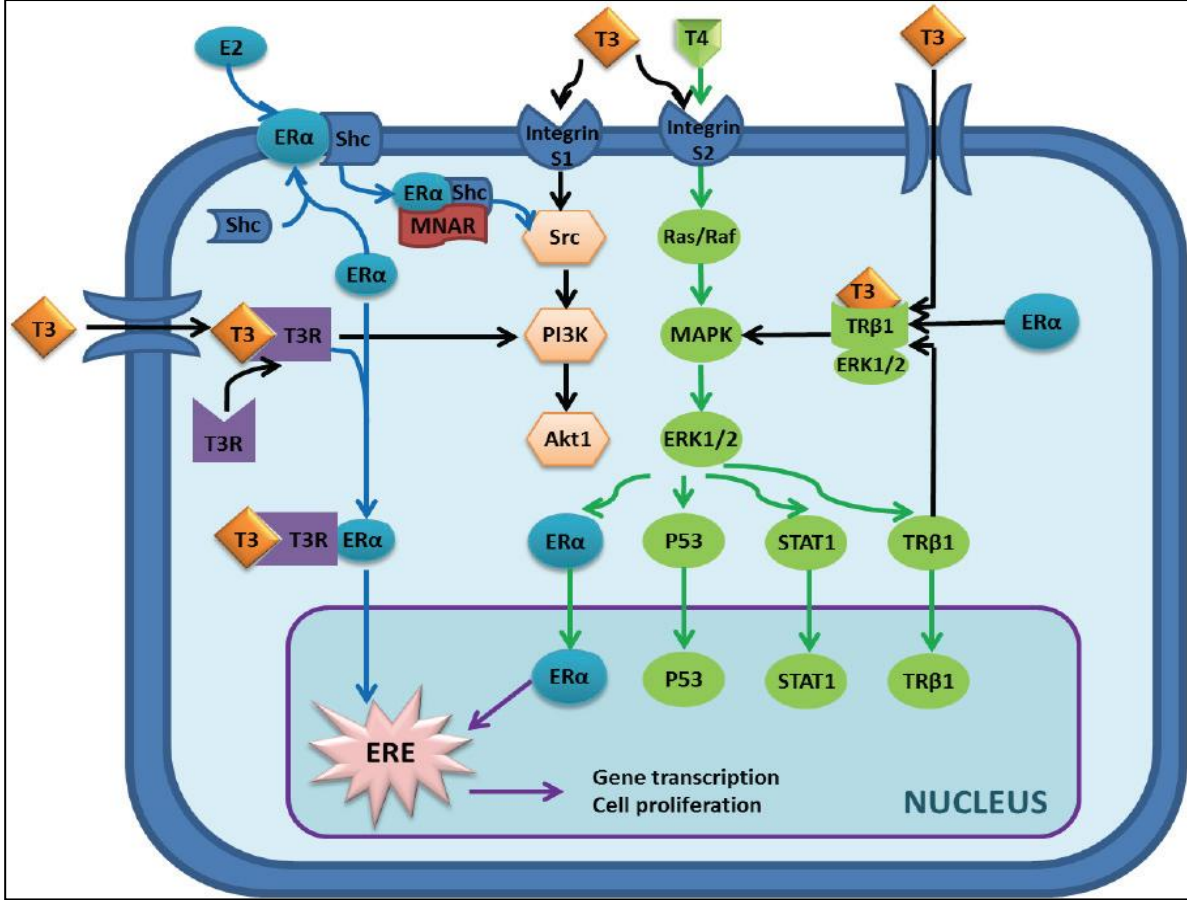
- الطريق غير النووي Non-Nuclear:

إن ارتباط هرمون الاستروجين بمستقبله $ER\alpha$ يؤدي لتفعيل الدور غير المورثي للاستروجين عبر ارتباطه بالبروتين Shc وتفعيل شلال الإشارة بدء من التيروسين كيناز src tyrosine kinase والذي بدوره يقوم بفسفرة وتفعيل Ras/Raf، البروتين G، أو فوسفواينوزيتول 3 كيناز (PI3K)، محرضاً بذلك طرق التكاثر الخلوي عبر Akt وال Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) على الترتيب. حيث أن الـ (MAPK) يحدث تأثيراته عبر تفعيل/ فسفرة الكيناز المنظم للإشارة خارج الخلوية (ERK1/2) Extracellular Signal-Regulated Kinase والذي بدوره يضخم التأثير من خلال عدة اشارات. وفي الوقت نفسه تقوم هرمونات الغدة الدرقية T3 و T4 بإجراء تأثيرات مماثلة عبر نفس المسلك، حيث تبين أن هذين الهرمونين يقومان بتحريض تحت وحدات مختلفة من مستقبلات الأنتغرين ($\alpha v\beta 3$ ، S1، S2) التي تحدث نفس شلال الإشارة المستخدم من قبل الاستروجين بما في ذلك PI3K و MAPK.

كما تبين أن الهرمون T3 يحدث تأثيراته الغير مورثية ضمن الأنسجة الحساسة للاستروجين عن طريق الارتباط بمستقبله السيتوبلازمي وتشكيل ديمر غير متجانس مع $ER\alpha$ كما هو موضح بـ (الشكل 10)، وبذلك يمكن لمعقد مستقبل الدرق مع $ER\alpha$ إما أن يفعل MAPK أو أن ينتقل إلى النواة ليحدث تأثيراته.

- الطريق النووي Nuclear:

في النواة تكون الاستجابة للاستروجين والهرمونات الدرقية من خلال الارتباط بمستقبلاتهم $ER\alpha$ و $TR\beta$ عبر تعديل الانتساخ المورثي باتجاه تثبط عملية الموت الخلوي المبرمج وبالتالي تحريض التكاثر الخلوي. وعلى الأخص يقوم الـ $ER\alpha$ المفعّل بتنبيه العناصر المستجيبة للاستروجين على الـ DNA ليعدل مستوى الانتساخ للبروتينات التي تلعب دوراً في تكاثر الخلايا والبقاء على قيد الحياة (الشكل 10) [33].



الشكل 1-10: مسالك هرمونات الغدة الدرقية والاستروجين داخل الخلية

(ER: Estrogen Receptors, PI3K: phosphoinositol 3-kinase, ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase, MAPK: Mitogen Activated Protein, T3:Triiodotyronin, T4:Tetraiodotyronin, TR: Thyroid Receptors, ERE: Estrogen Response Elements, STAT1:Signal Transducer and Activator of Trascription 1, Raf: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma)

8-1 عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي:

يتم تشخيص مرضى سرطان الثدي وفق:

- التصنيف السريري: إنَّ التقييم المرحلي سريرياً يجرى في البداية ويتم تحديده بعد الفحص السريري وإجراء الدراسات الشعاعية الملائمة .

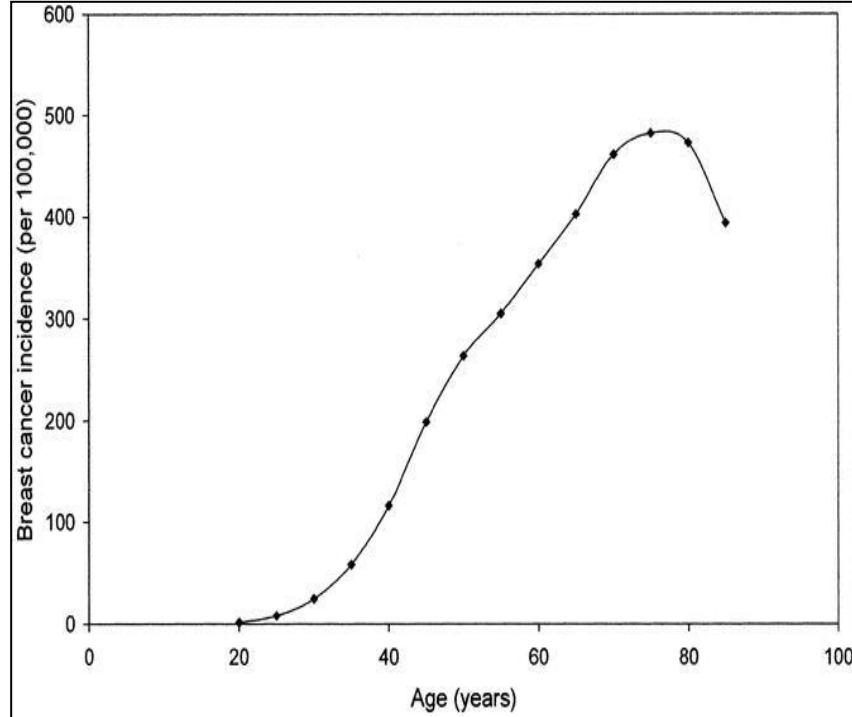
-التصنيف بالتشريح المرضي: يجرى بعد إجراء الجراحة وذلك في حالات سرطان الثدي القابلة للجراحة حيث أن حجم الورم نسيجياً قد يختلف عن حجمه سريرياً بالإضافة لتحديد العقد اللمفية المصابة والتي كانت غير مثبتة سريرياً أو بالإستقصاءات الشعاعية [34،35].

إنّ نسبة بقاء المرضى على قيد الحياة لمدة خمس سنوات على الأقلّ بدءاً من تشخيص المرض تتخفّض مع تطور المرض، حيث تكون نسبة البقاء 100% في حال تم اكتشاف المرض في المراحل الأولى المبكرة وتتنخفض إلى 22% في حال تم الكشف عنه مراحل المتأخرة [36]. لذلك كان من المهم جداً الكشف المبكر عن سرطان الثدي وذلك من خلال التقصي عن عوامل الخطورة المؤهبة للإصابة بسرطان الثدي. لقد توصلت العديد من الدراسات المسحية والسريية إلى تحديد بعض من هذه العوامل نذكر منها:

العمر، قصة العائلية، سن البلوغ والإنجاب، تناول الأدوية الاستروجينية، البدانة والتدخين [37].

• العمر Age :

يعتبر العمر من أهم عوامل الخطورة بالنسبة للإصابة بسرطان الثدي وبالنسبة لكثير من أنواع أخرى من السرطان، تكون الإصابة بسرطان الثدي منخفضة قبل سن 30 (معدل < 25 حالة لكل 100000)، وبعد ذلك يزيد احتمال الإصابة خطياً حتى سن 80، لتصل إلى الهضبة أقل قليلاً من (500 حالة لكل 100000) (الشكل 11) [38].



الشكل 11-1: العلاقة بين العمر ومعدل الإصابة بسرطان الثدي

وكما هو الحال مع العديد من الأمراض الأخرى، فإنّ خطر الإصابة بسرطان الثدي يرتفع كلما تقدم العمر، حيث أنه مع تقدم العمر وبعد سن اليأس تتنازع تراكيز البروتينات الشحمية وتوزع دسم الجسم نحو البدانة البطنية وبالتالي زيادة النسيج الشحمي لدى المرأة الذي يعتبر مصدراً للاستروجينات. تعتبر 95% من حالات الإصابة تحدث بعمر 45 سنة وما فوق (الجدول 1) [39].

جدول 1-1: زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي مع تقدم العمر

العمر الحالي	احتمال الإصابة بسرطان الثدي خلال 10 سنوات المقبلة
20	0.06%
30	0.43%
40	1.45%
50	2.38%
60	3.45%
70	3.74%

• القصة العائلية Family history:

العوامل الوراثية تفسر حالات مخاطر الإصابة بسرطان الثدي حيث يتضاعف مجال الخطر لتطور سرطان الثدي عند امرأة ذات قصة عائلية إيجابية لسرطان الثدي في قريب من الدرجة الأولى (أم، ابنة، أخت). في البلدان التي ينتشر فيها سرطان الثدي تكون نسبة الإصابة بالمرض للإناث اللواتي لديهن حالة من الدرجة الأولى هي 5.5 والإناث اللواتي لديهن حالتان من الدرجة الأولى تكون النسبة 13.3 [41,40].

• القصة الشخصية للسرطان Past history of breast cancer:

إذا تمّ تشخيص الإصابة بسرطان الثدي فإن معدل الإصابة بجزء آخر من نفس الثدي أو الإصابة في الثدي الثاني يرتفع بمعدل 2 إلى 5 أضعاف وهذا ما يسمى بخطر معاودة المرض (risk of recurrence) [42].

• سن البلوغ والإنجاب Age at menarche and age at first pregnancy:

النساء اللواتي لم ينجبن أو أنجبن بعمر فوق سنة 30 تزداد لديهم خطورة الإصابة بسرطان الثدي مقارنة مع النساء اللواتي أنجبن بعمر يقل عن 30 سنة. حيث أنّ حدوث الحمل يساعد خلايا الثدي على النضوج بشكل تام ومنتظم وعملية الإرضاع تقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي كما أنّ فترة الحمل والإرضاع تقلل من عدد الدورات الطمثية التي تتعرض لها المرأة خلال فترة حياتها [43].

يعتبر الطمث المبكر وانقطاع الطمث المتأخر من عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي وذلك بسبب زيادة عدد الدورات الطمثية التي تتعرض لها المرأة خلال فترة حياتها، حيث تبين أنّ احتمال الإصابة بسرطان الثدي في عمر ما قبل انقطاع الطمث (سن اليأس) أكبر من احتمالية الإصابة بعمر ما بعد انقطاع الطمث (وذلك عند مقارنة مجموعة من النساء متطابقتين في نفس العمر ونمط الإنجاب) [44,45].

• تناول الأدوية الحاوية على الاستروجين Exogenous estrogens:

يوجد نوعين من الأدوية:

العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) (Hormone Replacement Treatment) الحاوية على استروجين وبروجسترون

العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) الحاوية على استروجين فقط.

إن تناول الأدوية المعوضة الهرمونية HRT (استروجين+بروجسترون) يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة

55-100%، وتناول الأدوية المعوضة HRT (استروجين فقط) تزيد من خطر الإصابة ولكن بشكل أقل من تناولها

مجتمعة، حيث أن تناول تلك الأدوية بهدف المعالجة يعمل على زيادة مستوى الاستروجين في الجسم وبالتالي التأثير

على مسلك نمو وتكاثر الخلايا، ومنذ عام 2002 انخفض عدد النساء اللواتي يستخدمن الأدوية المعوضة الهرمونية

للتقليل من أعراض انقطاع الطمث. كما تشير الدراسات إلى أن تناول الأدوية الهرمونية المعوضة وموانع الحمل

الفموية لفترات طويلة أكثر من عشر سنوات يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي [46].

• البدانة (Obesity) (Body Mass Index):

البدانة هي زيادة في كتلة النسيج الشحمي وبالتالي زيادة وزن الجسم. هناك نمطين مميزين للبدانة من حيث توزيع

النسيج الشحمي [47]:

- البدانة البطنية Abdominal obesity (وتدعى أيضاً بالبدانة المركزية Central أو الحشوية Visceral):

حيث يكون الشحم أكثر تراكماً في منطقة البطن ويأخذ الجسم شكل التفاحة (الشكل 12).

- البدانة المحيطية Peripheral obesity: يتوضع الشحم في مختلف أنحاء الجسم ويأخذ الجسم شكل الأجاصة

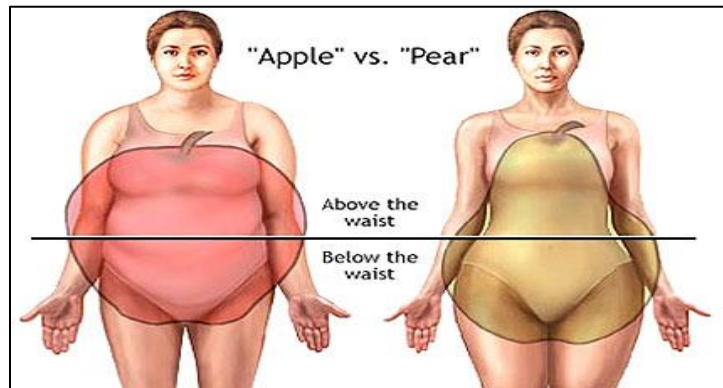
(الشكل 12) [48].

يختلف نموذج تراكم الشحم بين النساء والرجال، وغالباً ما تتطور البدانة المحيطية عند النساء مع تجمع شحم إبيوي

gluteal fat، بينما يميل الرجال أكثر لتطوير البدانة البطنية [49]، لكن كلا النمطين قد يتواجدان عند الجنسين،

وبعد سن اليأس تتزاح تراكيز البروتينات الشحمية وتوزع دسم الجسم نحو النموذج الذكري بشكل أكبر أي البدانة

البطنية [50].



الشكل 1-12: أنماط البدانة (البدانة البطنية شكل التفاحة Apple والبدانة المحيطية شكل الأجاصة Pear)

يتم قياس البدانة عن طريق حساب مشعر كتلة الجسم (BMI (body mass index حيث أن القيم الطبيعية تكون بين (18.50-24.99) وذلك وفق منظمة الصحة العالمية (الجدول2)، ارتفاع هذه القيم عن 25 تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي وخصوصاً بعد فترة انقطاع الطمث[51]، وذلك لأن البدانة تتمثل بازدياد كتلة النسيج الشحمي وتعتبر الخلية الشحمية مصدر للهرمونات الجنسية مما يزيد من كمية الأندروجينات التي تتحول بفعل أنزيم الأروماتاز إلى الاستروجين في الجسم والذي بدوره يلعب دوراً هاماً في تطوّر السرطانات إيجابية المستقبل الاستروجيني hormone-receptor-positive breast cancers [52].

الجدول1-2: التصنيف الدولي للبالغين وفقاً لمؤشر كتلة الجسم

BMI	التصنيف
18.50-24.99	المجال الطبيعي
25.00-29.99	بدانة متوسطة
≥ 30	بدانة عالية

• التدخين Smoking:

تعمل المواد المسرطنة الموجودة في السجارة كالتنكوتين على أحداث ضرر على مستوى الـ DNA عن طريق طفرات على (Ras-P53) مما يؤدي إلى عدم ضبط عملية نمو الخلايا وخروجها عن السيطرة والإصابة بالسرطان، أو عن طريق الارتباط مع المستقبلات وتفعيل (AKt-PKA)، مما يؤدي إلى تثبيط عملية الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) والإصابة بالسرطان، أو عن طريق تعزيز فعل العوامل المسرطنة على تثبيط عمل الجينات الكابحة للورم [53].

من ناحية أخرى تشير بعض الدراسات إلى أن التدخين يساهم في إنقاص مستويات هرمون الاستروجين في الجسم مما يقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي.

1-9 أنماط معالجة السرطان:

إن تحديد نوع المعالجة المستخدمة لعلاج السرطان يعتمد على عدد من العوامل من ضمنها حجم الورم، موقع الورم، انتشار الورم ففي حال كان الورم غير منتشر تستخدم في هذه الحالة المعالجة الموضعية (الجراحة أو المعالجة بالأشعة) والتي تسبب الشفاء عند ثلث المرضى حيث يؤدي التشخيص المبكر إلى زيادة معدلات الشفاء باستخدام المعالجة الموضعية، أما في حال تشكل النقائل الصغيرة ففي هذه الحالة يتم اللجوء إلى المعالجة الجهازية وهي المعالجة الكيميائية والتي تترافق غالباً مع الجراحة أو الأشعة، تسبب هذه المعالجة الشفاء فقط لدى 10-15% من المرضى [54].

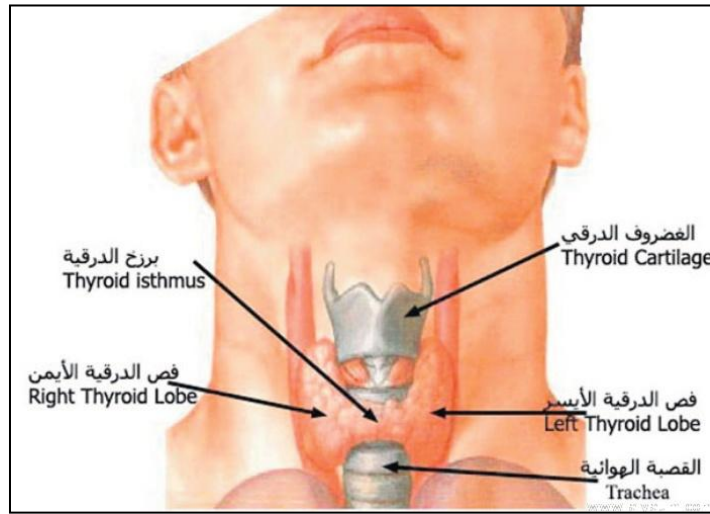
الفصل الثاني

الغدة الدرقية

Thyroid Gland

1-2 مقدمة:

تتوضع الغدة الدرقية في الرقبة على مقربة من القسم الأول من الرغامى أمام وعلى جانبي الرغامى، وتزن بين 20-25 غ، تأخذ الغدة الدرقية شكل الفراشة عند الإنسان وتتكون من فصيين جانبيين يتصلان بجزء ضيق يدعى البرزخ Isthmus (عند الحيوانات يكون الفصيين منفصلين) (الشكل 1). تتألف البنية النسيجية من عدد كبير من حويصلات الدرق تدعى بجريبات الدرق والتي تحتوي على بروتينات غروية وتتألف جدرها من خلايا ظهرية جريبية مكعبة [55].



الشكل 1-2: الغدة الدرقية عند الانسان

2-2 هرمونات الغدة الدرقية Thyroid hormones:

تفرز الغدة الدرقية نوعين من الهرمونات هما التيروكسين T4 وثلاثي يود التيرونين T3 وهي مشتقة من الحمض الأميني التيروسين Tyrosine، ويعتبر اليود هاما في عملية اصطناع الهرمونات الدرقية وبالتالي في فعالية الغدة الدرقية.

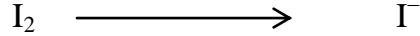
حاجة الإنسان الطبيعية لليود حوالي 150 ميكرو غرام يوميا يحصل عليها الإنسان من الغذاء، تستهلك الغدة الدرقية 125 ميكرو غرام من أجل صنع الهرمونات الدرقية وتقوم الغدة الدرقية بتخزين التيروزين الميودن من أجل الحفاظ على معدل إفراز منتظم للهرمونات في حالات عوز اليود.

2-2-1 اصطناع الهرمونات الدرقية: Synthesis of thyroid hormones

يتم اصطناع الهرمونات الدرقية في جريبات الغدة الدرقية استجابة لتنبية الهرمون النخامي المحفز للدرق Thyroid Stimulating Hormone (TSH)، و يمكن تقسيم مراحل الاصطناع إلى ثلاث خطوات [55]:

1- عملية انتقال اليود Iodide transport:

عند تناول الغذاء المحتوي على اليود العضوي Iodine (I₂) يتحول قبل امتصاصه في الأمعاء إلى يود غير عضوي Iodide (I⁻).



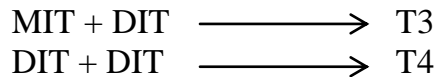
وبعد امتصاصه في الأمعاء على صورة Iodide ينتقل عن طريق الدم إلى الخلية الجريبية في الجريب الدرق عن طريق عملية النقل المفعّل Active transport وفقا لآلية التبادل مع شوارد الصوديوم Na بوجود ال ATPas وبنفس الطريقة يخرج اليود من الخلية الجريبية باتجاه المنطقة الغروية Colloid في الجريب لتؤهله للارتباط ببروتين الغلوبولين الدرقى ال Thyroglobuline (Tg) وتسمى هذه العملية بـ Iodide pump (الشكل 2).

2- يودنة الغلوبولين الدرقى Iodination of thyroglobulin:

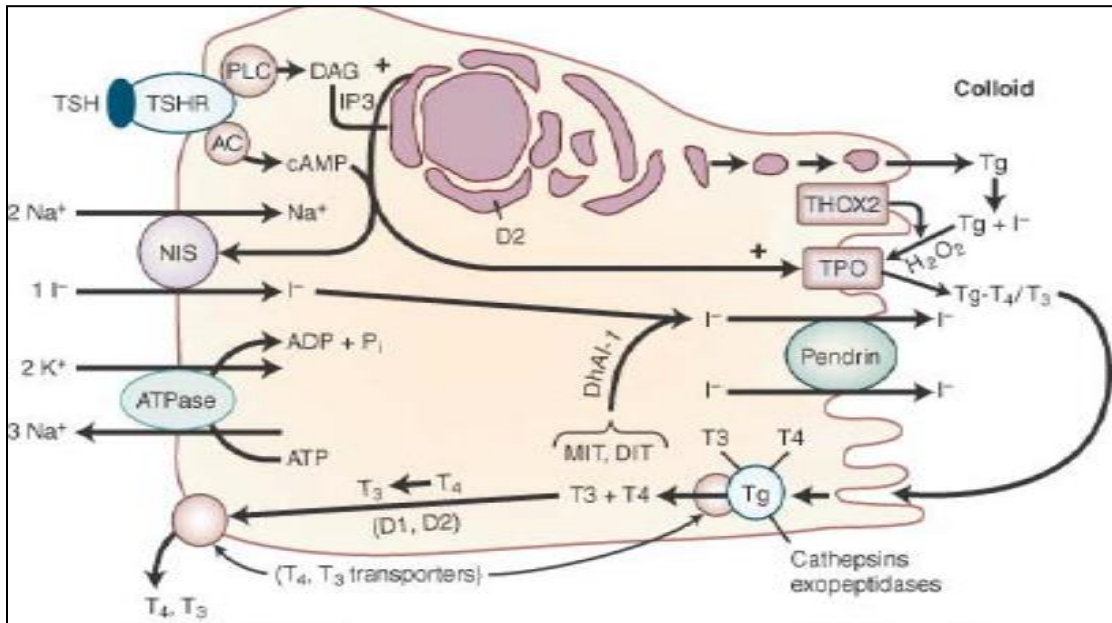
الغلوبولين الدرقى Tg عبارة عن أربعة سلاسل ببتيدية تحتوي على الحمض الأميني التيروزين. قبل ارتباط اليود الغير عضوي Iodide بمركب التيروغلوبولين يتأكسد أولاً إلى يود عضوي Iodine في الخلايا الجريبية بوجود H₂O₂ ويتم هذا لتفاعل بوساطة الأنزيم thyroid peroxidase (TPO)، ثم يخرج اليود من الخلايا الجريبية بآلية النقل المفعّل، يرتبط اليود الفعّال بجزيئات التيروزين الموجودة في جزيئات البروتين السكري (التيروغلوبولين) و تدعى هذه العملية باليودنة Iodination (الشكل 2). وعليه يتشكل أحادي يود التيروزين Mono iodo tyrosine (MIT) ثم ترتبط ذرة يود أخرى ويتشكل ثنائي يود التيروزين Di iodo tyrosine (DIT) (الشكل 3) [36].

3- التزاوج Coupling:

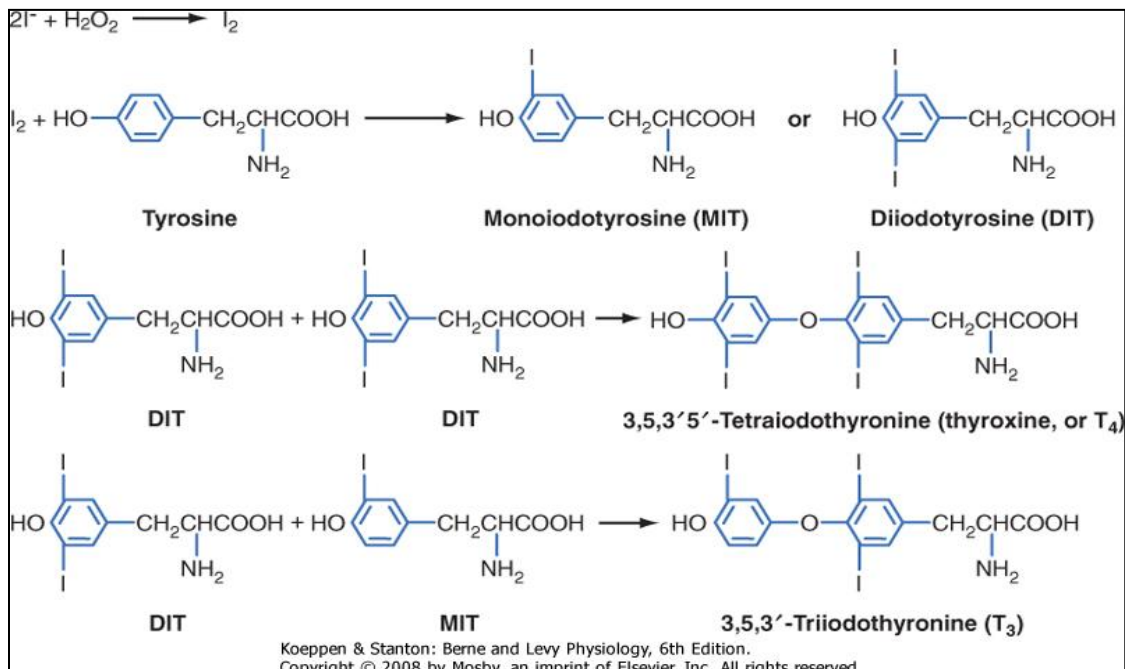
بعد عملية اليودنة يحدث تزاوج بين المركبين السابقين في الخطوة السابقة حيث تتشكل الهرمونات الدرقية ثلاثي يود الثيرونين Triiodothyronine (T3) ورباعي يود الثيرونين Tetraiodothyronine (T4) ويدعى أيضا بالتيروكسين (الشكل 3):



يتوسط هذا التزاوج أنزيم TPO thyroid peroxidase، وبهذا يكون هرموني الدرق T₃، T₄ مخزينين في الغدة الدرقية بشكل مرتبط مع جزيئة الغلوبولين الدريقي Tg.



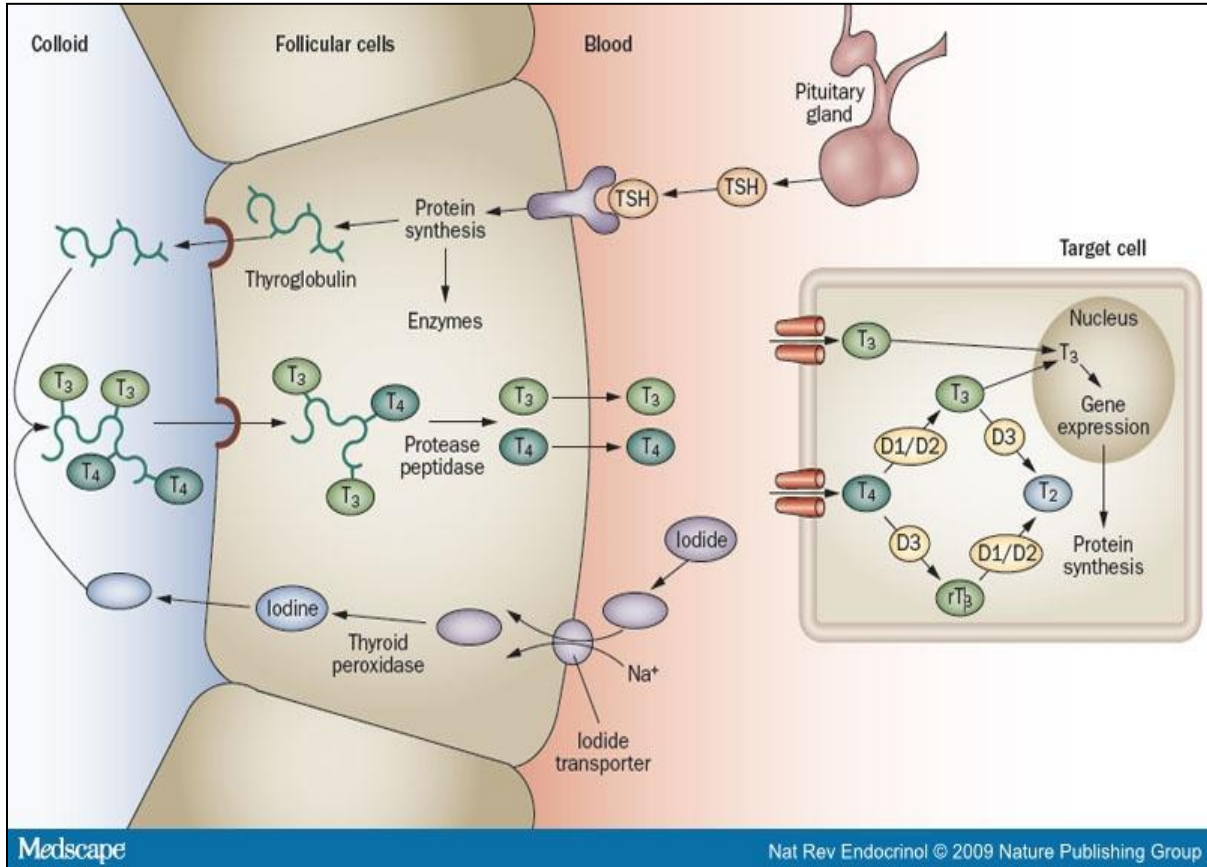
الشكل 2-2: اصطناع الهرمونات الدرقية في جريبات الدرق



الشكل 2-3: خطوات اليودنة والتزاوج في عملية اصطناع الهرمونات الدرقية

2-2-2 افراز الهرمونات الدرقية :Secretion of thyroid hormones

تقوم الخلايا الجريبية تحت تأثير الهرمون TSH النخامي باسترداد الهرمونات الدرقية المرتبطة بجزئته الغلوبولين الدرقي Tg وفق آلية الابتلاع الخلوي. تتحد الحويصلات الغروية مع الحويصلات الحالة lysosomes مما يؤدي إلى تحرر البروتين وتحرر T3 و T4 ، أما اليوديد المتحرر فيعاد استخدامه عدة مرات، تفرز الغدة الدرقية يومياً 100 ميكرو غرام من الهرمونات، أغلبها بالشكل T4 و 10% منها بالشكل T3، 80% من T4 تتحول في الكبد والكلية إلى الشكل الأكثر فعالية T3 (الشكل 4). كما أن كميات صغيرة من الأشكال الميودنة الأخرى مثل MIT، DIT والغلوبولين الدرقي يمكن قياسها في الدم، وعادة قياس كمية الغلوبولين الدرقي في المصل تفيد في تقصي القدرة الإفرازية للغدة الدرقية عند المرضى اللذين يتناولون كميات من الـ T4 كعلاج بديل [56].



الشكل 2-4: آلية افراز الهرمونات الدرقية

(T₃: Tri iodothyronine, T₄: Tetra iodothyronin, TSH: Thyroid Stimulating Hormone)

3-2-2 تنظيم اصطناع وإفراز الهرمونات الدرقية:

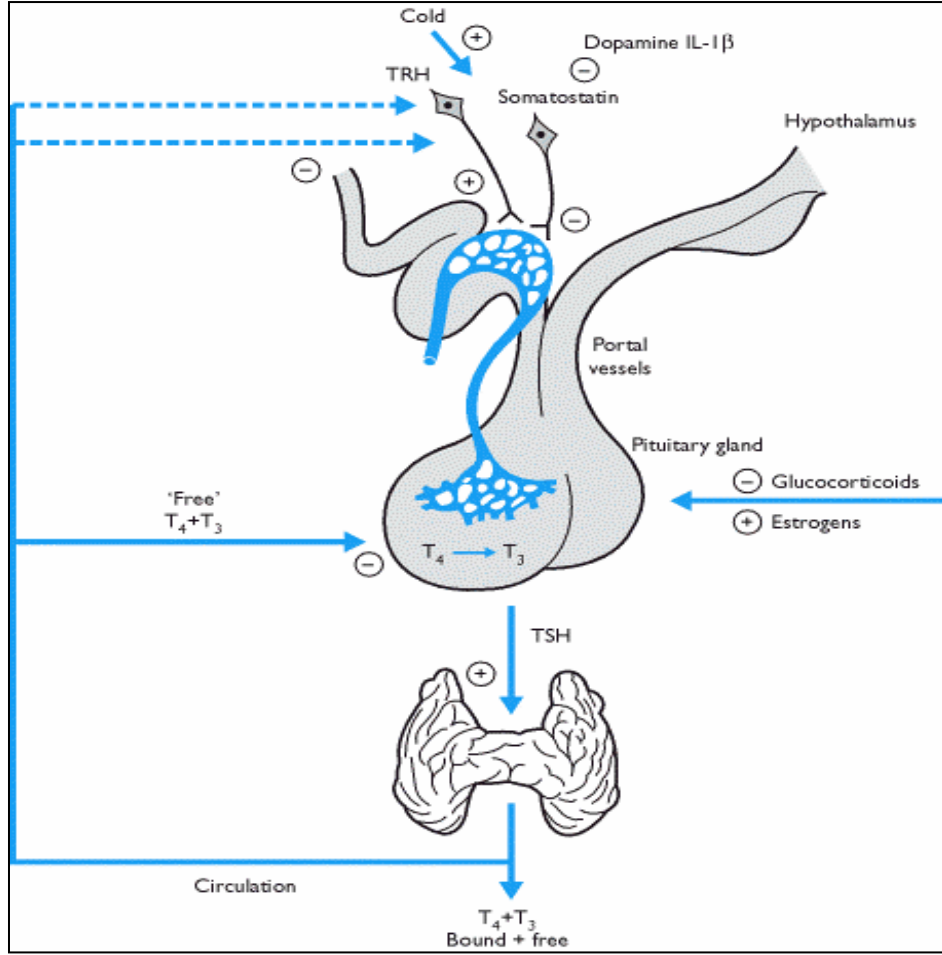
Control of thyroid hormone synthesis and secretion :

تخضع الغدة الدرقية لسيطرة محور وطاء- نخامي، يقوم الوطاء بإفراز هرمون thyrotrophin-releasing hormone (TRH) الذي يحدث بدوره الفص الإمامي للغدة النخامية على إفراز هرمون TSH، تتوضع مستقبلات الـ TSH على سطح الخلايا المستهدفة في الغدة الدرقية وبدورها تقوم بتحريض العمليات البيولوجية لاصطناع وإفراز الهرمونات الدرقية (الشكل 5) [56].

إن تركيز الهرمونات الدرقية في الدم ينظم بواسطة عقدة التلقيح الراجع الخاضعة لسيطرة المحور وطاء- نخامي (الشكل 5). التأثير الأساسي لهرمونات الدرق يكون من خلال تخفيض استجابة مغذيات الدرق الموجودة في الغدة النخامية Pituitary thyrotrophs للهرمون الوطائي TRH. إن استجابة مغذيات الدرق النخامي للـ TRH تعتمد على تركيز الهرمون الدرق T3 الذي 80% منه يتم الحصول عليه من تحول $T4 \rightarrow T3$. فعندما يكون تركيز الـ T4 في الدم ضعيفاً، يتزايد حينها عدد مستقبلات الـ TRH وبالتالي يزداد اصطناع الـ TSH في النخامي والعكس صحيح في حال كان تركيز الهرمونات الدرقية في الدم مرتفعاً (الشكل 5).

كما أن عقدة التلقيح الراجع المنظمة لـ TSH تكون أيضاً خاضعة لعوامل أخرى تصنف بخارجية وداخلية. إن إفراز الـ TSH يكون بشكل نبضات يختلف تواترها أثناء اليوم حيث تبلغ قمته في منتصف الليل. كما أن الحرارة الخارجية يمكن أن تعدل من إفراز الـ TSH وذلك بالتأثير على إفراز الهرمون الوطائي TRH، فالتعرض إلى البرد لأكثر من 24 ساعة يؤدي إلى ارتفاع تركيز الهرمونات الدرقية في البلازما وبالتالي إلى زيادة سرعة الاستقلاب و إلى زيادة حرارة الجسم الداخلية.

إن تناول جرعات دوائية من الـ Glucocorticoids كمضادات التهاب Anti-inflammatory قد تؤدي إلى تثبيط إفراز الهرمونات الدرقية عن طريق تخفيض إفراز الـ TSH بسبب تخفيض الاستجابة للـ TRH. وعلى العكس من ذلك فإن الاستروجينات تملك التأثير المعاكس حيث تزيد من إفراز الـ TSH وبالتالي إلى زيادة نشاط الغدة الدرقية (الشكل 5).



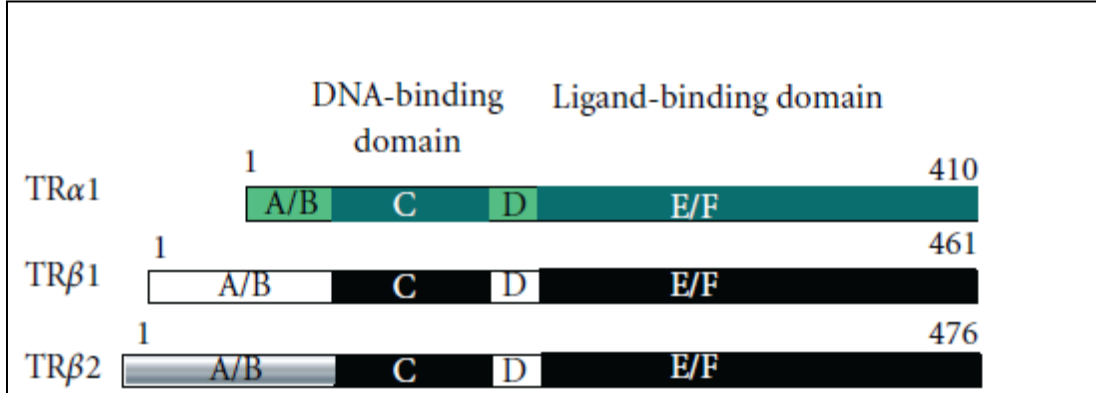
الشكل 2-5: تنظيم اصطناع الهرمونات الدرقية

2-3 مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية TR:

المستقبلات الدرقية Thyroid Receptors (TR) هي بروتينات تقع ضمن النواة حيث تكون مرتبطة هناك بال DNA حتى في غياب الهرمونات الدرقية، وهذه المستقبلات لها ألفة نوعية لـ T₃. لمستقبلات الهرمونات الدرقية نظائر مختلفة تبعاً لعدد ثمالات الحموض الامينية في كل نظير: النوع ألفا (TRα1) 410 حمض أميني، والنوع بيتا (TRβ1) 461 حمض أميني، والنوع (TRβ2) 476 حمض أميني، وبشكل عام تمتلك جميع أنواع هذه المستقبلات بنية مشتركة تتألف من:

- المنطقة A/B domain (A/B) المتواجدة بطرف النهاية الامينية N-terminal والتي تحوي موقع الارتباط مع عوامل الانتساخ.
- المنطقة C و D التي تقوم بالارتباط مع تسلسلات محددة على الـ DNA binding domain DNA والمسؤولة عن تمييز الجين الهدف، تدعى بعناصر الاستجابة للغدة الدرقية thyroid response elements (TRE).

- المنطقة (E/F) domain المتواجدة بطرف النهاية الكربوكسيلية C-terminal وهي التي تقوم بالارتباط مع الهرمون T3 Ligand binding domain (الشكل 6) [57].



الشكل 2-6: بنية مستقبلات الهرمونات الدرقية

الهرمونات الدرقية قادرة على الانحلال في الليبيدات لذلك هي قادرة على اختراق الغشاء الخلوي، وحين دخولها إلى النواة، ترتبط الـ T3 مباشرة مع مستقبلاتها في النواة مما يؤدي بدوره إلى تزاوج المستقبل مع آخر مماثل له ليتشكل مثنوي متجانس Homo-dimers أو مع مستقبل مختلف عنه مثل Retinoic acid receptor (RAR) ليتشكل مثنوي غير متجانس Heterodimers (الشكل 7). وبهذا الشكل المثنوي يرتبط الهرمون مع الـ DNA مع الجزء المخصص من متواليات حلزون الـ DNA والتي تعرف بعناصر الاستجابة لهرمون الدرق Thyroid Hormone Response Elements (TRE) (الشكل 7).

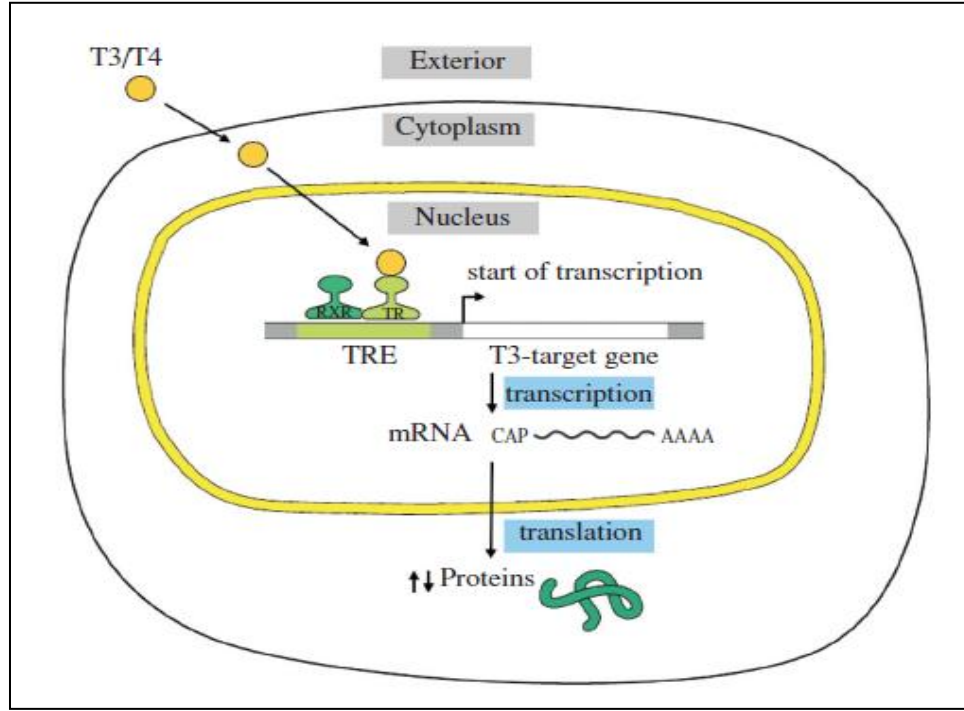
2-4 وظائف الهرمونات الدرقية Actions of thyroid hormones:

الهرمونات الدرقية تتمتع بفعالية متعددة وتؤثر على جميع خلايا الجسم تقريباً (الشعر، الجلد، الأوعية القلبية، الجهاز التنفسي، الأمعاء، الجهاز العصبي، العضلات، العظام، الكلية، نقي العظام، المناسل،.... الخ)، هذه الفعالية المتعددة للهرمونات الدرقية تتم من خلال ارتباطها بالمستقبلات الدرقية (TR).

كما تبين أن الهرمونات تملك نوعين من الفعالية أو التأثير: تأثيرات مورثية Genomic effects ، وتأثيرات سريعة غير مورثية Non-Genomic effects.

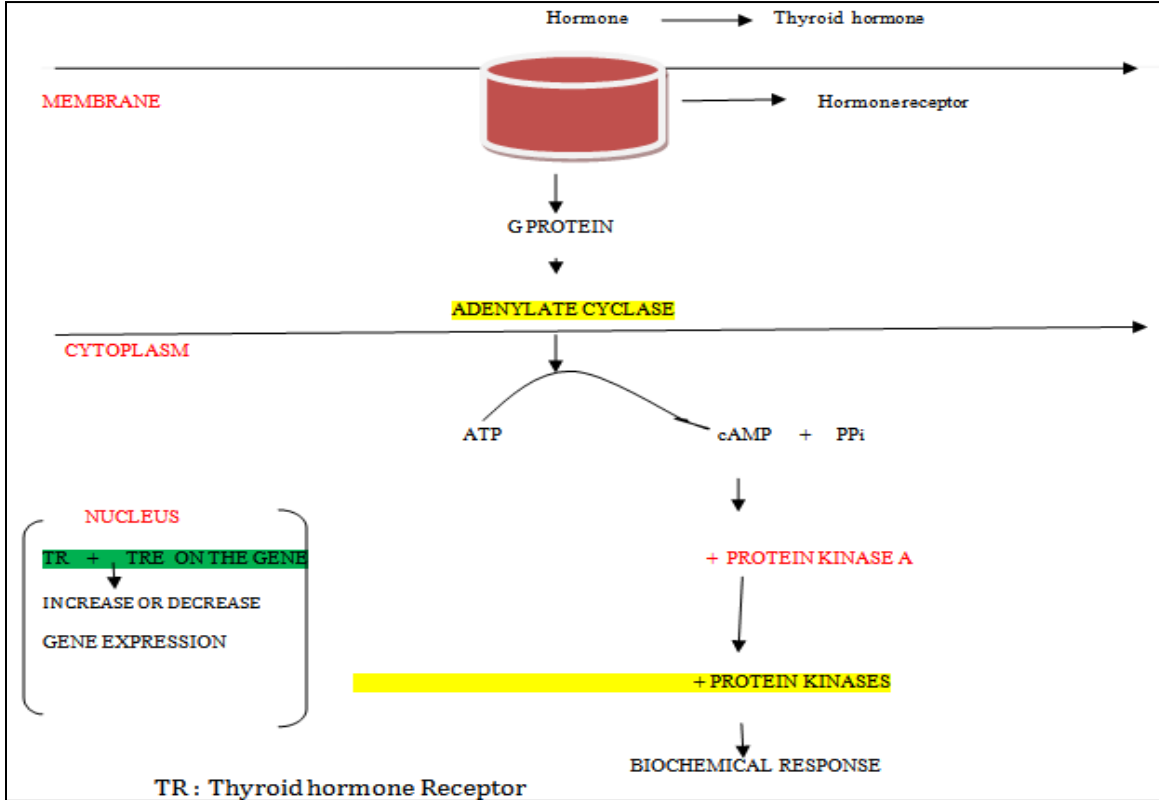
- التأثيرات المورثية Genomic effects : إن مستقبلات الـ T3 وكما هو الحال لجميع مستقبلات الهرمونات الستيرويدية، تنضم إلى طائفة عوامل الإنتساخ في النواة Nuclear transcription factors ، حيث يرتبطون مع عوامل إنتساخ أخرى يتم تعديل وتنظيم التعبير الجيني Gene expression للخلية الهدف. غير أن مستقبلات الهرمونات الدرقية تختلف عن بعض المستقبلات الستيرويدية كمستقبلات الهرمونات الجنسية وهرمونات قشر الكظر

بموقعها، فمستقبلات الهرمونات الدرقية تقع ضمن النواة وليس في السيتوبلازما، حيث تكون مرتبطة هناك بالـ DNA بمنطقة الـ (TRE)، مما يؤدي إلى تنبيهه أو تثبيط عملية التعبير الجيني حسب متطلبات الجسم، لذا تملك هذه الهرمونات فعل مورثي وتغير في عملية انتساخ المورثات وبالتالي في عملية الاصطناع الحيوي للبروتينات في الخلية المستهدفة (الشكل 7).



الشكل 2-7: توضع مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية داخل النواة

- التأثيرات غير المورثية Non-Genomic effects: لقد تبين أن للهرمونات الدرقية أيضا تأثيرات سريعة غير مورثية على المستقبلات الغشائية المستقلة عن اصطناع البروتينات. تتضمن هذه التأثيرات تحفيز نقل السكر، تحفيز فعالية إنزيم Ca^{2+} ATPase و زيادة نقل الصوديوم Na^{+} في العضلات. ترتبط هرمونات الغدة الدرقية مع مستقبلاتها الغشائية من النوع المرتبط مع البروتين G-linked Receptor، فتعرض تحت الوحدة α للبروتين G وبالتالي تفعيل أنزيم الأدينيل سيكلاز وزيادة إنتاج الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP، وبالتالي تعديل الاستجابة الحيوية للخلية المستهدفة (الشكل 8) [58].



الشكل 2-8: الفعل غير المورثي للهرمونات الدرقية

(ATP: Adenosine Tri phosphate, cAMP: Cycle Adenosine Mono Phosphate, PPi: Pyro Phosphate In Organic)

تعتبر الهرمونات الدرقية فعالة بشكل خاص في تنبيه سرعة الاستقلاب Resting metabolic rate (RMR)، حيث تزيد من إنشاء كميات و حجوم أكبر من المتقدرات، تحرض على اصطناع أنزيمات الحلقات التنفسية وتزيد من إنشاء تركيز $Na^+K^+ ATPase$ كما تزيد أيضا من نفوذية الغشاء لشوارد الصوديوم و البوتاسيوم Na^+K^+ . يتميز الأفراد المصابين بفرط الدرق Hyperthyroidism بمعدل استقلابي RMR مرتفع، فهؤلاء يحرقون أغذيتهم بمعدل أعلى مما هو عند الأفراد الأصحاء. أما في حال عوز إفراز الهرمون الدرقي ف RMR تكون منخفضة ويحرق مرضى هذه الحالة وقودهم بسرعة أبطأ. كما يظهر تأثير الهرمونات الدرقية على المناسل بحيث تؤخر من سن البلوغ في حال حدوث خلل في افرازها [55].

2-5 الهرمونات الدرقية وسرطان الثدي Thyroid hormones and Breast Cancer:

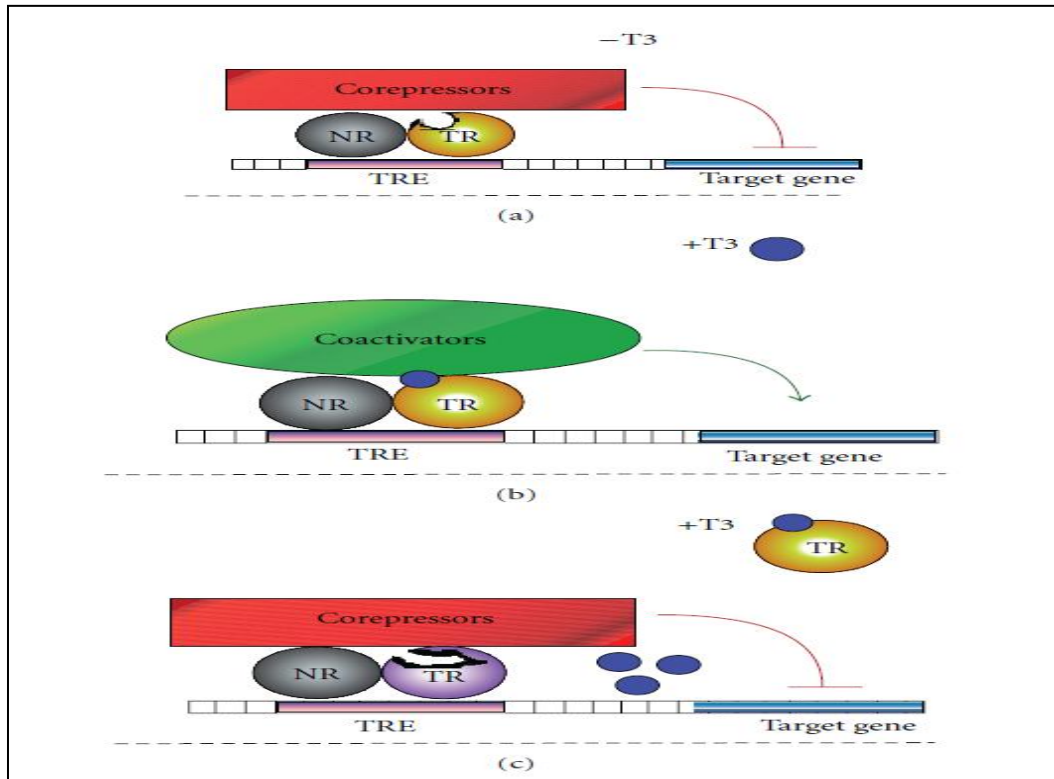
تتوضع عادة مستقبلات الغدة الدرقية في النواة، غير أنه في حال الإصابة بسرطان الثدي بينت الدراسات أن مستقبلات الهرمونات الدرقية $TR\alpha$ عند مريضات سرطان الثدي تكون في السيتوبلازما بدلا من توضعها الطبيعي في

النواة [59،60]، الأمر الذي يؤدي لحدوث خلل في استجابة الخلية للهرمونات الدرقية وقد يساهم هذا في تطوير سرطان الثدي من خلال حدوث التداخل بين الإشارات الخلوية الناجمة من الاستجابة للهرمونات الدرقية والإشارات الخلوية الناجمة من الاستجابة للاستروجين المساهم الأكبر في آلية تطور سرطان الثدي كما هو موضح سابقا في الفصل الأول فقرة (1-7) (الشكل 1-10).

كما قامت بعض الدراسات بتحديد أنواع من الطفرات التي قد تصيب مستقبلات الهرمونات الدرقية عند مرضى سرطان الثدي [61]، وبالتالي عدم قدرة المستقبلات الطافرة على الارتباط بهرمون T3 وتفعيله مما يؤدي إلى خلل في وظيفة الغدة الدرقية (الجدول رقم 1، الشكل 9).

الجدول 1-2: بعض أنواع الطفرات التي تصيب مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الثدي

	Gene	Mutation sites
Breast Cancer	THR β	Deletion (123-242) Deletion (319-366) Deletion (181-382)



الشكل 2-9: حدوث طفرات في مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الثدي

(TRE: Thyroid Receptor Elements, NR: Nuclear Receptor, TR: Thyroid Receptor, T3: Triiodothyronine)

2-6 اضطرابات الغدة الدرقية Thyroid Disorder:

إن الاضطرابات المتعلقة بالغدة الدرقية والأكثر شيوعاً هي حالة فرط نشاط الدرق hyper-thyroidism وحالة قصور نشاط الدرق Hypo-thyroidism. من أجل تشخيص حالتها قصور أو فرط نشاط الدرق، يعتبر قياس تركيز الهرمونات الدرقية والـ TSH من القياسات الحساسة والكافية للتشخيص، حيث التركيز المرتفع للهرمونات الدرقية في الدم يترافق مع تركيز منخفض في المصل للـ TSH بسبب ظاهرة التلقيم الراجع السلبي.

2-6-1 فرط نشاط الدرقية Hyperthyroidism:

هو اضطراب ناجم عن زيادة في افراز الهرمونات الدرقية أكثر من حاجة الجسم الطبيعية ويسمى بفرط الانسمام الدرقى اشارة إلى زيادة تركيز مستوى الهرمونات الدرقية في الدم [62].

- أسباب فرط الغدة الدرقية:

- داء غريف Graves' disease
 - الغدة الدرقية العقيدية
 - التهاب الغدة الدرقية
 - زيادة استهلاك اليود
 - ورم نخامى حميد غير سرطاني يتمثل بزيادة مستوى TSH مع فرط نشاط درقية
- أعراض فرط نشاط الدرقية:

- التوتر والعصبية
 - التعب وضعف العضلات
 - اضطراب النوم
 - سرعة ضربات القلب
 - فقدان الوزن
 - تقلب المزاج
 - الدراق وينتج عنه تضخم في الرقبة ويمكن أن يؤثر على عملية التنفس الطبيعي والبلع
- تشخيص فرط الدرق:

- إجراء اختبار TSH: انخفاض قيم TSH يدل على فرط درق، بينما يعبر الانخفاض المعتدل لقيم TSH مع وجود قيم FT4 طبيعية وبدون وجود أعراض على الإصابة بـ فرط درقية تحت سريري Subclinical

Hyperthyroidism وفي هذه الحالة إما أن يعالج المريض أو أن تتم مراقبته بشكل دوري كل ثلاثة أشهر لكي لا يتزايد المرض.

- إجراء اختبار T4 و T3: إن وجود ارتفاع في إحدى مستويات هذين الهرموني (T4 و T3) أو كليهما يدل على الإصابة بفرط الدرق.

- إجراء اختبار الأجسام المضادة لهرمون TSH : تكون هذه الأجسام المضادة ايجابية في حال الإصابة بداء غريف بينما تكون سلبية في فرط الدرقية الناجم عن حالات أخرى.

- إجراء اختبار امتصاص اليود المشع: حيث ترتفع النسبة لدى مرضى داء غريف [63].

2-6-2 قصور نشاط الدرقية Hypothyroidism :

هو اضطراب ناجم عن نقص في افراز الهرمونات الدرقية بحيث تكون غير كافية لتلبية احتياجات الجسم، النساء أكثر إصابة من الرجال بقصور الدرق، وتشير الدراسات إلى أن مرضى السرطان بشكل عام مؤهبين للإصابة بقصور الغدة الدرقية [64]. يزداد خطر الإصابة بقصور الدرق في الحالات التالية [62]:

- وجود مرض غدي مثل تضخم الغدة الدرقية.
- إجراء عمل جراحي للغدة أو تلقي العلاج الشعاعي.
- وجود تاريخ عائلي للإصابة بأمراض الغدة الدرقية.
- وجود تاريخ للإصابة بأمراض المناعة الذاتية.
- الاشخاص فوق عمر 60، الحوامل.
- أسباب قصور الغدة الدرقية:
 - مرض هاشيموتو
 - التهاب الغدة الدرقية
 - قصور الغدة الدرقية الولادي
 - الاستئصال الجراحي لجزء أو لكامل الغدة الدرقية
 - المعالجة الشعاعية
 - بعض الادوية
 - عوز اليود في النظام الغذائي
- أعراض قصور الغدة الدرقية:
 - التعب
 - زيادة الوزن

- انتفاخ الوجه
- الامسالك
- جفاف الجلد
- انخفاض معدل ضربات القلب
- قلة التعرق
- عدم انتظام الطمث
- تشخيص قصور الدرق:

- إجراء اختبار TSH: إن ارتفاع قيم TSH يدل على قصور درق، بينما يعبر الارتفاع المعتدل لقيم TSH مع وجود قيم FT4 طبيعية وبدون وجود أعراض على الإصابة ب قصور درق تحت سريري Subclinical Hypothyroidism، وفي هذه الحالة إما أن يعالج المريض أو أن تتم مراقبته بشكل دوري لكي لا يتزايد المرض.
- إجراء اختبار FT4: حيث تكون قيم FT4 منخفضة في حال قصور الدرق.
- إجراء اختبار الأجسام المضادة للثيروغوبولين: في هذا الاختبار يتم البحث عن الأجسام المضادة والتي تكون ايجابية في حال الإصابة بمرض هاشيموتو [63].

الدراسة العملية

Practical Study

الفصل الثالث

مواد و طرائق البحث

Material and methods

1-3 عينات الدراسة:

تم تقسيم عينات الدراسة إلى مجموعتين:

- المجموعة الاولى: وهي مجموعة المرضى (group P) patient group n= 68 وهم المرضى اللذين تم تشخيصهم بسرطان الثدي بمفشى حلب الجامعي.
- المجموعة الثانية: وهي مجموعة الأصحاء (group C) control group n= 25 وهم أصحاء من نفس الفئة العمرية لمجموعة المرضى (الفئة العمرية للعينة المدروسة (35-75) سنة).

2-3 استمارة البيانات لمرضى سرطان الثدي:

تم تصميم استمارة بيانات وتضمنت المعلومات التالية:

- العمر (35-75) سنة
- العمر عند أول طمث
- العمر عند أول حمل
- نوع السرطان (IDC invasive ductal cancer / ILC invasive lobular cancer)
- نمط المستقبلات (ER) Progesterone receptors (PR) / Estrogen receptors
- التدخين
- تناول الأدوية الهرمونية والمدة الزمنية لتناولها
- مؤشر كتلة الجسم (BMI) Body mass index

3-3 الاختبارات:

تم سحب عينة دم لكل من مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء، تم تثقيب العينات و حفظ المصل بدرجة حرارة (-20) لحين إجراء الاختبارات المطلوبة:

- التحاليل المخبرية:

- قياس مستوى الهرمون المحفز للدرق (TSH) Thyroid stimulating hormone.

- قياس مستوى هرمون التيروكسين الحر (FT4) Free thyroxin.

كلا الهرمونين تمت معايرتهما وفق الآلية المناعية Immunoassay بتقنية اللمعان الضوئي الكيمائي Electrochemiluminescence (ECL) باستخدام جهاز (Cobas e 411) الموجود في مشفى حلب الجامعي وكيبت (TSH-FT4) من شركة Roche (الملحق 1,2).

- التصوير بالأشعة فوق الصوتية (الايكو): تم إجراء ايكو للغدة الدرقية لجميع المرضى المصابين بسرطان الثدي (Group P).

3-4 التحليل الإحصائي:

تم تسجيل جميع البيانات والنتائج، ثم قمنا بمعالجة النتائج وتحليلها إحصائياً باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS statistics الإصدار 22، وتم حساب عدة معايير من أجل تحليل البيانات وأهمها:

- اختبار كاي تربيع **Chi-Square Test (χ^2)** :

يستخدم الاختبار الإحصائي كاي مربع من أجل تحليل الارتباط بين أي متحولين مئويين وتقييم وجود دلالة إحصائية لهذا الارتباط من خلال حساب قيمة الاحتمالية (P-value)، وقد اعتمدت النتائج من حيث وجود الأهمية الإحصائية للعلاقة بين المتحولين عند قيمة $P < 0.05$.

- اختبار **t-test**:

يستخدم الاختبار الإحصائي من أجل تحليل الارتباط بين متوسط القيم لمتحولين رقميين وتقييم وجود دلالة إحصائية لهذا الارتباط من خلال حساب قيمة الاحتمالية (P-value)، وقد اعتمدت النتائج من حيث وجود الأهمية الإحصائية للعلاقة بين المتحولين عند قيمة $P < 0.05$.

- الانحراف المعياري **Standard Deviation (SD)**:

وهو الجذر التربيعي الموجب لحاصل قسمة مجموع Σ مربعات انحرافات قيم مفردات الظاهرة المدروسة عن وسطها الحسابي مقسوماً على عدد مفردات الظاهرة المدروسة - 1.

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

وهو معيار يدل على مدى الانتشار لمجموعة البيانات حول المقدار الوسطي لها، فكلما كان الانحراف المعياري كبيراً دل ذلك على اتساع الاختلاف في البيانات.

الفصل الرابع النتائج والمناقشة Results and Discussion

1-4 دراسة توزيع نوع السرطان ونمط المستقبلات في العينة المدروسة:

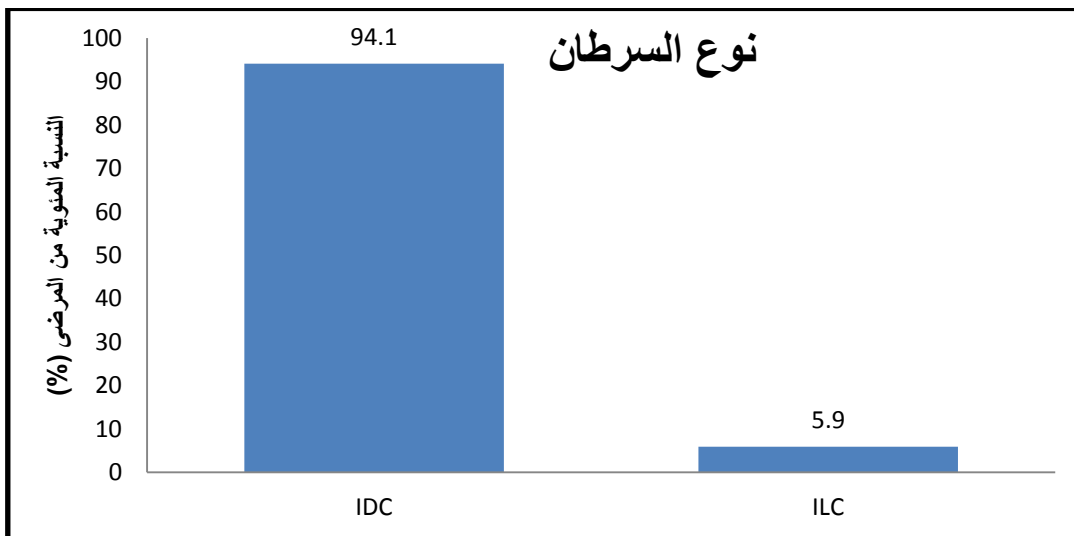
يعتبر سرطان الثدي من السرطانات الصلبة Tumor Solid من نوع Carcinoma، ينشأ من نسيج الثدي، تعرف السرطانات التي تنشأ في القنوات بـ ductal carcinomas بينما التي تنشأ في الفصوص تعرف بـ lobular carcinoma.

وبناء على ذلك تم تصنيف المرضى حسب نوع السرطان إلى مجموعتين:

- مجموعة الـ ILC: كانت نسبة المصابات بـ (ILC = Invasive lobular cancer) 5.9% من عينة المرضى (n=68).

- مجموعة الـ IDC: كانت نسبة المصابات بـ (IDC= Invasive ductal cancer) 94.1% من عينة المرضى (n=68).

وبذلك نلاحظ أن النوع الأكثر انتشاراً بالنسبة للعينة المدروسة هو من نوع السرطانات التي تنشأ في القنوات IDC (الشكل 1) وهذا يتوافق مع الدراسات المرجعية [65].

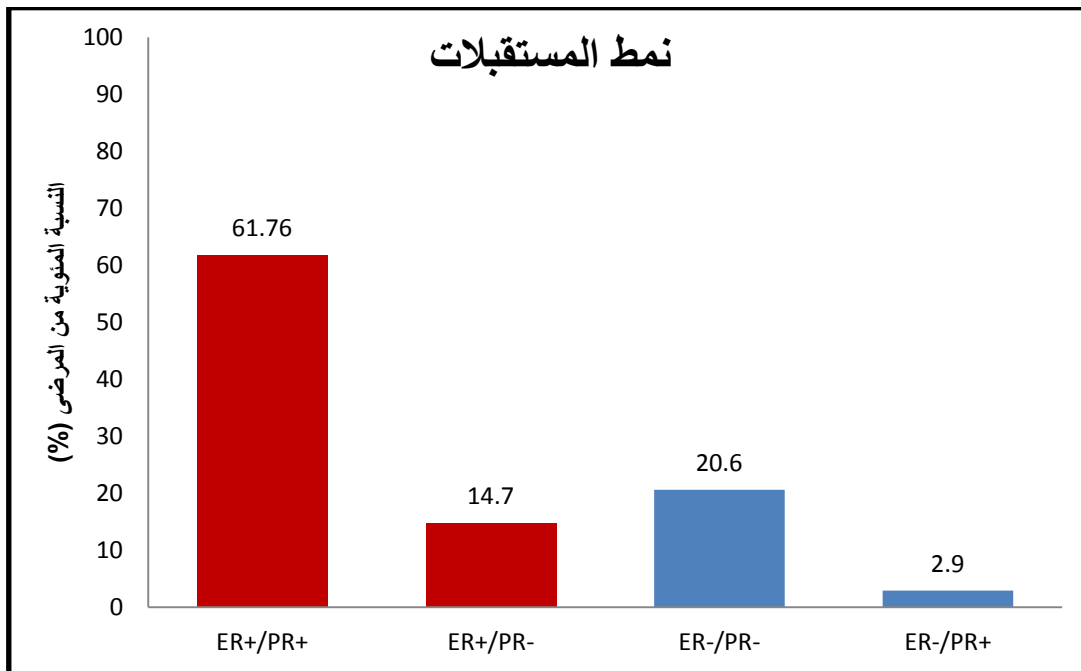


الشكل 1-4: نسب توزيع مجموعة المرضى حسب نوع السرطان

كما تم التقصي عن نوع سرطان الثدي تبعا لاختلاف نمط المستقبلات على المستوى الجزيئي حيث تم دراسة وجود مستقبلات الاستروجين والبروجسترون (ER+) و (PR+) أو عدم وجودها (ER-) و (PR-) على اعتبارها المستقبلات الأكثر شيوعا لدى عينة الدراسة المأخوذة من مشفى حلب الجامعي وقمنا بجمع البيانات من اختبار التشريح المرضي الموجود في اضبارة كل مريض، حيث تظهر النتائج في الجدول 1 والشكل 2، ونلاحظ أن نسبة المصابات بسرطان الثدي من النمط (ER+/PR+) هي النسبة الأعلى.

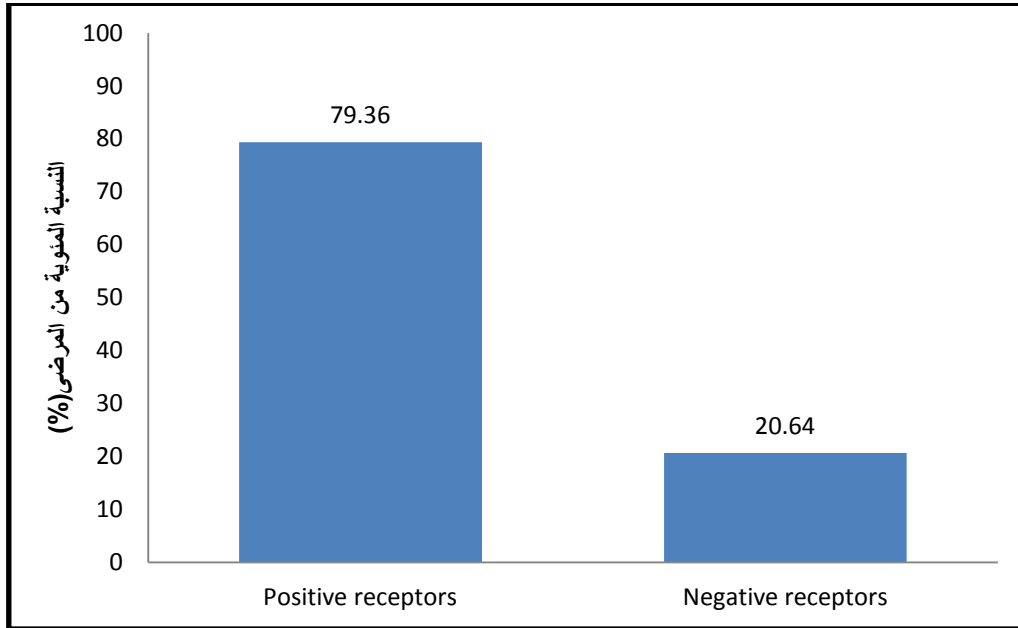
الجدول 1-4: نسبة توزع المرضى حسب نمط المستقبلات

نمط المستقبلات	عدد العينة (n)	النسبة المئوية
ER+/PR+	42	61.76%
ER+/PR-	10	14.7%
ER-/PR+	2	2.9%
ER-/PR-	14	20.6%



الشكل 2-4: توزع مجموعة المرضى حسب نمط المستقبلات

غير أن المعالجة الهرمونية التي تعتبر جزء من البروتوكولات المتبعة لعلاج سرطان الثدي تعتمد على تحديد نمط المستقبلات بحيث أن المريضات اللواتي يملكن مستقبلات إيجابية النمط (ER+/PR+ او ER-/PR+) (ER+/PR- او ER-/PR-) يخضعن لنفس الخطة العلاجية، ولذلك قمنا بتصنيف عينة الدراسة بحسب نمط المستقبلات ايجابية أو سلبية (الشكل 3)، وهنا أيضا نلاحظ أن نسبة المصابات بسرطان الثدي من النمط ايجابي المستقبلات هي النسبة الأعلى حيث كانت نسبة المصابات اللواتي لديهن إحدى المستقبلات (ER,PR) ايجابية أو كليهما هي 79.36% بينما المصابات اللواتي لديهن مستقبلات سلبية كانت نسبتهم 20.64% (الشكل 3).



الشكل 3-4: توزع مجموعة المرضى حسب نمط المستقبل +/-

4-2-2- دراسة العلاقة بين عوامل الخطورة والإصابة بسرطان الثدي:

وفقا للدراسات المرجعية [37] قمنا باختيار بعض عوامل الخطورة للإصابة بسرطان الثدي وهي (التدخين-العمر عند أول حمل- تناول موانع الحمل الفموية والأدوية المعاوضة الهرمونية - البلوغ المبكر - البدانة) وقمنا بدراسة هذه العوامل على العينة المدروسة وكانت النتائج كالتالي:

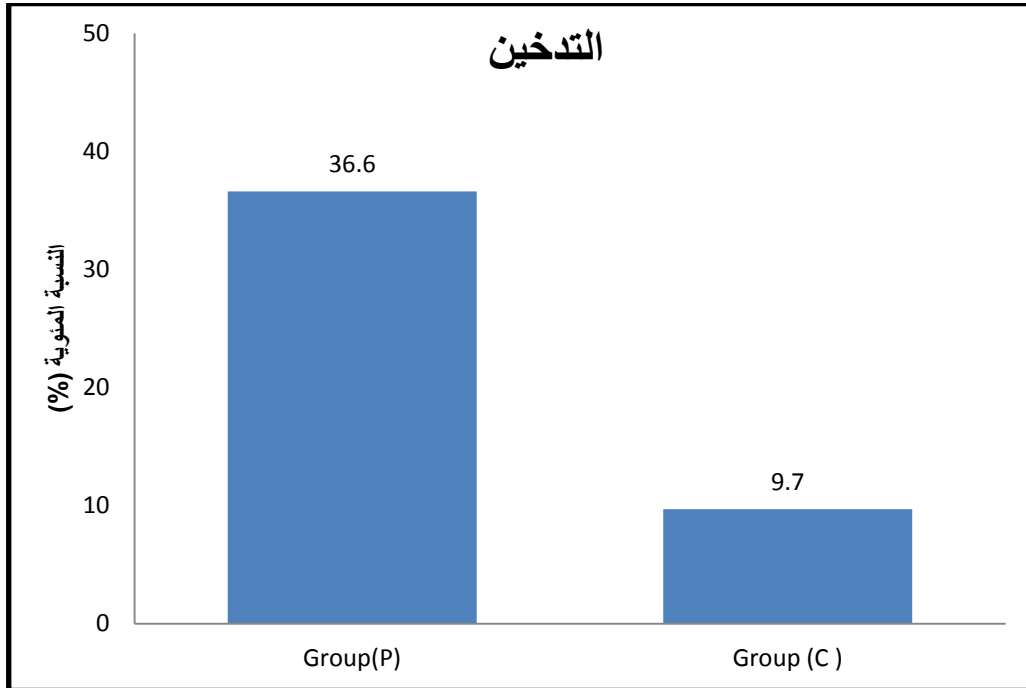
4-2-2-1- عامل التدخين Smoking:

وبالعودة إلى بيانات المرضى وفقا للاستمارة المصممة من أجل الدراسة، تبين أن عدد المدخنين في العينات المدروسة (n=93) هي 43 عينة مدخنة أي بنسبة (46.32%)، وبتطبيق اختبار χ^2 كانت نسبة المدخنات المصابات بسرطان الثدي 36.6%، أما نسبة المدخنات الأصحاء كانت 9.7%، ونلاحظ ارتفاع عامل التدخين لدى المصابات

بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء بدون وجود دلالة إحصائية (الجدول 2، الشكل 4)، وتتوافق نتيجة دراستنا مع بعض الدراسات و تتعارض مع أخرى، فالدراسات التي نفت وجود علاقة بين التدخين والإصابة بسرطان الثدي، كانت تقترح أن التدخين ينقص من مستويات الاستروجين مما يؤدي إلى التقليل من مخاطر الإصابة بسرطان الثدي عبر مسلك تأثير الاستروجين على عملية النمو والتكاثر غير الطبيعي [66،67،68،69]، بينما دراسات أخرى أكدت وجود علاقة بين التدخين وازدياد خطر الإصابة بسرطان الثدي، حيث يعتبر التدخين من أهم عوامل الخطورة للإصابة بالسرطان بشكل عام، حيث تعمل المواد المسرطنة الموجودة في السجارة كالتيكوتين على إحداث ضرر على مستوى الـ DNA عن طريق طفرات على البروتين الورمي Tumor protein 53 (P53) مما يؤدي إلى عدم ضبط عملية نمو الخلايا وخروجها عن السيطرة والإصابة بالسرطان، أو عن طريق الارتباط مع المستقبلات وتفعيل (AKt-PKA)، مما يؤدي إلى تثبيط عملية الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) والإصابة بالسرطان، أو عن طريق تعزيز فعل العوامل المسرطنة على تثبيط عمل الجينات الكابحة للورم [53].

الجدول 4-2: النسب المئوية لوجود عامل التدخين لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء

	Patients n(%)	Control n(%)	P
مدخنين	34 (36.6%)	9 (9.7%)	0.23



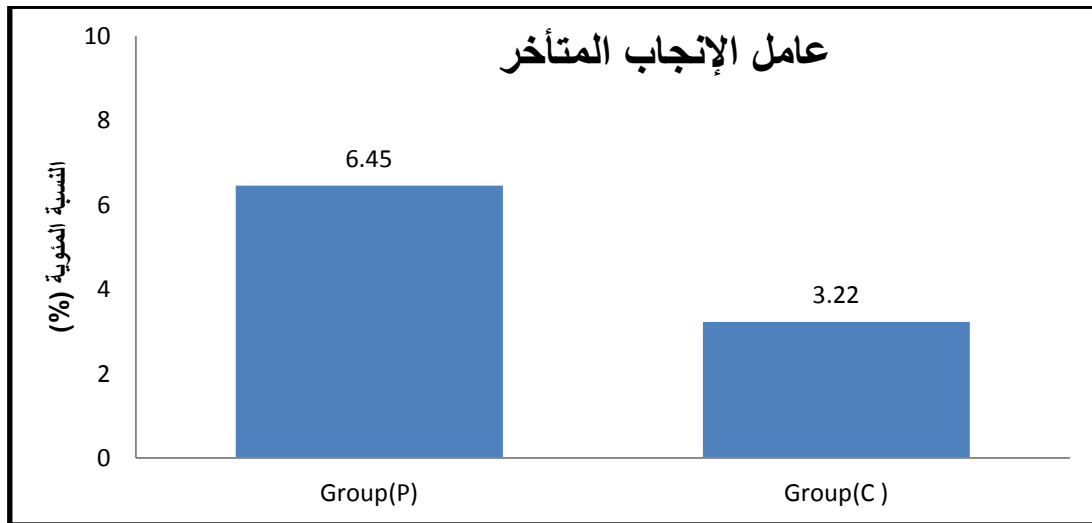
الشكل 4-4: نسب توزع عامل التدخين لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

4-2-2 عامل العمر عند أول حمل Age at first childbirth:

اعتمدنا العمر فوق 30 كميّار للإنجاب المتأخر [37]، وبالعودة إلى بيانات المرضى وفقا للاستمارة المصممة من أجل الدراسة تبين أن نسبة اللواتي لديهن حالة إنجاب متأخر فوق عمر 30 في العينات المدروسة (n= 93) هي 9 عينات أي بنسبة (9.67%)، وبتطبيق اختبار χ^2 كانت نسبة اللواتي لديهن إنجاب متأخر ومصابات بسرطان الثدي هي 6.45%، أما نسبة اللواتي لديهن إنجاب متأخر وأصحاء كانت 3.22%، وبالتالي تظهر نتائجنا أن عامل الإنجاب المتأخر ضمن عينة الدراسة لم يكن عامل خطورة واضح للإصابة بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء (الجدول 3، الشكل 5)، وتتعارض نتائج دراستنا مع دراسات أخرى [71,43] أكدت خطورة عامل الإنجاب المتأخر على الإصابة بسرطان الثدي حيث يعود ذلك إلى ان عملية الحمل والإرضاع عادة تؤدي إلى النضوج الطبيعي والأمثل للثدي و تحميه من تشكل الأورام و بالتالي التأخر في عملية الحمل والإرضاع قد يؤدي إلى خلل في عملية التكاثر والنمو الطبيعي لخلايا الثدي ، كما تبين أنه خلال فترة الحمل والإرضاع تقل عدد الدورات الطمثية التي تتعرض لها المرأة مما يؤدي إلى انخفاض مستويات الاستروجين المحفز على نمو وتكاثر الخلية الغير طبيعي وبالتالي الحماية من تطور السرطان [71,43]. وقد يعود سبب عدم وضوح عامل الإنجاب المتأخر كعامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي في دراستنا إلى صغر حجم العينة المدروسة.

الجدول 4-3: النسب المئوية لوجود عامل العمر عند أول حمل لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء

	Patients n(%)	Control n(%)	P
عامل الإنجاب المتأخر (حمل فوق عمر 30)	6 (6.45%)	3 (3.22%)	0.766



الشكل 4-5: نسب توزيع عامل الإنجاب المتأخر لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

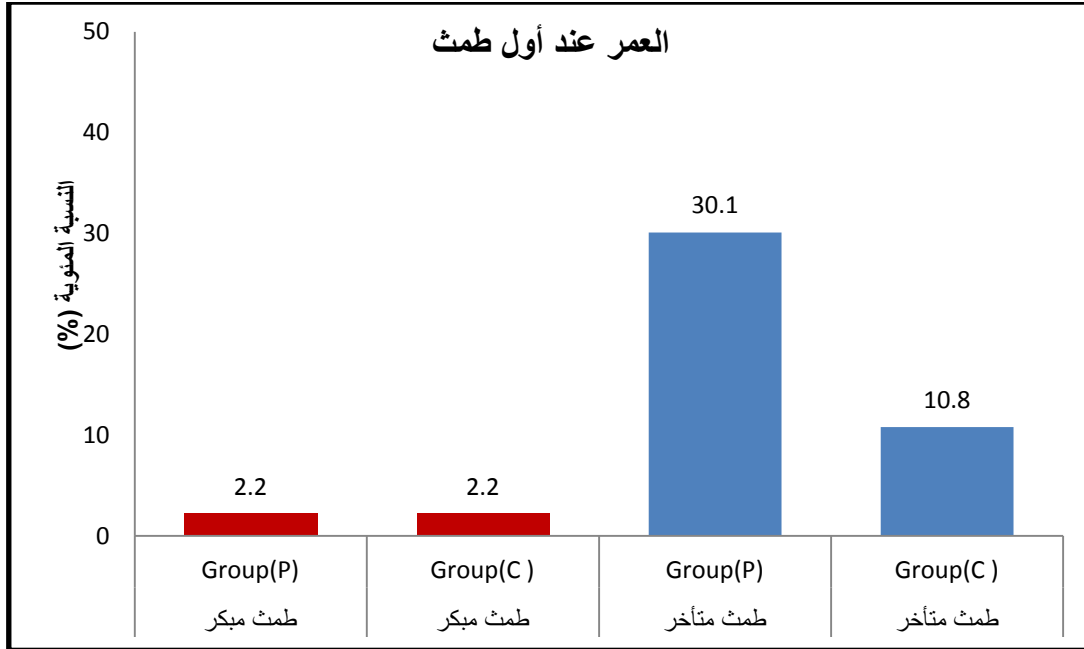
4-2-3 عامل العمر عند أول طمث Age at menarche:

اعتمدنا عمر (12-13 عام) طمث طبيعي في مجتمعنا، والطمث المبكر بعمر أقل من 12، والطمث المتأخر بعمر فوق 13.

بالعودة إلى بيانات المرضى وفقا للاستمارة المصممة من أجل الدراسة تبين أن نسبة اللواتي لديهن حالة طمث مبكر في العينات المدروسة (n= 93) هي 4 عينة أي بنسبة (4.4%)، وتطبيق اختبار χ^2 كانت نسبة اللواتي لديهن طمث مبكر ومصابات بسرطان الثدي هي 2.2%، ونسبة اللواتي لديهن طمث مبكر وأصحاء كانت 2.2% أيضا، فنلاحظ عدم وجود تغيير لعامل الطمث المبكر لدى المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء (الجدول 4، الشكل 6). كما تبين أن نسبة اللواتي لديهن حالة طمث متأخر في العينات المدروسة (n= 93) هي 38 عينة أي بنسبة (40.9%)، وتطبيق اختبار χ^2 كانت نسبة اللواتي لديهن طمث متأخر ومصابات بسرطان الثدي هي 30.1% أما نسبة اللواتي لديهن طمث متأخر وأصحاء كانت 10.8%، فنلاحظ ارتفاع طفيف لعامل الطمث المتأخر لدى المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء بدون وجود دلالة إحصائية (الجدول 4، الشكل 6). وبالتالي نجد أن عامل الطمث المبكر و المتأخر في دراستنا لا تشكل عامل خطورة واضح للإصابة بسرطان الثدي وتتعارض نتيجة دراستنا مع دراسات أخرى أكدت دور عامل بدء الطمث المبكر بعمر أقل من (12) على الإصابة بسرطان وقد يعزى ذلك التعارض إلى صغر حجم العينة المدروسة، فلقد بينت هذه الدراسات أن زيادة عدد الدورات الطمثية التي تمر بها المرأة خلال فترة حياتها الإخصابية تعرضها إلى مستويات الاستروجين لزمان أطول وبالتالي إلى خطورة تحفيز مسلك الاستروجين لنمو وتكاثر خلايا الثدي الخارج عن السيطرة وبالتالي تطوير السرطان [72,45,44].

الجدول 4-4: النسب المئوية لوجود عامل العمر عند أول طمث لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء

	Patients n (%)	Control n (%)	P
طمث مبكر	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0.564
طمث طبيعي	38 (40.8%)	13 (13.9%)	
طمث متأخر	28 (30.1%)	10 (10.8%)	



الشكل 4-6: نسب توزع عامل العمر عند أول طمث لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

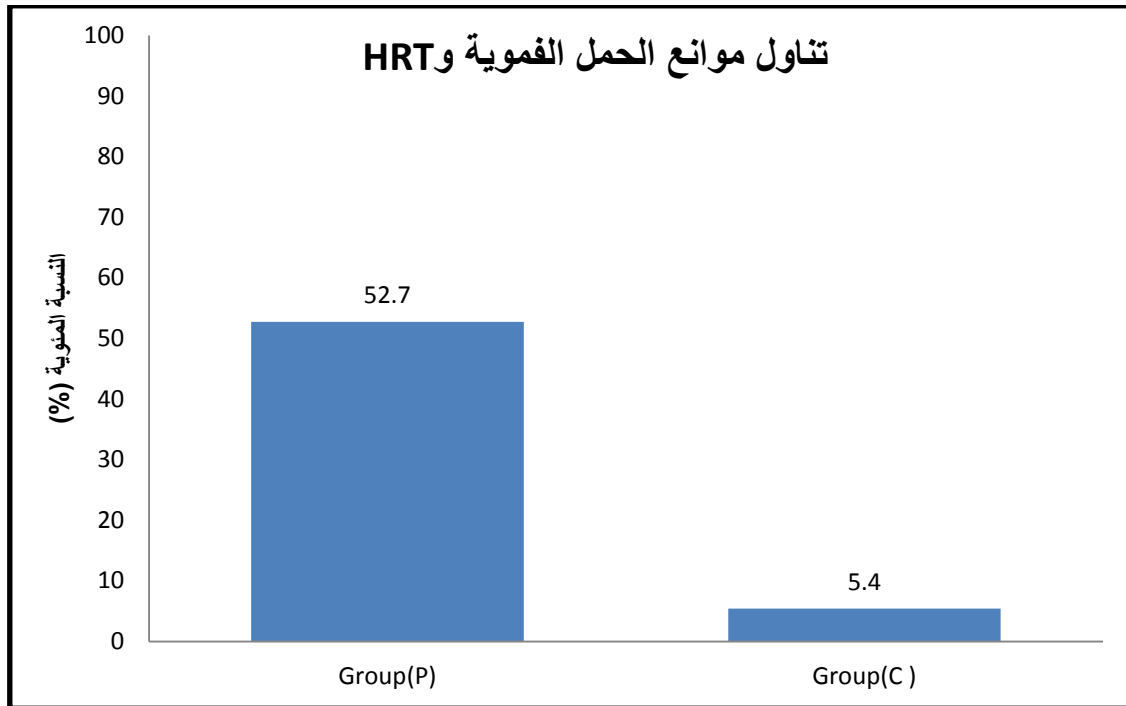
4-2-4 عامل تناول موانع الحمل الفموية والأدوية الهرمونية المعاوضة

Use Hormone replacement therapy & oral contraceptive:

بالعودة إلى بيانات المرضى وفقا للاستمارة المصممة من أجل الدراسة تبين أن اللواتي تتناولن أدوية موانع الحمل الفموية والأدوية الهرمونية المعاوضة Hormone replacement therapy (HRT) في العينات المدروسة (n=93) هي 54 عينة أي بنسبة (58.1%)، وبتطبيق اختبار χ^2 كانت نسبة اللواتي تتناولن أدوية ومصابات بسرطان الثدي هي 52.7%، أما نسبة اللواتي تتناولن أدوية وأصحاء كانت 5.4%، فنلاحظ ارتفاع في عامل تناول الأدوية لدى المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء مع وجود دلالة إحصائية (الجدول 5، الشكل 7).

الجدول 4-5: النسب المئوية لعامل تناول موانع الحمل الفموية و الـ HRT لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء

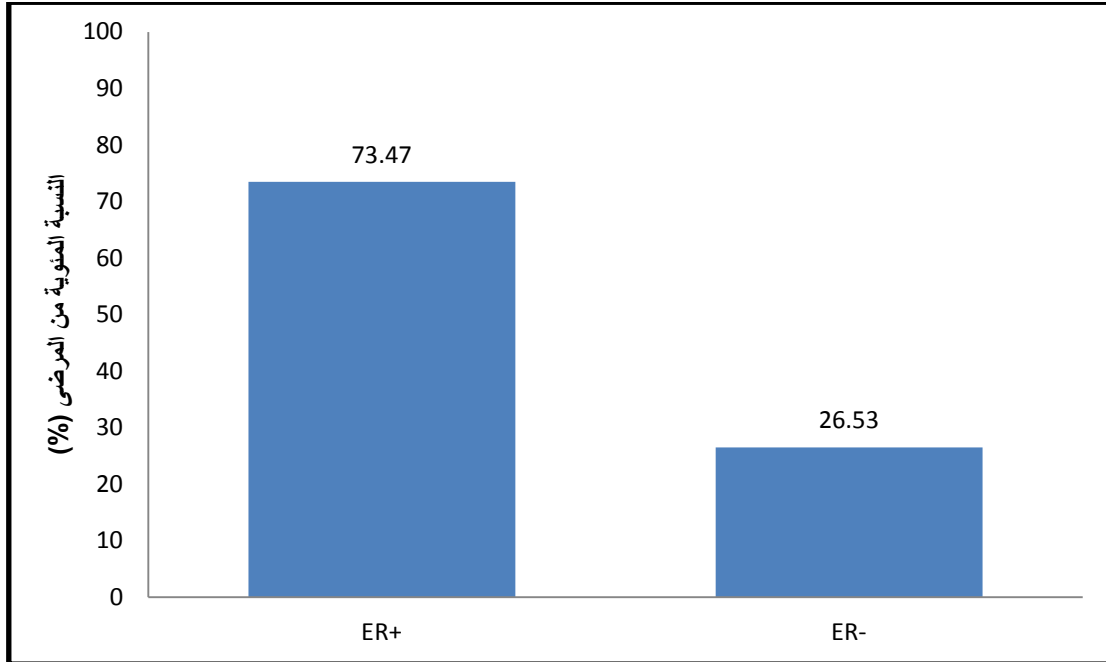
	Patients n(%)	Control n(%)	P
تناول موانع الحمل الفموية والأدوية الهرمونية المعاوضة	49 (52.7%)	5 (5.4%)	0.00



الشكل 4-7: نسب توزع عامل تناول موانع الحمل الفموية والـ HRT لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

ولدراسة العلاقة بين عامل تناول موانع الحمل الفموية والـ HRT مع نمط مستقبلات المريضات، قمنا بالتقصي عن نمط مستقبل الاستروجين لدى المريضات اللواتي تتناولن موانع الحمل الفموية والـ HRT، فأظهرت النتائج أن نسبة المريضات اللواتي تتناولن أدوية وكانت لديهن نمط مستقبلات الاستروجين ايجابي (ER+) هي 73.47%، بينما نسبة المرضى اللواتي تتناولن أدوية وكانت لديهم نمط مستقبلات الاستروجين سلبي (ER-) هي 26.53% (الشكل 8)، وبتطبيق اختبار χ^2 كانت قيم P ذات دلالة إحصائية، وهذا يقترح أن النساء اللواتي تتناولن أدوية هرمونية وكانت مستقبلاتهن ايجابية هن أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي من النساء اللواتي تتناولن أدوية هرمونية وكانت مستقبلاتهن سلبية. وهذا يتوافق مع Nygren et al حيث يفسر ذلك بأن تناول الأدوية (استروجين+بروجسترون) يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 55-100%، وتناول الأدوية المعاوضة HRT (استروجين فقط) تزيد من خطر الإصابة ولكن بشكل أقل من تناولها مجتمعة، فهرمون الاستروجين يلعب دورا هاما عبر مستقبلاته في عملية النمو وتكاثر الخلايا في أنسجة الثدي الطبيعية، وبالتالي زيادة مستويات هرمون الاستروجين بهدف المعالجة الدوائية قد يؤدي إلى خروج عملية النمو وتكاثر الخلايا عن السيطرة وتطور السرطان [46].

كما تبين أن المعالجة بالأسروجين قد تؤثر على المحور وطاء- نخامي درق بحيث يحفز النخامي على افراز الـ TSH الشكل (2-5)، وهذه الزيادة في مستويات الـ TSH قد تقود إلى حالة قصور درق وكما سنرى لاحقا في دراستنا أنه يوجد علاقة ارتباط بين حالة قصور الدرق تحت السريري مع سرطان الثدي [56].

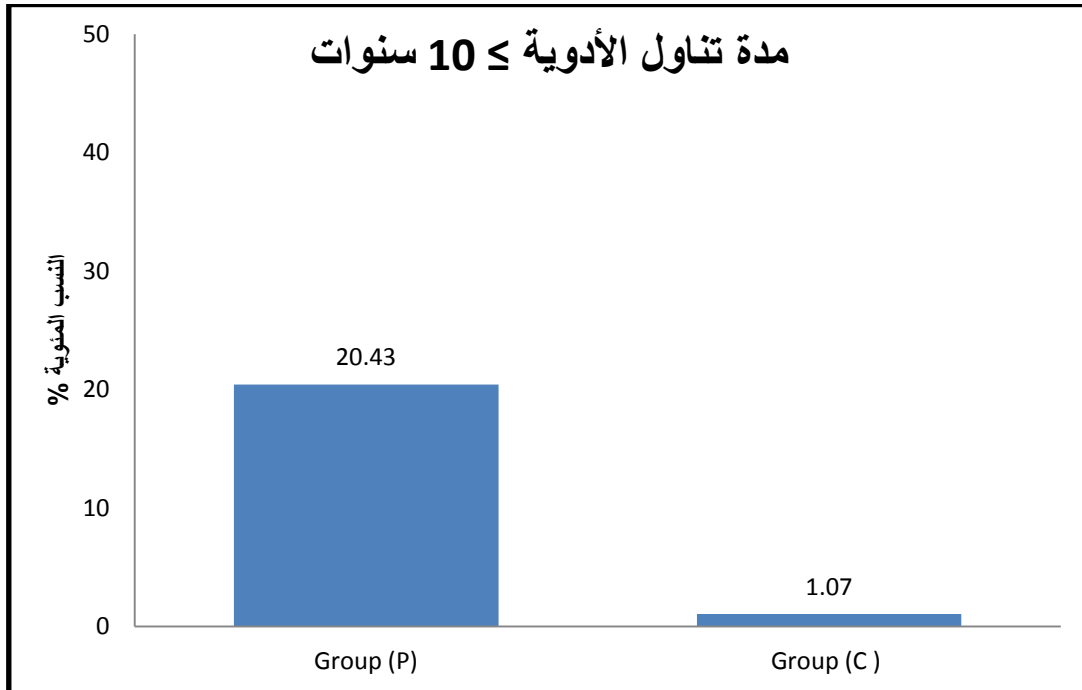


الشكل 4-8: نسب توزع عامل تناول موانع الحمل الفموية والـ HRT بحسب نمط مستقبل الاستروجين لدى مجموعة المرضى

وباعتماد المدة الزمنية لتناول موانع الحمل الفموية والـ HRT كعامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي، بينت الدراسات أن مدة تناول لمدة عشر سنوات أو أكثر هي عامل خطورة محتمل للإصابة [46]، لذلك قمنا بدراسة هذا العامل على عينة الدراسة فكانت نسبة اللواتي تناولن أدوية لفترة زمنية من 10 سنوات وأكثر ومصابات بسرطان الثدي هي 20.43%، بينما نسبة اللواتي تناولن أدوية لفترة زمنية 10 سنوات وأكثر وأصحاء هي 1.07%، وبتطبيق اختبار χ^2 نلاحظ ارتفاع في مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة الأصحاء ولكن دون وجود دلالة احصائية (الجدول 6، الشكل 9). وقد يعزى ذلك لصغر حجم العينة المدروسة.

الجدول 4-6: النسب المئوية لعامل مدة تناول موانع الحمل الفموية و الـ HRT لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء

	Patients n(%)	Control n(%)	P
تناول موانع الحمل لفترة زمنية مدتها 10 سنوات وأكثر	19 (20.43%)	1 (1.07%)	0.240



الشكل 4- 9: نسب توزع عامل مدة تناول موانع الحمل الفموية والـ HRT لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

4-2-5 عامل البدانة:

تم حساب مؤشر كتلة الجسم BMI لمجموعة المرضى و مجموعة الأصحاء واعتمدنا المجالات التالية في تصنيف عينة الدراسة:

المجال الطبيعي: 18.5 - 24.99

بدانة متوسطة: 25 - 29.99

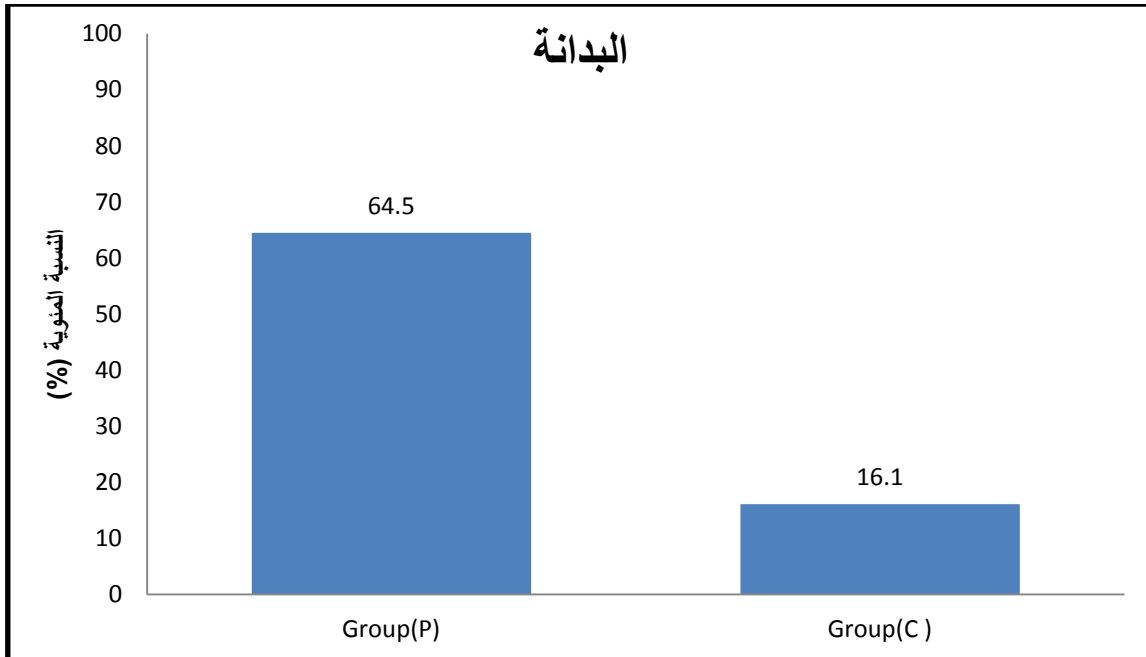
بدانة عالية: <30

وبالعودة إلى بيانات المرضى وفقا للاستمارة المصممة من أجل الدراسة تبين أن نسبة اللواتي لديهن بدانة (متوسطة و عالية) في العينات المدروسة (n= 93) هي 75 عينة أي بنسبة (80.6%)، وبتطبيق اختبار χ^2 كانت نسبة اللواتي لديهن بدانة ومصابات بسرطان الثدي هي 64.5% أما نسبة اللواتي لديهن بدانة وأصحاء فكانت 16.1%، فنلاحظ ارتفاع في عامل البدانة لدى المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء مع وجود دلالة إحصائية (الجدول 7، الشكل 10)، وبالتالي الإناث البدينات هن أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي، وهذا يتوافق مع Tretli S et al، ويفسر ذلك بأن النسيج الشحمي يعتبر مصدر هام للاستروجين عند البدينات حيث أن الخلايا الدهنية تزيد من كمية الهرمونات الجنسية في الجسم حيث تلعب دور في إنتاج الاستروجينات وتعمل على زيادة تحول الأندروجينات بفعل أنزيم الأروماتاز إلى الاستروجين، وبالتالي زيادة مستويات الاستروجين و تأثيره على مسلك نمو وتكاثر الخلايا الغير

طبيعي وبالتالي تطوّر السرطانات إيجابية المستقبل الاستروجيني hormone-receptor-positive breast cancers [52].

الجدول 4-7: النسب المئوية لوجود عامل البدانة لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء

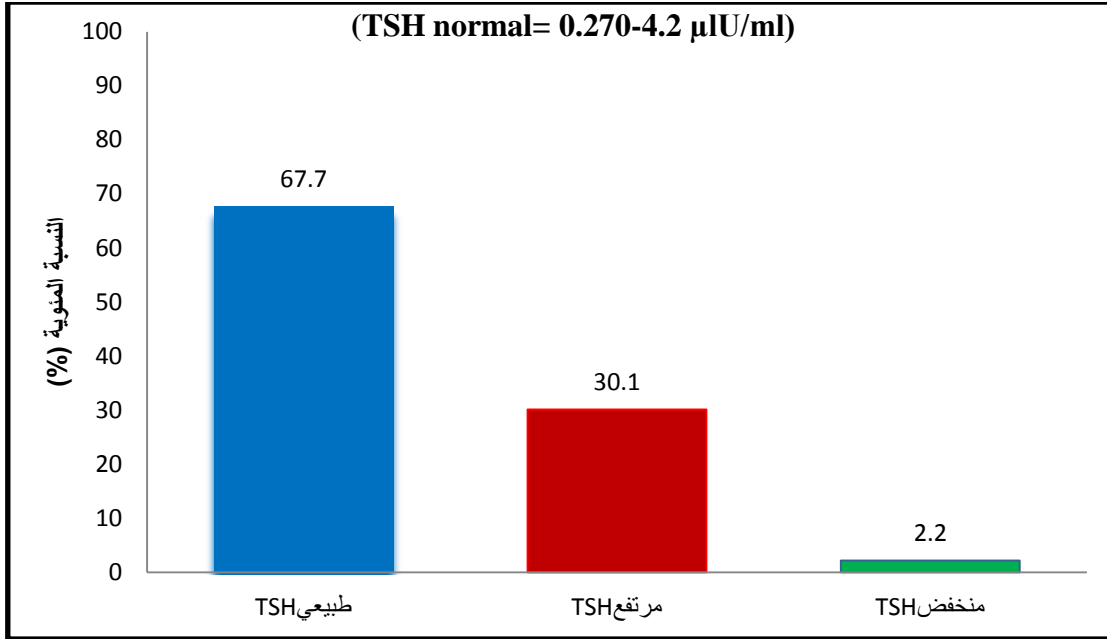
	Patients n(%)	Control n(%)	P
BMI>25	60(64.5%)	15(16.1%)	0.002



الشكل 4-10: نسب توزع عامل البدانة لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

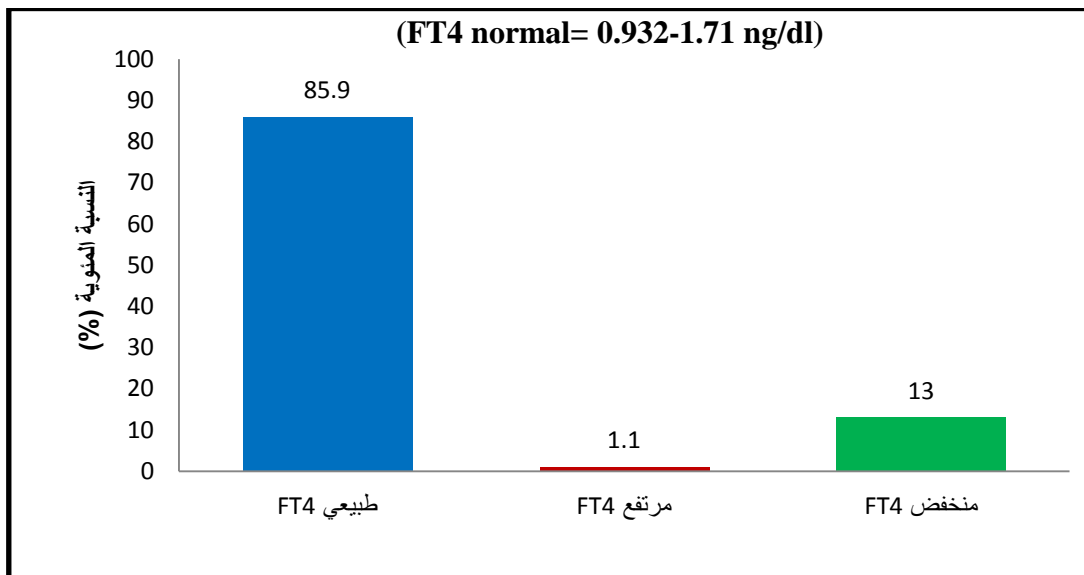
3-4 تحليل نتائج اختبارات الـ TSH و FT4 والايكو:

قمنا بقياس مستويات هرمون TSH لدى مجموعة المرضى والمجموعة الأصحاء (n=93) بحيث اعتمدنا قيمة المجال الطبيعي وفق الكيت المستخدم وهي (TSH =0.270-4.2 µIU/ml)، وعليه تم تصنيف عينة الدراسة إلى: TSH طبيعي، TSH مرتفع، TSH منخفض. فكانت نسبة اللواتي لديهن الـ TSH طبيعية من العينة المدروسة هي 67.7%، ونسبة اللواتي لديهن الـ TSH مرتفعة هي 30.1%، ونسبة اللواتي لديهن الـ TSH منخفضة هي الأقل 2.2% (الشكل 11).



الشكل 4-11: نسب توزع عينة الدراسة بحسب قيم مستويات الـ TSH

كما قمنا بقياس مستويات هرمون FT4 لدى مجموعة المرضى والمجموعة الأصحاء (n=93) بحيث اعتمدنا قيمة المجال الطبيعي وفق الكيت المستخدم وهي (FT4 = 0.932-1.71 ng/dl)، وعليه تم تصنيف عينة الدراسة إلى: FT4 طبيعي، FT4 مرتفع، FT4 منخفض. فكانت نسبة اللواتي لديهن الـ FT4 طبيعية من العينة المدروسة هي 85.9%، ونسبة اللواتي لديهن الـ FT4 مرتفعة هي الأقل 1.1%، ونسبة اللواتي لديهن الـ FT4 منخفضة هي 13% (الشكل 12).

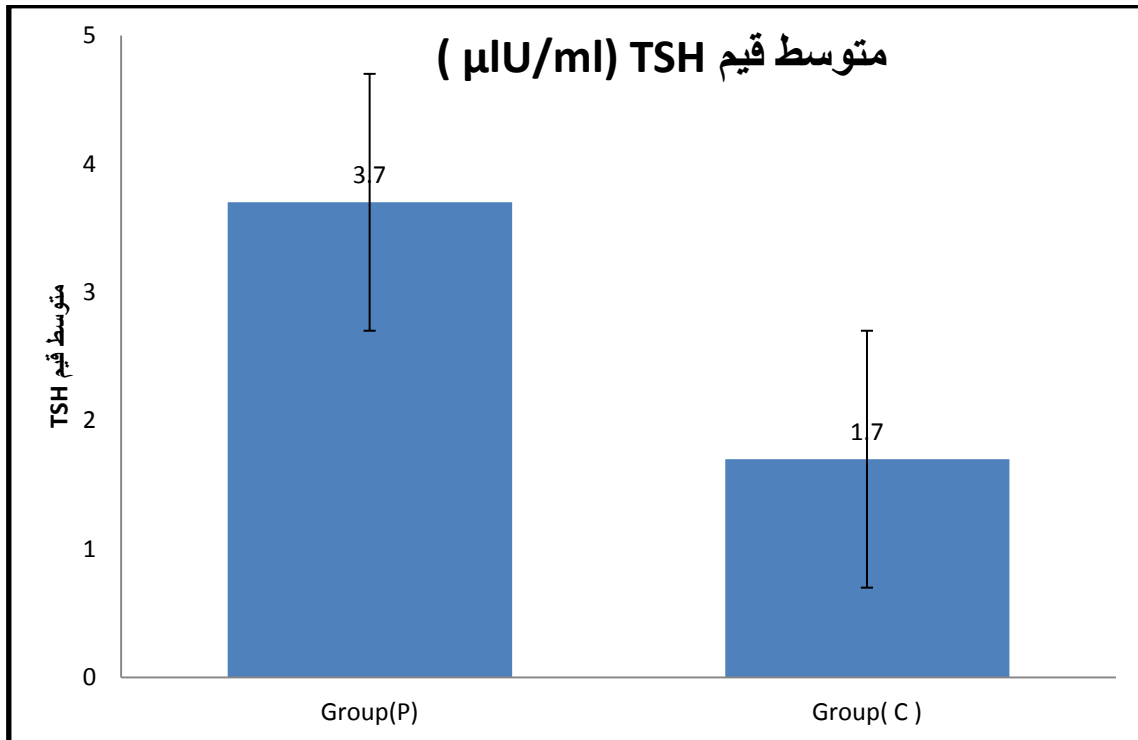


الشكل 4-12: نسب توزع عينة الدراسة بحسب قيم مستويات الـ FT4

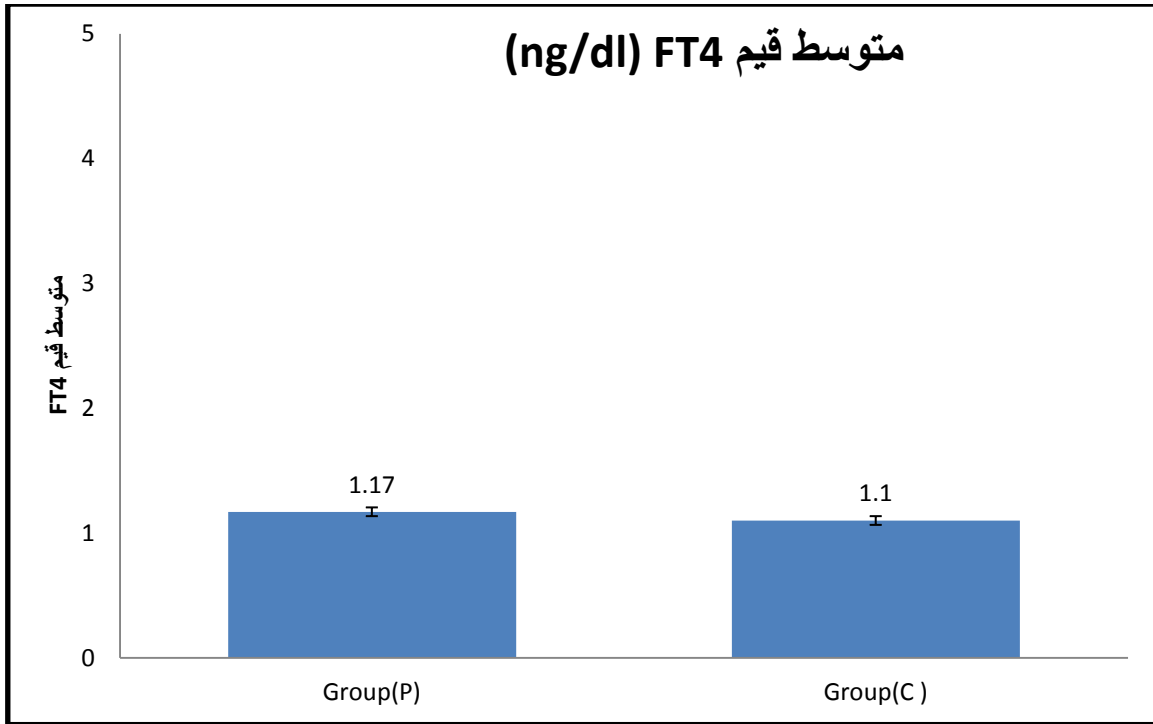
ولمعرفة مدى اختلاف متوسطات قيم الـ TSH و الـ FT4 بين مجموعة الأصحاء و مجموعة المرضى المصابين بالسرطان قمنا بتطبيق اختبار t (الجدول 8)، فأظهرت النتائج أن متوسط قيمة الـ TSH عند الأصحاء هي $1.7 \pm 0.9 \mu\text{IU/ml}$ ومتوسط قيمة TSH عند المصابات هي $3.7 \pm 3.56 \mu\text{IU/ml}$ ، فنلاحظ ارتفاع في متوسط قيمة TSH لدى المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء مع وجود دلالة احصائية (الشكل 13). وكان متوسط قيمة FT4 عند الأصحاء $1.1 \pm 0.22 \text{ (ng/dl)}$ ، ومتوسط قيمة FT4 عند المصابات $1.17 \pm 0.20 \text{ (ng/dl)}$ ، وهنا نلاحظ ارتفاع طفيف في متوسط قيمة FT4 لدى المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع الأصحاء بدون وجود دلالة احصائية (الشكل 14).

الجدول 4-8: متوسطات قيم الـ TSH و FT4 لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء

	Patients%	Control%	P
TSH($\mu\text{IU/ml}$)	3.7 ± 3.56	1.7 ± 0.9	0.000
FT4(ng/dl)	1.17 ± 0.20	1.1 ± 0.22	0.168



الشكل 4-13: متوسطات قيم الـ TSH لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

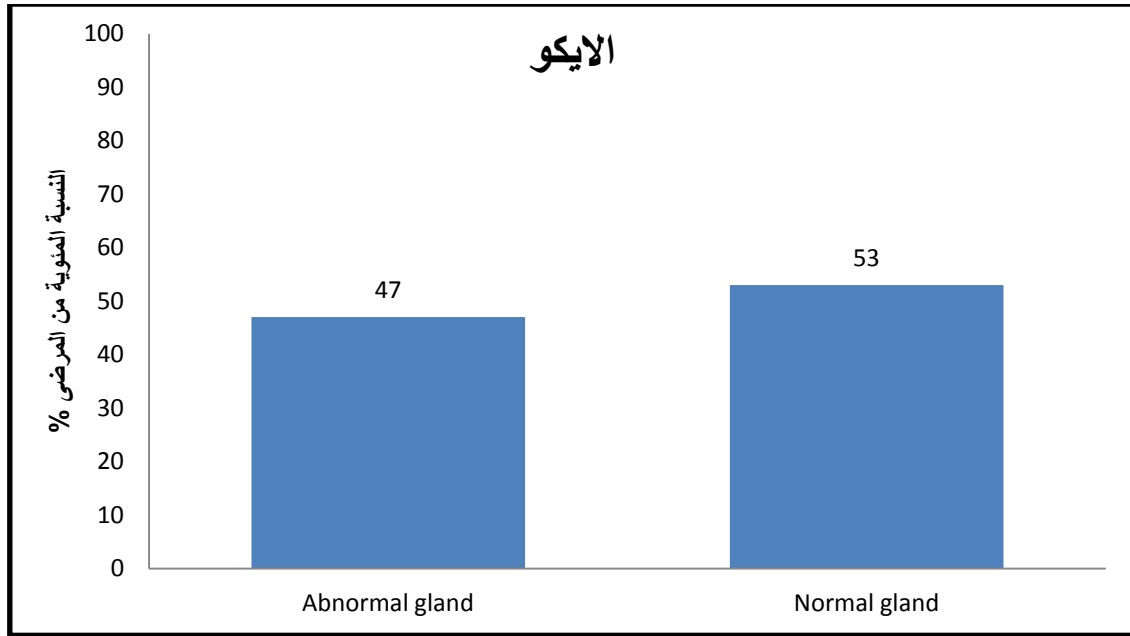


الشكل 4-14: متوسطات قيم الـ FT4 لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

قمنا بتحليل صور الايكو المجرة لمجموعة المرضى، فأظهرت النتائج باستخدام اختبار الـ χ^2 أن نسبة المرضى اللذين لديهم صور ايكو طبيعية (53%) أعلى بشكل طفيف من نسبة المرضى اللذين لديهم صور ايكو غير طبيعية (47%) بدون وجود دلالة احصائية (الجدول 9، الشكل 15).

الجدول 4-9: النسب المئوية للايكو الطبيعي و غير الطبيعي لدى مجموعة المرضى

	Normal gland	Abnormal gland	P
ايكو	53%	47%	0.235



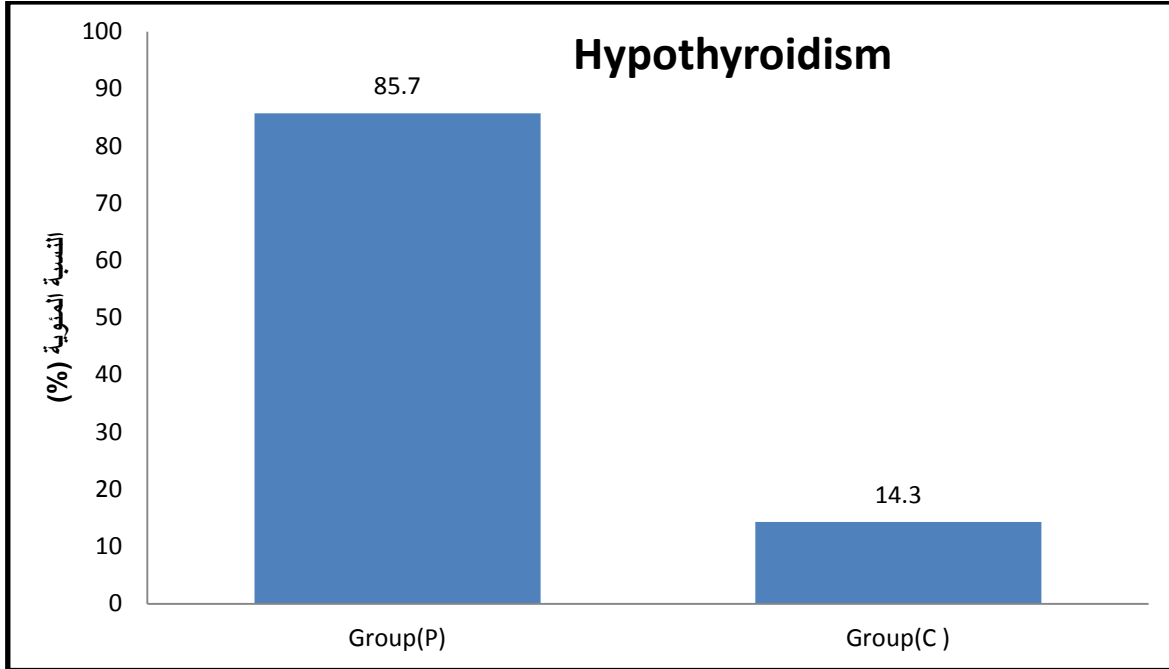
الشكل 4-15: نسب توزع الايكو الطبيعي و غير الطبيعي لدى مجموعة المرضى

4-4 دراسة علاقة قصور الدرق (Hypothyroidism) بسرطان الثدي:

إن المعايير السريرية المرافقة لحالة قصور الدرق تظهر ارتفاعا في مستويات الـ TSH و انخفاضا في مستويات الـ FT4 عن مستوياتها الطبيعية، وعليه قمنا بالتقصي عن حالة قصور الدرق في العينات المدروسة (n=93) و بالعودة إلى النتائج تبين أنه يوجد لدينا 7 حالات فقط لديهم مستويات الـ TSH مرتفعة ومستويات الـ FT4 منخفضة أي مصابات بقصور الدرق (n=7)، حيث كانت منها 6 حالات من مجموعة المرضى وحالة واحدة من مجموعة الأصحاء، وبتطبيق اختبار χ^2 ، كانت نسبة اللواتي لديهن قصور درق ومصابات بسرطان الثدي (85.5%) وهي أعلى من نسبة اللواتي لديهن قصور درق والأصحاء (14.3%) بدون وجود دلالة احصائية. (الجدول 10، الشكل 16). وهذه النتائج تتوافق مع دراسة DemIrbas S وزملائه حيث أظهروا عدم وجود علاقة احصائية بين سرطان الثدي وقصور الغدة الدرقية على 150 مريضة سرطان الثدي و 100 أصحاء في تركيا وذلك بقياس مستويات TSH و FT4 و FT3 و TPO Ab و Tyroglobolin antibodies [4]، بينما تتعارض نتيجة دراستنا مع دراسات مرجعية أخرى أكدت وجود علاقة بين سرطان الثدي وقصور الغدة الدرقية وفق الآلية التي سنأتي على ذكرها لاحقا [73,74].

الجدول 4-10: النسبة المئوية لتوزع حالة قصور الدرق لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

	Patients n(%)	Control (n(%))	P
Hypothyroidism	6 (85.7%)	1(14.3%)	0.714



الشكل 4-16 : نسب توزع حالة قصور الدرق بين مصابي السرطان والأصحاء

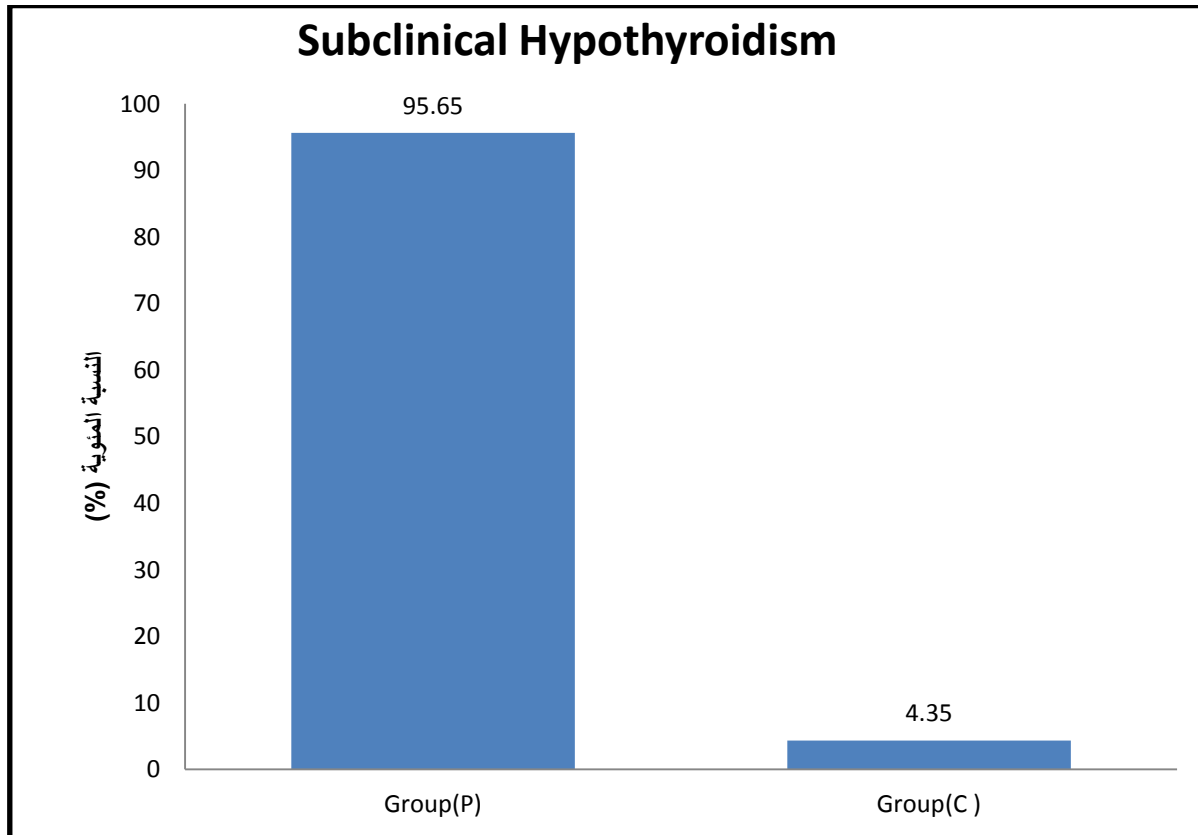
4-5 دراسة علاقة قصور الدرق تحت السريري (Subclinical Hypothyroidism) بسرطان الثدي:

قمنا بالتقصي عن حالة قصور الدرق تحت السريري (Subclinical Hypothyroidism) الذي يعتبر مرحلة مبكرة لقصور الدرق Hypothyroidism والذي قد يتطور إلى قصور درق صريح لذلك ينصح بمراقبة حالة قصور الدرق تحت السريري بشكل دوري [75]. إن المعايير السريرية المرافقة لحالة قصور الدرق تحت السريري تظهر ارتفاعاً في مستويات الـ TSH عن مستوياتها الطبيعية بينما تبقى مستويات الـ FT4 ضمن المجال الطبيعي. وبما أن نتائج دراسة نسب توزع عينة الدراسة على مستويات قيم الـ TSH و الـ FT4 أظهرت توزع ملحوظ للمستويات المرتفعة من الـ TSH مع توزع ملحوظ للمستويات الطبيعية من الـ FT4 (الشكل 4-11، 4-12)، لذلك قمنا بالتقصي عن حالة قصور الدرق تحت السريري في العينات المدروسة (n=93) و بالعودة إلى النتائج تبين أنه يوجد لدينا 23 حالة مصابة بقصور الدرق تحت السريري (n=23)، 22 حالة من مجموعة المرضى وحالة واحدة من مجموعة الأصحاء، وبتطبيق اختبار χ^2 كانت نسبة اللذين لديهم قصور درق تحت سريري و مصابات بسرطان الثدي (95.65%) وهي أعلى بشكل واضح من نسبة اللذين لديهم قصور درق تحت سريري من الأصحاء والتي كانت (4.35%) بوجود دلالة احصائية (الجدول 11، الشكل 17). تتوافق نتيجة دراستنا مع دراسات أخرى أشارت لوجود علاقة بين قصور الدرق تحت السريري وسرطان الثدي كالتالي أجريت في أيرلندا وتضمنت 710 مريضة سرطان ثدي و 197 أصحاء

[7,8,45]، بينما تتعارض نتيجة دراستنا مع دراسة أخرى نفت وجود هذه العلاقة حيث أجريت الدراسة على 26 مريضة سرطان الثدي و 22 أصحاء وتم فيها تحديد مستويات TSH, FT4, FT3, E2 وأظهرت نتائجها أن نسبة المصابات بقصور درق تحت سريري هي 12.5% فقط [76].

الجدول 4-11: النسبة المئوية لتوزيع حالة قصور الدرق تحت السريري لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

	Patients n(%)	Control n(%)	P
Subclinical Hypothyroidism	22(95.65%)	1(4.35%)	0.000



الشكل 4-17: نسب توزيع حالة قصور الدرق تحت السريري لدى مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء

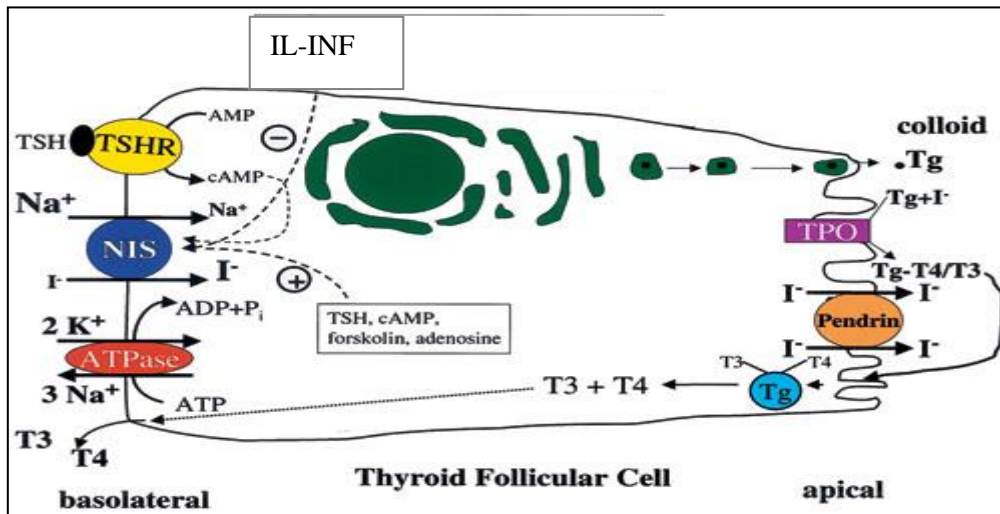
تشير نتائج دراستنا للعينة المدروسة لوجود علاقة ذات دلالة احصائية بين سرطان الثدي وحالة قصور الدرق تحت السريري (P)، بينما العلاقة مع حالة قصور الدرق الصريح لم تكن واضحة بشكل احصائي (P) وهذا قد يعزى ربما إلى صغر حجم العينة المدروسة لأنه في الدراسات ذات حجم عينات أكبر الدلالة الاحصائية كانت أوضح، بالإضافة

إلى أن أغلب مريضات السرطان في عينتنا المدروسة كانوا حديثي التشخيص وبالتالي كان عدد مريضات السرطان في مجال المراحل المبكرة لحالة قصور الدرق أي حالة قصور الدرق تحت السريري كان أكبر منه للمصابات بقصور الدرق الصريح.

حيث تفسر علاقة قصور الدرق الصريح وتحت السريري بسرطان الثدي إلى عدة عوامل وهي:

✓ تتواجد مستقبلات الغدية 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 (الشكل 2-7) [77,60,59]. كما لوحظ وجود بعض أنواع من الطفرات التي تصيب مواقع معينة في مستقبلات الهرمونات الدرقية عند مرضى سرطان الثدي، وبالتالي إلى حدوث خلل في استجابة هذه المستقبلات الطافرة للهرمونات الدرقية [61].

✓ يلعب كل من الانتروكين-1 والانتروفون غاما المفرزين من جسم مرضى السرطان دورا هاما في تنشيط محور وطاء- نخامى-درق وتنشيط التحول المحيطي لهرمون T4 إلى T3 بالإضافة إلى الآلية الذاتية للحماية عند مرضى السرطان التي تعمل على انقاص معدل استقلاب الأنسجة وذلك لتنشيط نمو الورم مما يؤدي إلى الإصابة بقصور درق [79,78]. ومن ناحية أخرى يقوم كل من الانتروكين-1 والانتروفون غاما بتنشيط بروتين غشائي مسؤول عن نقل شوارد اليود من الدوران إلى داخل الجريبات الدرقية (NIS(Na-I- Symporter) للمساهمة في صناعة الهرمونات الدرقية وبنفس الآلية يساهم الـ NIS بنقل اليود إلى نسيج الثدي لتشكيل مركبات ميودنة كمركبات اليودوبروتين Iodoproteins تساهم في التغذية عبر الحليب (الشكل 18)، ووجدت الدراسات التجريبية أن عدة سيتوكينات (مثل $TNF-\alpha$ و IL-1) تثبط التعبير عن NIS في المزارع الخلوية (Ajjan et al. 1998) مما يؤدي إلى نقص في تركيز اليود وبالتالي نقص في اصطناع الهرمونات الدرقية من جهة [80]، وتطور سرطان الثدي من جهة أخرى [82,81].



الشكل 4-18: دور البروتين الغشائي NIS في نقل شوارد اليود من الدوران إلى داخل الجريبات الدرقية

- ✓ أظهرت الدراسات (Yvette et al.) [64]، أن النمط المتبع في علاج مرضى السرطان هو عامل خطورة للإصابة بقصور الدرق، حيث أن المعالجة الشعاعية لمرضى السرطان قد تتسبب بقصور الغدة الدرقية وذلك من خلال تثبيط وظيفة الخلايا الظهارية للغدة الأمر الذي يؤدي إلى حدوث تخثر هذه الخلايا وتلف الجريبات وتخرب الأوعية الدموية وتخثر الدم، التهاب حاد ومزمن، وحدث تليف في نسيج الغدة [84,83].
- ✓ كما قد تتسبب بعض الأدوية الكيميائية المستخدمة في علاج السرطان بشكل عام باضطراب في وظيفة الغدة الدرقية، حيث أن بعض الأدوية تسبب الإصابة بقصور الدرق تحت السريري مثل الأميودارون و كربونات الليثيوم والسلفوناميد والانتريفيرون والانتروكين 2 (Basaria & Cooper, 2004; Caraccio et al., 2005).
- من الأدوية المستخدمة في علاج سرطان الثدي والتي تؤثر على وظيفة الغدة الدرقية Tamoxifen و Raloxifene اللذان يعملان على زيادة مستوى التيروكسين المرتبط بالغلوبولين. والأدوية مثبطات التيروسين كيناز التي تعمل على زيادة الاستقلاب الكبدي لهرمون التيروكسين [64].
- أجريت دراسة في الوسط الخلوي على الخطوط الخلوية التالية (MCF-7 و MDA-MB-231) ولوحظ تثبيط فعل هرمون T3 بواسطة التاموكسيفين، حيث أن هرمون T3 والاستروجين لهما نفس المسلك داخل الخلوي وبالتالي فإن هرمون T3 يعزز من فعل هرمون الاستروجين في تطور سرطان الثدي (1-19) [85].

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

1-5 الاستنتاجات:

- ✓ بينت الدراسة أن نسبة المصابين بسرطان الثدي من نوع IDC ونمط المستقبلات الايجابية هي النسبة الأكثر انتشارا بين نساء محافظة حلب.
- ✓ بينت الدراسة أن تناول موانع الحمل الفموية والأدوية الهرمونية المعاوضة يعتبر عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي.
- ✓ بينت الدراسة أن البدانة تعتبر عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي.
- ✓ بينت الدراسة وجود علاقة ارتباط بين مريضات سرطان الثدي والاصابة بقصور درق تحت السريري وبالتالي مريضات سرطان الثدي مؤهبات للإصابة بقصور درق صريح.
- ✓ وجود العلاقة بين سرطان الثدي وقصور درق تحت السريري قد يقود إلى اعتبار أن هذا الاضطراب الدرقي هو عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي.

2-5 التوصيات:

- ✓ ضرورة مراقبة هرمونات الغدة الدرقية عند مريضات سرطان الثدي بشكل دوري وذلك لوجود علاقة بين سرطان الثدي و اضطرابات الغدة الدرقية وبالتالي علاج الحالات المشخصة منهم بشكل منهجي، ومتابعة الحالات المؤهبة بشكل جدي.
- ✓ ضرورة تطوير وتعديل البروتوكول العلاجي لمريضات سرطان الثدي بما يتناسب مع تقادي خطر الإصابة بقصور الغدة الدرقية.
- ✓ ضرورة اجراء أبحاث سريرية طويلة الأمد لدى المصابات باضطرابات الغدة الدرقية للتقصي عن مدى اصابتهن بسرطان الثدي وذلك لتحديد فيما اذا كان الاضطراب الدرقي هو عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي.
- ✓ ننصح النساء بترشيد تناول موانع الحمل الفموية والأدوية الهرمونية المعاوضة وذلك للتقليل من خطر الإصابة بسرطان الثدي.
- ✓ بما أنّ البدانة من أهم العوامل المؤهبة للإصابة بسرطان الثدي، لذلك ننصح النساء بإنقاص الوزن وممارسة الرياضة بشكل مستمر مما قد يقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي.

- ✓ إجراء أبحاث ودراسات للتقصي عن الطفرات الوراثية التي تصيب مستقبلات الهرمونات الدرقية عند مرضى سرطان الثدي.
- ✓ ضرورة إجراء 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.

المراجع

References

- 1) Smyth PP. **Thyroid disease and breast cancer.** Journal of Endocrinological Investigation, 1993;16(5):396-401.
- 2) Smyth PP, Smith DF, McDermott WM, et al. **A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996;81(3):937-941.
- 3) Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, et al. **Relationship between breast cancer and thyroid disease: Relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996;81(3):990-994.
- 4) Turken O, Narin Y, Demirbas S, et al. **Breast cancer in association with thyroid disorders.** Breast Cancer Research. 2003;5(5):R110 - R113.
- 5) Cengiz O, Bozkur B, Ünal B, et al. **The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women.** Journal of Surgical Oncology. 2004;87(1):19-25.
- 6) Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. **Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery.** European Journal of Endocrinology. 2006;154:645-649.
- 7) Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, et al. **Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma.** Cancer. Mar 15 2005;103(6):1122-1128.
- 8) Sarlis N, Gourgiotis L, Pucino F, et al. **Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: A quantitative research synthesis.** Hormones. 2002;1(1):35-41.

- 9) Simon MS, Tang MT, Bernstein L, et al. **Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer?** *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002; 11 (12): 1574-1578.
- 10) Moseson M, Koenig KL, Shore R.E, et al. **The influence of medical conditions associated with hormones on the risk of breast cancer.** *International Journal of Epidemiology*.1993;22(6):1000-1009.
- 11) Weiss HA, Brinton LA, Potischman NA, et al. **Breast cancer risk in young women and history of selected medical conditions.** *International Journal of Epidemiology*.1999;28(5):816-823.
- 12) Talamini R, Franceschi S, Favero A, et al. **Selected medical conditions and risk of breast cancer.** *British Journal of Cancer*. 1997;75(11):1699-1703.
- 13) Goldman MB, Monson RR, Maloof F. **Cancer mortality in women with thyroid disease.***Cancer Research*. 1990;50(8):2283-2289.
- 14) Kuijpers JL, Nyklictek I, Louwman MW, et al. **Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women.** *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*. 2005;15(11):1253-1259.
- 15) Sadetzki S, Calderon-Margalit R, Peretz C, et al. **Second primary breast and thyroid cancers.** *Cancer Causes & Control*. 2003;14(4):367-375.
- 16) Morabia A, Szklo M, Stewart W, et al. **Thyroid hormones and duration of ovulatory activity in the etiology of breast cancer.** *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*.1992;1:389-393.
- 17) Macdonald, F, Ford, C.H.J and Gasson A.G. **Molecular Biology of Cancer**, 2ed Edition, Garland Science/BIOS Scientific Publishers 2004.
- 18) Homo-Delarche F, Fitzpatrick F, Christeff N, Nunez E, Bach J, Dardenne M: **Sexsteroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity.** *J Steroid Biochem MolBiol* 1991, 40:619-637.
- 19) Meghan D. Rosen andMartin L. Privalsky, **Thyroid Hormone Receptor Mutations in Cancer and Resistance to Thyroid Hormone: Perspective and Prognosis**, *Journal of Thyroid Research*, doi:10.4061/2011/361304.

- 20) Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg. **The Hallmarks of Cancer**. Cell. 2000; 100, 57–70.
- 21) VanItallie T: **Stress: a risk factor for serious illness**. Metabolism 2002, 51:40-45.
- 22) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. **Molecular portraits of human breast tumours**. Nature. 2000;406:747–752. [PubMed].
- 23) Lyon, France: **International Agency for Research on Cancer**. GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance (8/2/2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide.
- 24) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. **Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets**. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:8418–8423. [PubMed].
- 25) Anglian Breast Cancer Study Group. **"Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases."** Br J Cancer 83.10 (2000): 1301-1308.
- 26) Widschwendter M, Rosenthal AN, Philpott S, et al. **The sex hormone system in carriers of BRCA1/2 mutations: a case-control study**. Lancet Oncol. 2013;14(12):1226-32.
- 27) Eng C, Stratton M, Ponder B, et al. **Familial cancer syndromes**. Lancet 1994;343:709–13. [PubMed].
- 28) American Cancer Society. (2013, October 24). **How is breast cancer staged?**
- 29) Barnes, C. J., Vadlamudi, R. K., and Kumar, R. (2004). **Novel estrogen receptor coregulators and signaling molecules in human diseases**. Cell Mol Life Sci 61, 281-291.
- 30) Saji S, Jensen EV, Nilsson S, Rylander M, Warner M, Gustafsson JA. **Estrogen receptors and in the rodent mammary gland**. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 337-342.

- 31) Nilsson S, Maketa S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. **Mechanism of estrogen action.** *Physiol, Rev* 2001; 81: 1535-1565.
- 32) Service RF. **New Role for Estrogen in Cancer?** *Science* 279: 1631-1633,1998.
- 33) James E Siegler, Xinying Li, Steven D Jones et al, **Early-onset breast cancer in a woman with Graves' disease.** *Int J Clin Exp Med* 2012;5(4):358-362.
- 34) Hayes, D. F. (2013, June 26). **Tumor node metastasis (TNM) staging classification for breast cancer.**
- 35) American Cancer Society.(2013, October 24). **Breast cancer survival rates by stage.**
- 36) International Agency for Research on Cancer. **List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans,** Accessed February 2014.
- 37)S. Eva Singletary, **Rating the Risk Factors for Breast Cancer,** *Annals of surgery,* 2003;No. 4, 474–482.
- 38) Brody L, Biesecker BB. **Breast cancer susceptibility genes: BRCA1 and BRCA2. Medicine.** 1998; 77: 208–226. [PubMed].
- 39) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. **Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland.** *New Engl J Med* 2000;343(2):78-85.
- 40) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. **Familial breast cancer:** collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001;358 (9291):1389-99.
- 41) Soerjomataram I, Louwman WJ, Lemmens VEPP, et al. **Risks of second primary breast and urogenital cancer following female breast cancer in the south of The Netherlands, 1972–2001.** *Eur J Cancer* 2005;41 (15):2331-37.
- 42) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. **Breast cancer and breastfeeding:** collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.

- 43) White E. **Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing.** Am J Public Health. 1987;77:495–497.
- 44) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. **Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.** Lancet Oncol 2012;13(11):1141-51.
- 45) Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, et al. **Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study.** J Natl Cancer Inst 2013;105(8):526-35.
- 46) Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. **Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women.** J Natl Cancer Inst 2003;95(16):1218-26.
- 47) Kenneth L, William J, et al: **Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Third Edition.** Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 48) Stephen J, Maxine A, et al: **Current Medical Diagnosis & Treatment, 47th Edition.** The McGraw Hill, 2008.
- 49) Williams CM **Lipid metabolism in women.** Proc Nutr Soc, (2004) 63(1):153–160.
- 50) Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, et al **Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease.** (2006) Clin Res Cardiol, 95:136–147.
- 51) Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. **Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies.** Br J Cancer 2011;105 (5):709-22.
- 52) Siiteri PK, **Adipose tissue as a source of hormones.** Am J Nutr 1987:277-82. [PubMed].
- 53) Vincent T. DeVita, Jr., DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer, **Principles & Practice of Oncology**, 9th edition, Two Commerce Square 2001 Market Street Philadelphia, PA 19103 USA.

- 54) Bertram Katzung, Susan Masters, Anthony Trevor. **Basic and Clinical Pharmacology**, 11th Edition. McGraw Hill Professional, 2009.
- 55) أحمد خليل، ماهر المقداد، رغداء لحدو، **الكيمياء الحيوية 2**، 2007، منشورات جامعة حلب- كلية الصيدلة.
- 56) Nussey S, Whitehead S. Oxford: **Endocrinology: An Integrated Approach**. 2001. BIOS Scientific Publishers Limited. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.
- 57) Meghan D. Rosen and Martin L. Privalsky, **Thyroid Hormone Receptor Mutations in Cancer and Resistance to Thyroid Hormone: Perspective and Prognosis**, Journal of Thyroid Research, doi:10.4061/2011/361304.
- 58) Harry Jameson, Anthony P. Weetman chapter 320: **'Disorders of thyroid gland. Harrison's principles of Internal medicine: 16th edition**, Mc Greaw Hill medical publishing division, Newyork, vol. II: pg: 2104-2127.
- 59) Smyth PPA. **The thyroid and breast cancer: a significant association?** Ann Med, 1997; 29: 189–191.
- 60) Shering SG, Zbar AP, Moriarty M et al. **Thyroid disorders and breast cancer**. Eur J, Cancer Prev 1996; 5: 504–506.
- 61) 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].
- 62) Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. **Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review**. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(6):1853–1878.
- 63) National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service (NEMDIS) A service of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH).
- 64) Yvette Carter, Rebecca S. Sippel, Herbert Chen, **Hypothyroidism After a Cancer Diagnosis: Etiology, Diagnosis, Complications, and Management**: University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA, The Oncologist 2014;19:34–43.

- 65) Lisa K Dunnwald, Mary Anne Rossing, Hormone receptors status, tumor characteristics, and prognosis, a prospective cohort of breast cancer patient, *Breast Cancer Research* 2007, 9:R6 (doi:10.1186/bcr1639).
- 66) Terry PD, Thun MJ, Rohan TE. **Does tobacco smoke cause breast cancer?** *Womens Health (Lond Engl)*. 2011; 7(4):405–8. [PubMed: 21790331].
- 67) **The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General.** U.S. Department of Health and Human Services; Atlanta, GA: 2004.
- 68) Palmer JR, Rosenberg L. **Cigarette smoking and the risk of breast cancer.** *Epidemiol Rev*. 1993; 15(1):145–56. [PubMed: 8405197].
- 69) Chen C, et al. **Effect of environmental tobacco smoke on levels of urinary hormone markers.** *Environ Health Perspect*. 2005; 113(4):412–7. [PubMed: 15811831].
- 70) **Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.** Vol. 83. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: IARC Press; 2004.
- 71) Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. **Reproductive factors in the aetiology of breast cancer.** *Br J Cancer*. 1983;47:757–762.
- 72) Brinton LA, Schaiere C, Hoover RN, et al. **Menstrual factors and risk of breast cancer.** *Cancer Invest*. 1988;6:145–154.
- 73) Adamopoulos DA, Vassilaros S, Kapolla N. **Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy.** *Cancer*. 1986;57(1):125–128. [PubMed].
- 74) Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, et al. **Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2711–6. CrossRefMedline.
- 75) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. **The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.

- 76) Zosia Chustecka, **Breast Cancer Patients May Have Subtle Thyroid Dysfunction**, American Thyroid Association. Medscape Medical News, October 19, 2007.
- 77) Lee Y, Mahdavi V. **The D domain of the thyroid hormone receptor alpha 1 specifies positive and negative transcriptional regulation functions**. J Biol Chem 1993; 268: 2021–2028.
- 78) 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.
- 79) Pang XP, Yoshimura M, Hershman JM: **Suppression of rat thyrotroph and thyroid cell function by tumor necrosis factor-alpha**. Thyroid 1993,3(4):325–330.
- 80) Yokoe T, Iino Y, Takei H, Horiguchi J: **Changes of cytokines and thyroid function in patients with recurrent breast cancer**. Anticancer Res 17: 695-699, 1997.
- 81) Venturi S: **Is there a role for iodine in breast diseases?** The Breast 2001, 10: 379-382.
- 82) Cann SA, Van Netten JP, Van Netten C: **Hypothesis: Iodine, selenium and the development of breast cancer**. Cancer causes control 2000, 11; 121-127.
- 83) Goldberg RC, Chaikoff IL, Chaikoff IL et al. **Histopathological changes induced in the normal thyroid and other tissues of the rat by internal radiation with various doses of radioactive iodine**. Endocrinology 1950;46:72–90.
- 84) Nishiyama K, Tanaka E, Tarui Y et al. **A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation**. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:439–444.
- 85) Nogueira CR, Brentani MM. **Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines**. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 1996;59(3-4):271–279. [PubMed].

الملحق رقم 1

11810490001 V10

TSH

Thyrotropin

REF 11731459 122 200 tests

• Indicates analyzers on which the kit can be used

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
•	•	•	•	•

English

Intended use
Immunoassay for the in vitro quantitative determination of thyrotropin in human serum and plasma.
The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e immunoassay analyzers.

Summary
Thyroid-stimulating hormone (TSH, thyrotropin) is a glycoprotein having a molecular weight of approx. 30000 daltons and consisting of two subunits. The β -subunit carries the TSH-specific immunological and biological information, whereas the α -chain carries species-specific information and has an identical amino acid sequence to the α -chains of LH, FSH and hCG.
TSH is formed in specific basophil cells of the anterior pituitary and is subject to a circadian secretion sequence. The hypophyseal release of TSH (thyrotropic hormone) is the central regulating mechanism for the biological action of thyroid hormones. TSH has a stimulating action in all stages of thyroid hormone formation and secretion; it also has a proliferative effect.^{1,2}
The determination of TSH serves as the initial test in thyroid diagnostics. Even very slight changes in the concentrations of the free thyroid hormones bring about much greater opposite changes in the TSH level. Accordingly, TSH is a very sensitive and specific parameter for assessing thyroid function and is particularly suitable for early detection or exclusion of disorders in the central regulating circuit between the hypothalamus, pituitary and thyroid.^{3,4,5,6}
The Elecsys TSH assay employs monoclonal antibodies specifically directed against human TSH. The antibodies labeled with ruthenium complex³ consist of a chimeric construct from human and mouse-specific components. As a result, interfering effects due to HAMA (human anti-mouse antibodies) are largely eliminated.
a) $\text{Tris}(2,2\text{-bipyridyl})\text{ruthenium(II) complex (Ru(bpy)}_3^{2+})$

Test principle
Sandwich principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: 50 μL of sample, a biotinylated monoclonal TSH-specific antibody and a monoclonal TSH-specific antibody labeled with a ruthenium complex react to form a sandwich complex.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.
- Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent barcode.

Reagents - working solutions

M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 12 mL; Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL, preservative.

R1 Anti-TSH-Ab-biotin (gray cap), 1 bottle, 14 mL; Biotinylated monoclonal anti-TSH antibody (mouse) 2.0 mg/L; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.2; preservative.

R2 Anti-TSH-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (black cap), 1 bottle, 12 mL; Monoclonal anti-TSH antibody (mouse/human) labeled with ruthenium complex 1.2 mg/L; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.2; preservative.

Precautions and warnings
For in vitro diagnostic use.
Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines. Safety data sheet available for professional user on request. Avoid the formation of foam with all reagents and sample types (specimens, calibrators, and controls).

Reagent handling
The reagents in the kit have been assembled into a ready-for-use unit that cannot be separated.
All information required for correct operation is read in via the respective reagent barcodes.

Storage and stability
Store at 2-8 °C.
Store the Elecsys TSH reagent kit upright in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.
Stability:

Unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	12 weeks
on MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602	6 weeks
on Elecsys 2010 and cobas e 411	8 weeks

Specimen collection and preparation
Only the specimens listed below were tested and found acceptable. Serum collected using standard sampling tubes or tubes containing separating gel.
Li-, Na-, NH₄⁺-heparin, K₂-EDTA, sodium citrate, and sodium fluoride/potassium oxalate plasma.
Criterion: Recovery within 90-110 % of serum value or slope 0.9-1.1 + intercept within $\pm 2 \times$ analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95 .
Stable for 7 days at 2-8 °C, 1 month at -20 °C.⁷ Freeze only once.
The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer. Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay. Do not use heat-inactivated samples. Do not use samples and controls stabilized with azide.
Ensure the patients' samples, calibrators, and controls are at ambient temperature (20-25 °C) before measurement.
Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Materials provided
See "Reagents - working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- REF** 04738551190, TSH CalSet, 4 x 1.3 mL
- REF** 11776479122, PreciControl TSH, 4 x 2 mL
- REF** 11731416122, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2 or **REF** 11731416190, PreciControl Universal, for 2 x 3 mL each of PreciControl Universal 1 and 2
- REF** 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL sample diluent
- General laboratory equipment
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 or cobas e analyzer


Accessories for Elecsys 2010 and cobas e 411 analyzers:

- REF** 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL system buffer
- REF** 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL measuring cell cleaning solution
- REF** 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL washwater additive
- REF** 11933159001, Adapter for SysClean
- REF** 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reaction vessels
- REF** 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipette tips

Accessories for MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers:

- REF** 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L system buffer

2010-05, V 19 English 1 / 3 Elecsys and cobas e analyzers



TSH

Thyrotropin

- [REF](#) 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L measuring cell cleaning solution
- [REF](#) 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cups to prewarm ProCell M and CleanCell M before use
- [REF](#) 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL cleaning solution for run finalization and rinsing during reagent change
- [REF](#) 12102137001, AssayTip/AssayCup Combinazine M, 48 magazines x 84 reaction vessels or pipette tips, waste bags
- [REF](#) 03023150001, WasteLiner, waste bags
- [REF](#) 03027651001, SysClean Adapter M

Accessories for all analyzers:

- [REF](#) 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system cleaning solution

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions. Resuspension of the microparticles takes place automatically before use. Read in the test-specific parameters via the reagent barcode. If in exceptional cases the barcode cannot be read, enter the 15-digit sequence of numbers. Bring the cooled reagents to approx. 20 °C and place on the reagent disk (20 °C) of the analyzer. Avoid the formation of foam. The system automatically regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the bottles.

Calibration

Traceability: This method has been standardized against the 2nd IRP WHO Reference Standard 80/558.

Every Elecsys TSH reagent set has a barcoded label containing the specific information required for calibration of the particular reagent lot. The predefined master curve is adapted to the analyzer by the use of Elecsys TSH CalSet.

Calibration frequency: Calibration must be performed once per reagent lot using fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the reagent kit was registered on the analyzer).

Renewed calibration is recommended as follows:

- after 1 month (28 days) when using the same reagent lot
- after 7 days (when using the same reagent kit on the analyzer)
- as required: e.g. quality control findings outside the specified limits

Quality control

For quality control, use Elecsys PreciControl Universal 1 and 2, Elecsys PreciControl TSH.

Other suitable control material can be used in addition.

Controls for the various concentration ranges should be run as single determinations at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit, and after every calibration. The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements. Values obtained should fall within the defined limits.

Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample either in $\mu\text{U/mL}$ or mIU/L (selectable).

Limitations - interference

The assay is unaffected by icterus (bilirubin < 701 $\mu\text{mol/L}$ or < 41 mg/dL), hemolysis (Hb < 0.621 mmol/L or < 1 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL), and biotin < 102 nmol/L or < 25 ng/mL .

Criterion: Recovery within $\pm 10\%$ of initial value.

In patients receiving therapy with high biotin doses (i.e. > 5 mg/day), no sample should be taken until at least 8 hours after the last biotin administration.

No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 3250 IU/mL and samples from dialysis patients.

There is no high-dose hook effect at TSH concentrations up to 1000 $\mu\text{U/mL}$. In vitro tests were performed on 26 commonly used pharmaceuticals.

No interference with the assay was found.

The presence of autoantibodies may induce high molecular weight complexes (macro-TSH) which may cause unexpected high values of TSH.⁸

cobas[®]

In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design. For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Limits and ranges

Measuring range

0.005-100.0 $\mu\text{U/mL}$ (defined by the lower detection limit and the maximum of the master curve). The functional sensitivity is 0.014 $\mu\text{U/mL}$.⁵ Values below the detection limit are reported as < 0.005 $\mu\text{U/mL}$. Values above the measuring range are reported as > 100.0 $\mu\text{U/mL}$ (or up to 1000 $\mu\text{U/mL}$ for 10-fold diluted samples).

Lower limits of measurement

Lower detection limit

Lower detection limit: 0.005 $\mu\text{U/mL}$

The detection limit represents the lowest analyte level that can be distinguished from zero. It is calculated as the value lying two standard deviations above that of the lowest standard (master calibrator, standard 1 + 2 SD, repeatability study, n = 21).

Dilution

Samples with TSH concentrations above the measuring range can be diluted with Elecsys Diluent MultiAssay. The recommended dilution is 1:10 (either automatically by the MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and cobas e analyzers or manually). The concentration of the diluted sample must be > 10 $\mu\text{U/mL}$. After manual dilution, multiply the result by the dilution factor. After dilution by the analyzers, the MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 and cobas e software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

Expected values

0.270-4.20 $\mu\text{U/mL}$

These values correspond to the 2.5th and 97.5th percentiles of results obtained from a total of 516 healthy test subjects examined.

For detailed information about reference intervals in children, adolescents and pregnant women, refer to the brochure "Reference Intervals for Children and Adults", [REF](#) English: 04640292, German: 04625889.

This booklet also contains results of a detailed study about influencing factors on thyroid parameters in a well characterized reference group of adults. Different inclusion and exclusion criteria were applied (e.g. sonographic results (thyroid volume and density) as well as criteria according to the guidelines of the National Academy of Clinical Biochemistry - NACB).

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below.

Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using Elecsys reagents, pooled human sera, and controls in a modified protocol (EP5-A) of the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 times daily for 10 days (n = 60); repeatability on MODULAR ANALYTICS E170 analyzer, n = 21. Elecsys PreciControl TSH was determined once daily for 10 days (n = 10). The following results were obtained:

Sample	Elecsys 2010 and cobas e 411 analyzers				
	Mean $\mu\text{U/mL}$	SD $\mu\text{U/mL}$	CV %	SD $\mu\text{U/mL}$	CV %
Human serum 1	0.034	0.003	8.6	0.003	8.7
Human serum 2	0.91	0.02	2.1	0.03	3.3
Human serum 3	3.96	0.07	1.8	0.14	3.6
PreciControl Universal 1	2.45	0.05	1.9	0.05	2.2
PreciControl Universal 2	10.67	0.16	1.5	0.19	1.8
PreciControl TSH	0.084	-	-	0.005	5.4

b) Repeatability = within-run precision



11810430001V19

TSH

Thyrotropin

cobas®

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers

Sample	Repeatability			Intermediate precision		
	Mean µIU/mL	SD µIU/mL	CV %	Mean µIU/mL	SD µIU/mL	CV %
Human serum 1	0.040	0.001	3.0	0.035	0.003	7.2
Human serum 2	0.092	0.002	2.7	0.151	0.005	3.2
Human serum 3	9.37	0.102	1.1	3.66	0.120	3.3
PreciControl Universal 1	0.959	0.014	1.5	0.915	0.031	3.5
PreciControl Universal 2	8.13	0.098	1.2	7.52	0.316	4.2

Method comparison

A comparison of the Elecsys TSH assay (y) with the Enzymun-Test TSH method (x) using clinical samples gave the following correlations:

Number of samples measured: 109

Passing/Bablok ²	Linear regression
$y = 1.01x + 0.01$	$y = 0.96x + 0.04$
$r = 0.944$	$r = 0.993$

The sample concentrations were between approx. 0 and 19 µIU/mL.

Analytical specificity

For the monoclonal antibodies used, the following cross-reactivities were found: LH 0.038 %, FSH 0.008 %; hGH and hCG no cross-reactivity.

Functional sensitivity

0.014 µIU/mL

The functional sensitivity is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with an intermediate precision CV of 20 %.

References

1. Wheeler MH, Lazarus JH. Diseases of the Thyroid. London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall Medical, 1994:109-115.
2. Plannenstiel P, Gailer B. Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie. Berliner Medizinische Verlagsgesellschaft GmbH 1995;2:43-54.
3. Surks MI, Chopra IJ, Marlash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association Guidelines for the Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorders. JAMA 1990;263:1529-1532.
4. Keffler JH. Preanalytical Considerations in Testing Thyroid Function. Clinical Chemistry 1996;42:1,125-135.
5. Ladenson PW. Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter and thyroid cancer. Clin Chem 1996;42:1,183-187.
6. Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. J Clin Endocr Metab 1990;71:553-558.
7. Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd edition. Philadelphia, Pa. WB Saunders Co. 1995:594.
8. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely Elevated Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Level Due to Macro-TSH. Endocr J 2009;56(3):435-440.
9. Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

For further information, please refer to the appropriate operator's manual for the analyzer concerned, the respective application sheets, the product information, and the package inserts of all necessary components.

COBAS, COBAS E, ELECSYS, ENZYMU-TEST and MODULAR are trademarks of Roche. Other brand or product names are trademarks of their respective holders. INTRALIPID is a trademark of Biotest AG. Significant additions or changes are indicated by a change bar in the margin. Changes to reagent barcode test parameters which have already been read in should be edited manually.
© 2010, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68205 Mannheim
www.roche.com



الملحق رقم 2

1181027001 V17

FT4

Free thyroxine

REF 11731297 122

200 tests

• Indicates analyzers on which the kit can be used

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
•	•	•	•	•

English

Intended use

Immunoassay for the in vitro quantitative determination of free thyroxine in human serum and plasma.

The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on Elecsys and cobas e Immunoassay analyzers.

Summary^{1,2,3,4}

The thyroid hormone thyroxine (T4) is physiologically part of the regulating circuit of the thyroid gland and has an effect on general metabolism. The major fraction of the total thyroxine is bound to transport proteins (TBG, prealbumin, and albumin). The free thyroxine (FT4) is the physiologically active thyroxine component.

The determination of free thyroxine is an important element in clinical routine diagnostics. Free T4 is measured together with TSH when thyroid function disorders are suspected. The determination of FT4 is also suitable for monitoring thyrostatic therapy.

The determination of free T4 has the advantage of being independent of changes in the concentrations and binding properties of the binding proteins; additional determination of a binding parameter (T-uptake, TBG) is therefore unnecessary.

A variety of methods are available for estimating the free thyroid hormone levels. The direct measurement of FT4 and FT3 via equilibrium dialysis or ultrafiltration is mainly used as a reference method for standardizing the immunological procedures generally used for routine diagnostic purposes. In the Elecsys FT4 test the determination of free thyroxine is made with the aid of a specific anti-T4 antibody labeled with a ruthenium complex^a. The quantity of antibody used is so small (equivalent to approx. 1-2 % of the total T4 content of a normal serum sample) that the equilibrium between bound and unbound T4 remains virtually unaffected.

a) Tis[2,2-bipyridyl(ruthenium)]-complex (Ru(bpy)₂⁺)

Test principle

Competition principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: 15 µL of sample and a T4-specific antibody labeled with a ruthenium complex.
- 2nd incubation: After addition of biotinylated T4 and streptavidin-coated microparticles, the still-free binding sites of the labeled antibody become occupied, with formation of an antibody-hapten complex. The entire complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.
- Results are determined via a calibration curve which is instrument-specifically generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent barcode.

Reagents - working solutions

- M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 12 mL; Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.
- R1 Anti-T4-Ab-Ru(bpy)₂⁺ (gray cap), 1 bottle, 18 mL; Polyclonal anti-T4-antibody (sheep) labeled with ruthenium complex 50 ng/mL; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.0; preservative.
- R2 T4-biotin (black cap), 1 bottle, 18 mL; Biotinylated T4 2.5 ng/mL; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.0; preservative.



Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines. Safety data sheet available for professional user on request.

Avoid the formation of foam with all reagents and sample types (specimens, calibrators, and controls).

Reagent handling

The reagents in the kit have been assembled into a ready-for-use unit that cannot be separated.

All information required for correct operation is read in via the respective reagent barcodes.

Storage and stability

Store at 2-8 °C.

Store the Elecsys FT4 reagent kit upright in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability:

unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	12 weeks
on the analyzers	4 weeks

Specimen collection and preparation

Only the specimens listed below were tested and found acceptable.

Undiluted serum collected using standard sampling tubes or tubes containing separating gel.

L⁻, Na⁺, NH₄⁺-heparin, K₂-EDTA, sodium citrate, and sodium fluoride/potassium oxalate plasma (undiluted).

Criterion: Recovery within 90-110 % of serum value or slope 0.9-1.1 + intercept within $< \pm 2 \times$ analytical sensitivity (LDL) + coefficient of correlation > 0.95 .

Stable for 7 days at 2-8 °C, 30 days at -20 °C.⁵ Freeze only once.

Stability of serum obtained with tubes containing separating gel:

48 hours at 2-8 °C (note the data provided by the tube manufacturer).

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay. Do not use heat-inactivated samples. Do not use samples and controls stabilized with azide.

Ensure the patients' samples, calibrators, and controls are at ambient temperature (20-25 °C) before measurement.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Ensure the patients' samples, calibrators, and controls are at ambient temperature (20-25 °C) before measurement.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.

Because of possible evaporation effects, samples, calibrators, and controls on the analyzers should be measured within 2 hours.



FT4

Free thyroxine

cobas®

Accessories for MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers:

- [REF](#) 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L system buffer
- [REF](#) 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L measuring cell cleaning solution
- [REF](#) 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cups to prewarm ProCell M and CleanCell M before use
- [REF](#) 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL cleaning solution for run finalization and rinsing during reagent change
- [REF](#) 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 magazines x 84 reaction vessels or pipette tips, waste bags
- [REF](#) 03023150001, WasteLiner, waste bags
- [REF](#) 03027651001, SysClean Adapter M

Accessories for all analyzers:

- [REF](#) 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system cleaning solution

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

Resuspension of the microparticles takes place automatically before use. Read in the test-specific parameters via the reagent barcode. If in exceptional cases the barcode cannot be read, enter the 15-digit sequence of numbers.

Bring the cooled reagents to approx. 20 °C and place on the reagent disk (20 °C) of the analyzer. Avoid the formation of foam. The system automatically regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the bottles.

Calibration

Traceability: This method has been standardized against the Enzygnost FT4 method. This in turn was standardized using equilibrium dialysis.^{1,4} Every Elecsys FT4 reagent set has a barcoded label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot. The predefined master curve is adapted to the analyzer by the use of Elecsys FT4 CalSet.

Calibration frequency: Calibration must be performed once per reagent lot using fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the reagent kit was registered on the analyzer).

Renewed calibration is recommended as follows:

- after 1 month (28 days) when using the same reagent lot
- after 7 days (when using the same reagent kit on the analyzer)
- as required: e.g. quality control findings outside the specified limits

Quality control

For quality control, use Elecsys PreciControl Universal 1 and 2. Other suitable control material can be used in addition.

Controls for the various concentration ranges should be run as single determinations at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit, and after every calibration. The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements. Values obtained should fall within the defined limits.

Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample (either in pmol/L, ng/dL or ng/L).

Conversion factors: $\text{pmol/L} \times 0.077688 = \text{ng/dL}$
 $\text{ng/dL} \times 12.872 = \text{pmol/L}$
 $\text{pmol/L} \times 0.77688 = \text{ng/L}$

Limitations - interference

The assay is unaffected by icterus (bilirubin < 701 µmol/L or < 41 mg/dL), hemolysis (Hb < 1.2 mmol/L or < 2 g/dL), lipemia (triglyceride < 2000 mg/dL), and biotin < 409 nmol/L or < 100 ng/mL.

Criterion: Recovery within ± 10 % of initial value.

In patients receiving therapy with high biotin doses (i.e. > 5 mg/day), no sample should be taken until at least 8 hours after the last biotin administration.

No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 339 IU/mL and samples from dialysis patients.

Of 26 commonly used pharmaceuticals tested in vitro, only furosemide caused elevated FT4 findings at the daily therapeutic dosage level.

The test cannot be used in patients receiving treatment with lipid-lowering agents containing D-T4. If the thyroid function is to be checked in such patients, the therapy should first be discontinued for 4-6 weeks to allow the physiological state to become re-established.⁶

Autoantibodies to thyroid hormones can interfere with the assay.

Binding protein anomalies seen with FDH (familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia), for example, may cause values which, while characteristic of the condition, deviate from the expected results.⁷

In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Limits and ranges

Measuring range

0.300-100.0 pmol/L or 0.023-7.77 ng/dL (defined by the lower detection limit and the maximum of the master curve). Values below the detection limit are reported as < 0.300 pmol/L or < 0.023 ng/dL. Values above the measuring range are reported as > 100.0 pmol/L or > 7.77 ng/dL.

Lower limits of measurement

Lower detection limit

Lower detection limit: 0.30 pmol/L (0.023 ng/dL)

The detection limit represents the lowest analyte level that can be distinguished from zero.

Dilution

Samples for FT4 determinations cannot be diluted, as T4 in the blood is present in free and protein-bound forms which are in equilibrium. A change in the concentration of the binding proteins alters this equilibrium.

Expected values

Euthyroid: 12-22 pmol/L (0.93-1.7 ng/dL)

These values correspond to the 2.5th and 97.5th percentile of results from a total of 801 healthy test subjects studied.

Status: MCE Reference Range Thyroid, Status 1st quarter 1996.

For detailed information about reference intervals in children, adolescents and pregnant women, refer to the brochure "Reference Intervals for Children and Adults", [REF](#) English: 04640292, German: 04625889.

This booklet also contains results of a detailed study about influencing factors on thyroid parameters in a well characterized reference group of adults. Different inclusion and exclusion criteria were applied (e.g. sonographic results (thyroid volume and density) as well as criteria according to the guidelines of the National Academy of Clinical Biochemistry - NACB).

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using Elecsys reagents, pooled human sera, and controls in a modified protocol (EP5-A) of the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 times daily for 10 days (n = 60); repeatability on MODULAR ANALYTICS E170 analyzer, n = 21. The following results were obtained:



1110527001V17

FT4

Free thyroxine

cobas®

Elecsys 2010 and cobas e 411 analyzers

Sample	Mean		Repeatability ^a			Intermediate precision		
	pmol/L	ng/dL	pmol/L	ng/dL	CV %	pmol/L	ng/dL	CV %
HS ^b 1	8.7	0.68	0.14	0.01	1.6	0.31	0.02	3.5
HS 2	21.1	1.64	0.35	0.03	1.7	0.71	0.06	3.3
HS 3	50.8	3.95	1.45	0.11	2.9	3.35	0.26	6.6
PC U ^c 1	17.5	1.36	0.25	0.02	1.4	0.48	0.04	2.7
PC U2	26.1	2.03	0.48	0.04	1.8	0.79	0.06	3.0

a) Repeatability = within-run precision
 b) HS = human serum
 c) PC = FreeControl Universal

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 and cobas e 602 analyzers

Sample	Mean			Repeatability			Intermediate precision			
	pmol/L	ng/dL	%	pmol/L	ng/dL	CV %	pmol/L	ng/dL	CV %	
HS 1	8.15	0.71	0.12	0.01	1.4	14.9	1.16	0.40	0.03	2.7
HS 2	16.9	1.31	0.30	0.02	1.8	17.5	1.36	0.46	0.04	2.6
HS 3	34.2	2.66	0.68	0.05	2.0	35.9	2.79	1.29	0.10	3.6
PC U1	11.4	0.89	0.16	0.01	1.4	11.9	0.82	0.32	0.02	2.7
PC U2	41.6	3.23	0.58	0.05	1.4	42.7	3.32	2.06	0.16	4.8

Method comparison

A comparison of the Elecsys FT4 assay (y) with the Enzymun-Test FT4 method (x) using clinical samples gave the following correlations (pmol/L):

Number of samples measured: 314

Passing/Bablok^d Linear regression
 $y = 1.03x + 0.39$ $y = 1.01x + 0.63$
 $r = 0.900$ $r = 0.967$

The sample concentrations were between approx. 2 and 81 pmol/L (0.16 and 6.3 ng/dL).

Analytical specificity

For the antibody derivative used, the following cross-reactivities were found:
 L-T4 and D-T4 100 %; L-T3 1.53 %; D-T3 1.38 %; 3-iodo-L-tyrosine 0.002 %;
 3,5-diodo-L-tyrosine 0.01 %; 3,3',5,5'-tetraiodothyroacetic acid 38.5 %.

References

1. Wheeler MH, Lazarus JH. Diseases of the Thyroid. London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall, 1994:107-115.
2. Pfannenstiel P, Sailer B. Schilddrüsenerkrankungen Diagnose und Therapie. Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH 1991;2:43-62,72-89.
3. Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. *Endocr Rev* 1990;11:5.
4. Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). *Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference*, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
5. Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1995:596.
6. Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, Kuba K, Marlash CN, Oppenheimer JH. Comparison of Effectiveness of Thyrotropin-Suppressive Doses of D- and L-Thyroxine in Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Med* 1984;3:475-481.
7. Wada N, Chiba H, Shimizu C, Kijima H, Kubo M, Kolke T. A Novel Missense Mutation in Codon 218 of the Albumin Gene in a Distinct Phenotype of Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia in a Japanese Kindred. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82(10):3246-3250.
8. Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

For further information, please refer to the appropriate operator's manual for the analyzer concerned, the respective application sheets, the product information, and the package inserts of all necessary components.

COBAS, COBAS E, ELECSYS, ENZYMU-TEST and MODULAR are trademarks of Roche. Other brand or product names are trademarks of their respective holders. INTRALIPID is a trademark of Fresenius Kabi AG. Significant additions or changes are indicated by a change bar in the margin. Changes to reagent barcode not parameters which have already been read in should be edited manually.
 © 2010, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68205 Mannheim
www.roche.com



Abstract

Background:

Many Studies had investigate the possible relation between Breast Cancer and Thyroid Disorders. This relation has been a subject of debate, Many researchers have suggested an increased risk of Hypothyroidism in women with breast cancer, others have suggested an increased risk of Hyperthyroidism , and others have not indicated any relation between breast cancer and thyroid disorders.

In this study we investigate the function of thyroid gland in patients with breast cancer and age-matched control individuals without breast or thyroid disease.

Methods:

Breast cancer patients (n=68), and healthy controls (n=25) were included in the study. Thyroid history was reported, Thyroid hormones (FT4,TSH) assays and ultrasound images were determined. Statistical analysis was performed by Chi-Square Test and t-test (p<0.005 significant).

Results:

Our data show that (94.1%) of breast cancer patients had invasive ductal carcinoma, and (61.76%) had positive receptors (ER+/PR+).

In this study, Obesity and Hormone Replacement Treatment were proved as risk factors in breast cancer patients (P<0,05).

Evaluation of thyroid function was based on serum thyroid hormone,the mean values for serum free T4 was 1.17 ± 0.20 ng/dl and the mean values for serum TSH was 3.7 ± 3.56 μ IU/ml for TSH in breast cancer patients, Therefor, for control group the mean values were 4.48 ± 0.75 ng/dl, $\pm 0.221.1$ and 1.7 ± 0.9 μ IU/m respectively. The differences between breast cancer patients and the control group in mean serum TSH levels was statistically significant.

The differences between breast cancer patients and the control group in mean serum free T4 levels was not statistically significant. These Values are compatible with Subclinical Hypothyroidism.

Conclusion:

These results indicate a significant relationship between breast cancer and Subclinical hypothyroidism (P<0,05), which could developing into Clinical Hypothyroidism.

Key words: Breast Cancer, Subclinical hypothyroidism, Risk factors.

Aleppo University
Faculty of Pharmacy
Department of Biochemistry and Microbiology



Investigating the Relationship between Thyroid Disorders and Breast Cancer

A thesis Submitted in partial for the requirements of Master degree In Laboratory Diagnosisfor

**Submitted by
|Aya Ali Zreik**

Supervised by

Dr.Raghda Lahdo

Teacher in Biochemistry and Microbiology
Faculty of pharmacy, Aleppo University

Assistant supervisor

Dr.Anwar Chammout

Teacher in Oncology Department
Faculty of medicine, Aleppo University

2015

Aleppo University

Faculty of Pharmacy

Department of Biochemistry and Microbiology



Investigating the Relationship between Thyroid Disorders and Breast Cancer

**A thesis Submitted in partial for the requirements of Master
degree In Laboratory Diagnosisfor**

**Submitted by
Aya Ali Zreik**

2015