



## مروری بر عوامل موثر در ابتلا به سرطان تیروئید در بیماران مبتلا به سرطان اولیه پستان

**حمید رضا یوسفی نوده:** مرکز تحقیقات طب پیشگیری و سلامت جمعیت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران  
**مهناز کلاتی:** مرکز تحقیقات طب پیشگیری و سلامت جمعیت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران  
**مریم هنردوست:** مرکز تحقیقات سلامت و سرطان پستان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات غد، پژوهشکده غد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول) [honardoost.m@iums.ac.ir](mailto:honardoost.m@iums.ac.ir)

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

سرطان پستان،  
سرطان تیروئید،  
وقوع هم‌زمان،  
مکانیسم‌های محتمل

**زمینه و هدف:** غد تیروئید و پستان دو محل شایع بدخیمی‌های زنانه هستند. از اواخر قرن نوزدهم، مشخص شد که سرطان‌های تیروئید یا غده پستانی ممکن است خطر ابتلا به سرطان‌های اولیه دوم را در محل دیگر افزایش دهند. از آن زمان به بعد، بسیاری از مطالعات بالینی مشاهده‌ای این فرضیه را تأیید کرده‌اند و بیش از یک نظریه برای توضیح این پدیده ایجاد شده است. از آنجایی که این دو غده هر دو دارای عملکرد ترشحی هستند و توسط محور هیپوتالاموس-هیپوفیز تنظیم می‌شوند، ممکن است مسیرهای مولکولی انکوژنیک مشترک داشته باشند. هدف این مقاله بررسی جامع ارتباط بین این دو سرطان است.

**روش کار:** مقاله حاضر یک مطالعه به روش مروری است که در پایگاه‌های اطلاعاتی خارجی شامل *web of science*، اسکوپوس، پاب‌مد، به همراه موتور جستجوی گوگل اسکالر؛ و پایگاه‌های ایرانی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، مگ-ایران، و ایران‌داک با استفاده از واژگان کلیدی "سرطان پستان"، "سرطان تیروئید"، "Breast cancer" و "Thyroid cancer" و در بازه زمانی پنج سال، بین سال‌های ۲۰۲۳-۲۰۱۷، به جستجو پرداخته شد.

**یافته‌ها:** مکانیسم‌های احتمالی، مانند تغییر هورمون، حمله خود ایمنی، استعداد ژنتیکی و نیز مداخلات پزشکی مانند شیمی‌درمانی و رادیوتراپی نیز می‌تواند خطر ابتلا به سرطان‌های اولیه دوم را افزایش دهد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعات مربوط به رابطه دقیق بین وقوع هم‌زمان سرطان سینه و تیروئید مطمئناً درک ما را از رفتارهای بیولوژیکی این دو بدخیمی و عملکرد بالینی مستقیم مبتنی بر شواهد بهبود داده و بینش جدیدی را در مورد طرح‌های تحقیقاتی، مدیریت بالینی و درمان بیماران مبتلا به سرطان تیروئید و پستان ارائه می‌دهد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Yousefi Nodeh HR, Kalati M, Honardoost M. A Review of Factors Affecting the Development of Thyroid Cancer in Patients with Primary Breast Cancer. *Razi J Med Sci*. 2024(18 Feb);30.190.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 4.0** صورت گرفته است.

## A Review of Factors Affecting the Development of Thyroid Cancer in Patients with Primary Breast Cancer

**Hamid Reza Yousefi Nodeh:** Preventive Medicine and Public Health Research Center, Iran university of Medical sciences, Tehran, Iran

**Mahanz Kalati:** Preventive Medicine and Public Health Research Center, Iran university of Medical sciences, Tehran, Iran

**Maryam Honardoost:** Breast Health and Cancer Research Center, Iran university of Medical sciences, Tehran, Iran, & Endocrinology Research Center, Institute of Endocrinology and Metabolism, Iran university of Medical sciences, Tehran, Iran (\* Corresponding author) honardoost.m@iums.ac.ir

### Abstract

**Background & Aims:** Thyroid and breast glands are two common sites of female malignancies. Since the late 19th century, it was recognized that thyroid or breast cancers may increase the risk of second primary cancers elsewhere. Since then, many observational clinical studies have confirmed this hypothesis and more than one theory has been developed to explain this phenomenon.

**Methods:** The present article is a review study that was conducted in foreign databases including Web-of-Science, Scopus, PubMed, along with the Google Scholar search engine; and the Iranian databases of the Academic Jihad Scientific Information Center, Magiran, and Irandoc were searched using the keywords "سرطان پستان", "سرطان تیروئید", "Breast cancer" and "Thyroid cancer" in a period of five years, between 2017-2023. Inclusion criteria in this study were research and review articles related to the relationship between breast cancer and thyroid cancer in the world, publication of articles in English or Persian, in domestic and foreign scientific journals, and access to the full text of the article, and irrelevant, repeated studies, with languages other than English or Farsi, weak connection with the purpose of the study, lack of appropriate implementation method, lack of necessary quality in terms of reporting the desired findings, books, dissertations, letters to the editor, editor's article, conference article, were discarded. In the search phase, the found articles were reviewed based on the inclusion criteria. Then, the remaining eligible articles were evaluated and analyzed in terms of content. The result of the initial search was 276 studies, of which 225 studies were removed after reviewing the title and purpose, 20 studies after reviewing the abstract, 15 studies after full text review, and 2 studies were added as a result of manual search. Finally, 18 studies were eligible for the current research. After the evaluation of these studies, the data were analyzed by comparing, summarizing and determining validity. Due to the wide range of studies on the relationship between thyroid gland and related diseases and breast cancer, in this review article, only the relationship between breast cancer and thyroid cancer has been discussed. Two hypotheses have been proposed for this relationship. First, human chorionic gonadotropin (hCG) produced by the placenta, because hCG has a similar thyroid-stimulating function as thyroid-stimulating hormone (TSH) and may promote breast cancer through the secretion of thyroid hormones (THs). Second, thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulated by lactation during the postpartum period stimulates not only TSH secretion and thus indirectly THs, but also prolactin (PRL), which can accelerate breast cancer progression. These hypotheses also explain the temporary increase in breast cancer risk during pregnancy, while estrogen inhibition by PRL may have a long-term preventive effect on breast cancer. Pregnancy-related hyperthyroidism may also be the predominant cause of thyroid disease in women in general, as well as tumors in the organs that thyroid hormone targets.

**Results:** Since these two glands both have a secretory function and are regulated by the hypothalamus-pituitary axis, they may have common oncogenic molecular pathways. However, other risk factors, including medical interventions and hormones, also play a role. The purpose of this article is to comprehensively investigate the relationship between these two cancers. Possible mechanisms, such as hormone changes, autoimmune attack, genetic predisposition, and other life-related factors are explored and discussed. Medical interventions such as chemotherapy and radiotherapy can also increase the risk of second primary cancers. Both the thyroid and the breast

### Keywords

Breast Cancer,  
Thyroid Cancer,  
Co-occurrence,  
Possible Mechanisms

Received: 05/08/2023

Published: 18/02/2024

require iodide to produce iodoproteins that participate in TH biosynthesis and breast milk as a source of nutrition for infants. The sodium iodide symporter (NIS), a membrane-bound glycoprotein, is located in the basal cell membrane. Its function is to transport and accumulate iodide ion (I<sup>-</sup>) inside the cell. NIS mediates active I<sup>-</sup> uptake in the thyroid, which is an important step in thyroid hormone biosynthesis. Besides the thyroid, NIS can mediate I<sup>-</sup> uptake in other tissues, such as salivary glands, gastric mucosa, and mammary glands. NIS expression has been observed in more than 80% of breast cancer samples and 23% of breast tumor margin samples. Benign breast diseases, such as fibroadenoma, show increased expression of NIS proteins and iodide accumulation. Not all second cancers are attributable to the molecular immunological environment, hormones, or the oncogenic effects of primary cancer treatments. Some sporadic cases may be attributed to genetic susceptibility and lifestyle factors. A large retrospective study among twins in Northern European countries found that heritability accounts for approximately 33% of cancer risk. Thyroid hormones (TH) have important effects on skeletal growth, basal metabolism, nervous system development, and cell proliferation and differentiation. Mammary glands are target tissues for THs and their effects are complex. Hypothyroidism after surgery is a common complication in thyroid cancer patients. Previous studies have shown that TH disorders, such as hyperthyroidism and hypothyroidism, can affect the risk of cancers arising from glandular epithelium.

Autoimmune thyroid diseases (ATD) include Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Two Hashimoto's thyroiditis-specific biomarkers, thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TgAb), are present in 90% of patients. Thyroid-stimulating hormone antibody (TSHRab), which can bind to TSHR and increase TH synthesis and release, is a specific biomarker for Graves' disease. Generally, the proposed mechanisms between ATD and cancer can be explained in two ways. On the one hand, the disordered immune system is not able to destroy cancer cells. On the other hand, a damaged immune system is prone to attack both normal and abnormal cells. A high rate of BC in ATD women was observed in 1975. The researchers found 18 BC cases in 1,810 cases of Hashimoto's thyroiditis, which was much higher than expected (3.19 cases). The relationship between ATD and BC has since been investigated. Since the 1940s, radioactive iodine (RAI) has been used in the treatment of hyperthyroidism. Radioactive iodine therapy after surgery is also used in patients with neck lymph node metastasis, distant metastasis and extrathyroidal extension. Radioactive iodine can be transferred to thyroid epithelial cells through NIS to exert a tumoricidal effect. NIS is also expressed in the breast, salivary lacrimal glands, ovaries, and gastric mucosa. Furthermore, BC cells have been shown to have functional expression of NIS. Regarding the possible increase in the incidence and mortality of the second primary malignancy, including breast cancer, concerns have been raised about radioactive iodine treatment.

**Conclusion:** The association between BC and TC has been evaluated. Patients who have either cancer history are at an increased risk of the other second primary cancer compared to the general population. "What is the mechanism?", this problem has been illustrated and explored partially. The shared common features may be the etiologies and possible causative factors of BC and TC. For example, the hormone effects of TH and E<sub>2</sub>, autoimmune attack, genetic predisposition and other life-related factors. However, some results remain inconsistent. Well-designed and large cohort studies are needed to prove the causative factors linking BC and TC. Further investigation into gene mutation and disordered gene expression underlying BC and TC development is promising. Complicated, different, and cross-talk signal pathways exploration is needed as well. On one hand, RAI therapy should be taken into consideration by clinicians when balancing the benefits and risks. On the other hand, systematic chemotherapy and partial external beam radiation can both affect the thyroid gland. Systematic chemotherapy and immunity therapy lack convincing evidence to support their relation with TC. Large cohort studies are needed to evaluate the oncogenic effect of external beam radiation on certain regions. Common tumorigenic pathways to BC and TC and shared risk factors can be screened. The studies on co-occurrence of BC and TC can reveal the biological behavior of two cancers and provide novel treatment strategies, which might guide clinical practice in the future.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Cite this article as:

Yousefi Nodeh HR, Kalati M, Honardoost M. A Review of Factors Affecting the Development of Thyroid Cancer in Patients with Primary Breast Cancer. *Razi J Med Sci.* 2024(18 Feb);30:190.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

## مقدمه

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۲، سرطان شایع‌ترین علت مرگومیر در جهان است که بیش از ۱۰ میلیون مرگ را در سال ۲۰۲۰ به خود اختصاص داده است که تقریباً یکی از شش مرگ در سراسر جهان را به همراه دارد (۱).

سرطان پستان (BC) و سرطان تیروئید (TC) از شایع‌ترین سرطان‌های تشخیص داده شده در زنان هستند که به ترتیب در رتبه اول و هفتم قرار دارند (۲). سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی تشخیص داده شده و دومین علت مرگومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان است و به دلیل نرخ بالای بقا و سن نسبتاً جوان در هنگام تشخیص، تعداد بازماندگان BC در حال افزایش است و بنابراین، احتمال تجربه سایر سرطان‌ها وجود دارد. پنج سرطان شایع در بازماندگان BC عبارت‌اند از: سرطان سینه طرف مقابل (بروز جمعی در طی ۸ سال ۰/۶۴٪)، سرطان سیستم ادراری (۰/۴۳٪)، سرطان ریه (۰/۳۱٪)، سرطان تیروئید (۰/۲۸٪) و ملانوما (۰/۲۱٪) (۳).

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز در بین زنان (۴، ۵) و دومین بدخیمی اولیه است که شیوع آن در زنان سه برابر بیشتر از مردان می‌باشد و به شدت با هورمون‌های زنانه مرتبط است (۶). سرطان‌های تیروئید نیز مانند سرطان سینه در مقایسه با سایر بدخیمی‌ها دارای پیش‌آگهی خوب و میزان عود کمتری هستند، اما در دو دهه اخیر به دلیل در دسترس بودن سونوگرافی و سیتولوژی آسپیراسیون با سوزن ظریف (FNAC)، بروز آن‌ها به تدریج افزایش یافته است (۷).

بیماران سرطان پستان در معرض خطر بالایی برای ایجاد سرطان تیروئید به خصوص در عرض ۳ سال می‌باشند (۳) که این خطر در بازماندگان سرطان پستان تقریباً دو برابر افزایش می‌یابد (۸). تخمین زده می‌شود که سرطان پستان متاستاتیک چهارمین منشأ شایع متاستاز به تیروئید باشد (۹).

سرطان پستان نیز شایع‌ترین بدخیمی ثانویه در بین بیماران مبتلابه سرطان تیروئید است (۸) زنان نجات‌یافته از سرطان تیروئید در مقایسه با جمعیت عمومی احتمال بیشتری برای ابتلا به سرطان سینه دارند (۱۰). خطر ابتلا به BC به دنبال TC ۲۱٪ تا ۸۹٪

و خطر TC به دنبال BC ۳۱٪ تا ۷۳٪ افزایش می‌یابد (۵). مطالعه اخیر نشان داده است که وقوع سرطان تمایز یافته تیروئید در زنان با سابقه سرطان پستان بالاتر از حد انتظار است و فراوانی سرطان پستان در کسانی که سابقه DTC دارند نیز بیشتر از حد انتظار است (۱۱).

سرطان‌های تیروئید و سینه شباهت‌های زیادی در بیولوژی دارند: هر دو در زنان شایع‌تر هستند و تحت تأثیر عوامل هورمونی و تولیدمثلی می‌باشند. (۱۲). مکانیسم‌های زیربنایی این رابطه دوسویه تا حد زیادی ناشناخته باقی می‌ماند، اما تأثیر عوامل مشترک مانند استعداد ژنتیکی، عوامل هورمونی از جمله استروژن، چاقی و سبک زندگی، اختلالات غدد درون ریز؛ و در برخی موارد اثرات ثانویه مربوط به درمان بدخیمی اولیه و همچنین برخی از عوامل اتیولوژیک ثابت شده است (۲).

مطالعات قبلی ارتباط بین هورمون‌های تیروئید و خطر سرطان سینه را گزارش کرده‌اند. سطح بالاتر استروژن و چاقی نیز در ایجاد TC و BC نقش دارند (۱۳).

همچنین اعتقاد بر این است که حساسیت ژنتیکی باعث بروز هم‌زمان BC و TC می‌شود (۲) بروز سرطان تیروئید در افرادی که بیش از دو خویشاوند درجه اول مبتلابه BC دارند، افزایش می‌یابد (۱۴).

برخی عوامل دیگر، از جمله سوگیری نظارتی، چاقی و دیابت نیز ممکن است در بروز هم‌زمان TC و BC نقش داشته باشند (۱۵). هدف این مقاله ارائه یک بررسی جامع از ارتباط بین TC و BC و مکانیسم‌های احتمالی آن است.

## روش کار

مقاله حاضر یک مطالعه به روش مروری (Narrative Review article) است که در پایگاه‌های اطلاعاتی خارجی شامل وب‌آوساینس (Web of Science)، اسکوپوس (Scopus)، پابمد (Pubmed)، به همراه موتور جستجوی گوگل اسکالر (Google Scholar)؛ و پایگاه‌های ایرانی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، مگایران (Magiran)، و ایران‌داک (IranDoc) با استفاده از واژگان کلیدی "سرطان پستان"، "سرطان

به‌غیراز تیروئید، NIS می‌تواند جذب I<sup>-</sup> را در بافته‌های دیگر، مانند غدد بزاقی، مخاط معده و غدد شیره واسطه کند. بیان NIS در بیش از ۸۰ درصد نمونه‌های سرطان پستان و ۲۳ درصد نمونه‌های حاشیه تومور پستان مشاهده شده است (۱۷). بیماری‌های خوش‌خیم پستان، مانند فیبروآدنوما، بیان بیشتری از پروتئین‌های NIS و تجمع یدید را نشان می‌دهند (۱۸، ۱۹).  
باین‌حال در برخی مطالعات نظیر Muller و همکاران، برخلاف دو مطالعه قبلی اظهار داشتند که در نظر گرفتن NIS به‌عنوان یک شاخص خاص از BC دشوار است. بیان نسبتاً بالاتر NIS به دلیل جایابی در سیتوپلاسم به‌جای غشای سلولی نشان‌دهنده جذب بالاتر یدید نیست. توضیح دیگر این پدیده این است که NIS ممکن است به دلیل روش معیوب تشخیص پروتئین NIS با NISAbs پلی‌کلونال بیش‌ازحد تخمین زده شود (۲۰).

## ۲. استعداد ژنتیکی

همه سرطان‌های دوم به محیط ایمن‌سازی مولکولی، هورمون‌ها یا اثرات انکوژنیک درمان‌های سرطان اول نسبت داده نمی‌شوند. برخی از موارد پراکنده ممکن است به حساسیت ژنتیکی و عوامل سبک زندگی نسبت داده شود. یک مطالعه گذشته‌نگر بزرگ در میان دوقلوها در کشورهای شمال اروپا نشان داد که وراثت‌پذیری تقریباً ۳۳ درصد از خطر سرطان را تشکیل می‌دهد (۲۱).

یک ارتباط خانوادگی بین سرطان تیروئید و پستان توسط مطالعه‌ای بر اساس پایگاه داده خانواده سرطان سوئد توسط Zheng و همکاران پیدا شد. بروز سرطان تیروئید در افرادی که  $\leq$  دو خویشاوند درجه اول مبتلابه BC دارند افزایش یافت ( $RR = 1/90$ ،  $RR = 2-63$ ،  $CI: 1/38-95$ ). ارتباط بین سرطان تخمدان و پروستات به دلیل جهش BRCA1/2 و اثرات هورمونی شناخته‌شده است. اما ارتباط ژنتیکی با BC و TC جدید بود (۲۲).

در مطالعه Cieszyńska و همکاران، ۱۰۸۳۲ بیمار مبتلابه سرطان سینه به مدت ۱۴ سال برای موارد جدید سرطان تیروئید پیگیری شدند. همه زنان برای سه جهش پایه لهستانی در BRCA1 (C61G،

تیروئید"، "Breast cancer" و "Thyroid cancer" در بازه زمانی پنج سال، بین سال‌های ۲۰۱۷-۲۰۲۳، به جستجو پرداخته شد.

معیارهای ورود در این مطالعه، مقالات پژوهشی مرتبط با ارتباط سرطان پستان با سرطان تیروئید در دنیا، انتشار مقالات به زبان انگلیسی یا فارسی، در مجلات علمی داخلی و خارجی، دسترسی به متن کامل مقاله، در نظر گرفته شد و مطالعات غیرمرتبط، تکراری، دارای زبان‌های غیر انگلیسی یا فارسی، ارتباط ضعیف با هدف مطالعه، فاقد روش اجرایی مناسب، فاقد کیفیت لازم از نظر گزارش یافته‌های موردنظر، کتاب، پایان‌نامه، نامه به سردبیر، مقاله سردبیر، مقاله کنفرانسی، کنار گذاشته شدند. در مرحله جستجو، مقالات یافت شده، براساس معیارهای ورود، مورد بررسی قرار گرفتند. سپس مقالات واجد شرایط باقی‌مانده، از نظر محتوایی ارزشیابی و تجزیه‌وتحلیل شدند. با توجه به وسیع بودن مطالعات در زمینه ارتباط غده تیروئید و بیماری‌های مرتبط با آن با سرطان پستان، در این مقاله مروری فقط به ارتباط سرطان پستان با سرطان تیروئید پرداخته شده است.

## یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع عوامل متعددی در رابطه با ارتباط بین دو سرطان پستان و تیروئید مطرح شده است. عواملی نظیر سمپورتر یدید سدیم (NIS)، استعداد ژنتیکی، هورمون‌ها و گیرنده‌های آن‌ها، بیماری‌های خودایمنی و اثرات سرطان‌زایی درمان‌ها می‌باشند به عنوان عوامل خطر معرفی می‌شوند که در ادامه به معرفی آن‌ها می‌پردازیم.

### ۱. سمپورتر یدید سدیم (NIS)

تیروئید و پستان هر دو برای تولید یدوپروتئین‌ها به یدید نیاز دارند که در بیوسنتز TH و شیر مادر به‌عنوان منبع تغذیه نوزادان شرکت می‌کنند (۱۶).

سمپورتر یدید سدیم (NIS)، یک گلیکوپروتئین متصل به غشاء، در غشای سلولی قاعده‌ای قرار دارد. وظیفه آن انتقال و تجمع یون یدید (I<sup>-</sup>) به داخل سلول است. NIS جذب فعال I<sup>-</sup> در تیروئید را واسطه می‌کند که گام مهمی در بیوسنتز هورمون تیروئید است.

در مطالعه Zervoudis و همکاران، داده‌های چهار کلینیک زنان در یونان (آتن، الکساندروپولیس، یونینا) و آلمان، از ژوئن ۲۰۱۷ تا ژوئن ۲۰۲۰ جمع‌آوری شد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول شامل ۵۸ تیروئید بود. گروه دوم (گروه شاهد) شامل ۵۰ بیمار با مشخصات یکسان از نظر سن، باروری، نوع بارداری، درمان عقیمی، تخمدان پلی کیستیک، منظم بودن چرخه قاعدگی، تراکم پستان، BMI، سابقه خانوادگی سرطان، رزوس گروه خونی و نتایج بافت‌شناسی سرطان پستان بودند. نتایج حاکی از آن بود که جهش‌های ژنتیکی، تا حدودی می‌تواند یک عامل خطر برای ابتلا به هر دو سرطان باشد (۲۳).

### ۳. هورمون‌ها و گیرنده‌های آن‌ها

هورمون‌های تیروئید (TH) اثرات مهمی بر رشد اسکلتی، متابولیسم پایه، رشد سیستم عصبی و تکثیر و تمایز سلولی دارند. غدد پستانی بافته‌ای هدف برای THs هستند و اثرات آن‌ها پیچیده است. کم‌کاری تیروئید پس از جراحی یک عارضه شایع در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اختلالات TH، مانند پرکاری تیروئید و کم‌کاری تیروئید، می‌تواند بر خطر سرطان‌های ناشی از اپیتلیوم غده تأثیر بگذارد (۲۴).

در مطالعه Zervoudis و همکاران، عوامل و تغییرات هورمونی از عواملی بود که تصور می‌شد خطر ابتلا به سرطان تیروئید را پس از درمان سرطان سینه افزایش می‌دهد و تغییرات هورمونی در زنانی که بچه‌های زیادی دارند یا سقط‌جنین دارند می‌تواند یک عامل خطر برای ابتلا به هر دو سرطان پستان و تیروئید باشد (۲۳).

در مطالعه Li و همکاران (۱۹۹۲ تا ۲۰۱۱)، ۸۴۲ بیمار مبتلا به سرطان سینه و متعاقباً سرطان تیروئید وارد مطالعه شدند که از عوامل مؤثر بر نسبت‌های بروز استاندارد شده سرطان سینه و سرطان تیروئید، درجه و بیان مثبت ER/PR گزارش شد (شکل ۱) (۳).

در مطالعه Advani و همکاران، SIR برای PTC بعد از تومورهای پستان گیرنده هورمونی (HR) + (در مقابل -HR) و مرحله II یا III (در مقابل مرحله I-0) بالاتر بود. خطر ابتلا به سرطان پستان ۱/۲ برابر (۲۰۳۸)

CHEK2 در 4153delA, 5382insC) و چهار جهش در CHEK2 (1100delC, IVS2 + 1G/A, del5395, I157T) ژنوتیپ شدند. از ۱۰۸۳۲ زن، ۵۳ نفر (۰/۴۹) به دومین سرطان اولیه تیروئید مبتلا شدند. خطر ابتلای ده‌ساله به سرطان تیروئید در زنانی که دارای جهش CHEK2 بودند (۰/۱۵) بیشتر از زنانی بود که جهش نداشتند (۰/۰۹). نسبت خطر تعدیل‌شده با سن برای ابتلا به سرطان تیروئید ۱/۸۹ (۰/۴۶-۰/۷۹؛ P=۰/۳۸) برای افرادی که دارای جهش کوتاه‌کننده پروتئین CHEK2 بودند و ۲/۷۵ (۱/۲۹-۵/۸۵؛ P=۰/۰۰۹) برای کسانی که دارای جهش CHEK2en بودند، به دست آمد (۸).

در مطالعه Li و همکاران، ۸۰ بیمار سرطان پستان (از ژانویه ۲۰۲۰ تا ژانویه ۲۰۲۲) مورد بررسی قرار گرفت که تفاوت آماری در داده‌های آنتی‌ژن تکثیر هسته‌ای بین گروه مشاهده (سرطان پستان با ضایعات تیروئید) و گروه کنترل (سرطان پستان ساده) وجود داشت (۰/۰۵) ( $P < 0.05$ ) و در ادامه تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که شاخص آنتی‌ژن تکثیر هسته‌ای از عوامل التهابی پرخطر برای ضایعات تیروئید ترکیبی هستند ( $P < 0.05$ ) (۳).

در مطالعه گذشته‌نگر (۱۹۹۹ تا ۲۰۱۳) Huang و همکاران، ۱۳۹۷۸ بیمار BC شناسایی شدند که در میان آن‌ها ۲۴۷ (۱/۸٪) TC داشتند که سابقه خانوادگی بدخیمی تنها عامل خطر مستقل (نسبت شانس = ۱/۴۵۷، P=۰/۰۲۵) برای ایجاد TC در بیماران مبتلا به BC بود (۵).

در مطالعه گذشته‌نگر (۲۰۱۷-۱۹۷۵) Fu و همکاران که بر روی بیماران مبتلا به BC و TC انجام شد، بیان mRNA پروتئین COMP (پروتئین ماتریکس الیگومریک غضروف) به‌طور قابل‌توجهی در BC و TC با تجزیه و تحلیل پایگاه داده GEO بیان شد. بیان پروتئین COMP در هر دو بافت BC و TC به‌دست‌آمده از همان بیماران، توسط IHC افزایش یافت بیان پروتئین COMP با بقای کلی بدتر در BC (مرحله II-IV) و TC در ارتباط بود. GSEA نشان داد که پاسخ استروژن و مسیرهای انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (EMT) در هر دو گروه TC- و BC- COMP با بیان بیش‌ازحد غنی شده است (۱۳).

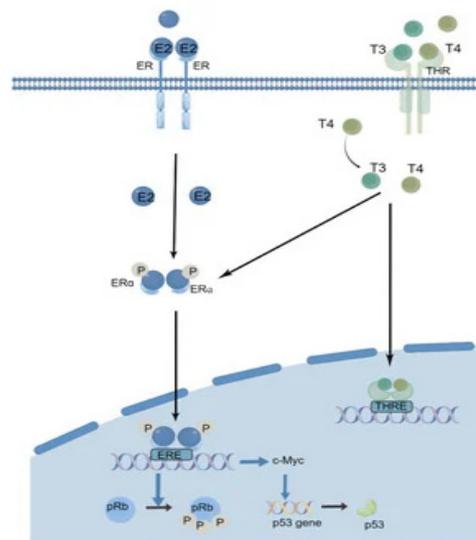
ممکن است یک اثر پیشگیرانه طولانی مدت بر سرطان پستان داشته باشد. پرکاری تیروئید مرتبط با بارداری همچنین ممکن است علت غالب بیماری تیروئید در زنان به طور کلی و همچنین تومورها در اندام‌هایی باشد که هورمون تیروئید آن‌ها را هدف قرار می‌دهد (۱۱).

#### ۴. بیماری‌های خودایمنی

بیماری‌های خودایمنی تیروئید (ATD) شامل بیماری گریوز و تیروئیدیت هاشیموتو است. دو نشانگر زیستی اختصاصی تیروئیدیت هاشیموتو، آنتی‌بادی پراکسیداز تیروئید (TPOAb) و آنتی‌بادی تیروگلوبولین (TgAb)، در ۹۰ درصد بیماران وجود دارد (۲۶). آنتی‌بادی هورمون محرک تیروئید (TSHRab)، که می‌تواند با TSHR متصل شود و سنتز و آزادسازی TH را افزایش دهد، یک نشانگر زیستی خاص برای بیماری گریوز است. به طور کلی، مکانیسم‌های پیشنهادی بین ATD و سرطان را می‌توان به دو روش توضیح داد. از یک طرف، سیستم ایمنی نابسامان قادر به از بین بردن سلول‌های سرطان‌زا نیست. از سوی دیگر، سیستم ایمنی آسیب‌دیده مستعد حمله به سلول‌های طبیعی و سلول‌های غیرطبیعی است (۲۷). میزان بالای BC در زنان ATD در سال ۱۹۷۵ مشاهده شد. محققان ۱۸ مورد BC را در ۱۸۱۰ مورد مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو تشخیص دادند که بسیار بیشتر از تعداد مورد انتظار بود (۳/۱۹ مورد). رابطه بین ATD و BC از آن زمان مورد تحقیق قرار گرفته است (۲۸).

#### ۵. اثرات سرطان‌زایی درمان‌ها برای سرطان اولیه

از دهه ۱۹۴۰، ید رادیواکتیو (RAI) در درمان پرکاری تیروئید استفاده شده است. ید رادیواکتیو درمانی پس از جراحی نیز در بیماران مبتلا به متاستاز غدد لنفاوی گردن، متاستاز دوردست و اکستشن خارج تیروئیدی استفاده می‌شود. ید رادیواکتیو می‌تواند از طریق NIS به سلول‌های اپیتلیوم تیروئید منتقل شود تا اثر تومورکشی را انجام دهد. NIS همچنین در پستان، غدد اشکی بزاقی، تخمدان‌ها و مخاط معده بیان می‌شود (۲۹). علاوه بر این، ثابت شده است که سلول‌های BC بیان عملکردی NIS را دارند. با توجه به



شکل ۱- مسیر مشترک پیام‌رسانی هورمون‌های تیروئیدی و استروژنی (۳)

PTC پس از  $CI = 1/16 - 1/26$ ؛  $SIR = 1/21$ ؛  $N =$  افزایش یافت و در طول زمان از زمان شروع PTC ثابت بود، اما فقط برای مرحله II-0 و HR + سرطان سینه افزایش یافت (۲۵). در مطالعه Fu و همکاران، نیز در مطالعه خود اشاره کرده‌اند که اکثر بیماران BC گیرنده هورمونی BC - HR) مثبت بودند (۱۳). در مطالعه Li و همکاران، تفاوت آماری در مقایسه داده‌های گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و تایپ مولکولی بین گروه مشاهده (سرطان پستان با ضایعات تیروئید) و گروه کنترل (سرطان پستان ساده) وجود نداشت ( $P > 0.05$ ) (۳).

در مطالعه Kurata ۲ فرضیه برای این ارتباط ارائه شده است. اول، گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) تولید شده توسط جفت، زیرا hCG عملکردی مشابه برای تحریک تیروئید به عنوان هورمون محرک تیروئید (TSH) دارد و ممکن است سرطان سینه را از طریق ترشح هورمون‌های تیروئید (THs) افزایش دهد. دوم، هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) که با شیر دادن در دوران نفاس تحریک می‌شود، نه تنها ترشح TSH و بنابراین به طور غیرمستقیم THs، بلکه پرولاکتین (PRL) را نیز تحریک می‌کند که می‌تواند باعث تسریع پیشرفت سرطان سینه شود. این فرضیه‌ها، افزایش موقتی خطر سرطان سینه در زمان بارداری را نیز توضیح می‌دهند، در حالی که مهار استروژن توسط PRL



شکل ۲- مکانیسم‌های محتمل در ارتباط بین دو سرطان پستان و تیروئید (۲)

نداشت (۳۲).

در مطالعه Cieszyńska و همکاران، در بیماران مبتلابه سرطان سینه، افزایش در خطر سرطان تیروئید مرتبط با پرتودرمانی مشاهده نشد. اما کاهش قابل توجه مرزی در خطر سرطان تیروئید مرتبط با شیمی‌درمانی وجود داشت (۲۸/۹۷-۰/۰؛ HR = ۰/۵۲؛ P = ۰/۰۴) (۸).

### نتیجه‌گیری

مکانیسم‌های احتمالی، مانند تغییر هورمون، حمله خود ایمنی، استعداد ژنتیکی و نیز مداخلات پزشکی مانند شیمی‌درمانی و رادیوتراپی نیز می‌تواند خطر ابتلا به سرطان‌های اولیه دوم را افزایش دهد (شکل ۲). مطمئناً مطالعات مربوط به رابطه دقیق بین وقوع هم‌زمان سرطان سینه و تیروئید درک ما را از رفتارهای بیولوژیکی این دو بدخیمی و عملکرد بالینی مستقیم مبتنی بر شواهد بهبود داده و بینش جدیدی را در مورد طرح‌های تحقیقاتی، مدیریت بالینی و درمان بیماران مبتلابه سرطان تیروئید و پستان ارائه می‌دهد.

### References

1. Wang CW, Lin KY, Lin YJ, Khalil MA, Chu KL, Chao TK. A Soft Label Deep Learning to Assist Breast Cancer Target Therapy and Thyroid Cancer Diagnosis. *Cancers* (Basel). 2022;14(21):5312.
2. Lu M, Liu H, Zheng B, Sun S, Chen C. Links between Breast and Thyroid Cancer: Hormones,

افزایش احتمالی بروز و مرگ‌ومیر بدخیمی دوم اولیه، از جمله سرطان سینه، نگرانی‌هایی در مورد درمان با ید رادیواکتیو مطرح شده است (۳۰).

پژوهش بزرگی توسط Kitahara شامل ۱۸۸۰۵ بیمار با پیگیری طولانی‌مدت انجام شد. این مطالعه نشان داد که به ازای هر ۱۰۰۰ بیمار پس از درمان RAI، ۱۸ تا ۳۰ مورد مرگ ناشی از سرطان جامد رخ می‌دهد (۴ تا ۶ مورد BC). بخش بزرگی از این مرگ‌ومیرها بیش از ۲۰ سال پس از درمان RAI رخ می‌دهد (۳۱).

در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر Piek و همکاران (۲۰۲۰-۱۹۸۹) که از ثبت سرطان هلند (NCR) بازبایی شده است، نسبت شانس تعدیل‌شده با سن برای ایجاد BC و به دنبال آن TC در بیماران که شیمی‌درمانی و رادیوتراپی دریافت کرده‌اند، به‌طور معنی‌داری افزایش نیافته بود (۴).

در مطالعه Tran و همکاران، داده‌های زنانی که از سال ۱۹۳۴ تا ۲۰۰۵ در فرانسه، ایتالیا و سوئد برای سرطان تیروئید متمایز تحت درمان قرار گرفته بودند، گردآوری شدند. از ۸۴۷۵ زن، ۳۳۵ نفر مبتلابه سرطان پستان در طول متوسط زمان پیگیری ۱۲/۷ سال از زمان تشخیص، تشخیص داده شدند. به‌طور کلی، خطر ابتلا به سرطان پستان بین زنان تحت درمان با I-131 یا عدم درمان تفاوتی نداشت (خطر نسبی = ۱/۰۷، ۱/۳۵- CI: ۰/۸۴). باین‌حال، خطر ابتلا به سرطان پستان با افزایش فعالیت تجمعی I-131، بدون انحراف قابل‌توجه از خطی بودن (خطر نسبی اضافی در ۱۰۰ mCi = ۱۷٪، CI: ۲٪ تا ۳۸٪) افزایش یافت. خطر بالاتر مرتبط با فعالیت تجمعی I-131  $\geq 100$  mCi و  $\leq 400$  mCi به ۴ (CI: -۴ تا ۱۳) و ۴۲ (CI: -۸ تا ۹۳) به ترتیب مورد سرطان پستان اضافی در هر ۱۰۰۰۰ نفر ترجمه-سال شد (۱۰).

در مطالعه Drozd و همکاران، زنان مبتلابه سرطان متمایز تیروئید پس از حادثه چرنوبیل در بلاروس و  $\geq 19$  سال در زمان جراحی تیروئید ثبت‌نام کردند: بیماران تحت درمان با ید رادیواکتیو (n=۱۱۱) و گروه کنترل با سن مشابه که درمان با ید رادیواکتیو دریافت نکرده بودند (n=۹۰). نتایج حاکی از آن بود که یک مورد سرطان پستان به‌تازگی در بین بیماران RAI تشخیص داده شد، اما هیچ‌یک در گروه کنترل وجود

- Genetic Susceptibility and Medical Interventions. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20):5117.
3. Li S, Yang J, Shen Y, Zhao X, Zhang L, Wang B, et al. Clinicopathological features, survival and risk in breast cancer survivors with thyroid cancer: an analysis of the SEER database. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1-10.
  4. Piek MW, de Boer JP, van Duijnhoven F, van der Wal JE, Vriens M, van Leeuwen RS, et al. The co-occurrence of both breast-and differentiated thyroid cancer: incidence, association and clinical implications for daily practice. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1-10.
  5. Huang Ns, Chen Xx, Wei Wj, Mo M, Chen Jy, Ma B, et al. Association between breast cancer and thyroid cancer: A study based on 13 978 patients with breast cancer. *Cancer Med*. 2018;7(12):6393-400.
  6. Lee E, Jeong SH, Nam CM, Jun JK, Park E-C. Role of breast cancer screening in the overdiagnosis of thyroid cancer: results from a cross-sectional nationwide survey. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):64.
  7. Kaur J, Sharma S, Bhasin TS, Agarwal R, Mannan R. A rare incidental case of an occult breast carcinoma micrometastasis in papillary thyroid carcinoma: A view within a view. *Thyroid Research and Practice*. 2018;15(3):142-6.
  8. Cieszyńska M, Kluźniak W, Wokolorczyk D, Cybulski C, Huzarski T, Gronwald J, et al. Risk of second primary thyroid cancer in women with breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):957.
  9. Ghias AF, Epps G, Cottrill E, Mardekian SK. Multifocal metastatic breast carcinoma to the thyroid gland histologically mimicking C cell lesions. *Case Reports in Pathology*. 2019;2019.
  10. Tran TVT, Rubino C, Allodji R, Andruccioli M, Bardet S, Diallo I, et al. Breast cancer risk among thyroid cancer survivors and the role of I-131 treatment. *Br. J. Cancer*. 2022;127(12):2118-24.
  11. Kurata A. Differentiated thyroid cancer: Why does it affect predominantly women during the reproductive period and have higher incidence of mutual association with breast cancer? *Med. Hypotheses*. 2019;122:5-7.
  12. Lucotte E, Sugier P, Lefranc A, Boland A, Deleuze J, Ostroumovae E, et al. Analysis of the pleiotropy between breast cancer and thyroid cancer. *RESP*. 2020;68:S140.
  13. Fu J, He M, Wu Q, Zhang X, Qi X, Shen K, et al. The clinical and genetic features in patients coexisting primary breast and thyroid cancers. *Front. Endocrinol*. 2023;14:1136120.
  14. Miasaki FY, Saito KC, Yamamoto GL, Boguszewski CL, de Carvalho GA, Kimura ET, et al. Thyroid and Breast Cancer in 2 Sisters With Monoallelic Mutations in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene. *J. Endocr. Soc*. 2022;6(4):bvac026.
  15. Nguyen TMT, Pham HNH, Do TA, Pham KH, Van Nguyen C. Metachronous papillary thyroid carcinoma and hereditary breast carcinoma with BRCA1 mutation in a Vietnamese woman: A case report. *IJSCR*. 2023;106:108249.
  16. Smyth P. The thyroid, iodine and breast cancer. *BCR*. 2003;5(5):1-4.
  17. Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O, Dohan O, Zuckier LS, Hua Zhao Q, et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat. Med*. 2000;6(8):871-8.
  18. Ryan J, Curran CE, Hennessy E, Newell J, Morris JC, Kerin MJ, et al. The sodium iodide symporter (NIS) and potential regulators in normal, benign and malignant human breast tissue. *PLoS One*. 2011;6(1):e16023.
  19. Berger F, Unterholzner S, Diebold J, Knesewitsch P, Hahn K, Spitzweg C. Mammary radioiodine accumulation due to functional sodium iodide symporter expression in a benign fibroadenoma. *BBRC*. 2006;349(4):1258-63.
  20. Muller I, Barrett-Lee PJ, editors. The antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer. *Semin. Cancer Biol*; 2020: Elsevier.
  21. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA*. 2016;315(1):68-76.
  22. Zheng G, Yu H, Hemminki A, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Familial associations of female breast cancer with other cancers. *IJC*. 2017;141(11):2253-9.
  23. Zervoudis S, Iatrakis G, Markja A, Tsatsaris G, Bothou A, von Tempelhoff GF, et al. Risk Factors of Synchronous Breast and Thyroid Cancer: A Controlled Multicenter Study and Review of the Literature. *Mater. Sociomed*. 2021;33(4):298.
  24. Kitahara CM, de Vathaire F, Boutron-Ruault M-C, Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Relat. Cancer*. 2020;27(4):245-59.
  25. Advani PG, Morton LM, Kitahara CM, de Gonzalez AB, Ramin C, Haymart MR, et al. Assessment of surveillance versus etiologic factors in the reciprocal association between papillary thyroid cancer and breast cancer. *Cancer Epidemiol*. 2021;74:101985.
  26. Medici M, Porcu E, Pistis G, Teumer A, Brown SJ, Jensen RA, et al. Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS Genet*. 2014;10(2):e1004123.
  27. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with

malignancies. *ARD*. 2001;60(5):433-41.

28. Itoh K, Maruchi N. Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*. 1975;306(7945):1119-21.

29. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr. Rev.* 2014;35(1):106-49.

30. Dadachova E, Carrasco N, editors. The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): imaging and therapeutic applications. *Semin. Nucl. Med.*; 2004: Elsevier.

31. Kitahara CM, De Gonzalez AB, Bouville A, Brill AB, Doody MM, Melo DR, et al. Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Intern. Med.* 2019;179(8):1034-42.

32. Drozd V, Schneider R, Platonova T, Panasiuk G, Leonova T, Oculevich N, et al. Feasibility study shows multicenter, observational case-control study is practicable to determine risk of secondary breast cancer in females with differentiated thyroid carcinoma given radioiodine therapy in their childhood or adolescence; findings also suggest possible fertility impairment in such patients. *Front. Endocrinol.* 2020;11:567385.