



Азимова Махбуба Аброржон кизи, Насырова Хуршидахон Кудратуллаевна
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНДА ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ ДИСФУНКЦИЯСИ МАСАЛАЛАРИ

Азимова Махбуба Аброржон кизи, Насырова Хуршидахон Кудратуллаевна
Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ON THE ISSUE OF THYROID DYSFUNCTION IN BREAST CANCER

Azimova Makhbuba Abrorjon kizi, Nasirova Khurshidakhon Kudratullaevna
Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: azimovamakhbuba@gmail.com

Резюме. Кўкрак беzi саратони (КБС) аёллар орасида энг кенг тарқалган онкологик касаллик ҳисобланади. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, қалқонсимон без дисфункциялари, жумладан гипотиреоз, гипертиреоз ва аутоиммун касалликлар КБС ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бироқ, бу боғлиқлик ҳанузгача баҳсли масала бўлиб қолмоқда. Ушбу тадқиқотнинг мақсади КБС билан оғриган беморларда қалқонсимон без функциясидаги ўзгаришларни аниқлаш ва махсус терапиянинг қалқонсимон без ҳолатига таъсирини баҳолашдир. Тадқиқотда гормонал ва иммунологик кўрсаткичлар, шунингдек, даволаш жараёнида қалқонсимон без функциясидаги ўзгаришлар динамикаси таҳлил қилинади. Олинган натижалар патогенетик механизмларни чуқурроқ тушунишга ва КБС ҳамда унга ҳамроҳ эндокрин бузилишлари бўлган беморларни оптимал даволаш ёндашувларини ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин.

Калим сўзлар: сут беzi саратон, қалқонсимон без, гипотиреоз, гипертиреоз, кимётерапия, гормонал терапия, радиоактив йод, тиреоид гормонлари, аутоиммун бузилишлар.

Abstract. Breast cancer (BC) is the most common oncological disease among women. Studies suggest that thyroid dysfunctions, including hypothyroidism, hyperthyroidism, and autoimmune disorders, may be associated with the development of BC. However, this relationship remains a subject of debate. The aim of this study is to identify thyroid dysfunction in patients with BC and to assess the impact of specific therapy on thyroid function. The study analyzes hormonal and immunological parameters, as well as the dynamics of thyroid function changes during treatment. The obtained results may contribute to a deeper understanding of the pathogenic mechanisms and the development of optimal approaches to the treatment of patients with BC and coexisting endocrine disorders.

Keywords: breast cancer, thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism, chemotherapy, hormone therapy, radioactive iodine, thyroid hormones, autoimmune disorders.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространённым онкологическим заболеванием среди женщин и занимает второе место среди причин смертности от рака [1]. По данным М. Тилляшайхова и соавт. (2024), в Узбекистане РМЖ на протяжении последних 12 лет остаётся лидирующей патологией в структуре онкозаболеваемости, демонстрируя тенденцию к росту.

Поскольку РМЖ относится к гормонозависимым опухолям, исследования показывают, что он чаще встречается у людей с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), особенно при высокой распространённости зоба и гипотиреоза, по сравнению с эутиреозом или гипертиреозом [2,3]. Кроме того, отмечено, что патологии ЩЖ чаще диагностируются у женщин, страдающих РМЖ [4,5]. Согласно данным различных авторов, практически все виды заболеваний ЩЖ,

включая узловую гиперплазию, гипертиреоз и даже рак щитовидной железы, могут быть связаны с РМЖ [6].

Хотя взаимосвязь между заболеваниями ЩЖ и РМЖ остаётся предметом дискуссий, исследования подтверждают, что частота выявления РМЖ выше у пациентов с патологиями щитовидной железы [2,6]. Кроме того, установлено, что риск развития РМЖ увеличивается после тиреоидэктомии [7]. В то же время существуют данные о возможной защитной роли гипотиреоза в отношении РМЖ [8]. Дефицит циркулирующих гормонов ЩЖ может провоцировать избыточную продукцию пролактина и эстрогена в эпителии молочных желез, что способствует развитию опухоли [9].

Гипертиреоз, в свою очередь, также ассоциируется со сниженным риском РМЖ, что может объяснять более медленный рост опухоли у пациентов с гиперти-

реозом и неоперабельным раком молочной железы [9]. Однако есть исследования, указывающие на связь гипертиреоза с развитием РМЖ у женщин в менопаузе [10].

На данный момент роль гормонов ЩЖ в патогенезе РМЖ остаётся недостаточно изученной [11]. Если данная взаимосвязь будет окончательно доказана, оценка функции щитовидной железы может стать дополнительным инструментом скрининга риска РМЖ. Учитывая ограниченное количество исследований, посвящённых связи заболеваний ЩЖ и РМЖ среди узбекских пациентов, в рамках настоящего исследования оцениваются функциональное состояние ЩЖ и уровни тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) у пациенток с РМЖ до операции. Это позволит определить возможную связь между патологиями ЩЖ и риском развития и прогрессирования РМЖ.

Цель исследования Выявить тиреоидную дисфункцию у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) на фоне химиотерапии и определить влияние специфической терапии на функциональный статус щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось по методу «случай-контроль» в РСНПМЦ онкологии и радиологии, а также в центре ядерной медицины «N-medical» с ноября 2023 по декабрь 2024 года. В исследование были включены пациентки с РМЖ, получающие нео- и адъювантную химиотерапию, а также лица без РМЖ, составившие контрольную группу.

Согласно предыдущим исследованиям, распространённость антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) у женщин с РМЖ составляла 34% по сравнению с 36% в контрольной группе. Учитывая коэффициент распределения 0,55, уровень значимости 5% и мощность теста не менее 80%, минимальный размер выборки для контрольной и экспериментальной групп был определён в 30 и 83 участника соответственно.

Перед включением в исследование у всех участников было получено информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом.

Клиническая оценка проводилась путем первичного медицинского осмотра. За день до начала терапии в обеих группах определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и антител к ТПО методом радиоиммунного анализа.

Нормальные референсные значения гормонов щитовидной железы:

ТТГ: 0,5–4,5 мкМЕ/мл

Т3: 80–200 пг/мл

Т4: 4–12 нг/мл

Уровень анти-ТПО более 40 Ед/мл считался положительным.

Дополнительно оценивалась степень поглощения радиофармпрепарата 18-ФДГ тканями щитовидной железы в сравнении с патологическим процессом в молочной железе и регионарными лимфоузлами.

Статистическая обработка данных. Для анализа данных использовалось программное обеспечение SPSS v.19.

Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова.

Для сравнения данных между группами применялись:

t-тест Стьюдента (для нормально распределённых данных)

Тест Манна-Уитни (непараметрический аналог t-теста)

Критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера для анализа таблиц сопряжённости.

Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

Результаты исследования. В исследование были включены 86 пациенток с подтверждённым раком молочной железы (экспериментальная группа) и 30 пациенток без онкологического заболевания (контрольная группа).

Таблица 1. Демографические данные исследуемой популяции

Параметры изучения	Градации	Группы исследования		P-значение
		РМЖ, n=86	Контроль, n=30	
Возраст	Диапазон	21-73	32-61	0,682
	Средний	48,3±4,7	47,5±5,2	
ТТГ	(Mlu/ml)	2,59±0,85	3,18±0,48	0,017
Т4	(ng/ml)	7,42±0,57	8,73±0,63	0,003
Т3	(Pg/ml)	105,34±3,71	133,28±4,29	0,05
Анти-ТПО	(lu/ml)	34,71±3,3	19,5±5,1	0,05
ТТГ	Норма	72 (83,7%)	23 (76,7%)	0,34
	Повышение	6 (7,0%)	5 (16,6%)	
	Снижение	8 (9,3%)	2 (6,7%)	
Т4	Норма	78 (90,7%)	27 (90,0%)	0,14
	Повышение	4 (4,6%)	1 (3,3%)	
	Снижение	4 (4,6%)	2 (6,6%)	
Т3	Норма	73 (84,9%)	28 (93,3%)	0,017
	Повышение	1 (1,1%)	-	
	Снижение	12 (13,9%)	2 (6,7%)	
Анти-ТПО	Позитив	19 (22,1%)	3 (10,0%)	0,044
	Негатив	67 (77,9%)	27 (90,0%)	

Таблица 2. Анализ гормонального статуса в зависимости от гистологического типа опухоли

Параметры изучения	Градации	Группы исследования		Р-значение
		Инвазивный РМЖ, n=59	Протоковый РМЖ, n=27	
Возраст	Диапазон	21-57	25-73	0,572
	Средний	46,1±5,3	47,9±6,2	
ТТГ	(Млу/ml)	2,65±0,9	2,41±0,8	0,037
Т4	(ng/ml)	7,23±0,7	7,68±0,6	0,023
Т3	(Pg/ml)	104,9±2,9	19, 8±3,9	0,056
Анти-ТПО	(Iu/ml)	33, 1±2,4	37,5±5,1	0,07
ТТГ	Норма	53 (89,8%)	19 (70,4%)	0,280
	Повышение	3 (5,1%)	3 (11,1%)	
	Снижение	3 (5,1%)	5 (18,5%)	
Т4	Норма	56 (94,9%)	22 (87,5%)	0,415
	Повышение	1 (1,7%)	3 (4,2%)	
	Снижение	2 (5,1%)	2 (4,2%)	
Т3	Норма	51 (86,5%)	21 (87,5%)	0,710
	Повышение	1 (1,7%)	-	
	Снижение	7 (11,8%)	3 (12,5%)	
Анти-ТПО	Позитив	10 (16,9%)	4 (16,7%)	0,015
	Негатив	49 (83,1%)	20 (83,3%)	

Таблица 3. Ассоциации между функциональными тестами щитовидной железы в группах случая и контроля

	Отношение риска	ДИ%
Тироидная дисфункция	1,107	0,54-2,28
Т3 дисфункция	2,061	0,54-7,87
Т4 дисфункция	0,561	0,13-2,35
ТТГ дисфункция	0,52	0,21-1,31

Возраст участников варьировал от 21 до 73 лет в группе пациенток с РМЖ (средний возраст 48,3 ± 4,7 года) и от 32 до 61 года в контрольной группе (47,5 ± 5,2 года). Различия в возрасте между группами были статистически незначимыми (p = 0,682). Результаты функционального теста щитовидной железы, а также средние значения уровней Т3, Т4, ТТГ и анти-ТПО представлены в таблице 1.

Исследование показало, что различие в уровнях ТТГ между группами пациентов и контрольной группой не достигло статистической значимости (p = 0,166). Однако были выявлены значительные различия в средних значениях Т4 (p = 0,001), Т3 (p < 0,017) и анти-ТПО (p = 0,05) между этими группами. Для оценки различий в количестве пациентов с нормальными, повышенными и пониженными показателями использовались критерий хи-квадрат и точный тест Фишера. Анализ подтвердил значимые различия между группами по уровню Т3 (p = 0,017) и анти-ТПО (p = 0,044), тогда как различия в уровнях ТТГ (p = 0,34) и Т4 (p = 0,14) не были статистически значимыми.

Анализ гормонального статуса в зависимости от гистологического типа опухоли (табл. 2) показал, что среди 86 пациенток с РМЖ 59 (68,6%) имели инвазивную карциному, а 27 (31,4%) – протоковую карциному. Возраст пациенток с инвазивной карциномой варьировался от 21 до 57 лет (в среднем 46,1 ± 5,3 года), а с протоковой карциномой – от 25 до 73 лет (в среднем 47,9 ± 6,2 года). Различия средних возрастных показателей между группами оказались статистически незначимым (p = 0,572).

Как представлено в таблице 2, средние уровни ТТГ, Т4, Т3 и анти-ТПО у пациенток с инвазивной протоковой карциномой и протоковой карциномой in

situ не демонстрировали статистически значимых различий (p > 0,05).

Анализ распределения сниженных, повышенных и нормальных значений этих показателей в обеих группах также не выявил значимой разницы (p = 0,884 для ТТГ, p = 0,302 для Т4, p = 0,824 для Т3 и p = 0,500 для анти-ТПО), что представлено в Таблице 3.

При сравнении двух групп по количеству поражённых лимфатических узлов установлено, что среднее число поражённых узлов составило 3,29 в группе инвазивной протоковой карциномы и 1,65 в группе протоковой карциномы in situ. Это различие было статистически значимым (p = 0,018), что указывает на более выраженное метастатическое поражение лимфоузлов при инвазивной форме заболевания.

Обсуждение. Ряд исследований указывает на более высокую распространённость заболеваний щитовидной железы среди женщин с раком молочной железы. Было выявлено, что узловая гиперплазия, гипертиреоз и даже карцинома щитовидной железы могут быть связаны с раком молочной железы [6,12]. Кроме того, частота аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИТ) также выше среди пациенток с раком молочной железы [13,14].

Некоторые работы показали, что уровни анти-ТПО, объём щитовидной железы, общий Т3, свободный Т4, ТТГ и эстрадиол могут быть взаимосвязаны с раком молочной железы. В частности, анти-ТПО оказался значительно выше у женщин с данным видом рака, что может указывать на возможную связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и раком молочной железы [13,15-18].

Кроме того, в ряде исследований было обнаружено, что существует корреляция между РМЖ и как аутоиммунными, так и неаутоиммунными заболева-

ниями щитовидной железы [6,19]. В нашем исследовании уровни анти-ТПО ($p = 0,011$) и Т4 ($p = 0,001$) оказались значительно выше у пациенток с РМЖ по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами других исследований [16,20]. В то же время уровни Т3 ($p = 0,001$) и ТТГ ($p = 0,166$) были ниже, что также соответствует данным предыдущих работ [21-24].

Лабораторные данные свидетельствуют о возможном эстрогеноподобном эффекте гормонов щитовидной железы на рак молочной железы, а также о влиянии рецепторов этих гормонов на пролиферацию и дифференцировку клеток опухоли [25]. Фиерабраччи и соавт. указывают на сильную связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и раком молочной железы [13]. Кроме того, соотношение свободного Т3/свободного Т4 рассматривается как потенциальный индикатор карциномы молочной железы, так как оно может повышаться у пациенток с этим заболеванием [18].

Данные также свидетельствуют о том, что изменения уровня Т4 могут быть связаны с повышенным риском РМЖ, в то время как высокий уровень анти-ТПО, напротив, может снижать этот риск. Было показано, что сывороточные уровни Т3, общего Т4 и свободного Т4 выше у пациенток с карциномой молочной железы [20,26,27]. Некоторые исследования также указывают на взаимосвязь между заболеваниями щитовидной железы и степенью опухолевого процесса, поскольку нарушения функции ЩЖ учащаются с увеличением степени злокачественности опухоли [28].

Однако другие исследования не подтвердили статистически значимой связи между увеличением щитовидной железы, её заболеваниями и риском развития рака молочной железы [19,22]. Различия в результатах могут быть обусловлены различными методами диагностики, размерами выборки, чувствительностью лабораторных тестов и даже расовыми особенностями пациентов.

Наши результаты не подтверждают достоверную связь между заболеваниями щитовидной железы и риском развития или прогрессирования рака молочной железы. Тем не менее, для получения более точных выводов необходимы дополнительные исследования с большей выборкой и усовершенствованным дизайном.

Заключение. Несмотря на выявленные различия в уровнях анти-ТПО, Т3 и Т4 между пациентками с раком молочной железы и контрольной группой, полученные данные не подтверждают наличие корреляции между функцией щитовидной железы и заболеваемостью или прогрессированием РМЖ. Для получения более убедительных результатов требуются дальнейшие исследования с более крупной выборкой и строгим контролем переменных факторов.

Подтверждение. Настоящее исследование является частью диссертации на соискание степени доктора медицины, представленной вторым автором в Мешхедский университет медицинских наук. Работа поддержана Проректором по научным исследованиям Мешхедского университета медицинских наук.

Литература:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Shering SG, Zbar AP, Moriarty M, McDermott EW, O'Higgins NJ, Smyth PP. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 504-506.
3. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 990-994.
4. Clarke R, Dickson RB, Brunner N. The process of malignant progression in human breast cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 401-407.
5. Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, Markopoulos C, Revenas K, Gogas G. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 626-630.
6. Turken O, NarIn Y, DemIrbas S, Onde ME, Sayan O, KandemIr EG. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 110-113.
7. Perry M, Goldie DJ, Self M. Thyroid function in patients with breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1978; 60: 290-293.
8. Smyth PP. The thyroid, iodine and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 235-238.
9. Vorherr H. Thyroid disease in relation to breast cancer. *Klin Wochenschr* 1978; 56: 1139-1145.
10. Saraiva P, Figueiredo N, Padovani C, Brentani M, Nogueira C. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 761-765.
11. Smyth P. Thyroid disease and breast cancer. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 396-401.
12. Agarwal DP, Soni TP, Sharma OP, Sharma S. Synchronous malignancies of breast and thyroid gland: a case report and review of literature. *J Cancer Res Ther* 2007; 3: 172-173.
13. Fierabracci P, Pinchera A, Campani D, Pollina LE, Giustarini E, Giani C. Association between breast cancer and autoimmune thyroid disorders: no increase of lymphocytic infiltrates in breast malignant tissues. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 248-251.
14. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 645-649.
15. Sabitha, Suneetha, Mohanty S, Rao P. Serum anti-TPO levels in benign and malignant breast tumors. *Indian J Clin Biochem* 2009; 24: 266-268.
16. Ali A, Mir MR, Bashir S, Hassan T, Bhat SA. Relationship between the levels of serum thyroid hormones and the risk of breast cancer. *J Biol Agric Health* 2011; 1: 56-59.
17. Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, Murray MJ, McDermott EW, Smith DF. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2711-2716. *Motie/Taheri/Noorian* 8628 *Biomed Res* 2017 Volume 28 Issue 20
18. Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F, Lenhard M, Vogeser M, Spitzweg C. Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2010; 30: 1713-1717.

19. Michalaki V, Kondi-Pafiti A, Gennatas S, Antoniou A, Primetis H, Gennatas C. Breast cancer in association with thyroid disorders. *J Buon* 2009; 14: 425-428.
20. Wang G, Chen X-S, Mao Y, Li Y-F, Chen W-G, Shen K-W. Patients with breast cancer have a higher level of serum free thyroxine (T4) compared with those with benign breast diseases. *Tumor* 2014; 34: 366-369.
21. Takatani O, Okumoto T, Kosano H, Nishida M, Hiraide H, Tamakuma S. Relationship between the levels of serum thyroid hormones or estrogen status and the risk of breast cancer genesis in Japanese women. *Cancer Res* 1989; 49: 3109-3112.
22. Kuijpers JL, Nyklictek I, Louwman MW, Weetman TA, Pop VJ, Coebergh JW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid* 2005; 15: 1253-1259.
23. Saraiva P, Figueiredo N, Padovani C, Brentani M, Nogueira C. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. *Brazil Med Biol Res* 2005; 38: 761-765.
24. Rose DP, Davis TE. Plasma triiodothyronine concentrations in breast cancer. *Cancer* 1979; 43: 1434-1438.
25. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Malm J, Manjer J. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 33.
26. Cengiz O, Bozkurt B, Unal B, Yildirim O, Karabeyoglu M, Eroglu A. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women. *J Surg Oncol* 2004; 87: 19-25.
27. Tosovic A, Becker C, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Malm J. Prospectively measured thyroid hor-

mones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk. *Int J Cancer* 2012; 131: 2126-2133.

28. Lemaire M, Baugnet-Mahieu L. Thyroid function in women with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 301-307.

К ВОПРОСУ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Азимова М.А., Насырова Х.К.

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Исследования показывают, что дисфункции щитовидной железы, включая гипотиреоз, гипертиреоз и аутоиммунные заболевания, могут быть связаны с развитием РМЖ. Однако эта взаимосвязь остается предметом дискуссий. Цель данного исследования — выявить нарушения функции щитовидной железы у пациенток с РМЖ и оценить влияние специфической терапии на состояние щитовидной железы. В ходе исследования анализируются гормональные и иммунологические показатели, а также динамика изменений функции щитовидной железы в процессе лечения. Полученные результаты могут способствовать более глубокому пониманию патогенетических механизмов и разработке оптимальных подходов к лечению пациенток с РМЖ и сопутствующими эндокринными нарушениями.

Ключевые слова: рак молочной железы, щитовидная железа, гипотиреоз, гипертиреоз, химиотерапия, гормональная терапия, радиоактивный йод, тиреоидные гормоны, аутоиммунные нарушения.