

合并乳腺癌的甲状腺癌 152 例临床病理学特征分析

俞斌¹, 黄煜庆¹, 曹君², 朱栩杭², 钟欢欣¹, 葛明华²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨有乳腺癌病史的甲状腺癌患者的临床病理学特征。[方法] 回顾性分析浙江省肿瘤医院 2006~2016 年间收治的合并乳腺癌的 152 例甲状腺癌患者的临床病理资料。152 例患者均为女性, 中位年龄 50 (28~74) 岁, 中位随访时间 36 (9~115) 个月。[结果] 共 5 例出现复发转移 (3 例远处转移, 2 例局部转移), 共 2 例因乳腺癌死亡。同时性多原发癌 TC=BC 组 37 例, 异时性多原发癌甲状腺癌首发 TC¹→BC² 组 16 例, 异时性多原发癌乳腺癌首发 BC¹→TC² 组 99 例。BC¹→TC² 组与 TC² 控制对照组淋巴结转移率 (39.39% vs 28.28%, $P=0.039$)、是否微小癌 (76.77% vs 65.99%, $P=0.048$) 差异有统计学意义; 152 例患者中超重组患者 (BMI>24 kg/m², $n=50$) 的肿瘤大小、甲状腺被膜侵犯率均高于正常体重组患者 (BMI≤24 kg/m², $n=102$), 差异均有统计学意义 ($P=0.048$, $P=0.029$)。[结论] 乳腺癌首发的甲状腺癌患者淋巴结转移率更高, 尤在超重患者中肿瘤更具侵袭性。对此类患者术前应详细评估可疑淋巴结再拟定手术方案, 术中应仔细探查中央区淋巴结转移情况, 必要时行侧颈淋巴结清扫。

关键词: 甲状腺肿瘤; 乳腺肿瘤; 临床病理学特征; 多原发癌; 体质指数

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2018) 04-0313-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B005

Clinicopathological Characteristics of 152 Thyroid Cancer Patients with Breast Cancer

YU Bin¹, HUANG Yu-qing¹, CAO Jun²

(1. The 2nd Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To analyze the clinicopathological characteristics of thyroid cancer patients with breast cancer history. [Methods] The clinicopathological data of 152 cases of thyroid cancer patients with breast cancer history admitted between 2006 and 2016 were retrospectively analyzed. The 152 patients were all female with a median age of 50 (28~74) years, median follow-up time of 36 (9~115) months. [Results] Among 152 patients, there were 5 cases of recurrence or metastasis (3 of distant metastasis and 2 of local metastases); 37 cases of synchronous thyroid and breast cancers and 115 cases of metachronous breast and thyroid cancers, including 99 cases of thyroid carcinoma after breast carcinoma (TC¹→BC²) and 16 cases of breast carcinoma after thyroid carcinoma (BC¹→TC²). There were significant differences in the lymph node metastasis (39.39% vs 28.28%, $P=0.039$) and in microcarcinoma (76.77% vs 65.99%, $P=0.048$) between the BC¹→TC² group and TC² control group. The tumor size and the extrathyroid extension rate were all higher in overweight group (BMI>24 kg/m², $n=50$) than those in the normal weight group (BMI≤24 kg/m², $n=102$), and the difference was statistically significant ($P=0.048$, $P=0.029$). [Conclusion] Thyroid cancer patients after breast cancer have a higher rate of lymph node metastasis, especially in overweight patients. A detailed evaluation of the suspected lymph node should be performed before surgery, and the lymph node metastasis in the central region should be investigated carefully, and lateral neck dissection should be performed if it is necessary.

Subject words: thyroid cancer; breast cancer; clinicopathological characteristics; multiple primary cancers; body mass index

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 和乳腺癌 (breast

cancer, BC) 均为女性常见恶性肿瘤, 在临床上常能发现合并乳腺癌的甲状腺癌患者。甲状腺和乳腺均为激素依赖性器官, 相关报道提示两者存在共同的危险因素, 如性别、激素水平、免疫、遗传等^[1]。目前国内对于合并乳腺癌的甲状腺癌患者是否具有更

基金项目: 浙江省医药卫生平台计划 (2015DTA003); 国家自然科学基金资助项目 (81672642)

通讯作者: 葛明华, 副院长, 主任医师, 博士生导师, 硕士; 浙江省肿瘤医院头颈外科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号 (310022); E-mail: Gemingh@163.com

收稿日期: 2017-10-24; **修回日期:** 2018-01-24

高的侵袭性、手术范围的选择仍存在争议^[2]。因此,开展合并乳腺癌的甲状腺癌的临床病理学特征研究对临床诊治,尤其是手术方案的选择具有重大意义。本文回顾性分析了浙江省肿瘤医院 2006~2016 年收治的 152 例合并乳腺癌的甲状腺癌患者的临床病理资料,总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共纳入 152 例合并乳腺癌的甲状腺癌患者,均为甲状腺乳头状癌,中位年龄 50(28~74)岁,中位随访时间 36(9~115)个月。139 例患者得到随访,13 例患者失访。139 例患者中甲状腺接受过 I131 放疗的 34 例(24.46%),乳腺术后接受过放疗的患者 61 例(43.88%),其中 10 例患者既接受过 I131 治疗又接受过乳腺癌术后放疗。共 5 例出现复发转移,其中 3 例远处转移,2 例局部淋巴结转移,至随访截止时间 2017 年 9 月,共 2 例患者因乳腺癌死亡,1 例因其他原因死亡。

1.2 分组及控制对照组

152 例合并乳腺癌的甲状腺癌患者为研究组,且均符合 Warren 和 Gates 对于多原发癌的诊断标准:(1) 每例肿瘤应有肯定的病理学恶性肿瘤的证据。(2) 各个肿瘤必须发生于不同部位,有独特的病理形态。(3) 排除转移和复发癌的可能。(4) 两个癌诊断间隔在 6 个月以内者为同时性多原发癌,间隔超过 6 个月者称为异时性多原发癌^[4]。TC 及 BC 诊断均经手术及病理学检查确诊。将 152 例观察组分为 3 个亚组:同时性多原发癌组(TC=BC),异时性多原发癌甲状腺癌首发组(TC¹→BC²),异时性多原发癌乳腺癌首发组(BC¹→TC²),具体如下:①TC¹→BC²:甲状腺癌首发的异时性多原发癌,共 16 例(10.52%),均为女性。②BC¹→TC²:乳腺癌首发的异时性多原发癌,共 99 例(65.13%),均为女性。③TC=BC:甲状腺癌与乳腺癌伴随发生的同时性多原发癌,共 37 例(24.34%),均为女性。

控制对照组:从本院 2006~2016 年间收治的所有仅单发甲状腺癌患者中,按照年龄(±1 岁)及手术时间(±12 个月)1:3 配对,电脑随机抽取本院 456 例仅单发甲状腺癌的患者作为控制对照组,分别为:

①TC¹ 控制对照组(n=48)、②TC² 控制对照组(n=297)、③TC=BC 控制对照组(n=111)。

1.3 观察指标

TC 的临床特征:TC 确诊年龄,初潮年龄,绝经年龄,雌激素暴露时间(绝经年龄/末次月经时间-初潮年龄),身高,体重,BMI 指数,随访时间,家族史,复发率,是否接受过放射线治疗。

TC 的病理学特征:病理类型,肿瘤大小,多灶性,包膜腺外的侵犯,淋巴结的转移率。

1.4 随访

自患者术后随访,前 1 年内每 3 个月随访一次,后每半年随访一次,随访截止日期为 2017 年 9 月或患者死亡。采用电话、门诊随访记录患者的生存状况、复发及转移情况,门诊随访内容包括 B 超、CT 等。连续 2 次电话随访失败或 1 年内未来门诊复查定义为失访。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计分析,分类数据采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法进行比较,计量资料采用 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究组内 TC 的临床病理特征比较

TC¹→BC² 组的肿瘤直径明显大于 BC¹→TC² 组(1.50±1.29cm vs 0.91±0.74cm, $P=0.01$),BC¹→TC² 组的雌激素暴露年龄更长($P=0.047$)。各组之间 TC 的确诊年龄、随访时间、BMI 指数、是否接受过放射线治疗、家族史、病理类型、淋巴结转移率、多灶性、包膜及腺外的侵犯、复发率差异均无统计学意义。详见 Table 1。

将 152 例合并乳腺癌的甲状腺癌患者按是否超重(BMI>24kg/m²)分为正常体重组 102 例,超重组 50 例。比较两组在肿瘤直径、包膜侵犯率,淋巴结转移率、多灶性方面差异,结果表明超重组肿瘤大小、甲状腺被膜侵犯率均高于正常体重组($P=0.048$, $P=0.029$),超重组的淋巴结转移率(52.00%)高于正常体重组(38.24%),但差异无统计学意义($P=0.11$)。将 456 例对照组也按上述分组并进行比较,详见 Table 2。

2.2 研究组与控制对照组 TC 的临床病理特征比较
为进一步研究乳腺癌对甲状腺癌侵袭性及临床

Table 1 Clinicopathological characteristics of coexisting thyroid and breast cancer patients

Index	Total(n=152)	TC ¹ →BC ² (n=16)	BC ¹ →TC ² (n=99)	TC=BC(n=37)
Age at diagnosis(years)	50.24±8.86	49.56±12.08	50.84±8.29	48.91±8.90
Follow-up duration	36(9~115)	67(23~115)	36(11~90)	28(9~96)
Age at menarche(years)	15(12~23)	16(3~10)	15(12~23)	15(12~17)
Estrogenexposure(years)	31.20±5.71	28.50±7.67	31.61±5.39*	31.27±5.39
BMI(kg/m ²)	23.21±3.10	23.30±4.02	23.34±3.17	23.28±2.41
Radiotherapy	34/61	4/5	25/45	5/11
TC/BC	24.46%/43.88%	26.67%/33.33%	27.17%/48.91%	15.62%/34.37%
Tumor size(cm)	1.02±0.90	1.50±1.29	0.91±0.74*	0.96±0.64 [^]
Microcarcinoman(%)	104(68.42)	6(37.50)	76(76.77)*	22(59.46)
LN metastasis(%)	65(42.76)	8(50.00)	39(39.39)	18(48.64)
Multifocality(%)	53(34.86)	4(25.00)	38(38.38)	11(29.72)
Extrathyroid extension(%)	72(47.36)	7(43.75)	46(46.47)	19(51.35)
Recurrence of TC(%)	5(3.59)	0(0)	4(4.35)	1(3.13)

Note:*,*P*<0.05,compared with TC¹→BC²;[^]:*P*<0.05,compared with BC¹→TC²

Table 2 The influence of BMI on Pathological Characteristics

Index	Both TC and BC		<i>P</i> ₁	Matched control(TC Only)		<i>P</i> ₂	<i>P</i> ₃	<i>P</i> ₄
	A: Normal weight group (n=102)	B: Overweight group (n=50)		C: Normal weight group (n==268)	D: Overweight group (n==188)			
Tumor size(cm)	0.89±0.67	1.17±1.02	0.048	1.04±0.94	1.03±0.91	0.93	0.15	0.35
Multifocality(%)	34(33.33%)	18(36%)	0.75	73(27.24%)	84(44.68%)	<0.001	0.13	0.27
Extrathyroid extension(%)	42(41.17%)	30(60.00%)	0.029	147(54.85%)	108(57.45%)	0.58	0.019	0.74
LNmetastasis(%)	39(38.24%)	26(52.00%)	0.11	92(34.33%)	52(27.66%)	0.13	0.48	0.001

Note:*P*₁:A group vs B group;*P*₂:C group vs D group;*P*₃:A group vs C group;*P*₄:B group vs D group

病理特征的影响,将3个研究组分别与3个对照组进行了比较。发现BC¹→TC²组与TC²控制对照组在淋巴结转移率(39.39% vs 28.28%)和是否微小癌(76.77% vs 65.99%)方面的差异有统计学意义,详见Table 3。

3 讨 论

近年来由于医疗的进步,老龄患者不断增多。在临床上我们常能发现多原发恶性肿瘤患者,尤其是合并有乳腺癌的甲状腺癌患者。流行病学研究表明,两种疾病的发生具有相关性^[5-8]。Nielsen等^[9]的荟萃分析结果显示:有乳腺癌病史的患者罹患甲状腺癌的风险较没有乳腺癌病史的患者高1.55倍(OR=1.55,95%CI:1.44~1.67),同样的有甲状腺癌病史的患者发生乳腺癌的风险较没有甲状腺癌病史的患者高1.18倍(OR=1.18,95%CI:1.09~1.26)。相关报道提示两者存在共同的危险因素,如性别、激素水平、放射治疗、遗传等^[1-3]。

甲状腺和乳腺同是内分泌器官,受下丘脑—垂体轴的激素调节,其中最重要是雌激素的调节作用。多项研究发现,雌激素在分化型甲状腺癌的发生、发展过程中能够起到促进增殖作用^[10,11]。Consorti等^[1]研究发现生育会增加甲状腺癌患者随访期内再罹患乳腺癌的风险,这可能与孕后雌孕激素的升高有关。本研究比较了初潮年龄和雌激素暴露时间在研究组和对照组中的差异,结果显示合并乳腺癌的甲状腺癌组初潮年龄[15(12~23)岁],雌激素暴露时间(31.20±5.71年)与对照组[14(11~19)岁;30.78±5.79年]差异均无统计学意义。

有研究^[12]显示放疗与第二原发癌的发生有关,且幼年时期放射线的暴露史是目前已经明确的致甲状腺癌的危险因素,尤其是乳腺癌术后的辅助放疗,经常需要照射锁骨上区域,颈部也会受到放射线的照射。Chen等^[3]回顾性分析了252例甲状腺癌首发的乳腺癌患者,发现在小于50岁的患者中,行放射性碘治疗(RAI)后其患乳腺癌的几率是对照组的1.9倍。哈佛大学公共卫生学院的一项流行病学研究调

Table 3 Clinicopathological characteristics of the patients with TC and BC comparison with TC control, respectively

Index	TC ¹ →BC ² (n=16)	TC ¹ control (n=48)	P ₁	BC ¹ →TC ² (n=99)	TC ² control (n=297)	P ₂	TC=BC (n=37)	TC=BC control (n=111)	P ₃
Age at diagnosis (years)	49.56±12.08	49.60±11.74	0.99	50.84±8.29	50.81±8.29	0.97	48.92±8.85	48.88±8.81	0.98
Age at menarche (years)	15.81±1.72	14.72±1.28	<0.05	15.04±1.55	14.99±1.41	0.78	14.67±1.20	15.00±1.58	0.25
Estrogen exposure (years)	28.50±7.67	29.62±6.78	0.58	31.61±5.39	32.10±5.07	0.42	31.27±5.38	30.61±5.51	0.53
BMI(kg/m ²)	22.30±4.02	23.51±3.05	0.21	23.33±3.17	23.58±3.42	0.52	23.28±2.42	23.72±3.17	0.44
Tumor size (cm)	1.50±1.29	1.45±1.59	0.90	0.91±0.74	1.00±0.78	0.33	0.96±0.64	0.96±0.86	0.95
Microcarcinoma (%)	6(37.5)	28(58.33)	0.15	76(76.77)	196(65.99)	0.048	22(59.46)	85(76.5)	0.044
LN metastasis (%)	8(50.00)	20(41.66)	0.56	39(39.39)	84(28.28)	0.039	18(48.65)	40(36.34)	0.17
Multifocality (%)	4(25.00)	20(41.66)	0.23	38(38.38)	99(33.33)	0.36	11(29.73)	38(34.23)	0.61
Extrathyroid extension	7(43.75)	26(54.17)	0.47	46(46.46)	162(54.55)	0.16	19(51.35)	67(60.36)	0.33

查了 1762 例接受 RAI 治疗的甲亢患者,其发生乳腺癌的相对危险度(RR)为 1.9^[13]。但也有研究表明^[14-16]放疗并不会增加第二原发癌的风险,Zhang 等^[16]对 17 914 例接受过 RAI 治疗的甲状腺癌患者的研究发现,与没有接受过 RAI 治疗的患者相比,其发生乳腺癌的风险更低 (RR=0.61, 95%CI: 0.47~0.79), RAI 并不会增加罹患乳腺癌的风险。本研究 TC¹→BC² 组获得随访的 15 例患者中,接受过 RAI 治疗的患者 4 例(26.67%),未接受的患者 11 例(73.33%); BC¹→TC² 组得到随访的 92 例患者中,接受过乳腺癌放疗的患者 45 例(48.91%),未接受放疗患者 47 例(51.09%),两组接受放疗的差异无统计学意义。

Kuo 等^[17] 分析了美国国家癌症研究所 SEER9 数据库发现,与单纯罹患甲状腺癌的患者相比,合并乳腺癌的甲状腺癌患者淋巴结转移率更高,但肿瘤直径较小。本研究 BC¹→TC² 组与 TC² 控制对照组比较,肿瘤类型更倾向于微小癌(肿瘤直径≤1cm)。这可能与乳腺癌患者随访期内定期行颈部 B 超有关,提高了甲状腺微小癌的检出率。同时本研究发现 BC¹→TC² 组与 TC² 控制对照组淋巴结转移率有显著性差异(39.39% vs 28.28%, $P=0.039$)。因此我们认为对合并有乳腺癌的甲状腺癌患者,术前应详细评估可疑淋巴结再拟定手术方案,对于某些可清扫可不清扫淋巴结的病例,应行颈淋巴结清扫术。术中应仔细探查中央区淋巴结转移情况,必要时行侧颈淋巴结清扫。

有研究表明^[18-20] BMI 指数越高罹患甲状腺癌的风险越大, Peterson 等^[20] 的荟萃分析显示: BMI 每增加 5kg/m² 或 BMI 指数>30kg/m² 时,其相对危险度在男性和女性中分别为 RR=1.1~2.3, RR=1.0~7.4。同样在乳腺癌中, Neuhauser 等^[21] 的研究也发现患乳腺

癌的风险随着体重的增长以线性趋势增加,发生大体积肿瘤、淋巴结阳性、区域或远处转移的风险均加倍。本研究发现 152 例患者中超重组(BMI>24kg/m²)比正常体重组(BMI≤24kg/m²)的肿瘤直径更大($P=0.048$)、甲状腺被膜侵犯率更高($P=0.029$)。这表明超重是增加肿瘤侵袭性的危险因素之一,在合并乳腺癌的甲状腺癌超重患者中,要更加关注淋巴结转移的可能,术前要结合影像学评估淋巴结和包膜的情况,对于怀疑转移的淋巴结,必要时可积极行穿刺检查,这有助于手术方式的选择及术后的辅助治疗。

综上所述,本研究结果表明 BC¹→TC² 患者较单纯 TC 患者淋巴结转移率更高,尤其在超重患者中肿瘤直径更大、被膜侵犯率更高,表现为更具侵袭性。对此类患者术前应详细评估可疑淋巴结再拟定手术方案,对于某些颈淋巴结清扫有争议的病例,应行颈淋巴结清扫术。对于高危复发风险的此类患者应考虑行预防性颈淋巴结清扫,术中应仔细探查中央区淋巴结转移情况,必要时行侧颈淋巴结清扫。

参考文献:

- [1] Consorti F, Di Tanna G, Milazzo F, et al. Nulliparity enhances the risk of second primary malignancy of the breast in a cohort of women treated for thyroid cancer[J]. World J Surg Oncol, 2011, 9: 88.
- [2] An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, et al. A possible association between thyroid cancer and breast cancer [J]. Thyroid, 2015, 25(12): 1330-1338.
- [3] Chen AY, Levy L, Goepfert H, et al. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma [J]. Cancer, 2001, 92(2): 225-231.
- [4] Warren S. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study [J]. Am J Cancer,

- 1932,93(4):1358-1414.
- [5] Park JS,Oh KK,Kim EK,et al. Sonographic screening for thyroid cancer in females undergoing breast sonography[J]. AJR Am J Roentgenol,2006,186(4):1025-1028.
- [6] Canchola AJ,Horn-Ross PL,Purdie DM. Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer[J]. Am J Epidemiol,2006,163(6):521-527.
- [7] Nio Y,Iguchi C,Itakura M,et al. High incidence of synchronous or metachronous breast cancer in patients with malignant and benign thyroid tumor or tumor-like disorders[J]. Anticancer Res,2009,29(5):1607-1610.
- [8] Sadetzki S,Calderon-Margalit R,Peretz C,et al. Second primary breast and thyroid cancers (Israel) [J]. Cancer Causes Control,2003,14(4):367-375.
- [9] Nielsen SM,White MG,Hong S,et al. The breast-thyroid cancer link:a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2016,25(2):231-238.
- [10] Banu SK,Govindarajulu P,Aruldas MM. Testosterone and estradiol up-regulate androgen and estrogen receptors in immature and adult rat thyroid glands in vivo [J]. Steroids,2002,67(13-14):1007-1014.
- [11] Park JS1,Oh KK,Kim EK,et al. Sonographic detection of thyroid cancer in breast cancer patients[J]. Yonsei Med J, 2007,48(1):63-68.
- [12] Xi Y,Yang ZQ,Li XJ,et al. Clinical study of multiple primary carcinoma of mammary gland and thyroid [J]. Journal of Medical Frontier,2014 (34) :7-8.[奚艳,杨庄青,李晓江,等. 乳腺与甲状腺多原发癌的临床研究[J]. 医药前沿,2014(34):7-8.]
- [13] Goldman MB,Maloof F,Monson RR,et al. Radioactive iodine therapy and breast cancer;a follow-up study of Hyperthyroid women[J]. Am J Epidemiol,1988,127(5):969-980.
- [14] Lin CY,Lin CL,Huang WS,et al. Risk of breast cancer in patients with thyroid cancer receiving or not receiving I-131 treatment;a nationwide population-based cohort study [J]. J Nucl Med,2015,57(5):685-690.
- [15] Ahn H,Min HS,Yeo Y,et al. Radioactive iodine therapy did not significantly increase the incidence and recurrence of subsequent breast cancer [J].J Clin Endocrinol Metab,2015,100(9):3486-3493.
- [16] Zhang Y,Liang J,Li H,et al. Risk of second primary breast cancer after radioactive iodine treatment in thyroid cancer:a systematic review and meta-analysis. [J]. Nucl Med Commun,2016,37(2):110-115.
- [17] Kuo JH,Chabot JA,Lee JA. Breast cancer in thyroid cancer survivors:An analysis of the Surveillance,Epidemiology, and End Results-9 database[J]. Surgery,2016,159(1):23-30.
- [18] Chen F,Wu K,XU MX,et al. Meta-analysis of risk factors for thyroid cancer based on case-control studies[J]. Chinese Journal of Endemiology,2017,36 (4):250-256.[陈芳,吴凯,徐明星,等. 基于病例对照研究的甲状腺癌危险因素 Meta 分析 [J]. 中华地方病学杂志,2017,36(4): 250-256.]
- [19] Kong N,Chen XY,Zhang CY,et al. 385 cases of benign and malignant thyroid nodules clinical data analysis [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism,2012, 28 (10):806-810.[孔娜,陈昕彦,张春玉,等. 385 例良恶性甲状腺结节临床资料比较分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(10):806-810.]
- [20] Peterson E,De P,Nuttall R. BMI,diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer;a systematic review[J]. PLoS One,2012,7(1):e29177.
- [21] Neuhouster ML,Aragaki AK,Prentice RL,et al. Overweight,obesity,and postmenopausal invasive breast cancer risk;a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials [J]. JAMA Oncol,2015,1 (5): 611-621.