

# 乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的诊治现状

侯丁丁 凌煜玮 康骅



**通讯作者简介:**康骅,主任医师、教授、博士生导师,从事普通外科的医疗、教学、科研等工作 32 年。现任首都医科大学宣武医院普外科副主任,首都医科大学普通外科学系副主任,兼任中华医学会外科学分会第 17 届委员会内分泌外科学组委员,中国抗衰老促进会乳腺健康分会会长,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会委员,北京住院医师规范化培训外科专科委员会主任委员,中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员第 2 届委员会常务委员,获 2012 年首都劳动奖章。目前担任《中国普外基础与临床杂志》《国际外科学杂志》等多家杂志编委与顾问。科研重点为乳腺癌的基础与临床研究,承担国家自然科学基金面上项目 2 项,参与北京市科技部乳腺癌专项课题 3 项,发表论文 122 篇,主编书籍 5 部,参编书籍 9 部。

**【摘要】** 乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌分为同时性和异时性,乳腺癌可为甲状腺癌发展的高危因素,增加甲状腺癌的发病率。第二原发甲状腺癌具有其独特的临床病理特点,目前乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的发病机制尚未阐明,其中激素、激素相关受体、基因易感性、治疗等方面的研究较多,其治疗方式仍主要参考相关的指南,鉴于乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌发病率的增加,故须加强乳腺癌患者术后甲状腺的随访。

**【关键词】** 乳腺癌;甲状腺癌;诊治现状

**Current status of diagnosis and treatment of breast cancer complicated with second primary thyroid cancer** Hou Dingding, Ling Yuwei, Kang Hua. Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author, Kang Hua, E-mail: kanghua@xwh.ccmu.edu.cn

**【Abstract】** Breast cancer patients complicated with second primary thyroid cancer can be divided into synchronous and metachronous types. Breast cancer is a high risk factor of the incidence and progression of thyroid carcinoma, which increases the prevalence of thyroid cancer. Patients with second primary thyroid cancer present with specific clinicopathological characteristics. At present, the pathogenesis of breast cancer complicated with second primary thyroid cancer remains elusive. The hormone, hormonal receptor, genetic susceptibility and clinical treatment have been extensively investigated. Current therapies are adopted mainly according to relevant guidelines. Postoperative follow-up should be strengthened due to the increased incidence of breast cancer complicated with second primary thyroid carcinoma.

**【Key words】** Breast cancer; Thyroid cancer; Current status of diagnosis and treatment

1932 年 Warren 和 Gates 提出了多原发癌的诊断标准,该标准目前仍被临床广泛应用,具体标准包括:①各个肿瘤均有病理学上肯定的恶性证据;②各个肿瘤须发生于不同部位,并有各自

独特的病理形态;③应排除其他恶性肿瘤复发和转移的可能。多原发癌以其出现的时间间隔分为同时性多原发癌和异时性多原发癌,前者为间隔在 6 个月内,后者为间隔超过 6 个月<sup>[1]</sup>。1966

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.08.001

基金项目:北京卫生系统高层次卫生技术人才学科带头人培养项目(2011-2-28);高等学校博士学科点专项科研基金(博导类,20111107110001)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院普外科

通讯作者,康骅, E-mail: kanghua@xwh.ccmu.edu.cn

年, Tucker 等首次报道乳腺癌与甲状腺癌多原发病的相关内容, 自此开启了乳腺癌与甲状腺癌多原发病相关研究的大门。

一、乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的发病风险和发病率增加

甲状腺癌可为乳腺癌患者的第二原发恶性肿瘤(SPM), 与普通人群相比, 乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的风险增加(标准化发病比 = 1.59, 95% CI = 1.28 ~ 1.99,  $P < 0.01$ )<sup>[2-3]</sup>。有研究显示, 在不考虑外放射因素情况下, 45 岁之前诊断为乳腺癌的患者, 并发第二原发甲状腺癌的风险最大( $RR = 2.3$ , 95% CI = 1.1 ~ 4.4), 提示女性激素可能在乳腺癌与甲状腺癌的共同发病机制中占重要地位<sup>[4]</sup>。乳腺癌患者的第二原发甲状腺癌的发病率为 1.9% (13/685), 明显高于普通人群甲状腺癌发病率 0.6% (29/4 864) ( $P < 0.05$ ), 提示乳腺癌为甲状腺癌发生发展的内在因素<sup>[5]</sup>。

二、乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的特点

### 1. 乳腺癌患者并发 SPM 的常见部位

乳腺癌的 SPM 常见部位为对侧乳腺、甲状腺、子宫内膜、卵巢、结肠、肺、皮肤等<sup>[3]</sup>。由此可见, 乳腺癌患者并发 SPM 的部位并非局限于甲状腺, 但以乳腺癌与甲状腺癌相关报道最为多见。

2. 乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的临床病理特点

有研究显示, 与普通人群患甲状腺癌相比, 乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌具有以下临床病理特点: 患者诊断时年龄更大、肿瘤平均体积更小、包膜外浸润更少见、术后需接受<sup>131</sup>I 治疗的比例更低, 但两者在 TNM 分期、复发、预后上无明显差异<sup>[5]</sup>。

### 3. 其他相关研究

与普通人群相比, 女性乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌风险增加 2 倍, 而对应的男性乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的风险可增加 19 倍<sup>[6]</sup>。男性乳腺癌患者更易发生第二原发甲状腺癌, 推测为性激素的差异所致, 另外, 乳腺癌与并发第二原发甲状腺癌的平均时间间隔为 8.6 年<sup>[7]</sup>。

三、乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌发病机制的探究

1. 乳腺癌与甲状腺癌相关激素及激素受体的研究

目前乳腺癌与第二原发甲状腺癌之间关系的分子机制仍未被阐明, 但乳腺和甲状腺均为激素依赖性内分泌器官, 因此, 有学者提出乳腺癌与甲状腺癌之间可能通过雌激素、甲状腺激素或者相关受体等起作用。研究显示,  $\beta$ -雌二醇可以明显刺激甲状腺癌细胞的增殖, 而且呈现时间和浓度依赖性, 并且该作用可被雌激素拮抗剂三苯氧胺所抑制, 此外, 甲状腺癌组织的雌激素受体(ER)的表达明显高于癌旁组织<sup>[8]</sup>。与普通人群相比, 乳腺癌患者 FT<sub>3</sub> 水平更高, 在乳腺癌原发灶和转移灶均出现甲状腺激素受体的下调<sup>[8]</sup>。正常情况下, 甲状腺能持续表达钠碘同向转运体(NIS), 而只有妊娠或者泌乳期乳腺才有功能性的 NIS 表达, NIS 能介导碘的吸收, 但 80% 的乳腺癌和 90% 的甲状腺癌均能检测到 NIS 基因的表达, 推测 NIS 可能在甲状腺癌与乳腺癌共发生中起着重要作用, 这也为今后乳腺癌行放射性碘治疗提供了理论基础<sup>[9]</sup>。

### 2. 乳腺癌与甲状腺癌基因易感性的研究

乳腺癌与甲状腺癌之间基因易感性的研究较多, Guigon 等<sup>[10]</sup>发现编码 TR- $\beta$  的基因突变能通过激活信号转导和转录活化蛋白 5 途径促进组织增生, 其可能为肿瘤发生发展过程中的易感基因; 在 ER (+) 乳腺癌患者中, 转染重排基因变异参与 ER (+) 乳腺癌酪氨酸激酶受体磷酸化, 可导致肿瘤的发生发展。另外, 有文献显示, 蛋白激酶 B 基因的激活和细胞周期检测点激酶 2 基因的变异可能在甲状腺癌和乳腺癌的发生发展中起重要作用<sup>[9]</sup>。

3. 乳腺癌综合治疗对第二原发甲状腺癌影响的研究

乳腺癌的外放射治疗在乳腺癌的治疗中占有重要地位, 尤其自保乳手术开展以来, 已证实放射治疗能降低局部复发率; 对于全身部位而言, 乳腺癌的外放射治疗虽能增加 SPM 的发生风险( $RR = 1.2$ , 95% CI = 1.1 ~ 1.3,  $P < 0.001$ ), 但并未增加甲状腺癌的发生风险( $RR = 0.8$ , 95% CI = 0.4 ~ 1.4,  $P = 0.383$ )<sup>[11]</sup>。乳腺癌的化学治疗同样未增加 SPM 的发生风险( $OR = 0.8$ ,

95%  $CI=0.5 \sim 1.2$ ); 尽管乳腺癌的内分泌治疗轻微增加 SPM 的发生风险 ( $OR=1.2$ , 95%  $CI=0.7 \sim 1.9$ ), 但这种情况下的 SPM 主要为子宫内膜癌<sup>[12]</sup>。另外, 人表皮生长因子受体-2 (Her-2) 阳性的乳腺癌患者比 Her-2 阴性的乳腺癌患者更易发生甲状腺癌<sup>[13]</sup>。

#### 四、乳腺癌与甲状腺癌治疗模式与随访

##### 1. 乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌治疗模式

目前对乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的治疗主要参考各国相关指南, 国内有学者认为若无明确远处转移以手术治疗为主, 其治疗应遵循: 对于异时性诊断的原发性乳腺癌与原发性甲状腺癌应按先发病先治疗的原则; 而对同时性多原发癌, 因甲状腺癌的进展多较为缓慢、生物学行为相对惰性、疗效及预后相对较好, 并且一般认为第二原发甲状腺癌并不影响乳腺癌患者预后, 故可以先治疗乳腺癌, 在乳腺癌治疗间歇期或待病情完全缓解后再行甲状腺癌的手术治疗, 但当患者出现声音嘶哑、饮水呛咳、呼吸困难等情况, 可优先处理甲状腺癌<sup>[14]</sup>。乳腺癌患者发生第二原发甲状腺癌的手术方式, 通常为甲状腺全切除加中央区颈部淋巴结清扫术; 对于甲状腺微小乳头状癌并且无淋巴结转移者, 可以行甲状腺单侧腺叶加峡部切除术; 如有美容要求, 也可考虑通过原手术腋窝瘢痕部位行腔镜下甲状腺手术, 以减少术后颈部瘢痕形成<sup>[5]</sup>。对于乳腺癌术后外放射治疗与甲状腺癌术后<sup>131</sup>I 放射治疗先后顺序问题, 有学者指出甲状腺癌<sup>131</sup>I 放射治疗周期间隔较长, 而乳腺癌外放射时间相对固定, 并且外放射引起的放射效应一般持续约 2~4 周, 因此, 建议先行外放射治疗后行<sup>131</sup>I 放射治疗, 两者间隔不少于 4 周<sup>[15]</sup>。有关乳腺癌和甲状腺癌其他方面的后续治疗方案应根据病理分型及复发风险, 按照当前各国的指南要求执行。

##### 2. 加强乳腺癌与甲状腺癌的随访

目前的研究显示, 乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌的发病风险和发病率增加, 因此, 临床医师要注重对乳腺癌患者甲状腺的随访, 包括甲状腺超声及专科查体等, 特别是有家族史或者男性患者<sup>[16]</sup>。

#### 五、展望

与普通人群相比, 乳腺癌患者并发第二原发

甲状腺癌风险显著增加, 但目前尚未阐明 2 种癌之间存在何种联系, 对乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌相关内容的深入研究, 能使我们更好地了解乳腺癌患者并发第二原发甲状腺癌独特的临床特点及共同的发病机制, 更好地理解肿瘤发生发展的生物学行为, 为临床指导乳腺癌与甲状腺癌等多原发癌的诊断治疗提供依据。

#### 参 考 文 献

- [1] 万莉. 同时性多原发肺癌一例. 新医学, 2015, 46 (1): 61-63.
- [2] Nielsen SM, White MG, Hong S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Angelos P, Kulkarni SA, Olopade OI, Grogan RH. The breast-thyroid cancer link: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25 (2): 231-238.
- [3] Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152 (1): 173-181.
- [4] Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Lê MG, Schlumberger M, de Vathaire F. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. *Cancer*, 2003, 98 (6): 1309-1317.
- [5] Park CM, Lee YD, Oh EM, Kim KI, Park HK, Ko KP, Chung YS. The prognosis and treatment of primary thyroid cancer occurred in breast cancer patients: comparison with ordinary thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 86 (4): 169-176.
- [6] Liu L, Shi J, Mao F. Synchronous primary cancers of the thyroid and breast: a case report and review of the literature. *Oncol Lett*, 2015, 9 (1): 351-354.
- [7] Hung MH, Liu CJ, Teng CJ, Hu YW, Yeh CM, Chen SC, Chien SH, Hung YP, Shen CC, Chen TJ, Tzeng CH, Liu CY. Risk of second non-breast primary cancer in male and female breast cancer patients: a population-based cohort study. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0148597.
- [8] Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S, De Vito C, Tuccilli C, Catania A, Carbotta S, Mocini R, Cocco C, Nesca A, Bianchini M, De Antoni E, D'Armiento M, Ullisse S. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3921 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144 (3): 683-688.
- [9] Gao Q, Zheng Y, Wang B, Wu Z, Ren G. Three metachronous cases of HER2-positive breast cancer accompanied with thyroid cancer. *Breast Care (Basel)*, 2014, 9 (5): 360-363.
- [10] Guigon CJ, Kim DW, Willingham MC, Cheng SY. Mutation of thyroid hormone receptor- $\beta$  in mice predisposes to the development of mammary tumors. *Oncogene*, 2011, 30 (30): 3381-3390.
- [11] Yu GP, Schantz SP, Neugut AI, Zhang ZF. Incidences and trends of second cancers in female breast cancer patients: a fixed inception cohort-based analysis (United States). *Cancer Causes*

- Control, 2006, 17 (4): 411-420.
- [12] Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Lè MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. Br J Cancer, 2003, 89 (5): 840-846.
- [13] Marcheselli R, Marcheselli L, Cortesi L, Bari A, Cirilli C, Pozzi S, Ferri P, Napolitano M, Federico M, Sacchi S. Risk of second primary malignancy in breast cancer survivors; a nested population-based case-control study. J Breast Cancer, 2015, 18 (4): 378-385.
- [14] 钟源, 江学庆, 李海, 张晓毅. 二例乳腺及甲状腺多原发癌. 中华内分泌外科杂志, 2012, 6 (1): 36-37.
- [15] 李洋, 潘运龙. 乳腺癌再发甲状腺癌 (附 1 例报告). 临床医学, 2014, 34 (3): 111-112.
- [16] Kuo JH, Chabot JA, Lee JA. Breast cancer in thyroid cancer survivors; an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results-9 database. Surgery, 2016, 159 (1): 23-29.
- (收稿日期: 2017-03-02)  
(本文编辑: 洪悦民)

