

甲状腺疾病与乳腺癌风险相关性研究进展

褚福涛 综述 解云涛* 审校

(北京大学国际医院乳腺外科, 北京 102206)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2019)05-0449-06

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2019.05.016

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,而常见的甲状腺疾病,如甲状腺功能异常(包括甲状腺功能减退和亢进)、自身免疫性甲状腺疾病、地方性甲状腺肿、甲状腺良性肿瘤、甲状腺癌,在女性人群的患病率同样较高。甲状腺和乳腺均为下丘脑-垂体-腺体轴调节的激素依赖性靶器官,且两类疾病的发生、发展与机体内分泌的变化密切相关,因此很可能存在某些内在的联系及相互影响。

鉴于目前甲状腺相关疾病的高患病率和低疾病相关死亡率,研究其与乳腺癌风险相关性尤为重要。本文旨在对常见甲状腺疾病对乳腺癌发病风险的影响及相关影响机制的研究进展进行综述。

1 甲状腺功能异常与乳腺癌

甲状腺功能状态是否对乳腺癌风险有影响,目前研究结论并不统一。丹麦 Sogaard 等^[1]报道一项纳入 61 873 例甲状腺功能减退(甲减)及 80 343 例甲状腺功能亢进(甲亢)患者的研究,中位随访时间分别为 4.9 年和 7.4 年,与注册的无甲状腺功能异常的普通人群比较,甲亢患者发生乳腺癌的风险显著高于普通人群[标准化发生率(standardized incidence ratio, SIR) = 1.11, 95% CI: 1.07 ~ 1.61],而甲减患者乳腺癌风险相比于普通人群有大幅度下降(SIR = 0.94, 95% CI: 0.88 ~ 1.00),提示甲状腺激素异常增高可能是乳腺癌发病的危险因素之一,但该研究中缺少统计比较。Tosovic 等^[2]的研究同样显示游离甲状腺素(FT4)升高与乳腺癌风险升高相关($OR = 1.4$, 95% CI: 1.10 ~ 1.77, $P = 0.02$),而游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)的水平与之无关,分层分析显示,围绝经期或绝经后状态和肥胖($BMI > 25$)患者乳腺癌发病差异最为显著。Tosovic 等^[3]的

另一项研究显示,总三碘甲状腺原氨酸(T3)升高也与乳腺癌风险升高相关($OR = 1.87$, 95% CI: 1.12 ~ 3.14, $P < 0.001$),但这种统计学差异仅在绝经后女性患者中明显,而在绝经前女性中并不明显,分层分析结果显示其与 BMI 关系不大。而 Brandt 等^[4]认为乳腺癌风险与总甲状腺素(T4)相关,而与 T3 没有明显相关性。王亘等^[5]对比 195 例乳腺癌、219 例乳腺良性疾病患者的甲状腺激素水平,结果显示乳腺癌组 FT4 水平明显高于乳腺良性疾病组($OR = 1.237$, 95% CI: 1.091 ~ 1.402, $P = 0.001$),提示 FT4 水平升高可能与乳腺癌发病有关;而且数据显示 2 组促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平无明显差异,说明虽然升高,但未达到甲亢/甲减状态,尚未负反馈影响 TSH 水平。但 Fang 等^[6]的 meta 分析显示甲亢状态与乳腺癌风险无明显相关性。Kuijpers 等^[7]认为甲减和 FT4 降低会增加乳腺癌的风险,这与高丽霞等^[8]的研究结论相似。而国内外多项研究分析认为甲状腺激素降低没有升高或降低乳腺癌风险^[6,9],而且 Fang 等^[6]认为也没有确切证据显示甲状腺激素替代治疗会增加乳腺癌风险。Hardefeldt^[10]和 Giustarini^[11]均认为乳腺癌风险与甲状腺功能异常关系不大。总之,甲状腺功能异常与乳腺癌风险相关研究的结论并不统一,尚需要更大样本及更长期的随访结果。

2 自身免疫性甲状腺疾病与乳腺癌

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)是指由于自身免疫系统紊乱导致的一类甲状腺疾病,主要包括 Graves 病和慢性自身免疫性甲状腺炎(又称桥本甲状腺炎)。AITD 往往伴有相关自身免疫性抗体显著升高,主要为 TSH 受体抗体

* 通讯作者, E-mail: zlxty2@bjmu.edu.cn

(TRAb)和甲状腺自身抗体,后者包含甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)和钠碘转运复合体(sodium iodide symporter, NIS),其中 TPOAb 对该疾病的诊断价值最大。Prinzi 等^[12]研究纳入 3921 例诊断良、恶性甲状腺疾病者,对比普通人群,乳腺癌发生率明显升高($OR = 3.33, 95\% CI: 2.84 \sim 3.90, P < 0.0001$),尤其在年轻患者($0 \sim 44$ 岁)更为明显($OR = 15.24, 95\% CI: 10.025 \sim 22.540, P < 0.0001$),根据自身免疫性抗体进一步分组分析显示,该组人群中 TgAb 和(或)TPOAb 阳性者相对风险($OR = 2.236, 95\% CI: 1.63 \sim 3.00, P < 0.0001$)低于抗体阴性者($OR = 4.056, 95\% CI: 3.367 \sim 4.883, P < 0.0001$),提示甲状腺自身免疫抗体阳性对乳腺癌发病或许有保护性作用;同时观察到 TRAb 阳性者仅增加 45 ~ 59 岁乳腺癌患病风险($OR = 4.2, 95\% CI: 0.83 \sim 13.34, P = 0.0093$),但该组乳腺癌数量较少。Muller 等^[13]检测甲状腺组织和乳腺癌组织中甲状腺过氧化物酶(TPO)mRNA 和蛋白表达水平,结果显示 TPO 在 2 种组织均有表达,尽管 TPO 在乳腺癌组织的表达水平相对低,但可以引起 B 淋巴细胞的免疫反应,这或许可以解释 TPOAb 在乳腺癌发生上的保护性作用,具体的免疫机制需要进一步研究。这与 Fiore^[14]、Özmen^[15]等的研究结论基本一致,均认为自身免疫性抗体是一种保护机制,并且是能够预测乳腺癌预后的独立因素。TPOAb 阴性与乳腺癌的高病死率有关,TPOAb 阳性的乳腺癌患者无病生存率和总生存率更高,预后更好,TPOAb 和(或)TgAb 与乳腺癌患者的腋窝淋巴结转移的状态和 Ki-67 增殖分数有关,对比 TPOAb 和(或)TgAb 阴性患者,抗体阳性患者腋窝淋巴结阴性可能性更高($22\% \text{ vs. } 46\%, OR = 0.328, 95\% CI: 0.141 \sim 0.761, P = 0.007$),Ki-67 处于低水平组($Ki-67 < 14\%$)的可能性更高($68\% \text{ vs. } 46\%, OR = 2.565, 95\% CI: 1.178 \sim 5.585, P = 0.015$),表明自身免疫性抗体阳性的乳腺癌患者复发、转移的风险较低,也提示自身免疫性抗体是决定预后的保护性因素。

但也有相悖的观点存在。Kuijpers 等^[7]对 2775 名女性进行 10 年的随访结果显示 TPOAb 与乳腺癌风险没有相关性($OR = 1.1, 95\% CI: 0.4 \sim 2.7$)。而 Hardefeldt 等^[10]认为 TPOAb 阳性($OR = 2.64, 95\% CI: 1.82 \sim 2.83$)及 TgAb 阳性($OR = 2.71, 95\% CI: 1.58 \sim 4.69$)增加乳腺癌风险。这与曾斌等^[16]的 meta 分析结果相似。Chiappa 等^[17]认为自

身免疫性甲状腺疾病仅增加绝经后女性乳腺癌风险;绝经前女性中,仅桥本甲状腺炎可增加乳腺癌风险,受体分析显示此类患者雌激素受体表达明显增加,这可能与乳腺癌的发生有关,但具体机制仍需进一步研究。

3 地方性甲状腺肿与乳腺癌

碘是甲状腺素的重要组成部分,也是一种强效抗氧化剂。碘以碘化物的形式,被甲状腺、胃黏膜、唾液腺、妊娠期及哺乳期的乳腺摄取。碘缺乏导致地方性甲状腺肿(endemic goiter),更为严重的是不可逆转的脑损伤、呆小症(克汀病)、甲状腺功能障碍、胃癌和甲状腺癌^[18]。碘缺乏会导致体内甲状腺素合成减少,引起单纯性(地方性)甲状腺肿。

乳腺癌患者的甲状腺体积明显大于正常人群,但目前缺少文献阐述甲状腺体积增大是否是乳腺癌的危险因素^[19]。目前碘剂对乳腺癌发病风险影响的研究大多数尚在基础研究中。Venturi^[20]认为乳腺起源于能够浓缩碘离子的外胚层,在母乳喂养时,乳腺的腺泡和导管细胞能够摄取碘,并分泌到乳汁中。乳腺和甲状腺具有重要的碘浓缩能力和高效的过氧化物酶活性,这种酶能够将碘中的电子转移到过氧化氢的氧中,形成碘蛋白和碘脂,从而保护细胞免受过氧化物损伤。乳腺只有暂时浓缩碘的能力,而且仅在妊娠期和哺乳期,这被认为是预防乳腺癌的保护机制。碘剂缺乏会引起乳腺癌的保护机制减弱,可能引起乳腺癌风险升高。Eskin 等^[21]的动物实验显示碘缺乏影响小鼠乳腺组织正常结构的形成和功能的改变,补充碘剂后,发育异常或者非典型增生的组织结构可以恢复。Soriano 等^[22]观察到小鼠应用 0.1% 分子碘或碘化钾,能够抑制乳腺癌细胞增殖,阻止雌激素介导的 DNA 加成物的形成,促进癌细胞坏死,这有可能成为激素受体阳性乳腺癌的另一种辅助治疗。Yamamoto 等^[23]同样在小鼠试验中通过给予高碘饮食(如海藻),阻止和延缓了乳腺癌的发生发展。Stoddard 等^[24]研究应用碘或碘化物改变了雌激素受体阳性乳腺癌细胞基因表达,其机制主要是通过改变细胞色素 P450 通路,抑制雌激素调节细胞代谢的效应;另外,碘或碘化物通过提高 BRCA1 蛋白活性,抑制雌激素介导的转化。由于碘或碘化物可以通过影响雌激素受体通路影响乳腺癌细胞增殖,或许将来可以成为乳腺癌的辅助治疗手段。

4 甲状腺良性肿瘤与乳腺癌

甲状腺良性肿瘤主要包括甲状腺腺瘤及结节性

甲状腺肿,其病变主要为甲状腺局灶病变,甲状腺局部手术治疗即可达到治疗目的,术前及术后甲状腺激素水平基本保持正常水平,除手术外无需化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗及免疫治疗等全身治疗。目前国内外并没有太多文献研究其与乳腺癌风险的相关性。Nio 等^[25]纳入 201 例经手术病理证实为甲状腺癌、甲状腺腺瘤、腺瘤样甲状腺肿的患者,同时或异时发生乳腺癌的比例分别是 13.8%、16.2%、21.3%,高于发生胃癌、泌尿系肿瘤、结直肠癌等恶性肿瘤的比例,认为此类甲状腺疾病可能引起乳腺癌风险的提高,但此研究中纳入例数较少,且缺少与无甲状腺疾病人群的统计学比较,证据级别较低。

5 甲状腺癌与乳腺癌

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,分为分化型和未分化型,前者约占 90%,女性患病率高于男性,预后相对较好,10 年生存率可达 90% 以上^[26],但近年来其患病率持续增加^[27]。鉴于甲状腺癌越来越高的患病率和较低疾病相关死亡率,第二原发恶性肿瘤风险较普通人群增加,早期筛查尤为重要。美国 Subramanian 等^[28]的一项纳入 70 884 例甲状腺癌的 meta 分析显示,与没有甲状腺癌的人群相比,甲状腺癌患者发生第二原发恶性肿瘤的几率增加约 20%,主要包括唾液腺癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、中枢神经系统肿瘤、肾癌、软组织肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、骨关节恶性肿瘤和肾上腺恶性肿瘤等,而该人群肺癌和宫颈癌患病率却有明显降低。且有证据显示第二原发恶性肿瘤不仅患病率高,且较第一原发恶性肿瘤的 5 年生存率更低^[29]。Chalstrey 等^[30]1966 年首次报道 92 例甲状腺癌患者发生第二原发乳腺癌,以后研究者不断观察到甲状腺癌患者发生第二原发乳腺癌的风险明显增加。Verkooijen 等^[31]的研究显示,甲状腺癌患者 12.4% 患有第二原发恶性肿瘤,1.8% 患有 3 种原发恶性肿瘤,甲状腺癌患者患第二原发乳腺癌的风险是普通人群的 3.95 倍。Chen 等^[32]的一项根据美国国立癌症研究所(NCI)的 SEER 数据库(Surveillance, Epidemiology and End Results database)纳入 23 080 例甲状腺癌患者的回顾性研究显示,252 例(1.09%)既往甲状腺癌病史的患者在后期诊断乳腺癌,对比既往未患甲状腺癌的人群,其相对风险明显增加($RR = 1.18, 95\% CI: 1.04 \sim 1.33, P = 0.007$),分层分析显示此差异在绝经前女性(20 ~ 49 岁)更为明显($RR = 1.42, 95\% CI: 1.19 \sim 1.67, P = 0.001$)。Li 等^[33]的回顾性研究包

括 2189 例原发性甲状腺癌患者,发生第二原发乳腺癌的相对风险为普通人群的 1.5 倍,而在 45 岁以下的甲状腺癌患者中,相对风险提高到 2.2 倍,证明绝经前女性甲状腺癌患者第二原发乳腺癌风险更高。

Travis 等^[34]的研究显示第二原发恶性肿瘤约占所有恶性肿瘤的 18%,其原因包括第一原发恶性肿瘤的治疗、公共的病因学因素、基因易感性、环境因素、宿主因素和所有因素综合效应。Nielsen 等^[35]的 meta 分析认为甲状腺癌与乳腺癌存在相关性,甲状腺癌患者第二原发乳腺癌的风险提高($OR = 1.32, 95\% CI: 1.23 \sim 1.42$),其原因可能为监测偏倚、共同的激素影响、治疗影响、基因易感性,其中监测偏倚是指大多数甲状腺癌发生在 50 岁以下,依从性更好,这部分患者更愿意接受乳腺彩超和乳腺钼靶等乳腺癌筛查,从而增加了乳腺癌的检出率。

乳腺组织中存在甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR),受体表达水平的变化可能引起乳腺癌的发生。Charalampoudis 等^[36]的研究显示,TR α 在正常乳腺和乳腺癌的上皮组织中均有表达,而后者中表达水平明显低于前者($P = 0.008$),并且在肿瘤体积较大和组织学分级 III 级的乳腺癌中表达更低,此类乳腺癌患者的分期更晚,肿瘤组织学分级更高,预后更差,由此认为乳腺组织癌变与 TR α 的表达下调有关。Ditsch 等^[37]研究显示 TR α 2 表达降低的乳腺癌患者远期生存率会降低。Jerzak 等^[38]同样观察到 TR α 2 高表达的乳腺癌患者更倾向于会具有雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性表达和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)阴性表达的免疫分型;TR α 2 低表达更倾向于激素受体阴性、HER-2 阳性的乳腺癌患者,而后一类乳腺癌的免疫类型较前一类乳腺癌的复发、转移风险度更高,由此认为 TR α 2 低表达的乳腺癌患者远期生存率低于高表达者,预后相对较差。另外, Saraiva 等^[39]观察到,乳腺癌患者甲状腺激素/雌激素比值明显升高,提示可能由于这种比例失调促进了肿瘤生长。Hall 等^[40]的体外试验研究结果显示,在乳腺癌肿瘤细胞中存在 TR β 1 和 ER α 、ER β 、T3 和雌激素均能促进乳腺癌细胞增殖,雌激素受体拮抗剂 ICI 能够阻断甲状腺激素介导的乳腺癌细胞增殖作用,同时, T3 能够调节 ER、PR 的表达,说明甲状腺激素在乳腺癌细胞增殖中有重要的调节作用。同样, Conde 等^[41]的研究结果显示, T3 能够与乳腺癌高亲和力核受体相结合,促进目标基因的转化,该基因与能量平衡及细胞增殖有关,体外实验也表明这些高亲和力核受体在乳腺癌的发生方面起关键作用,这些可

能成为乳腺癌治疗新靶点。李英等^[42]检测 120 例乳腺癌患者癌组织和癌旁组织 TRβ1 的表达,对比结果显示乳腺癌组织中的 TRβ1 表达下调;与 120 例对照组对比,TRβ1 阳性表达者更倾向于临床分期早、无淋巴结转移,表明 TRβ1 可能能够抑制肿瘤细胞周围脉管侵袭和转移。张洋洋等^[43]的体外实验显示,TRβ 同功体 TRβΔ 作为一种功能性 TR 具有转录因子的特性,能够抑制大鼠乳腺癌细胞增殖,并促进其凋亡,其机制为 TRβΔ 降低线粒体膜电位,上调 Caspase-3 及 Caspase-9 基因表达,同时促进 Caspase-3 及 Caspase-9 活化,从而促进乳腺癌细胞凋亡,且该作用明显受 T3 调控。

目前甲状腺癌的治疗主要包括甲状腺部分或全切除术、放射性¹³¹I 治疗、促甲状腺激素抑制治疗^[44]。甲状腺癌患者第二原发乳腺癌风险增加,长时间以来,研究者主要关注于放射性碘治疗可能的致癌作用。Sawka 等^[45]的结果显示经过放射性碘(¹³¹I)治疗的甲状腺癌患者,第二原发恶性肿瘤的相对风险高于未经放射性碘治疗的患者 19%,其中白血风险增加 150%,但乳腺癌风险并未明显增加。Hall 等^[46]的统计结果显示,接受¹³¹I 治疗的甲状腺癌患者,唾液腺、生殖器官、肾、肾上腺的恶性肿瘤发生率升高,而乳腺癌发生率同样无明显增加。此外,多项研究显示放射性碘剂等甲状腺癌治疗与乳腺癌风险均无明显关系^[47-50],即使是使用较高剂量的放射性碘剂(>120 mCi)^[50]。目前没有大样本研究显示放射性碘治疗甲状腺癌增加或减低第二原发乳腺癌风险。

基因方面,Guigon 等^[51]的动物实验显示,编码甲状腺激素受体 β (TRβ) *Thrb* 基因突变,会异常激活 STAT5 信号通路,并促进乳腺癌的发生。Ling 等^[52]的研究也证明乳腺癌组织中检测到 TRβ1 基因突变、表达降低甚至缺失,其表达下调可能会促进乳腺癌发生。Pal 等^[53]观察到甲状腺癌具有家族遗传倾向,大约 5% 的甲状腺癌患者一级亲属中存在甲状腺癌家族史,而普通人群中存在甲状腺癌家族史仅为 0.6%;一级亲属中有甲状腺癌病史的人群,甲状腺癌的患病概率较没有家族史的人群升高 10 倍。家族性甲状腺癌(familial thyroid carcinoma, FTC)目前致病基因尚不明确。张岷等^[54]对 37 例 FTC 患者进行乳腺癌易感基因 *BRCA1* mRNA 和蛋白检测,结果显示 FTC 患者的 *BRCA1* mRNA 显著下调,而且 FTC 中 *BRCA1* 蛋白低表达者,更容易合并发病年龄 <30 岁、甲状腺双侧癌、淋巴结转移、被膜侵袭、同一家族直系亲属中甲状腺癌患者超过 2 例等临床

病理特征。反之,合并此特征的甲状腺癌患者有较大可能存在 *BRCA1* 突变,若存在突变,乳腺癌的发病概率明显增加。Siolek 等^[55]随机选择 468 例甲状腺乳头状癌患者及 468 名年龄、性别对应的健康人群对照的外周血 DNA 进行 *CHEK2* 基因的 4 种始祖突变测序(包括 3 种截短突变和 1 种错义突变),结果显示 15.6% 的甲状腺癌患者存在 *CHEK2* 始祖突变,而对照组突变率仅为 6%,差异有统计学意义($OR = 3.3, 95\% CI: 2.0 \sim 5.4, P < 0.0001$);*CHEK2* 基因突变的患者中有乳腺癌家族史的比例是没有基因突变者的 2.2 倍;同时患有甲状腺癌和乳腺癌的患者 *CHEK2* 基因突变的比例为 63%,提示 *CHEK2* 有可能是甲状腺癌和乳腺癌共同的易感基因。但 Pal 等^[56]认为患有甲状腺及乳腺双原发恶性肿瘤的患者之间没有遗传性因素的影响。

6 小结

甲状腺的功能状态异常、自身免疫性甲状腺疾病、甲状腺良性肿瘤与乳腺癌的发病影响,目前研究结论并不统一。碘缺乏引起乳腺癌的风险提高,体外实验证明增加碘剂摄入可以影响雌激素对乳腺细胞的作用,延缓和阻止乳腺正常细胞的异常增生和乳腺癌的转化,起到保护性作用。甲状腺癌患者的乳腺癌患病风险明显提高,但是与甲状腺癌的相关治疗无关,甲状腺癌治疗后患者更倾向于接受乳腺癌的相关筛查。乳腺组织的甲状腺激素受体变化会影响乳腺细胞的增殖,使得乳腺细胞恶性转化。甲状腺癌和乳腺癌都具有一定的家族遗传倾向,存在基因易感性。合并发病年龄 <30 岁、甲状腺双侧癌、淋巴结转移、被膜侵袭、同一家族直系亲属中甲状腺癌患者超过 2 例等临床病理特征的甲状腺癌患者可行 *BRCA1* 基因检测,若发现致病性突变,可选择乳腺预防性切除等临床干预;*CHEK2* 基因突变人群甲状腺癌和乳腺癌的患病风险均提高。临床上应推荐甲状腺癌康复患者进行乳腺癌的规范筛查。研究甲状腺良恶性疾病对乳腺癌患病风险变化的具体影响机制,仍需要未来进行大量研究,或许也会从中发现乳腺癌辅助治疗的新靶点。

参考文献

- 1 Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(4): 409–414.
- 2 Tosovic A, Becker C, Bondeson AG, et al. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk. *Int J Cancer*, 2012, 131(9): 2126–2133.

- 3 Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L, et al. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(3): R33.
- 4 Brandt J, Borgquist S, Manjer J. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to risk of different breast cancer subgroups; a Malmö Diet and Cancer Study. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(8): 1093 – 1104.
- 5 王 亘, 陈小松, 毛 艳, 等. 乳腺癌患者血清游离 T4 水平高于乳腺良性疾病患者. *肿瘤*, 2014, 34(4): 366 – 369.
- 6 Fang Y, Yao L, Sun J, et al. Does thyroid dysfunction increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(10): 1035 – 1047.
- 7 Kuijpers JL, Nyklictek I, Louwman MW, et al. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid*, 2005, 15(11): 1253 – 1259.
- 8 高丽霞, 张益枝, 吴克雄, 等. 乳腺癌患者甲状腺功能的相关研究. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(7): 1071 – 1074.
- 9 Angelousi AG, Anagnostou VK, Stamatakis MK, et al. Mechanisms in endocrinology: primary HT and risk for breast cancer; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(3): 373 – 381.
- 10 Hardefeldt PJ, Eslick GD, Ediramanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer; a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 33(3): 1169 – 1177.
- 11 Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(5): 645 – 649.
- 12 Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S, et al. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases; results of a cross-sectional study of 3,921 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(3): 683 – 688.
- 13 Muller I, Giani C, Zhang L, et al. Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer? *Int J Cancer*, 2014, 134(7): 1706 – 1714.
- 14 Fiore E, Giustarini E, Mammoli C, et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(9): 734 – 738.
- 15 Özmen T, Güllüoğlu BM, Yegen CŞ, et al. Autoimmune thyroid disease and breast cancer prognosis. *J Breast Health*, 2015, 11(2): 67 – 71.
- 16 曾 斌, 刘 瑛, 沈方媛, 等. 自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌关系的 meta 分析. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(16): 117 – 121.
- 17 Chiappa C, Rovera F, Rausei S, et al. Breast cancer and thyroid diseases; analysis of 867 consecutive cases. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(2): 179 – 184.
- 18 Zbigniew S. Role of iodine in metabolism. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2017, 10(2): 123 – 126.
- 19 Smyth PP, Smith DF, McDermott EW, et al. A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(3): 937 – 941.
- 20 Venturi S. Is there a role for iodine in breast diseases? *Breast*, 2001, 10(5): 379 – 382.
- 21 Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, et al. Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res*, 1995, 49(1): 9 – 19.
- 22 Soriano O, Delgado G, Anguiano B, et al. Antineoplastic effect of iodine and iodide in dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors: association between lactoperoxidase and estrogen-adduct production. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(4): 529 – 539.
- 23 Yamamoto I, Maruyama H, Moriguchi M. The effect of dietary seaweeds on 7, 12-dimethyl-benz[a]anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Lett*, 1987, 35(2): 109 – 118.
- 24 Stoddard FR 2nd, Brooks AD, Eskin BA, et al. Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line; evidence for an anti-estrogen effect of iodine. *Int J Med Sci*, 2008, 5(4): 189 – 196.
- 25 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. *Anticancer Res*, 2009, 29(5): 1607 – 1610.
- 26 Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987 – 2012. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9): 3270 – 3279.
- 27 Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(1): 1 – 7.
- 28 Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors; a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2007, 17(12): 1277 – 1288.
- 29 Keegan THM, Bleyer A, Rosenberg AS, et al. Second primary malignant neoplasms and survival in adolescent and young adult cancer survivors. *JAMA Oncol*, 2017, 3(11): 1554 – 1557.
- 30 Chalstrey LJ, Benjamin B. High incidence of breast cancer in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*, 1966, 20(4): 670 – 675.
- 31 Verkooijen RB, Smit JW, Romijn JA, et al. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155(6): 801 – 806.
- 32 Chen AY, Levy L, Goepfert H, et al. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer*, 2001, 92(2): 225 – 231.
- 33 Li CI, Rossing MA, Voigt LF, et al. Multiple primary breast and thyroid cancers; role of age at diagnosis and cancer treatments (United States). *Cancer Causes Control*, 2000, 11(9): 805 – 811.
- 34 Travis LB, Demark Wahnefried W, et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(5): 289 – 301.
- 35 Nielsen SM, White MG, Hong S, et al. The breast-thyroid cancer link; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(2): 231 – 238.
- 36 Charalampoudis P, Agrogiannis G, Kontzoglou K, et al. Thyroid hormone receptor alpha (TRα) tissue expression in ductal invasive breast cancer; a study combining quantitative immunohistochemistry with digital slide image analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(8): 1428 – 1432.
- 37 Ditsch N, Toth B, Himsel I, et al. Thyroid hormone receptor (TR) alpha and TR beta expression in breast cancer. *Histol Histopathol*, 2013, 28(2): 227 – 237.
- 38 Jerzak KJ, Cockburn J, Pond GR, et al. Thyroid hormone receptor α

- in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149 (1) : 293 – 301.
- 39 Saraiva PP, Figueiredo NB, Padovani CR, et al. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38 (5) : 761 – 765.
- 40 Hall LC, Salazar EP, Kane SR, et al. Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109 (1 – 2) : 57 – 66.
- 41 Conde I, Paniagua R, Zamora J, et al. Influence of thyroid hormone receptors on breast cancer cell proliferation. *Ann Oncol*, 2006, 17 (1) : 60 – 64.
- 42 李 英, 李宗龙. 乳腺癌组织甲状腺激素受体 $\beta 1$ 表达及其临床意义. *山东医药*, 2017, 57 (40) : 84 – 86.
- 43 张洋洋, 彭效祥, 孙艳丽, 等. 甲状腺激素受体 $\beta \Delta$ 对大鼠乳腺癌 SHZ-88 细胞增殖及凋亡的影响. *肿瘤防治研究*, 2016, 43 (12) : 1018 – 1022.
- 44 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2016, 26 (1) : 1 – 133.
- 45 Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2009, 19 (5) : 451 – 457.
- 46 Hall P, Holm LE, Lundell G, et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*, 1991, 64 (1) : 159 – 163.
- 47 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. *Nucl Med Commun*, 2016, 37 (2) : 110 – 115.
- 48 Lin CY, Lin CL, Huang WS, et al. Risk of breast cancer in patients with thyroid cancer receiving or not receiving 131I treatment: a nationwide population-based cohort study. *J Nucl Med*, 2016, 57 (5) : 685 – 690.
- 49 Sun LM, Lin CL, Liang JA, et al. Radiotherapy did not increase thyroid cancer risk among women with breast cancer: a nationwide population-based cohort study. *Int J Cancer*, 2015, 137 (12) : 2896 – 2903.
- 50 Ahn HY, Min HS, Yeo Y, et al. Radioactive iodine therapy did not significantly increase the incidence and recurrence of subsequent breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (9) : 3486 – 3493.
- 51 Guigon CJ, Kim DW, Willingham MC, et al. Mutation of thyroid hormone receptor- β in mice predisposes to the development of mammary tumors. *Oncogene*, 2011, 30 (30) : 3381 – 3390.
- 52 Ling Y, Ling X, Fan L, et al. Mutation analysis underlying the downregulation of the thyroid hormone receptor $\beta 1$ gene in the Chinese breast cancer population. *Onco Targets Ther*, 2015, 16 (8) : 2967 – 2972.
- 53 Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (11) : 5307 – 5312.
- 54 张 岷, 姚永强, 方 红, 等. 乳腺癌易感基因 1 在家族性甲状腺癌中的表达及临床意义. *中华内分泌外科杂志*, 2017, 11 (6) : 513 – 516.
- 55 Siolek M, Cybulski C, Gasiór-Perczak D, et al. CHEK2 mutations and the risk of papillary thyroid cancer. *Int J Cancer*, 2015, 137 (3) : 548 – 552.
- 56 Pal T, Hamel N, Vesprini D, et al. Double primary cancers of the breast and thyroid in women: molecular analysis and genetic implications. *Fam Cancer*, 2001, 1 (1) : 17 – 24.

(收稿日期: 2019 – 01 – 28)

(修回日期: 2019 – 02 – 24)

(责任编辑: 王惠群)