

甲状腺及生殖系统多原发癌临床分析

张楠¹⁾, 李国萍¹⁾, 孙瑞梅¹⁾, 赵留芳¹⁾, 陈绍春²⁾, 李晓江¹⁾

(昆明医科大学第三附属医院头颈外科, 云南昆明 650118; 2) 基础医学院人体解剖学与组织胚胎学系, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 探讨甲状腺及生殖系统多原发癌的临床特点. **方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2012 年 1 月收治的甲状腺及生殖系统多原发癌患者的临床资料. **结果** 昆明医科大学第三附属医院头颈外科共收治甲状腺及生殖系统多原发癌患者 38 例, 其中乳腺与甲状腺多原发癌 19 例, 宫颈与甲状腺多原发癌 11 例, 卵巢与甲状腺多原发癌 6 例, 子宫内膜与甲状腺多原发癌 2 例. 19 例乳腺癌中导管癌 12 例、小叶癌 7 例, 雌激素受体阳性 17 例. 11 例宫颈癌中鳞癌 10 例、腺癌 1 例, HPV 均为阳性, 雌激素受体阳性 8 例. 6 例卵巢癌及 2 例子宫内膜癌均为腺癌, 雌激素受体阳性例数分别为 4 例和 2 例. 38 例甲状腺癌中, 乳头状癌 33 例, 滤泡状癌 5 例, 雌激素受体阳性 21 例. **结论** 甲状腺及生殖系统多原发癌中最常见的是甲状腺-乳腺多原发癌, 其次是甲状腺-宫颈多原发癌; 甲状腺及生殖系统多原发癌的发生可能与雌激素受体相关; 临床上对生殖系统恶性肿瘤患者行甲状腺超声检查有助于甲状腺癌的早期诊断和早期治疗.

[关键词] 甲状腺癌; 生殖系统肿瘤; 多原发癌; 雌激素受体

[中图分类号] R736.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 03-0032-04

A Clinical Analysis of Multiple Primary Carcinomas in Thyroid and Genital Systems

ZHANG Nan¹⁾, LI Guo-ping¹⁾, SUN Rui-mei¹⁾, ZHAO Liu-fang¹⁾, CHEN Shao-chun²⁾, LI Xiao-jiang¹⁾

(1) Dept. of Head and Neck Surgery, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept. of Anatomy and Histoembryology, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To probe the clinical characteristics of multiple primary carcinomas in thyroid and genital systems. **Methods** A retrospective analysis was performed in patients with thyroid and genital system cancers from 2009 to 2012. **Results** There were 38 cases suffered with genital system cancers and thyroid carcinomas from 2009 to 2012, including 19 breast cancers, 11 cervical cancers, 6 ovarian cancers and 2 endometrial carcinomas. There were 12 duct cancers and 7 lobular carcinomas in 19 breast cancers, including 17 ER positive cases. There were 10 squamous cell carcinomas and 1 adenocarcinoma in 11 cervical cancers with HPV positive, including 8 ER positive cases. 6 ovarian cancers and 2 endometrial carcinomas were all adenocarcinomas, and ER positive cases were 4 and 2 respectively. There were 33 papillary carcinomas and 5 follicular carcinomas in 38 thyroid cancers, including 21 ER positive cases. **Conclusion** Breast cancers and thyroid carcinomas are the most common multiple primary carcinomas in genital system, following with cervical and thyroid cancers. Their pathogenesis may be concerned with estrogen receptor. Taking ultrasonic inspection in the patients with genital system neoplasms may profit the early diagnosis and therapy of thyroid carcinomas.

[Key words] Thyroid cancer; Genital system neoplasms; Multiple primary carcinomas; Estrogen receptor

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81302362); 云南省自然科学基金资助项目 (2011FZ132)

[作者简介] 张楠 (1970~), 男, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事头颈肿瘤临床工作. 李国萍和张楠对本文有同等贡献.

[通讯作者] 李晓江. E-mail: xiaojle@126.com

多原发癌 (Multiple primary carcinomas) 是指同一器官或不同器官同时或先后发生两种或两种以上原发性恶性肿瘤。多原发癌多发生在成对器官或同一系统器官, 尤以胃肠道发生率较高, 其它组织器官的多原发癌相对少见。2009年1月至2012年1月, 昆明医科大学第三附属医院共收治了先后诊断为生殖系统恶性肿瘤和甲状腺癌的患者38例, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

38例患者均为女性就诊年龄34~67岁, 平均年龄(48.5±4.8)岁; 患者初潮年龄12~15岁, 平均(12.5±1.9)岁; 患者怀孕次数0~5次, 平均(3.5±1.3)次; 28例患者有流产史, 流产次数1~5次, 平均(3.0±1.4)次; 7例患者长期口服避孕药避孕。38例患者均以妇科症状首诊, 在首诊时(21例)B超发现有甲状腺肿块或妇科肿瘤手术以后2a内(17例)发现甲状腺肿块。

1.2 方法

1.2.1 临床资料分析 回顾性分析2009年1月至2012年1月收治的甲状腺及生殖系统多原发癌患者的临床资料。

1.2.2 病理检查 取术中切下的肿瘤组织作冰冻切片, 染色, 光学显微镜下观察。

1.2.3 超声检查 利用HD11彩色超声检测仪对患者的甲状腺进行检测, 超声频率7.5 MHz。

1.2.4 雌激素受体检测 利用ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)对肿瘤组织的雌激素受体进行检测。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS统计软件进行统计学处理, 患者就诊年龄、初潮年龄、怀孕次数、流产次数等数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 分类资料用例数(n)和百分数(%)来描述, 并采用计数资料的统计描述方法进行描述性分析。

2 结果

2.1 甲状腺-生殖系统多原发癌构成情况

甲状腺-生殖系统多原发癌以甲状腺-乳腺多原发癌最多见, 占50%, 然后依次是甲状腺-宫颈多原发癌、甲状腺-卵巢多原发癌和甲状腺-子

宫内膜多原发癌, 见表1。

2.2 生殖系统肿瘤病理结果及临床分期

19例乳腺癌中导管癌12例、小叶癌7例, 雌激素受体阳性17例, 临床分期(根据国际抗癌协会TNM分期法): I期5例, II期11例, III期3例; 11例宫颈癌中鳞癌10例, 腺癌1例, HPV均为阳性, 雌激素受体阳性8例, 临床分期(根据FIGO分期法): I期3例, II期6例, III期2例; 6例卵巢癌为腺癌, 雌激素受体阳性4例, 临床分期I期1例, II期3例, III期2例; 2例子宫内膜癌为腺癌, 雌激素受体均阳性, 均为临床II期患者。

2.3 甲状腺超声检查及术后病理结果

8例患者首诊时均同时行妇科及甲状腺彩色多普勒超声检查, 其中21例发现双侧甲状腺占位病变(14例怀疑为结节性甲状腺肿, 7例怀疑为微小癌); 17例在确诊妇科恶性肿瘤半年至2a后B超复查发现甲状腺肿物, 其中5例怀疑为结节性甲状腺肿, 12例怀疑为甲状腺癌。术后病理甲状腺乳头状癌33例, 滤泡状癌5例, 雌激素受体阳性21例(甲状腺及生殖系统肿瘤雌激素受体阳性率见表2)。

2.4 甲状腺-生殖系统多原发癌的治疗

乳腺癌患者均以手术治疗为主, 术前/术后视分期辅以化疗或放化疗综合治疗, 雌激素受体阳性者术后长期口服“三苯氧胺”。宫颈、卵巢及子宫内膜癌I~IIA期患者以手术治疗为主, 部分患者术后辅以放射治疗; IIB~III期患者以根治性放疗为主, 同期行“顺铂”化疗增敏。38例患者均在妇科肿瘤完全缓解后或治疗间隙期行甲状腺手术, 其中患侧腺叶加峡部切除12例, 患侧腺叶、峡部加对侧腺叶次全切除术22例, 全甲状腺切除加VI区淋巴结清扫4例, 术后均口服“左甲状腺素钠片”100 μg/d。术后定期随访, 迄今未发现复发、转移及因肿瘤死亡的病例。

表1 甲状腺-生殖系统多原发癌构成情况
Tab. 1 The composition of multiple primary carcinomas in thyroid and genital systems

多原发癌种类	n	百分比 (%)
甲状腺-乳腺多原发癌	19	50.00
甲状腺-宫颈多原发癌	11	28.95
甲状腺-卵巢多原发癌	6	15.79
甲状腺-子宫内多原发癌	2	5.26

表 2 甲状腺及生殖系统肿瘤雌激素受体阳性率
Tab. 2 ER positive cases in tumors of thyroid and genital systems

肿瘤类型	n	雌激素受体阳性例数 (n)	阳性率 (%)
乳腺癌	19	17	89.47
宫颈癌	11	8	72.73
卵巢癌	6	4	66.67
子宫内膜癌	2	2	100.00
甲状腺癌	38	21	55.26

3 讨论

目前多原发癌的诊断仍按照 1932 年 Warren 及 Gares 的诊断标准: (1) 每一肿瘤在组织学上必须是恶性的; (2) 每一肿瘤有其独特的病理形态; (3) 肿瘤发生于不同部位, 两者不相连; (4) 必须排除互为转移的可能. 本组患者先后诊断为妇科恶性肿瘤和甲状腺癌, 病理类型各不相同, 符合多原发癌诊断. 临床上, 妇科肿瘤合并甲状腺肿瘤的病例日益增多, Lai 等^[1]研究发现许多常见肿瘤可增加甲状腺癌的发病风险, 乳腺癌患者患甲状腺癌的风险在初诊乳腺癌后 60~119 个月内持续增高. Van 等^[2]发现女性甲状腺癌患者患乳腺癌的几率较常人增加 0.67 倍, 女性乳腺癌患者患甲状腺癌的几率较常人增加 2 倍. Lee 等^[3]在 327 例宫颈癌随访患者中通过 PET/CT 检查发现甲状腺偶发肿瘤 33 例, 4 例经手术确诊为甲状腺癌. Kionke 等^[4]报导过先后罹患子宫内膜癌、甲状腺乳头状癌的病例 1 例.

多原发癌的发病原因仍未完全明确. Gu 等^[5]认为 CDK 抑制蛋白 (cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKI) 基因及其附近基因的突变与多重癌如食道癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、肾癌密切相关. Ha^[6]、Bubien 等^[7]研究发现源于 PTEN (phosphatase and tensin homolog) 基因突变的常染色体显性遗传病 - 高登综合征 (CS) 患者常合并甲状腺癌、乳腺癌和子宫内膜癌; CS 患者到 70 岁时罹患乳腺癌、子宫内膜癌、甲状腺癌的危险性分别为 77%、48.7% 和 38%. 生殖器官和甲状腺同受下丘脑 - 垂体内分泌轴的控制, WANG 等^[8]研究发现外源性雌激素的长期使用和内源性雌激素的异常升高可增加宫颈癌的患病风险; Chung 等^[9]认为雌激素及雌激素受体 α (ER α) 是 HPV 阳性宫颈癌患者发病的重要因素, 并用 ER α 拮抗剂在 HPV 阳性老鼠模型中成功地阻碍了宫颈癌的发生. 基础研究^[10,11]发现雌激素受体 (ER) 在甲状腺恶性肿瘤细胞中的表达明显升高, Zeng 等^[12]认为

ER 能通过 ERK 途径促进甲状腺恶性肿瘤的增生. Kabat 等^[13]研究发现宫颈癌的发病因素如初潮年龄、初孕年龄、流产次数、口服避孕药、子宫及卵巢切除等与甲状腺癌的发病无明显相关性. 促排卵药是否增加女性生殖系统患癌风险尚无定论^[14]. 生殖系统、甲状腺多原发癌的发病原因及其机制有待进一步研究.

生殖系统、甲状腺多原发癌的治疗以手术治疗为主. 对同时性多原发癌 (各肿瘤确诊间隔时间 < 6 个月), 因甲状腺癌的进展较为缓慢、治疗简单且疗效及预后均比较好, 故可以先治疗生殖系统恶性肿瘤, 在治疗间歇期或待生殖系统肿瘤完全缓解后再行甲状腺手术. 异时性生殖系统、甲状腺多原发癌 (各肿瘤确诊间隔时间 > 6 个月) 的治疗遵循先发病先治疗的原则. 本组 38 例患者在随访期间均未发现复发、转移及因肿瘤死亡的病例, 治疗效果较好、预后良好.

生殖系统、甲状腺多原发癌的发病可能与基因突变、遗传、放射线、雌激素及其受体等因素有关, 其具体机制有待进一步研究. 临床上对生殖系统恶性肿瘤患者行甲状腺超声检查有助于甲状腺癌的早期诊断和早期治疗.

[参考文献]

- [1] LAI G, GROFF M, HOWE J R, et al. Risk of subsequent primary thyroid cancer after another malignancy: latency trends in a population-based study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(6): 1 887 - 1 896.
- [2] VAN FOSSEN V L, WILHELM S M, EATON J L, et al. Association of thyroid, breast and renal cell cancer: a population-based study of the prevalence of second malignancies [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (4): 1 341 - 1 347.
- [3] LEE W M, KIM B J, KIM M H, et al. Characteristics of thyroid incidentalomas detected by pre-treatment [F]-FDG PET or PET/CT in patients with cervical cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23(1): 43 - 47.

- [4] KIONKE J, GRUNDMANN T, BULLMANN C, et al. Multiple hemangiomas, polyposis coli, endometrial and papillary thyroid cancer [J]. *Internist (Berl)*, 2012, 53(5):625 - 629.
- [5] GU F, PFEIFFER R M, BHATTACHARJEE S, et al. Common genetic variants in the 9p21 region and their association with multiple tumors [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(6):1378 - 1386.
- [6] HA J W. Autosomal dominant inherited Cowden's Disease in a family [J]. *Clin Endosc*, 2013, 46(1):85 - 90.
- [7] BUBIEN V, BONNET F, BROUSTE V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome [J]. *J Med Genet*, 2013, 50(4):255 - 263.
- [8] WANG JIN-TAO, WANG ZHI-MIN, DING LING, et al. Effects of estradiol and estrogen receptor alpha XbaI /PvuII gene polymorphism on cervical cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2011, 18(10):746 - 749.
- [9] CHUNG S H, LAMBERT P F. Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(46):19467 - 19472.
- [10] KANSAKARE, CHANG Y J, MEHRABI M, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and vascular endothelial growth factor-A, in thyroid cancer [J]. *Am Surg*, 2009, 75(9):785 - 789.
- [11] LI FEI, LUO HAO-JUN, LUO PING, et al. Expression of GPR30, ER α and PR in thyroid carcinoma tissues and their association with thyroid carcinoma [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2011, 33(16):1691 - 1694.
- [12] ZENG Q, CHEN G G, VLANTIS, et al. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway [J]. *Cell Prolif*, 2007, 40(6):921 - 935.
- [13] KABAT G C, KIM M Y, WACTAWSKI-WENDE J, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and risk of thyroid carcinoma in postmenopausal women [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(12):2031 - 2040.
- [14] IMPICCIATORE G G, TIBONO G M. Ovulation inducing agents and cancer risk: review of literature [J]. *Curr Drug Saf*, 2011, 6(4):250 - 258.

(2014-01-11 收稿)

(上接第27页)

- [J]. *Scand J Surg*, 2011, 100(1):30 - 34.
- [2] KHAN S A, THOMAS H C, DAVIDSON B R, et al. Cholangiocarcinoma [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493):1303 - 1314.
- [3] 李甘地, 陈杰. 八年制病理学 [M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2005:34.
- [4] PANOPOULOS A, HOWELL M, FOTEDAR R, et al. Glioblastoma motility occurs in the absence of actin polymer [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(13):2212 - 2220.
- [5] ARJONEN A, KAUKONEN R, IVASKA J. Filopodia and adhesion in cancer cell motility [J]. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(5):421 - 430.
- [6] MCILWAIN D R, BERGER T, MAK T W. Caspase functions in cell death and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(4):a8656.

(2014-01-13 收稿)