

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.01.023

文章编号: 1005-8982(2019)01-0120-05

临床报道

甲状腺乳头状癌多原发癌的临床分析

谢洪¹, 魏伯俊², 申虹², 白娟¹, 刘艾竹¹, 刘辉³

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100038; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院甲状腺颈部外科, 北京 100020; 3. 首都医科大学附属北京世纪坛医院病案统计室, 北京 100038)

摘要: **目的** 探讨甲状腺乳头状癌多原发癌患者的临床特点及生存状况。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月—2016 年 12 月首都医科大学附属北京世纪坛医院甲状腺乳头状癌多原发癌 33 例患者的临床资料。**结果** 甲状腺乳头状癌多原发癌占同期收治的甲状腺乳头状癌的 3.59% (33/919), 女性患者多原发癌的发病率比男性患者高, 其中乳腺癌是最常见的多原发癌。随访过程中有 7 例死亡, 死因为并发其他部位的多原发癌。**结论** 重视甲状腺乳头状癌患者的随访工作, 尤其女性患者, 重视甲状腺乳头状癌与乳腺癌之间的关联。对于甲状腺乳头状癌多原发癌的患者需积极治疗, 提高患者生存率。

关键词: 甲状腺肿瘤; 肿瘤, 继发原发性; 临床医学

中图分类号: R736.1

文献标识码: B

进入 21 世纪, 随着现代医学的发展, 医疗技术水平逐渐提高, 人类寿命不断延长, 恶性肿瘤的诊治水平不断提高, 恶性肿瘤患者远期生存率普遍上升, 发生多原发癌 (multiple primary carcinoma, MPC) 的概率随之增加。甲状腺癌是内分泌系统和头颈部肿瘤最常见的恶性肿瘤^[1], 其中乳头状癌为甲状腺癌最常见的病理类型, 占 85% ~ 90%^[2], 预后好。10 年生存率 90% 以上^[3-4]。但目前关于甲状腺乳头状癌多原发癌的临床分析比较少, 本文回顾性分析了 33 例甲状腺乳头状癌多原发癌患者的临床资料, 对其临床特点进行总结, 以期早发现甲状腺乳头状癌多原发癌和提高该类患者的生存率与生活质量, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2006 年 1 月—2016 年 12 月首都医科大学附属北京世纪坛医院甲状腺乳头状癌患者 919 例, 对 919 例患者的临床资料进行回顾性分析, 符合甲状腺乳头状癌及多原发癌诊断标准总共 33 例。33 例多原发癌患者中, 男性 5 例, 女性 28 例, 平均年龄 57.42 岁, 其中同时性多原发癌 3 例, 异时性多原发癌 30 例。所有的甲状腺乳头状癌及多原发癌均经两位病理科医

生阅片诊断证实。

1.2 诊断标准

MPC 又名重复癌, 是指患者同时或者先后发生 2 个或 2 个以上相互独立的原发恶性肿瘤。多原发癌采用 ATIENZA 等^[5]对 WARREN 和 GATES 修订的诊断标准: ①每一种肿瘤必须为恶性肿瘤; ②每一种恶性肿瘤具有独特的病理特点; ③每一种恶性肿瘤边界必须彼此分明; ④必须排除该肿瘤为其他肿瘤转移或复发。第一癌与第二癌发现时间间隔 6 个月以上者为异时性, 发现时间 6 个月以内者为同时性。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

919 例甲状腺乳头状癌患者中, 886 例为单原发癌, 33 例为多原发癌, 多原发癌占同期收治甲状腺乳头状癌中的 3.59% (33/919)。33 例多原发癌中同

收稿日期: 2018-02-26

时性多原发癌3例(9.09%),异时性二原发癌28例(84.85%),异时性三原发癌1例(3.03%),异时性四原发癌1例(3.03%)。异时性三原发癌与四原发癌均为女性。异时性三原发癌患者,其首发癌为肺癌,首发癌4年后诊断为甲状腺乳头状癌,再1年后诊断为乳腺浸润性导管癌。异时性四原发癌患者,其首发癌为乳腺非典型髓样癌,3年后诊断为甲状腺乳头状癌,再4年后因为发热诊断为慢性粒细胞白血病,同时发现颈部肿物行手术切除术后病理结果显示颈部肿物为多形性未分化肉瘤。甲状腺乳头状癌多原发癌占同期收治甲状腺乳头状癌的3.59%。

2.2 年龄与性别

33例甲状腺乳头状癌多原发癌患者中,其首发癌诊断平均年龄为(51.7±4.6)岁,单原发甲状腺乳头状癌患者的诊断平均年龄为(42.8±6.3)岁,首发癌高于单原发甲状腺乳头状癌($t=5.410, P=0.021$)。33例甲状腺乳头状癌多原发癌患者中,男性5例,女性28例,男女比例为1:5.6;而单原发甲状腺乳头状癌患者中,男性227例,女性659例,男女比例为1:2.9。甲状腺乳头状癌多原发癌患者男女比例低于单原发甲状腺乳头状癌男女患者比例,女性较男性高发,但两者差异无统计学意义($\chi^2=2.460, P=0.151$)。

2.3 患者临床表现、治疗情况及转归

33例甲状腺乳头状癌多原发癌患者中,以甲状腺乳头状癌作为首发癌12例,其中第二原发癌中以乳腺癌与结肠癌最常见,均为3例,各占25%。首发癌至第二原发癌发生的平均间隔时间42个月(0~96个月),其中同期癌3例,有1例为甲状腺癌治疗期间发现左侧腮腺肿物行B超引导下穿刺病理证实为左侧腮腺腺泡细胞癌。首发甲状腺乳头状癌均经手术治疗。根据病变范围行病变侧甲状腺腺叶+峡部切除或者甲状腺癌联合根治术,术后均行甲状腺激素治疗,其中3例接受了放射性¹³¹I治疗。

非甲状腺癌首发癌21例,第一原发癌为乳腺癌最常见,共7例,占33.3%。其次是肾癌,宫颈癌,肺癌,各3例,均占14.3%。首发癌至第二原发癌发生的平

均间隔时间54个月(7~312个月)。22例甲状腺乳头状癌中,2例临床表现为颈部肿物未行手术治疗,在B超引导下穿刺活检病理证实为甲状腺乳头状癌,其中1例为首发癌为前列腺癌患者当时发现骨转移结肠转移未手术,另1例为首发癌为肾癌患者病理证实后拒绝手术,其余20例均行手术治疗。第一原发癌中,肾癌、膀胱癌患者只接受手术治疗,未行化学治疗;其余的乳腺癌、宫颈癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌及卵巢癌患者均接受了手术及化学治疗,其中2例乳腺癌患者接受了放射治疗。骨髓瘤患者只接受了化学治疗。

33例患者自确诊甲状腺乳头状癌后进行随访,最长时间为11年,最短时间为6个月,因为患者死亡而终止,平均随访时间为55个月。目前存活者26例,死亡7例。死亡患者中2例为男性,1例首发癌为前列腺癌患者,诊断前列腺癌时即存在骨转移,3年后因为颈部淋巴结转移而发现甲状腺乳头状癌,半年后患者死亡;1例首发癌为甲状腺癌患者,甲状腺癌根治术后1年发现结肠癌,结肠癌术后半年发现肝肾骨转移后死亡。5例女性患者,其中2例首发癌为甲状腺乳头状癌患者:1例甲状腺癌术后2年发现脑胶质瘤,给予手术放化疗后半年死亡;1例甲状腺癌术后9年发现腹膜后肉瘤先后接受4次手术化疗前后历时2年死亡。其余3例首发癌为非甲状腺乳头状癌:1例肺混合性黏液腺癌患者手术化疗2年后因为颈部和纵隔淋巴结肿大考虑转移手术发现甲状腺乳头状癌,甲状腺癌根治术后半年后出现肺癌复发死亡;1例为异时性3原发癌患者,其首发癌为肺癌,首发癌4年后诊断为甲状腺乳头状癌,甲状腺癌根治术后1年后诊断为乳腺浸润性导管癌接受手术,术后常规化疗,但乳腺癌术后1年发现肝转移死亡;1例异时性4原发癌患者,其首发癌为乳腺非典型髓样癌手术加常规化疗,3年后诊断为甲状腺乳头状癌手术治疗,术后4年因为发热诊断为慢性粒细胞白血病,同时发现颈部肿物行手术切除术后病理示多形性未分化肉瘤,在治疗白血病的化疗过程中死亡。见附表。

附表 33例甲状腺乳头状癌多原发癌患者临床资料

序号	性别	年龄/岁	首发癌	第二原发癌	时间间隔/月	转归
1	男	78	甲状腺癌	结肠癌	12	结肠癌术后半年肝肺骨转移死亡
2	男	51	肾癌	甲状腺癌	48	甲状腺术后7年余健在
3	男	75	前列腺癌	甲状腺癌	36	前列腺癌发现时存在骨转移结肠转移,3年后颈部淋巴结转移穿刺发现甲状腺癌,半年后死亡

续附表

序列	性别	年龄 / 岁	首发癌	第二原发癌	时间间隔 / 月	转归
4	男	60	甲状腺癌	腮腺腺泡细胞癌	84	腮腺癌术后 5 年发现肺转移目前带瘤生存
5	男	40	肾癌	甲状腺癌	36	甲状腺癌术后 3 年健在
6	女	59	骨髓瘤	甲状腺癌	72	甲状腺癌术后 11 年健在
7	女	56	甲状腺癌	乳腺癌	60	乳腺癌手术化疗后 8 年健在
8	女	64	甲状腺癌	腹膜后恶性纤维肉瘤	144	腹膜后恶性纤维肉瘤先后 4 次手术最后一次手术后半年死亡
9	女	46	肾癌	甲状腺癌	39	肾癌术后颈部转移穿刺发现甲状腺癌 5 年半带瘤生存
10	女	71	乳腺癌	甲状腺癌	96	甲状腺癌术后 5 年余健在
11	女	58	肺癌	甲状腺癌	9	甲状腺癌术后 1 年发现左乳腺癌, 给予手术化疗, 1 年后发现肿瘤肝、骨转移死亡
12	女	57	宫颈癌	甲状腺癌	36	甲状腺癌术后 5 年余健在
13	女	55	乳腺癌	甲状腺癌	180	甲状腺癌术后 4 年余健在
14	女	57	乳腺癌	甲状腺癌	48	甲状腺癌术后 4 年余健在
15	女	49	甲状腺癌	乳腺癌	1	乳腺癌手术化疗后 4 年余健在
16	女	56	肺癌	甲状腺癌	24	肺癌颈部转移手术时发现甲状腺癌, 术后化疗半年出现肺癌复发死亡
17	女	65	甲状腺癌	结肠癌	288	结肠癌术后 4 年余健在
18	女	66	甲状腺癌	宫颈癌	84	宫颈癌术后 2 年出现颈部转移, 2 次手术术后 1 年健在
19	女	58	甲状腺癌	乳腺癌	4	乳腺癌术后化疗后 3 年余健在
20	女	51	甲状腺癌	脑胶质瘤	24	脑胶质瘤术后化疗后半年死亡
21	女	80	乳腺癌	甲状腺癌	36	甲状腺癌术后 4 年出现发热诊断慢性粒细胞白血病, 同时发现颈部肿物行手术切除显示多形性未分化肉瘤, 化疗, 在治疗中死亡
22	女	50	宫颈癌	甲状腺癌	48	甲状腺癌术后 3 年余健在
23	女	51	卵巢癌	甲状腺癌	7	甲状腺癌术后 3 年余健在
24	女	56	直肠癌	甲状腺癌	12	甲状腺癌术后 3 年余健在
25	女	46	膀胱癌	甲状腺癌	12	甲状腺癌术后 3 年健在
26	女	83	甲状腺癌	直肠癌	12	直肠癌术后 2 年健在
27	女	36	甲状腺癌	肺癌	96	肺癌术后化疗后 2 年健在
28	女	57	乳腺癌	甲状腺癌	35	甲状腺癌术后 2 年余健在
29	女	55	甲状腺癌	腮腺癌	0	腮腺癌术后 2 年健在
30	女	49	宫颈癌	甲状腺癌	24	甲状腺癌术后 2 年余健在
31	女	58	乳腺癌	甲状腺癌	312	甲状腺癌术后 2 年健在
32	女	49	肺癌	甲状腺癌	24	甲状腺癌术后 2 年健在
33	女	53	乳腺癌	甲状腺癌	7	甲状腺癌术后 1 年余健在

3 讨论

目前国内外关于多原发癌的发病率报道不一^[4, 6-7]。王成峰等^[6]收集 40 年多原发癌 2 011 例, 占同期收治 103 381 例恶性肿瘤的 2.0%。何玉明等^[7]报道多原发癌占同期收治恶性肿瘤的 2.70% (50/1 848)。但 BROWN

等^[4]报道通过对甲状腺分化型恶性肿瘤 30 年的随访发现甲状腺癌的多原发癌占 7.13% (2 158/30 278)。本组甲状腺乳头状癌多原发癌与同期单发甲状腺乳头状癌的比例为 3.59%, 比国内的报道要高, 但比 BROWN 等所报道的要低。这可能因为甲状腺乳头状癌是全身恶性肿瘤中发展慢预后好, 生存时间长

有患者随访时间平均为55个月,而BROWN随访30年,比BROWN研究的随访时间短。甲状腺乳头状癌的10年生存率能达到90%以上^[3-4],随着随访时间的延长,出现多原发癌的概率增高,这可能是本研究比BROWN等报道的要低的原因。

多原发癌发病原因目前尚不清楚。魏先锋等^[8]结合文献分析认为与①遗传基因异常②放疗③化疗④烟酒刺激⑤免疫抑制和免疫缺陷等因素有关。在本研究中有1例3原发癌,1例4原发癌,这类患者可能存在机体免疫缺陷,无法对发生突变的细胞进行良好的免疫监视和清除,所以容易多部位发生恶性肿瘤。首发癌为甲状腺癌的患者有3例接受放射性¹³¹I治疗,非甲状腺癌首发癌中,第一原发癌除了肾癌、膀胱癌患者只接受手术治疗,其余的首发恶性肿瘤患者均接受化学治疗,其中2例乳腺癌患者还接受放射治疗。这些是否是直接导致多原发癌的原因有待更长期更多病例的研究。

本研究中,28例女性甲状腺乳头状癌患者中有10例乳腺癌患者,占有女性甲状腺乳头状癌多原发癌的35.71%,远高于其他部位的恶性肿瘤。NIELSEN等^[9]通过用PubMed和Scopus搜索引擎对文献进行系统回顾和荟萃分析乳腺癌与甲状腺癌之间的关联,发现乳腺癌继发甲状腺癌以及甲状腺癌继发乳腺癌的发病率较其他恶性肿瘤均增高。究其原因,可能因为乳腺癌与甲状腺癌均为女性恶性肿瘤中的高发癌。据2017年美国癌症^[10]统计,女性新发乳腺癌居女性新发恶性肿瘤的第1位,占30%,新发甲状腺癌居女性新发恶性肿瘤的第5位,占5%;国内陈万青等^[11]对我国城市恶性肿瘤发病率统计,2012年城市地区女性发病率乳腺癌居第1位,甲状腺癌居第4位。这也是女性甲状腺乳头状癌多原发癌发病率高于男性的原因。同时甲状腺与乳腺均属于激素依赖性器官,受到下丘脑-垂体-腺体轴调节。两者具有类似的胞内信号转导途径,均通过细胞核内受体调节基因表达。钠/碘转运体蛋白(Na⁺/I⁻ symporter, NIS)是一种能向细胞内转运活性碘的糖化膜蛋白,在87%的浸润性导管癌、83%的导管内癌和甲状腺组织中均可表达^[12]。此外,甲状腺组织中存在着雌激素受体,该受体能够识别甲状腺病变组织的细胞质基质^[13]。这些可能是乳腺癌患者容易发生甲状腺癌的原因。另外随着医学诊疗技术以及分子靶向治疗的进展和应用,许多癌症患者得以早期诊断治疗,乳腺癌患者的生存期明显延长,进而

可能增加发生第二原发肿瘤的风险^[14]。本研究中有1例乳腺癌患者在24年后发现了甲状腺乳头状癌。这些可能都是本研究中甲状腺乳头状癌患者多原发癌中乳腺癌高发的原因。

流行病学研究报道过去30年来全球甲状腺癌发病率不断上升^[1],美国2017年恶性肿瘤发病率统计甲状腺癌为第5位^[10]。而陈万青等^[11]对1989~2008年中国恶性肿瘤发病趋势统计分析,发现女性甲状腺癌的发病率在2003年前未进入前10位,2004~2008年上升到第9位^[15]。而甲状腺乳头状癌的10年生存率能达到90%以上^[3-4]。因此甲状腺癌的幸存者增多,其发生第二原发癌的可能性增加。临床工作中恶性肿瘤患者出现新的第二、第三癌灶得考虑多原发癌的可能,尤其是乳腺出现肿瘤时必须重视。因为多原发癌和转移癌两者的治疗原则是不同的,治疗效果存在差异。多原发恶性肿瘤的5年治愈率为9%~22%不等^[16],本组33例患者中甲状腺癌的治疗根据不同病情采取甲状腺腺叶加峡部切除或者甲状腺癌联合根治术等,均获得较好的疗效。平均随访时间为55个月,随访中有7例死亡,病死率为21.2%。在死亡的患者中,无1例死于甲状腺乳头状癌,均死于其他恶性肿瘤。可见并存甲状腺乳头状癌的多原发恶性肿瘤病例中,甲状腺癌的治疗效果与其他没有多原发癌的甲状腺乳头状癌一样,预后较好,而并发其他部位的多原发癌是主要死亡原因。因此,及时发现其他类型的恶性肿瘤并给与积极治疗是提高这些患者生存率的重要措施之一。

总之,甲状腺乳头状癌患者随着生存期的延长,其发生第二原发癌的风险越高,而并发其他部位的多原发癌是其主要死亡原因,因此必须对该类患者进行规律的随访,以期早发现早治疗,提高患者的生存率和生活质量。

参 考 文 献:

- [1] VIGNERI R, MALANDRINO P, VIGNERI P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015(27): 1-7.
- [2] FAGIN J A, WELLS S A JR. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. *N Eng J Med*, 2016, 375(21): 1054-1067.
- [3] CECOLI F, CERESOLA E M, ALTRINETTI V, et al. Therapeutic strategies and clinical outcome in papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter observational study[J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(3): 180-186.
- [4] BROWN A P, CHEN J, HICHCOCK Y J, et al. The risk of second

- primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 504-515.
- [5] ATIENZA J A, DASANU C A. Incidence of second primary malignancies in patients with head and neck cancer: a comprehensive review of literature[J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(12): 1899-1909.
- [6] 王成峰, 邵永孚, 张海增, 等. 多元原发恶性肿瘤 [J]. *中国肿瘤临床*, 2000, 27(6): 439-442.
- [7] 何玉明, 张海琳, 李良平, 等. 多原发癌 50 例临床诊治与预后分析 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2012, 24(3): 199-200.
- [8] 魏先锋, 李丽. 头颈部多原发癌 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(12): 573-576.
- [9] NIELSEN S M, WHITE M G, 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] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [11] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(1): 1-8.
- [12] CHO J Y, LÉVEILLÉ R, KAO R, et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻ symporter expression in mammary glands[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(8): 2936-2943.
- [13] NOGUEIRA C R, BRENTANI M M. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines[J]. *J Steroid BiochemMolBiol*, 1996, 59(3/4): 271-279.
- [14] MOSCHETTI I, CINQUINI M, LAMBERTINI M, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 5(5): CD001768.
- [15] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 1989-2008 年中国恶性肿瘤发病趋势分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 34(7): 517-524.
- [16] 潘浩, 卢国文, 朱永红. 多原发恶性肿瘤 168 例临床分析 [J]. *浙江肿瘤*, 1994, 66(2): 29-31.

(张西倩 编辑)