

化疗对乳腺癌患者甲状腺功能或结构的影响

刘 杨, 朱 悦, 姚景昊, 刘 静, 周争光, 赵福友, 杨 燕*

(蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233004)

摘要:目的 探讨化疗对乳腺癌患者甲状腺功能或结构的近期影响。方法 选取蚌埠医学院第一附属医院于2017年3月至2018年12月收治的40例女性初治原发性乳腺癌患者,检测并比较化疗后2和4疗程与化疗前的甲状腺功能5项(包括T3、T4、FT3、FT4和TSH)及其结构的变化。结果 乳腺癌患者化疗2和4疗程后T4、FT4水平明显低于化疗前($P<0.05$);患者化疗4疗程后甲状腺TI-RADS分级及其结构异常的发生率较化疗前均明显升高($P<0.05$)。结论 化疗后近期可引起或加重乳腺癌患者甲状腺功能或结构的异常,适时进行检查并干预可防止病情进一步发展,具有重要的临床意义。

关键词: 乳腺癌;化疗;甲状腺功能;甲状腺结构

中图分类号:R737.9 文献标志码:A

Effect of chemotherapy on thyroid function or structure in patients with breast cancer

LIU Yang, ZHU Yue, YAO Jing-hao, LIU Jing, ZHOU Zheng-guang, ZHAO Fu-you, YANG Yan*

(Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

Abstract: Objective To investigate the short-term effect of chemotherapy on thyroid function or structure in patients with breast cancer. **Methods** Forty female patients with primary breast cancer treated in the first affiliated Hospital of Bengbu Medical College from March 2017 to December 2018 were selected. The changes of thyroid function (including T3, T4, FT3, FT4 and TSH) and their structure were measured and compared between before and after chemotherapy for two and four cycles. **Results** The levels of T4 and FT4 were significantly lower in breast cancer patients receiving either two or four cycles of chemotherapy than those receiving no chemotherapy ($P<0.05$); and the levels of thyroid TI-RADS grade and the incidence of abnormal thyroid structure were significantly higher in patients receiving four courses of chemotherapy than those receiving no chemotherapy ($P<0.05$). **Conclusions** In the near future, the event of chemotherapy can cause or aggravate abnormal thyroid function or structure in patients with breast cancer. Regular physical examination and necessary intervention have important clinical significance to prevent the development of thyroid disease.

Key words: breast cancer; chemotherapy; thyroid function; thyroid structure

收稿日期:2019-08-29 修回日期:2019-12-03

基金项目:安徽省“十三五”医疗卫生重点培育专科建设项目(见皖卫科教[2017]30号文件);蚌埠医学院第一附属医院2018年度领先新技术项目(2018126)

*通信作者(corresponding author):qiannianhupo@163.com

乳腺癌 (breast cancer) 是女性最常见的恶性肿瘤,也是女性恶性肿瘤死亡的主要原因,其发病率呈逐年上升的趋势^[1]。乳腺癌的发病率具有人口差异的特征,发展中国家比发达国家的发病率更高^[2]。乳腺与甲状腺均属于垂体激素依赖性器官,内分泌功能的紊乱与腺体疾病的发生、发展有着密切的关系。目前国内外多项研究表明乳腺癌的发生可能与甲状腺的异常相关,但存在何种确切联系以及与甲状腺何种指标相关仍有争议^[3-4]。其中,有关化疗这一事件对乳腺癌患者甲状腺功能或结构影响的研究较少。因此,本研究拟进行单中心(按一个方案在同一单位进行)的临床观察,探讨在乳腺癌患者中化疗是否影响其甲状腺功能或结构,以期获得更多的临床资料和证据,对临床具有重要的指导意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象及检测试剂

1.1.1 研究对象:选取蚌埠医学院第一附属医院于2017年3月至2018年12月收治的40例女性初治原发性乳腺癌患者为研究对象,年龄27~69岁,中位年龄47岁。1) 纳入标准:①经病理组织学检查确诊为原发性乳腺癌;②符合化疗指征并且无化疗禁忌证;③自愿接受以蒽环类或紫杉类为基础的化疗至少4个疗程。2) 排除标准:①既往有明确甲状腺疾病史(有单纯结节除外);②近3个月内服用过影响甲状腺功能的药物(如他巴唑、优甲乐等);③既往接受过针对乳腺癌的治疗(包括放化疗及内分泌治疗和分子靶向治疗等);④有严重的危害患者安全或影响患者完成研究的伴随疾病或者症状(如严重的心脑血管系统疾病或化疗后出现严重的肝肾功能损伤和血液学毒性事件等)。研究经本院医学伦理委员会批准(伦理审批文号:2018126),研究对象均已签署书面知情同意书。

1.1.2 检测试剂:三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)、四碘甲腺原氨酸/甲状腺素(tetraiodothyronine/thyroxine, T₄)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)采用德国索林 Liaison XL 全自动化学发光分析仪及配套试剂。

1.2 研究方法

1.2.1 检测甲状腺功能方法:符合入组标准的受试者在化疗前行基线检查时,通过收集外周血检测甲状腺功能(包括 T₃、T₄、FT₃、FT₄ 和 TSH 作为甲状腺功能检测指标),并统一使用化学发光法进行检测。化疗2和4疗程(2AC、4AC)后复测1次,复测时间为下一疗程化疗开始前。

1.2.2 检测甲状腺结构方法:通过甲状腺彩色多普勒超声检测甲状腺结构(尤其关注甲状腺两侧叶的大小、有无结节及结节性质的描述等)并以甲状腺 TI-RADS(thyroid imaging reporting and data system, 甲状腺影像报告和数据系统)分级作为甲状腺结构变化的判定标准,并通过专人检查并判断。甲状腺结构异常的判定标准:甲状腺内可见强或低回声区(包括弥漫性和散在性)、液性暗区或回声分布不均匀者及结节可疑者。化疗2和4疗程后复测一次,复测时间为下一疗程化疗开始前。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 版软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分率(%)表示。患者化疗前后的甲状腺功能比较采用配对 *t* 检验;化疗前后甲状腺 TI-RADS 分级比较采用 Wilcoxon 检验;化疗前后甲状腺结构异常发生率比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 乳腺癌患者的临床资料

符合纳入标准的40例乳腺癌患者的临床资料,包括月经状态、年龄、病理类型、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期和受体类型情况。其中,考虑到化疗相关的严重不良反应对甲状腺功能的可能影响,入组的病例中未包括出现严重的肝肾损伤和血液学毒性事件的患者(表1)。

2.2 化疗前后甲状腺功能指标的比较

入组的40例乳腺癌患者在接受化疗2和4疗程(2AC、4AC)后 T₄、FT₄ 水平明显低于化疗前乳腺癌患者($P < 0.05$)(表2)。

2.3 化疗前后甲状腺 TI-RADS 分级的比较

乳腺癌患者在接受化疗2和4疗程(2AC、4AC)后甲状腺 TI-RADS 分级与化疗前相比,分级明显升高($P < 0.05$)(表3)。

表 1 40 例乳腺癌患者临床资料

Table 1 Clinical materials of breast cancer in 40 patients

factor	n	percentage/%
menopause		
pre	22	55.0
post	18	45.0
age/year		
≤35	4	10.0
>35	36	90.0
pathological type		
non-invasive carcinoma	9	22.5
nvasive carcinoma	31	77.5
tumor diameter(cm)		
≤2	15	37.5
2~5	18	45.0
>5	7	17.5
lymph node metastasis		
no	11	27.5
yes	29	72.5
clinical stage		
I	12	30.0
II	17	42.5
III	11	27.5
receptor type		
TNBC	10	25.0
non-TNBC	30	75.0

TNBC. triple-negative breast cancer.

表 3 化疗后与化疗前甲状腺 TI-RADS 分级比较

Table 3 Comparison of thyroid TI-RADS grading between after chemotherapy (AC) and before chemotherapy (BC) ($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

group/n	thyroid TI-RADS grade			
	I	II	III	IV
BC	10	21	8	1
2AC	6	20	13	1
4AC	6*	14*	18*	2*

* $P<0.05$ compared with BC.

2.4 化疗前后甲状腺结构异常发生率的比较

与乳腺癌患者化疗前甲状腺结构异常发生率相比,化疗 4 疗程后明显升高($P<0.05$),这与患者甲状腺 TI-RADS 分级变化趋势一致(图 1)。

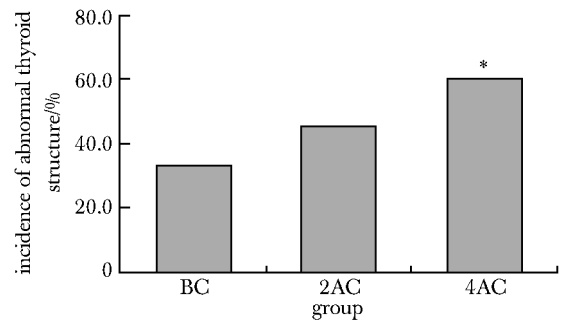
* $P<0.05$ compared with BC

图 1 化疗后与化疗前甲状腺结构异常发生率比较

Fig 1 Comparison of the incidence of abnormal thyroid structure before and after chemotherapy ($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

表 2 化疗后与化疗前甲状腺功能指标比较

Table 2 Comparison of thyroid function after chemotherapy (AC) and before chemotherapy (BC) ($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

group	T3/(nmol/L)	T4/(nmol/L)	FT3/(pg/mL)	FT4/(ng/dL)	TSH/(μIU/mL)
BC	2.34±0.41	111.1±30.0	2.81±0.43	0.97±0.13	2.29±1.74
2AC	2.33±0.44	103.4±27.0*	2.77±0.40	0.87±0.14*	2.58±2.06
4AC	2.31±0.58	101.5±25.1*	2.87±0.35	0.91±0.13*	2.38±1.58

* $P<0.05$ compared with BC group.

3 讨论

甲状腺是人体最大的内分泌器官,对机体的生长、发育、成熟以及新陈代谢等发挥重要作用^[5]。有关化疗对于乳腺癌患者甲状腺结构或功能影响的研究较少。本研究表明,化疗 2 和 4 疗程后的乳腺

癌患者 T4、FT4 较化疗前均明显降低,TSH 水平较化疗前升高,可能是化疗药物破坏甲状腺抑制甲状腺素的释放,反馈性刺激 TSH 的释放引起 TSH 水平升高。有报道,乳腺癌患者化疗期间 T3、T4 及 TSH 水平较首诊乳腺癌患者均明显降低,可能是化疗药物不仅损伤甲状腺可能还通过抑制下丘脑-垂体-甲

甲状腺轴影响 TSH 分泌及甲状腺激素的释放^[6]。也有报道,每个化疗周期(1、2、3 周期)后乳腺癌患者 T3、T4 明显下降,TSH 明显升高,这与本研究结果大体一致^[7]。本研究中也发现 T3、FT3 和 TSH 水平在化疗前后变化差异无统计学意义,推测这可能与样本量较少有关。但以上研究已经表明,化疗可引起乳腺癌患者甲状腺功能状态的改变,主要表现为甲状腺功能水平的降低。

一项针对 461 例接受化疗的乳腺癌患者和 632 例首诊乳腺癌患者的研究中发现,接受化疗患者的甲状腺 TI-RADS 分级 ≥ 4 级甲状腺结节发生率明显高于首诊乳腺癌患者^[8]。本研究结果显示,化疗后乳腺癌患者甲状腺 TI-RADS 分级及其结构异常的发生率较化疗前均升高,其中化疗 4 疗程后升高最为明显。由于细胞毒类药物具有致癌、致畸等长期不良反应^[9],因此本研究认为随着化疗疗程的增多,葱环类、紫衫类、环磷酰胺等细胞毒类化疗药在甲状腺部位的累积不断增加,经过一定的时间导致

甲状腺结构形态的改变,甚至最终导致有临床意义的结构异常。

目前化疗对血液系统、中枢神经系统及肝肾功能等的损害知晓率较高,而对内分泌系统的影响往往被忽略,尤其是甲状腺器官^[10]。多项研究已经证实乳腺癌患者伴有甲状腺功能或者结构异常的发生率明显高于良性乳腺疾病患者和健康人群^[11-12]。结合本研究结果确证,化疗这一事件也可导致或加重乳腺癌患者甲状腺功能或者结构发生异常。因此,本研究认为不仅那些原本具备正常甲状腺的乳腺癌患者的甲状腺可能被化疗损伤,对于那些有基础甲状腺疾病或异常的乳腺癌患者进行化疗前更应该进行更为充分的安全评估。

综上所述,化疗后在近期内可引起或加重乳腺癌患者甲状腺功能或结构的异常。定期复查甲状腺功能和彩超不仅有助于早期发现相关甲状腺疾病,也可防止病情进一步发展至严重后果,且具有重要的临床指导意义。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65:87-108.
- [2] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012[J]. Eur J Cancer, 2013, 49:1374-1403.
- [3] Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133:1169-1177.
- [4] Smyth PP. The thyroid and breast cancer[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2016, 23:389-393.
- [5] 高明,郑向前. 甲状腺癌过去与未来十年[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45:2-6.
- [6] 黄剑波, 金梁斌, 孔令泉, 等. 乳腺癌患者治疗期间甲状腺功能的变化研究[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 38:57-60.
- [7] Khan MA, Bhurani D, Agarwal NB. Alteration of thyroid function in indian HER 2-negative breast cancer patients undergoing chemotherapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16:7701-7705.
- [8] Shi Y, Li X, Ran L, *et al.* Study on the status of thyroid function and thyroid nodules in chinese breast cancer patients [J]. Oncotarget, 2017, 8:80820-80825.
- [9] 刘倩欣, 向倩, 张卓, 等. 乳腺癌患者化疗药物不良反应情况及影响因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34:475-478.
- [10] Li Y, Jiang D, Wu YY, *et al.* A multicenter clinical study for the comparison of S-1 versus capecitabine in the treatment of advanced breast cancer[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39:607-612.
- [11] Ortega-Olvera C, Ulloa-Aguirre A, Angeles-Llerenas A, *et al.* Thyroid hormones and breast cancer association according to menopausal status and body mass index [J]. Breast Cancer Res, 2018, 20:94-107.
- [12] Dong L, Lu J, Zhao B, *et al.* Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2018, 16:130-136.