

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.01.014

乳腺癌患者治疗期间甲状腺功能的变化的研究

黄剑波, 金梁斌, 孔令泉, 厉红元, 任国胜, 吴凯南
(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨乳腺癌患者首次确诊时甲状腺功能(甲功)状况及化疗期间的甲功变化。**方法:**检测并比较 112 例原发性乳腺癌首诊患者与 235 例同期良性乳腺疾病患者首次入院时的甲功、93 例乳腺癌患者化疗前与化疗期间的甲功及 120 例乳腺癌患者相邻两疗程化疗前的甲功变化。**结果:**乳腺癌首诊患者甲功低下发生率为 21.4%, 而乳腺良性疾病患者甲功低下发生率仅为 7.2%, 首次入院时乳腺癌首诊患者游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平低于良性乳腺疾病患者($t=-2.036$, $P=0.042$), 化疗期间乳腺癌患者甲功较化疗前降低[三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3): $t=13.427$, $P<0.001$; 四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine, T4): $t=3.732$, $P<0.001$; FT3: $Z=-10.264$, $P<0.001$; 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH): $t=8.201$, $P<0.001$], 相邻两疗程化疗前甲功无显著性变化(T3: $t=0.170$, $P=0.865$; T4: $t=1.458$, $P=0.147$; FT3: $t=0.180$, $P=0.858$; FT4: $t=-0.973$, $P=0.333$; TSH: $t=-0.877$, $P=0.383$)。 **结论:**乳腺癌患者首次确诊时多伴随低甲状腺功能状态, 化疗期间甲功明显降低而在下一疗程化疗前甲功又明显恢复和改善。

【关键词】甲状腺功能; 甲状腺功能低下; 乳腺癌; 新内分泌化疗

【中图分类号】R737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-02-07

Changes of thyroid functions among patients with breast cancer during therapy

Huang Jianbo, Jin Liangbin, Kong Lingquan, Li Hongyuan, Ren Guosheng, Wu Kainan

(Department of Endocrine and Breast surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss changes of thyroid functions among patients with breast cancer on initial diagnosis and during the chemotherapy. **Methods:** Thyroid functions of 112 initially diagnosed patients with breast cancer and 235 patients with benign breast diseases were detected and compared. Thyroid functions of 93 patients with breast cancer between prechemotherapy and postchemotherapy were detected and analyzed. Thyroid functions of 120 cases between two consecutive prechemotherapies were measured and analyzed. **Results:** Incidence of hypothyroidism was 21.4% in patients with breast cancer and 7.2% in those with benign breast diseases. Levels of free triiodothyronine(FT3) were lower in patients with breast cancer than in those with benign breast diseases($t=-2.036$, $P=0.042$). Thyroid functions were significantly lower in postchemotherapy than in prechemotherapy triiodothyronine(T3): $t=13.427$, $P<0.001$; tetraiodothyronine(T4): $t=3.732$, $P<0.001$; FT3: $Z=-10.264$, $P<0.001$. No significant difference in thyroid function between two prechemotherapies was found(T3: $t=0.170$, $P=0.865$; T4: $t=1.458$, $P=0.147$; FT3: $t=0.180$, $P=0.858$; FT4: $t=-0.973$, $P=0.333$; thyroid stimulating hormone(TSH): $t=-0.877$, $P=0.383$). **Conclusions:** Hypothyroidism is often accompanied with patients who is initially diagnosed as breast cancer. Thyroid functions decrease during chemotherapy but recover before the next course chemotherapy.

【Key words】thyroid function; hypothyroidism; breast cancer; neo-endocrinotherapy

甲状腺激素作用于全身细胞, 可调节蛋白、脂类及碳水化合物代谢, 对细胞生长、分化具有重要调控作用, 是人体不可或缺的内分泌激素^[1]。关于甲状腺功能与乳腺癌存在何种联系仍有争议^[2], 且关

于化疗对乳腺癌患者甲状腺功能(甲功)影响的研究较少。因此, 本研究在 472 例乳腺疾病患者中比较了入院时乳腺恶性肿瘤患者与其他乳腺疾病患者的甲功, 并探讨了化疗对甲功的影响及相邻两疗程化疗前甲功的变化。结合前期提出的内分泌激素化疗增敏疗法, 即新内分泌化疗, 探讨乳腺癌患者首次确诊及化疗期间行甲功检查的必要性及临床意义。

作者介绍: 黄剑波, Email: 522415701@qq.com,

研究方向: 乳腺癌发病机制及诊治。

通信作者: 孔令泉, Email: huihuikp@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 8139851)。

1 资料与方法

1.1 患者资料

本研究共纳入 2011 年 6 月至 2011 年 12 月于我院诊治的 472 例女性乳腺疾病患者为研究对象,年龄 17~81 岁,平均 49 岁,包括 235 例乳腺良性疾病患者(纤维瘤、乳腺病、脂肪瘤等)与 237 例乳腺癌患者(其中 112 例为首次确诊)。所有乳腺癌诊断均经重庆医科大学病理教研室确诊,既往明确甲状腺疾病或肝肾功能异常的患者不纳入。乳腺癌化疗均按标准方案进行。

1.2 方法

1.2.1 样本及检测方法 分别于入院时、化疗前及化疗后采取所有研究对象的全血送检,共 910 份。三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)、四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine, T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)均于我院内分泌检查室采用化学荧光法测定,检测设备型号为 Unicel™ DXI 800。

1.2.2 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者间各项指标的比较采用两独立样本 *t* 检验;乳腺癌患者化疗前与化疗期间的甲功比较及乳腺癌患者相邻两疗程化疗前的甲功比较均采用配对 *t* 检验,若方差不齐则采用非参数秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 乳腺癌初诊患者与乳腺良性疾病患者入院时的甲功比较

该项研究共纳入 112 例乳腺癌初诊患者及 235 例乳腺良性疾病患者,乳腺癌患者平均年龄为 36.9 岁,乳腺良性疾病患者平均年龄为 52.0 岁,差异具有统计学差异($t=11.538$, $P=0.000$)。结果发现乳腺癌首诊患者甲功低下发生率为 21.4%,而乳腺良性疾病患者甲功低下发生率仅为 7.2%。乳腺癌首诊患者 FT₃ 水平低于良性乳腺疾病患者($t=-2.036$, $P=0.042$),乳腺癌患者的 T₃、T₄、FT₄ 及 TSH 水平均高于乳腺良性疾病患者,但差异无统计学意义,见表 1。

2.2 化疗期间乳腺癌患者甲功变化

93 例乳腺癌患者被纳入此项研究,结果发现化疗期间 T₃、T₄、FT₃ 及 TSH 水平较化疗前下降,差异均具有统计学意义,FT₄ 水平组间差异无统计学意义(FT₄: $Z=-1.624$, $P=0.104$),见表 2。120 例乳腺癌患者相邻两疗程化疗前甲功无统计学差异,见表 3。

3 讨论

在恶性肿瘤患者中,甲功被认为易受化疗影响,因化疗系全身性治疗手段,且下丘脑-垂体-甲状腺轴代谢活跃。多年来,化疗对甲功的影响一直被认

表 1 乳腺癌患者与乳腺良性疾病患者入院时甲功比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of thyroid function between patients with breast cancer and those with benign breast lesions ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	年龄(岁)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (μg/dl)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	TSH(μIU/ml)
良性疾病	235	36.95 ± 11.30 ^a	1.25 ± 0.23	7.04 ± 1.24	2.87 ± 0.42	0.88 ± 0.12	3.27 ± 5.62
恶性肿瘤	112	52.00 ± 11.47	1.64 ± 4.52	7.16 ± 1.18	2.77 ± 0.34	0.90 ± 0.17	3.65 ± 6.96
<i>t</i> 值		11.538	0.918	0.778	-2.036	0.983	0.543
<i>P</i> 值		0.000	0.361	0.426	0.042	0.327	0.588

注:a, $P<0.05$

表 2 乳腺癌患者化疗前与化疗期间的甲功比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of thyroid function in patients with breast cancer between prechemotherapy and postchemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (μg/dl)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	TSH(μIU/ml)
化疗前	93	1.23 ± 0.25 ^a	6.87 ± 1.03 ^a	2.79 ± 0.31 ^a	0.81 ± 0.12 ^a	2.41 ± 1.29 ^a
化疗期间	93	0.83 ± 0.25	6.34 ± 1.38	2.08 ± 0.38	0.86 ± 0.17	1.00 ± 1.07
<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值		13.427	3.732	-10.264	-1.624	8.201
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.104	0.000

注:a, 方差不齐,采用非参数秩和检验

表 3 乳腺癌患者相邻两疗程化疗前甲功的变化($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Changes in thyroid function before two consecutive prechemotherapies ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (μg/dl)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	TSH(μIU/ml)
化疗前	120	1.21 ± 0.24	6.90 ± 1.03	2.78 ± 0.31	0.83 ± 0.12	2.43 ± 1.12
化疗期间	120	1.21 ± 0.25	6.75 ± 1.06	2.78 ± 0.32	1.64 ± 9.15	2.55 ± 1.45
<i>t</i> 值		0.170	1.458	0.180	-0.973	-0.877
<i>P</i> 值		0.865	0.147	0.858	0.333	0.383

为是在化疗结束较长时间后才出现^[3-4],且主要表现为甲功减低。对于乳腺癌患者,并无研究直接证实化疗对甲功的影响,仅有部分研究间接提示化疗可能影响甲功,如化疗可使患者 TSH、甲状腺过氧化物酶抗体及甲状腺球蛋白抗体升高,而使 T3 摄取率减低^[5]。因此,明确乳腺癌化疗对甲状腺功能的影响尤为重要。

3.1 乳腺癌患者首次确诊时甲功降低的可能原因及意义

乳腺癌发生与甲状腺功能的关系尚不明确,为明确我院首次确诊乳腺癌患者中甲功低下的发生情况,检测了 112 例原发性乳腺癌患者首次确诊时的甲功,并将其与良性乳腺疾病患者甲功比较,结果发现乳腺癌首诊患者甲低发生率高于乳腺良性疾病患者,前者 FT3 平均水平低于后者。关于乳腺癌与甲功低下的关联可能是由以下原因所致:①肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 及干扰素- γ 抑制甲状腺球蛋白合成与分泌^[6];②肿瘤细胞增加 T4 的清除率^[7];③机体为减低自身组织能耗,减缓肿瘤细胞生长而采取的自我保护机制。

关于年龄对甲功的影响,多数研究认为 TSH、FT3 随着年龄增大呈下降趋势^[8],且认为 FT3 下降是由 TSH 降低所致^[9],FT4 随年龄变化却不明显。查阅大量文献发现,多数研究将 60 岁作为分界点,年龄>60 岁的正常女性组的 TSH、T3 水平显著低于年龄<60 岁的正常女性组^[10],Westgren 等^[11]则认为年龄超过 80 岁时 T3 才会降低。本研究认为年龄(<60 岁)对患者甲功的影响不大,因为恶性肿瘤患者的 TSH 高于良性肿瘤患者,前者平均年龄显著高于后者,这与以往年龄增大导致 TSH 降低的观点不符。

有研究认为甲功低下可导致乳腺癌发生^[12],本研究发现乳腺癌患者首次确诊时多伴随低甲功状态,因此乳腺癌患者有必要在入院首次确诊时检测甲功,如发现甲功明显低下,应予以适当的纠正。

3.2 乳腺癌患者化疗期间甲功降低的可能原因

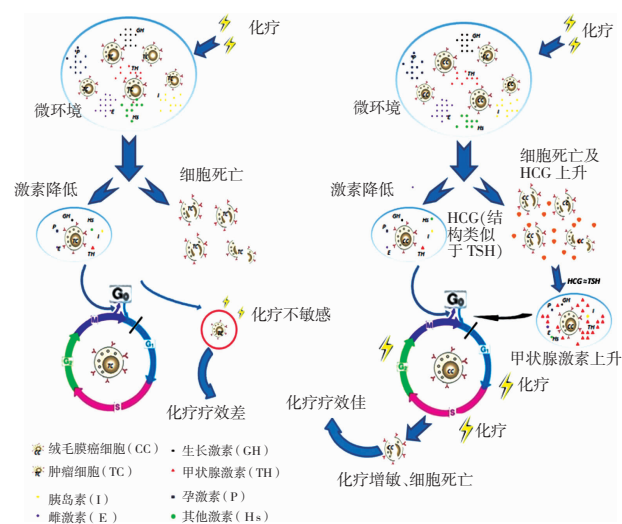
化疗是乳腺癌的经典治疗手段,更是一种全身性治疗。本研究发现化疗期间 T3、T4、FT3 及 FT4 水平均较化疗前显著降低,可能与以下原因有关:(1)化疗药直接抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴功能,从而影响促甲状腺激素释放激素、TSH 产生与分泌;(2)甲状腺组织本身代谢活跃,易致化疗药物聚集,从而抑制其功能^[13];(3)化疗药物影响肝脏合成甲状腺球蛋白^[14];(4)化疗所致的恶心、呕吐等不良反应激

活机体自我保护机制,降低组织能耗。

3.3 纠正乳腺癌患者化疗期间甲功降低的意义

乳腺癌患者化疗期间可出现疲乏、昏睡、体重增加及闭经等症状,Kumar 等^[5]认为以上不良反应可能与化疗所致的甲功低下有关。关于化疗导致甲低的观点在本研究中得到了进一步证实。乳腺癌化疗导致的甲功减低将有可能导致患者出现不良反应,若能像化疗期间及时纠正白细胞降低或肝功能受损那样及时纠正化疗所致甲低,将有可能减少甲低所致的副反应,提高患者的化疗耐受性及生活质量。

甲状腺激素可促进乳腺癌细胞生长,化疗药物除杀伤肿瘤细胞外,其所致的甲功减低将会使乳腺癌细胞停滞于 G0 期,从而对化疗杀伤作用不敏感^[15]。结合大量基础与临床依据,在前期工作中已经系统提出新内分泌化疗(内分泌激素化疗增敏疗法)和仿绒毛膜细胞癌化学治疗学(仿绒学)假说,即通过添加甲状腺激素等内分泌激素,改变患者化疗期间的甲功低下及内分泌激素等低下状态,促使乳腺癌细胞增殖活跃,从而提高其化疗敏感性,最终提高乳腺癌化疗疗效,该假说已被 Medical Hypotheses 杂志接收(其可能机制见图 1 与图 2^[16])。绒毛膜细胞癌被

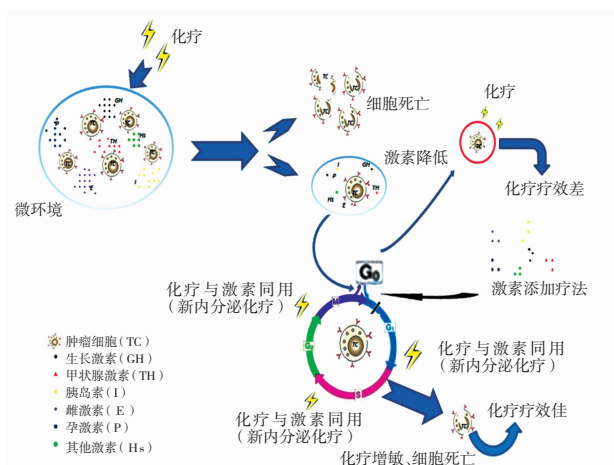


当化疗作用于一般恶性肿瘤时,多数肿瘤细胞可被杀死。然而,化疗可导致患者内分泌激素水平降低,这将促使部分肿瘤细胞生长停滞于 G0 期,从而对化疗不敏感。对于绒毛膜癌,虽然化疗在杀伤肿瘤细胞的同时也可导致患者激素降低,但绒毛膜癌细胞被破坏时大量释放的绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 具有促甲状腺激素的类似作用,可导致患者甲功增高,甚至发生甲亢。这样,升高的甲状腺激素则可以促使处于 G0 期的残余肿瘤细胞再次进入增殖周期,最终提高其对化疗的敏感性。

图 1 一般恶性肿瘤与绒毛膜癌不同化疗疗效的机制

Fig.1 Different mechanisms of chemotherapeutic efficacy in common tumors and choriocarcinoma

认为是化学可治愈性的肿瘤,可伴有甲亢表现,更有绒毛膜细胞癌伴肺转移患者在化疗期间出现甲状腺危象后被化疗治愈的报告^[7]。本研究发现乳腺癌患者化疗期间甲功明显降低,基于新内分泌化疗(内分泌激素化疗增敏疗法)和仿绒毛膜细胞癌化学治疗学(仿绒学)假说,如果在化疗期间对甲低给予适当的纠正,有可能提高化疗疗效。本研究显示:化疗期间甲功明显降低而在下一疗程化疗前甲功又明显恢复。化疗所致甲低虽为短期变化,但纠正该甲低状态可能对患者生活质量的改善及化疗疗效的提高具有重要临床意义,但尚需进一步的基础与临床研究论证。



化疗在杀伤肿瘤细胞的同时也可使患者体内激素水平下降,由于多数肿瘤细胞生长依赖于激素刺激,因此部分肿瘤细胞生长将停滞于 G0 期,对化疗不敏感。若能在化疗应用的同时添加促使肿瘤细胞脱离 G0 期进入增殖周期的内分泌激素,势必使得残存肿瘤细胞对化疗敏感,最终提高化疗疗效

图 2 新内分泌化疗增敏的机制

Fig.2 Mechanism of improved chemotherapeutic efficacy in neo-endocrinotherapy

参 考 文 献

- [1] 王亚均,叶正蔚.慢性肾脏病患儿小剂量甲状腺素治疗的作用及甲状腺激素水平变化的意义[J].重庆医科大学学报,2009,34(9):3.
- [2] Hardefeldt PJ, Eslick GD, Ediramanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer; a meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(3): 1169-1177.
- [3] Paulides M, Dorr HG, Stohr W, et al. Thyroid function in paediatric

and young adult patients after sarcoma therapy; a report from the late effects surveillance system[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66(5): 727-731.

[4] Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM, Gattamaneni HR. Thyroid function after treatment of brain tumors in children[J]. J Pediatr, 1991, 119(5): 733-737.

[5] Kumar N, Allen KA, Riccardi D, et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is sub-clinical hypothyroidism the culprit? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 83(2): 149-159.

[6] Pang XP, Yoshimura M, Hershman JM. Suppression of rat thyrotroph and thyroid cell function by tumor necrosis factor- α [J]. Thyroid, 1993, 3(4): 325-330.

[7] Galton VA, Ingbar SH. Effect of a malignant tumor on thyroxine metabolism and thyroid function in the rat [J]. Endocrinology, 1966, 79(5): 964-970.

[8] Peeters RP. Thyroid hormones and aging [J]. Hormones (Athens), 2008, 7(1): 28-35.

[9] Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid [J]. Endocr Rev, 1995, 16(6): 686-715.

[10] Lipson A, Nickoloff EL, Hsu TH, et al. A study of age-dependent changes in thyroid function tests in adults [J]. J Nucl Med, 1979, 20(11): 1124-1130.

[11] Westgren U, Burger A, Ingemansson S, et al. Blood levels of 3, 5, 3'-triiodothyronine and thyroxine: differences between children, adults, and elderly subjects [J]. Acta Med Scand, 1976, 200(6): 493-495.

[12] Sandhu MK, Brezden-Masley C, Lipscombe LL, et al. Autoimmune hypothyroidism and breast cancer in the elderly [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115(3): 635-641.

[13] Majkowska-Mlynarczyk A, Kinalski M, Zaczek-Kucharska E. The thyroid gland function assessment in women after mastectomy and chemotherapy during breast cancer therapy [J]. Endokrynol Pol, 2007, 58(5): 397-402.

[14] Kano T, Kojima T, Takahashi T, et al. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices [J]. Gastroenterol Jpn, 1987, 22(3): 344-353.

[15] Huang JB, Ji GY, Xing L, et al. Chemosensitization role of endocrine hormones in cancer chemotherapy [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(1): 175-180.

[16] Huang J, Ji G, Xing L, et al. Neo-endocrinotherapy: A novel approach for enhancing chemotherapeutic efficacy in clinic? [J]. Med Hypotheses, 2013. doi: 10.1016/j.mehy.2012.12.037 [Epub ahead of print].

[17] Hsieh TY, Hsu KF, Kuo PL, et al. Uterine choriocarcinoma accompanied by an extremely high human chorionic gonadotropin level and thyrotoxicosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2008, 34(2): 274-278.

(责任编辑:冉明会)