

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.044

## · 文献计量学 ·

## 甲状腺特异性抗体与乳腺癌相关性研究的系统评价\*

杨纾漪<sup>1</sup> 地力木拉提·艾斯木吐拉<sup>1</sup> 王永高<sup>1</sup> 阿迪力江·买买提明<sup>1</sup> 栾梅香<sup>1</sup> 任智慧<sup>2△</sup>

(1 新疆医科大学第一附属医院乳腺科 新疆 乌鲁木齐 830054;

2 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院 新疆 乌鲁木齐 830054)

**摘要 目的:** 评价血清中甲状腺特异性抗体的存在对乳腺癌患病风险的影响, 为评估乳腺癌的预后及制定治疗方案提供理论依据。**方法:** 计算机检索 Medline(1950~2012)、EMBASE(1949~2012)、Pubmed(1946~2012)、Current Contents Connect(1998~2012) 和 Google Scholar (1992~2012) 等英文数据库。收集关于甲状腺特异性抗体与乳腺癌(Breast Cancer, BC)相关性分析的横断面研究或队列研究。按 Cochrane 系统评价方法, 评价所纳入研究的文献质量, 有效数据采用 RevMan5.2 软件进行系统评价。**结果:** 最终纳入 6 项研究, 共计 6945 例患者。系统评价结果显示: 乳腺癌的风险会随血清中甲状腺特异性抗体(包括甲状腺过氧化物酶抗体 anti-TPO 和甲状腺球蛋白抗体 anti-TG)的存在而增加(anti-TPO OR 2.51, 95%CI: 1.94-3.25; anti-TG 2.67, 95%CI: 1.65-4.33)。**结论:** 乳腺癌的风险会随血清中甲状腺特异性抗体的存在而增加, 甲状腺特异性抗体可能为乳腺癌预后的评估以及治疗原则的制定提供理论基础。

**关键词:** 甲状腺特异性抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体; 乳腺癌; 系统评价

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)06-1170-04

## A Systematic Review of Studies in Relationship between Thyroid Autoantibodies and Breast Cancer\*

YANG Shu-yi<sup>1</sup>, Di-li-mu-la-ti·A-si-mu-tu-la<sup>1</sup>, WANG Yong-gao<sup>1</sup>, A-di-li-jiang·Mai-mai-ti-ming<sup>1</sup>, LUAN Mei-xiang<sup>1</sup>, REN Zhi-hui<sup>2△</sup>

(1 Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China;

2 Institute of Clinical Medicine, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the effect of the thyroid autoantibodies in serum on breast cancer risks. **Methods:** Medline (1950~2012), EMBASE (1949~2012), Pubmed (1946~2012), Current Contents Connect (1998~2012) and Google Scholar (1992~2012) and other English database were searched. The data on correlation analysis about both thyroid autoantibodies and breast cancer (Breast Cancer, BC) in cross-sectional or cohort studies were collected. According to the Cochrane Handbook for systematic method, the quality of the included studies were evaluated by using Review Manager 5.2 software for Meta-analysis. **Results:** Ultimately six studies were included, a total of 6945 cases of patients. Meta-analysis results showed that the risk of breast cancer increased with the presence of serum thyroid autoantibodies including thyroid peroxidase antibodies(anti-TPO) and thyroglobulin antibodies(anti-TG) (anti-TPO OR 2.51, 95% CI: 1.94-3.25; anti-TG 2.67, 95% CI: 1.65-4.33). **Conclusions:** The risk of breast cancer would increase with the presence of thyroid autoantibodies in serum which may be used for assessing breast cancer prognosis, and providing a theoretical basis for the formulation of treatment principles.

**Key words:** Thyroid autoantibodies; Anti-TPO; Anti-TG; Breast cancer; Systematic review

**Chinese Library Classification:** R737.9 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)06-1170-04

## 前言

近 50 余年以来, 众多学者一直围绕甲状腺良性疾病尤其是甲状腺特异性抗体与乳腺癌之间的关系展开研究, 但截至目前仍然存在争议。目前已有明确证据表明合并有自身免疫性甲状腺炎的乳腺癌患者患病风险会增加, 总优势比达 2.92%<sup>[1-4]</sup>。其中, 存在抗体的亚组分析揭示了 anti-TPO 和 anti-TG 均可增加乳腺癌风险<sup>[5]</sup>, 但也有研究提示抗体的风险点估计属于保护

性, 却没有统计学意义<sup>[1]</sup>。本研究目的在于收集和分析文献, 评价甲状腺特异性抗体的存在影响乳腺癌风险的有效性, 为今后部分乳腺癌的预后评估及临床治疗方案制定提供证据。

## 1 材料与方法

## 1.1 文献的纳入与排除标准

满足下列纳入标准的研究可收入该系统评价: (1) 以 OR 为结果或由文中已知数据可计算出 OR 的文献; (2) 报道有 95% 可

\* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2011211A084)

作者简介: 杨纾漪(1983-), 女, 博士研究生, 住院医师, 研究方向: 乳腺疾病的诊治, E-mail: yangshuyi7788@163.com

△ 通讯作者: 任智慧, E-mail: RZH0715@163.com

(收稿日期: 2013-10-12 接受日期: 2013-11-02)

信区间或通过现有数据可计算出可信区间的;(3)对照组既非甲状腺疾病也非甲状腺疾病,并可计算出 OR;(4)研究具备非常明确的甲状腺特异性抗体的实验室证据,并对抗体与乳腺癌进行相关性研究,上述任一标准无法满足的研究均无法纳入系统评价。

## 1.2 文献检索

检索 Medline (1950~2012)、EMBASE (1949~2012)、Pubmed (1946~2012)、Current Contents Connect(1998~2012)和 Google Scholar(1992~2012)等英文数据库,并尽可能通过医学主题词、正文词汇和关键词进行搜索。检索策略为:(Thyroid disease)OR(thyroiditis)AND (breast disease)OR(breast carcinoma)OR(breast cancer)OR(breast neoplasm)。同时采用 Google 搜索引擎在互联网上手工查找相关研究的参考文献目录中遗漏的研究或进行文献追溯。

## 1.3 文献筛选

由一位评价者提取和录入资料,另一位评价者核对,资料纳入标准数据总分析表。资料提取内容包括出版日期、收集数据的时间表、研究类型(横断面研究、队列研究或病例对照研究)、样本年龄、平均年龄、国家(地理和经济状况)、比值比(OR)、可信区间(CI)和调整变量。适当的情况下,也可采用校正后的 ORs。但如果没有 OR 值,可由评价者计算出校正后的 OR 值和 CI 值。当同一研究中,不同设计可能产生多个 ORs,数

据将被分为 2 个独立的 ORs。当意见出现分歧时,通过讨论或由第三位研究者定夺是否纳入。为避免主观偏见,所需数据提取由前两名评价者独立进行而后交叉核对,资料提取时需隐去作者姓名、文献发表的刊物名称、年份及国家。

## 1.4 统计学方法

用随机效应模型计算合并后的优势比来评估甲状腺特异性抗体对乳腺癌风险的影响。计数资料采用优势比(odds ratio, OR)作为效应量,以各效应量及其 95%可信区间(confidence interval, CI)表示结果。先对纳入研究进行临床异质性检验(Cochran's Q 检验)差异的范围进一步由 I<sup>2</sup> 统计值来量化, I<sup>2</sup> 为计算结果,依次由结果的 25%、50%、75%代表异质性的低、中、高度水平。P<0.05 的安全失效值被认作是有统计学差异。系统评价参照 Cochrane 协作网上有关系统评价报告质量(the quality of reporting of Meta-analyses, QUOROM)的指南进行。采用 RevMan5.2 软件进行系统评价。

# 2 结果

## 2.1 检索结果

初检文献 143 篇,阅读标题摘要,排除非独立对照、以死亡率为研究结果、重复发表等不合格文献,结合纳入及排除标准,最终纳入 6 篇文献,累计样本含量 6945 例患者<sup>[1,3,5-8]</sup>。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Summary of studies included in the meta-analysis

| Study                           | Year | Study design | Cases | Control | Laboratory parameters | Summary of findings                                                    |
|---------------------------------|------|--------------|-------|---------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Giani et al <sup>[1]</sup>      | 1996 | CS           | 102   | 100     | TPO,TG                | No relationship between incidence of BC and anti-TG antibody presence  |
| Jiskra et al <sup>[3]</sup>     | 2007 | CS           | 84    | 49      | TPO,TG                | Increased prevalence of BC with presence of anti-TPO,anti-TG           |
| Kuijpers et al <sup>[5]</sup>   | 2005 | CO           | 278   | 2738    | TPO                   | No relationship between incidence of BC and anti-TPO antibody presence |
| Kuijpers et al <sup>[5]</sup>   | 2005 | CS           | 278   | 2479    | TPO                   | Increased prevalence of BC with presence of anti-TPO                   |
| Giustarini et al <sup>[6]</sup> | 2006 | CS           | 36    | 100     | TPO,TG                | Increased prevalence of BC with presence of anti-TPO,anti-TG           |
| Smyth et al <sup>[7]</sup>      | 1998 | CS           | 356   | 194     | TPO                   | Increased prevalence of BC with presence of anti-TPO                   |
| Rasmussen et al <sup>[8]</sup>  | 1987 | CS           | 58    | 75      | TG                    | Increased prevalence of BC with presence of anti-TG                    |

## 2.2 质量评价及系统评价结果

有 6 项研究调查甲状腺特异性抗体与乳腺癌风险之间的关系,其中 5 项研究中报道了抗体与乳腺癌风险增加具有统计学意义。但另外 1 篇研究报道了风险点估计增加,但无统计学意义。上述 6 项研究均满足纳入标准,合并 OR 值为 2.58(95% CI:2.01-3.33),轻度异质性(I<sup>2</sup>=11),具有统计学意义(P=0.35)。

本研究完成了调查特异性抗体(anti-TPO 和 anti-TG)影响乳腺癌进展风险的亚组分析。5 项研究主要针对抗 TPO,所有研究均满足纳入标准。其中 4 项横断面研究(Cross-sectional

study design, CS)结果为风险增加<sup>[1,3,6,7]</sup>,其余 1 项研究包含两种设计,其中队列研究(Cohort study design, CO)结果无统计学意义、横断面研究结果有统计学意义<sup>[5]</sup>。在合并的优势比中,抗 TPO 可增加风险(OR 2.51,95%CI:1.94-3.25),具轻度异质性(I<sup>2</sup>=13,p=0.33),安全失效值为 56,且尚无发表偏倚的证据。见图 1。

本研究证实 4 篇文献研究 anti-Tg 存在与乳腺癌风险的相关性。其中三篇显示了乳腺癌的风险会随 anti-Tg 的存在而增加<sup>[3,6,8]</sup>,而尽管另一项研究的风险点估计属于保护性,但却不具

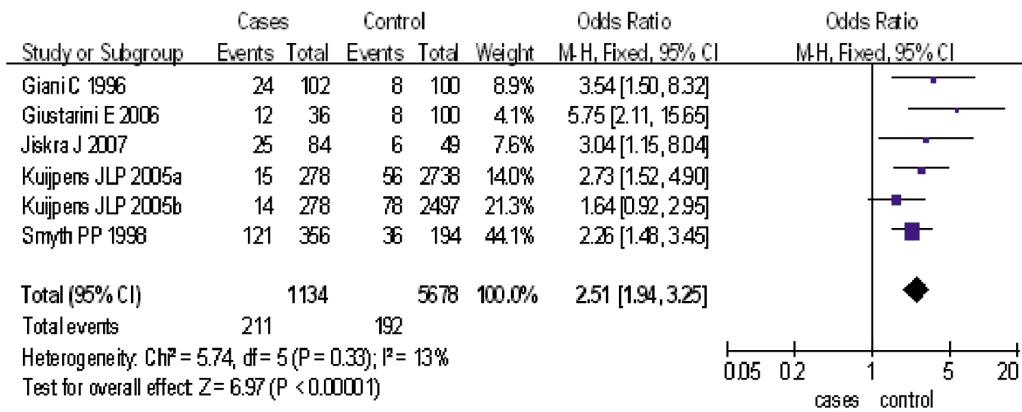


图1 anti-TPO 与乳腺癌风险

Fig.1 Anti-TPO and BC risk.

有统计学意义<sup>[1]</sup>。总之,乳腺癌的风险的增加(OR 2.67, 95%CI 1.65-4.33)更进一步证明了乳腺癌与自身免疫的联系。存在轻度异质性( $I^2=18.10$ ,  $p=0.30$ ),且尚无发表偏倚的证据( $n=15$ ,  $p=0.17$ )。见图 2。

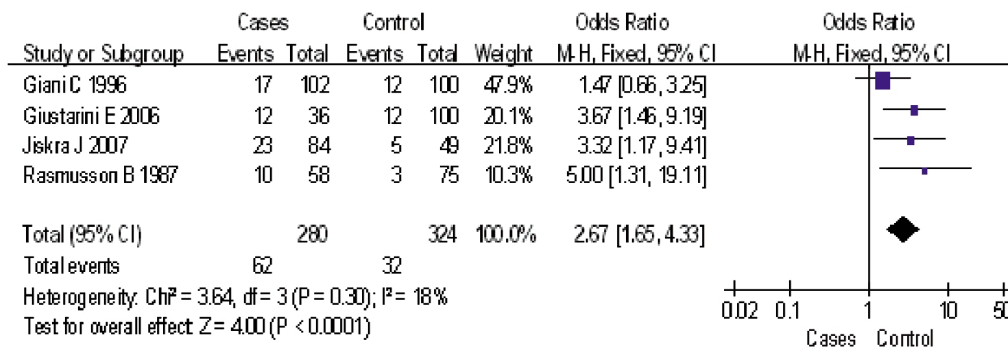


图2 anti-TG 与乳腺癌风险

Fig.2 Anti-TG and BC risk.

### 3 讨论

甲状腺特异性抗体与乳腺癌的关系已存在争议 50 余年。尽管进行了大量人群研究,但结果仍有分歧。本文发现与抗甲状腺抗体相关的 ORs 表明甲状腺抗体可增加乳腺癌的患病风险。该证据与 Sarlis 等的研究结果矛盾<sup>[9]</sup>。他发现自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌无关。本研究与 Sarlis 的研究在两方面不同:(1) 纳入文献是最近发表的 6 篇文章;(2) 具备非常明确的甲状腺特异性抗体的实验室证据。

长期以来,甲状腺疾病与乳腺癌之间相互影响的机制尚未研究清楚,但已提出大量的假说。相比其它恶性肿瘤(如直肠癌),甲状腺抗体的血清水平尤其是 anti-TPO 只在乳腺癌女性患者中提高。女性乳腺癌患者甲状腺抗体水平增加很可能不仅与伴随恶性过程中非特异性免疫激活有关,还使乳腺癌患者甲状腺机能正常的自身免疫甲状腺炎的外显率增加<sup>[10]</sup>。一方面,甲状腺与乳腺组织中同时存在钠/碘转运体(natrium/iodide symporter, NIS),且二者在碘-硒代谢中同时发生作用,这一事实佐证了一种假说,即碘的负荷及氧化在乳腺癌进展中起到了很重要的作用。这也暗示了碘-硒缺乏可能促进乳腺癌的发展<sup>[11]</sup>。另一方面,大量摄入碘和硒缺乏可能有助于甲状腺自身免疫的启动<sup>[12]</sup>。据报道,饮食上硒的摄入增加会降低 anti-TPO 的血清水平<sup>[13]</sup>。

Tazebay 等发现与乳腺癌旁组织和未哺乳健康对照者的组织相比,乳腺癌组织中 NIS 表达增加<sup>[14]</sup>。乳腺组织中 NIS 的存在也预示着未来治疗的发展。乳腺癌组织中 NIS 的上调也许使放射性碘应用于特异性的针对靶向肿瘤源性细胞成为可能<sup>[15]</sup>。该模型已被用作研究前列腺癌细胞系,其在获得的肿瘤中显著减少<sup>[16]</sup>。当放射碘治疗应用于甲状腺以外的研究尚属早期时,它已经广泛且成功的应用于甲状腺癌和甲状腺炎的治疗。

本研究的局限性主要在于缺乏纵向研究。大量对甲状腺特异性抗体的研究为横断面研究。因此,尽管上述研究证实了乳腺癌与甲状腺自身免疫间的关系,我们仍不能确定证明其偶然性。另外,纳入研究异质性虽为轻度,但仍不能忽略该差异。该研究包括了涉及面很广的文献研究,没有语言的限制,使用了精准的纳入标准,应用综合性的数据库。本研究结果显示了甲状腺抗体与乳腺癌的密切联系。这些结果暗示的不仅仅是筛查还有预后标记物和治疗方案的发展。乳腺癌的近期研究显示甲状腺抗体的存在提示预后较好。Smyth<sup>[17]</sup>发现甲状腺抗体与肿瘤大小和淋巴结在内的一样是预测无病生存及总生存的标志。但 Cengez 等<sup>[18]</sup>2004 年在其发表的文章中未证实上述结果。

综合上述,本研究发现患乳腺癌的风险会随血清中甲状腺特异性抗体的存在而增加。因此建议对血清中甲状腺特异性抗体的存在与乳腺癌之间的关系进行更深入的高质量前瞻性研究,从而有助于乳腺癌的预后及治疗。

## 参 考 文 献(References)

- [1] Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(3): 990-994
- [2] Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, et al. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27(7): 626-630
- [3] Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z, et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival[J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(6): 1603-1611
- [4] Turken O, Narin Y, Demirbas S, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders[J]. *Breast Cancer Res*, 2003, 5(5): R110-R113
- [5] Kuijpers JLP, Nyklicek I, Louwman MWJ, et al. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women[J]. *Thyroid*, 2005, 15(11): 1253-1259
- [6] Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(5): 645-649
- [7] Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, et al. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(8): 2711-2716
- [8] Rasmusson B, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L, et al. Thyroid function in patients with breast cancer [J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987(5), 23:553-556
- [9] Sarlis N, Gourgoutis L, Pucino F, et al. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: a quantitative research synthesis[J]. *Hormones*, 2002, 1(1): 35-41
- [10] Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, et al. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27(7): 626-630
- [11] Smyth PA. The thyroid, iodine and breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2003, 5(5): 235-238
- [12] Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150 (5): 605-618
- [13] Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six-month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(4): 389-393
- [14] Tazebay U, Wapnir IL, Levy O, et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer [J]. *Nat Med*, 2000, 6(8): 871-878
- [15] Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, et al. The sodium/iodide symporter(NIS): characterization, regulation, and medical significance[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(1): 48-77
- [16] Spitzweg C, O'Connor MK, Bergert ER, et al. Treatment of prostate cancer by radioiodine therapy after tissue-specific expression of the sodium iodide symporter[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22): 6526-6530
- [17] Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT et al. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(8): 2711-2716
- [18] Cengiz O, Bozkurt B, Unal B et al. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women[J]. *J Surg Oncol*, 2004, 87(1): 19-25
- [14] 刘丹, 张治然, 王世冬. 154例药品不良反应监测报告分析[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 1(22): 4374-4377
- Liu Dan, Zhang Zhi-ran, Wang Shi-dong. Analysis of 154 Cases of Adverse Drug Reaction Reports[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 1(22): 4374-4377
- [15] 郭绍来, 郭代红, 刘皈阳, 等. 基于 HIS 并结合 PAsS 的电子药历软件的研制[J]. *中国药物应用与监测*, 2008, 5(2): 19-21
- Guo Shao-lai, Guo Dai-hong, Liu Gui-yang, et al. Development of electronic medication record software based on the HIS and integrated with the PASS [J]. *China's drug application and monitoring*, 2008, 5 (2): 19-21
- [16] 中共中央国务院关于深化医药卫生体制改革的意见. 2009-4-61 Available at: <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohzcfgs/s7846/200904/39847.htm>
- [17] 侯微. 医院信息系统及电子病历研发和应用中需要注意的问题[J]. *广州医药*, 2004, 35(3): 68-70
- Hou Wei. Some attendant issues in the development and application of hospital information system and electronic medical record [J]. *Guangzhou Medical Journal*, 2004, 35(3): 68-70
- [18] 马彬, 杨克虎, 刘雅莉, 等. 英国医疗风险监管体系的循证评价及其对我国医疗风险管理的启示 [J]. *中国循证医学杂志*, 2006, 7(6): 514-522
- Ma Bin, Yang Ke-hu, Liu Ya-li, et al. Evidence-Based Evaluation of Medical Risk Management System in UK and Its Application to Medical Risk Management in China[J]. *Chinese Journal of evidence-based medicine*, 2006, 7(6): 514-522
- [19] Chou YJ, Yip WC, Lee CH, et al. Impact of separating drug prescribing and dispensing on provider behavior: Taiwan's experience [J]. *Health Policy Plan*, 2003, 18(3): 316-329
- [20] U.S. Centers for Disease Control and Prevention. South Africa draft new dispensing fee, 2009-4-221

(上接第 1151 页)