

研究论著

乳腺癌专题

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.01.004

乳腺癌共发甲状腺癌的危险因素及预后分析

欢迎扫码观看
文章视频简介

宋子旭 张立功 朱超 朱光正 郭晨旭 钱军

【摘要】 目的 分析乳腺癌(BC)共发甲状腺癌(TC)的危险因素,探讨预后影响因素。方法 在2020年监测、流行病学和结果(SEER)数据库搜集BC共发TC患者(共发组)以及单纯BC患者(单纯组)的信息,比较2组临床资料和生存信息。回顾性分析某医院住院的BC共发TC患者(共发组A)以及单纯BC患者(单纯组A)的临床资料,比较2组临床资料以及生存信息。结果 ①SEER数据库分析,共发组482例、单纯组500例,单因素分析显示首次确诊年龄和孕激素受体(PR)是BC共发TC的危险因素(P 均 < 0.05),多因素分析显示首次确诊年龄($OR=1.800$, $95\%CI: 1.387\sim 2.337$, $P < 0.001$)、PR($OR=1.364$, $95\%CI: 1.023\sim 1.818$, $P = 0.034$)是BC共发TC的独立危险因素。剔除随访资料不完整者后的单因素分析显示肿瘤直径和PR是BC共发TC的预后因素($P < 0.05$),多因素分析显示肿瘤直径是BC共发TC的独立预后因素($OR=4.328$, $95\%CI: 1.410\sim 13.288$, $P = 0.010$);单因素分析显示首次确诊年龄和肿瘤直径是单纯BC的预后因素(P 均 < 0.05),多因素分析显示首次确诊年龄($OR=2.443$, $95\%CI: 1.014\sim 5.889$, $P = 0.047$)、肿瘤直径($OR=2.030$, $95\%CI: 1.039\sim 3.969$, $P = 0.038$)是单纯BC的独立预后因素。②某医院住院患者分析,共发组A 40例(50%),单纯组A 40例(50%)。单因素分析显示月经情况、PR、增殖指数Ki-67、TT₃是BC共发TC的危险因素($P < 0.05$);多因素分析显示月经情况($OR=0.175$, $95\%CI: 0.052\sim 0.591$, $P = 0.005$)、PR($OR=5.686$, $95\%CI: 1.677\sim 19.282$, $P = 0.005$)、Ki-67($OR=3.966$, $95\%CI: 1.133\sim 13.875$, $P = 0.031$)是BC共发TC的独立危险因素。对80例患者进行随访,共发组A死亡6例,生存27例,失访7例;单纯组A死亡2例,生存29例,失访9例。2组患者Cox回归分析结果均无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论 首次确诊年龄、月经情况、PR、Ki-67是BC共发TC的危险因素。肿瘤直径是BC共发TC的独立预后因素。首次确诊年龄和肿瘤直径是单纯BC的独立预后因素。

【关键词】 乳腺癌; 甲状腺癌; 第二原发性肿瘤; 危险因素; 监测、流行病学和结果数据库; 预后

Analysis of risk factors and prognostic factors of synchronous breast and thyroid cancer Song Zixu[△], Zhang Ligong, Zhu Chao, Zhu Guangzheng, Guo Chenxu, Qian Jun.[△] Department of Surgical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

Corresponding author, Qian Jun, E-mail: Qianjun215036@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk and prognostic factors for synchronous breast cancer (BC) and thyroid cancer (TC). **Methods** The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) 2020 database was utilized to collect the information of patients with synchronous BC and TC (BC and TC group) and those with BC alone (BC group). Clinical data and survival were compared between two groups. Clinical data of patients with synchronous BC and TC (BC and TC group A) and those with BC alone (BC group B) admitted to a certain hospital were retrospectively analyzed. Clinical data and survival were also compared between two groups. **Results** ① Analysis of SEER database, 482 patients in BC and TC group and 500 patients in BC group. Univariate analysis revealed that age at first diagnosis and progesterone receptor (PR) were the risk factors for synchronous BC and TC (both $P < 0.05$). Multivariate analysis found that age at first diagnosis ($OR=1.800$, $95\% CI: 1.387\sim 2.337$, $P < 0.001$) and PR ($OR=1.364$, $95\% CI: 1.023\sim 1.818$, $P = 0.034$) were the independent risk factors for synchronous BC and TC. Excluding those with incomplete follow-up data, univariate analysis indicated that tumor diameter and PR were the prognostic factors for synchronous BC and TC (both $P < 0.05$); multivariate analysis revealed that tumor diameter was an independent prognostic factor for synchronous BC and TC

基金项目: 安徽省教育厅自然科学研究项目(KJ2021A0816); 蚌埠医学院自然科学项目(2021byzd078)

作者单位: 233004 蚌埠, 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科(宋子旭, 张立功, 朱超, 郭晨旭, 钱军), 在读研究生(宋子旭); 236029 阜阳, 阜阳市第二人民医院肿瘤内科(朱光正)

通信作者, 钱军, E-mail: Qianjun215036@sina.com

(OR=4.328, 95% CI: 1.410–13.288, $P = 0.010$)。Univariate analysis found that age at first diagnosis and tumor diameter were the prognostic factors for BC alone (both $P < 0.05$); multivariate analysis identified that age at first diagnosis (OR = 2.443, 95% CI: 1.014–5.889, $P = 0.047$) and tumor diameter (OR = 2.030, 95% CI: 1.039–3.969, $P = 0.038$) were the independent prognostic factors for BC alone. ② Analysis of inpatients, there were 40 patients each in BC and TC group A and BC group A. Univariate analysis indicated that menstrual status, PR, proliferation index Ki-67, and TT, were the risk factors for synchronous BC and TC (all $P < 0.05$), multivariate analysis found that menstrual status (synchronous BC and TC versus BC alone, OR=0.175, 95% CI: 0.052–0.591, $P = 0.005$), PR (OR=5.686, 95% CI: 1.677–19.282, $P = 0.005$), Ki-67 (OR=3.966, 95% CI: 1.133–13.875, $P = 0.031$) were the independent risk factors for synchronous BC and TC. Eighty patients were subject to follow-up, 6 patients died, 27 survived, and 7 were lost to follow-up in BC and TC group A; 2 patients died, 29 survived, and 9 were lost to follow-up in BC group A. Cox regression analysis revealed no statistical significance in both groups. **Conclusions** Age at first diagnosis, menstrual status, PR, and Ki-67 are the risk factors for synchronous BC and TC. Tumor diameter is an independent prognostic factor for synchronous BC and TC. Age at first diagnosis and tumor diameter are the independent prognostic factors for BC alone.

【Key words】 Breast cancer; Thyroid cancer; Risk factor; Surveillance, Epidemiology, and End Results Program database; Prognosis

乳腺癌 (BC) 和甲状腺癌 (TC) 均是女性常见的恶性肿瘤。2020 年, 全球约有 230 万例女性 BC 确诊病例, 约 68.5 万名女性死于该疾病, BC 已取代肺癌成为女性最常见的癌症^[1]。在过去的 30 年里, TC 的全球发病率有所增加^[23]。BC 占所有癌症诊断的 11.7%, TC 占 3.0%^[4]。随着诊断和治疗技术的改进, 近年来各种恶性肿瘤患者的生存率有所提高, 有研究表明 BC 幸存者发生第二原发性肿瘤的风险增加, 特别是 TC^[56]。反之 BC 同样也是 TC 患者中最常见的第二原发性肿瘤^[7]。尽管研究者们已经对 BC 和 TC 幸存者进行了大量研究, 但 BC 或 TC 作为第二原发性肿瘤的风险尚未明确。由于大多数 BC 和 TC 患者的总体预后良好, 因此改善患者群体的生活质量和筛查第二原发性肿瘤已备受关注。BC 和 TC 可能存在一些未知的共同的病因。本研究团队分析了 2020 年监测、流行病学和结果 (SEER) 数据库及医院住院患者资料, 探寻 BC 与 TC 之间的关系以及影响 BC 共发 TC 患者预后的因素, 以期为早期筛查第二原发性肿瘤提供参考依据。

对象与方法

一、SEER 数据库资料收集

于 SEER 数据库中选取 2010 年 1 月至 2018 年 9 月发病的 BC 共发 TC 患者 1 240 例 (BC 共发 TC 的时间间隔为 3 年以内, 剔除临床资料不完整者后有 482 例, 设为共发组)、单纯 BC 患者 348

325 例 (采用随机数表法选取 500 例, 设为单纯组), 收集患者 BC 确诊年龄、肿瘤直径、雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人表皮生长因子受体-2 (HER-2), 并收集 2010 年至 2013 年患者的预后随访资料, 剔除随访信息不全者, 剩余 BC 共发 TC 238 例, 单纯 BC 208 例。总生存期 (OS) 为确诊日至该数据库提交日即 2018 年 9 月, 总时间跨度为 105 个月。

二、住院患者资料收集

通过蚌埠医学院第一附属医院病案检索系统选取 2012 年 1 月至 2020 年 8 月收治的所有 BC 共发 TC 患者 40 例 (共发组 A), 通过随机数表法选取 40 例单纯 BC 患者 (单纯组 A)。纳入标准: 病理学诊断为 BC 或 TC; BC 共发 TC 的时间间隔为 3 年以内; 女性患者。排除标准: 发病年龄 ≤ 20 岁或 ≥ 80 岁; 继发性或复发性 BC/TC; 同时合并其他恶性肿瘤; 临床资料不全。将 BC 确诊年龄、恶性肿瘤家族史、月经情况、BMI、胆固醇、甘油三酯、LDL、HDL、BC 免疫组织化学检查 (免疫组化) 结果、肿瘤直径、淋巴结转移情况、远处转移情况, 以及 TC 患者的甲状腺功能、抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 设为观察指标。通过电话随访方式进行随访, OS 为确诊日至死亡日或最后随访日, 随访至 2023 年 7 月。本研究通过蚌埠医学院第一附属医院医学伦理委员会审批 [批件号: 蚌医一附伦 (2023) 01 号, 2023YJS195]。

三、统计学处理

采用 SEER* Stat 8.4.1 收集数据, 采用 SPSS 24.0 分析和处理数据, 采用 GraphPad Prism 8.0.2 绘制森林图。计数资料以例 (%) 表示, $T > 5$ 时采用 χ^2 检验, $1 \leq T \leq 5$ 时采用校正 χ^2 检验, 本研究无 $T < 1$ 的情况。计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验并进行方差齐性检验, 符合者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合者以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。进行单因素 Logistic 分析, 将有统计学意义的变量纳入多因素二元 Logistic 回归分析中 (进入法), 得出 BC 共发 TC 的独立危险因素。预后分析采用 Kaplan-Meier 法, 使用对数秩 (Log-rank) 检验进行比较, 将有统计学意义的变量纳入 Cox 回归分析 (进入法), 得出 BC 共发 TC 和单纯 BC 的独立预后因素。

结 果

一、SEER 数据库 BC 共发 TC 危险因素分析

单因素分析显示共发组与单纯组的确诊年龄和 PR 比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 1。多因素分析显示确诊年龄、PR 是 BC 共发 TC 的独立危险因素 (P 均 < 0.05), 见图 1。

二、SEER 数据库 BC 共发 TC 与单纯 BC 预后分析

1. BC 共发 TC 患者

238 例患者接受了 6~105 个月 (中位时间 78.5

个月) 随访, 其中死亡 19 例 (8.0%)。生存分析显示肿瘤直径是 BC 共发 TC 的预后因素 ($P < 0.05$), 见表 2、图 2。

2. 单纯 BC 患者

208 例患者接受了 3~107 个月 (中位时间 78 个月) 随访, 其中死亡 35 例 (16.8%), 生存分析显示首次诊断年龄和肿瘤直径是单纯 BC 的预后因素 (P 均 < 0.05), 见表 3、图 3。

三、住院患者 BC 共发 TC 危险因素分析

单因素分析显示共发组 A 与单纯组 A 的月经情况、PR、Ki-67、TT₃ 比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 4。多因素分析显示 PR、Ki-67 是 BC 共发 TC 的独立危险因素 (P 均 < 0.05), 见图 4。

表 1 BC 共发 TC 单因素分析 (SEER 数据库) [例 (%)]

项 目	共发组 (482 例)	单纯组 (500 例)	χ^2 值	P 值
年龄				
< 55 岁	218 (45.2)	264 (54.8)	19.291	<0.001
≥ 55 岁	158 (31.6)	342 (68.4)		
BC 肿瘤直径				
< 2 cm	268 (55.6)	289 (57.8)	0.483	0.487
≥ 2 cm	214 (44.4)	211 (42.2)		
ER				
阳性	401 (83.2)	419 (83.8)	0.065	0.798
阴性	81 (16.8)	81 (16.2)		
PR				
阳性	367 (76.1)	352 (70.4)	4.125	0.042
阴性	115 (23.9)	148 (29.6)		
HER-2				
阳性	101 (21.0)	82 (16.4)	3.35	0.067
阴性	381 (79.0)	418 (83.6)		

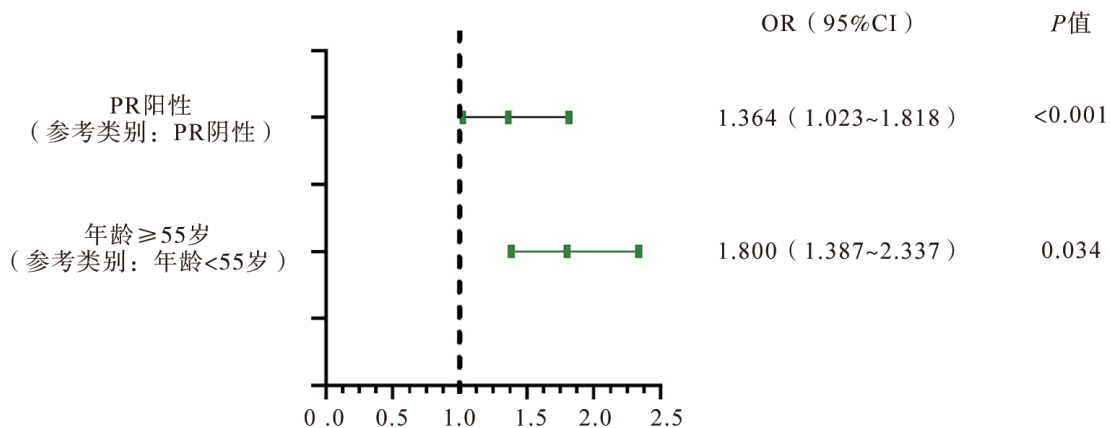


图 1 BC 共发 TC 危险因素分析森林图 (SEER 数据库)

表2 BC共发TC预后分析SEER(数据库)

项目	HR (95%CI)	P值
年龄 ≥ 55 岁	1.051 (0.427~2.588)	0.914
BC肿瘤直径 ≥ 2 cm	4.905 (1.626~14.794)	0.005
ER阳性	0.409 (0.161~1.039)	0.060
PR阳性	0.408 (0.166~1.005)	0.051
HER-2阳性	1.449 (0.520~4.036)	0.478

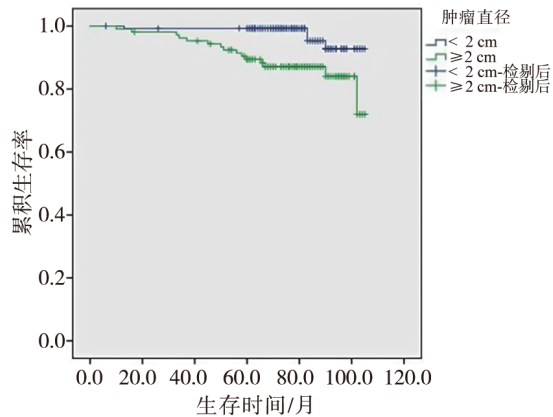


图2 BC共发TC患者不同肿瘤直径的Kaplan-Meier生存曲线(SEER数据库)

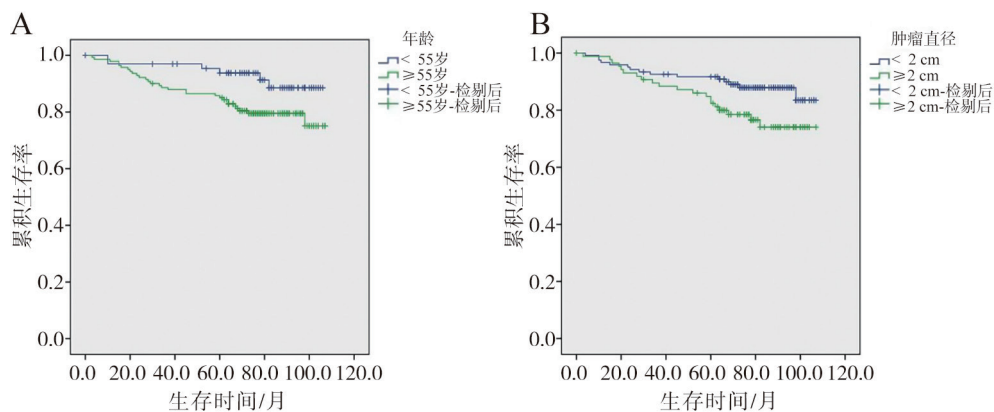
四、住院患者BC共发TC与单纯BC预后分析

剔除失访的7例患者,33例BC共发TC患者纳入预后分析,随访8~113个月(中位时间48个月),其中死亡6例(18.2%)。剔除失访的9例,31例单纯BC患者纳入预后分析,随访8~113个月(中位时间60个月),其中死亡2例(6.5%)。BC共发TC患者的病死率高于单纯BC患者,见图5。当74个月<随访时间<110个月时,BC共发TC患者的预后优于单纯BC患者;当110个月<随访时间<113个月时,单纯BC患者的预后优于BC共发TC患者,因此存在共发影响其预后的趋势,但两者生存情况比较差异无统计学意义(HR=3.132, 95%CI: 0.662~15.771, $P=0.166$)。

单因素分析显示家族史、HER-2是BC共发TC的预后因素(P 均<0.05),但多因素分析显示两者差异均无统计学意义(P 均>0.05)。单因素分析显示BC肿瘤直径、BC淋巴结转移、BC远处转移、TPOAb是单纯BC的预后因素(P 均<

表3 SEER数据库单纯预后分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
年龄 ≥ 55 岁	2.411 (1.001~5.812)	0.049	2.466 (1.022~5.951)	0.045
BC肿瘤直径 ≥ 2 cm	2.005 (1.026~3.919)	0.042	2.038 (1.026~4.046)	0.042
ER阳性	0.602 (0.273~1.326)	0.208		
PR阳性	0.565 (0.287~1.111)	0.098		
HER-2阳性	1.305 (0.542~3.145)	0.553		



注: A为BC共发TC患者2类年龄的生存曲线; B为BC共发TC患者2类肿瘤直径的生存曲线(P 均<0.05)。

图3 单纯BC的Kaplan-Meier生存曲线(SEER数据库)

表4 BC共发TC危险因素单因素分析(住院患者)

项目	共发组 A (40 例)	单纯组 A (40 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
家族史 / 例 (%)				
有	4 (10.0)	1 (2.5)	0.853	0.356
无	36 (90.0)	39 (97.5)		
BC 病理类型 / 例 (%)				
浸润性	37 (92.5)	38 (95.0)	<0.001	>0.999
非浸润性	3 (7.5)	2 (5.0)		
BC 肿瘤直径 / 例 (%)				
<2 cm	12 (30.0)	20 (50.0)	3.333	0.068
≥ 2 cm	28 (70.0)	20 (50.0)		
BC 淋巴结转移 / 例 (%)				
有	13 (32.5)	14 (65.0)	0.056	0.813
无	27 (67.5)	26 (35.0)		
BC 远处转移 / 例 (%)				
有	2 (5.0)	1 (2.5)	<0.001	>0.999
无	38 (95.0)	39 (97.5)		
ER/ 例 (%)				
阳性	27 (67.5)	24 (60.0)	0.487	0.485
阴性	13 (32.5)	16 (40.0)		
PR/ 例 (%)				
阳性	28 (70.0)	19 (47.5)	4.178	0.041
阴性	12 (30.0)	21 (52.5)		
HER-2/ 例 (%)				
阳性	30 (75.0)	27 (67.5)	0.549	0.459
阴性	10 (25.0)	13 (32.5)		
Ki-67/ 例 (%)				
<20%	7 (17.5)	16 (40.0)	4.943	0.026
≥ 20%	33 (82.5)	24 (60.0)		
BMI/ 例 (%)				
<24 kg/m ²	10 (25.0)	14 (35.0)	0.952	0.329
≥ 24 kg/m ²	30 (75.0)	26 (65.0)		
生育次数 / 例 (%)				
<1 次	2 (5.0)	1 (2.5)	<0.001	>0.999
≥ 1 次	38 (95.0)	39 (97.5)		
月经情况 / 例 (%)				
已绝经	9 (22.5)	19 (47.5)	5.495	0.019
未绝经	31 (77.5)	31 (52.5)		
甘油三酯 / 例 (%)				
增高	16 (40.0)	11 (27.5)	1.398	0.237
正常	24 (60.0)	29 (72.5)		
TGAb/ 例 (%)				
增高	5 (12.5)	7 (17.5)	0.392	0.531
正常	35 (87.5)	33 (82.5)		
TPOAb/ 例 (%)				
增高	38 (95.0)	36 (90.0)	0.180	0.671
正常	2 (5.0)	4 (10.0)		
首发癌年龄 / 岁	47.50 ± 7.86	48.43 ± 6.89	-0.560	0.577
LDL/ (mmol/L)	2.63 ± 0.70	2.49 ± 0.53	0.894	0.374
HDL/ (mmol/L)	1.17 ± 0.34	1.24 ± 0.30	-0.981	0.330
总胆固醇 / (mmol/L)	4.58 (3.98, 5.23)	4.27 (3.88, 4.96)	-0.715	0.475
TT ₃ / (nmol/L)	1.07 (0.98, 1.27)	1.00 (0.82, 1.24)	-1.976	0.048
TT ₄ / (nmol/L)	5.87 (5.03, 7.44)	6.19 (3.22, 7.04)	-0.543	0.587
TSH/ (mmol/L)	1.00 (0.71, 1.76)	1.16 (0.55, 2.09)	-0.830	0.407

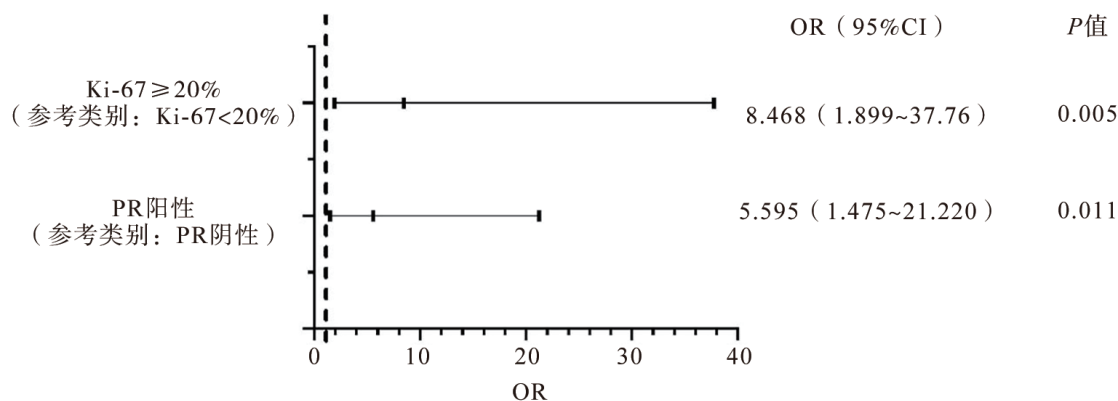


图4 BC 共发 TC 危险因素分析森林图 (住院患者)

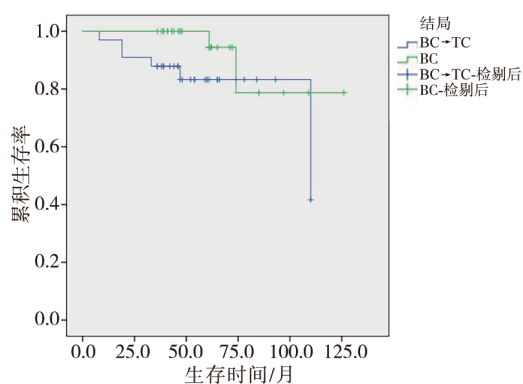


图5 BC 共发 TC 与单纯 BC 的 Kaplan-Meier 生存曲线 (住院患者)

0.05), 但多因素分析显示这些指标的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。上述分析经共线性检查, 容许度均 > 0.01 , 故不存在多重共线性。

讨 论

BC 和 TC 分别位列女性最常诊断癌症的第 1 位和第 7 位^[4]。近年来的多项研究表明原发性 BC 患者 TC 的发病风险显著增加, 反之亦然^[67]。An 等^[8]对 4 243 例 TC 患者进行了 5 年随访, 其中 55 例发展为 BC, 标准化发病率 (SIR) 为 2.45; 而在 6 833 例 BC 患者的 6.2 年随访中, 88 例发展为 TC (SIR = 2.18), 且 BC 共发 TC 的概率远大于其偶然性^[9]。

多种理论可以阐述 BC 和 TC 之间的关系, 其中最主要的理论是性激素的影响, 孕激素是其中一种, 其受体通常与乳腺癌的发生有关。Yane 在 1994 年就已表示 PR 不仅在乳腺肿瘤中表达, 也在甲状腺组织中表达, 且与正常甲状腺组织相比,

TC 中 PR 水平明显升高。Kansakar 在 2009 年也提出了相同的观点。同样的, Ahn 等^[10]也指出 TC 患者 PR 阳性率达 71.3%。由此产生了 PR 在 BC 和 TC 的癌变过程中均发挥作用, 且增加了这些癌症共发率的假设。在本研究中, BC 共发 TC 患者的 PR 阳性率高于单纯 BC 患者, 多因素分析也提示 PR 是 BC 共发 TC 的独立危险因素。这一结论与 Zhang 等^[11]的研究一致。

Ki-67 是一种 DNA 结合蛋白, 主要分布在细胞核中, 其表达与肿瘤细胞的增殖和生长密切相关, 是一种成熟的肿瘤预后和预测标志物^[12]。Tang 等^[13]的研究显示, TC 患者的 Ki-67 表达强度明显高于良性甲状腺疾病组, 提示 Ki-67 是区分 TC 和良性甲状腺疾病合适的生物学标志物。Zhang 等^[11]发现 BC 共发 TC 患者的 Ki-67 中位值明显高于单纯 BC 患者, 提示 Ki-67 高的患者, BC 和 TC 的共发率增加。本研究也显示 Ki-67 是 BC 共发 TC 的独立危险因素。

不少研究者发现诊断时的年龄是影响 BC 患者预后的关键因素^[14-17]。朱双洪^[18]发现肿瘤大小与 BC 合并 TC 患者或单纯 BC 患者的 10 年 OS 显著相关。本研究显示年龄、肿瘤直径是单纯 BC 的独立预后因素, 也是 BC 共发 TC 的危险因素, 与上述研究结果一致。临床医师通过这些预后因素可以识别出生存率较低的患者, 从而有机会在诊断或治疗过程中努力改善其预后。

相比于其他同类研究, 本研究有以下优势: ①相关数据基于大型公共癌症数据库 (SEER 数据库) 以及蚌埠医学院第一附属医院所收治的患者资料, 2 种结果得出较一致结论, 增加了可靠性; ②既往研究多选取 SEER 数据库中 2014 年以前病例,

本研究的病例资料更新、临床信息更全,结果更具有可靠性。但本研究仍存在一定局限性:①缺乏对基因的探讨,基因改变是第二原发性肿瘤发生的重要内源性因素,目前对相关基因分型的研究还很有限,需要进一步在基因水平上探讨BC共发TC的危险因素。②预后分析均显示单因素有意义而多因素无意义,考虑可能与样本量较小、样本中死亡患者例数较少导致的统计功效不足的原因有关,因此尚需进一步扩充病例样本数。

参 考 文 献

- [1] Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040[J]. *Breast*, 2022, 66: 15-23.
- [2] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234.
- [3] 宋牧野,黄健豪,史宏炎,等. 经典型甲状腺癌跳跃性转移的危险因素分析[J]. *新医学*, 2021, 52(10): 764-767.
Song M Y, Huang J H, Shi H Y, et al. Risk factors of skip metastasis in conventional papillary thyroid carcinoma[J]. *J New Med*, 2021, 52(10): 764-767.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [5] Feller A, Matthes K L, Bordoni A, et al. The relative risk of second primary cancers in Switzerland: a population-based retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 51.
- [6] Lei K, He X, Yu L, et al. Breast cancer prognosis is better in patients who develop subsequent metachronous thyroid cancer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0215948.
- [7] Liu C Y, Huang C S, Huang C C, et al. Co-occurrence of differentiated thyroid cancer and second primary malignancy: correlation with expression profiles of mismatch repair protein and cell cycle regulators[J]. *Cancers*, 2021, 13(21): 5486.
- [8] An J H, Hwangbo Y, Ahn H Y, et al. A possible association between thyroid cancer and breast cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(12): 1330-1338.
- [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] Ahn H Y, Song R Y, Ahn H S, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in papillary thyroid carcinoma in Korea[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(4): 1204-1212.
- [11] Zhang L, Wu Y, Liu F, et al. Characteristics and survival of patients with metachronous or synchronous double primary malignancies: breast and thyroid cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 52450-52459.
- [12] Probert J, Dodwell D, Broggio J, et al. Ki67 and breast cancer mortality in women with invasive breast cancer[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2023, 7(5): pkad054.
- [13] Tang J, Gui C, Qiu S, et al. The clinicopathological significance of Ki67 in papillary thyroid carcinoma: a suitable indicator[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 100.
- [14] Tan K F, Adam F, Hussin H, et al. A comparison of breast cancer survival across different age groups: a multicentric database study in Penang, Malaysia[J]. *Epidemiol Health*, 2021, 43: e2021038.
- [15] Abdel-Razeq H, Iweir S, Abdel-Razeq R, et al. Differences in clinicopathological characteristics, treatment, and survival outcomes between older and younger breast cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14340.
- [16] Bagegni N A, Peterson L L. Age-related disparities in older women with breast cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 146: 23-56.
- [17] Jackson E B, Gondara L, Speers C, et al. Does age affect outcome with breast cancer?[J]. *Breast*, 2023, 70: 25-31.
- [18] 朱双洪. 基于SEER数据库分析乳腺癌合并甲状腺癌患者的临床预后因素[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
Zhu X H. Analyzing the clinical prognostic factors in patients with breast cancer and thyroid cancer based on SEER database[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2020.

(收稿日期: 2023-08-11)

(本文编辑: 洪悦民)