

甲状腺乳头状癌与桥本甲状腺炎关系研究进展

樊艺璇¹, 张雪云^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院乳腺甲状腺肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月21日

摘要

随着医学技术水平的不断提高, 临床工作中甲状腺癌和桥本甲状腺炎的检出率逐年上升, 甲状腺乳头状癌作为甲状腺癌中发病率最高的恶性肿瘤, 合并桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌患者也越来越多。关于二者之间有无相关性及桥本甲状腺炎是否可被称之为甲状腺乳头状癌的癌前病变, 目前对此尚无确切说法。本文将对甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎疾病的流行病学、组织病理学特点和发生机制展开综述, 为临床医学诊断和治疗提供依据。

关键词

甲状腺乳头状癌, 桥本甲状腺炎, 发病机制

Research Progress on the Relationship between Thyroid Papillary Carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis

Yixuan Fan¹, Xueyun Zhang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Breast and Thyroid Tumor Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2022; accepted: Jun. 11th, 2022; published: Jun. 21st, 2022

Abstract

With the continuous improvement of medical technology, the detection rate of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis in clinical work is increasing year by year. As the malignant tumor with

*通讯作者。

the highest incidence of thyroid cancer, the number of patients with thyroid papillary carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis is also increasing. It is unclear whether there is a correlation between the two and whether Hashimoto's thyroiditis can be called a precancerous lesion of thyroid papillary carcinoma. This article reviews the epidemiology, histopathological features and pathogenesis of papillary thyroid carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis, providing evidence for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Hashimoto's Thyroiditis, Pathogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT), 又称为自身免疫性甲状腺炎, 多发生于 40 岁以上的中年妇女, 为慢性进行性甲状腺双侧或单侧腺叶肿大。通常起病较慢, 不易察觉, 医学上与癌症难以鉴别; 甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是最为常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其发生率大约占全部人类恶性肿瘤的百分之一, 病理类型大致分为甲状腺乳头状癌、滤泡状癌、未分化癌和髓样癌。其中乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)为临床最为常见, 约占临床甲状腺癌患病率的 80%~90%, 且多发于女性[1]。近来, 我们在临床工作中发现, 越来越多的 PTC 患者术后病理被证实合并 HT。随着 HT 合并 PTC 的发病率逐年上升, HT 与 PTC 的相关性和发病机制已成为医学领域的研究热点。

2. 关于甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎的流行病学特征

临床工作中, 桥本与甲状腺乳头状癌二者共存的现象已非常常见, Graceffa 等学者进行了一项研究, 他们通过对总计 308 名患者的临床资料进行回顾性分析发现, 所有术后病理诊断被证实为 PTC 的患者中有 28.6% 合并 HT; 而结节性甲状腺肿患者中仅 7.7% 经病理学诊断被证实与 HT 相关[2]。有实验报告表明, HT 患者 PTC 发病率更高。同时, 有研究显示 HT 患者具有更高的 PTC 患病风险[3]。这些研究均提示 HT 与 PTC 的发生有关。

3. 甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎组织病理学特点

桥本氏甲状腺炎为最常见的自体免疫甲状腺病变, 其特征是 1) 大量的的淋巴细胞、浆细胞浸润; 2) 间质纤维化; 3) 腺体萎缩; 4) 腺泡细胞嗜酸性退行性变; 甲状腺乳头状癌组织病理学特征为滤泡细胞分化形态为乳头状, 同时具有假包涵体、核沟等特征性细胞核, 乳头分支呈细长型。间质中可见较小的钙化灶。而合并桥本的甲状腺乳头状癌的镜下特征则是癌细胞呈乳头状排列, 且在周围的甲状腺组织中可见大量淋巴细胞的浸润, 癌组织和周围甲状腺组织呈移行状态[4]。Intidhar Labidi S 等学者通过对 78 例手术病人的回顾性研究, 深入地探索了 HT 合并 PTC 的病理特点, 在研究中 Intidhar Labidi S 等人发现 HT 合并 PTC 患者的病变组织学中, 桥本甲状腺结节区不仅有大量淋巴细胞浸润, 同时, 增生的甲状腺上皮细胞的细胞核也和甲状腺乳头状癌细胞核高度相似, 都出现了毛玻璃样改变, 从而进一步表明在组织病理学层面, HT 或许为 PTC 的癌前病变[5]。

4. 桥本氏甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的发病机制

早在 1955 年, Dailey 等人就认为 PTC 与 HT 之间可能存在某种关系[6]。现如今, 通过学者们大量的数据分析整理, 我们发现 HT 是所有甲状腺疾病中癌变率最高的, Dailey 等人的观点逐渐被得到证实, 然而, 以 HT 为背景的 PTC 的发病机制, 即二者之间的关系研究仍未有定论。

4.1. 炎症因素

近年来, 炎性与恶性肿瘤之间的关系受到了越来越多国内外专家学者的广泛关注。流行病学证据表明, 25%肿瘤发生发展都有炎症的伴随, 炎症与肿瘤发展进程密切关联[7]。慢性炎症的存在给肿瘤细胞(种子)提供了肥沃的土壤环境, 提高了肿瘤细胞增殖和侵袭能力, 并参与肿瘤发生发展的各个阶段。研究表明, 在 HT 病人身上的炎症反应, 可通过炎性巨噬细胞放出活性氧类等化学物质, 从而损坏 DNA, 并诱发基因产生突变, 最后导致了 PTC 的发生[8]。

4.2. 免疫因素

HT 作为一类免疫疾病, 是细胞免疫与体液免疫共同作用的结果, 其外在表现主要是淋巴细胞亚群的失调与细胞因子变异[9]。科学研究表明, 机体的细胞免疫和体液免疫均在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用, 而经过对 PTC 患者病理与组织学切片的研究分析[10], 有研究者发现在其周边伴有淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞等人体免疫炎性细胞浸润, 这与 HT 的组织病理学特征具有明显相关性, 由此可证明二者之间存在一定的免疫联系。淋巴细胞亚群, 是一种具有高度异质性特征的细胞类群, 主要参予对癌细胞的免疫应答、免疫监视和免疫调控, 其中 T 淋巴细胞及其亚群所介导的细胞免疫在 HT 合并 PTC 的发生、发展过程中起着重要作用。T 淋巴细胞可根据免疫功能分为不同的亚群, CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞作为 T 细胞的主要组成部分, 二者在生理状态下保持动态平衡, 通过协同作用而使得机体的免疫功能保持相对稳定状态[11] [12], 若这种动态平衡状态被打破, 任何一方的升高或降低都会导致免疫疾病、癌症的发生。Ben-Skowronek 等人通过对 30 名 HT 儿童和 30 名健康儿童的对比研究发现桥本氏甲状腺炎的特点是 CD4+T 细胞数量少而 CD8+T 细胞数量增加[13]。Ben-Skowronek 等人的研究进一步说明 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞的失衡可导致 HT 的发生, 进而大大增加了 PTC 的患病风险。CD4+T 细胞可分为辅助性 T 细胞(Th)和调节性 T 细胞(Treg), 其中, 辅助性 T 细胞按照所分泌细胞因子的不同子又可分成 Th1、Th2、Th17、Th22。有学者指出, Th1、Th2 失衡状态也可导致癌症的发生[14]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (Interferon- γ , INF- γ)、IL-2 等细胞因子由 Th1 产生, 主要介导细胞免疫应答, 在抗感染和诱导自身免疫性疾病等方面起到了重要功能; Th2 细胞则分泌引起体液免疫应答的细胞因子, 如 IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 [15]。有学者认为 Th1/Th2 失衡同时参与了 PTC 与 HT 的发展, 或可作为 PTC 合并 HT 的发病机制[16]。

4.3. 内分泌因素

4.3.1. TSH

促甲状腺激素(TSH, thyroid-stimulating hormone)是一种腺垂体分泌的且由 211 个氨基酸组合而成的糖蛋白。整个分子共含有两个亚单位[17], 其生理作用主要是促进甲状腺上皮细胞的代谢以及胞内核酸和蛋白质合成, 使细胞呈现高柱状增生状态, 进一步使腺体增大。一项对 756 名患者的研究分析表明, HT 合并 PTC 组 TSH 水平高于单纯 PTC 患者[18], 这与郑旭东的研究结果相一致, 学者郑旭东认为 HT 的发生导致甲状腺结构的破坏, 进而对甲状腺激素的合成与释放产生影响, 低甲状腺激素状态反馈性促进 TSH 的释放, TSH 的长期刺激导致甲状腺滤泡的过度增生, 最终诱发甲状腺组织癌变[19]。

4.3.2. 雌激素

临床研究表明,在 HT 合并 PTC 的患者性别特征中,女性病人的患病率明显高于单纯 PTC 患者[20],这提示雌激素(Estrogen)可能参与了 HT 合并 PTC 的发生、发展过程。雌二醇(E2)、雌酮(E1)和雌三醇(E3)作为雌激素的三个重要类型一般通过与其自身受体结合发挥作用。其中雌激素受体(estrogen receptor, ER)又被划分为 ER α 和 ER β 两种类型。ER α 可抑制细胞的凋亡;ER β 则正好相反,具有加速细胞凋亡、抑制细胞增殖的作用[21]。现如今的众多研究表明,雌激素主要通过促进甲状腺乳头状癌细胞的增殖、增加甲状腺癌的转移及血管的新生来参与甲状腺乳头状癌的发展进程。雌激素不仅在 PTC 的发展过程中发挥作用,同时也参与了 HT 的发病进程。在王贵生的一项临床研究中,ER 在 HT 患者中表现出了高阳性表达率[22]。分析可能原因为雌激素参与多种免疫细胞的表达,其中对于 T 淋巴细胞的影响最为显著。雌激素水平的变化可引起 T 细胞功能的紊乱,从而刺激自身抗体,导致 HT 等自身免疫病的发生。因而,雌激素作为 HT 与 PTC 的共同发病机制,极大可能参与了 PTC 合并 HT 的发病过程,增加了 PTC 合并 HT 的发病风险。

4.4. BRAF 基因

BRAF 基因本质为原癌基因,在肺癌、甲状腺癌的患者中均有表达[23],尤其是在甲状腺癌患者中有 40%~50% 的 PTC 患者都表现出了 BRAF 的基因突变,其中又以 BRAF V600E 突变比率最大。BRAF 基因的编码蛋白通过参与 RAS-RAF-MEK-ERK 通路来影响细胞的分裂、分化与增殖[24]。有学者同时也在 HT 患者病灶中发现 BRAF V600E 突变[25],推测可能为 HT 中的 BRAF V600E 突变参与 RAS-RAF-MEK-ERK 通路,导致甲状腺滤泡上皮细胞增殖、分化的异常,增加 PTC 的患病风险。

4.5. 高碘与辐射

人体所必须的微量元素多种多样,碘作为其中与甲状腺功能最为密切的微量元素,参与了甲状腺激素的合成过程,并对其发挥了无可比拟的作用。针对碘的摄入量,有学者认为,人体对碘的摄入量与甲状腺激素之间的关系呈“U”型状态[26]。不论是过多的摄入碘或是过少摄入,都会造成有关甲状腺病变的产生。自身免疫性甲状腺疾病是遗传和环境因素共同影响作用下的结果[27]。其中,碘摄入量作为重要的环境因素,参与了 HT 等自身免疫性疾病的发展过程。同时有研究表明,高碘可使 TSH 分泌增加,促进甲状腺滤泡上皮细胞增生,增加甲状腺癌患病风险[28]。外界因素中,不仅是高碘,电离辐射同样可增加甲状腺疾病发病风险。一项关于 1986 年 4 月 26 日乌克兰切尔诺贝利(切尔诺贝利)核电站的事故的分析研究表明,事故发生后,其周边地区 HT 和甲状腺癌的患病率均明显增高[29],电离辐射可直接破坏细胞核,损伤 DNA,继而导致相关基因的突变,同时破坏甲状腺滤泡上皮细胞,促使 TSH 升高,引起滤泡上皮细胞的过度增生,增加癌变风险。

5. 结论

综上所述,在免疫炎症、基因突变、内分泌、外界条件等因素共同作用的情况下,PTC 与 HT 的发病率逐年增多,且二者间彼此联系、相互作用。尽管目前相关的发生机制和临床治疗标准仍存在争论点,但相信在未来随着有关科学研究的不断深入,人们对 PTC 和 HT 的了解将会越来越透彻,届时将会更好地指导临床工作,增强临床治疗疗效,改善临床预后。

参考文献

- [1] De Groot, L.J. (1975) Thyroid Carcinoma. *Medical Clinics of North America*, **59**, 1233-1246.
[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31971-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31971-X)

- [2] Graceffa, G., Patrone, R., Vieni, S., Campanella, S., Calamia, S., Laise, I., Conzo, G., Latteri, M. and Cipolla, C. (2019) Association between Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis of 305 Patients. *BMC Endocrine Disorders*, **19**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0351-x>
- [3] Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B. and Roliński, J. (2015) Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *Journal of Immunology Research*, **2015**, Article ID: 979167. <https://doi.org/10.1155/2015/979167>
- [4] 高嘉良, 袁方均, 武伦, 高云龙, 苟志敏. 桥本甲状腺炎对甲状腺乳头状癌的影响[J]. 锦州医科大学学报, 2021, 42(3): 83-86. <https://doi.org/10.13847/j.cnki.lnmu.2021.03.017>
- [5] Intidhar, L.S., Chaabouni, A.M., Kraiem, T., Attia, N., Gritli, S., El May, A. and Ben Slimane, F. (2006) Carcinome de la thyroïde et thyroïdite de Hashimoto [Thyroid Carcinoma and Hashimoto Thyroiditis]. *Annales d'oto-laryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale*, **123**, 175-178. (In French) [https://doi.org/10.1016/S0003-438X\(06\)76662-2](https://doi.org/10.1016/S0003-438X(06)76662-2)
- [6] Dailey, M.E., Lindsay, S. and Skahen, R. (1955) Relation of Thyroid Neoplasms to Hashimoto Disease of the Thyroid Gland. *Archives of Surgery*, **70**, 291-297. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1955.01270080137023>
- [7] Hussain, S.P. and Haris, C.C. (2007) Inflammation and Cancer: An Aryist Link with Novel Potentials. *International Journal of Cancer*, **121**, 2373-2380. <https://doi.org/10.1002/ijc.23173>
- [8] Jankovic, B., Le, K.T. and Hershman, J.M. (2013) Clinical Review: Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 474-482. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2978>
- [9] Tokić, S., Štefanić, M., Karner, I. and Glavaš-Obrovac, L. (2017) Altered Expression of CTLA-4, CD28, VDR, and CD45 mRNA in T Cells of Patients with Hashimoto's Thyroiditis—A Pilot Study. *Endokrynologia Polska*, **68**, 274-282. <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0020>
- [10] 刘三保, 陈斌. 桥本甲状腺炎合并甲状腺癌与免疫细胞的相关性研究进展[J]. 辽宁医学院学报, 2015, 36(3): 107-109.
- [11] Zahran, A.M., Sayed, M.M., Shafik, E.A., Khallaf, S.M., Mohamed, W.M. and Hetta, H.F. (2019) The Frequency and Clinical Implications of Lymphocyte Subsets and Circulating Plasma Cells in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Egyptian Journal of Immunology*, **26**, 117-131.
- [12] Lyu, Y., Song, M., Tian, X., Yu, X., Liang, N. and Zhang, J. (2020) Impact of Radiotherapy on Circulating Lymphocyte Subsets in Patients with Esophageal Cancer. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e20993. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020993>
- [13] Ben-Skowronek, I., Szewczyk, L., Kulik-Rechberger, B. and Korobowicz, E. (2013) The Differences in T and B Cell Subsets in Thyroid of Children with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *World Journal of Pediatrics*, **9**, 245-250. <https://doi.org/10.1007/s12519-013-0398-0>
- [14] Xu, X., Wang, R., Su, Q., Huang, H., Zhou, P., Luan, J., Liu, J., Wang, J. and Chen, X. (2016) Expression of Th1-Th2- and Th17-Associated Cytokines in Laryngeal Carcinoma. *Oncology Letters*, **12**, 1941-1948. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4854>
- [15] 寿岚, 任跃忠. 桥本甲状腺炎的免疫学研究进展[J]. 浙江医学, 2014, 36(4): 343-345.
- [16] 叶旺. 合并桥本氏甲状腺炎的甲状腺乳头状癌的临床病理特点及颈部淋巴结转移风险分析[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [17] 朱利国, 浦洪波, 武红玉, 李跃松, 陈永伟. 促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体和促甲状腺激素受体抗体检测在甲状腺疾病中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(4): 241-243.
- [18] Liu, Y., Lyu, H., Zhang, S., Shi, B. and Sun, Y. (2021) The Impact of Coexistent Hashimoto's Thyroiditis on Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 772071. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.772071>
- [19] 郑旭东. 桥本氏病患者血清促甲状腺激素水平升高对甲状腺组织癌变的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 395-397.
- [20] Liang, J., Zeng, W., Fang, F., Yu, T., Zhao, Y., Fan, X., Guo, N. and Gao, X. (2017) Clinical Analysis of Hashimoto Thyroiditis Coexistent with Papillary Thyroid Cancer in 1392 Patients. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, **37**, 393-400. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1709>
- [21] 彭学姣, 许天敏, 张琨, 赵生炳, 史莹, 常伟勤. 雌激素与甲状腺癌相关性的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(11): 1791-1794.
- [22] 王贵生, 赵金凤. 雌激素受体在自身免疫性甲状腺炎中的表达[J]. 中国误诊学杂志, 2008(10): 2298-2299.
- [23] Ikawa, S., Fukui, M., Ueyama, Y., Tamaoki, N., Yamamoto, T. and Toyoshima, K. (1988) B-raf, a New Member of the Raf Family, Is Activated by DNA Rearrangement. *Molecular and Cellular Biology*, **8**, 2651-2654.

<https://doi.org/10.1128/MCB.8.6.2651>

- [24] 王欣怡, 白俊文. 甲状腺癌的相关基因 BRAF、RET、RAS 研究新进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(36): 4631-4634.
- [25] Rhoden, K.J., Unger, K., Salvatore, G., Yilmaz, Y., Vovk, V., Chiappetta, G., Qumsiyeh, M.B., Rothstein, J.L., Fusco, A., Santoro, M., Zitzelsberger, H. and Tallini, G. (2006) RET/Papillary Thyroid Cancer Rearrangement in Nonneoplastic Thyrocytes: Follicular Cells of Hashimoto's Thyroiditis Share Low-Level Recombination Events with a Subset of Papillary Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 2414-2423. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0240>
- [26] 姜海霞, 李艳波. 碘对甲状腺疾病影响及机制的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(7): 639-641. <https://doi.org/10.13507/j.issn.1674-3474.2016.07.006>
- [27] Iddah, M.A. and Macharia, B.N. (2013) Autoimmune Thyroid Disorders. *ISRN Endocrinology*, **2013**, Article ID: 509764. <https://doi.org/10.1155/2013/509764>
- [28] 董芬, 张彪, 单广良. 中国甲状腺癌的流行现状和影响因素[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 47-52.
- [29] Hatch, M., Furukawa, K., Brenner, A., Olinjyk, V., Ron, E., Zablotska, L., Terekhova, G., McConnell, R., Markov, V., Shpak, V., Ostroumova, E., Bouville, A. and Tronko, M. (2010) Prevalence of Hyperthyroidism after Exposure during Childhood or Adolescence to Radioiodines from the Chernobyl Nuclear Accident: Dose-Response Results from the Ukrainian-American Cohort Study. *Radiation Research*, **174**, 763-772. <https://doi.org/10.1667/RR2003.1>