

桥本甲状腺炎和甲状腺癌的关系

于亚静 杨彩哲 关小宏 王良宸

【摘要】 近年来,桥本甲状腺炎和甲状腺癌(尤其是乳头状甲状腺癌)患病率均呈上升趋势,桥本甲状腺炎合并甲状腺癌也逐年增加。桥本甲状腺炎与甲状腺癌相关性的机制尚未明了,目前有共同病因学说、癌前病变学说、淋巴细胞浸润学说 3 种观点,其中共同病因包括辐射、高碘、免疫及促甲状腺激素作用等,在共同病因作用下,桥本甲状腺炎、甲状腺癌患病率均升高。一些分子在桥本甲状腺炎和甲状腺癌高表达,与甲状腺其他疾病存在表达差异,可预测桥本甲状腺炎与甲状腺癌的相关性。甲状腺癌灶周围组织淋巴细胞的浸润也可能与桥本甲状腺炎相关。

【关键词】 桥本甲状腺炎;甲状腺癌;流行病学;发病机制;预后

Relationship between Hashimoto's thyroiditis and thyroid carcinoma Yu Yajing, Yang Caizhe, Guan Xiaohong, Wang Liangchen. Department of Endocrinology, General Hospital of the Air Force, PLA, Beijing 100142, China

Corresponding author: Yang Caizhe, Email: yangcaizhe2008@163.com

【Abstract】 Recently, the prevalence of Hashimoto's thyroiditis or thyroid carcinoma (especially the thyroid papillary carcinoma) is increasing, and more and more people are suffering from Hashimoto's thyroiditis complicated with thyroid carcinoma. The mechanism of the association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid carcinoma is unclear, but there are many hypothesis including the common etiology, precancerous lesions, lymphocyte infiltration. The common causes include radiation, high iodine intake, immune and high thyroid stimulating hormone function. Under these common causes, the prevalence of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer increases. There are common molecular biological factors between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. Expression of some molecular biological factors in Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer are higher than other thyroid diseases. These molecules can predict the correlation of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. Infiltration of lymphocytes in the surrounding area of thyroid cancer tissue may imply the association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer.

【Key words】 Hashimoto's thyroiditis; Thyroid carcinoma; Epidemiology; Pathogenesis; Prognosis

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 200-202)

桥本甲状腺炎(HT)又称为桥本病,是自身免疫性甲状腺炎的一个亚型,由于甲状腺组织中有大量淋巴细胞浸润,故又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎(CLT),其临床特征是无痛性、弥漫性甲状腺肿大,血清存在针对甲状腺的高滴度自身抗体甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。甲状腺癌是内分泌系统常见恶性肿瘤,好发于女性,以乳头状甲状腺癌(PTC)最为常见。近年来,桥本甲状腺炎和甲状腺癌的患病率均呈上升趋势,桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的患者逐年增加,桥本甲状腺炎与甲状腺癌是否存在相关性及因果关系尚存在争议,多数学者认为桥本甲状腺炎患者患甲状腺癌

风险较高,甚至有学者主张应对桥本甲状腺炎行手术治疗^[1-2]。本文就桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的流行病学、发病机制、预后等作一综述。

1 流行病学

近年来,HT及甲状腺癌患病率均呈上升趋势,有研究报道目前甲状腺癌的患病率是过去几十年的2倍,甲状腺微小癌比例亦增长明显,可能与健康体检的意识增强及高分辨率超声普及有关^[3]。Ahn等^[4]对韩国庆北国立大学医院甲状腺癌中心(2000—2005年)行甲状腺手术的675例患者进行回顾性研究,其中PTC患者269例,PTC患者中HT占21.6%(58/269),无PTC患者中HT占5.9%(2/34)。Gul等^[5]对(2005—2008年)613例甲状腺结节手术患者进行回顾性研究,92例HT患者中甲状腺癌患病率为45.7%(42/92例),521例无HT组甲状腺癌患病率为29%(151/521)。Zhang等^[1]对复旦大学附属肿瘤医院(2008—2010年)

6109 例行甲状腺手术的患者进行回顾性研究,653 例 HT 患者中,同时伴有 PTC 者占 58.3%(381/653),而无 HT 的患者 PTC 患病率为 44.3%(2 416/5 456)。Giagourta 等^[6]对希腊亚历山德拉医院(1996—2012 年)1 380 例行甲状腺手术患者进行回顾性研究,其中甲状腺良性病变伴 HT 占 29%(240/824),PTC 伴 HT 占 31.9%(441/1 380)。

2 发病机制

2.1 共同病因学说

2.1.1 辐射 HT 和甲状腺癌均与射线暴露密切相关,甲状腺癌尤其是 PTC 对射线的敏感性高于其他恶性肿瘤^[7]。射线来源包括核事故、放射职业、医源性放射来源(放射线检查特别是 CT 的检查、恶性肿瘤的放射治疗),医源性射线暴露逐渐增加^[8]。有研究报道切尔诺贝利核电站发生核泄露事件后,当地儿童 HT 和甲状腺癌发病率均明显上升,由此推断放射线暴露可能为 PTC 和 HT 的共同病因^[9]。

2.1.2 碘 碘与多种甲状腺疾病的发生、发展、转归密切相关,有研究提出高碘是 HT 和甲状腺癌共同的致病因素^[10]。1996 年我国开始实行全民食盐碘化,随着碘摄入量的增加,HT、甲状腺癌(尤其是 PTC)、HT 伴 PTC 检出率明显升高^[11]。高碘与 HT 和甲状腺癌相关性的机制可能为:(1)高碘可使易感人群甲状腺滤泡上皮碘处理发生缺陷,含碘自由基增加,甲状腺滤泡上皮细胞膜损伤并不适当碘化,免疫原性增强,自身抗体增加,加重甲状腺滤泡上皮细胞自毁^[12]。(2)高碘可通过碘化甲状腺球蛋白(TG),增加 TG 的免疫原性,使 T 细胞增加^[13]。(3)高碘是 BRAF[鼠类肉瘤滤过性毒菌(V-Raf)致癌同源体 B]₁基因突变的危险因素,BRAF 基因突变与甲状腺癌发生有关^[14]。(4)高碘促进免疫细胞产生某些炎性细胞因子,导致主要组织相容性复合物-II 表达异常和自身免疫的产生。有学者认为,碘摄入量的增加并没有使甲状腺癌总的患病率增加,只是 PTC 发病率增加,而滤泡状癌和未分化癌患病率下降^[15]。

2.1.3 免疫因素 HT 为自身免疫性甲状腺疾病,患者血清中多存在高滴度 TgAb 和 TPOAb,检出率可达 90%~95%,二者能介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应,并可以结合补体,产生补体依赖的细胞毒性作用等,这使其在 HT 的破坏机制中扮演着十分重要的作用。有学者认为,HT 与甲状腺癌相关性的机制之一为 TPOAb 和 TgAb 的作用,而 TgAb 更有意义,其可能识别甲状腺癌和 HT 共同的 TG 抗原表位^[16]。

2.1.4 TSH 因素 TSH 与其受体特异性结合,继而激活 G 蛋白,启动激素的信号转导,促进甲状腺细胞分泌甲状腺激素。TSH 的生物活性与甲状腺癌的发生有关,TSH 水平高于正常值上限,甚至在正常值范围内时即与 PTC 的患病率呈正相关,高浓度的 TSH 可能是导致细胞异常生长的重要因素,并有促进癌细胞生长的效应^[17]。抑制 TSH 可以阻断肿瘤的进展,TSH 可能是 PTC 复发的独立预测因子,过度的 TSH 抑制可以减少 PTC 相关的复发与死亡,在 PTC 预后中发挥着重要作用^[18]。有研究认为 TSH 与甲状腺癌的相关性与叉头框 E1(FOXE1)基因变异有关,FOXE1 基因为 TSH 信号通路下游的因子,FOXE1 基因变异,导致信号转导发生异常,与肿瘤的发生相关^[19]。HT 由于自身免疫机制损伤,导致甲状腺激素的合成减少,从而负反馈地引起 TSH 分泌增加,这可能是其与甲状腺癌相关的原因之一。

2.2 癌前病变学说 HT 可能是甲状腺癌的癌前病变阶段,HT 和甲状腺癌有着共同的分子病理学机制,目前已有研究报道多种细胞分子在 HT 和 PTC 中表达阳性率明显高于其他甲状腺疾病,如 Ret/PTC 基因重排、BRAF 基因点突变、细胞角蛋白 19、实性细胞巢等^[20]。通过检测上述分子在标本中表达的阳性率或表达蛋白的多少,可研究二者发病的共同分子机制。

BRAF 是一种原癌基因,其外显子 15 单个碱基的错义突变(T1799A),在翻译蛋白质时谷氨酸替代缬氨酸,即 BRAF V600E。突变蛋白 BRAF V600E 因构象改变而激活,向丝裂原活化蛋白激酶信号通路下游(RAS-BRAF-丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶)传递有丝分裂信号,促使肿瘤持续生长、浸润和转移^[21]。Kim 等^[22]发现甲状腺癌和 HT 中 BRAF 突变率均明显升高,而其他甲状腺病变中 BRAF 的突变则阴性或表达率低,提示 BRAF 基因突变可能为 HT 与甲状腺癌相关的机制之一,桥本甲状腺炎可能为甲状腺癌的癌前病变阶段。

2.3 淋巴细胞浸润学说 PTC 周围甲状腺组织淋巴细胞反应性增生,浸润的淋巴细胞可能是细胞毒性 T 淋巴细胞,具有杀伤肿瘤细胞的功能,HT 时甲状腺组织内弥漫性淋巴细胞浸润,形成淋巴滤泡,导致甲状腺滤泡萎缩,间质内纤维组织增生。因此认为淋巴细胞浸润可能是 HT 及甲状腺癌发生的共同病因^[20,23]。Cordioli 等^[24]发现,CD4⁺T 细胞在免疫保护中心发挥核心作用,幼稚 CD4⁺T 细胞发生分化,可能与甲状腺癌的发生相关。

3 预后

HT 虽然可能是甲状腺癌的危险因素,但有研究认为合并 HT 的甲状腺癌预后较好,HT 合并甲状腺癌的特点为年龄较小、女性、多病灶、癌灶较小、包膜外侵犯、淋巴结转移及远处转移较少^[25]。可能机制为:(1)HT 患者对甲状腺特异性抗原产生自身免疫反应,可破坏表达甲状腺特异性抗原的甲状腺癌细胞^[26]。(2)HT 合并甲状腺癌较单纯甲状腺癌或者单纯 HT 存在更多的体液免疫反应和细胞毒性 T 淋巴细胞介导的免疫反应,产生的白细胞介素-1 可抑制肿瘤细胞的生长^[27]。(3)HT 患者甲状腺滤泡上皮细胞中 Fas 和 Fas 配体激活细胞凋亡途径,参与肿瘤细胞的破坏^[28]。

目前 HT、甲状腺癌、HT 伴甲状腺癌均呈上升趋势,HT 和甲状腺癌(尤其是 PTC)具有相关性,对于 HT 患者,需高度关注,定期随访,同时需避免过度治疗。HT 与甲状腺癌相关性的机制可能与辐射、高碘、免疫紊乱、内分泌失调、分子生物学等多种因素相关,其具体机制仍需进一步探讨,如能寻找二者共同的发病机制,将有助于临床预测甲状腺癌的发生危险,早预防、早发现、早治疗。

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Li H, Ji QH, et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease [J]. *BMC Cancer*, 2012, 21(12): 610-618.
- [2] Büyükaşık O, Hasdemir AO, Yalçın E, et al. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach? [J]. *Endokrynol Pol*, 2011, 62(4): 303-308.
- [3] Burgess JR, Tucker P. Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology [J]. *Thyroid*, 2006, 16(1): 47-53.
- [4] Ahn D, Heo SJ, Park JH, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer [J]. *Acta Oncologica*, 2011, 50(8): 1228-1234.
- [5] Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, et al. The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules [J]. *Thyroid*, 2010, 20(8): 873-878.
- [6] Giagourta I, Evangelopoulou C, Papaioannou G, et al. Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results [J]. *Head Neck*, 2013, 36(4): 531-535.
- [7] Nikiforov YE. Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? [J]. *Cancer*, 2010, 116(7): 1626-1628.
- [8] Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology [J]. *Br J Radiol*, 2008, 81(965): 362-378.
- [9] Hatch M, Furukawa K, Brenner A, et al. 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 [J]. *Radiat Res*, 2010, 174(6): 763-772.
- [10] Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51(5): 701-712.
- [11] Dong W, Zhang H, Zhang P, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shen yang, China before and after universal salt iodization [J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 49-53.
- [12] Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, et al. Iodine mediated mechanisms and thyroid carcinoma [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2009, 46(5-6): 302-318.
- [13] Latrofa F, Fiore E, Rago T, et al. Iodine contributes to thyroid autoimmunity in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): E1768-E1774.
- [14] Guan HX, Ji MJ, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5): 1612-1617.
- [15] Yu X, Fan C, Shan Z, et al. A five-year follow-up study of goiter and thyroid nodules in three regions with different iodine intakes in China [J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(3): 243-250.
- [16] Kim KW, Park YJ, Kim EH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Head Neck*, 2011, 33(5): 691-695.
- [17] Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, et al. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(3): 434-439.
- [18] 李清怀, 张晓娟, 李筱雨, 等. 促甲状腺激素受体在分化型甲状腺癌组织中的表达及意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(10): 751-753.
- [19] Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI, et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(12): 2516-2523.
- [20] Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, et al. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer [J]. *Thyroid Res*, 2011, 2011: 387062.
- [21] Givens DJ, Buchmann LO, Agarwal AM, et al. BRAF V600E does not predict aggressive features of pediatric papillary thyroid carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2014, [Epub ahead of print].
- [22] Kim KH, Suh KS, Kang DW, et al. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Pathol Intern*, 2005, 55(9): 540-545.
- [23] Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(4): 581-586.
- [24] Cordioli ML, Cury AN, Nascimento AO, et al. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2013, 57(6): 445-449.
- [25] Jeong JS, Kim HK, Lee CR, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome [J]. *Korean Med Sci*, 2012, 27(8): 883-889.
- [26] Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, et al. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? [J]. *Minerva Endocrinol*, 2008, 33(1): 1-5.
- [27] Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(4): 581-586.
- [28] Ramaswamy M, Cleland SY, Cruz AC, et al. Many checkpoints on the road to cell death: regulation of Fas-FasL interactions and Fas signaling in peripheral immune responses [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2009, 49: 17-47.

(收稿日期: 2013-12-9)