

桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的诊疗进展

邬一军 朱敏洁 田赫迪

【摘要】 桥本甲状腺炎是最常见的自身免疫性疾病之一,甲状腺乳头状癌近年来的发病率也呈不断上升趋势。桥本甲状腺炎常合并甲状腺乳头状癌,但目前两者间的相关性仍未明确。桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌该如何进行精准地诊断、治疗和随访一直是学界所关注的热点。本文对桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的流行病学特征、发病机制、诊断、治疗及预后等方面作一述评,以供临床参考。

【关键词】 桥本甲状腺炎 甲状腺乳头状癌 诊断 治疗



邬一军,医学博士,主任医师,研究生导师,现任浙江大学医学院附属第一医院甲状腺疾病诊治中心主任,中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会常务委员兼副秘书长,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会常务委员兼副

秘书长,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会青年委员会副主任委员,中国研究型医院学会甲状腺及骨代谢疾病专业委员会常务委员,中国医学促进会临床实用技术分会常务委员,中国医学促进会临床实用技术分会青年委员会副主任委员,中国医学装备协会外科医学装备分会甲状腺外科装备专业委员会委员,浙江省医学会外科学分会甲状腺学组副组长,浙江省抗癌协会甲状腺肿瘤专业委员会副主任委员,浙江省医师协会甲状腺疾病专业委员会副主任委员。

桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)是最常见的自身免疫性疾病之一,亦被称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎。1912 年日本医生 Hakaru Hashimoto 发现 HT 并进行了描述,其好发于 30~50 岁女性,是引起原发性甲状腺功能减退症的最常见原因^[1]。甲状腺癌是最常见的内分泌系统肿瘤,根据肿瘤起源或分化差异,又以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最为多见,占

90%以上,但其病程发展相对缓慢^[2]。早在 1955 年,Dayley 等^[3]首次报道了 HT 与 PTC 之间的关系,此后的半个多世纪众多学者对 HT 与 PTC 之间的相关性进行了系统的深入研究。本文结合笔者多年的临床经验,并参考近 10 年文献资料,就 HT 合并 PTC 的流行病学特征、发病机制、诊断、治疗和预后作一述评,以供临床参考。

1 流行病学特征

目前,HT 的年发病率为 0.3‰~1.5‰^[4],这主要是依据手术后病理学检查结果的统计,而实际的 HT 发病率应远远高于这个数字。根据美国营养及健康普查数据,如果以甲状腺过氧化物酶抗体及球蛋白抗体等生化指标作为诊断标准,HT 的患病率可达 46%,其中女性的患病率为男性的 8 倍^[5]。1987 年 Ott 等^[6]指出 HT 合并 PTC 的发病率为 0.5%~23%。此后关于两者合并发生的报道数量持续增加,但不同报道间发病率差异较大,目前的研究更着眼于 HT 与 PTC 的发生是否具有相关性。2017 年有学者对多个国家的 5 312 例 HT 患者进行分析,其中 9.03%伴有 PTC,与正常人群的 PTC 发生率(7.05%, 2 236/31 708)相比有统计学差异,并且女性 HT 患者较男性更易并发 PTC(3.9:1);此外,该研究还发现在 11 155 例 PTC 患者中 18.9%伴有 HT,与正常人群的 HT 发生率(8.23%, 894/10 862)相比有统计学差异,并且女性 PTC 患者较男性更易伴发 HT(4.8:1)^[7]。随后的大量研究同样发现两者发病有一定的相关性。对于 HT 患者,伴发 PTC 的比例高于其他类型甲状腺恶性肿瘤和良性甲状腺疾病,有循证医学研究提示 HT 合并 PTC、其他类型甲状腺恶性肿瘤以及良性结节的发病率分别为 40.5%、7.9%、21%,其结果差异有统计学意

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.15.2019-1074

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院甲状腺疾病诊治中心

通信作者:邬一军, E-mail: wuwu5925@zju.edu.cn

义,PTC 患者术后回顾发现合并 HT 的发生率亦相对较高^[8-9]。

2 发病机制

自 Virchow^[10]于 1956 年提出慢性炎症是癌症起源以来,该理论在诸多疾病中已得到证实。到目前为止,HT 与 PTC 之间分子水平的关联机制仍未明确。可能的基因分子学假说包括:(1)p-Akt (磷酸化的蛋白激酶 B) 在甲状腺癌组织和甲状腺包膜侵袭区域表达增加,PI3K/Akt 途径在 HT 和甲状腺癌这两种密切相关的疾病中起重要作用^[11];(2)RET/PTC 基因重排同时存在于 PTC 与 HT 的滤泡细胞中,它可能是炎症或肿瘤进展的早期改变^[12];(3)已被证明丝/苏氨酸特异性激酶基因 V600E(BRAFV600E)发生基因突变与 PTC 的发生、发展及预后密切相关^[13]。在对 204 例患者的研究中发现,HT 合并 PTC 将导致 BRAFV600E 基因突变率减低,并对甲状腺癌的预后产生影响^[14]。从免疫学角度来看,PTC 的免疫机制包括依赖或不依赖免疫反应的两种复杂过程,而 HT 作为一种甲状腺的自身免疫性疾病,与免疫过程有着紧密的联系,其中包括肿瘤的免疫监视作用。PTC 的特点为生长缓慢及淋巴转移,这可能与甲状腺癌中的淋巴细胞浸润相关,这种淋巴细胞浸润或许会诱发 HT 的产生。PTC 中存在 B 细胞浸润时常获得良好的预后,B 细胞浸润在甲状腺癌细胞间,以甲状腺球蛋白(TG)和甲状腺过氧化物酶(TPO)为主要的靶抗原,产生 TGAb 和 TPOAb。在甲状腺炎的小鼠实验中发现,TG 和 TPO 似乎介导了 CD8⁺T 细胞的细胞毒性反应^[15]。同时,在 HT 患者的甲状腺细胞中有淋巴细胞的浸润,会导致免疫豁免或者免疫监视减弱,因此甲状腺细胞出现异常增殖时常不能获得抑制,易出现甲状腺癌^[16]。总之,现有的研究并不能完美地解释 PTC 与 HT 的分子相关性,HT 患者由于甲状腺自身长期的特异性免疫反应可能发展成为 PTC,而 PTC 患者中存在的抗肿瘤免疫性使 HT 等自身免疫性疾病得以发生和发展。

3 诊断

3.1 检验和影像诊断 诊断主要是依据甲状腺相关的检验指标以及超声的特异性影像学表现。TGAb 和 TPOAb 是诊断 HT 的特异性指标,其检验的灵敏度分别为 90%和 74%^[17-18]。PTC 患者血清甲状腺功能等一般在正常范围内,少数会有促甲状腺激素(TSH)水平的变化,但不特异。HT 特征性超声的表现为受累腺体呈弥漫性改变,具有广泛低回声,内部存在网格状强回声。

PTC 特征性超声的表现为微小钙化、低回声、边缘不规则、纵横比>1、血供丰富等^[19]。合并 HT 会影响 PTC 的正确诊断,原因是:(1)HT 表现的弥漫性改变以及甲状腺腺体网格状强回声,有时很难与甲状腺多发结节鉴别;(2)HT 甲状腺腺体的回声不均,增加了甲状腺结节良恶性的鉴别难度,易造成误诊;(3)HT 合并 PTC 常伴有多灶癌的发生,不仔细鉴别容易引起漏诊。

3.2 细胞和组织病理学诊断 细针穿刺细胞学(FNAB) 由于操作简便和高灵敏度在诊断甲状腺病变中发挥了重要作用,通过 FNAB 涂片,HT 与 PTC 均可以由特征性的细胞改变得以确诊。HT 诊断主要是依据嗜酸性细胞,即淋巴细胞/浆细胞浸润甲状腺滤泡^[20]。PTC 诊断主要依据乳头状结构、核内包涵体、毛玻璃样核、核沟、多核巨细胞、砂粒体等。Kumarasinghe 等^[21]指出在 HT 病变的基础上出现上皮细胞增多,细胞核拥挤,细胞严重异型性及细胞间结合力破坏等现象时更应该倾向于合并肿瘤的诊断。对 HT 合并 PTC 患者进行 FNAB 检查时,需要考虑到两种疾病合并对穿刺准确性带来的影响:(1)HT 常伴有甲状腺质地改变及多发结节,难以准确穿刺到病变部位,容易漏掉甲状腺隐匿癌和微小癌;(2)HT 合并 PTC 常有多发结节及多灶癌的特性,需考虑到 FNAB 假阴性的可能,必要时需结合超声影像,多次、多针穿刺,以免漏诊。组织病理学是诊断 HT 合并 PTC 的金标准,这需要粗针穿刺来获得。HT 的病理表现为存在弥漫性淋巴细胞浸润,出现生发中心,细胞胞质嗜酸性变伴核增大(Hurthle 细胞),正常滤泡细胞破坏等。HT 合并 PTC 的组织病理学表现为细胞核不规则的轮廓扩大或拉长,核质比例增大,出现核沟和假的包涵体,染色质减少或染色质边缘化,其组织移行带间常出现以下病理表现:弥漫的淋巴细胞浸润→上皮细胞增生→不典型增生→甲状腺癌巢^[22]。

4 治疗

绝大部分 HT 患者可以随诊观察。若病情逐渐加重,可尝试抑制自身免疫的方法,如补充硒元素等。若 HT 导致甲状腺功能减退则需行甲状腺素补充治疗。HT 合并 PTC 诊断明确时需手术治疗,治疗原则主要依据甲状腺癌的治疗指南,术中行快速冷冻病理学检查确诊。临床应依据肿瘤大小、数量、性质、位置及有无淋巴结转移情况来制定手术方式:(1)单侧肿瘤,肿瘤大小≤1cm,可行单侧腺叶+峡部切除术;(2)单侧肿瘤,若>1cm 或合并对侧良性结节,可行全甲状腺切除术;(3)双侧肿瘤须行全甲状腺切除术;(4)常规加行喉前淋

巴结和患侧Ⅵ区淋巴结清扫术;(5)若发现侧颈淋巴结转移,则需行全甲状腺切除+中央区+患侧颈淋巴结清扫术。鉴于 HT 合并 PTC 本身的特殊性,如甲状腺弥漫性肿大产生压迫症状、多发结节、多灶癌、隐匿性癌等特点,以及术后残余结节仍易形成新的癌灶而导致再次手术等,术者在术前需和患者充分沟通,告知 HT 对 PTC 所致影响,并根据术中实际情况选择合适的手术方式。

由于 HT 患者甲状腺体积较大,组织脆硬,术中容易引起出血和组织残留,因此操作过程中需要仔细轻柔,注意钳夹手法并及时止血,同时注意保护喉返/喉上神经以及甲状旁腺。对于一侧腺叶切除的患者,由于 HT 病情程度的变化会引起残留甲状腺功能的不稳定,故需要长期复查甲状腺功能来调整甲状腺激素的补充剂量。

5 预后

研究表明,PTC 在合并 HT 的情况下,肿瘤会更易呈多灶性生长,单个肿瘤的体积往往较小,因而不易造成包膜侵犯、淋巴结转移和远处转移,上文提及的 HT 是 PTC 的一个保护因素在此得以印证^[23]。Moon 等^[24]荟萃分析了 71 项已发表的研究成果,结果显示 PTC 伴发 HT 与肿瘤的局部侵犯、淋巴结转移和远处转移以及复发成负相关。而 Ye 等^[8]采用 logistic 回归分析甲状腺癌预测因子,统计 2 052 例甲状腺癌患者的 T₃、T₄、TSH、TG 和 TPO,发现 HT 使患甲状腺癌风险增加,但和肿瘤包膜侵犯、淋巴结转移、血管转移等无显著相关性。一项针对 PTC 患者的前瞻性研究中,在肿瘤完整切除的基础上对其进行 24~120 个月的随访,结果显示 HT 和 PTC 的复发无关^[25]。因此,HT 对于 PTC 预后的影响尚有争议。

6 小结

参考目前的研究报道,HT 与 PTC 的相关性虽逐渐明朗,但结论仍未明确,两者在形成机制上关系如何亦未有定论。许多文献从临床上获得的结果也存在诸多自相矛盾的地方,种种迹象表明,HT 对 PTC 发展、转归的影响亦有多种可能。因此,需要进一步临床研究与基础实验以明确 HT 与 PTC 两者间的相关性及作用机制,更好地指导 HT 合并 PTC 的诊断和治疗。

7 参考文献

- [1] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(4-5): 391-397. DOI:10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *Ca: a Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65(1): 5-29. DOI:10.3322/caac.21254.
- [3] Dailey ME, Lindsay S, Skahan R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. *Archives of Surgery*, 1955, 70(2): 291-297. DOI:10.1001/archsurg.1955.01270080137023.
- [4] Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 125(2 Suppl 2): S226-S237. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.053.
- [5] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [6] Ott RA, McCall AR, Mchenry C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis[J]. *The American Surgeon*, 1987, 53(8): 442-445. DOI: http://dx.doi.org/.
- [7] Resende De Paiva C, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, et al. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients[J]. *Frontiers in Oncology*, 2017, 7: 53. DOI:10.3389/fonc.2017.00053. DOI: 10.3389/fonc.2017.00053.
- [8] Ye ZQ, Gu DN, Hu HY, et al. Hashimoto's thyroiditis, microcalcification and raised thyrotropin levels within normal range are associated with thyroid cancer[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2013, 11: 56. DOI: 10.1186/1477-7819-11-56.
- [9] Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168(3): 343-349. DOI: 10.1530/EJE-12-0903.
- [10] Virchow R. Standpoints in Scientific Medicine, 1877[J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 1956, 19(12):2509-2510. DOI: 10.1143/JJAP.19.2509.
- [11] Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2007, 204(5): 764-773. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.037.
- [12] Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, et al. 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[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91(6): 2414-2423. DOI: 10.1210/jc.2006-0240.
- [13] Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet (London, England)*, 2013, 381(9871): 1058-1069. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.
- [14] Kim SJ, Myong JP, Jee HG, et al. Combined effect of Hashimoto's thyroiditis and BRAF (V600E) mutation status on aggressiveness in papillary thyroid cancer[J]. *Head & Neck*, 2016, 38

- (1): 95–101. DOI: 10.1002/hed.23854.
- [15] Quarantino S, Badami E, Pang YY, et al. Degenerate self-reactive human T-cell receptor causes spontaneous autoimmune disease in mice[J]. *Nature Medicine*, 2004, 10(9): 920–926. DOI: 10.1038/nm1092.
- [16] French JD, Kotnis GR, Said S, et al. Programmed death-1(+) T cells and regulatory T cells are enriched in tumor-involved lymph nodes and associated with aggressive features in papillary thyroid cancer[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97(6): E934–E943. DOI: 10.1210/jc.2011–3428.
- [17] Nielsen CH, Brix TH, Gardas A, et al. Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Clinical Endocrinology*, 2008, 69(4): 664–668. DOI: 10.1111/j.1365–2265.2008.03245.x.
- [18] Liu M, Zhao L, Gao Y, et al. Epitope recognition patterns of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis on different thyroid functional status[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2012, 170(3): 283–290. DOI: 10.1111/j.1365–2249.2012.04666.x.
- [19] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019(1): 1–15. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674–0793.2019.01.001.
- [20] Gayathri B, Kalyani R, Harendra KM, et al. Fine needle aspiration cytology of Hashimoto's thyroiditis – A diagnostic pitfall with review of literature[J]. *Journal of Cytology*, 2011, 28(4): 210–213. DOI: 10.4103/0970–9371.86353.
- [21] Kumarasinghe MP, De Silva S. Pitfalls in cytological diagnosis of autoimmune thyroiditis[J]. *Pathology*, 1999, 31(1): 1–7. DOI: 10.1080/003130299105430.
- [22] 李晓梅, 侯刚, 王家富. 桥本甲状腺炎和甲状腺癌关系的研究[J]. 医学综述, 2008, 2: 213–214. DOI: 1006–2084(2008)02–0213–02.
- [23] Myshunina TM, Guda BD, Bolgov MY, et al. Differentiated thyroid carcinomas associated with chronic thyroiditis: biological and clinical properties[J]. *Experimental Oncology*, 2018, 40(2): 128–131. DOI: 10.31768/2312–8852.2018.40(2):128–131.
- [24] Moon S, Chung HS, Yu JM, et al. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies[J]. *Endocrinology and Metabolism*(Seoul, Korea), 2018, 33(4): 473–484. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.4.473.
- [25] Carvalho MS, Rosario PW, Mourão GF, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis does not influence the risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma and excellent response to initial therapy[J]. *Endocrine*, 2017, 55(3): 954–958. DOI: 10.1007/s12020–016–1185–1.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期: 2019–04–09)

(本文编辑: 李媚)

(上接第 1570 页)

- European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2003, 260(6): 304–307. DOI: 10.1007/s00405–002–0572–9.
- [25] Goz V, Qureshi S, Hecht AC. Arytenoid Dislocation as a Cause of Prolonged Hoarseness after Cervical Discectomy and Fusion[J]. *Global Spine J*, 2013, 3(1): 47–50. DOI: 10.1055/s-0032–1329890.
- [26] Oppenheimer AG, Gulati V, Kirsch J, et al. Case 223: Arytenoid Dislocation[J]. *Radiology*, 2015, 277(2): 607–611. DOI: 10.1148/radiol.2015140145.
- [27] Sataloff RT. Arytenoid dislocation: Techniques of surgical reduction[J]. *Operative Techniques in Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 1998, 9(4): 196–202. DOI: 10.1016/S1043–1810(98)80004–3.
- [28] 王鹏万, 宋慧敏, 穆美云, 等. 环杓关节活动和活动环杓关节[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 1966, 12(1): 39–42.
- [29] 余永真, 王鹏万, 杨国华, 等. 杓状软骨拨动术[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 1984, 19(2): 93–95.
- [30] 林志宏, 王辉萼. 医源性喉环杓关节半脱位 61 例诊治分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(35): 2504–2506. DOI: 10.3760/j.issn:0376–2491.2006.35.014.
- [31] Mallon AS, Portnoy JE, Landrum Tré, et al. Pediatric Arytenoid Dislocation: Diagnosis and Treatment[J]. *Journal of Voice*, 2014, 28(1): 115–122. DOI: 10.1016/j.jvoice.2013.08.016.
- [32] Dhanasekar G, Sadri M, Mohan S, et al. Blunt laryngeal trauma resulting in arytenoid dislocation and dysphonia[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2006, 33(1): 70–78. DOI: 10.1016/j.anl.2005.07.007.
- [33] Isshiki N, Morita H, Okamura H, et al. Thyroplasty as a new phonosurgical technique[J]. *Acta Oto-Laryngologica*, 1974, 78: 451–457. DOI: 10.3109/00016487409126379.
- [34] 吴红敏, 郑宏良. 声带注射成形术的研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(4): 347–349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–0860.2011.04.023.
- [35] Rontal E, Rontal M. Botulinum toxin as an adjunct for the treatment of acute anteromedial arytenoid dislocation[J]. *The Laryngoscope*, 1999, 109(1): 164–166. DOI: 10.1097/00005537–199901000–00031.
- [36] Tan V, Seevanayagam S. Arytenoid subluxation after a difficult intubation treated successfully with voice therapy[J]. *Anaesthesia and intensive care*, 2009, 37(5): 843–846. DOI: 10.1177/0310057X0903700505.
- [37] 林志宏, 马岳峰, 滕尧树. 喉挫伤致环杓关节脱位的诊治[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(9): 678–681. DOI: 10.3760/j.issn:1001–8050.2007.09.011.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期: 2019–04–08)

(本文编辑: 李媚)