

桥本甲状腺炎和甲状腺癌关系的研究进展

吴凯 谢磊

桥本甲状腺炎又被称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,临床表现多为无痛的弥漫性的甲状腺肿大,属于自身免疫性疾病,女性多发。桥本甲状腺炎和甲状腺癌患病率近年来均呈上升趋势,且桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的患者逐年增多,两者是否存在相关性或因果关系引起了学者的广泛关注,且存在较大争议,多数学者认为桥本甲状腺炎患者患甲状腺癌的风险较高,甚至有学者主张对桥本甲状腺炎行手术治疗^[1]。本次研究就桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的流行病学、组织病理学、发病机制等作一综述。

1 流行病学特征

早在20世纪50年代就有桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的提出^[2],但临床上较少见。近年来,桥本甲状腺炎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^[3],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。韩国庆北国立大学医院甲状腺癌中心(2000~2005年)对行甲状腺手术的675例患者进行回顾性研究发现,其中甲状腺乳头状癌患者269例,甲状腺乳头状癌患者中伴有桥本甲状腺炎占21.6%(58/269),非甲状腺乳头状癌患者中桥本甲状腺炎占5.9%(2/34);521例无桥本甲状腺炎组甲状腺癌患病率为29%(151/521)^[4]。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发现,653例桥本甲状腺炎患者中,同时伴有甲状腺乳头状癌者占58.3%(381/653),而无桥本甲状腺炎的患者甲状腺乳头状癌患病率为44.3%(2416/5456)。Pasquale^[5]研究发现在长期随访的桥本甲状腺炎患者中,有33例发生了甲状腺癌,其中30例

为甲状腺乳头状癌。有研究报道78例桥本甲状腺炎中有12例伴发甲状腺癌,其中11例为甲状腺乳头状癌^[6]。桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的发病率明显高于合并甲状腺其他类型的肿瘤,提示桥本甲状腺炎可能与甲状腺乳头状癌间关系密切。但是国际报道中由于常漏诊桥本甲状腺炎中的微小癌、隐匿癌,或者是误诊癌症周围的局部性淋巴反应等因素,导致桥本甲状腺炎发病率中各研究搜集的数据存在较大的差异,会导致将一些误诊诊断为桥本甲状腺炎合并甲状腺癌,这些问题为当前的病理诊断以及治疗带来了很大的不便。

2 组织病理学特点

桥本甲状腺炎的临床主要病理表现为甲状腺组织内可见大量的淋巴细胞、浆细胞浸润、淋巴滤泡形成等病变表现,淋巴滤泡的上皮细胞增生,腔内无胶质呈小滤泡型并且有不同程度的纤维化会转化为嗜酸细胞。在桥本甲状腺炎合并甲状腺癌中,甲状腺乳头状癌最为多发常见,其组织病理学特点为癌细胞排列成乳头状或滤泡状,呈小灶状似“播种样”散布于桥本甲状腺炎病变中或纤维组织中,滤泡上皮细胞非典型增生移行为乳头状增生及乳头状癌细胞,在桥本甲状腺炎与癌组织之间存在移行区现象,并且病理检查可见癌细胞乳头轴心有淋巴细胞浸润,癌组织与桥本甲状腺炎病变混合存在^[7]。

目前桥本甲状腺炎癌变的病理诊断尚无统一标准,目前暂将其病理检查总结为:桥本甲状腺炎合并甲状腺癌中,桥本甲状腺炎癌变的早期表现主要为淋巴增生,滤泡上皮细胞成脑回状排列,嗜酸性细胞结节的甲状腺滤泡拉长,细胞核扭曲,核浆比例增有核沟,细胞有一定程度的异型性^[8]。在桥本甲状腺炎和桥本甲状腺炎癌变中有残存的桥本甲状腺炎组织,其他部位也可见到异型增生的滤泡,因此,桥本甲状腺炎可能是发生甲状腺乳头状癌的

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.02.017

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院头颈外科

通讯作者:谢磊,Email:401954490@qq.com

高危因素之一。

3 甲状腺疾病和甲状腺癌的关系及发病机制

3.1 自身免疫性甲状腺疾病和甲状腺癌的关系
自身免疫性甲状腺疾病(包括桥本甲状腺炎和Grave's病)和甲状腺癌(尤其是甲状腺乳头状癌)之间的关系很早就为学者们所关注。1955年由Dailey等首先提出甲状腺癌是由桥本甲状腺炎演变而来,其后大量学者的研究也印证了此观点,并进一步认为桥本甲状腺炎和甲状腺乳头状癌关系尤为密切,但两者之间的关系至今尚未研究清楚。

对正常的甲状腺、桥本甲状腺炎、桥本甲状腺炎癌变组织学形态、甲状腺乳头状癌等病理研究得出:①甲状腺肿大及功能低下至少3年以上病史或3年前病理学诊断过桥本甲状腺炎,易患甲状腺乳头状癌;②如果病理同时具有桥本甲状腺炎和甲状腺癌的形态学特征,病理学表现以桥本甲状腺炎病变为主;③桥本甲状腺炎病变与甲状腺乳头状癌之间有非典型增生移行区;④抗甲状腺抗体血清免疫学检查(甲状腺微粒体、甲状腺球蛋白),检查结果为阳性。总之,桥本甲状腺炎为甲状腺癌的早期病变。桥本甲状腺炎与甲状腺癌两者存在共同的起始因素主要有:免疫因素、内分泌因素、放射因素、高碘因素等。目前研究表明,这些因素是桥本甲状腺炎和甲状腺癌相同的致病因素,与多种甲状腺疾病的发生、发展、转归密切相关,并在两者的转变过程中起重要作用。

3.2 发病机制

桥本甲状腺炎由于自身免疫机制损伤,导致甲状腺激素的合成减少,从而负反馈地引起促甲状腺激素分泌增加,这可能是其与甲状腺癌相关的原因之一。

3.2.1 桥本甲状腺炎为甲状腺乳头状癌的前期病变
研究病例发现所有甲状腺乳头状癌和部分桥本甲状腺炎中的不典型结节免疫组化均显示Ret/甲状腺乳头状癌蛋白阳性,因而认为桥本甲状腺炎中的不典型结节可能是甲状腺乳头状癌的癌前病变。

通过荧光原位杂交和逆转录聚合酶链反应技术在桥本甲状腺炎中检测到Ret/甲状腺乳头状癌重排,认为桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的发生密切相关,可能与桥本甲状腺炎有关的炎症促进了Ret/甲状腺乳头状癌重排,导致发生甲状腺乳头状癌的危险性增高^[9]。但Ret在桥本甲状腺炎中的表达与在桥本甲状腺炎癌变中的表达差异,因此有学者

认为Ret/甲状腺乳头状癌基因激活重排是甲状腺癌变过程的早期阶段特异性标志物。Ret/甲状腺乳头状癌表达的检测有助于桥本甲状腺炎癌变倾向的判断和甲状腺乳头状癌的早期诊断,Ret/甲状腺乳头状癌基因激活重排是桥本甲状腺炎癌变的分子学基础。

另外还有研究指出,人类的肿瘤发生中约有近10%的几率是由于BRAF基因突变造成的,而这一基因的90%以上的突变形式都是BRAF V600E^[10]。BRAF基因突变主要发生于甲状腺癌、结肠癌以及黑色素瘤中,该突变导致下游MEK-ERK信号通路持续激活,对肿瘤的生长增殖和侵袭转移至关重要,是抗黑色素瘤等V600E突变肿瘤的有效作用靶标之一^[11]。2011年,首个BRAF V600E靶向抑制剂威罗菲尼被批准上市,用于治疗BRAF V600E突变的晚期黑色素瘤患者,有效延长了患者总生存期,取得了突破性的进展,也是典型的基于基因诊断选择用药的靶向治疗药物^[12]。但是其耐药性的出现使得药物治疗效果受到限制,其耐药机制、新药物开发以及预防或延缓耐药的研究成为目前需要解决的关键问题。

3.2.2 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌在起源上相似
运用免疫组化方法研究发现甲状腺乳头状癌和桥本甲状腺炎中外胚层干细胞的标记物p63均高表达^[13],两者之间差异无统计学意义($P>0.05$),因而认为桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌在起源上可能有一定相似性^[14]。p63阳性细胞是外胚层来源的细胞处于甲状腺内胚层环境中,激发了自身免疫反应,p63的表达是甲状腺炎症的前驱表现,是一种转录的调节基因^[15],在肿瘤形成的过程中高表达,并诱导免疫细胞表面物质的改变最终导致了桥本甲状腺炎的发生。

3.2.3 细胞角蛋白19可作为甲状腺乳头状癌的癌前病变
细胞角蛋白19是一种低分子量细胞角蛋白,主要表达于上皮细胞,有很高程度的组织特异性和分化特异性^[16]。研究发现,细胞角蛋白19在大多数良性甲状腺疾病中的表达是阴性、弱阳性或者局灶阳性^[17],而所有甲状腺乳头状癌都表现为弥漫的细胞角蛋白19强阳性,因此认为,桥本甲状腺炎患者出现细胞角蛋白19不典型细胞可作为甲状腺乳头状癌的癌前病变^[18]。

3.2.4 其他
有研究试图从分子学角度阐明桥本氏病与甲状腺癌之间的关系,运用免疫组化方法检测桥本甲状腺炎(伴有Hurthle细胞改变和甲状腺乳头

状癌样核改变)、甲状腺乳头状癌和正常甲状腺组织中galectin3、CITED1、CK19、HBME1和fibronectin-1的表达^[19],研究表明:在甲状腺乳头状癌和桥本甲状腺炎中均有表达,在桥本甲状腺炎中只表达在有甲状腺乳头状癌样核改变的甲状腺细胞^[20];在正常甲状腺组织中这些蛋白均不表达。另外还发现在癌灶位置这些蛋白均高表达,因而认为伴发甲状腺乳头状癌样核改变的桥本甲状腺炎可能是甲状腺乳头状癌的癌前病变。

3.3 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的共同病因研究发现,桥本甲状腺炎与甲状腺癌两者存在共同的起始因素。

3.3.1 免疫因素:桥本甲状腺炎为自身免疫性疾病,由于自身免疫系统的问题导致疾病,会引起较多的并发症和病情转变^[21]。

3.3.2 内分泌因素:经血清学检测,桥本甲状腺炎病人血中存在促甲状腺激素水平升高。促甲状腺激素增高时甲状腺可出现上皮细胞增生、滤泡增生,可能是导致甲状腺癌发生的相关因素。

3.3.3 放射因素:头颈部放射可引起桥本甲状腺炎发生,而部分甲状腺癌患者也曾有头颈部放疗史,放射可能会导致桥本甲状腺炎诱发甲状腺癌^[22]。

3.3.4 高碘因素:目前研究表明,高碘是桥本甲状腺炎和甲状腺癌相同的致病因素,碘与多种甲状腺疾病的发生、发展与转归密切相关,并在甲状腺细胞的凋亡过程中起重要作用。甲状腺癌患者的检测中,高碘是重要因素之一,两者的联系和转换与高碘因素有密切联系^[23]。

综上所述,因而推测临床上某些桥本甲状腺炎与甲状腺癌并发的现象可能是由于这些共同致病因素导致形成,当然还有其他不确定因素,有待于进一步研究。

4 结论

桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌关系密切,癌基因突变、重排、细胞增殖和凋亡失衡、内分泌、免疫等机体自稳定系统调控失常等等各种因素的作用和联系导致桥本甲状腺炎与甲状腺癌之间有密切的联系。本次研究就桥本甲状腺炎合并甲状腺癌的流行病学、病理形态学改变、可能的发病机制等做了相关探讨,其机理和规律以及预后的关联等诸多问题有待进一步研究调查,希望能够引起学者的重视和研究,以便为广大甲状腺癌患者的治疗带来福音。

参考文献

- 戴军,陈方荟,包建东.桥本甲状腺炎癌变与甲状腺乳头状癌相关性分析[J].诊断病理学杂志,2005,19(6):458-459.
- 李清怀,张晓娟,李筱雨.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,2013,23(5):639-640.
- 郑东淑,刘存山,赵德安.桥本甲状腺炎的外科诊治探讨[J].中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2011,27(4):12-14.
- 蒋圣早,陈涛,周博,等.桥本甲状腺炎34例诊断与手术治疗分析[J].长江大学学报(自科版)医学卷,2007,34(3):90-93.
- Pasquale K. Epidemiology of thyroid tumors:effect of environmental iodine intake[J]. Japan J Clin Med,2007,39(7):298-301.
- 刘东晖,杨立勇,张声.自身免疫性甲状腺疾病Bcl-2和Bax蛋白的表达[J].福建医科大学学报,2002,36(2):150-153.
- Buyukasik O, Hasdemir AO, Yalcin 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.
- Buregss 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.
- Hatch M, Furukawa K, Brenner A, et al. Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the chornobyl nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian-American Cohort Study[J]. Radiat Res, 2010, 174(6): 763-767.
- 陈海,毛建平.肿瘤免疫逃逸与T淋巴细胞关系的研究进展[J].中国生物工程杂志,2012,32(10):56-58.
- 杨树林,吕芳.桥本甲状腺炎合并甲状腺癌临床病理特征探讨[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(3):232-235.
- 张娜,闫凤芝,吕景,等.超声诊断桥本甲状腺炎背景中乳头状癌的相关性探讨[J].中国煤炭工业医学杂志,2015,18(3):410-412.
- 何磊,贾秀川,陈英敏,等.结节性桥本氏甲状腺炎的MSCT诊断价值[J].临床放射学杂志,2015,34(11):88-90.
- 王德双,刘素荣,穆光远,等.新诊断桥本氏甲状腺炎临床特点分析[J].辽宁中医杂志,2014,41(2):423-426.
- 李立,李兴阳.桥本氏甲状腺炎患者的抗中性粒细胞胞浆抗体检测结果分析[J].中国冶金工业医学杂志,2010,27(3):102-106.
- 赵颖波.桥本氏甲状腺炎35例临床诊治分析[J].中国实用医药,2013,8(4):58-61.