

# Advancements in Research on the Impact of Coexisting Hashimoto's Thyroiditis on the Occurrence and Progression of Thyroid Cancer

Ying Li<sup>1</sup> Haining Zhao<sup>2\*</sup>

1. Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

2. Department of Breast nail Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

## Abstract

Thyroid carcinoma (TC) is a malignancy of the endocrine system, with papillary thyroid carcinoma (PTC) being its most prevalent form. Hashimoto's thyroiditis (HT), characterized by pathological activation of the immune system against thyroid tissue, is a common autoimmune disorder. The rising incidence rates of PTC and HT have prompted ongoing debates in the academic community regarding whether these conditions share similar etiological factors or if there exists an interactive mechanism between them. Given the significant discrepancies in current research findings on the association between these two entities, this study aims to explore potential underlying connections through a review of literature on autoimmune thyroid diseases and thyroid cancer.

## Keywords

papillary thyroid carcinoma; Hashimoto's thyroiditis; pathogenesis

# 合并桥本氏甲状腺炎对甲状腺癌发生发展影响的研究进展

李莹<sup>1</sup> 赵海宁<sup>2\*</sup>

1. 青海大学研究生院, 中国·青海 西宁 810000

2. 青海大学附属医院乳甲肿瘤外科, 中国·青海 西宁 810000

## 摘要

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC), 作为内分泌系统中最常见的恶性肿瘤, 其主要亚型为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)。PTC构成了甲状腺癌病例中的绝大多数。桥本甲状腺炎 (HT) 是一种常见的自身免疫性疾病, 其特点在于免疫系统对甲状腺组织产生病理性激活。关于甲状腺乳头状癌与桥本甲状腺炎发病率的上升, 二者是否源于相似的致病因素, 抑或是存在某种相互作用机制, 仍是学界争论的热点问题。鉴于目前对于这两者关联性的具体研究成果存在显著差异, 本研究旨在通过回顾甲状腺自身免疫疾病与甲状腺癌的相关文献, 探究两者之间可能存在的内在联系。

## 关键词

甲状腺乳头状癌; 桥本甲状腺炎; 发病机制

## 1 引言

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 占有癌症病例的大约 3%<sup>[1]</sup>, 并且在女性中的发病率高达 10.1 例/每 10 万人, 远高于男性患者。在中国, 该病已成为女性中第四大常见癌症。根据病理特征, 甲状腺癌可以进一步分类为甲状腺乳头状癌 (PTC)、甲状腺滤泡状癌、甲状腺髓样癌以及未分化癌等多种类型<sup>[2]</sup>。其中, PTC 是最常见的类型, 占据了甲

状腺癌病例的 79%~94%。慢性淋巴细胞性甲状腺炎又称为自身免疫性甲状腺炎, 此病是目前最为普遍的自身免疫性疾病之一, 女男发病率比例约为 7 : 1<sup>[3]</sup>。其病理特征体表现为广泛散布的弥漫性炎症细胞 (如淋巴细胞与浆细胞) 对甲状腺滤泡的侵袭, 造成滤泡损伤, 进而促使甲状腺实质渐渐萎缩并纤维化, 最终导致滤泡的耗竭。近年来随着 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讨论的热点。

## 2 流行病学

自从 Dailey 等人于 1955 年首度揭示了 HD 与 PTC 之间的关联性以来, 这一议题便成为了学术界探讨的热点, 尤其是近年来, 两者关联性的研究成果层出不穷。Lee 等人的一项荟萃分析<sup>[3]</sup>, 对 10648 名参与者分析得出 HT 患者相较

【作者简介】李莹 (1995-), 女, 中国河南平顶山人, 在读硕士, 住院医师, 从事甲状腺和乳腺研究。

【通讯作者】赵海宁 (1973-), 男, 中国青海西宁市人, 硕士, 主任医师, 从事甲状腺和乳腺研究。

于甲状腺良性结节患者，更易发展成甲状腺癌。此外，Xu 等学者通过对 39 篇文献的综合分析发现<sup>[4]</sup>，在 2497 例 HT 患者中，伴有 HT 的甲状腺乳头状癌（PTC）患者癌变的情况更为常见。Konturek 等人的研究则指出<sup>[5]</sup>，与未伴随 HT 的 PTC 病人相比较，伴随 HT 的 PTC 病人中央区淋巴结转移的风险更高。Tomer 等人<sup>[6]</sup>在另一项包含 6428 名对象的研究中进一步证实了 HT 与甲状腺癌，尤其是甲状腺乳头状癌之间存在着某种相关性。

### 3 发病机制

#### 3.1 碘的摄入量

碘元素作为人体所需的微量元素，与甲状腺功能紧密联系。它积极参与到甲状腺激素的生物合成途径中，通过甲状腺对碘的捕获及后续的碘化物形成过程参与到众多代谢活动中，保障器官的正常成长、发育及成熟。现有文献揭示了碘摄入量与甲状腺疾病发生率之间存在着“U”型关联，这表明碘的长期缺乏与碘摄入过量均会导致脑下垂体过度分泌促甲状腺激素，进而使甲状腺肿大<sup>[7]</sup>。Harach 等人的研<sup>[8]</sup>提示我们，碘摄入量的增加与甲状腺结节的患病率提升及病情加剧现象<sup>[9]</sup>有关，间接推高了甲状腺癌的风险。这一系列证据凸显了碘摄入量控制对于甲状腺健康维护的关键作用。

#### 3.2 电离辐射

切尔诺贝利核电站发生的事故致使大气中充斥着大量放射性物质（超越了 1019 贝克勒尔的量级），放射性碘即为其中之一<sup>[10]</sup>。据统计，当时约两百万名未满 18 岁且身处高度污染区的青少年中，有大约 7000 例甲状腺癌病例被确诊。这些数据强烈表明，电离辐射与甲状腺癌的形成和发展存在紧密联系，其能够直接损伤 DNA，引起相关基因变异，并对甲状腺滤泡上皮细胞造成伤害，继而导致促甲状腺激素（TSH）水平升高，滤泡上皮细胞过度增殖，从而增加癌变风险。放射性物质，无论源自核武器、核电站泄露还是医疗检测手段（如 X 射线、CT 扫描），构成了电离辐射的主要来源。随着临床诊断技术的进步，放射性检查的应用日益频繁，人们频繁接触医疗检测等技术，即便是低剂量的辐射暴露，也可能促成甲状腺结节乃至甲状腺癌的出现。

#### 3.3 基因突变

##### 3.3.1 RET/PTC 重排

染色体 10 的长臂区域（10q11.2）中存在的 RET 基因，负责编码一种跨膜酪氨酸激酶受体。当 RET 基因的酪氨酸激酶编码区域与不同的异源基因的 5' 端异常融合时，会产生 RET/PTC 的融合基因，这种融合能够激活酪氨酸激酶的作用，形成能够异常地激活下游的 RET/PTC-RAS-BRAF 信号传导路径。此外，当 RET 原癌基因经由点突变或基因重排转变为 RET/PTC 癌基因时，它会进一步引发丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）的级联激活。这一信号通路的异常激活

与细胞的异常增殖和分化密切相关，并且是促进癌变发展的关键因素。Rhoden 等人<sup>[11]</sup>在研究中指出，大量甲状腺炎（HT）患者的 RET/PTC 基因重排频率颇高，揭示了 HT 与乳头状甲状腺癌（PTC）间存在 RET/PTC 重排的相似性。

##### 3.3.2 BRAF 原癌基因

BRAF 原癌基因，属于 RAF 基因家族的一员，负责编码 B 型丝裂原活化蛋白激酶，其在甲状腺乳头状癌（PTC）患者的突变频率颇高。尤以 BRAFV600E 变异体突出，是 PTC 中常见的突变形式之一，其与肿瘤的包膜外侵犯、颈部淋巴结转移及术后复发情况紧密相关<sup>[12]</sup>，对 PTC 患者的预后评估具有重要意义。不同 PTC 亚型中，BRAF 突变比例在 29%~83% 间大幅度波动。有研究显示，当甲状腺乳头状癌伴有弥漫性淋巴细胞浸润且血清抗甲状腺过氧化物酶阳性时，甲状腺外侵犯及 BRAF 阳性突变的发生概率减少。有回顾性研究揭示，HT 合并 PTC 的患者中，BRAF V600E 突变率下降，包膜外侵犯及中央区淋巴结转移减少，这一发现指示 HTPTC 患者具有更为早期的 TNM 分期和更佳的预后趋势。

##### 3.3.3 hOGG1 基因

hOGG1 酶是一种由 hOGG1 基因编码的酶类<sup>[13]</sup>，其功能涉及修复由自由基引发的 DNA 氧化损伤，属于碱基切除修复机制范畴。hOGG1 基因的杂合性缺失现象与头颈部肿瘤的形成有相关性。Royer 等人<sup>[14]</sup>在研究中指出，在甲状腺乳头状癌（PTC）案例中，94% 显示出 hOGG1 的杂合性缺失特征，而慢性淋巴细胞性甲状腺炎中该缺失比例达到 73%，相比之下，在良性的甲状腺结节中此现象较少见。这些关于 hOGG1 突变频率的差异性数据，进一步强化了长期存在的慢性甲状腺炎（HT）可能是促进 PTC 发生的一种假设性观点。

### 4 两者的免疫关系

#### 4.1 癌症和炎症

随着“炎症促癌”理论的兴起，人们关注到桥本甲状腺炎（HT）与甲状腺癌之间的潜在联系。当前学界探讨两者关联的路径主要分为两条：一方面，外部因素可以触发炎症反应途径；另一方面，癌基因或肿瘤发展的驱动也可能激活与炎症相关的程序。自身免疫性疾病（AID）的特点是由 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞介导的病理炎症反应，这种反应可以在多个器官或系统中引发“自我损伤”的效应，尤其是 Hashimoto's 病中，甲状腺组织逐步损伤，被释放趋化因子、细胞因子及生长因子的炎症细胞取代，这些过程多受核因子  $\kappa\beta$ （NF- $\kappa\beta$ ）转录因子调控。研究指出，在甲状腺癌案例中，免疫应答趋向于容忍状态，容许肿瘤发展；有文献证实，在慢性炎症环境下，诸如血管内皮生长因子（VEGF）、肿瘤坏死因子  $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、环氧合酶-2（COX-2）等分子能够促进新血管生成、基质重构，并抑制有效的免疫响应。

一氧化氮 (NO) 与 HMGB1 能够吸引巨噬细胞, 加速血管生成、基质重塑并削弱免疫防御。上述细胞因子在乳头状甲状腺癌 (PTC) 及 HT 患者体内均有检出, 且其浓度与炎症持续时间正相关, 它们调控着与肿瘤发展相关的信号通路, 营造利于肿瘤扩张的微环境, 加速 HT 向恶性转化的过程。

#### 4.2 肿瘤免疫微环境

肿瘤微环境 (Tumor Micro Environment, TME) 构成了肿瘤实体赖以生存的内部生态系统, 这一复杂体系涵括了组织液、微血管网络、各类间质细胞、浸润的淋巴细胞及肿瘤细胞自身等多方面要素。在桥本甲状腺炎中, 腺体微环境的典型表现是淋巴细胞与其他免疫活性细胞的浸润, 以及诸如趋化因子、细胞因子和生长因子等可溶性介质的富集, 这些因素在细胞转化和肿瘤发展进程中发挥着核心作用。相关研究在并发桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌患者样本中发现, 甲状腺癌组织常被大量的免疫反应细胞包围, 病理报告中频繁提及肿瘤周围淋巴细胞的浸润及桥本甲状腺炎组织内的淋巴细胞积累, 尽管这些淋巴细胞反应的具体特性仍不完全清楚, 但肿瘤在这样充满挑战的微环境中能够生存, 这间接反映了复杂的免疫调节机制。两者如何通过具体机制影响甲状腺癌患者的预后, 目前尚存诸多未解之谜。

### 5 内分泌因素

#### 5.1 促甲状腺激素

促甲状腺激素 (TSH) 由腺垂体的前叶分泌, 它可以促进甲状腺滤泡上皮细胞的增殖和甲状腺激素的分泌。通过与 TSH 受体结合, TSH 参与调控甲状腺细胞的增殖、分化及其功能发育。在自身免疫性破坏的情况下, 例如桥本甲状腺炎 (HT), 甲状腺功能下降会导致 TSH 的分泌增加, 进而促使甲状腺上皮细胞表达血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子。这些因子对血管新生起促进作用, 其过量分泌则可能加速癌细胞增殖, 与甲状腺癌的演化过程紧密相连。动物模型研究进一步证实特定基因操作导致小鼠出现侵袭性特征, 而这些小鼠与野生型杂交所产生的后代则未见甲状腺癌自发形成, 揭示了遗传因素与环境交互作用的重要性。

#### 5.2 雌激素

在合并 HT 的 PTC 女性病例中, 其发病率显著超出仅患 PTC 的群体, 这一现象部分归因于雌激素对致癌基因表达的促进作用, 该过程在雌激素受体调控下激活 MARK 信号传导通路, 继而加速细胞增殖, 与 C-Myc 原癌基因及 cfos 基因的活动密切相关。雌激素受体 / 体系细分为 ER $\alpha$  与 ER $\beta$  两个亚型, 其中 ER $\alpha$  扮演着抑制细胞凋亡的角色, 反之; ER $\beta$  则促进细胞凋亡并制约细胞增殖进程。在桥本氏病的病理背景下, 甲状腺组织呈现出雌激素受体的高表达特征, 这一过表达通过影响 T 淋巴细胞并干扰 Th1/Th2 平衡, 成为诱发 HT 及其他自身免疫性疾病的关键机制之一。

### 6 结语

总结来说, 涵盖免疫学、内分泌学及基因分子学等领域, 已对二者的关联性进行了阐释, 揭示了乳头状甲状腺癌 (PTC) 与桥本甲状腺炎 (HT) 之间两者在临床病理特征与遗传属性上的紧密联系。尽管如此, 学界尚未能提供决定性的证据以确证 HT 直接导致 PTC 的因果路径。因此, 深入剖析 HT 与 PTC 的发病机制, 对于 HT 合并 PTC 的早诊早治至关重要。当前, 关于癌变的分子机制依旧是研究的前沿焦点, 亟待更深层次的科研探索以达成共识。

#### 参考文献

- [1] Vargas-Uricoechea H, Nogueira J P, Pinzón-Fernández M V, et al. The usefulness of thyroid antibodies in the diagnostic approach to autoimmune thyroid disease[J]. *Antibodies*, 2023,12(3):48.
- [2] Swan K Z, Madsen S H, Bonnema S J, et al. Preoperative BRAFV600E mutation detection in thyroid carcinoma by immunocytochemistry[J]. *Apmis*, 2022,130(11):627-636.
- [3] LEE J-H, KIM Y, CHOI J-W, 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).
- [4] Xu J, Ding K, Mu L, et al. Hashimoto's Thyroiditis: A Double-Edged Sword in Thyroid Carcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022(13):801925.
- [5] Konturek A, Barczyński M, Wierzechowski W, et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis[J]. *Langenbeck's archives of surgery*, 2013(398):389-394.
- [6] Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenic?[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997,82(1):3-11.
- [7] Rebuffat S A, Nguyen B, Robert B, et al. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008,93(3):929-934.
- [8] Rhoden K J, 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 & Metabolism*, 2006,91(6):2414-2423.
- [9] Chen D, Zhang X, Li Z, et al. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages[J]. *Theranostics*, 2021,11(3):1016.
- [10] Morris L G T, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis[J]. *The American journal of surgery*, 2010,200(4): 454-461.