



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.014  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.014  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(5):606-612.

· 文献综述 ·

## 桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌相关性研究进展

粟敦涛, 欧阳辉, 李新营

(中南大学湘雅医院 甲状腺外科, 湖南 长沙 410008)

### 摘要

桥本氏甲状腺炎 (HT) 与甲状腺乳头状癌 (PTC) 的相关性以及 HT 是否会促进 PTC 的发生发展多年来是一个有争议的话题, 近年来大量研究证实 HT 与 PTC 的发生发展有着密切的关系。肿瘤的产生可以认为是肿瘤细胞本身异常的生理特性、肿瘤微环境的形成及外部环境因素影响共同作用的结果。HT 被认为是一种慢性炎症反应, 浸润在 HT 患者甲状腺周围的各种炎性细胞会损伤间质细胞的 DNA, 导致 DNA 的错误修复, 从而促进 PTC 的发生。肿瘤微环境通过影响免疫监视与肿瘤扩散在肿瘤发生和发展的不同阶段发挥关键作用。PTC 相关巨噬细胞和肥大细胞产生的趋化因子可诱导产生大量免疫细胞, 浸润性免疫细胞和 PTC 细胞之间复杂的相互作用已经成为影响 PTC 发生发展的重要因素。在分子机制方面, HT 促进 PTC 发生发展与 RET 基因的重排、p63 蛋白质的表达、RAS、BRAF 基因的突变和 PI3K/Akt 的表达相关。在免疫机制研究中, 发现 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 和 Th17 细胞在 PTC 的发生发展中起到重要的作用。内分泌方面, 长期 HT 引起促甲状腺激素 (TSH) 升高也是 PTC 发生发展以及术后复发的独立危险因素。在临床大数据方面, HT 是 PTC 发生的独立危险因素, 患有 HT 的患者中 PTC 的发病率明显升高。同时 PTC 的患者中 HT 的患病率也明显高于不患有 PTC 患者的患病率。石蜡病理中发现合并了 HT 的 PTC 结节比单纯的 PTC 结节具有更好的临床病理特征以及预后。PTC 合并 HT 的患者恶性结节多灶性发生率更高, 但 PTC 合并 HT 的恶性结节中央区淋巴结转移率更低、结节直径更小、远处转移发生率也更低。在这些患者的 PTC 结节中 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变率更低, 这说明 HT 对于 PTC 患者预后的良好保护作用。HT 和 PTC 的相关性是目前甲状腺方面的研究热点, 近几年很多学者在分子机制方面做了大量的研究。相关的临床特征可以进一步指导临床医生对于 PTC 患者临床特征和预后的判断。充分认识 HT 和 PTC 的相关性将有助于加深对 PTC 发生机制的理解, 可为 PTC 的免疫治疗提供新的思路和方法。

### 关键词

甲状腺癌, 乳头状; 桥本病; 综述  
中图分类号: R736.1

## Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: recent progress

SU Duntao, OUYANG hui, LI Xinying

(Department of Thyroid Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### Abstract

The association between Hashimoto's thyroiditis (HT) and papillary thyroid carcinoma (PTC) and whether

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073262)。

收稿日期: 2020-11-27; 修订日期: 2021-04-14。

作者简介: 粟敦涛, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事甲状腺基础与临床方面的研究。

通信作者: 李新营, Email: lixinying@csu.edu.cn

HT can promote the occurrence and development of PTC have been a controversial topic for many years. In recent years, many studies have confirmed that there is a close relationship between HT and the occurrence and development of PTC. Tumorigenesis can be regarded as the joint outcome of the abnormal features of tumor cells, the influences of the formation of tumor microenvironment and external environmental factors. HT is considered as a chronic inflammatory reaction, and various inflammatory cells infiltrating around the thyroid gland of HT patients will damage the DNA of interstitial cells, leading to the wrong repair of DNA, thus promoting the occurrence of PTC. Tumor microenvironment plays a key role in different stages of tumorigenesis and development of tumors by affecting immune surveillance and tumor diffusion. Chemokines produced by PTC-associated macrophages and mast leukocytes can induce the production of various immune cells. The complex interaction between infiltrating immune cells and PTC cells has become an important factor affecting the occurrence and development of PTC. In terms of molecular mechanism, HT promoting the occurrence and development of PTC is related to RET gene rearrangement, p63 protein expression, RAS, BRAF gene mutation and PI3K/Akt expression. In the aspect of immune mechanism, CD3+, CD4+ and Th17 cells were found to play important roles in the occurrence and development of PTC. As for the endocrine aspect, the increase of thyroid-stimulating hormone (TSH) caused by long-term HT is also an independent risk factor for the occurrence, development, and postoperative recurrence of PTC. As regards to the big clinical data, HT is an independent risk factor for PTC, and the incidence rate of PTC was significantly higher in patients with HT. At the same time, the prevalence of HT in patients with PTC was significantly higher than that in patients without PTC. Paraffin pathology found that patients with PTC nodules and concomitant HT had better clinicopathologic features and prognosis than those with lone PTC nodules. The patients with PTC and HT had a higher incidence of multifocality of malignant nodules, but the patients with PTC and HT had a lower incidence of central lymph node metastasis, smaller nodule diameter and lower incidence of distant metastasis. The mutation rate of BRAF<sup>V600E</sup> gene was lower in PTC nodules of these patients, which indicate that HT have a good protective effect on the prognosis of PTC patients. The correlation between HT and PTC is a hot topic in thyroid research. In recent years, many scholars have conducted a lot of studies on the molecular mechanism. Relevant clinical features can further guide clinicians to judge the clinical characteristics and prognosis of PTC patients. Fully understanding the correlation between HT and PTC will help to deepen the understanding of the pathogenesis of PTC and provide new ideas and methods for immunotherapy of PTC.

**Key words** Thyroid Cancer, Papillary; Hashimoto Disease; Review

**CLC number:** R736.1

桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 的病理表现主要为弥漫性淋巴细胞浸润, 又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 是最常见的甲状腺自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。以甲状腺体积增加、实质的淋巴细胞浸润、甲状腺功能减退以及血清相关特异性抗体升高为特征。甲状腺癌是目前全球范围内发病率上升最快的内分泌实体恶性肿瘤, 其发病率已列世界女性恶性肿瘤的第5位, 在我国位列第4位<sup>[2-3]</sup>。甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是最常见的甲状腺癌, 由于彩超的普及, 甲状腺结节的检出率逐年上升, 近年来 PTC 合并 HT 的发病率也迅速增长<sup>[4-5]</sup>。早在 1955 年 HT 与 PTC 的联系就由 Dailey 等<sup>[6]</sup>首次提出, 但是 HT

与 PTC 的相关性以及 HT 是否会促进 PTC 的发生发展多年来是一个有争议的话题。尽管长期的慢性炎症会促进恶性肿瘤的发生发展这一理论早在肺癌、肠癌等恶性肿瘤中被证实<sup>[7]</sup>, 但是这一理论在 HT 与 PTC 中并没有较完整的体现, 其中相关的机制还有待阐明。现就 HT 与 PTC 的相关性以及 HT 合并 PTC 临床病理特征等方面做一综述。

## 1 HT 与 PTC 的诊断

### 1.1 HT 的诊断

HT 主要根据患者血清中特异性甲状腺相关抗体 [甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球

蛋白抗体 (TgAb) ]以及病理特征综合进行诊断,血清中TPOAb以及TgAb水平的升高是HT重要的诊断标准。大部分(80%~90%)的HT患者体内存在TPOAb水平超过正常范围,血清中TPOAb水平超过正常范围诊断HT的敏感性为90%。而TgAb在约60%~80%的患者中存在,诊断HT的敏感度不如TPOAb<sup>[8]</sup>。由于TgAb可干扰血清中Tg的测量,临床上更多的同时测量TgAb和Tg用于监测PTC的复发<sup>[9]</sup>。也有学者认为TgAb是初期免疫反应的表现,TPOAb是初期免疫后反应的结果,类似免疫升级一样抗体在体内先后出现<sup>[9]</sup>。

颈部超声已经成为甲状腺疾病患者最常用检查手段,HT患者最典型的多普勒超声为图像特点为弥漫性低回声以及不均质回声,回声强度和周围带状肌相似。HT患者常伴有双侧甲状腺对称性增大,晚期时甲状腺质地较硬。这是甲状腺内淋巴细胞增多以及纤维组织增生的结果<sup>[10]</sup>。Pedersen等<sup>[11]</sup>通过对485例超声表现为的患者以及100名正常甲状腺回声正常的患者彩超表现以及血清抗体分析后得出:弥漫性低回声这一超声特征对甲状腺自身免疫性疾病的阳性预测值为88.3%,阴性预测值为93%,并且这一超声特征比血清TPOAb升高出现更早,能比TPOAb更早的预测甲状腺功能障碍。

HT的组织病理变化既包括甲状腺滤泡周围的间质,也包括甲状腺细胞本身,并有不同的表现形式。HT经典的组织病理变化为增大、灰白、坚硬的甲状腺,其显微镜下病理学表现为甲状腺滤泡广泛被浆细胞和淋巴细胞浸润,形成清晰的淋巴细胞生发中心。其中淋巴细胞和甲状腺细胞紧密接触,促进免疫细胞对甲状腺的破坏,同时伴有不同程度的细胞间质纤维化,随着病程的延长甲状腺的硬度越来越高<sup>[12]</sup>。HT发展到一定时间后由于自身甲状腺相关抗体(TPOAb、TgAb)对甲状腺细胞的损害,病变的甲状腺组织被大量浆细胞、淋巴细胞和纤维组织所取代<sup>[13]</sup>。

## 1.2 PTC 的诊断

超声引导下甲状腺穿刺活检是PTC主要的诊断方式之一<sup>[14]</sup>。超声是甲状腺结节首选的检查方式,超声可以观察到结节的大小、形态是否规则、是否有钙化、纵横比是否>1以及是否突出包膜等特征,这些超声征象可以初步评价并判断结节的良恶性<sup>[15]</sup>。超声检查的优势之一是其属于无创检查,尽管近年来超声分辨率以及清晰度有了进一步提高,超声诊断的准确率仍受制于操作者

经验。超声引导下甲状腺细针穿刺活检(FNAB)是诊断甲状腺结节良恶性最准确的方法之一,这是一项可于门诊完成的低风险、低花费的检查方法。结合超声检查能够更好地确定结节的大小和位置,更有目的的选择那些具有恶性征象的结节进行穿刺。将超声技术和甲状腺细针活检技术有机结合起来,可以极大的提高细针穿刺的准确性以及减少诊断性的甲状腺手术。因此这种技术已经成为管理和评估甲状腺结节最好的手段。对于超声检查以及FNAB检查最终不能确定的结节,经过手术标本的慢石蜡结果可确诊<sup>[16]</sup>。

## 2 HT 与 PTC 相关性的可能机制

### 2.1 慢性炎症反应导致甲状腺癌的发生

HT是一种自身免疫性疾病,不止是针对肿瘤的一种特异性免疫反应,其本质上是一种持续的慢性炎症反应。有学者<sup>[17]</sup>认为在慢性炎症的过程中,在趋化因子,细胞因子等多种因素的作用下,HT患者的甲状腺细胞周围会诱导各种炎性细胞浸润,进一步损伤间质细胞的DNA,为PTC的发生创造有利的条件。最近的一项研究基因表达实验已经证实了甲状腺免疫淋巴细胞的浸润与DNA错误修复之间有着较强的相关性<sup>[18]</sup>。另一方面,恶性肿瘤产生认为是肿瘤细胞本身异常的生理特性、肿瘤微环境的形成及外部环境因素影响共同作用的结果<sup>[19]</sup>,肿瘤微环境通过影响免疫监视和肿瘤扩散在肿瘤发生和发展的不同阶段发挥关键作用<sup>[20-21]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞和肥大细胞产生的趋化因子可诱导产生大量免疫细胞,而相对应产生的免疫细胞则参与了PTC的发生<sup>[22-23]</sup>。总的来说,浸润性免疫细胞和肿瘤细胞之间复杂的相互作用已经成为影响肿瘤发生发展的重要因素。

### 2.2 分子机制

目前关于HT和PTC两者之间的分子机制仍然是一个热点讨论的问题。一些研究发现HT促进PTC发生发展与一些肿瘤标志物相关:RET基因的重排、p63蛋白质的表达、RAS、BRAF基因的突变和PI3K/Akt的表达<sup>[20, 24]</sup>。研究发现RET基因融合而诱导产生癌蛋白的二聚/寡聚体,这些重排将会导致RET基因组成性激活。当在缺乏配体的情况下,点突变和基因重排都会导致RET基因酪氨酸激酶活性的激活。最近有研究进一步发现来自RET基因酪氨酸激酶结构域和异源基因区域的重排会促进PTC的发生发展<sup>[25]</sup>。

此外, 还有研究发现了HT和PTC之间的免疫介导的分子机制。认为PTC的发生发展是由慢性炎症状态下免疫细胞产生的细胞介质引起的<sup>[26]</sup>。最近几项研究发现CD3+, CD4+和Th17细胞在PTC的发生发展中起到重要的促进作用<sup>[27-28]</sup>。之前的研究认为在同时患有PTC和HT的患者中, 细胞免疫对PTC的发生发展并无明显的促进作用<sup>[29]</sup>, 最新研究<sup>[30]</sup>表明体液免疫与HT仍有相关性。

### 2.3 促甲状腺激素 (TSH) 升高促进 PTC 的发生发展

TSH是由腺垂体分泌的一种促进甲状腺激素分泌的激素, 同时TSH的升高是PTC发生发展以及术后复发的独立危险因素<sup>[31]</sup>, 血清中甲状腺相关抗体与PTC的发生发展密切相关<sup>[32-33]</sup>。TSH不仅是甲状腺激素产生的内源性刺激因子, 同时也是甲状腺细胞的生长因子, 即使在正常范围内的TSH升高也会增加PTC发生的风险<sup>[34]</sup>。HT患者血清中升高的甲状腺特异性抗体可破坏正常的甲状腺组织。随着病程时间的推移, 大部分患者将发生甲状腺功能减退, 通过机体负反馈使血清TSH升高, 长期的TSH升高状态也会促进PTC的发生发展。

## 3 HT 与 PTC 之间的相关性

### 3.1 HT 与 PTC 之间的相关性

自从1955年第一次提出PTC和HT的相关性以来, 越来越多的学者研究了两者之间的相关性。但是关于HT和PTC的相关性尚有争议, 早期一些研究得出HT和甲状腺癌发生并不相关。在D'Avanzo等<sup>[35]</sup>的病例对照研究中, 包含了399例甲状腺癌患者以及617例非甲状腺癌的患者, 结果并未发现甲状腺癌和HT的相关性 ( $RR=2.8$ ,  $95\% CI=0.6\sim 12.4$ )。之前的研究关于HT的诊断均通过甲状腺细针穿刺得到。细胞学病理的诊断过程易受多种因素的影响, 细胞病理检查的准确率往往低于手术标本的准确率。在HT和血清甲状腺自身抗体存在情况下, 淋巴细胞的浸润增加甲状腺细胞的异型性, 使得细针穿刺下的甲状腺细胞诊断的准确性降低<sup>[36-38]</sup>。近年来认为PTC与HT相关且HT会促进PTC的发生这一观点越来越受到人们的认可。Rodis等<sup>[39]</sup>回顾性的分析了由多中心收集的6 069例甲状腺手术的患者, 结果发现HT和PTC密切相关, PTC在HT患者的手术标本中更常见。和之前的研究结果一致的认为HT会促进PTC的发生发展。

### 3.2 在 HT 患者中 PTC 的发病率更高

有学者发现HT会促进PTC发生, 在HT患者中PTC的发病率更高。一项收集了近年来HT和PTC相关性的大样本的Meta分析中, 有27项研究被纳入。其中包含了18项甲状腺手术标本的研究, 6项甲状腺细针穿刺标本的研究。一共纳入了76 281例患者, HT患者中PTC的平均发生率在1.12%~40.11%之间。在不同类型标本中均支持PTC和HT相关且HT的患者中PTC的发病率更高。虽然不同的研究存在异质性, 但最终结论发现与没有HT的患者相比, 患有HT的患者PTC的发病率更高, 并得出HT是PTC发生的危险因素 ( $OR=2.12$ ,  $95\% CI=1.78\sim 2.52$ )<sup>[40]</sup>。

### 3.3 在 PTC 的患者中 HT 的发病率更高

研究发现在PTC的患者中HT的发病率更高。一项包含了从1955—2016年的36项研究<sup>[41]</sup> (64 628例患者) 的系统回顾中发现: 在PTC患者组中, HT患者组相比对照组的相对危险度为2.26, 在HT患者组中, PTC患者组相比对照组的RR为1.40。研究发现在PTC患者中HT的患病率是高于非PTC患者的, 同时在HT患者中PTC的发病率是高于不患有HT的患者的, 差异均有统计学意义。

## 4 HT 合并 PTC 的临床病理特征以及预后

### 4.1 合并 HT 的 PTC 结节具有更好的临床病理特征

HT与PTC的相关性不仅仅体现在发病率上, 同时患有HT和PTC患者的PTC结节具有更好的临床病理特征。甲状腺癌手术中的结节大小、转移的淋巴结的数目、恶性结节是否有腺外侵犯、是否有远处转移、是否有BRAF<sup>V600E</sup>基因的突变均关系到PTC术后治疗方案的选择以及复发风险的大小。Lee等<sup>[42]</sup>通过分析2 928例同时患有PTC和HT的患者甲状腺结节的临床病理特征发现这些患者的PTC结节的灶性和腺外侵犯发生率更高。结合了这两个危险因素综合分析后得出同时患有PTC和HT患者的预后优于单纯的PTC患者。这与国内Zhu等<sup>[43]</sup>提出的观点一致, 其还发现HT降低了PTC患者中央区淋巴结转移的风险。关于同时患有HT和PTC患者的淋巴结转移特征有学者提出相反的观点, 分析血清中甲状腺相关抗体和临床病理特征后得出: 甲状腺自身免疫性抗体阳性的PTC患者中央区有更多的阳性淋巴结, 这是PTC远处转移的保护因素<sup>[4]</sup>。由于HT的患者中央区反应性增生的淋巴结增多而导致术中清扫出更多的淋巴结, 阳性

淋巴结的检出个数会大大增加。也有研究发现HT有利于PTC的预后和复发风险的降低<sup>[44]</sup>。

#### 4.2 合并HT的PTC结节具有更好的预后

HT合并PTC的患者具有更好预后表现<sup>[25]</sup>。Selek等<sup>[45]</sup>分析了577例PTC患者和293例结节性甲状腺肿患者血清中TPOAb、TgAb的水平后发现与没有甲状腺自身免疫性疾病的患者相比,HT合并PTC患者的肿瘤直径更小、肿瘤突出腺体被膜的发生率更低、TNM分期更早,从而得出同时患有HT和PTC的患者拥有更好的预后的结论。Girardi等<sup>[46]</sup>一项长达11年的横断面研究也提出了相同的观点。在Moon等<sup>[47]</sup>的一项包含了71项研究的Meta分析中,综合评价了PTC合并HT的患者在淋巴结转移、肿瘤腺外侵犯、结节多灶性等方面的临床病理特征。在44 034例PTC患者的临床病理特征中综合分析得出HT是PTC结节腺外侵犯,中央区淋巴结转移,以及远处转移的保护因素,是结节多灶性的独立危险因素。结节多灶性是肿瘤的特征而不是甲状腺癌进展的危险因素,所以此研究认为患有HT的PTC患者比单纯的PTC患者表现出更好的临床病理特征和更好的预后。在Dong等<sup>[48]</sup>的研究中,HT患者体内高TPOAb水平(>1 300 Ku/L)是多灶性PTC的有效预测指标。研究设计不同,样本量的不同以及研究指标的不同是造成不同结果的原因。

#### 4.3 合并HT的PTC结节BRAF<sup>V600E</sup>突变率更低

与PTC相关的另一个常见的致癌基因为BRAF<sup>V600E</sup>,其突变率在PTC的患者中突变率较高。最近研究发现BRAF<sup>V600E</sup>突变在伴有HT的PTC患者中突变率更低<sup>[49]</sup>。BRAF<sup>V600E</sup>基因突变是PTC中最常见的突变,与肿瘤腺外侵犯,淋巴结转移以及术后复发显著相关<sup>[50]</sup>。其也是甲状腺癌患者预后的一个重要影响因素,在BRAF<sup>V600E</sup>基因突变的PTC患者中恶性结节多灶性发生率更高、侵袭性更强、转移的恶性淋巴结数目更多<sup>[51]</sup>。Zeng等<sup>[52]</sup>的一项回顾性研究发现同时患有HT和PTC的患者肿瘤中BRAF<sup>V600E</sup>基因突变率更低、中央区阳性淋巴结数目较少以及腺外侵犯的发生率更低。Kim等<sup>[53]</sup>同样认为BRAF<sup>V600E</sup>基因突变在PTC合并HT的患者中相比单纯PTC较少发生,发现HT是PTC患者侵袭性降低的影响因素。更好地临床病理特征以及更好的临床表现预示着更好地预后以及更低的复发率。

总之,关于PTC与HT之间发生发展基本机制尚需要进一步的研究,PTC合并HT的患者具有更好的临床病理特征和预后表现。为了更好地验证HT和PTC预后之间的联系,仍然需要进行进一步

的大型的队列研究以及长期随访的前瞻性研究。

#### 参考文献

- [1] Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2017, 27(5):597-610. doi: 10.1089/thy.2016.0635.
- [2] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2):1-13. doi: 10.12151/JMCM.2021.02-01.
- [3] 金凯,夏亮,张树远,等. 甲状腺癌转移诊断及治疗的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1266.R.20210514.1526.030.html>. [网络首发] Advances in Diagnosis and Treatment of Brain Metastases from Thyroid Cancer[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2021, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1266.R.20210514.1526.030.html>. [Online ahead of print]
- [4] Shen CT, Zhang XY, Qiu ZL, et al. Thyroid autoimmune antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: a double-edged sword?[J]. *Endocrine*, 2017, 58(1):176-183. doi: 10.1007/s12020-017-1401-7.
- [5] 程若川,刘文. 厚积薄发——中国甲状腺肿瘤临床数据库分级质量管理的建议与思考[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(11):1285-1292. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.001.
- [6] Cheng RC, Liu W. Breakthrough through accumulation: suggestions and reflections on hierarchical quality management of thyroid cancer clinical database in China[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(11):1285-1292. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.001.
- [7] Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. *AMA Arch Surg*, 1955, 70(2):291-297. doi: 10.1001/archsurg.1955.01270080137023.
- [8] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1):27-41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
- [9] Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.
- [10] Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6):1050-1057. doi: 10.3904/kjim.2018.289.
- [10] Gan T, Randle RW. The Role of Surgery in Autoimmune Conditions

- of the Thyroid [J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(4):633–648. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.005.
- [11] Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2000, 10(3):251–259. doi: 10.1089/thy.2000.10.251.
- [12] Lee JM, Ha J, Jo K, et al. Risk factors for hypothyroidism in euthyroid thyroid nodule patients with lymphocytic thyroiditis on fine needle aspiration cytology[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(6):1287–1296. doi: 10.3904/kjim.2017.177.
- [13] Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
- [14] 高立霓, 张敏, 杨大雁, 等. 分化型甲状腺癌术前原发肿物超声特征与术后颈部淋巴结转移的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(5):630–635. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.05.017.
- Gao LN, Zhang M, Yang DY, et al. Relationship of preoperative ultrasonic features of the primary mass of differentiated thyroid carcinoma and postoperative cervical lymph node metastasis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(5):630–635. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.05.017.
- [15] 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*, 2016, 26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [16] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医学装备协会外科装备分会甲状腺外科装备委员会. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3):241–244. doi:10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2018.03.01.
- Chinese Thyroid Association, Specialized Committee of Thyroid Disease of Chinese Research Hospital Association, Committee of Thyroid Surgery of Surgery Branch of China Association of Medical Equipmen. Expert consensus and operational guidelines for ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (2018 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(3):241–244. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005–2208.2018.03.01.
- [17] Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64:135–146. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.019.
- [18] Nicolson N G, Brown T C, Korah R, et al. Immune cell infiltrate-associated dysregulation of DNA repair machinery may predispose to papillary thyroid carcinogenesis[J]. *Surgery*, 2020, 167(1):66–72. doi: 10.1016/j.surg.2019.02.024.
- [19] 郑晋, 苏婷婷, 李永盛, 等. 非编码RNA在胃癌中的作用机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(4):471–481. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2021.04.012.
- Zheng J, Su TT, Li YS, et al. Roles of noncoding RNAs in gastric cancer: recent advances[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(4):471–481. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2021.04.012.
- [20] Means C, Clayburgh D R, Maloney L, et al. Tumor immune microenvironment characteristics of papillary thyroid carcinoma are associated with histopathological aggressiveness and BRAF mutation status[J]. *Head Neck*, 2019, 41(8):2636–2646. doi: 10.1002/hed.25740.
- [21] Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):541–550. doi: 10.1038/s41591–018–0014-x.
- [22] Brück O, Keränen M, Dufva O, et al. T cells and cancer—why do the killers become exhausted?[J]. *Duodecim*, 2016, 132(21):1984–1992.
- [23] Caruana I, Simula L, Locatelli F, et al. T lymphocytes against solid malignancies: winning ways to defeat tumours[J]. *Cell Stress*, 2018, 2(8):200–212. doi: 10.15698/cst2018.07.148.
- [24] Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3):184–199. doi: 10.1038/nrc3431.
- [25] Boi F, Pani F, Mariotti S. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies[J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(4):178–186. doi: 10.1159/000468928.
- [26] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015:979167. doi: 10.1155/2015/979167.
- [27] Konca Degertekin C, Aktas Yilmaz B, Balos Toruner F, et al. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Cytokine*, 2016, 80:13–17. doi: 10.1016/j.cyto.2016.02.011.
- [28] Zeng R, Lyu Y, Zhang G, et al. Positive effect of ROR $\gamma$ t on the prognosis of thyroid papillary carcinoma patients combined with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10):3011–3024.
- [29] Sulaieva O, Seleznirov O, Shapochka D, et al. Hashimoto's thyroiditis attenuates progression of papillary thyroid carcinoma: deciphering immunological links[J]. *Heliyon*, 2020, 6(1):e03077. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03077.
- [30] Kang S, Kang J, Shen H, et al. Advances in regulatory B cells in autoimmune thyroid diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107770. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107770.
- [31] Grani G, Ramundo V, Verrienti A, et al. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2019, 66(1):43–50. doi: 10.1007/s12020–019–02051–3.
- [32] Krátký J, Ježková J, Kosák M, et al. Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study[J]. *Int J Endocrinol*, 2018,

- 2018:9793850. doi: 10.1155/2018/9793850.
- [33] Lee IS, Hsieh AT, Lee TW, et al. The Association of Thyrotropin and Autoimmune Thyroid Disease in Developing Papillary Thyroid Cancer[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017:5940367. doi: 10.1155/2017/5940367.
- [34] Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Could Serum TSH Levels Predict Malignancy in Euthyroid Patients Affected by Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology?[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:7543930. doi: 10.1155/2020/7543930.
- [35] D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, et al. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995, 4(3):193–199.
- [36] Mulder MB, Khazeni KC, Sussman MS, et al. Chronic Lymphocytic Thyroiditis May Lower Accuracy of AUS/FLUS Cytopathology in Surgical Patients[J]. *J Surg Res*, 2020, 245:244–248. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.068.
- [37] Silva de Moraes N, Stuart J, Guan H, et al. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(4):791–800. doi: 10.1210/je.2018-00427.
- [38] Meng C, Hinkle L E, Wang W, et al. Hashimoto's thyroiditis elicits decreased diagnostic efficacy of thyroid nodule ultrasound-guided fine needle aspiration[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(9):3474–3482.
- [39] Paparodis RD, Karvounis E, Bantouna D, et al. Incidentally Discovered Papillary Thyroid Microcarcinomas Are More Frequently Found in Patients with Chronic Lymphocytic Thyroiditis Than with Multinodular Goiter or Graves' Disease[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4):531–535. doi: 10.1089/thy.2019.0347.
- [40] Lai X, Xia Y, Zhang B, et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):62414–62424. doi: 10.18632/oncotarget.18620.
- [41] Resende de Paiva C, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, et al. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients[J]. *Front Oncol*, 2017, 7:53. doi: 10.3389/fonc.2017.00053.
- [42] Lee I, Kim HK, Soh EY, et al. The Association Between Chronic Lymphocytic Thyroiditis and the Progress of Papillary Thyroid Cancer[J]. *World J Surg*, 2020, 44(5):1506–1513. doi: 10.1007/s00268-019-05337-9.
- [43] Zhu F, Shen YB, Li FQ, et al. The Effects of Hashimoto Thyroiditis on Lymph Node Metastases in Unifocal and Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Chinese Cohort Study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6):e2674. doi: 10.1097/MD.0000000000002674.
- [44] Song E, Oh HS, Jeon MJ, et al. The value of preoperative antithyroidperoxidase antibody as a novel predictor of recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(6):1414–1420. doi: 10.1002/ijc.31944.
- [45] Selek A, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Thyroid autoimmunity: is really associated with papillary thyroid carcinoma?[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3):1677–1681. doi: 10.1007/s00405-016-4414-6.
- [46] Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease?[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2015, 81(3):283–287. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.04.006.
- [47] 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]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(4):473–484. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.473.
- [48] Dong S, Xie XJ, Xia Q, et al. Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8):1786–1795.
- [49] 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.
- [50] Choi EK, Chong A, Ha JM, et al. Clinicopathological characteristics including BRAF V600E mutation status and PET/CT findings in papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(1):73–79. doi: 10.1111/cen.13335.
- [51] Lee YK, Park KH, Park SH, et al. Association between diffuse lymphocytic infiltration and papillary thyroid cancer aggressiveness according to the presence of thyroid peroxidase antibody and BRAF mutation[J]. *Head Neck*, 2018, 40(10):2271–2279. doi: 10.1002/hed.25327.
- [52] Zeng RC, Jin LP, Chen ED, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF(V600E) mutation status in papillary thyroid cancer[J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1):E1019–1025. doi: 10.1002/hed.24149.
- [53] Kim SK, Woo JW, Lee JH, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis and BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(1):27–34. doi: 10.1530/ERC-15-0408.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 粟敦涛, 欧阳辉, 李新营. 桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌相关性研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(5):606–612. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.014

Cite this article as: Su DT, Ouyang H, Li XY. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(5):606–612. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.014