



· 论 著 ·

甲状腺乳头状癌伴发桥本甲状腺炎的临床研究

张 艳^{1,2,3}, 王文栋^{1,2}, 兰霞斌^{1,2,3}, 陈 超^{1,2,3}

1. 中国科学院大学附属肿瘤医院头颈肿瘤外科, 浙江 杭州 310022 ;
2. 浙江省肿瘤医院头颈肿瘤外科, 浙江 杭州 310022 ;
3. 浙江省头颈肿瘤转化医学研究重点实验室, 浙江 杭州 310022

[摘要] 背景与目的: 甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 和桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 的发病率均呈上升趋势, 两者之间的关系已成为目前研究的热点。探讨PTC和HT之间的关系。方法: 回顾性分析2014—2015年期间在中国科学院大学附属肿瘤医院头颈肿瘤外科行甲状腺癌手术的首诊患者306例, 术后病理学检查均明确诊断为PTC, 其中术后病理学确诊伴发HT者42例, 比较伴发HT与未伴发HT患者的临床病理学特征。结果: PTC患者女性发病年龄高于男性 (46.2岁 vs 41.9岁)。相较于与未伴发HT的PTC患者, 伴发HT的患者中女性比例更高 (93% vs 77%), 中央区淋巴结数目较多 [(5.0±3.4) 枚 vs (2.5±2.7) 枚], 术前促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 水平较高 [(3.28±1.91) μ U/mL vs (2.12±1.29) μ U/mL], 术前抗甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 阳性率较高 (55% vs 14%), 术前甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibodies, TgAb) 阳性率较高 (69% vs 13%)。发生中央区淋巴结转移的患者中, 中央区淋巴结转移数目与中央区淋巴结总数显著相关 (Pearson相关系数=0.582)。多因素logistic回归分析发现, 男性、低龄、被膜侵犯是PTC患者中央区淋巴结转移的独立危险因素。结论: 伴发HT对PTC患者的预后无显著影响。伴发HT的PTC患者TSH水平显著偏高, 提示HT可能是PTC发病风险因素之一。中央区淋巴结转移数目与中央区淋巴结总数相关, 推测PTC淋巴结转移可能与淋巴结炎症反应相关。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 桥本甲状腺炎; 促甲状腺激素; 中央区淋巴结; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.12.005

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)12-0948-07

Clinical analysis of papillary thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis ZHANG Yan¹⁻³, WANG Wendong^{1,2}, LAN Xiabin¹⁻³, CHEN Chao¹⁻³ (1. Department of Head and Neck Surgery, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China; 3. Key Laboratory of Head and Neck Cancer Translational Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China)

Correspondence to: CHEN Chao E-mail: Lancet2000@msn.com

[Abstract] **Background and purpose:** The incidences of papillary thyroid carcinoma (PTC) and Hashimoto's thyroiditis (HT) both have been continuously increasing, and their relationship is the hot topic in current academic world. This research aimed to investigate the clinicopathologic relationship between PTC and HT. **Methods:** A retrospective analysis was conducted based on clinicopathologic data of 306 patients who underwent first thyroid carcinoma radical resection in Department of Head and Neck Surgery, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences from 2014 to 2015. All patients were histologically diagnosed as having papillary thyroid carcinoma, and 42 patients were histologically diagnosed with concomitant Hashimoto's thyroiditis. **Results:** Female patients were elder than male patients (46.2 years vs 41.9 years). Compared with PTC patients without HT, PTC patients with concomitant HT had a greater female preponderance (93% vs 77%), more central lymph nodes (5.0±3.4 vs 2.5±2.7), elevated preoperative level of thyroid-stimulating hormone (TSH) [(3.28±1.91) μ U/mL vs (2.12±1.29) μ U/mL], and increased positive rate of thyroid peroxidase antibody (TPOAb) (55% vs 14%) and thyroglobulin antibody (TgAb) (69% vs 13%).

基金项目: 国家自然科学基金 (81702645); 浙江省基础公益研究计划项目 (LGJ18H160002)。
通信作者: 陈 超 E-mail: Lancet2000@msn.com

Among PTC patients with central lymph node metastasis, the number of metastatic central lymph nodes significantly correlated with the total number of central lymph nodes (Pearson correlation coefficient=0.582). Multivariate logistic analysis indicated that male, younger age and extrathyroidal extension were risk factors of central lymph node metastasis in PTC patients. **Conclusion:** The presence of HT is not a prognostic factor for PTC. Elevated TSH level in PTC patients with concomitant HT suggests HT may be one of the risk factors for PTC. The correlation of metastatic central lymph node number and total central lymph node number suggests lymphadenitis may be a risk factor of lymph node metastasis for PTC.

[Key words] Papillary thyroid carcinoma; Hashimoto's thyroiditis; Thyroid-stimulating hormone; Central lymph node; Prognosis

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤，也是近10年内发病率增长较快的恶性肿瘤之一^[1]。2006年—2016年，全球甲状腺癌的发病率增长50%^[1-2]。在中国，甲状腺癌已成为30岁以下年轻女性最高发的恶性肿瘤^[3]。甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）是甲状腺癌最常见的病理学类型，占有甲状腺癌的85%左右^[4]。PTC发病率近几十年来不断升高^[5]。桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis, HT）又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎，是最常见的一种自身免疫性甲状腺炎^[6]。在近10多年内HT发病率逐年增高，与PTC发病率的变化一致，因此有学者推测两者之间存在一定的关系^[7]。1955年，Dailey等^[8]最早报道HT和PTC之间的关系，之后又有众多学者对两者之间的关系进行深入研究，但研究结果一直存在争议。一些学者认为HT和PTC具有一定的相关性，而另一些学者则认为两者之间无显著相关性。本文回顾性分析306例PTC手术患者的临床及病理学资料，探讨HT与PTC的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2014—2015年期间在中国科学院大学附属肿瘤医院头颈肿瘤外科行甲状腺癌手术的首诊患者，将研究对象根据是否伴发HT进行分组及比较分析。符合以下条件者纳入本研究：① 术后病理学检查明确诊断为PTC；② 外科首诊病例，术前未接受过其他肿瘤相关治疗；③ 未合并其他恶性肿瘤；④ 既往无甲状腺或颈部淋巴结手术史；⑤ 采用开放性甲状腺手术方式。

1.2 术前检查

应用西门子Centaur XP全自动化学发光免疫分析仪检测促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）、抗甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody, TPOAb）及甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibody, TgAb）。正常值参考范围TSH为0.380 ~ 4.340 μ U/mL、TPOAb为0.0 ~ 60.0 U/mL、TgAb为0.0 ~ 60.0 U/mL。应用罗氏E601全自动电化学发光免疫分析仪检测甲状腺球蛋白（thyroglobulin, Tg），正常值参考范围为1.40 ~ 78.00 ng/mL。

1.3 手术方法

手术方式为单侧甲状腺腺叶（或双侧甲状腺腺叶）及峡部切除、同侧中央区淋巴结清扫。若临床诊断或淋巴结穿刺细胞学诊断侧颈部淋巴结转移，需同期行治疗性颈淋巴结清扫术。手术均由经验丰富且有较高资质的本院头颈肿瘤外科医师完成。根据美国甲状腺协会（American Thyroid Association, ATA）指南，中央区淋巴结清扫范围上界至环状软骨、下界至无名静脉、外侧至动脉鞘、后方达椎前筋膜，包括气管前淋巴结、喉前淋巴结及甲状腺周围淋巴结。

1.4 病理学诊断

HT及PTC诊断以术后病理学检查结果为依据，由本院病理科医师统一出具报告。所有患者术后病理学诊断结果均明确报告PTC，同时报告HT或淋巴细胞性甲状腺炎者定义为PTC伴发HT组，其余定义为PTC组。病理学报告详细描述肿瘤最大直径、甲状腺被膜侵犯情况、病灶数目、淋巴结位置和数目、淋巴结转移情况。肿瘤病理学分期采用2017年第8版美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）分化型甲状腺癌分期指南。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件处理研究数据, 定量资料采用*t*检验或Wilcoxon秩和检验, 分类资料采用卡方检验或Fisher精确概率检验, 相关性分析采用Spearman等级相关分析, 多因素分析采用二元logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PTC患者的临床病理学特点

本研究共有PTC患者306例, 其中男性63例, 女性243例, 男女比例约为1:4。患者年龄为18~71岁, 中位年龄为46岁, <55岁246例, ≥ 55 岁60例。女性PTC患者占总患者群的79% (243例), 平均年龄为(46.2±10.6)岁, 年龄范围为18~71岁, 中位年龄为47岁。男性PTC患者占总发病患者群的21% (63例), 平均年龄为(41.9±11.3)岁, 年龄范围为20~64岁, 中位年龄为42岁。女性患者发病的平均年龄较男性患者大, 且两者之间差异有统计学意义 ($P=0.005$)。

本研究中, 306例PTC患者肿瘤最大直径范围为0.1~4.0 cm, 平均值为(0.7±0.3) cm; 甲状腺乳头状微小癌262例, 占85.6%; 甲状腺被膜侵犯142例, 占46.4%; 多发病灶50例, 占比16.3%。中央区淋巴结清扫所得的中央区淋巴结数目范围为0~18枚, 平均值为(2.8±2.9)枚。中央区淋巴结转移69例, 占比22.5%, 中央区淋巴结转移数目范围为1~16枚, 平均值为(2.2±2.4)枚。无侧颈部淋巴结转移或远处转移病例。肿瘤分期I期296例, 占96.7%; II期10例, 占3.3%。

2.2 单因素分析比较PTC伴发HT组和PTC组之间的特点

本研究中, PTC伴发HT的患者42例 (PTC+HT组), 占总样本的13.7%, PTC未伴发HT的患者264例 (PTC组), 占总样本的86.3%。PTC+HT组内女性患者占93% (39例), PTC组内女性患者占77% (204例), PTC+HT组内女性比例显著高于PTC组 ($P=0.022$)。PTC+HT组平均发病年龄 (45.1±9.4) 岁, PTC组平均发病

年龄 (45.3±11.1) 岁, 两组间差异无统计学意义 ($P=0.913$)。在病理学检查结果方面比较, 两组数据在肿瘤最大直径、是否微小癌、被膜侵犯、病灶数目、中央区淋巴结转移及肿瘤分期方面无显著差异。PTC+HT组中央区淋巴结数目的平均值为(5.0±3.4)枚, 而PTC组的平均值为(2.5±2.7)枚, 较PTC+HT组显著减少 ($P=0.000$, 表1)。

在实验室检查方面比较, PTC+HT组TSH均值为(3.28±1.91) $\mu\text{U}/\text{mL}$, PTC组为(2.12±1.29) $\mu\text{U}/\text{mL}$, PTC+HT组TSH均值显著高于PTC组 ($P=0.000$)。PTC+HT组内TPOAb阳性比例为55%, TgAb阳性比例为69%, 均显著高于PTC组 (TPOAb阳性14%, TgAb阳性13%) ($P=0.000$)。Tg阳性比例在两组之间差异无统计学意义 ($P=0.752$, 表2)。

表 1 PTC+HT组和PTC组的临床病理学特点

Variable	PTC+HT (N=42)	PTC (N=264)	P value
Gender <i>n</i> (%)			0.022
Male	3 (7)	60 (23)	
Female	39 (93)	204 (77)	
Age/year	45.1 ± 9.4	45.3 ± 11.1	0.913
Size of largest focus <i>D</i> /cm	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.5	0.100
Microcarcinoma <i>n</i> (%)			0.623
Yes	37 (88)	225 (85)	
No	5 (12)	39 (15)	
Extrathyroidal extension <i>n</i> (%)			0.869
Yes	20 (48)	122 (46)	
No	22 (52)	142 (54)	
Focality <i>n</i> (%)			0.653
Unifocal	34 (81)	222 (84)	
Multifocal	8 (19)	42 (16)	
Central lymph node metastasis <i>n</i> (%)			0.852
Yes	9 (21)	60 (23)	
No	33 (79)	204 (77)	
Number of metastatic central lymph node <i>n</i>	0.6 ± 1.3	0.5 ± 1.5	0.376
Number of central lymph node <i>n</i>	5.0 ± 3.4	2.5 ± 2.7	0.000
Staging <i>n</i> (%)			1.000
I	41 (98)	255 (97)	
II	1 (2)	9 (3)	

表 2 PTC+HT组和PTC组术前实验室检查指标

Tab. 2 Preoperative laboratory results of PTC+HT group and PTC group

Variable	PTC+HT (N=42)	PTC (N=264)	P value
TSH z_{β} /μU·mL ⁻¹	3.28 ± 1.91	2.12 ± 1.29	0.000
TPOAb n(%)			0.000
Positive	23 (55)	37 (14)	
Negative	19 (45)	227 (86)	
TgAb n(%)			0.000
Positive	29 (69)	35 (13)	
Negative	13 (31)	229 (87)	
Tg n(%)			0.752
Positive	2 (5)	21 (8)	
Negative	40 (95)	243 (92)	

2.3 PTC中央区淋巴结转移与HT的关系

在本次研究的306例PTC患者中，发生中央区淋巴结转移的pN_{1a}患者共有69例，淋巴结转移数目范围为1~16枚，中位数为1枚，四分位数为（1枚，2枚），88%的pN_{1a}患者中央区淋巴结转移数目为1~3枚。PTC+HT组pN_{1a}患者为9例，中央区淋巴结转移数目范围为1~6枚，中位数为2枚，四分位数为（2枚，3枚）。PTC组pN_{1a}患者为60例，中央区淋巴结转移数目范围为1~16枚，中位数为1枚，四分位数为（1枚，2枚）。两组间进行Wilcoxon秩和检验，结果显示在pN_{1a}病例中PTC+HT组的中央区淋巴结转移数目显著大于PTC组（ $P=0.017$ ）。对69例pN_{1a}病例进行中央区淋巴结数目和中央区淋巴结转移数目的相关性分析。结果显示，中央区淋巴结数目和中央区淋巴结转移数目存在显著相关性（Spearman相关系数为0.582， $P=0.000$ ，图1）。

2.4 多因素logistic回归分析影响PTC中央区淋巴结转移的因素

本研究通过多因素logistic回归分析影响PTC中央区淋巴结转移的因素，其中患者性别、年龄和甲状腺被膜是否侵犯对PTC中央区淋巴结转移有显著影响（ $P < 0.05$ ），而是否伴发HT、肿瘤最大直径及是否多发病灶对PTC中央区淋巴结转移无显著影响（ $P > 0.05$ ）。男性PTC患者出现中央区淋巴结转移的概率是女性的2.5倍（OR=2.538）。年龄与PTC中央区淋巴结转移呈负相关（OR=0.971），即患者年龄越小，出现中

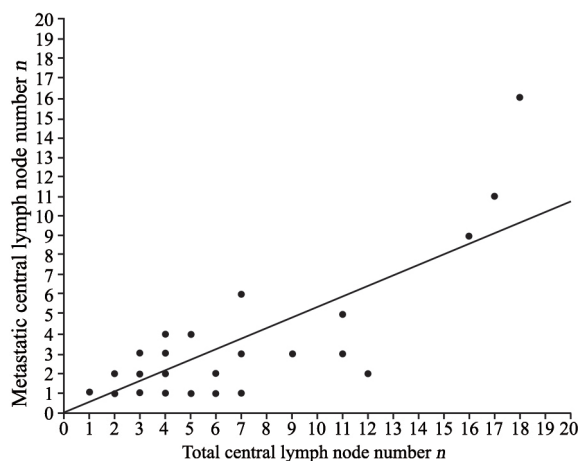


图 1 中央区淋巴结总数和中央区淋巴结转移数目相关性

Fig. 1 Correlation of metastatic central lymph node number and total central lymph node number

央区淋巴结转移的风险越大。肿瘤侵犯甲状腺被膜者出现中央区淋巴结转移的概率是甲状腺被膜未受侵患者的2.5倍（OR=2.486，表3）。

表 3 PTC中央区淋巴结转移的多因素回归分析

Tab. 3 Multivariate regression analysis of factors associated with central lymph node metastasis in PTC

Variable	P value	OR	95% CI
Gender	0.005	2.538	1.331-4.840
Age	0.027	0.971	0.946-0.997
With or without HT	0.841	1.090	0.471-2.522
Size of largest focus	0.184	1.438	0.841-2.460
Focality	0.264	1.502	0.736-3.064
Extrathyroidal extension	0.004	2.486	1.336-4.626

3 讨 论

甲状腺癌是目前头颈部最常见的恶性肿瘤,也是女性人群中高发的恶性肿瘤之一^[9]。女性甲状腺癌标化发病率是男性的2.5~4.0倍^[10-11]。本研究中女性PTC患者是男性的4倍,与既往文献报道相符^[10-11]。多数研究者认为,甲状腺癌发病年龄在两性之间差异有统计学意义^[12-13],但也有研究发现男性发病年龄较女性平均晚1.5岁^[14]。本研究中,女性PTC患者发病的平均年龄较男性大4.3岁。由于本研究对象仅为PTC,与既往研究中甲状腺癌的定义有所差异。虽然甲状腺癌中乳头状癌的比例高达70%~96%^[12,14],但不能排除其他病理学类型的影响,建议今后开展大样本、多中心的研究,明确PTC发病年龄在两性之间的差异。

在流行病学研究中,PTC和HT的相关性已得到一致认可,HT人群中PTC发病率显著增高^[15-16]。同时也有许多研究者在分子基因水平发现两者之间的联系^[17-19]。*RET/PTC*基因重排是PTC发生过程中的特异性标志,多项研究结果报道*RET/PTC*基因重排在HT患者中也存在,甚至在Wirtschafter等^[17]的研究中发现*RET/PTC*基因重排在HT患者中的发生率高达90%。

在HT对PTC预后影响方面的研究目前尚有较多争议,较为主流的观点认为PTC伴发HT预后较好^[20-21]。Lee等^[22]通过对38项研究中10 648例PTC病例的临床病理学资料进行Meta分析发现,PTC伴发HT在女性中高发(OR=2.7)、多灶性发生率高(OR=1.5)、甲状腺被膜外侵发生率低(OR=1.3)及淋巴结转移率低(OR=1.3),此外无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)显著增高。伦语等^[23]通过分析676例PTC资料发现,PTC伴发HT组的肿瘤直径显著小于未伴发HT组[(1.84±0.93) cm vs (2.24±1.38) cm, $P < 0.001$]、TNM III/IV分期的比例显著低于未伴发HT组(7.0% vs 20.5%, $P=0.001$)。

此外,也有部分研究结果发现是否伴发

HT对PTC的预后无显著影响。Gul等^[24]及Mazokopakis等^[25]通过对甲状腺癌手术患者的临床病理学资料分析发现是否伴发HT对甲状腺癌患者的组织病理学检查结果无显著影响。茅建娅等^[26]通过对495例PTC病例的临床病理学分析发现,PTC伴发HT组与未伴发HT组相比,在肿瘤发病年龄、淋巴结转移、多灶性及是否微小癌方面差异无统计学意义。本研究发现,PTC伴发HT在女性中多见,但在肿瘤发病年龄、肿瘤最大直径、是否微小癌、是否多灶性、中央区淋巴结转移及肿瘤分期方面与未伴发HT的PTC无显著差别。因此,目前尚不能明确HT对PTC的生物学行为有显著影响。

HT又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,病变以甲状腺内大量淋巴细胞、浆细胞浸润及广泛代替甲状腺实质为特征^[6]。本研究发现,PTC伴发HT病例中央区淋巴结数目显著增多,与甲状腺内炎症细胞反应密切相关。关于HT对PTC中央区淋巴结转移的影响,目前仍有较大的争议。孙文文等^[27]的研究发现PTC伴发HT患者中央区淋巴结转移发生率较低(20.4% vs 38.3%, $P=0.008$),伦语等^[23]的研究则认为PTC伴发HT患者淋巴结转移率与未伴发HT患者无显著差异(39.5% vs 40.3%, $P=0.874$),而郑荆洲等^[28]的研究发现甲状腺微小癌伴发HT为颈侧区淋巴结转移及颈侧区合并中央区淋巴结转移的独立危险因素。本研究结果显示,PTC伴发HT组与未伴发HT组中央区淋巴结转移率无显著差别,此外,多因素logistic回归分析结果同样显示,HT和中央区淋巴结转移无显著相关性。但对发生中央区淋巴结转移的69例PTC患者进行进一步研究发现,伴发HT组淋巴结转移数目显著大于未伴发HT组($P=0.017$),通过相关性分析发现中央区淋巴结转移数目与中央区淋巴结总数显著相关($P=0.000$)。伴发HT的PTC患者中央区淋巴结数目显著增多,若有中央区淋巴结转移,其转移淋巴结的数目也显著增多,因此,PTC伴发HT的患者中央区淋巴结清扫必须彻底。

HT是一种自身免疫性甲状腺疾病,血清检测时存在多种自身免疫性抗体,其中以TPOAb和TgAb最为常见。本研究中PTC伴发HT组TgAb和TPOAb阳性比例显著增高,与HT的临床特征相符。TgAb和TPOAb对甲状腺癌的影响目前尚有较大争议。Paparodis等^[29]研究发现在HT患者中,TPOAb滴度较高者甲状腺癌发生率较低,推测TPOAb是抑制甲状腺癌发生的保护因素。而伦语等^[23]的研究则认为TgAb和TPOAb是PTC发生的危险因素。

HT甲状腺实质不断受到破坏,导致甲状腺功能减退,反馈性引起患者体内TSH水平升高。伦语等^[23]及刘友忠等^[30]的研究均发现伴发HT的PTC患者TSH浓度较未伴发HT的患者显著升高。本研究中PTC伴发HT组的TSH平均浓度为 $(3.28 \pm 1.91) \mu\text{U/mL}$,显著高于未伴发HT组的 $(2.12 \pm 1.29) \mu\text{U/mL}$,与既往研究结果相符。TSH是调节甲状腺上皮细胞增殖及功能的生长因子,TSH水平升高是促进PTC发生的危险因素。因此,HT患者TSH水平升高可能是其PTC发病率增高的主要原因之一。

目前HT与PTC之间的关系无明确定论。本研究结果显示,PTC伴发HT预后无显著改善或恶化。与部分学者提出的HT改善PTC预后的结论相悖,建议进行多中心及前瞻性的研究进一步验证。本研究结果显示,HT患者TSH水平显著升高,提示HT患者发生PTC的风险显著增加,建议密切随访。本研究发现PTC中央区淋巴结转移数目与中央区淋巴结总数相关,而中央区淋巴结总数与HT显著相关,我们推测PTC淋巴结转移可能与淋巴结炎症反应相关,但目前无充分的临床数据和分子生物学理论支持,需要进一步通过临床及实验室研究证实。本研究缺乏侧颈部淋巴结转移及远处转移相关资料,我们推测与体检早期发现甲状腺癌的概率增高和早期治疗的比例增高有关,此外也可能与本院就诊患者选择偏好有关,我院甲状腺癌首诊患者较少,侧颈部淋巴结转移或远处转移二次手术的患者较多,建议行多中心研究,

并且纳入二次手术患者的资料,以进一步分析PTC与HT之间的关系。

[参 考 文 献]

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1553-1568.
- [2] 李斐,李舍予. 全球甲状腺癌疾病负担 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(26): 3155-2159.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADA P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] FERRARI S M, FALLAHI P, ELIA G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019 [Epub ahead of print].
- [5] SIPOS J A, MAZZAFERRI E L. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(6): 395-404.
- [6] 郭慕依. 病例学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2005: 264.
- [7] 陈军, 王富华, 王育林, 等. 1 120例甲状腺癌合并甲状腺疾病的病例分析 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(1): 50-52.
- [8] DAILEY M E, LINDSAY S, SKAHEN R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland [J]. *AMA Arch Surg*, 1955, 70(2): 291-297.
- [9] KWEON S S, SHIN M H, CHUNG I J, et al. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43 (10): 1039-1046.
- [10] 周峰, 吴春晓, 郑莹, 等. 1981—2010年上海市市区甲状腺癌的发病趋势 [J]. *环境与职业医学*, 2015, 32(11): 997-1002.
- [11] 宋凯, 杜灵彬, 李辉章, 等. 2000—2009年浙江省肿瘤登记地区甲状腺癌发病和死亡情况分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(6): 493-496.
- [12] 季新强, 孙俊勇, 刘晶, 等. 北京大学肿瘤医院1996—2015年甲状腺癌手术患者临床病理资料回顾性研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(27): 3360-3365.
- [13] 杜倩, 于莉莉, 赵晶, 等. 1 393例甲状腺癌临床特点分析 [J]. *中国病案*, 2016, 17(2): 64-67.
- [14] 顾海雁, 朱菁, 丁建辉, 等. 1973—2013年上海市徐汇区甲状腺癌发病趋势和生存分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(6): 508-513.
- [15] 闫慧娟, 谷伟军, 杨国庆, 等. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌关系的临床研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(4): 302-306.
- [16] KIM K W, PARK Y J, KIM E H, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Head Neck*, 2011, 33(5): 691-695.

- [17] WIRTSCHAFTER A, SCHMIDT R, ROSEN D, et al. Expression of the *RET/PTC* fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis [J] . *Laryngoscope*, 1997, 107(1): 95-100.
- [18] SHEILS O M, O' EARY J J, UHLMANN V, et al. *RET/PTC-1* activation in Hashimoto thyroiditis [J] . *Int J Surg Pathol*, 2000, 8(3): 185-189.
- [19] ELISEI R, ROMEI C, VORONTSOVA T, et al. *RET/PTC* rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3211-3216.
- [20] KIM E, KIM W G, KIM W B, 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.
- [21] HUANG B Y, HSEUH C, CHAO T C, et al. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence [J] . *Endocr Pathol*, 2011, 22(3): 144-149.
- [22] 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] . *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(3): 343-349.
- [23] 伦 语, 吴小雨, 辛世杰, 等. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌关系的临床研究 [J] . *中国普通外科杂志*, 2014, 23(5): 584-590.
- [24] 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.
- [25] MAZOKOPAKIS E E, TZORTZINIS A A, DALIERAKI-OTT E I, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study [J] . *Hormones (Athens)*, 2010, 9(4): 312-317.
- [26] 茅建娅, 王 薇, 别克扎提, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的临床病理研究 [J] . *中国普通外科杂志*, 2016, 25(5): 665-669.
- [27] 孙文文, 李秧秧, 钟 申, 等. 甲状腺乳头状癌中桥本甲状腺炎与颈部中央区淋巴结转移的关系 [J] . *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(11): 906-909.
- [28] 郑荆洲, 童传明, 吴高松, 等. 微小甲状腺癌合并桥本甲状腺炎的临床病理及颈淋巴结转移特征 [J] . *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11): 1557-1560.
- [29] PAPANODIS R, IMAN S, TODOROVA-KOTEVA K, et al. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer [J] . *Thyroid*, 2014, 24(7): 1107-1114.
- [30] 刘友忠, 于 洋, 赵 翠, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的临床生物学特性分析 [J] . *中华普通外科杂志*, 2013, 28(4): 256-258.

(收稿日期: 2019-09-20 修回日期: 2019-11-15)