



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**"Συσχετισμός της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (HT) με το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC): κλινικοπαθολογικοί και μοριακοί δείκτες για την ανάδειξη της HT ως πιθανό προδιαθεσικό αλλά και προγνωστικό δείκτη της νόσου"**

**Σταυρούλα Δασκαλάκη**

**Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων**

**Π.Μ.Σ. Κλινική Βιοχημεία - Μοριακή Διαγνωστική**

**ΑΘΗΝΑ 2024**





**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**

**SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES**

**DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**MEDICAL LABORATORY SECTION**

**DOCTORAL (PhD) THESIS**

**Association of Hashimoto's Thyroiditis (HT) with Papillary Thyroid Carcinoma (PTC):  
Clinicopathological and molecular markers for identifying HT as a possible  
predisposing and prognostic marker of the disease.**

**Stavroula Daskalaki**

**Medical laboratory Scientist**

**Master in Science, Clinical Biochemistry and Molecular Diagnostics**

**ATHENS 2024**



### **Επιβλέπουσα**

Ανθούλη- Αναγνωστοπούλου Φραγκίσκη	Ομότιμη Καθηγήτρια	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
--	--------------------	--------------------------------	---------------------------------

### **Συμβουλευτική Τριμελής Επιτροπή**

Ανθούλη- Αναγνωστοπούλου Φραγκίσκη	Ομότιμη Καθηγήτρια	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
--	--------------------	--------------------------------	---------------------------------

Βενετίκου Μαρία	Καθηγήτρια	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
-----------------	------------	--------------------------------	---------------------------------

Μπελούκας Απόστολος	Αναπληρωτής Καθηγητής	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
---------------------	-----------------------	--------------------------------	---------------------------------

### **Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή**

Ανθούλη- Αναγνωστοπούλου Φραγκίσκη	Ομότιμη Καθηγήτρια	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
--	--------------------	--------------------------------	---------------------------------

Βενετίκου Μαρία	Καθηγήτρια	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
-----------------	------------	--------------------------------	---------------------------------

Μπελούκας Απόστολος	Αναπληρωτής Καθηγητής	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
---------------------	-----------------------	--------------------------------	---------------------------------

Χανιώτης Δημήτριος	Καθηγητής	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
--------------------	-----------	--------------------------------	---------------------------------

Νίνος Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
--------------------	-----------------------	--------------------------------	---------------------------------

Παπαναστασίου Αναστάσιος	Επίκουρος Καθηγητής	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
-----------------------------	---------------------	--------------------------------	---------------------------------

Θαλασσινός Νικόλαος	Επίκουρος Καθηγητής	Τμήμα Ιατρικής	Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
---------------------	---------------------	----------------	---------------------------------

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα»,

Ν. 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2

## Δήλωση συγγραφέα διδακτορικής διατριβής

Η κάτωθι υπογεγραμμένη, Σταυρούλα Δασκαλάκη του Ιωάννη, υποψήφια διδάκτορας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: Είμαι συγγραφέας και δικαιούχος των πνευματικών δικαιωμάτων επί της διατριβής και δεν προσβάλλω τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων. Για τη συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής δεν χρησιμοποίησα ολόκληρο ή μέρος έργου άλλου δημιουργού ή τις ιδέες και αντιλήψεις άλλου δημιουργού χωρίς να γίνεται αναφορά στην πηγή προέλευσης (βιβλίο, άρθρο από εφημερίδα ή περιοδικό, ιστοσελίδα κ.λπ.). Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διδακτορικού διπλώματός μου.

Η δηλούσα



Σταυρούλα Δασκαλάκη

## ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### **Φραγκίσκη Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου**

Ομότιμη Καθηγήτρια .....

Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠαΔΑ, Επιβλέπουσα

### **Απόστολος Μπελούκας**

Αναπληρωτής Καθηγητής,

Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠαΔΑ, .....

Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

### **Δημήτριος Χανιώτης**

Καθηγητής, .....

Πρόεδρος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠαΔΑ

### **Κωνσταντίνος Νίνος**

Αναπληρωτής Καθηγητής, .....

Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠαΔΑ

### **Αναστάσιος Παπαναστασίου**

Επίκουρος Καθηγητής, .....

Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠαΔΑ

### **Νικόλαος Θαλασσινός**

Επίκουρος Καθηγητής, .....

Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠαΔΑ



## Πρόλογος

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στο Τομέα Ιατρικών Εργαστηρίων, του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής υπό την επίβλεψη της Ομότιμης Καθηγήτριας κα Φραγκίσκη Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου, Κατεύθυνση Ιατρικά Εργαστήρια, Εργαστήριο Ανατομίας-Παθολογικής Ανατομίας & Φυσιολογίας-Διατροφής (Ε.Α-ΠΑ & Φ.Δ.), με την πολύτιμη βοήθεια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Γ.Ν.Α ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ με Διευθύντρια την κα. Γεωργία Καφίρη, κατά το χρονικό διάστημα 2019-2024.

Αρχικά θέλω να ευχαριστήσω τον Πρόεδρο του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Καθηγητή κ. Δημήτριο Χανιώτη, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω αυτή τη διδακτορική διατριβή.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα Ομότιμη Καθηγήτρια κα Φραγκίσκη Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα διδακτορική διατριβή. Την ευχαριστώ ιδιαίτερα για όλη την βοήθεια, την καθοδήγηση, την υποστήριξη, τις πολύτιμες συμβουλές της, την αμέριστη πρακτική και ηθική στήριξη της καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής, καθώς και για την άμεση ανταπόκριση και συμπαράσταση της, στις όποιες δυσκολίες προέκυψαν.

Πολλές ευχαριστίες στα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, την Καθηγήτρια κα Μαρία Βενετίκου και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Απόστολο Μπελούκα, για τη συμμετοχή τους στη τριμελή συμβουλευτική επιτροπή καθώς και για την βοήθεια τους στον πειραματικό σχεδιασμό της μελέτης, τον χρόνο που μου αφιέρωσαν και τις εύστοχες παρατηρήσεις και διορθώσεις του κειμένου της παρούσας διατριβής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Ιπποκράτειο κα Γεωργία Καφίρη, για την συμβολή της στον σχεδιασμό, την εύρεση και την συλλογή των περιστατικών που ήταν καθοριστική για την περάτωση αυτής της διατριβής.

Θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω την Προϊσταμένη Παραϊατρικού Τομέα του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Ιπποκράτειο κα. Ευθυμία Παύλου, για την αμέριστη βοήθειά

της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διατριβής και την συμβολή της στην επαγγελματική μου εξέλιξη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω και στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, τον Καθηγητή και Πρόεδρο του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών κ. Δημήτριο Χανιώτη, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Νίνο, τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αναστάσιο Παπαναστασίου και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Νικόλαο Θαλασσινό για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην επιτροπή.

Ευχαριστίες σε όλα τα μέλη του Τομέα Ιατρικών Εργαστηρίων για τη φιλοξενία και βοήθεια που μου πρόσφεραν.

Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα τους συναδέλφους Τεχνολόγους Ιατρικών Εργαστηρίων του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Ιπποκράτειο, Ιωάννης Μανώλης, Πωλίνα Χατζηδάκη, Μαρία Μαρτζίκου και Σαλώμη Βασιλάτου, καθώς και τις συναδέλφους Τεχνολόγους Ιατρικών Εργαστηρίων του τμήματος Αιμόστασης του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Ιπποκράτειο, κυρίες Σιουμάλα Μαρία και Γιαννιώτη Αρετή για την πολύτιμη βοήθεια τους.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου για την στήριξη, την ηθική συμπαράσταση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν όλο αυτό το διάστημα.

Σταυρούλα Δασκαλάκη

Οκτώβριος 2024

## Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα διδακτορικής διατριβής .....	iii
Πρόλογος.....	v
Περίληψη.....	x
Abstract .....	xii
Συνοτομογραφίες .....	xv
Γενικό Μέρος-Εισαγωγή.....	1
1. Θυρεοειδής Αδένας.....	1
1.1. Ανατομία θυρεοειδούς αδένος .....	1
1.1.1. Δομή και ιστολογία.....	1
1.1.2. Νεύρωση .....	2
1.1.3. Αγγείωση .....	2
1.1.4. Εμβρυολογία .....	3
1.2 Φυσιολογία θυρεοειδούς αδένος .....	4
1.2.1. Σύνθεση-Έκκριση ορμονών θυρεοειδούς και ομοιόσταση Ιωδίου .....	4
1.2.2 Κυκλοφορία και ρύθμιση ορμονών του θυρεοειδούς.....	7
1.2.3 Μεταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών.....	8
1.2.4. Δράση των θυρεοειδικών ορμονών .....	8
2. Καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς .....	10
2.1 Βρογχοκήλη .....	10
2.2 Θυρεοειδικό αδένωμα .....	11
2.3 Θυρεοειδίτιδες .....	12
2.4 Αυτοάνοσα νοσήματα θυρεοειδούς .....	12
2.4.1. Αυτοανοσία θυρεοειδούς .....	12
2.4.2. Νόσος Graves.....	16
2.4.3 Θυρεοειδίτιδα Hashimoto.....	18
2.4.3.1 Επιδημιολογία .....	18
2.4.3.2 Παθογένεια-Παράγοντες Κινδύνου .....	19
2.4.3.3 Ιστοπαθολογική εικόνα .....	22
2.4.3.4 Κλινική εικόνα .....	23
2.4.3.5 Διάγνωση.....	24
2.4.3.6 Θεραπεία .....	25

3. Κακοήθεις παθήσεις του θυροειδούς .....	27
3.1. Επιδημιολογία .....	27
3.2. Παράγοντες κινδύνου .....	29
3.3. Διάγνωση καρκίνου θυροειδούς.....	32
3.4. Ιστολογική ταξινόμηση και ταξινόμηση κατά TNM .....	34
3.4.1. Θηλώδεις καρκίνωμα .....	36
3.4.1.1 Επιδημιολογία .....	36
3.4.1.2 Ιστοπαθολογική εικόνα .....	38
3.4.1.3 Παθογένεια .....	42
3.4.1.4 Κλινική εικόνα .....	48
3.4.1.5 Διάγνωση.....	48
3.4.1.6 Διαφορική Διάγνωση.....	49
3.4.1.7 Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση του PTC .....	50
3.4.1.8 Θεραπεία.....	54
3.4.1.9 Πρόγνωση.....	55
3.4.2. Θυλακιώδεις καρκίνωμα .....	56
3.4.3. Μυελοειδές καρκίνωμα .....	58
3.4.4. Αναπλαστικό καρκίνωμα.....	61
3.4.5. Καρκίνωμα από κύτταρα Hürthle.....	62
3.4.6. Άλλα νεοπλάσματα του θυροειδούς.....	63
4. Συσχετισμός της θυροειδίτιδας Hashimoto με το θηλώδεις καρκίνωμα του θυροειδούς (PTC) .....	64
4.1. Παθογενετική σύνδεση της θυροειδίτιδας Hashimoto (HT) με το θηλώδεις καρκίνωμα του θυροειδούς (PTC).....	69
Ειδικό Μέρος.....	74
5. Σκοπός .....	74
6. Υλικά και Μέθοδοι .....	74
6.1 Σχεδιασμός της μελέτης, ασθενείς και κλινικά δείγματα .....	74
6.2 Μέθοδοι .....	77
6.2.1 Ποσοτικός προσδιορισμός θυροειδικών ορμονών και αντιθυροειδικών αντισωμάτων.....	77
6.2.1.1 Ολική Θυροξίνη (Total T4).....	78
6.2.1.2 Ελεύθερη Θυροξίνη (Free T4) .....	80

6.2.1.3 Ολική Τριϊωδοθυρονίνη (Total T3).....	81
6.2.1.4 Ελεύθερη Τριϊωδοθυρονίνη (Free T3).....	83
6.2.1.5 Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH).....	84
6.2.1.6 Αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg) .....	86
6.2.1.7 Αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO).....	88
6.2.1.8 Παραθορμόνη (PTH).....	89
6.2.2 Ανοσοϊστοχημική χρώση ΗΜΒΕ 1 .....	91
6.3 Στατιστική Ανάλυση.....	95
7. Αποτελέσματα .....	96
8. Συζήτηση Αποτελεσμάτων .....	105
9. Συμπεράσματα .....	119
Βιβλιογραφία.....	122

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Το θηλώδες καρκίνωμα (PTC) είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του θυρεοειδή και η Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) το πιο κοινό φλεγμονώδες νόσημα του θυρεοειδούς. Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί τόσο για το αν η συνύπαρξη τους είναι τυχαία, όσο και για το αν ο ρόλος του HT στην ανάπτυξη του PTC είναι προδιαθεσικός, προστατευτικός ή επιβαρυντικός. Παρά τις εντατικές προσπάθειες, παραμένει ακόμα άγνωστο αν η HT συνδέεται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του PTC αλλά και αν μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη πρόγνωσης του συγκεκριμένου καρκινικού τύπου. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση ιστοπαθολογικών και κλινικών δεδομένων, που λήφθηκαν από ασθενείς με HT, PTC, και PTC+HT, για την διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της HT με το PTC.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση ιστοπαθολογικών και κλινικών δεδομένων, ασθενών με HT, PTC, και PTC+HT, για την διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της HT με το PTC.

**Μεθοδολογία:** Στη μελέτη συμμετείχαν 114 ασθενείς (67 με PTC, 29 με PTC+HT και 18 με HT). Έγινε πλήρης καταγραφή των κλινικοπαθολογικών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων τους συγκεκριμένα μελετήθηκαν: η ηλικία, το φύλο, το μέγεθος, η εντόπιση, η διαφοροποίηση του όγκου, η πολυεστιακότητα του καρκίνου (Multifocality), η εξωθυρεοειδική επέκταση, η έκταση της χειρουργικής αφαίρεσης, η μετάσταση στους τοπικούς λεμφαδένες, οι απομακρυσμένες μεταστάσεις και η σταδιοποίηση του νοσήματος (TNM). Επίσης μετρήθηκαν οι εξής θυρεοειδικές ορμόνες και θυρεοειδικά αντισώματα: η ολική Θυροξίνη (T4), η ελεύθερη Θυροξίνη (FT4), η Τριϊωδοθυρονίνη (T3), η ελεύθερη Τριϊωδοθυρονίνη (FT3), η Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), τα αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-TG), τα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) και η Παραθορμόνη (PTH). Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη HBME 1 πραγματοποιήθηκε σε ιστολογικές τομές ασθενών για την επιβεβαίωση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς και την διαφοροδιάγνωση του από άλλους θυρεοειδικούς καρκίνους. Ακολούθησε

στατιστική επεξεργασία για την εύρεση συσχετίσεων ανάμεσα στο PTC και την HT και στις διάφορες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.

**Αποτελέσματα:** Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με PTC εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές για την TSH και τα αυτοαντισώματα Anti-TG και Anti-TPO ( $0.81\pm 0.65$ ,  $8.14\pm 4.24$ ,  $10.44\pm 2.78$ , αντίστοιχα), ενώ υψηλότερες τιμές αυτών των δεικτών παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Hashimoto ( $2.11\pm 1.67$ ,  $237.99\pm 33.15$ ,  $631.29\pm 27.25$ , αντίστοιχα). Η παρατηρούμενη διακύμανση στα επίπεδα των TSH, Anti-TG και Anti-TPO στις τρεις κατηγορίες ασθενών που μελετήθηκαν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.002$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  αντίστοιχα). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και όταν στην στατιστική ανάλυση συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς που πάσχουν μόνο από PTC και αυτοί που πάσχουν από HT+PTC. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων των TSH ( $1.71\pm 1.37$ ,  $p=0.031$ ), Anti-TG ( $80.97\pm 14.24$ ,  $p < 0.001$ ) και Anti-TPO ( $176.03\pm 27.18$ ,  $p < 0.001$ ) στους ασθενείς με PTC και Hashimoto.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων αποκάλυψε επίσης οι ασθενείς με HT+PTC αφενός έχουν όγκους μικρότερου μεγέθους ( $0.70\pm 0.25$ ,  $p=0.015$ ) και μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου ( $44.31\pm 13.56$ ,  $p < 0.001$ ). Η δοκιμασία chi-square αποκάλυψε επίσης ότι η πλειοψηφία των ασθενών με HT+PTC ήταν γυναίκες ( $p=0.023$ ). Επιπλέον το 66.7% των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες είχαν PTC και Hashimoto ( $p=0.002$ ), ενώ η πλειοψηφία των ασθενών με διήθηση κάψας (57.1%) ανήκε στην ομάδα αυτών που έπασχαν από PTC+HT ( $p=0.032$ ). Τέλος, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε εξωθυρεοειδική επέκταση κυρίως (86.7%) σε ασθενείς με PTC μόνο ( $p=0.015$ ).

**Συμπεράσματα:** Συνολικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποκάλυψαν ότι το PTC όταν συνυπάρχει με HT είναι μια λιγότερο επιθετική νόσος με μικρότερους όγκους και χαμηλότερη συχνότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης. Αρκετοί δείκτες καλής πρόγνωσης της PTC συνδέονται ειδικά με την παρουσία θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Σε ασθενείς με HT, το θηλώδες καρκίνωμα τείνει να είναι νόσος νεότερης ηλικίας, ο πρωτοπαθής όγκος είναι συχνά μικρός και η συχνότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης χαμηλότερη. Παρόλα αυτά η συνύπαρξη HT με PTC

σχετίστηκε με αυξημένη διήθηση των περιφερικών λεμφαδένων και της θυρεοειδικής κάψας. Επίσης τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν την διαφορετική κατανομή ανάλογα με το φύλο, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών με HT+ PTC ήταν γυναίκες.

## **Abstract**

**Background:** Papillary carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid cancer and Hashimoto's Thyroiditis (HT) the most common inflammatory thyroid disease. The coincidental coexistence or the possible predisposing, protective or aggravating role of HT in the development of PTC have been repeatedly examined. Despite intensive efforts, it remains unknown whether HT is associated with the development and progression of PTC, or if it can serve as a reliable prognostic indicator for this specific type of cancer. The aim of this study was to evaluate histopathological and clinical data obtained from patients with HT, PTC, and PTC+HT, in order to investigate the potential correlation between HT and PTC.

**Aim:** The aim of the present study is to evaluate histopathological and clinical data, obtained from patients with HT, PTC, and PTC+HT and to investigate the possible association of HT with PTC.

**Methodology:** Study cohort consisted of 114 patients (67 PTC, 29 PTC+HT and 18 HT). A complete recording of the clinicopathological and clinical laboratory data was conducted. Specifically, the following were studied: age, gender, tumor size, location, tumor differentiation, multifocality of the cancer, extra-thyroidal extension, extent of surgical removal, metastasis to local lymph nodes, distant metastases, and disease staging (TNM). Additionally, the following thyroid hormones and thyroid antibodies were measured: total thyroxine (T4), free thyroxine (FT4), triiodothyronine (T3), free triiodothyronine (FT3), thyroid-stimulating hormone (TSH), Anti-Thyroglobulin antibodies (anti-TG), Anti-Thyroid Peroxidase antibodies (anti-TPO), and parathyroid hormone (PTH). The immunohistochemical staining for the HBME-1 protein was performed on histological sections from patients to confirm



the diagnosis of papillary thyroid carcinoma and to differentiate it from other thyroid cancers. Statistical analysis followed to reveal possible correlations between PTC and HT and the various clinicopathological parameters.

**Results:** It was observed that patients with PTC exhibited lower values for TSH and the autoantibodies Anti-TG and Anti-TPO ( $0.81\pm 0.65$ ,  $8.14\pm 4.24$ ,  $10.44\pm 2.78$ , respectively), while higher values of these markers were noted in patients suffering from Hashimoto's disease ( $2.11\pm 1.67$ ,  $237.99\pm 33.15$ ,  $631.29\pm 27.25$ , respectively). The observed variation in the levels of TSH, Anti-TG, and Anti-TPO among the three categories of patients studied is statistically significant ( $p=0.002$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Similar results were obtained when patients suffering only from PTC and those with HT+PTC were included in the statistical analysis. Specifically, a statistically significant increase in the levels of TSH ( $1.71\pm 1.37$ ,  $p=0.031$ ), Anti-TG ( $80.97\pm 14.24$ ,  $p < 0.001$ ), and Anti-TPO ( $176.03\pm 27.18$ ,  $p < 0.001$ ) was observed in patients with PTC and Hashimoto's disease.

The statistical analysis of the data also revealed that patients with HT+PTC had smaller tumors ( $0.70\pm 0.25$ ,  $p=0.015$ ) and a younger age of disease onset ( $44.31\pm 13.56$ ,  $p < 0.001$ ). The chi-square test also indicated that the majority of patients with HT+PTC were women ( $p=0.023$ ). Furthermore, 66.7% of patients with invaded lymph nodes had both PTC and Hashimoto's ( $p=0.002$ ), while the majority of patients with capsule invasion (57.1%) belonged to the group suffering from PTC+HT ( $p=0.032$ ). Finally, in this study, extra-thyroidal extension was observed primarily (86.7%) in patients with only PTC ( $p=0.015$ ).

**Conclusion:** Overall, the results of this study revealed that PTC, when occurring alongside HT, is a less aggressive disease characterized by smaller tumors and a lower frequency of extra-thyroidal extension. Several indicators of good prognosis for PTC are specifically associated with the presence of Hashimoto's thyroiditis. In patients with HT, papillary carcinoma tends to occur at a younger age, the primary tumor is often small, and the frequency of extra-thyroidal extension is lower. However, the coexistence of HT with PTC was associated with increased infiltration of peripheral lymph nodes and thyroid capsule invasion. Additionally, the results of this study

confirm the different distribution based on gender, as the majority of patients with HT+PTC were women.

## Συντομογραφίες

1. <b>ACS:</b> American cancer society	Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία
2. <b>AJCC:</b> American Joint Committee on Cancer	Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο
3. <b>Anti-Tg:</b> Anti-Thyroglobulin antibodies	Αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα
4. <b>Anti-TPO:</b> Anti- Thyroid Peroxidase antibodies	Αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης ή αντιμικροσωμιακά αντισώματα
5. <b>APC:</b> Adenomatous Poliposis Coli	Γονίδιο Αδενωματώδους Πολυποδιάσης
6. <b>ATA:</b> American Thyroid Association	Αμερικανική Ένωση Θυρεοειδούς
7. <b>ATC:</b> Anaplastic thyroid carcinoma	Αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς
8. <b>BRAF:</b> B-Raf gene	B-Raf γονίδιο
9. <b>c-AMP:</b> Cyclic adenosine monophosphate	Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
10. <b>CD4:</b> cluster of differentiation antigen 4	Σύμπλεγμα διαφοροποίησης αντιγόνου 4
11. <b>CD8:</b> cluster of differentiation antigen 8	Σύμπλεγμα διαφοροποίησης αντιγόνου 8
12. <b>CEA:</b> Carcinoembryonic Antigen	Καρκινοεμβρυϊκό Αντιγόνο
13. <b>CK 7:</b> Cytokeratin 7	Κυτταροκερατίνη 7
14. <b>CK 19:</b> Cytokeratin 19	Κυτταροκερατίνη 19
15. <b>CT:</b> computed tomography	Αξονική Τομογραφία
16. <b>Ct:</b> Calcitonin	Καλσιτονίνη
17. <b>CTLA-4:</b> Cytotoxic T Lymphocyte antigen	Κυτταροτοξικό T λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4
18. <b>DAB:</b> 3,3'-DiAminoBenzidine Tetrahydrochloride	Τετραϋδροχλωρική 3,3'- Διαμινοβενζιδίνη
19. <b>DIRC3:</b> Disrupted in renal carcinoma 3	Διακοπτόμενο στο νεφρικό καρκίνωμα 3

<b>20. DIT:</b> Diiodotyrosine	Διϊωδοτυροσίνη
<b>21. DNA:</b> Deoxyribonucleic Acid	Δεοξυριβονουκλεϊνικό Οξύ
<b>22. DNMT1:</b> DNA methyltransferase 1	DNA μεθυλοτρανσφεράση 1
<b>23. FNA:</b> Fine Needle Aspiration	Λήψη αναρροφήματος κατόπιν παρακέντησης με λεπτή βελόνη
<b>24. FT3:</b> Free Triiodothyronine	Ελεύθερη Τριϊωδοθυρονίνη
<b>25. FT4 :</b> Free Thyroxine	Ελεύθερη Θυροξίνη
<b>26. FTC:</b> Follicular Thyroid Carcinoma	Θυλακιώδες Θυρεοειδικό Καρκίνωμα
<b>27. FTCMI:</b> Follicular Thyroid Carcinoma Minimally Invasive	Θυλακιώδες Θυρεοειδικό Καρκίνωμα Ελάχιστα Διηθητικό
<b>28. FTCWI:</b> Follicular Thyroid Carcinoma Widely Invasive	Θυλακιώδες Θυρεοειδικό Καρκίνωμα Ευρέως Διηθητικό
<b>29. FVPTC:</b> Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma	Θυλακιώδης Τύπος Θυρεοειδικού Καρκινώματος
<b>30. Galectin-3</b>	Γκαλεκτίνη-3
<b>31. GCO:</b> Global Cancer Observatory	Παγκόσμιο παρατηρητήριο για τον καρκίνο
<b>32. GTPase:</b> Ganosine triphosphate	Τρι-φωσφορική γουανοσίνη
<b>33. HLA:</b> Human Leucocyte Antigens	Αντιγόνα Ανθρώπινων Λευκοκυττάρων
<b>34. HMBE-1:</b> Hector Battifora mesothelia-1	Αντίσωμα μεσοθηλιακών κυττάρων
<b>35. HRAS:</b> Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog	ϊικό ογκογονίδιο σαρκώματος του αρουραίου Harvey
<b>36. HT:</b> Hashimoto thyroiditis	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
<b>37. IHC:</b> Immunohistochemistry	Ανοσοϊστοχημεία
<b>38. KRAS:</b> Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	ϊικό ογκογονίδιο σαρκώματος του αρουραίου Kirsten
<b>39. LSAB:</b> Labeled Strepta vadin Avidin-Biotin Peroxidase	Τεχνική βιοτίνης-στρεπταβιδίνης επισημασμένη με υπεροξειδάση
<b>40. MAPK:</b> Mitogen-activated protein kinase	Πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από μιτογόνα

<b>41. MEN:</b> Multiple endocrine neoplasia	Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία
<b>42. MEK:</b> Mitogen-activated protein Kinase inhibitors	Πρωτεϊνική κινάση κινάσης ενεργοποιούμενης από μιτογόνο
<b>43. MHC:</b> Major Histocompatibility Complex	Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας
<b>44. MTC:</b> Medullary thyroid cancer	Μυελοειδές Θυρεοειδικό Καρκίνωμα
<b>45. MIT:</b> Monoiodotyrosine	Μονοϊωδοτυροσίνη
<b>46. MRI:</b> Magnetic resonance imaging	Μαγνητική Τομογραφία
<b>47. NIH:</b> National Cancer Institute	Εθνικό Ινστιτούτο για τον καρκίνο
<b>48. NIS:</b> Sodium-Iodide Symporter	Συμμεταφορέας νατρίου-ιωδίου
<b>49. NRG1:</b> Neuregulin 1	Νευρεγολίνη 1
<b>50. NTRK:</b> Neurotrophic tyrosine kinase receptor	Νευροτροφικοί υποδοχείς τυροσινικής κινάσης
<b>51. NRAS:</b> Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog	ϊικό ογκογονίδιο σαρκώματος νευροβλαστώματος του αρουραίου
<b>52. P53:</b> Protein p53	Πρωτεΐνη p53
<b>53. P63:</b> Protein p63	Πρωτεΐνη p63
<b>54. PAX8:</b> Paired box gene	Γονίδιο PAX8
<b>55. PET:</b> Positron emission tomography	Ποζιτρονικής τομογραφίας
<b>56. PI3K-AKT(PKB):</b> Phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B	Κινάση 3'-φωσφατιδυλινοσιτόλης / πρωτεϊνική κινάση B
<b>57. PTC: Papillary Thyroid Carcinoma</b>	Θηλώδες Θυρεοειδικό Καρκίνωμα
<b>58. PTEN:</b> Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10	Διαγραμμένο ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης στο χρωμόσωμα 10
<b>59. PTH:</b> Parathyroid hormone	Παραθυρεοειδής ορμόνη ή παραθορμόνη
<b>60. pTNM:</b> pathological TNM classification	Παθολογοανατομική ταξινόμηση TNM
<b>61. RAI:</b> Radioactive Iodine	Ραδιενεργό Ιώδιο
<b>62. RAS:</b> Rat sarcoma viral oncogene	ϊικό ογκογονίδιο σαρκώματος αρουραίου
<b>63. RET:</b> Ret proto-oncogene	Πρωτο-ογκογονίδιο Ret

<b>64. RLU:</b> Relative light units	Σχετικές μονάδες φωτός
<b>65. rT3:</b> Reverse Triiodothyronine	Ανάστροφη Τριϊωδοθυρονίνη
<b>66. ROS/RNS:</b> Reactive Oxygen Species / RNS: Reactive Nitrogen Species	Δραστικές Ρίζες Οξυγόνου / Δραστικές Ρίζες Αζώτου
<b>67. T3:</b> Triiodothyronine	Τριϊωδοθυρονίνη
<b>68. T4:</b> Thyroxine	Τετραϊωδοθυρονίνη ή θυροξίνη
<b>69. TBAb:</b> Thyroid binding antibody	Αντισώματα που δεσμεύουν τον θυρεοειδικό υποδοχέα
<b>70. TBG:</b> Thyroxine Binding Globulin	Σφαιρίνη δεσμεύουσα την θυροξίνη
<b>71. TBP:</b> Thyroxine binding proteins	Πρωτεΐνες δεσμευόμενες στην θυροξίνη
<b>72. TBPA:</b> Thyroxine binding prealbumin	Προλευκωματίνη δεσμεύουσα την θυροξίνη
<b>73. TERT:</b> Telomerase Reverse Transcriptase	Αντίστροφη μεταγραφάση Τελομεράση
<b>74. TNM:</b> Tumor-Node-Metastasis (classification)	Όγκος - λεμφαδένας - μετάσταση
<b>75. Tg:</b> Thyroglobulin	Θυρεοσφαιρίνη
<b>76. TP53:</b> Tumor Protein p53	Ογκοπρωτεΐνη p53
<b>77. TPO :</b> Thyroid Peroxidase	Θυρεοειδική Υπεροξειδάση
<b>78. TRα:</b> Thyroid Receptor α	Θυρεοειδικός Υποδοχέας α
<b>79. TRβ:</b> Thyroid Receptor β	Θυρεοειδικός Υποδοχέας β
<b>80. TRAb:</b> Thyroid Receptor antibody	Αντισώματα έναντι του θυρεοειδικού υποδοχέα
<b>81. TRH:</b> Thyrotrophin Releasing Hormone ή thyreoliberin	Υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη της TSH ή θυρεολιμπερίνη
<b>82. Trk:</b> Tropomyosin receptor kinase	Υποδοχέας κινάσης τροπομυοσίνης
<b>83. TSAb:</b> Thyroid stimulating antibody	Αντισώματα διεγείροντα τον θυρεοειδικό υποδοχέα
<b>84. TSH:</b> Thyroid Stimulating Hormone or thyrotrophin	Θυρεοτρόπος ορμόνη ή θυρεοτροπίνη
<b>85. TSH-R:</b> TSH Receptor	Υποδοχέας της TSH

<b>86. TTF1:</b> Thyroid transcription factor-1	Θυροειδικός μεταγραφικός παράγοντας-1
<b>87. WHO:</b> World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

# Γενικό Μέρος-Εισαγωγή

## 1. Θυρεοειδής Αδένας

### 1.1. Ανατομία θυρεοειδούς αδένου

#### 1.1.1. Δομή και Ιστολογία

Ο θυρεοειδής αδένου είναι ο μεγαλύτερος ενδορκινής αδένου στο ανθρώπινο σώμα και βρίσκεται στην πρόσθια κάτω τραχηλική περιοχή. Εντοπίζεται μπροστά από το 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> τραχειακό ημικύκλιο έως το ύψος του 5<sup>ου</sup>, 6<sup>ου</sup> και 7<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου (1,2). Αποτελείται από δύο λοβούς τον αριστερό και τον δεξιό οι οποίοι συνδέονται στο κάτω μέρος τους με ένα τμήμα θυρεοειδικού ιστού που ονομάζεται ισθμός. Οι λοβοί είναι συνήθως ασύμμετροι με τον δεξιό συχνότερα μεγαλύτερο από τον αριστερό ενώ ο αδένου εν γένει εμφανίζεται μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, το συνολικό του δε βάρος κυμαίνεται περίπου σε 15 με 20 γραμμάρια αλλά ποικίλλει ανάλογα το σωματότυπο και την πρόσληψη ιωδίου. Συχνά συναντάται μία λωρίδα θυρεοειδικού ιστού που προβάλλει από τον ισθμό, τον συνδέει με το υοειδές οστό και ονομάζεται πυραμοειδής λοβός, υποδεικνύοντας την πορεία του οργάνου κατά την εμβρυογένεση από την αρχή της γλώσσας έως την ανατομική του θέση.

Στην πρόσθια επιφάνεια και σε κάθε πλευρά το όργανο καλύπτεται από τον στερνοϋοειδή, τον στερνοθυρεοειδή και τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Στην οπίσθια επιφάνεια βρίσκονται οι παραθυρεοειδής αδένες συνήθως είναι τέσσερις, δύο σε κάθε λοβό (1,2).

Ο θυρεοειδής αδένου περιβάλλεται από λεπτή, ινώδη κάψα η οποία εισχωρεί στον αδένου σχηματίζοντας πολυάριθμα διαφράγματα που τον χωρίζουν σε λοβία. Κάθε λοβίο αποτελείται από σφαιρικά κυστίδια ή αλλιώς θυρεοειδικά θυλάκια. Κάθε λοβίο αποτελείται από 20 με 40 θυλάκια το μέγεθος τους είναι περίπου 30μm. Τα



Θυλάκια αυτά είναι βασική σύνθεσης και αποθήκευσης θυρεοειδικών ορμονών, αποτελούνται από στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων τα οποία περιβάλλουν το κολλοειδές. Το κολλοειδές είναι το προϊόν των κυττάρων αυτών, εκκρίνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα υπό την δράση της ορμόνης TSH και περιέχει μεγάλες ποσότητες της γλυκοπρωτεΐνης θυρεοσφαίρινη. Ο αριθμός των θυλακίων συνολικά ανέρχεται σε χιλιάδες και συγκροτούν τον θυρεοειδικό ιστό, επίσης ποικίλει σημαντικά η κυτταρική δομή τους αλλά και το μέγεθος τους ανάλογα με την λειτουργική κατάσταση του αδένος. Συγκεκριμένα όταν ο αδένος υπολειτουργεί το κολλοειδές είναι άφθονο τα θυλάκια μεγεθύνονται και τα κύτταρα έχουν πλακώδη δομή. Αντίθετα όταν ο αδένος υπερλειτουργεί το επιθήλιο είναι κυλινδρικό, τα κύτταρα μικρότερα και το κολλοειδές μειώνεται. Επίσης ο θυρεοειδής αδένος αποτελείται και από τα παραθυλακίωδη κύτταρα ή κύτταρα C που είναι υπεύθυνα για την σύνθεση και την έκκριση της καλσιτονίνης (2–4).

### **1.1.2. Νεύρωση**

Η νεύρωση του θυρεοειδούς επιτυγχάνεται μέσω των άνω και των κάτω λαρυγγικών νεύρων. Τα κάτω παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα τα οποία προέρχονται από το πνευμονογαστρικό, προωθούνται εντός της τραχειοοισοφαγικής αύλακας και νευρώνουν όλους τους μύς του λάρυγγα εκτός του κρικοθυρεοειδή, ο οποίος νευρώνεται από τα άνω παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα (2,4).

### **1.1.3. Αγγείωση**

Η αιμάτωση του θυρεοειδούς επιτυγχάνεται κατά κύριο λόγο μέσω των δύο μεγάλων αρτηριών της άνω και της κάτω θυρεοειδούς αρτηρίας (εικόνα 1). Η άνω αρτηρία αποτελεί κλάδο της έξω καρωτίδας αρτηρίας, πορεύεται προς τα κάτω προς τον άνω πόλο του θυρεοειδούς όπου διχάζεται σε πρόσθιο και οπίσθιο κλάδο.

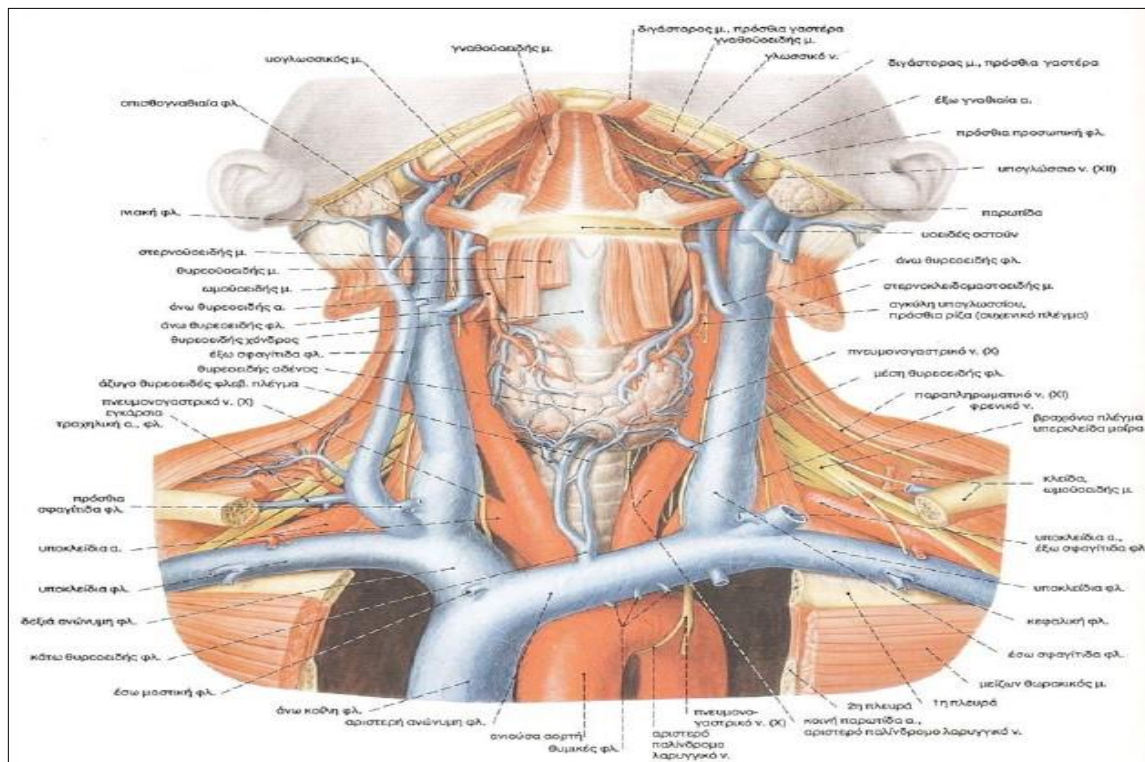
Η κάτω αρτηρία εκφύεται από την υποκλείδια αρτηρία, πορεύεται προς τα πάνω έως τον κάτω πόλο του λοβού του θυρεοειδούς και χωρίζεται στον κατιόντα κλάδο και τον ανιόντα ο οποίος τροφοδοτεί τους παραθυρεοειδείς αδένες.

Η φλεβική παροχέτευση του θυρεοειδούς γίνεται από την άνω, μέση και κάτω θυρεοειδική φλέβα. Η άνω παροχετεύει το τμήμα του θυρεοειδούς που αιματώνεται από την άνω αρτηρία και εκβάλλει στην έσω σφαγίτιδα ενώ η μέση και κάτω παροχετεύουν το υπόλοιπο όργανο και εκβάλλουν στην αριστερή ανώνυμη φλέβα.

Ο θυρεοειδής αποτελείται από πλούσιο και σημαντικό λεμφαγγειακό σύστημα το οποίο συνδέει τους δύο λοβούς διαμέσου του ισθμού και μέσω του οποίου απορρέει η λέμφος προς τους λεμφαδένες. Οι λεμφαδένες του θυρεοειδούς είναι οι παρατραχειακοί, οι προτραχειακοί, οι μεσοθωρακικοί, οι οισοφαγικοί, οι λεμφαδένες του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και αυτοί της σφαγιτιδικής αλύσου (1,2,4).

#### **1.1.4. Εμβρυολογία**

Κατά την 3<sup>η</sup> περίπου εβδομάδα της εμβρυϊκής ηλικίας δημιουργείται ο θυρεοειδής αδένας, ο οποίος είναι και ο πρώτος ενδοκρινείς αδένας που ξεκινά να σχηματίζεται. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός των ενδοδερμικών κυττάρων στο φαρυγγικό κόλπο οδηγούν στο σχηματισμό του θυρεοειδικού εκβλαστήματος που στη συνέχεια μεταναστεύει προς την τραχεία όπου και εξελίσσεται σε ένα δίλοβο όργανο. Ο θυρεοειδής συνδέεται με τον φάρυγγα μέσω του θυρεογλωσσικού πόρου ο οποίος προοδευτικά εξαφανίζεται. Στη συνέχεια σε δεύτερο χρόνο μεταναστεύουν προς την τραχεία και οι πρόδρομες μορφές των παραθυλακιωδών κυττάρων από το 4<sup>ο</sup> φαρυγγικό κόλπωμα και ενσωματώνονται στην οπίσθια επιφάνεια του μέσου τμήματος του αδένα που έχει εγκατασταθεί εκεί. Η διαδικασία έχει ολοκληρωθεί έως την 7<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, κατά την 8<sup>η</sup> εβδομάδα σχηματίζονται τα θυρεοειδικά θυλάκια και κατά τον 3<sup>ο</sup> μήνα τα θυλακικά κύτταρα προσλαμβάνουν ιώδιο και εκκρίνουν θυρεοειδική ορμόνη (1,2).



**Εικόνα 1.** Ανατομία θυρεοειδούς αδένα, αρτηρίες και φλέβες (5).

## 1.2 Φυσιολογία θυρεοειδούς αδένα

### 1.2.1. Σύνθεση-Έκκριση ορμονών θυρεοειδούς και ομοιόσταση Ιωδίου

Η βασική λειτουργία του θυρεοειδούς είναι η σύνθεση, η έκκριση και η αποθήκευση καλσιτονίνης, της ορμόνης που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου στον οργανισμό και των θυρεοειδικών ορμονών θυροξίνη (T4) και Τριϊωδοθυρονίνη (T3), οι οποίες ρυθμίζουν την κυτταρική κατανάλωση οξυγόνου, τον μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων όπως και την σωματική νοητική ανάπτυξη του ατόμου (εικόνα 2). Η σύνθεση και έκκριση της καλσιτονίνης λαμβάνει χώρα στα παραθυλακίωδη ή C κύτταρα ενώ αντίστοιχα η T3 και η T4, ιωδιωμένα παράγωγα τυροσίνης, είναι παράγωγα των θυλακιδίων κυττάρων υπό την δράση της

θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), η οποία συντίθεται στην υπόφυση και η παραγωγή της είναι εξαρτώμενη από την εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης (TRH) η οποία παράγεται από υποθάλαμο.

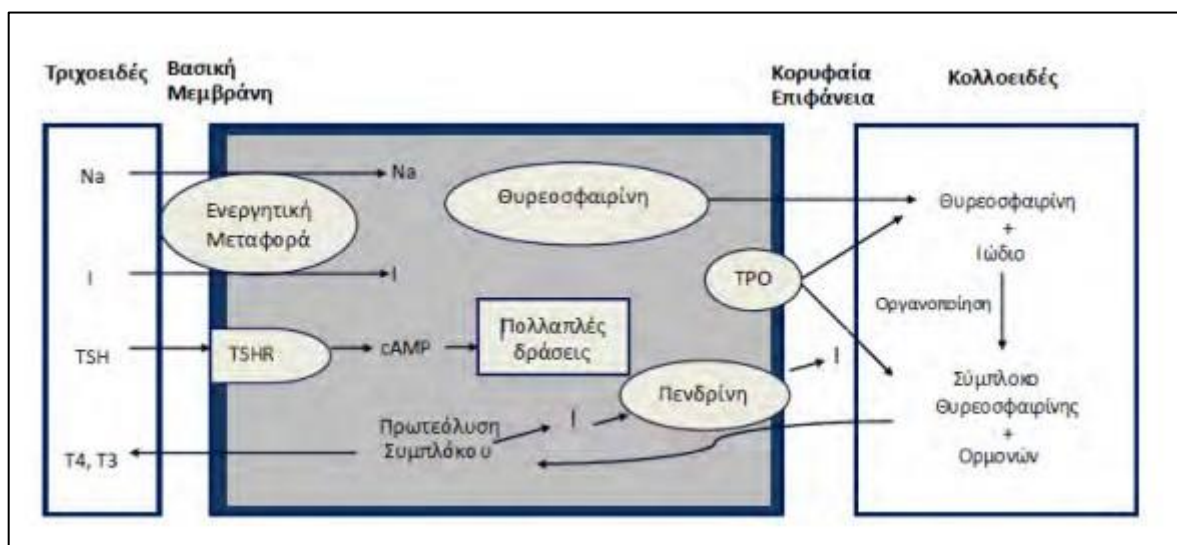
Η σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών και η καλή λειτουργία του θυρεοειδούς προϋποθέτει την πρόσληψη ιωδίου σε επαρκής αλλά όχι υπερβολικές ποσότητες το οποίο αποθηκεύεται με τη μορφή αμινοξέων στον θυρεοειδή. Το ιώδιο διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και εισέρχεται από την κυκλοφορία και τον εξωκυττάριο χώρο στα θυλακικά κύτταρα μέσω του συμμεταφορέα Νατρίου-Ιωδίου (NIS: Sodium Iodide Symporter) χρησιμοποιώντας ως πηγή ενέργειας την αντλία  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  και μία ATP-αση, η μεταφορά αυτή ρυθμίζεται από την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) η οποία ρυθμίζει την γονιδιακή έκφραση του NIS. Στη συνέχεια το ιώδιο πρέπει να περάσει από τα θυλακικά κύτταρα στη κοίτη όπου βρίσκεται το κολλοειδές ώστε να ξεκινήσει η σύνθεση των ορμονών, αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης, της πεντρίνης (6,7).

Μετά την κυτταρική πρόσληψη του ιωδίου από την εξωκυττάρια κυκλοφορία σειρά έχει η οργανοποίηση, η διαδικασία λαμβάνει χώρα στο κολλοειδές και περιλαμβάνει την οξείδωση του και την ενσωμάτωση του στον 3 άνθρακα του κατάλοιπου τυροσίνης που απαρτίζει την θυρεοσφαιρίνη. Η θυρεοσφαιρίνη είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε τυροσινικά κατάλοιπα, είναι απαραίτητη για την σύνθεση της T3 και της T4 καθώς το ιώδιο οξειδώνεται και συνδέεται στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης στις θέσεις 3 και 5 των τυροσινικών υπολειμμάτων. Την αντίδραση καταλύει το ένζυμο της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO). Το προϊόν αυτής της ιωδίωσης που ονομάζεται οργανοποίηση είναι η δημιουργία μορίων θυρεοσφαιρίνης συμπτυγμένα με μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) και με διϊωδοτυροσίνη (DIT). Η διαδικασία αυτή οδηγεί στη δημιουργία 6 μορίων MIT και 4 DIT για κάθε πρωτεΐνη θυρεοσφαιρίνης. Μια δεύτερη οξειδωτική αντίδραση καταλύεται μέσω και πάλι της υπεροξειδάσης (TPO) και οδηγεί στην συμπύκνωση μορίων MIT και DIT για την παραγωγή της T3 και στην σύζευξη δύο μορίων DIT για την δημιουργία της T4 αντίστοιχα. Στο θυρεοειδή παράγεται περίπου το 90% της T4 αλλά μόνο το 20%

της T3 παράγεται, ενώ η υπόλοιπη ποσότητα T3 παράγεται μέσω αποϊδίωσης της T4 σε άλλους ιστούς όπως το ήπαρ, οι νεφροί και οι μύες (8–10).

Η ιωδιωμένη θυρεοσφαιρίνη αποθηκεύεται σε κυστίδια στο κολλοειδές, μετά από διέγερση των θυροειδικών κυττάρων, ρυθμιζόμενη από την TSH, προσλαμβάνουν την θυρεοσφαιρίνη μέσω μικροπinoκυττάρωσης. Στη συνέχεια ακολουθεί σύντηξη των κυστιδίων με λυσοσώματα τα οποία διασπούν την θυρεοσφαιρίνη και απελευθερώνονται στη κυκλοφορία η T3 και η T4, η T4 έχει σχεδόν δεκαπλάσια επίπεδα έκκρισης από εκείνα της T3 ακολουθώντας και το μοτίβο της σύνθεσης τους. Τα μόρια MIT και DIT όπως και το ιώδιο ανακυκλώνονται και επανέρχονται στο κυτταρικό κύκλο. Το ίδιο συμβαίνει και στη θυρεοσφαιρίνη εκτός από ένα μικρό μέρος της που διαφεύγει στον ορό (8,11).

Αναστολείς της σύνθεσης των ορμονών αποτελούν ορισμένα φάρμακα τα οποία παρεμποδίζουν την συμμετοχή του ιωδίου στη διαδικασία, σκευάσματα ιωδίου σε υγρή μορφή που παρεμποδίζουν την πρωτεόλυση της θυρεοσφαιρίνης, η λήψη κορτικοστεροειδών που παρεμβαίνει στον άξονα υπόφυσης-θυροειδούς και οδηγεί στην ελάττωση της TSH και άλλα.



**Εικόνα 2.** Σύνθεση και έκκριση θυροειδικών ορμονών (12).

### **1.2.2 Κυκλοφορία και ρύθμιση ορμονών του θυρεοειδούς**

Αφού οι θυρεοειδικές ορμόνες απελευθερωθούν στην κυκλοφορία συνδέονται με πρωτεΐνες και μόνο ένα μικρό ποσοστό τους κυκλοφορεί αδέσμευτο, το ποσοστό αυτό αποτελεί και τα δραστικά μόρια των ορμονών αυτών. Συγκεκριμένα μόνο το 0,03% της T4 και το 0,3% της T3 κυκλοφορούν ελεύθερα ενώ το υπόλοιπο ποσοστό τους δεσμεύεται στις παρακάτω δεσμευτικές πρωτεΐνες, την σφαιρίνη που δεσμεύει την θυροξίνη (TBG), η οποία δεσμεύει ένα μόριο ορμόνης T4 ή T3 ανά ένα μόριο πρωτεΐνης, έχει υψηλότερη συγγένεια με την T4 και είναι η σημαντικότερη δεσμευτική πρωτεΐνη θυρεοειδικών ορμονών καθώς αντιπροσωπεύει το 75% των δεσμευμένων ορμονών που κυκλοφορούν. Έχει χρόνο ημιζωής περίπου 5-6 ημέρες γεγονός που συμβάλει σημαντικά στην σταθερότητα των επιπέδων των ορμονών στη κυκλοφορία. Την τρανσφερίνη, η οποία είναι ικανή να δεσμεύει δύο μόρια T4 ανά ένα μόριο πρωτεΐνης αλλά δεν δεσμεύει καθόλου μόρια της T3. Και οι λευκωματίνη ή αλβουμίνη, η οποία μπορεί να δεσμεύει πολλά μόρια ορμονών ανά μόριο πρωτεΐνης αλλά έχει πολύ χαμηλή συγγένεια με αυτά γεγονός που καθιστά την δράση της ελάχιστα σημαντική. Εν γένει η συγγένεια των ορμονών με τις δεσμευτικές πρωτεΐνες είναι χαλαρή γεγονός που τους επιτρέπει να αποδεσμεύονται εύκολα από αυτές και να συνδέονται με ορμονικούς υποδοχείς της πυρηνικής μεμβράνης των κυττάρων και να εισέρχονται σε αυτά ώστε να εξυπηρετήσουν την μεταβολική τους δράση. Σημαντικά χαλαρότεροι είναι οι δεσμοί της T3 με τις πρωτεΐνες αυτές, γεγονός που την καθιστά ευκολότερα διαθέσιμη και έτσι βιολογικά πιο δραστική. Οι δεσμευμένες κυκλοφορούσες ορμόνες αποτελούν μια σταθερή ποσοτικά δεξαμενή διαθέσιμων ορμονών έτοιμων να απελευθερωθούν από τις δεσμευτικές πρωτεΐνες και να δράσουν εφόσον αυτό είναι απαραίτητο ώστε να καλυφθούν οι ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού.

Η ρύθμιση των επιπέδων των ορμονών στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσω ενός παλίνδρομου μηχανισμού ανάδρασης και αλληλορύθμισης μεταξύ των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοτρόπου ορμόνης TSH. Αναλυτικότερα οι

κυκλοφορούσες στο πλάσμα ελεύθερες ορμόνες αναστέλλουν την έκκριση της TSH από την υπόφυση, ενώ όταν τα επίπεδα τους μειωθούν διεγείρεται η έκκριση της υποθαλαμικής ορμόνης TRH που οδηγεί στην απελευθέρωση της TSH η οποία ελέγχει την θυρεοειδική λειτουργία και προάγει την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών (13–16).

### **1.2.3 Μεταβολισμός των θυρεοειδικών ορμονών**

Ο θυρεοειδής αδένας εκκρίνει μόνο το 20% της κυκλοφορούσας T3 ορμόνης, η οποία είναι και η βιολογικά δραστικότερη. Το υπόλοιπο 80% της ορμόνης αυτής παράγεται από τον μεταβολισμό της T4 στο ήπαρ, στους νεφρούς και ε άλλους ιστούς, ειδικότερα η T4 μετατρέπεται σε T3 ή rT3 μετά από την αποϊωδίωση της με ενζυματική αφαίρεση του 5'-ιωδίου του εξωτερικού της δακτυλίου. Με αυτό τον τρόπο μεταβολίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό της T4 ενώ το εναπομένον αποβάλλεται μέσω του ουροποιητικού και των κοπράνων ενώ παράλληλα αποβάλλεται και το 4% περίπου του ιωδίου από τον οργανισμό. Η T3 και η rT3 μεταβολίζονται σε διϊωδυθορίνες και μονοϊωδυθορίνες όπου είναι βιολογικά ανενεργές. Οι παραπάνω διαδικασίες συμβάλουν ώστε να παραμένουν τα επίπεδα των ορμονών σταθερά (14).

### **1.2.4 Δράση των θυρεοειδικών ορμονών**

Οι θυρεοειδικές ορμόνες συνδέονται μέσω των πυρηνικών υποδοχέων και έτσι εισέρχονται στα κύτταρα. Η T4 αποϊωδιώνεται σε T3 και έτσι συνδέεται με τον πυρηνικό ορμονικό υποδοχέα. Υπάρχουν δύο τέτοιοι πυρηνικών υποδοχείς ο TRα και ο TRβ και κωδικοποιούνται από δύο γονίδια που εδρεύουν σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Στη συνέχεια το σύμπλεγμα ορμόνη-υποδοχέας συνδέεται με το DNA μέσω της περιοχής πρόσδεσης που βρίσκεται στο μόριο του υποδοχέα, και

επάγουν την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν σημαντικές, ρυθμιστικές πρωτεΐνες για την κυτταρική λειτουργία. Η έκφραση των υποδοχέων αυτών ρυθμίζεται αντιρροπιστικά από τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ορμονών, υψηλές συγκεντρώσεις ορμονών στο περιφερικό αίμα οδηγούν σε μείωση των υποδοχέων και αντίστροφα (17,18).

Οι δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών είναι πολλαπλές και σημαίνουσες. Δρουν στο μεταβολισμό, αυξάνουν την απορρόφηση των υδατανθράκων από το γαστρεντερικό, προάγουν την νεογλυκογένεση και την γλυκογονόλυση με αποτέλεσμα να αυξάνει η γλυκόζη του αίματος και να μειώνεται το γλυκογόνο του ήπατος και επιδρούν στον μεταβολισμό της χοληστερόλης καθώς προάγουν την διάσπαση της (14,15).

Αυξάνουν την κατανάλωση οξυγόνου στους περισσότερους ιστούς, όπως στους νεφρούς, στο ήπαρ και στο μυϊκό ιστό, αυξάνεται ο μεταβολικός ρυθμός, οι οξειδώσεις και η θερμοκρασία. Ως αποτέλεσμα του αυξημένου μεταβολικού ρυθμού επηρεάζεται και ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών αλλά και οι ανάγκες για αμινοξέα και βιταμίνες, γεγονός που καταδεικνύει πόσο σημαντική είναι η ισορροπία των επιπέδων τους (14,16).

Η αύξηση της θερμοκρασίας σε αυξημένα επίπεδα ορμονών, ενεργοποιεί μηχανισμούς με σκοπό την ελάττωση της με τελική επίδραση στο κυκλοφορικό σύστημα, τα παραπάνω οδηγούν σε αγγειοδιαστολή και αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Μειωμένα επίπεδα ορμονών οδηγούν σε αργή διανοητική δραστηριότητα ενώ αντίθετα υψηλά επίπεδα έχουν ως αποτέλεσμα ανησυχία, ευερεθιστότητα και νοητική υπερδιέγερση. Κατά την ανάπτυξη στέρση ορμονών οδηγεί σε ακαμψία, αλαλία, κρετινισμό και νοητική υστέρηση.

Σε παρουσία θυρεοειδικών ορμονών έχει αποδειχθεί πως αυξάνει η δράση και άλλων ορμονών όπως οι κατεχολαμίνες, η συνέργεια αυτή αυξάνει την τοξικότητα των κατεχολαμινών με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά που επιφέρει η



ανισορροπία των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών δηλαδή τρόμος, εφίδρωση και καρδιαγγειακές επιβαρύνσεις.

Δρουν στους σκελετικούς μύες καθώς σε καταστάσεις υπερθυρεοειδισμού παρατηρείται αδυναμία αλλά και στην σκελετική ανάπτυξη, η οποία εμφανίζεται επιβραδυσμένη σε συνθήκες υποθυρεοειδισμού (14–16).

## **2. Καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς**

### **2.1 Βρογχοκήλη**

Ως βρογχοκήλη ορίζεται η διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου που έχει ως χαρακτηριστικό την διόγκωση του. Διαχωρίζεται σε διάχυτη όπου εμφανίζεται μοιόμορφη αύξηση των θυλακίων και πολυζώδης η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πολλών και διαφορετικού μεγέθους όζων. Διακρίνεται σε τοξική (νόσος Plummer) και μη τοξική, τοξική κατηγοριοποιείται όταν έχει συμπτωματολογία υπερθυρεοειδισμού. Όζος χαρακτηρίζεται κάθε διακριτή παρέκκλιση της δομής του παρεγχύματος του θυρεοειδούς (19,20).

Τα αίτια εμφάνισης της νόσου είναι πολυπαραγοντικά, η έλλειψη ιωδίου που οδηγεί σε υπερλειτουργία του θυρεοειδούς είναι ένα από τα συχνά αίτια, σχετίζεται συνήθως με γεωγραφικές περιοχές και χαρακτηρίζεται ενδημική. Άλλο αίτιο είναι οι γενετικές κληρονομικές διαταραχές, όπως ελλείματα ενζύμων που συμμετέχουν στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών αλλά και η έκθεση σε ακτινοβολία πιθανόν να οδηγήσει στην ανάπτυξη όζων. Φαίνεται να σχετίζεται και με το φύλλο καθώς έχει υπερδιπλάσια ποσοστά εμφάνισης στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (20,21).

Συχνά αρχικά η νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική αλλά προοδευτικά εμφανίζονται συμπτώματα όπως εμφανής και ψηλαφητή διόγκωση του

θυρεοειδούς, δύσπνοια, δυσκαταποσία και υπερθυρεοειδισμός που καταλήγει σε εφίδρωση, νευρικήτητα, απώλεια βάρους και ταχυκαρδία .

Η διάγνωση και η αξιολόγηση της νόσου γίνεται μετά από ψηλάφηση, με την μέτρηση των επιπέδων των ορμονών TSH και T4, με υπερηχογράφημα για την ανίχνευση του αριθμού, της σύστασης και του μεγέθους των όζων και με την δια της βελόνης βιοψία ώστε να επιβεβαιωθεί η καλοήθης φύση των όζων και να αποκλειστεί η συνύπαρξη κακοήθειας.

Η θεραπευτικές πρακτικές ποικίλουν ανάλογα την περίπτωση, σε μικρές διάχυτες βρογχοκήλες συνίσταται παρακολούθηση και αρχικά δεν δίνεται θεραπεία, σε περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού χορηγείται θυροξίνη εξωγενώς, σε περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού χορηγείται συχνά ραδιενεργό ιώδιο και τέλος υπάρχει και η χειρουργική αντιμετώπιση όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση στις υπόλοιπες θεραπείες, όταν τα συμπτώματα εξελίσσονται και δυσχεραίνουν την ποιότητα ζωής ή όταν δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί με βεβαιότητα η κακοήθεια (20,22).

## **2.2 Θυρεοειδικό αδένωμα**

Αφορούν σε καλοήθη νεοπλάσματα θυλακιδών κυττάρων τα οποία περιβάλλονται από σταθερή κάψα, χωρίς διηθητικές τάσεις και αποτελούν μονήρης όζους ποικίλου μεγέθους. Συνήθως εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες θυρεοειδικών ορμονών και η διάγνωση τεκμηριώνεται με σπινθηρογράφημα, όπου απορροφούν το ραδιοϊσότοπο ιωδίου που χορηγείται και χαρακτηρίζονται ως θερμοί όζοι. Η διαφορδιάγνωση του από την οζώδη υπερπλασία αλλά συχνά και από κακοήθη νεοπλάσματα είναι δύσκολη και η αντιμετώπιση του είναι κατά βάση χειρουργική (23).

## 2.3 Θυρεοειδίτιδες

Η θυρεοειδίτιδα είναι μια φλεγμονώδης διαταραχή του θυρεοειδούς αδένος και διαχωρίζονται στις οξείες ή βακτηριακές θυρεοειδίτιδες, στις υποξείες όπου ανήκουν οι ιογενείς θυρεοειδίτιδες και η θυρεοειδίτιδα de Quervain και στις χρόνιες όπου ανήκουν η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η θυρεοειδίτιδα Riedel αλλιώς βρογχοκήλη του Riedel, οδηγεί σε διηθητική ίνωση του θυρεοειδούς και αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Επίσης έχουν χαρακτηριστεί και φαρμακευτικές θυρεοειδίτιδες, θυρεοειδίτιδα της λοχείας αλλά και θυρεοειδίτιδα μετά από μηχανικό ερεθισμό (24).

## 2.4 Αυτοάνοσα νοσήματα θυρεοειδούς

### 2.4.1. Αυτοανοσία θυρεοειδούς

Πρόκειται για λανθασμένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος το οποίο διεγείρεται και αναγνωρίζει ως ξένα, αντιγόνα του ίδιου του θυρεοειδούς. Η δημιουργία αντισωμάτων τα οποία συνδέονται με τα κύρια αντιγόνα του θυρεοειδούς δηλαδή τη θυρεοειδική υπεροξειδάση TPO, τη θυρεοσφαιρίνη Tg και τον υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH-R με σκοπό την καταστροφή των αντιγόνων αυτών, κατάσταση που οδηγεί σε αλλοιώσεις της μορφολογίας αλλά και της λειτουργίας του θυρεοειδούς.

Η αιτιοπαθογένεια της νόσου μπορεί να είναι η χημική διαταραχή της ανοσίας, αναλυτικότερα τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα δεν καταστέλλονται, ενεργοποιούν B λεμφοκύτταρα τα οποία εκφράζουν στην επιφάνεια τους αντισώματα τα οποία συνδέονται με τα θυρεοειδικά αντιγόνα. Μπορεί όμως να οφείλεται και σε κυτταρική διαταραχή, συγκεκριμένα η λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς από κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα και η επαφή του

με τα θυρεοειδικά αντιγόνα οδηγεί στην έκφραση ιντερλευκινών και κυτοκινών στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων που επάγουν περαιτέρω την ενεργοποίηση Τ και Β λεμφοκυττάρων (25,26)). Στην παραπάνω διαδικασία συμμετέχουν τα αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας ΜHC (HLA I και II), τα οποία περιορίζουν την ταυτοποίηση των αντιγόνων από τα Τ λεμφοκύτταρα τα οποία δεν μπορούν να τα αναγνωρίσουν παρά μόνο εάν αυτά συνδεθούν με ένα ΜHC αντιγόνο, οι υποδοχείς των λεμφοκυττάρων TRC, οι οποίοι συνδέονται με το σύμπλεγμα ΜHC-αντιγόνο, οι κυτοκίνες που επάγουν την ενεργοποίηση και την διαφοροποίηση Τ και Β λεμφοκυττάρων, οι ανοσοσφαιρίνες που είναι πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης των Β λεμφοκυττάρων που καταστρέφουν τα αντιγόνα με τα οποία συνδέονται ή και τα κύτταρα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά και οι ιντεγκρίνες και οι σελεκτίνες, πρωτεΐνες που μεταφέρουν ενδοκυττάρια μηνύματα από τους κυτταρικούς υποδοχείς.

Παράγοντες που οδηγούν σε αυτήν την ανισορροπία μπορεί να είναι η γενετική προδιάθεση του ατόμου, έχουν ενοχοποιηθεί πολυμορφισμοί του γονιδίου του ΜHC και της πρωτεΐνης CTLA-4 των Τ λεμφοκυττάρων που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αυτοανοχής και στη διατήρηση αυτής της ισορροπίας αλλά και εξωγενείς παράγοντες όπως stress, τραύμα, κάπνισμα, λοίμωξη, ορισμένα φάρμακα και άλλα (25–28).

Τα κυριότερα θυρεοειδικά αντισώματα είναι:

#### 1. Αυτοαντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης Tg

Η θυρεοσφαιρίνη (Tg) συντίθεται στα θυλακιώδη θυρεοειδικά κύτταρα του θυρεοειδούς και είναι μια ομοδιμερής πρωτεΐνη μοριακού βάρους 660 kDa, αποτελείται από περίπου 100 μόρια τυροσίνης ανά μόριο Tg και είναι το βασικό συστατικό του κολλοειδούς. Έχει καταλυτικό ρόλο στη θυρεοειδική λειτουργία διότι μετά την ιωδίωση και την σύζευξη των καταλοίπων τυροσίνης, παράγονται οι θυρεοειδικές ορμόνες T3 και T4, καταλύτης της αντίδρασης είναι η ΤΡΟ. Δεν

είναι ακόμη γνωστή η ακριβής θέση των επιτόπων σύνδεσης των T και B λεμφοκυττάρων μαζί της αλλά το πιο ισχυρό σενάριο είναι η ανοσολογική απόκριση έναντι της Tg είναι ευθέως ανάλογη του βαθμού ιωδίσωσης που έχει υποστεί και πως οι επίτοποι που πρωταγωνιστούν είτε τροποποιούνται μέσω της διαδικασίας της ιωδίσωσης είτε περιέχουν οι ίδιοι ιώδιο.

Ο τίτλος των αντισωμάτων anti-Tg ανευρίσκεται ιδιαίτερα ψηλός σε ασθενείς με Hashimoto, σε άλλες παθήσεις όπως η νόσος Graves σε λίγο χαμηλότερα ποσοστά αλλά και σε θυρεοειδικούς καρκίνους και κακοήθεις αναιμίες. Τα anti-Tg είναι ως επί το πλείστον τάξης IgG, λιγότερο IgA και ακόμη λιγότερο IgM. Ο τίτλος τους δεν φαίνεται να σχετίζεται με το στάδιο, την εξέλιξη ή την παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής της νόσου.

Οι κύριες μέθοδοι ανίχνευσης εργαστηριακά είναι ραδιολογικές (RIA) ή ενζυμικές (ELISA) και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (26,29–31).

## 2. Αντισώματα έναντι θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO)

Η θυρεοειδική υπεροξειδάση ή αλλιώς μικροσωματικό αντιγόνο είναι κύρια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη για την σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4 διότι καταλύει την αντίδραση της ιωδίσωσης των τυροσινικών κατάλοιπων την Tg για την παραγωγή τους και το μοριακό της βάρος είναι 107kDa.

Εμφανίζουν υψηλό τίτλο σε ασθενείς με Hashimoto και νόσο του Graves αλλά σε χαμηλό τίτλο ανιχνεύονται και σε φυσιολογικά άτομα. Τα anti-TPO είναι βασικά τάξης IgG, και λιγότερο της τάξης IgM και IgE και η κλινική τους σημασία είναι σημαντική καθώς έρευνες δείχνουν πως αυξημένος τίτλος σε νεαρή ηλικία έχει σημαντικές πιθανότητες να οδηγήσει σε υποθυρεοειδισμό τα επόμενα χρόνια, ενώ σε περίοδο κύησης πιθανόν να καταλήξει σε θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό (27,30).

## 3. Διδραστικά αυτοαντισώματα έναντι Tg/TPO

Τα anti-Tg/TPO αποτελούν υποομάδα αντισωμάτων φαίνεται πως αναγνωρίζουν κοινούς επιτόπους και των δύο μορίων ανευρίσκονται μόνο σε άτομα που φέρουν anti-Tg αντισώματα αλλά δεν έχει διευκρινισθεί ο ρόλος τους ούτε η κλινική τους σημασία, μελέτες παρόλα αυτά αναδεικνύουν την ισχυρότερη ειδικότητα και ευαισθησία των αντισωμάτων αυτών σε ασθενείς με Hashimoto σε σχέση με τα υπόλοιπα θυρεοειδικά αντισώματα.

#### 4. Αντισώματα έναντι του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH-R (TRAb)

Ο υποδοχέας της TSH (TSH-R) βρίσκεται στην επιφάνεια των θυρεοειδικών κυττάρων, μετά την πρόσδεση της TSH επάνω του ενεργοποιείται το σύστημα της αδενυλικής κυκλάσης, αυξάνουν τα ενδοκυττάρια επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και η πρόσληψη ιωδίου με αποτέλεσμα την παραγωγή και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Ο υποδοχέας αποτελείται από επτά υδρόφοβα διαμεμβρανικά τμήματα, από ένα κυτταροπλασματικό τμήμα που αποτελεί το καρβοξυτελικό άκρο του μορίου και μια υδρόφιλη εξωκυττάρια περιοχή με την οποία συνδέονται τα μόρια της TSH αλλά και τα αυτοαντισώματα, τα οποία χαρακτηρίζουν την νόσο του Graves.

Τα αυτοαντισώματα αυτά χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, στα αντισώματα που συνδέονται με τον υποδοχέα της TSH (TRAb: TSH receptor Ab), σε αυτά που διεγείρουν τον υποδοχέα (TSAb: TSH stimulating Ab) και μετρούνται με ραδιοαναστολογικές τεχνικές και σε αυτά που αναστέλλουν τον υποδοχέα της TSH (TBAAb: TSH binding Ab), τα οποία μετρούνται με βιοδοκιμασίες. Τα ανασταλτικά αντισώματα μειώνουν την παραγωγή της cAMP και σαν επακόλουθο την πρόσληψη ιωδίου γεγονός που καταλήγει σε μειωμένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και υποθυρεοειδισμό, αντιστρόφως ανάλογα δρουν τα διεγερτικά αντισώματα οδηγώντας σε υπερέκκριση ορμονών και υπερθυρεοειδισμό.

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με Graves εμφανίζουν υψηλούς τίτλους θυρεοειδικών αντισωμάτων, υπάρχουν λίγες περιπτώσεις οροαρνητικών ασθενών, γεγονός που προκαλεί δυσκολία στην διαφοροδιάγνωση της νόσου από άλλες καταστάσεις υπερθυρεοειδισμού, επίσης υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν πως ο υψηλός τίτλος αντισωμάτων TRAb σχετίζεται με θετική προγνωστική αξία για υποτροπή της νόσου και τα επίπεδα τους εξετάζονται πριν αποφασιστεί η πορεία της θεραπείας. Επίσης μετριούνται κατά το δεύτερο μισό της κύησης ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή μη εμβρυικού υπερθυρεοειδισμού (31–33).

#### 5. Αντισώματα έναντι του συμμεταφορέα Na-I

Αφορά στα αντισώματα έναντι της διαμεμβρανικής αντλίας Na-I. Η αντλία αυτή συμβάλει στην κυτταρική πρόσληψη ιωδίου, λειτουργία που διαταράσσεται από τα αντισώματα αυτά (31).

### **2.4.2. Νόσος Graves**

Αποτελεί το συχνότερο αίτιο υπερθυρεοειδισμού, συγκαταλέγεται στα αυτοάνοσα νοσήματα και εμφανίζεται σχεδόν πέντε φορές συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της νόσου είναι η διάχυτη βρογχοκήλη, η θυρεοτοξίκωση, η οφθαλμοπάθεια και το προκνυμαίο μυξοίδημα. Η γενετική προδιάθεση είναι ένα από τα σημαντικότερα αίτια παθογένεσης της νόσου και στην ενοχοποιούνται κάποια αντιγόνα της HLA οικογένειας, τα οποία διαφέρουν ανά φυλή. Πέρα από το γενετικό προδιαθεσικό υπόβαθρο συντρέχουν και άλλοι λόγοι εμφάνισης της νόσου, όπως ορμόνες φύλλου, περιβαλλοντικοί παράγοντες, stress, η πρόσληψη ιωδίου και το κάπνισμα. Επίσης η εμφάνιση της συνδέεται και με την συνύπαρξη και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων όπως ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, η νόσος του Addison, η μυασθένεια Gravis και η κακοήθης αναιμία (34,35).

Ο θυρεοειδής εμφανίζεται διηθημένος από Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργοποιούν τα Β λεμφοκύτταρα όπου με τη σειρά τους παράγουν αντισώματα έναντι του θυρεοειδικού υποδοχέα TRab, ο οποίος είναι ο υποδοχέας της TSH, τα οποία συνδέονται με αυτόν και τον διεγείρουν με αποτέλεσμα την υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Ο αδένας είναι διογκωμένος με έντονη αγγείωση, και μικροσκοπικά το κολλοειδές είναι ελάχιστο ενώ το επιθήλιο υπερπλαστικό (34,35).

Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει απώλεια βάρους, εφίδρωση, δίψα, μειωμένη ανοχή στη ζέση, υπερλειτουργία του μεταβολισμού, ταχυκαρδία, τρόμο, κόπωση, υπερκινητικότητα, ευερεθιστότητα, νευρική κατάσταση, διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και της γονιμότητας και διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (36).

Η διάγνωση πέραν της κλινικής εικόνας του ασθενούς επιβεβαιώνεται με την διογκωση του θυρεοειδούς, μέσω υπερήχου και εργαστηριακά διαπιστώνεται χαμηλή τιμή της TSH που ορισμένες φορές ακολουθείται από υψηλά επίπεδα T3 ή T4 και αύξηση των θυρεοειδικών αντισωμάτων anti-TPO και anti-Tg στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (36).

Η θεραπεία περιλαμβάνει την χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων τα οποία δρουν παρεμποδίζοντας της σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών αναστέλλοντας την σύζευξη των ιωδιοτυροσινών ή την δέσμευση του ιωδίου ή δεν επιτρέπουν την αποϊώδωση της T4 και την μετατροπή της σε T3. Άλλος τρόπος αντιμετώπισης είναι η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου και τελευταίος η χειρουργική αντιμετώπιση σε περίπτωση που αποτύχουν όλα τα παραπάνω (34,36).



### **2.4.3 Θυρεοειδίτιδα Hashimoto**

Πρώτος την περιέγραψε ο Ιάπωνας χειρουργός Haku Hashimoto το 1912, ο οποίος έδωσε και το όνομα του στη νόσο, αλλιώς είναι γνωστή και ως λεμφοκυτταρική αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Είναι η συνηθέστερη φλεγμονώδης πάθηση του θυρεοειδούς και ένα από τα κοινότερα αυτοάνοσα νοσήματα, πολύ συχνά λόγω αυξημένης πρόσληψης ιωδίνης, μέσω της διατροφής ή φαρμάκων. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η αύξηση των επιπέδων των θυρεοειδικών αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg), της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) και του υποδοχέα της TSH (anti-TSH-R) και η λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς που μπορεί να καταλήξει σε βρογχοκήλη, σε υποθυρεοειδισμό και θυρεοειδική δυσλειτουργία. Τα αντισώματα αυτά δρουν και επιτίθενται στον θυρεοειδή αδένα προκαλώντας ίνωση του αδένα (37,38).

#### **2.4.3.1 Επιδημιολογία**

Η νόσος πλήττει συχνότερα γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες σε αναλογία 10:1 και ειδικότερα γυναίκες σε μέση ηλικία, μεταξύ 30 και 50 ετών, παρόλο που αρκετές μελέτες υποστηρίζουν πως τα ποσοστά είναι υψηλά και μετά την 50<sup>η</sup> δεκαετία, άλλες δε υποδεικνύουν πως ο επιπολασμός αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία (38,39).

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι το συχνότερο αίτιο υποθυρεοειδισμού στις Ηνωμένες Πολιτείες, εν γένει καταγράφονται 0,8 περιστατικά στους 1000 άνδρες ετησίως και 3,5 περιστατικά στις 1000 γυναίκες αντίστοιχα ενώ ο επιπολασμός της νόσου σχετίζεται έντονα με την πρόσληψη ιωδίου όταν αυτή είναι υψηλή και υπολογίζεται 5%-15% στις γυναίκες και 1%-5% στους άνδρες (38,39).

Η πρόσληψη ιωδίου μέσω της διαίτας στην εκάστοτε γεωγραφική περιοχή φαίνεται να συνδέεται με τον επιπολασμό της ασθένειας καθώς σε περιοχές όπου οι διατροφικές συνήθειες εμπεριέχουν επάρκεια ιωδίου η Hashimoto είναι το νούμερο ένα αίτιο βρογχοκήλης και υποθυρεοειδισμού

Οι παραδοχές όπως οι υψηλοί τίτλοι θυρεοειδικών αντισωμάτων σε συγγενείς πρώτου βαθμού πασχόντων ατόμων και τα υψηλά ποσοστά νόσησης των πρώτου βαθμού συγγενικών ατόμων, ασθενών με χρόνια θυρεοειδίτιδα Hashimoto, αλλά και πρόσφατες έρευνες που απέδειξαν πως για τα μονοζυγωτικά δίδυμα, σε περίπτωση που νοσήσει το ένα παιδί τα ποσοστά προσβολής και του άλλου από τη νόσο, αγγίζουν το 55% σε αντίθεση με τα διζυγωτικά όπου το ποσοστό τέτοιων συμβάντων είναι μόλις 3% υποδεικνύουν την κληρονομικότητα ως σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα, πέραν των φυλοσύνδετων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στα προηγούμενα έρχονται να προστεθούν και οι αναφορές για την συχνή συνύπαρξη της Hashimoto σε ασθενείς με χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως στο 20% αυτών με σύνδρομο Down, στο 50% των ασθενών με σύνδρομο Turner, στο 20% με Addison, στο 77% των πασχόντων από σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN I ή II) και με αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ο συνδυασμός της HT με λέμφωμα έχει αυξημένη συχνότητα, ειδικότερα τα άτομα με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έχουν 67% έως 80% περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν με κακοήθες non-Hodgkin σε σχέση με το υπόλοιπο σύνολο (40–42).

#### **2.4.3.2 Παθογένεια-Παράγοντες Κινδύνου**

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι φλεγμονώδης αυτοάνοση ασθένεια αγνώστου αιτιολογίας που προσδευτικά οδηγεί σε καταστροφή του θυρεοειδούς αδένου και φαίνεται πως είναι επακόλουθο τόσο περιβαλλοντικών

παραγόντων αλλά και γονιδιακής προδιάθεσης. Μεταξύ άλλων χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς, την παρουσία θυρεοειδικών αντιγόνων και τον αυξημένο τίτλο αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς στον ορό του ασθενούς (38,42–44).

Μια συνδεόμενη με την νόσο διαταραχή είναι μια γενετικά καθορισμένη ανεπάρκεια ενός αντιγόνου των T-λεμφοκυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα την διατάραξη της κυτταρικής ανοσίας. Η ανεπαρκής καταστολή των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων τους επιτρέπει την εκτεταμένη ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων τα οποία μεταπίπτουν σε πλασματοκύτταρα και παράγουν αυτοαντισωμάτων που αλληλοεπιδρούν με θυρεοειδικά αντιγόνα, συγκεκριμένα έναντι της θυρεοσφαιρίνης και της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης. Η παραγωγή στη συνέχεια πολυκλωνικών αντισωμάτων έναντι των θυρεοειδικών κυττάρων και ο συνδυασμός αυτών στοχεύει τον υποδοχέα της TSH στα κύτταρα και προκαλούν σημαντική βλάβη του αδένου με αύξηση του μεγέθους του, μείωση της λειτουργικότητας του και συχνά την εμφάνιση βρογχοκήλης. Ως έναυσμα για την έναρξη των παραπάνω διαδικασιών μπορεί να λειτουργήσουν διάφοροι περιβαλλοντικοί, ιογενείς αλλά και ψυχολογικοί παράγοντες όπως το στρες. Η πρόσληψη ιωδίου σε περιοχές πλούσιες σε ιώδιο στην δίαιτα τους σχετίζεται την έναρξη της νόσου καθώς το ιώδιο αυξάνει την αντιγονικότητα της θυρεοσφαιρίνης. Επίσης αντιδρά με μεταβολίτες του οξυγόνου και δημιουργεί ρίζες ιωδίου με προφλεγμονώδη δράση (38,42,43,45).

Ορισμένοι ιοί και κάποια βακτήρια ακόμη μπορεί να παρουσιάζουν δομικές ομοιότητες σε κάποια πρωτεΐνη τους με κάποια θυρεοειδική πρωτεΐνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Επίσης τα θυρεοειδικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη αντιγονοπαρουσίαση στα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα. Με τον ένα ή τον άλλο τρόπο τα διεγερμένα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν τα B-λεμφοκύτταρα και ξεκινά η παραγωγή θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων. Άλλη μια δράση των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων είναι η παραγωγή κυτταροκινών, οι οποίες

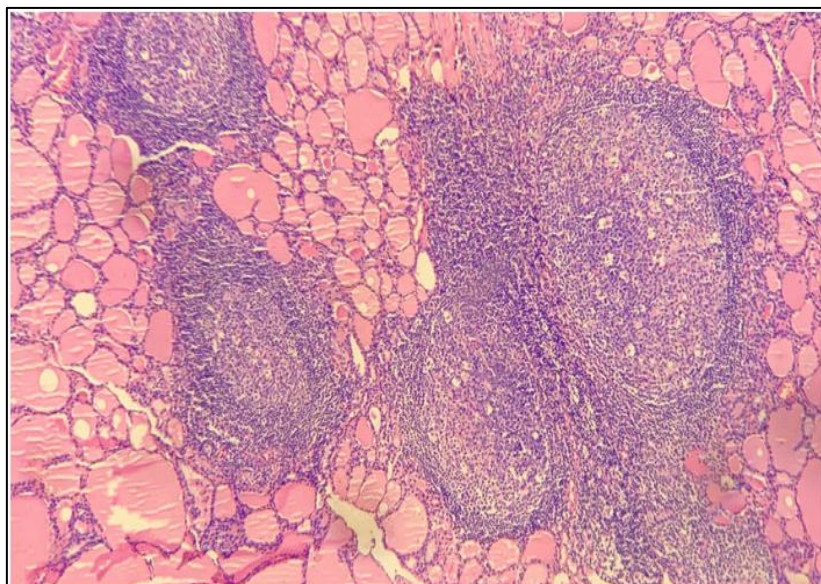
προάγουν την κυτταρική απόπτωση των θυρεοειδικών κυττάρων, διευκολύνοντας την ενεργοποίηση του μονοπατιού FAS-FASL που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Ένας γονιδιακός πολυμορφισμός που έχει συνδεθεί με την έκρυθμη δράση των T-λεμφοκυττάρων είναι αυτός του γονιδίου CTLA-4 με εντόπιση στο χρωμόσωμα 2q33 (44–47).

Μελετώντας την γενετική βάση της νόσου έχει φανεί πως εμπλέκονται αρκετά ακόμη γονίδια στην ανάπτυξη της νόσου σε διαφορετικές γονιδιακές περιοχές. Ανάμεσα σε αυτά είναι και γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, το οποίο είναι καθοριστικό για τον διαχωρισμό των αντιγόνων σε αλλο- ή αυτο-αντιγόνα. Τέτοιες μεταλλάξεις είναι η HLA-DR5 που σχετίζεται με τον υποθυρεοειδισμό με βρογχοκήλη, η HLA-B8 και άλλοι απλότυποι όπως ο DR3, ο DR4 και ο DQ. Επίσης ενοχοποιούνται μεταλλάξεις του υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων, του CD40 και γονιδίων που εκφράζουν μόρια όπως η TG, η TPO και ο TSH-R. Η μετάλλαξη HLA-DR5 ανιχνεύεται συχνά σε άτομα της ίδιας οικογένειας που νόσησαν, γεγονός που σε συνδυασμό με τις μελέτες που ανέδειξαν τα ποσοστά συμφωνίας μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων με υποθυρεοειδίτιδα σε αντίθεση με τους διζυγωτικούς αλλά και τα περιστατικά συμφωνίας ως προς τα παθολογικά επίπεδα θυρεοειδικών αντισωμάτων συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών, καταδεικνύουν την κληρονομικότητα της νόσου. Επίσης η HT έχει συσχετιστεί και με αρκετές χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως το σύνδρομο Down και το σύνδρομο Turner που έχουν υψηλούς τίτλους θυρεοειδικών αντισωμάτων (41,42,45–48).

Σημαντική είναι και η σύνδεση της HT με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η νόσος Addison, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, το σύνδρομο Sjogren, τον συστηματικό ερυθρεμάτωση λύκο και την μασθένεια Graves, το οποίο πιθανώς σημαίνει πως ίσως είναι μια δευτερογενής απόκριση του οργανισμού σε μία πρωτοπαθή αυτοάνοση αντίδραση (40,46).

### 2.4.3.3 Ιστοπαθολογική εικόνα

Συνήθως εντοπίζεται συμμετρική και διάχυτη διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου. Διήθηση του παρεγχύματος από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα με λίγα βλαστικά κέντρα, τα θυρεοειδικά θυλάκια, όπως και το κολλοειδές δεν υπάρχουν, παρατηρείται πυρηνική ατυπία και συχνά αλλά όχι απαραίτητα μεσολοβιακή ίνωση. Ανευρίσκονται μεγάλα ηωσινόφιλα κύτταρα, κύτταρα Askanazy, στα οποία εμπίπτουν τα επιθηλιακά κύτταρα. Η θυρεοειδική κάψα είναι συνήθως ακέραιη, με διόγκωση του πυραμοειδή λοβού, κατά την διατομή η εικόνα μοιάζει αρκετά με αυτή των λεμφαδένων με χρώμα κίτρινο έως καφέ και σε ορισμένες περιπτώσεις η εικόνα του αδένου είναι οζώδης και δεν είναι συμμετρική, δεν ανευρίσκονται σημάδια ασβεστοποίησης και νέκρωσης, αυτά υποδηλώνουν άλλες νόσους από τις οποίες θα πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την εργαστηριακή ανεύρεση υψηλών τίτλων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (37,43,49).



**Εικόνα 3.** Μικροσκοπική εικόνα ασθενούς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (χρώση H&E) (50).

#### 2.4.3.4 Κλινική εικόνα

Συνήθως οι ασθενείς αρχικά είναι ασυμπτωματικοί με διάχυτη ή πολυζώδη βρογχοκήλη, συνήθως ο αδένας είναι σκληρός και υπάρχει περίπτωση ο άρρωστος να εμφανίζει συμπτώματα δυσκαταποσίας και δύσπνοιας σε πίεση.

Σταδιακά καθώς προχωρά η κυτταρική καταστροφή από την δράση των αντισωμάτων έναντι του ιστού, είναι πιθανή η απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών και αρχίζουν να εμφανίζονται συμπτώματα υποθυρεοειδισμού. Ανάμεσα στα συμπτώματα αυτά είναι και το μυξοίδημα, μοιάζει με δερματικό οίδημα, προκαλείται από αύξηση της γλυκοζαμινικής εναπόθεσης, το δέρμα είναι ξηρό ειδικά στις παλάμες και στα πέλματα με λέπτυνση της επιδερμίδας, κατακράτηση νερού και ωχρή δερματική χροιά.

Η βραδυκαρδία η καρδιακή παροχή μειώνεται και 50% ανά περίπτωση και οι χαμηλές σφίξεις είναι ακόμη δύο συμπτώματα που πιθανόν επηρεάζουν αυξημένη κόπωση και την μειωμένη μυϊκή δύναμη που βρίσκονται στη μακρά λίστα των προκαλούμενων συμπτωμάτων.

Υπάρχει πιθανότητα τριχόπτωσης με ξηρά, θαμπά και αδύναμα μαλλιά έως και μερική αλωπεκία.

Άλλα πιθανά συμπτώματα είναι η αύξηση σωματικού βάρους, η κατάθλιψη, το βράγχος φωνής, η μειωμένη μνήμη, η υπνηλία, η μειωμένη αντοχή στο ψύχος και η εφίδρωση (37–39,43).

#### 2.4.3.5 Διάγνωση

Προκειμένου να διαγνωσθεί η Hashimoto χρειάζεται ο συνδυασμός ενός καλού ιστορικού του ασθενούς, η εξέταση της κλινικής του εικόνας και ο ενδεδειγμένος εργαστηριακός έλεγχος. Αρχικά τα επίπεδα των ορμονών ανευρίσκονται φυσιολογικά με μικρή διόγκωση του αδένου, στη πορεία τα επίπεδα των ορμονών μειώνονται η TSH ανεβαίνει, η διόγκωση έντονη και η υφή του αδένου εμφανώς διαταραγμένη.

Η λήψη κυτταρολογικού υλικού μετά από παρακέντηση του αδένου δια λεπτής βελόνης (FNA) δίνει θετικά αποτελέσματα για το σύνολο των ασθενών και επιβεβαιώνει την διάγνωση σε περιπτώσεις που ο τίτλος των αντισωμάτων και τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών δεν βοηθούν. Δείχνει την λεμφοκυτταρική διήθηση, την ίνωση, την κυτταρική δομή και ένα πλήθος ιστολογικών χαρακτηριστικών που σφραγίζουν την διάγνωση και συμβάλει ουσιαστικά στην διαφοροδιάγνωση σε περιπτώσεις γρήγορης αύξησης της βρογχοκήλης ή αμφίβολων ψυχρών όζων. Έχει ειδικότητα που φτάνει το 98%, ακρίβεια που αγγίζει το 96% και ευαισθησία περίπου στο 93% (38,51).

Αρχικά είναι πιθανό, η λειτουργία του θυρεοειδούς εργαστηριακά απεικονίζεται ως ευθυρεοειδική, δηλαδή φυσιολογικά επίπεδα ορμονών T3, T4 και TSH. Η αυξημένη τιμή TSH σε συνδυασμό με χαμηλή έκφραση της free T4 ή της total T4 σηματοδοτεί την διάγνωση του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού. Τα αυξημένα επίπεδα των θυρεοειδικών αντισωμάτων υποδεικνύουν την παρουσία HT, κυρίως ανιχνεύονται τα αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg), όπου εμφανίζονται αυξημένα στο 60% των περιπτώσεων, τα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO), που στο 95% των ασθενών είναι επίσης υψηλά σε τίτλο και τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH (anti-TSH-R) που αυξάνουν στο 10% έως 35% των ασθενών (46,52).

Πολλές φορές σε ποσοστό 25% έως και 50% του κλινικού υποθυρεοειδισμού, μπορεί οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών να παραμένουν φυσιολογικές ή οριακά χαμηλές. Το ίδιο ισχύει και για περιπτώσεις με συμπτωματολογία υποθυρεοειδισμού αλλά σπανιότερα. Μπορεί βιοχημικά να συνυπάρχουν ευρήματα υπονατριαιμίας, αναιμίας, αυξημένης κάθαρσης κρεατινίνης, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.

Η εμφάνιση μονήρους, ταχέως αναπτυσσόμενου όζου μας καθοδηγεί για διερεύνηση λεμφώματος, αν και δεν εμφανίζεται συχνά. Άλλη μορφή θυρεοειδίτιδας Hashimoto, η οποία δεν περιλαμβάνει την εκδήλωση βρογχοκήλης, είναι εκείνη στην οποία έχουμε έκφραση αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της TSH (anti-TSH-R). Σε αυτή τη περίπτωση παρεμποδίζεται η σύνδεση της TSH στα θυρεοειδικά κύτταρα και έτσι δεν μπορεί να επιτευχθεί η παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Επίσης η νόσος μπορεί να ξεσπάσει και με θυρεοτοξίκωση όπου παρατηρείται η αύξηση των επιπέδων της T3 και T4 και μείωση της TSH (38,46,52).

Θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τη νόσο του Graves, την βρογχοκήλη, τον υποθυρεοειδισμό, το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας I και II και βέβαια τον καρκίνο του θυρεοειδούς (37).

#### **2.4.3.6 Θεραπεία**

Η νόσος αντιμετωπίζεται ως επί τω πλείστο φαρμακευτικά, με θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών, συγκεκριμένα χορηγείται θυροξίνη. Η δόση εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, σε μεγαλύτερες ηλικίες η έναρξη γίνεται με μειωμένη δόση και την κατάσταση της υγείας του, ασθενείς με καρδιαγγειακά επίσης χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις ενώ σε καταστάσεις κήσεως η δόση θα πρέπει να αυξάνει



Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συνιστάται σε ασθενείς ακόμη και με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, παρόλο που τα επίπεδα των αντισωμάτων δεν αντανακλούν την λειτουργία του θυρεοειδούς, η διατήρηση των επιπέδων της TSH εντός φυσιολογικών ορίων είναι πολύ σημαντική. Σε ασθενείς με κλινικό υποθυρεοειδισμό, ειδικά για όσους έχουν υψηλές τιμές TSH η θεραπεία είναι μείζονος σημασίας, ο στόχος είναι η συρρίκνωση της βρογχοκήλης όπως και η μείωση της TSH και των επιπέδων των αντισωμάτων, υπάρχει δυνατότητα μείωσης έως και 20% ειδικά για τα anti-TPO. Έχει φανεί πως όσο ψηλότερα είναι τα επίπεδα των αντισωμάτων και της TSH αυξάνουν και οι πιθανότητες να περάσει ο ασθενής από υποκλινική σε κλινική εκδήλωση της νόσου, σε μεγαλύτερα ποσοστά και ταχύτερα φαίνεται να συμβαίνει αυτό στους άνδρες, γεγονός που υποδεικνύει την αυξημένη ανάγκη για έναρξη αγωγής σε αυτούς. Έχει επίσης αναγνωρισθεί και κάποια συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης TSH και την αύξηση της χοληστερίνης ορού, όπως και της διόρθωσης των επιπέδων χοληστερίνης μετά την έναρξη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης του θυρεοειδούς (38,49).

Υπάρχει πιθανότητα διακοπής της θεραπείας χωρίς επιπτώσεις στην θυρεοειδική λειτουργία καθώς σε ασθενείς που έχουν μείωση σταδιακά την θεραπευτική τους δόση τα επίπεδα της TSH παρέμειναν στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Αυτό δείχνει πως η θεραπεία δεν είναι απαραίτητο πως είναι πάντοτε μόνιμη και ανά περίπτωση και υπό παρακολούθηση δύναται να διακοπεί.

Η νόσος αντιμετωπίζεται κυρίως με φαρμακευτική αγωγή, υπάρχουν παρόλα αυτά και περιπτώσεις όπου ευρήματα όπως διογκωμένη βρογχοκήλη που παραμένει και εμφανίζει πιεστικά σημάδια, η ανίχνευση όζων που πιθανώς οδηγήσουν σε κακοήθεια ή άλλων ευρημάτων όπως επασβεστώσεις, διογκωμένοι λεμφαδένες, ύποπτη προηγούμενη βιοψία, έκθεση σε ακτινοβολία, ευμεγέθους θυρεοειδής αδένας με πόνο στο τράχηλο, οδηγούν στην λύση της χειρουργικής αντιμετώπισης (38,44,49).

### 3. Κακοήθειες παθήσεις του θυρεοειδούς

#### 3.1. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί την συχνότερη μορφή κακοήθειας ανάμεσα στους ενδοκρινείς αδένες, σχεδόν το 90% του γενικού συνόλου, ενώ αποτελεί λιγότερο από το 1% επί του συνόλου των διαγνώσεων κακοηθών νοσημάτων του ανθρώπου.

Η Αμερικανική αντικαρκινική εταιρεία (ACS) και το Εθνικό Ινστιτούτο για τον καρκίνο (NIH) αναφέρει πως τα στατιστικά του θυρεοειδικού καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες για το έτος 2024 αγγίζουν τα 44,020 νέα περιστατικά, από τα οποία 12,500 αφορούν στους άνδρες και 31,520 στις γυναίκες και περίπου 2,170 θάνατοι εκ των οποίων οι 990 αντιστοιχούν σε άνδρες και οι 1,180 σε γυναίκες. Η μέση ηλικία διάγνωσης τη νόσου είναι κατά προσέγγιση τα 51 έτη, αρκετά νεότερη από τους περισσότερους καρκίνους και εμφανίζεται 3 φορές συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Ενδιαφέρον είναι ακόμη ότι πλήττει σε ποσοστό 40% με 50% λιγότερο τον έγχρωμο πληθυσμό σε σχέση με τις υπόλοιπες φυλές (53,54).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο (HB) σύμφωνα με την βάση δεδομένων της Cancer Research UK, αναφέρονται περίπου 4,000 νέα περιστατικά θυρεοειδικού καρκίνου ετήσιος, δηλαδή 11 περιστατικά ημερησίως για τα έτη 2017 έως 2019, εκ των οποίων 2,900 είναι καταγραφές γυναικών και 1,100 ανδρών. Είναι ο 20<sup>ος</sup> συχνότερα εμφανιζόμενος καρκίνος στο HB και αποτελεί το 1% των συνολικών αναφερόμενων κακοηθειών, ενώ φέρεται ως 15<sup>ος</sup> στη κατάταξη των καρκίνων που καταγράφονται στον γυναικείο πληθυσμό. Η νόσος έχει υψηλότερα ποσοστά έναρξης στην ηλικιακή ομάδα 70 με 74 έτη. Τα περιστατικά έχουν τριπλασιαστεί από την δεκαετία του 1990 και την τελευταία δεκαετία έχουν αυξηθεί κατά 3/5 στις γυναίκες σε σχέση με τη προηγούμενη και κατά 2/3 στους

άνδρες. Προβλέπεται δε τα περιστατικά να αυξηθούν κατά 74% σε διάστημα από το 2014 έως το 2035. Οι θάνατοι στο HB υπολογίζονται σε περίπου 410 για τα έτη 2017 έως 2019, δηλαδή περίπου 1 ημερησίως εκ των οποίων οι 230 αναλογούν σε γυναίκες και 170 σε άνδρες, για τα έτη αυτά. Η θνησιμότητα έχει υποδιπλασιαστεί σε σχέση με τις καταγραφές της δεκαετίας του 1970 και παραμένει σταθερή την τελευταία δεκαετία, παρόλα αυτά οι υπολογισμοί λένε πως πρόκειται να αυξηθεί μεταξύ των ετών 2023-2025 και 2038-2040. Περισσότεροι από 8 στους 10 διαγνωσμένους με καρκίνο του θυρεοειδούς επιβιώνουν για τα επόμενα 10 ή και παραπάνω έτη, όπως καταγράφηκε μετά από ανάλυση των περιστατικών για τα έτη 2013 έως 2017. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι υψηλότερα ποσοστά στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, επίσης τα ποσοστά επιβίωσης αυξάνουν στα ηλικιακά γκρουπ ασθενών 15-44 ετών σε σχέση με ασθενείς που ανήκουν σε μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα όπως αυτή των 75-99 (55).

Παγκοσμίως για το έτος 2020 τα νέα περιστατικά καρκίνο του θυρεοειδούς, κατηγοριοποιημένα με βάση την ηλικία, ήταν 10,1 στις 100 000 γυναίκες και 3,1 στους 100 000 άνδρες και η θνησιμότητα ήταν 0,5 στις 100 000 και 0,3 στους 100 000 άνδρες. Η επίπτωση της νόσου ήταν πενταπλάσια στις ταχέως αναπτυσσόμενες χώρες σε σχέση με τις ήπια ή βραδέως αναπτυσσόμενες. Τα ποσοστά των καταγραφών στο γυναικείο πληθυσμό διαφοροποιούνται εντυπωσιακά ανάμεσα στις περιοχές του κόσμου και αποκλίνουν μεταξύ τους έως και 15 φορές. Ενδεικτικά είναι τα ποσοστά την Βορείου Αμερικής (18,4 στις 100 000 γυναίκες) και την ανατολική Ασία (17,8 στις 100 000 γυναίκες) σε σχέση με τη Νότια Κορέα (45 στις 100 000 γυναίκες) (56).

Σε μια πολύ μεγάλη μετα-ανάλυση μεγάλου εύρους δημοσιεύσεων για τον επιπολασμό του καρκίνου του θυρεοειδούς στην Ευρώπη, αναφέρονται τα εξής στατιστικά στοιχεία: για το διάστημα Ιανουάριος 2017 έως Δεκέμβριος 2021 τα νέα περιστατικά ήταν 10,2 ανά 100.000 άτομα εκ των οποίων το 15,4% ήταν γυναίκες και το 5% άνδρες. Ιστολογικά η συγκέντρωση των στοιχείων κατέδειξε

πως το θηλώδες καρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 6% των συνολικών περιστατικών, το 11,7% των περιστατικών που αφορούν σε γυναίκες και το 4,2% των περιπτώσεων των ανδρών. Το θυλακιδώδες καρκίνωμα αποτέλεσε το 1,1% του συνόλου των θυρεοειδικών καρκίνων (1,8% των γυναικείων καταγραφών και 0,8% των ανδρικών), το μυελοειδές καρκίνωμα αντιστοιχεί στο 0,5% του συνόλου και το αναπλαστικό μόλις το 0,2% (57).

Στην Ελλάδα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO) και το Global Cancer Observatory (GCO), για το έτος 2022 και με καταγεγραμμένο πληθυσμό της χώρας 10.316.641 κατοίκους, καταγράφηκαν 65,703 νέα περιστατικά καρκίνων από τα οποία τα 1025 περιστατικά (1,6%) αφορούν στον καρκίνο του θυρεοειδούς. Οι θάνατοι έφτασαν τους 87 (0,27%) τα περιστατικά 5-ετούς επιβίωσης άγγιξαν τα 3904 στα 100.000 άτομα (58).

### 3.2. Παράγοντες κινδύνου

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία και ιδίως στην παιδική ηλικία φαίνεται να ακολουθεί ένα γραμμικό δοσο-εξαρτώμενο μοτίβο, που σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς. Η πιθανότητες αυξημένου ρίσκου παραμένουν υψηλές για 30 με 40 χρόνια πριν μειωθούν ξανά, παρόλα αυτά δεν θα φτάσουν στα αρχικά ποσοστά του πληθυσμού που δεν έχει ποτέ εκτεθεί (59,60). Ασαφές παραμένει κατά πόσο η ραδιοφαρμακευτική χρήση του ραδιοϊσότοπου <sup>131</sup>I, που χρησιμοποιείται για την διάγνωση και την θεραπεία θυρεοειδικών διαταραχών όπως ο υποθυρεοειδισμός, λειτουργεί επιβαρυντικά στην ανάπτυξη καρκίνου (61,62).

Σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας νόσου του θυρεοειδούς όπως ο υποθυρεοειδισμός, η θυρεοειδίτιδα, όζοι θυρεοειδούς και η βρογχοκήλη, αυτές έχουν συσχετισθεί με μεταγενέστερες κακοήθειες του αδένου, παρόλα αυτά δεν είναι ακόμη και σήμερα γνωστός ο τρόπος με τον οποίο συμμετέχουν και εάν

αυτός αφορά στην έναρξη του καρκίνου επί εδάφους πρότερης νόσου ή εάν αφορά στην εξέλιξη της νόσου (62,63).

Η ανεπαρκής ή η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου, που αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών, έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση κακοηθειών του θυρεοειδούς. Η πρόσληψη ιωδίου έχει σχέση με την γεωγραφική περιοχή καθώς πρωτογενώς υπάρχει στις παράκτιες περιοχές αλλά και από τις διατροφικές συνήθειες, η έλλειψη του σχετίζεται ισχυρά με καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς, την ανάπτυξη βρογχοκήλης και την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού επίσης η περίσσεια οδηγεί και πάλι σε δυσλειτουργία ειδικά στα έμβρυα και στα βρέφη. Δεν υπάρχει ευθεία σύνδεση της πρόσληψης ιωδίου με την εμφάνιση καρκίνου καθώς τα δεδομένα είναι ελλιπή και πολυπαραγοντικά (62,64). Έρευνες δείχνουν πως η έλλειψη ιωδίου σχετίζεται με την ανάπτυξη θυλακιδώδους και δευτερεύοντος αναπλαστικού καρκίνου του θυρεοειδούς. Επίσης σε μελέτες έχει συσχετισθεί η κατανάλωση συμπληρωμάτων ιωδίου, σε περιοχές φτωχές σε πρωτογενές ιώδιο, με την ανάπτυξη θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς σε σχέση με τον θυλακιδώδη, γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή σχέση της περίσσειας ιωδίου με τον θηλώδες καρκίνο (65). Σε μια προσπάθεια να συσχετισθούν οι διατροφικές συνήθειες και επομένως η πρόσληψη ιωδίου από αυτές με κακοήθη νοσήματα του θυρεοειδούς, κατεγράφησαν τα εξής, η κατανάλωση ψαριών σε ενδημικές περιοχές για την βρογχοκήλη, συσχετιζόταν αντιστρόφως ανάλογα με την ανάπτυξη νόσου. Το ίδιο ισχύει και για την κατανάλωση μιας κατηγορίας λαχανικών, των σταυρανθών, τα οποία περιέχουν ουσίες που οδηγούν στην διέγερση παραγωγής της ορμόνης TSH και φαίνεται πως σε περιοχές πλούσιες σε ιώδιο και με υψηλά ποσοστά βρογχοκήλης, έχουν αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την ανάπτυξη καρκίνου (66). Σε μια Ιαπωνική μελέτη, η καθημερινή κατανάλωση φυκιών, είδος πλούσιο σε ιώδιο, σχετίστηκε θετικά με την ανάπτυξη θηλώδους καρκίνου, σε σχέση με καταναλώσεις ίσες ή λιγότερες με δύο φορές την εβδομάδα (67). Το ίδιο έδειξε και μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες για τον κονσερβοποιημένο τόνο, που είναι πλούσιος σε

ιώδιο, όταν καταναλώνεται συχνά και σε παιδικές και εφηβικές ηλικίες (68). Άλλες διατροφικές πηγές που έχουν συσχετισθεί είναι η κατανάλωση αμυλούχων τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη από υπέρβαρα άτομα, πιθανώς λόγω αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη, η κατανάλωση νιτρικών και νιτρώδων, διότι αναστέλλουν την πρόσληψη ιωδίου. Επίσης ποτά και τρόφιμα πλούσια σε πολυφαινόλες, όπως το τσάι, το κρασί και τα εσπεριδοειδή έχουν μελετηθεί, οι τροφές αυτές όμως πέραν των πολυφαινόλων περιέχουν και άλλες βιταμίνες και θρεπτικά στοιχεία που δρουν ανεξάρτητα και πιθανόν επηρεάζουν αντίθετα τον καρκίνο. Προστατευτικές παρουσιάζονται τροφές που περιέχουν σελήνιο, λόγω της αντιοξειδωτικής του δράσης, τα πολυακόρεστα λιπαρά και οι χυμοί φρούτων (62,69).

Η παχυσαρκία και το αυξημένο σωματικό λίπος οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι ορμονικές διαταραχές και η φλεγμονή και αίτιο στην ανάπτυξη διαβήτη, καρδιαγγειακών νοσημάτων και ορισμένων καρκίνων. Πολλές και μεγάλες συγκριτικές μελέτες επιβεβαιώνουν την θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα στο γυναικείο φύλο, χωρίς να αποκλείουν όμως και το ανδρικό και για όλους τους τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς. Επιπλέον μελέτες κατέγραψαν πως η αύξηση της παχυσαρκίας στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ευθύνεται για την ποσοστιαία αύξηση του 14% του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς που παρατηρήθηκε, για τη χρονική περίοδο 1995 έως 2015 (70).

Εργαστηριακές μελέτες εισηγούνται την επίδραση των οιστρογόνων στην διέγερση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του θυρεοειδούς. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την επταπλάσια εμφάνιση θυρεοειδικών καρκίνων στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, καταδεικνύει την πιθανή συμμετοχή των στεροειδών ορμονών του φύλου στην ανάπτυξη καρκίνου. Παρόλα αυτά τα στοιχεία που προσμετρούνται και αφορούν στην χρόνια και δια βίου έκθεση σε οιστρογόνα, όπως η ηλικία, η εμμηνόπαυση, η από στόματος

λήψη αντισυλληπτικών και η ορμονοθεραπεία για την εμμηνόπαυση, προς το παρόν δεν έχουν καταφέρει να επιβεβαιώσουν την παραπάνω υπόθεση (71).

Εντυπωσιακή είναι αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς με το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, με τον κίνδυνο για τους καπνιστές να μειώνεται έως και 40% σε ορισμένες μελέτες σε σχέση με τους μη καπνίζοντες. Οι κίνδυνοι που απορρέουν από το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενοι και έχουν να κάνουν με την συχνότητα και την διάρκεια της χρήσης. Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επηρεάζουν την καρκινογένεση ίσως είναι τα χαμηλότερα επίπεδα της TSH που είναι γνωστό πως προάγει την καρκινογένεση, της T3 και T4 όπως και τον χαμηλότερο τίτλο αυτοαντισωμάτων των καπνιστών σε σχέση με τους μη. Επίσης το κάπνισμα πιθανόν μεταβάλλει τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών του φύλου (62,72).

### **3.3. Διάγνωση καρκίνου θυρεοειδούς**

Οι ασθενείς είναι πολύ συχνά ασυμπτωματικοί και μόνο μέσω της ψηλάφησης μπορεί να αντιληφθούν κάποια ανωμαλία στον θυρεοειδή αδένα. Στις σπάνιες περιπτώσεις που τα συμπτώματα είναι αντιληπτά αυτά συνήθως είναι πόνος, δυσφαγία, βήχας, δύσπνοια, αίσθημα πνιγμού βράγχος φωνής.

Για την διάγνωση της νόσου αρχικά χρειάζεται ένα πλήρες οικογενειακό και ατομικό ιστορικό. Στη συνέχεια η ψηλάφηση του θυρεοειδούς δίνει στοιχεία για το μέγεθος και τη σφριγηλότητα του αδένα καθώς και για διογκωμένους λεμφαδένες στην περιφέρεια του. Χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου  $RAI^{131}$  από στόματος ή ενδοφλέβια. Χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση της επέκτασης του καρκίνου σε ασθενής που έχουν διαγνωσθεί με διαφοροποιημένο καρκίνο, διότι τα κύτταρα του μυελοειδούς καρκινώματος δεν απορροφούν ιώδιο. Κάποιες ώρες μετά μετράται με τη βοήθεια κάμερας η

ραδιενέργεια στον αδένα, μη φυσιολογικές περιοχές που εκπέμπουν λιγότερη ραδιενέργεια από τον υπόλοιπο αδένα χαρακτηρίζονται ψυχροί όζοι και είναι καρκινικοί ή καλοήθεις και η διαφοροδιάγνωση δεν μπορεί να γίνει με αυτήν την εξέταση. Στη συνέχεια υπάρχει ένα εύρος απεικονιστικών εξετάσεων ανάλογα με την περίπτωση. Αναμεσά σε αυτές είναι και ο υπέρηχος, όπου δημιουργούνται εικόνες του υπό εξέταση οργάνου με χρήση ηχητικών κυμάτων. Προσδιορίζεται ο αριθμός και ο τύπος ενός όζου, εάν δηλαδή είναι συμπαγής ή περιέχει υγρό, το μέγεθος του, το μέγεθος των κοντινών λεμφαδένων όπως και το μέγεθος του θυρεοειδούς, χωρίς να υπάρχει έκθεση σε ακτινοβολία. Η αξονική τομογραφία (CT) με χρήση ακτίνων Χ δίνει λεπτομερείς εικόνες της διατομής του οργάνου και προσδιορίζει την θέση, το μέγεθος και την εξάπλωση του καρκίνου. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) παρέχει επίσης λεπτομερείς διατομές χωρίς την έκθεση σε ακτινοβολία. Ποζιτρονικής τομογραφίας (PET scan) είναι ιδιαίτερος χρήσιμη για την αξιολόγηση της επέκτασης σε καρκίνους που δε απορροφούν ραδιενεργό ιώδιο (73,74).

Η αποτελεσματικότερη μέθοδος για την διάγνωση της νόσου είναι αυτή της βιοψίας. Γίνεται με χρήση λεπτής βελόνης (FNA) η οποία αναρροφά κύτταρα από την ύποπτη περιοχή, οι βιοψίες FNA χρησιμοποιούνται και για λήψη δείγματος από ύποπτους λεμφαδένες (74,75).

Ορισμένες αιματολογικές αναλύσεις για την διερεύνηση των επιπέδων της TSH, της T3 και T4 για την συνολική εκτίμηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Η μέτρηση των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης μετά την θεραπεία, δηλαδή μετά την θυρεοειδεκτομή και την χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου με σκοπό την καταστροφή των τυχόν θυρεοειδικών κυττάρων που απέμειναν, αναμένεται τα επίπεδα της Tg να είναι εξαιρετικά χαμηλά, διαφορετικά υπάρχει παρουσία θυρεοειδικών κυττάρων που δεν έχουν εξαλειφθεί. Η μέτρηση της καλσιτονίνης (CT) που παράγεται από τα C κύτταρα, τα οποία εξαλλάσσονται σε μυελοειδές καρκίνωμα, όπως και των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα το οποίο επηρεάζεται από την CT, αλλά και τα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου CEA που



επίσης αυξάνει τόσο στον μυελοειδές καρκίνο όσο και στην υποτροπή της νόσου, θα πρέπει να διερευνώνται (75).

Επίσης οι μοριακή ανάλυση για την ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια BRAF ή RET/PTC δίνει χρήσιμες πληροφορίες για την διάγνωση και την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου (73).

### **3.4. Ιστολογική ταξινόμηση και ταξινόμηση κατά TNM**

Οι όγκοι του θυρεοειδούς ποικίλουν ως προς την ανάπτυξη την συμπεριφορά και τη δομή και η κατηγοριοποίηση τους είναι μείζονος σημασίας. Προέρχονται από θυλακιώδη θυρεοειδικά κύτταρα όταν είναι πρωτοπαθείς και είναι επιθηλιακοί όγκοι. Οι βασικότεροι τύποι είναι το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC), το θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (FTC), το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC) και το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ATC). Το μυελοειδές διαφέρει από τα υπόλοιπα στο ότι προέρχεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα (C). Τα PTC και FTC ανήκουν στους καλά διαφοροποιημένους όγκους, με αργή εξέλιξη και μακροχρόνια επιβίωση. Τα PTC αντιπροσωπεύουν πάνω από το 70% του συνόλου των καρκίνων του θυρεοειδούς, τα FTC περίπου το 20% και τα MTC λιγότερο από το 6% και τα ATC λιγότερο από 4%. Υπάρχουν επίσης και οι καρκίνοι από τα κύτταρα Hürthle, τα λεμφώματα και οι μεταστατικοί όγκοι.

Πέραν της ιστολογικής ταξινόμησης του καρκίνου, θα πρέπει ο καρκίνος μετεγχειρητικά να ταξινομηθεί και κατά TNM (tumor, node, metastasis) ένα διεθνές σύστημα ταξινόμησης. Ειδικότερα η AJCC/TNM σταδιοποίηση χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της νόσου και το εξατομικευμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Η κλινική σταδιοποίηση γίνεται με βάση την λεπτομερή εξέταση και ψηλάφηση του θυρεοειδούς αδένος και των λεμφαδένων και την απεικόνιση του μέσω υπερήχων και συνδυασμό ποζιτρονικής και αξονικής

τομογραφίας (PET/CT). Η παθολογοανατομική ταξινόμηση (pTNM) βασίζεται σε όλες τις πληροφορίες της κλινικής αξιολόγησης συν την ιστολογική εξέταση και την περιγραφική μακροσκοπική έκθεση του όγκου και των λεμφαδένων κατά το χειρουργείο. Οι συνιστώσες T, N, M είναι οι κυριότερες για την πρόβλεψη του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς. Αναλυτικότερα η μεταβλητή T (Tumor) περιγράφει την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου για το θηλώδες, το θυλακιώδες, το κακώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα, το καρκίνωμα Hürthle και το αναπλαστικό θυρεοειδικό καρκίνωμα. Η μεταβλητή N (Nodes) αναφέρεται στην εντόπιση ή μη διήθησης των περιφερικών λεμφαδένων και στην έκταση της διήθησης αυτής. Τέλος η μεταβλητή M (Metastasis) αναφέρεται στην εντόπιση ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η ηλικία, συγκεκριμένα το όριο των 55 ετών είναι σημαντική μεταβλητή σταδιοποίησης των διαφοροποιημένων όγκων κατά AJCC στην τελευταία έκδοση του 2017 (AJCC 8<sup>η</sup> έκδοση), η σταδιοποίηση για το μυελοειδές και το αναπλαστικό καρκίνωμα γίνεται ανεξαρτήτου ηλικίας (76).

Με βάση το TNM και τα κλινικά δεδομένα ο ασθενής σταδιοποιείται στην χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου ομάδα κινδύνου ώστε να σχεδιασθεί όσο πιο εξατομικευμένα γίνεται, το αποτελεσματικότερο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Ως ασθενείς χαμηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται αυτοί που διαγιγνώσκονται με απουσία μεταστάσεων τοπικών ή και απομακρυσμένων, αυτοί που ήταν δυνατή η πλήρης αφαίρεση του όγκου και αυτός βρισκόταν εντός των ορίων του θυρεοειδούς αδένου, δεν υπάρχει περιφερειακή διήθηση, δεν υπάρχει επιθετική ιστολογική εικόνα και δεν γίνεται εξωθυρεοειδική πρόσληψη ιωδίου στο σπινθηρογράφημα. Ως ασθενής ενδιάμεσου κινδύνου θεωρούνται οι περιπτώσεις εκείνες στις οποίες μικροσκοπικά είτε εντοπίζεται εξωθυρεοειδική διήθηση του χαλαρού ιστού πέριξ του αδένου, είτε εξωκαψική ή αγγειακή διήθηση. Ως υψηλού κινδύνου θεωρούνται όσοι μακροσκοπικά πιά καταγράφονται με διήθηση της κάψας του θυρεοειδούς, με ατελή ογκεκτομή, με απομακρυσμένες μεταστάσεις ή με εξωθυρεοειδική πρόσληψη ιωδίου κατά το μετεγχειρητικό σπινθηρογράφημα (77).

### **3.4.1. Θηλώδες καρκίνωμα**

Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) είναι μια κακοήθης επιθηλιακή νεοπλασία όπου τα θυλακικά κύτταρα διαφοποιοούνται εμφανίζοντας συγκεκριμένες και χαρακτηριστικές πυρηνικές αλλαγές. Αποτελεί τον συχνότερο τύπο καρκίνου του θυρεοειδούς παγκοσμίως, για όλα τα φύλα και έχει σχετικά καλή πρόγνωση.

#### **3.4.1.1 Επιδημιολογία**

Είναι ο κυρίαρχος τύπος θυρεοειδικού καρκίνου καθώς αντιπροσωπεύει περίπου το 80% όλων των περιστατικών καρκίνου του θυρεοειδούς και οι καταγραφές νέων περιστατικών σε όλες τις αναπτυσσόμενες χώρες ολοένα αυξάνουν. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής οι καταγραφές από το 1975 έως το 2000 τριπλασιάστηκαν, από το 2000 έως το 2009 αυξήθηκαν 7,3% ανά έτος και για τα έτη 2012 έως 2015 αυξήθηκε έως 3,7% ετησίως. Το γεγονός αυτό συχνά αποδίδεται στην υπερδιάγνωση, λόγω των αυξημένων εξετάσεων και την ανίχνευση ακόμη και υποκλινικών περιπτώσεων (78–81). Με την παραπάνω υπόθεση, δηλαδή τις παραπάνω εξετάσεις ελέγχου του πληθυσμού σχετίζεται από πολλούς επιστήμονες και η διάγνωση το PTC σε ασθενείς μέσης ηλικίας, συνήθως 45-65 ετών (89,94). Η νόσος έχει πολύ υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης στις γυναίκες οι οποίες έχουν τριπλάσιες έως και τετραπλάσιες (4:1) πιθανότητες νόσησης σε σχέση με τους άνδρες. Εμφανίζεται συχνότερα στη λευκή φυλή σε σχέση με τη μαύρη (81).

Το PTC είναι η συχνότερη θυρεοειδική κακοήθεια στα παιδιά, η ακτινοβόληση ακόμη και η χαμηλής δόσης ακτινοβολία στο κεφάλι και τον τράχηλο κατά την παιδική ηλικία αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης PTC. Η μέθοδος της ακτινοβόλησης χρησιμοποιούνταν για θεραπευτικούς λόγους και η επιπτώσεις

μπορεί να γίνουν αντιληπτές από 10 έως και πάνω από τριάντα χρόνια αργότερα (82).

Η αυξημένη πρόσληψη ιωδίου σε ορισμένες περιοχές λόγω της διατροφής φαίνεται πως σχετίζεται με υψηλά ποσοστά εμφάνισης της νόσου. Το ιώδιο είναι βασικό συστατικό για την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών, οι οποίες πρέπει να βρίσκονται πάντα σε ισορροπία, η ομοιόσταση αυτή μπορεί να διαταραχθεί από τη μακροχρόνια ανεπάρκεια ή υπερπρόσληψη ιωδίου γεγονός που οδηγεί στην θυρεοειδική δυσλειτουργία. Η συνηθέστερη σύνδεση με υψηλότερες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου ειδικά για το θυλακιώδες καρκίνωμα είναι η έλλειψη ιωδίου, μελέτες όμως έδειξαν πως με την αύξηση της πρόσληψης διατροφικά ή με συμπληρώματα τα ποσοστά του PTC αυξήθηκαν. Δεν υπάρχει ακόμα σαφής εικόνα για το αν η περίσσεια ιωδίου και η αλληλεπίδραση με τις ορμόνες του θυρεοειδούς, επηρεάζει άμεσα ή έμμεσα την ανάπτυξη του PTC, παρόλα αυτά είναι γνωστό πως η υπερβολική ποσότητα ιωδίου αναστέλλει την δράση της δειξιδινάσης στην υπόφυση, η οποία συμμετέχει στην μετατροπή της T4 σε T3 και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της TSH, της οποίας τα υψηλά επίπεδα έχουν συνδεθεί με αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς (48,83).

Τα παχύσαρκα ή τα υπέρβαρα άτομα φαίνεται πως έχουν αυξημένα ποσοστά εμφάνισης PTC με βάση τα αποτελέσματα ερευνών από την δεκαετία του 1990 έως το 2015 (84).

Πλήθος μελετών στηρίζουν την ισχυρή συσχέτιση του οικογενούς PTC με την πολυοζώδη βρογχοκήλη, προτείνοντας το συνδυασμό τους ως ένα ξεχωριστό σύνδρομο που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και έχει διακριτά χαρακτηριστικά ((85). Το PTC συνδέεται και με μερικά ακόμη οικογενή σύνδρομα όπως το σύνδρομο Werner, την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση και το σύμπλεγμα Carney. Οι περιπτώσεις των οικογενών περιπτώσεων του PTC φαίνεται πως έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση και

αποτελούν το 5% των συνολικών περιπτώσεων του θηλώδους καρκινώματος (48).

Η συχνότατη συνύπαρξη του PTC με την θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε πλήθος περιπτώσεων έχει ανοίξει ένα ερευνητικό πεδίο για την μεταξύ τους σχέση, την αλληλεπίδραση των δύο νόσων αλλά και των μηχανισμών που τις συνδέει (86).

#### **3.4.1.2 Ιστοπαθολογική εικόνα**

Το PTC είναι μια διεισδυτική κακοήθεια με λευκό ή γκρίζο χρωματισμό, χωρίς καλά καθορισμένα όρια, διαμέτρου συνήθως 2-3 cm και συχνά υπάρχει παρουσία ασβετώσεων. Με βάση το μέγεθος και την έκταση της νόσου ταξινομείται μακροσκοπικά στο μικροκαρκίνωμα με διάμετρο <1,5cm και τυχαία εντόπιση, στους ενδοθυρεοειδικούς όγκους με διάμετρο >1,5cm και εντόπιση εντός του αδένα, χωρίς εξωθυρεοειδικές επεκτάσεις και στους εξωθυρεοειδικούς όγκους, ο οποίοι διαρρηγνύουν την κάψα και επεκτείνονται εξωθυρεοειδικά στα γύρω όργανα (87).

Μικροσκοπικά το PTC αποτελείται από κύτταρα με πολύ λίγο κολλοειδές και χαρακτηριστικές θηλές, οι οποίες σύνθετες και να διακλαδίζονται, μπορεί να είναι επιμήκεις και λεπτές ή κοντότερες και παχιές. Οι πυρήνες είναι διευρυμένοι, επικαλυπτόμενοι, μπορεί να εμφανίζονται με κυτταροπλασματικές εγκοιλώσεις, τα πυρηνικά ψευδοέγκλειστα, με αυλακώσεις/αναδιπλώσεις της περίσσειας της πυρηνικής μεμβράνης που βρίσκονται σε ατρακτοειδείς ή ωοειδείς πυρήνες, με ψαμμώδη σωματίδια, που είναι εναποθέσεις ασβεστίου και με την πολύ χαρακτηριστική διαφανή ή εικόνα θρυμματισμένου γυαλιού με υπόπυκνη χρωματίνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει πλήρης έλλειψη κάψας και σε άλλες μερική ή εξωκαψική επέκταση, μπορεί να είναι πολυεστιακό, εστιασμένο στον ένα θυρεοειδικό λοβό ή με επέκταση και στους

δύο, είναι πιθανή η λεμφαδενική διήθηση και ενίοτε και λεμφαδενική διασπορά με μεταστάσεις (87,88).

Συχνά συναντιόνται θηλώδη καρκινώματα, όπου ανευρίσκονται κύτταρα με θηλές αλλά και θυλάκια τα οποία όμως μορφολογικά έχουν χαρακτηριστικά όμοια με τα θηλώδη, αυτά τα καρκινώματα κατηγοριοποιούνται ως θηλώδη και όχι ως μικτά.

Υπάρχουν υπότυποι του PTC που η αναγνώριση τους σχετίζεται πολλές φορές και με την πρόγνωση της νόσου. Το θηλώδες με θυλακιώδη διαμόρφωση (FVPTC), είναι ο συχνότερος υπότυπος, εδώ υπάρχει θυλακιώδης κυτταρική ανάπτυξη και επικράτηση αριθμολογικά αλλά με θηλώδη χαρακτηριστικά. Διακρίνεται στον διάχυτο/διηθητικό τύπο με χαρακτηριστικά σχεδόν όμοια με το κοινό PTC, στον εγκαψωμένο τύπο ο οποίος έχει πολύ καλή πρόγνωση και δεν εμφανίζει καψική διήθηση και το μακροθυλακιώδες (89).

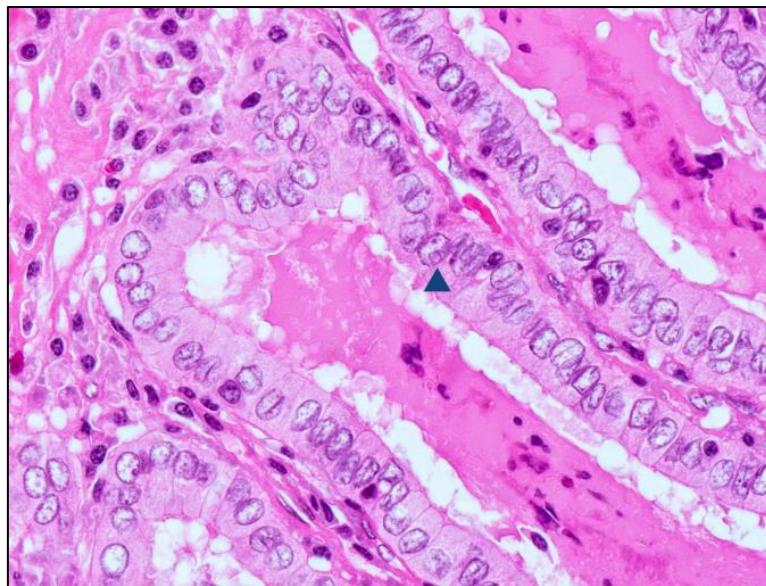
Το θηλώδες μικροκαρκίνωμα, όπου αναγνωρίζονται όγκοι <1cm μη ψηλαφητοί, συνήθως τυχαίο εύρημα, χωρίς διηθήσεις της κάψας με πολύ καλή πρόγνωση (88).

Ο υπότυπος των υψηλών κυττάρων (tall cell variant), τα κύτταρα έχουν χαρακτηριστικό ύψος, σχεδόν διπλάσιο του πλάτους τους, δεν έχει τόσο καλή πρόγνωση όσο το κοινό PTC, αποτελεί το 10% του συνόλου των θηλακιώδων καρκινωμάτων, συνήθως αφορά σε μεγαλύτερες ηλικίες, συνδέεται με εξωθυροειδική επέκταση και μεταστάσεις.

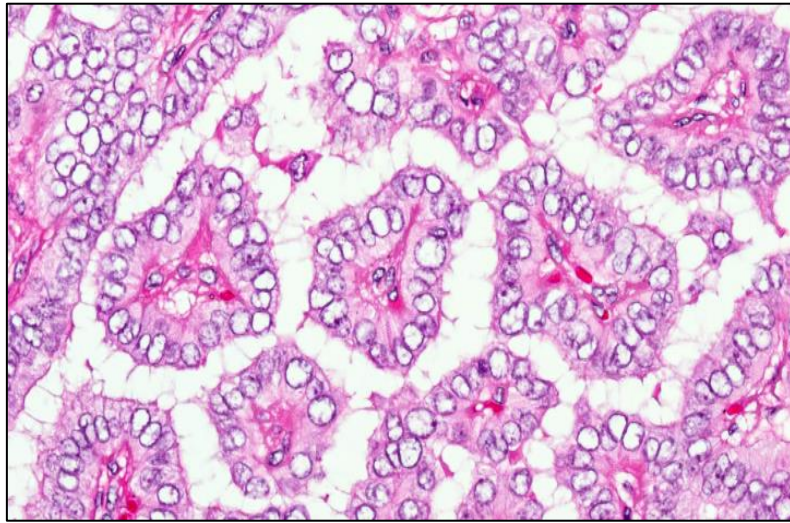
Ο υπότυπος του διάχυτου σκληρυντικού, χαρακτηρίζεται από ψαμμώδη σωματίδια, εμφανίζεται σε νεότερες και παιδικές ηλικίες. Η εικόνα του προσομοιάζει με την Hashimoto, με χρόνια λεμφοκυτταρική διήθηση του θυροειδούς και η διαφοροδιάγνωση της μπορεί να καθυστερήσει την διάγνωση. Σχετίζεται με μεταστάσεις, ιδίως πνευμονικές και δεν έχει ευνοϊκή ευνοϊκή πρόγνωση σε σχέση με το PTC (89).

Ως συμπαγής υπότυπος κατηγοριοποιείται ο όγκος που στη μεγαλύτερη έκταση του, πάνω από 50% εμφανίζει συμπαγή ανάπτυξη, συνήθως αφορά σε παιδιά με ΡΤC μετά από ακτινοβόληση, υπάρχει συχνά λεμφαδενική διήθηση αλλά όχι απαραίτητα χειρότερη πρόγνωση από το ΡΤC (90).

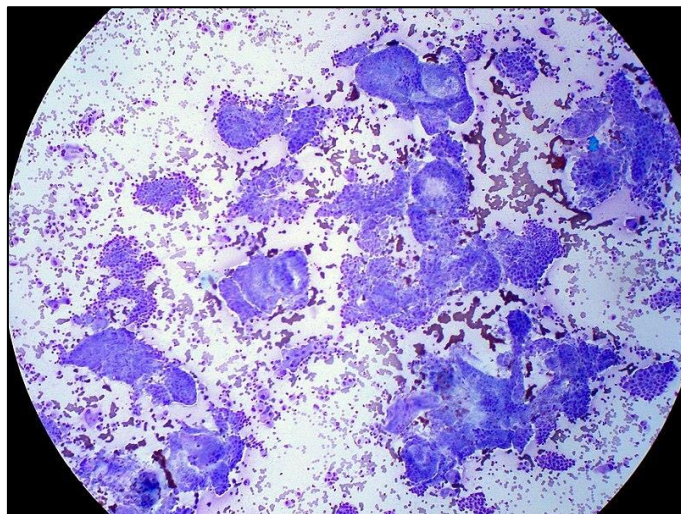
Υπάρχει επίσης το καρκίνωμα από κυλινδρικά κύτταρα και το ογκοκυτταρικό θηλώδες καρκίνωμα με πρόγνωση κοντινή με αυτή του ΡΤC.



**Εικόνα 4.** Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς: διαύγαση πυρήνων, επικάλυψη, συνωστισμός, εγκολπώσεις και αυλακώσεις (χρώση Η&Ε) (91).



**Εικόνα 5.** Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς: διαυγείς πυρήνες, άδειοι, με εικόνα θρυμματισμένου γυαλιού και παχιά πυρηνική μεμβράνη (χρώση H&E) (91).



**Εικόνα 6.** Θηλώδες καρκίνωμα με χρώση Giemsa (92).



### 3.4.1.3 Παθογένεια

Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, εκτός από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η έκθεση σε ακτινοβολία, την ηλικία και το φύλο παράγοντες όπως χρωμοσωματικές αναδιατάξεις γονιδίων, σημειακές μεταλλάξεις, ελλείψεις, ανασυνδυασμοί γονιδίων, ενίσχυση ή διπλασιασμοί γονιδιακών περιοχών και η υπερέκφραση ογκογονιδίων ή η αποσιώπηση ογκοκτασταλτικών γονιδίων, έχουν ως αποτέλεσμα τη κωδικοποίηση πρωτεϊνικών μορίων με απορυθμισμένες δράσεις που οδηγούν σε υπέρμετρο κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή απώλεια της εύρυθμης λειτουργίας του κυτταρικού θανάτου και τελικά στην ογκογένεση. Ρυθμιστικό ρόλο και ιδιαίτερα σημαντικό για την καρκινογένεση ειδικά στον θυρεοειδικό καρκίνο έχουν οι ορμόνες και οι αυξητικοί παράγοντες συνδυαστικά με τους αντίστοιχούς υποδοχείς πρόσδεσης τους.

Έχουν καταγραφεί 32 μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF που σχετίζονται με τον καρκίνο, οι μεταλλάξεις αυτές προωθούν την ενεργή μορφή της κινάσης οδηγώντας στην συνεχή σηματοδότηση των κινασών του MEK/MAPK μονοπατιού. Το γονίδιο BRAF βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q34, αποτελείται από 18 εξώνια, ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνικών κινασών σερίνης / θρεονίνης και κωδικοποιεί την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη BRAF. Ιδιαίτερα η μετάλλαξη BRAF V600E, όπου στην θέση 600 της αμινοξικής αλληλουχίας αντικαθίσταται το αμινοξύ βαλίνη (V) από το γλουταμινικό οξύ (E), σχετίζεται με τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Η κινάση BRAF είναι ο ισχυρότερος ενεργοποιητής του μονοπατιού των MAP κινασών, συγκεκριμένα η BRAF ενεργοποιεί τις MEK κινάσες (MAPKK) και αυτές με τη σειρά τους τις MAPK το οποίο σηματοδοτεί ζωτικής σημασίας κυτταρικές διαδικασίες όπως ο πολλαπλασιασμός, η ανάπτυξη, η απόπτωση, η διαφοροποίηση και η εξωκυτάρια επικοινωνία. Η μετάλλαξη BRAF V600E εντοπίζεται σχεδόν στο 45% των σποραδικών καρκίνων PTC και στο 15% περίπου των υποτύπων του PTC με εξαίρεση τον υπότυπο

υψηλών κυττάρων όπου ανευρίσκεται σε ποσοστό έως και 90% και σε πολλές μελέτες σχετίζεται με κακή πρόγνωση και συχνότερες υποτροπές σε όλα τα PTC. Ένας ακόμη λόγος που οδηγεί στο συμπέρασμα πως είναι δείκτης κακής πρόγνωσης είναι η μειωμένη ικανότητα πρόσληψης ιωδίου που σχετίζεται με την μετάλλαξη αυτή και μειώνει σημαντικά τα οφέλη και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο (93–96).

Μια ακόμη μετάλλαξη που συνδέεται με την ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκίνου είναι αυτή του πρωτο-ογκογονιδίου RET, ενός υποδοχέα με δράση κινάσης τυροσίνης. Σε περίπτωση γονιδιακών μετατοπίσεων η κινάση ενεργοποιείται και εν συνέχεια ενεργοποιούνται και τα σηματοδοτικά μονοπάτια των MAP και PI3K-AKT κινασών. Οι αναδιατάξεις RET/PTC1, RET/PTC2, και RET/PTC3 είναι ειδικοί διαγνωστικοί δείκτες για την διάγνωση του PTC σε αρχικά στάδια, εντοπίζονται σε έως και το 45% των περιστατικών με σποραδικό PTC και σε έως και 80% σε PTC μετά από ακτινοβολήση. Οι μετατοπίσεις αυτές εντοπίζονται σε περισσότερα από 90% των περιστατικών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (97–99).

Σημειακές μεταλλάξεις της RAS κινάσης, μια G μεμβρανική πρωτεΐνη, εξαιρετικά σημαντική στην μεταγωγή σήματος μέσω των κινασών τυροσίνης, ανιχνεύονται στον θυρεοειδικό καρκίνο. Οι μεταλλάξεις αυτές προωθούν την ενεργότητα της GTPase, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την PI3K-AKT. Υπάρχουν τρεις γονιδιακές ισομορφές από τις οποίες η NRAS είναι αυτή που εντοπίζεται στους θυρεοειδικούς καρκίνους, και σπανιότερα η KRAS και η HRAS. Η NRAS βρίσκεται θετική σχεδόν στο 50% των περιπτώσεων του θυλακιδώδους καρκινώματος και του θυλακιδώδους υπότυπου του PTC ενώ σπανιότερα ανιχνεύεται στο κοινό PTC. Σε αρκετές μελέτες έχουν συσχετιστεί με φτωχή πρόγνωση και χαμηλότερη επιβίωση (100).

Μια ακόμη πιθανή μετάλλαξη είναι αυτή του γονιδίου PTEN, πρόκειται για ογκοκατασταλτικό γονίδιο το οποίο επιδρά και ρυθμίζει αρνητικά την P13K. Η P13K φωσφορυλιώνει την ακτίνη και μέσω του συμπλόκου P13K/AKT διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη καρκινογένεση καθώς συμμετέχει στην

κυτταρική απόπτωση ή επιβίωση αλλά και στην κυτταρική απόκριση στην φλεγμονή διότι ενεργοποιεί του υποδοχείς των κυτταροκινών. Μεταλλάξεις ή ελλείψεις στο PTEN, οδηγούν στην μειωμένη έκφραση του και στην αυξημένη έκφραση των Akt/1 και Akt2 (101,102).

Ένας ακόμη ανασυνδυασμός γονιδίων είναι αυτός των ογκογονιδίων PAX8 με τον PPAR $\gamma$ 1. Ο μεταγραφικός παράγοντας PAX8 συγχωνεύεται με τμήμα του πυρηνικού υποδοχέα PPAR $\gamma$ 1, η πρωτεΐνη αυτού του συνδυασμού ενεργεί παρεμποδιστικά στην κατασταλτική δράση του PPAR $\gamma$ . Η μετατόπιση αυτή εντοπίζεται συχνά στο θυλακιδές καρκίνωμα και στο περίπου 30% των περιπτώσεων του FVPTC (103).

Σημιακές μεταλλάξεις του γονιδίου MET από το οποίο κωδικοποιείται ένας μεμβρανικός υποδοχέας κινάσης τυροσίνης, ο οποίος δεν εκφράζεται στα φυσιολογικά κύτταρα, συνδέεται με το PTC όπου υπερεκφράζεται από τα καρκινικά κύτταρα σχεδόν στο 75% των περιπτώσεων και φαίνεται να συνδέεται με επιθετική μορφή της νόσου σε αρκετές έρευνες (104).

Ανώμαλες συμπτώξεις των γονιδίων NTRK, τα οποία κωδικοποιούν τους νευροφυτικούς υποδοχείς κινάσης τυροσίνης Trk, σχετίζονται με την ανάπτυξη του PTC στο 10 έως 15% των καρκίνων αυτών. Οι υποδοχείς αυτοί είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην κυτταρική σηματοδότηση και λειτουργία, ενώ φαίνεται πως οι συγχωνεύσεις τους οδηγούν σε υβριδικές πρωτεΐνες οι οποίες μένουν σταθερά ενεργές και στη συνέχεια ενεργοποιούν το MAP/P13K μονοπάτι (105).

Μεταλλάξεις του γονιδίου TP53, με αποτέλεσμα την αποσταθεροποίηση της δράσης της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 που κωδικοποιεί, έχουν εντοπιστεί μεταξύ πολλών κακοηθειών και στον καρκίνο του θυρεοειδούς, ειδικότερα και σε ποσοστά έως και 80% στα ATC (106).

Ακόμη έχουν συσχετισθεί και έχουν ενοχοποιηθεί για την εξέλιξη διαφόρων τύπων θυρεοειδικού και όχι μόνο καρκίνου, μεταλλάξεις στον υποκινητή του

γονιδίου της TERT. Η πρωτεΐνη TERT είναι υπομονάδα της τελομεράσης , η δράση της είναι η προσθήκη τελομεράσης στα χρωμοσωματικά άκρα ώστε να διατηρείται η ακεραιότητα του γονιδιώματος. Στα ανθρώπινα κύτταρα, στη διάρκεια των κύκλων των κυτταρικών διαιρέσεων και αφού οι τελομεράσες φτάσουν ένα κρίσιμο μήκος, η έκφραση της TERT καταστέλλεται και τα κύτταρα μπαίνουν στη φάση της γήρανσης. Σε πολλές κακοήθειες όπως και στην θυρεοειδική, επανενεργοποιείται οδηγώντας στη κυτταρική αθανασία (107).

Η μικροδορυφορική αστάθεια, ως ογκογενετικός μηχανισμός έχει φανεί ότι παίζει ρόλο και στην ανάπτυξη του PTC, χρωματοσωματικές επαναλήψεις 17q p53 η οποία αναφέρθηκε και παραπάνω για την δράση της στη καρκινογένεση, η 5q APC και επαναλήψεις μονονουκλεοτιδίων όπως 2p Bat-26 είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη του PTC (108).

Ένας ακόμη μηχανισμός είναι μέσω των αυξητικών ορμονών, είναι ήδη γνωστό πως η TSH διεγείρει των θυρεοειδή και συμμετέχει στη καρκινογένεση. Η δράση της TSH βασίζεται στην ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων VEGF, IGF-I και της ινσουλίνης μέσω της επίδρασης του cAMP. Οι αυξητικοί παράγοντες επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την συνέχεια του κυτταρικού κύκλου που δεν σταματά στα σημεία ελέγχου. Επίσης οδηγούν στην έκφραση γονιδίων όπως οι κυκλίνες D, το c-myc που εντοπίζονται σε ποικιλία καρκίνων και αναστέλλουν την έκφραση της p27 που ανακόπτει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (109).

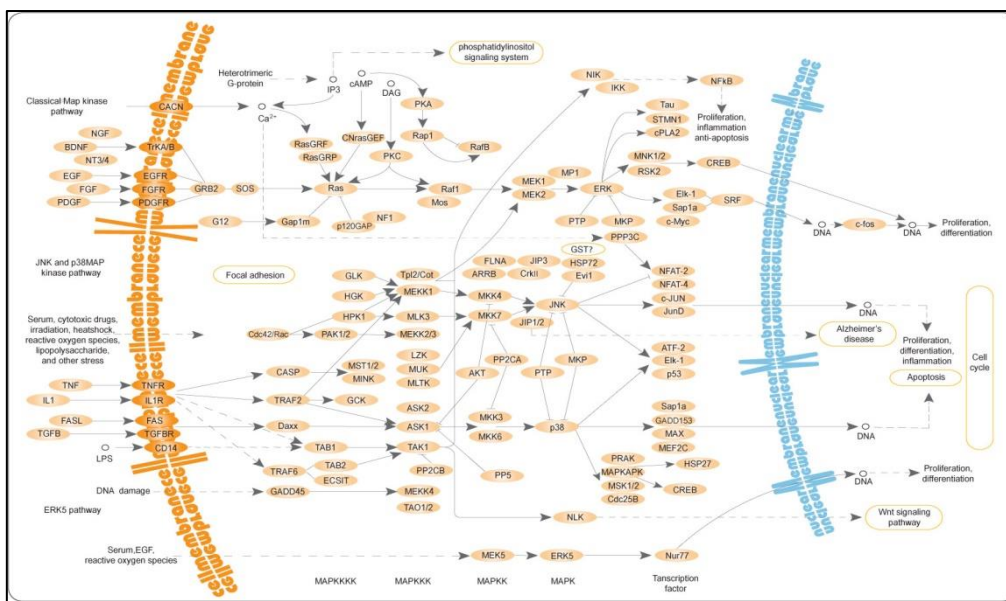
Αρκετές μελέτες συσχετίζουν τα χαμηλά επίπεδα TSH με τον κίνδυνο για θυρεοειδικό καρκίνο, υποστηρίζοντας πως υπάρχει αρνητική σχέση μεταξύ των επιπέδων TSH και του καρκίνου, λόγω συγκεκριμένων μεταλλάξεων που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου και με χαμηλά επίπεδα έκφρασης της ορμόνης. Συγκεκριμένα ενοχοποιείται η σημειακή μετάλλαξη rs965513[A] στο χρωμόσωμα 9q22.23, η οποία συνδέεται με το γονίδιο FOXE1 το οποίο μπορεί και ρυθμίζει την μεταγραφή των γονιδίων της θυρεοσφαιρίνης και της θυρεοϋπεροξειδάσης. Δύο ακόμη οι σημειακές μεταλλάξεις οι

rs944289[T] και rs116909374[T] στο χρωμόσωμα 14q13.3, που αφορούν σε δύο γονίδια, στο NKX2-1 το οποίο συμμετέχει στη διαφοροποίηση, στο σχηματισμό και τη λειτουργία του θυρεοειδούς και στο DIRC3 αντίστοιχα, το οποίο έχει ογκοκατασταλτική δράση. Τέλος η μετάλλαξη rs966423[C] στο χρωμόσωμα 2q35 του γονιδιώματος που συνδέεται με το γονίδιο NRG1 το οποίο κωδικοποιεί μια σηματοδοτική πρωτεΐνη που συμμετέχει στην αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων και στην ανάπτυξη του θυρεοειδούς. Οι παραλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την χαμηλή έκφραση της TSH η οποία μπορεί να οδηγήσει το θυρεοειδικό επιθήλιο σε χαμηλότερη διαφοροποίηση και αυξημένες πιθανότητες κακοήθειας. Επιπλέον οι μεταλλάξεις αυτές ίσως καταλήγουν στην ενεργοποίηση της οδού cAMP η οποία προωθεί την κυτταρική ανάπτυξη και επέκταση οδηγώντας στην δημιουργία αυτόνομου θυρεοειδικού αδενώματος, το οποίο είναι σε θέση να συνθέτει και να εκκρίνει ορμόνες καταστέλλοντας τα επίπεδα της TSH. Έρευνες επίσης υποστηρίζουν πως τα χαμηλά επίπεδα TSH σχετίζονται με αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης PTC στις γυναίκες και όχι στους άνδρες, όπου στη περίπτωση τους ο αυξημένος κίνδυνος PTC σχετίζεται με αυξημένες τιμές TSH. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της επίδρασης γυναικείων ορμονών όπως τα οιστρογόνα ή η έκθεση τους σε φάρμακα και ουσίες που προκαλούν την διέγερση ορμονών όπως αντισυλληπτικά και άλλα χάπια (110,111).

Μία επιπλέον ισχυρή υπόθεση είναι η αδιαμφισβήτητη σχέση ανάμεσα στην φλεγμονή και την ανάπτυξη του καρκίνου (112) όταν κάποιος ιστός καταστρέφεται, συγκεντρώνονται στην περιοχή της βλάβης φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν Δραστικές Ρίζες Οξυγόνου (ROS) και φλεγμονώδεις κυτοκίνες, τα οποία από κοινού λειτουργούν σαν σηματοδοτικά μόρια που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιδιόρθωση καθώς και τη δημιουργία ενός χρόνιου φλεγμονώδους περιβάλλοντος (113).

Τα ROS/RNS που σχηματίζονται σε αυτό το περιβάλλον μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο DNA, οι οποίες αποτελούν έναν βασικό παθογενετικό

μηχανισμό του καρκίνου. Παράλληλα τα ROS/RNS προκαλούν σημαντικές βλάβες και σε άλλα βιομόρια όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια (114). Υπό αυτές τις συνθήκες τα ROS/RNS μαζί με διάφορους προ-φλεγμονώδεις παράγοντες επηρεάζουν την δράση της DNA μεθυλοτρανσφεράσης 1 (DNA methyltransferase 1-DNMT1) με τέτοιο τρόπο ώστε να ενισχύεται η μεθυλίωση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και miRNAs (115).



**Εικόνα 7.** Σηματοδοτικά μονοπάτια MAP κινασών (116).

Τα καρκινικά κύτταρα είναι θετικά και ανοσολογικά αντιδραστικά με την κερατίνη, CK7, την θυρεοσφαιρίνη, TTF1 και PAX8, την HBME-1, την Galectin-3, την CK19 και την πρωτεΐνη S-100 (117).

#### **3.4.1.4 Κλινική εικόνα**

Είναι πολύ συχνό ο ασθενής να είναι ασυμπτωματικός και η νόσος να διαφύγει της διάγνωσης στα αρχικά στάδια ή η διάγνωση να αποτελεί τυχαίο εύρημα. Μέσα στα συμπτώματα του PTC παρόλα αυτά μπορεί να είναι η δύσπνοια, η δυσφαγία, το βράγχνος φωνής, βήχας και διόγκωση τραχήλου. Υπάρχει πιθανότητα προσβολής του λαρυγγικού νεύρου με αποτέλεσμα την παράλυση των φωνητικών χορδών ή την συμπίεση της τραχείας. Ο όγκος μπορεί να έχει την εικόνα μονήρους όζου, ανώδυνου και σκληρού χωρίς καλά καθορισμένα όρια συνήθως μεγέθους <5cm ή ως πολυοζώδης βρογχοκήλη με ή χωρίς διογκωμένους γύρω λεμφαδένες (118).

#### **3.4.1.5 Διάγνωση**

Μετά την ψηλάφηση του αδένα ακολουθεί βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA) για την ανεύρεση θηλώδων κυτταρικών χαρακτηριστικών, όπως και ευμεγέθεις πυρήνες, εναποθέσεις ασβεστίου, επιμήκη κύτταρα με κάθαρση χρωματίνης, πάχυνση της μεμβράνης, ψευδοέγκλειστα και αυλακώσεις.

Επίσης μπορεί να γίνει υπερηχογράφημα θυρεοειδούς με σκοπό την ανάλυση της δομής του αδένα, την εντόπιση μη ψηλαφητών όζων και λεμφαδενικών διογκώσεων. Μια ακόμη διαγνωστική τεχνική είναι το σπινθηρογράφημα με ραδιοϊσότοπα ιωδίου, όπου η περιοχή του όγκου εμφανίζει μικρότερη πρόσληψη ιωδίου σε σχέση με τον υπόλοιπο αδένα και χαρακτηρίζεται ως ψυχρός. Για την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων γίνεται χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (119,120).

Τέλος εργαστηριακός έλεγχος θυρεοειδικών ορμονών, με αυξημένα επίπεδα TSH υποστηρίζουν την ύπαρξη κακοήθειας και ο έλεγχος της θυρεοσφαιρίνης που βοηθά κυρίως στην μετεγχειρητική παρακολούθηση, αλλά έχει βρεθεί πως

η παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων της σχετίζεται με την ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκίνου. Συγκεκριμένα βρέθηκαν αυξημένες τιμές έως και οκτώ χρόνια πριν την διάγνωση της κακοήθειας, γεγονός που υποδηλώνει την ενισχυμένη έκκριση της από αργά εξελισσόμενους όγκους. Επιπρόσθετα όπως και στη Hashimoto έτσι και στο PTC βρέθηκαν υψηλά επίπεδα του θυρεοειδικού αντισώματος Anti-Tg (110).

Η πλέον σίγουρη και αξιόπιστη διάγνωση γίνεται μετεγχειρητικά μετά από βιοψία του υλικού καθώς ακόμα και στο FNA, μόνο το 45% των περιστατικών λαμβάνουν απολύτως αξιόπιστη διάγνωση κακοήθειας ή μη (119,120).

#### **3.4.1.6 Διαφορική Διάγνωση**

Υπάρχουν καταστάσεις και παθήσεις του θυρεοειδούς που μπορεί να οδηγήσουν σε παρόμοια μορφολογικά κυτταρικά χαρακτηριστικά με αυτά του PTC και μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετική διάγνωση για θηλώδες καρκίνωμα κατά την εξέταση του υλικού.

Οι σοβαρές περιπτώσεις χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας λόγω της φλεγμονής τα κύτταρα οδηγούνται σε αντιδραστική ατυπία και πυρηνική εικόνα που προσομοιάζει με αυτήν του PTC.

Ακόμα και κατά την αναρρόφηση των κυττάρων κατά το FNA, αυτά μπορεί να υποστούν αλλαγές αντιδραστικού τύπου, όπως ευμεγέθεις πυρήνες και κάθαρση χρωματίνης που μπορεί να συγχέονται με την εικόνα PTC.

Άλλες παθολογίες που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν προσεκτικά από το PTC είναι το θυλακίωδες αδένωμα, το θυλακίωδες καρκίνωμα, το μυελώδες καρκίνωμα, τα αδενωματοειδή οζίδια, η διάχυτη υπερπλασία, η δυσορμονογενετική βρογχοκήλη και μεταστατικά κύτταρα (121).



### 3.4.1.7 Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση του ΡΤC

Μετεγχειρητικά ο όγκος θα πρέπει να ταξινομηθεί κατά TNM (tumor, node, metastasis) που αποτελεί διεθνές σύστημα ταξινόμησης. Ειδικότερα για την πρόβλεψη της νόσου χρησιμοποιείται η AJCC/TNM σταδιοποίηση. Η ταξινόμηση κατά TNM γίνεται με βάση τις παραμέτρους T, N, M όπου η παράμετρος T (Tumor) περιγράφει την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου για το θηλώδες, η παράμετρος N (Nodes) αναφέρεται στην εντόπιση ή μη διήθησης των περιφερικών λεμφαδένων και στην έκταση της διήθησης αυτής και η παράμετρος M (Metastasis) αναφέρεται στην εντόπιση ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η ηλικία, συγκεκριμένα το όριο των 55 ετών είναι σημαντική μεταβλητή σταδιοποίησης των διαφοροποιημένων όγκων κατά AJCC στην τελευταία έκδοση του 2017 (AJCC 8η έκδοση) (76).

**Πίνακας 1:** Ταξινόμηση TNM του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς 8η έκδοση (AJCC 8<sup>η</sup> edition)

<b>Πρωτοπαθής Εστία (pT) στο θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς</b>	
<b>TX</b>	Η πρωτοπαθής εστία δεν μπορεί να εκτιμηθεί
<b>T0</b>	Δεν ανευρίσκεται πρωτοπαθής εστία
<b>T1</b>	Όγκος ≤ 2 cm στη μεγαλύτερη διάμετρο που περιορίζεται στο θυρεοειδή
<b>T1a</b>	Όγκος ≤ 1 cm στη μεγαλύτερη διάμετρο που περιορίζεται στο θυρεοειδή
<b>T1b</b>	Όγκος > 1 cm αλλά ≤ 2 cm σε μέγιστη διάμετρο που περιορίζεται στο θυρεοειδή

<b>T2</b>	Όγκος >2 cm αλλά ≤ 4 cm σε μέγιστη διάμετρο που περιορίζεται στο θυρεοειδή
<b>T3*</b>	Όγκος > 4 cm που περιορίζεται στο θυρεοειδή ή με εξωθυρεοειδική επέκταση μόνο στους τραχηλικούς μύες κάτωθεν του υοειδούς οστού
<b>T3a*</b>	Όγκος > 4 cm που περιορίζεται στο θυρεοειδή
<b>T3b*</b>	Εκτεταμένη εξωθυρεοειδική επέκταση που περιλαμβάνει μόνο τραχηλικούς μύες κάτωθεν του υοειδούς οστού (στερνοϋοειδής, στερνοθυρεοειδής, θυρεοϋοειδής ή ωμοϋοειδής) από όγκο οποιουδήποτε μεγέθους
<b>T4</b>	Αυξημένη εξωθυρεοειδική επέκταση σε κύριες δομές του τραχήλου
<b>T4a</b>	Εκτεταμένη εξωθυρεοειδική επέκταση που διηθεί υποδόριους μαλακούς ιστούς, λάρυγγα, τραχεία, οισοφάγο ή υποτροπιάζον λαρυγγικό νεύρο από όγκο οποιουδήποτε μεγέθους
<b>T4b</b>	Εκτεταμένη εξωθυρεοειδική επέκταση που εισβάλλει στην προσπονδυλική περιτονία ή περικλείει την καρωτίδα ή τα μεσοθωρακικά αγγεία από όγκο οποιουδήποτε μεγέθους

#### Περιφερικοί Λεμφαδένες (pN)

<b>NX</b>	Οι περιφερειακοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν
<b>N0</b>	Καμία ένδειξη μετάστασης σε περιφερικούς λεμφαδένες
<b>N0a*</b>	Ένας ή περισσότεροι κυτταρολογικά ή ιστολογικά επιβεβαιωμένοι καλοήθεις λεμφαδένες
<b>N0b*</b>	Δεν υπάρχουν ακτινολογικές ή κλινικές ενδείξεις τοπικών λεμφαδενικών μεταστάσεων

<b>N1</b>	Μετάσταση σε περιφερειακούς κόμβους λεμφαδένες
<b>N1a*</b>	Μετάσταση σε λεμφαδένες επιπέδου VI ή VII (προτραχειακοί, προλαρυγγικοί /Δελφικοί ή του άνω μεσοθωρακίου) λεμφαδένες, μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα
<b>N1b*</b>	Μετάσταση σε λεμφαδένες του τραχήλου μονόπλευρα , αμφοτερόπλευρα ή σε λεμφαδένες του αντίπλευρου πλάγιου διαμερίσματος (επιπέδου I,II,III,IV ή V) ή σε οπισθοφαρυγγικούς λεμφαδένες

#### **Απομακρυσμένες Μεταστάσεις (M)**

<b>M0</b>	Δεν ανευρίσκονται απομακρυσμένες μεταστάσεις
<b>M1</b>	Ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων

\*όλες οι κατηγορίες μπορούν να υποδιαιρεθούν: (σ) συμπαγής όγκος και (π) πολυεστιακός όγκος (ο μεγαλύτερος όγκος καθορίζει την ταξινόμηση)

**Πίνακας 2:** Σταδιοποίηση του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς 8η έκδοση AJCC  
(AJCC 8η edition)

<b>Σταδιοποίηση θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς</b>			
<b>Ηλικία κατά την διάγνωση &lt; 55 έτη</b>			
<b>Στάδιο I:</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M0
<b>Στάδιο II:</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1
<b>Ηλικία κατά την διάγνωση ≥ 55 έτη</b>			
<b>Στάδιο II:</b>	T1	N0 / NX	M0
	T2	N0 / NX	M0
<b>Στάδιο II:</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a / T3b	Οποιοδήποτε N	M0
<b>Στάδιο III:</b>	T4a	Οποιοδήποτε N	M0
<b>Στάδιο IVA:</b>	T4b	Οποιοδήποτε N	M0
<b>Στάδιο IVB:</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

### 3.4.1.8 Θεραπεία

Η επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης γίνεται με βάση τα ευρήματα, την κλινική εικόνα, την εκτίμηση κινδύνου και τις κατευθυντήριες οδηγίες για κάθε περίπτωση και είναι κατά βάση χειρουργική. Εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του όγκου, το μέγεθος του, την έκταση του και τον κίνδυνο για ύπαρξη εστιών που δεν έχουν εντοπιστεί, το είδος της επέμβασης δηλαδή εάν θα γίνει ολική θυρεοειδεκτομή ή λοβεκτομή και εάν θα ακολουθήσει ή όχι λεμφαδενικός καθαρισμός και ισθεκτομή.

Σε όγκους <1 cm συνηθίζεται η λοβεκτομή με ισθεκτομή και θεωρείται επαρκής θεραπεία ενώ η επανεπέμβαση δεν συνιστάται. Σε όγκους από 1-2 cm οι απόψεις είναι διφορούμενες καθώς ορισμένοι υποστηρίζουν πως η λοβεκτομή και η παρακολούθηση αρκεί ενώ άλλοι υιοθετούν πιο επιθετικές θεραπευτικές τακτικές και προσφεύγουν στην ολική θυρεοειδεκτομή. Υπάρχουν παρόλα αυτά και οι οδηγίες της ATA (Αμερικανική ένωση θυρεοειδούς) για το 2015 με βάση τις οποίες οι όγκοι μικρού μεγέθους μπορούν να μην χειρουργούνται αλλά να παρακολουθούνται χωρίς παρέμβαση εάν δεν αλλάξει κάτι στο μέγεθος και στα χαρακτηριστικά τους. Σε κάθε περίπτωση συυπολογίζονται και άλλοι παράγοντες όπως η νεαρή ηλικία που συνδέεται με λεμφαδενικές μεταστάσεις ή η αυξημένη ηλικία και η νόσος μετά από ιστορικό χρόνιας ακτινοβόλησης του αδένα. Σε όγκους >2cm ακολουθείται η οδός της ολικής θυρεοειδεκτομής. Νεότερες πάλι οδηγίες υποστηρίζουν πως για όγκους <4cm χωρίς εξωθυρεοειδική επέκταση και όταν δεν είναι πολυεστιακοί, αρκεί η λοβεκτομή ως αντιμετώπιση. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός εξαρτάται από την ύπαρξη ή μη διηθημένων λεμφαδένων και τον τύπο του καρκίνου ως προς τις διηθητικές του τάσεις, σε ορισμένες περιπτώσεις γίνεται και προφυλακτικός καθαρισμός (122,123).

Ως επικουρική θεραπεία μετά την επέμβαση αφαίρεσης του θυρεοειδούς σε ασθενείς με PTC επιλέγεται το ραδιοϊώδιο ώστε να καταστραφεί κάθε

υπόλειμμα θυρεοειδικού ιστού. Ειδικά σε περιπτώσεις που ο όγκος είναι >2cm, είτε υπάρχει εξωθυρεοειδική επέκταση του όγκου, είτε εντοπίζονται απομακρυσμένες μεταστάσεις η θεραπεία με ραδιοϊώδιο ενδείκνυται και συνήθως γίνεται τέσσερις με έξι εβδομάδες μετά τη θυρεοειδεκτομή (124).

Η θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες είναι δια βίου, οι ασθενείς λαμβάνουν δια πάντως θυροξίνη μετά το χειρουργείο, με σκοπό την καταστολή της TSH, η οποία ευθύνεται για την ανάπτυξη και την εξέλιξη των όποιων καρκινικών κυττάρων μπορεί να έχουν απομείνει. Η θυρεοειδική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται συχνά και η δόση της θυροξίνης να προσαρμόζεται ανάλογα (125).

Σε ασθενείς με έντονα υπολειμματική νόσο ή με υποτροπιάζουσα νόσο μετά και την θεραπεία με ραδιοϊώδιο, μπορεί να ακολουθήσει χημειοθεραπεία όπου χρησιμοποιούνται αναστολείς κινασών όπως οι αναστολείς RET, οι αναστολείς κινάσης BRAF και οι αναστολείς MEK (126).

#### **3.4.1.9 Πρόγνωση**

Η πρόγνωση για το PTC είναι σε γενικές γραμμές καλή και συχνότητα θανάτων επί του συνόλου είναι σχετικά μειωμένη, περίπου < 5%, παρόλα αυτά η εξωθυρεοειδική επέκταση σε περιφερικούς λεμφαδένες και στους παρακείμενους ιστούς είναι συχνή ενώ σπανιότερα ανευρίσκονται και απομακρυσμένες μεταστάσεις στα οστά, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ακόμη σπανιότερα στους πνεύμονες που δυσχεραίνουν τα προγνωστικά.

Επομένως η πρόγνωση και η πιθανότητα υποτροπής της νόσου εξαρτάται από κλινικοπαθολογικά και εξειδικευμένα για τον κάθε ασθενή χαρακτηριστικά όπως η αυξημένη ηλικία του ασθενούς, το μέγεθος και η διαφοροποίηση του όγκου, η εξωθυρεοειδική του επέκταση, η ύπαρξη μεταστάσεων και οι διάφοροι υπότυποι του PTC που σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Πολλές φορές η ύπαρξη

μικροεστιών σε ασθενείς δεν έχει πραγματικό αποτύπωμα στο χρόνο επιβίωσης του, ούτε στη κλινική του εικόνα και δεν αξιολογούνται. Τα ποσοστά θανάτων από PTC φτάνουν περίπου στο 3% με 5% στη πρώτη δεκαετία, περίπου στο 10% και 12% για την επόμενη εικοσαετία και τριανταετία από την διάγνωση αντίστοιχα (127,128).

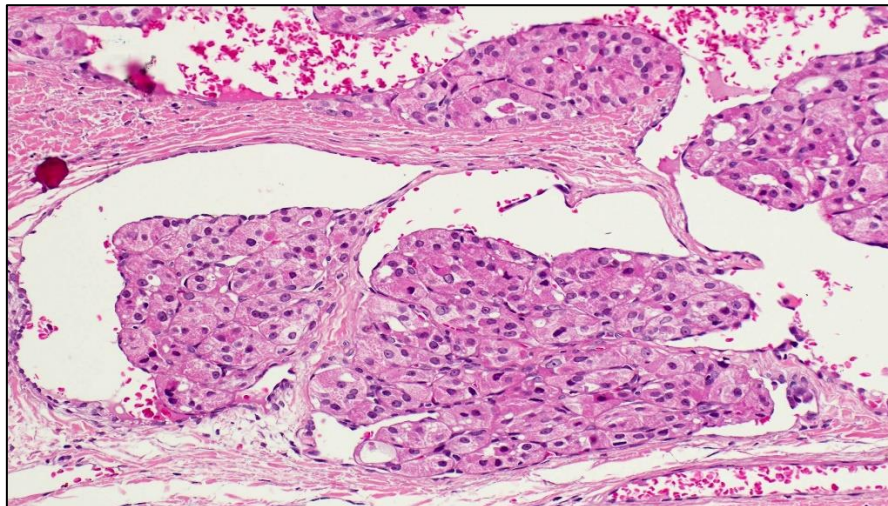
### **3.4.2. Θυλακιώδες καρκίνωμα**

Το θυλακιώδες καρκίνωμα (FTC) είναι η δεύτερη σε συχνότητα εμφάνισης κακοήθεια του θυρεοειδούς μετά το θηλώδες, αποτελεί περίπου το 20% των συνολικών καρκίνων του αδένα, η συχνότητα εμφάνισης του στις γυναίκες είναι σχεδόν τριπλάσια σε σχέση με τους άνδρες και η έναρξη της νόσου καταγράφεται συνήθως από τα 50 έτη και μετά. Σχετίζεται δε με την έλλειψη ιωδίου ορισμένων γεωγραφικών διαμερισμάτων, ως εκ τούτου τα συμπληρώματα ιωδίου και η προσθήκη του στη διατροφή έχουν μειώσει τα ποσοστά αυτά έως και 5%. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η ακτινοβολήση του θυρεοειδούς, προϋπάρχουσα νόσος του θυρεοειδούς, όπως ένας καλοήθης όζος που εξαλλάχθηκε ή σε έδαφος βρογχοκήλης, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις γονιδίων της οικογένειας RAS. Παρόλα αυτά το FTC μπορεί να εμφανισθεί εξαρχής χωρίς την παρουσία πρότερης παθολογίας (129).

Συχνότερα εντοπίζεται ως μονήρης, ψυχρός όζος χωρίς έντονη συμπτωματολογία, υπάρχει η πιθανότητα εξωθυρεοειδικής διήθησης και αιματογενών μεταστάσεων στα οστά, στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο και στο ήπαρ. Οι λεμφογενείς μεταστάσεις δεν είναι συχνές σε αυτόν τον καρκίνο.

Ιστολογικά, τα κύτταρα του FTC περιβάλλονται από κάψα, λόγω της θυλακιώδους αρχιτεκτονικής των κυττάρων του, είναι αρκετά δύσκολη η διαφοροδιάγνωση του από τον φυσιολογικό θυρεοειδικό ιστό καθώς προσομοιάζει σε αυτόν αρκετά, αλλά και από το θυλακιώδες αδένωμα που είναι

καλοήθες. Μικροσκοπικά η διάκριση γίνεται με βάση την διήθηση της κάψας του όγκου και των περιφερικών, εντός της κάψας αγγείων και λεμφαδένων. Για αυτό και η διαφοροδιάγνωση με βιοψία ή FNAC είναι αδύνατη καθώς δεν μπορεί να διαπιστωθεί η διήθηση της κάψας. Ανάλογα με τον βαθμό διήθησης της κάψας διαχωρίζονται στα ελάχιστα διηθητικά, εγκαψωμένα χωρίς τραχηλικές μεταστάσεις (FTCMI), έχουν ισχυρή θυλακιώδη διαφοροποίηση και καλή πρόγνωση και στα ευρέως διηθητικά (FTCWI) με διήθηση κάψας και μεταστάσεις, η θυλακιώδης διαφοροποίηση είναι ελάχιστη ή λείπει εντελώς (εικόνα 8), (130,131).



**Εικόνα 8.** Θυλακιώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς: αγγειακή διήθηση, ενθυλακωμένο αγγειοδιηθητικό θυλακιώδες καρκίνωμα, προσαρτημένο στο αγγειακό τοίχωμα (χρώση H&E), (132).

Η ολική θυρεοειδεκτομή είναι η μέθοδος αντιμετώπισης του FTC και μετεγχειρητικά η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου  $^{131}\text{I}$  με σκοπό την καταστροφή οποιουδήποτε υπολειμματικού κυττάρου και θυροξίνης (T4) ώστε να κατασταλεί η δράση της TSH και οι καρκινογενετικές της ιδιότητες, με σκοπό την αποφυγή υποτροπής. Στις περιπτώσεις που ο όγκος είναι καλά περιεγραμμένος στον ένα



λοβό και το μέγεθος του είναι <1 cm τότε μπορεί να αποφευχθεί η ολική θυρεοειδεκτομή και να επιλεγεί η λοβεκτομή (130).

Η πρόγνωση για τα ελάχιστα διηθητικά καρκινώματα είναι πολύ καλή και τα ποσοστά ίασης πολύ υψηλά, για τα ευρέως διηθητικά από την άλλη η πρόγνωση είναι αρκετά επιβαρυσμένη και εξαρτάται από το είδος και την έκταση των μεταστάσεων (129).

### **3.4.3. Μυελοειδές καρκίνωμα**

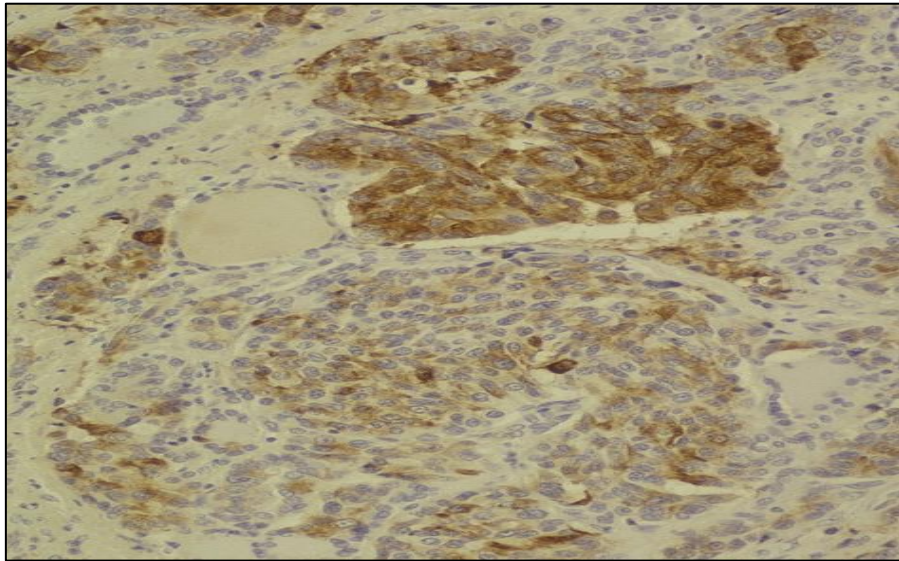
Το μυελοειδές καρκίνωμα (MTC) αντιστοιχεί στο 5-10% των καρκίνων του θυρεοειδούς, προέρχεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα ή κύτταρα C, τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν καλσιτονίνη η οποία δρα ρυθμιστικά για τα επίπεδα ασβεστίου.

Χωρίζεται στο σποραδικό και το οικογενές MTC, το σποραδικό αποτελεί το 75% των καρκίνων του μυελοειδούς, εμφανίζεται συνήθως μετά τα 50 έτη στους ασθενείς και ο επιπολασμός του στα δύο φύλα είναι 1,5:1 σε αναλογία γυναικών και ανδρών αντίστοιχα. Το οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα αποτελεί το υπόλοιπο 25%, είναι πιθανό να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία με ίσες πιθανότητες και στα δύο φύλα. Τα οικογενή MTC χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, τα αμιγώς οικογενή MTC, το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου IIa (MEN IIa), όπου σε αυτή τη περίπτωση το MTC συνυπάρχει με φαιοχρωμοκύττωμα, αμυλοείδωση και υπερπαραθυρεοειδισμό και το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου IIb (MEN IIb ή MEN3) όπου το MTC συνυπάρχει με φαιοχρωμοκύττωμα συνήθως αμφοτερόπλευρα, σωματότυπο συνδρόμου Marfan, γαγγλιονευρινώματα στο στόμα, στο έντερο, στον κερατοειδή και ορισμένες φορές στο ουροποιητικό. Η σημαντικότερη γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη που σχετίζεται με την εμφάνιση οικογενούς MTC

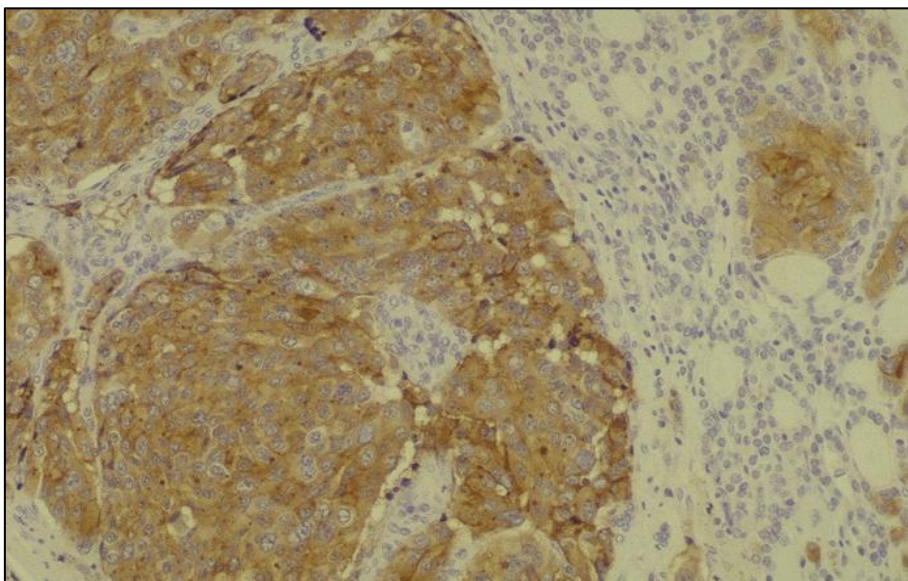
είναι αυτή στο πρωτο-ογκογονίδιο RET που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q11.2 και κληρονομούνται με επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα. (133–135).

Η εικόνα της νόσου όταν είναι σποραδική συμπεριλαμβάνει την εμφάνιση μονήρους, ψυχρού όζου συνήθως ανώδυνου, με τάση να διηθεί τους περιφερικούς λεμφαδένες, τα λεμφαγγεία και τους τραχηλικούς μύες και εν τέλει να διασπείρεται στους πνεύμονες, στα οστά, στο ήπαρ και κάποιες φορές στο δέρμα. Συχνά σε μεταστατικές περιπτώσεις ένα από τα συμπτώματα είναι η διάρροια η οποία πιθανόν οφείλεται στις εκκρινόμενες από τον όγκο προσταγλανδίνες και άλλα πεπτίδια. Στο οικογενές MTC έχουμε την ίδια περίπου εικόνα αλλά εδώ ο καρκίνος είναι πολυεστιακός με εντόπιση στους άνω θυρεοειδικούς λοβούς. Συχνά στα συμπτώματα περιλαμβάνεται και η πάχυνση των οφθαλμικών νεύρων μαζί με άλλα που περιγράφονται στα σύνδρομα αυτά.

Για την διάγνωση πέραν των μεθόδων όπως ο υπέρηχος, το σπινθηρογράφημα, το FNA κατά βάση επιβεβαιώνεται ιστολογικά, όπου και καταγράφεται συγκεκριμένα ο τύπος του καρκίνου και διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλα θυρεοειδικά καρκινώματα και επιβεβαιώνεται ανοσοϊστοχημικά καθώς οι περισσότεροι όγκοι εμφανίζονται θετικοί για καλσιτονίνη (εικόνα 9) και όλοι για το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) (εικόνα 10). Τα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης στο αίμα είναι ακόμη ένας δείκτης που βοηθά στη διάγνωση. Στην οικογενή μορφή της νόσου η ανίχνευση της μετάλλαξης του γονιδίου RET επιβεβαιώνει την διάγνωση και οδηγεί σε έλεγχο ολόκληρη την οικογένεια ενώ αξιοσημείωτο είναι ότι σε σημαντικό ποσοστό των σποραδικών MTC ανιχνεύονται de novo μεταλλάξεις του γονιδίου RET (134,135)



**Εικόνα 9.** Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς: ανοσοϊστοχημική χρώση Καλσιτονίνης (136).



**Εικόνα 10.** Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς: ανοσοϊστοχημική χρώση CEA (136).

Η θεραπεία εκλογής είναι και σε αυτή τη περίπτωση η ολική θυρεοειδεκτομή και στις περιπτώσεις σποραδικού καρκίνου αλλά και στο οικογενές MTC και υψηλής σημασίας είναι ο λεπτομερής άμφω λεμφαδενικός καθαρισμός καθώς ο

καρκίνος αυτός έχει διηθητικές τάσεις και η διήθηση έχει διαπιστωθεί στη πλειοψηφία των ασθενών. Οι ακτινοβολίες ως επικουρική θεραπεία υπό περιπτώσεις οδηγούν σε πολύ καλύτερη πρόγνωση. Τα επίπεδα της καλσιτονίνης και του CEA αποτελούν δείκτες παρακολούθησης της νόσου και νέες θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν τα μόρια αυτά με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι ήδη εν εξελίξει (135,137).

#### **3.4.4. Αναπλαστικό καρκίνωμα**

Το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς αποτελεί λιγότερο από το 2% των θυρεοειδικών καρκίνων και την επιθετικότερη μορφή όλων, είναι μερικώς ή ολικά αδιαφοροποίητος, συνήθως η διάγνωση γίνεται σε ηλικιακές ομάδες άνω των 60 ετών, συχνότερα σε γυναίκες, με πολύ κακή πρόγνωση.

Συχνά αναπτύσσεται σε έδαφος οζώδους θυρεοειδούς ή βρογχοκήλης, υπάρχει διόγκωση του θυρεοειδούς, πόνος και δυσφαγία, περίπου στις μισές περιπτώσεις κατά την διάγνωση δε υπάρχουν ήδη ενδείξεις εξωθυρεοειδικής επέκτασης και διηθήσεις και πολύ συχνά μεταστάσεις, οι οποίες συμβαίνουν είτε αιματογενώς είτε λεμφογενώς. Ο καρκίνος δεν εκφράζει θυρεοειδικά γονίδια και δεν φέρει υποδοχείς TSH και δεν παράγει θυρεοσφαιρίνη, υπάρχουν εικόνες κάποιας διαφοροποίησης, γεγονός όμως που υποδηλώνει την πιθανότητα μετάπτωσης των θυλακιωδών κυττάρων σε αναπλαστικά (129).

Η τελική διάγνωση και η διαφοροδιάγνωση από σαρκώματα ή άλλους καρκίνους του θυρεοειδούς γίνεται ιστολογικά. Θεραπευτικά ακολουθείται η ισθμεκτομή ώστε να αποσυμφορηθεί ο λάρυγγας και χημειοθεραπευτικές μεθόδους σε συνδυασμό με ακτινοβολίες ώστε να γίνει κάποια διαχείριση της καταστροφής του αδένος. Η θυρεοειδεκτομή όπως και η χορήγηση <sup>131</sup>I δεν συνιστώνται. Η εξέλιξη είναι ραγδαία, οι μεταστάσεις αναπόφευκτες, συνήθως στους πνεύμονες, στα επινεφρίδια και στο πεπτικό και η κατάληξη είναι

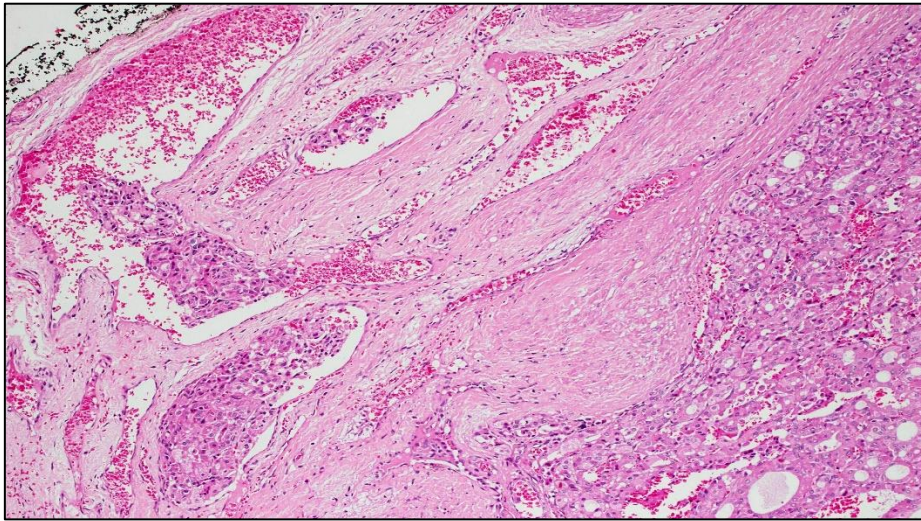
συνήθως ζήτημα λίγων μηνών καθώς όλες οι θεραπευτικές μέθοδοι έχουν αποτύχει (129,133).

#### **3.4.5. Καρκίνωμα από κύτταρα Hürthle**

Το καρκίνωμα από κύτταρα Hürthle ή ογκοκυτταρικό καρκίνωμα ανήκει στα επιθηλιακά καρκινώματα, θεωρείται υποκατηγορία του θυλακιδώδους καρκινώματος, αλλά είναι επιθετικότερο με περισσότερες πιθανότητες μετάστασης και χειρότερη πρόγνωση. Εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες και συνήθως σε ηλικίες άνω των 55 ετών ενώ αποτελούν το 2% με 3% του συνόλου των θυρεοειδικών καρκίνων(129,138).

Ο όγκος είναι μονήρης, ψυχρός και περιβάλλεται από κάψα όπως στο FTC αλλά τα καρκινώματα αυτά είναι συχνά πολυεστιακά και αμφοτερόπλευρα, επίσης υπάρχει αυξημένη αναλογία πυρήνα και κυτταροπλάσματος με πυρηνική υπερχρωσία, άφθονο κοκκώδες οξεόφιλο κυτταρόπλασμα και αυξημένες μιτώσεις (129,138).

Η FNAB χρησιμοποιείται για την αρχική διάγνωση αλλά η διαφοροδιάγνωση από τα καλοήγη αδενώματα γίνεται με διαπίστωση της διήθησης της κάψας και των περιφερικών αγγείων όπως και η διαφοροποίηση του από άλλα επιθηλιακά νεοπλάσματα γίνεται ιστολογικά, (εικόνα 11).



**Εικόνα 11.** καρκίνωμα από κύτταρα Hürthle ή ογκοκυτταρικό καρκίνωμα, αγγειακή διήθηση (χρώση H&E), (132).

Η ολική θυρεοειδεκτομή ενδείκνυται αλλά μια ακόμη σημαντική διαφορά των νεοπλασμάτων αυτών είναι ότι δεν προσλαμβάνουν ιώδιο οπότε η συμπληρωματική θεραπεία με χορήγηση  $^{131}\text{I}$  δεν έχει νόημα γεγονός που πιθανόν συμβάλει στην όπως φαίνεται χειρότερη πρόγνωσή τους και τις συχνότερες υποτροπές σε σχέση με τα αντίστοιχα θυλακιώδη (129,138).

#### **3.4.6. Άλλα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς**

Υπάρχουν και κάποιες ακόμη θυρεοειδικές κακοήθειες που μπορεί να εμφανισθούν όπως είναι το **κακοήθες λέμφωμα του θυρεοειδούς** που αποτελεί το 8% περίπου των νεοπλασιών του αδένου και εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες και σε ηλικία άνω των 60 ετών. Αναπτύσσεται συχνά σε έδαφος αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, πιθανόν λόγω παρατεταμένου ερεθισμού του θυρεοειδούς από τα αντιγόνα. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί η παρατεταμένη έκθεση του αδένου σε ραδιενέργεια. Ο όζος είναι συνήθως μονήρης και ψυχρός

πιθανόν συνοδεύεται από αίσθημα πίεσης στη περιοχή και φωνητικό βράγχος. Τα λεμφώματα αυτά είναι non-Hodgkin και με B-cell φαινότυπο ενώ σπάνια εμφανίζονται και άλλοι τύποι λεμφώματος όπως ο ανοσοβλαστικός, το λέμφωμα Burkitt, το πλασμοκύττωμα και ορισμένοι ακόμα. Οι διηθήσεις

ως επί το πλείστο είναι τοπικές λεμφαφδενικές και η θεραπεία συνήθως είναι η χειρουργική αφαίρεση του τμήματος που εμφανίζει αλλοίωση και η ακτινοβολήση του θυρεοειδούς (129,139).

Τα **σαρκώματα του θυρεοειδούς** τα οποία είναι μεσεγχυματικοί όγκοι και έχουν ποικιλία υποτύπων όπως το ινοσάρκωμα, το λειομυοσάρκωμα, το λιποσάρκωμα, το αγγειοσάρκωμα και το χονδροσάρκωμα. Η πρόγνωση είναι πολύ κακή και η αντιμετώπιση ίδια με αυτήν του αναπλαστικού καρκινώματος (129)

Τέλος η **ιστιοκύτωση Χ (εωσινοφιλικό κοκκίωμα)** η διάγνωση επιτυγχάνεται με την ταυτοποίηση των κυττάρων Langerhans και το **αιμαγγειοενδοθηλίωμα** που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη αιμορραγία, νέκρωση, υψηλή κακοήθεια και κάκιστη πρόγνωση (129).

#### **4. Συσχετισμός της θυρεοειδίτιδας Hashimoto με το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC)**

Τα αυξημένα ποσοστά συνύπαρξης της θυρεοειδίτιδας Hashimoto με το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς έχουν διαπιστωθεί και παρατεθεί σε μεγάλο εύρος ερευνών και η σχέση μεταξύ των δύο νόσων αποτελεί ακόμα αντικείμενο μελέτης και διχογνωμίας στην ερευνητική κοινότητα. Η συσχέτιση μεταξύ των δύο παθήσεων έχει περιγράψει από το 1955 όπου παρατηρήθηκε ότι τα ποσοστά των νοσούντων με καρκίνο του θυρεοειδούς ήταν υψηλότερα για αυτούς που έπασχαν από Hashimoto σε σχέση με όσους δεν είχαν



διαγνωσθεί με αυτήν (140). Εν συνεχεία αρκετές ακόμη μελέτες δημοσιεύσαν ευρήματα που συμφωνούν με την παραπάνω παρατήρηση καθώς παρατηρήθηκε πολλαπλάσια αύξηση του PTC σε ασθενείς που έπασχαν από Hashimoto. Δεν έχει όμως ακόμη διαλευκανθεί εάν η συνύπαρξη τους είναι τυχαία, λόγω της ολοένα και συχνότερης εμφάνισης και των δύο νόσων ή εάν σχετίζεται η μία με την άλλη. Αυτή η περίπτωση μελετάται από δύο πρίσματα είτε η Hashimoto προϋπάρχει του PTC γεγονός που την καθιστά πιθανό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου, είτε η HT εμφανίζεται σε δεύτερο χρόνο, επί εδάφους PTC οπότε πρέπει να διευκρινιστεί ο ρόλος της στην πρόγνωση της κακοήθειας.

Τα κοινά χαρακτηριστικά που διέπουν και τις δύο καταστάσεις όπως η συχνότερη εμφάνιση τους στο γυναικείο φύλο, η σύνδεση τους με ιστορικό έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, η αύξηση των περιστατικών σε περιοχές με περίσσεια πρόσληψη ιωδίου μέσω της καθημερινής δίαιτας, η εντόπιση κοινών γονιδιακών απορρυθμίσεων αλλά και η γνωστή σχέση μεταξύ φλεγμονής, που κυριαρχεί στην HT και της δράσης της στην προαγωγή του καρκίνου, συνηγορούν στην ιδέα πως η συνύπαρξη των δύο παθήσεων θα μπορούσε να σχετίζεται (141,142).

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έρχονται να υπογραμμίσουν την συχνότητα συνύπαρξη της HT με το PTC και κάνουν το επόμενο βήμα προσπαθώντας να διαπιστώσουν εάν υπάρχει συσχετισμός της ανάπτυξης καρκίνου σε ασθενείς με διάγνωση για Hashimoto. Σύμφωνα με τις αναφορές από την πρώτη εκείνη μελέτη το 1955, οι δύο νόσοι συνυπάρχουν σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων, καθώς ανάμεσα σε 278 ασθενείς το 17,7% έπασχε από PTC συνυπάρχον με HT (140) δέκα χρόνια μετά σε μια πολύ μεγαλύτερη πληθυσμιακά έρευνα όπου ανάμεσα σε 752 περιστατικά με HT στα 22,5% διαπιστώθηκε PTC, σε αντίθεση με τον πληθυσμό χωρίς διαγνωσμένη HT όπου μόλις στο 2,4% συνυπήρχε καρκίνος (143). Μια τεράστια συγκριτική μελέτη το 2017 όπου συμπεριέλαβε ευρωπαϊκές, αμερικανικές και ασιατικές μελέτες της βιβλιογραφία από το 1955



έως το 2016, από τους συνολικά 7873 ασθενείς με Hashimoto το 9,03% διαγνώσθηκε με PTC και η μελέτη κατέληξε πως διαπιστώνεται σχέση μεταξύ HT και PTC σε αντίθεση με τα θυλακιώδη, μυελοειδή και αναπλαστικά καρκινώματα για τα οποία δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ αυτών και της HT (144). Σε ακόμη μία αντίστοιχη μετά-ανάλυση το 2019 με δεδομένα από το 1955 έως το 2017 και διερεύνηση 9851 περιστατικών, όλοι άνω των 18 ετών αλλά κυρίως γυναίκες ηλικίας κατά μέσο όρο 50 ετών, όπου το 27% διαγνώσθηκε με Hashimoto και σε ποσοστό 10% εξ αυτών συνυπήρχε κακοήθεια, ενώ ο εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης οζιδίων κακοήθους εξαλλαγής ήταν 23% (145). Τέλος το 2021 ερευνητική ομάδα που επέλεξε 1080 ασθενείς με Hashimoto και ψυχρό μονήρη όζο εκ των οποίων το 36,1% διαγνώστηκε με κακοήθεια (146). Υπάρχουν βέβαια και δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση των δύο νόσων είναι αμυδρά υπαρκτή, μόλις στο 1% για μελέτη 200 ασθενών και άλλα που διατυπώνουν την άποψη ότι και η συνύπαρξη τους ακόμη ανευρίσκεται σε χαμηλά ποσοστά ανάμεσα στα υπό μελέτη περιστατικά (143,147–149).

Οι μελέτες μόνο των τελευταίων ετών φέρνουν στο φως πολλά και διαφορετικής κατεύθυνσης δεδομένα για το εάν και με ποιο τρόπο επιδρά η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων τόσο στην εξέλιξη της κακοήθειας αλλά όσο και στην πρόγνωση και στην έκβαση της. Τα αποτελέσματα πολλών μελετών που τείνουν να είναι η πλειοψηφία, σχετίζουν την συνύπαρξη τους με ηπιότερη νόσο, λιγότερες εξωθυρεοειδικές επεκτάσεις της και καλύτερη πρόγνωση. Αναλυτικότερα η συνύπαρξη HT με το PTC φαίνεται να οδηγεί σε αυξημένη πολυεστιακότητα του καρκίνου αλλά σε χαμηλότερα ποσοστά λεμφαδενικής διήθησης και μεταστάσεων. Παρόλα αυτά το γεγονός αυτό δεν αποκλείεται να είναι αποτέλεσμα της ενδελεχούς παρακολούθησης των ασθενών λόγω των διογκωμένων λεμφαδένων που συνήθως ανευρίσκονται στην HT και δεν αποδίδεται απαραίτητα σε κάποια προστατευτική της δράσης (148,149). Σε άλλη έρευνα αναφέρεται ότι η συνύπαρξη τους σχετίζεται με όγκους μικρότερου μεγέθους, χωρίς συχνή εξωθυρεοειδική επέκταση και με χαμηλότερες πιθανότητες υποτροπής, χωρίς όμως επαρκή στοιχεία για την ανάδειξη της HT

ως προβλεπτικό δείκτη υποτροπής της νόσου (150). Σε πλήθος μελετών η συνύπαρξη τους σχετίζεται με χαμηλότερες ταξινομήσεις και σταδιοποιήσεις των όγκων σε σχέση με τα υπόλοιπα περιστατικά που δεν διαγνώσθηκαν με ΗΤ, χαμηλότερα ποσοστά διήθησης της θυρεοειδικής κάψας και των κεντρικών ή πλευρικών ή περιφερικών αγγείων και λεμφαδένων με υψηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης και μειωμένα ποσοστά εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου και αυξημένη επιβίωση ελεύθερης νόσου και με την πιθανότητα προστατευτικής δράσης της ΗΤ. Τα στοιχεία αυτά φαίνεται να έχουν ισχυρή ανταπόκριση σε ασθενείς με μέγεθος όγκου <1 cm όπου δεν παρατηρήθηκε καμία επέκταση της νόσου εξωθυρεοειδικά. Τα παραπάνω στοιχεία επιβεβαιώνει και μια εντυπωσιακά μεγάλη μετά-ανάλυση που συμπεριέλαβε συνολικά 10648 ασθενείς και δεδομένα που πηγάζουν από τη συγκέντρωση 38 ερευνών που συσχετίζουν τις νόσους και μελετούν τις αλληλεπιδράσεις τους (151–163).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω έρχονται τα δεδομένα άλλων ερευνητών τα οποία υποστηρίζουν ότι στους ασθενείς με συνύπαρξη ΗΤ και ΡΤC οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες του κεντρικού αυχενικού τμήματος αυξήθηκαν (164), συμπληρωματικά στοιχεία άλλης ερευνητικής ομάδας αναφέρουν ότι η πολυεστιακότητα (148,149) και η διήθηση της θυρεοειδικής κάψας εμφανίζονται αυξημένες (165), ενώ άλλη ομάδα αναφέρει υποτροπή και εμμένουσα κακοήγη νόσο σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ΗΤ, χωρίς μειωμένο ρίσκο μετάστασης (166). Επιπλέον η συνύπαρξη τους έχει συσχετισθεί με έναρξη νόσου σε νεότερη ηλικία (150) και ειδικότερα σε ασθενείς κάτω των 45 ετών η νόσος είναι περισσότερο επίμονη και εξωθυρεοειδική επέκταση της συχνότερη σε σχέση με τους άνω των 45 ετών που επίσης εμφανίζουν ΡΤC συνυπάρχοντα με ΗΤ (155). Υψηλή υποτροπή παρόλη την χαμηλή σταδιοποίηση διαπίστωσαν ερευνητές για ασθενείς με ΗΤ και ΡΤC (167). Επιθετικά χαρακτηριστικά στο ΡΤC ενώ συνυπήρχε με ΗΤ, προσδόθηκαν και από άλλη ερευνητική ομάδα, παρατηρήθηκε αυξημένος επιπολασμός κυττάρων Hürthle και επιθετικές ιστολογικές παραλλαγές, χωρίς μειωμένα ποσοστά κινδύνου λεμφαδενικής ή εξωθυρεοειδικής επέκτασης (168).

Αρκετές είναι και οι περιπτώσεις όπου παρόλο που υπάρχουν καταγεγραμμένα στοιχεία που υποδεικνύουν μειωμένα επίπεδα επιθετικότητας, υποτροπής του καρκίνου και αυξημένης επιβίωσης αυτά δεν είναι στατιστικά σημαντικά ώστε να στηρίζουν τον ρόλο της στην εξέλιξη της κακοήθειας ή στην ανάδειξη της ως προβλεπτικό δείκτη για το PTC (150,152). Σε άλλες έρευνες δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση θετική ή αρνητική μεταξύ των ασθενειών, συγκεκριμένα καμία σχέση δεν διαπιστώθηκε σε μελέτη ασθενών μεταξύ της συνύπαρξης των νόσων και της λεμφαδενικής μετάστασης (169), κανένας συσχετισμός επίσης δεν βρέθηκε μεταξύ της συνύπαρξης τους και τα ποσοστά θανάτου των ασθενών (167) και τέλος άλλη μελέτη κατέληξε ότι η HT σε ασθενείς με PTC δεν έχει καμία απολύτως επίδραση στα ποσοστά υποτροπής της νόσου (170).

Σε μέτα-ανάλυση 22 ερευνών της τελευταίας δεκαετίας για τις επιδράσεις της HT στο PTC τα στοιχεία που παρατίθενται είναι τα εξής: οι 12 από τις 22 μελέτες υποστηρίζουν ότι η HT σχετίζεται με μικρότερο μέγεθος όγκου σε ασθενείς με PTC, ενώ οι υπόλοιπες δέκα δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση, ενώ καμία παρόλα αυτά δεν κατέγραψε συσχέτιση με μεγαλύτερη διάμετρο όγκου. Μονό δύο μελέτες διαπίστωσαν μειωμένη αγγειακή διήθηση σε PTC παρουσία HT, 9 από τις 22 δεν βρήκαν συσχέτιση και οι υπόλοιπες δεν παρουσίασαν σχετικά δεδομένα. Από τις πέντε συνολικά μελέτες που εξέτασαν την διήθηση της θυρεοειδικής κάψας ως παράμετρο, οι δύο διαπίστωσαν μειωμένη διήθηση, η μία κατέγραψε αυξημένη διήθηση της κάψας σε ασθενείς με HT σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν και οι δύο δεν βρήκαν κανέναν συσχετισμό. Σε σχέση με την εξωθυρεοειδική επέκταση, μειωμένη στους ασθενείς με συνύπαρξη των νόσων βρέθηκε σε επτά μελέτες από τις δεκατέσσερεις που παρέθεσαν στοιχεία για αυτή τη παράμετρο, μία κατέγραψε αυξημένη επέκταση για αυτήν την ομάδα ασθενών και οι υπόλοιπες έξι δεν βρήκαν κανένα αποτέλεσμα. Οι έντεκα από τις 19 μελέτες που ασχολήθηκαν με την μορφολογία του PTC σε ασθενείς με HT, οι επτά κατέγραψαν υψηλή συχνότητα πολυεστιακού καρκίνου, ενώ οι υπόλοιπες έντεκα δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντικά δεδομένα. Και οι 22 ερευνητικές ομάδες ασχολήθηκαν με την επίπτωση της HT στις λεμφαδενικές

μεταστάσεις σε ασθενείς με PTC, εννέα εξ αυτών κατέγραψαν μειωμένη συχνότητα μεταστάσεων στους λεμφαδένες και οι υπόλοιπες δεν βρήκαν σημαντικές συσχετίσεις. Οι περισσότερες από τις έντεκα μελέτες που ασχολήθηκαν βρήκαν θετικό συσχετισμό της HT με την πρόγνωση στους ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα, παρόλα αυτά υπήρξε μια που βρήκε αρνητική συσχέτιση και τρεις που δεν βρήκαν καμία απολύτως σχέση μεταξύ των υπό εξέταση παραμέτρων (171).

#### **4.1. Παθογενετική σύνδεση της θυροειδίτιδας Hashimoto (HT) με το θηλώδες καρκίνωμα του θυροειδούς (PTC)**

Η μετάλλαξη BRAF V600E αποτελεί την συχνότερη μετάλλαξη στο θηλώδες καρκίνωμα του θυροειδούς και σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση της νόσου. Εντοπίζεται στο 60% περίπου των περιπτώσεων με PTC ενώ φαίνεται να εκλείπει από τους ασθενείς με HT, τα πιο σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν πως βρέθηκε μειωμένη έκφραση της μετάλλαξης αυτής σε ασθενείς με συνυπάρχοντα PTC με HT. Σε μελέτη με 3130 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι η θυροειδίτιδα Hashimoto είχε σημαντικά μειωμένη εμφάνιση σε ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί για την μετάλλαξη BRAF. Πολλά δεδομένα μεταγενέστερων μελετών επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα, υπάρχουν δε και ορισμένες που προσέθεσαν σε αυτά ότι η συνύπαρξη HT και BRAF V600E σε ασθενείς με PTC οδήγησε σε καλύτερη κλινική έκβαση. Τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν την πιθανή προστατευτική δράση της HT σε ασθενείς με PTC (148,162,167,172–174).

Συγχωνεύσεις γονιδίων όπως αυτές των RET/PTC1, RET/PTC2 και RET/PTC3, ανιχνεύονται στην πλειοψηφία των ασθενών με HT (έως και 95%) αλλά και σε αξιοσημείωτα ποσοστά σε ασθενείς με PTC, θεωρούνται δε εξειδικευμένοι διαγνωστικοί δείκτες στα αρχικά στάδια της νόσου ή ακόμη και προάγγελοι

αυτής. Λόγω των υψηλών ποσοστών έκφρασης των RET/PTC και στις δύο νόσους αλλά και του ιδιαίτερου διαγνωστικού τους ρόλου στη κακοήθεια, τα ογκογονίδια αυτά ενοχοποιούνται ως παθογόνος σύνδεση μεταξύ των νόσων. Πολλές μελέτες έχουν υποστηρίξει τα δεδομένα αυτά, δεν έχει όμως ακόμα αποσαφηνισθεί εάν η χρόνια φλεγμονή προωθεί τις γονιδιακές αυτές αναδιατάξεις ή εάν οι αναδιατάξεις των γονιδίων αυτών προάγουν την φλεγμονή και εάν οι παρούσα τους σε ασθενείς με HT πιθανόν υποδηλώνει την ύπαρξη εστιών λανθάνοντος καρκίνου του θυρεοειδούς (97,175–180).

Το σύμπλεγμα P13K/AKT προάγει την καρκινογένεση καθώς συμμετέχει στις διαδικασίες της κυτταρικής ανάπτυξης, απόπτωσης αλλά και στον φλεγμονώδη μηχανισμό καθώς ενεργοποιεί υποδοχείς κυτταροκινών. Έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση p-Akt σε ασθενείς με θυρεοειδικό καρκίνο και σε περιπτώσεις ανάπτυξης PTC, ενώ η έκφραση του είναι αρκετά πιο χαμηλή σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HT και σε ασθενείς με μόνο HT, γεγονός που υποδηλώνει τον συσχετισμό των δύο νόσων με την έκφραση του P13K/AKT και την προωθητική του δράση στην κακοήγη εξαλλαγή (101,102).

Προς αξιολόγηση είναι και άλλοι δείκτες όπως η ομόλογη της p53 πρωτεΐνης, η p63, της οποίας η έκφραση διαπιστώθηκε κατά πολύ υψηλότερη σε ιστούς με συνυπάρχουσα HT και PTC σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς, υποδηλώνοντας κάποιον πιθανό ρόλο της p63 στο συσχετισμό των δύο νόσων που μένει να διερευνηθεί περαιτέρω (181).

Η αυξημένη πρόσληψη ιωδίου φαίνεται ότι είναι ακόμη ένας μηχανισμός που συνδέει παθογενετικά την ανάπτυξη των δύο νόσων καθώς αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης τους σε περιοχές πλούσιες σε ιώδιο και τις καθιστά τις δύο επικρατέστερες παθήσεις σε σχέση με τους υπόλοιπους θυρεοειδικούς καρκίνους αλλά και την βρογχοκήλη που αναπτύσσονται και επικρατούν σε περιοχές με ανεπάρκεια ιωδίου. Έχει επομένως προταθεί από μελέτες ότι η περίσσεια ιωδίου όχι μόνο συνδέεται με την εμφάνιση και των δύο ασθενειών αλλά πιθανόν επηρεάζει και την συσχέτιση μεταξύ τους (158,168).

Μια ισχυρή υπόθεση σύνδεσης της Hashimoto με το PTC είναι μέσω της λεμφοκυτταρικής διήθησης και της φλεγμονώδους διαταραχής του θυρεοειδούς που οδηγεί σε θυρεοειδική δυσλειτουργία, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη κακοήθειας. Στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto, έχοντας ως εναρκτήριους περιβαλλοντικούς ή προδιαθεσικούς παράγοντες ή την αυξημένη πρόσληψη ιωδίου και λόγω της λανθασμένης απόκρισης του ανοσοποιητικού, ο θυρεοειδής διηθείται από T και B λεμφοκύτταρα, ακολούθως παράγονται αντισώματα που στοχεύουν τα κύρια θυρεοειδικά αντιγόνα δηλαδή την TG, την TPO και τον TSH-R και οδηγούν σε μορφολογικές αλλοιώσεις και λειτουργικές διαταραχές του αδένου που καταλήγουν σε υποθυρεοειδισμό. Σε μια προσπάθεια αντιρρόπησης του υποθυρεοειδισμού υπερπαράγεται TSH, η οποία προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό που προοδευτικά μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρκίνου και συγκεκριμένα θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς (151,171). Παρόλα αυτά ενώ η μακροχρόνια φλεγμονή και η κυτταρική διήθηση στην HT ενοχοποιείται για την ανάπτυξη του PTC φαίνεται να παίζει ρόλο και στην διαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου και ως εκ τούτου στην ανάπτυξη του (169). Με βάση τα παραπάνω η HT έχει χαρακτηριστεί από ερευνητές ως προκαρκινική κατάσταση (148,167). Έχει διαπιστωθεί ότι ο τύπος και η πυκνότητα των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο έχει αποτύπωμα θετικό ή αρνητικό στην εξέλιξη της νόσου και στην έκβαση της. Στο PTC υπερεκφράζονται κυτταρικοί πληθυσμοί όπως αυτοί των CD4+ βοηθητικών κυττάρων που παράγονται και προωθούν την προστατευτική ανοσολογική απόκριση έναντι του ξενιστή και των CD8+ τα οποία μέσω της παραγωγής ιντερλευκίνης-1 έχουν κυτταροτοξική δράση, επιδρούν άμεσα στα καρκινικά κύτταρα και εντοπίζονται συχνά να περιβάλλουν όγκους ή να τους διηθούν. Ως εκ τούτου υπάρχει η πρόταση, πως οι διηθούμενοι από T λεμφοκύτταρα PTC σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής, λιγότερο επιθετική νόσο και καλύτερη έκβαση (182–185). Εκτός από τα T βοηθητικά κύτταρα πολύ συχνά διαπιστώνεται η διήθηση όγκων και από T ρυθμιστικά κύτταρα τα οποία αντίθετα από τα προηγούμενα καταστέλλουν τις

ανοσολογικές αποκρίσεις μειώνοντας τις προστατευτικές τους δράσεις και σχετίζονται με συχνότερες μεταστάσεις και υποτροπές (186). Πολύ συχνή είναι και η εντόπιση Β λεμφοκυττάρων στο ΡΤC, εντός των καρκινικών κυττάρων δομών αλλά και στο περιβάλλον των όγκων, όπου από εκεί πιθανόν παρουσιάζουν καρκινικά αντιγόνα στα Τ λεμφοκύτταρα. Αν και δεν είναι ακόμη σαφής η συσχέτιση του πληθυσμού τους με την βαρύτητα της νόσου, υπάρχει η άποψη ότι η παρουσία τους σχετίζεται με καλή πρόγνωση (187–190). Τα παραπάνω έχουν οδηγήσει στην δοκιμή νέων πολλά υποσχόμενων, θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν στην ενίσχυση των Τ βοηθητικών και την καταστολή των Τ ρυθμιστικών κυττάρων, καταπολεμώντας το ΡΤC στους ασθενείς με ΗΤ μέσω του λεμφοκυτταρικού διηθητικού προφίλ, υποδεικνύοντας και πάλι την σχέση των δύο νόσων (182).

Οι διαφορές μεταξύ των ερευνών και οι αντιθέσεις των αποτελεσμάτων θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν από παραμέτρους όπως, το ποσοστό της λεμφοκυτταρικής διήθησης η οποία διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και πιθανόν επιφέρει άλλα σε κάθε περίπτωση αποτελέσματα. Άλλο ένα ζήτημα που προκύπτει είναι αυτό της φλεγμονής και η έναρξη αυτής καθώς είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια φλεγμονή οδηγεί σε αύξηση της ΤSH και τα επακόλουθα της αλλά είναι δύσκολο να διαπιστωθεί η έναρξη της σε κάθε περιστατικό, γεγονός που ίσως οδηγεί σε διαφορετικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Εν γένει η παραμετροποίηση που επιλέγει να κάνει κάθε ερευνητική ομάδα και ο τρόπος συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων καταλήγει συχνά σε πολλές, διαφορετικές και αντικρουόμενες διαπιστώσεις (171).

Ανάμεσα σε άλλα κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα η διάγνωση της ΗΤ βασίζεται και στην ανίχνευση υψηλών επιπέδων αντισωμάτων έναντι των θυρεοειδικών αντιγόνων ΤΡΟ και Τg, τα οποία χαρακτηρίζονται από επίτοπους με υψηλή ειδικότητα για τα CD8+ λεμφοκύτταρα της κυτταρικής ανοσίας. Τα δεδομένα ερευνών έδειξαν ότι ο επίτοπος των κυκλοφορούντων αντισωμάτων anti-ΤΡΟ και anti-Τg είναι πιο συγκεκριμένος και με μεγαλύτερη

ειδικότητα σε ασθενείς με PTC και συνυπάρχουσα HT σε σχέση με όσους νοσούν μόνο από PTC, καθιστώντας την προγνωστική τους αξία ισχυρότερη στην πρώτη περίπτωση και υποδεικνύοντας ακόμη έναν μηχανισμό σύνδεσης των δύο νόσων (191,192). Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι εντοπίζονται σημαντικά συχνότερα σε ασθενείς με PTC και HT θυρεοειδικά αντισώματα anti-TPO και anti-Tg με ειδικότητα για τα CD8+ κύτταρα σε σχέση με τους μη πάσχοντες. Η ανάλυση της φαινοτυπικής έκφρασης των HLA κλάσης-II ανέδειξε ένα μοναδικό μοτίβο υπεύθυνο για την αυξημένη απόκριση των αντισωμάτων έναντι των επιτόπων του όγκου ικανή να καταστείλει την επέκταση της κακοήθειας (193,194). Άλλα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η δράση των αντισωμάτων έναντι στην θυρεοσφαιρίνη είτε αντικατοπτρίζει την συνύπαρξη Hashimoto, είτε λειτουργεί ως απόκριση σε νεοεκφραζόμενους καρκινικούς επιτόπους (195). Μελέτες υποστηρίζουν ότι συμβαίνει το δεύτερο και ότι η έκφραση τους δεν σχετίζεται τόσο με την HT, αλλά επιδεικνύει ισχυρή συσχέτιση με το PTC (196). Υπάρχει και η υπόθεση ότι η αντιγονικότητα του μορίου της θυρεοσφαιρίνης αυξάνει στις θυρεοειδικές κακοήθειες, λόγω αλλαγής της αρχικής της δομής που πιθανόν πηγάζει από τις διαφορετικές διαδικασίες ή λόγω κάποιας επίκτητης ή μη μετάλλαξης και για αυτό συνδέεται η έκφραση του με κίνδυνο ογκογένεσης ή με ογκο-ειδική δράση. Τα αποτελέσματα διαφέρουν για τα anti-TPO αντισώματα τα οποία συνδέονται περισσότερο με την HT για την οποία αποτελούν ευαίσθητο δείκτη, ενώ δεν συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια.

Πιθανόν λόγω της κυτταροτοξικής τους δράσης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους στον ορό προστατεύουν τον αδένα από την ογκογενετική δράση της φλεγμονώδους διήθησης που επιφέρει η HT. Όλα τα παραπάνω ενισχύουν την άποψη της ειδικής έναντι συγκεκριμένων επιτόπων αντικαρκινικής δράσης του ανοσολογικού συστήματος στο PTC (196,197).



## **Ειδικό Μέρος**

### **5. Σκοπός**

Σκοπός της διατριβής αυτής είναι η μελέτη των μηχανισμών μέσω των οποίων είναι πιθανόν να συνδέονται η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Προσδιορισμός του ρόλου της HT ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς και αξιολόγηση ως δείκτη πρόγνωσης της πορείας και της εξέλιξης του καρκίνου, καθώς δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα εάν τα δύο νοσήματα, συσχετίζονται ή απλώς συνυπάρχουν τυχαία.

### **6. Υλικά και Μέθοδοι**

#### **6.1 Σχεδιασμός της μελέτης, ασθενείς και κλινικά δείγματα**

Στη μελέτη συμμετείχαν 114 ασθενείς εκ των οποίων 67 έπασχαν από PTC, 29 από HT-PTC και 18 ασθενείς μόνο από HT. Για το σύνολο των ασθενών έγινε πλήρης καταγραφή δημογραφικών, κλινικοπαθολογικών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων. Συγκεκριμένα όπως εμφανίζονται και στους Πίνακες 3 και 4 μελετήθηκαν:

- Η ηλικία
- Το φύλο
- Το μέγεθος, η εντόπιση και η διαφοροποίηση του όγκου
- Η πολυεστιακότητα του καρκίνου (Multifocality)
- Η εξωθυρεοειδική επέκταση

- Η έκταση της χειρουργικής αφαίρεσης
- Μετάσταση στους τοπικούς λεμφαδένες
- Απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Η σταδιοποίηση του νοσήματος (TNM)
- Ολική Θυροξίνη (T4)
- Ελεύθερη Θυροξίνη (FT4)
- Ολική Τριϊωδοθυρονίνη (T3)
- Ελεύθερη Τριϊωδοθυρονίνη (FT3)
- Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)
- Αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-TG)
- Αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO)
- Παραθορμόνη (PTH)

**Πίνακας 3.** Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με HT, PTC και PTC+HT

Μεταβλητή	N=Αριθμός περιστατικών (Απουσία δεδομένων)	M.T ± T.A*	Διάμεσος
Ηλικία (έτη)	114 (0)	52.78±13.45	52.00
Βάρος (γρ.)	109 (5)	42.72±11.41	23.00
Εντόπιση Όγκου στον Δεξιό θυρεοειδικό λοβό	72 (42)	1.04±1.09	0.80
Εντόπιση Όγκου στον Αριστερό θυρεοειδικό λοβό	62 (52)	1.03±0.94	0.80

<b>Μέγεθος όγκου (εκ.)</b>	96 (18)	1.06±0.28	0.90
<b>Μείζων διάμετρος λεμφαδένων (εκ.)</b>	58 (56)	0.40±0.36	0.30
<b>Μέγεθος παραθυροειδούς (εκ.)</b>	19 (95)	0.44±0.33	0.40
<b>T3</b>	111 (3)	1.00±0.20	0.99
<b>T4</b>	110 (4)	7.85±1.71	7.5
<b>TSH</b>	114 (0)	2.42±1.15	1.00
<b>FT3</b>	107 (7)	2.69±0.49	2.68
<b>FT4</b>	109 (5)	1.04±0.17	1.04
<b>Anti-TG</b>	110 (4)	65.59±9.95	32.20
<b>Anti-TPO</b>	111 (3)	155.77±22.06	61.18
<b>PTH</b>	110 (4)	61.00±18.58	49.40

\*Μ.Τ.: Μέση Τιμή, Τ.Α.: Τυπική Απόκλιση

**Πίνακας 4.** Συχνότητα (%) φύλου, ΗΤ, ΡΤC, ΗΤ+ΡΤC, σταδίων του υπό μελέτη δείγματος

<b>Μεταβλητή</b>	<b>N=Αριθμός περιστατικών</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Φύλο</b>	114	
Γυναίκα	83	72.80%
Άνδρας	31	27.20%
<b>Νόσος</b>	114	
ΡΤC	67	58.77%
ΡΤC+ΗΤ	18	15.79%
ΗΤ	29	25.44%
<b>Στάδιο I*</b>	90	
Περιστατικά <55 ετών	51	56.67%
Περιστατικά ≥55 ετών	39	43.33%
<b>Στάδιο II*</b>	6	

Περιστατικά <55 ετών	0	0.00%
Περιστατικά ≥55 ετών	6	100%

\* Σταδιοποίηση κατά AJCC/TNM 8th edition

Ο τύπος της νόσου του θυρεοειδούς και η επιβεβαίωση της κακοήθειας προσδιορίστηκε με ιστοπαθολογική ανάλυση των ιστών, τα ιστολογικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την διάγνωση της ΗΤ περιλαμβάνουν: διάχυτη λεμφοπλάσματοκυτταρική διήθηση, μεγενθυμένα επιθηλιακά κύτταρα με μεγάλους πυρήνες και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη HBME 1 πραγματοποιήθηκε σε ιστολογικές τομές ασθενών για την επιβεβαίωση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς και την διαφοροδιάγνωση του από άλλους θυρεοειδικούς καρκίνους.

## 6.2 Μέθοδοι

### **6.2.1 Ποσοτικός προσδιορισμός θυρεοειδικών ορμονών και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων**

Ο προσδιορισμός αυτών των μορίων έγινε σε ορό αίματος των ασθενών σε αυτόματο αναλυτή ARCHITECT (ABBOTT) με την μέθοδο της μικροσωματιδιακής ανοσοεξέτασης χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA). Η λήψη των δειγμάτων έγινε σε συνθετικά αποστειρωμένα, μιας χρήσεως σωληνάρια, τα οποία περιέχουν επιταχυντή πήξεως ψεκασμένο στα τοιχώματα και χημικώς αδρανή γέλη διαχωρισμού. Ακολούθησε φυγοκέντρωση των σωληναρίων σε μη ψυχόμενη φυγόκεντρο στις 4.500 στροφές για 15 λεπτά.

Χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής ARCHITECT της εταιρείας ABBOTT.

### 6.2.1.1 Ολική Θυροξίνη (Total T4)

Η θυροξίνη T4 είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τον θυροειδή αδένα έχει μοριακό βάρος 777 Daltons και περιέχει ιώδιο. Ανιχνεύεται στον ορό σε 50 φορές μεγαλύτερη ποσότητα από την T3 και αποτελεί περισσότερο από το 90% του δεσμευμένου σε πρωτεΐνες κυκλοφορούντος ιωδίου (198). Η T4 κυκλοφορεί δεσμευμένη στο 99,9% της σε πρωτεΐνες οι οποίες δεσμεύουν την θυροξίνη (TBP), κατά κύριο λόγο στην σφαιρίνη (TBG) και δευτερευόντως στην προλευκωματίνη και την αλβουμίνη (TBPA). Η T4 κυκλοφορεί ελεύθερη και βιολογικά ενεργή σε ποσοστό χαμηλότερο του 0,05% (199).

Αύξηση των επιπέδων της T4 παρατηρείται σε ασθενείς με υπερθυροειδισμό ενώ μειωμένα είναι τα επίπεδα έκφρασης της σε καταστάσεις υποθυροειδισμού. Τα επίπεδα της μεταβάλλονται επίσης λόγω αλλαγών του μορίου της που επηρεάζουν την ικανότητα σύνδεσης του με πρωτεΐνες που δεσμεύουν την θυροξίνη όπως είναι η σφαιρίνη. Συνεπώς αυξημένα επίπεδα σφαιρινών δεσμευτικών της θυροξίνης, που ανιχνεύονται σε καταστάσεις όπως η ηπατίτιδα, η χολική κίρρωση, η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών ή οιστρογόνων αλλά και η εγκυμοσύνη, αλλά και η συγγενής αύξηση των επιπέδων TBG, οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα T4 που δεν αποτελούν ένδειξη της θυροειδικής λειτουργίας. Κατά αντιστοιχία και μειωμένα επίπεδα των προαναφερθέντων πρωτεϊνών λόγω νεφρωσικού συνδρόμου, ή μετά από λήψη γλυκοκορτικοειδών, ανδρογόνων και άλλων φαρμάκων, όπως και σε συγγενή μείωση των επιπέδων TBG, οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα T4 τα οποία δεν αντιστοιχούν σε λειτουργική διαταραχή του θυροειδούς. Για αυτό τα επίπεδα της T4 θα πρέπει να αξιολογούνται και με βάση την ικανότητα δέσμευσης της θυροξίνης από τις πρωτεΐνες στο κάθε άτομο, χρήσιμο δείκτη για αυτό το σκοπό αποτελεί η μέτρηση της ελεύθερης Θυροξίνης (199,200).

## Αρχή Μεθόδου

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός της Ολικής Θυροξίνης με το Total T4 assay της ARCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτική μέτρηση της Ολικής Θυροξίνης (T4) σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επωάζεται με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T4. Η υπάρχουσα στο δείγμα ολική T4 συνδέεται με τα επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T4 μικροσωματίδια και απομακρύνεται από τις θέσεις δέσμευσης της από τις TBG πρωτεΐνες, δηλαδή την σφαιρίνη, την προλευκωματίνη και την αλβουμίνη. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται T3 συζευγμένη με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας της ολικής T4 του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι από 4,87 έως 11,72 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε  $\mu\text{g/dL}$ .

### 6.2.1.2 Ελεύθερη Θυροξίνη (Free T4)

Η θυροξίνη T4 κυκλοφορεί στο αίμα σε ελεύθερη μορφή και συνδεδεμένη σε πρωτεΐνες του ορού που μπορούν και δεσμεύουν την ορμόνη αυτή. Από τη συνολική κυκλοφορούσα θυροξίνη το 75% δεσμεύεται από την σφαιρίνη, το 10% από την προλευκωματίνη και το 15% από την αλβουμίνη (199). Ως αποτέλεσμα λιγότερο από το 0,03% της συνολικής T4 κυκλοφορεί στο αίμα με την ελεύθερη μορφή της και αντιπροσωπεύει την διαθέσιμη και βιολογικά ενεργή ορμόνη. Όταν η ελεύθερη T4 καταναλωθεί τα επίπεδα της επανέρχονται σε ισορροπία ώστε να παραμένουν πάντα σταθερά έτσι ώστε τα κύτταρα στόχοι να λαμβάνουν την απαραίτητη ποσότητα. Ως εκ τούτου τα επίπεδα της ελεύθερης T4 είναι καλός δείκτης της θυρεοειδικής λειτουργίας διότι δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις μεταβολές των πρωτεϊνών δέσμευσης των ορμονών (199,201).

#### Αρχή Μεθόδου

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός της Ελεύθερης Θυροξίνης με το Free T4 assay της ARCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτική μέτρηση της Ελεύθερης Θυροξίνης (T4) σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επώαζεται με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T4. Η υπάρχουσα στο δείγμα ελεύθερη T4

συνδέεται με τα επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T4 μικροσωματίδια. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται T3 συζευγμένη με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας της ελεύθερης T4 του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι 0,70 έως 1,48 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε ng/dL.

### **6.2.1.3 Ολική Τριϊωδοθυρονίνη (Total T3)**

Η 3,5,3' Τριϊωδοθυρονίνη (T3) είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τον θυροειδή αδένά, έχει μοριακό βάρος 651 Daltons και χρόνο ημιζωής στον ορό περίπου 1,5 ημέρα. Η T3 κυκλοφορεί στο αίμα ελεύθερη και δεσμευμένη σε πρωτεΐνες, ενώ υπάρχει ισορροπία μεταξύ της ελεύθερης και της δεσμευμένης της μορφής. Η T3 δεσμεύεται στη σφαιρίνη, πρωτεΐνη που δεσμεύει την θυροξίνη (TBG) σε ποσοστό 38-80%, στην προλευκωματίνη σε ποσοστό 9-27% και στην αλβουμίνη σε ποσοστό 11-35%. Μόνο το 0,2-0,4% της συνολικής T3 κυκλοφορεί στην ελεύθερη μορφή της το οποίο αντιπροσωπεύει την βιολογικά ενεργή ορμόνη (202).

Τα επίπεδα της T3 στο αίμα είναι δείκτης της θυροειδικής λειτουργίας, όπως ο υπερθυροειδισμός και η παρακολούθηση της θεραπείας του, η διάγνωση της θυρεοτοξίκωσης, που συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων T3 αλλά φυσιολογικά επίπεδα T4 και ελεύθερης T4, και άλλων διαταραχών που οφείλονται στην έλλειψη ιωδίου. Τα επίπεδα της T3 επηρεάζονται και σε καταστάσεις ανεξάρτητες της θυροειδικής λειτουργίας όμως, όπως στην εγκυμοσύνη, στην νεφρική ανεπάρκεια,



σε έντονο υποσιτισμό και σε κατανάλωση ορισμένων φαρμάκων. Αντίστοιχα το ίδιο μπορεί να ισχύει και για μειωμένα επίπεδα T3 (201,202).

### **Αρχή Μεθόδου**

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός της Ολικής Τριϊωδοθυρονίνης με το Total T3 assay της ARCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτική μέτρηση της Ολικής Τριϊωδοθυρονίνης (T3) σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επωάζεται με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T3. Η υπάρχουσα στο δείγμα T3 συνδέεται με τα επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T3 μικροσωματίδια. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται T3 συζευγμένη με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας της T3 του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι 0,64 έως 1,52 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε ng/dL.

#### **6.2.1.4 Ελεύθερη Τριϊωδοθυρονίνη (Free T3)**

Η 3,5,3' Τριϊωδοθυρονίνη (T3) κυκλοφορεί στην ελεύθερη μορφή της στο αίμα σε ποσοστό 0,2-0,4%, αυτό το ελεύθερο κλάσμα αποτελεί και την βιολογικά ενεργή ορμόνη (201).

Η ελεύθερη T3 είναι σε μεγαλύτερο βαθμό αυξημένη στην νόσο του Graves σε σχέση με την ελεύθερη T4, το ίδιο ισχύει και για ένα ποσοστό 5% των ασθενών με θυρεοτοξίκωση, όπου τα επίπεδα της είναι δείκτης αξιολόγησης της νόσου. Αντιθέτως σε περιπτώσεις τοξικής πολυοζώδους βρογχοκήλης και στην υπερβολική κατανάλωση T4 θεραπευτικά, τα επίπεδα της T4 είναι υψηλότερα από αυτά της T3. Σε καταστάσεις από την άλλη που η θεραπεία εστιάζεται στην μείωση παραγωγής T3 και της μετατροπής της T4 σε T3, η παρακολούθηση των επιπέδων της είναι πολύ σημαντική (203,204).

#### **Αρχή Μεθόδου**

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός της Ελεύθερης Τριϊωδοθυρονίνης με το Free T3 assay της ARCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτική μέτρηση της Ελεύθερης Τριϊωδοθυρονίνης (T3) σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επωάζεται με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T3. Η υπάρχουσα στο δείγμα ελεύθερη T3

συνδέεται με τα επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της T3 μικροσωματίδια. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται T3 συζευγμένη με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας της T3 του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι 1,88 έως 3,18 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε pg/dL.

#### **6.2.1.5 Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)**

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) ή θυρεοτροπίνη συντίθεται από τα βασεόφιλα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης και έχει μοριακό βάρος περίπου 28.000 daltons. Αποτελείται από δύο υπομονάδες την άλφα και την βήτα οι οποίες συνδέονται μη-ομοιοπολικά και είναι απαραίτητες για την δράση της ορμόνης. Η άλφα υπομονάδα είναι κοινή για την TSH και την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) και ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) ενώ οι βήτα υπομονάδες αυτών των γλυκοπρωτεϊνών είναι μοναδική για κάθε ορμόνη και είναι αυτή που δίνει στη κάθε μια την ανοσολογική και βιολογική της εξειδίκευση (205).

Η TSH διεγείρει την παραγωγή και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών, αλληλεπιδρώντας με έναν υποδοχέα στην επιφάνεια των θυρεοειδικών κυττάρων. Συγκεκριμένα προάγει την παραγωγή της θυροξίνης (T4) και της Τριϊωδοθυρονίνης (T3), οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση πολλών βιοχημικών διεργασιών του ανθρώπινου σώματος, όπως η ανάπτυξη και η μεταβολική και νευρική λειτουργία. Η TSH συντίθεται και εκκρίνεται μετά την δράση της θυρεοτροπίνης (TRH), μιας ορμόνης του υποθαλάμου, αποτελούμενης από τρία πεπτίδια, η οποία εκκρίνεται ως απόκριση στα χαμηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών. Η

παραγωγή της καταστέλλεται μέσω του μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης, όταν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών είναι αυξημένα. Η αποτυχία ρύθμισης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής οδηγεί είτε σε υπερπαραγωγή (υπερθυρεοειδισμός), είτε σε υποπαραγωγή (υποθυρεοειδισμός) των θυρεοειδικών ορμονών, δηλαδή της T4 και T3 (206).

Σε καταστάσεις υπερθυρεοειδισμού όπως είναι η Νόσος του Graves και η οζώδης βρογχοκήλη, ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4 ενώ είναι μειωμένα ή μη ανιχνεύσιμα τα επίπεδα της TSH. Αντίθετα στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, μετρούνται υψηλά επίπεδα TSH και χαμηλά επίπεδα T3 και T4. Σε περιπτώσεις κεντρικού υποθυρεοειδισμού, δηλαδή σε δυσλειτουργίας της υπόφυσης παρατηρούνται φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα TSH και μείωση των επιπέδων της T4 και T3. Για την διάγνωση τέτοιων περιπτώσεων αλλά και σε καταστάσεις υπερθυρεοειδισμού χρησιμοποιείται το τεστ διέγερσης με TRH (207,208).

### **Αρχή Μεθόδου**

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός της Θυρεοειδοτρόπου ορμόνη με το TSH assay της RCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Αραιωτικό (Diluent) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτική μέτρηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επωάζεται με αντιδραστήριο για τις αραιώσεις (Diluent) και με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με αντισώματα anti-β έναντι της TSH. Η υπάρχουσα στο δείγμα ελεύθερη TSH συνδέεται με τα επικαλυμμένα με αντισώματα έναντι της TSH μικροσωματίδια. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται anti-α TSH συζευγμένη με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας της TSH του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι 0,35 έως 4,94 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε mIU/mL.

#### **6.2.1.6 Αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg)**

Η θυρεοσφαιρίνη αντιπροσωπεύει την κύρια πρωτεΐνη του θυρεοειδούς αδένου και είναι μια γλυκοπρωτεΐνη βάρους 670,000 Dalton, αποτελούμενη από δύο όμοιες υπομονάδες. Η πρωτεΐνη αυτή είναι κομβική για την βιοσύνθεση και την ιωδίωση της θυροξίνης (T4) και της Τριϊωδοθυρονίνης (T3) (201).

Τα αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-TG) είναι πολυκλωνικά μόρια και ο πληθυσμός τους είναι ετερογενής. Η παρουσία anti-TG αντισωμάτων σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι ενδεικτικά της νόσου καθώς σχετίζονται με την ύπαρξη υποθυρεοειδισμού και την διάγνωση του. Η ανίχνευση τους σχετίζεται και με παθολογίες όπως ο υπερθυρεοειδισμός και άλλες αυτοάνοσες νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η κακοήθης αναιμία και ο διαβήτης τύπου I και ο καρκίνος του θυρεοειδούς (209).

## Αρχή Μεθόδου

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός των Αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης με το anti-Tg assay της ARCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Αραιωτικό (Diluent) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτικό προσδιορισμό της κατηγορίας IgG των αυτοαντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg) σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επωάζεται με αντιδραστήριο για τις αραιώσεις (Diluent) και με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με θυρεοσφαιρίνη. Τα anti-Tg που υπάρχουν στο δείγμα συνδέονται με τα επικαλυμμένα με θυρεοσφαιρίνη μικροσωματίδια. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται σύζευγμα αντι-ανθρώπινης IgG, με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας των anti-Tg του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι <4,11 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε IU/mL.

### **6.2.1.7 Αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO)**

Η θυρεοειδική υπεροξειδάση είναι μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 107kD, ο βιολογικός της ρόλος είναι η ωδίωση της τυροσίνης κατά τη σύνθεση της T3 και της T4. Τουλάχιστον έξι αντιγονικοί υποδοχείς αναγνωρίζονται κατά την αυτοάνοση αντίδραση έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης, επιπλέον, η αναλογία κάθε κατηγορίας ανοσοσφαιρίνης (G ή M) ή υποκατηγορίας (G1 – G4), διαφέρει από ασθενή σε ασθενή (201).

Τα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) έχουν επιβλαβή και παθογόνο ρόλο στην καταστροφική αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων θυρεοειδίτιδας Hashimoto, πρωτοπαθούς μυξοιδήματος και νόσου Graves τα anti-TPO αντισώματα ανιχνεύονται συχνά μαζί με τα anti-Tg. Επίσης έχει βρεθεί ότι η παρουσία αυτοαντισωμάτων στην αρχή της εγκυμοσύνης συνδέεται με υψηλό κίνδυνο ασυμπτωματικού επιλόχειου υποθυρεοειδισμού. Συχνά anti-TPO αντισώματα εντοπίζονται χωρίς την παρουσία των anti-Tg, ειδικά σε ασθενείς με μικρές βρογχοκήλες και σχετίζονται ισχυρά με τον αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό. Ακόμη σχετίζονται και με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νόσος Addison και ο διαβήτης τύπου I (209).

#### **Αρχή Μεθόδου**

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός των Αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης με το anti-TPO assay της ARCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Αραιωτικό (Diluent) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτικό προσδιορισμό των αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επωάζεται με αντιδραστήριο για τις αραιώσεις (Diluent) και με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO). Τα anti-TPO που υπάρχουν στο δείγμα συνδέονται με τα επικαλυμμένα με θυρεοειδική υπεροξειδάση μικροσωματίδια. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται σύζευγμα αντι-ανθρώπινης IgG, με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας των anti-Tg του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι <5,61 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε IU/mL.

#### **6.2.1.8 Παραθορμόνη (PTH)**

Η Παραθορμόνη (PTH) παράγεται από τον παραθυρεοειδή αδένα και είναι ένα πολυπεπτίδιο μονής αλυσίδας που αποτελείται από 84 αμινοξέα. Εκκρίνεται στην κυκλοφορία ακέραιη και στη συνέχεια υφίσταται πρωτεολυτικές τροποποιήσεις, η συγκέντρωση της ακέραιης PTH αντικατοπτρίζει το βιολογικά ενεργό τμήμα της ορμόνης.

Η σύνθεση και η έκκριση της PTH διεγείρονται από χαμηλές συγκεντρώσεις ιονισμένου ασβεστίου ενώ οι απότομα υψηλές συγκεντρώσεις ιονισμένου ασβεστίου καταστέλλουν την έκκριση της. Ο βιολογικός της ρόλος είναι η ρύθμιση



των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, αυξάνει την απορρόφηση του διαιτητικού ασβεστίου, μειώνει την νεφρική κάθαρση και ενεργοποιεί τα αποθέματα ασβεστίου από τον σκελετό. Σε συνδυασμό με τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό βοηθά στην διαφοροδιάγνωση της υπερασβεστιαϊμίας, της υποασβεστιαϊμίας και των διαταραχών των παραθυρεοειδών αδένων (210).

### **Αρχή Μεθόδου**

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

Προσδιορισμός της Παραθορμόνης με το PTH assay της ARCHITECT / Μικροσωματίδια (Microparticles) / Αραιωτικό (Diluent) / Σύζευγμα με σήμανση ακριδίνης (Conjugate, acridinium-labeled) / Διάλυμα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution, hydrogen peroxide) / Διάλυμα εκκίνησης (Trigger Solution, sodium peroxide) / Διάλυμα έκπλυσης (Wash Buffer)

Το πρωτόκολλο αυτό είναι ένας ανοσοπροσδιορισμός δύο σταδίων με σκοπό την ποσοτικό προσδιορισμό της ακέραιης PTH σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα με την μέθοδο του μικροσωματιδιακού ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA).

Το δείγμα αναμειγνύεται και επωάζεται με αντιδραστήριο για τις αραιώσεις (Diluent) και με παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με αντι-PTH. Η ακέραιη PTH που υπάρχει στο δείγμα συνδέονται με τα επικαλυμμένα με αντι-PTH μικροσωματίδια. Το μίγμα ξεπλένεται με Διάλυμα έκπλυσης και προστίθεται σύζευγμα αντι-PTH, με σήμανση ακριδίνης ώστε να επιτευχθεί η αντίδραση και το μίγμα επωάζεται. Ακολουθεί ένας κύκλος έκπλυσης και προστίθενται Διαλύματα Προ-εκκίνησης (Pre-Trigger Solution) και εκκίνησης (Trigger Solution). Η χημειοφωταυγής αντίδραση που προκύπτει μετράται ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Υπάρχει ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της ποσότητας των anti-Tg του δείγματος και των RLUs που ανιχνεύονται από το οπτικό σύστημα. Οι αναμενόμενες

φυσιολογικές τιμές για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι 15 έως 68,3 και οι μονάδες μέτρησης δίνονται σε pg/mL.

### **6.2.2 Ανοσοϊστοχημική χρώση HMBE 1**

Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη HBME 1 πραγματοποιήθηκε σε τομές καρκινικού ιστού ασθενών χρησιμοποιώντας την τεχνική βιοτίνης-στρεπταβιδίνης επισημασμένη με υπεροξειδάση (Labeled Strepta vadin Avidin-Biotin Peroxidase - LSAB). Χρησιμοποιήθηκαν μονιμοποιημένα ιστολογικά τεμάχια, εμβαπτισμένα σε παραφίνη από τα οποία έγινε λήψη τομών πάχους 3μ, οι οποίες επιστρώθηκαν σε θετικά φορτισμένες αντικειμενοφόρες πλάκες.

#### **Χειρισμός των Ιστολογικών Τεμαχίων πριν την χρώση**

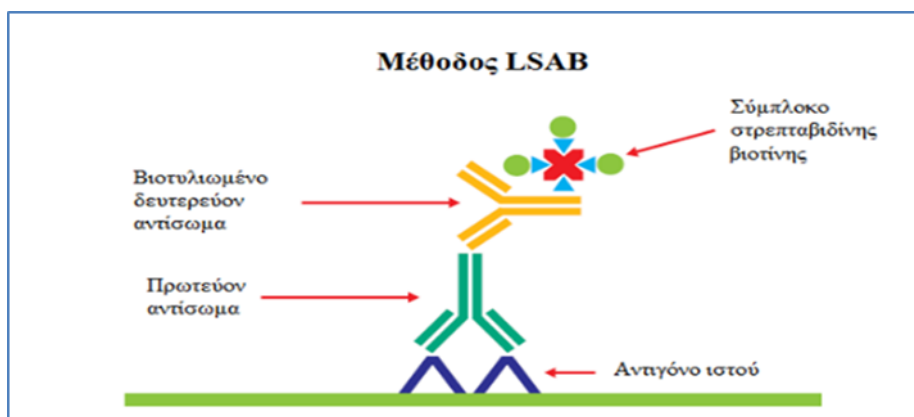
- Το Παρασκεύασμα αμέσως μετά το χειρουργείο τοποθετείται σε ανάλογο με το μέγεθος του δοχείο, στη συνέχεια μπαίνει σε φορμόλη και παραμένει σε αυτήν από 4 έως 24 ώρες αναλόγως του μεγέθους του και της σύστασης του.
- Μονιμοποίηση: Τα ιστολογικά τεμάχια τοποθετούνται στην ιστοκινέτα όπου ένας τυπικός κύκλος περιλαμβάνει: Φορμόλη (για τουλάχιστον μία ώρα) → Ανιούσα σειρά αλκοολών 50°, 70°, 80°, 95°, 100° → Ξυλόλη → Παραφίνη.
- Σκλήνωμα: έγκλειση ιστοτεμαχίων και δημιουργία κύβων παραφίνης.
- Μικροτόμηση: λήψη τομών πάχους 3μ.
- Επίστρωση: Η επίστρωση των τομών γίνεται σε υδατόλουτρο, θερμοκρασίας 45°C, σε θετικά φορτισμένες αντικειμενοφόρες πλάκες.
- Αποπαραφίνωση: Οι τομές τοποθετούνται ή σε κλίβανο σταθερής θερμοκρασίας στους 60°C για τουλάχιστον μία ώρα ή σε φούρνο μικροκυμάτων στους 120°C, 750-800W για 10min με σκοπό την.

## **Αρχή μεθόδου των ανοσοϊστοχημικών τεχνικών (IHC)**

Οι τεχνικές ανοσοϊστοχημείας (IHC) επιτρέπουν την απεικόνιση των αντιγόνων μέσω της διαδοχικής εφαρμογής ενός πρωτογενούς αντισώματος το οποίο είναι ειδικό για το αντιγόνο-στόχο που επιθυμούμε να ανιχνεύσουμε. Στη συνέχεια εφαρμόζετε ένα δευτερογενές αντίσωμα το οποίο συνδέεται με το πρωτογενές και είναι σημασμένο με κάποιο ενζυματικό σύμπλοκο και τέλος προστίθεται ένα χρωμογόνο υπόστρωμα. Το ένζυμο καταλύει το χρωμογονικό υπόστρωμα αναδεικνύοντας ένα ορατό προϊόν αντίδρασης το οποίο αντικατοπτρίζει την ύπαρξη του αντιγόνου στον ιστό. Τα αποτελέσματα ερμηνεύονται μικροσκοπικά και βοηθούν στην εντόπιση και διαφοροδιάγνωση παθοφυσιολογιών που πιθανόν σχετίζονται με το συγκεκριμένο αντιγόνο. Τα ένζυμα που χρησιμοποιούνται είναι η υπεροξειδάση της αγριοραπανίδας ή αλκαλική φωσφατάση εντέρου μοσχαριού, ενώ το συνηθέστερο χρωμογόνο είναι το DAB (211).

Υπάρχουν αρκετές τεχνικές ανοσοϊστοχημείας που εφαρμόζονται οι σημαντικότερες είναι οι εξής: 1) Ανοσοσύμπλεγμα υπεροξειδάσης – αντιϋπεροξειδάσης, 2) Τεχνική αλκαλικής φωσφατάσης – αντι-αλκαλικής φωσφατάσης, 3) Τεχνική αβιδίνης – βιοτίνης, 4) Τεχνική βιοτίνης- στρεπταβιδίνης επισημασμένη με υπεροξειδάσης και 5) Τεχνική βασισμένη στα πολυμερή. Έχουν διαφορετικά μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα η κάθε μία και η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου ανά περίπτωση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο υπό μελέτη ιστός, τα επίπεδα έκφρασης του υπό μελέτη αντιγόνου, το είδος και τα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου αντισώματος αλλά και τα διαθέσιμα συστήματα ανίχνευσης (211).

**Αρχή μεθόδου της τεχνικής βιοτίνης-στρεπταβιδίνης επισημασμένη με υπεροξειδάση (Labeled Strepta vadin Avidin-Biotin Peroxidase - LSAB)**



**Εικόνα 12.** Απεικόνιση της της τεχνικής βιοτίνης-στρεπταβιδίνης επισημασμένη με υπεροξειδάση (211)

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα εξής:

VENTANA ultra View Detection Kit / VENTANA Bluing Reagent / VENTANA Hematoxylin / VENTANA Protease / VENTANA Chromogen / VENTANA Inhibitor / VENTANA HRP Multimer/ VENTANA DAB / VENTANA DAB Copper

Και το μονοκλωνικό πρωτοταγές αντίσωμα HBME-1, της εταιρείας ZETA CORPORATION.

Χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής Ventana Bench Mark XT (Roche).

- Ανάκτηση - Αποκάλυψη αντιγονικών επιτόπων

Για τη μονιμοποίηση των ιστολογικών τεμαχίων χρησιμοποιείται 10% φορμόλη ρυθμισμένη με ουδέτερο Ph για διάστημα μεταξύ 4 και 24 ωρών, αυτή η σταθεροποίηση διατηρεί μορφολογικά χαρακτηριστικά, αλλά συμβιβάζει σε κάποιο βαθμό την αντιγονικότητα. Επιφέρει αλλοιώσεις στις τριτογενείς και τεταρτοταγείς δομές των πρωτεϊνών χωρίς όμως να προκαλεί μη αναστρέψιμη μείωση ή ολική απώλεια των αντιγονικών προσδιοριστών στα τμήματα παραφίνης. Η πιο

συνηθισμένη τεχνική ανάκτησης αντιγόνων για την αποκατάσταση της τριτοταγούς δομής είναι η θέρμανση (θερμο-επαγόμενη) των τμημάτων ιστών σε νερό ή σε ρυθμιστικά διαλύματα όπως κιτρικό ή EDTA.

Για την αποκάλυψη των αντιγονικών επιτόπων χρησιμοποιούνται ένζυμα όπως η τρυψίνη ή η πρωτεάση ώστε να επιτευχθεί "πέψη" του ιστού και την ανάκτηση των αντιγόνων.

- Blocking

Στην συγκεκριμένη τεχνική γίνεται χρήση υπεροξειδάσης, η υπεροξειδάση είναι ένα ένζυμο που υπάρχει φυσιολογικά στους ιστούς και βοηθά στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες στον οργανισμό. Ως αποτέλεσμα όταν στους υπό εξέταση ιστούς υπάρχουν υψηλά επίπεδα ενδογενούς υπεροξειδάσης, η μέθοδος μπορεί να δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Για να ρυθμίσουμε το πρόβλημα αυτό καλύπτουμε τον ιστό με αντιδραστήριο που μπλοκάρει την ενδογενή υπεροξειδάση του ιστού ώστε να μειώσουμε τις ψευδώς θετικές ανιχνεύσεις.

- 1η Επώαση: Με αντιγόνο-ειδικό πρωτογενές αντίσωμα το οποίο δεν είναι επισημασμένο .

Το αντίσωμα που χρησιμοποιήθηκε είναι το Μονοκλωνικό Μεσοθηλιακών κυττάρων (Hector Battifora mesothelia-1, HBME-1) είναι ένα αντι-μεσοθηλιακό μονοκλωνικό αντίσωμα, προερχόμενο από ποντικό, το οποίο αναγνωρίζει έναν αντιγονικό επίτοπο στην επιφάνεια των μικρολαχνών των μεσοθηλιακών κυττάρων. Βάφει φυσιολογικά μεσοθηλιακά κύτταρα καθώς και επιθηλιακά μεσοθηλιώματα. Αλληλεπιδρά επίσης με ορισμένα καρκινώματα (20-30%) τα οποία βάφονται κυτταροπλασματικά. Τα θετικά αποτελέσματα βοηθούν στην ταξινόμηση των μεσοθηλιωμάτων.

- 2η Επώαση: Με δευτερογενές αντίσωμα έναντι του πρωτογενούς, το οποίο φέρει το σύμπλοκο βιοτίνης-στρεπταβιδίνης επισημασμένα με

υπεροξειδάση. Η οπτικοποίηση επιτυγχάνεται ανάλογα με τα σύμπλοκα αβιδίνης / στρεπταβιδίνης και υπεροξειδάσης / αλκαλικής φωσφατάσης.

Το μόριο της βιοτίνης είναι μια πρωτεΐνη που ανήκει στην κατηγορία των βιταμινών και συμμετέχει σε πολλές μεταβολικές διαδικασίες και μπορεί να συνδέεται με πολλές διαφορετικές πρωτεΐνες. Η στρεπταβιδίνη είναι ένα τετραμερές μόριο το οποίο συνδέεται πολύ ειδικά με την βιοτίνη λόγω της διαφορετικής αμινοξικής του αλληλουχίας. Συγκεκριμένα έχουν συγγένεια 10 φορές μεγαλύτερη από των περισσότερων αντισωμάτων προς τα αντιγόνα τους. Το μόριο της στρεπταβιδίνης δεν περιέχει υδατάνθρακες, έτσι αποφεύγετε η μη ειδική σύνδεση με μόρια ανάλογα των λεκτινών που υπάρχουν σε πληθώρα ιστών, γεγονός που προσμετράται στα πλεονεκτήματα της χρήσης της (211).

- Στη συνέχεια, προστίθεται το χρωμογόνο DAB το οποίο οξειδώνεται μέσω της καταλυτικής δράσης του ενζύμου της υπεροξειδάσης, οδηγώντας σε μια αντίδραση που έχει χρωματικό αποτέλεσμα εμφανές σε κοινό μικροσκόπιο.

### **6.3 Στατιστική Ανάλυση**

Η ανάλυση των συσχετίσεων μεταξύ των συνεχών και των κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου Kruskal–Wallis Mann Whitneytest. Στην περίπτωση της ανάλυσης των συσχετίσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος chi-square ( $\chi^2$ ). Το σύνολο των στατιστικών αναλύσεων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM (Corp) και οι διαφορές που ανιχνεύτηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας  $p$  value < 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

## 7. Αποτελέσματα

Αρχικά εφαρμόστηκε η δοκιμασία “Kruskal-Wallis test” για τη διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στην ασθένεια (HT, PTC, HT+PTC) με κλασσικές κλινικοπαθολογικές παραμέτρους και κλινικοεργαστηριακά δεδομένα (Πίνακας 5). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων με τη δοκιμασία “Kruskal-Wallis test” (Πίνακας 5, Εικόνες 13, 14 και 15) αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με καρκίνο εμφάνισαν τις χαμηλότερες τιμές για την TSH και τα αυτοαντισώματα Anti-TG και Anti-TPO ( $0.81 \pm 0.65$ ,  $8.14 \pm 4.24$ ,  $10.44 \pm 2.78$ , αντίστοιχα), ενώ υψηλότερες τιμές αυτών των δεικτών παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Hashimoto ( $2.11 \pm 1.67$ ,  $237.99 \pm 33.15$ ,  $631.29 \pm 27.25$ , αντίστοιχα). Η παρατηρούμενη διακύμανση στα επίπεδα των TSH, Anti-TG και Anti-TPO στις τρεις κατηγορίες ασθενών που μελετήθηκαν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.002$ ).

**Πίνακας 5.** Συσχέτιση κλινικοπαθολογικών δεικτών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων με την ασθένεια

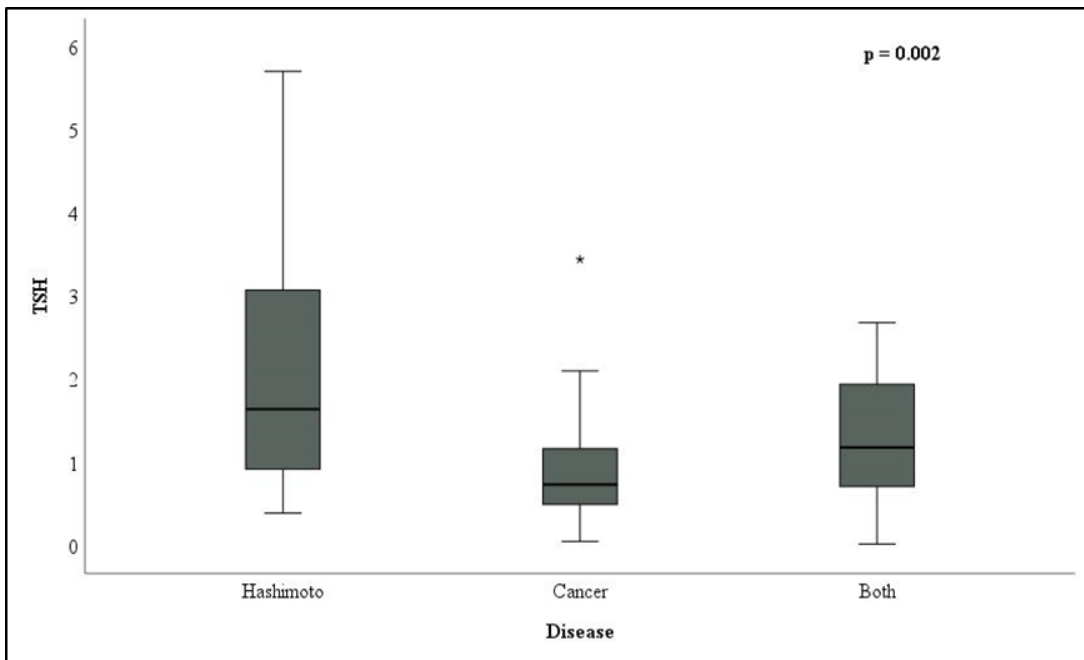
Μεταβλητή	N=Αριθμός περιστατικών	M.T. $\pm$ T.A. <sup>α</sup>	Διάμεσος	p <sup>β</sup>
<b>Εντόπιση όγκου στον Δεξιό θυρεοειδικό λοβό</b>				
HT	9	$0.60 \pm 0.28$	0.60	>0.05
PTC	44	$0.53 \pm 0.50$	0.45	
PTC+HT	13	$2.10 \pm 1.13$	2.10	
<b>Εντόπιση όγκου στον Αριστερό θυρεοειδικό λοβό</b>				
HT	9	$1.10 \pm 0.42$	1.10	>0.05
PTC	35	$0.34 \pm 0.33$	0.27	
PTC+HT	12	$0.33 \pm 0.04$	0.33	
<b>Αριθμός Λεμφαδένων θυρεοειδούς</b>				
HT	14	$1.50 \pm 0.71$	1.50	>0.05
PTC	43	$2.50 \pm 1.29$	2.50	
PTC+HT	18	$2.50 \pm 2.12$	2.50	
<b>Μείζων διάμετρος λεμφαδένων (εκ.)</b>				
HT	10	$0.15 \pm 0.07$	0.15	

PTC	31	0.18±0.08	0.17	>0.05
PTC+HT	14	0.16±0.19	0.16	
<b>T3 (ng/ml)</b>				
HT	18	0.95±0.21	1.00	>0.05
PTC	65	0.99±0.13	0.96	
PTC+HT	28	1.11±0.39	1.00	
<b>T4 (μg/dl)</b>				
HT	18	8.55±2.21	8.34	>0.05
PTC	64	8.13±1.44	7.86	
PTC+HT	28	7.43±1.84	7.39	
<b>TSH (μIU/ml)</b>				
HT	18	2.11±1.67	1.65	<b>0.002</b>
PTC	67	0.81±0.65	0.63	
PTC+HT	29	1.73±1.48	1.14	
<b>FT3 (pg/ml)</b>				
HT	18	2.81±0.40	2.87	>0.05
PTC	62	2.73±0.45	2.71	
PTC+HT	27	2.90±0.73	2.74	
<b>FT4 (ng/dl)</b>				
HT	18	1.14±0.27	1.11	>0.05
PTC	63	1.06±0.16	1.05	
PTC+HT	28	0.95±0.22	0.92	
<b>Anti-TG (IU/ml)</b>				
HT	18	237.99±33.15	101.40	<b>&lt; 0.001</b>
PTC	62	8.14±4.24	2.04	
PTC+HT	29	83.30±17.51	43.90	
<b>Anti-TPO (IU/ml)</b>				
HT	18	631.29±27.25	173.62	<b>&lt; 0.001</b>
PTC	62	10.44±2.78	1.25	
PTC+HT	30	176.41±19.24	64.10	
<b>PTH (pg/ml)</b>				
HT	18	60.25±16.31	59.25	>0.05
PTC	61	59.84±11.01	55.90	
PTC+HT	31	65.79±9.81	61.00	

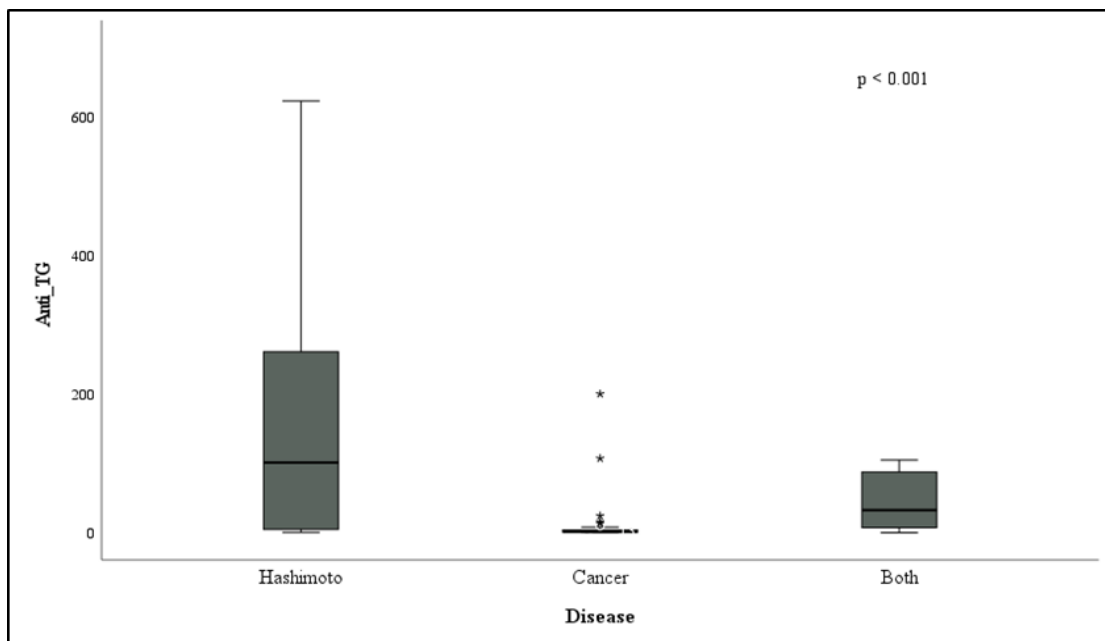
α Μέση Τιμή ±Τυπική απόκλιση

β Υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “Kruskal-Wallis test”

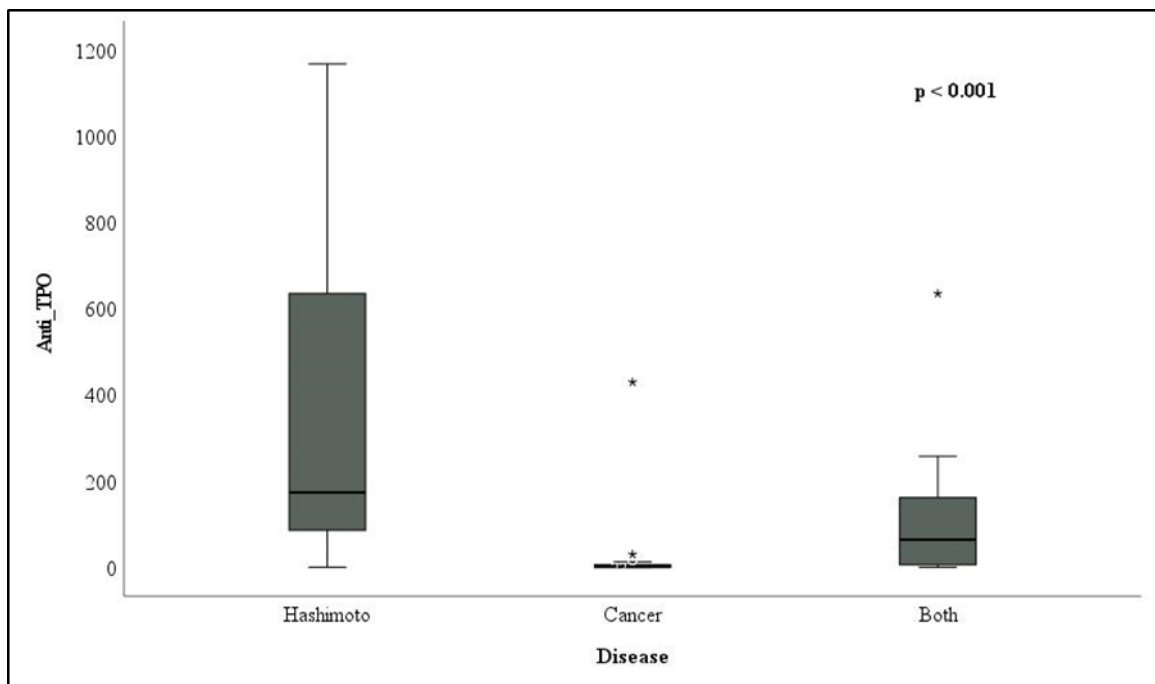




**Εικόνα 13.** Συσχέτιση της συγκέντρωσης της TSH με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “Kruskal-Wallis test”



**Εικόνα 14.** Συσχέτιση της συγκέντρωσης των Anti-TG με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “Kruskal-Wallis test”



**Εικόνα 15.** Συσχέτιση της συγκέντρωσης των Anti-TPO με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “Kruskal-Wallis test”

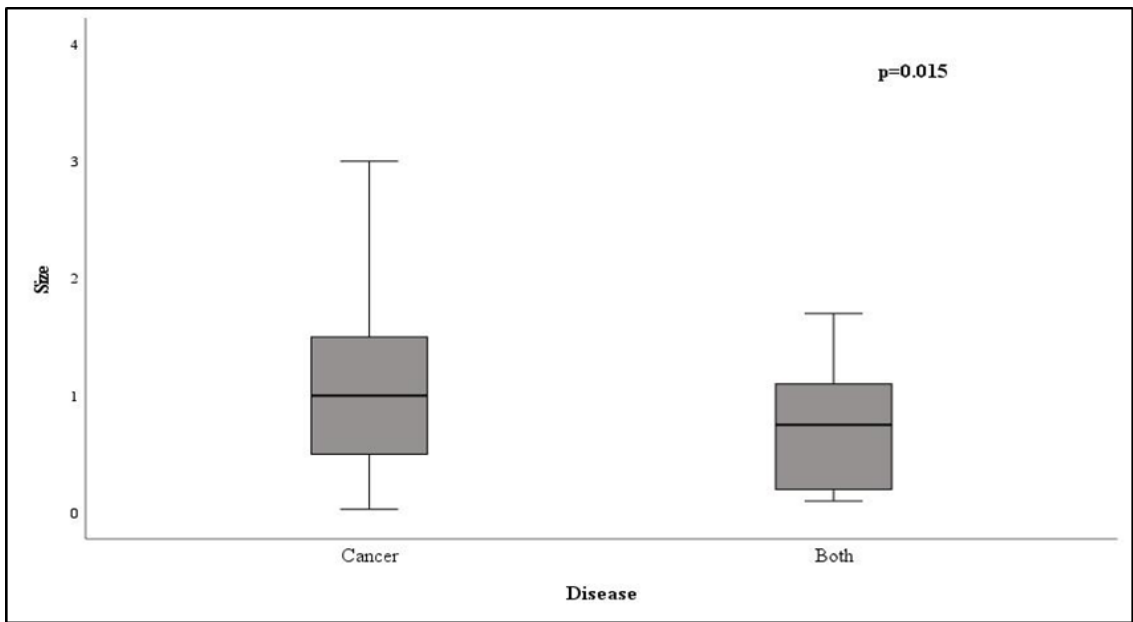
Στη συνέχεια εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμασία “Mann Whitney test” προκειμένου να διερευνηθεί αν συγκεκριμένες κλινικοπαθολογικές και εργαστηριακές παράμετροι εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις ανάμεσα στους ασθενείς που πάσχουν μόνο από PTC και σε αυτούς που πάσχουν από HT+PTC. Ομοίως με την προηγούμενη δοκιμασία, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων των TSH ( $1.71 \pm 1.37$ ,  $p=0.031$ ), Anti-TG ( $80.97 \pm 14.24$ ,  $p < 0.001$ ) και Anti-TPO ( $176.03 \pm 27.18$ ,  $p < 0.001$ ) στους ασθενείς με καρκίνο και νόσο Hashimoto. Παράλληλα βρέθηκε ότι οι ασθενείς με HT+PTC αφενός έχουν όγκους μικρότερου μεγέθους ( $0.70 \pm 0.25$ ,  $p=0.015$ ) και μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου ( $44.31 \pm 13.56$ ,  $p < 0.001$ ) (Πίνακας 6, Εικόνες 16, 17, 18, 19 και 20).

**Πίνακας 6.** Συσχέτιση κλινικοπαθολογικών δεικτών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων με την ασθένεια

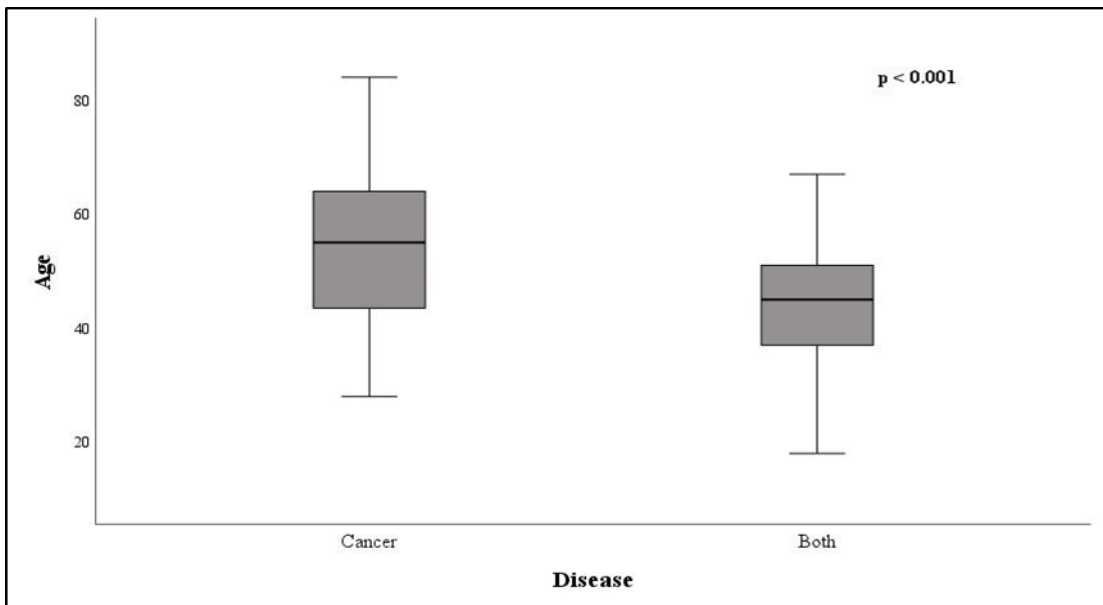
Μεταβλητή	N=Αριθμός περιστατικών	Μ.Τ. ± Τ.Α. <sup>α</sup>	Διάμεσος	p <sup>β</sup>
<b>Μέγεθος όγκου(εκ.)</b>				
PTC	67	1.22±0.37	1.00	<b>0.015</b>
PTC+HT	29	0.70±0.25	0.75	
<b>Μέγεθος Παραθυροειδούς(εκ.)</b>				
PTC	13	0.49±0.15	0.40	>0.05
PTC+HT	5	0.34±0.19	0.30	
<b>Ηλικία (έτη)</b>				
PTC	67	54.94±12.19	55.00	<b>&lt;0.001</b>
PTC+HT	29	44.31±13.56	45.00	
<b>Βάρος(γρ.)</b>				
PTC	64	36.84±15.50	26.00	>0.05
PTC+HT	27	68.48±21.74	22.00	
<b>TSH (μIU/ml)</b>				
PTC	67	0.82±0.60	0.64	<b>0.031</b>
PTC+HT	29	1.71±1.37	1.16	
<b>Anti-TG (IU/ml)</b>				
PTC	62	8.09±3.24	2.06	<b>&lt;0.001</b>
PTC+HT	29	80.97±14.24	32.71	
<b>Anti-TPO (IU/ml)</b>				
PTC	62	10.28±2.81	1.16	<b>&lt;0.001</b>
PTC+HT	30	176.03±27.18	67.85	

α Μέση Τιμή ±Τυπική απόκλιση

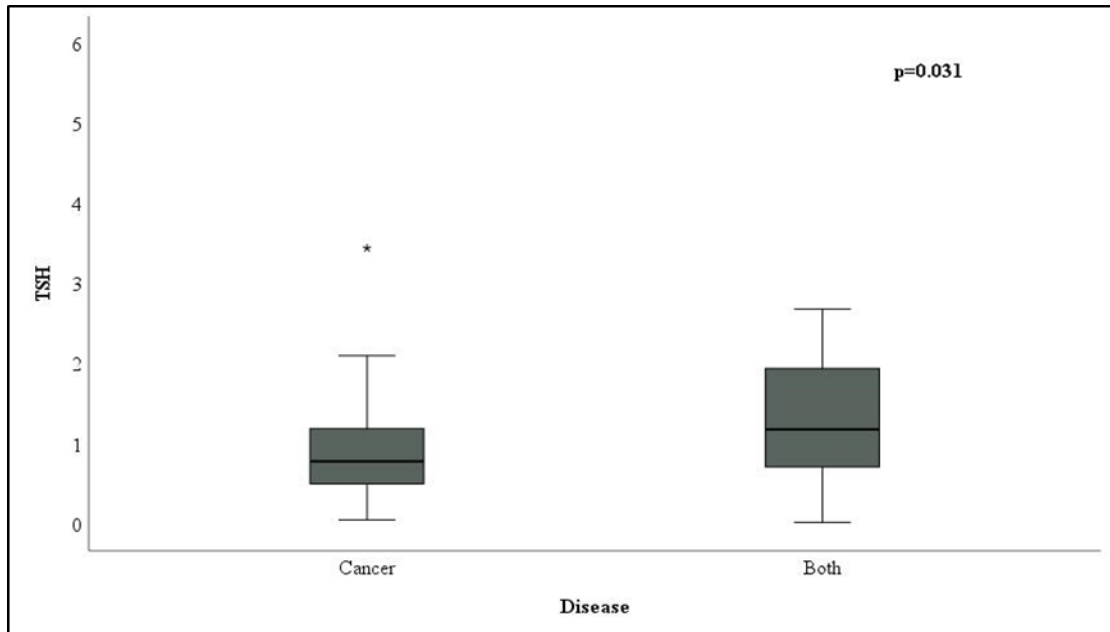
β Υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “MannWhitney test”



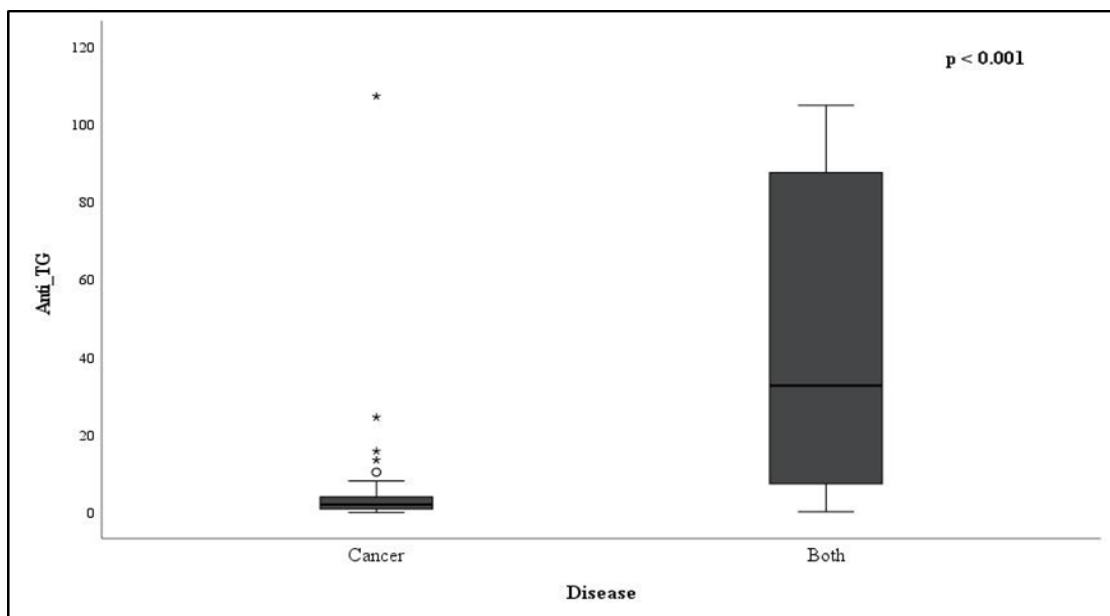
**Εικόνα 16.** Συσχέτιση του μεγέθους του όγκου με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “MannWhitney test”



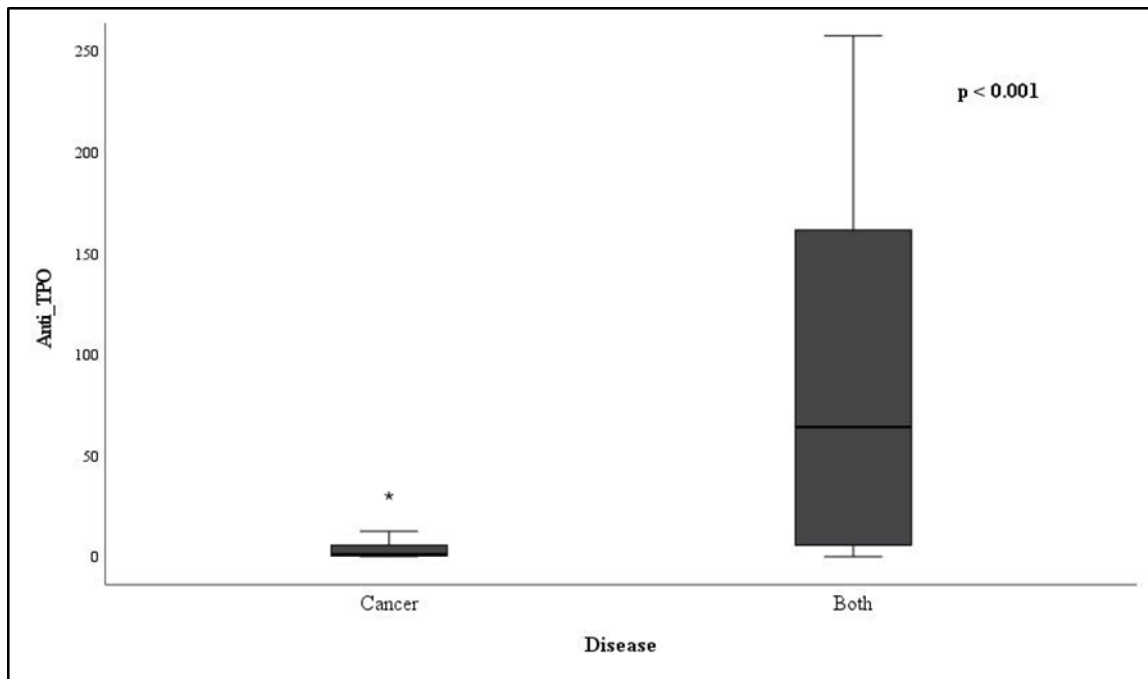
**Εικόνα 17.** Συσχέτιση της ηλικίας έναρξης με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “MannWhitney test”



**Εικόνα 18.** Συσχέτιση της συγκέντρωσης της TSH με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “MannWhitney test”



**Εικόνα 19.** Συσχέτιση της συγκέντρωσης των Anti-TG με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “MannWhitney test”



**Εικόνα 20.** Συσχέτιση της συγκέντρωσης των Anti-TPO με την ασθένεια. Η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο και η τιμή  $p$  υπολογίστηκε με τη δοκιμασία “MannWhitney test”

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με τη δοκιμασία *chisquare* λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα των ασθενών που έπασχαν από καρκίνο και καρκίνο/Hashimoto (Πίνακας 7). Αρχικά παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με συνοσηρότητα ήταν γυναίκες (37,1%,  $p=0.023$ ) καθώς και ότι το 66.7% των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες είχαν καρκίνο και Hashimoto ( $p=0.002$ ). Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών με διήθηση κάψας (57.1%) ανήκε στην ομάδα αυτών που έπασχαν PTC+HT ( $p=0.032$ ), παρόλο που εξωθυρεοειδική επέκταση παρατηρείται κυρίως (86.7%) σε ασθενείς με PTC μόνο ( $p=0.015$ ). Οι υπόλοιπες συσχετίσεις δεν οδήγησαν σε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα.

**Πίνακας 7.** Συσχέτιση κλινικοπαθολογικών δεικτών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων με την νόσο (PTC, PTC+HT)

Μεταβλητή	N=Αριθμός περιστατικών	PTC (%)	PTC+HT (%)	p-value*
<b>Φύλο</b>				
Άνδρας	26	23 (88.5)	3 (11.5)	<b>0.023</b>
Γυναίκα	70	44 (62.9)	26 (37.1)	
<b>Διήθηση λεμφαδένων</b>				
Όχι	52	42 (80.8)	10 (19.2)	<b>0.002</b>
Ναι	12	4 (33.3)	8 (66,7)	
<b>HMBE 1</b>				
Αρνητική	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0.061
Θετική	80	60 (75)	20(25.0)	
<b>Πολυεστιακότητα PTC</b>				
1	56	40 (71.4)	16 (28.6)	>0.05
>1	40	27 (67.5)	13 (32.5)	
<b>Νέκρωση</b>				
Όχι	8	8 (100.0)	0 (0.0)	>0.05
Ναι	2	1 (50.0)	1 (50.0)	
<b>Διήθηση εγχειρητικών ορίων</b>				
Όχι	8	5 (62.5)	3(37.5)	>0.05
Ναι	2	2 (100.0)	0(0.0)	
<b>Εξωθυρεοειδική επέκταση</b>				
Όχι	38	22 (57.9)	16 (42.1)	<b>0.015</b>
Ναι	30	26 (86.7)	4 (13.3)	
<b>Διήθηση κάψας</b>				
Όχι	47	35 (74.5)	12 (25.5)	<b>0.032</b>
Ναι	14	6 (42.9)	8 (57.1)	
<b>Διήθηση παραθυρεοειδούς</b>				
Όχι	19	15 (78.9)	4 (21.1)	>0.05
Ναι	12	3 (100.0)	0 (0.0)	
<b>Στάδιο</b>				

I- <55 ετών	51	32 (62.7)	19 (37.3)	> 0.05
I- ≥55 ετών	39	28 (71.8)	11 (28.2)	
II - <55 ετών	0	0 (0.0)	0 (0.0)	
II - ≥55 ετών	6	3 (50.0)	3 (50.0)	
<b>T3 (ng/ml)</b>				
Ελαττωμένη	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0.09
Φυσιολογική	93	66 (71.0)	27 (29.0)	
Αυξημένη	1	0 (0.0)	1 (100.0)	
<b>T4 (μg/dl)</b>				
Ελαττωμένη	2	1 (50.0 )	1 (50.0 )	> 0.05
Φυσιολογική	89	62 (69.7)	27 (30.3)	
Αυξημένη	3	3 (100.0)	0 (0.0)	
<b>FT3 (pg/ml)</b>				
Ελαττωμένη	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)	> 0.05
Φυσιολογική	90	65 (72.2%)	25 (27.8%)	
Αυξημένη	2	1 (50.0 %)	1 (50.0 %)	
<b>FT4 (ng/dl)</b>				
Ελαττωμένη	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)	> 0.05
Φυσιολογική	90	63 (70.0%)	27 (30.0%)	
Αυξημένη	2	1 (50.0 %)	1 (50.0 %)	
<b>PTH (pg/ml)</b>				
Ελαττωμένη	8	7 (87.5%)	1 (12.50%)	> 0.05
Φυσιολογική	53	34 (64.15%)	19 (35.85%)	
Αυξημένη	31	20 (64.51%0)	11 (35.49)	

Το p value υπολογίστηκε με τη δοκιμασία "chisquare"

## 8. Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας στο ανθρώπινο σώμα (1,2), και έχει ως βασική του λειτουργία την σύνθεση, την έκκριση και την αποθήκευση καλσιτονίνης. Μία ορμόνη που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου στον οργανισμό και τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών θυροξίνη (T4) και Τριϊωδοθυρονίνη (T3), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την κυτταρική κατανάλωση οξυγόνου, τον μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων αλλά και την σωματική και



νοητική ανάπτυξη του ατόμου (6,7). Η ρύθμιση των επιπέδων των ορμονών αυτών στον ορό επιτυγχάνεται μέσω ενός παλίνδρομου μηχανισμού ανάδρασης και αλληλορύθμισης ανάμεσα στις ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες και της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH). Αναλυτικότερα οι κυκλοφορούσες στο πλάσμα ορμόνες βρίσκονται σε επαρκή επίπεδα για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού αναστέλλεται η έκκριση της TSH από την υπόφυση, ενώ όταν τα επίπεδα τους μειωθούν διεγείρεται η έκκριση της υποθαλαμικής ορμόνης TRH που οδηγεί στην απελευθέρωση της TSH η οποία ελέγχει την θυρεοειδική λειτουργία και προάγει την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών (13–16).

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί την συχνότερη μορφή κακοήθειας στους ενδοκρινείς αδένες, συγκεκριμένα για το έτος 2024 η Αμερικανική αντικαρκινική εταιρεία (ACS) και το Εθνικό Ινστιτούτο για τον καρκίνο (NIH) αναφέρουν πως τα νέα περιστατικά φτάνουν τον αριθμό των 44,020 καταγεγραμμένων ασθενών (53,54). Ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη για τα έτη 2017 έως 2021 άγγιξε τα 10,2 ανά 100.000 άτομα εκ των οποίων το 15,4% ήταν γυναίκες και το 5% άνδρες (57) ενώ παγκοσμίως για το έτος 2020 τα νέα περιστατικά θυρεοειδικού καρκίνου ήταν 10,1 στις 100 000 γυναίκες και 3,1 στους 100 000 άνδρες (56).

Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) είναι η πιο συχνή ενδοκρινής κακοήθεια με τη συχνότητα εμφάνισής της να αυξάνεται συνεχώς και γρήγορα(212). Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου αντιπροσωπεύει περίπου το 80% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του θυρεοειδούς, κατατάσσεται στους καλά διαφοροποιημένους καρκίνους και η πρόγνωση της νόσου είναι ευμενέστερη σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου (213). Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής οι καταγραφές αυξάνουν κατά 3,7% ετησίως για τα έτη 2012 έως 2015. Η νόσος έχει τριπλάσια έως και τετραπλάσια ποσοστά εμφάνισης στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (4:1) και η διάγνωση αφορά ως επί τω πλείστο ασθενής μέσης ηλικίας, συνήθως 45-65 ετών (79,80,81).

Βασικοί παράγοντες κινδύνου του PTC είναι η έκθεση στην ακτινοβολία και η αυξημένη πρόσληψη ιωδίου, η ηλικία, το φύλο και η παχυσαρκία (212), ωστόσο ακόμα παραμένουν, σε μεγάλο βαθμό, αδιευκρίνιστοι οι παθογενετικοί του μηχανισμοί, καθώς η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Λόγω του υψηλού επιπολασμού του PTC, υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου και έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις σχετικά με τα καρκινογενετικά μονοπάτια που καταλήγουν στην εμφάνιση του.

Συγκεκριμένες γενετικές αλλαγές, είτε με τη μορφή χρωμοσωματικών αναδιατάξεων, σημειακών μεταλλάξεων, ελλείψεων, υπερέκφρασης ή αποσιώπησης γονιδίων είτε με τη μορφή πιο εκτεταμένων βλαβών, σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Έχουν σημειωθεί 32 μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF που σχετίζονται με τον καρκίνο, καθώς φαίνεται να πυροδοτείτε η ενεργοποίηση και η συνεχής σηματοδότηση των MEK/MAPK κινασών. Ειδικότερα η μετάλλαξη BRAF V600E συνδέεται με τον θυρεοειδικό καρκίνο και εντοπίζεται στο 45% των σποραδικών PTC (93). Επίσης σημειακές μεταλλάξεις των RAS ανιχνεύονται, οι οποίες προωθούν την ενεργότητα της GTPase και στη συνέχεια ενεργοποιείται η PI3K-AKT. Η ισομορφή NRAS συγκεκριμένα εντοπίζεται στο 50% περίπου του θυλακιδώδους υπότυπου του PTC ενώ σπανιότερα και στο κοινό PTC. Οι ανακατατάξεις των ογκογονιδίων RET/PTC1, RET/PTC2, και RET/PTC3 δρουν ενεργοποιώντας τα σηματοδοτικά μονοπάτια των MAP και PI3K-AKT κινασών και αποτελούν ειδικούς διαγνωστικούς δείκτες για την διάγνωση του PTC σε αρχικά στάδια. Ανιχνεύονται σε έως και το 45% των σποραδικών PTC και έως το 80% των PTC που εκδηλώνονται μετά από ακτινοβολήση. (97,(214).

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών διατυπώνει την ισχυρή υπόθεση ότι η χρόνια φλεγμονή είναι ένας βασικός παθογενετικός μηχανισμός του καρκίνου (114,(215) το ίδιο ισχύει και για το PTC. Η χρόνια καταστροφή ενός ιστού οδηγεί στην συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή και στην απελευθέρωση Δραστικών Ριζών Οξυγόνου (ROS) και φλεγμονωδών κυτοκινών, τα οποία προωθούν

τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την δημιουργία ενός χρόνιου φλεγμονώδους περιβάλλοντος, προκαλώντας φθορές σε πολλά βιομόρια και παίζοντας σημαντικό ρόλο εν τέλει, στην δημιουργία κακοήθειας (113,115). Για αυτόν τον λόγο τα τελευταία χρόνια μελετάται εντατικά (151,154,160,163,164,216–219), ο ρόλος της αυτοάνοσης λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας, αλλιώς θυρεοειδίτιδα Hashimoto, σαν αιτιολογικός παράγοντας του PTC.

Η ΗΤ αποτελεί την πιο κοινή φλεγμονώδη πάθηση του θυρεοειδούς και την συνηθέστερη αυτοάνοση ενδοκρινολογική διαταραχή. Όπως και το PTC, η ΗΤ εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά σε περιοχές με αυξημένη πρόσληψη ιωδίου (220,221) και ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού σε τέτοιες περιοχές (222). Χαρακτηρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα των θυρεοειδικών αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg), και έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) τα οποία επιτίθενται στον θυρεοειδή προκαλώντας ίνωση του αδένου και από την λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς που συχνά καταλήγει σε βρογχοκήλη (37). Όμοια με το PTC πλήττει συχνότερα γυναίκες μέσης, ηλικίας μεταξύ 30 και 50 ετών, σε σχέση με τους άνδρες σε αναλογία 10:1. Η κληρονομικότητα φαίνεται πως είναι σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας, πέραν των φυλοσύνδετων και περιβαλλοντικών παραγόντων (38). Επομένως, διάφοροι γενετικοί παράγοντες όπως μία γενετικά καθορισμένη ανεπάρκεια ενός αντιγόνου των T-λεμφοκυττάρων ή η μετάλλαξη HLA-DR5, του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, αλλά και άλλοι περιβαλλοντικοί, ιογενείς αλλά και ψυχολογικοί παράγοντες όπως το στρες μπορεί να οδηγήσουν στην διατάραξη της κυτταρικής ανοσίας. Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι διαταραχές στην αντιγονοπαρουσίαση, όπως επίσης η υπερδιέγερση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων και η ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων τα οποία παράγουν αυτοαντισωμάτων που αλληλεπιδρούν με θυρεοειδικά αντιγόνα και κυτταροκίνες που συνδέονται με τον κυτταρικό θάνατο (38,42). Ιστολογικά η ΗΤ χαρακτηρίζεται από διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένου και πυρηνική ατυπία, με απουσία των θυρεοειδικών θυλακίων και του κολλοειδούς.

Μπορεί να είναι πρωτοπαθής, όπου η αιτία είναι άγνωστη, ή δευτερογενής, οπότε αποδίδεται σε ιατρογενείς αιτίες όπως είναι για παράδειγμα η λήψη ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (191). Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1950 ο επιπολασμός της ΗΤ ήταν χαμηλός, ωστόσο τα τελευταία χρόνια τα ποσοστά εμφάνισης της εμφανίζουν μία συνεχώς ανοδική πορεία, χαρακτηριστικά στις Ηνωμένες Πολιτείες, καταγράφονται 0,8 περιστατικά στους 1000 άνδρες και 3,5 περιστατικά στις 1000 γυναίκες ετησίως αντίστοιχα. Μάλιστα σήμερα η ΗΤ κατατάσσεται μεταξύ των πιο κοινών αυτοάνοσων νοσημάτων (38,(223).

Όπως προαναφέρθηκε, αρκετές μελέτες περιγράφουν την πιθανή σχέση ανάμεσα σε αυτές τις δύο διαταραχές του θυρεοειδούς αδένου, με την πρώτη να δημοσιεύεται μόλις το 1955 από τους Dailey et al όπου παρατηρήθηκε ότι ανάμεσα σε 278 ασθενείς το 17,7% έπασχε από ΡΤC συνυπάρχον με ΗΤ (140). Στη συνέχεια αρκετές έρευνες ήρθαν να υποστηρίξουν αυτήν την συσχέτιση, για παράδειγμα σε μια πολύ μεγαλύτερη πληθυσμιακά έρευνα, δέκα χρόνια αργότερα, ανάμεσα σε 752 περιστατικά με ΗΤ στα 22,5% διαπιστώθηκε συνύπαρξη ΡΤC (143). Στην διαπίστωση υπαρκτής σχέσης μεταξύ ΡΤC και ΗΤ κατέληξε και μια ακόμη συγκριτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2017 και συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα από Ευρωπαϊκές, Αμερικανικές και Ασιατικές μελέτες, για συνολικά 7873 ασθενείς με ΗΤ εκ των οποίων το 9,03% διαγνώστηκε και με ΡΤC (144). Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και σε μια ακόμη μεγαλύτερου μεγέθους μετά-ανάλυση του 2019, όπου ο υπό μελέτη πληθυσμός έφτανε τα 9851 περιστατικά (145). Ενώ ακόμη πιο εντυπωσιακά δεδομένα έρχονται το 2021 από μια ομάδα ερευνητών, οι οποίοι επέλεξαν 1080 ασθενείς με Hashimoto εκ των οποίων το 36,1% διαγνώστηκε με κακοήθεια (146). Η αλληλεπίδραση των δύο νόσων φαίνεται να σχετίζεται με ευμενέστερες προγνώσεις, καθώς συνδέεται με την εμφάνιση λιγότερο επιθετικού ΡΤC και λιγότερες εξωθυρεοειδικές επεκτάσεις (145,151, (218,224,225). Πράγματι πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι ασθενείς με ΗΤ και ΡΤC έχουν όζους μικρότερου μεγέθους, με μεγαλύτερη πολυεστιακότητα της νόσου, η οποία όμως συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά λεμφαδενικής διήθησης και μειωμένες

πιθανότητες υποτροπής (150). Τα αποτελέσματα αυτά κατέγραψε σε μεγάλο βαθμό μια μέτα-ανάλυση που συμπεριέλαβε συνολικά 10648 ασθενείς και δεδομένα 38 διαφορετικών ερευνών (218). Σε αντίθεση με τα όσα έχουν γραφτεί για την ευεργετική συνύπαρξη της HT με το PTC, έρχονται τα αποτελέσματα ορισμένων ερευνών που αναφέρουν αυξημένες λεμφαδενικές μεταστάσεις σε αυτή την κατηγορία ασθενών, εντονότερη διήθηση της θυρεοειδικής κάψας και εμμένουσα νόσο (164,165,166). Υπάρχουν ακόμη έρευνες που η ύπαρξη στοιχείων για τον συσχετισμό των νόσων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ώστε να καταλήξουν σε ασφαλή συμπεράσματα (150,152) και άλλες όπου δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των παθήσεων, ούτε ως προς την λεμφαδενική διήθηση, την έκβαση ή την υποτροπή της νόσου (167,169,170).

Παρόλο όμως που η συσχέτιση ανάμεσα στις δύο νόσους είναι πλέον αποδεκτή από τους περισσότερους, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν συνύπαρξη τους είναι τυχαία, λόγω της ολοένα και συχνότερης εμφάνισης και των δύο νόσων ή εάν υπάρχει κάποια αιτιολογική συσχέτιση. Είναι επιβεβαιωμένο ότι οι HT και PTC μοιράζονται αρκετά κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά όπως τα υψηλά ποσοστά επιπολασμού, η εμφάνιση τους κυρίως σε γυναίκες, η σύνδεση τους με ιστορικό έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία και τα αυξημένα περιστατικά νοσούντων σε περιοχές με αυξημένη συγκέντρωση ιωδίου (141). Αρκετές είναι οι υποθέσεις που αφορούν τους πιθανούς μηχανισμούς που οδηγούν από την HT στην ανάπτυξη τελικά του PTC. Μία περίπτωση ογκογονιδίων που ενοχοποιούνται ως παθογόνος σύνδεση μεταξύ των νόσων είναι οι συγχωνεύσεις των γονιδίων RET/PTC1, RET/PTC2 και RET/PTC3 που εντοπίζονται σε σημαντική πλειοψηφία τόσο σε ασθενείς με HT όσο και με PTC, χωρίς να έχει αποσαφηνισθεί εάν οι γονιδιακές αυτές αναδιατάξεις είναι προϊόν της χρόνιας φλεγμονής που επιφέρει η HT ή το αντίστροφο (175,176). Η μετάλλαξη BRAF V600E, αποτελεί την συχνότερη μετάλλαξη στο PTC και επιπλέον σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση της νόσου, έχει φανεί όμως πως η έκφραση της είναι μειωμένη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HT και πως ακόμη και όταν εντοπίζεται σε ασθενείς με HT και PTC η νόσος έχει

ηπιότερα χαρακτηριστικά. Το γεγονός αυτό φαίνεται να ενισχύει την υπόθεση για την προστατευτική δράση της HT σε ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα (172,173). Το ίδιο έχει διαπιστωθεί και για το σύμπλεγμα P13K/AKT, το οποίο μέσω των μηχανισμών κυτταρικής ανάπτυξης, απόπτωσης αλλά και της φλεγμονώδους διαδικασίας, προωθεί την κακοήθη εξαλλαγή. Η έκφραση του είναι μειωμένη σε ασθενείς με συνυπάρχοντα HT και PTC, όπως και σε ασθενείς με μόνο HT (101). Αντιθέτως η p63, ομόλογη πρωτεΐνη της p53, έχει σημαντικά υψηλότερη έκφραση σε ιστούς θετικούς για PTC σε έδαφος HT, σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς, γεγονός που δημιουργεί ερευνητικό ενδιαφέρον για την περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της στην συσχέτιση των δύο νόσων (181).

Μία επιπλέον ισχυρή υπόθεση είναι η αδιαμφισβήτητη σχέση ανάμεσα στην φλεγμονή και την κακοήθη εξαλλαγή (112). Όπως αναφέρθηκε κατά την φλεγμονώδη διαδικασία, συγκεντρώνονται φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν οξειδωτικές ρίζες και κυτοκίνες που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία χρόνιας φλεγμονής (113). Τα ROS/RNS που σχηματίζονται προκαλούν βλάβες στο DNA, και σε μέρη όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια. Αναλυτικότερα τα ROS /RNS μαζί με διάφορους προ-φλεγμονώδεις παράγοντες επηρεάζουν την δράση της DNA μεθυλοτρανσφεράσης 1 (DNA methyltransferase 1-DNMT1) με τέτοιο τρόπο ώστε να ενισχύεται η μεθυλίωση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και miRNAs. Οι βλάβες αυτές αποτελούν έναν βασικό παθογενετικό μηχανισμό του καρκίνου (114).

Το μικροπεριβάλλον που σχηματίζεται στην HT χαρακτηρίζεται από την εσφαλμένη ανοσολογική απόκριση με τη συμμετοχή χημοκινών, κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων, την λεμφοκυτταρική διήθηση και φλεγμονώδη διαταραχή που οδηγεί σε θυρεοειδική δυσλειτουργία, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και κακοήθη μετασχηματισμό (226). Ο τύπος των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον θυρεοειδή έχει συνδεθεί με την έκβαση της νόσου, συγκεκριμένα όταν υπερτερούν πληθυσμιακά τα T βοηθητικά κύτταρα η νόσος είναι ηπιότερη με καλύτερη

πρόγνωση σε σχέση με τα PTC όπου υπερισχύουν πληθυσμοί Τα ρυθμιστικών κυττάρων (182,183). Η διήθηση του αδένα από T και B λεμφοκύτταρα οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων έναντι των βασικών θυρεοειδικών αντιγόνων, της θυρεοσφαιρίνης (anti-TG) και της υπεροξειδάσης (anti-TPO), που καταλήγουν σε λειτουργικές και μορφολογικές διαταραχές και τελικά σε υποθυρεοειδισμό. Αντιρροπιστικά υπερπαράγεται TSH η οποία επηρεάζει το ανοσολογικό μικροπεριβάλλον του θυρεοειδούς συνδέεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μαζί με την αυτοανοσία αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου (227,228). Η μέτρηση των επιπέδων των θυρεοειδικών αντισωμάτων είναι μια από τις βασικές παραμέτρους για την διάγνωση της HT. Ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι τα κυκλοφορούντων αντισωμάτων anti-TPO και anti-Tg φέρουν επιτόπους με υψηλή ειδικότητα για τα λεμφοκύτταρα της κυτταρικής ανοσίας σε ασθενείς με PTC και συνυπάρχουσα HT σε σχέση με όσους νοσούν μόνο από PTC, δίνοντας τους ισχυρή προγνωστική αξία και υποδεικνύοντας ακόμη έναν μηχανισμό σύνδεσης των δύο νόσων (191,192).

Εναρκτήριοι παράγοντας για όσα προαναφέρθηκαν μπορεί να είναι και η αυξημένη πρόσληψη ιωδίου, η οποία οφείλεται για την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της HT και του PTC καθιστώντας τις δύο νόσους τις επικρατέστερες παθήσεις του θυρεοειδούς ανάμεσα σε όλες τις υπόλοιπες. Έτσι έχει προταθεί πως η περίσσεια ιωδίου συνδέεται με την εμφάνιση και των δύο ασθενειών και ίσως επηρεάζει την συσχέτιση μεταξύ τους (168). Ένας ακόμη μηχανισμός ανάπτυξης των δύο παθήσεων είναι μέσω των αυξητικών ορμονών, έχει ήδη αναφερθεί πως η υπερέκκριση της TSH και τα αυξημένα επίπεδα της ορμόνης συνδέονται με την καρκινογένεση. Η δράση της TSH βασίζεται στην ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων VEGF, IGF-I και της ινσουλίνης μέσω της επίδρασης του cAMP. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι γνωστό πως προωθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την συνέχεια του κυτταρικού κύκλου ο οποίος διαφεύγει των σημείων ελέγχου και έτσι δεν σταματά. Επίσης οδηγούν στην έκφραση γονιδίων που ανιχνεύονται σε

πολλές κακοήθειες, όπως οι κυκλίνες D, το c-myc και αναστέλλουν την έκφραση της p27 που ανακόπτει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (109).

Τα πειραματικά δεδομένα είναι έως και σήμερα αντικρουόμενα σχετικά τόσο για την συσχέτιση των δύο νόσων όσο και για την προγνωστική αξία της Hashimoto, σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση των δύο ασθενειών σε επίπεδο αλληλεπίδρασης, δηλαδή εάν η συνύπαρξη τους είναι τυχαία η σχετιζόμενη τελικά, αλλά και με ποιο τρόπο επηρεάζει η ύπαρξη της HT την πορεία, την εξέλιξη και την έκβαση της PTC. Για το σκοπό αυτό, επιλέχθηκαν 114 ασθενείς εκ των οποίων 67 έπασχαν από PTC, 29 από HT-PTC και 18 ασθενείς μόνο από HT. Για το σύνολο των ασθενών προσδιορίστηκαν ποσοτικά οι κυκλοφορούσες στον ορό θυρεοειδικές ορμόνες συγκεκριμένα η Ολική Θυροξίνη (T4), Ελεύθερη Θυροξίνη (FT4), Ολική Τριϊωδοθυρονίνη (T3), Ελεύθερη Τριϊωδοθυρονίνη (FT3), Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), η Παραθορμόνη (PTH), τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-TG) και τα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) με τη μέθοδο της μικροσωματιδιακής ανοσοεξέτασης χημιοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA), επίσης εφαρμόστηκε σε ιστολογικές τομές ασθενών, η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη HBME 1, για την επιβεβαίωση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς και την διαφοροδιάγνωση του από άλλους θυρεοειδικούς καρκίνους. Τέλος έγινε πλήρης καταγραφή δημογραφικών, κλινικοπαθολογικών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια στην στατιστική ανάλυση για την διερεύνηση των ζητούμενων συσχετισμών. Ειδικότερα μελετήθηκαν, η ηλικία, το φύλο, το μέγεθος, η εντόπιση και η διαφοροποίηση του όγκου (Grade), η πολυεστιακότητα του καρκίνου (Multifocality), η εξωθυρεοειδική επέκταση, η έκταση της χειρουργικής αφαίρεσης, η μετάσταση στους τοπικούς λεμφαδένες, απομακρυσμένες μεταστάσεις και η σταδιοποίηση του νοσήματος (TNM). Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS (IBMCorp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) και εφαρμόστηκαν κατάλληλα οι δοκιμασίες Kruskal–



Wallis Mann, Whitney test και chi-square ( $\chi^2$ ). Οι διαφορές που ανιχνεύτηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας  $p$  value  $< 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων με τη δοκιμασία “Kruskal-Wallis test” (Πίνακας 5, Εικόνες 13, 14 και 15) ανέδειξε ότι οι ασθενείς με καρκίνο εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές για την TSH και τα αυτοαντισώματα Anti-TG και Anti-TPO ( $0.81 \pm 0.65$ ,  $8.14 \pm 4.24$ ,  $10.44 \pm 2.78$ , αντίστοιχα), ενώ οι ασθενείς που πάσχουν από Hashimoto εμφάνισαν υψηλότερες τιμές των δεικτών αυτών ( $2.11 \pm 1.67$ ,  $237.99 \pm 33.15$ ,  $631.29 \pm 27.25$ , αντίστοιχα). Η παρατηρούμενη διακύμανση και για τις τρεις κατηγορίες που μελετήθηκαν είναι στατιστικά σημαντική, συγκεκριμένα τα επίπεδα σημαντικότητας για κάθε μια από αυτές είναι, για την TSH  $p=0.002$ , για τα Anti-TG  $p < 0.001$  και για τα Anti-TPO  $p < 0.001$  αντίστοιχα. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα που προέκυψαν αφού συμπεριελήφθησαν στην στατιστική ανάλυση οι ασθενείς που πάσχουν μόνο από PTC και οι πάσχοντες από HT+PTC. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων των TSH ( $1.71 \pm 1.37$ ,  $p=0.031$ ), Anti-TG ( $80.97 \pm 14.24$ ,  $p < 0.001$ ) και Anti-TPO ( $176.03 \pm 27.18$ ,  $p < 0.001$ ) στους ασθενείς με PTC και Hashimoto (Πίνακας 6, Εικόνες 18, 19, 20). Την διαφορά αυτή στα αποτελέσματα πιθανώς εξηγεί ο τρόπος δράσης της Hashimoto, η οποία αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα που προοδευτικά καταστρέφει τον αδένα και δημιουργεί στον θυρεοειδή ένα ιδιαίτερο ανοσο-μικροπεριβάλλον. Όσο αφορά στα Anti-TG και Anti-TPO αυτό-αντισώματα, εμπλέκονται στην παθογένεση της HT μέσω μηχανισμών κυτταροτοξικότητας που εξαρτώνται από το συμπλήρωμα (229), γεγονός που εξηγεί την αυξημένη συγκέντρωσή τους στους ασθενείς με HT. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον πως η σύγκριση των επιπέδων των αυτο-αντισωμάτων μεταξύ των ασθενών με HT και HT+PTC δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, αυτό μας οδηγεί στη σκέψη πως στους ασθενείς όπου συνυπάρχουν η HT και το PTC, η αύξηση πιθανά να οφείλεται στην Hashimoto και όχι σε κάποιον καρκινογενετικό μηχανισμό. Παρόλα αυτά μελέτες έχουν δείξει πως τα Anti-TG αντισώματα εκφράζουν διαφορετικά μοτίβα επιτόπων σε ασθενείς με HT+PTC σε σχέση με τους PTC. Αυτό υποδεικνύει την ύπαρξη δύο διαφορετικών εμπλεκόμενων μηχανισμών

αυτοανοσίας, ο ένας σχετίζεται με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και ο άλλος με ανοσοαντίδραση του οργανισμού που σχετίζεται με το PTC (195). Μια άλλη υπόθεση είναι ότι πιθανή αλλαγή στην αρχική δομή του μορίου της θυρεοσφαιρίνης, λόγω επίκτητων διαδικασιών ή μεταλλάξεων, οδηγεί στην αυξημένη αντιγονικότητα της στις θυρεοειδικές νεοπλασίες και έτσι η έκφραση του είναι συνδεδεμένη με κίνδυνο καρκινογένεσης. Τα αυξημένα επίπεδα των Anti-TPO αυτο-αντισωμάτων, συνδέονται έντονα με την Hashimoto και αποτελούν δείκτη εμφάνισης της νόσου, ενώ σε μελέτες φαίνεται να ασκούν προστατευτική δράση στον θυρεοειδή, έναντι στην ογκογενετική δράση που επιφέρει η HT μέσω της φλεγμονώδους διήθησης του αδένου. Σε ότι αφορά την TSH, τα αυξημένα επίπεδα της είναι ένα κλασσικό εύρημα στους ασθενείς θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Η αύξηση αυτή της TSH στον ορό είναι αποτέλεσμα της προοδευτικής μείωσης της λειτουργίας του αδένου λόγω των αυτοάνοσων μηχανισμών που ενεργοποιούνται στην HT. Υπάρχει η άποψη ότι αυτή η αύξηση αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό στην καταστροφή του αδένου, καθώς η TSH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του αδένου και στην αύξηση του αριθμού, του μεγέθους και της εκκριτικής δραστηριότητας των κυττάρων του θυρεοειδούς, επίσης, αυξάνει τη ροή του αίματος προς τον αδένου και ενισχύει την παραγωγή και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών (230). Η συσχέτιση των επιπέδων της TSH με τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας, είναι το αντικείμενο σε πλήθος μελετών, με τα αποτελέσματα ωστόσο να είναι αντικρουόμενα. Η πλειοψηφία των μελετών δείχνει ότι τα αυξημένα επίπεδα της TSH σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ογκογένεσης (231–235), παρόλα αυτά σε αρκετές δεν βρέθηκε να υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση, (236–240) και υπάρχει μόλις μία έρευνα που αναφέρει ότι η αύξηση των επιπέδων της TSH συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (110). Τέλος, υπάρχει μια πρόσφατη μελέτη που συσχετίζει τα χαμηλά επίπεδα της TSH με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στις γυναίκες, ενώ για τους άντρες τα αποτελέσματα συγκλίνουν με αυτά των περισσότερων μελετών, ότι δηλαδή ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνουν τα επίπεδα της TSH στον ορό (111). Όπως έχει ήδη αναφερθεί η TSH είναι κομβικής σημασίας ορμόνη για τη λειτουργία του θυρεοειδούς και οι δράσεις της διαμεσολαβούνται κυρίως μέσω του

cAMP μονοπατιού, το οποίο σχετίζεται με την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του αδένου (241). Το cAMP μονοπάτι μπορεί να ενεργοποιηθεί από σωματικές μεταλλάξεις των επιθηλιακών κυττάρων, ως αποτέλεσμα οι μηχανισμοί της κυτταρικής αύξησης και της κλωνικής επέκτασης τους οποίους εμπλέκεται, μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό ενός θυρεοειδούς αδενώματος το οποίο έχει αυτόνομη λειτουργία. Ως εκ τούτου το αδένωμα αυτό μπορεί να συνθέτει και να εκκρίνει ορμόνες ανεξέλεγκτα, καταστέλλοντας τη φυσιολογική έκκριση της TSH (242). Τα χαμηλά επίπεδα της TSH σε ασθενείς με θυρεοειδικό καρκίνο, πιθανόν εξηγούνται ως συνέπεια της συνεχούς ενεργοποίησης του cAMP μονοπατιού, το οποίο ταυτόχρονα φαίνεται να αυξάνει και το δυναμικό καρκινογένεσης.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε επίσης ότι οι ασθενείς με HT συνυπάρχουσα με PTC αφενός αναπτύσσουν όγκους μικρότερου μεγέθους ( $0.70 \pm 0.25$ ,  $p=0.015$ ) και η έναρξη της νόσου εκδηλώνεται σε μικρότερη ηλικία ( $44.31 \pm 13.56$ ,  $p<0.001$ ) (Πίνακας 6, Εικόνες 16, 17). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αυτά πολλών ακόμη μελετών, τα οποία καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς με συνυπάρχουσες HT και PTC είναι συνήθως μικρότερης ηλικίας, γεγονός που πιθανώς σχετίζεται και με την καλύτερη πρόγνωση της νόσου για αυτούς τους ασθενείς (150,155,159,(243). Έχουν δημοσιευθεί 22 μελέτες οι οποίες μελετούν την επίδραση της συνύπαρξης HT+PTC στο μέγεθος του όγκου, οι 12 από αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι παρατηρούνται στατιστικά σημαντικά μικρότερου μεγέθους όγκοι στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας (150,151,154,158,159,169,(244). Στις άλλες 10 δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ασθενών όπου συνυπήρχα HT και PTC και του μεγέθους των όγκων, σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Παρόλα αυτά δεν υπήρξε από καμία μελέτη, αρνητική καταγραφή ανάμεσα στη συνύπαρξη των δύο νόσων και στο μέγεθος των όγκων, δηλαδή όγκους μεγαλύτερου μεγέθους (171).

Η δοκιμασία chi-square αποκάλυψε επίσης ότι η πλειοψηφία των ασθενών με HT+PTC ήταν γυναίκες ( $p=0.023$ , Πίνακας 7), το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με αυτά των περισσότερων ερευνών που έχουν μελετήσει την κατανομή των συγκεκριμένων ασθενειών με βάση το φύλο. Μάλιστα μία σημαντικά μεγάλη μετα-ανάλυση των Lee et al αναφέρει ότι η συνύπαρξη των δύο νόσων παρατηρείται στο 23% των γυναικών που συμμετείχαν στην μελέτη, αναλυτικότερα στις 1677 από τις 7346 γυναίκες ασθενείς και στο 11% των ανδρών που συμμετείχαν αντίστοιχα, δηλαδή στους 180 από τους 573 άνδρες ασθενείς. Είναι εμφανές πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση της συνύπαρξης των δύο νόσων HT+PTC με το γυναικείο φύλο (OR = 2.678; 95% CI 1.755-4.087;  $p < 0.001$ ) (218).

Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε επίσης ότι το 66.7% των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες είχαν θηλώδες καρκίνωμα και Hashimoto ( $p=0.002$ ). Μία μεγάλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε συνολικά 10648 ασθενείς και δεδομένα που πηγάζουν από 38 έρευνες οι οποίες στοχεύουν στο συσχετισμό των δύο νόσων και στον τρόπο που αλληλεπιδρούν, κατέγραψε ότι η πλειοψηφία των ερευνών σχετίζουν την συνύπαρξη της HT με το PTC με χαμηλότερα ποσοστά λεμφαδενικής διήθησης. Σε πλήθος μελετών η συνύπαρξη τα ποσοστά διήθησης των κεντρικών ή πλευρικών ή περιφερικών αγγείων και λεμφαδένων ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με συνυπάρχουσες νόσους σε σχέση με τους υπόλοιπους που έπασχαν μόνο από PTC, γεγονός που συνηγορεί στην προστατευτική δράση της HT σε ασθενείς με PTC (151-163). Παρόλα αυτά υπάρχουν δεδομένα άλλων ερευνητών που αντιτίθενται με τα παραπάνω, τα στοιχεία αυτά υποστηρίζουν ότι οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες του κεντρικού αυχενικού τμήματος αυξήθηκαν, στους ασθενείς με συνύπαρξη HT και PTC (164). Ενώ υπήρξαν και μελέτες που δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση θετική ή αρνητική μεταξύ της συνύπαρξης των νόσων και της λεμφαδενικής μετάστασης (169). Μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε την τελευταία δεκαετία και συμπεριλαμβάνει 22 μελέτες που ερευνούν τη συσχέτιση ανάμεσα στην συνύπαρξη των HT και PTC, με τη διήθηση των γειτονικών λεμφαδένων αναφέρει ότι στις εννέα βρέθηκε μειωμένη συχνότητα μεταστάσεων στους λεμφαδένες, μία μόνο μελέτη

αναφέρει αύξηση των ποσοστών της λεμφαδενικής διήθησης στους HT+PTC ασθενείς και οι υπόλοιπες δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των HT και των μη-HT ασθενών με PTC σε σχέση με την λεμφαδενική διήθηση (171). Συμπληρωματικά τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Lee et al αναφέρουν ότι η συνύπαρξη των HT+PTC σχετίζεται με την απουσία διηθημένων λεμφαδένων (OR = 1.287; 95% CI 1.010-1.639; P = 0.041).

Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών με διήθηση κάψας (57.1%) ανήκε στην ομάδα των πάσχοντων από PTC συνυπάρχον με HT ( $p=0.032$ ). Οι περισσότερες παρουσιάζουν στοιχεία που υποδεικνύουν χαμηλότερα ποσοστά διήθησης της θυρεοειδικής κάψας (151-163). Υπάρχουν αντίθετα και ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η διήθηση της θυρεοειδικής κάψας εμφανίζεται αυξημένη στους HT+PTC ασθενείς (165). Από τις πέντε συνολικά μελέτες που εξέτασαν ως παράμετρο την διήθηση της θυρεοειδικής κάψας σε μία προσφάτως δημοσιευμένη μετα-ανάλυση, οι δύο διαπίστωσαν μειωμένη διήθηση της θυρεοειδικής κάψας σε ασθενείς με PTC+HT σε σχέση με τους μη-HT ασθενείς, η μία κατέγραψε αυξημένη διήθηση και οι άλλες δύο δεν βρήκαν κανέναν συσχετισμό (171). Τέλος, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε εξωθυρεοειδική επέκταση κυρίως (86.7%) σε ασθενείς με μόνο PTC χωρίς συνυπάρχουσα HT ( $p=0.015$ ). Και σε αυτή τη περίπτωση το μεγαλύτερο ποσοστό των δημοσιευμένων μελετών συμφωνούν ότι η συνύπαρξη των δύο νόσων σχετίζεται με λιγότερες εξωθυρεοειδικές επεκτάσεις και μεταστάσεις (148,149,150). Παρόλα αυτά άλλα ερευνητικά δεδομένα συσχετίζουν την συνύπαρξη HT και PTC με αυξημένη εξωθυρεοειδική επέκταση ειδικότερα σε ασθενείς κάτω των 45 ετών και περισσότερο επίμονη νόσο σε σχέση με τους άνω των 45 ετών που επίσης πάσχουν από PTC που συνυπάρχει με HT (155). Επιπλέον σε μια ανάλυση 14 μελετών, τα ποσοστά της εξωθυρεοειδικής επέκτασης βρέθηκαν μειωμένα στις επτά από τις δεκατέσσερις μία κατέγραψε αυξημένη επέκταση για αυτήν την ομάδα ασθενών και οι υπόλοιπες έξι δεν βρήκαν κανένα αποτέλεσμα (171).

## 9. Συμπεράσματα

Συνολικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα αποτελέσματα που παραθέτουν οι περισσότερες μελέτες, δηλαδή φαίνεται ότι το PTC όταν συνυπάρχει με HT εκφράζεται ως λιγότερο επιθετική νόσος με μικρότερους όγκους και χαμηλότερη συχνότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης. Αρκετοί δείκτες καλής πρόγνωσης της PTC συνδέονται ειδικά με την παρουσία θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Σε ασθενείς με Hashimoto, η έναρξη του θηλώδους καρκινώματος έχει έναρξη σε νεότερης ηλικίας, ο πρωτοπαθής όγκος είναι συχνά μικρός και η συχνότητα εξωθυρεοειδικής επέκτασης χαμηλότερη. Παρόλα τα παραπάνω, σε αυτή τη μελέτη η συνύπαρξη της HT με το PTC συσχετίστηκε με αυξημένη διήθηση των περιφερικών λεμφαδένων και της θυρεοειδικής κάψας, γεγονός που εξηγείται από το μικρό μέγεθος του δείγματος με τη συνύπαρξη των δύο νόσων. Αρκετές είναι οι μελέτες που κατέληξαν σε παρόμοια αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ασθενείς που έπασχαν από HT και PTC. Για παράδειγμα σε μελέτες έχει αναφερθεί μειωμένη διήθηση των κεντρικών λεμφαδένων και λιγότερες υποτροπές ενώ παράλληλα η εξωθυρεοειδική επέκταση ήταν αυξημένη. Επίσης παρατηρήθηκε μειωμένη λεμφαδενική διήθηση αλλά αυξημένη διήθηση της θυρεοειδικής κάψας (171).

Τα επίπεδα της TSH και των αυτοαντισωμάτων anti-TG και anti-TPO ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αυξημένα στους ασθενείς με HT+PTC σε σχέση με τους ασθενείς πάσχουν μόνο από PTC. Αντιθέτως δεν έχουν το ίδιο ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με HT+PTC σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν μόνο από HT. Το κοινό σημείο που σχετίζεται με την αυξημένη τους έκφραση σε όλες τις περιπτώσεις είναι η Hashimoto. Η έκφραση των δεικτών αυτών εκτός από την ισχυρή τους προγνωστική αξία έχει σχετιστεί με κίνδυνο ογκογένεσης ή με ογκο-ειδική δράση υποδεικνύοντας ακόμη έναν παθογενετικό μηχανισμό σύνδεσης των δύο νόσων.

Επίσης τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν την διαφορετική κατανομή ανάλογα με το φύλο, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών με HT συνυπάρχον με PTC ήταν γυναίκες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, αν και

αντικρουόμενα, αποτελούν μία ενδιαφέρουσες ενδείξεις, θα πρέπει βέβαια να ερμηνευθούν με προσοχή, διότι ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών μας έδωσε και μειωμένο όγκο δεδομένων των προς ανάλυση.

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει μερικούς περιορισμούς, ο κυριότερος, είναι όπως αναφέρεται ήδη, το μικρό πλήθος του δείγματος των ασθενών που καταλήγει σε μειωμένο όγκο δεδομένων καθώς και το γεγονός ότι το σύνολο των ασθενών με ΡΤC ήταν αρχικών σταδίων (I και II). Άλλοι περιορισμοί είναι η ανομοιογένεια ορισμένων υπό ανάλυση παραμέτρων όπως η ηλικία, αλλά και η έλλειψη δεδομένων για την ακριβή έναρξη της ΗΤ. Το ποσοστό της λεμφοκυτταρικής διήθησης η οποία διαφέρει ανά περίπτωση θα μπορούσε να δικαιολογήσει τις αντιθέσεις των αποτελεσμάτων και τις διαφορές της μελέτης αυτής, αλλά και μεταξύ των ερευνών, καθώς είναι γνωστό ότι η μακροχρόνια φλεγμονή σχετίζεται με την πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθους εξαλλαγής. Παραμένει όμως δύσκολο να διαπιστωθεί η ακριβής έναρξη της φλεγμονής στους ασθενείς, γεγονός που ίσως οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα και συμπεράσματα ανά περίπτωση. Ελλιπή είναι και τα στοιχεία επίσης, για την εξέλιξη και την πορεία της νόσου μετεγχειρητικά, αλλά και στο μακρύτερο μέλλον. Επομένως, η σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτής της έρευνας με άλλες αντίστοιχες μελέτες θα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη, καθώς εκτός από τον μικρό αριθμό των υπό ανάλυση περιστατικών, τόσο η παραμετροποίηση σε κάθε μελέτη όσο και ο τρόπος συλλογής και ανάλυσης των δεδομένων διαφέρει. Αυτό συχνά οδηγεί σε διαφορετικές και αντιφατικές μεταξύ τους διαπιστώσεις. Οι προαναφερθέντες περιορισμοί υποδεικνύουν την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων από άλλες ανεξάρτητες μελέτες, ο σχεδιασμός των οποίων θα είναι τέτοιος ώστε να μπορεί να δώσει λύση σε αυτά τα ζητήματα.

Το συμπέρασμα όμως που διαφαίνεται από αυτή την έρευνα και συμφωνεί με την πρόσφατη βιβλιογραφία αν και με μικρό δείγμα, είναι η καλύτερη πρόγνωση του διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς σε άτομα που πάσχουν από θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Θα μπορούσε επομένως, με επιφύλαξη την μελέτη της

συσχέτισης των δύο νόσων σε πολύ μεγαλύτερο δείγμα, να διατυπωθεί η άποψη ότι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto όταν συνυπάρχει με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς και συγκεκριμένα τον θηλώδη τύπο, ασκεί έμμεσα προστατευτική δράση στην επέκταση του θηλώδους καρκίνου με αποτέλεσμα την καλύτερη πρόγνωση της νόσου.



## Βιβλιογραφία

1. Maenhaut C, G. CD V, J. D, R. RPO. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. MDText.Com, Inc.; 2015.
2. B. J, JV. VNA. Anatomy, Head and Neck, Thyrohyoid Membrane. StatPearls [Internet]. 2023;
3. Σμπαρούνης ΝΧ. Γενική Χειρουργική - Παθήσεις θυρεοειδούς. Vol. Τόμος Β. 1990.
4. Allen E, F. A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. StatPearls [Internet]. 2023;
5. Sobotta J. Άτλαντας Ανατομικής του Ανθρώπου, 1ος τόμος. 4η ελληνική έκδοση. Παπαδόπουλος Ν, editor. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ; 1995.
6. Dohan O, V. DLVAP. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. *Endocr Rev.* 2003;24:48–77.
7. Harder RM, WD. A. The salivary iodide trap in man: clinical applications. *Proc R Soc Med.* 1968;61:647.
8. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. 9th ed. Braverman LE URD, editor. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A fundamental and clinical text.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005. 52 p.
9. Ekholm R, SH. W. Site of iodination in the rat thyroid gland deduced from electron microscopic autoradiographs. *Endocrinology.* 1975;97:1432.
10. Cahnmann HJ, J. PJN. Spatial requirements for coupling of iodotyrosine residues to form thyroid hormones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74:5333–5.
11. Ishii H, K. IMT. Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human gland by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:500–5.
12. Guyton, Hall. *Ιατρική Φυσιολογία.* 12η Ελληνική Έκδοση. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού; 2013. 831–838 p.
13. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-Releasing Hormone and the Thyroid Hormone Feedback Mechanism. *Endocrinology.* 2009;150(3):1091–6.
14. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355–82.
15. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097–142.

16. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035–43.
17. Astapova I, Lee LJ, Morales C, Tauber S, Bilban M, Hollenberg AN. The nuclear corepressor, NCoR, regulates thyroid hormone action in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:19544–9.
18. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:451–86.
19. Hegedus L, Gerber H. Multinodular goiter. In: de Groot LJ, editor. *Endocrinology.* Philadelphia: Saunders WB; 2000. p. 1528–71.
20. Jarlev AE, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid.* 1998;8:393–8.
21. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):901–11.
22. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule: Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:357–63.
23. Delellis RD, Lloyd R V, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics, tumors of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004. 49–122, 209–262 p.
24. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(26):2646–55.
25. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:253–8.
26. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:397–409.
27. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):103–12.
28. Wémeau JL, Proust-Lemoine E. Thyroid autoimmunity and thyroiditis. *J Clin Med.* 2015;4(6):1160–78.
29. Herle A Van, Vasart G, Dumont J. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *New England Journal of Medicine.* 1979;301:239–49.
30. Chiovato L, Lapi P. Thyroglobulin autoantibodies. *Front Biosci (Elite Ed).* 2015;7:157–68.

31. Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases: cross-reactive or pathogenetic? *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;82:3–11.
32. Degroot LJ, Niepomnische H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism.* 1977;26:665–718.
33. Prabhakar BS, Fan JL, Seetharamaiah GS. Thyrotropin-receptor-mediated diseases: a paradigm for receptor autoimmunity. *Immunol Today.* 1997;18:437–42.
34. Weetman AP. Graves' disease. *New England Journal of Medicine.* 2000;343(17):1236–48.
35. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(16):1552–65.
36. Brent GA. Clinical practice: Graves' disease. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(24):2594–605.
37. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. *StatPearls [Internet] [Internet].* 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
38. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, others. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6).
39. Dadashi M, Guo M, People GF, Ding CK. Global Prevalence and Epidemiological Trends of Hashimoto's Thyroiditis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022;
40. Tagoe CE, Sheth T, Golub E, Sorensen K. Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2019 Jul;38(7):1801–9.
41. Brix TH, Hegedüs L, Gardas A, Banga JP, Nielsen CH. Monozygotic twin pairs discordant for Hashimoto's thyroiditis share a high proportion of thyroid peroxidase autoantibodies to the immunodominant region A. *Autoimmunity.* 2011 May;44(3):188–94.
42. Kim HJ, Kazmi SZ, Kang T, others. Familial Risk of Hashimoto's Thyroiditis Among First-Degree Relatives: A Population-Based Study in Korea. *Thyroid.* 2021;31(7):1096–104.
43. Livolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid.* 1994;4:333–9.
44. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):883–90.
45. Barbesino G, Chiovato L. The Genetics of Hashimoto's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:357–74.

46. Chistiakov A. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005;2:1–41.
47. Jacobson EM, Tomer Y. The Genetic Basis of Thyroid Autoimmunity. *Thyroid.* 2007;17(10):1–13.
48. Qiu K, Li K, Zeng T, others. Integrative Analyses of Genes Associated with Hashimoto's Thyroiditis. *J Immunol Res.* 2021;
49. Colin G, Thomas JR, Robert G, Rutledge RG. Surgical Intervention in Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis. *Ann Surg.* 1981 Jun;769–75.
50. Microscopic image of HT (Hashimoto's thyroiditis) [Internet]. 2021. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Microscopic-image-of-HT-Hashimotos-thyroiditis-from-this-patient-HE-staining-10\\_fig3\\_348463796](https://www.researchgate.net/figure/Microscopic-image-of-HT-Hashimotos-thyroiditis-from-this-patient-HE-staining-10_fig3_348463796)
51. Yoo WS, Chung HK. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016 Sep;31(3):379–85.
52. Williams DE, Le SN, Godlewska M, Hoke DE, Buckle AM. Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. *Horm Metab Res.* 2018 Dec;50(12):908–21.
53. Society AC. Key Statistics for Thyroid Cancer. 2023.
54. Surveillance Epidemiology, Program ER (SEER). Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer [Internet]. 2023. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
55. UK CR. Thyroid cancer statistics. 2023.
56. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, Vecchia PC La, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(4):264–72.
57. Villalonga B De, Volpi F, Chumbiauca E, Garcia M, Guillen-Grima F, Galofe JC. The incidence of thyroid cancer in Europe: A meta-analysis. *Endocrine Abstracts.* 2023;92:PS2-16–03.
58. Global Cancer Observatory (GCO). Greece Population Fact Sheet [Internet]. 2023. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/300-greece-fact-sheet.pdf>
59. Jr. DBJ, PJ F. Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases. *Cancer.* 1950;3:1018–32.

60. LH V, E H, H A, L P, S, MJ A, et al. Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: an updated pooled analysis of 12 studies. *Radiat Res.* 2016;185:473–84.
61. E C, A K, V I, I M, Y S, V K, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:724–32.
62. Kitahara CM, Schneider AB. Cancer Progress and Priorities: Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(7):1284–97.
63. S F, S PM, L DM, E N, C LV, WJ M, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control.* 1999;10:583–95.
64. AM L, LE B. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:136–42.
65. HR H, DA E, ES D. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol.* 2002;13:175–81.
66. C B, L K, E N, E R, S F, L DM, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. *Cancer Causes Control.* 2001;12:375–82.
67. C W, H Y, Y L, A O, K T, Y F, et al. Prospective study of seaweed consumption and thyroid cancer incidence in women: the Japan collaborative cohort study. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25:239–45.
68. MZ B, N P, Y P, FE T, AR H, CM K. Adolescent and mid-life diet and subsequent risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer.* 2015;137:2413–23.
69. Q X, Y P, AR H, CM K. Dietary flavonoid intake and thyroid cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1102–8.
70. CM K, RM P, JA S, MS S. Impact of overweight and obesity on US papillary thyroid cancer incidence trends (1995–2015). *J Natl Cancer Inst.* 2020;112:810–7.
71. SJ S, E R, CM K, A B, Y P, AJ S, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol.* 2011;35:e85–90.
72. CM K, MS L, LE BF, DP C, TR C, Y P, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control.* 2012;23:1615–24.
73. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(1):30–40.

74. TX W, YT S, GH X, WB Y, W, B Z. [Fine-needle aspiration for the diagnosis of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Jan;54(1):23–7.
75. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
76. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):L7–L11.
77. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
78. Kitahara CM, Sosa JA, Shiels MS. Influence of Nomenclature Changes on Trends in Papillary Thyroid Cancer Incidence in the United States, 2000 to 2017. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec;105(12):e4823–e4830.
79. Casella C, Fusco M. Thyroid cancer. *Epidemiol Prev*. 2004 Mar;28(2 Suppl):88–91.
80. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May;295(18):2164–7.
81. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr;317(13):1338–48.
82. Mao XC, Yu WQ, Shang JB, Wang KJ. Clinical characteristics and treatment of thyroid cancer in children and adolescents: a retrospective analysis of 83 patients. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017 May;18(5):430–6.
83. Kim K, Cho SW, Park YJ, others. Association between Iodine Intake, Thyroid Function, and Papillary Thyroid Cancer: A Case-Control Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Aug;36(4):790–9.
84. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). *J Natl Cancer Inst*. 2020 Aug;112(8):810–7.
85. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg*. 2000 Nov;24(11):1409–17.

86. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, others. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr Disord.* 2019;19 Suppl 1:26.
87. Limaïem F, Rehman A, Mazzoni T. Papillary Thyroid Carcinoma. *StatPearls* [Internet] [Internet]. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/>
88. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Jul;130(7):1057–62.
89. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study. *Cancer.* 1994 Jan;73(2):424–31.
90. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd R V. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol.* 2001 Dec;25(12):1478–84.
91. Bin Xu. Papillary thyroid carcinoma - Topic overview [Internet]. *PathologyOutlines.com, Inc.* 2002. p. 92,239. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidpapillary.html>
92. Uthman E. Papillary Thyroid Carcinoma, FNA Giemsa Stain [Internet]. Public Domain via Wikimedia Commons; 2012. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papillary\\_Thyroid\\_Carcinoma,\\_FNA\\_Giemsa\\_Stain.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papillary_Thyroid_Carcinoma,_FNA_Giemsa_Stain.jpg)
93. Hussain MR, Baig M, Mohamoud HS, Ulhaq Z, Hoessli DC, Khogeer GS, et al. BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. *Saudi J Biol Sci.* 2015 Jul;22(4):359–73.
94. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6373–9.
95. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev.* 2007 Dec;28(7):742–62.
96. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Jun;12(2):245–62.
97. Zhang X, Su X, Chen WC, others. [RET/PTC rearrangement affects multifocal formation of papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;52(6):435–9.
98. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Melillo RM, Donghi R, Bongarzone I, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell.* 1990 Feb;60(4):557–63.

99. Santoro M, Dathan NA, Berlingieri MT, Bongarzone I, Paulin C, Grieco M, et al. Molecular characterization of RET/PTC3; a novel rearranged version of the RET proto-oncogene in a human thyroid papillary carcinoma. *Oncogene*. 1994 Feb;9(2):509–16.
100. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Sep;21(17):3226–35.
101. Crezee T, Petrulea M, Piciu D, others. Akt1 genetic variants confer increased susceptibility to thyroid cancer. *Endocr Connect*. 2020;9(11):1065–74.
102. Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):3106–16.
103. Placzkowski K A, Reddi H V, Grebe SK, Eberhardt NL, McIver B. The Role of the PAX8/PPARgamma Fusion Oncogene in Thyroid Cancer. *PPAR Res*. 2008;2008:672829.
104. Tiucă R A, Tiucă OM, Pașcanu IM. The Role of Genetic Polymorphisms in Differentiated Thyroid Cancer: A 2023 Update. *Biomedicines*. 2023;11(4):1075.
105. Park JC, Ashok A, Liu C, Kang H. Real-World Experience of NTRK Fusion–Positive Thyroid Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2022 Feb;
106. Donghi R, Longoni A, Pilotti S, Michieli P, Porta G Della, Pierotti MA. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. *Journal of Clinical Investigation*. 1993 Apr;91(4):1753–60.
107. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* (1979). 1994 Dec;266(5193):2011–5.
108. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, et al. Microsatellite Instability Occurs in a Subset of Follicular Thyroid Cancers. *Thyroid*. 2019;29(4):523–9.
109. Ariga M, Nedachi T, Akahori M, Sakamoto H, Ito Y, Hakuno F, et al. Signalling pathways of insulin-like growth factor-I that are augmented by cAMP in FRTL-5 cells. *Biochemical Journal*. 2000;348:409–16.
110. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Østergaard JN, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroglobulin, and Thyroid Hormones and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma: The EPIC Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2014 May;106(6):dju097.



111. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017 Aug;26(8):1209–18.
112. Baniyash M, Sade-Feldman M, Kanterman J. Chronic Inflammation and Cancer: Suppressing the Suppressors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2014;63(1):11–20.
113. Khandia R, Munjal A. Interplay Between Inflammation and Cancer. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;119:199–245.
114. Murata M. Inflammation and Cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):50.
115. Rokavec M, Öner MG, Hermeking H. Inflammation-Induced Epigenetic Switches in Cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(1):23–39.
116. MAP kinase [Internet]. 2007 [cited 2024 Sep 11]. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/MAPK/ERK\\_pathway#/media/File:MAPKpathway.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/MAPK/ERK_pathway#/media/File:MAPKpathway.jpg)
117. Cho H, Kim JY, Oh YL. Diagnostic value of HBME-1, CK19, Galectin 3, and CD56 in the subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathol Int*. 2018 Nov;68(11):605–13.
118. Rahmat F, Muthu AKM, Gopal NSR, Han SJ, Yahaya AS. Papillary Thyroid Carcinoma as a Lateral Neck Cyst: A Cystic Metastatic Node versus an Ectopic Thyroid Tissue. *Case Rep Endocrinol*. 2018;2018:5198297.
119. Nishino M, Krane JF. Updates in Thyroid Cytology. *Surg Pathol Clin*. 2018 Sep;11(3):467–87.
120. Gilmartin A, Ryan M. Incidence of Thyroid Cancer among Patients with Thyroid Nodules. *Ir Med J*. 2018 Sep;111(8):802.
121. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: past, present, and future. *Endocrine Practice*. 2004 May;10(3):234–41.
122. McLeod DSA, Zhang L, Durante C, Cooper DS. Contemporary Debates in Adult Papillary Thyroid Cancer Management. *Endocr Rev*. 2019 Dec;40(6):1481–99.
123. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):221–33.
124. Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Zhang D, Liao X, et al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER. *Onco Targets Ther*. 2018;11:3551–60.

125. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer*. 2017 Feb;123(3):372–81.
126. Wagner M, Wuest M, Lopez-Campistrous A, Glubrecht D, Dufour J, Jans HS, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy and metabolic remodelling in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Sep;27(9):495–507.
127. Passler C, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: difference in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:131–9.
128. Ulisse S, Baldini E, Lauro A, Pironi D, Tripodi D, Lori E, et al. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov;13(21):5376.
129. Ζαχαρίου Μ. Ταξινόμηση – Σταδιοποίηση – Γενικές αρχές θεραπείας (θυρεοειδικών καρκινωμάτων). In: Μαυρουδής Κ, Ζαπάντη Ε, Καλτσάς Γ, editors. *Εντατική εκπαίδευση στην ενδοκρινολογία – 7ος κύκλος: Θυρεοειδής*. Αθήνα: Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία – Πανελλήνια Ένωση Ενδοκρινολόγων; 2004. p. 379–94.
130. Σαρρής Ι, Φλάρης Ν, Αβραμίδης Α. Καρκίνος του θυρεοειδή. Θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδή. In: Αβραμίδης Α, editor. *Ενδοκρινολογία*. Thessaloniki, Greece: University Studio Press; 2000. p. 263–8.
131. CB B, KW S, B Z, G, DY G, MA Z, et al. Classification of follicular thyroid tumors by molecular signature: results of gene profiling. *Clin Cancer Res*. 2003;9(5):1792–800.
132. Shuanzeng (Sam) Wei. PathologyOutlines.com, Inc. 2003 [cited 2024 Sep 11]. p. 42,769 Follicular thyroid carcinoma-Topic overview. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidfollicular.html>
133. Mazzaferi LE. Medullary thyroid carcinoma. In: Becker LK, editor. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 396–8.
134. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. *Science (1979)*. 1995;267(5196):381–3.
135. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88(5):1139–48.
136. Shuanzeng (Sam) Wei. PathologyOutlines.com, Inc. 2003 [cited 2024 Sep 11]. p. 62,947 Medullary thyroid carcinoma-Topic overview. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidmedullary.html>

137. Engelbach M, Görges R, Forst T, Pfützner A, Dawood R, Heerdt S, et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1890–4.
138. Fariduddin MM, Mathias PM, Syed W. Hürthle Cell Thyroid Carcinoma. StatPearls [Internet] [Internet]. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482254/>
139. Wirtzfeld DA, Winston JS, Jr WLH, Loree TR. Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(4):338–41.
140. DA ME, LI S, SK R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.* 1955;70:291–7.
141. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J, Ward LS. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer. *J Thyroid Res.* 2011;
142. de Paiva CR, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. *Front Oncol.* 2017;7:56.
143. Hajard JB. Thyroid neoplasia: an international academy of pathology monography. International Academy of Pathology; 1965. 239 p.
144. de Paiva C, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients. *Front Oncol.* 2017;7:53.
145. de Morais N, Stuart J, Guan H, et al. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer. *J Endocr Soc.* 2019;3(4):791–800.
146. Hanege FM, Tuysuz O, Celik S, Sakallioğlu O, Arslan Solmaz O. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a 22-year study. *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* 2021;41(2):142–5.
147. Woolner LB. Thyroid carcinoma: Pathologic classification with data in prognosis. *Semin Nucl Med.* 1971;481–502.
148. Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, Mokánszki A, Gyóry F, Nagy E, et al. Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyroiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2019;25:1191–7.
149. Hanege FM, Tuysuz O, Celik S, Sakallioğlu O, Solmaz OA. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a 22-year study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021;41:142–5.

150. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci.* 2012;27:883–9.
151. Lun Y, Wu X, Xia Q, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:396–402.
152. Ahn D, Heo SJ, Park JH, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol.* 2011;50:1228–34.
153. Dobrinja C, Makovac P, Pastoricchio M, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Impact on presentation, management, and outcome. *Int J Surg.* 2016;28:70–4.
154. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81:283–7.
155. Babli S, Payne RJ, Mitmaker E, Rivera J. Effects of chronic lymphocytic thyroiditis on the clinicopathological features of papillary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2018;7:95–101.
156. Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37:393–400.
157. Marotta V, Sciammarella C, Chiofalo MG, et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:485–93.
158. Zhang Y, Dai J, Wu T, Yang N, Yin Z. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140:1021–6.
159. Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, Kim JM, Koo BS. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:1013–7.
160. Cordioli MI, Cury AN, Nascimento AO, Oliveira AK, Mello M, Saieg MA. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:445–9.
161. Ryu YJ, Yoon JH. Chronic lymphocytic thyroiditis protects against recurrence in patients with cN0 papillary thyroid cancer. *Surg Oncol.* 2020;34:67–73.

162. Lee I, Kim HK, Soh EY, Lee J. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and the progress of papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 2020;44:1506–13.
163. Zhu Y, Zheng K, Zhang H, et al. The clinicopathologic differences of central lymph node metastasis in predicting lateral lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid cancer associated with or without Hashimoto's thyroiditis. *Tumour Biol.* 2016;37:8037–45.
164. Konturek A, Barczyński M, Wierchowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:389–94.
165. Zhu F, Shen YB, Li FQ, Fang Y, Hu L, Wu YJ. The effects of Hashimoto thyroiditis on lymph node metastases in unifocal and multifocal papillary thyroid carcinoma: a retrospective Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95.
166. Song E, Jeon MJ, Park S, et al. Influence of coexistent Hashimoto's thyroiditis on the extent of cervical lymph node dissection and prognosis in papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88:123–8.
167. Kwak HY, Chae BJ, Eom YH, et al. Does papillary thyroid carcinoma have a better prognosis with or without Hashimoto thyroiditis? *Int J Clin Oncol.* 2015;20:463–73.
168. Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, Awany S, Megahed NA, Hafez MT, et al. Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: similarities and differences in an endemic area. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2020;32:7.
169. Liu X, Zhu L, Cui D, et al. Coexistence of histologically confirmed Hashimoto's thyroiditis with different stages of papillary thyroid carcinoma in a consecutive Chinese cohort. *Int J Endocrinol.* 2014;
170. Carvalho MS, Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Chronic lymphocytic thyroiditis does not influence the risk of recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma and excellent response to initial therapy. *Endocrine.* 2017;55:954–8.
171. Osborne D, Choudhary R, Vyas A, Kampa P, Abbas LF, Dutt Chigurupati H, et al. Hashimoto's Thyroiditis Effects on Papillary Thyroid Carcinoma Outcomes: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(8):e28054.
172. Lim JY, Hong SW, Lee YS, Kim BW, Park CS, Chang HS, et al. Clinicopathologic implications of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid cancer: A subgroup analysis of 3130 cases in a single center. *Thyroid.* 2013;23:1423–30.
173. Kim SJ, Myong JP, Jee HG, Chai YJ, Choi JY, Min HS, et al. Combined effect of Hashimoto's thyroiditis and BRAF(V600E) mutation status on aggressiveness in papillary thyroid cancer. *Head Neck.* 2016;38:95–101.

174. Zeng RC, Jin LP, Chen ED, Dong SY, Cai YF, Huang GL, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF(V600E) mutation status in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2016;38(Suppl. 1):E1019–E1025.
175. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321:94–102.
176. Chew D, Green V, Riley A, England RJ, Greenman J. The Changing Face of in vitro Culture Models for Thyroid Cancer Research: A Systematic Literature Review. *Front Surg*. 2020;7:43.
177. Maric I, Viaggi S, Caria P, Frau D V, Degan P, Vanni R. Centrosomal and mitotic abnormalities in cell lines derived from papillary thyroid cancer harboring specific gene alterations. *Mol Cytogenet*. 2011;4:26.
178. Saiselet M, Floor S, Tarabichi M, Dom G, Hébrant A, van Staveren WC, et al. Thyroid cancer cell lines: An overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:133.
179. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope*. 1997;107:95–100.
180. Landa I, Pozdeyev N, Korch C, Marlow LA, Smallridge RC, Copland JA, et al. Comprehensive Genetic Characterization of Human Thyroid Cancer Cell Lines: A Validated Panel for Preclinical Studies. *Clinical Cancer Research*. 2019;25:3141–51.
181. Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: A pathobiologic link? *Hum Pathol*. 2003;34:764–9.
182. Pani F, Caria P, Yasuda Y, Makoto M, Mariotti S, Leenhardt L, et al. The Immune Landscape of Papillary Thyroid Cancer in the Context of Autoimmune Thyroiditis. *Cancers (Basel)*. 2022;14:4287.
183. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: A systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;105:93–103.
184. Cunha LL, Morari EC, Guihen AC, Razolli D, Gerhard R, Nonogaki S, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:918–25.
185. Villagelin DG, Santos RB, Romaldini JH. Is diffuse and peritumoral lymphocyte infiltration in papillary thyroid cancer a marker of good prognosis? *J Endocrinol Invest*. 2011;34:e403–e408.

186. Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, Koenig MR, Mateescu V, Sams SB, et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101:2863–73.
187. French JD, Weber ZJ, Fretwell DL, Said S, Klopper JP, Haugen BR. Tumor-associated lymphocytes and increased FoxP3+ regulatory T cell frequency correlate with more aggressive papillary thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95:2325–33.
188. Song J, Deng Z, Su J, Yuan D, Liu J, Zhu J. Patterns of Immune Infiltration in HNC and Their Clinical Implications: A Gene Expression-Based Study. *Front Oncol*. 2019;9:1285.
189. Lee-Chang C, Rashidi A, Miska J, Zhang P, Pituch KC, Hou D, et al. Myeloid-Derived Suppressive Cells Promote B cell-Mediated Immunosuppression via Transfer of PD-L1 in Glioblastoma. *Cancer Immunol Res*. 2019;7:1928–43.
190. Pinto R, Petriella D, Lacalamita R, Montrone M, Catino A, Pizzutilo P, et al. KRAS-Driven Lung Adenocarcinoma and B Cell Infiltration: Novel Insights for Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1145.
191. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13:391–7.
192. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, Porwol D, Papewalis C, Willenberg HS, et al. Evidence of a combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97:1347–54.
193. Ehlers M, Kuebart A, Hautzel H, Enczmann J, Reis AC, Haase M, et al. Epitope-Specific Antitumor Immunity Suppresses Tumor Spread in Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102:2154–61.
194. Lupoli GA, Okosieme OE, Evans C, Clark PM, Pickett AJ, Premawardhana LD, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibody epitopes in differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100:100–8.
195. Latrofa F, Ricci D, Vitti P, Prinzi A, Cambuli VM, Ghiani M, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in Sardinian adults and juveniles with Hashimoto's thyroiditis: Evidence against a major effect of age and genetic background on B-cell epitopes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:110–3.
196. Azizi G, Keller JM, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark KM, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:845–52.

197. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* (1979). 2014;343:152–7.
198. Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA. *Endocrinology and Metabolism* (2nd Ed.). New York: McGraw-Hill Book Co., ; 1987. 389–409 p.
199. Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. *N Engl J Med*. 1968 May 23;278(21):1153–62.
200. Szpunar WE, Stoffer SS, DiGiulio W. Clinical evaluation of a thyroxine binding globulin assay in calculating a free thyroxine index in normal, thyroid disease, and sick euthyroid patients. *J Nucl Med*. 1987 Aug;28(8):1341–3.
201. DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, Stanbury JB. Transport of Thyroid Hormone and Cell Uptake. In: *The Thyroid and Its Diseases*. . Wiley and Sons, editor. New York; 1984. 62–65 p.
202. Larsen PR. Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. *Metabolism*. 1972 Nov;21(11):1073–92.
203. Ladenson PW, Braverman LE, Utiger RD. *Diagnosis of Thyrotoxicosis*. . 6th edition. The Thyroid JB Lippincott Co., editor. Philadelphia; 1991. 880–886 p.
204. Wahner HW. T3 hyperthyroidism. *Mayo Clin Proc*. 1972 Dec;47(12):938–43.
205. Pierce JG. Eli Lilly lecture. The subunits of pituitary thyrotropin--their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology*. 1971 Dec;89(6):1331–44.
206. Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev*. 1981;2(4):396–436.
207. Jackson IMD. Thyrotropin-releasing hormone. . *N Engl J Med* . 1982;145–55.
208. Lauridsen UB, Deckert T, Friis T, Kirkegaard C, Hansen JM, Siersbaek-Nielsen K. Estimation of serum thyrotropin (TSH) and stimulation with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in thyroid diseases. *Acta Med Scand*. 1974 Sep;196(3):171–6.
209. Scherbaum WA. On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1987;281:325–9.
210. Goltzman D, Hendy GN, Becker KL. Parathyroid hormone. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd edition. PA: Lippincott Williams & Wilkins, editor. Philadelphia; 2001. 497–512 p.
211. Clive R. Taylor, Lars Rudbeck. *Immunohistochemical Staining Methods*. Sixth Edition. Denmark : Dako Denmark A/S; 2013.



212. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450–60.
213. Campos LAAF, Picado SM, Guimarães AV, Ribeiro DA, Dedivitis RA. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012 Nov;78(6):77–80.
214. Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, BinHumaid FS, Alkhafaji D, Al-Rijjal RA, et al. Concomitant *RAS*, *RET/PTC*, or *BRAF* Mutations in Advanced Stage of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2014 Aug;24(8):1256–66.
215. Malhab LJB, Saber-Ayad MM, Al-Hakm R, Nair VA, Paliogiannis P, Pintus G, et al. Chronic Inflammation and Cancer: The Role of Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. *Curr Pharm Des.* 2021 May;27(18):2156–69.
216. Selek A, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk Z, Ustuner B, Akyay Z. Thyroid autoimmunity: is really associated with papillary thyroid carcinoma? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017 Mar 8;274(3):1677–81.
217. Anand A, Singh KR, Kushwaha JK, Hussain N, Sonkar AA. Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis: An Association Less Understood. *Indian J Surg Oncol.* 2014 Sep 4;5(3):199–204.
218. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013 Mar;168(3):343–9.
219. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Aug;26(8):1209–18.
220. Soveid M, Monabbati A, Sooratchi L, Dahti S. The effect of iodine prophylaxis on the frequency of thyroiditis and thyroid tumors in Southwest, Iran. *Saudi Med J.* 2007 Jul;28(7):1034–8.
221. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer.* 1977 Jan;39(1):215–22.
222. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with l-thyroxine. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Aug;18(4):429–37.
223. Borowczyk M, Janicki A, Dworacki G, Szczepanek-Parulska E, Danieluk M, Barnett J, et al. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2019 Jan 4;42(1):45–52.

224. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget*. 2017 Sep 5;8(37):62414–24.
225. Qu N, Zhang L, Lin D zhe, Ji Q hai, Zhu Y xue, Wang Y. The impact of coexistent Hashimoto's thyroiditis on lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid microcarcinoma. *Tumor Biology*. 2016 Jun 21;37(6):7685–92.
226. Marzullo P. Thyroid cancer phenotypes in relation to inflammation and autoimmunity. *Frontiers in Bioscience*. 2018;23(12):4705.
227. Boi F, Pani F, Mariotti S. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):178–86.
228. Boi F, Minerba L, Lai ML, Marziani B, Figus B, Spanu F, et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2013 May;36(5):313–20.
229. Mikoś H, Mikoś M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. Rola układu immunologicznego oraz udział cytokin w patomechanizmie autoimmunologicznej choroby tarczycy (AITD). *Endokrynol Pol*. 2014 May 6;65(2):150–5.
230. McLeod DSA. Thyrotropin in the Development and Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):367–83.
231. Zafón C, Obiols G, Mesa J. Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution. *Endocrinología y Nutrición*. 2015 Jan;62(1):24–8.
232. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative Thyrotropin Serum Concentrations Gradually Increase from Benign Thyroid Nodules to Papillary Thyroid Microcarcinomas Then to Papillary Thyroid Cancers of Larger Size. *J Thyroid Res*. 2012;2012:1–4.
233. Kim HK, Yoon JH, Kim SJ, Cho JS, Kweon S, Kang H. Higher <sc>TSH</sc> level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar 25;78(3):472–7.
234. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, et al. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1,870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocr J*. 2012;59(11):973–80.
235. Zimny M, Selkinski I, Blasius S, Rink T, Schroth HJ, Grünwald F. Risk of malignancy in follicular thyroid neoplasm. *Nuklearmedizin*. 2012 Dec 30;51(04):119–24.
236. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol*. 2012 Mar 15;105(4):351–6.

237. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Sep 8;134(9):953–60.
238. Azizi G, Malchoff CD. Autoimmune Thyroid Disease: A Risk Factor for Thyroid Cancer. *Endocrine Practice*. 2011 Mar;17(2):201–9.
239. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, Caraballo PJ, et al. Predictors of Malignancy in Patients with Cytologically Suspicious Thyroid Nodules. *Thyroid*. 2011 Nov;21(11):1191–8.
240. Maia FF, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, et al. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head Neck Oncol*. 2011 Dec 22;3(1):17.
241. Kimura T. Regulation of Thyroid Cell Proliferation by TSH and Other Factors: A Critical Evaluation of in Vitro Models. *Endocr Rev*. 2001 Oct 1;22(5):631–56.
242. Paschke R, Ludgate M. The Thyrotropin Receptor in Thyroid Diseases. *New England Journal of Medicine*. 1997 Dec 4;337(23):1675–81.
243. Chen YK, Lin CL, Cheng FTF, Sung FC, Kao CH. Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study. *Br J Cancer*. 2013 Oct 1;109(9):2496–501.
244. Jara SM, Carson KA, Pai SI, Agrawal N, Richmon JD, Prescott JD, et al. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node metastasis in North American patients with papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1272–82.