

## Ανοικτής Πρόσβασης | ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# Κλινικοπαθολογικοί και μοριακοί δείκτες για την ανάδειξη της θυρεοειδίτιδας Hashimoto ως πιθανό προδιαθεσικό και προγνωστικό παράγοντα του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς

Σταυρούλα Δασκαλάκη<sup>1,2,\*</sup>, Γεωργία Καφίρη<sup>1</sup>, Μαρία Βενετίκου<sup>2</sup>,  
Απόστολος Μπελούκας<sup>2</sup>, Αθηνά Κλάδη-Σκανδάλη<sup>3</sup>, Φραγκίσκη  
Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>2</sup>Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>3</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Ογκολογίας, Π. Γ. Ν. Αττικών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

\*υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: Σταυρούλα Δασκαλάκη, Ρεθύμνης 35, Άγιος Δημήτριος Αττικής, 17342, Ελλάδα. Τηλ.: +30-6977888477. email: [sdaskalaki@uniwa.gr](mailto:sdaskalaki@uniwa.gr)

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του θυρεοειδή, ενώ η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) αποτελεί 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 της HT στην ανάπτυξη του PTC είναι προδιαθεσικός, προστατευτικός ή επιβαρυντικός. **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 ασθενείς με PTC, 29 με PTC+HT και 18 με HT). Έγινε πλήρης καταγραφή των κλινικοπαθολογικών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων τους και ακολούθησε στατιστική επεξεργασία για την εύρεση συσχετίσεων ανάμεσα στο PTC, στη HT και στις διάφορες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε την περίοδο 2019 με 2023 στο Γ. Ν. Α. Ιπποκράτειο. **Αποτελέσματα:** Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH,  $p=0.031$ ), των αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων (Anti-Tg,  $p<0.001$ ) και των αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (Anti-TPO,  $p<0.001$ ) στους ασθενείς με PTC+HT. Οι τελευταίοι αφενός έχουν όγκους μικρότερου μεγέθους ( $p=0.015$ ) και αφετέρου μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου ( $p<0.001$ ), ενώ η πλειοψηφία των ασθενών με συννοσηρότητα ήταν γυναίκες ( $p=0.023$ ) και είχαν διηθημένους λεμφαδένες ( $p=0.002$ ). Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών με διήθηση κάψας ανήκε στην ομάδα αυτών που έπασχαν PTC+HT (57.1%,  $p=0.032$ ). **Συμπεράσματα:** Η συνύπαρξη PTC+HT συνδέεται με λιγότερο επιθετικό καρκίνο, καθώς οι δείκτες καλής πρόγνωσης της PTC συσχετίζονται με την παρουσία HT. Σε ασθενείς με HT, το PTC τείνει να είναι νεότερης ηλικίας και ο πρωτοπαθής όγκος είναι συχνά μικρός, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών με PTC+HT είναι γυναίκες.

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

θυρεοειδίτιδα Hashimoto, θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, μοριακοί δείκτες, κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, παράγοντας κινδύνου

**Βιβλιογραφική παραπομπή του άρθρου στην ελληνική βιβλιογραφία:** Δασκαλάκη Σ., Καφίρη Γ., Βενετίκου Μ., Μπελούκας Α., Κλάδη-Σκανδάλη Α., Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου Φ.: Κλινικοπαθολογικοί και μοριακοί δείκτες για την ανάδειξη της θυρεοειδίτιδας Hashimoto ως πιθανό προδιαθεσικό και προγνωστικό παράγοντα του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς. *Επιθεώρηση Κλιν. Φαρμακολ. Φαρμακοκίνητ.* 42(2-3): 43-59 (2024). DOI: [10.61873/JXUF8584](https://doi.org/10.61873/JXUF8584)



**Copyright:** © 2024 Οι συγγραφείς  
Το άρθρο αυτό είναι ανοικτής πρόσβασης (open access) και δημοσιεύθηκε βάσει των όρων και των προϋποθέσεων που ορίζει η άδεια [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (CC BY).

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Hashimoto thyroiditis, HT), επίσης γνωστή σαν αυτοάνοση ή χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα, αποτελεί ένα από τα συχνότερα εμφανιζόμενα αυτοάνοσα νοσήματα, το πιο κοινό φλεγμονώδες νόσημα του θυρεοειδούς και την πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού στο γενικό πληθυσμό. Προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας, αλλά έχει αυξημένα ποσοστά εμφάνισης στις γυναίκες (7 φορές περισσότερο από ότι στους άνδρες) και είναι συχνότερη στη μέση ηλικία [1,2].

Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (papillary thyroid cancer, PTC) είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του θυρεοειδούς, αντιπροσωπεύοντας το 75% έως 85% όλων των περιπτώσεων κακοήθειας του θυρεοειδούς. Εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες με αναλογία 3:1 σε σχέση με τους άνδρες και πιο συγκεκριμένα στην ηλικιακή ομάδα 30-50 ετών [3]. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του PTC συνδέεται με περιοχές με αυξημένη πρόσληψη ιωδίου, με προδιαθεσικούς, κληρονομικούς παράγοντες, αλλά και με προηγούμενη μακροχρόνια έκθεση σε ακτινοβολία. Επίσης απαντάται και σε ασθενείς με HT [3].

Τα τελευταία χρόνια έχουν διατυπωθεί αρκετές θεωρίες σχετικά με την ύπαρξη παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν τη HT με το PTC. Ταυτόχρονα, έχει μελετηθεί εάν η συνύπαρξη των δύο νόσων είναι τυχαία ή εάν η HT αποτελεί προδιαθεσικό, προστατευτικό ή επιβαρυντικό παράγοντα για την ανάπτυξη του PTC [4,5]. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα πειραματικά δεδομένα είναι διφορούμενα αναφορικά με το αν η HT (α) προάγει την καρκινογένεση οδηγώντας τελικά στην ανάπτυξη και εξέλιξη του PTC και (β) μπορεί να αξιοποιηθεί στην κλινική πράξη σαν προγνωστικός δείκτης του PTC [4,5].

Μία πιθανή σύνδεση της HT με το PTC θεωρείται το γεγονός ότι η πρώτη αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Αναλυτικότερα, είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η φλεγμονή συνοδεύεται από την αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), οι οποίες αποτελούν ισχυρούς μεταλλαξιογόνους παράγοντες του DNA [4]. Δεδομένου ότι οι βλάβες σε ογκογόνα ή ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι βασικός καρκινογενετικός μηχανισμός, πιθανόν να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη του PTC και στις βλάβες του DNA, που επάγονται από τη χρόνια φλεγμονή [4]. Ένας άλλος συνδετικός κρίκος μεταξύ HT και PTC θεωρούνται τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid-stimulating hormone, TSH) στον ορό των ασθενών, τα οποία εμφανίζονται αυξημένα στους ασθενείς με HT, αλλά και στους ασθενείς με PTC. Επίσης έχει

αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της TSH αυξάνουν τον πολλαπλασιαστικό ρυθμό των θυρεοειδικών κυττάρων, γεγονός που πιθανόν να καθιστά την HT παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη PTC [5,6].

Επιπλέον, τα δεδομένα από συγκριτικές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η συνύπαρξη της HT με το PTC φαίνεται να συσχετίζεται με δείκτες ευμενούς πρόγνωσης αλλά και καλύτερη έκβαση του PTC [5,7]. Συγκεκριμένα, η συννοσηρότητα από PTC+HT σχετίζεται με μικρότερους και καλύτερα εστιασμένους όγκους, ηπιότερες λεμφαδενικές διηθήσεις και χαμηλότερα ποσοστά μεταστάσεων, ενώ οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου. Η προστατευτική αυτή δράση της HT ίσως οφείλεται στην ανοσολογική απόκριση του οργανισμού που έχει κοινά σημεία και στις δύο νόσους [5,7]. Η θυρεοσφαιρίνη (thyroglobulin, Tg) και η θυρεοειδική υπεροξειδάση (thyroid peroxidase, TPO) αποτελούν τα κύρια αντιγόνα-στόχους της κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης στη HT, που οδηγεί εν τέλει στην καταστροφή του θυρεοειδούς αδένου. Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και στο PTC όπου η Tg και η TPO παραμένουν αντιγονικοί στόχοι των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων Anti-Tg (αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα) και Anti-TPO (αντισώματα έναντι της TPO), τα οποία τελικά επιτίθενται στα καρκινικά θυρεοειδικά κύτταρα ακριβώς όπως και στα αντίστοιχα υγιή [7].

Εκτός από τις κλινικές μελέτες υπάρχουν αρκετές ακόμη μελέτες στις οποίες διερευνάται ο ρόλος γονιδίων / γονιδιακών μεταλλάξεων και σηματοδοτικών μορίων / μονοπατιών για την πιθανή συσχέτιση της HT με την ανάπτυξη PTC. Για παράδειγμα έχει αναφερθεί αυξημένη ενεργότητα του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K/AKT σε ιστούς PTC+HT ασθενών. Το συγκεκριμένο εύρημα έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένου του κομβικού ρόλου του συγκεκριμένου μονοπατιού στη ρύθμιση της ισορροπίας προ- και αντι-αποπτωτικών κυτταρικών σημάτων και, συνεπώς, στην καρκινογένεση [8]. Ταυτόχρονα υπάρχουν ανοσοϊστοχημικά ευρήματα που καταδεικνύουν αυξημένη έκφραση των φωσφορυλιωμένων κινασών Akt, Akt1 και Akt2 σε ιστικές περιοχές με PTC+HT σε σχέση με περιοχές που περιβάλλονται από υγιή ιστό [8]. Τα προαναφερθέντα δεδομένα μπορούν να ερμηνεύσουν την κλινική παρατήρηση ότι ασθενείς που νοσούν από HT έχουν τριπλάσιες πιθανότητες να διαγνωσθούν με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς σε σχέση με τους μη πάσχοντες. Μια ιδιαίτερα σημαντική χρωμοσωμική μετατόπιση του ογκογονιδίου RET (που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα κινάσης τυροσίνης) είναι η RET/PTC, η αναδιάταξη της οποίας αποτελεί ειδικό δείκτη για τη

διάγνωση του PTC και συνδέεται ισχυρά με το συγκεκριμένο καρκίνο καθώς έχει αναγνωρισθεί στην πλειοψηφία των περιστατικών αυτών. Θετική βρέθηκε όμως και η έκφρασή της στην πλειοψηφία των ιστών με HT χωρίς ανιχνεύσιμο PTC, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή ανάπτυξη ανεξάρτητων και πολλαπλών εστιών λανθάνοντος PTC [4,8]. Τα παραπάνω καθιστούν τις μεταλλάξεις του σηματοδοτικού μονοπατιού των MAP κινασών ιδιαίτερα ενδιαφέρον και αδιευκρίνιστο πεδίο μελέτης όσον αφορά στη συσχέτιση της HT και του PTC.

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 ελήφθησαν από ασθενείς με HT, PTC, και PTC+HT για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της HT με το PTC.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 2.1. Σχεδιασμός της μελέτης, ασθενείς και κλινικά δείγματα

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, με σκοπό την τήρηση του κώδικα δεοντολογίας και τη συμμόρφωση με τα ισχύοντα νομοθετικά πλαίσια (αριθμός πρωτοκόλλου: 74764/23-09-2021). Στη μελέτη συμμετείχαν 114 ασθενείς εκ των οποίων 67 έπασχαν από PTC, 29 από PTC+HT και 18 μόνο από HT. Για το σύνολο των ασθενών έγινε πλήρης καταγραφή δημογραφικών, κλινικοπαθολογικών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων (Πίνακες 1 και 2).

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν την περίοδο 2019 με 2023 στο Παθολογοανατομικό και Βιοχημικό Εργαστήριο του Γ. Ν. Α. Ιπποκράτειο. Για τον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων χρησιμοποιήθηκε ορός αίματος των ασθενών. Η λήψη των δειγμάτων έγινε σε συνθετικά αποστειρωμένα, σωληνάρια μίας χρήσης και ακολούθησε φυγοκέντρηση των σωληναρίων στις 4.500 στροφές για 15 λεπτά.

Ο τύπος της νόσου του θυρεοειδούς και η επιβεβαίωση της κακοήθειας προσδιορίστηκε με ιστοπαθολογική ανάλυση των ιστών. Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη HBME 1 πραγματοποιήθηκε σε ιστολογικές τομές ασθενών για την επιβεβαίωση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς. Χρησιμοποιήθηκαν

μονιμοποιημένα ιστολογικά τεμάχια, εμβαπτισμένα σε παραφίνη από τα οποία έγινε λήψη τομών πάχους 3-μm, οι οποίες και επιστρώθηκαν σε θετικά φορτισμένες αντικειμενοφόρες πλάκες.

### 2.2. 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). Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν τα αντίστοιχα kit αντιδραστηρίων για το συγκεκριμένο αναλυτή της εταιρείας Abbott (ΗΠΑ).

### 2.3. Ανοσοϊστοχημική χρώση HBME 1

Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη HBME 1 πραγματοποιήθηκε σε τομές καρκινικού ιστού ασθενών χρησιμοποιώντας την τεχνική βιοτίνης-στρεπταβιδίνης, επισημασμένη με υπερ-οξειδάση (labeled streptavidin-biotin, LSAB). Χρησιμοποιήθηκε ο αυτόματος αναλυτής Ventana Bench Mark XT (Roche), ο οποίος τοποθετεί με ακρίβεια συγκεκριμένες ποσότητες αντιδραστηρίων και κάνει επώαση των πλακιδίων / τομών σε συγκεκριμένους χρόνους. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν τα αντίστοιχα αντιδραστήρια και συγκεκριμένα το VENTANA ultraView Detection Kit της Roche (Σουηδία). Το μονοκλωνικό πρωτοταγές αντίσωμα HBME-1 ήταν της εταιρείας ZETA CORPORATION (ΗΠΑ).

### 2.4. Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των συσχετίσεων μεταξύ των συνεχών και των κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου Kruskal-Wallis Mann-Whitney. Στην περίπτωση της ανάλυσης των συσχετίσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος  $\chi^2$ . Το σύνολο των στατιστικών αναλύσεων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS v.20.0 και οι διαφορές που ανιχνεύθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας με τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

## 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αρχικά εφαρμόστηκε η δοκιμασία Kruskal-Wallis για τη διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στην ασθένεια (HT, PTC, PTC+HT) και σε κλασικές κλινικοπαθολογικές παραμέτρους και κλινικοεργαστηριακά δεδομένα (Πίνακας 3).

**Πίνακας 1.** Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto, με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς και με συννοσηρότητα από τις δύο νόσους, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σημείωση: \*, αφορά στον αριθμό των περιστατικών και σε παρένθεση στον αριθμό των περιστατικών για τα οποία υπήρξε απουσία δεδομένων. Συντμήσεις: Anti-Tg, αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα· Anti-TPO, αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης· FT3, ελεύθερη T3· FT4, ελεύθερη T4· PTH, παραθορμόνη· T3, τριιωδοθυρονίνη· T4, θυροξίνη· TSH, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	N*	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ± ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΔΙΑΜΕΣΟΣ
Ηλικία των υπό μελέτη ασθενών (έτη)	114 (0)	52,78 ± 13,45	52,00
Βάρος θυρεοειδούς (γρ.)	109 (5)	42,72 ± 11,41	23,00
Εντόπιση όγκου στο 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
Μέγεθος όγκου (εκ.)	96 (18)	1,06 ± 0,28	0,90
Μείζων διάμετρος λεμφαδένων (εκ.)	58 (56)	0,40 ± 0,36	0,30
Μέγεθος παραθυρεοειδούς (εκ.)	19 (95)	0,44 ± 0,33	0,40
Επίπεδα T3 (ng/mL)	111 (3)	1,00 ± 0,20	0,99
Επίπεδα T4 (μg/dL)	110 (4)	7,85 ± 1,71	7,65
Επίπεδα TSH (μIU/mL)	114 (0)	2,42 ± 1,15	1,00
Επίπεδα FT3 (pg/mL)	107 (7)	2,69 ± 0,49	2,68
Επίπεδα FT4 (ng/dL)	109 (5)	1,04 ± 0,17	1,04
Επίπεδα Anti-Tg (IU/mL)	110 (4)	65,59 ± 9,95	32,20
Επίπεδα Anti-TPO (IU/mL)	111 (3)	155,77 ± 22,06	61,18
Επίπεδα PTH (pg/mL)	110 (4)	61,00 ± 18,58	49,40

**Πίνακας 2.** Κατανομή βάσει φύλου, νόσου και σταδιοποίησης (κατά AJCC/TNM 8th edition, όπου είναι εφαρμόσιμο) των ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και με συννοσηρότητα από τις δύο νόσους (PTC+HT), που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σημείωση: \*, αφορά στον αριθμό των περιστατικών.

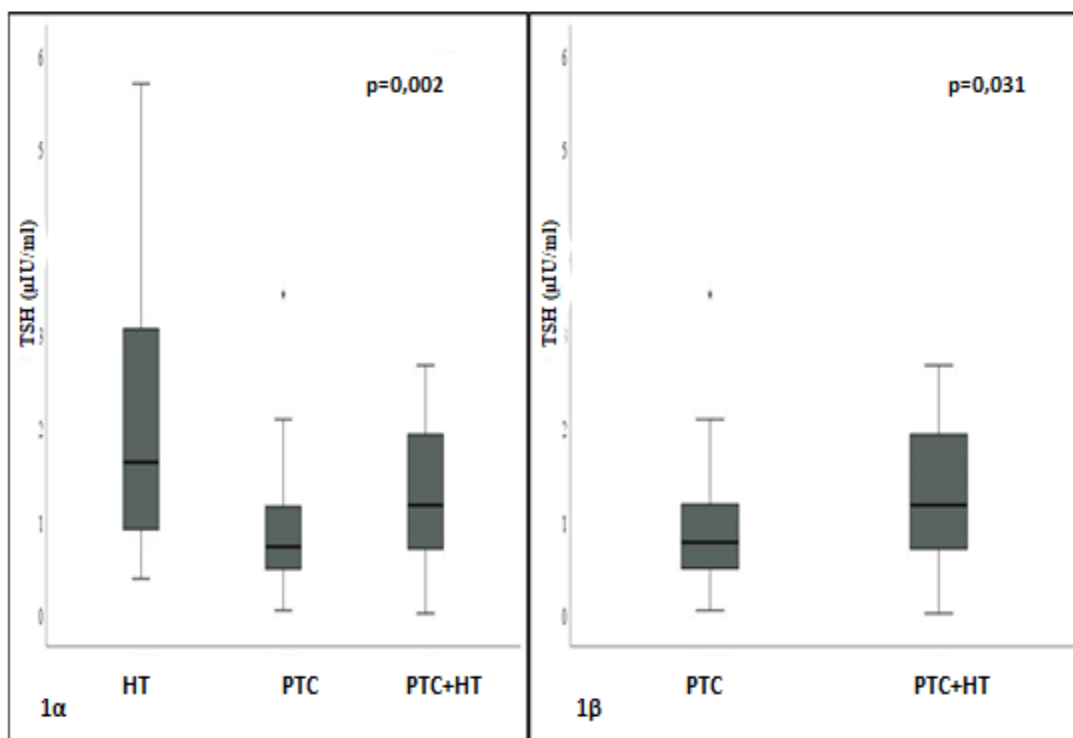
ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	N*	ΠΟΣΟΣΤΟ
Φύλο	114	--
Γυναίκα	83	72,80%
Ανδρας	31	27,20%
Νόσος	114	--
HT	18	15,79%
PTC	67	58,77%
PTC+HT	29	25,44%
PTC σταδίου I	90	--
Περιστατικά <55 ετών	51	56,67%
Περιστατικά ≥55 ετών	39	43,33%
PTC σταδίου II	6	--
Περιστατικά <55 ετών	0	0%
Περιστατικά ≥55 ετών	6	100%

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis (Πίνακας 3, Εικόνες 1α, 2α και 3α) αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με PTC εμφάνισαν τις χαμηλότερες τιμές για την TSH και τα αυτοαντισώματα Anti-Tg και Anti-TPO ( $0,81 (\pm 0,65)$   $\mu\text{IU/mL}$ ,  $8,14 (\pm 4,24)$   $\text{IU/mL}$  και  $10,44 (\pm 2,78)$   $\text{IU/mL}$ , αντίστοιχα), ενώ υψηλότερες τιμές αυτών των δεικτών παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που πάσχουν από HT ( $2,11 (\pm 1,67)$   $\mu\text{IU/mL}$ ,  $237,99 (\pm 33,15)$   $\text{IU/mL}$  και  $631,29 (\pm 27,25)$   $\text{IU/mL}$ , αντίστοιχα). Η παρατηρούμενη διακύμανση στα επίπεδα των TSH, Anti-Tg και Anti-TPO στις τρεις κατηγορίες ασθενών που μελετήθηκαν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,002$ ,  $p<0,001$  και  $p<0,001$ , αντίστοιχα).

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμασία Mann-Whitney 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 PTC+HT. Ομοίως με την προηγούμενη δοκιμασία, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων των TSH ( $1,71 \pm$

$1,37$   $\mu\text{IU/mL}$ ,  $p=0,031$ ), Anti-Tg ( $80,97 \pm 14,24$   $\text{IU/mL}$ ,  $p<0,001$ ) και Anti-TPO ( $176,03 \pm 27,18$   $\text{IU/mL}$ ,  $p<0,001$ ) στους ασθενείς με συννοσηρότητα. Παράλληλα βρέθηκε ότι οι ασθενείς με PTC+HT αφενός έχουν όγκους μικρότερου μεγέθους ( $0,70 \pm 0,25$  εκ.,  $p=0,015$ ) και αφετέρου έχουν μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου ( $44,31 \pm 13,56$  έτη,  $p<0,001$ ) (Πίνακας 4, Εικόνες 1β, 2β, 3β, 4 και 5).

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με τη δοκιμασία  $\chi^2$  λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα των ασθενών που έπασχαν από PTC και PTC+HT (Πίνακας 5). Αρχικά παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με συννοσηρότητα ήταν γυναίκες ( $37,1\%$ ,  $p=0,023$ ), καθώς και ότι το  $66,7\%$  των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες είχαν PTC+HT ( $p=0,002$ ). Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών με διήθηση κάψας ( $57,1\%$ ) ανήκε στην ομάδα αυτών που έπασχαν από PTC+HT ( $p=0,032$ ), παρόλο που εξωθυροειδική επέκταση παρατηρείται κυρίως ( $86,7\%$ ) σε ασθενείς με PTC μόνο ( $p=0,015$ ). Οι υπόλοιπες συσχετίσεις δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα.



**Εικόνα 1.** (α): Συσχέτιση της συγκέντρωσης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και με συννοσηρότητα από τις δύο νόσους (PTC+HT). (β): Συσχέτιση της συγκέντρωσης της TSH στους ασθενείς με PTC και με PTC+HT. Σημείωση: η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο.

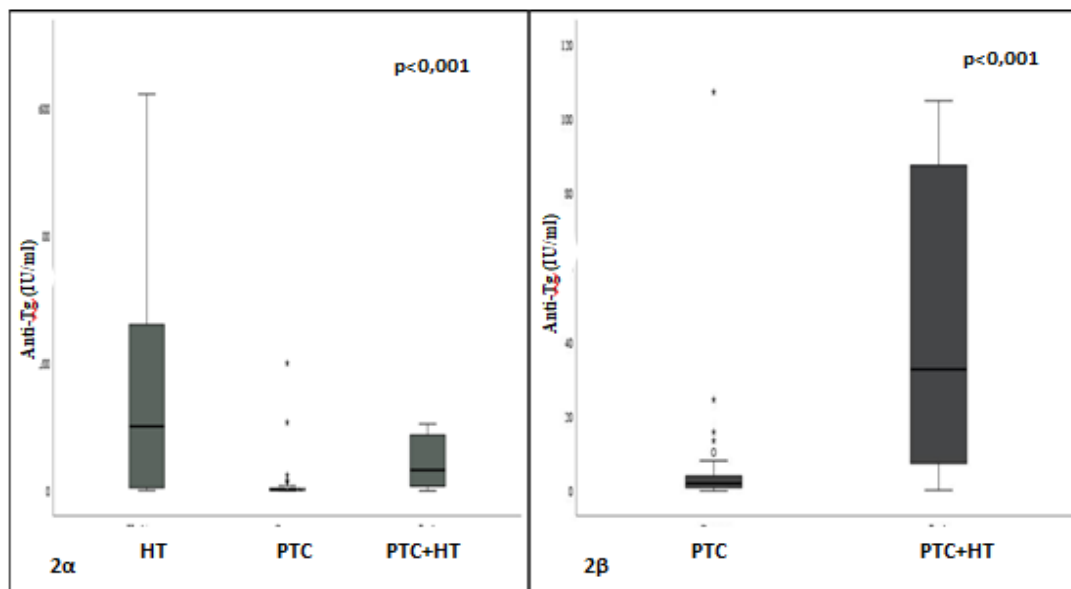
**Πίνακας 3.** Συσχέτιση κλινικοπαθολογικών δεικτών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων ασθενών με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και με συννοσηρότητα από τις δύο νόσους (PTC+HT), που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σημείωση: \*, αφορά στον αριθμό των περιστατικών. Συντμήσεις: Anti-Tg, αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα· Anti-TPO, αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης· FT3, ελεύθερη T3· FT4, ελεύθερη T4· PTH, παραθορμόνη· T3, τριωδοθυρονίνη· T4, θυροξίνη· TSH, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	N*	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ± ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΔΙΑΜΕΣΟΣ	ΤΙΜΗ ρ
<b>Εντόπιση PTC / HT στο δεξιό θυρεοειδικό λοβό</b>				>0,05
HT	9	0,60 ± 0,28	0,60	
PTC	44	0,53 ± 0,50	0,45	
PTC+HT	13	2,10 ± 1,13	2,10	
<b>Εντόπιση PTC / HT στον αριστερό θυρεοειδικό λοβό</b>				>0,05
HT	9	1,10 ± 0,42	1,10	
PTC	35	0,34 ± 0,33	0,27	
PTC+HT	12	0,33 ± 0,04	0,33	
<b>Αριθμός λεμφαδένων θυρεοειδούς</b>				>0,05
HT	14	1,50 ± 0,71	1,50	
PTC	43	2,50 ± 1,29	2,50	
PTC+HT	18	2,50 ± 2,12	2,50	
<b>Μείζων διάμετρος λεμφαδένων (εκ.)</b>				>0,05
HT	10	0,15 ± 0,07	0,15	
PTC	31	0,18 ± 0,08	0,17	
PTC+HT	14	0,16 ± 0,19	0,16	
<b>Επίπεδα T3 (ng/mL)</b>				>0,05
HT	18	0,95 ± 0,21	1,00	
PTC	65	0,99 ± 0,13	0,96	
PTC+HT	28	1,11 ± 0,39	1,00	
<b>Επίπεδα T4 (μg/dL)</b>				>0,05
HT	18	8,55 ± 2,21	8,34	
PTC	64	8,13 ± 1,44	7,86	
PTC+HT	28	7,43 ± 1,84	7,39	
<b>Επίπεδα TSH (μIU/mL)</b>				<b>0,002</b>
HT	18	2,11 ± 1,67	1,65	
PTC	67	0,81 ± 0,65	0,63	
PTC+HT	29	1,73 ± 1,48	1,14	
<b>Επίπεδα FT3 (pg/mL)</b>				>0,05
HT	18	2,81 ± 0,40	2,87	
PTC	62	2,73 ± 0,45	2,71	
PTC+HT	27	2,90 ± 0,73	2,74	
<b>Επίπεδα FT4 (ng/dL)</b>				>0,05
HT	18	1,14 ± 0,27	1,11	
PTC	63	1,06 ± 0,16	1,05	

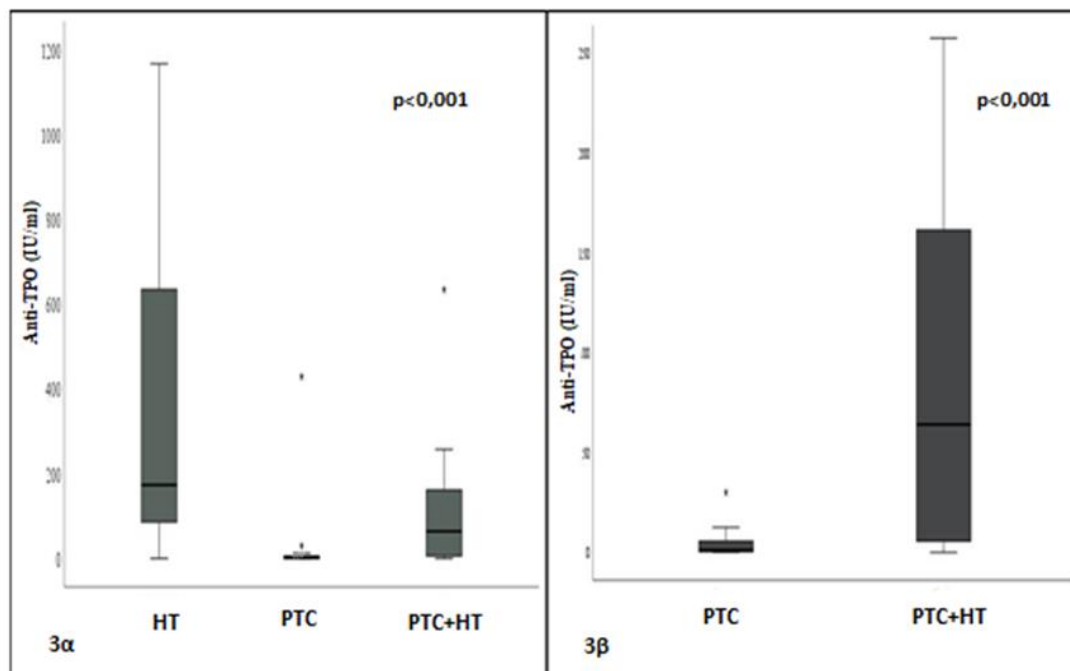
PTC+HT	28	0,95 ± 0,22	0,92	
<b>Επίπεδα Anti-Tg (IU/mL)</b>				<b>&lt;0,001</b>
HT	18	237,99 ± 33,15	101,40	
PTC	62	8,14 ± 4,24	2,04	
PTC+HT	29	83,30 ± 17,51	43,90	
<b>Επίπεδα Anti-TPO (IU/mL)</b>				<b>&lt;0,001</b>
HT	18	631,29 ± 27,25	173,62	
PTC	62	10,44 ± 2,78	1,25	
PTC+HT	30	176,41 ± 19,24	64,10	
<b>Επίπεδα PTH (pg/mL)</b>				<b>&gt;0,05</b>
HT	18	60,25 ± 16,31	59,25	
PTC	61	59,84 ± 11,01	55,90	
PTC+HT	31	65,79 ± 9,81	61,00	

**Πίνακας 4.** Συσχέτιση κλινικοπαθολογικών δεικτών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και αυτών με συννοσηρότητα από PTC και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (PTC+HT), που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σημείωση: \*, αφορά στον αριθμό των περιστατικών. Συντμήσεις: Anti-Tg, αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα· Anti-TPO, αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης· TSH, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	N*	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ± ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΔΙΑΜΕΣΟΣ	ΤΙΜΗ ρ
<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 παραθυρεοειδούς (εκ.)</b>				
PTC	13	0,49 ± 0,15	0,40	<b>&gt;0,05</b>
PTC+HT	5	0,34 ± 0,19	0,30	
<b>Ηλικία εμφάνισης PTC (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 όγκου (γρ.)</b>				
PTC	64	36,84 ± 15,50	26,00	<b>&gt;0,05</b>
PTC+HT	27	68,48 ± 21,74	22,00	
<b>Επίπεδα 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>Επίπεδα 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>Επίπεδα 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	

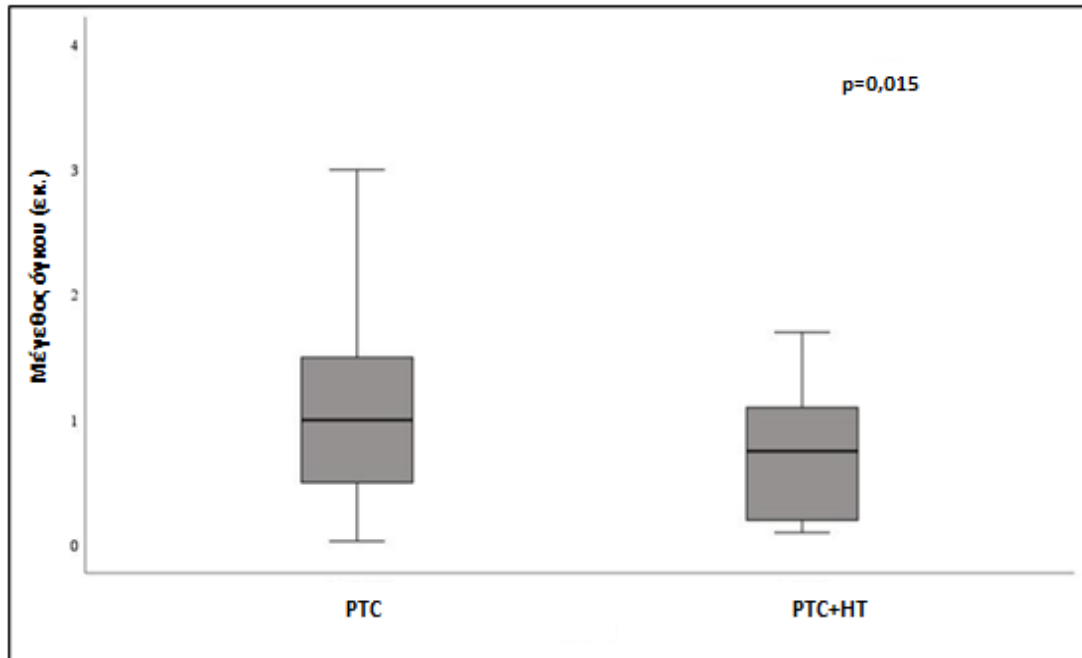


**Εικόνα 2.** (α): Συσχέτιση της συγκέντρωσης των αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων (Anti-Tg) στους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και με συννοσηρότητα από τις δύο νόσους (PTC+HT). (β): Συσχέτιση της συγκέντρωσης των Anti-Tg στους ασθενείς με PTC και με PTC+HT. Σημείωση: η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο.

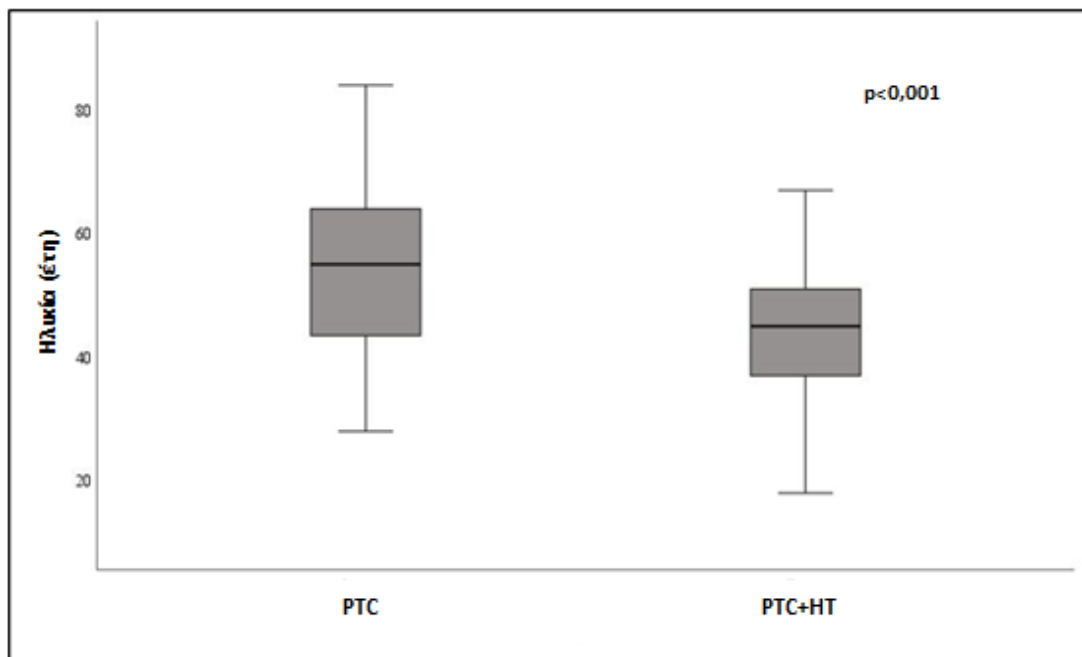


**Εικόνα 3.** (α): Συσχέτιση της συγκέντρωσης των αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (Anti-TPO) στους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και με συννοσηρότητα από τις δύο νόσους (PTC+HT). (β): Συσχέτιση της συγκέντρωσης των Anti-TPO στους ασθενείς με PTC και με PTC+HT. Σημείωση: η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο.





**Εικόνα 4.** Συσχέτιση του μεγέθους του όγκου στους ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και σε αυτούς με συννοσηρότητα από PTC και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (PTC+HT). Σημείωση: η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο



**Εικόνα 5.** Συσχέτιση της ηλικίας έναρξης της καρκινικής νόσου στους ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και σε αυτούς με συννοσηρότητα από PTC και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (PTC+HT). Σημείωση: η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο. Σημείωση: η έντονη μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεσο.

**Πίνακας 5.** Συσχέτιση κλινικοπαθολογικών δεικτών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC) και αυτών με συννοσηρότητα από PTC και θυρεοειδίτιδα Hashimoto (PTC+HT), που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σημείωση: \*, αφορά στον αριθμό των περιστατικών. Συντμήσεις: FT3, ελεύθερη T3· FT4, ελεύθερη T4· PTH, παραθορμόνη· T3, τριωδοθυρονίνη· T4, θυροξίνη.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	N*	PTC (%)	PTC+HT (%)	ΤΙΜΗ p
<b>Φύλο</b>				
Ανδρας	26	23 (88,5%)	3 (11,5%)	0,023
Γυναίκα	70	44 (62,9%)	26 (37,1%)	
<b>Διήθηση λεμφαδένων</b>				
Όχι	52	42 (80,8%)	10 (19,2%)	0,002
Ναι	12	4 (33,3%)	8 (66,7%)	
<b>Ανοσοϊστοχημική χρώση ΗΒΜΕ 1</b>				
Αρνητική	4	1 (25%)	3 (75%)	0,061
Θετική	80	60 (75%)	20 (25%)	
<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%)	>0,05
Ναι	2	1 (50%)	1 (50%)	
<b>Διήθηση εγχειρητικών ορίων</b>				
Όχι	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	>0,05
Ναι	2	2 (100%)	0 (0%)	
<b>Εξωθυρεοειδική επέκταση</b>				
Όχι	38	22 (57,9%)	16 (42,1%)	0,015
Ναι	30	26 (86,7%)	4 (13,3%)	
<b>Διήθηση κάψας</b>				
Όχι	47	35 (74,5%)	12 (25,5%)	0,032
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%)	
<b>Στάδιο PTC</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 (-)	
II (≥55 ετών)	6	3 (50%)	3 (50%)	
<b>Επίπεδα T3 (ng/mL)</b>				
Ελαττωμένα	1	0 (0%)	1 (100%)	0,09
Φυσιολογικά	93	66 (71%)	27 (29%)	

Αυξημένα	1	0 (0%)	1 (100%)	
<b>Επίπεδα T4 (µg/dL)</b>				
Ελαττωμένα	2	1 (50%)	1 (50%)	>0,05
Φυσιολογικά	89	62 (69,7%)	27 (30,3%)	
Αυξημένα	3	3 (100%)	0 (0%)	
<b>Επίπεδα FT3 (pg/mL)</b>				
Ελαττωμένα	1	0 (0%)	1 (100%)	>0,05
Φυσιολογικά	90	65 (72,2%)	25 (27,8%)	
Αυξημένα	2	1 (50%)	1 (50%)	
<b>Επίπεδα FT4 (ng/dL)</b>				
Ελαττωμένα	1	0 (0%)	1 (100%)	>0,05
Φυσιολογικά	90	63 (70%)	27 (30%)	
Αυξημένα	2	1 (50%)	1 (50%)	
<b>Επίπεδα PTH (pg/mL)</b>				
Ελαττωμένα	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	>0,05
Φυσιολογικά	53	34 (64,15%)	19 (35,85%)	
Αυξημένα	31	20 (64,51%)	11 (35,49%)	

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το PTC είναι η πιο συχνή ενδοκρινής κακοήθεια με τη συχνότητα εμφάνισής της να αυξάνεται συνεχώς και γρήγορα [9]. Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου αντιπροσωπεύει περίπου το 80% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του θυρεοειδούς και κατατάσσεται στους καλά διαφοροποιημένους καρκίνους, χαρακτηριζόμενος από δείκτες ευμενούς πρόγνωσης σε αντίθεση με άλλους τύπους καρκίνου του συγκεκριμένου αδένου [10]. Βασικοί παράγοντες κινδύνου του PTC είναι η έκθεση στην ακτινοβολία [9] και η επάρκεια ιωδίου. Ωστόσο, ακόμα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστοι οι παθογενετικοί του μηχανισμοί. Λόγω του υψηλού επιπολασμού της νόσου, η παθοφυσιολογία του PTC ερευνάται εντατικά και μέχρι στιγμής έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις σχετικά με τους καρκινογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνιση του. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι συγκεκριμένες γενετικές αλλαγές, είτε με τη μορφή σημειακών μεταλλάξεων είτε με τη μορφή πιο εκτεταμένων βλαβών, μπορούν να σχετίζονται με την εμφάνιση αυτού του τύπου καρκίνου. Για παράδειγμα σημειακές μεταλλάξεις των *BRAF* και *RAS* καθώς και ανακατατάξεις των ογκογονιδίων *RET/PTC* παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με PTC και πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην εμφάνιση αλλά και στην εξέλιξη αυτού του

τύπου καρκίνου [11]. Επιπλέον, ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι η χρόνια φλεγμονή είναι ένας βασικός παθογενετικός μηχανισμός του καρκίνου [12,13] και ασφαλώς το PTC δεν αποτελεί εξαίρεση. Για αυτόν τον λόγο τα τελευταία χρόνια μελετάται εντατικά [14-17] ο πιθανός ρόλος της αυτοάνοσης λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας, αλλιώς γνωστή και σαν HT, ως αιτιολογικός παράγοντας του PTC. Η HT αποτελεί τον πιο κοινό τύπο θυρεοειδίτιδας αλλά και αυτοάνοσης ενδοκρινούς διαταραχής. Όμοια με το PTC, η HT εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά σε περιοχές με αυξημένες ποσότητες ιωδίου [18,19] και ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού σε τέτοιες περιοχές [20]. Ιστολογικά, η HT χαρακτηρίζεται από διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένου και μπορεί να είναι πρωτοπαθής (όπου η αιτία είναι άγνωστη) ή δευτερογενής (οπότε από αποδίδεται σε ιατρογενείς αιτίες όπως είναι για παράδειγμα η λήψη ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων) [2]. Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1950 ο επιπολασμός της HT ήταν χαμηλός, ωστόσο τα τελευταία χρόνια τα ποσοστά εμφάνισης της εμφανίζουν μία συνεχώς ανοδική πορεία και μάλιστα σήμερα η HT κατατάσσεται μεταξύ των πιο κοινών αυτοάνοσων νοσημάτων [21].

Όπως προαναφέρθηκε, αρκετές μελέτες περιγράφουν την πιθανή σχέση ανάμεσα σε αυτές τις

δύο διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος, με την πρώτη να δημοσιεύεται μόλις το 1955 από τους Dailey και συν. [22]. Έτσι, κατά καιρούς έχει αναφερθεί αφενός μία σημαντική αύξηση των ποσοστών εμφάνισης του PTC σε ασθενείς με HT και αφετέρου ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς παρατηρείται εμφάνιση λιγότερο επιθετικού PTC [23-25]. Πράγματι έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με HT και PTC έχουν οζίδια μικρότερου μεγέθους και χαρακτηρίζονται από χαμηλά ποσοστά διήθησης των γειτονικών λεμφαδένων. Αν και η συσχέτιση ανάμεσα σε αυτές τις δύο νόσους είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί η ύπαρξη κάποιας αιτιολογικής συσχέτισης. Αναλυτικότερα, είναι επιβεβαιωμένο ότι οι HT και PTC μοιράζονται αρκετά κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται τα υψηλά ποσοστά επιπολασμού, η εμφάνιση τους κυρίως σε γυναίκες ή σε άτομα που εκτίθενται σε ακτινοβολία ή σε άτομα που κατοικούν σε περιοχές με αυξημένη συγκέντρωση ιωδίου [26]. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μόνο υποθέσεις για τους πιθανούς μηχανισμούς που οδηγούν από την HT στην ανάπτυξη του PTC. Μία τέτοια υπόθεση βασίζεται στο γεγονός ότι και στις δύο ασθένειες έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις ή/και δυσλειτουργία σε κοινά γονίδια τα οποία εμπλέκονται στο οξειδωτικό στρες, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης, καθώς και στην επιδιόρθωση του DNA [27]. Μία επιπλέον ισχυρή υπόθεση είναι η αδιαμφισβήτητη σχέση ανάμεσα στην φλεγμονή και στην ανάπτυξη του καρκίνου [28]. Εν ολίγοις, όταν κάποιος ιστός καταστρέφεται, συγκεντρώνονται στην περιοχή της βλάβης φλεγμονώδη κύτταρα τα οποία απελευθερώνουν ROS και φλεγμονώδεις κυτοκίνες, τα οποία με τη σειρά τους από κοινού λειτουργούν σαν σηματοδοτικά μόρια που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιδιόρθωση καθώς και τη δημιουργία ενός χρόνιου φλεγμονώδους περιβάλλοντος [29]. Οι ROS/RNS (ROS / reactive nitrogen species) που σχηματίζονται σε αυτό το περιβάλλον μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο DNA, οι οποίες αποτελούν έναν βασικό παθογενετικό μηχανισμό του καρκίνου. Παράλληλα οι ROS/RNS προκαλούν σημαντικές βλάβες και σε άλλα βιομόρια όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια [12]. Υπό αυτές τις συνθήκες οι ROS/RNS μαζί με διάφορους προφλεγμονώδεις παράγοντες επηρεάζουν την δράση της DNA μεθυλοτρανσφεράσης 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) με τέτοιο τρόπο ώστε να ενισχύεται η μεθυλίωση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και μορίων τύπου miRNA [30].

Αναφορικά με το μικροπεριβάλλον που σχηματίζεται στην HT, αυτό χαρακτηρίζεται από τη διήθηση λεμφοκυττάρων και άλλων ανοσολογικών

κυττάρων από ουσίες, όπως διάφορες χημειοκίνες, κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες, οι οποίες αποτελούν βασικά συστατικά των μηχανισμών που εμπλέκονται στον κυτταρικό κακοήγη μετασχηματισμό και στην εξέλιξη του όγκου [31]. Επίσης, το ανοσολογικό μικροπεριβάλλον του θυρεοειδούς επηρεάζεται από τρεις παράγοντες και συγκεκριμένα την ορμόνη TSH, τις ROS και το ιώδιο [14]. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της TSH στον ορό συσχετίζονται ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς, ενώ παράλληλα τα επίπεδα της TSH μαζί με αυτόανοσία του θυρεοειδούς αποτελούν ανεξάρτητο και ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου [32,33].

Λαμβάνοντας συνεπώς υπόψη τα μέχρι τώρα πειραματικά δεδομένα, τα οποία είναι αντικρουόμενα τόσο για τη συσχέτιση αυτών των δύο νόσων όσο και για την προγνωστική αξία της HT, η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση αυτών των δύο ερωτημάτων. Έτσι, για αυτούς τους σκοπούς επιλέχθηκαν 114 ασθενείς εκ των οποίων 67 έπασχαν από PTC, 29 από HT-PTC και 18 μόνο από HT. Στο σύνολο των ασθενών προσδιορίστηκαν ποσοτικά οι κυκλοφορούσες στον ορό θυρεοειδικές ορμόνες και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα με τη μέθοδο CMIA, ενώ εφαρμόστηκε σε μολεculογικές τομές η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη HBME 1. Τέλος έγινε πλήρης καταγραφή δημογραφικών, κλινικοπαθολογικών και κλινικοεργαστηριακών δεδομένων, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια στην στατιστική ανάλυση για τη διερεύνηση των ζητούμενων συσχετισμών.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis (Πίνακας 3, Εικόνες 1α, 2α και 3α) αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με PTC εμφάνισαν τις χαμηλότερες τιμές για την TSH και τα αυτοαντισώματα Anti-Tg και Anti-TPO, ενώ υψηλότερες τιμές αυτών των δεικτών παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που πάσχουν από HT. Η παρατηρούμενη διακύμανση στα επίπεδα των TSH, Anti-Tg και Anti-TPO στις τρεις κατηγορίες ασθενών που μελετήθηκαν είναι στατιστικά σημαντική. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και όταν στην στατιστική ανάλυση συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς που πάσχουν μόνο από PTC και αυτοί που πάσχουν από PTC+HT. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων των TSH, Anti-Tg και Anti-TPO στους ασθενείς με PTC+HT (Πίνακας 4, Εικόνες 1β, 2β και 3β). Μία πιθανή εξήγηση των διαφορών αυτών είναι ότι η HT αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα του αδένος που οδηγεί στην σταδιακή καταστροφή του και δημιουργεί ένα ιδιαίτερο ανοσο-μικροπεριβάλλον εντός του αδένος. Έτσι, αναφορικά με τα Anti-Tg και Anti-

ΤΡΟ, φαίνεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεση της ΗΤ μέσω μηχανισμών κυτταροτοξικότητας που εξαρτώνται από το συμπλήρωμα [34], γεγονός που εξηγεί την αυξημένη συγκέντρωσή τους στους ασθενείς με ΗΤ. Μάλιστα η σύγκριση των επιπέδων των αυτο-αντισωμάτων μεταξύ των ασθενών με ΗΤ και αυτών με PTC+HT δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, υποδεικνύοντας ότι η αύξηση τους στους πάσχοντες από PTC+HT πιθανόν να οφείλεται στην ΗΤ και όχι σε κάποιο μηχανισμό καρκινογένεσης. Παρόλα αυτά, σε μελέτες έχει βρεθεί πως τα Anti-Tg αντισώματα εκφράζουν διαφορετικά μοτίβα επιτόπων σε ασθενείς με PTC+HT σε σχέση με τους πάσχοντες από PTC μόνο. Αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη δύο διαφορετικών μηχανισμών αυτοανοσίας που εμπλέκονται: ο ένας σχετίζεται με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και ο άλλος με ανοσοαντίδραση του οργανισμού που σχετίζεται με το PTC [35].

Σε ότι αφορά στην TSH, τα αυξημένα επίπεδα της είναι ένα κλασικό βιοχημικό εύρημα στους ασθενείς με ΗΤ. Η προοδευτική μείωση της λειτουργίας του αδένου λόγω των αυτοάνοσων μηχανισμών που ενεργοποιούνται στην ΗΤ, οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων της TSH στον ορό. Από πολλούς η αύξηση αυτή θεωρείται ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός στην κατάστροφη του αδένου, καθώς η συγκεκριμένη ορμόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του αδένου και συγκεκριμένα στην αύξηση του αριθμού, του μεγέθους και της εκκριτικής δραστηριότητας των κυττάρων του αδένου, αυξάνοντας τη ροή του αίματος προς τον θυρεοειδή αδένου και ενισχύοντας την παραγωγή και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών [36]. Επιπλέον, υπάρχουν πολλές μελέτες όπου μελετάται η συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της TSH και στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς, με τα αποτελέσματα ωστόσο να είναι αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα η πλειοψηφία αυτών των μελετών δείχνει ότι τα αυξημένα επίπεδα της TSH σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου [37,38], αρκετές είναι επίσης αυτές που αναφέρουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση [39,40] και μόλις μία που αναφέρει ότι η αύξηση των επιπέδων της TSH συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου [41]. Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι τα χαμηλά επίπεδα της TSH σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στις γυναίκες αλλά όχι στους άντρες, για τους οποίους ο κίνδυνος αυξάνεται όταν οι τιμές της TSH είναι μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές [42]. Όπως προαναφέρθηκε, η TSH είναι κομβικής σημασίας για τη λειτουργία του θυρεοειδούς και οι δράσεις της διαμεσολαβούνται κυρίως μέσω του μονοπατιού του cAMP, το οποίο σχετίζεται με την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών και τον

πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αδένου [43]. Ωστόσο, σωματικές μεταλλάξεις στα επιθηλιακά κύτταρα του αδένου μπορούν να ενεργοποιήσουν το μονοπάτι του cAMP, το οποίο καθώς εμπλέκεται στην κυτταρική αύξηση και την κλωνική επέκταση των κυττάρων, οδηγεί στο σχηματισμό ενός θυρεοειδούς αδενώματος το οποίο λειτουργεί αυτόνομα. Αυτό σημαίνει ότι αυτό το αδένωμα συνθέτει και εκκρίνει ορμόνες αυτόνομα, καταστέλλοντας έτσι τη φυσιολογική έκκριση της TSH [44]. Συνεπώς η συνεχής ενεργοποίηση του συγκεκριμένου μονοπατιού μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο δυναμικό καρκινογένεσης και ταυτόχρονα να εξηγεί τα χαμηλά επίπεδα της TSH που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων αποκάλυψε επίσης ότι οι ασθενείς με PTC+HT αφενός έχουν όγκους μικρότερου μεγέθους και αφετέρου μικρότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου (Πίνακας 4, Εικόνες 4 και 5). Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα συμφωνούν με αντίστοιχα άλλων μελετών. Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα πολλών μελετών συνηγορούν ότι οι ασθενείς με PTC+HT είναι συνήθως μικρότερης ηλικίας, γεγονός που συμβάλλει στην καλύτερη πρόγνωση αυτών των ασθενών [45-47]. Επίσης στην πλειοψηφία των μελετών αναφέρεται ότι οι PTC όγκοι σε ασθενείς με ΗΤ είναι μικρού μεγέθους, γεγονός που επίσης συμβάλλει στην καλύτερη πρόγνωση των περιστατικών αυτών. Συγκεκριμένα έχουν δημοσιευθεί 22 μελέτες οι οποίες μελετούν την επίδραση της συνύπαρξης PTC+HT στο μέγεθος του όγκου, εκ των οποίων οι 12 υποστηρίζουν ότι σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται στατιστικά σημαντικά μικρότερο μέγεθος όγκου [14,16,45,46,48,49]. Οι υπόλοιπες 10 υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ είναι ενδιαφέρον ότι καμία δεν αναφέρει ότι η συνύπαρξη των δύο νόσων σχετίζεται με όγκους μεγάλου μεγέθους [50].

Η δοκιμασία  $\chi^2$  αποκάλυψε επίσης ότι η πλειοψηφία των ασθενών με PTC+HT ήταν σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό γυναίκες ( $p=0,023$ , Πίνακας 5), το οποίο συμφωνεί με τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών που έχουν εξετάσει την κατανομή των συγκεκριμένων ασθενειών με βάση το φύλο. Μάλιστα μία μετα-ανάλυση των Lee και συν. [15] αναφέρει ότι η συνύπαρξη των δύο νόσων παρατηρείται στις 1.677 (23%) από τις 7.346 γυναίκες ασθενείς και σε 180 (11%) από τους 573 άνδρες ασθενείς. Βάσει αυτών των δεδομένων παρατηρείται μία μεγάλη συσχέτιση ανάμεσα στην συνύπαρξη των PTC+HT με το γυναικείο φύλο (OR=2,678, 95% CI: 1,755-4,087,  $p<0,001$ ) [15].

Η στατιστική ανάλυση έδειξε επίσης ότι το 66,7% των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες

είχαν PTC+HT ( $p=0,002$ ). Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί 22 μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση ανάμεσα στην συνύπαρξη των PTC+HT με τη διήθηση των γειτονικών λεμφαδένων. Στις έντεκα από αυτές δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των HT και των μη-πασχόντων από HT ασθενών με PTC, ενώ τρεις μελέτες υποστηρίζουν μείωση της παρουσίας διηθημένων λεμφαδένων στους PTC+HT ασθενείς. Μόνο μία μελέτη αναφέρει αύξηση της διήθησης των λεμφαδένων στους PTC+HT ασθενείς [50]. Επίσης τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Lee και συν. επίσης αναφέρουν ότι η συνύπαρξη των PTC+HT σχετίζεται με την απουσία διηθημένων λεμφαδένων ( $OR=1,287$ , 95% CI: 1,010-1,639,  $p=0,041$ ) [15]. Η απόκλιση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης από αυτά άλλων αντίστοιχων μελετών πιθανόν να μπορεί να αποδοθεί στο μικρό αριθμό ασθενών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, καθώς και στο γεγονός ότι το σύνολο των ασθενών με PTC ήταν αρχικών σταδίων (I και II).

Επιπρόσθετα, η πλειοψηφία των ασθενών με διήθηση κάψας (57,1%) ανήκε στην ομάδα αυτών που έπασχαν από PTC+HT ( $p=0,032$ ). Σε τέσσερις μελέτες έχει εξετασθεί η συσχέτιση της διήθησης της κάψας με την HT, αλλά τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα, στις δύο αναφέρεται μειωμένη συχνότητα διήθησης της κάψας σε ασθενείς με PTC+HT, ενώ στις υπόλοιπες δύο αναφέρεται αυξημένη διήθηση της κάψας ή απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς [50]. Τέλος, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε εξωθυροειδική επέκταση κυρίως σε ασθενείς με PTC μόνο (86,7%,  $p=0,015$ ). Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με ορισμένες μελέτες που κατέληξαν σε παρόμοια αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ασθενείς που έπασχαν από PTC+HT. Για παράδειγμα έχει αναφερθεί μειωμένη διήθηση των κεντρικών λεμφαδένων και λιγότερες υποτροπές και, παράλληλα, αυξημένη εξωθυροειδική επέκταση. Επίσης έχει παρατηρηθεί μειωμένη λεμφαδενική διήθηση, αλλά αυξημένη διήθηση της θυροειδικής κάψας [50].

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με την άποψη που έχει υποστηριχθεί από πολλές μελέτες, ότι το PTC, όταν συνυπάρχει με HT, είναι μια λιγότερο επιθετική νόσος με μικρότερους όγκους και χαμηλότερη συχνότητα εξωθυροειδικής επέκτασης. Επίσης τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν τη διαφορετική κατανομή ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Παρόλα αυτά η συνύπαρξη HT με PTC

συσχετίστηκε με αυξημένη διήθηση των περιφερικών λεμφαδένων και της θυροειδικής κάψας. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, αν και αντικρουόμενα, αποτελούν μία ενδιαφέρουσα ένδειξη και θα πρέπει ασφαλώς να ερμηνευθούν με προσοχή λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων ασθενών της ανομοιογένειας ορισμένων υπό ανάλυση παραμέτρων (όπως η ηλικία), αλλά και λόγω της έλλειψης δεδομένων για την ακριβή έναρξη της HT, αλλά και για την εξέλιξη της πορείας της νόσου μετεγχειρητικά. Οι προαναφερθέντες περιορισμοί δεν μας επιτρέπουν με εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και επιβάλλουν την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων από άλλες ανεξάρτητες μελέτες, ο σχεδιασμός των οποίων θα επιλύσει αυτά τα ζητήματα.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αυτή η ερευνητική εργασία υποστηρίχθηκε από το νοσοκομείο μελέτης (Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο) και συγκεκριμένα από το Παθολογοανατομικό Τμήμα του νοσοκομείου.





## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

Received: 02 October 2024 | Revised: 11 October 2024 | Accepted: 11 October 2024 | Published: 05 November 2024

Open Access | RESEARCH REPORT

## Clinicopathological and molecular markers for the identification of Hashimoto's thyroiditis as a possible predisposing and prognostic factor of papillary thyroid carcinoma

Stavroula Daskalaki<sup>1,2,\*</sup> , Georgia Kafiri<sup>1</sup>, Maria Venetikou<sup>2</sup>, Apostolos Beloukas<sup>2</sup> , Athina Kladi-Skandali<sup>3</sup> , Fragkiski Anthouli-Anagnostopoulou<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Pathological Anatomy Laboratory, Hippokration General Hospital, Athens, Greece

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Caring Sciences, University of West Attica, Athens, Greece

<sup>3</sup>Second Department of Internal Medicine, Section of Medical Oncology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

\*corresponding author: Stavroula Daskalaki, 35 Rethimnis str., Agios Dimitrios, Attica, 17342, Greece; Tel.: +30-6977888477; email: [sdaskalaki@uniwa.gr](mailto:sdaskalaki@uniwa.gr)

**ABSTRACT**

**Background:** The papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid cancer, while Hashimoto's thyroiditis (HT) is 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. **Aim:** The aim of the present study was to evaluate histopathological and clinical data obtained from patients with HT, PTC, and PTC+HT so as to investigate the possible association of HT with PTC. **Methodology:** The study's cohort consisted of 114 patients (67 PTC, 29 PTC+HT, and 18 HT patients). A full record of their clinicopathological and clinical laboratory data was followed by extensive statistical analysis in order to reveal possible correlations between the existence of each disease and various clinicopathological parameters. The study was conducted from 2019 to 2023 at the Hippokraton General Hospital of Athens (Greece). **Results:** A significant increase in the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH;  $p=0.031$ ), anti-thyroglobulin antibodies (Anti-Tg;  $p<0.001$ ), and anti-thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO;  $p<0.001$ ) was observed in the PTC+HT group. These patients also have smaller tumors ( $p=0.015$ ) and a younger age of disease onset ( $p<0.001$ ), while the majority of PTC+HT patients were women ( $p=0.023$ ) and had infiltrated lymph nodes ( $p=0.002$ ). Furthermore, the majority of patients with infiltration of the capsule belonged to the PTC+HT group (57.1%;  $p=0.032$ ). **Conclusion:** PTC+HT represents a less aggressive clinical state, as good prognostic markers of PTC correlate with the presence of HT. In PTC+HT patients, the PTC tends to have early onset age and the primary tumor is often small, while the majority of PTC+HT patients are women.

**KEYWORDS**

Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, molecular markers, clinicopathological features, risk factors, prognostic marker

**How to cite this article:** Daskalaki S., Kafiri G., Venetikou M., Beloukas A., Kladi-Skandali A., Anthouli-Anagnostopoulou F.: Clinicopathological and molecular markers for the identification of Hashimoto's thyroiditis as a possible predisposing and prognostic factor of papillary thyroid carcinoma. *Eπιθεωρησε Klin. Farmakol. Farmakokinet.* 42(2-3): 43-59 (2024).  
DOI: [10.61873/JXUF8584](https://doi.org/10.61873/JXUF8584)



**Copyright:** © 2024 The author(s)

This is an open access article published under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (CC BY) license.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- McLeod D. S., Cooper D. S.: The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 42(2): 252-265 (2012).  
DOI: [10.1007/s12020-012-9703-2](https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2)
- Caturegli P., De Remigis A., Rose N. R.: Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.* 13(4-5): 391-397 (2014).  
DOI: [10.1016/j.autrev.2014.01.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007)
- Casella C., Fusco M.: Thyroid cancer. *Epidemiol. Prev.* 28(s2): 88-91 (2004).
- Uhlirava B., Hajtman A.: Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 84(6): 729-735 (2018).  
DOI: [10.1016/j.bjorl.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.012)
- Liang J., Zeng W., Fang F., Yu T., Zhao Y., Fan X., et al.: Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 37(5): 393-400 (2017).  
DOI: [10.14639/0392-100X-1709](https://doi.org/10.14639/0392-100X-1709)
- Trovato M., Giuffrida G., Seminara A., Fogliani S., Cavallari V., Ruggeri R. M., et al.: Coexistence of diffuse large B-cell lymphoma and papillary thyroid carcinoma in a patient affected by Hashimoto's thyroiditis. *Arch. Endocrinol. Metab.* 61(6): 643-646 (2017).  
DOI: [10.1590/2359-3997000000313](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000313)
- Moon S., Chung H. S., Yu J. M., Yoo H. J., Park J. H., Kim D. S., et al.: Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: a meta-analysis of observational studies. *Endocrinol. Metab. (Seoul)* 33(4): 473-484 (2018).  
DOI: [10.3803/EnM.2018.33.4.473](https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.473)
- Molnár C., Molnár S., Bedekovics J., Mokánszki A., Gyórfy F., Nagy E., et al.: Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyroiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis. *Pathol. Oncol. Res.* 25(3): 1191-1197 (2019).  
DOI: [10.1007/s12253-019-00580-w](https://doi.org/10.1007/s12253-019-00580-w)
- Abdullah M. I., Junit S. M., Ng K. L., Jayapalan J. J., Karikalan B., Hashim O. H.: Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int. J. Med. Sci.* 16(3): 450-460 (2019).  
DOI: [10.7150/ijms.29935](https://doi.org/10.7150/ijms.29935)
- Campos L. A., Picado S. M., Guimarães A. V., Ribeiro D. A., Dedivitis R. A.: Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 78(6): 77-80 (2012).  
DOI: [10.5935/1808-8694.20120037](https://doi.org/10.5935/1808-8694.20120037)
- Zou M., Baitei E. Y., Alzahrani A. S., BinHumaid F. S., Alkhafaji D., Al-Rijjal R. A., et al.: Concomitant RAS, RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 24(8): 1256-1266 (2014).  
DOI: [10.1089/thy.2013.0610](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0610)



12. Murata M.: Inflammation and cancer. *Environ. Health Prev. Med.* 23(1): 50 (2018).  
DOI: [10.1186/s12199-018-0740-1](https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1)
13. Malhab L. J. B., Saber-Ayad M. M., Al-Hakm R., Nair V. A., Paliogiannis P., Pintus G., *et al.*: Chronic inflammation and cancer: the role of endothelial dysfunction and vascular inflammation. *Curr. Pharm. Des.* 27(18): 2156-2169 (2021).  
DOI: [10.2174/1381612827666210303143442](https://doi.org/10.2174/1381612827666210303143442)
14. Lun Y., Wu X., Xia Q., Han Y., Zhang X., Liu Z., *et al.*: Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 148(3): 396-402 (2013).  
DOI: [10.1177/0194599812472426](https://doi.org/10.1177/0194599812472426)
15. Lee J. H., Kim Y., Choi J. W., Kim Y. S.: The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 168(3): 343-349 (2013).  
DOI: [10.1530/EJE-12-0903](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0903)
16. Girardi F. M., Barra M. B., Zettler C. G.: Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 81(3): 283-287 (2015).  
DOI: [10.1016/j.bjorl.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.04.006)
17. Zhu Y., Zheng K., Zhang H., Chen L., Xue J., Ding M., *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.* 37(6): 8037-8045 (2016).  
DOI: [10.1007/s13277-015-4706-2](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4706-2)
18. 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.* 28(7): 1034-1038 (2007).
19. Williams E. D., Doniach I., Bjarnason O., Michie W.: Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 39(1): 215-222 (1977).
20. Fiore E., Rago T., Latrofa F., Provenzale M. A., 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* 18(4): 429-437 (2011).  
DOI: [10.1530/ERC-11-0028](https://doi.org/10.1530/ERC-11-0028)
21. 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.* 42(1): 45-52 (2019).  
DOI: [10.1007/s40618-018-0882-4](https://doi.org/10.1007/s40618-018-0882-4)
22. Dailey M. E., Lindsay S., Skahen R.: Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch. Surg.* 70(2): 291-297 (1955).  
DOI: [10.1001/archsurg.1955.01270080137023](https://doi.org/10.1001/archsurg.1955.01270080137023)
23. Silva de Moraes N., Stuart J., Guan H., Wang Z., Cibas E. S., Frates M. C., *et al.*: The impact of Hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytology and risk of thyroid cancer. *J. Endocr. Soc.* 3(4): 791-800 (2019).  
DOI: [10.1210/js.2018-00427](https://doi.org/10.1210/js.2018-00427)
24. Lai X., Xia Y., Zhang B., Li J., Jiang Y.: A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget* 8(37): 62414-62424 (2017).  
DOI: [10.18632/oncotarget.18620](https://doi.org/10.18632/oncotarget.18620)
25. Qu N., Zhang L., Lin D. Z., Ji Q. H., Zhu Y. X., Wang Y.: The impact of coexistent Hashimoto's thyroiditis on lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid microcarcinoma. *Tumour Biol.* 37(6): 7685-7692 (2016).  
DOI: [10.1007/s13277-015-4534-4](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4534-4)
26. Cunha L. L., Ferreira R. C., Marcello M. A., Vassallo J., Ward L. S.: Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer. *J. Thyroid Res.* 2011: 387062 (2011).  
DOI: [10.4061/2011/387062](https://doi.org/10.4061/2011/387062)
27. Subhi O., Schulten H. J., Bagatian N., Al-Dayini R., Karim S., Bakhashab S., *et al.*: Genetic relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *PLoS One* 15(6): e0234566 (2020).  
DOI: [10.1371/journal.pone.0234566](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234566)
28. Baniyash M., Sade-Feldman M., Kanterman J.: Chronic inflammation and cancer: suppressing the suppressors. *Cancer Immunol. Immunother.* 63(1): 11-20 (2014).  
DOI: [10.1007/s00262-013-1468-9](https://doi.org/10.1007/s00262-013-1468-9)
29. Khandia R., Munjal A.: Interplay between inflammation and cancer. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 119: 199-245 (2020).  
DOI: [10.1016/bs.apcsb.2019.09.004](https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.09.004)
30. Rokavec M., Öner M. G., Hermeking H.: Inflammation-induced epigenetic switches in cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 73(1): 23-39 (2016).  
DOI: [10.1007/s00018-015-2045-5](https://doi.org/10.1007/s00018-015-2045-5)
31. Pagano L., Mele C., Sama M. T., Zavattaro M., Caputo M., De Marchi L., *et al.*: Thyroid cancer phenotypes in relation to inflammation and autoimmunity. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* 23(12): 2267-2282 (2018).  
DOI: [10.2741/4705](https://doi.org/10.2741/4705)
32. Boi F., Pani F., Mariotti S.: Thyroid autoimmunity and thyroid cancer: review focused on cytological studies. *Eur. Thyroid J.* 6(4): 178-186 (2017).  
DOI: [10.1159/000468928](https://doi.org/10.1159/000468928)
33. Boi F., Minerba L., Lai M. L., Marziani B., Figus B., Spanu F., *et al.*: Both thyroid autoimmunity and in-



- creased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J. Endocrinol. Invest.* 36(5): 313-320 (2013).  
DOI: [10.3275/8579](https://doi.org/10.3275/8579)
34. Mikoś H., Mikoś M., Obara-Moszyńska M., Niedziela M.: The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol. Pol.* 65(2): 150-155 (2014).  
DOI: [10.5603/EP.2014.0021](https://doi.org/10.5603/EP.2014.0021)
35. Latrofa F., Ricci D., Vitti P., Prinzi A., Cambuli V. M., 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.)* 73(1): 110-113 (2010).  
DOI: [10.1111/j.1365-2265.2009.03748.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03748.x)
36. McLeod D. S.: Thyrotropin in the development and management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 43(2): 367-383 (2014).  
DOI: [10.1016/j.ecl.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.012)
37. Zafón C., Obiols G., Mesa J.: Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease: nodule size contribution. *Endocrinol. Nutr.* 62(1): 24-28 (2015).  
DOI: [10.1016/j.endonu.2014.06.002](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.002)
38. 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.* 59(11): 973-980 (2012).  
DOI: [10.1507/endocrj.ej12-0154](https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0154)
39. 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.* 105(4): 351-356 (2012).  
DOI: [10.1002/jso.22030](https://doi.org/10.1002/jso.22030)
40. Azizi G., Malchoff C. D.: Autoimmune thyroid disease: a risk factor for thyroid cancer. *Endocr. Pract.* 17(2): 201-209 (2011).  
DOI: [10.4158/EP10123.OR](https://doi.org/10.4158/EP10123.OR)
41. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C., Tsilidis K. K., Østergaard J. N., Overvad K., *et al.*: Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J. Natl Cancer Inst.* 106(6): dju097 (2014).  
DOI: [10.1093/jnci/dju097](https://doi.org/10.1093/jnci/dju097)
42. 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.* 26(8): 1209-1218 (2017).  
DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-16-0845](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0845)
43. Kimura T., Van Keymeulen A., Golstein J., Fusco A., Dumont J. E., Roger P. P.: Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of *in vitro* models. *Endocr. Rev.* 22(5): 631-656 (2001).  
DOI: [10.1210/edrv.22.5.0444](https://doi.org/10.1210/edrv.22.5.0444)
44. Paschke R., Ludgate M.: The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N. Engl. J. Med.* 337(23): 1675-1681 (1997).  
DOI: [10.1056/NEJM199712043372307](https://doi.org/10.1056/NEJM199712043372307)
45. Jeong J. S., Kim H. K., Lee C. R., Park S., Park J. H., Kang S. W., *et al.*: Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J. Korean Med. Sci.* 27(8): 883-889 (2012).  
DOI: [10.3346/jkms.2012.27.8.883](https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.8.883)
46. Yoon Y. H., Kim H. J., Lee J. W., Kim J. M., Koo B. S.: The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 269(3): 1013-1017 (2012).  
DOI: [10.1007/s00405-011-1732-6](https://doi.org/10.1007/s00405-011-1732-6)
47. Babli S., Payne R. J., Mitmaker E., Rivera J.: Effects of chronic lymphocytic thyroiditis on the clinicopathological features of papillary thyroid cancer. *Eur. Thyroid J.* 7(2): 95-101 (2018).  
DOI: [10.1159/000486367](https://doi.org/10.1159/000486367)
48. Liu X., Zhu L., Cui D., Wang Z., Chen H., Duan Y., *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: 769294 (2014).  
DOI: [10.1155/2014/769294](https://doi.org/10.1155/2014/769294)
49. 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.* 140(6): 1021-1026 (2014).  
DOI: [10.1007/s00432-014-1629-z](https://doi.org/10.1007/s00432-014-1629-z)
50. Osborne D., Choudhary R., Vyas A., Kampa P., Abbas L. F., Chigurupati H. D., *et al.*: Hashimoto's thyroiditis effects on papillary thyroid carcinoma outcomes: a systematic review. *Cureus* 14(8): e28054 (2022).  
DOI: [10.7759/cureus.28054](https://doi.org/10.7759/cureus.28054)