**ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΤΑΣΗΣ**

**Επιστημονική Περιοχή:** Εργαστηριακή Ιστολογία - Ιστοπαθολογία

**Λέξεις Κλειδιά:** Θυρεοειδίτιδα Hashimoto, Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς, κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, μοριακοί δείκτες, παράγοντας κινδύνου, πρόγνωση

**Πανεπιστήμιο/Τμήμα/Τομέας/Εργαστήριο:** Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων, Εργαστήριο Ιστολογίας - Ιστοπαθολογίας

Γλώσσα: Ελληνική

|  |
| --- |
| **ΤΙΤΛΟΣ ΠΡΟΤΙΝΟΜΕΝΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** Συσχετισμός της Θυρεοειδίτιδας Hashimoto (HT) με το Θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC): Κλινικοπαθολογικοί και μοριακοί δείκτες στη μελέτη για την ανάδειξη της HT ως πιθανό προδιαθεσικό αλλά και προγνωστικό δείκτη της νόσου |
| **Αναλυτική περιγραφή ερευνητικής πρότασης** |
| **Θυρεοειδής Αδένας**  Ο θυρεοειδής αδένας είναι από τους μεγαλύτερους στο ανθρώπινο σώμα. Εντοπίζεται στον πρόσθιο τράχηλο αποτελείται από δύο λοβούς οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους με μια λεπτή ζώνη θυρεοειδικού ιστού. Κάθε λοβός έχει πάχος 1-1.5 cm, πλάτος 1.5-2 cm και μήκος 2.5-4 cm. Βασική λειτουργία του θυρεοειδούς είναι η πρόσληψη ιωδίου μέσω της διατροφής και η αξιοποίηση του για την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών θυροξίνη Τ4 και Τ3. Στην σύνθεση των ορμονών αυτών συμμετέχουν οι πρωτεΐνες θυρεοσφαιρίνη (ΤG) και θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO) ενώ η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) ελέγχει όλα τα στάδια της σύνθεσης. Η βιολογική δράση των ορμονών αυτών τελείται από τα ελεύθερα μόρια τους (FT3, FΤ4) τα οποία συνδέονται με σχεδόν όλα τα κύτταρα όλων των ιστών του οργανισμού, τα επίπεδα τους στο αίμα είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την φυσιολογική λειτουργία όλων των συστημάτων (1-3, 4, 5, 6).  **Θυρεοειδίτιδα Hashimoto**  Η Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (αυτοάνοση ή χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα, HT) αποτελεί ένα από τα συχνότερα εμφανιζόμενα αυτοάνοσα νοσήματα, το πιο κοινό φλεγμονώδες νόσημα του θυρεοειδούς και την πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού στον γενικό πληθυσμό. Προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας αλλά εμφανίζει αυξημένη επίπτωση στις γυναίκες (7 φορές περισσότερο από ότι στους άνδρες) και είναι πιο συχνή στην μέση ηλικία (7, 8, 9).  Χαρακτηρίζεται από προοδευτική αντικατάσταση του υγιούς παρεγχύματος του θυρεοειδούς αδένα από λεμφοκύτταρα και ινώδη ιστό. Στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα (anti-Tg) και αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO). Η νόσος συνήθως εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό και στα αρχικά στάδια είναι ασυμπτωματική. Στην HT παρατηρείται σταδιακή απώλεια της λειτουργικότητας του θυρεοειδούς αδένα με συνέπεια οι ασθενείς να αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό, συχνά και βρογχοκήλη (9, 10).  Οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση της HT είναι γενετικοί και περιβαλλοντικοί. Στο γονίδιο της θυρεοσφαιρίνης εντοπίζονται πολλές σημειακές μεταλλάξεις οι οποίες συσχετίζονται και με την HT ενώ έχουν αναγνωρισθεί φυλετικές διαφορές στον εντοπισμό των μεταλλάξεων αυτών. Επίσης, μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί γονιδίων του HLA τάξης I και HLA τάξης II έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη αυτοάνοση θυρεοειδικής νόσου. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν είναι τα υψηλά επίπεδα ιωδίου και η έλλειψη σεληνίου, το κάπνισμα, το στρες, οι λοιμώξεις, φάρμακα, η κατανάλωση αλκοόλ και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (11, 12, 13, 14).  Κλινικά η Hashimoto γίνεται αντιληπτή όταν αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός. Οι ασθενείς με έκδηλο υποθυρεοειδισμό παρουσιάζουν συμπτώματα από σχεδόν όλα τα συστήματα ανάμεσα σε αυτά χρόνια κόπωση, έλλειψη ψυχικής διάθεσης, κατάθλιψη, μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, παραισθησίες, αρθραλγίες και βραδυκαρδία, δέρμα κρύο, τραχύ, ωχρό και οιδηματώδες . Η έλλειψη των θυρεοειδικών ορμονών μειώνει τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και προκαλεί δυσαπορρόφηση του φυλλικού οξέος, του σιδήρου και της βιταμίνης Β12 (9, 10, 15).  Η διάγνωση είναι κυρίως εργαστηριακή και συμπεριλαμβάνει την ανίχνευση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (anti-Tg και anti-TPO) στον ορό του ασθενούς, την μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών TSH και FT4 καθώς και απεικονιστικά με υπερηχογράφημα στο οποίο διαπιστώνεται η χαρακτηριστική ανομοιογενής απεικόνιση του θυρεοειδικού παρεγχύματος. Η θεραπεία της θυρεοειδίτιδας είναι συμπτωματική και συνίσταται στη χορήγηση θυροξίνης σε άτομα με αυξημένα επίπεδα TSH και σε δόσεις υποκατάστασης για μεγάλο χρονικό διάστημα (16).  **Θηλώδες Καρκίνωμα του θυρεοειδούς (PTC)**  Οι σημαντικότεροι τύποι καρκίνου του θυρεοειδούς είναι το Θηλώδες καρκίνωμα (ΡΤC), το Θυλακιώδες καρκίνωμα (FTC), το Μυελοειδές καρκίνωμα (MTC), ο Χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνος του θυρεοειδή (PDTC) και το Αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδή (ATCΤ).  Το θηλώδες καρκίνωμα (PTC) είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου, αντιπροσωπεύοντας το 75% έως 85% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του θυρεοειδή. Προέρχεται από τα θυλακιώδη κύτταρα, χαρακτηρίζεται από υψηλής διαφοροποίησης κύτταρα με θηλώδη αρχιτεκτονική και χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν το οβάλ, επιμηκυμένο σχήμα του πυρήνα καθώς και αυλακώσεις. Εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες με αναλογία 3:1 σε σχέση με τους άνδρες και πιο συγκεκριμένα στην ηλικιακή ομάδα 30-50 ετών. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκινώματος συνδέεται με την πρόσληψη ιωδίου σε κάθε περιοχή, με προδιαθεσικούς κληρονομικούς παράγοντες και με προηγούμενη έκθεση σε ακτινοβολία. Επίσης απαντάται και σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (17).  Συχνά οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και εμφανίζουν την πρώτη εκδήλωση της νόσου στον τράχηλο, είτε με τη μορφή όζου στο θυρεοειδή είτε με τη μορφή διήθησης των τραχηλικών λεμφαδένων. Η διάγνωση της νόσου γίνεται με συνεκτίμηση του ιστορικού του ασθενούς, των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, του υπέρηχου του θυρεοειδούς και την λήψη βιοπτικού υλικού με παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNAC).  Η κλινικοπαθολογοανατομική σταδιοποίηση του όγκου γίνεται με τα κριτήρια TNM συμφωνά με την Αμερικάνικη επιτροπή κατά του καρκίνου (AJCC) και Διεθνή Ένωση κατά του καρκίνου (UICC) που βασίζονται στη διάμετρο του μεγαλύτερου όγκου (Τ) και στην ύπαρξη ή μη εξωθυρεοειδικής προσβολής, στη διήθηση ή μη των λεμφαδένων (Ν) και σε τυχόν απομακρυσμένες μεταστάσεις (Μ) που θα έχει δώσει (18, 19).  Η πρόγνωση της νόσου σχετίζεται με την σταδιοποίηση του όγκου, το φύλο και την ηλικία. Γενικά το θηλώδες καρκίνωμα έχει πολύ καλή πρόγνωση, ακόμα και πλήρη ίαση, συγκεκριμένα το 90% των ασθενών έχουν δεκαετή επιβίωση. Από αυτούς περίπου το 15% έχουν υποτροπή της νόσου μετά τη πρώτη δεκαετία και η θνητότητα της νόσου προσεγγίζει το 5% (17).  Η θεραπεία του θηλώδους καρκινώματος συνήθως είναι η ολική θυρεοειδεκτομή ιδίως σε περιπτώσεις πολυεστιακού καρκίνου. Σε ορισμένες περιπιτώσεις συνιστάται η ολική λοβεκτομή ή η ημιθυρεοειδεκτομή. Τυπική θεραπευτική μέθοδος είναι η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου και θυροξίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (20).  **Συσχέτιση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto με το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς**  Η σχέση της HT και του PTC πρωτομελετήθηκε το 1955 από τότε πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για τον αν η συνύπαρξη τους είναι τυχαία ή αν ο ρόλος του HT στην ανάπτυξη του PTC είναι προδιαθεσικός, προστατευτικός ή επιβαρυντικός.  Έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες για τον μηχανισμό σύνδεσης των δυο νόσων. Η ΗΤ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση η οποία συνδέεται με την ανάπτυξη καρκίνου δεδομένης της βλάβης που προκαλείται στο κυτταρικό DNA μέσω της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) (21).  Η HT οδηγεί σε υποθυρεοειδισμό και ως εκ τούτου σε αυξημένα επίπεδα TSH. Tα αυξημένα επίπεδα της TSH επάγουν αποδεδειγμένα τον ταχύτερο πολλαπλασιαστικό ρυθμό των θυρεοειδικών κυττάρων γεγονός που υποδεικνύει την HT ως παράγοντα κίνδυνου για την ανάπτυξη PTC (22, 23, 24).  Συμπληρωματικά με τις παραπάνω υποθέσεις εργασίας και τα συμπεράσματα στα οποία οδηγούν για τον προδιαθεσικό ρόλο της HT στην ανάπτυξη του PTC και σε αντίθεση μαζί τους η συνύπαρξη της HT με το PTC φαίνεται να σχετίζεται με την καλύτερη έκβαση της νόσου, συγκεκριμένα μικρότερους και καλύτερα εστιασμένους όγκους, ηπιότερες λεμφαδενικές διηθήσεις, χαμηλότερα ποσοστά μεταστάσεων, αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης και μεγαλύτερο ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα. Η προστατευτική αυτή δράση της HT ίσως οφείλεται στην ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού που έχει κοινά σημεία και στις δύο νόσους. H Tg και η TPO αποτελούν τα κύρια αντιγόνα στόχους για την κυτταρική ανοσολογική απόκριση στην HT που οδηγεί και στην καταστροφή εν τέλει του θυρεοειδούς αδένα. Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και στο PTC όπου Tg και TPO αποτελούν επίσης αντιγονικούς στόχους είναι πιθανό λοιπόν πως τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα επιτίθενται τα καρκινικά κύτταρα ακριβώς όπως και στα υγιή (25, 24, 22).  Η μελέτη των μοριακών και γενετικών μηχανισμών ανέδειξε και άλλα ενδιαφέροντα και αδιευκρίνιστα σημεία που αφορούν την συνύπαρξη των δύο ασθενειών. Πιο αναλυτικά η μετάλλαξη του ογκογονιδίου BRAF V600E είναι γνωστό πως σχετίζεται με δυσμενή και επιθετικότερη εκδήλωση του PTC. Εντοπίζεται όμως σημαντικά σπανιότερα σε ασθενείς που το PTC συνυπάρχει με την HT ακόμη ένα γεγονός που ίσως συνηγορεί στην προστατευτική της δράση (26, 25).  Μια ιδιαίτερα σημαντική χρωμοσωμική μετατόπιση του ογκογονιδίου RET, που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα κινάσης τυροσίνης, είναι η RET/PTC αναδιάταξη η οποία εντοπίζεται στην πλειοψηφία των ιστών με HT χωρίς ανιχνεύσιμο PTC γεγονός που θα μπορούσε να συνδέει την ανάπτυξη καρκίνου με την ύπαρξη μακροχρόνιας φλεγμονής (26, 21, 23).  Τα παραπάνω καθιστούν τις μεταλλάξεις του σηματοδοτικού μονοπατιού των MAP κινασών ιδιαίτερα ενδιαφέρον και αδιευκρίνιστο πεδίο μελέτης όσο αφορά στη συσχέτιση της HT και του PTC. Tο ίδιο ισχύει και για το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/AKT που εμπλέκεται στην ισορροπία μεταξύ προ και αντι-αποπτωτικών κυτταρικών σημάτων άρα και με την καρκινογένεση και εμφανίζεται ιδιαίτερα ενεργοποιημένο με αυξημένη έκφραση σε ιστούς με HT και PTC. Ερευνητικά στοιχεία δείχνουν πως οι ασθενείς που νοσούν απο Hashimoto έχουν τριπλάσιες πιθανότητες να διαγνωσθούν με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς σε σχέση με αυτούς που δεν νοσούν. Η παραπάνω εκτίμηση στηρίζεται και από ανοσοιστοχημικά ευρήματα που καταδεικνύουν αυξημένη έκφραση των φωσφορυλιωμένων κινασών Akt, Akt1 και Akt2 σε ιστικές περιοχές με HT και PTC σε σχέση με περιοχές που περιβάλλονταν από υγιή ιστό (24, 26).  Εξίσου σημαντική είναι και η έκφραση της p63, μια ομόλογη πρωτεΐνη της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 μετά από εναλλακτικό μάτισμα, η οποία εντοπίζεται στην μεγάλη πλειοψηφία των δειγμάτων με HT και PTC κατά αποκλειστικότητα, καθώς δεν εντοπίζεται σε δείγματα με άλλες κακοήθειες του θυρεοειδούς (21, 26).  **Σκοπός του ερευνητικού έργου**  Στην παρούσα πρόταση θα μελετηθούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων είναι πιθανόν να συνδέονται η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Επίσης θα γίνει προσπάθεια να προσδιοριστεί ο ρόλος της HT ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς και η αξιολόγηση της ως δείκτη πρόγνωσης της πορείας και της εξέλιξης του καρκίνου, καθώς δεν έχει αποδειχθεί ακόμα εάν οι δύο ασθένειες, των οποίων ο επιπολασμός είναι αξιοσημείωτος ειδικά στο γυναικέιο φύλο, πράγματι συσχετίζονται ή απλώς συνυπάρχουν τυχαία.  **Μεθοδολογία του ερευνητικού έργου**   * **Επιλογή Ν=100 ασθενών εκ των οποίων όλοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση του θυρεοειδούς αδένα** * **Συλλογή ιστορικού για κάθε ασθενή** * **Διεξαγωγή υπέρηχου του θυρεοειδούς αδένα** * **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 HT περιλαμβάνουν: διάχυτη λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση, μεγεθυνμένα επιθηλιακά κύτταρα με μεγάλους πυρήνες και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα** * **Μελετήθηκαν οι εξής μεταβλητές:** * **Η ηλικία** * **Το φύλο** * **Κυτταρολογική εξέταση με παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNAC)** * **Το μέγεθος 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 γίνεται κατά ΤΝΜ** * **Διεξαγωγή ορμονολογικών εξετάσεων λειτουργικότητας του θυρεοειδούς, συγκεκριμένα:** * **Θυροξίνη T4** * **Τριιωδοθυρονίνη T3** * **Free T4** * **Free T3** * **Θυρεοσφαιρίνη TG** * **Αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO)** * **Αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-Tg)** * **Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη TSH** * **Χρήση ανοσοιστοχημικών τεχνικών σε τμήμα του ιστικού παρασκευάσματος για την εντόπιση πρωτεϊνών ως προϊόντα γονιδιακής έκφρασης** **σχετιζόμενα με το θηλώδες καρκίνωμα και την Hashimoto. Συγκεκριμένα μελέτη των HMBE-1, CK-19, TTF-1, Thyroglogoulin, BRAF, p53, PTEN** * **Απομόνωση γενετικού υλικού από τους επιλεγμένους θυρεοειδικούς ιστούς** * **Ενίσχυση της επιθυμητής γονιδιακής αλληλουχίας με χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και μελέτη/ανάλυση της μετάλλαξης του γονιδίου BRAF V600E** * **Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με χρήση του στατιστικού προγράμματος ΙΒΜ SPSS**   **Η συνεισφορά στη θεωρητική ή/και εφαρμοσμένη επιστημονική γνώση**  Στην παρούσα μελέτη θα αναλυθούν σε βάθος οι μηχανισμοί που φαίνεται να συνδέουν την ανάπτυξη PTC σε ασθενείς με HT και να διαλευκανθεί ο ρόλος της HT στην εξέλιξη και πρόγνωση της καρκινικής νόσου. Θα μελετηθούν χωριστά αλλά και σε συνδυασμό αρκετοί καρκινογενετικοί μηχανισμοί όπως η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που προκαλεί βλάβες στο κυτταρικό γενετικό υλικό, τα αυξημένα επίπεδα ορμονών που επάγουν τον έντονο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τα σηματοδοτικά μονοπάτια των MAP κινασών που συνδέονται ισχυρά με την καρκινογένεση, η ανάδειξη μεταλλάξεων σημαντικών ογκογονιδίων αλλά και ογκοκατασταλτικών γονιδίων και η εντόπιση της έκφρασης των παραγόμενων πρωτεϊνικών τους μορίων που σχετίζονται με την ογκογένεση, σε ασθενείς που θα ομαδοποιηθούν με βάση πολυάριθμες μεταβλητές όπως το φύλο, το μέγεθος του όγκου και το στάδιο της νόσου.  Το αξιοσημείωτο ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω απο το θέμα και η μελέτη των βιβλιογραφικών αναφορών υποδεικνύουν τη σχέση των δύο ασθενειών χωρίς όμως να έχει στοιχειοθετηθεί επαρκώς ο τρόπος με τον οποίο αλληλεπιδρούν και τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης αυτης με σκοπό την χρησιμοποίηση της πολύτιμης αυτής πληροφορίας στην αποτελεσματικότερη διαχείρηση και εκτίμηση των αντίστοιχων περιστατικών. |
| Η μελέτη αναμένεται να ολοκληρωθεί σε διάστημα 36 μηνών. |
| **Βιβλιογραφία** |
| 1. Linder HH. The thyroid gland. In: Clinical Anatomy. Appleton &Lange 1989  2. Dumont J, Opitz r, Christophe D, Vassart G, Roger PP, Maenhaut C. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. 2015 Jul 15. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905409.  3. Francis S. Greenspan. The thyroid gland. In: Basic Endocrinology. Francis S. Greenspan & David G. Gardner. 7th edition. Lange p 215-291 2004  4. Miot F, Dupuy C, Dumont J, Rousset B. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. 2015 Sep 2. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905405  5. Dunn JT, Dunn AD. Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. In: Braverman LE, Utiger R, editors. The Thyroid. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2000: 91-104  6. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012 Sep;122(9):3035-43. doi: 10.1172/JCI60047. Review. PMID: 22945636  7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):489-99. PMID:11836274  8. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012 Oct;42(2):252-65. Review. PMID: 22644837.  9. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007. Review. PMID: 24434360  10. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. Endocr Dev. 2014; 26:158-70. doi: 10.1159/000363162. Review. PMID: 25231451  11. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(23):3611-8. Review. PMID: 25535130.  12.Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity. Endocr Dev. 2014;(26):139-57. doi: 10.1159/000363161. Review. PMID: 25231450.  13. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol. 2014 Jun;170(6):R241-52. doi: 10.1530/EJE-14-0047. Review. PMID: 24609834.  14. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. Endocrinol Metab (Seoul).106 2016 Jun;31(2):213-22. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.213. Review. PMID: 27184015.  15. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. Minerva Endocrinol. 2007 Mar;32(1):49-65. Review. PMID: 17353866.  16. Lee JH, Anzai Y. Imaging of thyroid and parathyroid glands. Semin Roentgenol. 2013 Jan;48(1):87-104. doi: 10.1053/j.ro.2012.09.003. Review. PMID: 23158053.  17.Ανθούλη – Αναγνωστοπούλου Φ., Ιστοπαθολογία με Στοιχεία Ογκολογίας, 2009:Εκδόσεις Πασχαλίδης  18. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, TNM Classifiaction og Malignant Tumours. 7th ed. 2009, New York: John Wiley & Sons.  19. Edge, S.B., et al., AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. 2010, New York:Springer  20. Kυρούδη Α, Φλάρης Ν, Αβραμίδης Α. Καρκίνος του θυρεοειδή. Θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδή. Σε: Αβραμίδης Α. Ενδοκρινολογία. University Studio Press 2000. Τόμος Α’ θυρεοειδής, 28: 253-262.  21. Barbora Uhliarova a\* , Andrej Hajtman b. Hashimoto's thyroiditis-an independent risk factor for papillary carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(6):729-735  22. J. LIANG, W. ZENG, F. FANG, T. YU, Y. ZHAO, X. FAN, N. GUO, X. GAO. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1932 patients. ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA 2017;37:393-400: doi: 10.14639/0392-100X-1709.  23. Maria Trovato, Giuseppe Giuffrida, Antonino Seminara, Simone Fogliani, Vittorio Cavallari, Rosaria Maddalena Ruggeri, Alfrdo Campenni. Coexistance of diffuse large B-cell Lymphoma and papillary thyroid carcinoma in a patient affected by Hashimoto's thyroiditis. Arch Endocrinol Metab..2017;61/6  24. Ctherine Kapnopoulou, Nikolaos Thalassinos, Despina Dessou, Maria Venetikou, Fragiski Anthouli-Anagnostopoulou. Correlation of Hashimoto's Thyroiditis with Thyroid Cancer: Is it a random Coexistance or a particular Risk factor? Review clinical pharmacology and pharmacokinetics, international edition 29: 5-12 (2015)  25. Shinje Moon, Hye Soo Chung, Jae Myuang Yu, Hyuang joon Yoo, Jung Hwan Park, Dong Sun Kim, Young Joo Park. Assotiations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. Endocrinol Metab 2018;33:473-484  26. Csaba Molnar, Sarolta Molnar, Judit Bedekovics, AttilaMokanszki, Ferenc Gyory, Endre Nagy, Gabor Mehes. Thyroid Carcinoma Coexisting with Hashimoto's Thyreoiditis: Clinicopathological and Molecular Characteristics Clue up Pathogenesis. Pathology & Oncology Research 2019 |