



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ - Β΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΝΟΥΣΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΥΛΑΚΗΣ**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ  
ΔΕΙΚΤΗ RCAS1 ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ  
ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΣΤΗ  
ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΚΑΛΟΗΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ»**

**ΜΥΩΤΕΡΗ Δ. ΔΕΣΠΟΙΝΑ**

**ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ  
ΔΕΙΚΤΗ RCAS1 ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ  
ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΣΤΗ  
ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΚΑΛΟΗΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ»**

**ΜΥΩΤΕΡΗ Δ. ΔΕΣΠΟΙΝΑ**

**ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

Ημερομηνία αιτήσεως: 14/02/2014

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 09/04/2014

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Ιωάννης Κόντης, Καθηγητής Χειρουργικής

Β' Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Συνεπιβλέποντες:

Ιωάννης Βασιλείου, Καθηγητής Χειρουργικής

Β' Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Θεοδόσιος Θεοδοσόπουλος, Καθηγητής Χειρουργικής,

Β' Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 06/10/2014

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 23/11/2020

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. Ιωάννης Κόντης, Καθηγητής Χειρουργικής
2. Ιωάννης Βασιλείου, Καθηγητής Χειρουργικής
3. Θεοδόσιος Θεοδοσόπουλος, Καθηγητής Χειρουργικής
4. Μανούσος Μ. Κωνσταντουλάκης, Καθηγητής Χειρουργικής
5. Ανδρέας Λάζαρης, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής
6. Αφροδίτη Νόννη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής
7. Ιωάννης Παπακωνσταντίνου, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής

**Βαθμός Διατριβής: Άριστα**

Στον σύζυγό μου, Διονύση Δελλαπώρα

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΕΓΩ ΜΥΜΙ ΔΙΟΜΥΣΤΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕ  
ΙΑΝ ΚΑΙ ΠΛΑΜΑΚΕΙΔΑ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑ  
ΜΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΜ ΚΑΤΑ Δ  
ΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΤΓΡΑΦΗΝ  
ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΜΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΜΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕ  
ΜΟΣ ΤΟ ΕΞ ΔΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΠΡΟΜΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣ  
Ι, ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΜΤΙ ΜΑ  
ΝΘΑΝΕΙΝ ΔΜΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΤΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ  
ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΡΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ  
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙ  
ΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΧΗΤΑΙΣΙ ΞΥΤΓΕΓΡΑΜΜ  
ΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΔΙΚΗΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΗΡΩ, ΑΙΩΝΩ, ΔΕ Ο  
ΥΔΕΝΙ ΜΑΙΤΗΜΑΤΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΙΗΜΣΕΙ  
ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΞΕΙΜ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜ  
ΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣ  
ΘΗΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝ  
ΑΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΜΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗ  
Ν, ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΜΟΙΩΝΤΩΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ  
ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΦΙΩΣ Δ  
Ε ΟΚΟΘΑΣ ΑΝ ΕΣΩΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ,  
ΚΑΜΜΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ  
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ  
ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΜΝΑΣΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΜΦ  
ΡΩΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ  
ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΔΜΕΥ ΘΕΡΑΠΗ  
ΤΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΜΟΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛ  
ΕΣΘΑΙ ΕΞΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝ  
ΑΙ ΤΑ ΤΟ ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕ  
ΛΕΑ ΠΟΙΕΟΜΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΜΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ ΤΟΜΕΜΩ, ΠΑΡΑΠΑ  
ΣΙΝ ΑΜΟΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΜΟΝΤ  
Ι ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΜΤΙ, ΤΑΜΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕ ΩΝ

DEFA SEPTEMBER

## Μετάφραση στα νέα ελληνικά

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα το γιατρό, και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και όλους τους θεούς και όλες τις θεές μάρτυρες βάζω, πως θα τηρήσω τον όρκο μου αυτό, και αυτό το συμβόλαιο, όσο θα διατηρώ τις δυνάμεις μου και την κρίση μου. Το μεν διδάξαντα με την τέχνη αυτή, θα τιμώ όσο και τους δικούς μου γονείς, και θα τον κάνω κοινωνό του δικού μου βίου και θα του οφείλω τα νενομισμένα. Τους δε γιους του, θα θεωρώ ίσους προς αδερφούς μου, και θα τους διδάξω την τέχνη αυτή, αν νοιώθουν την ανάγκη να την μάθουν, χωρίς μισθό και χωρίς έγγραφο συμβόλαιο. Θα διδάξω τα προφορικά και γραπτά μαθήματα και όλη γενικά την υπόλοιπη εξάσκηση του επαγγέλματος, μόνο στους δικούς μου γιους, στους γιους του διδασκάλου μου, και σε μαθητές που με όρκο και σύμβολαιο, κατά τους άγραφους νόμους της ιατρικής, θα έχουν συνδεθεί μαζί μου. Σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιήσω τις θεραπευτικές δίαιτες, μόνο προς όφελος των ασθενών, όσο μπορώ και όπως κρίνω ορθό, να αποφύγω δε κάθε βλάβη και αδικία. Δεν θα χορηγήσω κανένα θανατηφόρο φάρμακο, όποιος κι αν μου το ζητήσει και δεν θα δώσω καμία τέτοια συμβουλή. Επίσης δεν θα δώσω σε καμία γυναίκα φάρμακο εκτρωτικό. Αγνό και θείο θα διατηρήσω όλο μου το βίο, καθώς και την τέχνη μου. Να μην ευνομήσω δε κανένα, όπως το ζητούν, αφήνοντας την εργασία αυτή, για άλλους που ασχολούνται με τέτοιες πράξεις. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα εισέρχομαι μόνο προς όφελος των ασθενών, μακριά από κάθε θεληματική αδικία και βλάβη. Και μακριά από αφροδίσιες πράξεις, επί γυναικεύον (σο)μάτο)ν και αντρικών, ελευθέρων ή δούλων. Όσα κατά τις θεραπείες ακούσω ή θα δω ή και πέραν της ασχολίας μου στην καθημερινή ζωή των ανθρώπων, για τα οποία δεν πρέπει να λέγεται τίποτε, Όα σιωπώ θεωρώντας τα ως εμπιστευτικά μυστικά. Όσο τον όρκο μου λοιπόν θα τηρώ και δεν θα τον παραβαίνω, είτε να έχω καλό όνομα και στη ζωή και στη τέχνη μου και να με εκτιμούν για πάντα όλοι άνθρωποι. Εάν δε παραβώ τον όρκο μου και επιορκήσω, να πάθω τα αντίθετα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	9
Βιογραφικό σημείωμα.....	10
Περίληψη.....	37
Summary.....	38
I. Γενικό μέρος.....	39
Εισαγωγή.....	39
1. Ανατομία θυρεοειδούς αδένου.....	39
2. Εμβρυολογία.....	44
3. Ιστολογία.....	45
4. Φυσιολογία.....	46
5. Καλοήθεις Παθήσεις του Θυρεοειδούς Αδένα.....	49
6. Όγκοι του Θυρεοειδούς Αδένα.....	54
7. Σταδιοποίηση.....	73
8. Θεραπευτική προσέγγιση.....	74
9. Μοριακοί δείκτες στον καρκίνο του θυρεοειδούς.....	81
II. Ειδικό μέρος	
1. Εισαγωγή.....	82
2. Σκοπός.....	92
3. Υλικό και Μέθοδος.....	92
4. Στατιστική Ανάλυση.....	96
5. Αποτελέσματα.....	97
6. Συζήτηση.....	99
7. Βιβλιογραφία.....	102
8. Πίνακες.....	106
9. Εικόνες.....	109



## Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την συμβολή σημαντικών ανθρώπων και συνεργατών οι οποίοι με στήριξαν και με υποστήριξαν καθ' όλη την διάρκεια της δικής μου προσπάθειας.

Πρώτα απ' όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτριά μου κα Αγάθη Κόνδη-Παφίτη για την καθοδήγηση και τη συμβολή της τόσο στο θεωρητικό όσο και στο ερευνητικό μέρος, αλλά κυρίως για το ότι με ενέπνευσε με αισιοδοξία και αυτοπεποίθηση.

Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στα μέλη και το προσωπικό του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Αρεταιείου Νοσοκομείου, για τη συμβολή τους στα στάδια εκπόνησης αυτής της εργασίας.

**ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΜΥΩΤΕΡΗ, MD**

**Ιατρός Παθολογοανατόμος**

**Αθήνα**

**Νοέμβριος 2020**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΣΗΜΕΙΩΜΑΤΟΣ

- I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑΣ
- II. ΣΠΟΥΔΕΣ
- III. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ
- IV. ΑΔΕΙΕΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ
- V. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ
- VI. ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ-ΒΡΑΒΕΙΑ
- VII. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ
- VIII. ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ
- IX. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ
- X. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ
- XI. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ
- XII. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ
- XIII. ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ
- XIV. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ

## **I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑΣ**

Όνομα : Δέσποινα  
Επώνυμο : Μυωτέρη  
E-mail : dmyoteri@gmail.com

## **II. ΣΠΟΥΔΕΣ**

- Δευτεροβάθμια Σπουδές

Ιούνιος 2005: Απολυτήριο Ενιαίου Λυκείου της Ελληνογαλλικής Σχολής Πειραιά «Jeanne d' Arc» (Βαθμός 19,8)

- Πανεπιστημιακές Σπουδές

Σεπτέμβριος 2005 – Αύγουστος 2011: Πτυχιούχος της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (βαθμός Άριστα 8,51)

Σεπτέμβριος 2014 – σήμερα: Υποψήφια διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

## **III. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Νοέμβριος 2011 έως Μάιος 2015: Ειδικευόμενη Ιατρός στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο στο «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά
- Οκτώβριος 2016 έως Φεβρουάριος 2017: Ερευνητικό πρωτόκολλο στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο στο νοσοκομείο Guy's & St Thomas', NHS Foundation Trust, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

- Μάρτιος 2017-Οκτώβριος 2019: Ειδικευόμενη Ιατρός στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο στο «Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- Νοέμβριος 2019-σήμερα: Ειδικευόμενη Ιατρός στο Κυτταρολογικό Εργαστήριο στο «Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

#### **IV. ΑΔΕΙΕΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ**

- Σεπτέμβριος 2011: Απόκτηση άδειας ασκήσεως επαγγέλματος στην Ελλάδα
- Σεπτέμβριος 2016: Άδεια άσκησης επαγγέλματος από το General Medical Council, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

#### **V. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Αγγλικά (επαρκής γνώση)  
- University of Cambridge, First Certificate in English, Grade "A"
- Γαλλικά (άριστη γνώση)  
- Université de Paris- Sorbonne, Certificat Pratique de Langue Française (1<sup>er</sup> Degré) avec la mention "Très Bien"  
- Université de Paris- Sorbonne, Diplôme de Langue et Littérature Françaises (2<sup>ème</sup> Degré) avec la mention "Bien"

#### **VI. ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ - ΒΡΑΒΕΙΑ**

- Υποτροφία του κληροδοτήματος Αντωνίου Παπαδακή ως προπτυχιακή φοιτήτρια της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Σεπτέμβριος 2010)
- Βραβείο και εκπροσώπηση του σχολείου μου στο πλαίσιο του προγράμματος χορηγιών « Η Μεγάλη Στιγμή για την Παιδεία» της Τράπεζας EFG Eurobank Ergasias, ως αριστούχος απόφοιτος της Γ' Λυκείου (Οκτώβριος 2005)
- Αριστείο Αρετής και Επιμέλειας από το Δήμο Πειραιά σχολικού έτους 2004-2005
- Υποτροφία ως αριστούχος απόφοιτος της Β' Λυκείου και εκπροσώπηση του σχολείου μου στο πρόγραμμα «Οι Νέοι Γνωρίζουν την Ευρώπη» που διοργανώθηκε από την Γενική Γραμματεία Νέας Γενιάς του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων (Οκτώβριος 2004)
- Υποτροφία από το Γαλλικό Ινστιτούτο της Αθήνας και εκπροσώπηση της Ελλάδας στο πρόγραμμα “ALLONS EN FRANCE 2004” (Ιούλιος 2004)
- Αριστείο Αρετής και Επιμέλειας από το Δήμο Πειραιά σχολικού έτους 2003-2004
- Αριστείο Αρετής και Επιμέλειας από το Δήμο Πειραιά σχολικού έτους 2002-2003

- Αριστείο Αρετής και Επιμέλειας από το Δήμο Πειραιά σχολικού έτους 2001-2002

## **VII. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ**

- Microsoft Office: Άριστη γνώση (Word, Excel & Power Point)
- Internet: Πολύ Καλή γνώση χρήσης

## **VIII. ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ**

- Νεότερες Εξελίξεις στα Νοσήματα του Ήπατος, Νοσοκομείο «Υγεία», Αθήνα, Ελλάδα
- Ημερίδα Ογκολογικής Ενδοσκρινολογίας, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα (Μάϊος 2017)
- 6<sup>η</sup> Πανελλήνια Διημερίδα Παθολογικής Ανατομικής: «Δυνατότητες, Αδυναμίες, Ευκαιρίες & Απειλές. Το Υλικό του Ασθενούς στην Ευθύνη του Παθολογοανατόμου», Αθήνα, Ελλάδα (Απρίλιος 2017)
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Πεπτικού, Αθήνα, Ελλάδα (Μάρτιος 2017)
- 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιωάννινα, Ελλάδα (Ιούνιος 2016)
- 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα (Δεκέμβριος 2015)

- 27ο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Βελιγράδι, Σερβία (Σεπτέμβριος 2015)
- 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα, Ελλάδα (Απρίλιος 2015)
- 26ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο (Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2014)
- 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Αθήνα, Ελλάδα (Ιούνιος 2014)
- Συμμετοχή ως εκπαιδεύτρια στο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο του Α΄ εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: « Ιστολογική Διάγνωση Όγκων Νεφρού» (23 & 24 /01/2014)
- Μετεκπαιδευτική Ημερίδα με θέμα «Εξελίξεις στη θεραπεία των παθήσεων του παχέος εντέρου, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα (Μάιος 2013)
- 2ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με τίτλο «Όγκοι κεφαλής τραχήλου: Διαφοροδιάγνωση βάσει ιστολογικών προτύπων και ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών» του Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα (Ιανουάριος 2012)



- Ημερίδα «Θεραπευτικές Εξελίξεις 2010» της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα (Μάρτιος 2010)
- 8<sup>ο</sup> Ελλαδοκυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, Λευκωσία, Κύπρος (Νοέμβριος 2007)
- 4<sup>ο</sup> Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα (Ιούνιος 2007)
- 13<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 1<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών, Αθήνα, Ελλάδα (Απρίλιος 2007)
- Εαρινό Συμπόσιο «Κλινική Φαρμακολογία του Αναπνευστικού» και κλινικό φροντιστήριο «Ζωντανή παρουσίαση σύγχρονου βρογχολογικού εργαστηρίου και επίδειξη βρογχοσκοπικών τεχνικών επί ανθρώπινου ομοιώματος» της Πνευμονολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιώς, Πειραιάς, Ελλάδα (Μάρτιος 2007)
- Δ΄ Συμπόσιο Εταιρικών και Συνεργαζόμενων Σχολείων Unesco με θέμα «Η κοινωνία της πληροφορίας», υπό την αιγίδα του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, Αθήνα, Ελλάδα (Φεβρουάριος 2004)

#### **ΙΧ. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- 1) Seromucinous hamartoma of the sinonasal tract: a diagnostic challenge.  
Tziakou P, Myoteri D, Delliou E, Papamichail V, Zizi-Sermpetzoglou.  
28th European Congress of Pathology, September 2016, Cologne,  
Germany
  
- 2) A Study of HER2, p53 and p63 expression in urothelial cell carcinoma  
of urinary bladder. Tziakou P, Myoteri D, Delliou E, Papamichail V,  
Dellaportas D, Zizi-Sermpetzoglou  
28th European Congress of Pathology, September 2016, Cologne,  
Germany
  
- 3) Generalized lymphadenopathy as first manifestation of metastatic  
malignant melanoma: A diagnostic paradox.  
D. Myoteri, E. Skafida, P. Tziakou, V. Papamichail, E. Delliou, A. Zizi-  
Sermpetzoglou  
27th European Congress of Pathology, September 2015, Belgrade,  
Serbia
  
- 4) Prognostic evaluation of CD44 expression in renal clear cell carcinoma.  
P. Tziakou, E. Skafida, D. Myoteri, E. Delliou, V. Papamichail, A. Zizi-  
Sermpetzoglou  
27th European Congress of Pathology, September 2015, Belgrade,  
Serbia
  
- 5) Aggressive angiomyxoma of the vulva: A rare clinical entity.  
P. Tziakou, D. Myoteri, E. Delliou, E. Skafida, V. Papamichail, A. Zizi-  
Sermpetzoglou  
27th European Congress of Pathology, September 2015, Belgrade,  
Serbia
  
- 6) Primary isolated extramedullary plasmacytoma of the mesentery: A  
rare case report

D. Myoteri, E. Skafida, E. Delliou, P. Tziakou, V. Papamichail, A. Zizi-Sermpetzoglou

27th European Congress of Pathology, September 2015, Belgrade, Serbia

- 7) Glomangiopericytoma (sinonasal-type hemangiopericytoma): A case report of an unusual neoplasm.

G. Mitropoulou, E. Arkoumani, A. Tsavari, D. Myoteri, K. Koulia, T. Vasilakaki, K. Manoloudaki

26<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2014, London, UK

- 8) Myxofibrosarcoma/myxoid malignant fibrous histiocytoma: A rare primary breast sarcoma.

A.-I. Ieronimaki, A. Tsavari, K. Koulia, E. Arkoumani, D. Myoteri, T. Vasilakaki, K. Manoloudaki.

26<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2014, London, UK

- 9) Primary angiosarcoma of the spleen: An oncological enigma.

D. Myoteri, G. Mitropoulou, A.-I. Ieronimaki, E. Arkoumani, A. Zizi-Sermpetzoglou

26<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2014, London, UK

- 10) A study of vimentin, p53, ki67 and CD44 expression in surgically resected pancreatic ductal adenocarcinoma.

D. Myoteri, A.-I. Ieronimaki, E. Arkoumani, G. Mitropoulou, A. Zizi-Sermpetzoglou

26<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2014, London, UK

11) A case report of an extranodal (mesenteric) follicular dendritic cell sarcoma

E. Moustou, K. Manoloudaki, E. Arkoumani, A. Tsavari, K. Koulia, D. Myoteri, T. Vasilakaki

25<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2013, Lisbon, Portugal

12) Solid neuroendocrine carcinoma of the breast: A rare tumor

A. Tsavari, E. Moustou, E. Arkoumani, D. Myoteri, K. Koulia, A. Zizi-Sermpetzoglou

25<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2013, Lisbon, Portugal

13) A rare case of vulvar malignant fibrous histiocytoma/pleomorphic sarcoma

E. Moustou, K. Manoloudaki, E. Arkoumani, A. Tsavari, K. Koulia, D. Myoteri

25<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2013, Lisbon, Portugal

14) Unilateral malignant Leydig cell tumour of the testis: An unusual case

E. Skafida, T. Vasilakaki, D. Myoteri, K. Koulia, E. Arkoumani, E. Moustou

25<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2013, Lisbon, Portugal

15) Primary anaplastic large cell lymphoma, ALK negative, of the liver: Q case report

K. Koulia, A. Tsavari, E. Skafida, D. Myoteri, X. Grammatoglou, Th. Vasilakaki

25<sup>th</sup> European Congress of Pathology, September 2013, Lisbon, Portugal

#### **X. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1) Ενδοκυτταρικό θηλώδες καρκίνωμα: Ένας ειδικός τύπος καρκίνου του μαστού

Δ. Μωυτέρη, Δ. Δελλαπόρτας, Ε. Αρκουμάνη, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου  
15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιωάννινα, Ελλάδα, Ιούνιος 2016

2) Case report of neoplastic hyperplasia of thyroid C-cells. D. Dellaportas, D. Myoteri, A. Zizi-Sermpetzoglou, A. Kondi-Pafiti. 15th PanHellenic Congress of Histopathology, Ioannina, Greece, June 2016

3) Metastatic Crohn's disease: Case report of a really unusual location. A. Zizi-Sermpetzoglou, D. Myoteri, D. Dellaportas, R. Avakian. 15th PanHellenic Congress of Histopathology, Ioannina, Greece, June 2016

- 4) Histopathological variants of papillary thyroid carcinoma: The diagnostic challenge for the histopathologist, the decoding from the clinician, the therapeutic value for the patient. Myoteri D, Dellaportas D, Nastos C, Stasinopoulou S, Mellou A, Zizi-Sermpetzoglou A. 13th Panhellenic Surgical Oncology Congress, Thessaloniki, Greece, December 2015
- 5) Study of the HER2/NEU expression in gastric adenocarcinoma and correlation with clinical and histopathological parameters. Zizi-Sermpetzoglou A, Stasinopoulou S, Myoteri D, Dellaportas D. 13th Panhellenic Surgical Oncology Congress, Thessaloniki, Greece, December 2015
- 6) Histopathological and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and their role in treatment and prognosis of patients: a systematic review. Myoteri D, Zizi-Sermpetzoglou A, Stasinopoulou S, Mellou A, Dellaportas D. 13th Panhellenic Surgical Oncology Congress, Thessaloniki, Greece, December 2015
- 7) Is there any clinical consequence of inadvertent parathyroidectomy during thyroid resections? Nastos C, Karageorgou M, Kyprianou C, Misamitsidi M, Mantzos D, Fountoulis S, Myoteri D, Dellaportas D, Papailia A, Dafnios N, Vassiliou I. 14th Panhellenic Congress of Endocrine Surgery, Athens, Greece, November 2015
- 8) Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως από μεγάλα κύτταρα. Μωυτέρη Δ., Κούλια Κ., Αρκουμάνη Ε., Σταματίου Κ., Ζήζη-Σερμπετζόγλου Α.

21<sup>ο</sup> Ελληνικό Συνέδριο κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2015, Αθήνα, Ελλάδα

- 9) Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα ρινοκολπικών κοιλοτήτων: Μια εξαιρετικά σπάνια οντότητα. Μυωτέρη Δ., Τσαβαρή Α., Κούλια Κ., Καμπέρος Α., Ζήζη-Σερμπετζόγλου Α.

21<sup>ο</sup> Ελληνικό Συνέδριο κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2015, Αθήνα, Ελλάδα

- 10) «Ανοσοϊστοχημική μελέτη και προγνωσικής αξία της έκφρασης των δεικτών VEGFR1, VEGFR3 και Caveolin-1 στα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου»

Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου, Δ. Μυωτέρη, Ε. Αρκουμάνη, Κ. Κούλια, Α. Γαρουνιάτης

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014, Αθήνα, Ελλάδα

- 11) «Εκκριτικό μηνιγγίωμα: ένας ιδιαίτερος υπότυπος μηνιγγιώματος - περιγραφή περιπτώσεως»

Δ. Μυωτέρη, Ε. Μούσου, Α. Τσαβαρή, Ε. Αρκουμάνη, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014, Αθήνα, Ελλάδα

- 12) «Η προγνωστική αξία της έκφρασης του CD44 στο διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα»

Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου, Δ. Μυωτέρη, Ε. Αρκουμάνη, Κ. Κούλια

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014,  
Αθήνα, Ελλάδα

- 13) «Γλομαγγειοπερικύττωμα (τύπου αιμαγγειοπερικύττωμα)  
ρινικολυκικών κοιλοτήτων: περιγραφή περίπτωσης»  
Ε. Αρκουμάνη, Δ. Μωυτέρη, Α. Τσαβαρή, Κ. Κούλια, Θ. Βασιλακάκη,  
Κ. Μανωλουδάκη

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014,  
Αθήνα, Ελλάδα

- 14) «Επιθετικό αγγειομύζωμα αιδοίου: μια σπάνια οντότητα»  
Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου, Δ. Μωυτέρη, Ε. Αρκουμάνη, Α. Τσαβαρή, Ε.  
Αλαμάνου

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014,  
Αθήνα, Ελλάδα

- 15) «Μελέτη της έκφρασης των δεικτών P53, Ki67, CD44 και Vimentin στο  
πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος»  
Δ. Μωυτέρη, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014,  
Αθήνα, Ελλάδα

- 16) «Πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα σπληνός: ένα σπάνιο νεόπλασμα»  
Δ. Μωυτέρη, Ε. Κουρουμπάς, Κ. Στριγκλής, Γ. Αγιομαμίτης, Α. Ζήζη-  
Σερμπετζόγλου



14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014,  
Αθήνα, Ελλάδα

17) «Περιγραφή σπάνιας περίπτωσης εξωλεμφαδενικού (μεσεντέριου)  
όγκου/σαρκώματος από δενδριτικά κύτταρα του βλαστικού κέντρου»  
Κ. Μανωλουδάκη, Ε. Αρκουμάνη, Α. Τσαβαρή, Κ. Κούλια, Δ. Μυωτέρη

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2014,  
Αθήνα, Ελλάδα

18) «Κακώηθες ινώδες ιστοκύττωμα/πολύμορφο αδιαφοροποίητο  
σάρκωμα αιδοίου: μια σπάνια περίπτωση»

Α. Τσαβαρή, Ε. Αρκουμάνη, Κ. Κούλια, Δ. Μυωτέρη, Κ. Μανωλουδάκη

2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2014,  
Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

19) «Ωοθηκικός κυστικός όγκος αποτελούμενος από όγκο Brenner και  
ωοθηκική βρογχοκήλη»

Δ. Μυωτέρη, Α. Τσαβαρή, Ε. Αρκουμάνη, Ε. Μούστου, Α. Ζήζη-  
Σερμπετζόγλου

2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2014,  
Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

20) «Ουροθηλιακό καρκίνωμα του τύπου του λεμφοεπιθηλιώματος»

Δ. Μυωτέρη, Ε. Αρκουμάνη, Ε. Μούστου, Κ. Κούλια, Α. Ζήζη-  
Σερμπετζόγλου

2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2014,  
Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

21) «Κεντρικό βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα κάτω γνάθου»

Δ. Μυωτέρη, Κ. Κούλια, Α. Τσαβαρή, Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου

2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2014,  
Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

22) «Μονόπλευρη μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια ως μοναδική εκδήλωση  
της μονοκεντρικής νόσου Castleman»

Ν. Κανέλλιας, Δ. Κατσουράκης, Α. Αγγελίδη, Γ. Κρανιδιώτης, Γ.  
Αγιομαμίτης, Δ. Μυωτέρη, Κ. Μανωλουδάκη, Α. Μελιδώνης

19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας

23) «Μελέτη της αγγειογένεσης στα καρκινώματα του παχέος εντέρου»

Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου, Ε. Μούστου, Α. Τσαβαρή, Κ. Κούλια, Ε.  
Αρκουμάνη, Δ. Μυωτέρη

19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας και 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο  
Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2013, Αθήνα,  
Ελλάδα

24) «Ασυνήθης περίπτωση νεοπλασματος μήτρας προσομοιάζοντος με  
στρωματικό-γεννητικής χορδής όγκο ωοθήκης/UTROSCT»

Κ. Μανωλουδάκη, Ε. Μούστου, Β. Σαββαΐδου, Ε. Αρκουμάνη, Α.  
Τσαβαρή, Κ. Κούλια, Δ. Μυωτέρη, Θ. Βασιλακάκη

13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2012,  
Καλαμάτα, Ελλάδα

25) «Μεταπλαστικό καρκίνωμα μαστού με χόνδρινη μετάπλαση»

Ε. Αρκουμάνη, Ε. Μούστου, Δ. Μυωτέρη, Ε. Δέλλιου, Ε. Σκαφίδα, Θ.  
Βασιλακάκη

13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2012,  
Καλαμάτα, Ελλάδα

26) «Πρωτοπαθές νευροενδοκρινικό καρκίνωμα μαστού»

Κ. Μανωλουδάκη, Β. Σαββαΐδου, Ν. Τεπελένης, Ε. Αρκουμάνη, Α.  
Τσαβαρή, Κ. Κούλια, Δ. Μυωτέρη

13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2012,  
Καλαμάτα, Ελλάδα

27) «Χονδροσάρκωμα της εγγύς φάλαγγας του παράμεσου δακτύλου  
άκρας χειρός: μια σπάνια εντόπιση

Θ. Βασιλακάκη, Α. Τσαβαρή, Δ. Μυωτέρη, Ξ. Γραμματόγλου, Ε.  
Μούστου, Ε. Σκαφίδα

13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2012,  
Καλαμάτα, Ελλάδα

28) «Η προγνωστική αξία της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της ΒΑΧ  
πρωτεΐνης στο αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου»

Θ. Βασιλακάκη, Ε. Σκαφίδα, Ε. Αρκουμάνη, Α. Τσαβαρή, Κ. Κούλια, Δ.  
Μυωτέρη, Δ. Ζήσης

13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιούνιος 2012,  
Καλαμάτα, Ελλάδα

29) «Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα μαστού»

Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου, Β. Σαββαΐδου, Ν. Τεπελένης, Δ. Μυωτέρη, Μ.  
Δεσποτέλη

18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2012,  
Αθήνα, Ελλάδα

30) «Νεκρωτικά οζίδια ήπατος: μια αινιγματική οντότητα μιμούμενη  
κακοήθεια»

Α. Κόνδη-Παφίτη, Δ. Δελλαπόρτας, Α. Τοάγκας, Δ. Μυωτέρη, Α. Παρασκευά, Δ. Βώρος

18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2012, Αθήνα, Ελλάδα

31) «Μεταστάσεις στο μαστό από εξωμαστικά νεοπλάσματα»

Α. Κόνδη-Παφίτη, Δ. Δελλαπόρτας, Ε. Ντακομύτη, Α. Παρασκευά, Δ. Μυωτέρη, Ι. Κόντης, Ι. Ψυχογιός

18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Απρίλιος 2012, Αθήνα, Ελλάδα

## XI. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1) Epiploic appendagitis Causing Small Bowel Obstruction. A Pleasant Surprise.

Hadjizacharias T, Dellaportas D, **Myoteri D**, Nastos C, Chaniotis S, Polymeneas G. **Case Rep Surg**. 2020 Jul 4;2020:3126495. doi: 10.1155/2020/3126495

2) Solitary Colorectal Cancer Metastasis to the Pancreas

Karageorgou M, **Myoteri D**, Kotsis T, Polymeneas G, Bournakis E, Dellaportas D

**Case Rep Surg** 2019 Nov 7;2019:4891512 doi: 10.1155/2019/4891512

3) Congenital True Aneurysm of the Right Superficial Temporal Artery.

Kotsis T, Christoforou P, **Myoteri D**, Papacharalampous P

**Med Arch**. 2018 Jun;72(3):227-229. doi: 10.5455/medarh.2018.72.227-229

4) Lymph node regression and survival following neoadjuvant chemotherapy in oesophageal adenocarcinoma

Davies AR, **Myoteri D**, Zylstra J, Baker CR, Wulaningsih W, Van Hemelrijck M, Maisey N, Allum WH, Smyth E, Gossage JA, Lagergren J, Cunningham D, Green M; Guy's and St Thomas' Oesophago-Gastric Research Group and PROGRESS Study Group.

**Br J Surg.** 2018 Jul 26. doi: 10.1002/bjs.10900

- 5) Retroperitoneal Solitary Fibrous Tumor - A 'patternless' tumor.  
**Myoteri D**, Dellaportas D, Nastos C, Gioti I, Gkiokas G, Carvounis E, Theodosopoulos T. A Case Report.  
**Case Rep Oncol Med.** 2017;2017:4634235. doi: 10.1155/2017/4634235
  
- 6) Solitary Plasmacytoma of the Mesentery: A Systematic Clinician's Diagnosis.  
Mitropoulou G, Zizi-Sermpetzoglou A, Moschouris H, Kountourogiannis A, **Myoteri D**, Dellaportas D.  
**Case Rep Oncol Med.** 2017;2017:5901503. doi: 10.1155/2017/5901503
  
- 7) Prognostic Evaluation of Vimentin Expression in Correlation with Ki67 and CD44 in Surgically Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.  
**Despoina Myoteri**, Dionysios Dellaportas, Panagis M Lykoudis, Alexandros Apostolopoulos, Athanasios Marinis, Adamantia Zizi-Sermpetzoglou. **Gastroenterology Research and Practice**, Volume 2017 (2017), Article ID 9207616, <https://doi.org/10.1155/2017/9207616>
  
- 8) Extended Lymph Node Dissection in Pancreaticoduodenectomy? A Case-control Study.  
Dionysios Dellaportas, Nikolaos Arkadopoulos, Panagis Michael Lykoudis, **Despoina Myoteri**, Amanda Psyrris, Pantelis Vassiliu, Panagiotis Athanasopoulos, Andreas Polydorou, Ioannis Vassiliou, Vassilios Smyrniotis.  
**JOP. J Pancreas** (Online) 2017 Jan 25; 18(1):49-53

- 9) Generalized lymphadenopathy as the first manifestation of metastatic malignant melanoma: A diagnostic paradox.

**Despoina Myoteri**, Dionysios Dellaportas, John Tsotras, Koulia Kalliroi, Hippocrates Moschouris, Stavros Antonopoulos, Adamantia Zizi-Sermpetzoglou.

**Eur J. Oncol**; Vol. 21, n. 4, pp. 000-000, 2016

- 10) Mixed medullary and papillary thyroid carcinoma: A stepwise diagnosis.

**Myoteri D**, Dellaportas D, Carvounis E, Kondi-Pafiti A, Vassiliou I.

**J BUON**. 2016 Nov-Dec;21(6):1561-1562.

- 11) "Colonic polyp harboring lung cancer metastasis: An unpleasant surprise."

**Myoteri D**, Dellaportas D, Zizi-Sermpetzoglou A.

**J BUON**. 2015 May-Jun;20(3):933.

- 12) "Angioleiomyoma of the uterus report of a distinctive benign leiomyoma variant."

Zizi-Sermpetzoglou A, Myoteri D, Arkoumani E., Koulia K, Tsavari A., Alamanou E., Moustou E.

**Eur J Gynaecol Oncol** 2015; 2, doi:10.12892/ejgo2538.2015

- 13) "Aggressive angiomyxoma of the vulva: a bizarre perineal lesion."

Zizi-Sermpetzoglou A, Myoteri D, Koulia K, Kontostolis V, Moschouris H, Dellaportas D.

Case Rep Oncol Med. 2015;2015:292304. doi: 10.1155/2015/292304

14) "Proximal shift of colorectal cancer. A persistent phenomenon with multiple causes, patterns and clinical implications."

Papagiorgis PC, Oikonomakis I, Dellaportas D, **Myoteri D**, Arkoumani E, Thalassinos N, Zizi-Sermpetzoglou A.

**J BUON**. 2014 Jul-Sep;19(3):605-17.

15) "Primary angiosarcoma of the spleen: an oncological enigma."

**Myoteri D**, Dellaportas D, Ayiomamitis GD, Strigklis K, Kourampas E, Zizi-Sermpetzoglou A

**Case Rep Oncol Med**. 2014;2014:193036. doi: 10.1155/2014/193036.  
Epub 2014 Jul 2.

16) "Solid neuroendocrine carcinoma of the breast: a rare tumor."

Zizi-Sermpetzoglou A, Kontostolis V, Moustou E, Koulia K, Kouroumpas E, **Myoteri D**, Arkoumani E.

**Eur J Gynaecol Oncol**. 2014;35(3):325-7.

17) "Primary hepatic lymphoma: a challenging diagnosis."

**Myoteri D**, Dellaportas D, Arkoumani E, Marinis A, Zizi-Sermpetzoglou A.

**Case Rep Oncol Med**. 2014;2014:212598. doi: 10.1155/2014/212598.  
Epub 2014 May 11.

18) "A study of Smad4 and Smad7 expression in surgically resected samples of gastric adenocarcinoma and their correlation with clinicopathological parameters and patient survival."

Zizi-Sermpetzoglou A, **Myoteri D**, Arkoumani E, Voultzos M, Marinis A.

**J BUON**. 2014 Jan-Mar;19(1):221-7

19) "Solid neuroendocrine carcinoma of the breast: a rare tumor."

Zizi-Sermpetzoglou A, Kontostolis V, Moustou E, Koulia K, Kouroumpas E, **Myoteri D**, Arkoumani E.

**Eur J Gynaecol Oncol**. 2014;35(3):325-7.

20) "Clinicopathological Characteristics of Four Cases of Adrenal Myelolipomas: A Rare Surgical Entity"

Dionysios Dellaportas, Athanasios Tsagkas, **Despoina Myoteri**, John Contis, Agathi Kondi-Pafiti

**World Journal of Oncology** 3 (6), 294-297

21) "Rare non-epithelial primary breast neoplasms: a ten-year experience at a Greek University Hospital."

Kondi-Pafiti A, Dellaportas D, **Myoteri D**, Tsagkas A, Ntakomyti E, Kairi-Vasilatou E.

**J BUON**. 2013 Jan-Mar;18(1):70-6.

22) "Gangliocytic paraganglioma in the ampulla of Vater: Case report and review of the literature"



Adamantia Zizi-Sermpetzoglou, Athanasios Marinis, **Despoina Myoteri**, Mavroudis Voultzos, Vassiliki Savvaidou, Spyros Rizos  
**Journal of cancer therapeutics and research** 1 (1), 18

23) "Primary anaplastic large-cell lymphoma, ALK1 negative, of the liver:  
A case report"

A. Tsavari, K. Koulia, E. Skafida, **D. Myoteri**, A. Zisi, X.  
Grammatoglou, T. Vasilakaki

**OA Case Reports** 2013 Feb 28;2(2):20

24) "Extragenital adenomatoid tumour of the omentum: an unusual  
location"

E. Skafida, A. Tsavari, K. Koulia, **D. Myoteri**, X. Grammatoglou, A.  
Zisi, M. Varras, T. Vasilakaki

**OA Case Reports** 2013 Jan 31;2(1):4

25) "Expression of pSTAT3 in human colorectal carcinoma: correlation  
with clinico-pathological parameters."

Zizi-Sermpetzoglou A, Savvaidou V, **Myoteri D**, Rizos S, Marinis A.

J BUON. 2012 Oct-Dec;17(4):691-4.

26) "Chondrosarcoma of the proximal phalanx of the fourth digit: a rare  
location."

Vasilakaki T, Tsavari A, Skafida E, Koulia K, **Myoteri D**, Grammatoglou X, Zisi A, Firfiris N, Manoloudaki K.

Case Rep Oncol. 2012 Sep;5(3):566-9. doi: 10.1159/000343915. Epub 2012 Oct 23.

27) "Gastric calcifying fibrous tumor: a very rare case report."

Vasilakaki T, Skafida E, Tsavari A, Arkoumani E, Koulia K, **Myoteri D**, Grammatoglou X, Moustou E, Firfiris N, Zisis D.

Case Rep Oncol. 2012 May;5(2):455-8. doi: 10.1159/000342137. Epub 2012 Aug 28.

28) "Synchronous primary adenocarcinoma and ancient schwannoma in the colon: an unusual case report."

Vasilakaki T, Skafida E, Arkoumani E, Grammatoglou X, Tsavari KK, **Myoteri D**, Mavromati E, Manoloudaki K, Zisis D.

Case Rep Oncol. 2012 Jan;5(1):164-8. doi: 10.1159/000337689. Epub 2012 Apr 3.

## XII. ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Ιστολογική Διάγνωση της Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας  
Κωνσταντίνα Τηνιακού, Δέσποινα Μυωτέρη  
Ιατρικά Ανάλεκτα, Τόμος Δ, Τεύχος 16, 10-12/2019
  
2. Undifferentiated carcinoma of the sinonasal cavity: A diligent diagnosis. D. Myoteri, D. Dellaportas, A. Tsavari, L. Tsagkaroulaki, H. Moschouris, A. Kamperos, A. Zizi-Sermpetzoglou.  
Scientific Chronicles of 'Tzaneion' General Hospital, 2016;21(1)
  
3. Σχιστοσωμίαση μήτρας: περιγραφή σπάνιας περιπτώσεως  
Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου, Δ. Μυωτέρη, Κ. Κούλια., Ε. Μούστου, Ε. Μπουρνιά  
Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(3):177-110
  
2. Η προγνωστική αξία της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της E-Cadherin πρωτεΐνης στο ενδομητρικό καρκίνωμα  
Θ.Βασιλακάκη, Α.Τσαβαρή, Ε.Σκαφίδα, Κ.Κούλια, Ε.Μούστου, Ε.Αρκουμάνη, Δ.Μυωτέρη, Κ.Μανωλουδάκη.  
Επιστημονικά Χρονικά, 2012, Τόμος 17<sup>ος</sup>, Τεύχος 2
  
3. Ανοσοϊστοχημική έκφραση επιθηλιακών δεικτών σε γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST). Μια σοβαρή διαγνωστική παγίδα  
Α.Τσαβαρή, Κ.Κούλια, Δ.Μυωτέρη, Ε.Αρκουμάνη, Ε.Μούστου, Ε.Σκαφίδα, Κ.Μανωλουδάκη, Δ.Ζήσης, Θ.Βασιλακάκη  
Επιστημονικά Χρονικά, 2012, Τόμος 17<sup>ος</sup>, Τεύχος 3

### **XIII. ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

1. Προσκεκλημένη ομιλήτρια σε μετεκπαιδευτικό σεμινάριο του 1ου Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή Αθηνών: «Ιστοπαθολογική Διάγνωση των Όγκων του Νεφρού» (23 & 24 /01/2014)
2. Προσκεκλημένη ομιλήτρια σε μετεκπαιδευτικό σεμινάριο του 1ου Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ, Ιατρική Σχολή Αθηνών: «Καλοήθεις παθήσεις του μαστού» (03/2014)

#### **XIV. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ**

- Ιστοπαθολογία του Πεπτικού Συστήματος
- Ιστοπαθολογία νεοπλασμάτων Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το καρκινικό αντιγόνο-συνδεδετικό Receptor-binding cancer antigen (RCAS1) είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη, που θεωρείται συσχετιζόμενο με νεοπλασματικό όγκο αντιγόνο. Τα καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν της ανοσολογικής απάντησης με την αύξηση της έκφρασης του εν λόγω μοριακού δείκτη, επάγοντας την απόπτωση των διηθητικών του όγκου λεμφοκυττάρων.

Η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς αυξάνει και η πρωιμότερη αλλά και ακριβής διάγνωση του είναι ο στόχος, σε συνδυασμό με τις ολοένα και ακριβέστερες ακτινολογικές μεθόδους μελέτης του θυρεοειδούς αδένου. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της έκφρασης του RCAS1 σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου.

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη 110 ασθενών, που υπεβλήθησαν σε θυρεοειδεκτομή σε ένα τεταρτοβάθμιο κέντρο αναφοράς από τον Ιανουάριο του 2008 ως το Δεκέμβριο του 2014. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης του RCAS1 συσχετίστηκε με κλινικά και ιστοπαθολογικά δεδομένα.

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του RCAS1 βρέθηκε θετική στις 81 από τις 110 περιπτώσεις θυρεοειδεκτομών. Είναι αξιοσημείωτο ότι βρέθηκε θετική σε όλα τα παρασκευάσματα με κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς ( $p < 0.001$ ).

Στα περιστατικά με κακοήθεια το μέγεθος του όγκου, η διήθηση της κάψας του αδένου και η παρουσία θετικών επιχωρίων λεμφαδένων συσχετίστηκαν θετικά με μέτρια και ισχυρή έκφραση του RCAS1. Για τα θηλώδη νεοπλάσματα, η συντριπτική πλειοψηφία (35/37 περιπτώσεις, 94.6%) επίσης ταξινομήθηκαν έχοντας μέτρια ή ισχυρή έκφραση του RCAS1.

Συμπερασματικά η έκφραση του RCAS1 συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση καλοήθους από κακοήθη παθολογία στις βλάβες του θυρεοειδούς αδένου, ενώ συσχετίζεται και με δυσμενέστερα ογκολογικά χαρακτηριστικά.

## SUMMARY

Receptor-binding cancer antigen (RCAS1) is a membrane protein, regarded as a tumor-associated antigen. Cancer cells evade immune response with RCAS1 up-regulation, inducing apoptosis to tumor infiltrating lymphocytes. Thyroid cancer incidence is rising and its accurate diagnosis in early stage is targeted. The aim of this study is to assess RCAS1 expression in benign and malignant thyroid pathology.

This is a retrospective study of 110 patients, who had thyroidectomy in a single tertiary referral centre between January 2008 until December 2014. Immunohistochemistry study for RCAS1 expression was carried out and correlation with clinical and histopathological data is attempted.

RCAS1 immunostaining was found positive in 81 out of 110 cases. Notably it was deemed positive in all malignant thyroid tissue samples ( $p < 0.001$ ). In thyroid malignancy, tumor size, thyroid capsule invasion and positive lymph nodes status were positively correlated with moderate and strong expression of RCAS1. For papillary thyroid carcinoma, the vast majority (35/37 cases, 94.6%) were also classified as having moderate or strong RCAS1 expression.

RCAS1 expression can aid in differential diagnosis between benign and malignant thyroid pathology, while its strong expression correlates with worse oncological features.

## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο θυρεοειδής αδένας είχε ανακαλυφθεί από την αρχαιότητα, αλλά οι πρώτες περιγραφές του χρονολογούνται στην εποχή της Αναγέννησης και αποδίδονται στον Βεσάλιο τον 16ο αιώνα μ.Χ. Ο όρος θυρεοειδής αδένας οφείλεται πιθανώς στη στενή γειτονία με τον θυρεοειδή χόνδρο και προέρχεται από την ελληνική λέξη θυρεός, αναφέρεται δε για πρώτη φορά στην 'Αδενογραφία' του Thomas Wharton το 1656. Η χειρουργική του θυρεοειδούς αδένου ξεκίνησε από τον Roger Frugardi, αλλά η θνητότητα των επεμβάσεων ως και τα τέλη του 19ου αιώνα ήταν απαράδεκτα υψηλή. Μεταγενέστερα οι χειρουργοί Emil Theodor Kocher και ο Theodor Billroth διακρίθηκαν για τη συμβολή τους στη χειρουργική του θυρεοειδούς [1].

### **1. ANATOMIA ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ**

Ο θυρεοειδής αδένας εντοπίζεται στην κατώτερη πρόσθια περιοχή του αυχένα και στο επίπεδο του 5<sup>ου</sup>-7<sup>ου</sup> αυχενικού σπονδύλου, μπροστά από το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο ημικρίκιο της τραχείας. Πρόκειται για ένα όργανο καστανέρυθρου χρώματος, με δύο λοβούς, μηννοειδούς σχήματος που ενώνονται με τον ισθμό και περιβάλλονται από μια λεπτή κάψα. Περιβάλλεται ακόμη, από το προτραχειακό πεταλο της εν τω βάθει τραχηλικής περιτονίας. Ο δεξιός και ο αριστερός λοβός έχουν κωνικό σχήμα και αμφίκοιλες πρόσθιες και οπίσθιες επιφάνειες, ενώ έχουν μήκος 4-5εκ., εγκάρσια διάμετρο 2-3εκ. και προσθιοπίσθια διάμετρο 1,5-2εκ. Ο ισθμός έχει διάμετρο 1εκ. περίπου και συνδέει τους δύο λοβούς του αδένου στο ύψος του 2<sup>ου</sup> προς 3<sup>ο</sup> τραχειακού ημικρικίου (Εικόνα 1). Στους μισούς περίπου θυρεοειδείς αδένες παρατηρείται η ύπαρξη του πυραμοειδούς λοβού, που αποτελεί υπόλειμμα του κατωτέρου τμήματος του θυρεογλωσσικού πόρου [2]. Ο πυραμοειδής λοβός μπορεί να συνδέεται με μια ινώδη ταινία με το υοειδές

οστό, ενώ η συχνότερη πρόσφυση του με το θυρεοειδή αδένα είναι στα αριστερά του ισθμού, ή και στον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς [3]. Ο λοβός του Zuckerkandl είναι μια τοπική διόγκωση του θυρεοειδούς αδένα στα πλάγια των λοβών του οργάνου που συναντάται χειρουργικά και μπορεί να προσομοιάζει σε έναν όζο διαμέτρου ως και 1εκ. Η αξία του είναι κυρίως ως ανατομικό σημείο, αφού το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο πορεύεται επί τα εντός αυτής της δομής [4]. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ανωτέρω δομή καταδύεται πέραν του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και εφάπτεται της τραχείας. Στη χειρουργική προσπέλαση της θυρεοειδεκτομής αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία, αφού η προσεκτική Παρασκευή των ιστών σε αυτό το σημείο είναι σημαντική για αποφυγή τραυματισμού του νεύρου, η οποία αποτελεί και μια από τις βασικότερες επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης.

Η κάψα του θυρεοειδούς αδένα, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω είναι ινώδης και αποτελείται από δύο πέταλα, ένα εξωτερικό (έξω) και ένα εσωτερικό (έσω) με την ύπαρξη χαλαρού συνδετικού ιστού ανάμεσα τους. Η έξω κάψα αποτελεί τη συνέχεια της εν τω βάθει τραχηλικής περιτονίας ενώ από την έσω κάψα άρχονται ινώδη πέταλα-προσεκβολές που διαχωρίζουν τον αδένα σε λοβίδια, καθένα εκ των οποίων περιλαμβάνει 20-40 επιμέρους θυλάκια [5]. Μεταξύ έσω και έξω κάψας εδράζονται και οι παραθυρεοειδείς αδένες, και εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς. Για την ασφαλή χειρουργική προσπέλαση του θυρεοειδούς αδένα απαιτείται η είσοδος μεταξύ έξω και έσω κάψας.

Ο θυρεοειδής αδένας έρχεται σε γειτονία οπισθοπλάγια με το νευραγγειακό δεμάτιο (κοινή καρωτίδα αρτηρία, σφαγίτιδα φλέβα, πνευμονογαστρικό νεύρο) του τραχήλου επί του ελύτρου που καλύπτει το δεμάτιο, ενώ περιβάλλει μερικώς και κατά την προσθιοπλάγια έκταση της την τραχεία στα ανωτέρω αναφερόμενα ημικρίκια. Σε περιπτώσεις διόγκωσης του αδένα (π.χ. πολυοζώδης βρογχοκήλη, καρκίνος του θυρεοειδούς) η συμπίεση της τραχείας δύναται να προκαλέσει αναπνευστική δυσχέρεια και το κλινικό εύρημα του σιγμού.



Εξωτερικά της έξω κάψας αναπτύσσεται ο στερνοθυροειδής και στερνοϋοειδής μυς που θα πρέπει να παρεκτοπιστούν για να αποκαλυφθεί ο θυροειδής αδένας κατά την χειρουργική προσπέλαση του οργάνου. Ο ισθμός καθλώνεται στην τραχεία με το σύνδεσμο του Berry, ενώ ο άνω πόλος του κάθε λοβού του αδένος έρχεται σε επαφή με τον κατώτερο φαρυγγικό σφιγκτήρα και το οπίσθιο τμήμα του κρικοθυροειδούς μυός. Σε κατώτερο επίπεδο ο θυροειδής έρχεται σε σχέση στην οπίσθια του επιφάνεια με τον οισοφάγο, αλλά και τον θωρακικό πόρο στην αριστερή πλευρά συνήθως.

Η αιμάτωση του θυροειδούς αδένος είναι πολύ πλούσια και τα τριχοειδή αιμοφόρα αγγεία σχηματίζουν ένα πυκνό δίκτυο γύρω από τα θυλάκια με στόχο την ταχεία μεταφορά των παραγόμενων ορμονών στην κυκλοφορία, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια. Οι άνω και κάτω θυροειδικές αρτηρίες αποτελούν τις βασικές αρτηριακές γραμμές του αδένος. Η άνω θυροειδική αρτηρία εκφύεται από την έξω καρωτίδα και η κάτω από το θυροαυχενικό στέλεχος. Οι άνω, μέση και κάτω θυροειδική φλέβα που καταλήγουν στην έξω σφαγιτίδα και την ανώνυμο φλέβα αποτελούν το πλούσιο φλεβικό δίκτυο του αδένος [6]. Η άνω θυροειδική αρτηρία πορεύεται στην οπίσθια επιφάνεια του άνω πόλου του δεξιού και αριστερού θυροειδικού λοβού, και δίνει αιμάτωση σε ποσοστό περίπου 15% και στους άνω παραθυροειδείς αδένες. Αποτελεί δε ανατομικό ορόσημο για την ταυτοποίηση του άνω λαρυγγικού νεύρου, το οποίο είναι επί τα εντός της αρτηρίας. Η κάτω θυροειδική αρτηρία οδεύει οπίσθια της καρωτίδας και εισέρχεται στον θυροειδή από τα πλάγια του αδένος. Η αρτηρία αυτή αιματώνει τους κάτω παραθυροειδείς αδένες και το υπόλοιπο 85% της αιμάτωσης των άνω παραθυροειδών. Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο δύναται να βρίσκεται πρόσθια είτε οπίσθια της πορείας της κάτω θυροειδικής αρτηρίας και διασταυρώνεται με αυτήν. Επικουρικά στο 3% των ασθενών παρατηρείται μια επιπλέον αρτηρία, που ονομάζεται ιδίως θυροειδική αρτηρία, και εξορμάται απευθείας από το αορτικό τόξο [7]. Η σημασία του εν λόγω αγγείου αυξάνει και πάλι σε

παθολογίες του αδένου που σχετίζονται με αυξημένη αγγείωση/αιμάτωση αυτού.

Τα συμπαθητικά γάγγλια είναι αυτά από τα οποία προέρχονται τα θυρεοειδικά νεύρα. Πιστεύεται ότι η νέρωση του αδένου ρυθμίζει την αιματική ροή και επιδρά στις εκκριτικές λειτουργίες του οργάνου, αφού οι αδρενεργικές τους ίνες καταλήγουν στη βασική μεμβράνη.

Τα πνευμονογαστρικά νεύρα δίνουν γένεση στα άνω λαρυγγικά νεύρα άμεσα μετά την εκβολή τους από τη βάση του κρανίου. Για να αποφευχθεί ο τραυματισμός των νεύρων η χειρουργική παρασκευή της άνω θυρεοειδικής αρτηρίας που γειτνιάζει στενά θα πρέπει να είναι προσεκτική. Το άνω λαρυγγικό νεύρο διακλαδίζεται σε έξω και έσω κλάδο. Ο έξω κλάδος νευρώνει τον κρικοθυρεοειδή μυ και τον κάτω φαρυγγικό σφιγκτήρα [8]. Ο έσω κλάδος έχει αισθητικό ρόλο στην άνω μοίρα του λάρυγγα και εισέρχεται δια της θυρεοϋοειδούς μεμβράνης [4]. Κάκωση του άνω λαρυγγικού νεύρου οδηγεί σε αδυναμία ή εύκολη κόπωση στην ομιλία, καθώς και σε χειρότερη ποιότητα και τόνο της φωνής, με τη μορφή του βράγχους φωνής.

Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο αποτελεί βασική ανατομική δομή στη χειρουργική του θυρεοειδούς αδένου. Ο ακούσιος τραυματισμός και η νευραπραξία του νεύρου οδηγεί σε πάρεση των φωνητικών χορδών, ενώ η πλήρης διατομή του σε παράλυση αυτών, οπότε και παραμένουν σε παράμεση ή πλήρως πλάγια θέση. Ο ασθενής έχει αδυναμία φωνής, δυσλειτουργία στον καταποτικό μηχανισμό και κίνδυνο εισρόφησης. Η καταστροφική επιπλοκή του αμφοτερόπλευρου τραυματισμού των νεύρων οδηγεί στην ανάγκη επείγουσας τραχειοστομίας άμεσα μετεγχειρητικά [9].

Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο έχει αισθητικές αλλά και κινητικές λειτουργίες που αφορούν το όργανο του λάρυγγα. Νευρώνει όλους τους μυς του λάρυγγα με εξαίρεση τον κρικοθυρεοειδή μυ, και έχει αισθητική συνιστώσα στην υπογλωττιδική περιοχή του λάρυγγα. Επιπρόσθετα, οι φωνητικές χορδές λαμβάνουν κινητική λειτουργία απαγωγής και

προσαγωγής. Ανατομικά έρχεται σε στενή σχέση με την κάτω θυρεοειδική αρτηρία όπως προαναφέρθηκε. Αριστερά πορεύεται κατά μήκος της τραχειοοισοφαγικής αύλακας, ενώ στα δεξιά πορεύεται πιο κάθετα και πλάγια.

Η λεμφική απορροή του οργάνου είναι εξαιρετικά πλούσια. Βασικός αγωγός είναι το κεντρικό τραχηλικό διαμέρισμα (λεμφικό επίπεδο VI) που ανατομικά οριοθετείται κεφαλικά από το υοειδές οστό, δεξιά και αριστερά από τις κοινές καρωτίδες αρτηρίες και ουραία από τη στερνική εντομή και τις ανώνυμες αρτηρίες. Αποτελεί και τη συχνότερη θέση λεμφαδενικών μεταστάσεων στις κακοήθεις παθήσεις του αδένα. Δεξιά και αριστερά στις τραχηλικές χώρες ανατομικά υπάρχουν στο πρόσθιο τραχηλικό τρίγωνο οι λεμφαδένες επιπέδου II-IV και στο οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο οι λεμφαδένες του επιπέδου V. Πρόκειται για τους λεμφαδένες κατά μήκος του τραχηλικού αγγειονευρώδους δεματίου. Τέλος οι λεμφαδένες επιπέδου VII είναι αυτοί του πρόσθιου άνω μεσοθωρακίου. Οι ανωτέρω θέσεις λεμφαδενικών μεταστάσεων αποτελούν σημεία περισσότερο προσωρημένης νεοπλασματικής νόσου και είναι δυσκολότεροι στη χειρουργική τους εξαίρεση [10].

Ο θυρεοειδής αδένας έχει φυσιολογική μάζα 10-20 γραμμάρια, με σχετικά μεγαλύτερο όγκο στους άρρενες από ότι στις γυναίκες. Η μάζα του αυξάνει με την πάροδο των ετών, ελαττώνεται με την λήψη ιωδίου ή ιωδιούχων σκευασμάτων και ανάλογα με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του κάθε ανθρώπου. Τα ανατομικά όρια και το μέγεθος του αδένα μπορεί να διαφοροποιηθούν σημαντικά σε παθολογικές καταστάσεις όπως θυρεοειδίτιδα, πολυοζώδης ή μη βρογχοκήλη ή κακοήθεια του θυρεοειδούς.

Θυρεοειδικός ιστός μπορεί να ανευρεθεί και σε έκτοπες θέσεις, με κυριότερη αυτή κατά μήκος του θυρεογλωσσικού πόρου [11]. Ο ανωτέρω ιστός έχει δυνητικά πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής ή συνέχισης παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών μετά της θυρεοειδεκτομή, οπότε και θα πρέπει να αφαιρείται στην χειρουργική επέμβαση της ολικής θυρεοειδεκτομής, σημείο

που υπογραμμίζει την προσεκτική παρασκευή των ιστών του πρόσθιου τραχήλου [12].

Στις συγγενείς ανωμαλίες του αδένου εντάσσεται και η αγενεσία του θυρεοειδούς που αποτελεί και τη συνηθέστερη αιτία κρετινισμού [13].

Οι παραθυρεοειδείς αδένες είναι συνήθως τέσσερις (από 2 έως 6) και ανατομικά βρίσκονται σε επαφή με το θυρεοειδή αδένου στις περισσότερες των περιπτώσεων. Η λειτουργία τους έγκειται στην παραγωγή παραθορμόνης, η οποία ρυθμίζει την ομοιοστασία του ασβεστίου. Το σύνηθες είναι να ανευρίσκονται στην οπίσθια επιφάνεια του θυρεοειδούς αντίστοιχα προς τα τέσσερα άκρα του αδένου και σε στενή γειτονία με την πορεία του παλινδρομού λαρυγγικού νεύρου. Η διατήρηση των παραθυρεοειδών αδένων και της αιμάτωσης τους διεγχειρητικά είναι σημαντική για την αποφυγή παροδικού ή μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού και υπασβεστιαμίας μετεγχειρητικά.

## **2. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ**

Στην εμβρυϊκή φάση της ζωής, από την 17<sup>η</sup> ημέρα, παρατηρείται μια υπέγερση στη βάση του φάρυγγα, που απαρτίζεται από κύτταρα του ενδοδέρματος και αποτελεί τον εμβρυϊκό θυρεοειδή αδένου. Με απαρχή την ανωτέρω θέση στην συνέχεια της εμβρυογένεσης, σχηματίζεται ένα εκκόλπωμα με κατεύθυνση προς την τραχεία και έμπροσθεν αυτής, που θα δώσει γένεση στον θυρεογλωσσικό πόρο. Στο επίπεδο του θυρεοειδούς χόνδρου και εκατέρωθεν αυτού, σχηματίζονται οι δύο λοβοί του θυρεοειδούς αδένου που ενώνονται στον ισθμό, ενώ ο θυρεογλωσσικός πόρος ακολουθεί μια πορεία ατροφίας και ίνωσης την 7<sup>η</sup> εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Ο πυραμοειδής λοβός αποτελεί υπολειμματικό θυρεοειδικό ιστό με κεφαλική φορά κατά μήκος του προϋπάρχοντος θυρεογλωσσικού πόρου. Κατά τη θυρεοειδεκτομή, ειδικά για κακοήγη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς, δίδεται

ιδιαίτερη προσοχή στην αφαίρεση του πυραμοειδούς λοβού, μέχρι και τη βάση της γλώσσας, αφού μπορεί να υπάρχει υπολειμματικός θυρεοειδικός ιστός σε αυτή την ανατομική θέση.

Η αλληλουχία παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών δεν είναι πλήρως μελετημένη. Η θυρεοτροπίνη αρχίζει να παράγεται την 13<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα, ενώ η θυρεοσφαιρίνη ήδη από την 4<sup>η</sup> εβδομάδα. Οι καθ'εαυτό θυρεοειδικές ορμόνες παράγονται ταυτόχρονα με τη σύνθεση του 'κολλοειδούς', που αποτελεί προϊόν παραγωγής των πρώιμων θυλακικών κυττάρων του αδένου που σχηματίζεται δεξιά και αριστερά του θυρεοειδούς χόνδρου την 11<sup>η</sup> εβδομάδα της εμβρυογένεσης. Τα κύτταρα C ή παραθυλακιώδη κύτταρα αποτελούν τα πρόδρομα κύτταρα των θυλακικών κυττάρων του θυρεοειδούς, με προέλευση το 5<sup>ο</sup> βραγχιακό τόξο. Παραθυλακιώδη κύτταρα παραμένουν μεταξύ των νεοεμφανιζόμενων θυλακίων δίνοντας ιστολογικά την εικόνα μεταβατικών κυττάρων, που περιβάλλονται ενδεχομένως από λεμφοκύτταρα. Τα ανωτέρω κύτταρα παράγουν καλσιτονίνη.

### 3. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Η ιστολογία του θυρεοειδούς αδένου χαρακτηρίζεται από την παρουσία λοβιδίων, που εσωκλείουν 20-40 θυλάκια το καθένα. Σε κανονικές συνθήκες ο αδένου περιέχει  $3 \times 10^6$  θυλάκια, ανεξάρτητα από την ηλικία. Η διάμετρος αυτών κυμαίνεται από 50 έως 500μm. Τα θυρεοειδικά κύτταρα εφάπτονται της βασικής μεμβράνης σε μονό στίχο, ενώ στο κέντρο του θυλακίου εμπεριέχεται το κολλοειδές. Η ανωτέρω επιφάνεια των κυττάρων είναι η έσω, ενώ προς τα έξω έχουν μικρολάχνες. Στο κυτταρόπλασμα τους παρατηρούνται λυσοσώματα, ενώ έχουν ομοιογενείς πυρήνες, χωρίς πυρήνια κατά κανόνα. Τα θυρεοειδικά κύτταρα μεταξύ τους συνδέονται με δεσμοσώματα και τελικούς δοκούς. Θυριδωτά τριχοειδή αγγεία συμπληρώνουν το διάμεσο χώρο, μαζί με ίνες κολλαγόνου. Επίσης στο

διάμεσο χώρο βρίσκονται τα κύτταρα C ή παραθυλακικά κύτταρα. Μικροσκοπικά παρατηρούνται σε ομάδες των 3-5 κυττάρων, διαχωριζόμενα με βασική μεμβράνη, είναι αραιοχρωματικά [14]. Με την πάροδο της ηλικίας και σε ασθενείς άνω των πενήντα ετών αναυερίσκονται μεγαλύτερες ομάδες π[αραθυλακικών κυττάρων. Τα τελευταία παράγουν την καλσιτονίνη. Τα κύτταρα του θυρεοειδούς εμπεριέχουν κερατίνη, χαμηλού μοριακού βάρους, βιμεντίνη, οιστρογονικούς και προγεστερινικούς ορμονικούς υποδοχείς και βέβαια, θυρεοσφαιρίνη. Ανοσοϊστοχημικά τα κύτταρα C είναι θετικά ως προς το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) και την καλσιτονίνη. Οι ανοσοϊστοχημική μελέτη ή η μελέτη στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει τα παραθυλακικά κύτταρα, με τα νευροεκκριτικά τους κοκκία στο κυτταρόπλασμα αυτών των κυττάρων. Ο ρόλος της καλσιτονίνης πιστεύεται ότι είναι η αναστολή της απορρόφησης ασβεστίου από τους οστεοκλάστες. Η αντίθετη δράση γίνεται από την παραθορμόνη με τελικό αποτέλεσμα τη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα [15].

#### **4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

Η φυσιολογία και λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος είναι σύνθετη και ρυθμίζεται από ορμονικούς, κυτταρολογικούς, ανοσολογικούς και περιβαλλοντικούς-ψυχολογικούς παράγοντες. Ο βασικός ρόλος του αδένος έγκειται στην παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών και την έκκριση τους στην κυκλοφορία του αίματος. Η εκλυτική θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyrotropin-releasing hormone - TRH) παράγεται στον υποθάλαμο και διεγείρει την έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid stimulating hormone - TSH) από την πρόσθια υπόφυση. Η τελευταία ενεργοποιεί την πρόσληψη ιωδίου από τα θυλακικά κύτταρα, την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών, της θυροξίνης (T4) και τριιωδοθυρονίνης (T3) και την έκλυση αυτών στην κυκλοφορία του αίματος. Ο υποθάλαμος παράγει και εκλύει επίσης σωματοστατίνη αλλά και ντοπαμίνη, που έχουν ανασταλτικό

ρόλο στην έκλυση της TSH [16]. Οι ορμόνες του φύλου-τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκκριση της TRH και τα γλυκοκορτικοειδή την αναστέλλουν. Γλυκοπρωτεϊνικοί υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς συνδέονται με την TSH που ενεργοποιεί τους αντίστοιχους ορμονοπαραγωγούς καταρράκτες. Οι προστακυκλίνες και τα κυκλοφορούντα αντιθυρεοειδικά αντισώματα αντιβαίνουν στην ανωτέρω περιγραφείσα σύνδεση, έχοντας αρνητική βιοανάδραση (negative feedback) στην ορμονική έκκριση [17]. Σε κυτταροπλασματικό επίπεδο η TSH ενεργοποιεί την cAMP-αδενυλική κυκλάση, που με τη σειρά της αυξάνει την CK-κρεατινική κινάση και αυξάνει το ασβέστιο (ϊόντα ασβεστίου) στο κυτταρόπλασμα των θυρεοειδικών κυττάρων. Τα ανωτέρω αυξάνουν τη συνθετική ικανότητα των κυττάρων και οδηγούν στη σταδιακή μεταφορά ιόντων ιωδίου από την κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία του θυρεοειδούς εντός του κυτταροπλάσματος μέσω της αντλίας ιωδίου/καλίου. Ακολουθεί η επίδραση της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης για την οργανοποίηση του ιωδίου και το σχηματισμό της μονοϊωδοτυροσίνης. Η τελευταία οδηγεί στη δημιουργία της δι-ιωδοτυροσίνης. Οι συνδυασμοί των ανωτέρω δύο πρόδρομων μορίων δίνουν γένεση στην τριωδοθυρονίνη (T3) και τετραϊωδοθυρονίνη (T4), που ονομάζεται και θυροξίνη. Οι δυο τελευταίες ορμόνες που αποτελούν και τις δραστικές μορφές των θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία του αίματος, δεσμεύονται από την θυρεοσφαιρίνη. Μετά την απελευθέρωση αυτών στην κυκλοφορία του αίματος, πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η α-σφαιρίνη, η προαλβουμίνη και η Thyroxin Binding Globulin - TBG, μεταφέρουν τις T3 και T4 στα περιφερικά κύτταρα στόχους. Ο ρόλος τους είναι ενεργοποιητικός και αυξητικός σε πλειάδα κυτταρικών λειτουργιών, συνδεδεμένες με πυρηνικούς υποδοχείς και οδηγώντας στη μεταγραφή γονιδίων, αυξάνοντας την κατανάλωση οξυγόνου στα μιτοχόνδρια, ενεργοποιώντας την ATPάση [18]. Ταχύτερη αλλά μικρότερης διάρκειας δράση έχει η T3, ενώ αργότερη αλλά μεγαλύτερη διάρκειας δράση έχει η T4. Ποσοτικά παράγονται 80μg της T4 και 5μg της T3 ημερησίως.

**Υποθυρεοειδισμός :** Η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπολειπόμενη δράση θυρεοειδικών ορμονών στην περιφέρεια (όργανα και κύτταρα στόχοι). Η κλινική εικόνα των ασθενών είναι χαρακτηριστική με εντονότερα ή αμβλυγρά μόνον συμπτώματα που διαλάθουν εύκολα της ιατρικής εξέτασης. Συνηθέστερα συμπτώματα είναι η αδυναμία, το ανεξήγητο αίσθημα κόπωσης, η ληθαργικότητα, η ξηροδερμία, η τριχόπτωση. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί οίδημα στα άκρα, βράγχος φωνής, δυσανεξία στο κρύο, αύξηση του σωματικού βάρους από κατακράτηση υγρών και λίπους, βραδυκαρδία, βραδυψυχισμός, υποθερμία. Τα βασικότερα αίτια υποθυρεοειδισμού είναι είτε πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή. Στα πρώτα εντάσσονται: 1. Μεταβολικές διαταραχές-συνθετικά προβλήματα όπως - σύνδρομο γενικευμένης αντίστασης, μη ανταπόκριση των υποδοχέων της TSH, έλλειψη θυρεοειδικής, ανωμαλίες που αφορούν τη σύζευξη των ιωδοτυροσινών, δομικές ανωμαλίες της θυρεοσφαιρίνης, διαταραχές αποϊωδοποίησης, 2. Εμβρυολογικές ανωμαλίες του θυρεοειδούς, όπως η αγενεσία του αδένου που οδηγεί όπως προαναφέρθηκε σε κρετινισμό, 3. Φάρμακα που επηρεάζουν την παραγωγή ή έκκριση των ορμονών όπως - ιωδιούχα σκευάσματα ή σκιαγραφικά φάρμακα, αμιωδαρόνη (αντιαρρυθμικό φάρμακο), λίθιο, θειουρία. Στα δευτεροπαθή αίτια εντάσσονται: 1. οι θυρεοειδίτιδες, όπως η θυρεοειδίτιδα του Hashimoto, 2. Νεοπλάσματα και διηθητικά νοσήματα του θυρεοειδούς όπως η αμυλοείδωση ή ιδιοπαθής ίνωση 3. Η χειρουργική εξαίρεση του θυρεοειδούς ή η ακτινοθεραπεία του τραχήλου, 4. Η έλλειψη παραγωγής TSH από παθήσεις της υπόφυσης όπως νεοπλάσματα ή αγγειακά έμφρακτα, 5. Παθήσεις του υποθαλάμου, όπως νεοπλάσματα, κοκκιώματα [19].

**Υπερθυρεοειδισμός:** Ο ορισμός του υπερθυρεοειδισμού είναι το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων της αυξημένης δράσης των θυρεοειδικών ορμονών στα κύτταρα και όργανα στόχους. Οι κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν την αυξημένη εφίδρωση, την ταχυκαρδία, την εύκολη κόπωση. Ακόμη οι υπερθυρεοειδικοί ασθενείς αιτιώνται ακούσια απώλεια



βάρους, υπεκινητικότητα και λεπτό τρόμο ειδικά στην άκρα χείρα. Στις νεαρές ηλικίες ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση του σωματικού βάρους λόγω ταυτόχρονης αύξησης της όρεξης, και στους ηλικιωμένους με ταχυκαρδία μόνον και ψυχική απάθεια. Τα συνηθέστερα αίτια υπερθυρεοειδισμού είναι: 1. Νόσος του Graves - διάχυτη τοξική βρογχοκήλη, 2. Τοξικό αδένωμα, 3. Τοξική Οζώδης βρογχοκήλη, 4. Τα διάφορα είδη θυρεοειδίτιδας (σε κάποια φάση της εξέλιξης τους), 5. Η τροφοβλαστική νόσος, 6. Αδένωμα υπόφυσης - παθήσεις του υποθαλάμου

## **5. ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ**

### **Μη τοξική - Απλή βρογχοκήλη**

Έτσι ονομάζεται κάθε ευθυρεοειδική διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου, χωρίς την παρουσία κακοήθειας ή φλεγμονής. Η συνηθισμένη φυσική ιστορία της απλής βρογχοκήλης είναι η εξέλιξη της σε υποθυρεοειδικό στάδιο - αφού παθοφυσιολογικά αποτελούσε αντιρροπιστική εκδήλωση. Οι απλές βρογχοκήλες χωρίζονται σε σποραδικές και ενδημικές ανάλογα με το αν υπάρχει υποκείμενος περιβαλλοντικός παράγοντας. Η έλλειψη ιωδίου στη διατροφή οδηγεί στις ενδημικές βρογχοκήλες. Παθοφυσιολογικά η ένδεια ιωδίου, οδηγεί σε μείωση της παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών και αντιρροπιστική αύξηση της TSH και TRH. Ο τροφικός ρόλος των υποφυσιακών ορμονών στον αδένου, έχει ως αποτέλεσμα τη διόγκωση του θυρεοειδούς και την αντιρρόπηση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, αφού ο υπερπλαστικός αδένου αυξάνει τη δυνατότητα δέσμευσης ιωδίου από την κυκλοφορία του αίματος [20, 21]. Η ιωδοπενία μπορεί να οφείλεται σε ένδεια ιωδίου στις τροφές, είτε σε αυξημένες ανάγκες ή δυσαπορρόφηση του από τον οργανισμό, σε καταστάσεις όπως η κήση. Οι κάτοικοι περιοχών με ιωδοπενία αναπτύσσουν σε σημαντικό ποσοστό βρογχοκήλες αλλά όχι καθολικά, που σημαίνει ότι το οικογενειακό ιστορικό και γενετικοί παράγοντες παίζουν

σημαντικό ρόλο. Η απλή βρογχοκήλη μπορεί να μεταπέσει σε πολυοζώδη βρογχοκήλη τοξική ή μη τοξική.

Οι σποραδικές βρογχοκήλες εμφανίζονται συχνότερα στις γυναίκες σε αναλογία 8:1, σε περιόδους ορμονικής έξαρσης, δηλαδή στην εφηβεία, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στην εμμηνόπαυση. Επιπρόσθετα φάρμακα, όπως και το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση σποραδικής βρογχοκήλης. Στα τοιγάρα εμπεριέχονται τα θειοκυανικά, που αποτελούν αποδεδειγμένα βρογχοκηλογόνα [22, 23]. Φάρμακα όπως η θειοουρακίλη, οι σουλφοναμίδες, η τολβουταμίδη και το λίθιο μπορούν να προκαλέσουν σποραδικές θυρεοειδικές βρογχοκήλες.

**Θυρεοειδίτιδα Hashimoto:** Η λεμφοκυτταρική βρογχοκήλη περιγράφηκε αρχικά από τον Hashimoto που ήταν Ιάπωνας χειρουργός στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Είναι αυτοάνοσο νόσημα και κατατάσσεται στις μη τοξικές θυρεοειδίτιδες. Αυτοαντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης και του μικροσωμιακού αντιγόνου είναι αυξημένα στον ορό και αποτελούν σημαντικό διαγνωστικό στοιχείο. Η T4 και η T3 συνήθως είναι μειωμένες στο αίμα – με συνοδό κλινική ή υποκλινική εικόνα υποθυρεοειδισμού. Συχνότερα προσβάλλονται γυναίκες μέσης ηλικίας. Στην ψηλάφηση παρουσιάζεται σκληρία του αδένου με μια μέτρια διόγκωση συνήθως, που μπορεί να ακληφθεί λανθασμένα ως όζος. Αν δεν υπάρξει η κατάλληλη θεραπεία θα εξελιχθεί σε υποθυρεοειδισμό με ατροφία του αδένου. Η συνηθισμένη θεραπευτική προσέγγιση είναι η σταθερή χορήγηση από του στόματος T4. Χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται για τις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει ύποπτος για κακοήθεια όζος, όπου μπορεί να συμβεί σε ποσοστό 0.5%. Διαγνωστικά η παρακέντηση με λεπτή βελόνη (Fine -Needle-Aspiration – FNA) είναι κατατοπιστική για την κλινική διαχείριση του προβλήματος και τις θεραπευτικές αποφάσεις.

**Θυρεοειδίτιδα μετά τον τοκετό:** Είναι μια κατάσταση που εμπίπτει στην ίδια κατηγορία της θυρεοειδίτιδας της εγκυμοσύνης. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της είναι η υπερθυρεοειδική κρίση-θυρεοτοξίκωση, αυτοάνοσης αιτιολογίας.

Στη διαγνωστική δοκιμασία με ραδιενεργό ιώδιο-123, έχει χαμηλή πρόσληψη του ιωδίου, ενώ δεν φαίνεται να έχει ισχυρό ρόλο η γενετική προδιάθεση. Δεν δημιουργεί πόνο, πυρετό ή έστω κακουχία και εργαστηριακά ανευρίσκονται πολύ υψηλές τιμές αντιθυροειδικών αντισωμάτων. Μετά τη θυρεοτοξική φάση ακολουθεί μια ευθυροειδική και τελικά υποθυροειδική φάση λόγω της ουσιαστικής αυτοκαταστροφής του θυροειδούς αδένα. Ιστολογικά, η διήθηση από λεμφοκύτταρα και η ίνωση λόγω αυτοκαταστροφής των θυλακικών κυττάρων του θυροειδούς είναι χαρακτηριστικά ευρήματα σε αυτή την υποκατηγορία θυροειδίτιδας.

**Υποξεία θυροειδίτιδα ή de Quervain:** Η υποξεία θυροειδίτιδα προσβάλλει γυναίκες καθ' υπερβολήν σε αναλογία 5:1. Ονομάζεται αλλιώς και γιγαντοκυτταρική θυροειδίτιδα, υποξεία κοκκιωματώδης θυροειδίτιδα ψευδοκοκκιωματώδης θυροειδίτιδα ή και υποξεία επώδυνη θυροειδίτιδα. Θεωρείται αγνώστου αιτιολογίας νόσος, πιθανώς εμφανιζόμενη μετά από μια ιογενή συνδρομή του αναπνευστικού, με τη μορφή της διασταυρούμενης αυτοανοσίας. Ο αδένας είναι επώδυνος και διογκωμένος στην ψηλάφηση, και ο ασθενής έχει συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, αίσθημα κόπωσης και κακουχίας. Όπως υπονοούν και τα συνώνυμα της νόσου, ιστολογικά ο θυροειδής έχει διήθηση από γιγαντοκύτταρα και κοκκιωματώδη κύτταρα. Όπως και στις άλλες θυροειδίτιδες, μια αρχική θυρεοτοξική φάση ακολουθείται από ευθυροειδική και ακολούθως μόνιμο υποθυροειδισμό. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ) είναι αυξημένη, όπως και τα αντιθυροειδικά αντισώματα, αλλά και εμφανίζεται υψηλή θυροσφαιρίνη του ορού. Επιπρόσθετα είναι χαμηλή και πάλι η πρόσληψη του ιωδίου στη διαγνωστική δοκιμασία με ραδιενεργό ιώδιο-123. Η θεραπεία έγκειται σε αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα και από του στόματος χορήγηση T4 στην υποθυροειδική φάση.

**Οξεία θυροειδίτιδα:** Η οξεία ή πυώδης θυροειδίτιδα οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη του αδένα. Προσβάλλει εξίσου άνδρες και γυναίκες μέσης ηλικίας, και προδιαθεσικός παράγοντας είναι η ανοσοκαταστολή- όπως

σε ασθενείς με AIDS. Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος είναι τα συνηθέστερα ενοχοποιούμενα βακτήρια μετά από μια ιογενή συνδρομή και πάλι του αναπνευστικού. Πυρετός, άλγος στην περιοχή του αδένου με αντανάκλαση στο έξω ους χαρακτηρίζουν τη νοσολογική αυτή οντότητα. Η κατάσταση μπορεί να οδηγηθεί ως το απόστημα αν δε γίνει αντιληπτή και δε χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία με αντιβιοτικά. Εργαστηριακά δεν υπάρχει διαταραχή των θυρεοειδικών ορμονών ή των αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδούς.

**Θυρεοειδίτιδα του Riedel:** Η μορφή αυτή θυρεοειδίτιδας αφορά γυναίκες κυρίως μέσης ηλικίας. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η σκληρή υφή του αδένου στην ψηλάφηση, που παρομοιάζεται με ξύλο. Ιστολογικά αυτό εμφανίζεται ως εκτεταμένη ίνωση που φαίνεται να επεκτείνεται ακόμη και σε γειτονικά όργανα, ασκώντας πιεστικά φαινόμενα στην τραχεία ή τον οισοφάγο. Εργαστηριακά παρατηρείται ευθυρεοειδισμός και σταδιακά υποθυρεοειδισμός. Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι άγνωστη και πιθανώς να συνδυάζεται με άλλες σκληρυντικές νόσους, όπως η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (primary sclerosing cholangitis- PSC), η ίνωση του μεσοθωρακίου, αλλά και η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. Διαφορική διάγνωση χρειάζεται από την κακοήθεια του θυρεοειδούς και η FNA μπορεί να συμβάλλει προς αυτή την κατεύθυνση.

**Νόσος Graves:** Είναι η βασική μορφή υπερθυρεοειδισμού που καλύπτει το 90% σχεδόν των περιστατικών. Αφορά και πάλι συνηθέστερα γυναίκες μέσης ηλικίας, και οφείλεται στη δημιουργία θυρεοδιεγερτικών αντισωμάτων (TSI) με δράση όμοια αυτής της TSH. Η νόσος έχει κληρονομική προδιάθεση. Η νόσος του Graves ή Graves-Basedow περιλαμβάνει στην κλινική της εικόνα συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού, παρουσία βρογχοκήλης στην κλινική εξέταση ή στο υπερηχοτομογράφημα του τραχήλου και οφθαλμοπάθεια. Η τελευταία, που εμφανίζεται στο 80-90% των περιστατικών, μπορεί να εκδηλωθεί ως εξόφθαλμος, «λάμπων όμμα», σύσπαση του άνω βλεφάρου. Επιπρόσθετα θα μπορούσε να είναι οφθαλμοβλεφαρική ασυνέργεια, που

είναι γνωστή ως σημείο von Graeffe, ή να εκδηλωθεί ως φωτοφοβία ή δακρύρροια. Υπάρχουν ασθενείς που αιτιώνται οπισθοβολβικό άλγος μόνον. Στην παρουσία εξόφθαλμου χρειάζεται άμεση φροντίδα ώστε να αποφευχθούν βλάβες στον εκτεθειμένο κερατοειδή ή να παραβλαφθούν και οι οφθαλμοκινητικοί μύες. Η εκδήλωση νευροπάθειας του οπτικού νεύρου είναι μια ακόμη οφθαλμική εκδήλωση της νόσου που αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα και επαρκώς μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης. Η αρχική φαρμακευτική αγωγή γίνεται με τη χρήση καρβιμαζόλης, μεθιμαζόλης ή προπυλθειουρακίλης. Αν έχει εκδηλωθεί θυρεοτοξική κρίση μπορεί να χρειάζεται η προσθήκη β-αναστολέων για την αντιμετώπιση της ταχυκαρδίας και των υπέρμετρων αδρενεργικών εκδηλώσεων. Οριστική λύση βεβαίως δίδεται από τη χειρουργική επέμβαση, την ολική θυροειδεκτομή.

**Τοξικό αδένωμα ή μονήρης τοξικός όζος:** Η νόσος αυτή οφείλεται σε μονήρη όζο του θυροειδούς που αυτονομείται και υπερπαράγει θυροειδικές ορμόνες. Αφορά στο 10% περίπου υπερθυροειδισμού λόγω αυτονόμησης του θυροειδούς, ενώ το άλλο 90% οφείλεται σε τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη. Από τοξικό αδένωμα προσβάλλονται και πάλι συνηθέστερα γυναίκες 45-60 ετών. Στο διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο παρουσιάζεται ένας μονήρης θερμός όζος σε συνδυασμό με απουσία πρόσληψης ιωδίου από το γύρο φυσιολογικό θυροειδικό ιστό. Οι κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυροειδισμού και εδώ εμφανίζονται σε άλλοτε άλλη έκταση. Η θεραπεία είναι κατά βάση χειρουργική όπου ενδόκνυται να γίνει ημιθυροειδεκτομή ή ολική θυροειδεκτομή.

**Πολυοζώδης τοξική βρογχοκήλη:** Όπως προαναφέρθηκε είναι πολύ συχνότερη από το μονήρη όζο ως αιτία υπερθυροειδισμού, και αποτελεί κομμάτι της φυσικής πορείας της πολυοζώδους ιωδοπενικής βρογχοκήλης. Αυτονομημένα θυροειδικά κύτταρα εντός των όζων υπερλειτουργούν και οδηγούν στις κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυροειδισμού. Δεν συνοδεύεται από τις οφθαλμικές ή άλλες εξωθυροειδικές εκδηλώσεις που έχει ο υπερθυροειδισμός λόγω νόσου Graves. Παρ'όλα αυτά η βρογχοκήλη θα

μπορούσε να προκαλεί πιεστικά φαινόμενα επί της τραχείας ή του οισοφάγου όταν φτάσει σε μεγάλο μέγεθος. Η θεραπεία είναι και πάλι χειρουργική, αφού το ραδιενεργό ιώδιο ή η φαρμακευτική αγωγή με αντιθυρεοειδικά φάρμακα σεν έχουν καλά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

## **6. ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ**

Η πλειονότητα των νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς αδένα είναι όγκοι πρωτοπαθείς και επιθηλιακοί. Παραδοσιακά, διακρίνονται σε αδενώματα και καρκινώματα. Στα τελευταία, μαζί με τα πιο συχνά νεοπλάσματα από θυλακιώδη κύτταρα περιλαμβάνονται και τα μυελοειδή καρκινώματα. Από πλευρά ιστογένεσης/διαφοροποίησης, είναι προτιμότερο να χωρίζουμε τα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τα κύτταρα τα οποία συμμετέχουν, και ακολούθως να υποδιαιρούνται σε καλοήθεις και κακοήθεις βλάβες:

1. Όγκοι με διαφοροποίηση προς θυλακικά κύτταρα
2. Όγκοι με διαφοροποίηση προς κύτταρα C
3. Όγκοι με διαφοροποίηση προς θυλακικά κύτταρα και προς κύτταρα C

Τα νεοπλάσματα που ανήκουν στην πρώτη κατηγορία αποτελούν περισσότερο από 95% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 5 % συνίσταται κατά κύριο λόγο από νεοπλάσματα που ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία.

Προδιαθεσικοί παράγοντες για καρκίνο του θυρεοειδούς είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η έκθεση σε ραδιενεργό ακτινοβολία, ειδικά σε μικρή ηλικία. Ειδικότερα για το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς η γενετική προδιάθεση είναι σαφώς τεκμηριωμένη. Μπορεί δε να αποτελεί μέρος εκδήλωσης του συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας. Η ιωδοπενία φαίνεται να σχετίζεται με τις ιστολογικές μορφές χειρότερης πρόγνωσης καρκίνου του θυρεοειδούς, όπως το θυλακιώδες και το αμετάπλαστο καρκίνωμα, ενώ η επάρκεια ιωδίου με το θηλώδες καρκίνωμα.

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του θυρεοειδούς δεν περιλαμβάνει ιδιαίτερα συμπτώματα ή κλινικά σημεία. Η ύπαρξη εμφανούς όζου στον τραχήλο είναι σπάνια. Βράγχος φωνής ή αίσθημα κόπωσης κατά την πολύωρη ομιλία είναι σημάδια διήθησης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και παρατηρούνται επίσης σπάνια και σε παραμελημένη νόσο. Η ψηλάφηση του τραχήλου σε ηρεμία και κατά τις καταποτικές κινήσεις είναι σημαντική για την ανάδειξη των όζων, της υφής των - συμπαγείς ή κυστικοί, υπόσκληροι ή μη- αλλά και πιθανών λεμφαδενικών διογκώσεων στα πρόσθια και πλάγια τραχηλικά τρίγωνα. Η δυσφαγία μπορεί να εμφανιστεί σε επέκταση της βρογχοκήλης στον τραχηλικό οισοφάγο ασκώντας πιεστικά φαινόμενα και σημαίνει τοπικά προχωρημένη νόσο. Όλα τα ανωτέρω μπορούν να μελετηθούν με μεγάλη ακρίβεια με τη χρήση του υπερηχοτομογραφήματος του τραχήλου.

## **Επιθηλιακοί Όγκοι-Ειδικοί Τύποι**

### **Θυλακιώδες Αδένωμα**

Το θυλακιώδες αδένωμα ορίζεται ως καλοήθης περιβαλλόμενος από κάψα όγκος με στοιχεία θυλακιώδους διαφοροποίησης, χωρίς: (1) αγγειακή διήθηση ή διήθηση της κάψας ή οποιουδήποτε είδους διήθηση και (2) τα πυρηνικά χαρακτηριστικά της οικογένειας των θηλωδών νεοπλασμάτων. Είναι ένα συχνό νεόπλασμα του θυρεοειδούς αδένου. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ενήλικες, ευθυρεοεδικοί με έναν θυρεοεδικό όζο, ο οποίος συνήθως είναι «ψυχρός», , και εξαιρετικά σπάνια «θερμός». Η συντριπτική πλειοψηφία των «θερμών» όζων είναι καλοήθεις, ωστόσο έχουν αναφερθεί και εξαιρέσεις.

Στον υπέρηχο, τα θυλακιώδη αδενώματα είναι καλά περιγράψιμα, συνήθως συμπαγή, ισόηχα ή υπόηχα με περιφερική άλω, παρόμοια με τα θυλακιώδη καρκινώματα.

Κάποιο από τους όγκους σχετίζονται με κλινικό υπερθυρεοειδισμό (τοξικά ή αδενώματα Plummer). Οθυρεοεδικός ιστός, εκτός των υπερλειτουργούντων όζων, συχνά περιέχει ενδοαυλικούς κρυστάλλους ασβεστίου, το οποίο θεωρείται σημείο υπολειπουργίας.

Τα αδενώματα είναι σχεδόν πάντα μονήρη ( εκτός αν εμφανίζονται στο πλαίσιο γενετικών συνδρόμων). Χαρακτηριστικά, περιβάλλονται από μία λεπτή κάψα, η οποία είναι μακροσκοπικά και μικροσκοπικά πλήρης. Τα αρχιτεκτονικά και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά διαφέρουν από τον υπόλοιπο αδένα, ο οποίος συνήθως εμφανίζει ενδείξεις συμπίεσης. Τα αδενώματα μπορεί να εμφανίζουν μία ποικιλία προτύπων, μεμονωμένα ή σε συνδυασμούς: με κανονικού μεγέθους θυλάκια (απλά), μεγαλοθυλακιώδη (κολλοειδή), μικροθυλακιώδη (εμβρυικά), και συμπαγή/δοκιδώδη (εμβρυονικά). Οι μορφολογικές διαφορές ανάμεσα στα διάφορα πρότυπα μπορεί να είναι ιδιαίτερα εμφανείς. Δεν έχουν σαφή κλινική σημασία, όμως θέτουν διαφορετική διαφορική διάγνωση. Πρακτικά, σαν γενικός κανόνας ισχύει ότι όσο μεγαλύτερα είναι τα θυλάκια, τόσο λιγότερο πιθανό είναι να πρόκειται για θυλακιώδες αδένωμα ή θυλακιώδες καρκίνωμα (σε αντίθεση με έναν υπερπλαστικό όζο ή θηλώδες καρκίνωμα με θυλακιώδες πρότυπο ανάπτυξης). Επίσης, σε μία βλάβη με συμπαγές/φωλεώδες/δοκιδώδες κυρίως πρότυπο ανάπτυξης θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν οι εναλλακτικές πιθανότητες του χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματος ή του μυελοειδούς καρκινώματος (τα οποία, ωστόσο, είναι συνήθως -αλλά όχι πάντα- ξεκάθαρα διηθητικά).

Οι μιτώσεις είναι σπάνιες ή απουσιάζουν στα θυλακιώδη αδενώματα. Δεν αποτελούν απαραίτητα ένδειξη κακοήθειας, όμως όταν υπάρχουν σε ικανούς αριθμούς, θα πρέπει ο παθολογοανατόμος να κάνει δειγματολήψια και εξέταση της αλλοίωσης με ιδιαίτερη προσοχή. Δευτεροπαθείς εκφυλιστικού τύπου αλλοιώσεις, όπως αιμορραγία, οίδημα, ίνωση, ασβεστοποίηση, οστεοποίηση και κυστική εκφύλιση είναι συχνές, ειδικά στους μεγαλύτερους όγκους.

Υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην ιστολογική εικόνα ενός θυλακιώδους αδενώματος και της δραστηριότητάς του, σπινθηρογραφικά. Σε γενικές γραμμές, τα υπελειουργικά (θερμά) αδενώματα είναι πιο κυτταροβριθή και τα κύτταρά τους έχουν πιο άφθονο κυτταρόπλασμα (και ως εκ τούτου μικρότερο δείκτη πυρήνα/κυτταροπλάσματος) σε σχέση με τους μη λειτουργικούς (ψυχρούς) όγκους.

Έχουν περιγραφεί διάφοροι υπότυποι του θυλακιώδους αδενώματος, όπως το ογκοκυτταρικό (Hurthle cell) αδένωμα και το υαλοειδοποιημένο δοκιδώδες αδένωμα, τα οποία συζητούνται παρακάτω. Ο όρος *άτυπο αδένωμα* χρησιμοποιείται για να περιγράψει αδενώματα με ικανή κυτταροβριθεία και λιγότερο συνήθη



κυτταροαρχιτεκτονικά πρότυπα, στα οποία όμως δεν παρατηρείται διήθηση της κάψας ή αγγειακή διήθηση.

Το *αδένωμα με παράδοξους πυρήνες* χαρακτηρίζεται από την παρουσία γιγάντιων υπερχρωματικών πυρήνων, συχνά σε μικρές αθροίσεις, χωρίς άλλα στοιχεία ενδεικτικά κακοήθειας. Αυτό το φαινόμενο είναι ανάλογο με αυτό που συναντάται στα αδενώματα των παραθυρεοειδών αδένων και σε άλλα νεοπλάσματα των ενδοκρινών αδένων.

Άλλοι σπάνιοι υπότυποι του θυλακιώδους αδενώματος περιλαμβάνουν τα αδενώματα με διαυγοκυτταρικές αλλαγές του κυτταροπλάσματος (στα οποία ανήκουν το αδένωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, το βλεννοπαραγωγό αδένωμα και το πλούσιο σε λιπίδια αδένωμα), τα αδενώματα με λιπώδη μεταπλασία του στρώματος (λιποαδενώματα ή αδενολιπώματα), τα αδενώματα με χόνδρινη μεταπλασία (αδενοχονδρώματα), τα αδενώματα από ατρακτόμορφα κύτταρα (κάποια από τα οποία προσομοιάζουν με μηνιγγιώματα) και τα αδενώματα με μαζική εναπόθεση μαύρης χρωστικής μετά από θεραπεία με μινοκυκλίνη (μαύρα αδενώματα).

Η διαφορική διάγνωση του θυλακιώδους αδενώματος περιλαμβάνει έναν υπερπλαστικό όζο σε έδαφος οζώδους υπερπλασίας, το μη διηθητικό θυλακιώδες νεόπλασμα με θηλώδους-τύπου πυρήνικα χαρακτηριστικά (*follicularthyroidneoplasmwithpapillary-likenuclearfeatures-NIFTP*), τα ελάχιστα διηθητικά καρκινώματα (θυλακιώδες καρκίνωμα ή θηλώδες καρκίνωμα θυλακιώδους υποτύπου), το μυελοειδές καρκίνωμα και το ενδοθυρεοειδικό παραθυρεοειδικό αδένωμα. Κάποια θυλακιώδη αδενώματα μπορεί να συγχυθούν με αγγειακούς όγκους λόγω της αυξημένης αγγείωσής τους.

Η μη ανοσοέκφραση των δεικτών *galectin-3*, *HBME1* και *CITED1* και διατήρηση της έκφρασης του *CD56* βοηθά στη διάκριση του αδενώματος από 'το *NIFTP* και το θηλώδες καρκίνωμα θυλακιώδους υποτύπου. Η ανοσοέκφραση της θυρεοσφαιρίνης και η μη έκφραση της καλσιτονίνης και του *CEA* διαχωρίζει τα αδενώματα με συμπαγή/δοκιδώδη ανάπτυξη από το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Τέλος η θετικότητα για θυρεοσφαιρίνη και *TTF-1* και η αρνητική χρώση για χρωμογρανίνη και παραθυρεοειδική ορμόνη διακρίνει τα θυλακιώδη αδενώματα από τα ενδοθυρεοειδικά αδενώματα των παραθυρεοειδών αδένων.

Η ενδεδειγμένη θεραπεία του θυλακιδώδους αδενώματος είναι η χειρουργική εξαίρεση με λοβεκτομή. Δε θα πρέπει να επιχειρείται εκπιρήνιση του αδενώματος. Περιορισμός του όζου με liothyronin και θεραπεία του τοξικού αδενώματος με ραδιενεργό ιώδιο έχουν δοκιμασθεί, αλλά τα αποτελέσματα γενικά έχουν αποδειχθεί λιγότερο από ικανοποιητικά.

### **Υαλοειδοποιημένος Δοκιδώδης Όγκος (ΥΔΟ) και συναφείς αλλοιώσεις**

Το υαλοειδοποιημένο δοκιδώδες αδένωμα ήταν μία ονομασία που δόθηκε από τον Dr. J.A. Carneiro 1987 σε έναν ιδιόζοντα τύπο νεοπλασματος από θυλακικά κύτταρα (αρχικά ταυτοποιήθηκε από τον Langhans). Εξαιτίας του ασαφούς κακοήθους δυναμικού και λόγω του ότι κάποιες σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να έχουν στοιχεία διήθησης (της κάψας του όγκου ή αγγεικών χώρων) ή μετάστασης, πλέον προτιμάται ο όρος υαλοειδοποιημένος δοκιδώδης όγκος. Η αλλοίωση έχει πολύ χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα, με ιδιαίτερα εμφανή δοκιδώδη αρχιτεκτονική και εξίσου ιδιαίτερα εμφανή παρουσία υαλίνης. Η τελευταία βρίσκεται τόσο στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων (σαν αποτέλεσμα της συσσώρευσης ενδιάμεσων ινιδίων) όσο και στον εξωκυττάριο χώρο (σαν αποτέλεσμα της μαζικής εναπόθεσης υαλοειδοποιημένων ινών κολλαγόνου και υλικού βασικής μεμβράνης). Οι δοκίδες μπορεί να είναι ευθείες ή κυρτές, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό παράδοξων οργανοειδών δομών. Το πρότυπο ανάπτυξης προσομοιάζει αυτό του παραγαγγλιώματος και του μυελοειδούς καρκινώματος ενώ η παρουσία περιπυρηνικής διαύγασης, πυρηνικών εντομών και ψαμμωδών σωματίων θυμίζει θηλώδες καρκίνωμα, ειδικά σε υλικό που έχει ληφθεί με βιοψία διά λεπτής βελόνης (FNA). Στον υπέρηχο, ο ΥΔΟ είναι τυπικά υπόηχος, με μορφολογία που θυμίζει θυλακιδώδες αδένωμα και θηλώδες καρκίνωμα θυλακιδώδους υποτύπου. Ένα άλλο χαρακτηριστικό (αλλά όχι ειδικό) μορφολογικό στοιχείο του ΥΔΟ είναι το λεγόμενο κυτταροπλασματικό κίτρινο σωματίο, το οποίο είναι ένα ωοειδές, μεγέθους 2- 5 μm, κίτρινόφαιο, κυτταροπλασματικό έγκλειστο σωματίο με παραπυρηνική εντόπιση και διαθλαστικές ιδιότητες, ανιχνεύσιμο τόσο σε τομές ιστού όσο και σε επίχρισμα από FNA. Αυτά τα σωματίδια αντιστοιχούν σε δευτερογενή λυσοσώματα και μπορεί να βρεθούν και σε άλλους θυρεοειδικούς όγκους (συμπεριλαμβανομένου του θηλώδους και του θυλακιδώδους καρκινώματος), όπου ωστόσο είναι πιο σπανιότερα και αριθμητικά λιγότερα. Ανοσοϊστοχημικά, ο ΥΔΟ είναι θετικός για θυρεοσφαιρίνη και TTF-1 αλλά όχι για καλσιτονίνη. Οι δείκτες HBME-1, galectin-3 και κυτοκερατίνη 19

έχουν ποικίλη έκφραση, όπως επίσης ποικίλη και εστιακή είναι η νευροενδοκρινής διαφοροποίηση αυτού του όγκου, όπως αναδεικνύεται με την ανοσοϊστοχημεία (θετικότητα για NSE και chromogranin-A) και επιβεβαιώνεται από την παρουσία νευροεκκριτικών κοκκίων στην εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

### **Θηλώδες Καρκίνωμα**

Πρόκειται για το συχνότερο ιστολογικό τύπο καρκίνου του θυρεοειδούς, με ποσοστό 70% ή και περισσότερο σε ορισμένες περιοχές του συνόλου των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου. Προσβάλλει όλες τις ηλικίες με συχνότερη εμφάνιση σε γυναίκες κυρίως 20-45 ετών. Η ανεπάρκεια ιωδίου δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης του. Η ακτινοθεραπεία και έκθεση σε ακτινοβολία σε μικρή ηλικία αποτελεί σαφή προδιαθεσικό παράγοντα. Ακόμη η οικογενής προδιάθεση και γονίδια όπως το HLA-DR7, RET/PTC είναι αποδεδειγμένα σχετιζόμενα με αυτό το νεόπλασμα. Ιστολογικά τα κύτταρα των θυρεοειδικών θυλακίων δίδουν γένεση στα θηλώδη καρκινώματα. Ανευρίσκονται μικροσκοπικά: εναποθέσεις ασβεστίου, που μπορεί να είναι οργανωμένες ως «ψαμμώδη σωμάτια», ινώδης συνδετικός ιστός ή και πλακώδης μεταπλασία. Η θηλώδης αρχιτεκτονική και διαμόρφωση στοιχειοθετείται αφού οι θηλές επαλείφονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα επί ενός κεντρικού άξονα, που φέρεται να διακλαδίζεται και να διηθεί. Στην FNA και κυτταρολογική μελέτη παρουσιάζονται οι χαρακτηριστικοί πυρήνες Orphan Annie: μεγάλου μεγέθους, διαυγείς πυρήνες με εντομές και αλληλοεπικάλυψη. Η εμφάνιση αυτών των νεοπλασμάτων είναι σε ποσοστό 30% ή και περισσότερο, πολυεστιακή, δικαιολογώντας και την ανάγκη για ολική θυρεοειδεκτομή όταν διαγιγνώσκεται στον ένα λοβό. Η 10-ετής επιβίωση είναι άνω του 90%, η 5ετής 95% και ο κίνδυνος υποτροπής μετά τη θυρεοειδεκτομή είναι μικρός. Απομακρυσμένες, αιματογενείς μεταστάσεις εμφανίζονται στο 10% των περιπτώσεων και η πρόγνωση παραμένει ευνοϊκή ακόμη και σε λεμφαδενικές μεταστάσεις, η ύπαρξη των οποίων είναι ένδειξη για λεμφαδενικό καθαρισμό. Η πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου επίσης είναι υψηλή και προσθέτει στη

θεραπευτική προσέγγιση διαγνωστικά αλλά και θεραπευτικά. Ανοσοϊστοχημικά, παρατηρούνται θετικά: το EMA, η πρωτεΐνη S-100, το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), η βιμεντίνη. Επίσης θετικοί είναι οι υποδοχείς οιστρογόνων, οι μικρού και μεγάλου μοριακού βάρους κερατίνες. Υπάρχει μια υποκατηγορία των θηλώδων καρκινωμάτων, τα θυλακιώδους τύπου θηλώδη καρκινώματα, που ιστολογικά παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά με τα θυλακιώδη καρκινώματα. Παρ'όλα αυτά διατηρούν την ίδια καλή πρόγνωση με τα κλασσικά θηλώδη καρκινώματα. Και πάλι η δυσκολία είναι διαγνωστική, αφού όπως προαναφέρθηκε τα θυλακιώδη νεοπλάσματα είναι σχεδόν αδύνατο να ερμηνευθεί η ύπαρξη ή μη διηθητικού στοιχείου στην κυτταρολογική εξέταση ή στην ταχεία βιοψία. Ο όρος μικροκαρκινώματα έχει επικρατήσει για τα θηλώδη καρκινώματα με διάμετρο κάτω του ενός εκατοστού. Η πολυεστιακότητα στα παρασκευάσματα της ολικής θυρεοειδεκτομής είναι συχνή και αποτελεί τυχαίο εύρημα για εστίες αυτής της μικρής διαμέτρου, που το υπερηχοτομογράφημα του θυρεοειδούς συνήθως δεν αναδεικνύει προεγχειρητικά.

### **Θυλακιώδες Καρκίνωμα**

Ο τύπος αυτός του θυρεοειδικού καρκινώματος παρουσιάζεται συνηθέστερα σε γυναίκες σε αναλογία 3:1, και αφορά το 10-20% του συνόλου των περιστατικών του καρκίνου του θυρεοειδούς. Προσβάλλει συνηθέστερα ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Η διήθηση αγγείων ή της θυρεοειδικής κάψας είναι το βασικό χαρακτηριστικό της κακοήθους εξαλλαγής ενός θυλακιώδους νεοπλάσματος. Αυτά τα στοιχεία είναι απίθανο να ανευρεθούν σε βιοψίες δια λεπτής βελόνης (FNA) ή σε ταχεία βιοψία ενός θυρεοειδικού όζου. Οπότε η FNA δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τα θυλακιώδη αδενώματα από τα καρκινώματα, και η συνήθης απάντηση, είναι ότι πρόκειται για θυλακιώδες νεόπλασμα του θυρεοειδούς. Σε σχέση με τα κατά πολύ συνηθέστερα θηλώδη καρκινώματα, τα θυλακιώδη διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια, και παροσιάζουν συχνότερα διήθηση των

παραθυρεοειδών ή ακόμη και του αγγειονευρώδους δερματίου. Ως αποτέλεσμα, η 5ετής και 10ετής επιβίωση είναι χειρότερη του θηλώδους καρκινώματος, αλλά όχι κατά πολύ αν γίνει σύγκριση με σωστή παραμετροποίηση ηλικίας και σταδίου της νόσου κατά τη διάγνωση. Τα ανωτέρω ουσιαστικά υπογραμμίζουν την ανάγκη για πρόωπη διάγνωση της εν λόγω νεοπλασίας. Ιστολογικά, όταν ανευρίσκονται ανευπλοϊδικά κύτταρα, η βιολογική πορεία της νόσου είναι δυσμενέστερη. Τα θυλακιώδη νεοπλάσματα εν γένει είναι μονήρη, όμως δυστυχώς το 33% των ασθενών παρουσιάζουν αιματογενείς μεταστάσεις σε πνεύμονες, οστά ή στο ήπαρ ήδη από την πρωτοδιάγνωση. Οι σύγχρονες λεμφαδενικές εντοπίσεις είναι λιγότερο συχνές και αφορούν στο 10% των περιπτώσεων. Σε ποσοστό άνω του 80% τα θυλακιώδη καρκινώματα είναι θετικά στην πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου (ραδιενεργό ιώδιο-131), ώστε υπάρχει στη φαρέτρα του ογκολόγου επικουρική της χειρουργικής θεραπείας. Η τελευταία αποτελεί και τη βάση της θεραπείας τους, τόσο για την πρωτοπαθή εστία-με τη μορφή της ολικής θυρεοειδεκτομής, αλλά και για τις λεμφαδενικές μεταστάσεις, όπου σε περίπτωση θετικού λεμφαδένα απαιτείται τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός. Ιδιαίτερη υποκατηγορία αποτελούν τα ελάχιστα διήθητικά θυλακιώδη καρκινώματα, που παρουσιάζουν διήθηση της κάψας του αδένου, χωρίς όμως συνοδό αγγειακή διήθηση, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω αποτελεί ιστολογικό χαρακτηριστικό της διάγνωσης. Στην υποκατηγορία αυτή των θυλακιδωδών νεοπλασμάτων η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι περισσότερο συντηρητική, αφού η λοβεκτομή-ημιθυρεοειδεκτομή φαίνεται να αρκεί, και η συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο κρίνεται μη-απαραίτητη. Η παθολογοανατομική μελέτη των θυλακιδωδών νεοπλασμάτων συμπληρώνεται με την ανοσοϊστοχημεία. Τα κύτταρα «βάφονται» θετικά με χρώσεις για τη θυρεοσφαιρίνη, την πρωτεΐνη S-100, και στο Epithelial Membrane Antigen (EMA), όπως και στη Low Molecular Weight Keratin. Παρ'όλα αυτά η ανοσοϊστοχημική μελέτη δεν προσφέρει ιδιαίτερα στη διαφορική διάγνωση της κακοήθειας επί ενός θυλακιδώδους νεοπλάσματος.

Σε αντίθεση με τα θηλώδη καρκινώματα, τα θυλακιώδη καρκινώματα οποιουδήποτε υποτύπου είναι σχεδόν πάντα μονήρη. Οι μεταστάσεις είναι αιματογενείς και λιγότερο συχνά λεμφαδενικές. Όταν αναφέρεται αληθής λεμφαδενική μετάσταση σε ασθενή με θυλακιώδες καρκίνωμα, και ιδιαίτερα αν ο όγκος δεν είναι ογκοκυτταρικός, θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο να πρόκειται τελικά για θυλακιώδη υποτύπο του θηλώδους καρκινώματος ή για χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα.

Λόγω της τάσης του θυλακιώδους καρκινώματος να διαχέεται μέσω των αιμοφόρων αγγείων, ακόμα και όγκοι πρώιμου σταδίου έχουν ένα μικρό μεν, αλλά σαφές δυναμικό να δώσουν γένεση σε απομακρυσμένες μεταστάσεις, οι οποίες μάλιστα μπορεί να είναι και η πρώτη εκδήλωση της νόσου. Αυτές ανευρίσκονται κατά την αρχική διάγνωση σε ένα ποσοστό 5%-10% των ασθενών με περιβαλλόμενο από κάψα θυλακιώδες καρκίνωμα (ποσοστό πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με το θηλώδες καρκίνωμα) και σε ένα ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου 20%-30%) των ασθενών με διάχυτα διηθητικά καρκινώματα. Σε ένα επιπλέον 5%-10% των ασθενών με περιβαλλόμενους από κάψα όγκους, απομακρυσμένες μεταστάσεις ανευρίσκονται αργότερα, όχι σπάνια ακόμα και μετά από περισσότερα από 10 χρόνια από την αρχική διάγνωση, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι ακόμα και μικροί όγκοι μπορούν να δώσουν μεταστάσεις.

Οι πιο συχνές θέσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων είναι οι πνεύμονες και τα οστά, αν και μπορεί να βρεθούν και σε πολλά άλλα όργανα, όπως οι νεφροί και το δέρμα. Οι οστικές μεταστάσεις είναι συνήθως πολυκεντρικές, ωστόσο παρατηρούνται με μεγαλύτερη συχνότητα στην ωμοπλάτη, το στήθος, το κρανίο και το λαγόνιο οστό. Μερικές φορές σφύζουν λόγω της αγγειώσής τους, όπως συμβαίνει και με τα μεταστατικά καρκινώματα του νεφρού. Αυτές οι μεταστάσεις προσλαμβάνουν το ραδιενεργό ιώδιο και -παραδόξως- μπορεί να είναι καλύτερα διαφοροποιημένες μορφολογικά σε σχέση με τον πρωτοπαθή όγκο, σε βαθμό που να μοιάζουν με φυσιολογικό θυρεοειδικό ιστό

σαν αποτέλεσμα «τελικής» διαφοροποίησης (το επονομαζόμενο μεταστατικό αδένωμα ή κακόηθες αδένωμα)

Η πρόγνωση για τα θυλακιώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς είναι όπως προαναφέραμε υποδεέστερη από τα θηλώδη, και ως 10ετής επιβίωση φτάνει το 85%, για τα τοπικοπεριοχικά νεοπλάσματα του θυρεοειδούς και το 45% για τα περισσότερο εκτεταμένα διηθητικά καρκινώματα.

### **Ογκοκυτταρικοί (από κύτταρα Hurthle) Όγκοι**

#### *Το Ογκοκύτταρο*

Εφόσον η παρουσία ογκοκυττάρων είναι το προεξάρχον στοιχείο όλων των όγκων αυτής της κατηγορίας, θα ήταν σκόπιμο να γίνει πρώτα μία περιγραφή αυτών των κυττάρων, τα οποία στον θυρεοειδή αδένω συνήθως, -αλλά ανακριβώς- αναφέρονται ως κύτταρα Hurthle (όνομα εσφαλμένο, αφού τα ογκοκυτταρικά κύτταρα περιγράφηκαν για πρώτη φορά στον θυρεοειδή αδένω από τον Askanazy το 1898). Ογκοκύτταρο, ογκοκυτταρικό κύτταρο («εξοιδημένο» κύτταρο, ο οποίος θεωρείται και ο πιο ακριβής περιγραφικός όρος) και οξύφιλο κύτταρο («οξεόφιλο» ή «ηωσινόφιλο» κύτταρο) είναι όροι, πιο δημοφιλείς στην ευρωπαϊκή βιβλιογραφία που χρησιμοποιούνται εναλλακτικά για το κύτταρο Hurthle. Η χαρακτηριστική κοκκιώδης εμφάνιση του κυτταροπλάσματος αυτών των κυττάρων οφείλεται στη συσσώρευση μιτοχονδρίων, πολλά από τα οποία παρουσιάζουν μία ποικιλία μορφολογικών ανωμαλιών. Λόγω της έντονης συσσώρευσης μιτοχονδρίων υπάρχει πλήρης απώλεια της πολικότητας των κυττάρων. Είναι σημαντικό, για να αποφευχθεί η σύγχυση στη διαγνωστική ορολογία, να διακρίνουμε τα ογκοκύτταρα από άλλα «πλούσια σε μιτοχόνδρια» κύτταρα τα οποία έχουν λιγότερα σε αριθμό μιτοχόνδρια και δεν έχουν πλήρη απώλεια της κυτταρικής πολικότητας (πχ κύτταρα τους θηλώδους καρκινώματος από υψηλά κύτταρα, τα οποία έχουν ηωσινόφιλο, ογκοκυτταροειδές κυτταρόπλασμα). Είναι επίσης καλό να θυμόμαστε ότι η κοκκιώδης εμφάνιση

του κυτταροπλάσματος των νεοπλασματικών κυττάρων θα πρέπει να έχει μια έντονα ηωσινόφιλη υφή στις τομές ηωσίνης-αιματοξυλίνης, διαφορετικά θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν εναλλακτικές διαγνώσεις, όπως το ογκοκυτταρικό (μυελοειδές) καρκίνωμα. Δευτεροπαθής διαυγότητα του κυτταροπλάσματος δεν είναι σπάνια στα ογκοκυτταρικά κύτταρα, συνήθως λόγω του οιδήματος των μιτοχονδρίων. Ανοσοϊστοχημικά, τα ογκοκύτταρα εκφράζουν πολλά μιτοχονδριακά αντιγόνα, GLUT-4 και κερατίνη. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η ενδογενής βιοτίνη των μιτοχονδρίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ψευδή ανοσοθετικότητα των ογκοκυττάρων.

#### *Κλινικόπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά*

Η πιο σπάνια αυτή μορφή καρκίνου του θυρεοειδούς θεωρείται υποκατηγορία των θυλακιωδών νεοπλασμάτων του αδένου και αφορά σε ασθενείς στην 7<sup>η</sup> ή 8<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής, με χειρότερη πρόγνωση από τα κλασικά θηλώδη ή θυλακιώδη καρκινώματα. Τα κύτταρα Hürthle ανευρίσκονται στην FNA, θέτοντας συχνότερα από όσο επιβεβαιώνεται την ύπαρξη αυτής της μορφής θυρεοειδικού καρκινώματος που αφορά τελικά το 5% μόνον των περιπτώσεων. Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα και πάλι. Στην θυρεοειδίτιδα Hashimoto η FNA μπορεί να αναδείξει κύτταρα Hürthle, και να οδηγήσει σε χειρουργική επέμβαση ώστε να τεθεί οριστική διάγνωση. Στην καλοήγη μορφή τους τα νεοπλάσματα εκ κυττάρων Hürthle, ονομάζονται αδενώματα, αλλά είναι ακόμη σπανιότερα σε συχνότητα. Οπότε λόγω αυτής της σπανιότητας όταν ανευρίσκονται αντιμετωπίζονται με περίσκεψη και δυσπιστία. Λαμβάνοντας υπόψιν και την επιθετική βιολογική συμπεριφορά των εν λόγω καρκινωμάτων, η διάγνωση νεοπλάσματος από κύτταρα Hürthle είναι ένδειξη για ολική θυρεοειδεκτομή. Επί λεμφαδενικών μεταστάσεων, που είναι συχνότερες σε σχέση με τα θηλώδη και θυλακιώδη καρκινώματα, ενδείκνυται να γίνεται λεμφαδενικός καθαρισμός. Το τελευταίο αποκτά ιδιαίτερη θεραπευτική αξία, αφού δεν προσλαμβάνουν το ραδιενεργό ιώδιο, παρά σε ένα χαμηλό ποσοστό της τάξεως του 10%. Η χειρουργική εξαίρεση



λοιπόν των νεοπλασμάτων από κύτταρα Hürthle είναι η βασική, και ίσως η μόνη, θεραπεία.

### **Διαυγοκυτταρικοί Όγκοι**

Διαυγοκυτταρικές αλλαγές μπορεί να επισυμβούν σε θυρεοειδικά νεοπλάσματα διαφόρων ιστολογικών τύπων και σαν συνέπεια ποικιλίας μηχανισμών, οι οποίοι περιλαμβάνουν κυτταροπλασματικά κυστίδια (μιτοχονδριακής, ενδοπλασματικού δικτύου ή Golgi προέλευσης) και συσσώρευση γλυκογόνου, λιπιδίων, θυρεοσφαιρίνης ή «βλέννης». Η φυσική ιστορία αυτών των όγκων καθορίζεται από τη βασική ιστολογική μορφή τους και όχι από το βαθμό ή τη φύση της διαυγότητας του κυτταροπλάσματός τους. Ως εκ τούτου, το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα δεν θα πρέπει να θεωρείται ειδικός τύπος όγκου.

Τα νεοπλάσματα που είναι πιο πιθανό να υποστούν διαυγοκυτταρικές αλλαγές είναι οι όγκοι από κύτταρα Hürthle, ως αποτέλεσμα της κυστικής εξοίδησης των μιτοχονδρίων τους. Διαυγοκυτταρικές αλλαγές μπορεί επίσης να συμβούν σε θυλακιώδη αδενώματα και καρκινώματα (συνήθως λόγω κυστιδίων προερχόμενων είτε από μιτοχόνδρια είτε από κοκκία ενδοπλασματικού δικτύου), στο θηλώδες καρκίνωμα (συνήθως λόγω συσσώρευσης γλυκογόνου), στο αδιαφοροποίητο καρκίνωμα (επίσης λόγω συσσώρευσης γλυκογόνου) και -κατ' εξαίρεση- στο μυελοειδές καρκίνωμα. Εκτός από το τελευταίο, η χρώση για θυρεοσφαιρίνη είναι συνήθως θετική σε αυτά τα νεοπλάσματα, αν και μερικές φορές εστιακά και αχνά. Η θετικότητα στο TTF-1 μπορεί να επιβεβαιώσει την θυρεοειδική προέλευση των διαυγών κυττάρων. Αν και η παρουσία διαυγοκυτταρικής αλλαγής σε ένα θυλακιώδες νεόπλασμα, δεν αποτελεί αφ'εαυτής ένδειξη κακοήθειας, συμβαίνει ωστόσο συχνότερα σε καρκινώματα από ότι σε αδενώματα και θα πρέπει ως εκ τούτου να εξετάζεται με προσοχή ως ιστολογικό εύρημα.

Η βασική διαφορική διάγνωση των πρωτοπαθών όγκων του θυρεοειδούς αδένου με διαυγή κύτταρα είναι με νεοπλάσματα των παραθυρεοειδών αδένων

και με το μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι διαυγοκυτταρικές αλλαγές του κυτταροπλάσματος μπορεί να παρατηρηθούν και σε καλοήθεις θυρεοειδικές παθήσεις, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η δυσορμονογενετική βρογχοκήλη.

### **Χαμηλής Διαφοροποίησης Καρκίνωμα**

Οι κακοήθεις όγκοι των θυλακικών κυττάρων διακρίνονται σε καλά διαφοροποιημένους όγκους συνήθους τύπου, στους οποίους περιλαμβάνονται το θηλώδες και το θυλακιώδες καρκίνωμα και σε αδιαφοροποίητου ή αναπλαστικού τύπου. Υπάρχει ωστόσο και μία κατηγορία όγκων με περιορισμένη θυλακική διαφοροποίηση των κυττάρων, η οποία εμπίπτει μεταξύ των δύο άκρων του φάσματος, σε ότι αφορά τόσο τη μορφολογία όσο και την κλινική συμπεριφορά. Το «νησιδιακό καρκίνωμα», ο πρότυπος όγκος αυτής της κατηγορίας, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1984 από τους Carcangiu, Zamri και Rosai. Τα διαγνωστικά κριτήρια δε, οριστικοποιήθηκαν στην ταξινόμηση του Τορίνο το 2007.

Τα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα του θυρεοειδούς είναι σπάνιοι όγκοι και αντιπροσωπεύουν μικρό ποσοστό των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου, ήτοι <2% στις ΗΠΑ και <1% στην Ιαπωνία. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι στο Τορίνο της Ιταλίας καθώς και σε κάποιες περιοχές της Γαλλίας αναφέρεται μία επίπτωση της τάξεως του 5%. Η έλλειψη ιωδίου πιθανότατα αντιπροσωπεύει έναν παράγοντα κινδύνου, υπόθεση που στηρίζεται στη συσχέτιση του χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματος με μακροχρόνια ύπαρξη βρογχοκήλης.

Συγκριτικά με τους καλά διαφοροποιημένους όγκους του θυρεοειδούς αδένου, το χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα εμφανίζεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με μέσο όρο τα 55-65 έτη κατά τη διάγνωση (αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σε παιδιά και εφήβους) και δείχνει μικρότερη επικράτηση του θήλεος φύλου.

Μακροσκοπικά, οι όγκοι είναι μεγάλοι σε μέγεθος ( με μέση μέγιστη διάμετρο 5 εκ σε μία μελέτη) με απωθητικά όρια και δορυφόρα οζίδια. Μπορεί να περιβάλλονται εν μέρει από κάψα αλλά συχνά είναι αδύνατο να διακριθούν από τα ευρέως διηθητικά θυλακιώδη καρκινώματα. Λόγω της πολυζώδους ανάπτυξής τους, μπορεί να προσομοιάζουν με βρογχοκήλη.

Ιστολογικά, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του νησιδιακού καρκινώματος είναι πολύ χαρακτηριστικά (στο βαθμό της στιγμιαίας αναγνώρισης του αρχιτεκτονικού προτύπου): φωλεώδες-«νισηδώδες» πρότυπο ανάπτυξης, συμπαγής έως μικροθυλακιώδης διάταξη, μικρά ομοιόμορφα κύτταρα, διαφόρου βαθμού μιτωτική δραστηριότητα και νέκρωση. Οι νησίδες των κυττάρων περιβάλλονται από λεπτά ινοαγγειακά διαφράγματα, τα οποία συχνά διαχωρίζονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα από σχισμοειδείς κενούς χώρους, οι οποίοι στην πραγματικότητα είναι αποτέλεσμα τεχνικού σφάλματος κατά την επεξεργασία (artifact). Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν στρογγυλούς υπερχρωματικούς πυρήνες, μη εμφανές πυρήνιο και εμφανίζουν ελάχιστο πλειομορφισμό. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρείται αγγειακή διήθηση. Συχνή είναι επίσης η εξωθυρεοειδική επέκταση, η οποία όμως είναι λιγότερο διαβρωτική συγκριτικά με το αναπλαστικό καρκίνωμα.

Ανοσοϊστοχημικά, το χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα, όπως και τα άλλα διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς έχουν προφίλ K7+/K20-. Η έκφραση της θυρεοσφαιρίνης είναι ελαττωμένη και περιορίζεται χαρακτηριστικά στις μικροθυλακιώδεις δομές και παραπυρηνικά σε κάποια νεοπλασματικά κύτταρα. Ο δείκτης TTF-1 είναι θετικός, αν και με μικρότερης έντασης ανοσοέκφραση. Η θετικότητα για p53 μπορεί να περιορίζεται σε θέσεις διηθητικής ανάπτυξης και δεν είναι τόσο διάχυτη, όσο στο αναπλαστικό καρκίνωμα. Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 είναι περίπου 10-30%.

Η διαφορική διάγνωση του χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματος περιλαμβάνει πρωτίστως το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, το

καρκίνωμα των παραθυρεοειδών αδένων και το μεταστατικό καρκίνωμα. Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να βοηθήσει σε δύσκολες περιπτώσεις.

Το χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα παρουσιάζεται κλινικά σαν τραχηλική μάζα στην ανατομική θέση του θυρεοειδούς αδένου, συχνότερα ως πρόσφατη διόγκωση σε έδαφος βρογχοκήλης προϋπάρχουσας επί μακρόν. Σε προεγχειρητικά δείγματα από FNA, τα κυτταρολογικά στοιχεία που συνηγορούν υπέρ χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματος είναι έντονη κυτταροβρίθεια, ομάδες κυττάρων με νησιδώδη/συμπαγή/δοκιδώδη μορφολογία, μεμονωμένα κύτταρα και κύτταρα με υψηλό δείκτη πυρήνα/κυτταροπλάσματος. Ωστόσο, η τελική διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο μετά από ιστολογική εξέταση.

Τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης, υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις στο 15% περίπου των ασθενών ενώ συχνές είναι οι λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Αν και κάποιοι όγκοι μπορεί να προσλαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο, τα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένου τυπικά είναι FDG-PET θετικά και αντιπροσωπεύουν ένα ποσοστό 50% περίπου των όγκων του θυρεοειδούς αδένου που είναι FDG-PET θετικά και δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Λόγω αυτού, η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 40% και 70% στις περισσότερες μελέτες.

### **Αναπλαστικό (Αδιαφοροποίητο) Καρκίνωμα**

Πρόκειται για την επιθετικότερη μορφή κακοήθους νεοπλασματος του θυρεοειδούς αδένου. Ονομάζεται και αμετάπλαστο ή αδιαφοροποίητο νεόπλασμα. Αναλογικά προσβάλλει και πάλι συχνότερα γυναίκες (4:1) τυπικά εμφανίζεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, δηλαδή συνήθως μετά τα 60 έτη της ηλικίας, με τη μορφή τραχηλικής μάζας, η οποία συμφύεται με τις παρακείμενες ανατομικές δομές και συνοδεύεται κλινικά από βράγχος φωνής, δυσφαγία και δύσπνοια. Ευτυχώς η συχνότητα του νεοπλασματος είναι χαμηλή, καλύπτοντας το 5% περίπου των νεοπλασμάτων του αδένου. Πάνω

από τους μισούς ασθενείς έχουν ιστορικό πολυοζώδους βρογχοκήλης. Εξωθυρεοειδική επέκταση συνυπάρχει κατά την αρχική διάγνωση στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Ιστολογικά, ο όρος αναπλαστικό ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα χρησιμοποιείται στον θυρεοειδή αδένα για να περιγράψει δύο βασικές κατηγορίες όγκων, οι οποίοι μερικές φορές μπορεί να συνυπάρχουν. Η πρώτη αφορά σε καρκινώματα τα οποία είναι αδιαφοροποίητα υπό την έννοια ότι δεν σχηματίζουν θυλάκια, θηλές ή ακόμα δοκίδες ή φωλεές αλλά διατηρούν μια αδιαμφισβήτητα επιθηλιακή «εμφάνιση», τόσο μορφολογικά όσο και ανοσοϊστοχημικά. Ένας πολύ σπάνιος υπότυπος αυτής της κατηγορίας έχει μορφολογία τύπου λεμφοεπιθηλιακού καρκινώματος χωρίς ωστόσο να σχετίζεται με λοίμωξη από Epstein-Barr. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει νεοπλασμάτα με δύο ειδών πρότυπα ανάπτυξης, τα οποία συχνά απαντώνται μαζί και τα οποία μπορούν να περιγραφούν με τον όρο σαρκωματοειδή: ατρακτοκυτταρικά και γιγαντοκυτταρικά. Αυτά μπορεί να εμφανίζουν δεσμιδωτό ή στροβιλοειδές πρότυπο ανάπτυξης, έντονη πολυμορφοποιητική διήθηση, προέχουσα αγγείωση και (αποκλίνουσα) διαφοροποίηση προς οστό, χόνδρο και γραμμωτό μυ. Κατά συνέπεια, μπορεί να προσομοιάζουν μορφολογικά με μια ποικιλία σαρκωμάτων, ιδιαίτερα με κακήθες ινώδες ιστοκτύωμα, αγγειοσάρκωμα, κακήθες αιμαγγειοπερικτύωμα, ραβδομυοσάρκωμα και ινοσάρκωμα.

Ανοσοϊστοχημικά ποικίλλει η θετικότητα στη θυρεοσφαιρίνη ή στην καλσιτονίνη, λόγω της αποδιαφοροποίησης. Στις μισές περίπου περιπτώσεις παρατηρείται θετική έκφραση στις κερατίνες χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους, όπως και στο καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA).

Τα περισσότερα (αν όχι όλα) αδιαφοροποίητα καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένα εμφανίζονται ως αποτέλεσμα αναπλαστικής μετατροπής (αποδιαφοροποίησης) ενός προϋπάρχοντος, καλά διαφοροποιημένου όγκου, όπως αποδεικνύεται από μοριακές μελέτες. Ευτυχώς, αυτή η

«αποδιαφοροποίηση» είναι σπάνια και αφορά λιγότερο από 1% των περιπτώσεων. Τις περισσότερες φορές, η αναπλαστική μετατροπή αφορά τον πρωτοπαθή όγκο, αλλά μπορεί να επισυμβεί και σε υποτροπή ή μετάσταση αυτού. Ο αρχικός, καλύτερα διαφοροποιημένος όγκος είναι συχνότερα θηλώδες καρκίνωμα ή κάποιος υπότυπος του (πχ από υψηλά κύτταρα), αλλά μπορεί να είναι και θυλακιώδες καρκίνωμα, (ογκοκυτταρικό) καρκίνωμα από κύτταρα Huthle, ή χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα. Η λεπτομερής δειγματοληψία είναι τις περισσότερες φορές απαραίτητη για να αποκαλυφθεί η καλά διαφοροποιημένη συνιστώσα.

Η εξέλιξη του αναπλαστικού καρκινώματος είναι εξαιρετικά ταχεία, με μαζική ανάπτυξη στον τράχηλο και διήθηση των γύρω μυών, του οισοφάγου, της τραχείας, του δέρματος ή ακόμα και παρακείμενων οστών. Η επέκταση στην τραχεία μπορεί να μιμείται κλινικά πρωτοπαθή όγκο της τελευταίας. Η προεγχειρητική FNA συνήθως αποδίδει κυτταροβριθή επιχρίσματα, με παρουσία συχνά παράδοξων κύτταρων, με νέκρωση και φλεγμονή. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι συχνές και απομακρυσμένες μεταστάσεις ανευρίσκονται στο 40-50% των περιπτώσεων κατά τη διάγνωση. Η πρόγνωση είναι εξαιρετικά δυσμενής, με μόνο 10-20% των ασθενών να επιβιώνουν 12 μήνες μετά την αρχική διάγνωση. Καλοί προγνωστικοί παράγοντες σε πολυπαραγοντική ανάλυση είναι η νεότερη ηλικία και ο περιοριζόμενος εντός του θυρεοειδούς αδένα όγκος. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η οξεία έναρξη συμπτωματολογίας (αιφνίδια εμφάνιση δυσφωνίας, δυσφαγίας, δύσπνοιας και ταχεία αύξηση του μεγέθους του όγκου), η λευκοκυττάρωση, το μεγάλο μέγεθος του όγκου και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Η χειρουργική προσπέλαση έχει συνήθως ρόλο παρηγορικής θεραπείας. Ο χειρουργός καλείται να τοποθετήσει τραχειοστομία όταν υπάρχουν συμπτωτικά φαινόμενα επί της τραχείας ή διήθηση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και να αφαιρέσει ιστό, ώστε να τεθεί με ασφάλεια η διάγνωση. Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, παρ'ότι

χρησιμοποιούνται έχουν ρόλο παρηγορικό και πάλι, χωρίς να βελτιώνουν ιδιαίτερα την επιβίωση.

### **Μυελοειδές Καρκίνωμα**

Αποτελεί ένα μικρό ποσοστό, το 5% περίπου, του συνολου των κακοήθων νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς αδένου. Τα παραθυλακικά ή κύτταρα C αποτελούν και τα πρόδρομα κύτταρα αυτής της μορφής καρκίνου του θυρεοειδούς. Για το λόγο αυτό και η καλσιτονίνη αποτελεί σημαντικό καρκινικό δείκτη, της επάρκειας της θεραπείας, ή και της πιθανής υποτροπής της νόσου. Το μυελοειδές καρκίνωμα παρουσιάζεται ως σποραδική μορφή, που αφορά το 80% των περιπτώσεων ή ως οικογενής στο υπόλοιπο 20%. Η μέση ηλικία εμφάνιση είναι τα 50 έτη για τη συνηθισμένη σποραδική μορφή και περίπου τα 20-25 έτη για την οικογενή μορφή. Τα σύνδρομα της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (Multiple Endocrine Neoplasia- MEN) MEN2A αλλά και MEN2B, χαρακτηρίζονται από μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκύττωμα και υπερπαραθυρεοειδισμό στο πρώτο, και μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκύττωμα, χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan, και πιθανώς νευρινώματα του εντερικού βλεννογόνου καθώς και γαγγλιονευρινωμάτωση στο δεύτερο. Και στις δυο μορφές λοιπόν αυτά τα σύνδρομα περιλαμβάνουν αυτή τη μορφή καρκίνου του θυρεοειδούς. Υπάρχει και το αμιγώς οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Σε όλες τις ανωτέρω μορφές υπάρχει μετάλλαξη του πρωτοογκογονιδίου RET στο χρωμόσωμα 10q11.2. Τα παραθυλακικά κύτταρα εντοπίζονται κατά πλειονότητα στα άνω τμήματα του θυρεοειδούς, και επομένως εκεί τείνει να εντοπίζεται συχνότερα και το μυελοειδές καρκίνωμα. Στη μακροσκοπική του εικόνα είναι λευκωπός, συμπαγής όγκος και μικροσκοπικά έχει πολυγωνικά κύτταρα με εκτεταμένο αγγειακό δίκτυο στο στρώμα και προ-καλσιτονίνη στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων. Τα κύτταρα συντάσσονται σε δοκίδες, θυλάκια και θηλώδεις φωλιές, και ανοσοϊστοχημικά είναι θετικά για καλσιτονίνη, χρωμογρανίνη, CEA και στην

ειδική νευρωνική ενολάση (NSE). Παρόμοια ανοσοϊστοχημική εικόνα έχουν τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα. Αιματογενείς μεταστάσεις δίνει πρώιμα σε λεμφαδένες, ήπαρ, οστά και κυρίως στους πνεύμονες. Η διάγνωση μυελοειδούς καρκίνου του θυροειδούς, θα πρέπει να ακολουθείται από γενετικό έλεγχο για το πρωτοογκογονίδιο RET και ενδελεχή έλεγχο για τα σύνδρομα ενδοκρινικής νεοπλασίας που προαναφέρθηκαν, και ειδικά για φαιοχρωμοκύττωμα που μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή διεγχειρητικά, εφόσον χρειαστεί χειρουργική επέμβαση. Η κλινική εικόνα των ασθενών είναι σχετιζόμενη με τα ενδοκρινικά σύνδρομα, και ψηλαφητικά ίσως αναδεικνύεται ένας μονήρης σκληρός και καθηλωμένος όζος. Μετά τη σταδιοποίηση ακολουθεί ολική θυρεοειδεκτομή με συνοδό κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό, και επί υποψίας θετικών λεμφαδένων στα πλάγια τραχηλικά διαμερίσματα, λεμφαδενικός καθαρισμός στην αντίστοιχη πλευρά. Το τελευταίο, γιατί η συμπληρωματική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυροειδούς δεν ενδείκνυται, και η συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία έχουν πενιχρά αποτελέσματα. Η πρόγνωση είναι χειρότερη του θηλώδους και θυλακιδώδους καρκινώματος με 5-ετή επιβίωση της τάξης του 75%. Για τις οικογενείς μορφές του συνδρόμου, στην κλασσική οικογενή μορφή δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία για το χρόνο της θυρεοειδεκτομής, με τους ειδικούς να την προτείνουν να γίνεται πριν τα 30 έτη της ηλικίας. Στο σύνδρομο MEN2A θα πρέπει να γίνεται σε ηλικία 6 ετών και στο MEN2B στα 2 έτη της ζωής.



## 7. Σταδιοποίηση

American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
**TNM Staging For Thyroid-Differentiated and Anaplastic Carcinoma**  
 (8th ed., 2017)

**Table 1. Definitions for T, N, M**

<b>T</b>	<b>Primary Tumor</b>	<b>N</b>	<b>Regional Lymph Nodes</b>
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed	<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor	<b>N0</b>	No evidence of locoregional lymph node metastasis
<b>T1</b>	Tumor ≤2 cm or less in greatest dimension limited to the thyroid	<b>N0a</b>	One or more cytologically or histologically confirmed benign lymph nodes
<b>T1a</b>	Tumor ≤1 cm in greatest dimension limited to the thyroid	<b>N0b</b>	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
<b>T1b</b>	Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension limited to the thyroid	<b>N1</b>	Metastasis to regional nodes
<b>T2</b>	Tumor >2 cm but ≤4 cm in greatest dimension limited to the thyroid	<b>N1a</b>	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes. This can be unilateral or bilateral disease
<b>T3</b>	Tumor >4 cm limited to the thyroid, or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles	<b>N1b</b>	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes
<b>T3a</b>	Tumor >4 cm limited to the thyroid		
<b>T3b</b>	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size	<b>M</b>	<b>Distant Metastasis</b>
<b>T4</b>	Includes gross extrathyroidal extension beyond the strap muscle	<b>M0</b>	No distant metastasis
<b>T4a</b>	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size	<b>M1</b>	Distant metastasis
<b>T4b</b>	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size		

*Note: All categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest determines the classification).*

## 8. Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς είναι ουσιαστικά η προσέγγιση των ασθενών με θυρεοειδικό όζο. Η διερεύνηση ξεκινάει με βάση την κλασική ιατρική: ιστορικό, φυσική εξέταση και ακολουθούν οι κατά περίπτωση εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις. Όπως αναλύθηκε παραπάνω το επιμελές ιστορικό μπορεί να αναδείξει παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκινωμάτων του θυρεοειδούς όπως: έκθεση σε ραδιενεργό ακτινοβολία σε παιδική ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, ιωδοπενία, ιστορικό πολυοζώδους βρογχοκήλης, θήλυ φύλο. Στην φυσική εξέταση είναι δύσκολο στη σύγχρονη εποχή να αναδειχθεί παθολογία, εντούτοις ο κλινικός ιατρός οφείλει να εξοικιωθεί με την ψηλάφηση του τραχήλου-και κατά τη διάρκεια καταποτικής κίνησης, ώστε να αναδείξει την ύπαρξη ψηλαφητών όζων του θυρεοειδούς ή διογκωμένων τραχηλικών λεμφαδένων που ξεφεύγουν από τα όρια του φυσιολογικού. Η ύπαρξη για παράδειγμα του 'Δελφικού' λεμφαδένα, που είναι ψηλαφητός λεμφαδένας άνωθεν του ισθμού του θυρεοειδούς, 'προμηνύει' την ύπαρξη καρκίνου του θυρεοειδούς. Τα κλινικά συμπτώματα της δυσκαταποσίας ή δυσφαγίας, που ίσως υποδηλώνουν πίεση εκ των έξω του οισοφάγου ή ακόμη και διήθηση αυτού σε αναπλαστικά καρκινώματα, ή του βράγχους φωνής σε στραγγαλισμό ή διήθηση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου είναι σπάνιο να ανευρεθούν και υποδηλώνουν πολύ προχωρημένη νόσο. Οι εργαστηριακή διερεύνηση ενός θυρεοειδικού όζου λοιπόν προτείνεται να αρχίζει με τη μελέτη των αιματολογικών εξετάσεων και ορμονικών δεικτών: μέτρηση της TSH κατά βάση, και ανάλογα με τα συμπτώματα της T4, T3, FT4, FT3, των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων- Anti TPO (έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης), Anti-TG (έναντι της θυρεοσφαιρίνης), και της ελεύθερης θυρεοσφαιρίνης (TG). Επί θετικού οικογενειακού ιστορικού μυελοειδούς καρκινώματος ή σε παρουσία κλινικών στοιχείων πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας ή οστεοπόρωσης τότε ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση της καλσιτονίνης ορού. Η βασικότερη απεικονιστική

εξέταση για την αρχική μελέτη της παθολογίας του θυρεοειδούς είναι το υπερηχοτομογράφημα του τραχήλου, που περιλαμβάνει και τις βασικές λεμφαδενικές τραχηλικές ομάδες [25]. Τα υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά των θυρεοειδικών όζων, όπως το μέγεθος [26], η σύσταση (συμπαγής ή κυστική), το περιεχόμενο των όζων (αιμορραγικό, κολλοειδές), η αγγείωση όπως ελέγχεται με τη χρήση του έγχρωμου Doppler (περιφερική ή κεντρική), η οριοθέτηση τους από το υπόλοιπο θυρεοειδικό παρέγχυμα, δίνουν συνολικά μια πρώτη διαγνωστική εκτίμηση, που θα οδηγήσει σε περαιτέρω ή μη εξετάσεις [27]. Υποπτα χαρακτηριστικά όπως η παρουσία μικροεπασβεστώσεων εντός του όζου, η υποηχοϊκότητα, τα διηθητικά όρια, και η μεγαλύτερη διάμετρος σε πλάτος από ότι σε μήκος οδηγούν Σε περιπτώσεις με χαμηλή TSH και μονήρη όζο στο θυρεοειδή ακολουθεί διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με ιώδιο-123, όπου ο θερμός όζος θέτει τη διάγνωση του τοξικού όζου και της θυρεοτοξίκωσης, που αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση. Σε φυσιολογική ή αυξημένη TSH ή σε ψυχρό όζο τα υπερηχογραφικά κριτήρια θα απαντήσουν στο ερώτημα του αν χρειάζεται κυτταρολογική εξέταση δια λεπτής βελόνης-FNA του όζου. Η τελευταία ιδανικά διενεργείται με την καθοδήγηση του υπερηχοτομογραφήματος. Τα αποτελέσματα της FNA έχουν κατηγοριοποιηθεί ως ακολούθως [28]:

- Bethesda I: Ανεπαρκές υλικό, μη διαγνωστική βιοψία
- Bethesda II: Καλοήθης βλάβη
- Bethesda III: Ατυπία μη καθορισμένης σημασίας ή θυλακιώδης βλάβη μη καθορισμένης σημασίας
- Bethesda IV: Θυλακιώδες ή κυττάρων Hürthle νεόπλασμα
- Bethesda V & VI: Καρκίνωμα ή ύποπτο για καρκίνωμα νεόπλασμα

Με βάση την ανωτέρω ταξινόμηση καθορίζονται και τα επόμενα διαγνωστικά και θεραπευτικά βήματα. Πιο συγκεκριμένα για τις βλάβες με Bethesda I θα πρέπει να επαναληφθεί η βιοψία, εφόσον τα υπερηχοτομογραφικά χαρακτηριστικά το υποδεικνύουν, όπως σε ένα συμπαγή όζο. Για τις βλάβες τύπου II θα προταθεί παρακολούθηση συνήθως σε υπερηχοτομογράφημα

μετά από ανάλογο χρονικό διάστημα. Σε βλάβες Bethesda III και άνω τίθεται η ένδειξη χειρουργικής επέμβασης που κατά περίπτωση είναι είτε λοβεκτομή είτε ολική θυρεοειδεκτομή. Η μοριακή μελέτη του κυτταρολογικού υλικού αποτελεί μια συναρπαστική προσθήκη πληροφοριών για κλινική χρήση, που μπορεί να αποτρέψει μια αχρείαστη χειρουργική επέμβαση. Ειδικά στους όζους Bethesda III που η διαγνωστική πρακτική δεν καταλήγει σε σαφή συμπεράσματα, είναι σημαντικό να προστεθεί η μοριακή βιολογική μελέτη.

Οι προτεινόμενες κοινά αποδεκτές ενδείξεις ολικής θυρεοειδεκτομής είναι οι ακόλουθες:

- ✓ Γνωστές απομακρυσμένες μεταστάσεις
- ✓ Εξωθυρεοειδική επέκταση του νεοπλάσματος
- ✓ Όγκοι >4εκ. σε διάμετρο
- ✓ Λεμφαδενικές μεταστάσεις ή αδρές μεταστάσεις σε λεμφαδένες του κεντρικού τραχηλικού διαμερίσματος (λεμφαδένες επιπέδου VI)
- ✓ Χαμηλή διαφοποίηση του νεοπλάσματος
- ✓ Ιστορικό προηγούμενης έκθεσης σε ραδιενεργό ακτινοβολία
- ✓ Επί όζων αμφοτέρων των θυρεοειδικών λοβών

Σαν γενικό κανόνα, οι όζοι που είναι κάτω του ενός εκατοστού είναι καλοήθεις και προτείνεται παρακολούθηση, ενώ οι όζοι που ξεπερνούν το ένα εκατοστό σε διάμετρο χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση και ενδεχομένως εντατική παρακολούθηση.

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ολική θυρεοειδεκτομή, η οποία αποτελεί και τη βασική και συχνότερα προτεινόμενη επέμβαση για τις παθολογίες του θυρεοειδούς συμβουλεύονται για τις τρεις σημαντικότερες επιπλοκές της επέμβασης: 1. Μετεγχειρητική αιμορραγία-αιμάτωμα. Ο θυρεοειδής αδένας όπως προαναφέρθηκε έχει πλούσια αιμάτωση και εξαιρετικά πλούσιο τριχοειδικό δίκτυο αγγείων. Παρά την επιμελή αναγνώριση και απολίνωση των βασικών αρτηριών και φλεβών του αδένα, η πιθανότητα μετεγχειρητικής αιμορραγίας και δημιουργίας αιματώματος του

τραχήλου είναι υπαρκτή. Οι ασθενείς σε αυτήν την περίπτωση δεν κινδυνεύουν τόσο από αιμορραγική καταπληξία λόγω της απώλειας αίματος, αφού το τραχηλικό διαμέρισμα έχει περιορισμένο όγκο, όσο από συνοδό οίδημα του βλεννογόνου της τραχείας, που οδηγεί σε αναπνευστική δυσχέρεια-σιγμό ακροαστικά και ακόμη και αναπνευστική ανεπάρκεια με ανάγκη διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού για την αντιμετώπιση του προβλήματος. Βεβαίως η οριστική λύση δίνεται με επανεπέμβαση, καθαρισμό του αιματώματος και εκ νέου αιμόσταση του χειρουργικού πεδίου, 2. Υποπαραθυρεοειδισμός και υπασβεστιαϊμία. Η επιλογή αυτή έχει συχνότητα περί το 5-10% των θυρεοειδεκτομών και οφείλεται σε τραυματισμό, απαγγείωση ή άθελη εξαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων. Αναφέρονται συχνότητες από 1.2 έως και 40% μετεγχειρητικά της θυρεοειδεκτομής, με την πιθανότητα να αυξάνεται στις γυναίκες, σε συμπληρωματικό λεμφαδενικό καθαρισμό, σε μεγάλου μεγέθους βρογχοκήλες και στη νόσο του Graves. Η διαταραχή στο μεταβολισμό του ασβεστίου είναι συνήθως παροδική και εκδηλώνεται με τα συμπτώματα και σημεία της υπασβεστιαϊμίας [29]. Η πιθανότητα για μόνιμο υποπαραθυρεοειδισμό είναι της τάξεως του 3% [30]. Πιο συγκεκριμένα παρουσιάζονται αρχικά αιμωδίες γύρω από τα χείλη και το στόμα, αλλά και αιμωδίες και μούδιασμα στα άκρα. Αν δεν αντιμετωπιστεί η υπασβεστιαϊμία μπορεί να εμφανιστούν τρόμος των άκρων, παραισθησίες αλλά και τα σημεία Chvostek και Trousseau. Ηλεκτροκαρδιογραφικά παρουσιάζεται παράταση του Q-T. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση ενδοφλέβια γλυκονικού ασβεστίου ή και χλωριούχου ασβεστίου που έχει μεγαλύτερη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου και διορθώνει γρηγορότερα τη συμπτωματολογία [31]. Η μέτρηση του ασβεστίου στο αίμα μετεγχειρητικά καθώς και της τιμής της παραθορμόνης είναι σημαντικά στη διαχείριση των ασθενών μετεγχειρητικά. Η υπασβεστιαϊμία αποτελεί έναν από τους βασικότερους λόγους που καθυστερούν την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο μετεγχειρητικά [32]. Υπάρχουν συστάσεις και μελέτες πάνω στη συστηματική χορήγηση ασβεστίου ή και σκευασμάτων βιταμίνης D από το στόμα μετεγχειρητικά ως ρουτίνα για την ελάττωση της συμπτωματικής

υπασβεστιαμίας. Η πρόληψη αυτής της επιπλοκής είναι και η καλύτερη θεραπεία. Προσεκτική παρασκευή των παραθυρεοειδών αδένων και αποκόλληση τους από την θυρεοειδική κάψα σε συνδυασμό με διατήρηση της αιμάτωσης τους, τόσο σε αρτηριακό όσο και σε φλεβικό επίπεδο εξασφαλίζουν τη μικρότερη δυνατή πιθανότητα εμφάνισης υποπαραθυρεοειδισμού μετεγχειρητικά. 3. Κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Η πιθανότητα νευρολογικής βλάβης μετά τη θυρεοειδεκτομή είναι κάτω του 3% και συνήθως έχει τη μορφή της νευραπραξίας και όχι της μόνιμης παράλυσης από πλήρη διατομή του νεύρου [33]. Διχογνωμία εξακολουθεί να επικρατεί μεταξύ των ειδικών για την αξία της χρήσης του νευροδιεγέρτη διεγχειρητικά, αν και οι περισσότεροι τάσσονται υπέρ της εκλεκτικής του χρήσης. Η παροδική παράλυση του νεύρου συνήθως οφείλεται σε υπερβολική διάταση αυτού περιεγχειρητικά και υποχωρεί κατά κανόνα στους πρώτους έξι μήνες μετεγχειρητικά. Τέτοιου τύπου βλάβες που διαγιγνώσκονται διεγχειρητικά με τη χρήση του νευροδιεγέρτη, υποχωρούν σε διάστημα ακόμη και 20 λεπτών μετά την εμφάνιση τους [9]. Η καλή γνώση της ανατομίας των νεύρων και η ασφαλής αναγνώριση τους διεγχειρητικά ως ρουτίνα ίσως είναι η καλύτερη μέθοσος αποφυγής μετεγχειρητικών επιπλοκών από αυτή τη σκοπιά.

### **Αρχές καταστολής TSH μετεγχειρητικά**

Η TSH έχει τροφικό ρόλο επί των θυρεοειδικών κυττάρων είτε εντός είτε εκτός του θυρεοειδούς αδένος, οπότε και μπορεί να επάγει την αύξηση του μεγέθους των μεταστάσεων νεοπλασματικών θυρεοειδικών κυττάρων. Για τον ανωτέρω λόγο η συμπληρωματική χορήγηση λεβοθυροξίνης μετά την ολική θυρεοειδεκτομή, με στόχο τη διατήρηση πολύ χαμηλών επιπέδων TSH (κάτω από 0.1mU/L) είναι απαραίτητη και ενδείκνυται σε θηλώδη, θυλακιώδη και καρκινώματα από κύτταρα Hurtle. Τα ακριβή επίπεδα της TSH που είναι τα επιθυμητά δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Για ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο ή σε υψηλό κίνδυνο για υποτροπή στοχεύονται τα επίπεδα που προαναφέραμε, ενώ σε ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο αρκεί η τιμή της TSH να είναι λίγο κάτωθεν των φυσιολογικών ορίων που αναφέρει το

ορμονολογικό εργαστήριο. Για την κατηγορία των ασθενών που έχουν υποτροπή βιοχημικά (αυξημένη θυρεοσφαιρίνη ορού) χωρίς απεικονιστικό εύρημα υποτροπής ο στόχος είναι η TSH να διατηρείται μεταξύ 0.1 και 0.5mU/L. Βεβαίως λόγω της οστεοπόρωσης που προκαλεί η λεβοθυροξίνη σε μεγάλες δόσεις και των καρδιολογικών αρρυθμιών-συνήθως με τη μορφή της ταχυαρρυθμίας σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει οι στόχοι να εξατομικεύονται ειδικά εφόσον έχει επιτευχθεί μακροχρόνια ύφεση της νόσου. Επίσης οι ασθενείς συμβουλεύονται να λαμβάνουν ημερησίως με τη διαίτα τους ικανή ποσότητα ασβεστίου (1.2g/ημέρα) και βιταμίνης D (1000IU/ημέρα) ώστε να καταπολεμήσουν την πιθανότητα οστεοπενίας και ευπάθειας σε κατάγματα των οστών.

### **Συμπληρωματική θεραπεία**

Η βασική θεραπεία όλων των μορφών κακοήθους νεοπλασίας του θυρεοειδούς αδένος είναι η χειρουργική, είτε με τη μορφή της ολικής θυρεοειδεκτομής συνήθως είτε με την προσθήκη στην ανωτέρω επέμβαση και του αντίστοιχου λεμφαδενικού καθαρισμού. Σε περιπτώσεις όμως με υψηλό κίνδυνο υποτροπής της νόσου, είτε σε υπολειπόμενη νόσο, σε περιπτώσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων ή τοπικά ανεγχείρητων όγκων η συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει: ραδιενεργό ιώδιο (ιώδιο-131), κλασική χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, αναστολείς των τυροσινικών κινασών.

Για τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο αρχικά οι ασθενείς διακόπτουν τη λήψη από του στόματος λεβοθυροξίνης ή λαμβάνουν ενδομυϊκά ενέσεις με θυρεοτροπίνη α για 2 ημέρες, ώστε η TSH να αυξηθεί >30mU/L. Η αύξηση αυτή της τιμής της TSH θα συμβάλλει στην πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου από τα υπολειμματικά θυρεοειδικά κύτταρα μετά τη θυρεοειδεκτομή τόσο στην ανατομική κοίτη του οργάνου, όσο και στους λεμφαδένες ή στις τυχόν απομακρυσμένες εστίες της νόσου. Με τη διακοπή της λεβοθυροξίνης η αύξηση αυτή θα συμβεί σε 3-6 εβδομάδες. Επίσης ακολουθείται διαίτα πτωχή

σε ιώδιο για 10-14 ημέρες, γίνεται διακοπή ιωδιούχων σκευασμάτων όπως η αμιωδαρόνη και η αποφυγή λήψης σκιαγραφικών μέσων που περιέχουν ιώδιο σε αυτό το διάστημα. Το χαμηλό ιώδιο αίματος μπορεί να επιβεβαιωθεί και με συλλογή ούρων 24ώρου. Μετά τις απαραίτητες προετοιμασίες και ελέγχους, όπως το αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ακολουθεί η χορήγηση του διαγνωστικού ραδιενεργού ιωδίου-123 σε δόση 2-4mCi ή του ιωδίου-131 σε δόση 1-2mCi. Η δόση του ραδιενεργού ιωδίου-131 είναι από 30-200mCi ανάλογα με την ακριβή ένδειξη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη θεραπεία για καταστολή του μυελού των οστών εφ'όρου ζωής. Ιδιαίτερες κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχουν για τα παιδιά και τις εγκύους [34].

Η κλασική ακτινοθεραπεία του θυρεοειδούς αδένος αποφασίζεται σχετικά σπάνια, και κυρίως αφορά περιπτώσεις αναπλαστικού καρκινώματος όπου η χειρουργική επέμβαση γίνεται παρηγορικά για αποσυμπίεση της τραχείας και ίσως συνδυάζεται με τοποθέτηση τραχειοστομίας. Πριν την έναρξη της θεραπείας γίνεται έλεγχος της υγιεινής των δοντιών και της στοματικής κοιλότητας, ενώ ίσως χρειαστεί να γίνει και γαστροστομία θρέψης αφού ο μηχανισμός της κατάποσης των ασθενών αυτών θα επιβαρυνθεί σημαντικά από την εξωτερική ακτινοβολία αν δεν έχει ήδη επιβαρυνθεί από τη διήθηση ή το στραγγαλισμό του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Ιδανικά η απόφαση για ακτινοθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται στα πλαίσια ογκολογικού συμβουλίου, και το πεδίο να καθορίζεται με βάση την αξονική τομογραφία του τραχήλου. Στη σύγχρονη μορφή της τρισδιάστατης ακτινοθεραπείας η προσπάθεια έχει στόχο τον περιορισμό της τοξικότητας από την ακτινοβολία [35].



## 9. Μοριακοί δείκτες στον καρκίνο του θυρεοειδούς

Η βασική βιολογική θεωρία ογκογένεσης, όπου το πρώτο νεοπλασματικό κύτταρο διαφεύγει από τους μηχανισμούς επιτήρησης-απόπτωσης και αναπτύσσεται-πολλαπλασιάζεται αυτόνομα, ισχύει και για τους κακοήθεις όγκους του θυρεοειδούς αδένου. Μεταλλάξεις τόσο στα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια δύνανται να οδηγήσουν στο ίδιο νεοπλασματικό αποτέλεσμα. Ο βασικός κανόνας είναι ότι οι όγκοι του θυρεοειδούς δεν παράγουν θυρεοειδικές ορμόνες με εξαίρεση το μυελοειδές καρκίνωμα και το τοξικό αδένωμα από τους καλοήθεις όγκους.

Μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια έχουν χαρτογραφηθεί και φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ογκογένεσης. Πρόκειται για επίκτητες μεταλλάξεις, αφού οι κληρονομικές αφορούν κυρίως τα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας.

Τα θηλώδη καρκινώματα φέρουν μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τη μιτογόνο ενεργοποιητή πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK), επάγοντας την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό. Έχουν περιγραφεί τα μοριακά μονοπάτια, όπου μεταλλάξεις του ογκογονιδίου RET και ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης NTPK1 σε συνδυασμό με μεταλλάξεις στα γονίδια BRAF και KRAS, έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της MAPK [36].

## II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Εισαγωγή

Παρά τη σημαντική πρόοδο στη διάγνωση και θεραπεία των κακοήθων νόσων τις τελευταίες δεκαετίες, η επιβίωση των ασθενών με προχωρημένου σταδίου κακοήθη νόσο παραμένει πτωχή. Η μελέτη και κατανόηση ολοένα και περισσότερων βιολογικών μηχανισμών του καρκίνου οδηγεί σε πλειάδα πιθανών θεραπευτικών στόχων και επιλογών, με νεότερα φάρμακα να αναπτύσσονται με βάση αυτές τις ανακαλύψεις. Οι στοχευμένες βιολογικές θεραπείες, η ανοσοθεραπεία και η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων στη μάχη εναντίον του καρκίνου αποτελούν μια απτή πραγματικότητα. Ένας τέτοιος στόχος, σε βιολογικό επίπεδο, είναι το συνδεδεμένο σε υποδοχέα καρκινικό αντιγόνο που εκφράζεται στα κύτταρα SiSo [receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1)], που ανιχνεύεται με το μονοκλωνικό αντίσωμα 22-1-1 και αναφέρθηκε για πρώτη φορά ως καρκινικός δείκτης σε γυναικολογικές κακοήθειες.

Οι καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου αποτελούν τη συχνότερη νεοπλασία των ενδοκρινών αδένων, με ιδιαίτερη αύξηση των τιμών κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών. Η ταχέως αυξανόμενη επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου έχει κυρίως αποδοθεί στην πρόοδο που έχει σημειωθεί σε ότι αφορά τη δυνατότητα ανίχνευσης των μικρών θηλωδών καρκίνων. Οι περισσότεροι όγκοι του θυρεοειδούς αδένου μπορούν ευχερώς να διαγνωσθούν χρησιμοποιώντας ιστοπαθολογικά κριτήρια, γεγονός που επιτρέπει στον παθολογοανατόμο να διακρίνει καλοήθεις από κακοήθεις αλλοιώσεις και εξασφαλίζει την ακριβή ταξινόμηση για την πλειοψηφία των διαφόρων τύπων θυρεοειδικών καρκίνων. Εντούτοις, σε αρκετές περιπτώσεις, η διάκριση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας είναι αρκετά δύσκολη ενώ η απόφαση υπέρ της μιας ή της άλλης διάγνωσης συνεπάγεται διαφορετική θεραπευτική στρατηγική και επηρεάζει καθοριστικά

την κλινική πορεία και ενδεχομένως την πρόγνωση του ασθενούς. Μέχρι σήμερα έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της ταυτοποίησης βιολογικών δεκτών στους όγκους του θυρεοειδούς αδένου που βελτιώνουν την ακρίβεια του αποτελέσματος της κυτταρολογικής μελέτης της βιοψίας διά λεπτής βελόνης και συμβάλλουν στην ασφαλή εκτίμηση της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου και κατά συνέπεια της κλινικής πορείας του ασθενούς. Δύο είναι οι βασικοί τύποι καρκίνου του θυρεοειδούς που πασχολούν συχνότερα τους κλινικούς ιατρούς, το θηλώδες καρκίνωμα και το θυλακιώδες. Το δεύτερο θεωρείται ότι προέρχεται από το θυλακιώδες αδένωμα, παρότι δεν έχει επιβεβαιωθεί, και για το θηλώδες δεν έχει αναγνωρισθεί πρόδρομη αλλοίωση [37]. Τα βιολογικά κακοήθη χαρακτηριστικά αυτών των καρκινωμάτων είναι γενικά ήπια, ενώ έχει αναδειχθεί ότι όγκοι με συμπαγές, διακλαδιζόμενο ή σκίρρο πρότυπο ανάπτυξης έχουν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που έχουν πιο ξεκάθαρη θηλώδη ή θυλακιώδη διαμόρφωση. Έχει υποθεθεί λοιπόν ότι αυτού του τύπου οι όγκοι θα πρέπει να θεωρούνται αποδιαφοροποιημένοι, και τα κλασσικά θηλώδη και θυλακιώδη νεοπλάσματα να εντάσσονται στους καλά διαφοροποιημένους όγκους του αδένου [38]. Τα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα όντως έχουν μεγαλύτερη συχνότητα μεταλλάξεων του γονιδίου p53, ενώ αυτό μπορεί να παρατηρηθεί περιστασιακά στα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς, παρατήρηση που υπογραμμίζει τη διαφορετική βιολογική συμπεριφορά των δύο κατηγοριών. Η αποδιαφοροποίηση των καλά διαφοροποιημένων θυρεοειδικών καρκινωμάτων οδηγεί στα αναπλαστικά ή αμετάπλαστα καρκινώματα όπως προαναφέρθηκε, που αυξάνουν ταχέως σε μέγεθος και έχουν δυσμενέστατη πρόγνωση παρά τις διάφορες θεραπευτικές μεθόδους και στρατηγικές που έχουν εφαρμοστεί. Αυτά τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων έχουν αποτελέσει έναυσμα για τους ερευνητές, στο να μελετήσουν τα διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά των όγκων, τόσο των καλά διαφοροποιημένων, όσο και των αδιαφοροποιητών. Ο δείκτης RCAS1

που μελετάται στην παρούσα εργασία αποτελεί έναν τέτοιο βιολογικό δείκτη με υποσχόμενη σημασία και κλινική αξία.

### **RCAS1 - Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells**

Το RCAS1 αναγνωρίστηκε αρχικά από το μονοκλωνικό αντίσωμα επίμυος 22-1-1, το οποίο παρήχθη μετά από ανοσοποίηση επίμυων με κύτταρα της σειράς SiSo, προερχόμενα από αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας σε άνθρωπο [39]. Το μονοκλωνικό αντίσωμα 22-1-1 παρήχθη από τη συνένωση και μίξη μυελικών κυττάρων επίμυος με κύτταρα σπληνός από επίμυες που είχαν ανοσοποιηθεί με την ανθρώπινη κυτταρική σειρά καρκινώματος τραχήλου της μήτρας SiSo. Πρόκειται για μια τύπου II μεμβρανική πρωτεΐνη, βάρους 40-kd, η οποία σχηματίζει ομο-ολιγομερή μέσω του εσπειραμένου C-τελικού της άκρου, ενώ υπάρχει και σε διαλυτή μορφή, πιθανόν μέσω εναλλακτικού ματίσματος [40]. Το RCAS1 έχει πρόσφατα θεωρηθεί ως ένα νέο σχετιζόμενο με όγκο αντιγόνο που επάγει τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου ή/και την απόπτωση σε ανθρώπινα κύτταρα που φέρουν τον αντίστοιχο υποδοχέα [41]. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το RCAS1 μπορεί να λειτουργήσει μέσω πρόσδεσης σε υποδοχέα που εκφράζεται σε διάφορες κυτταρικές σειρές στον άνθρωπο, όπως στην ερυθροκυτταρική λευχαιμία, στα κύτταρα K562, και στα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα της κυκλοφορίας, όπως είναι τα Τα-λεμφοκύτταρα, τα Β-λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί-φονείς, αναστέλλοντας την κυτταρική ανάπτυξη και προάγοντας την απόπτωση. Στον παρελθόν, διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα να διαφεύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης με διάφορους μηχανισμούς, περιλαμβανομένης της προς τα άνω ρύθμισης του RCAS1 καθώς και ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα που εκφράζουν το RCAS1 ενδεχομένως να επάγουν την απόπτωση των πέριξ του όγκου λεμφοκυττάρων [42].

Ως απόπτωση ορίζεται ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, και φαίνεται να έχει σαφή ρόλο στη γένεση και πορεία διαφόρων νεοπλασματικών ασθενειών. Η αθανασία, παρ'ότι αρχικά έτσι είχε θεωρηθεί, δεν αποτελεί χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων και απόπτωση συμβαίνει σε αυτά ως μια κοινή διαδικασία. Ένας βασικός πρωτογενής μηχανισμός απόπτωσης είναι το μονοπάτι Fas-Fas ligand (Fas L) [43]. Όταν ο παράγοντας Fas L εκκρίνεται από τα T-λεμφοκύτταρα και συνδέεται στην κυτταρική πρωτεΐνη Fas στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων, μεταδίδεται το σήμα του κυτταρικού θανάτου και τα κύτταρα γίνονται «αποπτωτικά». Από την άλλη πλευρά, μελέτες που αφορούν το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, υποδεικνύουν ότι κύτταρα που εκφράζουν τον Fas L μπορούν να αντεπιτεθούν και να εξοντώσουν τα κύτταρα Jurkat που εκφράζουν συντεταγμένα στον παράγοντα Fas, οπότε δείχνοντας ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποφύγουν τον αποπτωτικό μηχανισμό που εξηγήθηκε ανωτέρω, με άλλα λόγια να ξεφύγουν της απόπτωσης.

Τα τελευταία χρόνια, η έκφραση του RCAS1 έχει περιγραφεί σε διάφορα είδη νεοπλασιών και έχει συσχετισθεί με δημογραφικές και άλλες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους προγνωστικής αξίας και θεραπευτικής σημασίας [39]. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι το RCAS1 υπερεκφράζεται σε διάφορα νεοπλάσματα της περιοχής κεφαλής-τραχήλου, περιλαμβανομένων των καρκίνων της στοματικής κοιλότητας, του οισοφάγου και του θυρεοειδούς αδένου και φαίνεται να επηρεάζει διάφορες παραμέτρους της βιολογίας του καρκίνου, όπως τη διαφοροποίηση, το ρυθμό πολλαπλασιασμού, τη διήθηση και την αγγειογένεση. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες συσχετίζουν την έκφραση του RCAS1 με πλειάδα κακοήθων νεοπλασιών: καρκίνος τραχήλου μήτρας, αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου, κακοήθεις όγκοι του εγκεφάλου, του πνεύμονα, του μεσοθηλίου του υπεζωκότα, του οισοφάγου, του στομάχου, των χοληφόρων, της χοληδόχου κύστεως, του παγκρέατος, του παχέος εντέρου, ακόμη και με μεσεγχυματογενούς προέλευσης όγκους [44].

Η αύξηση της έκφρασης του RCAS1 έχει συνδεθεί με κακοήθεια του αντίστοιχου όγκου σε διάφορα είδη ιστού και θεωρείται ότι διαδραματίζει έναν καίριο ρόλο στην εξέλιξη του όγκου, επιτρέποντας στα καρκινικά κύτταρα να διαφύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης. Προς το παρόν όμως, η εκτίμηση της κλινικής σημασίας της έκφρασης του RCAS1 στα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς παραμένει αδιευκρίνιστη.

Ανοσοϊστοχημική μελέτη με θέμα τις γυναικολογικές κακοήθειες, έδειξε ότι το RCAS1 εκφράζεται στο 87.5% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, στο 66% των αδενοκαρκινωμάτων του ενδομητρίου και στο 58.8% των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών, σε υψηλότερο βαθμό συγκριτικά με άλλα καρκινικά αντιγόνα όπως το Ca-125, το Ca 19-9 και CEA. (Sonoda et al., 1996).

Επιπρόσθετα το εν λόγω αντιγόνο εντοπίστηκε στο 82.6% των διηθητικών πλακωδών καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας, στο 16.7% των μικροδιηθητικών πλακωδών καρκινωμάτων και στο 20.0% των καρκινωμάτων *in situ*. Εντούτοις, δεν ανιχνεύεται στο φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας και σε περιπτώσεις δυσπλασίας (Sonoda et al., 1998). Τα ανωτέρω υποδεικνύουν ότι η έκφραση του RCAS1 σχετίζεται με την κακοήγη εξαλλαγή του πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου της μήτρας ήδη από τα πρώιμα στάδια, οπότε και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά προς αυτή την κατεύθυνση.

Τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα όπως αυτά στα βλενώδη κυσταδενοκαρκινώματα των ωοθηκών βρέθηκε να εκφράζουν έντονα το δείκτη RCAS1. Ως συνέπεια θεωρήθηκε ότι το RCAS1 ίσως σχετίζεται περισσότερο με τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα και τους αντίστοιχους όγκους. Η τελευταία αυτή παρατήρηση οδήγησε στην επέκταση της μελέτης αυτού του καρκινικού δείκτη και σε μη-γυναικολογικές κακοήθειες που προέρχονται από βλεννοπαραγωγά επιθηλιακά κύτταρα.

Δυο δεκαετίες πριν, το RCAS1 μελετήθηκε στον καρκίνο του πνεύμονα (Iwasaki 2000), που αποτελεί πρώτη σε συχνότητα κακοήθεια παγκοσμίως

καθώς και πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως σε άνδρες και γυναίκες. Και πάλι η ανοσοϊστοχημική μελέτη του RCAS1 έδωσε σημαντικά υποσχόμενα αποτελέσματα. Η έκφραση αυτού του βιολογικού δείκτη μελετήθηκε σε 66 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα και βρέθηκε θετική στις 49 εξ'αυτών (74.2%)-(49/66 cases). Η έκφραση του RCAS1 στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) με προχωρημένο στάδιο T (tumor) ή παθολογοανατομικό στάδιο ήταν σημαντικά ή έστω υψηλότερη από τις περιπτώσεις με πρωιμότερο στάδιο T ή συνολικά παθολογοανατομικό στάδιο, υποδεικνύοντας την αρνητική προγνωστική σημασία του δείκτη. Ακόμη το RCAS1 είχε υψηλότερη έκφραση στα χαμηλής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητα νεοπλάσματα του πνεύμονα απ'ότι στα μέτρια ή καλά διαφοροποιημένα. Η αρχιτεκτονική της έκφρασης του αντιγόνου στη μικροσκοπική εξέταση ήταν διαφορετική ανάμεσα στα αδενοκαρκινώματα σε σχέση με τα πλακώδη νεοπλάσματα. Το RCAS1 ανιχνεύθηκε πιο έντονα στη μεμβράνη των πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων, ενώ είχε διάχυτη έκφραση στο κυτταρόπλασμα των αδενοκαρκινωμάτων. Σε συνάφεια με την έκφραση του στα πλακώδη καρκινώματα της μήτρας, έτσι και στον καρκίνο του πνεύμονα το RCAS1 εκφράζεται ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου, υπογραμμίζοντας και πάλι την αξία του. Αυτές οι διαφοροποιήσεις ίσως υποδεικνύουν τη δράση ψευδοϋποδοχέων για τον TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), ή για τον DcR3, έναν ψευδοϋποδοχέα για το Fas συνδετικό μόριο. Τα ανωτέρω απενεργοποιούμενα μπορεί να επάγουν την απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα (Ashkenazi and Dixit, 1998; Pitti et al., 1998). DF3/ MUC1 που εκφράζονται στα καρκινώματα του μαστού αντιμάχονται την ανάπτυξη των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων (Gimmi et al., 1996). Η έκφραση του RCAS1 και του μορίου του υποδοχέα του (25 kDa) είναι αποκλειστική και για τα δύο. Τα ανθρώπινα T και NK (Natural Killers) κύτταρα δεν εκφράζουν το RCAS1, εντούτοις όμως εκφράζουν τον υποδοχέα του σε υψηλά επίπεδα μετά την ενεργοποίησή τους, και το RCAS1 αναστέλλει την εξέλιξη και προωθεί την απόπτωση αυτών των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, πιθανότατα μέσα από την ενεργοποίηση της

ιντερλευκίνης 1b, μετατρέποντας πρωτεάσες που δρουν ως ένζυμα (Nakashima et al., 1999). Το RCAS1 ανιχνεύεται σε φυσιολογικά λαχνωτά κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων του πνεύμονα, ειδικά στα βλεννοπαραγωγά κύτταρα των βρόγχων και των βρογχιολίων. Επίσης εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα στο φυσιολογικό αδενικό επιθήλιο του ενδομητρίου, όπως προαναφέρθηκε (Sonoda et al., 1996). Οι βιολογικές δράσεις του RCAS1 που εκκρίνεται από μη καρκινικούς-φυσιολογικούς ιστούς δεν έχουν μελετηθεί πλήρως και βρίσκονται υπό αμφισβήτηση. Σε ότι αφορά λοιπόν το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η έκφραση του RCAS1 είναι ένας υπολογίσιμος προγνωστικός παράγοντας. Οι ασθενείς με θετική έκφραση του RCAS1 είχαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση και επιβίωση από αυτούς χωρίς ή με χαμηλή έκφραση αυτού. Οι αποπτικές πρωτεΐνες που μελετήθηκαν στον καρκίνο του πνεύμονα δεν απέδωσαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, οπότε το RCAS1 μπορεί να αποτελέσει ένα καλό διαγνωστικό εργαλείο για το συγκεκριμένο είδος κακοήθειας. Βασισμένη στα ανωτέρω η μελέτη (Iwasaki 2000) ορίζει το βιολογικό δείκτη RCAS1 ως προγνωστικό δείκτη κακοήθειας και τη μελέτη για ανάπτυξη ενός πιθανού αντισώματος για το πεπτιδίο-αντιγόνο RCAS1 ως μορφή πολλά υποσχόμενης ανοσοθεραπείας.

Σε συνάρτηση της έκφρασης του RCAS1 και τη συσχέτιση του με κλινικοπαθολογοανατομικές παραμέτρους, σε ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου τη μήτρας, η έκφραση του δείκτη είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διήθηση αγγείων και λεμφαγγείων, λεμφαδενική μετάσταση σε δύο ή περισσότερα απομακρυσμένα σημεία, και με τον συνολικό όγκο του νεοπλασματος. Συγκεκριμένα για το αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, η έκφραση του RCAS1 συσχετίζεται σημαντικά με την ηλικία κατά την αρχική διάγνωση, με το ογκολογικό στάδιο της νόσου, την έκταση της διήθησης του μυομητρίου και τα πιθανώς θετικά αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης του περιτοναϊκού υγρού. Για τον ωθητικό καρκίνο στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις δεν έχουν επιτευχθεί, όμως φαίνεται να υπάρχουν για τα ορώδη καρκινώματα και για ασθενείς με προχωρημένου



σταδίου νόσο. Επίσης στον καρκίνο των ωοθηκών υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της έκφρασης του RCAS1 και τη θετικότητας στους υποδοχείς οιστρογόνων.

Στον καρκίνο του στομάχου το RCAS1 έχει ανιχνευθεί ανοσοϊστοχημικά στο 98% των περιπτώσεων σε μια παλιότερη μελέτη was detected (61 από τα 62 περιστατικά). Εντούτοις, η έκφραση του ήταν θετική και στα φυσιολογικά, μη-καρκινικά επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου, στα αδενωματώδη κύτταρα γαστρικών αδενωματώδων πολυπόδων, στα γαστρικά έλκη, με αρχιτεκτονική έκφρασης όμως εντελώς διαφορετική από τα κακοήθη νεοπλάσματα. Στο φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο, στα έλκη του στομάχου, στα γαστρικά αδενώματα το RCAS1 εντοπιζόταν μόνον στην περιπυρηνική περιοχή των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, ενώ στα καρκινικά κύτταρα των γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων η έκφραση του εντοπιζόταν μικροσκοπικά διάχυτα στο κυτταρόπλασμα και τις κυτταρικές μεμβράνες. Τα επίπεδα του RCAS1 mRNA στους ιστούς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τους μη-νεοπλασματικούς ιστούς, όπως έδειξε η μελέτη με ημιποσοτική ανάλυση ανάστροφης τρανσκριπτάσης-πολυμεράσης αλυσιδωτής αντίδρασης [reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)]. Επιπρόσθετα, παρόμοια ανάλυση σε συνδυασμό με ανοσοϊστοχημεία έδειξε ότι το RCAS1 εκφραζόταν έντονα σε προχωρημένα στάδια κολοορθικού καρκίνου, ενώ ασθενώς στο φυσιολογικό βλεννογόνο του παχέος εντέρου.

### **Βιοχημικά χαρακτηριστικά**

Τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του RCAS1 περιλαμβάνουν ευαισθησία στη θρυψίνη αλλά αντίσταση στη θεραπεία με υαλουρονιδάση, τουνικαμίνη, Ο-γλυκανάση, N-ακετυλο-D-γαλακτοσαμινιδάση και νευραμινιδάση [39]. Το cDNA του RCAS1, απομονώθηκε με τη χρήση μιας μεθοδολογίας κλωνοποίησης, και βρέθηκε να περιέχει μια αμετάφραστη περιοχή στο 5'-άκρο

της αποτελούμενη από 242 νουκλεοτίδια, μια περιοχή κωδικοποίησης 639 νουκλεοτιδίων (213 αμινοξέα), και μια και πάλι αμετάφραστη περιοχή στο 3'-άκρο της, 179 νουκλεοτιδίων. Το RCAS1 έχει ένα αμινοτελικό N-τελικό διαμεμβρανικό τμήμα από τα αμινοξέα 8-27 και ένα εσπειραμένο τμήμα-δομή στο καρβοτελικό C-τελικό του άκρο, από τα αμινοξέα 179 έως το 206. Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι το RCAS1 είναι μια τύπου II διαμεμβρανική πρωτεΐνη που σχηματίζει ολιγομερή μέσα από την εσπειραμένη της μορφή [40].

Το RCAS1 βρέθηκε να εκκρίνεται στην κυτταρική σειρά καλλιιεργειών με κύτταρα SiSo, ενώ ανιχνεύθηκε επίσης στο κοιλιακό έκκριμα ασθενών με καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Αυτή η υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη βρέθηκε να επάγει την απόπτωση στα κύτταρα που εκφράζουν τον αντίστοιχο υποδοχέα, όπως διάφορα ανθρώπινα κύτταρα κυτταρικών σειρών, αλλά και σε φυσιολογικά περιφερικά λεμφοκύτταρα όπως τα T, B, και στα κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killer-NK cells) [45]. Μια μελέτη για την RCAS1 γλουταθειόνη S-τρανφεράση συνθετική πρωτεΐνη έδειξε ότι η RCAS1 πρωτεΐνη χωρίς το καρβοξυτελικό της άκρο και στη εσπειραμένη της μορφή δεν συνδεόταν στα κύτταρα που εξέφραζαν τον αντίστοιχο υποδοχέα [46]. Το ανωτέρω εύρημα υποδεικνύει ότι η δημιουργία ενός ομολόγου συμπλέγματος του RCAS1 ίσως να είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της συνδεσιμότητας μέσω της εσπειραμένης περιοχής της πρωτεΐνης. Οι Nakashima και συν. [47] δημοσίευσαν πρώτοι ότι το RCAS1-GST (συμπλεγματική πρωτεΐνη) θα μπορούσε να επάγει την απόπτωση σε ενεργοποιημένα ανθρώπινα T λεμφοκύτταρα στο εργαστήριο, και αντίστοιχα Κινέζοι ερευνητές αναπαρήγαγαν ουσία τα αποτελέσματα στη συνέχεια [48]. Η συμπλεγματική-συζευγμένη RCAS1-GST πρωτεΐνη επάγει την τυροσινική φωσφορυλίωση αρκετών κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών σε K562 κύτταρα χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, που εκφράζουν τον αντίστοιχο RCAS1 υποδοχέα, μέσα στα πρώτα 5 λεπτά της επώασης. Τέτοια δεδομένα υποδηλώνουν την παρουσία αρκετών μοριακών μονοπατιών μετάδοσης του σήματος που επάγουν την απόπτωση μετά την αντίστοιχη πυροδότηση της διέγερσης του

RCAS1. Ο αριθμός των K562 κυττάρων αυξήθηκε αρκετά μετά από 24 ώρες από την έναρξη της επώασης με RCAS1 στην αντίστοιχη πειραματική εργασία [48]. Έχει προταθεί θεωρητικά ότι επειδή η βενζυλοξυκαρβονυλ-Val-Ala-Asp-φλουορομεθυλκετόνη (Z-VAD fmk) αναστέλει ισχυρά την απόπτωση που επάγεται από το RCAS1, ίσως το RCAS1 έχει να κάνει με την επαγωγή ενεργοποίησης των κασπασών. Σαν συνέπεια της ανωτέρω παρατήρησης, έγινε Western blot ανάλυση για την εκτίμηση της ενεργοποίησης της mitogen-activated protein kinase (MAPK), στη διάρκεια της επαγόμενης από το RCAS1 απόπτωσης σε κύτταρα K562. Η κυτταρομετρία ροής ανέδειξε ότι η διαλυτή μορφή του RCAS1, που αποτέλεσε το εκχύλισμα της καλλιέργειας των κυττάρων SiSo, που ήταν συνδεδεμένα με K562 κύτταρα, μετά από 72 ώρες επώασης σε συγκέντρωση 10 U/ml, οδήγησε σε απόπτωση του 85% των εν λόγω κυττάρων [49]. Η ανοσοδραστικότητα του RCAS1 φαίνεται από δύο μοτίβα: μεμβρανική χρώση και κυτταροπλασματική χρώση. Στον καρκίνο του πνεύμονα, τα πλακώδη καρκινικά κύτταρα δείχνουν να είναι θετικά στην μεμβρανική χρώση, ενώ στο αδενοκαρκίνωμα φαίνεται να παρουσιάζεται προεξάρχουσα η κυτταροπλασματική χρώση, υποδηλώνοντας διαφορές στη βιολογική και παθογενετική αρχή των δύο ειδών καρκινωμάτων [50]. Στον καρκίνο του θυρεοειδούς, η κυτταροπλασματική χρώση είναι πιο εμφανής για το RCAS1 στα καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα (θηλώδες και θυλακιώδες καρκίνωμα), ενώ στα περισσότερο αδιαφοροποίητα η χρώση μετακινείται προς την κυτταρική μεμβράνη [51]. Τα τελευταία τονίζεται και πάλι ότι αποτελούν προϊόν αποδιαφοροποίησης των πρώτων-καλά διαφοροποιημένων καρκινωμάτων, οπότε και η έκφραση του βιολογικού δείκτη RCAS1 μπορεί να θεωρηθεί ως μια ένδειξη προς αυτήν την κατεύθυνση. Με βάση την παραπάνω ιστοπαθολογική-ανοσοϊστοχημική παρατήρηση, όχι μόνον ο βαθμός έκφρασης του RCAS1 αλλά και η μεμβρανική του εντόπιση μπορούν να αντικατοπτρίσουν το βαθμό επιθετικότητας στα θυρεοειδικά νεοπλάσματα [52].

## **Σκοπός**

Σκοπός αυτής της κλινικοπαθολογοανατομικής εργασίας είναι η μελέτη της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του δείκτη RCAS1 σε καλοήθεις (οζώδης υπερπλασία, θυρεοειδίτιδα, αδένωμα) και κακοήθεις (θηλώδες καρκίνωμα, θυλακιώδες καρκίνωμα, μυελοειδές καρκίνωμα, αμετάπλαστο καρκίνωμα) παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου, η διερεύνηση του πιθανού διαγνωστικού του ρόλου στη διάκριση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας σε αμφίβολες διαγνωστικά περιπτώσεις καθώς και η συσχέτισή του με κλινικοπαθολογικές και ήδη αποδεκτές προγνωστικές παραμέτρους.

Πιο συγκεκριμένα, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας θα εξετασθεί η συσχέτιση της ανοσοέκφρασης του δείκτη RCAS1 με συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων αλλά και με παραμέτρους που καθορίζουν το στάδιο της νόσου και τη θεραπευτική στρατηγική, όπως το μέγεθος του όγκου, η διήθηση αγγείων και η διήθηση ή/και διάσπαση της κάψας του θυρεοειδούς αδένου.

Τέλος, θα μελετηθούν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των περιπτώσεων αυτών, ώστε να μελετηθεί η πιθανή προγνωστική σημασία του δείκτη στις κακοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς.

## **Υλικό και Μέθοδος**

Συνολικά μελετήθηκαν αναδρομικά τα αρχεία του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Αρεταίειο', και συγκεκριμένα του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου από τον Ιανουάριο του 2008 έως και το Δεκέμβριο του 2014. Ανασύρθηκαν περίπου εξακόσιες περιπτώσεις παρασκευασμάτων θυρεοειδεκτομής. Εξ' αυτών, ένας συνολικός αριθμός 110 περιπτώσεων πληρούσε τα κριτήρια εισόδου στο δείγμα της μελέτης.

### **Κριτήρια εισαγωγής στο μελετούμενο δείγμα:**

- ✓ Ολική θυρεοειδεκτομή
- ✓ Ηλικία >18 ετών
- ✓ Ένδειξη για χειρουργείο - καλοήθης ή κακοήθης παθολογία του θυρεοειδούς
- ✓ Ύπαρξη συμπληρωμένου ιατρικού φακέλου στα αρχεία του νοσοκομείου (πλήρες ιστορικό, πρακτικό χειρουργείου, ιστολογική εξέταση, απεικονιστικά ευρήματα) - στοιχεία μετεγχειρητικής παρακολούθησης (follow-up)
- ✓ Συγκατάθεση ασθενούς για συμμετοχή στη μελέτη αναδρομικά

### **Κριτήρια αποκλεισμού**

- Ηλικία <18 ετών
- Αδυναμία συγκατάθεσης ασθενούς
- Αδυναμία ανάσυρσης επαρκών κλινικών και ιστοπαθολογικών δεδομένων από το ιστορικό-ιατρικό φάκελο του ασθενούς - αρχεία του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου

Για τα 110 περιστατικά που αποτελούν και το δείγμα της μελέτης, υπεβλήθησαν στο σύνολο τους σε χειρουργική επέμβαση ολικής θυρεοειδεκτομής, με ή χωρίς συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό ανάλογα με την κατά περίπτωση κλινική ένδειξη, στη Β' Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα προοπτικά διατηρούμενα αρχεία των ιατρικών φακέλων του Νοσοκομείου χρησιμοποιήθηκαν για την ανάσυρση και συλλογή των στοιχείων του ιστορικού των εν λόγω ασθενών. Έγγραφη ή τηλεφωνική συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη ελήφθη από το σύνολο του δείγματος των ασθενών.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1:** Δημογραφικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών του δείγματος της μελέτης (n=110)

<b>Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή ± SD</b>	50 ± 15
<b>Άρρεν φύλο, n (%)</b>	23 (20.9)
<b>Ιστοπαθολογία, n (%)</b>	
<b>Καλοήθεια</b>	60 (54.5)
- Πολυοζώδης βρογχοκήλη	45 (40.9)
- Χρόνια θυρεοειδίτιδα	10 (9.1)
- Αδένωμα	3 (2.7)
- Διάχυτη υπερπλασία	2 (1.8)
<b>Κακοήθεια</b>	50 (45.5)
- Θηλώδες	37 (33.6)
- Θυλακιώδες	9 (8.2)
- Μυελοειδές	2 (1.8)
- Αναπλαστικό	2 (1.8)
<b>Χαρακτηριστικά κακοήθων νεοπλασμάτων (n=50)</b>	
- Μέγιστη διάμετρος (χιλιοστά), διάμεση τιμή (IQR)	8.5 (4.75 - 14.0)
- Λοβός; Δεξιά/Αριστερά/αμφοτερόπλευρα, n (%)	14 (28.0) / 15 (30.0) 21 (42.0)
- Πολυεστιακό, n (%)	19 (38.0)
- Διήθηση κάψας, n (%)	20 (40.0)
- Θετικοί περιοχικοί λεμφαδένες, n (%)	9 (18.0)

n = αριθμός; SD= standard deviation-κανονική απόκλιση; IQR = interquartile range

Η βασική ιστολογική μελέτη των παρασκευασμάτων έχει γίνει σε τομές από κύβους παραφίνης, κεχρωσμένες με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Από κάθε περίπτωση, ελήφθησαν συμπληρωματικές τομές και χρωσθηκαν με ανοσοϊστοχημική μέθοδο για την εκτίμηση της αντίδρασης του αντισώματος RCAS1. Εφαρμόστηκε η ανοσοϊστοχημική μέθοδος υπεροξειδάσης-αβιδίνης-βιοτίνης για την οποία χρησιμοποιήθηκε το σύμπλεγμα strept-mplex/Duet (DAKO) σε αυτόματο μηχάνημα VENTAMA. Για την ανίχνευση της έκφρασης του RCAS1 χρησιμοποιήθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα επίμυος για το RCAS1.

Ως θετικά είχε ορισθεί να θεωρηθούν τα δείγματα στα οποία θα παρατηρηθεί χρώση του κυτταροπλάσματος σε ποσοστό άνω του 10% των θυλακικών κυττάρων της αντίστοιχης τομής ενώ «αρνητικά» θα θεωρηθούν εκείνα στα οποία θα παρατηρηθεί χρώση σε ποσοστό κάτω του 10% των εν λόγω κυττάρων της αντίστοιχης τομής για τον κατά περίπτωση μελετώμενο δείκτη.

Πιο αναλυτικά η ανοσοϊστοχημική μελέτη για το RCAS1 διενεργήθηκε σε διατηρημένα σε φορμόλη, δείγματα από κύβους παραφίνης, με κανονικές τομές από παρασκευάσματα θυρεοειδεκτομής-τομές θυρεοειδούς. Επιπρόσθετα, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα επίμυος anti-RCAS1 (ProteinTech Co, USA) χρησιμοποιήθηκε. Αρνητικά 'controls'-μάρτυρες έγιναν σε τομές όπου το πρωτογενές αντίσωμα είτε δεν χρησιμοποιήθηκε είτε αντικαταστάθηκε με μη-σχετικό αντιγόνο.

Οι ιστοπαθολογικές τομές - μικροσκοπική εξέταση των πλακιδίων διενεργήθηκε από δύο ανεξάρτητους έμπειρους Παθολογοανατόμους, που ήταν διπλά 'τυφλοί' ως προς τα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Η έκφραση του RCAS1 κατεγράφη ποιοτικά ως εξής:

1. Αρνητικό, όταν δεν αναγνωρίζονταν καθόλου κεχρωσμένα κύτταρα
2. Χαμηλή, όταν <5% των θυρεοειδικών θυλακικών κυττάρων βάφονταν θετικά στη χρώση
3. Μέτρια, όταν 5-30% των θυρεοειδικών θυλακικών κυττάρων βάφονταν θετικά στη χρώση
4. Υψηλή, όταν >30% των θυρεοειδικών θυλακικών κυττάρων βάφονταν θετικά στη χρώση

### **Στατιστική ανάλυση**

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται σαν απόλυτες ή σχετικές συχνότητες (%). Η κανονικότητα της κατανομής για ποσοτικές παραμέτρους εκτιμήθηκε με τις δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk. Η μέση τιμή ( $\pm$ standard deviation) χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τις παραμέτρους με κανονική κατανομή, ενώ για αυτές χωρίς κανονική κατανομή η παρουσίαση τους γίνεται ως διάμεση τιμή (25th - 75th interquartile range [IQR]). Στις κατηγορικές μεταβλητές έγινε σύγκριση με τη δοκιμασία Pearson's chi-square test ή με τη δοκιμασία Fisher's exact, ανάλογα με την περίπτωση. Όταν η στατιστική σημαντικότητα επιτυγχάνονταν σε πίνακες δύο επί τρία, μια δευτερη ανάλυση ακολουθούσε με τη Bonferroni τροποποίηση για την p-value. Ανεξάρτητα δείγματα t-test χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση κανονικά κατανεμημένων συνεχών παραμετρικών δεδομένων, ενώ η δοκιμασία Mann-Whitney U test χρησιμοποιήθηκε για τις μη-παραμετρικές μεταβλητές. Η δοκιμασία Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της μη-παραμετρικής μεταβλητής 'μέγιστης διαμέτρου του καρκινώματος' ανάμεσα στις υποομάδες της βαρύτητας της έκφρασης του RCAS1 και πολλαπλές 'post-hoc' ανά ζευγάρια αναλύσεις έγιναν με τη χρήση της δοκιμασίας Mann-Whitney U tests,



σύμφωνα με τη διόρθωση Bonferroni για την p-value. Τέλος, η 'receiver operating characteristics (ROC) curve' χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της περιοχής κάτω από την καμπύλη-area under the curve (AUC), ως δείκτης της διαγνωστικής αξίας του RCAS1 και της επιλογής του βέλτιστου ορίου (cut-off value). Όλες οι p-values ήταν διπλής 'άποψης-πλευράς'-two sided, ενώ οι τιμές  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Η ανάλυση και οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος SPSS version 23.0 (SPSS, Chicago, IL).

### **Αποτελέσματα**

Η πλειονότητα των ασθενών που έκαναν θυρεοειδεκτομή ήταν γυναίκες (79.1%), ενώ κακοήθεια ήταν η τελική παθολογοανατομική διάγνωση στις 50 (45.5%) των θυρεοειδεκτομών. Το θηλώδες καρκίνωμα ήταν η συχνότερη διάγνωση και αφορούσε το 33.6% των περιστατικών. Αναπλαστικό-αμετάπλαστο καρκίνωμα ανευρέθη σε μόλις δύο περιπτώσεις.

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη ανέδειξε θετική χρώση για το RCAS1 σε 81 από τα 110 παρασκευάσματα θυρεοειδεκτομής. Χαρακτηριστικά είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η χρώση ήταν θετική σε όλα τα κακοήθη περιστατικά ( $n=50$ ) και στο 50% σχεδόν (31/60) από τα καλοήθη περιστατικά ( $p < 0.001$ , Πίνακας 2). Πιο συγκεκριμένα, ήταν μέτρια ή ισχυρά θετική η χρώση σε 48 από τα 50 κακοήθη περιστατικά (Πίνακας 3).

Μια χαρακτηριστική παθολογοανατομική-ιστοπαθολογική τομή από την έκφραση του RCAS1 και την αντίστοιχη χρώση παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Σε ότι αφορά τα μυελοειδή και αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς, βρέθηκε να παρουσιάζουν καθολικά ισχυρή έκφραση του RCAS1, ενώ και για τα θηλακιώδη καρκινώματα η έκφραση του γονιδίου ήταν μέτρια ή ισχυρή. Ακόμη και για την πιο «αθώα» μορφή καρκίνου του θυρεοειδούς, τα θηλώδη καρκινώματα, στην πλειοψηφία τους (35/37 περιπτώσεις, 94.6%)

επίσης ταξινομήθηκαν έχοντας μέτρια ή ισχυρή-υψηλή έκφραση του εν λόγω γονιδιακού δείκτη. Συνολικά, η ένταση της έκφρασης του δείκτη δε διέφερε σημαντικά για τα διάφορα είδη καρκίνου του θυρεοειδούς. Όλα τα παρασκευάσματα που είχαν τις πιο επιθετικές μορφές κακοήθειας, δηλαδή μυελοειδούς και αναπλαστικού καρκινώματος, είχαν έντονα θετική τη χρώση για το RCAS1, χωρίς όμως να επιτευχθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση, πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος της μελέτης (n=4).

Σε παράλληλη συνάφεια με τα ανωτέρω, ένα μη-στατιστικά σημαντικό στοιχείο ήταν η ισχυρότερη ανοσοϊστοχημική έκφραση του δείκτη στα πολυεστιακά καρκινώματα του θυρεοειδούς, όπως αντικατοπτρίζεται στον πίνακα 3.

Μέτρια και ισχυρά θετική χρώση για το RCAS1 ήταν στατιστικά σημαντική ως συσχέτιση με τη διάγνωση της κακοήθειας, ενώ η ασθενής χρώση δεν ήταν (Εικόνα 2). Μια ακόμη ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι η διήθηση της κάψας του αδένου, που αποτελεί γνωστό αρνητικό προγνωστικό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου, ήταν παρούσα στις 20 από τις 33 περιπτώσεις με ισχυρή έκφραση του δείκτη ( $p < 0.001$ , Εικόνα 3). Επιπρόσθετα, το RCAS1 εκφράστηκε ισχυρά στην ανοσοϊστοχημεία σε όλους τους ασθενείς με μεταστατική νόσο στους επιχώριους λεμφαδένες (n=9), με μια μέτρια στατιστική σημαντικότητα, που και πάλι ίσως οφείλεται στο μικρό δείγμα της μελέτης ( $p = 0.059$ , Figure 4). Ένα ακόμη χαρακτηριστικό που υποδηλώνει πτωχή πρόγνωση και μελετήθηκε ήταν το μέγεθος του κακοήθους όγκου στον αδένου. Οι κακοήθεις όγκοι με ισχυρή έκφραση του RCAS1 είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάμεση διάμετρο (12mm) σε σύγκριση με τη ομάδα των ασθενών με μέτρια έκφραση (4mm) και ήπια έκφραση (1mm) του μελετούμενου δείκτη (Εικόνα 5).

Τελικά, μια καμπύλη «ROC curve» δημιουργήθηκε ώστε να μελετηθεί-ποσοτικοποιηθεί η πρακτική αξία της έκφρασης του μοριακού δείκτη RCAS1

σαν διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση «καρκίνος» του θυρεοειδούς αδένου. Η «περιοχή κάτω από την καμπύλη» (area under the curve, AUC) ήταν υψηλή (0.987, 95% Confidence Interval 0.969 – 1.000,  $p < 0.001$ ), ενώ η τιμή 'μέτρια έκφραση' θεωρήθηκε η κατάλληλη τιμή αναφοράς (cut-off point) για τη διάγνωση κακοήθια-«καρκίνος θυρεοειδούς» (ευαισθησία = 96%, ειδικότητα = 83%) (Εικόνα 6).

### Συζήτηση

Η έκφραση του RCAS1 έχει έναν σαφώς εμπεριστατωμένο αρνητικό ρόλο σε πολλά είδη κακοήθους νεοπλασίας, επιτρέποντας βασικά στα καρκινικά κύτταρα να διαφεύγουν των μηχανισμών της ανοσολογικής εποπτείας. Στις νεοπλασίες του θυρεοειδούς αδένου ο ρόλος του συγκεκριμένου μοριακού δείκτη δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Η παρούσα μελέτη υποδηλώνει ότι το RCAS1 προσθέτει σημαντικές πληροφορίες στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους θυρεοειδικής αλλοίωσης, ενώ συσχετίζεται ισχυρά προγνωστικά με γνωστούς αρνητικούς κλινικούς και ιστοπαθολογικούς παράγοντες των κακοήθων θυρεοειδικών νεοπλασμάτων. Ευμεγέθεις όγκοι, θετικοί επιχώριοι λεμφαδένες και διήθηση της θυρεοειδικής κάψας του αδένου, όπως και η ιστοπαθολογική διάγνωση του μυελοειδούς και αναπλαστικού καρκινώματος συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ισχυρή ανοσοϊστοχημική έκφραση του RCAS1.

Σε συνάρτηση με τα ανωτέρω, η υπερέκφραση του RCAS1 έχει μελετηθεί σε νεοπλασμάτα της κεφαλής και του τραχήλου, υποδεικνύοντας προχωρημένο

στάδιο της νόσου και πτωχή ογκολογική πρόγνωση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί και σε ότι αφορά τα πλακώδη καρκινώματα του οισοφάγου.

Επιπλέον, σε μελέτη με ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το RCAS1 φαίνεται να συμμετείχε θετικά στη διήθηση των κακρινικών κυττάρων του συνδετικού ιστού του μυομητρίου επάγοντας την αναδόμηση του στρωματικού ιστού. Αντι-αποπτωτικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί απενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων έχουν περιγραφεί προσθέτοντας στην ανωτέρω περιγραφείσα δράση του RCAS1.

Η παρούσα μελέτη έχει περιορισμούς, πρώτα από όλα λόγω του μικρού δείγματος ώστε να φθάσει σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Παρά τα ανωτέρω, οι «τάσεις» στην ανοσοϊστοχημική έκφραση του RCAS1 φαίνονται να είναι σε συμφωνία με την υπάρχουσα ιατρική βιβλιογραφία. Επίσης, στην παρούσα μελέτη δε γίνεται συσχέτιση με άλλους μοριακούς ή ανοσοϊστοχημικούς δείκτες ή τη συνολική επιβίωση, όμως κλινικά και ιστοπαθολογικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν ως παράγοντες συσχέτισης. Η συνολική επιβίωση στον καρκίνο του θυρεοειδούς είναι πολύ θετική και μακροχρόνια, οπότε και μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση του RCAS1 και τη συνολική επιβίωση θα απαιτούσε ένα πολύ μεγαλύτερο δείγμα μελέτης.

Συμπερασματικά, η ανοσοϊστοχημική έκφραση του RCAS1 μπορεί να συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους

παθολογίας στις βλάβες του θυρεοειδούς αδένα. Επιπρόσθετα, η ισχυρή έκφραση του μοριακού δείκτη συσχετίζεται με αρνητικά ογκολογικά χαρακτηριστικά και αποδεδειγμένα αρνητικούς προγνωστικούς κλινικούς και ιστοπαθολογικούς παράγοντες και προχωρημένη νόσο. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να ποσοτικοποιηθούν οι ανωτέρω δηλώσεις με μεγαλύτερες λεπτομέρειες. Το RCAS1 μπορεί να αποδειχθεί ότι είναι ένας νέος βιοδείκτης με σημαντικό κλινικό ρόλο στη διάγνωση του καρκίνου, την πρόγνωση και ακόμη και στη διάγνωση της υποτροπής της νόσου αφού υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν τη δυνατότητα μέτρησης του δείκτη στο αίμα, κάνοντας το ρόλο του ακόμη πιο συναρπαστικό.

## Βιβλιογραφία

1. Laccourreye O, Werner A. [The history of the thyroid gland: diseases and eponyms]. *J Chir (Paris)* 2007; 144: 256-257.
2. Braun EM, Windisch G, Wolf G et al. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007; 29: 21-27.
3. Gurleyik E, Gurleyik G, Dogan S et al. Pyramidal Lobe of the Thyroid Gland: Surgical Anatomy in Patients Undergoing Total Thyroidectomy. *Anat Res Int* 2015; 2015: 384148.
4. Berger G, Kosztyla-Hojna B, Chyczewski L. Impact of the anatomy of laryngeal nerves on intraoperative neuromonitoring results in surgery of thyroid gland and functional results after partial laryngectomies. *Pol Przegl Chir* 2018; 91: 30-37.
5. Cruz JC, Fabrezi M. Histology and microscopic anatomy of the thyroid gland during the larval development of *Pseudis platensis* (Anura, Hylidae). *J Morphol* 2020; 281: 122-134.
6. Zhang YY, Liu YH, Wu KL et al. [The clinical anatomy of the inferior thyroid arteries and veins and the safety of the modified tracheotomy]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2017; 31: 1815-1818.
7. Toni R, Della Casa C, Mosca S et al. Anthropological variations in the anatomy of the human thyroid arteries. *Thyroid* 2003; 13: 183-192.
8. Monfared A, Gorti G, Kim D. Microsurgical anatomy of the laryngeal nerves as related to thyroid surgery. *Laryngoscope* 2002; 112: 386-392.
9. Liu MY, Chang CP, Hung CL et al. Traction Injury of Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroidectomy. *World J Surg* 2020; 44: 402-407.
10. Lee KE, Chung IY, Kang E et al. Ipsilateral and contralateral central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: patterns and predictive factors of nodal metastasis. *Head Neck* 2013; 35: 672-676.
11. Prakash, Rajini T, Ramachandran A et al. Variations in the anatomy of the thyroid gland: clinical implications of a cadaver study. *Anat Sci Int* 2012; 87: 45-49.
12. Fernando R. "Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique.". *World J Surg* 2001; 25: 968.
13. Dayal D, Sindhuja L, Bhattacharya A et al. Agenesis and not ectopia is common in North Indian children with thyroid dysgenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: S97-99.
14. Khan YS, Farhana A. *Histology, Thyroid Gland*. 2020.
15. Wong GL, Cohn DV. Target cells in bone for parathormone and calcitonin are different: enrichment for each cell type by sequential digestion of mouse calvaria and selective adhesion to polymeric surfaces. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 3167-3171.
16. Lellis-Santos C, Giannocco G, Nunes MT. The case of thyroid hormones: how to learn physiology by solving a detective case. *Adv Physiol Educ* 2011; 35: 219-226.

17. Bechtold DA, Loudon AS. Hypothalamic thyroid hormones: mediators of seasonal physiology. *Endocrinology* 2007; 148: 3605-3607.
18. Pitt-Rivers R. *Biochemistry and physiology of thyroid hormones*. N Y State J Med 1963; 63: 43-49.
19. Albert BB, Cutfield WS, Webster D et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3155-3160.
20. Gaitan E, Wahner HW, Cuello C et al. Endemic goiter in the Cauca Valley. II. Studies of thyroid pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 675-683.
21. Sos J. [Endemic goiter as a problem in public health and the physiology of age]. *Gyermekgyogyaszat* 1953; 4: 193-202.
22. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P et al. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* 2002; 162: 439-443.
23. Pontikides N, Krassas GE. Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders. *Hormones (Athens)* 2002; 1: 91-98.
24. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 655-668.
25. Choi YJ, Baek JH, Baek SH et al. Web-Based Malignancy Risk Estimation for Thyroid Nodules Using Ultrasonography Characteristics: Development and Validation of a Predictive Model. *Thyroid* 2015; 25: 1306-1312.
26. Kim JH, Kim NK, Oh YL et al. The Validity of Ultrasonography-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy in Thyroid Nodules 4 cm or Larger Depends on Ultrasonography Characteristics. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014; 29: 545-552.
27. Luo W, Yang X, Yuan J et al. Evaluation of characteristics of thyroid nodules on contrast-enhanced ultrasonography: a retrospective analysis of 252 cases. *Med Ultrason* 2020; 22: 164-170.
28. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27: 1341-1346.
29. Rosato L, Avenia N, De Palma M et al. [Complications of total thyroidectomy: incidence, prevention and treatment]. *Chir Ital* 2002; 54: 635-642.
30. Paduraru DN, Ion D, Carsote M et al. Post-thyroidectomy Hypocalcemia - Risk Factors and Management. *Chirurgia (Bucur)* 2019; 114: 564-570.
31. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine* 2020; 69: 485-495.
32. Nicholson KJ, Smith KJ, McCoy KL et al. A comparative cost-utility analysis of postoperative calcium supplementation strategies used in the current management of hypocalcemia. *Surgery* 2020; 167: 137-143.
33. Mahoney RC, Vossler JD, Murayama KM, Woodruff SL. Predictors and consequences of recurrent laryngeal nerve injury during open

- thyroidectomy: An American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project database analysis. *Am J Surg* 2020.
34. Hughes DT, Miller BS, Cohen MS et al. Outcomes of total thyroidectomy with therapeutic central and lateral neck dissection with a single dose of radioiodine in the treatment of regionally advanced papillary thyroid cancer and effects on serum thyroglobulin. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1647-1652.
  35. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck* 2016; 38: 493-498.
  36. Fu H, Cheng L, Jin Y et al. MAPK Inhibitors Enhance HDAC Inhibitor-Induced Redifferentiation in Papillary Thyroid Cancer Cells Harboring BRAF (V600E): An In Vitro Study. *Mol Ther Oncolytics* 2019; 12: 235-245.
  37. Chen H, Luthra R, Routbort MJ et al. Molecular Profile of Advanced Thyroid Carcinomas by Next-Generation Sequencing: Characterizing Tumors Beyond Diagnosis for Targeted Therapy. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 1575-1584.
  38. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 1983; 52: 1849-1855.
  39. Sonoda K, Nakashima M, Kaku T et al. A novel tumor-associated antigen expressed in human uterine and ovarian carcinomas. *Cancer* 1996; 77: 1501-1509.
  40. Sonoda K, Kaku T, Kamura T et al. Tumor-associated antigen 22-1-1 expression in the uterine cervical squamous neoplasias. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1517-1520.
  41. Kaku T, Sonoda K, Kamura T et al. The prognostic significance of tumor-associated antigen 22-1-1 expression in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1449-1453.
  42. Kaku T, Hirakawa T, Kamura T et al. Angiogenesis in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1998; 83: 1384-1390.
  43. Prado-Garcia H, Romero-Garcia S, Lopez-Gonzalez JS. Activated T cells, but not lung tumor cells, express fas ligand. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 379-380.
  44. Okada K, Nakashima M, Komuta K et al. Expression of tumor-associated membrane antigen, RCAS1, in human colorectal carcinomas and possible role in apoptosis of tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol* 2003; 16: 679-685.
  45. Zhang Y, Zhu J, Hong X et al. The membrane molecule RCAS1 induces immune cell apoptosis via the RCAS1-RCAS1R pathway. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1319-1326.
  46. Engelsberg A, Hermosilla R, Karsten U et al. The Golgi protein RCAS1 controls cell surface expression of tumor-associated O-linked glycan antigens. *J Biol Chem* 2003; 278: 22998-23007.



47. Nakashima M, Sonoda K, Watanabe T. Inhibition of cell growth and induction of apoptotic cell death by the human tumor-associated antigen RCAS1. *Nat Med* 1999; 5: 938-942.
48. Hong XJ, Shen FP, Wang QQ. [Construction of recombinant GST-RCAS1 fusion gene and its expression in E. Coli]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 35: 377-383.
49. Sonoda K, Miyamoto S, Nakashima M, Wake N. The biological role of the unique molecule RCAS1: a bioactive marker that induces connective tissue remodeling and lymphocyte apoptosis. *Front Biosci* 2008; 13: 1106-1116.
50. Iwasaki T, Nakashima M, Watanabe T et al. Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. *Int J Cancer* 2000; 89: 488-493.
51. Giaginis C, Demetriou N, Alexandrou P et al. Receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1) expression in human benign and malignant thyroid lesions. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR123-129.
52. Ito Y, Yoshida H, Nakano K et al. Overexpression of human tumor-associated antigen, RCAS1, is significantly linked to dedifferentiation of thyroid carcinoma. *Oncology* 2003; 64: 83-89.

## Πίνακες

**Πίνακας 1:** Δημογραφικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης (n=110)

<b>Age (years), mean <math>\pm</math> SD</b>	50.18 $\pm$ 15.37
<b>Male sex, n (%)</b>	23 (20.9)
<b>Histopathology, n (%)</b>	
Benign	60 (54.5)
- Multinodular hyperplasia	45 (40.9)
- Chronic thyroiditis	10 (9.1)
- Adenoma	3 (2.7)
- Diffuse hyperplasia	2 (1.8)
Malignant	50 (45.5)
- Papillary	37 (33.6)
- Follicular	9 (8.2)
- Myeloid	2 (1.8)
- Anaplastic	2 (1.8)
<b>Malignancy characteristics (n=50)</b>	
- max. diameter (mm), median (IQR)	8.5 (4.75 - 14.0)
- Lobe; Right / left/ bilateral, n (%)	14 (28.0) / 15 (30.0) 21 (42.0)
- Multifocal, n (%)	19 (38.0)
- Capsular invasion, n (%)	20 (40.0)
- Positive regional LNs, n (%)	9 (18.0)

n = number; SD= standard deviation; IQR = interquartile range; LNs = lymph nodes

**Table 2:** Association of clinicopathological characteristics with RCAS1 expression

	<b>RCAS1 (+)</b> <b>(n=81)</b>	<b>RCAS1 (-)</b> <b>(n=29)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age (years), mean ± SD</b>	52.90 ± 14.82	52.31 ± 15.91	0.86
<b>Sex, n (%)</b>			0.62
- Male	16 (19.8)	7 (24.1)	
- Female	65 (80.2)	22 (75.9)	
<b>Malignant histopathology, n (%)</b>			<b>&lt;0.001</b>
- Yes	50 (61.7)	0 (0.0)	
- No	31 (38.3)	29 (100.0)	

n = number; SD= standard deviation; IQR = interquartile range; LNs = lymph nodes

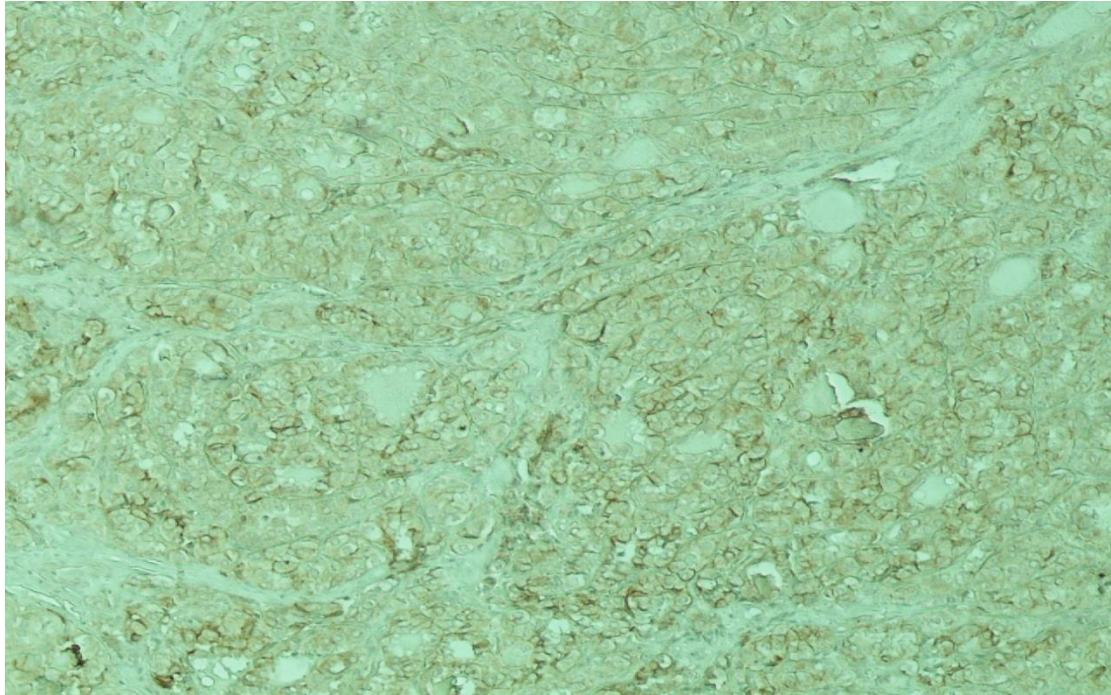
**Table 3:** Association of histologic type and multifocality with intensity of RCAS1 expression

	RCAS 1 (+)			p-value
	Mild (n=2)	Moderate (n=15)	Strong (n=33)	
<b>Histologic type, n (%)</b>				0.47
- Papillary	2 (100.0)	14 (93.3)	21 (63.6)	
- Follicular	0 (0.0)	1 (6.7)	8 (24.2)	
- Myeloid	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	
- Anaplastic	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	
<b>Multifocality, n (%)</b>				0.24
- No	2 (100.0)	11 (73.3)	18 (54.5)	
- Yes	0 (0.0)	4 (26.7)	15 (45.5)	

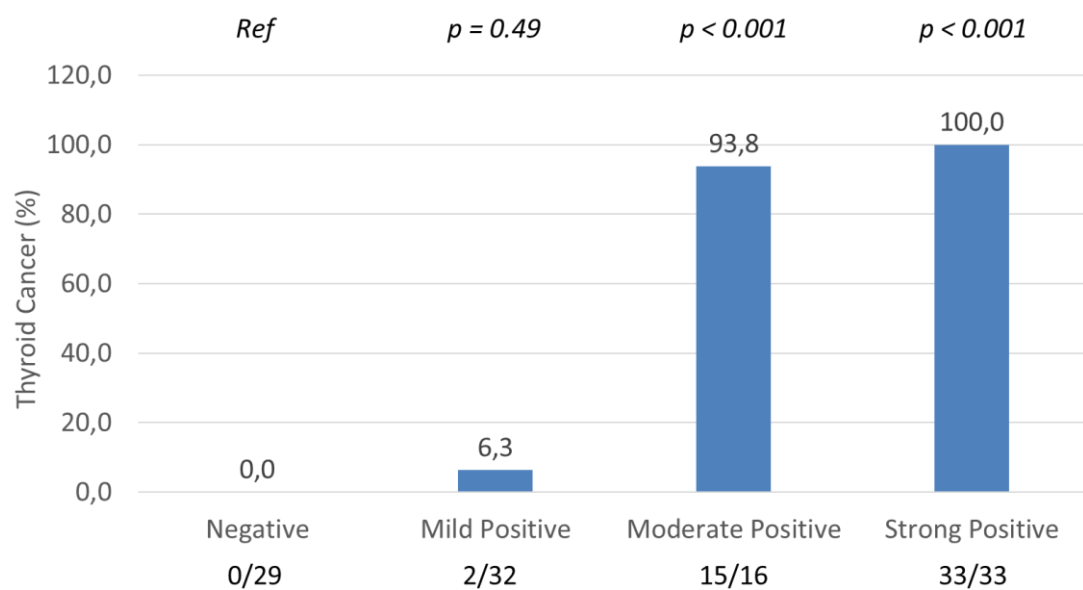
n = number; SD= standard deviation; IQR = interquartile range; LNs = lymph nodes

## Εικόνες

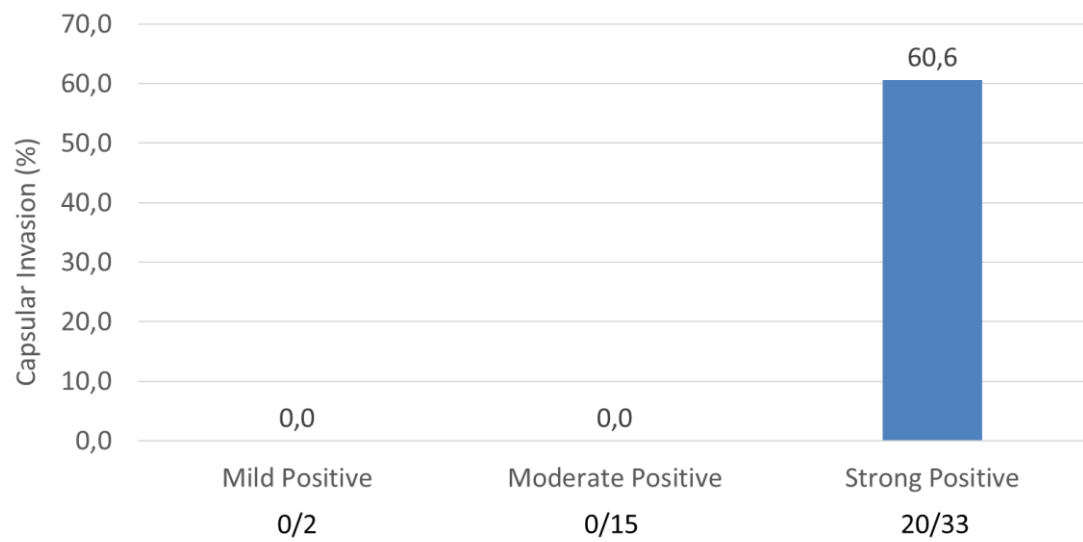
**Εικόνα 1:** Αντιπροσωπευτική τομή ανοσοϊστοχημείας μέτριας έκφρασης του RCAS1 σε θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς



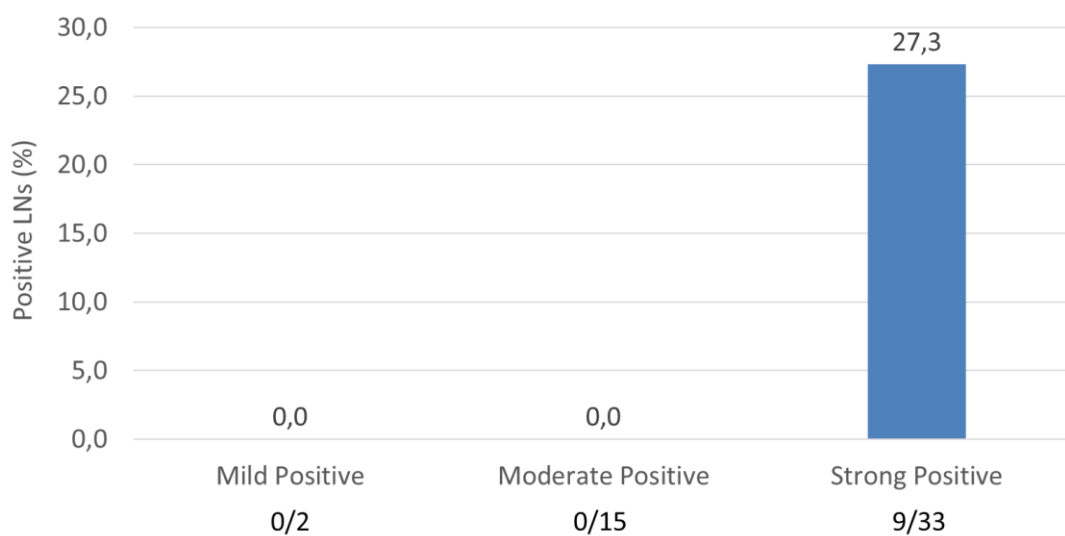
**Εικόνα 2:** Συσχέτιση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του RCAS1 με τη διάγνωση καρκίνου του θυρεοειδούς (n=110). Όλες οι συγκρίσεις είναι «*versus*» 'Αρνητικό' και οι p-values έχουν στατιστικά αναλυθεί σύμφωνα με τη διόρθωση Bonferroni. Συνολικά p-value < 0.001



**Εικόνα 3:** Συσχέτιση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του RCAS1 με τη διήθηση της θυρεοειδικής κάψας σε ασθενείς με διάγνωση «καρκίνος θυρεοειδούς» (n=50). Συνολικά p-value < 0.001

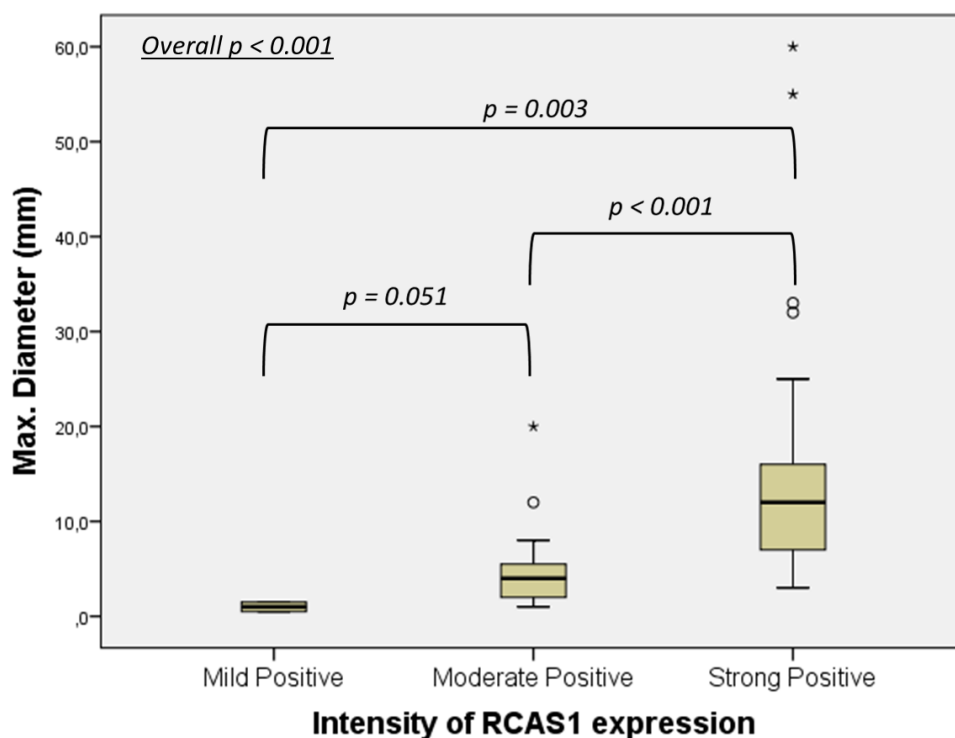


**Εικόνα 4:** Συσχέτιση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του RCAS1 με την ύπαρξη θετικών για κακοήθεια μεταστατικών επιχώριων λεμφαδένων στους ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα (n=50). Συνολικά p-value = 0.059

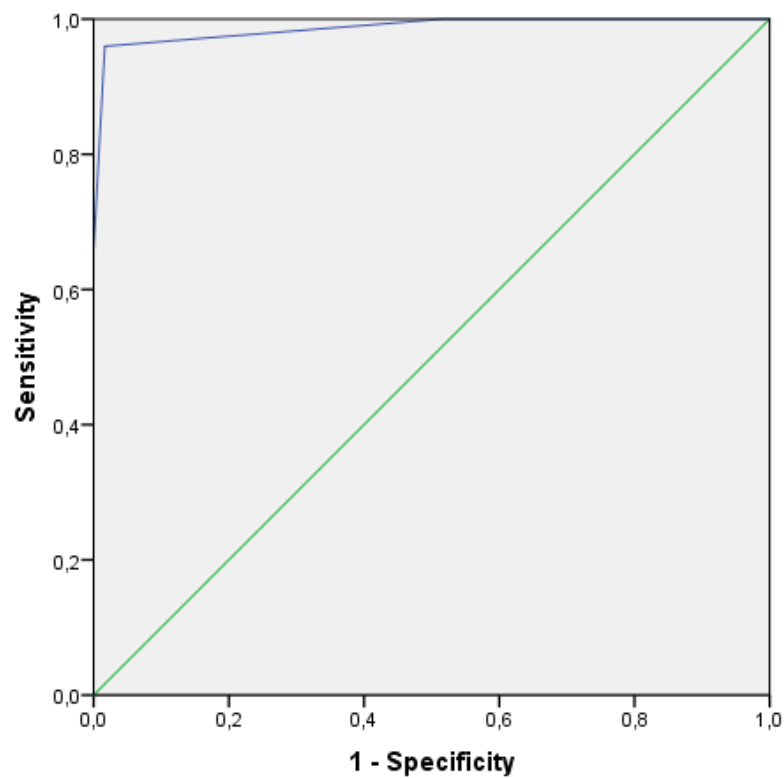




**Εικόνα 5:** Διάγραμμα Boxplot για τη συσχέτιση της ανοσοϊστοχημικής έντασης της έκφρασης του RCAS1 με τη μέγιστη διάμετρο του κακοήθους όγκου. Για τις συσχετίσεις «ζευγαριών» (pairwise comparisons) οι τιμές p-values < 0.017 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές, σύμφωνα με τη διόρθωση του Bonferroni



**Εικόνα 6:** Καμπύλη Receiver operating characteristics (ROC). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη «The area under the curve» (AUC) είναι 0.987 (95% Confidence Interval 0.969 - 1.000,  $p < 0.001$ ). Η βέλτιστη τιμή cut-off είναι 'Μέτρια' έκφραση του RCAS1 για τη διάγνωση «καρκίνος» (ευαισθησία = 96%, ειδικότητα = 83%)



**Δημοσίευση:**

<http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.115.4.441>