

# Pajzsmirigrák társulása autoimmun thyreoiditiszekkel

Szántó Zsuzsanna<sup>1</sup>, Kun Imre Zoltán<sup>2</sup>, Jung János<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>2</sup>Endokrinológiai Klinika, <sup>3</sup>Patológia Tanszék

## Asocierea cancerului tiroidian cu tiroidite autoimune

Vizând studiul asocierii celor două boli, am prelucrat datele malignoamelor tiroidiene înregistrate la Clinica de Endocrinologie și la Institutul de Patologie Târgu-Mureș între anii 1995-2003. Din totalul de 219 cancere tiroidiene, 21 s-au asociat cu tiroidită Hashimoto, iar 4 cu boala Basedow-Graves. Majoritatea tiroiditelor Hashimoto (17) s-au asociat cu carcinom tiroidian papilar, și câte un caz cu carcinom foliculo-papilar, cancer cu celule Hürthle, limfom cu celule-B, respectiv cu cancer nediferențiat (raportul femei/bărbați 11/1). 3 dintre cele 4 femei tiroidectomizate pentru boala Basedow-Graves au avut microcarcinom papilar sau forme intracapsulare. Studiile demonstrează că pe fondul tiroiditei Hashimoto se dezvoltă în primul rând limfoame maligne și carcinoame cu celule Hürthle, dar aceasta se poate asocia și cu alte carcinoame tiroidiene diferențiate. Unii autori consideră că boala Hashimoto ar fi o stare precancerosă, vizând multiplele asemănări dintre aspectele histopatologice și patomecanismele proceselor autoimune și ale tumorigenezei tiroidiene, dar alții îi atribuie un rol de apărare.

*Cuvinte cheie: carcinom papilar tiroidian, tiroidita Hashimoto, boala Basedow-Graves, carcinogeneza tiroidiană, procese tiroidiene autoimune*

## Thyroid cancer associated with autoimmune thyroiditis

In order to study the association between these two diseases, we analysed the data of thyroid malignomas registered in the Endocrinology Clinic and Institution of Pathology Târgu-Mureș between 1995-2003. Among the 219 thyroid cancers 21 were associated with Hashimoto's thyroiditis and 4 with Graves' disease. From the 21 patients with Hashimoto's thyroiditis 17 had papillary thyroid cancer, and each from the others a folliculo-papillary carcinoma, a Hürthle-cell carcinoma, a B-cell lymphoma and an undifferentiated cancer, respectively (female/male ratio: 11/1). 3 from the 4 women thyroidectomized for Graves' disease had papillary micro- or intracapsular carcinoma, too. Studies demonstrated that malignant lymphomas and Hürthle-cell carcinomas can arise on Hashimoto's thyroiditis (but this can be associated also with other differentiated thyroid carcinomas). Some authors consider Hashimoto's thyroiditis as a precancerous state, based on the similarity between the pathomechanisms of autoimmune processes and those of thyroid carcinogenesis, while others interpreted the infiltrations type Hashimoto as a defence reaction, contributing to the best prognosis of this differentiated thyroid cancer.

*Keywords: papillary thyroid carcinoma, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, thyroid carcinogenesis, autoimmune thyroid processes*

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (2): 103-107

www.orvtudert.ro

A pajzsmirigrák különböző formái és a Hashimoto-thyreoiditis, illetve a Basedow-Graves-kór közti etio-pathogeneticai kapcsolat jelenleg is vita tárgyát képezi. Az utóbbi időben egyre gyakrabban jelzik a pajzsmirigymalignomák együttes előfordulását autoimmun pajzsmirigygyulladásokkal, elsősorban Hashimoto-thyreoiditisszel. Egyesek feltételezik, hogy közös folyamatok tehetők felelőssé az autoimmun thyreoiditisek és a malignus elfajulás kialakulásáért, míg mások az autoimmun folyamatok társulását a szervezet védekező reakciójaként értékelik.

Célul tűztük ki:

- felmérni a pajzsmirigrákosoknál fennálló autoimmun thyreoiditisek gyakoriságát;
- vizsgálni a chronicus autoimmun thyreoiditisszel, illetve a Basedow-Graves-kórral társuló pajzsmirigy-malignomák formáit;
- a pajzsmirigrák és az autoimmun thyreoiditisek közti kapcsolat genetikai-molekuláris alapjainak, patomechanizmusuk hasonlóságának elemzését az új irodalmi adatok tükrében.

## Anyag és módszer

Tanulmányoztuk a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika beteganyagában 1995-2003 között szereplő összes pajzsmirigrákos esetet, kiegészítve a Marosvásárhelyi Morfopatológiai Laboratórium erre az időszakra vonatkozó leletanyagával. A kilenc év leforgása alatt 219 pajzsmirigymalignomát diagnosztizáltak. Minden esetben végeztek szövettani vizsgálatot, ez biztosította a megbízható kórismét. Követtük a pajzsmirigrákos esetek társulását Hashimoto-thyreoiditisszel, illetve Basedow-Graves-kórral.

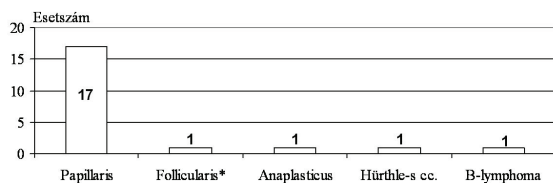
## Eredmények

A 219 pajzsmirigrákos betegből 184 volt nő és 35 férfi (nő/férfi-arány 5:1). Az összes eset közül 25 (11,4%) társult autoimmun pajzsmirigybetegséggel.

A 4 pajzsmirigy-lymphoma (3 B-sejtes és egy kevert MALT+B-sejtes forma) az összes rákos esetek 1,8%-át képezte. A 3 B-sejtes lymphomás beteg egyikénél, és a 2 Hürthle-sejtes rákban szenvedő páciens egyikénél fordult elő Hashimoto-thyreoiditis.

1. táblázat. A pajzsmirigrák formáinak megoszlása és társulása autoimmun thyreoiditisszel

Pajzsmirigrák (PR) formája	Papillaris	Follicularis	Medullaris	Anaplasticus	Hürthle-sejtes	B-sejtes lymph.	Egyéb	Összesen	
PR	száma	151	30	11	17	2	4	4	219
	össz %-a	68,9%	13,7%	5,0%	7,8%	1,0%	1,8%	1,8%	100%
PR + ai thyreoiditis	száma	21	1	0	1	1	1	0	25
	forma %-a	14%	3,3%	0%	5,9%	50%	25%	0%	



**1. ábra.** Hashimoto-thyreoiditis társulása a pajzsmirigyrák különböző formáival (\*A tokot beszűrő microinvaszív follicularis rák mellett papillaris microcarcinomát is kimutatott a szövettani vizsgálat)

Egyéb, azaz secundaer pajzsmirigyrák nem társult autoimmun thyreoiditisszel.

A 25 autoimmun pajzsmirigygyulladás 21 chronicus lymphocytás thyreoiditist és 4 Basedow–Graves-kórt foglalt magában (nő/férfi-arány 11:1). A betegek átlagéletkora 51,0 ± 12,7 év volt a diagnosis pillanatában.

A 21 Hashimoto-thyreoiditisekből 20 járt golyvával (az elvégzett thyreoidectomia előtt), ezekből 16 (76,2% a 21 esetből) uni- vagy polynodularis volt, 1 (4,8%) göbösödő tendenciát mutatott, a többi diffúznak imponált. A golyva nélküli esetben a társuló pajzsmirigyrák papillaris microcarcinoma volt.

80%-ban papillaris rák volt jelen, a többi 20%-ot egy-egy follicularis rák, Hürthle-sejtes carcinoma, B-lymphoma és anaplasticus rák képezte.

**2. táblázat.** A chronicus lymphocytás thyreoiditishoz társuló papillaris rák stadializálása

A pajzsmirigyrák kiterjedése	Esetszám	Megjegyzés
intrathyreoideális microcarcinoma	6	
(88,2%) encapsulált	9	egy esetben 3 cm-es atipikus pajzsmirigygöb társult
extrathyreoideális (11,8%)	2	
összesen	17	

Az intrathyreoideális daganatok 2/5-e microcarcinoma, 3/5-e encapsulált forma volt.

A Basedow–Graves-kórral diagnosztizált 4 nőbeteg átlagéletkora 40,5 + 10,24 év. Mind a 4 páciensnél papillaris rákot állapítottak meg (3 intrathyreoideális, micro- vagy encapsulált carcinoma, egyben extrathyreoideális jellegű). A 4-ből 3 betegnél diagnosztizáltak göbös golyvát. Egyiküknél, egy 52 éves nőbetegnél az autoimmun pajzsmirigygyulladás és malignoma mellett egy follicularis adenomás gócot is kimutatott a szövettani vizsgálat.

## Megbeszélés

Az összes pajzsmirigyrákos esetünkben 11,4% társult autoimmun thyreoiditisszel, ezek 9,6%-a Hashimoto-thyreoiditis, 1,8%-a Basedow–Graves-kór. A chronicus lymphocytás thyreoiditis 76,2%-a járt göbös golyvával a thyreoidectomia előtt.

Irodalmi adatok alapján a pajzsmirigyrákhoz társuló göbös Hashimoto-thyreoiditis incidenciája 15% körüli [24]. A golyvával járó Hashimoto-thyreoiditishoz társuló papillaris rák incidenciája kb. 8%, ez főleg azért fontos, mert lefolyása során ez a gyulladás gyakran klinikailag néma [27]. Az utóbbi időben egyre gyakrabban észlelik papillaris carcinoma társulását thyreoiditisszel. Egyes szerzők [9] e forma 36%-ában észleltek autoimmun thyreoiditist, szemben a pajzsmirigydaganatok egyéb formáival, melyekben nem nőtt a pajzsmirigygyulladás gyakorisága. Ezt a nagy gyakoriságot az alkalmazott jóprofilaxisnak tulajdonítják.

Beteganyagunkban a pajzsmirigyrákok kis részében (1,8%) észleltünk Basedow–Graves-kórt. Mind a 4 eset papillaris carcinomával társult, 3 betegnél járt göbös golyvával. A Basedow–Graves-kór és pajzsmirigyrák együttes előfordulása ritka. E társulás növekvő tendenciát mutat pajzsmirigygöb fennállásakor, mert ez növeli a carcinoma rizikóját [17, 7]. A göbvel járó Basedow–Graves-kór 8–9%-ában diagnosztizáltak carcinomát, ugyancsak elsősorban papillaris microcarcinomát [17, 7]. Mások a Basedow–Graves-kór miatt műtött betegek körében a pajzsmirigyrák incidenciáját 3,8%-nak találták, az esetek zömét szintén a papillaris carcinoma képviselte [14]. Általában a Basedow–Graves-kór 1–9%-a társul pajzsmirigy-malignomával. Ez a széles intervallum azzal magyarázható, hogy a Graves-kór kezelési formáiban jelentős különbségek észlelhetők az egyes egészségügyi intézmények gyakorlatában [28].

A 4 pajzsmirigy-lymphomás beteg közül egy szenvedett autoimmun thyreoiditisben, a pajzsmirigy-malignomák 0,46%-át képezve. A primer pajzsmirigy-lymphoma ritka betegség, az összes pajzsmirigyrákos esetek 1–5%-át, s a lymphomák összességének 1–2,5%-át képezi [16, 29]. A pajzsmirigy-lymphomák az esetek 60%-ában Hashimoto-thyreoiditis talaján fejlődnek ki. Normális körülmények között lymphoid szövet a pajzsmirigyben nem található, de felszaporodhat különböző pathológiás állapotokban, főleg chronicus lymphocytás thyreoiditisben. Ez a nyirokszövet szövettanilag nagyon hasonlít a MALT-hoz, amelynek talaján a lymphoma kifejlődhet. A MALT-lymphoma általában hosszú ideje (esetenként akár 30 éve is) fennálló Hashimoto-thyreoiditis talaján keletkezik. Irodalmi adatokban a leggyakrabban a DLCL és a MALT-lymphoma fordul elő [29].

Beteganyagunkban 2 Hürthle-sejtes carcinomát diagnosztizáltak, közülük az egyikkel társult Hashimoto-thyreoiditis. A Hürthle-sejtek megtalálhatók jóindulatú pajzsmirigybetegségekben is, így Hashimoto-thyreoiditisben és Basedow–Graves-kórban. Amikor a Hürthle-sejtek aránya meghaladja a sejtek összességének 75%-át, kialakul a rák [22].

A pajzsmirigy-malignomák és az autoimmun thyreoiditisek nem ritka társulása vezetett arra, hogy

**3. táblázat.** A pajzsmirigy-carcinogenesis és az autoimmunitás közös patomechanizmusai

1. RET/PTC-gén mutációja, translocációja
2. p53 fokozott expressiója
3. p53-gén-mutáció
4. p21(WAF1) és p27(KIP1) fokozott expressiója
5. COX-2 (cyclooxygenase) enzim expressiója
6. bcl-2 csökkent expressiója
7. p63-gén fokozott expressiója

vizsgálják a carcinogenesis és az autoimmunitás patomechanizmusának közös vonásait. Már régebben ismert a Hashimoto-thyreoiditis talaján létrejövő papillaris rák. E két kórkép közti ok-okozati kapcsolat jelenleg sem tisztázott. A legújabb irodalmi adatok tükrében ezt a kérdést a következőképpen tárgyalják.

A chronicus lymphocytás thyreoiditisben nagy számban található atypusos magvú sejtek, amelyek hasonlóak a papillaris carcinomában észleltekkkel. Ezen sejtek genetikai állományában több szerző a papillaris rákra jellemző RET/PTC-gén mutációját, translocációját észlelte [2, 10].

A RET/PTC-gén átrendeződése a papillaris pajzsmirigy-rák leggyakoribb genetikai zavara. A RET/PTC-1 a leggyakoribb típus, a mutációk több mint 90%-át képezi, főleg a tipikus papillaris carcinomában és microcarcinomában

találták [19]. A Hashimoto-thyreoiditisek 95%-ában mutatják ki a RET/PTC-1 transcriptióját, ezek 17%-ában társult papillaris carcinoma. Az aktív RET/PTC-1-gyel rendelkező pajzsmirigygyulladások zömében papillaris rák is kialakult. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy a RET/PTC-1 a follicularis sejtek aktivációjának indikátora, vagy a malignus transformatio korai fázisára utal [25].

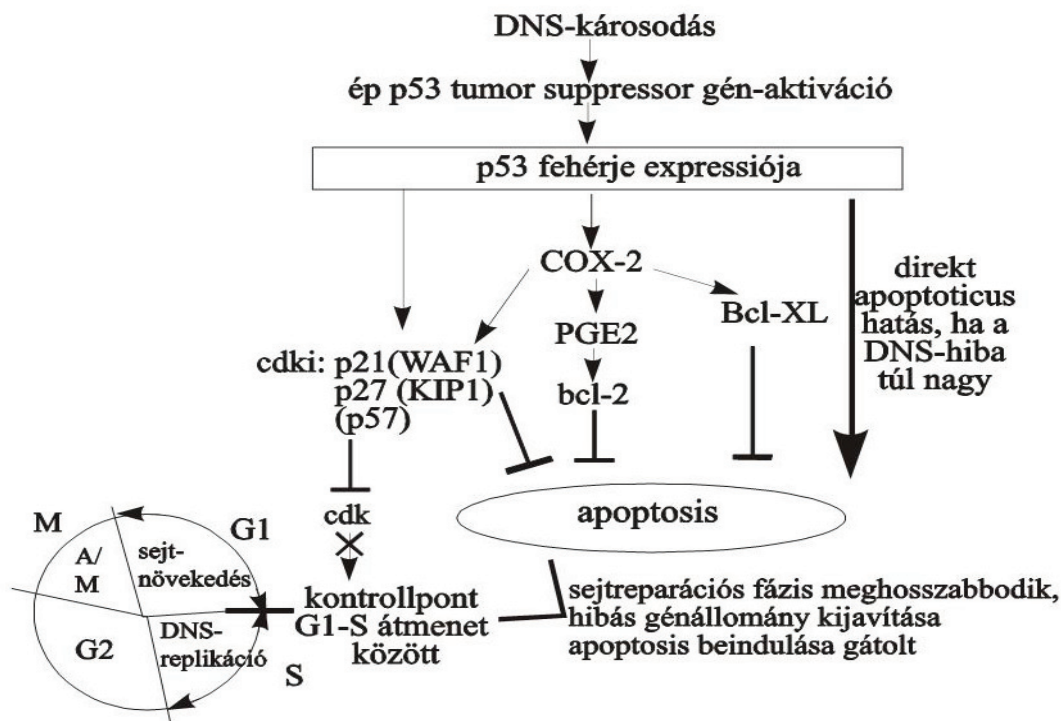
A DNS hibája kiváltja a *p53 tumorsuppressor-gén aktiválódását*, és ezen keresztül a *p53 protein fokozott expressióját*. E fehérjének fontos szerepet tulajdonítanak a sejtciklus időtartamának szabályozásában és az apoptosissal kiváltásában [11, 1].

A p53 aktiválja a *p21(WAF1)* és a *p27(KIP1)* géneket, amelyek a cdk-kat gátolják (cdki). Ha a cdk-expressio fokozott, a cyclin-dependens kinase-ok gátlás alá kerülnek, és így a sejt nem megy át a G1 fázisból az S-be. Ezáltal a sejtrepárációs fázis meghosszabbodik, és bekövetkezhet a hibás géállomány kijavítása. A cdk-csoport ugyanakkor anti-apoptoticus hatással is rendelkezik [11, 1].

A p53-aktiváció másik hatása a *COX-2(cyclooxygenase-2) enzim expressiója*. Az enzim sejthalál-ellenes effektusát egyrészt a p21(WAF1) és p27(KIP1) serkentése, másrészt a Bcl-XL, bcl-2 anti-apoptoticus gének aktiválása révén fejti ki [11, 1].

A p53-nak van egy *direkt sejthalált kiváltó hatása* is olyan esetben, amikor a DNS-károsodás nagyfokú [11].

A p53 tumorsuppressor-gén fokozott expressiója szig-



**2. ábra.** A tumorigenesis és az autoimmunitás sejtciklust befolyásoló közös lépései [1, 18, 20]

Jelmagyarázat: cdk-i: cyclin-dependent kinaze-inhibitorok: p21(WAF1), p27(KIP1), p57(KIP2); cdk: cyclin-dependent kinaze-család, tagjai szabályozzák a G<sub>1</sub>-S, G<sub>2</sub>-M átmenetet; COX-2: cyclooxygenase-2 enzim; bcl-2, Bcl-XL: antiapoptoticus gének.

nifikánsan gyakrabban következik be pajzsmirigyrákokban, mint jóindulatú daganatokban [12]. A p53-gén expressiójának mértéke egyenes arányos a pajzsmirigyrák stádiumával és a metastasisok jelenlétével, így fokozott expressióját észlelték olyan esetekben, ahol a regionális nyirokcsomókban már metastasis jelentkezett [12]. A chronicus lymphocytás thyreoiditisre ugyancsak jellemző az invazivitás, a fokozott hajlam a pajzsmirigy körüli nyirokcsomók lympho-plasmocytás beszűrésére. A p53 accumulációját, ill. a tumorsuppressor-gén fokozott expressióját jelezték autoimmun betegségekből és Hashimoto-thyreoiditisben is [6].

A p53-indukálta cyclooxygenase-2 (COX-2) enzim fokozott expressiója észlelhető a carcinogenesis során számos rákos elváltozásban. Több szerző kimutatta, hogy ez az enzim nem található normális pajzsmirigy-szövetben és -hyperplasiában, ellenben jelen van papillaris, follicularis és Hürthle-sejtes carcinomában, valamint Hashimoto-thyreoiditisben [3, 13]. Ezen eredmények arra engednek következtetni, hogy az enzim szerepet játszik a pajzsmirigy tumorigenesisének korai fázisában [13]. A COX-2-expressiója pajzsmirigyrákban és autoimmun thyreoiditisben (elsősorban Hashimoto-kórban) egy másik közös elemet képezhet a carcinogenesis és az autoimmunitás pathogenesis között [3].

Irodalmi adatok említik a p53 suppressor-gén mutációját pajzsmirigyrákos szövetben, amelynek eredményeként mutált p53-fehérje képződik [6, 26, 16]. A p53 gén és a p21 (WAF1) mutációja nemcsak pajzsmirigyrákban tölthet be szerepet az apoptosis fokozásában, illetve a sejtproliferációban, hanem Hashimoto-thyreoiditisben is. Utóbbiban ugyancsak kimutatták, hogy a mutációt hordozó epithelsejtek száma arányosan nő a pajzsmirigygyulladás súlyosságával. Ugyanakkor a p53 és/vagy p21(WAF1) proteinek fokozott expressiója egyenes arányban állt a sejt-differenciálódással és az apoptosis felgyorsulásával. A chronicus lymphocytás thyreoiditisben és a pajzsmirigy-malignomákban egyaránt jelenlevő mutált sejtekben a bcl-2 csökkent expressióját is észlelték, mely jelenség a p53-mutációnak tulajdonítható. Ezáltal a bcl-2 anti-apoptoticus hatása megszűnik, és így felgyorsul a programozott sejthalál [20, 8, 18, 6].

Újabban a pajzsmirigyrák és az autoimmun thyreoiditisek pathogenesis közös vonásának tartják a *p63-gén expressióját* is. A p63-gén a p53-gén-család tagja, a 3q27–28 chromosomán helyezkedik el, kulcsszerepet játszik az epithelsejtek proliferációs és differenciálódási folyamataiban [5]. A p63 fokozott expressiója utánozhatja a p53 funkcióját, így aktiválja a transcriptiót és beindítja az apoptosist [5]. Kimutatták, hogy a p63-protein nem található normális pajzsmirigy-szövetben, göbös golyvában és oncocytás follicularis adenomában. Ugyanakkor p63-pozitív gócot észleltek Hashimoto-thyreoiditisben (az esetek 79%-ában), papillaris pajzsmirigyrákban (82%-ában) és ritkán Basedow–Graves-kórban [31].

A Hashimoto-thyreoiditis viszonylag gyakoribb, illetve a Basedow–Graves-kór aránylag ritkább társulását pajzsmirigyrákkal többek közt az magyarázhatja, hogy az

előbbi elsősorban hypothyreosisal, az utóbbi pedig hyperthyreosisal jár. Hypothyreosisban magas TSH-szint lép fel, és köztudott, hogy a TSH serkenti a már kialakult differenciált pajzsmirigyrákok sejtproliferációját, fokozva mind a primer tumor, mind a metastasisok növekedését [16]. Az extracellularisan ható TSH és IGF-I serkenti a cdk-család aktivitását, így a magas TSH-szint kiváltja a cdk-upregulációt. Ez utóbbi felgyorsítja a sejtciklust a G1–S és G2–M kontrollpontokon, elősegítve ezáltal a sejtproliferációt [23]. Hyperthyreosisban a TSH szintje supprimált, tehát a hormon fenti hatása elmarad.

A 25 autoimmun thyreoiditises esetünkben 3 betegnél diagnosztizált a szövettani vizsgálat benignus daganatos gócot: egy típusos follicularis adenomát és 2 atípusos formát. Irodalmi adatok alapján az atípusos adenoma bizarr sejteiben kimutatható a p53 mutációja, pontosabban a gén 273 kodonjának pontmutációja (CGT→CAT), mely szokványos mutáció különböző human rákokban [30].

Anyagunkban a Hashimoto-thyreoiditisszel társuló papillaris pajzsmirigyrák leggyakrabban nőknél jelentkeztek, s ez megegyezik az irodalmi adatokkal.

Gyakran észleltek nyaki nyirokcsomó-beszűrődést a két pajzsmirigybetegség fennállta esetén, azonban a műtét alatt nehéznek bizonyult megkülönböztetni a chronicus nyirokcsomó-reakciót a daganattól. A Hashimoto-thyreoiditis nem sokkal növelte a pajzsmirigyrák morbiditási rátáját [21].

A tumorok körül gyakran észlelhető lymphocytás infiltráció. Azoknál a differenciált pajzsmirigyrákos betegeknél, akiknél thyreoiditis is előfordult, jobb prognosist észleltek. Mivel a papillaris pajzsmirigyrák a másodlagos immunválasszal járó pajzsmirigybetegségek közé tartozik, a subacut thyreoiditis, egyszerű golyva mellett, a gyakran jelentkező regionális nyirokcsomók érintettsége nem mindig a betegség terjedését és prognosist romlását jelenti, hanem a védekezési mechanizmusok hatékonyságát, javítva az evolúciót [4]. Fiataloknál gyakran észleltek nyirokcsomómegnagyobbodást a diagnosis pillanatában, mégis a betegség kimenetele és válasza a kezelésre nagyon kedvezőnek bizonyult, mert nem metastasis jelentkezett, hanem fokozott immunválasz. Az a tény, hogy a anyagunkban a Hashimoto-thyreoiditis túlnyomórészt (21-ből 17 esetben) papillaris pajzsmirigyrákkal társult, melynek prognosisa messzemenően a legjobb a pajzsmirigyrákok között, joggal értelmezhető hatékony védekezési reakcióként is, mely a jóindulatú lefolyás egyik fontos tényezője.

Több tanulmány alapján a sugárexpozíció pajzsmirigy autoantitestek megjelenésére vezetett és autoimmun thyreoiditist indukált: Japánban az atombomba robbanása, a csernobili atomkatasztrófa, illetve a Hodgkin-kór radiotherapia kapcsán [15].

Papillaris pajzsmirigy-carcinomás betegek egyharmadában észleltek klinikailag evidens lymphadenopathiát az első vizsgálat során, és a sebészi beavatkozáskor a kutatók körülbelül 15%-ban (5–34%) találtak extrathyreoidalis beszűrődést a szomszédos lágyszövetben [15]. Az eltávolított megnagyobbodott nyirokcsomók 35–50%-ában mutatott ki a szövettani vizsgálat evidens beszűrődést, amely akár 90%-ában is jelen lehet a 17 évesnél fiatalabb betegek körében [15].

## Következtetések

1. Beteganyagunkban a pajzsmirigy-rákok 11,4%-a társult autoimmun pajzsmirigybetegséggel, melynek 9,6%-a Hashimoto-thyreoiditis, 1,8%-a Basedow-Graves-kór volt.

2. Az autoimmun pajzsmirigygyulladásal társuló pajzsmirigy-rákok 82%-át papillaris forma képezte, amely az esetek 3/4-ében intra-, 1/4-ében extrathyreoidalis stádiumban volt.

3. Pajzsmirigy-lymphoma 1,8%-ban fordult elő (4 eset), elsősorban a B-sejtes forma (3 eset), míg egy eset MALT+B-sejtes forma volt. E típus 1/3-ában társult Hashimoto-thyreoiditis.

4. Irodalmi adatok alapján a pajzsmirigy-rák és az autoimmun thyreoiditisek pathogenesisében több közös folyamat figyelhető meg (oncogének, tumorsuppressor- és antiapoptotikus-gének, COX-2 részvételével).

5. A Hashimoto-thyreoiditis túlnyomórészt (21-ből 17 esetben) papillaris pajzsmirigy-rákkal társult, melynek prognosisa messzemenően a legjobb a pajzsmirigy-rákok között, így joggal értelmezhető hatékony védekezési reakcióként, mely a jóindulatú lefolyás egyik fontos tényezője.

## Irodalom

- Anthony S.F., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al. – *Harrison. Principile medicine interne*, 14th Edition, Teora, București, 2001, 550–558.
- Arif S., Blanes A., Diaz-Cano S.J. – *Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma*, *Histopathology*, 2002, 41/4:357–362.
- Cornetta A.J., Russell J.P., Cunnane M. et al. – *Cyclooxygenase-2 expression in human thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis*, *Laryngoscope*, 2002, 112/2:238–242.
- Crista C., Zosin I. – *Tiroidita cronică autoimună. Aspecte epidemiologice, clinice și morfo-funcționale*. *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* 2008; 7/1: 107-123.
- Di Como C.J., Urist M.J., Babayan I. et al. – *p63 expression profiles in human normal and tumor tissues*, *Clin Cancer Res*, 2002, 8/2:494–501.
- Fenton C.L., Patel A., Tuttle R.M. et al. – *Autoantibodies to p53 in sera of patients with autoimmune thyroid disease*, *Ann Clin Lab Sci*, 2000, 30/2:179–183.
- Gerenova J., Buyschaert M., de Burbure C.Y. et al. – *Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically*, *Eur J Intern Med*, 2003, 14/5:321–325.
- Hammond L.J., Palazzo F.F., Murphy B.J. et al. – *Role of antiapoptotic genes in genetic control of programmed cell death in Hashimoto's thyroiditis*, *British Journal of Surgery*, 2002, 87/9:1257–1258.
- Harach H.R., Escalante D.A., Day E.S. – *Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis*, *Endocr Pathol*, 2002, 13/3:175–181.
- Hunt J.L., Baloch Z.W., Barnes L. et al. – *Loss of heterozygosity mutations of tumor suppressor genes in cytologically atypical areas in chronic lymphocytic thyroiditis*, *Endocr Pathol*, 2002, 13/4:321–330.
- Han J.A., Kim J., Ongusaha P.P. et al. – *p53-mediated induction of Cox-2 counteracts p53- or genotoxic stress-induced apoptosis*, *Eur Mol Biology Org Journal*, 2002, 21/21:5635–5644.
- Kataki A., Sotirianakos S., Memos N. et al. – *P53 and C-FOS overexpression in patients with thyroid cancer: an immunohistochemical study*, *Neoplasma*, 2003, 50/1:26–30.
- Kim S.J., Lee J.H., Yoon J.S. et al. – *Immunohistochemical expression of COX-2 in thyroid nodules*, *Korean J Intern Med*, 2003, 18/4:225–229.
- Kraimps J.L., Bouin-Pineau M.H., Mathonnet M. et al. – *Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves'disease*, *British Journal of Surgery*, 2002, 87/8:1111–1113.
- Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K.S. et al. – *Williams Textbook of Endocrinology*. 11 kiadás, Sanders Elsevier, Philadelphia, 2008
- Kun I.Z. – *Klinikai endokrinologia*, EME, Kolozsvár, 2000, 230–232, 234–244.
- Lamata H.F., Sanchez B.J., Artigas M.M.C. et al. – *Graves' disease with associated thyroid nodules (nodular Graves' disease)*. Clinical, diagnostic and therapeutic considerations, *An Med Intern*, 2003, 20/8:403–409.
- Moore D., Ohene-Fianko D., Garcia B. et al. – *Apoptosis in thyroid neoplasms: relationship with p53 and bcl-2 expression*, *Histopathology*, 1998, 32/1:35–42.
- Nikiforov Y.E. – *RET/PTC rearrangement in thyroid tumors*, *Endocr Pathol*, 2002, 13/1:3–16.
- Okayasu I., Osakabe T., Onozawa M. et al. – *p53 and p21(WAF1) expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors*, *Clin Immunol Immunopathol*, 1998, 88/2:183–191.
- Pisanu A., Piu S., Cois A. et al. – *Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indicators for thyroidectomy*. *Chir Ital* 2003; 55/3:365–372.
- Sanz J., Cerpa F., Dominguez M. et al. – *Hürthle cell carcinoma of the thyroid. A 41 years experience*, *Rev Med Chil*, 1999, 127/7:821–826.
- Seiko J., Hirai A., Yamamoto K. et al. – *The degradation of p27, cdk inhibitor, plays a key role in inhibition of cell cycle progression by cyclic AMP dependent pathway in human thyroid cancer cells*, 11th International Congress of Endocrinology, Sydney, Australia, 29 October – 2 November 2000.
- Sharanamma M., Kollur M.D., Salah El Sayed F.R.C.S. et al. – *Follicular thyroid lesions coexisting with Hashimoto's thyroiditis: Incidence and possible sources of diagnostic errors*, *Diagnostic Cytopathology*, 2002, 28/1:35–38.
- Sheils O.M., O'earry J.J., Uhlmann V. et al. – *Ret/PTC-1 activation on Hashimoto thyroiditis*, *Int J Surg Pathol*, 2000, 8/3:185–189.
- Song Y., Wang L., Huang G. et al. – *Relationship of p53 gene mutation with pathological characteristics and prognosis of thyroid carcinoma*, *Hua Xi Ke*, 2000, 31/3:298–299.
- Staffa R., Jandousova E., Leypold J. et al. – *Incidence of carcinomas in goiters and their combination with Hashimoto's thyroiditis*, *Rozhl Chir*, 2001, 80/12:650–651.
- Stocker D.J., Burch H.B. – *Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease*, *Minerva Endocrinol*, 2003, 28/3:205–212.
- Thieblemont C., Mayer A., Dumontet C. et al. – *Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87/1:105–111.
- Tzen C.Y., Huang Y.W., Fu Y.S. – *Is atypical follicular adenoma of thyroid a preinvasive malignancy?* *Hum Pathol*, 2003, 34/7:666–669.
- Unger P., Ewart M., Wang B.Y. et al. – *Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link?* *Hum Pathol*, 2003, 34/8:764–769.