

## 갑상선 종양에서 Fas 및 Fas Ligand 발현의 임상적 의의

고려대학교 의과대학 외과학교실 및 <sup>1</sup>병리학교실

김태형 · 민연기 · 조성진<sup>1</sup> · 손길수 · 배정원 · 김종석 · 구범환

### The Clinical Significance of Fas and Fas Ligand Expression in Thyroid Neoplasms

Tae Hyung Kim, M.D., Youn Ki Min, M.D., Seong Jin Cho, M.D.<sup>1</sup>, Kil Soo Son, M.D., Jeong Won Bae, M.D., Jong Seok Kim, M.D. and Bum Hwan Koo, M.D.

**Purpose:** Recent studies indicate that Fas and Fas Ligand (Fas-L) are implicated in autoimmune endocrine diseases and tumors of the thyroid. In this study we tried to elucidate the expression status of Fas and Fas-L in some kinds of thyroid neoplasms, and their relationships with 4 prognostic factors in papillary thyroid cancer (i.e., size, lymph node metastasis, capsule invasion, age).

**Methods:** 66 cases of thyroid neoplasm including 45 cases of papillary cancer (PTC), 3 of a follicular cancer (FTC), 1 of a poorly differentiated cancer (PDC), 1 of a undifferentiated cancer (UC), 7 of follicular adenoma (FA), and 9 of nodular hyperplasia (NH) were examined, and estimated as negative, weak positive and strong positive about the Fas and Fas-L expression by the immunohistochemical staining intensities. We then collected and compared the differences between benign and malignant tumors. The expressions of Fas and Fas-L in papillary thyroid cancers were evaluated relating to the differences in the prognostic factors (i.e., the size, lymph node status, capsule invasion, and age of the patients).

**Results:** Malignant thyroid tumors revealed stronger staining intensity than benign neoplasms. In papillary thyroid cancers, Fas-L staining intensities were significantly stronger in the cases with perithyroidal lymph node metastasis, or in those of 45 years old or over than in those with no lymph node metastasis, or younger than 45 years.

**Conclusion:** Both Fas and Fas-L are implicated in thyroid tumorigenesis and revealed stronger staining intensities in malignant than benign tumors, and the Fas-L staining intensities may have some prognostic implications at least in

papillary thyroid cancers. (*J Korean Surg Soc* 2002;63:462-467)

**Key Words:** Thyroid neoplasms, Fas, Fas ligand (Fas-L)  
**중심 단어:** 갑상선 종양, Fas, Fas ligand (Fas-L)

Departments of Surgery, and <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

### 서 론

보건 복지부의 한국중양암등록 사업 연례 보고서(2000. 1. 1.~2000. 12. 31)에 따르면, 갑상선암은 현재 우리나라에서 7번째로 흔한 암이며, 매년 새로 진단되는 암의 3.5%를 차지하고 있으나, 여자에서는 6.9%, 5번째로 흔히 발생하는 암이다. 우리 나라에서 2000년 한 해 동안 2,921명의 갑상선암 환자가 발생하였으며, 조직학적 분류상 유두상암이 77.7% (2,271명), 여포암이 6.7% (196명)였다.

다른 장기의 악성 종양과 마찬가지로 갑상선암의 발생기전에서도 세포 자연사 즉, apoptosis와 이에 관여하는 여러 가지 물질들의 관계가 활발히 연구되고 있으며, 세포 자연사 및 그 관련 물질들을 조절하는 유전자의 이상이 갑상선암의 발생에 중요한 인자라는 사실이 널리 인정되고 있다.(1)

세포자연사(apoptosis)는 세포막의 death receptor에 ligand가 결합하여 positive induction을 일으키거나, trophic signal의 소실에 의한 negative induction에 의해 일어난다. 세포자연사(apoptosis)의 메카니즘에는 death receptor, adaptor molecule, caspase cascade, mitochondria, Bcl-2 등이 관여한다.(2,3) 이러한 세포자연사를 유도하는 death receptor 중 가장 잘 알려진 것 중의 하나가 Fas이다.

Fas (CD95/Apo1)는 Tumor Necrosis factor (TNF) 수용체군(Receptor family)에 속하는, 45-kDa type I transmembrane protein으로서,(4) 주로 골수구(myeloid) 및 림프모세포(lymphoblastoid cells), 섬유모세포(fibroblasts), 또는 간, 난소, 폐와 같은 비림프조직(non-lymphoid tissues)과 다양한 종류의 암세포(유방암, 난소암, 대장암, 전립선암, 간암)에서 발현되며, 해당 Ligand나 다가항체(Polyvalent antibodies)에 의해 교차결합(crosslinking)이 일어나면 세포자연사(apoptosis)를 유

책임저자 : 구범환, 서울시 성북구 안암동 5가 126-1

☎ 136-705, 고려대학교 의과대학 일반외과학교실

Tel: 02-920-5001, Fax: 02-923-6030

E-mail: Koobh@korea.ac.kr

본 논문은 2002년 아시아내분비외과학회에 포스터 발표되었음.

도하는 death receptor의 일종이다.(4,5)

Fas Ligand (Fas-L)도 같은 TNF 수용체군의 40-kDa type II cell surface glycoprotein으로서 Fas에 결합하여 이를 활성화시킴으로써 세포자연사(apoptosis)를 유발한다.(4) Fas-L은 활성화된 T림프구(T lymphocytes)에서 처음 발견되어 바이러스에 감염되거나 유전적 변이가 일어난 세포에 대한 cell-mediated cytotoxicity에 관여하는 것으로 알려져 있다.(6) Fas-L은 고환, 눈, 뇌 및 태반에서 발견되어, 침윤되는 림프구를 제거함으로써 이들 장기들을 면역계의 공격으로부터 보호하는 immune-privileged status에 기여하는 것으로 생각되고 있다. Fas-L은 또한 흑색종, 성상세포종(astrocytoma), 림프종, Ewing's 육종 및 대장암, 간암, 폐암에서도 발견되는데, 이들 암이 면역계의 공격을 받지 않고 살아 남는 것도 비슷한 기전으로 설명되고 있다(counterattack model).(7)

본 연구에서는 갑상선 종양 세포에서 Fas 및 Fas-L 발현 양상을 조사하고, 이들 물질의 발현과 종양의 악성여부 및 갑상선 암의 예후 인자들과의 관계를 알아 봄으로써, 이들 물질의 발현이 종양의 발생 및 예후에 미치는 영향에 대해 조사 연구하였다.

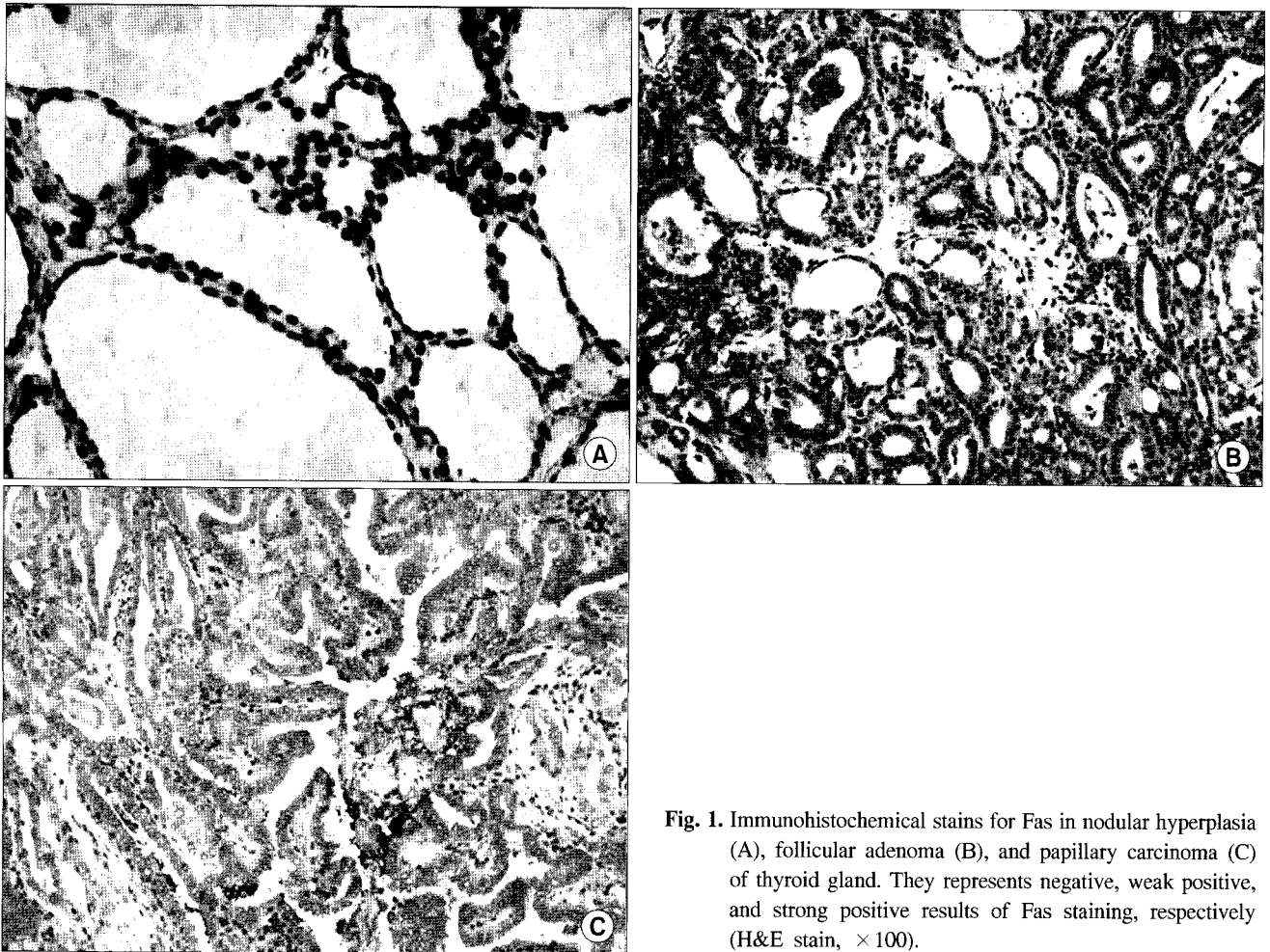
**방 법**

**1) 대상**

고려대학교병원에서 1995년 9월부터 2000년 9월까지 갑상선 절제술을 시행 받은 환자 중에서 파라핀 블록 상태가 양호하고 비암종 조직을 포함하고 있는 69예를 대상으로

**Table 1.** Pathologic diagnoses of subject specimens

Thyroid cancer; 50 cases	
Papillary cancer	45 cases
Follicular cancer	3 cases
Poorly differentiated cancer	1 case
Undifferentiated cancer	1 case
Benign tumor; 16 cases	
Follicular adenoma	7 cases
Nodular hyperplasia	9 cases
<b>Total</b>	<b>66 cases</b>



**Fig. 1.** Immunohistochemical stains for Fas in nodular hyperplasia (A), follicular adenoma (B), and papillary carcinoma (C) of thyroid gland. They represents negative, weak positive, and strong positive results of Fas staining, respectively (H&E stain, ×100).

하였으며, 정상 부위를 대조군으로 하였다.

대상 조직 66예의 질환별 빈도는 다음과 같다. 갑상선 암 종으로는 유두상 암 45예, 여포상 암 3예, 미분화암 2예로 총 50예였고, 양성 조직으로는 여포선종 7예, 결절성 과증식(Nodular hyperplasia) 9예로, 총 16예였다(Table 1).

2) 방법

(1) 병리조직학적 검색: 비암종 부위가 포함된 암종 조직을 선택하여 H&E 염색을 시행하여 병리학적 진단을 시행하였다.

(2) 면역조직화학 검색: Fas, Fas-L 단백 발현 결과를 각각 양성 및 음성 종양에서의 발현도로 나누어 양 군 간에 위 단백 발현에 차이가 있는 지와 조직 진단 중 가장 빈도가 높은 유두상 암에 있어서 일반적인 예후 인자로 알려져 있는 종양 특성(크기, 림프절 전이, 피막 침윤, 나이)에 따른 발현도의 차이가 있는지에 대해 알아보기 위해 파라핀 포매 조직을 5 μm 두께로 연속절편 후 60°C의 항온기에서 60 분간 건조시킨 후 100% xylene으로 3~5분간 3회 침수하여 파라핀을 제거하였다. 그리고 100%, 90%, 70% 에틸 알코올 과 증류수로 단계적으로 함수시켰고 Fas 및 Fas-L 단백질

항원성을 유지하기 위해 극초단파 또는 압력밥통(pressure cooker)을 이용하여 끓는 phosphate buffered saline (PBS)에 5분간 처리하였다. 4°C의 PBS에 다시 5분간 처리한 후, 내인성 peroxidase의 활성을 억제하기 위해 3%의 과산화수소를 10분간 도포한 후, 희석된 단클론성의 1차 항체 Fas (1 : 50, CD95/APO-1, DAKO, Denmark)와 FAS-L (1 : 100, Santa Cruz, USA)을 상온에서 2시간 반응시킨 후 PBS액으로 세척하였다. 2차 항체인 biotinylated link antibody (LSAB kit, DAKO, Denmark)로 20분간 반응시킨 후 PBS로 3회 세척하였다. 그리고 streptavidin (Zymed, CA, USA)과 peroxidase가 결합된 용액에 30분간 반응시킨 후 PBS로 3회 세척하였다. 이후 발색반응은 3, 3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB)로 발색시킨 다음 Mayer's hematoxylin으로 대조염색 후 흐르는 물에 세척하여 실온에 건조시킨 후 봉입하였다.

(3) 결과판정: 판정은 2명의 병리의사에 의해 이루어졌으며, 주변 배경에 비해 세포질에서 짙은 갈색으로 염색되는 세포를 양성으로 판정하였으며, 전체 종양세포 중 0~5% 발현된 경우를 음성 (-), 5~50% 발현을 약양성, 50% 이상을 강양성으로 구분하였다(Fig. 1, 2).

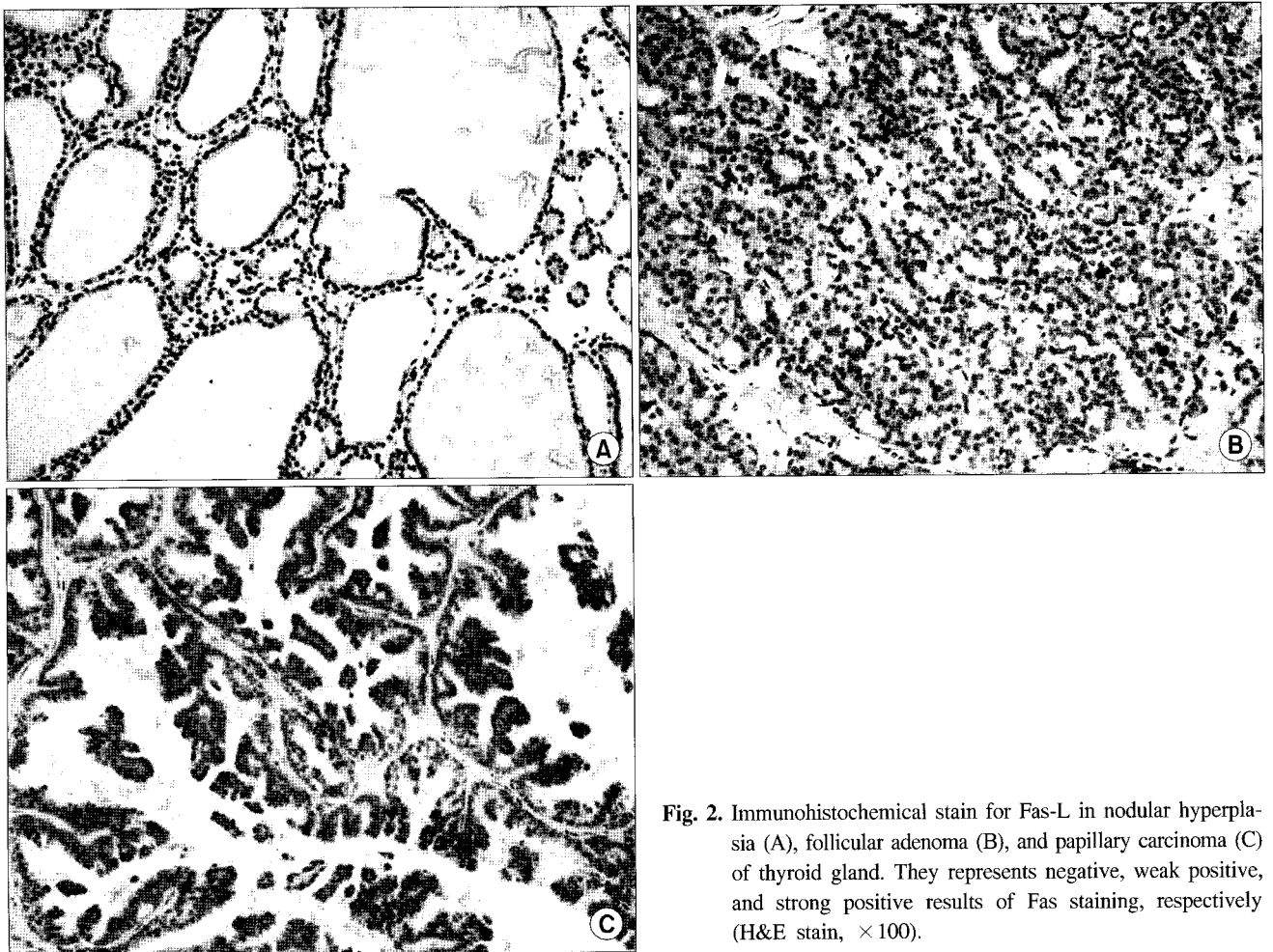


Fig. 2. Immunohistochemical stain for Fas-L in nodular hyperplasia (A), follicular adenoma (B), and papillary carcinoma (C) of thyroid gland. They represents negative, weak positive, and strong positive results of Fas staining, respectively (H&E stain, ×100).

(4) 통계: 분석 방법은 SAS 6.12 version을 사용하여 chi-square 및 Fisher's exact test 로 빈도분석을 시행하였으며, P-value < 0.05을 유의수준으로 하였다.

## 결 과

Fas의 발현도는 양성 종양에서 약양성 56.3%, 음성 43.8%였고, 악성에서는 약양성 32%, 강양성 64%, 음성이 4%로

양성과 악성 사이에 통계적으로 유의한 결과를 보였다(P value=0.001)(Table 2).

Fas-L의 발현도는 양성에서 약양성 25%, 강양성 6.3%, 음성 68.8%였고, 악성조직에서는 약양성 52%, 강양성 24%, 음성 24%의 발현도를 보여 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P value=0.004)(Table 2).

유두상 갑상선 암에서 Fas 및 Fas-L의 발현도와 예후 인자와의 관계에서 Fas는 통계적 유의성이 없었으나 Fas-L의

Table 2. Expressions of Fas and Fas-L in various pathologic characteristics

Tumor types	Total	Fas			Fas-L		
		Negative	Weak positive	Strong positive	Negative	Weak positive	Strong positive
PTC	45 (100%)	1 (2.2%)	14 (31.1%)	30 (66.7%)	8 (17.8%)	25 (55.6%)	12 (26.7%)
FTC	3 (100%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	
PDC	1	1	0	0	1		
UC	1	0	1	0	1		
FA	7 (100%)	2	5		5 (71.4%)	2 (28.6%)	
NH	9 (100%)	5	4		6 (66.7%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)
Malignant tumor (50)		2 (4%)	16 (32%)	32 (64%)	12 (24%)	26 (52%)	12 (24%)
Benign tumor (16)		7 (43.8%)	9 (56.3%)	0	11 (68.8%)	4 (25%)	1 (6.3%)
P-value			0.001*			0.004*	

PTC = papillary thyroid cancer; FTC = follicular thyroid cancer; PDC = poorly differentiated thyroid cancer; UC = undifferentiated cancer; FA = follicular adenoma; NH = nodular hyperplasia, \*P < 0.05.

Table 3. The relationships between staining intensities of Fas and Fas-L and various prognostic factors in 45 papillary thyroid cancer cases

Tumor characteristics	Cases	Fas			Fas-L		
		Negative	Weak positive	Strong positive	Negative	Weak positive	Strong positive
Size ≥ 4 cm	9 (100%)	1 (11.1%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	1 (11.1%)
Size < 4 cm	35 (100%)	0	10 (28.6%)	25 (71.4%)	4 (11.4%)	21 (60%)	10 (28.6%)
P-value			0.128			0.281	
Node (+)	17 (100%)	0	5 (29.4%)	12 (70.1%)	2 (11.8%)	9 (52.9%)	6 (35.3%)
Node (-)	19 (100%)	1 (5.3%)	7 (36.8%)	11 (57.9%)	5 (26.3%)	13 (68.4%)	1 (5.3%)
P-value			0.429			0.037*	
Capsule invasion	22 (100%)	1 (4.5%)	8 (36.4%)	13 (59.1%)	4 (18.2%)	12 (54.5%)	6 (27.3%)
Capsule intact	22 (100%)	0	6 (27.3%)	16 (72.7%)	4 (18.2%)	13 (59.1%)	5 (22.7%)
P-value			0.340			0.728	
Age ≥ 45	21 (100%)	1 (4.8%)	6 (28.6%)	14 (66.7%)	3 (14.3%)	8 (38.1%)	10 (47.6%)
Age < 45	24 (100%)	0	8 (33.3%)	16 (66.7%)	5 (20.8%)	17 (70.8%)	2 (8.3%)
P-value			1.0			0.003*	

\*P < 0.05.

발현도는 림프절 전이가 있을 때(p value=0.037), 그리고 환자의 나이가 45세 이상일 때(p value=0.003) 그렇지 않을 때보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(Table 3).

## 고 찰

다세포 생물체에서 조직의 항상성을 유지하기 위해서는 세포의 증식과 사망과의 사이에 적절한 균형 상태가 요구되고 있으며, 프로그램된 세포사, 즉 세포자연사(apoptosis)는 진화의 과정을 통해 개발되고 보존되어 온, 세포의 프로그램을 통해 일어난다고 생각되고 있다.(8) 이를 통해 조직의 기능에 더 이상 필요하지 않게 되었거나, 과잉 생산된 세포들, 또는 생산 과정에서 자체 결함이 발생하였거나, 감염되었거나, 수정 불가능한 유전적 손상이 발생한 세포들이 제거된다.(5) 그래서 세포자연사(apoptosis)는 정상적인 발생 과정이나, 성체 조직의 항상성을 위해 존재하고 여러 가지 유해한 자극에 대한 생리적 세포 반응에 필요한 것이다. 세포자연사(apoptosis)에 의한 세포사는 능동적이고, 에너지 의존적인 세포 반응으로, 형태학적으로는 세포골격의 괴멸, 세포 위축, 염색사의 응축(condensation), 핵의 단열(fragmentation), 및 세포막의 수포 발생(blebbing), 생화학적으로는 핵 DNA의 oligonucleosomal fragmentation을 특징으로 한다. 이러한 세포자연사(apoptosis)가 세포 괴사(necrosis)와 다른 점은 여러 가지가 있으나 그중에서 중요한 것은 세포막이 보존되어 세포질 내 물질들의 유리를 막아 이후 염증반응을 예방한다는 점이다.(6)

1980년대 이후 세포자연사(apoptosis)에 관한 연구는 기하급수적으로 늘어나 체내 여러 system의 생리와 다양한 질환들의 병태생리에 관한 지식에 상당한 기여를 해 왔다. 과도한 세포사는 실질 세포의 소실이나 장기 기능의 손상을 초래하는 반면, 적절한 세포사가 일어나지 않을 경우 과증식(hyperplasia)이나 신생물(neoplasia)의 발생에 기여하게 된다. 따라서 세포 분열의 증가뿐만 아니라 암의 진행에 있어서도 세포자연사(apoptosis) 과정의 억제가 필요하게 된다.

현재까지 알려진 세포자연사(apoptosis)의 기전을 간단히 요약하면 다음과 같다. Death receptor인 Fas가 그 리간드 즉, Fas-L에 의해 활성화되면, 세포자연사(apoptosis) 신호가 adaptor 물질인 Fas-associated death domain (FADD)을 통해 cysteinyl-aspartate-specific protease (caspase)-8에 전달되어 이것을 활성화시킨다.(9) 이 물질은 계속해서 caspase-9과 같은 effector caspases들을 활성화시켜 세포사에 이르게 한다는 것이다.(10) 현재까지 14가지 종류의 caspases들이 알려져 있으며, 이들의 활성화가 세포자연사(apoptosis)의 시작 및 실행에 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

보고자에 따라 차이는 있으나, 정상 갑상선 조직에서 Fas는 발현되지만, Fas-L은 발현되지 않는 것으로 알려져 있고,(12,13) 유두상 암과 같은 갑상선 암종에서 위 두 단백질의

발현이 현저히 증가하고, 또 Hashimoto's thyroiditis나 Graves' disease와 같은 자가 면역 질환이나, 갑상선 선종과 같은 양성 종양에서도 위 두 단백질의 발현이 증가된다고 한다.(14) 본 연구에서는 Fas와 Fas-L 둘 다 악성 질환에서 더 높은 발현도를 보이는 것으로 나타났다(Table 2). 암종의 종류에 따라 위 단백질의 발현도에 차이가 있으며,(5) 매우 공격성이 강한 암종(undifferentiated cancer)에서는 위 단백질의 발현이 오히려 억제된다는 보고도 있으나,(11) 아직 충분한 검증이 이루어지지 않았고, 본 연구에서도, 유두상 암 이외의 암종들은 사례가 적어 암종의 조직학적 종류에 따른 발현도의 차이를 조사할 수 없었다.

Fas-L의 발현이 갑상선 유두상 암에서 증가를 보이는 것은 유두상 암이 이 항원을 이용해 Fas를 발현하는 침윤성 림프구들을 파괴함으로써 면역계의 감시를 벗어난다고 하는 설명이 최근 주목을 받고 있다(counter attack model).(15,16) 또한 갑상선 암종에서 이러한 Death receptor 및 그 Ligand 발현의 현저하게 증가함에도 불구하고 종양 세포들 자체의 세포자연사(apoptosis)(suicide and fratricide)는 거의 관찰되지 않는 것에 대해서, Fas 억제 단백질(anti-apoptotic molecules)이 존재하는 것으로 생각되고 있다.(17)

최근 Fas-L의 발현은 여러 가지 다른 종류의 종양에서 기술되어 왔다.(18-26) 그러나 Fas-L이 예후에 의의가 있거나 재발 여부와의 관련에 대한 직접적인 증거는 없다. 다만 Ewing's 육종의 전이암은 원발암보다 더 흔히, 그리고 더 강하게 이 물질이 발현된다고 하고,(23) 덜 공격적인 non-Hodgkin's lymphoma는 더 공격적인 것보다 Fas-L 발현이 약하다는 것이다.(22) Mitsiades 등(5,6)은 "갑상선암에서 Fas-L 발현이 높은 것은 그것만으로도 공격적인 조직특성이나 나쁜 임상적 결과와 연관하다"고 말하고 있다. 이는 본 연구의 결과와 어느 정도 일치하는 견해로 생각된다. 그러나 최근 보고에서 "매우 공격적인 갑상선암에서는 Fas 발현이 억제되고, Fas-L도 하향 조절(down-regulation)된다."는 발표와 대조적이다.(11) 본 연구에서는 유두상 암에서 암종의 크기가 4 cm 이하인 경우가 4 cm 이상인 경우에 비해 Fas 및 Fas-L의 발현이 높은 것으로 나타났으나 통계적 의의는 없었고, 림프절 전이가 있는 경우와 환자의 나이가 45세 이상인 경우에 Fas-L의 발현이 유의하게 높은 것으로 나타나 Fas-L이 암종의 공격성 및 환자의 예후를 평가하는 지표로 사용될 수 있음을 시사하고 있으나 앞으로 더 많은 사례를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

갑상선 종양에서 Fas 및 Fas-L의 발현 정도는 종양의 발생 및 성장에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며, 양성 종양 보다 악성 종양에서 발현도가 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 유두상 갑상선 암에서 Fas-L의 발현도는 림프

결 전이가 있는 경우, 그리고 환자의 나이가 45세 이상인 경우가 그렇지 않은 경우보다 통계적으로 유의하게 높았고, 암종의 크기나 피막 침윤 등 다른 예후 인자들과의 관련성은 입증할 수 없었으나, Fas-L이 갑상선암의 예후를 알아보기 위한 한 가지 척도로 사용될 수 있으리라고 판단된다.

## REFERENCES

- 1) An IM. The molecular biologic mechanisms of the development of the thyroid cancer The 18th spring congress of the Korean Society of Endocrinology 2000;31-9.
- 2) Mountz JD, Zhang H-G, Hsu H-C, Fleck M, Wu J, Al-Mainni MH, et al. apoptosis and cell death in the endocrine system. *Recent Progress in Hormone Research* 1999;54:235-69.
- 3) Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995;267:1445-49.
- 4) Thompson CB. apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-62.
- 5) Nicholas Mitsiades, Vassiliki Poulaki, George Mastorakos, Sophia Tseleni-Balafouta, Vassiliki Kotoula, Demetrios A. Koutras, Maria Tsokos. Fas Ligand Expression in Thyroid Carcinomas: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84: 2924-31.
- 6) Nicholas Mitsiades, Vassiliki Poulaki, Constantine S. Mitsiades, Demetrios A. Koutras, George P. Chrousos. apoptosis induced by Fas-L and TRAIL/Apo2L in the pathogenesis of thyroid diseases. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2001;12:384-89.
- 7) O'connell J, O'sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. The Fas counter attack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. *J Exp Med* 1996;184:1075-82.
- 8) Sharma K, Wang RX, Zhang LY, Yin DL, Luo XY, Solomon JC, Jiang RF, et al. Death the Fas way: regulation and pathophysiology of CD95 and its ligand. *Pharmacology & Therapeutics* 2000;88:333-47.
- 9) Boldin M, Goncharov T, Goltsev YV & Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO1 and TNF receptor-induced cell death. *Cell* 1996; 85:803-15.
- 10) Muzio M, Stockwell BR, Stennicke HR, Salvesen GS, Dixit VM. An induced proximity model for caspase-8 activation. *Journal of Biological Chemistry* 1998;273:2926-30.
- 11) Fulvio Basolo, Lisa Fiore, Andrea Baldanzi, Riccardo Giannini, Michela Dell'Omodarme, Gabiella Fontanini, Furio Pacini, Romano Danesi, Paolo Miccoli, and Antonio Toniolo. Suppression of Fas Expression and Down-Regulation of Fas Ligand in Highly Aggressive Human Thyroid Carcinoma. The United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2000;80:1413-19.
- 12) Tanimoto C, Hirakawa S, Kawasaki H, Hayakawa N, Ota Z. Apoptosis in thyroid diseases: a histochemical study. *Endocrine J* 1995;42:193-201.
- 13) Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H & Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 1995;20:231-36.
- 14) Mitsiades, N, Poulaki V, Mastorakos G, Tseleni-Balafouta ST, Kotoula V, Koutras DA, Tsokos M. Fas ligand expression in thyroid carcinomas: a potential mechanism of immune evasion 1999;84:2924-32.
- 15) Andrikoula M, Tsatsoulis A. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease. *European Journal of Endocrinology* 2001;144:561-68.
- 16) Patricia L. Arscott, Theophil stokes, Andrzej MYC, Thomas J. Giordano, Norman W. Thompson, James R. Baker, Jr. Fas (CD95) expression is up-regulated on papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84:4246-52.
- 17) Irmmler, M. Thome M, Hahne M, Schneider P, Hofmann K, Steiner V, et al. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature* 1997;388:190-95.
- 18) Hahne M, Rimoldi D, Schroter M, Romero P, Schreier M, French LE, et al. Melanoma cell expression of Fas (Apo-1/ CD95) ligand: implications for tumor immune escape. *Science* 1996;274:1363-6.
- 19) Saas P, Walker PR, Hahne M, Quiquerez AL, Schnuriger V, Perrin G, et al. Fas ligand expression by astrocytoma in vivo: maintaining immune privilege in the brain? *J Clin Invest* 1997;99:1173-78.
- 20) Sato K, Kimura F, Nakamura Y, Murakami H, Yoshida M, Tanaka M, et al. An aggressive nasal lymphoma accompanied by high levels of soluble Fas ligand. *Br J Haematol* 1996; 94:379-82.
- 21) Perzova R, Loughran Jr TP. Constitutive expression of Fas ligand in large granular lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol* 97:123-26.
- 22) Mullauer L, Mosberger I, Chott A. Fas ligand expression in nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Mod Pathol* 1998;11:369-75.
- 23) Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Leone A, Tsokos M. Fas ligand is present in tumors of the Ewing's sarcoma family and is cleaved into a soluble form by a metalloproteinase. *Am J Pathol* 1998;153:1947-56.
- 24) Shiraki K, Tsuji N, Shioda T, Isselbacher KJ, Takahashi H. Expression of Fas ligand in liver metastases of human colonic adenocarcinomas. *Proc Nath Acad Sci USA* 1997;94:6420-25.
- 25) Strand S, Hofmann WJ, Hug H, Muller M, Otto G, Strand D, et al. Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (APO-1/Fas) ligand-expressing tumor cells-a mechanism of immune evasion? *Nat Med* 1996;2:1361-6.
- 26) Niehans GA, Brunner T, Frizelle SP, Liston JC, Salerno CT, Knapp DJ, et al. Human lung carcinomas express Fas ligand. *Cancer Res* 1997;57:1007-12.