

Η θεραπευτική ακτινοβολήση του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου ως παράγων κινδύνου για την εκδήλωση κακοηθών νεοπλασμάτων στο θυρεοειδή

Ευανθία Γιαννούλα^{1,2} MD, MSc
 Αρετή Γκανταϊφή³ MD,
 Ιωάννης Ιακώβου² MD, MSc, PhD

1. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
 Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
 2. Γ' Πανεπιστημιακό Εργαστήριο
 Πυρηνικής Ιατρικής, Αριστοτελείου
 Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
 Γ.Ν. Παπαγεωργίου
 3. Τμήμα Ακτινοθεραπείας,
 Γ. Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη,
 Μακεδονία, Ελλάδα

Λέξεις κλειδιά: Εξωτερική
 ακτινοθεραπεία
 -Νεοπλασμάτα κεφαλής-τραχήλου
 -Καρκίνος θυρεοειδούς
 -Παράγοντες κινδύνου
 -Ιοντίζουσα ακτινοβολία

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Γιαννούλα Ευανθία MD,
 Αλ. Συμεωνίδη 2, 546 39,
 Θεσσαλονίκη, Μακεδονία, Ελλάδα
 Τηλ: +302310898181,
 +306976677431
 eva_giann@hotmail.com

Received:

15 Φεβρουαρίου 2016

Accepted revised:

29 Φεβρουαρίου 2016

Περίληψη

Ο καρκίνος του θυρεοειδή (ΚΘ) είναι ένα σχετικά σπάνιο νεόπλασμα με αυξανόμενη συχνότητα που φθάνει τους 13,5/ 100.000 πληθυσμού. Ο πιο αποδεκτός παράγοντας για την πρόκληση του ΚΘ είναι η ιοντίζουσα ακτινοβολία η οποία αυξάνεται προϊόντος του χρόνου κατά κεφαλή, διεθνώς. Η αύξηση της συνολικά απορροφούμενης δόσης, η οποία καταγράφεται, αποδίδεται εν μέρει στην ευρύτερη χρήση σύγχρονων ιατρικών μέσων για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς, με πλέον χαρακτηριστική την εξωτερική ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου. Μεγάλο μέρος της αύξησης αυτής οφείλεται στην αύξηση της ακτινοβολίας από ιατρικές εξετάσεις. Η εξωτερική θεραπευτική ακτινοβολήση του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου (ΚΚΤ) επίσης συμβάλλει με την πρόκληση ΚΘ λόγω της ευαισθησίας και της θέσης του θυρεοειδή αδένου. Παρακάτω ανασκοπούμε τη σχέση που διαπιστώθηκε για πρώτη φορά από το 1950, μεταξύ της θεραπευτικής ακτινοβολήσης του ΚΚΤ και της πρόκλησης ΚΘ αλλά και τους παράγοντες που την επηρεάζουν όπως είναι το είδος του ΚΘ, το ύψος της χορηγηθείσας δόσης ακτινοβολήσης, το πεδίο που ακτινοβολήθηκε, το φύλο, η ηλικία, γενετικοί παράγοντες αλλά και το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοβολήσης και ΚΘ. Οι πρόσφατες βελτιώσεις στην εφαρμογή της ακτινοθεραπείας του ΚΚΤ, σχετικές επιδημιολογικές μελέτες αλλά και νεότερες μελέτες της επίδρασης διαφόρων παραγόντων αναφέρονται αλλά βεβαία απαιτείται περαιτέρω μελέτη του όλου θέματος.

Hell J Nucl Med 2016; 19(1):65-74

Epub ahead of print: 1 Μαρτίου 20156

Published online: 1 Απριλίου 2016

Εισαγωγή

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς αδένου (ΚΘ) αποτελούν μία σχετικά σπάνια νόσο συνιστώντας το 3,8% του συνόλου των νέων κακοηθών νεοπλασμάτων που εκδηλώνονται ετησίως, παρουσιάζουν όμως συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση κατά τις τελευταίες δεκαετίες [1]. Ο ευρύτερα μελετημένος παράγοντας, ο οποίος επιβεβαιωμένα επηρεάζει την ανάπτυξη ΚΘ, είναι η έκθεσή του σε ιοντίζουσα ακτινοβολία [2]. Παράλληλα, διαπιστώνεται αύξηση της ετήσιας απορροφούμενης δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η οποία εν μέρει, αποδίδεται στην ευρύτερη χρήση σύγχρονων ιατρικών διαγνωστικών και θεραπευτικών εφαρμογών όπως είναι οι εξετάσεις με CT, PET και οι ακτινοθεραπείες [3]. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση παθήσεων της περιοχής κεφαλής-τραχήλου (ΚΤ) υπήρξε για πολλές δεκαετίες και εξακολουθεί να είναι ευρέως διαδεδομένη, ενώ ήδη από το 1950 έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ΚΘ [4]. Η ανατομική θέση και η ακτινοευαισθησία που χαρακτηρίζει το θυρεοειδικό ιστό, τον καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο στην καρκινογόνο επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η οποία χορηγείται για θεραπευτικούς σκοπούς, είτε άμεσα είτε ως αποτέλεσμα σκέδασης [5].

Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας επιχειρεί να διερευνήσει τη σχέση της εξωτερικής ακτινοθεραπείας ΚΤ και του δευτερογενούς ΚΘ, με όχι σπάνια, αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το βαθμό και τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζεται από τους διάφορους υφιστάμενους παράγοντες. Μεταξύ άλλων εξετάζεται ο ρόλος του πρωτοπαθούς νοσήματος, η δόση της χορηγούμενης ακτινοβολίας και το πεδίο ακτινοβολήσης, το φύλο, η ηλικία και το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών καθώς και ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ ακτινοθεραπείας και εκδήλωσης ΚΘ [6]. Για την καλύτερη μελέτη του θέματος δημιουργήθηκε μοντέλο πρόληψης της νόσου, στοχευμένο στην ομάδα ασθενών με ΚΘ και με ιστορικό ακτινοθεραπείας. Με την πάροδο του χρόνου και τις εξελίξεις, οι οποίες σημειώνονται στον τομέα της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας και στις μεθόδους ελέγχου και παρακολούθησης των ασθενών με ιστορικό ακτινοθεραπείας, αναμένεται να περιοριστούν οι περιπτώσεις ΚΘ ως αποτέλεσμα προηγηθείσας ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο ΚΤ (ΚΚΤ).

Η παρούσα ανασκόπηση θα επιχειρήσει να περιγράψει τις σύγχρονες απόψεις και τις μελλοντικές προοπτικές του θέματος. Θα αναφερθούμε στα κεφάλαια του ΚΘ, του ΚΚΤ, της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, τη θεραπευτική ακτινοθεραπεία των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση ΚΘ και στις μελλοντικές προοπτικές του θέματος.

Κακοήθη νεοπλασμάτα θυρεοειδούς

Ο καλά διαφοροποιημένος και ο αναπλαστικός τύπος καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα εξορμούνται από τους δύο βασικούς τύπους παρεγχυματικών κυττάρων του αδένα, τα θηλώδη και θυλακίωδη κύτταρα. Από τα παραθυλακίωδη κύτταρα προέρχεται το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, ενώ τα λεμφοκύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα του αδένα είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη λεμφωμάτων και σαρκωμάτων αντίστοιχα [7]. Ο ΚΘ, ένα σχετικά σπάνιο κακοήθες νεόπλασμα, συνιστά το 1%-5% των κακοηθειών στις γυναίκες και το 2% στους άνδρες. Μολονότι, δεν είναι συχνή κακοήθεια, αποτελεί την πιο κοινή μορφή καρκίνου των ενδοκρινών αδένων παγκοσμίως. Είναι κακοήθεια της νεαρής και μέσης ηλικίας καθώς οι 2 στις 3 περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται αφορούν άτομα μικρότερα των 55 ετών και ποσοστό περί το 2% αφορά τα παιδιά και εφήβους. Ο ΚΘ αποτελεί την κακοήθεια με την ταχύτερα αυξανόμενη συχνότητα των τελευταίων δεκαετιών [8].

Μολονότι η επίπτωση πολλών κοινών τύπων καρκίνου μειώνεται, τα κακοήθη νεοπλασμάτα του παγκρέατος, του ήπατος του θυρεοειδούς, του νεφρού, τα μελανώματα του δέρματος καθώς και τα αδενοκαρκινώματα του οισοφάγου και οι καρκίνοι του οροφάρυγγα που σχετίζονται με λοίμωξη HPV, παρουσιάζουν συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση. Σύμφωνα με τη μελέτη των Simard και συνεργατών (2012) η ετήσια αύξηση της επίπτωσης για τον ΘΚ στους άνδρες αγγίζει το 6,2% και για τις γυναίκες το 7,3%, ενώ ο σχετιζόμενος με λοίμωξη HPV καρκίνος του οροφάρυγγα και τα κακοήθη νεοπλασμάτα ήπατος και των χοληφόρων ακολουθούν με αύξηση 3,9% για τους άνδρες και ο καρκίνος του νεφρού με 2,9% για τις γυναίκες [9]. Η αύξηση στη συχνότητα του ΘΚ δε διαπιστώνεται ανάλογα σε όλους τους ιστολογικούς τύπους. Στην αναδρομική μελέτη που πραγματοποίησαν οι Davies και Welch (2006) με βάση τα δεδομένα του Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), διαπίστωσαν ότι ο δείκτης επίπτωσης του ΘΚ στις ΗΠΑ αυξήθηκε από 3,6 ανά 100.000 το 1973 σε 8,7 ανά 100.000 το 2002. Οι επιπλέον 5,1 ανά 100.000 περιπτώσεις ΘΚ που παρατηρήθηκαν, αποδίδονται κυρίως στην αύξηση της επίπτωσης του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς, από 5 ανά 100.000 το 1973 σε 7,7 ανά 100.000 το 2002. Η επίπτωση των υπόλοιπων ιστολογικών τύπων δε σημείωσε ανάλογη αύξηση [10].

Υπολογίζεται ότι κατά το 2015 εκδηλώθηκαν στις ΗΠΑ 62.450 νέες περιπτώσεις ΚΘ, αριθμός που συνιστά το 3,8% των νέων κακοηθών νεοπλασμάτων που διαγιγνώσκονται ετησίως, ενώ κατά το ίδιο έτος 1.950 ασθενείς απεβίωσαν από τη νόσο [11]. Αντίστοιχα, σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα του Διεθνούς Οργανισμού Ερευνών

για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer, IARC) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO), EUCAN (European Cancer) που αφορούν την Ευρωπαϊκή Ένωση (των 27 χωρών-μελών), για το 2012, η επίπτωση των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς ανερχόταν σε 36.864 και η θνητότητα σε 3.604, ενώ κατά το ίδιο έτος στην Ελλάδα καταγράφηκαν 253 νέες περιπτώσεις της νόσου και 74 θάνατοι από αυτή [10]. Στην αναδρομική τους μελέτη οι Chen και συνεργάτες (2009) [13], σε συμφωνία με παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα [10], διαπιστώνουν την αυξανόμενη επίπτωση, η οποία αγγίζει το 6,7% του ΚΘ, η οποία αφορά και τα δύο φύλα, όλους τους ιστολογικούς τύπους, όλα τα μεγέθη των όγκων και το σύνολο των σταδίων της νόσου. Η διαπίστωση αυτή ενισχύει την πολυπαραγοντική φύση του ΘΚ και υποδεικνύει ότι η τυχόν υπάρχουσα υπερδιάγνωση εξηγεί μόνο κατά ένα μέρος την επιδημιολογική τάση την οποία παρουσιάζει.

Οι προκαλούμενες μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία βλάβες, αφορούν τον πυρήνα του κυττάρου και οδηγούν σε θραύση της μίας ή και των δύο ελίκων του DNA [14]. Επακόλουθο των συμβαμάτων αυτών είναι η ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή ο συνδυασμός τους [15]. Οι ακριβείς μηχανισμοί που σχετίζονται με την παθογένεια του ΚΘ μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, εντούτοις, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατες μελέτες σχετικά με τις αναδιατάξεις στο μόριο του ογκογονιδίου RET (RET/PTC rearrangements). Οι αναδιατάξεις αυτές εμφανίζονται σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών με θηλώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα με μεγαλύτερη όμως συχνότητα στον πληθυσμό που έχει προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία [16-18]. Η έρευνα των Elisei R. και συνεργατών (2001), δε συμφωνεί με αυτά τα συμπεράσματα υποστηρίζοντας ότι πιθανόν δημογραφικοί ή γενετικοί παράγοντες μόνοι τους ή σε συνδυασμό με την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία να προκαλούν βλάβες στο DNA του κυττάρου προκαλώντας την ενεργοποίηση του RET πρωτοογκογονιδίου και την εμφάνιση της καρκινογένεσης [19].

Ιοντίζουσα ακτινοβολία

Ο ευρύτερα μελετημένος παράγοντας ο οποίος επιβεβαιωμένα επηρεάζει την ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων στον θυρεοειδή αδένα είναι η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία [20]. Η κοσμική ακτινοβολία και η ραδιενέργεια του εδάφους συνιστούν τις κύριες πηγές έκθεσης σε ακτινοβολία του ανθρώπου [21-23]. Φυσικά ραδιονουκλίδια όπως το ουράνιο (²³⁸U), το θόριο (²³²Th) και τα προϊόντα διάσπασής τους (²²⁶Ra, ²¹²Pb, κλπ) καθώς και το ισότοπο του καλίου (⁴⁰K) απαντώνται φυσιολογικά στο εδάφος. Τα φυσικά αυτά ραδιονουκλίδια είναι υπεύθυνα για την έκθεση του πληθυσμού σε ραδιενέργεια είτε ως εξωτερική πηγή με την εκπομπή γ-ακτινοβολίας είτε ως εσωτερική, με την εισπνοή ή την κατανάλωση και χρήση γεωργικών προϊόντων [21-23]. Η χρήση της πυρηνικής τεχνολογίας οδηγεί στο σχηματισμό μακρόβιων ραδιονουκλιδίων, εκ των οποίων το ¹³⁷Cs βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία. Τα τεχνητά ραδιονουκ-

λίδια εισέρχονται ως επί το πλείστον στο περιβάλλον λόγω δοκιμών πυρηνικών όπλων, ατυχημάτων σε πυρηνικά εργοστάσια παραγωγής ηλεκτρικής ενέργειας καθώς και γεωλογικής αποθήκευσης πυρηνικών αποβλήτων [24-26]. Επίσης, η αυξανόμενη κατά την τελευταία 25ετία, ετήσια απορροφούμενη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας στις ΗΠΑ (από 3mSv/έτος το 1980 σε 6mSv/έτος το 2006) αποδίδεται από τους Mettler και συνεργάτες (2012) στην ευρύτερη χρήση σύγχρονων ιατρικών μέσων, την αύξηση του αριθμού των διαγνωστικών εξετάσεων καθώς και την εξωτερική ακτινοθεραπεία ιδιαίτερα στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου [27, 28].

Οι επιπτώσεις της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να είναι εμφανείς είτε άμεσα, είτε μετά από δεκαετίες. Η ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων συνιστά τη σημαντικότερη «στοχαστική», δηλαδή την επίδραση που εμφανίζεται τυχαία και που μπορεί να επισυμβεί μετά από έκθεση σε ορισμένο όριο δόσης, με πιθανότητα ανάλογη με τη δόση και σοβαρότητα ανεξάρτητη από αυτή. Η στοχαστική αυτή επίδραση της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι δυνατό να προκύψει ακόμη και μετά την απορρόφηση δόσης μικρότερης από 1Gy [29]. Ο κίνδυνος πρόκλησης καρκίνου ποικίλλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων ιστών. Η πιθανότητα εμφάνισης θανατηφόρου κακοήθους νεοπλασματος μετά από χρόνια έκθεση, είναι 5% για το γενικό πληθυσμό [27]. Η λανθάνουσα περίοδος για εκδήλωση συμπαγών κακοηθών όγκων είναι 20-30 έτη, ενώ για αιματολογικές κακοήθειες 7-10 έτη. Είναι χαρακτηριστικές οι ενδείξεις για πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης κακοηθών νεοπλασμάτων, ακόμη και με απορροφούμενες δόσεις χαμηλότερες από 0.05-0.1Gy [30]. Ο θυρεοειδής αδένας αποτελεί ακτινοευαίσθητο όργανο [31]. Ο παράγων βαρύτητας ιστού ή οργάνου Wt για το θυρεοειδή είναι 0,04 [32]. Ως εκ τούτου η ανάπτυξη νεοπλασμάτων ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία κατά την εξωτερική ακτινοβολία της κεφαλής και του τραχήλου, συνιστά ερευνητικό πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.

Εξωτερική ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου

Ο καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου αποτελεί την δέκατη συχνότερη κακοήθεια παγκοσμίως. Περιλαμβάνει κακοήθη νεοπλασμάτα των ρινικών κοιλοτήτων, των παραρρινίων κόλπων, του ρινοφάρυγγα, του υποφάρυγγα, του στοματοφάρυγγα, του ωτός, του τριχωτού της κεφαλής, της στοματικής κοιλότητας και των σιελογόνων αδένων. Κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται πάνω από 650.000 νέες περιπτώσεις παγκοσμίως, με συχνότερη εμφάνιση στους άρρενες. Η πλειοψηφία των νεοπλασμάτων αυτών είναι επιθηλιακής προέλευσης, με τον πλέον κοινό τύπο αυτών, το πλακώδες καρκίνωμα, ενώ άλλοι ιστολογικοί τύποι περιλαμβάνουν τα λεμφώματα, τα βλαστώματα, τα σαρκώματα και τους νευροενδοκρινείς όγκους [33]. Η θεραπεία ποικίλει ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, τη θέση και την έκταση της νόσου και περιλαμβάνει χειρουργική αφαίρεση,

χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή το συνδυασμό τους [34]. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία αφορούν τις μοριακά στοχευμένες θεραπείες [35]. Οι συμπαγείς όγκοι κεφαλής τραχήλου και τα λεμφώματα υπήρξαν μέρος μόνο των παθήσεων, για την αντιμετώπιση των οποίων χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία. Στο παρελθόν πλήθος καλοήθων παθήσεων επιχειρήθηκε να αντιμετωπιστούν με εξωτερική ακτινοβολία, δίνοντας γένεση δευτερογενώς σε θυρεοειδικά νεοπλασμάτα. Όπως διαπιστώνεται από το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας, η εξωτερική χορήγηση ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση καλοήθων παθήσεων υπήρξε περισσότερο συστηματική πριν τη δεκαετία του 1960, ωστόσο ο μεγάλος λανθάνων χρόνος ο οποίος μεσολαβεί για την εκδήλωση των αποτελεσμάτων της, καθιστά επιβεβλημένη την αξιολόγηση των επιπτώσεών της ακόμη και 60 έτη μετά την έκθεση [36].

Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την επίδραση της εξωτερικής ακτινοθεραπείας όγκων κεφαλής τραχήλου στην εκδήλωση θυρεοειδικών νεοπλασμάτων

Δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας

Η ακτινοευαισθησία του θυρεοειδικού ιστού τεκμηριώνεται από μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας και αφορά τόσο φυσιολογικά όσο και νεοπλασματικά θυρεοειδικά κύτταρα [37, 38]. Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία ιδίως κατά την παιδική ηλικία, συνιστά τον βασικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη θυρεοειδικών νεοπλασμάτων [39-41]. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΘ έπεται από ακτινοθεραπεία κατά την παιδική ηλικία συνδέεται άμεσα με τη δόση της απορροφούμενης από τον αδενικό ιστό ακτινοβολίας. Όπως προκύπτει τόσο από μελέτες ασθενών-μαρτύρων όσο και από μελέτες σειράς (κοόρτις), ο κίνδυνος αυτός δεν παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση για όλο το εύρος των απορροφούμενων δόσεων κατά την εξωτερική ακτινοθεραπεία της περιοχής κεφαλής-τραχήλου. Οι Sigurdson AJ και συνεργάτες (2005) σε μελέτη με 69 ασθενείς με ΚΘ και 265 μάρτυρες, διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων στον θυρεοειδή αδένά αυξάνεται γραμμικά μετά από χορήγηση δόσεων 20-29Gy. Για δόσεις μεγαλύτερες από 30Gy δεν παρατηρήθηκε ανάλογη μεταβολή στη σχέση δόσης-απόκρισης. Τόσο ο μειωμένος όσο και ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου, είναι πιο χαρακτηριστικός για τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με το πρώτο πρωτοπαθές νόσημα σε ηλικία κάτω των 10 ετών [42]. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και η ερευνητική ομάδα του Ronckers CM το 2006, σύμφωνα με τα οποία η θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ δόσης και κινδύνου ανάπτυξης ΚΘ που παρατηρήθηκε για δόσεις ως 20Gy, δε διαπιστώνεται για δόσεις περί τα 40Gy, για τις οποίες η πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου μειώνεται [43].

Στα πλαίσια της πολυπλοκότητας που αναδεικνύεται στη σχέση απορροφούμενης δόσης και κινδύνου εκδήλωσης ΚΘ και της ανάγκης για κατανόηση των παραγόντων που είναι

υπεύθυνοι για τις μεταβολές, οι οποίες διαπιστώνονται στη σχέση δόσης-απόκρισης, σε όλο το εύρος των θεραπευτικών δόσεων που χορηγούνται με εξωτερική ακτινοθεραπεία, ο Bhatti P και οι συνεργάτες του (2010) πραγματοποιούν μελέτη σειράς, κατά την οποία μελετούν 119 ασθενείς με διεγνωσμένο ΚΘ, βασισμένοι στους ασθενείς οι οποίοι επιβίωσαν μετά από κακοήγη νεοπλάσματα κατά την παιδική ηλικία (Childhood Cancer Survivor Study, CCSS). Η μελέτη αυτή είναι η μεγαλύτερη που έχει πραγματοποιηθεί στον εν λόγω πληθυσμό καθώς σε ανάλογες προηγούμενες μελέτες [42, 43] εξετάστηκαν λιγότεροι από 70 ασθενείς. Σε συμφωνία με τα συμπεράσματα των Sigurdson AJ (2005) και Ronckers CM (2006), ο Bhatti και οι συνεργάτες του επιβεβαιώνουν την μείωση του κινδύνου ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων στο θυρεοειδή μετά από χορήγηση δόσεων που υπερβαίνουν τα 20-25Gy, την οποία αποδίδει στον κυτταρικό θάνατο [6]. Σημειώνεται ότι η μόνη κακοήθεια, η οποία επίσης παρουσιάζει μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης μετά από έκθεση σε υψηλές δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας, είναι η λευχαιμία, η πιθανότητα για την εκδήλωση της οποίας μειώνεται μετά από απορρόφηση, από το μυελό των οστών, δόσης μεγαλύτερης από 4Gy, όταν βεβαίως δεν υπεισέρχονται άλλοι συνυπάρχοντες παράγοντες όπως η χορήγηση αλκυλιωτικών φαρμάκων [44, 45]. Αντίθετα σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης δευτερογενώς άλλων συμπαγών όγκων, όπως κακοήγη νεοπλάσματα πνεύμονα, στομάχου, μαστού ή οστεοσάρκωμα, παρατηρείται θετική γραμμική συσχέτιση με την απορροφούμενη δόση από προηγηθείσα εξωτερική ακτινοθεραπεία [46-51].

Όπως αναδεικνύεται από την μετα-ανάλυση 5 μελετών σειράς και 2 μελετών ασθενών μαρτύρων, την οποία πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα του Ron E το 1995, προκειμένου να εξετάσει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΚΘ μετά από εξωτερική ακτινοθεραπεία, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει πέραν της δόσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ο ρυθμός χορήγησης αυτής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, ο λόγος του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης ΚΘ ανά μονάδα Gy μετά τη χορήγηση «κερματισμένης» δόσης, ήταν 1,5 φορές χαμηλότερος σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χορήγηση εφ' άπαξ αντίστοιχης δόσης. Ωστόσο, σημειώνεται ότι η παρατηρούμενη διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ($P=0,18$) [52]. Σε ανάλογα συμπεράσματα σχετικά με τον αντίκτυπο της χορήγησης «κερματισμένης» δόσης στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΘ καταλήγει και η πιο πρόσφατη μελέτη όπως του Tubiana M (2009), επισημαίνοντας την ανάγκη αξιολόγησης του ρυθμού χορήγησης εξωτερικής ακτινοθεραπείας, ως τροποποιητικό παράγοντα της πιθανότητας εμφάνισης δευτεροπαθώς, ΚΘ [53].

Πεδίο ακτινοθεραπείας

Σε Βρετανική μελέτη σε ασθενείς οι οποίοι επιβίωσαν μετά από κακοήγη νεοπλάσματα κατά την παιδική ηλικία (The British Childhood Cancer Survivor Study, BCCSS) (2009), επισημαίνεται επιπλέον ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει στην πιθανότητα εκδήλωσης δευτερογενώς θυρεοειδικών νεοπλασμάτων, εκτός από τη δόση, το πεδίο ακτινο-

βόλησης. Η έκθεση του θυρεοειδικού ιστού σε σκεδάζουσα ακτινοβολία και όχι η παρουσία του αδένου ή μέρους αυτού στο πεδίο ακτινοβόλησης, ελλοχεύει επίσης κίνδυνο ανάπτυξης θυρεοειδικών καοηθειών. Οι Taylor AJ και συνεργάτες (2009) στην BCCSS μελέτη που πραγματοποίησαν σε σειρά 17.980 ασθενών που διαγνώστηκαν με καρκίνο σε ηλικία μικρότερη των 15 ετών στη Βρετανία κατά τα έτη 1940-1991, διαπίστωσαν ότι η πλειοψηφία (88%) των ασθενών οι οποίοι ανέπτυξαν ΚΘ, είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία πεδίου στο οποίο είτε συμπεριλαμβάνονταν ο θυρεοειδής είτε η σκεδάζουσα ακτινοβολία στον αδένου κυμαινόταν μεταξύ 1.000 και 4.000Gy. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΚΘ υπολογίστηκε σε 4,6 (1,4-15,1) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και σε 1,0 για όσους δεν υποβλήθηκαν [5]. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών, οι οποίοι εμφάνισαν ΚΘ μετά από ακτινοθεραπεία, με τον αδένου εντός του πεδίου ακτινοβόλησης ήταν 68% σε παλαιότερη μελέτη των Tucker MA και συνεργατών (1991) [54] και 70,6% στην μελέτη που πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα του Gow KW το 2003 [55]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης, η μελέτη των Somerville HM και συνεργατών (2002), σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οποίας, ο κίνδυνος εκδήλωσης κακοήθους νεοπλάσματος στον θυρεοειδή υπήρξε μεγαλύτερος για τους ασθενείς, ο αδένου των οποίων δέχθηκε σκεδάζουσα ιοντίζουσα ακτινοβολία σε σύγκριση με εκείνους των οποίων ο θυρεοειδής ακτινοβολήθηκε άμεσα [56].

Αναγνωρίζοντας τον καθοριστικό ρόλο τον οποίο διαδραματίζει η παρουσία του αδένου στο πεδίο ακτινοβόλησης, επ' ουδενί πρέπει να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας ως προς την εκδήλωση θυρεοειδικών νεοπλασμάτων, η ολοσωματική εξωτερική αλλά και εσωτερική έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Άλλωστε το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας εξετάζει ως βασική αιτία δευτερογενούς-σχετιζόμενης με ακτινοβολία εκδήλωσης ΚΘ, την έκθεση από πυρηνικά ατυχήματα [57-60]. Μόλις 4 έτη μετά το πυρηνικό ατύχημα στο Τσέρνομπιλ, διαπιστώθηκε σε κέντρα του Μινσκ και του Κιέβου, αύξηση της επίπτωσης του ΚΘ σε παιδιά που εκτέθηκαν σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, αποδιδόμενη κυρίως στα $1.7 \times 10^{18} \text{Bq } ^{131}\text{I}$ τα οποία απελευθερώθηκαν. Όπως σημειώνουν ο Moysich KB και οι συνεργάτες του στην επιδημιολογική ανασκόπηση που δημοσίευσαν το 2002, τα νεοπλάσματα που εντοπίστηκαν στον θυρεοειδή παιδιών που ζούσαν στη Λευκορωσία ήταν ασυνήθιστα επιθετικά σε σχέση με τα αντίστοιχα στο γενικό πληθυσμό. Επίσης διαπιστώνουν ότι η πλειονότητα των όγκων εντοπίστηκε σε παιδιά ηλικίας <5ετών κατά την έκθεση. Στην προοπτική μελέτη σειράς, επισημαίνεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΘ εξακολουθεί να υφίσταται 2 δεκαετίες μετά την έκθεση, με τον θηλώδη τύπο να διαγιγνώσκεται στο 94% του συνόλου των περιπτώσεων [24].

Ηλικία έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία

Οι Duffy BJ Jr και Fitzgerald PJ υπήρξαν οι πρώτοι ερευνητές, οι οποίοι ήδη από το 1950, συσχέτισαν την εκδήλωση ΚΘ με προηγηθείσα ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου σε παιδιατρικούς ασθενείς [4]. Η αυξημένη επίπτω-

ση του ΚΘ σε σειρές ασθενών με ιστορικό ακτινοθεραπείας κατά την παιδική ηλικία, αποδίδεται αφενός στην ανατομική θέση και την ακτινοευαισθησία του αδένα και αφετέρου στην ευπάθεια του παιδικού θυρεοειδικού ιστού [36].

Σε μία από αυτές τις μελέτες ο Ivanov VK και οι συνεργάτες (2006), μελετώντας τον εκτεθειμένο σε ιοντίζουσα ακτινοβολία πληθυσμό ανά ηλικιακή ομάδα (σε παιδιά 0-4, 5-9, 10-14 και εφήβους 15-17 ετών), καταλήγουν ότι όσο μικρότερη είναι η ηλικία έκθεσης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθών θυρεοειδικών νεοπλασμάτων, διαπιστώνοντας στατιστικά σημαντική συσχέτιση της επίπτωσης για τα άτομα τα οποία εκτέθηκαν σε ηλικία μεταξύ 0 και 9 ετών [61]. Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, οι Ron E και Saftlas AF στην βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποίησαν το 1996, σημειώνουν ότι οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία σε ηλικία μικρότερη των 5 ετών, διατρέχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση ΚΘ σε σύγκριση με εκείνους που δέχθηκαν ιοντίζουσα ακτινοβολία για θεραπευτικούς λόγους σε ηλικία μεταξύ 10 και 14 ετών [31]. Ανάλογα φαίνεται να είναι και τα συμπεράσματα του Schlumberger M (1999) [62] αλλά και της παλαιότερης μελέτης του Hancock SL (1991) [63], τα οποία επαληθεύουν τη μείωση του σχετικού κινδύνου με την αύξηση της ηλικίας κατά την έκθεση, τον οποίο χαρακτηρίζουν ως μη στατιστικά σημαντικό για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία της περιοχής κεφαλής-τραχήλου μετά την ηλικία των 20 ετών. Ωστόσο, όπως σημειώνουν οι Acharya S και συνεργάτες (2003) ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης της κακοήθειας δευτερογενώς μετά από ακτινοθεραπεία, εξαρτάται εκτός από την ηλικία, από παράγοντες όπως το φύλο των ασθενών, ο χρόνος παρακολούθησης (follow-up) μετά την υποβολή σε ακτινοθεραπεία καθώς και τα χαρακτηριστικά των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων (σύσταση και μέγεθος), τα οποία επιτρέπουν την ευχερή διάγνωσή τους [64].

Φύλο

Η επίπτωση των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς είναι υψηλότερη για το γυναικείο φύλο σε μία αναλογία 3:1, με εξαίρεση τους ασθενείς κατά την εφηβεία και τους νεαρούς ενήλικες, για τους οποίους η αναλογία γυναικών: ανδρών γίνεται 5:1 [64]. Ως εκ τούτου, ενώ θα μπορούσε να θεωρηθεί αναμενόμενη η επικράτηση του γυναικείου φύλου στην εκδήλωση του ΚΘ και στην ομάδα των ασθενών με ιστορικό ακτινοθεραπείας στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου, γεννάται το ερώτημα εάν η επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας επιβαρύνει έτι περισσότερο τον ήδη υψηλό κίνδυνο των γυναικών ή ακόμη και εάν τον πολλαπλασιάζει. Ο Inskip PD στην ανασκόπηση του (2001) εκφράζει τη θεωρία ότι η χορήγηση ορισμένης δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας αυξάνει τον κίνδυνο για εκδήλωση ΚΘ εξίσου σε άνδρες και γυναίκες. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, αναμένεται τριπλάσιος κίνδυνος εκδήλωσης ΚΘ, από την ακτινοθεραπεία, για το γυναικείο φύλο, συγκριτικά με τους άνδρες. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις οι οποίες δεν επιβεβαιώνουν πάντα τη θεωρία του Inskip [36].

Στην μετα-ανάλυση που διεξήχθη από την ερευνητική

ομάδα του Veiga LH το 2012, σε 8 μελέτες συσχέτισης του ΚΘ μετά την ακτινοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς και κατόπιν προσαρμογής ως προς συγχυτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της χορηγούμενης δόσης, προέκυψε διπλάσιος κίνδυνος εκδήλωσης θυρεοειδικής κακοήθειας στα θήλεα συγκριτικά με τα άρρενα άτομα του δείγματος, το οποίο εξετάστηκε [66]. Η επικράτηση των θηλέων στον επαγόμενο ΚΘ από προηγηθείσα ακτινοθεραπεία, επιβεβαιώνεται και από πλήθος πρωτότυπων μελετών όπως εκείνη των Acharya και συνεργατών (2003), σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οποίας η αναλογία γυναικών-ανδρών ήταν 11:2 [64]. Ανάλογα είναι και τα συμπεράσματα των Sklar C και συνεργατών (2000), οι οποίοι επιβεβαιώνουν την υψηλότερη επίπτωση της νόσου στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία [67]. Σε παλαιότερη μελέτη σειράς ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση υπερπλασίας του θύμου αδένα (1993), επισημαίνεται ότι ο κίνδυνος για εκδήλωση ΚΘ υπήρξε μεγαλύτερος για τις γυναίκες οι οποίες είχαν την πρώτη έμμηνο ρύση και τεκνοποίησαν σε μεγαλύτερη ηλικία [68]. Συνεπώς, για την τεκμηρίωση της υπόθεσης περί επικράτησης του γυναικείου φύλου, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια περαιτέρω έρευνας προκειμένου να προσεγγιστεί ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο επάγεται η εκδήλωση θυρεοειδικών νεοπλασμάτων συχνότερα στις γυναίκες, σε σχέση πάντα με την επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας και σε σύγκριση με το ανδρικό φύλο.

Λανθάνων χρόνος επαγωγής θυρεοειδικού καρκίνου

Ο κίνδυνος δευτερογενούς ανάπτυξης ΚΘ, υψίσταται ακόμη και 40 έτη μετά την έκθεση του ασθενούς σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται περιπτώσεις εκδήλωσης θυρεοειδικών νεοπλασμάτων μόλις 4-5 έτη μετά την αρχική έκθεση, με τον σχετικό κίνδυνο να μειώνεται με την πάροδο της 1ης 20ετίας [69]. Σύμφωνα με τα επίσημα καταχωρημένα στοιχεία στο Γερμανικό Αρχείο Παιδιατρικών Κακοηθών Νεοπλασιών (German Childhood Cancer Registry, GCCR), το 4,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για νεόπλασμα κατά την παιδική ηλικία, αναπτύσσουν δευτερογενή κακοήθεια σε διάστημα 25 ετών από τη διάγνωση του πρώτου νεοπλασματος. Όπως προκύπτει, από την ανασκόπηση που πραγματοποιήσαμε, στη βιβλιογραφία απαντάται μεγάλο εύρος στο μέσο λανθάνοντα χρόνο που προηγείται για τη δευτερογενή επαγωγή ΚΘ. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση άλλων παραγόντων που συνυπάρχουν και αφορούν στο μέγεθος του εκάστοτε εξεταζόμενου δείγματος ασθενών, στη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε από κάθε ερευνητική ομάδα αλλά και σε ενδεχόμενη παρουσία παραγόντων οι οποίοι χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Στην μελέτη των Finke I και συνεργατών (2015), στόχος της οποίας υπήρξε η εξακρίβωση του κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας δευτερογενώς μετά από έκθεση σε ακτινοβολία κατά την παιδική ηλικία, ταυτοποιήθηκαν 17 περιπτώσεις επαγόμενου από ιοντίζουσα ακτινοβολία ΚΘ, για τους οποίους, το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της ακτινοβολίας και της δευτερογενούς εκδήλωσής ήταν τα 9,3 έτη

(4,0-17,6 έτη) [70]. Η ερευνητική ομάδα του Joana Simões-Pereira από το ενδοκρινολογικό τμήμα του ογκολογικού ινστιτούτου της Λισαβόνας (Endocrinology Department, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, Lisbon, Portugal) (2014) παρακολούθησε την πορεία 10 ασθενών οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία κατά την παιδική ηλικία στην περιοχή του τραχήλου σε 3 όμορες περιοχές του σώματος. Η ιστολογική επιβεβαίωση ανάπτυξης ΚΘ επήλθε κατά μέσο όρο 20 έτη μετά από τη διάγνωση του πρώτου νεοπλασματος [71]. Τη μακρά λανθάνουσα περίοδο μεταξύ ακτινοβόλησης και δευτερογενούς ανάπτυξης κακοήθειας στον αδένα επιβεβαιώνει και η αναδρομική μελέτη των Acharya και συνεργατών (2003) σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, προερχομένων από την βάση παιδιατρικών δεδομένων του νοσοκομείου του Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, διαγνώστηκαν 33 άτομα με ΚΘ και το μέσο διάστημα μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της διάγνωσης της νόσου ήταν 13 έτη (6,2-30,1) [64].

Το 1991 ο Sako Κ δημοσίευσε τα αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποίησε σε 1.500 ασθενείς με ιστορικό ακτινοθεραπείας κατά την παιδική ηλικία. Το 22% των ασθενών που παρακολουθήθηκαν ανέπτυξε καρκίνο, κατά μέσο όρο 27 έτη (11-52) μετά τη θεραπευτική χορήγηση ιοντίζουσας ακτινοβολίας [72]. Ανάλογα είναι και τα συμπεράσματα παλαιότερων μελετών. Όπως προκύπτει από τα συγκεντρωτικά στοιχεία της ερευνητικής ομάδας του Schneider AB (1986), από τους 5.379 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει ακτινοθεραπεία για καλοήθεις παθήσεις στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου στο τμήμα τους, 318 ανέπτυξαν ΚΘ 3-42 χρόνια αργότερα [73]. Η μελέτη του Hagler S και των συνεργατών του (1966) η οποία προηγείται των προαναφερθέντων, αφορούσε 19 παιδιά που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή. Η ιστοπαθολογική εξέταση ανέδειξε κακοήγη νεοπλασματα για 15 ασθενείς και καλοήγη αδενώματα για 4 από τους 19 συνολικά εξετασθέντες. Σε όλους εκτός ενός είχε προηγηθεί ακτινοθεραπεία κεφαλής τραχήλου και θώρακα 5-17 έτη πριν [74]. Συμπερασματικά όπως διαφαίνεται από τις παραπάνω μελέτες η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ της έκθεσης σε ακτινοβολία και της εκδήλωσης του θυρεοειδικού νεοπλασματος ποικίλλει. Ως εκ τούτου κρίνεται αναγκαία η παρακολούθηση των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου κατά την παιδική και νηπιακή ηλικία, για πολλές δεκαετίες ή ιδανικότερα η εξέλιξη μοντέλων πρόβλεψης του σχετικού κινδύνου που διατρέχει αυτή η ομάδα ασθενών, προκειμένου να καταστεί δυνατή η έγκαιρη αντιμετώπιση και ει δυνατόν η πρόληψη των στοχαστικών αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας.

Τύπος πρώτου πρωτοπαθούς νοσήματος

Θα ανέμενε κανείς ο κίνδυνος εκδήλωσης επαγόμενου από ιοντίζουσα ακτινοβολία θυρεοειδικού νεοπλασματος, να ποικίλει ανάλογα με τον τύπο του νοσήματος, για την αντιμετώπιση του οποίου υποβλήθηκε αρχικά σε ακτινοθεραπεία, από τη μέση ηλικία διάγνωσης, και την απορροφούμενη δόση από τον αδένα. Για παράδειγμα το νευροβλάστωμα και

ο όγκος Wilms, τα οποία παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση σε μικρότερες ηλικίες σε σύγκριση με άλλους τύπους νεοπλασμάτων, σχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης θυρεοειδικού καρκίνου ανά Gy, συγκριτικά με άλλες κακοήθειες όπως τα λεμφώματα [54]. Παράλληλα, όπως επισημαίνεται από τον Bhatti (2010) οι υψηλότερες δόσεις που χορηγούνται για τη θεραπεία των λεμφωμάτων και οι οποίες σχετίστηκαν με κυτταρικό θάνατο, εξηγούν εν μέρει τις διαφορές που διαπιστώνονται [6]. Στην ανασκόπηση που πραγματοποίησε ο Inskip PD (2001), αναφέρονται σε μελέτες σύμφωνα με τις οποίες υπήρξε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης δευτερογενούς ΚΘ στην ομάδα των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση νευροβλαστώματος σε σύγκριση με τους ασθενείς που έπασχαν από άλλες κακοήθειες. Είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί εάν ο τύπος του πρώτου πρωτοπαθούς νοσήματος συνιστά αφ' εαυτού παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση δευτερογενούς ΚΘ μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (σε συσχέτιση με τη δόση και την ηλικία) ή εάν αυτό σχετίζεται με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι κοινοί και για τα δύο νοσήματα [36]. Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση της συσχέτισης πρωτοπαθούς νοσήματος και επαγόμενου από ιοντίζουσα ακτινοβολία ΚΘ και παράλληλα η στάθμιση παραγόντων, οι οποίοι επιβεβαιωμένα διαδραματίζουν συγχυτικό ρόλο στη σχέση αυτή.

Ένα πεδίο που εξετάζεται από ορισμένους ερευνητές και το οποίο συνδέεται άμεσα με το πρώτο πρωτοπαθές νόσημα, είναι η επίδραση της χημειοθεραπείας στην εκδήλωση ΚΘ σε ασθενείς με ιστορικό ακτινοθεραπείας. Στη βιβλιογραφία απαντώνται αντικρουόμενες απόψεις σε ό,τι αφορά τον ρόλο που διαδραματίζει στη σχέση αυτή η χημειοθεραπεία. Σε μελέτη παρατήρησης η οποία πραγματοποιήθηκε το 1991 από την ερευνητική ομάδα του Tucker, δε διαπιστώθηκε επιπλέον αύξηση του κινδύνου για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αλκυλιωτικοί παράγοντες ή αλκαλοειδή της Vinca, ακόμη και για την ομάδα ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χορήγηση ακτινοθεραπείας υψηλής δόσης. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δακτινομυκίνη (dactinomycin) παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για εκδήλωση ΚΘ, χωρίς καμία ένδειξη παρουσίας εξάρτησης μεταξύ δόσης και απόκρισης. Ο μέσος λανθάνων χρόνος ο οποίος μεσολάβησε μεταξύ της χορήγησης δακτυνομικίνης και της εκδήλωσης ΚΘ ήταν 13,8 έτη (με εύρος 6,7-20,6 έτη) [54]. Περίπου δύο δεκαετίες αργότερα ο Bhatti και οι συνεργάτες του (2010), σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες, διαπιστώνουν αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασματος στον θυρεοειδή, σχετιζόμενη με την χημειοθεραπεία την οποία έλαβαν. Ωστόσο κατόπιν στάθμισης των χορηγούμενων δόσεων ακτινοβολίας, η παρατηρούμενη συσχέτιση του κινδύνου με τη χημειοθεραπεία υπήρξε σχετικά ασθενέστερη. Οι συγγραφείς επικαλούμενοι την ποικιλία των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων και των συνδυασμών τους καθώς και τα διαφορετικά ακτινοθεραπευτικά σχήματα στα οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς, επισημαίνουν τη δυσχέρεια εκτί-

μησης του ρόλου της χημειοθεραπείας ως προσδιοριστικού ή συγχυτικού παράγοντα στη σχέση ακτινοθεραπείας-ανάπτυξης ΚΘ [6]. Συνεπώς η αξιολόγηση της επίδρασης της χημειοθεραπείας χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ανάλογα είναι τα ερωτήματα που εγείρει η συσχέτιση των επαγόμενων από ιοντίζουσα ακτινοβολία θυρεοειδικών νεοπλασμάτων με το είδος των καλοηθών παθήσεων για τις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Στην αναδρομική μελέτη του Schneider AB (1985) από τους 5.379 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου και θώρακα για καλοήθεις παθήσεις μεταξύ 1939 και 1962, διαπιστώθηκαν θυρεοειδικά νεοπλάσματα στους 1.108 (37,5%). Εξ' αυτών, 848 υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή και σύμφωνα με τα ιστοπαθολογικά αποτελέσματα οι 297 (35%) διαγνώστηκαν με ΚΘ [75]. Σε μελέτη σειράς που πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα του Ron E, 4 έτη αργότερα (1989), από τα 10.834 άτομα στο Ισραήλ τα οποία έλαβαν ακτινοθεραπεία στο τριχωτό κεφάλι για την αντιμετώπιση δερματικού λειχήνα, συνολικά 98 ταυτοποιήθηκαν με νεοπλάσματα στον θυρεοειδή. Υπολογίστηκε ότι η χορήγηση δόσης περί τα 9cGy στον αδένα σχετίζεται με τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθών νεοπλασμάτων στον αδένα και διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης καλοηθών νεοπλασμάτων. Ο μεγαλύτερος σχετικός κίνδυνος διαπιστώθηκε για τα παιδιά κάτω των 5 ετών (0,3/cGy για την εκδήλωση θυρεοειδικού καρκίνου και 0,1/cGy για την ανάπτυξη καλοηθών όγκων αντίστοιχα) [76]. Τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θυρεοειδικών νεοπλασμάτων μετά την ακτινοθεραπεία της περιοχής κεφαλής-τραχήλου επιβεβαιώνει πλήθος μελετών οι οποίες εξετάζουν ασθενείς με διάφορες καλοήθεις παθήσεις όπως η ακμή [77], τα αιμαγγείωματα [78] και η υπερπλασία του θύμου αδένα [79]. Η διερεύνηση του ρόλου που διαδραματίζει το είδος της πάθησης στην εκδήλωση δευτερογενώς του ΚΘ, μένει να δώσει απαντήσεις στα ερωτήματα που ανακύπτουν.

Τύπος επαγόμενου από ακτινοθεραπεία θυρεοειδικού καρκίνου

Από το σύνολο των νέων περιπτώσεων θυρεοειδικού καρκίνου, όπως απαντάται στο γενικό πληθυσμό, περίπου το 90% αφορά σε καλά διαφοροποιημένο (θηλώδη και θυλακίωδη τύπο), 5%-9% σε μυελοειδές, 1%-2% σε αναπλαστικό, 1%-3% σε λεμφώματα και λιγότερο από 1% σε σαρκώματα και άλλους σπάνιους όγκους [80]. Ανάλογη κατανομή παρουσιάζουν και οι διάφοροι ιστολογικοί τύποι ΚΘ, επαγόμενου από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Το θηλώδες καλά διαφοροποιημένο ΚΘ συνιστά τον συχνότερο ιστολογικό τύπο κακοήθους νεοπλάσματος και απαντάται στο 75%-90% των περιπτώσεων εκδήλωσης καρκίνου στον αδένα, μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία κατά την παιδική ηλικία. Τα θυλακίωδη κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς επίσης προκαλούνται υπό την επίδραση ακτινοβολίας, σε μικρότερη όμως συχνότητα, ενώ τα μυελοειδή δε φαίνεται να σχετίζονται με αυτή. Σε ό,τι αφορά τον αναπλαστικό τύπο, λίγες μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία, περιγράφουν την εκδήλωσή του και ως εκ τούτου, θεωρείται πρώιμη η

σύνδεση αυτού του ιστολογικού τύπου, ο οποίος μάλιστα χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση, με την έκθεση σε ακτινοβολία. Ενδεικτικά αναφέρουμε παλαιότερη μελέτη των Gétaz EP και συνεργατών (1979), οι οποίοι περιγράφουν 2 περιπτώσεις αναπλαστικού ΚΘ μετά από ακτινοθεραπεία για νόσο Hodgkin's [81]. Σημειώνεται επίσης, ότι ο θυλακίωδης τύπος ΚΘ εκδηλώνεται συχνότερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και συνεπώς η παρακολούθηση των ασθενών με ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενδεχομένως να οδηγήσει σε ισχυρότερες συσχετίσεις των θυλακίωδων νεοπλασμάτων με την ακτινοβολία [36].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της BCCSS των Taylor και συνεργατών (1997) από τους 50 ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν ΚΘ, η ιστοπαθολογική εξέταση ανέδειξε θηλώδη για τους 31 (62%), θυλακίωδη τύπο για τους 15 (30%) και έτερους ιστολογικούς τύπους για τους υπόλοιπους 4 (8%) [5]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης του Ron E (1996), η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΚΘ που καταγράφησαν αφορούσε σε κλασικό θηλώδη και μικτό τύπο θηλώδους και θυλακίωδους ΚΘ σε ποσοστό 86% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και 62,5% για όσους δεν έλαβαν ιοντίζουσα ακτινοβολία για θεραπευτικούς λόγους. Θυλακίωδη τύπο ανέδειξε η παθολογοανατομική εξέταση για ποσοστό 11,6% ασθενών με ιστορικό ακτινοθεραπείας και 18,7% για όσους δεν ακτινοβολήθηκαν. Στο δείγμα που εξετάστηκε δεν περιγράφηκαν περιπτώσεις αναπλαστικού ή μυελοειδούς ΚΘ [31]. Η «επικράτηση» του θηλώδους τύπου, επιβεβαιώνεται επίσης από την ερευνητική ομάδα της Acharya S (2003) [64] καθώς και από τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Tucker και συνεργατών (1991), οι οποίοι καταγράφουν 23 περιπτώσεις θυρεοειδικού καρκίνου, εκ των οποίων οι 12 είναι μικτού τύπου, οι 8 θηλώδους, οι 3 θυλακίωδους τύπου και 1 θηλώδους καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων [54]. Αντίστοιχα από τους 17 ασθενείς με ΚΘ και ιστορικό ακτινοθεραπείας, τους οποίους εξετάζει η Finke I (2015), οι 12 διεγνώστηκαν με θηλώδες αδenoκαρκίνωμα, οι 4 με θυλακίωδες και 1 με ακαθόριστου κακοήθους δυναμικού νεόπλασμα [70]. Όπως προκύπτει μολονότι, μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας εξετάζει τους ιστολογικούς τύπους του ΚΘ, ο οποίος εκδηλώνεται μετά από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, ελάχιστες μελέτες διερευνούν τη συμπεριφορά, την πρόγνωση και την αντιμετώπιση αυτών των νεοπλασμάτων.

Η ερευνητική ομάδα της Acharya S (2003) υποστηρίζει ότι ο από ακτινοθεραπεία επαγόμενος ΚΘ παρουσιάζει μη επιθετική εξέλιξη και μία καλή πρόγνωση ανάλογη με εκείνη των de novo κακοηθών νεοπλασμάτων του αδένα ασθενών που δεν εκτέθηκαν σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Δεν παρατήρησαν εκτεταμένη νόσο κατά τη διάγνωση σε κανένα από τους εξετασθέντες και δε διαπίστωσαν πρόοδο ή επιδείνωση της νόσου κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Επισημαίνουν ωστόσο, ότι ο μικρός αριθμός του δείγματος που εξετάστηκε και το μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης που ακολούθησε (μέσο διάστημα: 6,5 έτη) ενδεχομένως να αποτέλεσαν παράγοντες υποαξιολόγησης της κλινικής συμπεριφοράς των όγκων. Τέλος αναγνωρίζουν τα αντικρουόμενα συμπεράσματα που απαντώνται στη βιβλιο-

γραφία σχετικά με το εάν εμφανίζουν επιθετικότερη συμπεριφορά οι κακοήθεις θυρεοειδικοί όγκοι ασθενών με ιστορικό ακτινοθεραπείας [64].

Διαπιστώνοντας τις σχετικά περιορισμένες και συχνά αντικρουόμενες απόψεις, σχετικά με το θέμα στη βιβλιογραφία, οι Naing S, Collins BJ και Schneider AB το 2009 εξετάζουν την κλινική συμπεριφορά των επαγόμενων από ιοντίζουσα ακτινοβολία θυρεοειδικών κακοηθών νεοπλασμάτων και τους παράγοντες που σχετίζονται με την υποτροπή τους. Σε μία σειρά 4.296 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία της περιοχής κεφαλής-τραχήλου πριν την ηλικία των 16 ετών, οι 390 διαγνώστηκαν με ΚΘ μετά από θυρεοειδεκτομή. Πενήντα ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή της νόσου τους κατά μέσο όρο 8,7 έτη μετά την αρχική διάγνωση, ενώ οι υπόλοιποι 340 ασθενείς παρακολούθησαν κατά μέσο όρο για 19,7 έτη. Όσο νωρίτερα μετά την ακτινοθεραπεία εκδηλωνόταν τα κακοήθη νεοπλασμάτα στον αδένα, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής εμφάνιζαν. Επίσης προσδιοριστικό ρόλο στο βαθμό υποτροπής διαδραμάτισαν η μικρή ηλικία κατά τη διάγνωση και το μέγεθος του πρωτοπαθούς θυρεοειδικού όγκου. Με βάση τα ανωτέρω ο Naing S και οι συνεργάτες του (2009) καταλήγουν ότι η συμπεριφορά των ΚΘ, η εκδήλωση των οποίων αποδίδεται σε πρότερη έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, δε διαφέρει από την αντίστοιχη των υπόλοιπων κακοηθών νεοπλασμάτων στον αδένα ασθενών χωρίς ιστορικό ακτινοθεραπείας και συστήνουν καθώς οι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή είναι κοινοί και για τις δύο περιπτώσεις, να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά και να παρακολουθούνται με τον ίδιο τρόπο [82].

Συμπερασματικά σχόλια. Προοπτικές για το μέλλον

Μόλις το 1950 οι Duffy BJ Jr και Fitzgerald PJ παρατηρούν και περιγράφουν για πρώτη φορά την επίδραση της ακτινοθεραπείας στην ανάπτυξη κακοήθους νεοπλασματος στον θυρεοειδή αδένα [4]. Έκτοτε πλήθος βιβλιογραφικών αναφορών επιβεβαιώνουν την καρκινογόνο επίπτωση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στον ακτινοευαίσθητο θυρεοειδικό ιστό, επιχειρώντας να προσεγγίσουν τους μηχανισμούς αυτής της δράσης και τους παράγοντες που επηρεάζουν τη σχέση ακτινοθεραπείας-δευτερογενούς ΚΘ. Σύμφωνα με την πλειοψηφία των μελετών ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης της κακοήθειας δευτερογενώς μετά από ακτινοθεραπεία εξαρτάται από παράγοντες όπως η νόσος για την οποία οι ασθενείς αρχικά υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία, η δόση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας και ο ρυθμός χορήγησης αυτής, το πεδίο ακτινοβολήσης, την ηλικία, το φύλο των ασθενών, τον λανθάνοντα χρόνο επαγωγής των νεοπλασμάτων και κατ' επέκταση τον χρόνο παρακολούθησης (follow-up) μετά την υποβολή σε ακτινοθεραπεία καθώς και από τα χαρακτηριστικά των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων (σύσταση και μέγεθος), τα οποία επιτρέπουν ή όχι την ευχερή διάγνωσή τους. Όπως

διαφαίνεται, προκύπτει η ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση των παραγόντων αυτών και η εκτίμηση αφενός της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης, αλλά και στοχευμένα η εξειδικευμένη μελέτη κάθε ενός από αυτούς, προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο βαθμός και τρόπος με τον οποίο επηρεάζουν τη σχέση ακτινοθεραπείας-δευτερογενούς θυρεοειδικού καρκίνου.

Οι ταχύτερες εξελίξεις και οι καινοτομίες στον τομέα της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας κατά την τελευταία δεκαετία, συμπεριλαμβανομένης της ευρείας χρήσης της ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης πεδίου (Intensity Modulated Radiotherapy Treatment, IMRT) και της διάδοσης της θεραπείας πρωτονίων, δημιούργησε την ανάγκη για την εξέλιξη μεθόδων προσδιορισμού του κινδύνου εκδήλωσης δεύτερου καρκίνου επαγόμενου από προηγηθείσα ακτινοθεραπεία. Η δημιουργία μοντέλων για την πρόβλεψη αυτού του κινδύνου, συνιστά ένα σημαντικό πρώτο βήμα, καθώς η άμεση παρατήρηση της δευτερογενούς εκδήλωσης κακοηθών νεοπλασμάτων, απαιτεί την παρακολούθηση των ασθενών, αρκετές δεκαετίες μετά την υποβολή τους σε ακτινοθεραπεία. Οι σύγχρονες θεραπείες αποσκοπούν στη μείωση της έκτασης του υγιούς ιστού ο οποίος εκτίθεται σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας (>5Gy), ελλοχεύοντας όμως παράλληλα, τον κίνδυνο έκθεσης σε χαμηλότερες δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας μεγαλύτερης έκτασης φυσιολογικού ιστού. Ως εκ τούτου, καθίσταται απαραίτητο, τα μοντέλα πρόληψης κινδύνου τα οποία απευθύνονται στις νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας να είναι σε θέση, να προσδιορίσουν τους κινδύνους εκδήλωσης δευτερογενώς επαγόμενων κακοηθών νεοπλασμάτων, ως αποτέλεσμα έκθεσης σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων ακτινοβολίας [83]. Ο ευκαίριος στόχος της παρούσας μελέτης και ανάλογων εργασιών, είναι να αποτελέσει κίνητρο για την περαιτέρω διερεύνηση των ζητημάτων που εθίγησαν και τελικά η δημιουργία και εξέλιξη αφενός μοντέλων πρόληψης και αφετέρου μεθόδων και στρατηγικών έγκαιρης διάγνωσης των κακοηθών νεοπλασμάτων στον θυρεοειδή των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου.

Βιβλιογραφία

1. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013:965212.
2. Davies L, Morris LG, Haymart M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: The increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2015; 21(6): 686-96.
3. Mettler FA Jr, Bhargavan M, Thomadsen BR et al. Nuclear medicine exposure in the United States, 2005-2007: preliminary results. *Semin Nucl Med* 2008; 38(5): 384-91.
4. Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10(10): 1296-308.
5. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 2009; 125(10): 2400-5.
6. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010; 174(6): 741-52.

7. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes and Control* 2009; 20(5): 525-31.
8. Giannoula E, Iakovou I, Chatzipavlidou V. Risk factors and the progression of thyroid malignancies. *Hell J Nucl Med* 2015; 18(3): 275-84.
9. Simard EP, Ward EM, Siegel R et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(2): 118-28.
10. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-7.
11. SEER Stat Fact Sheets: Thyroid Cancer. National Cancer Institute. *Surveillance, Epidemiology, and End Result Program*. Accessed November 22, 2015. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
12. *Estimated incidence, mortality & prevalence for both sexes, 2012: Thyroid Cancer*. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. EUCAN. Accessed November 23, 2015. Available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>.
13. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009; 115 (16): 3801-7.
14. Wouters BG, Begg AC. Irradiation-induced damage and the DNA damage response. In: Loiner M, Van der Kogel A. Eds. *Basic Clinical Radiobiology*, 4th edn, Hodder Education, an Hachette UK Company. London. 2009: 11-26.
15. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2008; 27 Suppl 2: S9-18.
16. Collins BJ, Chiappetta G, Schneider AB et al. RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3941-6.
17. Bounacer A, Wicker R, Caillou B. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997; 15(11): 1263-73.
18. Cannizzaro MA, Veroux M, Costanzo M. Radiation exposure and thyroid cancer. *Ann Ital Chir* 2012; 83(5): 369-72.
19. Elisei R, Romei C, Vorontsova T et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3211-6.
20. Leux C, Guénel P. Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; 58(5): 359-67.
21. Changizi V, Shafiei E, Zareh MR. Measurement of ²²⁶Ra, ²³²Th, ¹³⁷Cs and ⁴⁰K activities of Wheat and Corn Products in Ilam Province-Iran and Resultant Annual Ingestion Radiation Dose. *Iran J Public Health* 2013; 42(8): 903-14.
22. Goyal N, Camacho F, Mangano J et al. Evaluating for a geospatial relationship between radon levels and thyroid cancer in Pennsylvania. *Laryngoscope* 2015; 125(1): E45-9.
23. Abusing M, Al-Ayasreh K, Al-Jundi J. Determination of uranium, thorium and potassium activity concentrations in soil cores in Araba valley, Jordan. *Radiat Prot Dosimetry* 2008; 128(2): 213-6.
24. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002; 3(5): 269-79.
25. Rashed-Nizam QM, Rahman MM, Kamal M, Chowdhury MI. Assessment of radionuclides in the soil of residential areas of the Chittagong metropolitan city, Bangladesh and evaluation of associated radiological risk. *J Radiat Res* 2015; 56(1): 22-9.
26. Taylor DM, Taylor SK. Environmental uranium and human health. *Rev Environ Health* 1997; 12(3): 147-57.
27. Mettler FA. Medical effects and risks of exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2012; 32(1): N9-N13.
28. Guy J, Rancoule C, Méry B et al. [Radiosensitivity and/or radioresistance of head and neck cancers: Biological angle]. *Bull Cancer* 2015. [Epub ahead of print]. Use of the abstract.
29. Shah DJ, Sachs RK, Wilson DJ. Radiation-induced cancer: a modern view. *The Brit J Radiol* 2012; 85: e166-e73.
30. Grammaticos P, Giannoula E, Fountos GP. Acute radiation syndrome and chronic radiation syndrome. *Hell J Nucl Med* 2013; 16(1): 56-9.
31. Ron E, Saftlas AF. Head and neck radiation carcinogenesis: epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115(5): 403-8.
32. Grammaticos Ph et al. Eds. *Clinical and Laboratory Nuclear Medicine in 20 Medical specialties*. 5th edn. Brothers Kyriakidi AE publication. Thessaloniki 2014; 59-73 & 335.
33. Gilyoma J, Rambau P, Masalu N. Head and neck cancers: a clinico-pathological profile and management challenges in a resource-limited setting. *BMC Res Notes* 2015; 8(1): 772.
34. Marur S, Forastiere A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(4): 489-501.
35. Sideri M, Nikitakis N. The molecular basis of head and neck squamous cell carcinoma. Implications of novel findings for prevention and therapy. *Archives of Hellenic Medicine* 2012; 29(6): 655-69.
36. Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36(5): 568-73.
37. Gausson A, Legal JD, Beron-Gaillard N et al. Radiosensitivity of human normal and tumoral thyroid cells using fluorescence in situ hybridization and clonogenic survival assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(3): 683-91.
38. Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SY et al. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period). *Radiat Prot Dosimetry* 2012; 151(3): 489-99.
39. Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Okaichi K et al. Effect of age on the sensitivity of the rat thyroid gland to ionizing radiation. *J Radiat Res* 2015; 56(3): 493-501.
40. Likhhtarov I, Kovgan L, Vavilov S et al. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 2: risk analysis. *Radiat Res* 2006; 166(2): 375-86.
41. Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E et al. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011). *JAMA Intern Med* 2015; 175(2): 228-36.
42. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005; 365(9476): 2014-23.
43. Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiat Res* 2006; 166(4): 618-28.
44. Boice JD Jr, Blettner M, Kleinerman RA et al. Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79(6): 1295-311.
45. Allodji RS, Schwartz B, Veres C et al. Risk of Subsequent Leukemia After a Solid Tumor in Childhood: Impact of Bone Marrow Radiation Therapy and Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(3): 658-67.
46. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(3): 182-92.
47. J Morton LM, Dores GM, Curtis RE et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *Clin Oncol* 2013; 31(27): 3369-77.
48. Schneider U, Sumila M, Robotka J et al. Dose-response relationship for breast cancer induction at radiotherapy dose. *Radiat Oncol* 2011; 6: 67.
49. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): 4239-46.
50. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM et al. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(1): 69-74.
51. Mahmood S, Vu K, Tai P et al. Radiation-induced second malignancies. *Anticancer Res* 2015; 35(4): 2431-4.

52. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141(3):259-77.
53. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncol* 2009; 91(1):4-15; discussion 1-3.
54. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991; 51(11):2885-8.
55. Gow KW, Lensing S, Hill DA et al. Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: An institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2003; 38(11):1574-80.
56. Somerville HM, Steinbeck KS, Stevens G et al. Thyroid neoplasia following irradiation in adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *Med J Aust* 2002; 176(12):584-7.
57. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E et al. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident. *J Radiol Prot* 2006; 26(1):51-67.
58. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat Res* 2006; 165(1):1-8.
59. Kopecky KJ, Stepanenko V, Rivkind N et al. Childhood thyroid cancer, radiation dose from Chernobyl, and dose uncertainties in Bryansk Oblast, Russia: a population-based case-control study. *Radiat Res* 2006; 166(2):367-74.
60. Miyakawa M. Radiation exposure and the risk of pediatric thyroid cancer. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23(3):73-82.
61. Ivanov VK, Gorski AI, Tsyb AF et al. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence among children and adolescents in the Bryansk oblast of Russia after the Chernobyl accident (1991-2001 follow-up period). *Radiat Environ Biophys* 2006; 45(1):9-16.
62. Schlumberger M, Cailleux AF, Suarez HG et al. Irradiation and second cancers. The thyroid as a case in point. *CR Acad Sci III* 1999; 322(2-3):205-13.
63. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325(9):599-605.
64. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003; 97(10):2397-403.
65. Peterson E, De P, Nuttall R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2012; 7(1):e29177.
66. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res* 2012; 178(4):365-76.
67. Sklar C, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):3227-32.
68. Shore RE, Hildreth N, Dvoretzky P et al. Thyroid cancer among persons given X-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland. *Am J Epidemiol* 1993; 137(10):1068-80.
69. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999 Dec 13-27; 159(22):2713-9.
70. Finke I, Scholz-Kreisel P, Hennewig U et al. Radiotherapy and subsequent thyroid cancer in German childhood cancer survivors: a nested case-control study. *Radiat Oncol* 2015; 10:219.
71. Simões-Pereira J, Vieira MS, Pereira MC. Latency Period until the Development of Thyroid Cancer in Young Patients Submitted to Radiotherapy: Report of 10 Cases. *Case Rep Oncol* 2014; 7(3):810-4.
72. Sako K. Head and neck irradiation in childhood: increased risk of developing thyroid disease. *Semin Surg Oncol* 1991; 7(2):112-4.
73. Schneider AB, Recant W, Pinsky SM et al. Radiation-induced thyroid carcinoma. Clinical course and results of therapy in 296 patients. *Ann Intern Med* 1986; 105(3):405-12.
74. Hagler S, Rosenblum P, Rosenblum A. Carcinoma of the thyroid in children and young adults: iatrogenic relation to previous irradiation. *Pediatrics* 1966; 38(1):77-81.
75. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY et al. Radiation-induced tumors of the head and neck following childhood irradiation. Prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64(1):1-15.
76. Ron E, Modan B, Preston D et al. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989; 120(3):516-31.
77. Paloyan E, Lawrence AM. Thyroid neoplasms after radiation therapy for adolescent acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1978; 114(1):53-5.
78. Haddy N, Andriamboavonjy T, Paoletti C et al. Thyroid adenomas and carcinomas following radiotherapy for a hemangioma during infancy. *Radiother Oncol* 2009; 93(2):377-82.
79. Adams MJ, Shore RE, Dozier A et al. Thyroid cancer risk 40+ years after irradiation for an enlarged thymus: an update of the Hempelmann cohort. *Radiat Res* 2010; 174(6):753-62.
80. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225-49.
81. Gétaz EP, Shimaoka K, Rao U. Anaplastic carcinoma of the thyroid following external irradiation. *Cancer* 1979; 43(6):2248-53.
82. Naing S, Collins BJ, Schneider AB. Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence. *Thyroid* 2009; 19(5):479-85.
83. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(2):224-33.

Radiation treatment of head and neck carcinomas as a risk factor for thyroid carcinomas

Evanthia Giannoula^{1,2} MD, MSc, Areti Gkantaifi³ MD, Ioannis Iakovou² MD, MSc, PhD

1. Nuclear Medicine Department, Cancer Hospital "Theagenio", 2. Third Department of Nuclear Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, 3. Radiotherapy Department of Papageorgiou General Hospital

Abstract

Objective: Cancer of the thyroid is a relatively rare malignant neoplasm with an increasing incidence in the last decades. Ionizing radiation is the best documented risk factor for thyroid malignant neoplasms, in current medical literature. An increase in the global annual per caput effective radiation dose has been described, partly as a result of medical exposure. External beam radiation therapy of the head and neck region has also been attributed. Thyroid tissue is particularly vulnerable to the carcinogenic effects of ionizing radiation because of its anatomical position and radiosensitivity. We review the relationship between external beam radiotherapy and secondary thyroid cancer and of factors influencing this correlation. Since 1950 this causal relationship has been confirmed by numerous researchers. The role of the primary disease, the administered radiation dose, the irradiation field, sex, age and genetic background and also the time interval between radiation and the onset of thyroid cancer are the main factors that have been studied in medical literature. Developments in the field of radiotherapy, recent findings on the relationship between head and neck carcinomas and thyroid carcinomas and interactions between confounding factors, raise the need for further study on this subject.