Κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένα. Παράγοντες κινδύνου, εκδήλωσης και εξέλιξης της νόσου

Ευανθία Γιαννούλα[1] MD, MSc
Ιωάννης Ιακώβου[2] MD, MSc, PhD
Βασιλική Χατζηπαυλίδου[1] MD

1. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
2. Πανεπιστημιακό Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Keywords: Καρκίνος θυρεοειδούς, -Επίπτωση, -Θνησιμότητα, -Παράγοντες κινδύνου.

Correspondence address:
Χατζηπαυλίδου Βασιλική
Διευθύντρια Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής
Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Αλ. Συμεωνίδη 2, Θεσσαλονίκη
hpavlidou@hotmail.com
+302310898180

Received:
10 Οκτωβρίου 2015
Accepted revised:
5 Νοεμβρίου 2015

Περίληψη

Σκοπός: Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα αποτελεί την συχνότερη κακοήθεια των ενδοκρινών αδένων και το πέμπτο συνηθέστερο κακόηθες νεόπλασμα για το γυναικείο φύλο. Η θνησιμότητα της νόσου, είναι χαμηλότερη συγκριτικά με άλλα κακοήθη νεοπλάσματα και αν και ελάχιστη, παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η πλειονότητα των μελετών της τελευταίας εικοσαετίας, σχετικά με την επιδημιολογία των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς, διαπιστώνουν ως παγκόσμιο φαινόμενο την σταθερή και συνεχή αύξηση της επίπτωσης της νόσου. Η αύξηση αυτή μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από τα υψηλά ποσοστά έγκυρης και έγκαιρης διάγνωσης, λόγω συστηματικών ελέγχων και καλύτερης πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας. Ωστόσο τα κλινικά και παθολογοανατομικά συμπεράσματα δεν υποστηρίζουν πλήρως αυτή την υπόθεση, καθώς αναγνωρίζουν την πραγματική αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας από καρκίνο θυρεοειδούς όλων των μεγεθών και όλων των σταδίων, με διαφορετική κατανομή ανάλογα με το φύλο, την φυλή, την ηλικία και το περιβάλλον που διαβιούν οι διαφορετικές ομάδες του πληθυσμού. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση της βιολογίας και των μοριακών μονοπατιών που διέπουν την καρκινογένεση στον θυρεοειδή, πολύ μικρότερα επιτεύγματα έχουν γίνει σε ό,τι αφορά τον προσδιορισμό ενός προφίλ κινδύνου για τον θυρεοειδικό καρκίνο. Ο μόνος παράγοντας κινδύνου με βιβλιογραφικά συστηματικά τεκμηριωμένη καρκινογόνο δράση για τον θυρεοειδή είναι η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία κατά την παιδική ηλικία, ενώ πρόσφατα αρκετές είναι και οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση παραγόντων όπως η διατροφή και η άσκηση, οι καλοήθεις θυρεοειδικές παθήσεις και η κληρονομικότητα στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από τη νόσο. Ελάχιστες είναι οι επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της έκθεσης σε χημικούς παράγοντες του περιβάλλοντος στην «συμπεριφορά» του θυρεοειδικού καρκίνου.

Συμπεράσματα: Η επίδραση παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση και εξέλιξη κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς συνιστά ένα πεδίο που χρήζει περαιτέρω μελέτης, προκειμένου να δοθούν απαντήσεις σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της νόσου, ώστε να ληφθούν μέτρα πρόληψης και να επιτευχθεί τελικά ο περιορισμός της.

Hell J Nucl Med 2015; 18(3): 275-284 *Epub ahead of print: 18 Νοεμβρίου 2015* *Published online: 5 Δεκεμβρίου 2015*

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια των ενδοκρινών αδένων και παρουσιάζει την ταχύτερα αυξανόμενη επίπτωση των τελευταίων δεκαετιών. Η θνησιμότητα από τη νόσο παραμένει σταθερή και συγκριτικά χαμηλή. Η υπερδιάγνωση, η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία και οι υφιστάμενες καλοήθεις θυρεοειδικές παθήσεις είναι ορισμένοι μόνο από τους παράγοντες που δύνανται να εξηγήσουν αυτή την τάση [1]. Η μελέτη παραγόντων κυρίως περιβαλλοντικών, που δυνητικά επηρεάζουν την εκδήλωση και την πρόγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου, συνιστά ένα ερευνητικό πεδίο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, με δεδομένη αφενός την χαρακτηριστική επιδημιολογική τάση που παρουσιάζει η νόσος και αφετέρου την πολυπαραγοντική της φύση [2].

Συχνότητα Εμφάνισης

Το 2012 παρατηρήθηκαν 14,1 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κακοηθών νεοπλασμάτων, 8,2 εκατομμύρια θάνατοι από κακοήθειες και 32,6 εκατομμύρια ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο (μέσα σε διάστημα 5 ετών από τη διάγνωση) παγκοσμίως. Σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες διαπιστώθηκαν το 57% των νέων περιπτώσεων καρκίνου, το 65% των θανάτων από τη νόσο και το 48% των ασθενών που ζούσαν με κακοήθεια. Η επίπτωση των κακοηθών νεοπλασμάτων στο ανδρικό φύλο ήταν 205/100.000, κατά 25% δηλαδή υψηλότερη από την αντίστοιχη των 165/100.000 που παρατηρήθηκε στις γυναί-

κες. Ο δείκτης επίπτωσης κακοηθών νεοπλασμάτων των ανδρών φάνηκε να ποικίλει, σημειώνοντας έως και πενταπλάσιες διαφορές μεταξύ των διαφόρων χωρών, κυμαινόμενος από 79/100.000 στη Δυτική Αφρική έως 365/100.000 σε Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία (με τα υψηλά επίπεδα του καρκίνου του προστάτη, να διαμορφώνουν αυτή τη διαφορά). Μικρότερες διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν στο γυναικείο φύλο, με 103/100.000 κακοήθη νεοπλάσματα σε Νότιο και Κεντρική Ασία και 295/100.000 σε Βόρειο Αμερική [1].

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς, ένα σχετικά σπάνιο κακόηθες νεόπλασμα, συνιστά το 1%-5% των κακοηθειών στις γυναίκες και το 2% στους άνδρες και αφορά στο 1%-1,5% των νέων καρκίνων που διαγιγνώσκονται ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.). 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 παιδιά και εφήβους. Ο θυρεοειδικός καρκίνος αποτελεί την κακοήθεια με την ταχύτερα αυξανόμενη επίπτωση των τελευταίων δεκαετιών για τις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, τις Η.Π.Α. την Ασία και την Ωκεανία, χωρίς αυτό να έχει ταυτοποιηθεί για την Αφρικάνικη ήπειρο κυρίως ελλείψει δεδομένων. Ωστόσο παρατηρείται ότι η επίπτωση της νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες είναι σχεδόν διπλάσια συγκριτικά με τις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, τόσο για τους άνδρες (2,2/100.000 και 1,0/100.000, αντίστοιχα) όσο και για τις γυναίκες (5,5/100.000 και 2,6/100.000, αντίστοιχα). Ειδικότερα οι Kilfoy και συνεργάτες διαπιστώνουν αύξηση του δείκτη επίπτωσης της τάξεως του 58,1% μεταξύ των περιόδων 1973-1977 και 1998-2002, με μέση αύξηση 48% στους άνδρες και 66,7% στις γυναίκες, η οποία μάλιστα σημειώνεται στην Αυστραλία, και τη Νέα Νότια Ουαλία. Αντίθετα μείωση της επίπτωσης των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς παρατηρείται στους άρρενες στη Σουηδία (18,8%) και στις γυναίκες σε Νορβηγία, Σουηδία και Ισπανία (5,8%, 18,2% και 25,9% αντίστοιχα) κατά το ίδιο διάστημα [2]. Όπως διαπιστώνεται, η τάση που παρουσιάζει ο θυρεοειδικός καρκίνος δεν ακολουθεί την αντίστοιχη των υπόλοιπων κακοηθών νεοπλασμάτων που καταγράφεται παγκοσμίως, στοιχείο που καθιστά ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα την αναζήτηση των αιτιών και των διαφοροποιήσεων του καρκίνου του θυρεοειδούς.

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 θυρεοειδικού καρκίνου στις Η.Π.Α. 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 θυρεοειδικού καρκίνου 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. Σημειώνεται ότι κατά το 2002 ο επιπολασμός της νόσου ήταν 140.000, ενώ 35.000 θάνατοι αποδόθηκαν σε αυτή κατά το ίδιο έτος παγκοσμίως [3]. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα συμπεράσματα των Cramer και συνεργατών (2010) στην προσπάθειά τους να αναλύσουν την αυξητική τάση που παρουσιάζει η επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου και να συμπληρώσουν την μελέτη των Davies και Welch (2006), με βάση δεδομένα που άντλησαν επίσης από το SEER για την περίοδο 1973-2006. Οι μεταβολές που παρατηρούν στους δείκτες επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου είναι από 4,3/100.000 για την περίοδο 1973-1974 σε 11,1/100.000 το διάστημα 2005-2006. Η επίπτωση του θηλώδους καρκινώματος σχεδόν τριπλασιάστηκε από 2,8/100.000 το 1973-1974 σε 9,25/100.000 το 2005-2006. Το μυελοειδές (0,13/100.000 το 1973-1974 σε 0,21/100.000 το 2005-2006) και το θυλακιώδες καρκίνωμα (0,91/100.000 το 1973-1974 σε 1,08/100.000 το 2005-2006) αν και μικρή, σημείωσαν στατιστικά σημαντική αύξηση, ενώ για την επίπτωση του αναπλαστικού τύπου θυρεοειδικού καρκινώματος δεν παρατηρείται σημαντική μεταβολή (0,11/100.000 το 1973-1974 σε 0,08/100.000 το 2005-2006). Επίσης αποδεικνύουν ότι το μέγεθος του όγκου στις περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος σχετίζεται θετικά με το στάδιο της νόσου, ενώ χαρακτηριστική και ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση πως η αύξηση στην επίπτωση για το συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο αφορά κακοήθειες όλων των μεγεθών κι ως εκ τούτου όλων των σταδίων [4]. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγουν οι πλέον πρόσφατες μελέτες όπως εκείνη των Chen και συνεργατών (2009), σε αντίθεση με παλαιότερες, που υποστήριζαν πως η παρατηρούμενη αύξηση στην επίπτωση του καρκίνου, αφορά μικρού μεγέθους συχνά υποκλινικούς, λανθάνοντες όγκους, την οποία απέδιδαν στην υπερδιάγνωση. Τα νέα δεδομένα καθιστούν επιτακτική την ανάγκη διερεύνησης παραγόντων κυρίως περιβαλλοντικών που είναι υπεύθυνοι για αυτή την αύξηση [5]. Τέλος η μεγαλύτερη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου διαπιστώνεται από τον Cramer (2010) στην Καυκάσια φυλή και στις Αφρο-Αμερικάνες γυναίκες, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τους Aschebrook-Kilfoy και συνεργάτες (2013) για να υπογραμμίσει επίσης τη μεγάλη σημασία διερεύνησης παραγόντων κινδύνου που επάγουν την εκδήλωση της νόσου [6].

Θνησιμότητα και Θνητότητα

Η θνησιμότητα από κακοήθη νεοπλάσματα παγκοσμίως, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων GloboCan 2012, εμφανίζει μικρότερες διακυμάνσεις ανά χώρα σε σχέση με τις αντίστοιχες του δείκτη επίπτωσης. Συγκεκριμένα η θνησιμότητα από καρκίνο για τους άνδρες είναι 15% και για τις γυναίκες 8% υψηλότερη στις ανεπτυγμένες χώρες σε σύγκριση με τις αναπτυσσόμενες. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ο υψηλότερος δείκτης θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες για τους άνδρες απαντάται στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (173/100.000) και ο χαμηλότερος στη Δυτική Αφρική. Αντίθετα η θνησιμότητα για τις γυναίκες είναι υψηλότερη στην Μελανησία και την Ανατολική Αφρική και χαμηλότερη στην Κεντρική Αμερική και την Νοτιο-Κεντρική Ασία [1].

Παρά τη σταθερή αύξηση που σημειώνεται στην επίπτωση των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς και ειδικά του θηλώδους τύπου, η θνησιμότητα, από τη νόσο παραμένει σταθερή και χαμηλότερη συγκριτικά με άλλα κακοήθη νεοπλάσματα (0,5 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα). Η θνησιμότητα του θυρεοειδικού καρκίνου ανέρχεται για το γυναικείο φύλο στις χώρες της Ευρώπης, της Ωκεανίας, της Αμερικής και της Ασίας μεταξύ 0,2 και 1,0 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη και για τους άνδρες 0,1 έως 0,7 ανά 100.000 ανθρωποέτη αντίστοιχα, για την περίοδο που εξετάζουν οι Kilfoy και συνεργάτες (2009) [2].

Σε αντίθεση με άλλους τύπους καρκίνου (συμπεριλαμβανομένων του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και του προστάτου) των οποίων η θνησιμότητα μειώνεται κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, στον θυρεοειδικό καρκίνο αν και ελάχιστα παρουσιάζει αύξηση. Μάλιστα η μεταβολή που περιγράφεται ανέρχεται σε ±0,8% ετησίως και αφορά κυρίως τους άρρενες. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι αυτή η αύξηση διαπιστώνεται παρά την πρωιμότερη διάγνωση και την καταλληλότερη θεραπεία που παρέχεται πλέον στους ασθενείς. Η μεγάλη απόκλιση στην αύξηση των δύο δεικτών (επίπτωσης - θνησιμότητας) εξηγείται από την καλή πρόγνωση της νόσου και αναμένεται να περιοριστεί πολλά έτη μετά την παρατηρούμενη αύξηση της επίπτωσής της [7]. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένα, όπως προαναφέρθηκε παρουσιάζει ως επί το πλείστον καλή πρόγνωση, με μεγάλες ωστόσο διακυμάνσεις σε ό,τι αφορά την πενταετή επιβίωση, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και βεβαίως με το στάδιο της νόσου. Υπολογίζεται λοιπόν για ασθενείς που διαγνώστηκαν με τη νόσο μεταξύ 1998-1999, πενταετής επιβίωση περί τα 100% για πάσχοντες από θηλώδες, θυλακιώδες και μυελοειδές καρκίνωμα, σταδίων I και II, 93% για ασθενείς με σταδίου III θηλώδες καρκίνωμα και 71% για ίδιου σταδίου θυλακιώδες. Περί το 50% υπολογίστηκε η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς με σταδίου IV καλά διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς και αντίστοιχα 28% για σταδίου IV μυελοειδές καρκίνωμα. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με αναπλαστικού τύπου (αδιαφοροποίητο) καρκίνο θυρεοειδούς είναι 7%, όπως υπολογίστηκε σε πληθυσμό που διαγνώστηκε μεταξύ 1985 και 1991[8].

Όπως διαφαίνεται, ο καλά διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς χαρακτηρίζεται από καλή πρόγνωση με μικρά ποσοστά υποτροπής και χαμηλή θνησιμότητα σε σύγκριση με άλλα κακοήθη νεοπλάσματα. Ωστόσο περιγράφονται περιπτώσεις ασθενών με ιδιαίτερα επιθετική νόσο κι ως εκ τούτου παρουσιάζει ενδιαφέρον η διερεύνηση προγνωστικών παραγόντων που διαμορφώνουν αυτή την τάση. Ο Choi και οι συνεργάτες του (2014) επαλήθευσαν τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, αναγνωρίζοντας ως παράγοντες κινδύνου για υποτροπή και θνησιμότητα το άρρεν φύλο, την ηλικία άνω των 53 ετών, το μεγάλο μέγεθος του όγκου, τη διήθηση λεμφαδένων, την εξωθυρεοειδική επέκταση του νεοπλάσματος και βεβαίως την παρουσία μεταστάσεων. Επίσης παρατήρησαν μία διαχρονική μείωση του κινδύνου για υποτροπή και θνησιμότητα για τους άνδρες και μία βαθμιαία αύξηση του κινδύνου για ασθενείς που παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις και εξωθυρεοειδική επέκταση [9].

Ανάλυση επιδημιολογικών χαρακτηριστικών

Με δεδομένη την σταθερά χαμηλή θνησιμότητα της νόσου, η αυξανόμενη επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου, αποδίδεται αρχικά από το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας, στη βελτίωση και την ευρεία χρήση διαγνωστικών μέσων και διαδικασιών όπως ο υπερηχογραφικός έλεγχος και η βιοψία υλικού από αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης καθώς και ο τυχαίος εντοπισμός κατά τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων για καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς. Σύμφωνα με την μελέτη των Kent και συνεργατών η αύξηση της χρήσης διαγνωστικών μέσων όπως η ηλεκτρονική αξονική τομογραφία (HAT) και η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό κατά 55% και 125% αντίστοιχα μεταξύ των ετών 1991 και 2005, συνέβαλε στη διάγνωση πολλών περιπτώσεων υποκλινικής κακοήθους θυρεοειδικής νόσου. Παράλληλα, η χρήση μεθόδων υβριδικής απεικόνισης (PET/CT, PET/MRI, SPECT/CT, SPECT/MRI), της ^{18}F-FDG και νέων ραδιοφαρμάκων (Gallium-68 Dotatate, ^{18}F-dihydroxyphenylalanine) διευκόλυνε την αναγνώριση νέων ασθενών με θυρεοειδικό καρκίνο, για το σύνολο των ιστολογικών τύπων αυτού και όχι μόνο των καλά διαφοροποιημένων νεοπλασμάτων και βεβαίως όλων των σταδίων, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων με μεταστατική νόσο [10-12]. Σε αυτά τα πλαίσια η αύξηση στην επίπτωση που παρατηρήθηκε σε γυναίκες άνω των 45 ετών, μπορεί να αποδοθεί στις συχνές διαγνωστικές διαδικασίες που υποβάλλεται αυτή η ομάδα του πληθυσμού. Σαφώς όμως δεν μπορούν να αγνοηθούν οι προδιαθεσικοί παράγοντες που χαρακτηρίζουν το γυναικείο φύλο και διαμορφώνουν την επικράτηση του σε ό,τι αφορά την επίπτωση στον θυρεοειδικό καρκίνο [13]. Συνεπώς, είναι αναμενόμενα, υψηλότερα ποσοστά της νόσου σε πληθυσμούς με αυξημένο βιοτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, ως αποτέλεσμα της μεγαλύτερης πρόσβασης σε ιατροφαρμακευτική περίθαλψη [14].

Με αυτή την εξήγηση έρχονται να διαφωνήσουν πιο πρόσφατες μελέτες οι οποίες διαπιστώνουν ότι η αύξηση στην επίπτωση αφορά περιπτώσεις καρκίνου του θυρεοειδούς όλων των μεγεθών και σταδίων, συμπεριλαμβανομένων και όγκων άνω των 5cm, εκτός από την αναμενόμενη αύξηση που σημειώνεται στη συχνότητα της υποκλινικής νόσου καθώς και μικρή τάση αύξησης στη θνησιμότητα [4, 5]. Επίσης διαπιστώνονται διαφοροποιήσεις στο ρυθμό αυτής της αύξησης μεταξύ φυλετικών, εθνικών και ηλικιακών υποομάδων του πληθυσμού και βεβαίως μεταξύ φύλων, γεγονός που υποδεικνύει ότι υφίσταται πραγματική αύξηση της επίπτωσης, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στη βελτίωση της ιατρικής περίθαλψης και των διαγνωστικών μεθόδων [6, 9, 15]. Κατά συνέπεια, η υπερδιάγνωση η οποία εν μέρει εξηγεί την αυξημένη επίπτωση της υποκλινικής κακοήθους θυρεοειδικής νόσου, παρατηρούμενη σε πληθυσμούς αστικών κέντρων και ανώτερων κοινωνικοοικονομικών στρωμάτων, δε συνιστά τη μοναδική αιτία του φαινομένου. Ο ρόλος παραγόντων όπως η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, η μη επαρκής πρόσληψη ιωδίου, το ατομικό αναμνηστικό καλοήθων θυρεοειδικών παθήσεων και το οικογενειακό ιστορικό, μελετάται συστηματικά και φαίνεται να εξηγεί κατά ένα μέρος, την τάση της επίπτωσης και της θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου. Η μελέτη όμως παραγόντων κυρίως περιβαλλοντικών, που δυνητικά επηρεάζουν την εκδήλωση και την πρόγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου, , όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση, είναι

περιορισμένη και συνιστά ένα ερευνητικό πεδίο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης και εξέλιξης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα

Μολονότι έχει μελετηθεί πλήθος παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν την ανάπτυξη και εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου, βιβλιογραφικά τεκμηριώνεται η επίδραση μόνο ορισμένων εξ' αυτών. Παράγοντες κινδύνου που επιβεβαιωμένα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θυρεοειδικών κακοηθών νεοπλασμάτων είναι η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, η γενετική προδιάθεση, οι υφιστάμενες καλοήθεις θυρεοειδικές παθήσεις, ορμονικοί και αναπαραγωγικοί παράγοντες καθώς και η διατροφή. Ενώ όμως η μελέτη της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων και ρύπανσης στην επίπτωση και θνησιμότητα κακοηθών νεοπλασμάτων είναι ιδιαίτερα εκτεταμένη, σε ό,τι αφορά τον καρκίνο του θυρεοειδούς, ελάχιστα δεδομένα είναι διαθέσιμα [16].

Ιοντίζουσα ακτινοβολία

Η ογκογένεση σχετίζεται με την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία μέσω των βλαβών που προκαλεί στο DNA των θυρεοειδικών κυττάρων. Συγκεκριμένα διαταράσσει τη δομή της διπλής αλύσου του DNA με τη διάσπαση των φωσφοδιεστερικών δεσμών. Επίσης ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών οδηγεί στη διακοπή της συνέχειας των κλώνων του DNA προκαλώντας επιμήκεις μεταλλάξεις (μετατόπιση ή αναστροφή, ανισότιμη ενάλλαξη, γονιδιακή μετατροπή ή μη αμοιβαίο ανασυνδυασμό). Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Οι ομάδες ενζύμων που καταλύουν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA των θυρεοειδικών κυττάρων είναι δυνατόν να υποστούν βλάβη με αποτέλεσμα την παρέκκλιση αρχικά ενός μόνο επιθηλιακού κυττάρου από τη φυσιολογική διαδικασία ρύθμισης της κυτταρικής διαίρεσης και την επικράτηση αυτού έναντι των υπολοίπων. Η συνεχής ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός του αρχικού κλώνου οδηγεί τελικά στο σχηματισμό του όγκο [17].

Ο θυρεοειδής αποτελεί ένα από τα πλέον ακτινοευαίσθητα όργανα αφενός λόγω θέσης και αφετέρου λόγω της δυνατότητας δέσμευσης, αποθήκευσης και οργανοποίησης του ιωδίου. Συγκριτικά αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκινώματος διαπιστώνεται σε άτομα που εκτέθηκαν σε ιοντίζουσα ακτινοβολία κυρίως κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία. Θετική συσχέτιση παρατηρείται επίσης με τη δόση στην οποία εκτέθηκαν ακόμη και από επίπεδα της τάξεως των 0,1Gy [18]. Η λανθάνουσα περίοδος μετά την έκθεση κυμαίνεται μεταξύ 3-5 έτη [19]. Ωστόσο ακόμη και μετά από 40 έτη ο σχετικός κίνδυνος παραμένει υψηλός συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό [20].

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών η ανά άτομο ετήσια απορροφούμενη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας έχει διπλασιαστεί στις Η.Π.Α. από 3mSv/έτος το 1980 σε 6mSv/έτος το 2006. Η μεταβολή αυτή είναι ως επί το πλείστον αποτέλεσμα της ευρύτερης χρήσης σύγχρονων ιατρικών μέσων και της αύξησης του αριθμού των διαγνωστικών εξετάσεων [21]. Χαρακτηριστικό είναι ότι το 1/3 των εξετάσεων με ηλεκτρονικό αξονικό τομογράφο (Η.Α.Τ.) αφορούν την περιοχή του τραχήλου με συνέπεια η απορροφούμενη από τον θυρεοειδή δόση να είναι συγκριτικά μεγαλύτερη. Επιπλέον η χρήση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων είναι δυνατόν να αυξήσει την απορροφούμενη δόση από τον αδένα έως και 35%. Οι διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις της πυρηνικής ιατρικής και κυρίως η χρήση ^{131}I καθώς και η ακτινοθεραπεία όγκων κεφαλής τραχήλου έχουν ενοχοποιηθεί επίσης για τη δευτερογενή εκδήλωση καρκίνου του θυρεοειδούς [7].

Η ακτινοευαισθησία του θυρεοειδούς είναι ιδιαίτερα αυξημένη κατά την παιδική και νεαρή ηλικία. Το αποτέλεσμα του πυρηνικού ατυχήματος στο Chernobyl (όπου 1,7×1018Bq ^{131}I απελευθερώθηκε στην ατμόσφαιρα) ήταν, ο αδένας όσων εκτέθηκαν να απορροφήσει δόση 500 έως 1.000 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με το υπόλοιπο σώμα και να ανακύψουν περισσότερες από 4.000 περιπτώσεις θυρεοειδικού καρκίνου [22]. Ο μεγάλος αριθμός των διαγνωστικών Η.Α.Τ. κατά την παιδική ηλικία έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την αύξηση των θυρεοειδικών καρκίνων. Τέλος φαίνεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, χωρίς βεβαίως να αποτελούν εξαίρεση οι περιπτώσεις ενηλίκων που ανέπτυξαν την κακοήθεια εξαιτίας απορρόφησης υψηλής δόσης ραδιενέργειας [18]. Μάλιστα σύμφωνα με μελέτη κοόρτις των Brenner (2011) και συνεργατών οι περιπτώσεις θυρεοειδικού καρκίνου που οφείλονται σε έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία εξακολουθούν να παρατηρούνται 2 δεκαετίες μετά το πυρηνικό ατύχημα του 1986 [23].

Το ραδόνιο ένα άχρουν, άοσμο ραδιενεργό αέριο, προϊόν μετάπτωσης του ουρανίου που βρίσκεται στο έδαφος, αποτελεί επίσης πηγή ιοντίζουσας ακτινοβολίας, ως εκπομπός α-σωματιδίων. Πρόσφατες οικολογικές μελέτες συσχέτισαν την έκθεση σε ραδόνιο με την ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων. Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με την «ανεξήγητη» αύξηση της επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου στην Πενσυλβάνια των Η.Π.Α. μεταξύ 1996 – 2005, σε πληθυσμό χωρίς ιστορικό προφανούς έκθεσης σε ακτινοβολία, οδήγησαν τους Goyal και συνεργάτες (2015) στην πραγματοποίηση οικολογικής μελέτης με την οποία επιχείρησαν να καταδείξουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ραδονίου και της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς. Ωστόσο δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ραδονίου και της αυξανόμενης επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου [24].

Γενετική προδιάθεση

Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αποτελεί το 5%-10% των θυρεοειδικών κακοηθειών. Το 20%-25% των περιπτώσεων μυελοειδούς καρκινώματος μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας και συνιστά κλινική έκφραση του συνδρόμου πολλαπλών νεοπλασιών τύπου 2 (MEN2A και MEN2B), οφειλόμενο σε μεταλλάξεις του RET 43 πρωτο-ογκογονιδίου. Το RET γονίδιο

αποτελείται από 21 εξώνια τα οποία σχηματίζουν 53.3kb. Κωδικοποιεί τον υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης τον οποίο συγκροτούν μία πλούσια σε κυστεΐνη εξωκυττάρια περιοχή, ένα διαμεμβρανικό και ένα ενδοκυττάριο τμήμα. Οι μεταλλάξεις στο RET οδηγούν σε ανωμαλίες στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση ιστών που προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία όπως τα παραθυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς και ο μυελός των επινεφριδίων, δίνοντας γένεση στο μυελοειδές καρκίνωμα και σε άλλους τύπους κακοηθειών [25].

Σε ό,τι αφορά τους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους, η συσχέτιση εμφάνισής τους με γενετική προδιάθεση αν και ασθενέστερη υφίσταται, με συχνότερη την παρουσία μεταλλάξεων στα RET και BRAF γονίδια, η οποία φαίνεται επίσης να επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου. Αναλυτικά, οι γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις που έχουν ταυτοποιηθεί περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στις πρωτεϊνικές κινάσες MAPK και AKT, στην φωσφατιδυλινοσιτολ-3 κινάσης (PI3K), στον πυρηνικό παράγοντα -kB (NF-kB), στην πρωτεΐνη RASSF1, στα STE20, MST1, FOXO3, WNT-b-κατενίνη, στον παράγοντα HIFIa και στα μονοπάτια του υποδοχέα της TSH. Οι μεταλλάξεις στην MAPK οδηγούν στην ανάπτυξη κυρίως θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς ενώ η ενεργοποίηση της PI3KeAKT οδού σχετίζεται με τα θυλακιώδη νεοπλάσματα. Η συσσώρευση γενετικών αλλαγών με την ενεργοποίηση και των δύο οδών είναι δυνατόν να προκαλέσει την εξαλλαγή σε χαμηλής διαφοροποίησης ή αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς [26].

Η V600E μετάλλαξη στο BRAF ογκογονίδιο απαντάται συχνά στο θηλώδες καρκίνωμα. Στην αναδρομική πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποίησαν οι Huang και συνεργάτες (2015) κατάφεραν να συσχετίσουν την παρουσία της μετάλλαξης με αυξημένη θνητότητα από τη νόσο. [26] Ενώ οι Han και συνεργάτες (2014) κατέδειξαν συγκριτικά αυξημένη πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων ήτοι επιθετικότερη νόσο και δυσμενέστερη πρόγνωση, σε ασθενείς με κλασσικού τύπου θηλώδες καρκίνωμα, παρουσία της μετάλλαξης [27].

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)

Ο ρόλος που διαδραματίζει η TSH στην εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου, διαφαίνεται από τα μειωμένα ποσοστά υποτροπής της νόσου και τη μεγαλύτερη επιβίωση σε ασθενείς που τίθενται μετά την χειρουργική αντιμετώπιση (και την θεραπεία με ^{131}I) σε θεραπεία υποκατάστασης-καταστολής με λεβοθυροξίνη (L-T4). Επίσης σύμφωνα με σχετικά πρόσφατη αναδρομική μελέτη σε άτομα με επίπεδα TSH ανώτερα από τα αντίστοιχα του γενικού πληθυσμού παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης καρκίνου του θυρεοειδούς συγκριτικά με εκείνους που εμφάνιζαν τιμές TSH κάτω του μέσου όρου. Ενώ επίσης διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ προχωρημένων σταδίων (III και IV) καλά διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς με αυξημένα επίπεδα TSH. Αντίθετα οι υπερθυρεοειδικοί ασθενείς με μονήρεις όζους εμφάνισαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας [28].

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα με συχνότερη μορφή αυτής τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση του αδένα και αποτελεί την πιο κοινή μη ιατρογενή αιτία υποθυρεοειδισμού. Η επίπτωση της Hashimoto έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ παράλληλα η επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου έχει διπλασιαστεί. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στην ανάγκη για μελέτη της συσχέτισης των δύο παθολογικών οντοτήτων, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι ασθενείς με θυρεοειδίτιδα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας του αδένα. Μάλιστα ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η διαπίστωση πως σε αυτούς τους ασθενείς, η νόσος παρουσίασε καλύτερη πρόγνωση [29].

Η βρογχοκήλη και οι καλοήθεις όζοι

Η βρογχοκήλη και οι καλοήθεις όζοι – αδενώματα του θυρεοειδούς έχουν συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση καρκίνου στον αδένα. Το ερώτημα σχετικά με το εάν η επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου είναι υψηλότερη σε ασθενείς με μονήρη όζο ή με πολυοζώδη βρογχοκήλη έχει απασχολήσει μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας, η οποία καταλήγει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Μολονότι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρίας Θυρεοειδούς (American Thyroid Association, ATA) και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει ανάλογη πιθανότητα παρουσίας κακοήθειας, υπάρχουν μελέτες που σημειώνουν την αυξημένη επίπτωση της νόσου σε ασθενείς με μονήρεις όζους και άλλες που υποστηρίζουν το αντίθετο [30]. Απάντηση στο ερώτημα επιχειρεί να δώσει πρόσφατη μετα-ανάλυση η οποία αποφαίνεται πως τα κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς είναι συχνότερα σε ασθενείς με μονήρεις όζους [31].

Η διατροφή

Τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, συνθέτουν, αποθηκεύουν και εκκρίνουν τις θυρεοειδικές ορμόνες, χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη το ιώδιο, ο ρόλος του οποίου είναι καθοριστικός για τη λειτουργία του αδένα. Οικολογικές μελέτες που εξετάζουν την επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου σε σχέση με την πρόσληψη ιωδίου, επιβεβαιώνουν τα αυξημένα ποσοστά της νόσου σε περιοχές τόσο με περίσσεια όσο και με έλλειψη ιωδίου. Η μειωμένη πρόσληψη ιωδίου συσχετίστηκε με την αυξημένη επίπτωση θυρεοειδικών κακοηθών νεοπλασμάτων, κυρίως μέσω των μηχανισμών εκδήλωσης καλοηθών παθήσεων του θυρεοειδούς όπως βρογχοκήλες ή όζοι στον αδένα. Σε επιδημιολογικές μελέτες που ερευνούν την επίδραση των διατροφικών συνηθειών στην εκδήλωση θυρεοειδικού καρκίνου, διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση της επίπτωσης της νόσου με την κατανάλωση ψαριού αλμυρού νερού σε πληθυσμούς με υψηλή πρόσληψη ιωδίου [31].

Η υπόθεση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης σταυρανθών λαχανικών δεν επαληθεύεται από επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς

με επαρκή και πλήρη διατροφή. Η μοναδική ομάδα τροφών που φάνηκε να ασκεί ευνοϊκή επίδραση στην πιθανότητα ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκίνου είναι τα λαχανικά. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, επιβεβαιώνεται η αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης λαχανικών (εκτός των σταυρανθών) με την επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς, με ένα ποσοστό έως και 20% μείωσης εμφάνισης της κακοήθειας σε όσους καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αυτής της ομάδας τροφών [31].

Παχυσαρκία και φυσική άσκηση

Η επίπτωση της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η διάγνωσή της τίθεται με βάση τον δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI), με ιδανικά όρια μεταξύ 18.5 και 24.9. Τα άτομα με BMI 30 ή μεγαλύτερο θεωρούνται παχύσαρκα. Η παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί ως πολυπαραγοντικό σύνδρομο υπεύθυνο για την πρόκληση και επιδείνωση παθήσεων όπως η υπέρταση, η υπερχολιστερολαιμία, ο διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει σχετιστεί ισχυρά με την ανάπτυξη και εξέλιξη κακοηθών νεοπλασμάτων, ενώ απαντάται στο 20% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο [32]. Η επίπτωση της παχυσαρκίας στην εκδήλωση και την πρόγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου μελετάται συστηματικά την τελευταία δεκαετία καταλήγοντας σε διαφορετικά συμπεράσματα.

Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές η παχυσαρκία αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς. Αντίθετα άλλες μελέτες δεν αποδεικνύουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο. Η πρόσφατη μετα-ανάλυση των Ma και συνεργατών (2015) έρχεται να αποσαφηνίσει τα αντικρουόμενα συμπεράσματα. Εξετάζοντας πληθυσμό συνολικά 12,620,676 ατόμων από 32 μελέτες παρατήρησης, διαπιστώνουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου θυρεοειδούς [33]. Η Me-Can (2011) στην απόπειρά της να προσεγγίσει τον μηχανισμό επίδρασης της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκίνου, καταλήγει πως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία (τυπικά χαρακτηριστικά στην παχυσαρκία) συνιστούν ουσιαστικά τον παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της κακοήθειας. Η ινσουλίνη ρυθμίζει την έκφραση των θυρεοειδικών γονιδίων και επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των θυρεοειδικών κυττάρων και ως εκ τούτου επηρεάζει την ανάπτυξη νεοπλασμάτων στον αδένα. Χαρακτηριστικά είναι δεδομένα στα οποία καταλήγουν ερευνητές όπως η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη στο 50% ασθενών με θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς σε σχέση με το 10% που διαπιστώθηκε σε ομάδα ελέγχου [34].

Η περιορισμένη ή η απουσία φυσικής άσκησης έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση κακοηθών νεοπλασμάτων, μέσω ποικίλων μηχανισμών (ορμονικών, μεταβολικών και ανοσολογικών). Ωστόσο οι μελέτες που αφορούν την επίπτωσή της στον θυρεοειδικό καρκίνο είναι σχετικά περιορισμένες. Φαίνεται πως η έντονη φυσική άσκηση σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση κακοήθων νεοπλασμάτων στον αδένα, χωρίς να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τον τρόπο που αυτή επιδρά ανάλογα με τη διάρκειά της και τη θερμιδική κατανάλωση [31].

Ορμονικοί και αναπαραγωγικοί παράγοντες

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς εμφανίζεται 3 φορές συχνότερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες και ως επί το πλείστον στην περίοδο μεταξύ της εφηβείας και της εμμηνόπαυσης. Συνεπώς εύλογο είναι να αναζητηθεί η συσχέτιση της νόσου με τις ορμόνες του γυναικείου φύλου και την αναπαραγωγική λειτουργία. Η εμμηναρχή, οι κυήσεις και η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών δισκίων σχετίστηκε με αύξηση του μεγέθους του αδένα και αύξηση των επιπέδων T4 και τριιωδοθυρονίνη (T3) ορμονών ως αποτέλεσμα μεγαλύτερης συγκέντρωσης thyroid binding globulin (TBG) στον ορό. Επίσης υψηλά επίπεδα οιστρογόνων είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε άνοδο της TSH με συνέπεια την υπερπλασία του αδένα και ενδεχομένως τη γένεση νεοπλασμάτων. Σε μελέτη των Sakoda και συνεργατών (2002) εξετάζονται μεταξύ άλλων το ιστορικό εμμήνου ρύσεως των γυναικών, κυήσεων, εξωγενούς λήψης ορμονών και εξάγονται τα εξής συμπεράσματα: Οι γυναίκες που ανέφεραν εμμηναρχή πριν από την ηλικία των 12 ή μετά τα 14 έτη εμφάνισαν περίπου 50% αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου θυρεοειδούς. Στην ομάδα των γυναικών ηλικίας κάτω των 45 διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση της νόσου παρουσία ιστορικού πρόσφατης κύησης. Τέλος διαπιστώθηκαν μειωμένα ποσοστά καρκίνου στον αδένα σε γυναίκες που έλαβαν αντισυλληπτική αγωγή, χωρίς να υπάρχει σαφής συσχέτιση με τη διάρκεια της αγωγής [35].

Περιβαλλοντικοί παράγοντες (εκτός της ιοντίζουσας ακτινοβολίας)

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της περιβαλλοντικής ρύπανσης στην εκδήλωση και την εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου είναι περιορισμένα και δεν επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τις τελευταίες δεκαετίες, ο πληθυσμός ήταν περισσότερο εκτεθειμένος σε περιβαλλοντικούς ρύπους όπως ο αμίαντος, το βενζόλιο, η φορμαλδεΰδη, τα φυτοφάρμακα, η δισφαινόλη A (BPA, bisphenol A), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB, polychlorinated biphenyls) και τους πολυαλογονωμένους αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbon), ενώσεις με επιβεβαιωμένη καρκινογόνο δράση. Προς το παρόν, ωστόσο, όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, δεν υπάρχει τεκμηριωμένη αιτιώδης συσχέτιση μεταξύ περιβαλλοντικών ρύπων και καρκίνου θυρεοειδούς αδένα στον άνθρωπο. Αξίζει επίσης να αναφερθεί η αυξημένη επίπτωση της νόσου σε περιοχές πλησίον ηφαιστείων, όπου βρίσκεται υπό μελέτη η πιθανή συσχέτισή της με τις υψηλές συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα και άλλες ενώσεις που απαντώνται σε αυτές [7, 36].

Η ατμοσφαιρική ρύπανση

Μολονότι τις τελευταίες δεκαετίες πραγματοποιείται συστηματική έρευνα σε ό,τι αφορά την επίδραση χημικών παραγόντων και δη ρύπων της ατμόσφαιρας στην επίπτωση τόσο των κακοηθών νεοπλασμάτων όσο παθήσεων του ενδοκρινικού συστήματος, τα δεδομένα σχετικά με τον τρόπο

που επηρεάζουν την επίπτωση και τη θνησιμότητα του θυρεοειδικού καρκίνου, είναι αποσπασματικά και περιορισμένα. Σύμφωνα κυρίως με πειραματικές και in vitro μελέτες η ομοιόσταση του θυρεοειδούς αδένα φαίνεται να επηρεάζεται από την ατμοσφαιρική ανθρωπογενή και φυσική ρύπανση, μέσω ποικίλων μηχανισμών όπως παρεμβάσεις και μεταβολές σε επίπεδο υποδοχέων, σύνδεσης με τις πρωτεΐνες μεταφοράς, διαδικασιών κυτταρικής πρόσληψης ή αλλαγών στο μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών [37]. Στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται: η δράση υπερχλωρικών και νιτρικών ιόντων ως ανταγωνιστών / αναστολέων του sodium-iodide symporter (NIS) συμμεταφορέα, των πολυβρωμιούχων αιθέρων (PBDE) ως αναστολέων της πρόσδεσης των θυρεοειδικών ορμονών σε πρωτεΐνες μεταφοράς, η σύνδεση της δυσφαινόλης Α (BPA) και των PBDE με τους υποδοχείς θυρεοειδικών ορμονών και η μείωση της ημίσειας ζωής της T4 στον ορό από τους PBDE και τις διοξίνες μέσω της επαγωγής της δράσης των ηπατικών ουριδινικών διφωσφορικών γλυκουρονυλτρανσφεράσών (UDPGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase). Μολονότι αυτοί οι μηχανισμοί εξηγούν ικανοποιητικά το λόγο για τον οποίο τα άτομα που εκτίθενται στους ανωτέρω παράγοντες είναι δυνατόν να παρουσιάσουν μειωμένα επίπεδα T4 και αυξημένα επίπεδα TSH στον ορό ή να εκδηλώσουν αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, δεν έχει αποσαφηνιστεί και τεκμηριωθεί ο τρόπος με τον οποίο η ατμοσφαιρική ρύπανση επάγει την καρκινογένεση [38, 39].

Υποθέσεις

Υποθετικά, η χρόνια διέγερση λόγω αυξημένων επιπέδων TSH στον ορό και οι αυτοάνοσες φλεγμονώδεις διαδικασίες, μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές στον πολλαπλασιασμό των θυλακιώδων επιθηλιακών κυττάρων του θυρεοειδούς, με ενδεχόμενη συνέπεια την κυτταρική υπερτροφία και υπερπλασία και ίσως την ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων στον αδένα. Είναι προφανές ότι δε θα αναπτύξουν θυρεοειδικό καρκίνο εξίσου όσοι εκτεθούν σε πιθανά καρκινογόνες ουσίες. Παράγοντες όπως οι PBDE και άλλοι πολυαλογονωμένοι αρωματικοί υδρογονάνθρακες, μεταβολίζονται και απενεργοποιούνται από μεταβολικά ένζυμα (της CYP οικογένειας, υποξειδικές υδρολάσες, γλουταθειονική τρανσφεράση, κ.λπ.). Η ευαισθησία κάθε ατόμου στην ανάπτυξη και εξέλιξη θυρεοειδικού καρκίνου μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από πιθανή δυσλειτουργία στη διαδικασία μεταβολισμού, συνέπεια πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα [40].

Η δισφαινόλη Α

Η δισφαινόλη Α (BPA) αποτελεί συνθετική ένωση με βάση τον άνθρακα και ανήκει στην ομάδα των παραγώγων διφαινυλομεθανίου και διφαινολών. Ως βασικό συστατικό πλαστικών και υποξικών ρητίνων απαντάται σε υψηλά επίπεδα στο περιβάλλον. Η ορμονοτρόπος δράση της την καθιστά έναν από τους πλέον μελετημένους παράγοντες σχετικά με τις επιπτώσεις της στην ομοιόσταση του θυρεοειδούς. Χωρίς να έχει διευκρινιστεί πλήρως ο μηχανισμός δράσης της ή να έχει τεκμηριωθεί η αιτιολογική της συσχέτιση με την καρκινογένεση στον αδένα, προτείνονται ως πιθανές εξηγήσεις η λειτουργία της ως εκλεκτικού ανταγωνιστή των υποδοχέων b των θυρεοειδικών ορμονών και η μεταβολή στην έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών καθώς και των γονιδίων που κωδικοποιούν ειδικούς θυρεοειδικούς μεταγραφικούς παράγοντες [41].

Τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξε η μελέτη που πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα του Langer αποδεικνύουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πολυχλωριωμένων βιφαινιλίων (PCB), διοξινών και φουρανίων και του όγκου του αδένα, υποηχογένειας του παρεγχύματός του και αυξημένων επίπεδων TSH και θυρεοϋπεροξειδικών αντισωμάτων (TPOAb). Μάλιστα η συσχέτιση υπήρξε πιο ισχυρή στις γυναίκες και σε αναλογία με τον χρόνο έκθεσης στους ρύπους. Θεωρητικά λοιπόν, χωρίς να έχει αποδειχθεί κλινικά ή πειραματικά, θα μπορούσε – σε έδαφος των ανωτέρω καλοηθών θυρεοειδικών οντοτήτων - να υπάρξει έμμεση επίδραση αυτών των ρυπογόνων παραγόντων στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων στον αδένα. [42] Ο Grimalt και οι συνεργάτες του (1994) αποπειράθηκαν να συσχετίσουν την αυξημένη επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου σε πληθυσμούς περιοχών της Ισπανίας που βρίσκονται σε μικρή απόσταση από εργοστάσιο οργανοχλωρικών ενώσεων, με τα υψηλά επίπεδα εξαχλωροβενζολίου (hexachlorobenzene, HCB) της ατμόσφαιρας [43].

Ανάλογα η διαδεδομένη χρήση οξειδίων του αζώτου σε φυτοφάρμακα και οι υψηλές συγκεντρώσεις τους στο έδαφος, στον υδάτινο ορίζοντα και στον αέρα συσχετίστηκε επίσης με αυξημένη συχνότητα της νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η παρατήρηση πως η αύξηση της επίπτωσης των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς συνοδεύεται από μεταβολές στο μοριακό προφίλ της νόσου. Φαίνεται λοιπόν, να αυξάνονται οι περιπτώσεις θηλώδους τύπου θυρεοειδικού καρκίνου σε ασθενείς φέροντες τις BRAF ή και RAS μεταλλάξεις και να μειώνονται αντίστοιχα εκείνοι με μετάλλαξη του RET γονιδίου. Οι μεταβολές αυτές πιθανόν να σχετίζονται με μεταβολές στο περιβάλλον και κατ' επέκταση στις παρατηρούμενες διακυμάνσεις συγκεντρώσεων ατμοσφαιρικών ρύπων. Ωστόσο αυτή η θεωρία δεν έχει απόλυτα τεκμηριωθεί και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την απόδειξή της [26].

Ορισμένοι από τους ατμοσφαιρικούς ρύπους όπως οι PAH και οι νιτροζαμίνες μετατρέπονται σε ισχυρά ενεργούς μεταβολίτες από οξειδάσες κυρίως της CYP οικογένειας. Ως αποτέλεσμα της σύνδεσης μίας ή περισσότερων υδροξυλικών ομάδων στο υπόστρωμα οι προ-καρκινογόνες ουσίες είναι δυνατόν να μετατραπούν σε καρκινογόνες, όπως συμβαίνει με τη μετατροπή του βενζοπυρένιου σε βενζοπυρενιοδιολικό υποξείδιο, το οποίο επάγει την καρκινογένεση μέσω μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 [44]. Η αναγνώριση ανάλογων γονιδιακών πολυμορφισμών θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλλει στην περαιτέρω ανάπτυξη στοχευμένων μοριακών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων για τις ανθεκτικές μορφές του διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου [45].

Το γεγονός ότι η επίπτωση των κακοηθών νεοπλασμάτων

του θυρεοειδούς είναι αυξημένη σε ηφαιστειακές περιοχές, αποτελεί ένδειξη της παρουσίας σε αυτές παραγόντων που επάγουν την καρκινογένεση στον αδένα. Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας διερευνά την ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση της νόσου σε ηφαιστειακές ζώνες όπως η Χαβάη, οι Φιλιππίνες, η Σικελία, η Ισλανδία, η Γαλλική Πολυνησία και επιβεβαιώνει την αιτιολογική συσχέτιση χημικών στοιχείων και ενώσεων που απαντώνται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε αυτές, με τη συχνότητα εμφάνισης θυρεοειδικού καρκίνου. Είναι γνωστό ότι γεωλογικές διεργασίες, όπως η ηφαιστειακή δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε απελευθέρωση στοιχείων και ενώσεων όπως τα HCO_3^-, SO_4^{2-}, ασβέστιο (Ca), σελήνιο (Se), φθόριο (F), χλώριο (Cl), μαγνήσιο (Mg), βόριο (B), μαγγάνιο (Mn), σίδηρος (Fe), χαλκός (Cu), μόλυβδος (Pb), ιώδιο (I), βανάδιο (V), αρσενικό (As), άργυρος (Ag), τα άλατά τους, ραδόνιο (222Ra) και άλλα. Ενώ ορισμένα από τα στοιχεία αυτά είναι απαραίτητα για τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού, σε υψηλές ποσότητες αποδεικνύονται ιδιαίτερα τοξικά και εμπλέκονται με την καρκινογένεση στον θυρεοειδή [36].

Ενδεικτική είναι η περίπτωση της Ιταλικής επαρχίας Κατάνια που βρίσκεται στους πρόποδες του ηφαιστείου Αίτνα, στη Σικελία, το μεγαλύτερο νησί της Μεσογείου. Σύμφωνα με την επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποίησαν ο Pellegriti (2009) και οι συνεργάτες του μεταξύ 2002 και 2004 στη Σικελία, 1.950 συνολικά άτομα εμφάνισαν καρκίνο θυρεοειδούς, με την επίπτωση της νόσου να είναι περισσότερο από διπλάσια στην Κατάνια συγκριτικά με τις υπόλοιπες περιοχές του νησιού. Συγκεκριμένα καταγράφονται για τις γυναίκες δείκτης επίπτωσης 31,7/100.000 και για τους άνδρες 6,4/100.000 αντίστοιχα, έναντι των 14,1 και 3/100.000 που σημειώθηκαν στην υπόλοιπη Σικελία. Μεταξύ άλλων εκπομπών του ηφαιστείου καταγράφηκαν υψηλές συγκεντρώσεις στοιχείων όπως B,V, Fe, F, Se, Mn και Ra. Ιδιαίτερα «θορύβησαν» τα υψηλά επίπεδα βαναδίου που σημειώθηκαν, καθώς μέσω της μείωσης που επιφέρει στη δραστικότητα της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης φαίνεται να επηρεάζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό με συνέπεια την ανάπτυξη νεοπλασμάτων στον θυρεοειδή. Επίσης σημειώνονται υψηλά επίπεδα θείου (S), το οποίο ανταγωνίζεται τη δράση του Se στην μετατροπή της T4 σε T3 στην περιφέρεια, επηρεάζοντας σε σημαντικό βαθμό τη θυρεοειδική λειτουργία [46]. Τέλος παρατηρήθηκε ότι φυσικοί καρκινογόνοι ατμοσφαιρικοί ρύποι ηφαιστειακής προέλευσης είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε μεταλλάξεις όπως η V600E του BRAF γονιδίου επάγοντας την ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς [41].

Βαρέα μέταλλα

Βαρέα μέταλλα όπως το Cd, ο Pb, το Cr και ο Cu απαντώνται φυσιολογικά στη φύση. Είναι δυνατόν όμως είτε λόγω ανθρώπινης δραστηριότητας είτε ως προϊόντα φυσικών φαινομένων να υπάρξουν σε συγκεντρώσεις πέραν των ασφαλών ορίων και να καταστούν τοξικά για τον άνθρωπο, επηρεάζοντας μεταξύ άλλων την θυρεοειδική λειτουργία και επάγοντας την ανάπτυξη νεοπλασμάτων στον αδένα με ποικίλους μηχανισμούς [47]. Σε πειραματικό μοντέλο η έκθεση σε κάδμιο οδήγησε σε διαταραχή της σύνθεσης ή/και της απελευθέρωσης θυρεοειδικών ορμονών. Επίσης σημειώθηκαν χαμηλά επίπεδα T3 και T4 ορμονών στο πλάσμα πειραματόζωων που εκτέθηκαν σε Cd ενώ η TSH δεν παρουσίασε την αναμενόμενη αύξηση ως απάντηση σε αυτά. Τέλος αναφέρεται στη βιβλιογραφία διαταραχή στον πολλαπλασιασμό των παραθυλακιωδών κυττάρων του αδένα παρουσία υψηλών επιπέδων Cd, μηχανισμός που ενδεχομένως οδηγεί στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων. Την μείωση των T3 και T4 προκάλεσε επίσης η επαγγελματική έκθεση σε μόλυβδο η οποία μάλιστα συσχετίστηκε με τη διάρκεια της έκθεσης. Ως πιθανοί τρόποι δράσης του μολύβδου έχουν περιγραφεί αλλαγές στο μεταβολισμό της T4, παρεμβάσεις και διαταραχές στον θυρεοειδικό άξονα ή στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες μεταφοράς. Ακόμη πιο έντονα ήταν τα φαινόμενα που εκδηλώθηκαν στον αδένα υπό την επίδραση υψηλών συγκεντρώσεων χρωμίου. Τα θυρεοειδικά θυλάκια εμφάνισαν υπερπλασία με ορισμένα εξ' αυτών να αποδιοργανώνονται και να καταστρέφονται και άλλα να συντήκονται, με συνέπεια μεταβολές στη σύσταση και την ποσότητα του κολλοειδούς που περιείχαν, ενώ παράλληλα σημειώθηκαν σημαντική αύξηση της TSH στον ορό των πειραματόζωων και αντίστοιχα μείωση των T3 και T4. Το αρσενικό και ο χαλκός έχουν επίσης τη δυνατότητα να διαταράσσουν τη θυρεοειδική λειτουργία με μηχανισμούς όπως μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών δημιουργώντας θεωρητικά το υπόβαθρο ανάπτυξης νεοπλασιών σε έδαφος διέγερσης του αδένα [48].

Συμπερασματικά

Εν κατακλείδι, η καρκινογένεση αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία και κάθε στάδιό της περιλαμβάνει σειρά γενετικών μεταβολών που επισυμβαίνουν είτε κάτω από την επίδραση εξωγενών παραγόντων όπως η έκθεση σε ακτινοβολία ή χημικά στοιχεία και ενώσεις, είτε σε ενδογενείς μηχανισμούς όπως λάθη κατά την αντιγραφή του DNA ή δράση των ελευθέρων ριζών είτε βεβαίως σε συνδυασμό των δύο. Ως εκ τούτου η ταυτοποίηση και μελέτη ενός ή ορισμένων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη κακοηθών νεοπλασμάτων στον θυρεοειδή, συνιστά πολύπλοκο εγχείρημα, δεδομένης της πολυπαραγοντικής φύσης της νόσου. Επιπλέον, οι μεγάλες διαφορές που απαντώνται στον τρόπο με τον οποίο κάθε οργανισμός ανταποκρίνεται στην έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες και στις διαδικασίες καρκινογένεσης, αποτελεί ένδειξη της απόλυτα εξατομικευμένης προσέγγισης που χρήζει κάθε ασθενής, προκειμένου να διερευνηθούν οι παράγοντες που εμφανί-ζουν πραγματική αιτιολογική συσχέτιση με την εκδήλωση της νόσου. Τέλος το κοινωνικο-οικονομικό περιβάλλον διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση-εκδήλωση, ήτοι στην επίπτωση των κακοηθών νεοπλασμάτων και στην πρόγνωση αυτών, η οποία και θα διαμορφώσει τα επίπεδα θνησιμότητας από τον θυρεοειδικό καρκίνο. Συνεπώς η μελέτη περιβαλλοντικών παραγόντων και η συσχέτισή τους

με την εκδήλωση και την εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου συνιστά πρόκληση καθώς για την εξαγωγή αντικειμενικών και ασφαλών συμπερασμάτων κρίνεται απαραίτητο αφενός να ληφθεί υπ΄ όψιν το σύνολο των ανωτέρω παραγόντων και αφετέρου να εξασφαλιστεί η ορθότητα της μεθοδολογίας που θα εφαρμοστεί.

Μελλοντικές προοπτικές

Η μελέτη των μοριακών μηχανισμών του θυρεοειδικού καρκίνου, θα δώσει τις κατευθύνσεις για την αναζήτηση των περιβαλλοντικών αλλά και των ενδογενών παραγόντων που επάγουν την εκδήλωση και την ανάπτυξή του. Παράλληλα η συστηματοποίηση της διενέργειας μελετών παρατήρησης θα επιτρέψει την ολιστική προσέγγιση της φύσης και της συμπεριφοράς του θυρεοειδικού καρκίνου. Η επίδραση παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση και εξέλιξη κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς συνιστά ένα πεδίο που χρήζει περαιτέρω μελέτης, προκειμένου να δοθούν απαντήσεις σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της νόσου, ώστε να ληφθούν μέτρα πρόληψης και να επιτευχθεί τελικά ο περιορισμός της.

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν αλληλοσυγκρουόμενα συμφέροντα.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Accessed February 7, 2015. Available at: http://globocan.iarc.fr /Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. 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.
3. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-7.
4. Cramer JD, Fu P, Harth KC et al. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery* 2010; 148(6): 1147-52.
5. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009; 115(16): 3801-7.
6. Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Chiu BC et al. The acceleration in papillary thyroid cancer incidence rates is similar among racial and ethnic groups in the United States. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8): 2746-53.
7. 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.
8. American Cancer Society. Thyroid Cancer Survival by Type and Stage. Accessed March 18, 2015. Available at: http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-survival-rates.
9. Choi H, Lim JA, Ahn HY et al. Secular trends in the prognostic factors for papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2014; 171 (5): 667-75.
10. Tran K, Khan S, Taghizadehasl M, et al. Gallium-68 Dotatate PET/CT is superior to other imaging modalities in the detection of medullary carcinoma of the thyroid in the presence of high serum calcitonin. *Hell J Nucl Med* 2015; 18(1): 19-24.
11. He X, Wang X, Yu J, Ma C. Is it practical and cost effective to detect differentiated thyroid carcinoma metastases by ^{18}F-FDG PET/CT, by ^{18}F-FDG SPET/CT or by ^{131}I SPET/CT? *Hell J Nucl Med* 2015;18(1): 2-4.
12. Xu YH, Shen CT, Xue YL, et al. Iodine-131 SPET/CT and ^{18}F-FDG PET/CT for the identification and localization of mediastinal lymph node metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2013; 16(3): 199-203.
13. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007; 177(11): 1357-61.
14. Hall SF, Irish J, Groome P, Griffiths R. Access, excess, and overdiagnosis: the case for thyroid cancer. *Cancer Med* 2014; 3(1): 154-61.
15. Enewold L, Zhu K, Ron E et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3): 784-91.
16. 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.
17. Ermak G, Figge JJ, Kartel NA, Davies KJ. Genetic aberrations in Chernobyl-related thyroid cancers: implications for possible future nuclear accidents or nuclear attacks. *IUBMB Life* 2003; 55(12): 637-41.
18. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002; 3(5): 269-79.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2008; 27 Suppl 2: S9-18.
23. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chornobyl accident. *Environ Health Perspect* 2011; 119(7): 933-9.
24. Goyal N, Camacho F, Mangano J, Goldenberg D. Evaluating for a geospatial relationship between radon levels and thyroid cancer in Pennsylvania. *Laryngoscope* 2015; 125(1): E45-9.
25. Sarika L, Papathoma A, Garofalaki M et al. Genetic screening of patients with Medullary Thyroid Cancer (MTC) in a referral center in Greece during the past two decades. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4): 501-9.
26. Huang CJ, Jap TS. A systematic review of genetic studies of thyroid disorders in Taiwan. J *Chin Med Assoc* 2015; 78(3): 145-53.
27. Han SA, Park WS, Jang JH et al. BRAF mutation may predict higher necessity of postoperative radioactive iodine ablation in papillary thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014; 87(4): 174-9.
28. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and

advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93(3): 809-14.
29. Liu CL, Cheng SP, Lin HW, Lai YL. Risk of thyroid cancer in patients with thyroiditis: a population-based cohort study. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(3): 843-9.
30. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167-214.
31. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009; 20(1): 75-86.
32. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15(6): 556-65.
33. Ma J, Huang M, Wang L, Ye W et al. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit* 2015; 21: 283-91.
34. Almquist M, Johansen D, Björge T et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* 2011; 22(5): 743-51.
35. Sakoda LC, Horn-Ross PL. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 02; 11(1): 51-7.
36. Duntas LH, Doumas C. The 'rings of fire' and thyroid cancer. *Hormones (Athens)* 2009; 8(4): 249-53.
37. Chen B, Kan H. Air pollution and population health: a global challenge. *Environ Health Prev Med* 2008; 13(2): 94-101.
38. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(5): 385-91.
39. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN et al. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ Res* 2013; 127: 7-15.
40. Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. *Toxicol Pathol* 1997; 25 (1): 39-48.
41. Marcello MA, Malandrino P, Almeida JF et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(5): T235-54.
42. Langer P, Tajtáková M, Kocan A et al. Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere* 2007; 69(1): 118-27.
43. Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V et al. Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. I*nt J Cancer* 1994; 56(2): 200-3.
44. Yuspa SH, Shields PG. Etiology and Epidemiology of Cancer. Chemical Factors. In DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA Eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 10th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014; 203-07.
45. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-49.
46. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(22): 1575-83.
47. Koedrith P, Kim H, Weon JI, Seo YR. Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216(5): 587-98.
48. Rana SV. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals-a review. *Biol Trace Elem Res* 2014; 160(1): 1-14.