

Επιδημιολογία, ταξινόμηση και παθογενετικοί μηχανισμοί του καρκίνου του θυρεοειδούς

¹ Β. ΒΛΑΣΟΠΟΥΛΟΥ, ² Α. ΒΑΛΑΤΣΟΥ

17

Τμήμα Ενδοκρινολογίας – Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

¹ Ενδοκρινολόγος, ² ειδικευόμενη Ενδοκρινολόγος

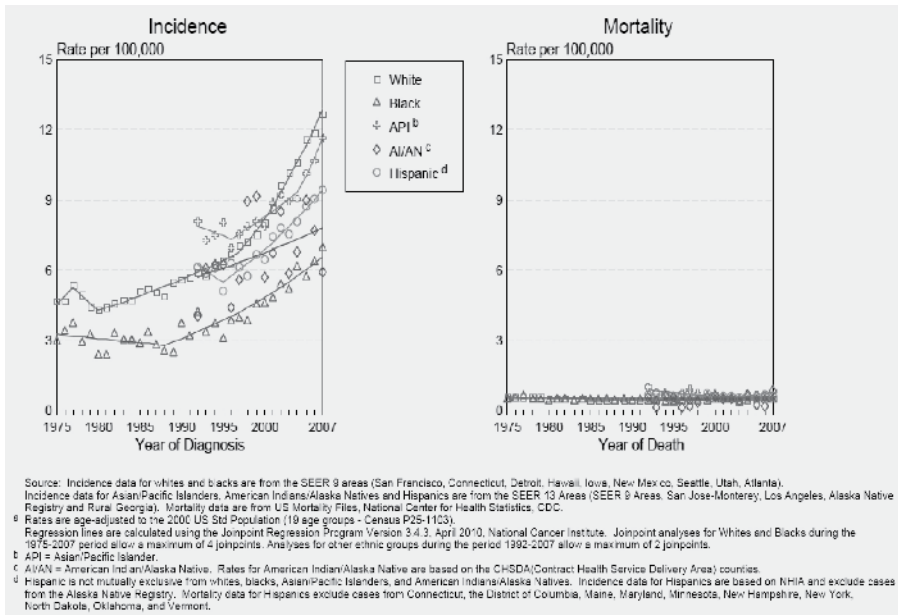
Εισαγωγή

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι η πιο συχνή ενδοκρινική κακοήθεια κι εύλογα απασχολεί όλους τους ενδοκρινολόγους. Επειδή τα δεδομένα της επιδημιολογίας, ταξινόμησης και αιτιοπαθογένειας είναι εν πολλοίς γνωστά, στην ανασκόπηση αυτή δίνεται μεγαλύτερη σημασία σε όσα νέα στοιχεία υπάρχουν στη βιβλιογραφία την τελευταία 5ετία.

Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αντιπροσωπεύει λιγότερο από 1% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασιών στον άνθρωπο. Είναι συνηθέστερος στις γυναίκες (γυναίκες/άνδρες: ~3/1) και έχει ειδική κατά ηλικία επίπτωση, 0,5/1000 άτομα/έτος. Τα τελευταία 30 χρόνια η επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς έχει υπερδιπλασιαστεί στη χώρα μας και παγκοσμίως. Στην παρούσα φάση η επίπτωση του θυλακιοκυτταρικού καρκίνου του θυρεοειδούς στις ΗΠΑ είναι ~37.000 ασθενείς ανά έτος, αλλά σταθερή θνησιμότητα (~1.600 ασθενείς/έτος) (Σχ. 1). Η αυξημένη επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου οφείλεται κυρίως στην αυξημένη ιατρική επαγρύπνηση και τον τακτικό προληπτικό έλεγχο, καθώς πρόκειται κυρίως για μικρά θηλώδη καρκινώματα που αποκαλύπτονται σε απεικονιστικούς ελέγχους του τραχήλου.

Το μεγαλύτερο (>95%) ποσοστό των θυρεοειδικών καρκινωμάτων έχει θυλακιοκυτταρική προέλευση. Το μυελοειδές καρκίνωμα (MTC) προέρχεται από τα παραθυλακιώδη κύτταρα C του θυρεοειδούς, αντιπροσωπεύει μόλις το ~5%, αλλά ευθύνεται για το 15% των θανάτων από καρκίνο θυρεοειδούς.



Σχήμα 1. Επίπτωση & θνησιμότητα από καρκίνο θυρεοειδούς στις ΗΠΑ (15 & www.seer.cancer.gov)

Ταξινόμηση

Ο θυλακιοκυτταρικός καρκίνος περιλαμβάνει τα εξής καρκινώματα: τα καλά διαφοροποιημένα θηλώδεις (PTC, 80-90%) και θυλακιώδεις (FTC, 10-15%), το χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα (<1%) και το αδιαφοροποίητο/αμετάπλαστο καρκίνωμα (ATC, <2%).

Το PTC, ιστολογικά, διακρίνεται από τους χαρακτηριστικούς πυρήνες των κυτάρων του κι εμφανίζει διάφορους υπότυπους (ποικιλίες). Το FTC διακρίνεται σε κλασσικό και ογκοκυτταρικό (Hurthle cell). Το χαμηλής διαφοροποίησης και το ATC προκύπτουν από αποδιαφοροποίηση προϋπάρχοντος PTC ή FTC αφενός, και de novo αφετέρου (Πιν. 1,2,3).

Την τελευταία δεκαετία γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στο εγκαψωμένο PTC (Encapsulated-PTC), που ιστολογικά μπορεί να μοιάζει είτε με τον κλασσικό (E-CPTC), ή με τον θυλακιώδη υπότυπο (E-FvPTC) και έχει βιολογική συμπεριφορά που ποικίλει ανάλογα με την αρχιτεκτονική και την ιστολογική του διαφοροποίηση. Διηθητικό ιστολογικό πρότυπο (διήθηση κάψας/αγγείου) αντικατοπτρίζει σαφώς τη διηθητική τάση του E-FvPTC, ενώ το μη διηθητικό E-FvPTC αντιμετωπίζεται ως ελάχιστα διηθητικό FTC. Στο E-CPTC μπορεί να υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις με απουσία διήθησης κάψας ή αγγείου, οπότε αντιμετωπίζεται ως κλασσικό PTC (Σχ. 2).

Πίνακας 1. Ιστολογική ταξινόμηση των όγκων του θυρεοειδούς κατά WHO

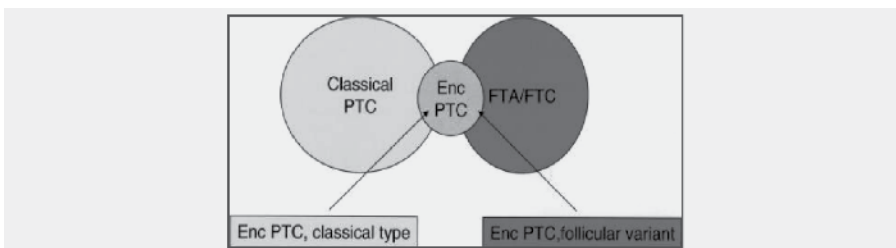
A. Πρωτοπαθείς επιθηλιακοί όγκοι			
1.Θυλακιοκυτταρικοί όγκοι			
- καλοήθεις	Θυλακιώδεις αδένωμα		
- κακοήθεις	καρκίνωμα	Διαφοροποιημένο	θηλώδεις θυλακιώδεις
		Χαμηλής διαφοροποίησης	νησιδιακό άλλα
		Αδιαφοροποίητο	αμετάπλαστο
2.Όγκοι από κύτταρα C			
- μυελοειδές καρκίνωμα			
3. Όγκοι από θυλακικά και κύτταρα C			
-μικτοί όγκοι θυλακικοί και μυελοκυτταρικοί			
B. Πρωτοπαθείς μη επιθηλιακοί όγκοι			
-κακοήγη λεμφώματα, σαρκώματα, άλλα			
Γ. Δευτεροπαθείς όγκοι			

Πίνακας 2. Υπότυποι του PTC (WHO 2004)

- θυλακιώδεις ποικιλίες (follicular & macrofollicular)
- ογκοκυτταρικός (oncocytic)
- με διαυγή κύτταρα (clear cell)
- διάχυτα σκληρυντικό (diffuse sclerosing)
- με υψηλά κύτταρα (tall cell)
- με κυλινδρικά κύτταρα (columnar)
- συμπαγές
- εστιακά νησιδιακό (insular)

Πίνακας 3. Υπότυποι του FTC (WHO 2004)

Διηθητικότητα	Ποικιλίες
• ελάχιστα (minimally) διηθητικό • ευρέως (widely) διηθητικό	• κλασσικό • ογκοκυτταρικό (oncocytic, Hurthle-cell) • με διαυγή κύτταρα (clear cell)



Σχήμα 2. Σχέση μεταξύ E-PTC, κλασσικού PTC & θυλακιώδους αδενώματος/FTC7

Αιτιοπαθογένεια

Μεταλλάξεις

i. Στους γαμέτες (*germline mutations – Hereditary Thyroid Cancer*):

~5% των θυρεοειδικών καρκινωμάτων είναι οικογενή.

- **Οικογενές μυελοειδές καρκίνωμα (*Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma–HMTc*)**: Αντιπροσωπεύει το 25% του MTC και εκδηλώνεται στο πλαίσιο συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN-2) ή μεμονωμένα (*familial MTC*). Οφείλεται σε ενεργοποιητική μετάλλαξη στο ογκογονίδιο RET (χρωμόσωμα 10q11.2). Υπάρχει, πλέον, η δυνατότητα να γίνει γενετικός έλεγχος του ογκογονιδίου RET στους ασθενείς με MTC και τους συγγενείς τους. Έχει διαπιστωθεί, λοιπόν, ότι όλοι οι φορείς μετάλλαξης στο RET αναπτύσσουν υπερπλασία των κυττάρων C ή MTC κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Σήμερα γνωρίζουμε ~98% των μεταλλάξεων που ευθύνονται για το HMTc, ενώ έχουν ταυτοποιηθεί κι επίκτητες, σημειακές, μη κληρονομούμενες μεταλλάξεις στο ~50% των περιστατικών με σποραδικό MTC.

- **Οικογενές μη-μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (*Hereditary Non–Medullary Thyroid Cancer, HNMTC*) (Πιν.4)**: ~5% των μη-μυελοειδών καρκίνων του θυρεοειδούς είναι οικογενή. Εκδηλώνονται στο πλαίσιο οικογενών συνδρόμων πολλαπλών νεοπλασιών (*familial adenomatous polyposis*, συν. Gardner, νόσος Cowden, Carney's complex type1, συν. Werner, papillary renal neoplasia) ή μεμονωμένα (*familial non-medullary thyroid cancer, FNMTC*). Το FNMTC ορίζεται από την παρουσία καλά διαφοροποιημένου θυλακιοκυτταρικού καρκίνου θυρεοειδούς σε δύο ή περισσότερους συγγενείς α' βαθμού, με ταυτόχρονη απουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, κληρονομούμενων ή περιβαλλοντικών. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες σε οικογένειες με FNMTC έχουν δείξει ότι πρόκειται για ξεχωριστή κλινική οντότητα που σχετίζεται με επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά σε σχέση με τα σποραδικά περιστατικά. Αντιπροσωπεύει το 3,2-6,2% των θυρεοειδικών καρκινωμάτων και κληρονομείται κατά το αυτόσωμο επικρατές πρότυπο, με ατελή διεισδυση. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένα ογκογονίδια που ευθύνονται για το FNMTC. Το θηλώδες είναι ο συνηθέστερος τύπος FNMTC, ωστόσο έχουν περιγραφεί οικογένειες με θυλακιώδες και Hurthle-cell καρκίνωμα.

Πίνακας 4. Οικογενή σύνδρομα με ΗΝΜΤC11

<i>Name</i>	<i>Responsible gene/mutation</i>	<i>Histological subtype of thyroid cancer</i>	<i>Extrathyroidal clinical characteristics</i>
FAP	Inactivating mutations of APC	PTC with cribriform pattern	Multiple adenomatous polyps with malignant potential lining mucosa of GI tract, particularly colon
Gardner's syndrome	Inactivating mutations of APC	PTC with cribriform pattern	FAP variant with extracolonic manifestations (supernumerary teeth, fibrous dysplasia of the skull, osteomas of the mandible, fibromas, desmoid tumors, epithelial cysts, hypertrophic retinal pigment epithelium, upper GI tract hamartomas, hepatoblastomas)
Cowden's disease	PTEN mutation	FTC	Hamartomas of the breast, colon, endometrium, and brain
Werner's syndrome	WRN mutation	PTC, FTC, ATC	Premature aging, scleroderma-like skin changes, cataracts, subcutaneous calcifications, muscular atrophy, and diabetes
Carney's complex	PRKAR1 α mutation	PTC, FTC	Myxomas of soft tissues; skin and mucosal pigmentation (blue nevi); schwannomas, tumors of the adrenal, pituitary, and testicle
Papillary renal neoplasia	Unknown	PTC	Malignant renal tumors

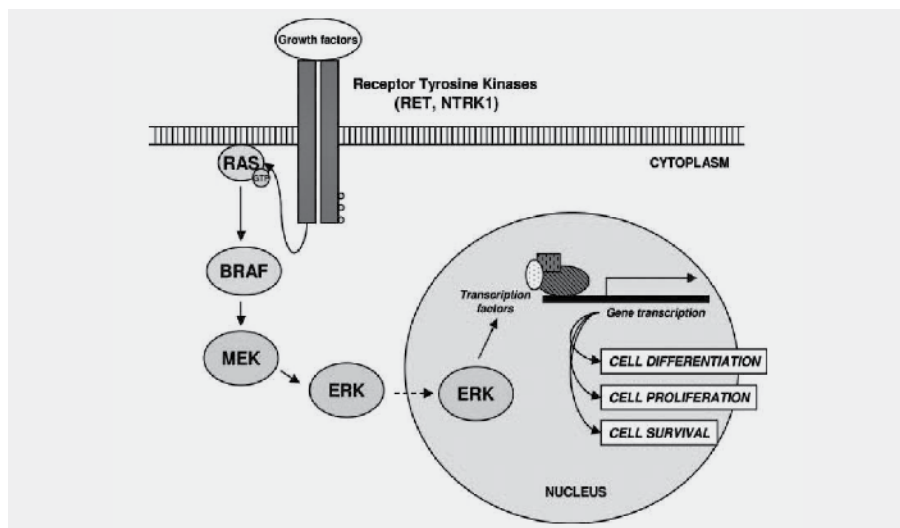
FAP, familial adenomatous polyposis; PTC, papillary thyroid cancer; GI, gastrointestinal; FTC, follicular thyroid cancer; ATC, anaplastic thyroid cancer.

ii. Σωματικές μεταλλάξεις – ανασυνδυασμοί (somatic mutations – rearrangements)

Η οδός MAPK (mitogen-activated protein kinase pathway) είναι μία ενδοκυττάρια οδός που ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την επιβίωση και την απόπτωση του κυττάρου (Σχ. 3). Όταν υπερδιεγείρεται προκαλεί καρκινογένεση. Φυσιολογικά ο ενδοκυττάριος αυτός μηχανισμός ενεργοποιείται από ευρύ φάσμα αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, μέσω των υποδοχέων τους στην κυτταρική μεμβράνη. Σε ένα φυσιολογικό κύτταρο η ενεργοποιημένη Raf-κινάση ενεργοποιεί τον ERK. Ο ενεργοποιημένος ERK φωσφορυλιώνει ρυθμιστικές πρωτεΐνες στον πυρήνα και τροποποιεί τη γονιδιακή έκφραση, καθορίζοντας τη βιολογική συμπεριφορά του κυττάρου. Πολλές μεταλλάξεις και ανασυνδυασμοί, που αφορούν στην οδό MAPK, έχουν ταυτοποιηθεί στον καρκίνο του θυρεοειδούς (Πιν.5). Τα PTC παρουσιάζουν σημειακές μεταλλάξεις του BRAF και ανασυνδυασμούς RET/PTC και TRK, που ενεργοποιούν την οδό MAPK, είναι ειδικές για το PTC και ανιχνεύονται σε ποσοστό 70%. Αντίστοιχα, τα FTC φέρουν μεταλλάξεις RAS και ανασυνδυασμό PAX8/PPAR γ , που απαντώνται αποκλειστικά στο FTC σε ποσοστό ως 80%.

Πίνακας 5. Επίπτωση μεταλλάξεων & ανασυνδυασμών

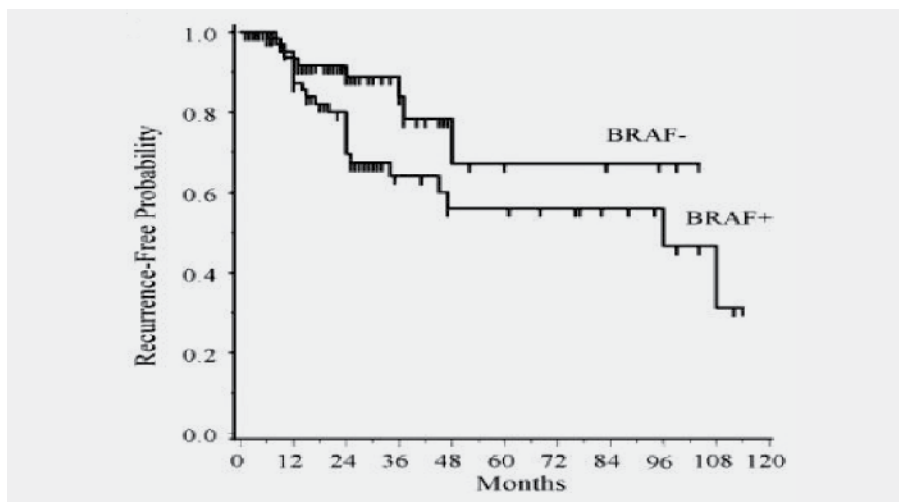
Tumor type	Prevalence (%)
Papillary carcinoma	
BRAF	45
RET/PTC	20
RAS	10
TRK	<5
Follicular carcinoma	
RAS	45
PAX8-PPAR γ	35
PIK3CA	<10
PTEN	<10
Poorly differentiated carcinoma	
RAS	35
β -Catenin (CTNNB1)	20
TP53	20
BRAF	20
AKT1	15
Anaplastic carcinoma	
TP53	70
β -Catenin (CTNNB1)	60
RAS	50
BRAF	20
PIK3CA	20
PTEN	>10
Medullary carcinoma	
Familial forms RET	>95
Sporadic RET	50



Σχήμα 3. Σχηματική παράσταση της οδού MAPK

- **Ενεργοποιητική μετάλλαξη BRAF:** Είναι η συνηθέστερη στο θηλώδες καρκίνωμα και απαντάται σε ποσοστό ~45% των PTC. Το BRAF ανήκει στην οικογένεια των RAF κινασών (ARAF, BRAF, CRAF), που είναι ενδοκυττάριοι ρυθμιστικοί παράγοντες της οδού MAPK. Πρόκειται για επίκτητη σωματική γονιδιακή μετάλλαξη και δεν κληρονομείται. Απαντάται αποκλειστικά στο PTC και στο ATC θηλώδους προέλευσης με συχνότητα 44% στο πρώτο και 24% στο δεύτερο. Δεν παρατηρείται στο θυλακιώδες ή σε άλλους τύπους θυρεοειδικού καρκίνου και για το λόγο αυτό αποτελεί ειδικό μοριακό δείκτη του PTC και των υποτύπων του. Ειδικότερα, το BRAF είναι συνηθέστερο στους επιθετικούς υποτύπους του PTC με σειρά συχνότητας: με υψηλά κύτταρα PTC>κλασικό PTC>>θυλακιώδους ποικιλίας PTC, με μέση συχνότητα 77%, 60% και 12% αντίστοιχα.

Το BRAF συσχετίζεται με δυσμενή κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά (εξωθυρεοειδική επέκταση, λεμφαδενικές μεταστάσεις, στάδιο III και IV, μεγάλο μέγεθος όγκου, άρρεν φύλο και μεγάλη ηλικία). Η παρουσία του ελαττώνει την επιβίωση αυξάνοντας τη νοσηρότητα και τη θνητότητα (Σχ. 4). Το BRAF κάνει επιθετικότερο το PTC, κυρίως προάγοντας τη διηθητικότητα και τις μεταστάσεις (αναστολή ογκοανασταλτικών γονιδίων) και συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα υποτροπών και αποδιαφοροποίηση του υποτροπιάζοντος PTC (απώλεια της δυνατότητας πρόσληψης 131I από τις μεταστάσεις).



Σχήμα 4. Πιθανότητα ύφεσης σε ασθενείς με ή χωρίς μετάλλαξη BRAF14

Τέλος, σημειώνεται ότι η μετάλλαξη BRAF σπανίως παρουσιάζεται σε παιδιά με PTC, όπου η συνηθέστερη γενετική τροποποίηση είναι το RET/PTC. Έτσι, ο καρκίνος του θυρεοειδούς στα παιδιά είναι σχεδόν πάντα καλά διαφοροποιημένος κι

ανταποκρίνεται στη θεραπεία με 131I, συνεπώς έχει πολύ καλή πρόγνωση ακόμη και σε περιπτώσεις εκτεταμένης εξωθυρεοειδικής νόσου κατά τη διάγνωση. Ωστόσο, η σπάνια παρουσία BRAF σε παιδιατρικό PTC προκαλεί αποδιαφοροποίηση και συνοδεύεται από δυσμενή πρόγνωση.

Είναι γνωστό ότι σε ποσοστό ~30% τα αποτελέσματα της FNA είναι μη διαγνωστικά ή «ύποπτα» για κακοήθεια. Ο προεγχειρητικός προσδιορισμός του BRAF σε υλικό FNA αναδεικνύεται σημαντικός στην κλινική πράξη, αφού στις διάφορες μελέτες αυξάνει την ευαισθησία και την διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου (ως 89% και 97% αντίστοιχα). Έτσι, ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη:

- είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστούν επιθετικά με ολική θυρεοειδεκτομή (και; κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό), καταστροφή των θυρεοειδικών υπολειμμάτων με αυξημένες δόσεις 131I, χορήγηση επιπρόσθετα αγωγής αναστολής της TSH ακόμα και σε ασθενείς που χαρακτηρίζονται «χαμηλού κινδύνου» με τα κλασσικά κριτήρια.
- χρήζουν αυστηρής παρακολούθησης με επιθετικότερη χρήση απεικονιστικών μεθόδων (πχ. PET-CT) και άμεση, επιθετική αντιμετώπιση πιθανής υποτροπής.
- μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση αναστολέων της οδού MAPK, μια νέα θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση καρκίνου που είναι θετικό στη μετάλλαξη BRAF.

- **Ανασυνδυασμός RET/PTC:** Είναι μια γενετική τροποποίηση που παρατηρείται στα PTC. Προκύπτει από τη συγκόλληση του 3' τμήματος του γονιδίου που κωδικοποιεί την τυροσινική κινάση του υποδοχέα RET και του 5' τμήματος διαφόρων άλλων τυχαίων γονιδίων. Έχουν ταυτοποιηθεί συνολικά 9 ανασυνδυασμοί RET/PTC. Όλοι διατηρούν ακέραιο το τμήμα της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα RET και έτσι η ανασυνδυασμένη RET/PTC πρωτεΐνη (chimeric) διατηρεί την ικανότητα να ενεργοποιεί τον καταρράκτη $Ras \rightarrow Raf \rightarrow MAPK$ και να προκαλεί ογκογένεση.

Διαπιστώθηκε RET/PTC στο ~20% του σποραδικού PTC. Η συχνότητά του ποικίλει σημαντικά στις διάφορες μελέτες, κυρίως λόγω των διαφορετικών μεθόδων προσδιορισμού, καθώς και κάποιας διαφοροποίησης ως προς τη γεωγραφική κατανομή. Παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς που έχουν ακτινοβοληθεί (50-80%) και σε παιδιά και νέους με PTC (40-70%). Η κατανομή του RET/PTC στον ίδιο τον όγκο μπορεί να παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια που κυμαίνεται από καθολική παρουσία σε όλα σχεδόν τα νεοπλασματικά κύτταρα (clonal RET/PTC), έως ανίχνευση σε μικρό μόνο αριθμό νεοπλασματικών κυττάρων (non-clonal RET/PTC). Αν και έχει ανιχνευθεί RET/PTC σε αδενώματα και σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η εκτεταμένη παρουσία RET/PTC στα περισσότερα κύτταρα του όγκου (clonal RET/PTC) είναι, επίσης, ένας ειδικός δείκτης για το PTC.

Το RET/PTC1 είναι ο συνηθέστερος ανασυνδυασμός και αντιπροσωπεύει το 60-

70% των περιστατικών, το RET/PTC3 αντιπροσωπεύει το 20-30%, ενώ το RET/PTC2 και οι άλλοι ανασυνδυασμοί ανιχνεύονται σε <5% των περιστατικών. Εξάιρεση αποτελεί μια σειρά PTC που εμφανίστηκαν σε παιδιά 10 χρόνια μετά την έκθεσή τους σε ακτινοβολία λόγω του ατυχήματος στο Chernobyl. Εδώ ο συνηθέστερος ανασυνδυασμός ήταν το RET/PTC3. Τα PTC που είναι θετικά για RET/PTC εκδηλώνονται τυπικά σε νεότερη ηλικία με χαρακτηριστική θηλώδη αρχιτεκτονική και παρουσιάζουν μεγάλη συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Αυτοανοσία

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) είναι μια αυτοάνοση φλεγμονώδης πάθηση του θυρεοειδούς που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση του αδένου και ίνωση. Μολονότι είναι γνωστή η αιτιολογική συσχέτιση χρόνιας φλεγμονής και καρκίνου, η σχέση HT και PTC είναι υπό αμφισβήτηση στη βιβλιογραφία από το 1955 όταν διαπιστώθηκε για πρώτη φορά από τους Dailey και συν. Αναφέρεται επίσης ότι η πρόγνωση του PTC είναι καλύτερη σε ασθενείς με HT. Αυτοί παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά υποτροπής και μεταστάσεων, πιθανώς διότι η λεμφοκυτταρική διήθηση περιορίζει την εξέλιξη και μετάσταση του όγκου.

Ποιος είναι όμως ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός που συνδέει HT και PTC; Τελευταία έχουν ανακοινωθεί μελέτες που αναφέρουν ανίχνευση του ανασυνδυασμού RET/PTC και σε μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Τέθηκε έτσι η υπόνοια ότι ο ανασυνδυασμός RET/PTC είναι ο συνδετικός κρίκος σε μοριακό επίπεδο. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε πολλούς στο συμπέρασμα ότι πολυεστιάκα θηλώδη μικροκαρκινώματα υπάρχουν εν δυνάμει στους περισσότερους ασθενείς με HT, οι οποίοι χρήζουν επιθετικής χειρουργικής αντιμετώπισης. Όμως, οι μελέτες αυτές εμπεριείχαν σημαντικούς περιορισμούς, καθώς για τον προσδιορισμό RET/PTC χρησιμοποιήθηκε υψηλής ευαισθησίας PCR αυξάνοντας την ευαισθησία της μεθόδου, με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος. Λόγω των παραπάνω περιορισμών και της μη επαναληψιμότητας των ευρημάτων, η συσχέτιση HT και PTC τέθηκε εκ νέου υπό αμφισβήτηση. Με τα δεδομένα αυτά, σε πρόσφατη μελέτη οι Rhoden & συν8 προσδιόρισαν το RET/PTC σε υψηλής ποιότητας RNA από φρεσκοκατεψυγμένο ιστό (κύτταρα από HT και PTC), χρησιμοποιώντας ταυτόχρονα δύο τεχνικές:

- Interphase Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) (ποιοτικός προσδιορισμός)
- PCR (ποσοτικός προσδιορισμός)

Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι με τον ποιοτικό προσδιορισμό (FISH) ανιχνεύθηκε ο ανασυνδυασμός RET/PTC στην πλειονότητα των παρασκευασμάτων με HT. Σε πολλά από τα παρασκευάσματα αυτά η PCR προσδιόρισε ποσοτικά το RET/PTC σε χαμηλά επίπεδα, επιβεβαιώνοντας έτσι την ύπαρξη του ανασυνδυασμού σε μικρό αριθμό κυττάρων από HT. Ωστόσο η σημασία του χαμηλού αυτού ποσοστού στην καρκινογένεση παραμένει αδιευκρίνιστη. Αν υποθεθεί ότι η έκφραση ενός ογκο-

γονιδίου σε κύτταρο-στόχο προδιαθέτει σε καρκινογένεση, απαιτούνται πολλά, άγνωστα μέχρι τώρα, ενδιάμεσα στάδια ως την εξαλλαγή. Συνεπώς, είναι μάλλον πρώιμο να εξισωθεί η ύπαρξη RET/PTC σε ένα ή έστω μικρό αριθμό μη-καρκινικών κυττάρων του αδένος με την ύπαρξη PTC.

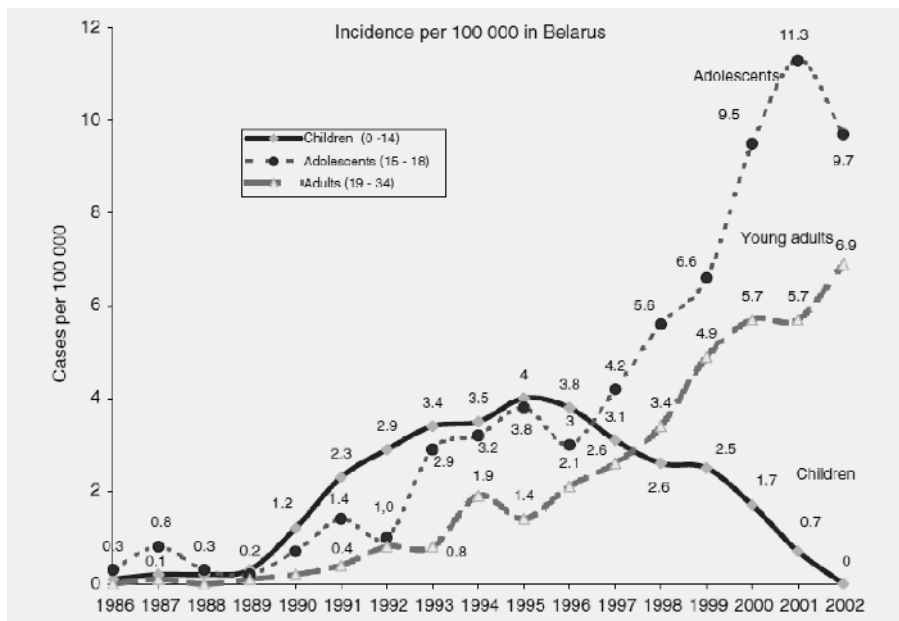
Έχουν διατυπωθεί δύο υποθέσεις προκειμένου να ερμηνευθεί η συσχέτιση αυτοανοσίας και PTC. Σύμφωνα με την πρώτη υπόθεση, η φλεγμονώδης διαδικασία καθαυτή προδιαθέτει στο γονιδιακό ανασυνδυασμό, καθώς οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται, οι κυτταροκίνες, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και άλλα γεγονότα στο πλαίσιο της φλεγμονής προδιαθέτουν στο γονιδιακό ανασυνδυασμό κυττάρων με χαλαρό δίκτυο χρωματίνης. Σύμφωνα με τη δεύτερη υπόθεση, η παρουσία RET/PTC επηρεάζει τη φλεγμονή στη HT. Έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα ότι επάγει το μηχανισμό της φλεγμονής, ενεργοποιώντας φλεγμονώδεις παράγοντες στα επιθηλιακά θυρεοειδικά κύτταρα. Συμπερασματικά, υπάρχουν κοινοί κι αλληλοκαλυπτόμενοι μοριακοί μηχανισμοί στη φλεγμονώδη διαδικασία και στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης.

Ιωδιοπενία

Το θυλακιώδες καρκίνωμα εμφανίζει μεγαλύτερη συσχέτιση με τη διαιτητική έλλειψη ιωδίου. Η επίδραση της ιωδιοπενίας οφείλεται στην τροφική επίδραση των υψηλών επιπέδων TSH, καθώς όταν συνυπάρχουν δυσορμονογένεση και καρκίνωμα θυρεοειδούς, πρόκειται συνήθως για FTC. Η υπόθεση ότι η ιωδιοπενία ευοδώνει την εξαλλαγή από αδένωμα σε καρκίνωμα, επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι τόσο στη δυσορμονογένεση όσο και στη ν. Cowden, το γενετικό σφάλμα, που προκαλεί πολλαπλά αδενώματα, προκαλεί και FTC. Τέλος, σε ιωδιοπενικές περιοχές η σχετική συχνότητα PTC αυξάνεται μετά την επαρκή υποκατάσταση ιωδίου, όπως έχει συμβεί και στη χώρα μας. Δεν έχει όμως διευκρινισθεί, αν το γεγονός οφείλεται σε απόλυτη αύξηση του PTC ή στη μειωμένη συχνότητα του FTC.

Ακτινοβολία

Τα τελευταία 50 χρόνια έχει τεκμηριωθεί ότι έκθεση στην ακτινοβολία έχει καταστροφική επίδραση στο θυρεοειδή προκαλώντας, υποθυρεοειδισμό, αυτοανοσία, όζους και καρκίνο. Υπάρχουν μεγάλες αναδρομικές μελέτες που βεβαιώνουν με σαφήνεια τη μακροχρόνια επίδραση της ακτινοβολίας στην εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς. Πιο ευαίσθητα είναι τα παιδιά, καθώς η ανάπτυξη του θυρεοειδούς γίνεται ως επί τω πλείστον στην παιδική ηλικία. Μετά την καταστροφή στο Chernobyl, το 1986, παρατηρήθηκε εκρηκτική αύξηση του παιδικού θυρεοειδικού καρκίνου σε όλες τις γύρω περιοχές. Έτσι, ενώ η επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς στα παιδιά παγκοσμίως είναι της τάξεως 1/106 ετησίως, στη Λευκορωσία τη δεκαετία μετά το Chernobyl η επίπτωση του παιδικού θυρεοειδικού καρκίνου ήταν τουλάχιστον 40 φορές μεγαλύτερη (Σχ. 5).

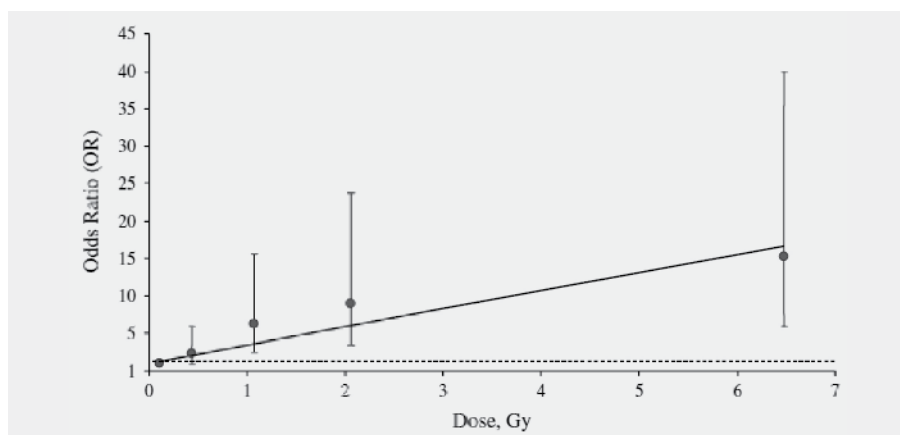


Σχήμα 5. Ετήσια επίπτωση καρκίνου του θυρεοειδούς στη Λευκορωσία2

Οι κάτοικοι στην ευρύτερη περιοχή του Chernobyl εκτέθηκαν σε ραδιενεργό ιώδιο μέσω της τροφικής αλυσίδας καταναλώνοντας μολυσμένο νερό και γάλα. Έλαβαν έτσι 10-500rad ακτινοβολίας, ενώ αντίθετα παιδιά που ακτινοβολήθηκαν θεραπευτικά έλαβαν <9rad για καλοήθεις παθήσεις και 60-75rad ($72 \pm 11,1 \text{ cGy}$) σε περίπτωση κακοήθειας. Μετά από έκρηξη ατομικής βόμβας ή σε περιοχές πυρηνικών δοκιμών, η ακτινοβολία οφείλεται κυρίως σε νετρόνια και ακτίνες γ, ενώ στο Chernobyl ο πληθυσμός εκτέθηκε κυρίως σε ακτίνες β και γ (131I/132I). Ταυτόχρονα, λόγω της ιδιότητας του θυρεοειδούς να συγκεντρώνει το ιώδιο η έκθεση του αδένα σε 131I είναι 1000 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα. Συμπερασματικά, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση θυρεοειδικού καρκίνου στα παιδιά της Λευκορωσίας <1έτους κατά τη έκθεση, είναι 6. Η συσχέτιση με την ηλικία οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη ιωδίου από το θυρεοειδή στα παιδιά, καθώς και στην αυξημένη κατανάλωση γάλακτος στην πρώτη παιδική ηλικία. Τέλος, η ιωδιοπενία αυξάνει το μέγεθος του αδένα κι επηρεάζει την πρόσληψη του ραδιοϊσοτόπου. Επειδή οι περιοχές κοντά στο Chernobyl είχαν σχετική ιωδιοπενία, διαπιστώθηκε ότι παιδιά με λιγότερη διαιτητική πρόσληψη είχαν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου συγκριτικά με όσα είχαν μεγαλύτερη πρόσληψη ιωδίου με την τροφή όταν έγινε το ατύχημα.

Δοσοεξαρτώμενη επίδραση της ακτινοβολίας: Σε συγκεντρωτική μελέτη που πε-

ριλαμβάνει 5 σειρές (επιζώντες από ατομική βόμβα, παιδιά που ακτινοβολήθηκαν για τριχοφυτία κεφαλής ή υπερτροφικές αμυγδαλές και βρέφη που ακτινοβολήθηκαν για διόγκωση του θύμου αδένος) η συνάρτηση δόσης ακτινοβολίας και καρκίνου θυρεοειδούς στα παιδιά <15 ετών, ήταν γραμμική, ακόμη και από τα 0,1 Gy (Σχ. 6). Στις μεγαλύτερες δόσεις (>10 Gy) που δίνονται σε περιπτώσεις κακοήθειας, συχνά η αυξημένη επίπτωση του καρκίνου στο θυρεοειδή κάμπτεται, λόγω της κυτταροτοξικής επίδρασης της ακτινοβολίας και στο θυρεοειδή. Επίσης, η αυξημένη επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου μειώνεται σημαντικά όσο αυξάνεται η ηλικία έκθεσης και σχεδόν εκμηδενίζεται μετά την ηλικία των 30 ετών. Ο αυξημένος σχετικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια.



Σχήμα 6. Συνάρτηση δόσης ακτινοβολίας & καρκίνου θυρεοειδούς¹⁰

Η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ έκθεσης και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή, κυμαίνεται από 3-7 έως 40-50 χρόνια. Έχει διαπιστωθεί ότι μετά από έκθεση του θυρεοειδούς παιδιών και εφήβων σε εξωτερική ακτινοβολία αναπτύσσεται PTC σε ποσοστό >85% των καρκινωμάτων. Η συνηθέστερη μοριακή βλάβη που ανιχνεύεται στον καρκίνο θυρεοειδούς μετά από έκθεση σε ακτινοβολία είναι ο ανασυνδυασμός RET/PTC. Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία στη βιβλιογραφία ως προς τον τύπο RET/PTC που επάγεται από την ακτινοβολία. Από την εμπειρία του Chernobyl έχει διαπιστωθεί ότι αυτός αλλάζει με την πάροδο του χρόνου. Στις πιο πρώιμες περιπτώσεις παιδικού PTC στη Λευκορωσία ο κυρίαρχος ανασυνδυασμός ήταν το RET/PTC3. Μοριακοί έλεγχοι που έγιναν σε περιστατικά με μεγαλύτερη λανθάνουσα περίοδο (~10 έτη) έδειξαν επικράτηση του RET/PTC1. Προκύπτει συνεπώς το συμπέρασμα ότι ο ανασυνδυασμός RET/PTC3 ανιχνεύεται στα περιστατικά εκείνα που έχουν σχετικά μικρή λανθάνουσα περίοδο (5-10 έτη), ενώ δεν ευθύνεται για τα θυρεοειδικά καρκινώματα που εκδηλώνονται σε ενήλικες πολλά χρόνια μετά την

έκθεσή τους σε ακτινοβολία.

Μολονότι διαπιστώθηκε αυξημένη επιθετικότητα στα πρώιμα μετά το ατύχημα PTC (λεμφαδενικές ή πνευμονικές μεταστάσεις 69% και 20% αντίστοιχα), η πρόγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου στα παιδιά και τους εφήβους είναι εξαιρετική με θνητότητα, 0.5-2%. Παρόλα αυτά, η υψηλή (~30%) συχνότητα υποτροπής επιβάλλει την τακτική και αδιάλειπτη παρακολούθηση αυτών των ασθενών δια βίου.

Βιβλιογραφία αναφοράς

1. Alevizaki M et al. Thyroid 2009;19:749-54.
2. Cardis E et al. J Radiol Prot 2006;26:127-40.
3. Elisei R et al. JCEM 2010;95:1516-27.
4. Khan A et al. Thyroid 2010;20:795-801.
5. Kim SW et al. JCEM 2010;95:3693-700.
6. Nikiforova MN & Nikiforov YE. Thyroid 2009;19:1351-61.
7. Rivera M et al. Thyroid 2009;19:119-27.
8. Rhoden KJ et al. JCEM 2006;91:2414-23.
9. Sinnott B et al. Endocr Rev 2010;31:756-73.
10. Tronko MD et al. J Natl Cancer Inst 2006;98:897-903.
11. Vriens MR et al. Thyroid 2009;19:1343-9.
12. Wartofsky L. Hormones 2010;9:103-8.
13. Williams D. Oncogene 2009;27:S9-S18.
14. Xing M. Endocr Rev 2007;28:742-62.
15. Yu G-P et al. Thyroid 2010;20:465-73.

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. Το οικογενές μη-μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, ποια είναι σωστά;
α. αφορά το 35% των περιπτώσεων θηλώδους
β. συνυπάρχει με τη νόσο Cowden
γ. οφείλεται σε εξωτερική ακτινοβολία
δ. παρουσιάζεται σε δύο ή περισσότερους συγγενείς α' βαθμού
2. Η μετάλλαξη του γονιδίου BRAF, ποια είναι σωστά;
α. είναι χαρακτηριστική του θηλώδους
β. είναι χαρακτηριστική του θυλακιώδους
γ. κληρονομείται με το αυτόσωμο επικρατές πρότυπο
δ. σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση
3. Ο ανασυνδυασμός RET/PTC
α. είναι χαρακτηριστική του μυελοειδούς
β. βρίσκεται σε θηλώδη μετά από ακτινοβολία
γ. βρίσκεται στα θηλώδη
δ. χαρακτηρίζει όλα τα θυλακιοκυτταρικά καρκινώματα
4. Ο ανασυνδυασμός PAX8/PPARγ
α. βρίσκεται σε όλα τα θηλώδη
β. είναι χαρακτηριστικός του θυλακιώδους
γ. είναι χαρακτηριστικός του αμετάπλαστου
δ. βρίσκεται στην ενδημική βρογχοκήλη
5. Μετά το Chernobyl
α. αυξήθηκε η επίπτωση του παιδικού καρκίνου θυρεοειδούς
β. υπήρχε γραμμική συσχέτιση ακτινοβολίας & κινδύνου καρκίνου
γ. η πρόγνωση του παιδικού καρκίνου θυρεοειδούς είναι εξαιρετική
δ. όλα τα ανωτέρω

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά

β/δ,α/δ,γ,β,δ