



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Οικολογική μελέτη συσχέτισης επίπτωσης και θνησιμότητας του  
καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος με τα επίπεδα ατμοσφαιρικών  
ρύπων στην Ευρωπαϊκή Ένωση**

Γιαννούλα Ι. Ευανθία

Ειδικευόμενη Ιατρός Πυρηνικής Ιατρικής

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Ζαρογιάννης Σωτήριος, Επιβλέπων

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Χατζόγλου Χρύσα, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2015**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**Ecological study of the association of air pollution with the incidence as well as the mortality from thyroid cancer in the European Union**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη .....	5
Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα .....	6
Εισαγωγή.....	7
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Ενδοκρινείς αδένες .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Θυρεοειδής αδένας .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένος .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Ταξινόμηση και σταδιοποίηση.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Διαχείριση ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς αδένος .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Επιδημιολογικά στοιχεία .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Επίπτωση .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Θνησιμότητα .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3 Ανάλυση επιδημιολογικών χαρακτηριστικών .....</b>	<b>25</b>
<b>5. Προδιαθετικοί παράγοντες ανάπτυξης και εξέλιξης καρκίνου θυρεοειδούς αδένος.....</b>	<b>27</b>
<b>5.1 Ιοντίζουσα ακτινοβολία.....</b>	<b>27</b>
<b>5.2 Γενετική προδιάθεση.....</b>	<b>29</b>
<b>5.3 Καλοήθεις θυρεοειδικές παθήσεις .....</b>	<b>29</b>
<b>5.4 Διατροφή .....</b>	<b>30</b>
<b>5.5 Παχυσαρκία και φυσική άσκηση.....</b>	<b>31</b>
<b>5.6 Ορμονικοί και αναπαραγωγικοί παράγοντες .....</b>	<b>32</b>
<b>5.7 Περιβαλλοντικοί παράγοντες (εκτός της ιοντίζουσας ακτινοβολίας).....</b>	<b>32</b>
<b>6. Ατμοσφαιρική ρύπανση.....</b>	<b>34</b>
<b>6.1 Συσχέτιση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και καρκινογένεσης.....</b>	<b>36</b>
<b>6.2 Συσχέτιση ατμοσφαιρικής ρύπανσης &amp; καρκινογένεσης στον θυρεοειδή αδένος .....</b>	<b>36</b>

6.2.1 Ανθρωπογενείς ατμοσφαιρικοί ρύποι .....	36
6.2.2 Φυσικοί ατμοσφαιρικοί ρύποι .....	38
<b>7. Οικολογικές μελέτες</b> .....	41
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	43
<b>8. Σκοπός</b> .....	44
<b>8.1 Σκοπός και επιμέρους στόχοι της έρευνας</b> .....	44
<b>8.2 Διατύπωση των υπό έλεγχο υποθέσεων</b> .....	44
8.2.1 Κύρια υπόθεση .....	44
8.2.2 Επιμέρους ερωτήματα.....	44
<b>9. Μεθοδολογία έρευνας</b> .....	46
<b>9.1 Συλλογή δεδομένων</b> .....	46
9.1.1 Επίπτωση και Θνησιμότητα .....	47
9.1.2 Ατμοσφαιρικοί ρύποι .....	48
9.1.3 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.....	49
<b>9.2 Στατιστική ανάλυση</b> .....	53
<b>10. Αποτελέσματα</b> .....	56
<b>11. Συζήτηση</b> .....	73
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	79
<b>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ</b> .....	85

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί την 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. Η μελέτη παραγόντων κυρίως περιβαλλοντικών, που δυνητικά επηρεάζουν την εκδήλωση και την πρόγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου, όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση συνιστά ένα ερευνητικό πεδίο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, με δεδομένη την τεκμηριωμένη βιβλιογραφικά καρκινογόνο δράση της. Οι οικολογικές μελέτες παρατήρησης είναι κατάλληλες για την ανάδειξη συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης σε αέριους ρύπους και της εκδήλωσης και εξέλιξης του θυρεοειδικού καρκίνου.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρκίνο του θυρεοειδούς αδένου στις 27 χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) για τα έτη 1992, 2002, 2012.

**Μεθοδολογία:** Η προκειμένη μελέτη συνιστά αναλυτική, οικολογική μελέτη παρατήρησης. Για την πραγματοποίησή της διενεργήθηκε επιστάμενη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συλλογή δεδομένων από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των πληροφοριών. Ελέγχθηκαν οι τροποποιημένοι ως προς την ηλικία δείκτες θνησιμότητας και επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου για το έτος 2012 σε σχέση με τη μάζα αέριων ρύπων και παράλληλα η συγχυτική επίδραση κοινωνικοοικονομικών παραγόντων της ΕΕ για τα έτη 1992, 2002, 2012.

**Αποτελέσματα:** Από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε θετική συσχέτιση της επίπτωσης και της θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου με τα επίπεδα του benzo(k) fluoranthene [βένζο(k)φθοροανθένιο] και του Hg (υδραργύρου) της ατμόσφαιρας αντίστοιχα. Προκειμένου να μην προκύψει οικολογική πλάνη, αφενός τονίζεται ότι τα συμπεράσματα της μελέτης περιορίζονται και αφορούν τις χώρες που εξετάστηκαν για τα έτη 1992, 2002, 2012 και αφετέρου ελέγχεται η συγχυτική επίδραση κοινωνικοοικονομικών παραγόντων στη συσχέτιση που διαπιστώθηκε. Το υψηλό βιοτικό επίπεδο σχετίζεται θετικά με τους αυξημένους επιδημιολογικούς συντελεστές της νόσου, ωστόσο δεν διαφαίνεται συγχυτική επίπτωση στη σχέση του καρκίνου του θυρεοειδούς με την ατμοσφαιρική ρύπανση.

**Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος θυρεοειδούς, ατμοσφαιρική ρύπανση, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, επίπτωση, θνησιμότητα

## Abstract

**Introduction:** Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy and its incidence has continuously increased in the last decades all over the world, while the mortality of the disease is constant and comparatively low. Overdiagnosis, exposure to ionizing radiation and benign thyroid diseases are only some of the factors that may explain this trend. Therefore the study of environmental factors, potentially influencing the onset and prognosis of thyroid cancer, such as air pollution is a research field of great interest, given its documented literature carcinogenicity. Ecological observational studies are suitable for highlighting correlation between exposure to air pollutants and the onset and progression of thyroid cancer.

**Objective:** The aim of this study is to investigate the role of air pollution in the incidence as well as in mortality from cancer of the thyroid gland in 27 countries of the European Union (EU) for the years 1992, 2002, 2012.

**Methods:** The present study is an analytical, ecological, observational study. There were conducted a thorough literature review, data collection from online databases, statistical processing and analysis of information. This ecological study used age-adjusted incidence and mortality rates of thyroid cancer for the year 2012 with respect to air pollutants as well as socioeconomic confounding factors in the EU for the years 1992, 2002, 2012.

**Results:** Data analysis revealed a positive correlation between the incidence and mortality of thyroid cancer and levels of benzo(k) [benzo(k)fluoranthene] and Hg respectively. In order to avoid ecological fallacy, it is made clear that the conclusions of the study are limited and concern the countries examined for the years 1992, 2002, 2012. Moreover socioeconomic factors were examined as confounders. Although higher socioeconomic status was associated with increased incidence and mortality, no apparent confounding effect was detected in thyroid cancer's correlation to air pollution.

**Keywords:** thyroid cancer, air pollution, socioeconomic status, incidence, mortality

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί την κακοήθεια με την ταχύτερα αυξανόμενη επίπτωση των τελευταίων δεκαετιών, 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 νεοπλασμάτα και αν και ελάχιστη, παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ο ρόλος παραγόντων όπως η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, το ατομικό αναμνηστικό καλοήθων θυρεοειδικών παθήσεων ή η υπερδιάγνωση 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.

Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι αποτέλεσμα πολλαπλών ρυπογόνων παραγόντων που προέρχονται από φυσικές πηγές ή από την ανθρώπινη δραστηριότητα. Το είδος και οι συγκεντρώσεις των αέριων ρύπων ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και το χρόνο όπου πραγματοποιούνται οι μετρήσεις τους. Τα χημικά καρκινογόνα συνήθως επηρεάζουν συγκεκριμένα όργανα, στοχεύοντας στα επιθηλιακά κύτταρα (ή άλλου τύπου «ευάλωτες» κυτταρικές ομάδες) προκαλώντας είτε γενετική είτε επιγενετική βλάβη, παρεμβαίνοντας στη μεταγραφή ή τη μετάφραση του γονιδιώματός τους. Οι βλάβες αυτές και οι σωματικές μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα, είναι δυνατόν να επέλθουν με την άμεση εξωγενή έκθεση στους χημικούς παράγοντες (αέριους ρύπους) ή με την έμμεση ενεργοποίηση οδών μετάλλαξης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης χημικά επαγόμενου καρκίνου εξαρτάται αφενός από μη γενοτοξικές εξωγενείς και ενδογενείς εκθέσεις και παράγοντες (ορμόνες, ανοσοκαταστολή) και αφετέρου από την αθροιστική έκθεση στο ίδιο ή σε διαφορετικά καρκινογόνα. Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας έχει συνδέσει τεκμηριωμένα, τις συγκεντρώσεις συγκεκριμένων ρυπογόνων παραγόντων της ατμόσφαιρας με την εκδήλωση ορισμένου τύπου κακοηθειών. Σε ό,τι αφορά τον θυρεοειδικό καρκίνο ωστόσο, ελάχιστα είναι τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην εκδήλωση και την πρόγνωση του.

Σύμφωνα λοιπόν, κυρίως με πειραματικές και *in vitro* μελέτες η ομοιότητα του θυρεοειδούς αδένου 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, οι οποίοι έμμεσα, είναι δυνατόν να επάγουν την ανάπτυξη νεοπλασμάτων στον αδένου και να επηρεάσουν την εξέλιξή τους. Επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν την επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου σε ηφαιστειακές ζώνες, διαπιστώνουν αιτιώδη θετική συσχέτιση

με τις συγκεντρώσεις στοιχείων και ενώσεων που συνιστούν ατμοσφαιρικούς ρύπους και απελευθερώνονται ως αποτέλεσμα ηφαιστειακής δραστηριότητας ή άλλων γεωλογικών διεργασιών.

Προκειμένου να αναζητηθεί και να επιχειρηθεί, η τεκμηρίωση συσχέτισης μεταξύ επίπτωσης και θνησιμότητας των θυρεοειδικών κακοηθών νεοπλασμάτων και της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, κρίνεται κατάλληλη η διενέργεια οικολογικής μελέτης. Γενικώς οι γεωγραφικές οικολογικές μελέτες παρατήρησης θεωρούνται αξιόπιστες για τον έλεγχο αιτιωδών συσχετίσεων επιδημιολογικών δεικτών με έκθεση σε παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση νοσημάτων στον πληθυσμό. Ωστόσο πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο ενδεχόμενο να προκύψει οικολογική πλάνη. Η «επέκταση» των συμπερασμάτων των οικολογικών μελετών σε μικρότερους ή μεγαλύτερους πληθυσμούς σε σχέση με εκείνους που ελέγχθηκαν, ενέχει τον κίνδυνο λάθους. Επίσης σημαντικός είναι ο έλεγχος παραμέτρων με ενδεχόμενη τροποποιητική, συγχυτική δράση στην υπό μελέτη συσχέτιση, ο οποίος πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.

Σε αυτό το πλαίσιο και με δεδομένο ότι τα στοιχεία που είναι διαθέσιμα σχετικά με την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στον καρκίνο του θυρεοειδούς, στην Ευρώπη, είναι περιορισμένα, επιχειρείται η πραγματοποίηση οικολογικής μελέτης, ώστε να αναζητηθεί συσχέτιση των επιδημιολογικών δεικτών της νόσου με τα επίπεδα των αέριων ρύπων κατά τις τελευταίες 2 δεκαετίες. Με σκοπό να περιοριστεί το ενδεχόμενο οικολογικής πλάνης, εξετάζεται παράλληλα ο ρόλος κοινωνικοοικονομικών παραμέτρων που επιδρούν επίσης σε όλο τον πληθυσμό, ως συγχυτών στη συσχέτιση αυτή. Η πολυπαραγοντική φύση της καρκινογένεσης, η πληθώρα εξωγενών και ενδογενών παραγόντων που επιδρούν σε κάθε άτομο και ο διαφορετικός τρόπος με τον οποίο ανταποκρίνεται στην έκθεση σε αυτούς, καθιστά επιτακτική την ανάγκη εξατομικευμένης προσέγγισης των ασθενών και των αιτιών εκδήλωσης και εξέλιξης των παθήσεών τους. Παράλληλα όμως ενισχύεται η μελέτη νέων παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης και εξέλιξης νοσημάτων και ιδιαιτέρως κακοηθών νεοπλασμάτων και μάλιστα ακολουθώντας την πλέον άρτια μεθοδολογία, ώστε να οδηγήσει σε αξιόπιστα και ασφαλή συμπεράσματα.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Ενδοκρινείς αδένες

Οι ενδοκρινείς αδένες είναι αδενικοί σχηματισμοί οι οποίοι απελευθερώνουν ορμόνες. Ο όρος ορμόνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Starling το 1905 για να υποδηλώσει τις ουσίες που παράγονται από τα εξειδικευμένα κύτταρα των ενδοκρινών αδένων. Ο Starling αντιπαραθέτει τις δράσεις των ορμονών που εκκρίνονται απευθείας προς το αίμα (ενδοκρινής έκκριση) και μεταφέρονται με την κυκλοφορία στα διάφορα κύτταρα ή όργανα «στόχους» της ειδικής δράσης τους, με αυτές που εκκρίνονται εξωτερικά (εξωκρινής έκκριση). Ο όρος ορμόνη προερχόμενος από την Ελληνική φράση που σημαίνει «θέτω σε κίνηση», περιγράφει κατάλληλα τις δυναμικές δράσεις των ορμονών καθώς προκαλούν κυτταρικές απαντήσεις και ρυθμίζουν φυσιολογικές διαδικασίες μέσω μηχανισμών ανατροφοδότησης.[1] Ο ευρύς αυτός όρος έχει τη δυνατότητα να συμπεριλάβει όχι μόνο τις ουσίες που παράγονται από τους κλασσικούς ενδοκρινείς αδένες όπως ο θυρεοειδής, η υπόφυση, οι παραθυρεοειδείς, τα παγκρεατικά νησίδια, τα επινεφρίδια και οι γονάδες αλλά και εκείνες που παράγονται από ειδικές ομάδες κυττάρων ή από διάσπαρτα εξειδικευμένα κύτταρα όπως οι ιστικές ορμόνες του πεπτικού συστήματος, οι ορμόνες με νεφρική προέλευση όπως η ερυθροποιητίνη ή βιολογικά δραστικές ουσίες όπως οι προσταγλανδίνες και οι νευροδιαβιβαστές όπως η ακετυλοχολίνη. Η λειτουργία των ενδοκρινών αδένων χαρακτηρίζεται από στενή αλληλεξάρτηση με το νευρικό σύστημα και από την αυτορρύθμιση που παρουσιάζει η έκκρισή τους. Η έκκριση των ορμονών παρουσιάζει κυκλικές διακυμάνσεις με κυμαινόμενη χρονική διάρκεια και ρυθμίζεται με ειδικούς μηχανισμούς, τα συστήματα ή κυκλώματα παλίνδρομης ρυθμίσεως. [2] Οι φυσιολογικές λειτουργίες των ορμονών μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις γενικές κατηγορίες: (1) αύξηση και διαφοροποίηση, (2) διατήρηση της ομοιόστασης και (3) αναπαραγωγή. [3]

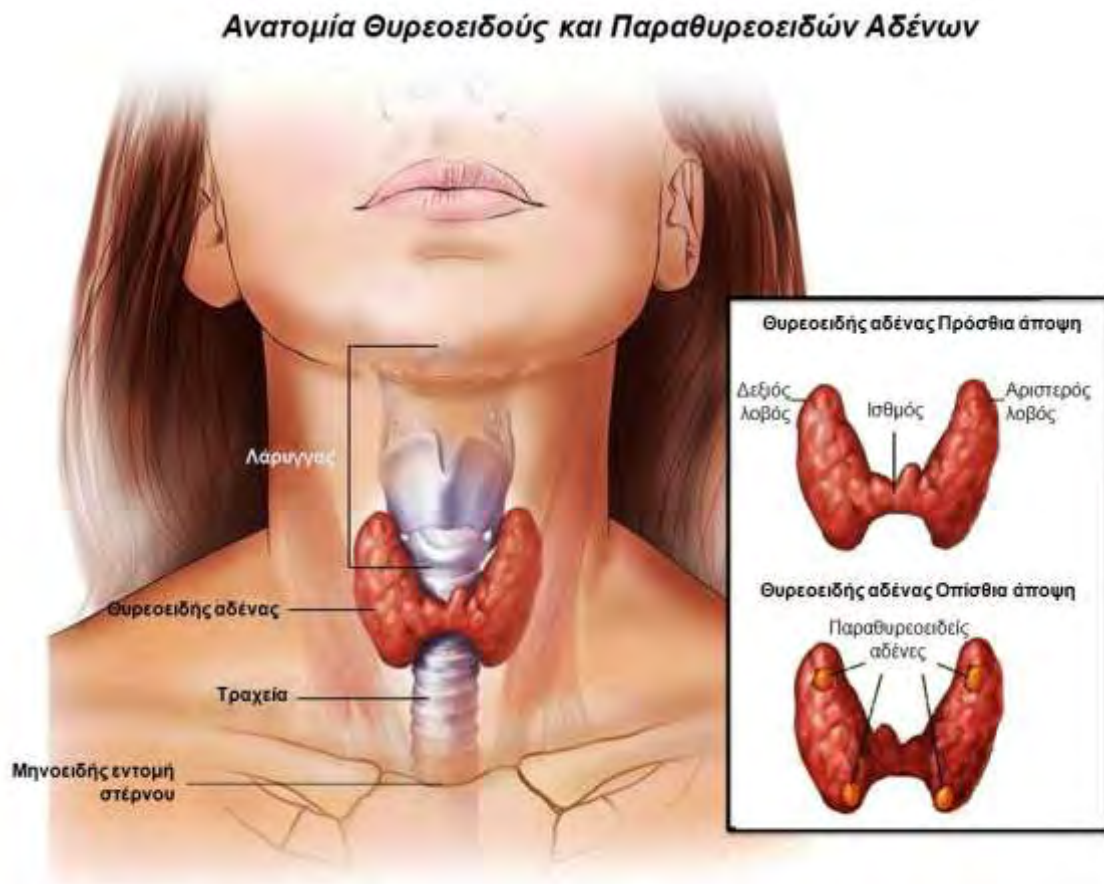
## 2. Θυρεοειδής αδέννας

Ο θυρεοειδής αδέννας αποτελεί έναν από τους μεγαλύτερους ενδοκρινείς αδένες του ανθρώπινου σώματος. Παράγει κυρίως δύο συγγενείς ορμόνες την 3,5,3',5'-λ-τετραϊωδοθυρονίνη ή θυροξίνη (T<sub>4</sub>) και την 3,5,3'-λ-τριωδοθυρονίνη (T<sub>3</sub>), για τη σύνθεση των οποίων απαραίτητη βασική ύλη είναι το ιώδιο. Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν μέσω πυρηνικών υποδοχέων στα κύτταρα στόχους, οι οποίοι είναι συνδεδεμένοι με ειδικές αλληλουχίες νουκλεοτιδίων σε γονίδια που υφίστανται αρνητική ή θετική παλίνδρομη ρύθμιση από τις ορμόνες αυτές. Οι θυρεοειδικές ορμόνες μεταξύ άλλων διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης και της αύξησης του οργανισμού, στην καρδιακή λειτουργία, επιδρούν στο γαστρεντερικό σύστημα και τη νεφρική λειτουργία και συμβάλλουν στη διατήρηση της θερμογονικής και μεταβολικής ομοιόστασης στον ενήλικο. Ο θυρεοειδής αδέννας φέρει επίσης τα παρακυστοειδή ή παραθυλακίωδη C-κύτταρα, τα οποία παράγουν καλσιτονίνη (CT) ένα 32-άμινο-πολυπεπίδιο, το οποίο εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Η έκκριση από τον θυρεοειδή αδέννα ελέγχεται κατά κύριο λόγο από τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) η οποία εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. [4]

Ο θυρεοειδής αδέννας (θυρεός = ασπίδα, και είδος = μορφή), βρίσκεται στο κατώτερο μέρος του τραχήλου, εκατέρωθεν και μπροστά από το δεύτερο και τρίτο χόνδρινο ημικρίκιο της τραχείας, μεταξύ του κρικοειδούς χόνδρου και της μηνοειδούς εντομής του στέρνου (Εικόνα 1). Φέρεται εν τω βάθει του στερνοθυρεοειδούς και του στερνοϋοειδούς μυός. Ο θυρεοειδής όπως περιγράφεται από τον Thomas Wharton το 1656, αποτελείται από δύο λοβούς οι οποίοι περιβάλλονται από μία κάψα σχηματιζόμενη από έλυτρο της προτραχειακής περιτονίας και συνδέονται μεταξύ τους με έναν ισθμό. Από τον ισθμό είναι δυνατόν να εκφύεται και τρίτος λοβός, ο πυραμοειδής. Ο αριστερός και ο δεξιός λοβός του θυρεοειδούς εκτείνονται προς τα κάτω εκατέρωθεν της τραχείας, συνήθως ως το επίπεδο του έκτου ημικρικού της και στα πλάγια του οισοφάγου. Φυσιολογικά έχει βάρος 12 έως 20 g, το μέγεθός του ποικίλει και έχει μαλθακή σύσταση.[5] Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα πλούσια αγγείωση και νεύρωση (Εικόνα 2). Τέσσερις παραθυρεοειδείς αδένες, οι οποίοι παράγουν την παραθορμόνη (PTH), εντοπίζονται στην οπίσθια περιοχή κάθε πόλου του θυρεοειδούς (Εικόνα 1).[6]

Ο θυρεοειδικός ιστός συγκροτείται από μεγάλο αριθμό κλειστών θυλακίων με διάμετρο 100-300 μm, τα οποία σχηματίζονται από μονόστιβη σφαιροειδή διάταξη του επιθηλίου. Ο αυλός του σφαιρικού θυλακίου περιέχει μία ιξώδη ουσία το κολλοειδές, ενώ το τοίχωμά του επενδύεται από κυβοειδή επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία εκφράζουν όλα τα χαρακτηριστικά των κυττάρων που συγχρόνως συνθέτουν, εκκρίνουν, απορροφούν και πέπτουν πρωτεΐνες. Το κολλοειδές περιέχει ως επί το πλείστον μία γλυκοπρωτεΐνη, τη θυρεοσφαιρίνη (hTG, High-sensitivity human thyroglobulin), η οποία είναι πρόδρομη δομή των θυρεοειδικών ορμόνων.[7] Τα θυρεοειδικά θυλακικά κύτταρα είναι πολωμένα: η βασικοπλάγια επιφάνειά τους εκτίθεται στη ροή του αίματος και μια κορυφαία επιφάνεια

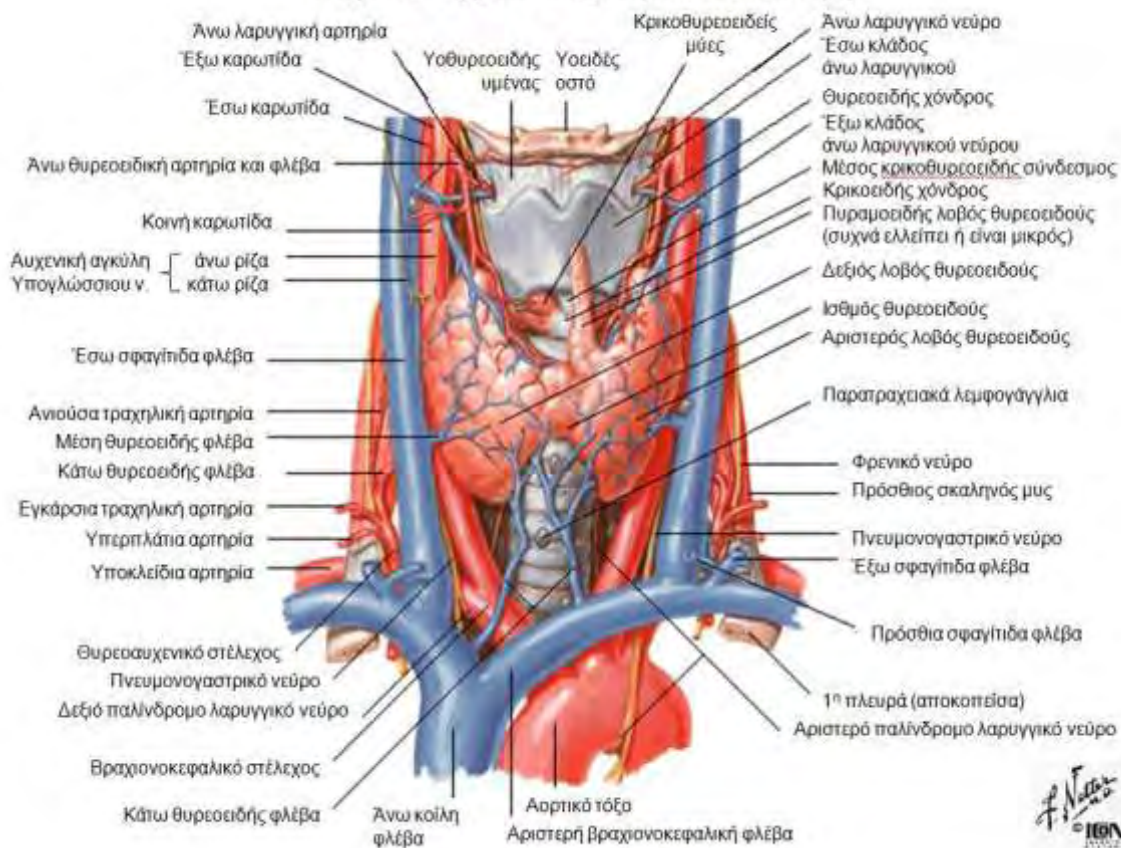
αντικρίζει τον θυλακικό αυλό. (Εικόνα 3) Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) συνδεόμενη με τον υποδοχέα της στη βασικοπλάγια επιφάνεια των θυλακικών κυττάρων, οδηγεί σε επαναρρόφηση της θυρεοσφαιρίνης από το θυλακικό αυλό και σε πρωτεόλυση μέσα στο κύτταρο για την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και την έκκρισή τους στην κυκλοφορία.[Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.3]



**Εικόνα 1:** Ανατομία θυρεοειδούς και παραθυρεοειδών αδένων.[8]

Ανατύπωση από: National Cancer Institute at the National Institutes of health: PDQ® Parathyroid Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/parathyroid/Patient/page1#figure\\_128\\_e](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/parathyroid/Patient/page1#figure_128_e). Accessed April 4, 2015.

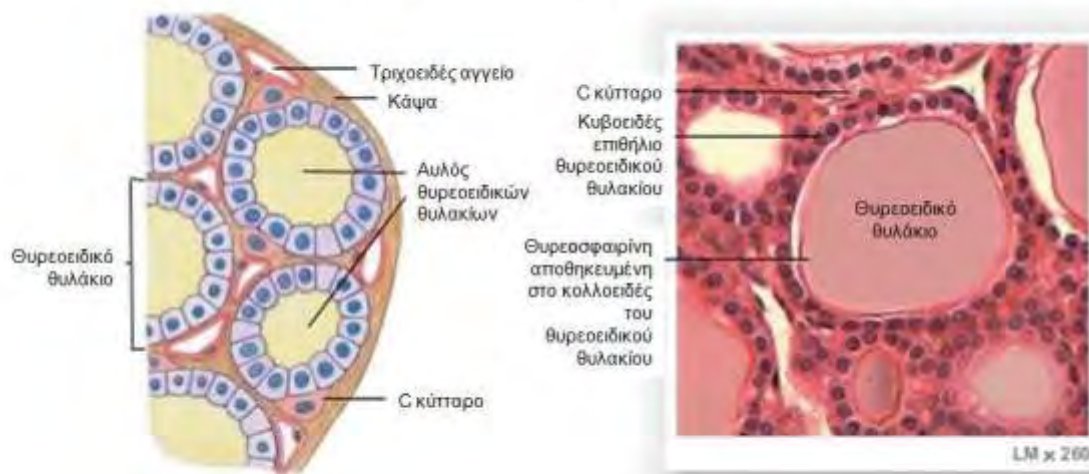
## Θυρεοειδής Αδένας: Πρόσθια Άποψη



**Εικόνα 2:** Θυρεοειδής αδένας: Πρόσθια άποψη[9]

Ανατύπωση από: Netter FH. Ανατομία του Ανθρώπου Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών. 3<sup>η</sup> Έκδοση, 1<sup>ος</sup> Τόμος, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2004: Εικόνα 70.

### Τομή θυρεοειδούς αδένος: Θυρεοειδικά θυλάκια



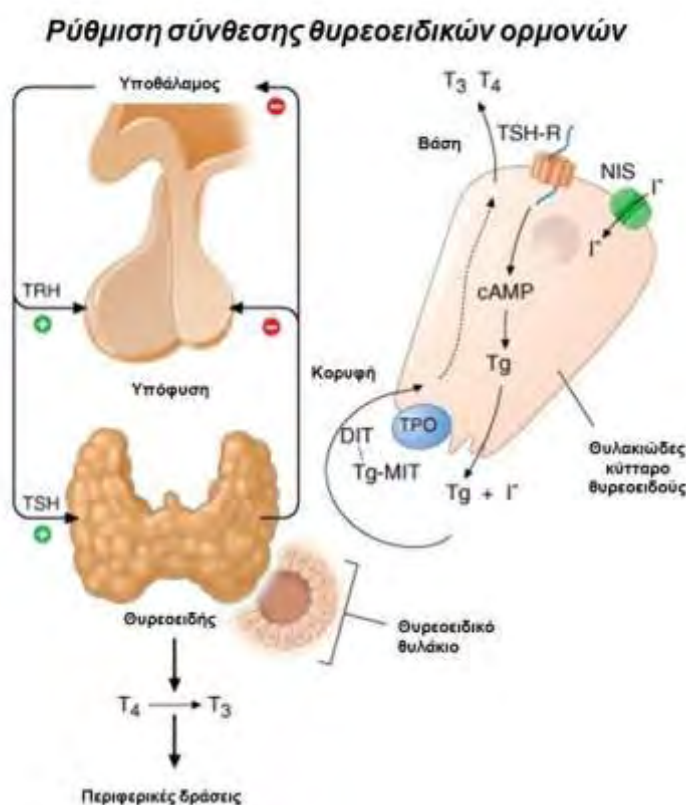
© 2012 Pearson Education, Inc.

**Εικόνα 3:** Φωτομικρογραφία (LM×260) τομής θυρεοειδούς αδένος. Θυρεοειδικά θυλάκια τα οποία επενδύονται με μονόστιβο επιθήλιο και περιέχουν κολλοειδές. [10]

Ανατύπωση από: © 2012 Pearson Education, Inc. Figure 18-10c. ATLAS: Plate 18c. Available at: <http://www.slideshare.net/gwrandall/ch-18lecturepresentation-25361075>. Accessed April 5, 2015.

Η TSH εκκρινόμενη από τα θυρεοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης διεγείρει αφενός την πρόσληψη του ιωδίου και την οργανοποίησή του και αφετέρου την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών από τη θυρεοσφαιρίνη με υδρόλυση της τελευταίας. Η TSH ρυθμίζει τη λειτουργία του αδένος μέσω του TSH-R (TSH-Receptor, υποδοχέας TSH), ενός επταδιαμεμβρανικού υποδοχέα που είναι συζευγμένος με πρωτεΐνη G (GPCR). Ο TSH-R συνδέεται με μία  $\alpha$  υπομονάδα της διεγερτικής G πρωτεΐνης ( $G_{SA}$ ) και ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή κυκλικού AMP. Ο θυρεοειδικός άξονας είναι ένα κλασικό παράδειγμα ενδοκρινικής κυκλικής ανάδρασης. Η υποθαλαμική TRH (Thyrotropin Releasing Hormone, ορμόνη απελευθέρωσης της TSH) διεγείρει την υποφυσιακή παραγωγή της TSH, η οποία με τη σειρά της διεγείρει τη σύνθεση και έκκριση της θυρεοειδικής ορμόνης. Οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν αναδραστικά αρνητικά για να αναστείλουν την παραγωγή της TRH και TSH. Το ρυθμιστικό αυτό σύστημα είναι εξαιρετικά ευαίσθητο. Όταν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα αυξηθούν, η TSH του ορού καταστέλλεται, ενώ όταν μειώνονται η έκκριση της TSH διεγείρεται επιδρώντας στην έκφραση του NIS (sodium-iodide symporter, συμμεταφορέας ιωδιούχου νατρίου) και οδηγώντας ανάλογα στην μειωμένη ή αυξημένη πρόσληψη του ιωδίου και συνεπώς στην διακοπή

ή στην έκκριση των  $T_3$  και  $T_4$  (Εικόνα 4). Στη ρύθμιση των θυρεοειδικών ορμονών συμμετέχουν επίσης αυξητικοί παράγοντες. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες αυτούς παράγονται τοπικά στο θυρεοειδή. Μεταξύ αυτών περιγράφονται ο ινσουλινομορφος I (IGF-I), ο επιδερμικός, ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ενδοθηλίνες και κυτοκίνες.[**Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**3]



**Εικόνα 4:** Θυρεοειδικός άξονας και ρύθμιση της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών. [11]

cAMP: Cyclic adenosine monophosphate, Κυκλική αδενική μονοφωσφατάση, DIT: 3-5-διωδοτυροσίνη,  $T_3$ :Triiodothyronine, 3,5,3'-λ-τριωδοθυρονίνη,  $T_4$ :Thiroxine, 3,5,3',5'-λ-τετραϊωδοθυρονίνη / θυροξίνη, TPO: Thyroid peroxidase, Θυρεοειδική υπεροξειδάση, Tg: thyroglobulin, Θυρεοσφαιρίνη, TRH : Thyreotropin Releasing Hormone, Ορμόνη απελευθέρωσης της TSH, TSH: Thyroid-stimulating hormone, Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, TSH-R:TSH-Receptor, Υποδοχέας TSH, MIT: 3-μονοϊωδοτυροσίνη, NIS: Sodium iodide symporter, Συμμεταφορέας ιωδιούχου νατρίου.

Ανατύπωση από: Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. McGraw Hill 2008. Available at: <http://dualibra.com/wp-content/uploads/2012/04/037800~1/Part%202015.%20Endocrinology%20and%20Metabolism/Section%20201.%20Endocrinology/335.htm>. Accessed April 5, 2015.

Η βασική ορμόνη που εκκρίνεται από τον θυροειδή σε ποσοστό 93% είναι η T<sub>4</sub> η οποία μεταφέρεται στους ιστούς με τη σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη (TBG, Thyroxine-binding globulin), την προλευκωματίνη TBPA (Thyroxine-binding prealbumin) και τις λευκωματίνες του πλάσματος όπου μετατρέπεται με αποϊωδίωση στην πιο μεταβολικά ενεργή T<sub>3</sub>. Η θυρεοσφαιρίνη (hTG, High-sensitivity human thyroglobulin) δεν εισέρχεται φυσιολογικά στην κυκλοφορία εκτός από παθολογικές καταστάσεις όπως θυροειδίτιδα ή καρκίνος του θυροειδούς. Με την είσοδό τους στα ιστικά κύτταρα οι T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> συνδέονται με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες και έτσι εναποθηκεύονται μέσα στο κύτταρο-στόχο στο οποίο θα ασκήσουν την επίδρασή τους.[4]



### **3. Κακοήθη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένου**

#### **3.1 Ταξινόμηση και σταδιοποίηση**

Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί τουλάχιστον οκτώ συστήματα ταξινόμησης του θυρεοειδικού καρκίνου, με κανένα ωστόσο, κοινώς αποδεκτό (Πίνακας 1). Ευρύτερης αποδοχής από τους International Union Against Cancer (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC), National Cooperative Cancer Network (NCCN) και American College of Surgeons (ACS), είναι το σύστημα κατά TNM (tumor-node-metastasis), προσαρμοσμένο βέβαια στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του θυρεοειδικού καρκίνου, η συμπεριφορά και η πρόγνωση του οποίου επηρεάζεται εκτός από τον ιστολογικό τύπο και από την ηλικία του ασθενή (Πίνακας 2).[12] Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης του θυρεοειδικού καρκίνου γίνεται με βάση την κλινική επιθετικότητα και κατά αύξουσα σειρά περιλαμβάνει τους καλά διαφοροποιημένους όγκους, το ογκοκυτταρικό και το μυελοειδές καρκίνωμα, ενώ τέλος ακολουθεί ο αδιαφοροποίητος αναπλαστικός τύπος καρκίνου του θυρεοειδούς. Στην κατηγορία των όγκων που χαρακτηρίζονται με τον ευρύ όρο καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς, εντάσσονται πλέον, με τη βελτιωμένη κατανόηση της βιολογίας τους, διάφοροι ιστολογικοί τύποι. Οι αρχικά περιγραφόμενοι τύποι περιελάμβαναν το θηλώδες, το θυλακίωδες και έναν μικτού τύπου όγκο με ιστολογικά χαρακτηριστικά και των δύο. Σύγχρονες μελέτες υποστηρίζουν πως οι μικτοί αυτοί όγκοι με θηλώδη στοιχεία, παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά και πρόγνωση με το θηλώδες καρκίνωμα. Κατόπιν τούτου, μικτοί θηλώδεις και θυλακίωδεις όγκοι εντάσσονται στην κατηγορία των θηλώδων καρκινωμάτων, ο θυλακίωδης υποτύπος των οποίων χαρακτηρίζεται από θυλακίωδη αρχιτεκτονική και θηλώδη συμπεριφορά. Μία άλλη κατηγορία καλά διαφοροποιημένου καρκίνου αποτελεί το καρκίνωμα Hurthle ή ογκοκυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο συνιστά το 3%-5% του συνόλου των όγκων αυτών, ενώ το 80%-85% αφορά σε θηλώδη και το 10%-15% σε θυλακίωδη καρκινώματα.[13]

Ο καλά διαφοροποιημένος και ο αναπλαστικός τύπος καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου εξορμούνται από τους δύο βασικούς τύπους παρεγχυματικών κυττάρων που συνιστούν το θυρεοειδικό ιστό, τα θηλώδη και θυλακίωδη κύτταρα. Από τα παραθυλακίωδη κύτταρα προέρχεται το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, ενώ τα λεμφοκύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα του αδένου είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη λεμφωμάτων και σαρκωμάτων αντίστοιχα. Από το σύνολο των νέων περιπτώσεων θυρεοειδικού καρκίνου περίπου το 90% αφορά σε καλά διαφοροποιημένο, 5% - 9% σε μυελοειδές, 1%-2% σε αναπλαστικό, 1%-3% σε λεμφώματα και λιγότερο από 1% σε σαρκώματα και άλλους σπάνιους όγκους.[14]

**Πίνακας 1** Συστήματα ταξινόμησης καλά διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς

<b>Σύστημα</b>	Κριτήρια
<b>AGES</b>	Age, grade of tumor, extent, size (ηλικία, στάδιο, έκταση, μέγεθος)
<b>AMES</b>	Age, metastases, extent, size (ηλικία, μεταστάσεις, έκταση, μέγεθος)
<b>MACIS</b>	Metastases, age, completeness of resection, invasion, size (μεταστάσεις, ηλικία, ολοκλήρωση εκτομής, διήθηση, μέγεθος)
<b>Ohio State</b>	Size, cervical metastases, multiplicity, invasion, distant metastases (μέγεθος, τραχηλικές μεταστάσεις, πολλαπλές εστίες, διήθηση, απομακρυσμένες μεταστάσεις)
<b>Sloan- Kettering</b>	Age, histology, size, extension, metastases (ηλικία, ιστολογικός τύπος, μέγεθος, έκταση, μεταστάσεις)
<b>NTCTS</b>	Size, multifocality, invasion, differentiation, cervical metastases, extracervical metastases (μέγεθος, πολυεστιακότητα, διήθηση, διαφοροποίηση, τραχηλικές μεταστάσεις, έξωτραχηλικές μεταστάσεις)
<b>TNM</b>	Size, extension, nodal metastases, distant metastases (μέγεθος, έκταση, λεμφαδενικές μεταστάσεις, απομακρυσμένες μεταστάσεις)

NTCTS, National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Society; TNM, tumor-node-metastases

Ανατύπωση από: Carling T, Udelsman R. Cancer of the Endocrine System. Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011:1457-72.[12]

**Πίνακας 2** Ταξινόμηση καρκίνου του θυρεοειδούς κατά TNM.

<b>Θηλώδεις και Θυλακιώδεις Καρκίνωμα (διαφοροποιημένο)</b>			
<i>Ασθενείς &lt; 45 ετών</i>			
<b>Στάδιο I</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M0
<b>Στάδιο II</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1
<i>Ασθενείς &gt; 45 ετών</i>			
<b>Στάδιο I</b>	T1	N0	M0
<b>Στάδιο II</b>	T2	N0	M0
<b>Στάδιο III</b>	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
<b>Στάδιο IVA</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
<b>Στάδιο IVB</b>	T4b	Οποιοδήποτε N	M0
<b>Στάδιο IVC</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1
<b>Μυελοειδές Καρκίνωμα (Όλες οι ηλικιακές ομάδες)</b>			
<b>Στάδιο I</b>	T1	N0	M0
<b>Στάδιο II</b>	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
<b>Στάδιο III</b>	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0

	T3	N1a	M0
<b>Στάδιο IVA</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
<b>Στάδιο IVB</b>	T4b	Οποιοδήποτε N	M0
<b>Στάδιο IVC</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1
<b>Αναπλαστικό Καρκίνωμα</b>			
<b>Όλα τα αναπλαστικά καρκινώματα θεωρούνται σταδίου IV</b>			
<b>Στάδιο IVAT4a</b>	<b>Οποιοδήποτε NM0</b>		
<b>Στάδιο IVBT4b</b>	<b>Οποιοδήποτε NM0</b>		
<b>Στάδιο IVC</b>	<b>Οποιοδήποτε T</b>	<b>Οποιοδήποτε NM1</b>	

Συστήνεται ξεχωριστή σταδιοποίηση για τα καλά διαφοροποιημένα (θηλώδη και θυλακιώδη), για τα μυελοειδή και τα αναπλαστικά καρκινώματα.

Ανατύπωση από: Deschler DG, Moore MG, Smith RV. Tumor Staging by Site/TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. 4<sup>th</sup> Edition. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los Angeles. Accessed April 6, 2015. Available at: <http://www.entnet.org/sites/default/files/ChapterThreeFINAL.pdf>. [15]

<b>Πίνακας 3</b> Ερμηνεία συστήματος TNM για τον καρκίνο του θυρεοειδούς.	
<b>Πρωτοπαθής Όγκος (T)</b>	
<b>TX</b>	Δεν προσδιορίζεται
<b>T0</b>	Χωρίς ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
<b>T1</b>	Όγκος με μέγιστη διάμετρο <2cm που περιορίζεται εντός του θυρεοειδή
<b>T1a</b>	Όγκος με μέγιστη διάμετρο <1cm που περιορίζεται εντός του θυρεοειδή
<b>T1b</b>	Όγκος με μέγιστη διάμετρο <2cm, >1cm που περιορίζεται εντός του θυρεοειδή
<b>T2</b>	Όγκος με μέγιστη διάμετρο <4cm, >2cm που περιορίζεται εντός του θυρεοειδή
<b>T3</b>	Όγκος με μέγιστη διάμετρο <4cm, που περιορίζεται εντός του θυρεοειδή και οποιοσδήποτε όγκος με ελάχιστη εξωθυρεοειδική επέκταση
<b>T4a</b>	Σχετικά προχωρημένη νόσος Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους, με επέκταση πέρα από τη θυρεοειδική κάψα, σε υποδόριους μαλακούς ιστούς, λάρυγγα, τραχεία, οισοφάγο, κάτω λαρυγγικό νεύρο
<b>T4b</b>	Πολύ προχωρημένη νόσος Ο όγκος διηθεί την προσπονδυλική περιτονία, ή προσβάλλει την καρωτίδα ή τα μεσοθωράκια αγγεία
<b>Όλα τα αναπλαστικά καρκινώματα θεωρούνται T4 όγκοι</b>	
<b>T4a</b>	Ενδοθυρεοειδικό αναπλαστικό καρκίνωμα
<b>T4b</b>	Αναπλαστικό καρκίνωμα με εξωθυρεοειδική επέκταση
<b>Τοπική Λεμφαδενική Νόσος (N)</b>	
<b>NX</b>	Δεν προσδιορίζεται
<b>N0</b>	Χωρίς μετάσταση σε τοπικούς λεμφαδένες
<b>N1</b>	Τοπική λεμφαδενική μεταστατική νόσος
<b>N1a</b>	Λεμφαδενική μεταστατική νόσος έως το επίπεδο VI (προτραχειακά, παρατραχειακά, και προλαρυγγικά )

<b>N1b</b>	Μεταστατική νόσος σε ομόπλευρους, αμφοτερόπλευρους ή ετερόπλευρους τραχηλικούς(Επίπεδα I, II, III, IV και V) ή οπισθοφαρυγγικούς, ή ανώτερους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (Επίπεδο VII) (Εικόνα 2.)
<b>Απομακρυσμένες μεταστάσεις</b>	
<b>M0</b>	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
<b>M1</b>	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Όλες οι κατηγορίες των όγκων που περιλαμβάνονται στην ταξινόμηση υποδιαιρούνται σε: (s) συμπαγείς όγκους και (m) πολυεστιακούς όγκους. Η τοπική λεμφαδενική μεταστατική νόσος, περιλαμβάνει τις εξής ομάδες λεμφαδένων: κεντρικού τραχηλικού διαμερίσματος, πλάγιου τραχηλικού, και ανώτερου μεσοθωρακίου.[15]

Ανατύπωση από: Deschler DG, Moore MG, Smith RV. Tumor Staging by Site TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. 4<sup>th</sup> Edition. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los Angeles. Accessed April 6, 2015. Available at: <http://www.entnet.org/sites/default/files/ChapterThreeFINAL.pdf>.

### 3.2 Διαχείριση ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς αδένου

Η πλειονότητα των θυρεοειδικών καρκινωμάτων εκδηλώνονται ως όζοι, οι οποίοι διαπιστώνονται είτε από τον ίδιο τον ασθενή, είτε από κλινικό έλεγχο, είτε βεβαίως από τυχαίο απεικονιστικό έλεγχο. Η κλινική σημασία της αξιολόγησης των θυρεοειδικών όζων είναι θεμελιώδης και έγκειται στην ανάγκη αποκλεισμού κακοήθειας, η οποία αποτελεί το 4 – 6.5% του συνόλου των όζων. Οι μη ψηλαφητοί όζοι έχουν την ίδια πιθανότητα να είναι κακοήθεις με τους όζους που ψηλαφώνται. Ως εκ τούτου κρίνεται απαραίτητη η βασική εκτίμηση και περιλαμβάνει ένα αναλυτικό ιστορικό, κλινική εξέταση και μέτρηση της TSH. Επίσης σημαντική είναι η διενέργεια υπερηχογραφικής εξέτασης τραχήλου η οποία παρέχει πληροφορίες σχετικά με την παρουσία επιπλέον όζων, των υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών αυτών καθώς και λεμφαδενοπάθειας. Η βιοψία με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA, Fine Needle Aspiration) είτε υπό ψηλαφητική είτε υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο για την αξιολόγηση των θυρεοειδικών όζων, καθορίζοντας ουσιαστικά τους ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Για ειδικές περιπτώσεις όπως η οπίσθια θέση όζου, η χρήση υπερηχογραφικής καθοδήγησης είναι η απόλυτα ενδεδειγμένη, για την αποφυγή μη διαγνωστικών ή ψευδώς αρνητικών κυτταρολογικών αποτελεσμάτων. Μολονότι το σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς αποτελεί τη μοναδική απεικονιστική μέθοδο για τον προσδιορισμό της λειτουργικότητας των θυρεοειδικών όζων, η χρήση του πλέον έχει περιοριστεί καθώς ο υψηλής ευκρίνειας υπερηχογραφικός έλεγχος υπερτερεί σε ότι αφορά την απεικόνιση των ανατομικών δομών. Ο ρόλος του σπινθηρογραφήματος όμως είναι πολύ σημαντικός για τις περιπτώσεις όπου τα επίπεδα της TSH είναι χαμηλά. Επίσης χρήσιμος είναι στις

περιπτώσεις πολυοζώδους βρογχοκήλης καθώς μπορεί να καταδείξει όζους υπολειπόμενου θυρεοειδικού ιστού και να μας κατευθύνει ως προς το ποιού χρήζουν βιοψίας με FNA.[16]

Η πρωταρχική θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς είναι η χειρουργική επέμβαση. Καθοριστική σημασία για την έκβαση κάθε περίπτωσης έχει - πέρα των προγνωστικών παραγόντων - η επιλογή του κατάλληλου χειρουργού και της έκτασης που θα αφαιρεθεί, καθώς δεν υπάρχουν ακόμη προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να μας καθοδηγούν στην επιλογή της καταλληλότερης χειρουργικής επέμβασης. Μολαταύτα ένας σημαντικός όγκος στοιχείων αποδεικνύει και προτείνει τη διενέργεια ολικής ή σχεδόν ολικής θυρεοειδεκτομής σε ασθενείς με θηλώδες και θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ανάλογα με τα προεγχειρητικά και τα διεγχειρητικά ευρήματα που διαπιστώνει ο χειρουργός, επιλέγει και τους ανάλογους χειρουργικούς χειρισμούς, τόσο όσον αφορά την έκταση του θυρεοειδικού ιστού όσο και των ομάδων και του αριθμού των λεμφαδένων που θα αφαιρέσει. Βεβαίως στην τελική επιλογή παίζουν σημαντικό ρόλο το στάδιο της νόσου, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός κακοήθειας, η ηλικία, η κλινική κατάσταση του ασθενούς καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να δημιουργήσει μια λιγότερο ή μια περισσότερο εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση.[17]

Η χορήγηση θεραπευτικής δόσης ραδιενεργού ιωδίου συνιστά σημείο αντιπαραθέσεων στη διεθνή βιβλιογραφία σε ό,τι αφορά τις περιπτώσεις και τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να εφαρμόζεται.[ 18 ] Εξασφαλίζει την εκλεκτική ακτινοβόληση θυρεοειδικού κολοβώματος, μικροσκοπικού διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς, ανεγχείρητων ή ατελώς εκταμηθεισών εστιών διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκίνου, υποτροπιάζοντος καρκίνου, λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων.[ 19 ] Περίπου 25% έως 50% των ασθενών με προχωρημένο θυρεοειδικό καρκίνο παρουσιάζουν ανοχή στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Η πενταετής και δεκαετής επιβίωση είναι δυνατόν να μειωθεί σε <50% και <10%, αντίστοιχα. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη για συστηματικές θεραπείες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ταχέως επιδεινούμενη νόσο. Οι θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς αυτούς περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη ή σισπλατίνη, παρηγορητική εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT, External Beam Radiotherapy), στοχευμένες μοριακές θεραπείες (οδός MAPK, RAS/RAF, mTor/PI3K/AKT, RET, p53), και συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές.[12]

## 4. Επιδημιολογικά στοιχεία

### 4.1 Επίπτωση

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. 57% των νέων περιπτώσεων καρκίνου, 65% των θανάτων από τη νόσο και το 48% των ασθενών που ζούσαν με κακοήθεια, διαπιστώθηκαν σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες. 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 γυναίκες. 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.[20]

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς, ένα σχετικά σπάνιο κακοήθες 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, όπως αναφέρθηκε 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). Αναλυτικά 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 Νότιο 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. [21] Όπως διαπιστώνεται η τάση που παρουσιάζει ο θυρεοειδικός καρκίνος δεν ακολουθεί την αντίστοιχη των υπόλοιπων κακοηθών νεοπλασμάτων που

καταγράφεται παγκοσμίως, στοιχείο που καθιστά ιδιαίτερα ενδιαφέρονσα την αναζήτηση των αιτιών και των διαφοροποιήσεων του καρκίνου του θυρεοειδούς.

Στην αναδρομική μελέτη που πραγματοποίησαν οι Davies και Welch 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. [22]

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα συμπεράσματα των Cramer και συνεργατών στην προσπάθειά τους να αναλύσουν την αυξητική τάση που παρουσιάζει η επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου και να συμπληρώσουν την μελέτη των Davies και Welch, 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 ενδιαφέρονσα 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. [23] Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγουν οι πλέον πρόσφατες μελέτες όπως εκείνη των Chen και συνεργατών, σε αντίθεση με παλαιότερες, που υποστήριζαν πως η παρατηρούμενη αύξηση στην επίπτωση του καρκίνου, αφορά μικρού μεγέθους συχνά υποκλινικούς όγκους, την οποία απέδιδαν στην υπερδιάγνωση. Τα νέα δεδομένα καθιστούν επιτακτική την ανάγκη διερεύνησης παραγόντων κυρίως περιβαλλοντικών που είναι υπεύθυνοι για αυτή την αύξηση.[24] Τέλος η μεγαλύτερη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου διαπιστώνεται από τον Cramer στην Καυκάσια φυλή και στις Αφρο-Αμερικάνες γυναίκες, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τους Aschebrook-Kilfoy και συνεργάτες για να υπογραμμίσει επίσης τη μεγάλη σημασία διερεύνησης παραγόντων κινδύνου που επάγουν την εκδήλωση της νόσου.[25]

## 4.2 Θνησιμότητα

Η θνησιμότητα από κακοήγη 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.[20]

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 κακοήγη 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 ανθρωπόετη και για τους άνδρες 0,1 έως 0,7 ανά 100.000 ανθρωπόετη αντίστοιχα, για την περίοδο που εξετάζουν οι Kilfoy και συνεργάτες.[21]

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. [26]

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος, 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, θυλακιδώδες και μυελοειδές καρκίνωμα, σταδίων I και II, 93% για ασθενείς με σταδίου III θηλώδες καρκίνωμα και 71% για ίδιου σταδίου θυλακιδώδες. Περί το 50% υπολογίστηκε η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς με σταδίου IV καλά διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς και αντίστοιχα 28% για σταδίου IV μυελοειδή καρκινώματα. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με



αναπλαστικού τύπου (αδιαφοροποίητο) καρκίνο θυρεοειδούς είναι 7%, όπως υπολογίστηκε σε πληθυσμό που διαγνώστηκε μεταξύ 1985 και 1991.[27]

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 επαληθεύουν 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.[28]

### **4.3 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 ο Μαγνητικός Τομογράφος κατά 55% και 125% αντίστοιχα μεταξύ των ετών 1991 και 2005 στον Καναδά, συνέβαλε στη διάγνωση πολλών περιπτώσεων υποκλινικής κακοήθους θυρεοειδικής νόσου. 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.[ 29 ] Συνεπώς, είναι αναμενόμενα, υψηλότερα ποσοστά της νόσου σε πληθυσμούς με αυξημένο βιοτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, ως αποτέλεσμα της μεγαλύτερης πρόσβασης σε ιατροφαρμακευτική περίθαλψη.[30]

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.[23, 24] 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.[25, 28, 31] 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.

## **5. Προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης και εξέλιξης καρκίνου θυρεοειδούς αδένου**

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.

### **5.1 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 αλυσού 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 όγκου.[32]

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.[33] Η λανθάνουσα περίοδος μετά την έκθεση κυμαίνεται μεταξύ 3-5 έτη.[34] Ωστόσο ακόμη και μετά από 40 έτη ο σχετικός κίνδυνος παραμένει υψηλός συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.[35]

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.[36] 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  $^{131}\text{I}$  καθώς και η ακτινοθεραπεία όγκων κεφαλής τραχήλου έχουν ενοχοποιηθεί επίσης για τη δευτερογενή εκδήλωση καρκίνου του θυρεοειδούς.[26]

Η ακτινοευαισθησία του θυρεοειδούς είναι ιδιαίτερα αυξημένη κατά την παιδική και νεαρή ηλικία. Το αποτέλεσμα του πυρηνικού ατυχήματος στο Chernobyl (όπου  $1,7 \times 10^{18} \text{Bq } ^{131}\text{I}$  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.[37] 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.[33] Μάλιστα σύμφωνα με μελέτη κόορτις των Brenner και συνεργατών οι περιπτώσεις θυρεοειδικού καρκίνου που οφείλονται σε έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία εξακολουθούν να παρατηρούνται 2 δεκαετίες μετά το πυρηνικό ατύχημα του 1986.[38]

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 στην πραγματοποίηση οικολογικής μελέτης με την οποία επιχείρησαν να καταδείξουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ραδονίου και της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς.[39]

## 5.2 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 επικρατή 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 εξόνια 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.[40]

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 φωσφατιδυλνινοσιτολ-3 κινάσης (PI3K), στον πυρηνικό παράγοντα -kB (NF-kB), στην πρωτεΐνη RASSF1, στα STE20, MST1, FOXO3, WNT-b-κατενίνη, στον παράγοντα HIF1α και στα μονοπάτια του υποδοχέα της TSH. Οι μεταλλάξεις στην MAPK οδηγούν στην ανάπτυξη κυρίως θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς ενώ η ενεργοποίηση της PI3K/AKT 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.[41]

Η V600E μετάλλαξη στο BRAF ογκογονίδιο απαντάται συχνά στο θηλώδες καρκίνωμα. Στην αναδρομική πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποίησαν οι Huang και συνεργάτες κατάφεραν να συσχετίσουν την παρουσία της μετάλλαξης με αυξημένη θνητότητα από τη νόσο.[41] Ενώ οι Han και συνεργάτες κατέδειξαν συγκριτικά αυξημένη πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων ήτοι επιθετικότερη νόσο και δυσμενέστερη πρόγνωση, σε ασθενείς με κλασσικού τύπου θηλώδες καρκίνωμα, παρουσία της μετάλλαξης.[42]

## 5.3 Καλοήθεις θυρεοειδικές παθήσεις

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 <sup>131</sup>I) σε θεραπεία υποκατάστασης – καταστολής με λεβοθυροξίνη (L-T<sub>4</sub>). 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.[43]

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα με συχνότερη μορφή αυτής την 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.[44]

Η βρογχοκίλη 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 βρογχοκίλη 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. [16] Απάντηση στο ερώτημα επιχειρεί να δώσει πρόσφατη μετα-ανάλυση η οποία αποφαινεται πως τα κακοήθη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς είναι συχνότερα σε ασθενείς με μονήρεις όζους[45].

## 5.4 Διατροφή

Τα θυλακίωδη 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.[45]

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.[45]

### **5.5 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, B.M.I.), με ιδανικά όρια μεταξύ 18.5 και 24.9. Τα άτομα με B.M.I. 30 ή μεγαλύτερο θεωρούνται παχύσαρκα. Η παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί ως πολυπαραγοντικό σύνδρομο υπεύθυνο για την πρόκληση και επιδείνωση παθήσεων όπως η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, 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.[46] 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 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.[47] Η Me-Can στην απόπειρά της να προσεγγίσει τον μηχανισμό επίδρασης της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκίνου, καταλήγει πως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια (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 κι 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.[48]

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 κακοηθών νεοπλασμάτων στον αδένα, χωρίς να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τον τρόπο που αυτή επιδρά ανάλογα με τη διάρκειά της και τη θερμιδική κατανάλωση.[45]

## **5.6 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 κηήσεις και η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών δισκίων σχετίστηκε με αύξηση του μεγέθους του αδένα και αύξηση των επιπέδων  $T_4$  και  $T_3$  ορμονών ως αποτέλεσμα μεγαλύτερης συγκέντρωσης 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 εξετάζονται μεταξύ άλλων το ιστορικό εμμήνου ρύσεως των γυναικών, κηήσεων, 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 κηήσης. Τέλος διαπιστώθηκαν μειωμένα ποσοστά καρκίνου στον αδένα σε γυναίκες που έλαβαν αντισυλληπτική αγωγή, χωρίς να υπάρχει σαφής συσχέτιση με τη διάρκεια της αγωγής.[49]

## **5.7 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), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB) και τους πολυαλογονωμένους αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAHs), 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 αδένος στον άνθρωπο. Αξίζει επίσης να αναφερθεί η αυξημένη επίπτωση της νόσου σε περιοχές πλησίον ηφαιστειών, όπου βρίσκεται υπό μελέτη η πιθανή συσχέτισή της με τις υψηλές συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα και άλλες ενώσεις που απαντώνται σε αυτές.[26, 50] Ακολούθως θα εξεταστούν οι ατμοσφαιρικοί ρύποι που σχετίζονται με κακοήθη νεοπλασμάτα και τους μηχανισμούς με τους οποίους ενδεχομένως επηρεάζουν την επίπτωση και τη θνησιμότητα του θυρεοειδικού καρκίνου.

## 6. Ατμοσφαιρική ρύπανση

### 6.1 Συσχέτιση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και καρκινογένεσης

Ήδη από τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα παρατηρήθηκε ασυνήθης αύξηση της επίπτωσης των κακοηθών νεοπλασμάτων σε πληθυσμιακές ομάδες που ασκούσαν ορισμένα επαγγέλματα. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στη μελέτη, αρχικά σε πειραματόζωα, της επίπτωσης χημικών στοιχείων και ενώσεων στην εκδήλωση καρκίνου, για να επιβεβαιωθεί από έρευνες σειράς και ασθενών-μαρτύρων, με τις οποίες διαπιστώθηκε η τάση εκδήλωσης κακοηθειών ανά γεωγραφική περιοχή και ανάλογα με την έκθεση σε ορισμένους παράγοντες. Σήμερα είναι γνωστό ότι η εκδήλωση κακοηθών νεοπλασμάτων είναι αποτέλεσμα όχι μόνο φυσικών, βιολογικών και κοινωνικών παραγόντων αλλά και εξαιτίας της έκθεσης σε χημικούς παράγοντες σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους. [51]

Τα χημικά καρκινογόνα συνήθως επηρεάζουν συγκεκριμένα όργανα, στοχεύοντας στα επιθηλιακά κύτταρα (ή άλλου τύπου «ευάλωτες» κυτταρικές ομάδες) προκαλώντας είτε γενετική είτε επιγενετική βλάβη, παρεμβαίνοντας στη μεταγραφή ή τη μετάφραση του γονιδιώματός τους. Οι βλάβες αυτές και οι σωματικές μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα, είναι δυνατόν να επέλθουν με την άμεση εξωγενή έκθεση στους χημικούς παράγοντες ή με την έμμεση ενεργοποίηση οδών μετάλλαξης, όπως προκύπτει από την έκθεση σε οξειδία του αζώτου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης χημικά επαγόμενου καρκίνου εξαρτάται αφενός από μη γενοτοξικές εξωγενείς και ενδογενείς εκθέσεις και παράγοντες (ορμόνες, ανοσοκαταστολή) και αφετέρου από την αθροιστική έκθεση στο ίδιο ή σε διαφορετικά καρκινογόνα. [52] Τα περισσότερα χημικά καρκινογόνα αρχικά υποβάλλονται σε μεταβολική ενεργοποίηση από το κυτόχρωμα P450 ή άλλες μεταβολικές οδούς, έτσι ώστε να αντιδράσουν με το DNA ή / και να τροποποιήσουν επιγενετικούς μηχανισμούς. Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι μεταβολικά ένζυμα αλληλεπιδρούν με παράγοντες μεταγραφής που εμπλέκονται στη ρύθμιση άλλων μεταβολικών και αντιοξειδωτικών ενζύμων, οδηγώντας σε καρκινογένεση. Το DNA θεωρείται ο τελικός στόχος για τις περισσότερες καρκινογόνες ουσίες, οι οποίες δρουν είτε προκαλώντας μεταλλάξεις ή χρωμοσωμικές αλλαγές είτε μέσω επιγενετικών επιδράσεων όπως αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA και τη γονιδιακή μεταγραφή. Οι δράσεις αυτές αναγνωρίζονται σε χημικούς ρυπαντές της ατμόσφαιρας και επαληθεύουν την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην επίπτωση και τη θνησιμότητα των κακοηθών νεοπλασμάτων. [53]

Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι αποτέλεσμα πολλαπλών ρυπογόνων παραγόντων που προέρχονται από φυσικές πηγές ή από την ανθρώπινη δραστηριότητα. Οι μεταφορές, η βιομηχανία, η παραγωγή ενέργειας, η καύση της βιομάζας, η οικιακή θέρμανση συνιστούν μεταξύ άλλων τις κυρίαρχες ανθρωπογενείς πηγές ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Το είδος και οι συγκεντρώσεις των αέριων ρύπων ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και το χρόνο, γεγονός που αποδεικνύει τη μεγάλη σημασία όχι μόνο των πηγών ρύπανσης αλλά και μεταβολών στην ατμόσφαιρα όπως η οξείδωση και

οι εναλλαγές του καιρού. Διάφορες προσεγγίσεις έχουν επιχειρηθεί για τον προσδιορισμό των επιπέδων ατμοσφαιρικής ρύπανσης από διαφορές χώρες. Μάλιστα σε ορισμένες από αυτές έχουν εγκαθιδρυθεί δίκτυα παρακολούθησης και καταγραφής πρωτογενών και δευτερογενών ρύπων όπως τα αιωρούμενα σωματίδια (PM 10, PM 2.5), τα οξειδία του θείου, τα οξειδία του αζώτου, το όζον, ο μόλυβδος, το κάδμιο, το αρσενικό, το νικέλιο, πτητικά οργανικά συστατικά, μονοξείδιο και διοξείδιο του άνθρακα και άλλα. Οι συγκεντρώσεις ειδικά των αιωρούμενων σωματιδίων, συνιστούν δείκτη της ατμοσφαιρικής ρύπανσης με διακυμάνσεις από 10 έως 100μg/m<sup>3</sup> παγκοσμίως. Τα επίπεδα μόλυνσης της ατμόσφαιρας στη Δυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική έχουν σημειώσει σχετική μείωση ήδη από τα τέλη του 20<sup>ου</sup> αιώνα, παρατηρείται όμως αύξηση στις ραγδαία βιομηχανοποιούμενες χώρες κυρίως της Ασίας. Ενδεικτικό είναι ότι στις χώρες αυτές τα επίπεδα των αιωρούμενων σωματιδίων είναι συστηματικά και κατά πολύ αυξημένα συγκριτικά με τα όρια που θέτουν ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (W.H.O.) και οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την ποιότητα του αέρα. Ο W.H.O και η Παγκόσμια Εταιρία Ερεύνης του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, I.A.R.C.) ταυτοποίησαν την ατμοσφαιρική ρύπανση ως δυνητικά καρκινογόνα για τον άνθρωπο, βασισμένοι στην τεκμηριωμένη και συστηματική επιστημονική έρευνα σε πειραματικά μοντέλα και ανθρώπους.[54]

Ειδικά για τα κακοήθη νεοπλάσματα του πνεύμονα έχει αποδειχθεί η καρκινογόνος επίπτωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, μέσα από σειρά μελετών κοόρτις και ασθενών – μαρτύρων, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν εκατομμύρια ασθενών από την Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Ασία. Με πλέον εμπειριστατωμένη την συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ESCAPE των Raaschou-Nielsen και συνεργατών διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση του κινδύνου για εκδήλωση καρκίνου του πνεύμονα και της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και κυρίως των συγκεντρώσεων των αιωρούμενων σωματιδίων.[55] Ανάλογα, στην μετα-ανάλυση που πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα του Hamra, αποδεικνύεται η συσχέτιση της νόσου με τα επίπεδα των οξειδίων του αζώτου στην ατμόσφαιρα.[ 56 ] Στην πλειοψηφία αυτών των μελετών για την εκτίμηση της συσχέτισης χρησιμοποιούνται δείκτες έκθεσης στους ρυπογόνους παράγοντες. Μεταξύ των δεικτών περιλαμβάνονται μεταλλάξεις στο DNA, χρωμοσωμικές μεταβολές, μικροπυρηνικές και οξειδωτικές βλάβες σε νουκλεοτιδικές βάσεις και μεταβολές μεθυλίωσης.

Επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έχουν συνδέσει τις συγκεντρώσεις συγκεκριμένων ρυπογόνων παραγόντων της ατμόσφαιρας με την εκδήλωση ορισμένου τύπου κακοηθειών. Σε αυτά τα πλαίσια η έκθεση σε βενζόλιο συσχετίστηκε με αιματολογική τοξικότητα και δυνητική πρόκληση απλαστικής αναιμίας, μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Το βενζόλιο μεταβολίζεται από το ηπατικό ένζυμο P4502E1 (CYP2E1), αποδίδοντας οξείδιο του βενζόλιου και υδροκινόνη, μεταξύ άλλων ενεργών μεταβολιτών. Οι κυκλοφορούσες υδροκινόνες μπορούν να μεταβολιστούν περαιτέρω σε δραστικές βενζοκινόνες σε μία αντίδραση που καταλύεται

από την μυελο-υπεροξειδάση στις πρόδρομες μορφές των λευκών αιμοσφαιρίων στο στρώμα και τον μυελό των οστών. Οι μεταβολίτες του βενζολίου αναφέρεται ότι επιφέρουν πλήθος βιολογικών συνεπειών στα κύτταρα του μυελού των οστών, όπως μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση, ανωμαλίες κυτοκινών και χημειοκινών και χρωμοσωμικές ανωμαλίες οδηγώντας στην εκδήλωση αιματολογικών νεοπλασιών.[51]

Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) περιλαμβάνουν πάνω από 200 χημικές ουσίες. Προκειμένου να εκδηλώσουν την τοξική τους δράση μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P4501A1 και P4503A4 και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου των πνευμόνων και καρκίνου του δέρματος. Σε ό,τι αφορά τον καρκίνο του πνεύμονα έχει ενοχοποιηθεί κυρίως το βενζο(α)πυρένιο [benzo(a)pyrene, BaP], το οποίο επάγει την καρκινογένεση μέσω μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53.[51] Αποδεδειγμένα καρκινογόνα δράση έχουν επίσης βαρέα μέταλλα όπως νικέλιο (Ni), κοβάλτιο (Co), κάδμιο (Cd). Τα στοιχεία αυτά επάγουν την εκδήλωση καρκίνου είτε προκαλώντας βλάβη σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, είτε παρεμβαίνοντας και αναστέλλοντας την δράση του p53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου.[57]

## **6.2 Συσχέτιση ατμοσφαιρικής ρύπανσης & καρκινογένεσης στον θυρεοειδή αδέν**

### **6.2.1 Ανθρωπογενείς ατμοσφαιρικοί ρύποι**

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 αδένου 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. Στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται: η δράση υπερχλωρικών και νιτρικών ιόντων ως ανταγωνιστών / αναστολέων του NIS (sodium-iodide symporter) 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 T<sub>4</sub> στον ορό από τους PBDE και τις διοξίνες μέσω της επαγωγής της δράσης των ηπατικών ουριδινικών διφωσφορικών γλυκουρονυλτρανσφερασών (UDPGTs). Μολονότι αυτοί οι μηχανισμοί εξηγούν ικανοποιητικά το

λόγο για τον οποίο τα άτομα που εκτίθενται στους ανωτέρω παράγοντες είναι δυνατόν να παρουσιάσουν μειωμένα επίπεδα  $T_4$  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.[58, 59]

Υποθετικά, η χρόνια διέγερση λόγω αυξημένων επιπέδων TSH στον ορό και οι αυτοάνοσες φλεγμονώδεις διαδικασίες, μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές στον πολλαπλασιασμό των θυλακιδίων 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.[60]

Η δισφαινόλη A (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 ομοίωση 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.[61]

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 επιπέδων 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. [62] Ο Grimalt και οι συνεργάτες του 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.[63]

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.[41]

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 βενζοπυρενίου σε βενζοπυρενιοδιολικό υποξείδιο, το οποίο επάγει την καρκινογένεση μέσω μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53.[51] 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.[12]

## 6.2.2 Φυσικοί ατμοσφαιρικοί ρύποι

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 Φιλιπίνες, 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  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ , 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 ( $^{222}\text{Ra}$ ) 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.[50]

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 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 δραστηριότητα 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 T<sub>4</sub> σε T<sub>3</sub> στην περιφέρεια, επηρεάζοντας σε σημαντικό βαθμό τη θυρεοειδική λειτουργία.[64] 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.[61]

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. Σε πειραματικό μοντέλο η έκθεση σε κάδμιο οδήγησε σε διαταραχή της σύνθεσης ή/ και της απελευθέρωσης θυρεοειδικών ορμονών. Επίσης σημειώθηκαν χαμηλά επίπεδα T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> ορμονών στο πλάσμα πειραματόζων 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 T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub>, 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  $T_3$  και  $T_4$ . 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 αδένου.[65]



## 7. Οικολογικές μελέτες

Οι οικολογικές μελέτες αποτελούν μελέτες παρατήρησης και τα συμπεράσματά τους δεν αφορούν εξατομικευμένες περιπτώσεις αλλά ομάδες ή το σύνολο του πληθυσμού το οποίο μελετάται. Συνήθως πραγματοποιούνται προκειμένου να μελετηθεί η επίπτωση, η θνησιμότητα ή ο επιπολασμός ως επί το πλείστον σπάνιων νοσημάτων. Είναι χαμηλού κόστους έρευνες και βασίζονται σε δευτερογενή δεδομένα. Τα αποτελέσματά τους είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στην επίδραση συγχυτικών παραγόντων και λαθών. Επιπλέον, επειδή ακριβώς αφορούν ορισμένο πληθυσμό – περιοχή, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την «επέκταση» των συμπερασμάτων τους είτε σε ατομικό επίπεδο είτε σε ευρύτερους των μελετηθέντων πληθυσμών-περιοχών. Μολονότι άλλου είδους μελέτες θεωρούνται περισσότερο αξιόπιστες, ειδικά για τις περιπτώσεις όπου μελετάται αιτιώδης συσχέτιση χαρακτηριστικών ή παραγόντων στους οποίους εκτείνεται ο πληθυσμός με την εκδήλωση νοσημάτων, οι οικολογικές μελέτες διατηρούν το πλεονέκτημα.

Οι οικολογικές μελέτες διενεργούνται με στόχο:

- Την καταγραφή του επιπέδου υγείας του πληθυσμού έτσι ώστε να οργανωθούν στρατηγικές και προγράμματα πρόληψης και προαγωγής υγείας.
- Την πραγματοποίηση συγκρίσεων σε ευρύτερο επίπεδο, όπως μεταξύ κρατών.
- Τη μελέτη συσχετίσεων μεταξύ του βαθμού έκθεσης του πληθυσμού σε ορισμένους παράγοντες και του κινδύνου εμφάνισης νοσημάτων, ή να εξετάσει άλλες επιδράσεις των παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό.
- Την αναζήτηση δεδομένων τα οποία ενώ λόγω απορρήτου δεν είναι διαθέσιμα σε ατομικό επίπεδο, επιτρέπεται η μελέτη τους όταν αφορά το σύνολο έστω και μικρού πληθυσμού – περιοχής.
- Τη διερεύνηση σπάνιων νοσημάτων τα οποία βρίσκονται υπό μελέτη και για την ανάλυση των οποίων απαιτείται η συγκέντρωση δεδομένων.

Η οικολογική πλάνη συνιστά ένα είδος σύγχυσης που μπορεί να ανακύψει χαρακτηριστικά κατά τη διενέργεια οικολογικών μελετών. Προκύπτει όταν τα συμπεράσματα που εξάγονται για τον υπό μελέτη πληθυσμό, αυθαίρετα θεωρείται ότι ισχύουν και σε ατομικό επίπεδο. Αναγνωρίζονται δύο τύποι πιθανής συγχυτικής επίδρασης στο αποτέλεσμα των οικολογικών μελετών. Ο πρώτος τύπος, ο οποίος είναι κοινός για το σύνολο των μελετών παρατήρησης, αφορά στα χαρακτηριστικά των πληθυσμών περιοχών που είναι άγνωστα ή δε λαμβάνονται υπ' όψιν. Στο σύνολο δηλαδή των παραγόντων που είναι δυνατόν να ασκήσουν τροποποιητική δράση στην υπό μελέτη έκβαση, ως συγχυτές. Ο δεύτερος τύπος, ο οποίος αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως «οικολογική πλάνη», προκύπτει ακόμη και όταν υποθετικά ληφθούν υπ' όψιν και μελετηθούν όλοι οι συγχυτές και

συνίσταται στην αδυναμία ανάδειξης των μελών του πληθυσμού που επηρεάστηκαν από τον παράγοντα που διερευνάται.[66]

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **8. Σκοπός**

### **8.1 Σκοπός και επιμέρους στόχοι της έρευνας**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα και στην θνησιμότητα από καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα αυξημένα επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης παγκοσμίως αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και αρκετά νοσήματα έχει βρεθεί ότι επιβαρύνονται από αυτή. Επίσης υπό διερεύνηση βρίσκεται ο ρόλος της στην παθογένεση διαφόρων νοσημάτων μεταξύ των οποίων και διάφορων μορφών καρκίνου. Στο πλαίσιο αυτό η προτεινόμενη οικολογική μελέτη παρέχει στοιχεία αναφορικά με το ερώτημα της ενδεχόμενης επίδρασης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην παθογένεση ή επιβάρυνση των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς αδένα. Επιπρόσθετα παρέχει πληροφορίες για το ποιοί είναι οι ρύποι εκείνοι που ευθύνονται για τις ενδεχόμενες επιδράσεις.

Επίσης αντικείμενο της αναλυτικής οικολογικής μελέτης της συσχέτισης της επίπτωσης και της θνησιμότητας από κακοήγη νεοπλάσματα του θυρεοειδούς με την ατμοσφαιρική ρύπανση, συνιστά ο περιορισμός του ενδεχομένου να ανακύψει οικολογική πλάνη (ecological fallacy). Προκειμένου λοιπόν, να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, επιχειρείται παράλληλα, ο έλεγχος της ενδεχόμενης συγχυτικής επίδρασης του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου των υπό μελέτη 27 χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης στην συσχέτιση που εξετάζεται.

### **8.2 Διατύπωση των υπό έλεγχο υποθέσεων**

#### **8.2.1 Κύρια υπόθεση:**

Σχετίζονται οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα με τα επίπεδα αέριων ρύπων στις υπό μελέτη χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης;

#### **8.2.2 Επιμέρους ερωτήματα:**

- Προσδιορισμός των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς, για τις 27 χώρες- μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης το 2012. Παρουσιάζουν κανονική κατανομή;
- Υπάρχει συσχέτιση των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων στις 27 χώρες- μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα έτη 1992, 2002, 2012;

- Υπάρχει συσχέτιση των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς με τα επίπεδα των μέτρων εκτίμησης κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στις 27 χώρες- μέλη τις Ευρωπαϊκής Ένωσης;
- Προκύπτει τροποποιητική συγχυτική δράση των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων στη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων; Υφίσταται στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης;

## 9. Μεθοδολογία έρευνας

Η παρούσα μελέτη συνιστά αναλυτική μελέτη παρατήρησης, οικολογική μελέτη. Για την πραγματοποίησή της διενεργήθηκε επιστάμενη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συλλογή δεδομένων από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των πληροφοριών, ώστε να εξαχθούν τα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης ως προσδιοριστή στην ανάπτυξη και εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου καθώς και του ρόλου κοινωνικοοικονομικών παραγόντων ως συγχυτή στη σχέση αυτή.

### 9.1 Συλλογή δεδομένων

Η προκειμένη μελέτη συνιστά οικολογική μελέτη παρατήρησης και ως εκ τούτου για τη διενέργειά της απαιτήθηκε η συλλογή δευτερογενούς στατιστικού υλικού (secondary statistical data). Μετά από μία συγκεκριμένη έκθεση σε έναν παράγοντα (εν προκειμένω στους ατμοσφαιρικούς ρύπους) η εμφάνιση της πάθησης δεν μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση αυτή παρά μόνο εάν παρέλθει ο χρόνος επαγωγής. Ο χρόνος επαγωγής είναι το χρονικό διάστημα που απαιτείται, μετά την έκθεση στους ρυπαντές της ατμόσφαιρας, για να συμπληρωθεί ο αιτιολογικός μηχανισμός (εφόσον υφίσταται) πρόκλησης και εξέλιξης των κακοηθών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς αδένου με τη δράση των συμπληρωματικών συνιστωσών αιτιών. Ο χρόνος επαγωγής μεταξύ της ενδεικτικής κατηγορίας των συγκεντρώσεων των ατμοσφαιρικών ρύπων (όπως καταγράφηκαν) ως προσδιοριστή και του θυρεοειδικού καρκίνου, δεν μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια παρά μόνο κατά προσέγγιση. Για το λόγο αυτό συλλέχθηκαν τα εξής δευτερογενή δεδομένα: οι απόλυτοι αριθμοί και οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου για τις 27 χώρες – μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το έτος 2012, οι μάζες αέριων ρύπων, οι οποίοι συνιστούν προσδιοριστή στην υπό μελέτη συσχέτιση, για τα έτη 1992, 2002, 2012 προκειμένου να ολοκληρωθεί ο αιτιολογικός μηχανισμός πρόκλησης της κακοήθειας - επίσης για τις ανωτέρω χώρες -καθώς και δείκτες κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου των ίδιων χωρών για τα έτη 1992, 2002 και 2012 ώστε να εξεταστεί η δράση τους ως συγχυτή στην συσχέτιση που εξετάζεται. Σημειώνεται ότι οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου τροποποιημένοι ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000, θα αναφέρονται εφεξής ως δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας, για λόγους συντομίας.

Οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία / 100.000 πληθυσμού αποτελούν τους σταθμισμένους μέσους όρους των αδρών αντίστοιχων δεικτών σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Οι σταθμίσεις αφορούν στην αναλογία των ατόμων στις αντίστοιχες

ηλικιακές ομάδες του πρότυπου πληθυσμού. Η πιθανή συγχυτική επίδραση της ηλικίας μειώνεται κατά τη σύγκριση των δεικτών προσαρμοσμένων ως προς την ηλικία και υπολογίζεται εφαρμόζοντας τον ίδιο βασικό πληθυσμό. Η σύγκριση ως προς την ηλικία ανακύπτει όταν οι δύο πληθυσμοί που συγκρίνονται έχουν διαφορετικές ηλικιακές κατανομές και ο κίνδυνος της νόσου ή το αποτέλεσμα ποικίλλει ανάλογα με τις ηλικιακές ομάδες. Η διαδικασία της ηλικιακής προσαρμογής με την άμεση μέθοδο αλλάζει τον βαθμό στον οποίο κάθε ηλικιακή ομάδα συμβάλλει στη διαμόρφωση του συνολικού ποσοστού κάθε δείκτη σε κάθε πληθυσμιακή ομάδα. Με αυτόν τον τρόπο τα συνολικά ποσοστά βασίζονται στην ίδια ηλικιακή διάρθρωση. Οι τιμές που βασίζονται στην ίδια ηλικιακή κατανομή μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους χωρίς την παρουσία σύγχυσης από την ηλικία. Για το λόγο αυτό κατά τη στατιστική μας ανάλυση και προκειμένου να ερμηνευθούν με ασφάλεια τα αποτελέσματά της, χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία / 100.000 πληθυσμού.

### 9.1.1 Επίπτωση και Θνησιμότητα

Τα δεδομένα σε ό,τι αφορά την επίπτωση και τη θνησιμότητα του θυρεοειδικού καρκίνου για το έτος 2012 προέρχονται από τον ηλεκτρονικό ιστότοπο του Διεθνούς Οργανισμού Ερευνών για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO), EUCAN (European Cancer), από την ηλεκτρονική διεύθυνση <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>. Αναλυτικά, στην κεντρική σελίδα των EUCAN, στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://eco.iarc.fr/eucan/Default.aspx>, επιλέχθηκαν τα “Cancer Factsheets” (Δελτία ενημέρωσης για τον καρκίνο) ώστε να πραγματοποιηθεί μετάβαση στη σελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerSearch.aspx>. Κατόπιν επιλέχθηκε η ένδειξη “Thyroid (C73)” [Θυρεοειδής με κωδικό C73, σύμφωνα με την δέκατη αναθεώρηση της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων Υγείας (ICD 10)] προκειμένου να εμφανιστεί ο ιστότοπος με ηλεκτρονική διεύθυνση <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35> όπως αναφέρεται ανωτέρω.

Αρχικά επιλέχθηκε η ένδειξη “women” (γυναίκες) και με την επιλογή “Export data of this table: CSV” (εξαγωγή δεδομένων του πίνακα: CSV) συγκεντρώθηκαν σε αρχείο “excel” τα δεδομένα των απόλυτων αριθμών και των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένων ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000, των γυναικών, για το έτος 2012, για τις εξής 27 χώρες μέλη της ΕΕ: Austria (Αυστρία), Belgium (Βέλγιο), Bulgaria (Βουλγαρία), Cyprus (Κύπρος), Czech Republic (Δημοκρατία της Τσεχίας), Denmark (Δανία), Estonia (Εσθονία), Finland (Φινλανδία), France (Γαλλία), Germany (Γερμανία), Greece (Ελλάδα), Hungary (Ουγγαρία), Ireland (Ιρλανδία),

Italy (Ιταλία), Latvia (Λετονία), Lithuania (Λιθουανία), Luxembourg (Λουξεμβούργο), Malta (Μάλτα), Netherlands (Ολλανδία), Poland (Πολωνία), Portugal (Πορτογαλία), Romania (Ρουμανία), Slovakia (Σλοβακία), Slovenia (Σλοβενία), Spain (Ισπανία), Sweden (Σουηδία), UK (United Kingdom, Ηνωμένο Βασίλειο) καθώς και για την Ευρώπη και για την Ευρωπαϊκή Ένωση. (Η Κροατία μολονότι αποτελεί μέλος της ΕΕ, δεν συμπεριλήφθη στη μελέτη καθώς εντάχθηκε στην ευρωπαϊκή οικογένεια την 1/7/2013). Κατόπιν επιλέχθηκε η ένδειξη “men” (άνδρες) και με την επιλογή “Export data of this table: CSV” (εξαγωγή δεδομένων του πίνακα: CSV) συγκεντρώθηκαν σε αρχείο “excel” τα δεδομένα των απόλυτων αριθμών και των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένων ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000, των ανδρών, για το έτος 2012, για τις ανωτέρω 27 χώρες μέλη. Τέλος επιλέχθηκε η ένδειξη “both sexes” (και τα δύο φύλα) και με την επιλογή “Export data of this table: CSV” (εξαγωγή δεδομένων του πίνακα: CSV) συγκεντρώθηκαν σε αρχείο “excel” τα δεδομένα των απόλυτων αριθμών και των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένων ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000, γυναικών και ανδρών, για το έτος 2012, για τις ανωτέρω 27 χώρες μέλη της ΕΕ, καθώς και για την Ευρώπη και την Ευρωπαϊκή Ένωση. [67] Ακολούθησε μορφοποίηση των αρχείων excel ώστε να καταστεί δυνατή η μεταφορά και η επεξεργασία τους από το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε.

### 9.1.2 Ατμοσφαιρικοί ρύποι

Από την έκθεση απογραφής των εκπομπών αέριων ρύπων της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα έτη 1990-2012, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για το περιβάλλον (European Environment Agency, EEA) πραγματοποιήθηκε η λήψη των δεδομένων σχετικά με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων για τις υπό μελέτη 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, για τα έτη 1992, 2002, 2012. Αναλυτικά στην κεντρική ιστοσελίδα του European Environment Agency για την ατμοσφαιρική ρύπανση (air pollution), στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.eea.europa.eu/themes/air>, επιλέχθηκε η ένδειξη “Data and maps” (Δεδομένα και χάρτες), ώστε να πραγματοποιηθεί μετάβαση στη σελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps>. Κατόπιν επιλέχθηκε η ένδειξη “Datasets” (σύνολα δεδομένων) για μετάβαση στην ιστοσελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps#tab-datasets>. Στη συνέχεια επιλέχθηκε η ένδειξη “All items” για μετάβαση στη σελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση: [http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data#c11=&c17=&c5=all&c0=5&b\\_start=0](http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data#c11=&c17=&c5=all&c0=5&b_start=0), από όπου επιλέχθηκε ο σύνδεσμος “Air pollution”. Από την ιστοσελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση [http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data#c11=air&c17=&c5=all&c0=5&b\\_start=0](http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data#c11=air&c17=&c5=all&c0=5&b_start=0) επιλέχθηκε η τελευταία βάση δεδομένων με την ένδειξη: “National emissions reported to the Convention on Long – range Transboundary Air Pollution (LRTAP Convention) 30 Jun 2014. Data on emissions of air pollutants submitted to the



LRTAP Convention and copied to EEA and ETC/ACC” [Εθνικές εκπομπές όπως αναφέρονται στη σύμβαση για τη διασυνοριακή ατμοσφαιρική ρύπανση (Σύμβαση LRTAP) 30 Ιουνίου 2014. Δεδομένα σχετικά με τις εκπομπές ατμοσφαιρικών ρύπων όπως υποβλήθηκαν στη Συνέλευση LRTAP και αντιγράφονται σε EEA και του ETC / ACC”)] ώστε να πραγματοποιηθεί μετάβαση στη σελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/national-emissions-reported-to-the-convention-on-long-range-transboundary-air-pollution-lrtap-convention-8>. Από την κατηγορία “Related Content” (Σχετικό περιεχόμενο) της σελίδας αυτής επιλέχθηκε ο σύνδεσμος “Air pollutant emissions data viewer (LRTAP Convention)” [Παρατηρητήριο δεδομένων για τις εκπομπές ατμοσφαιρικών ρύπων (σύμβαση LRTAP)].

Στην ιστοσελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/data-viewers/air-emissions-viewer-lrtap> επιλέχθηκαν κατά σειρά: από την ένδειξη “Measures” (Μέτρα) ► “Emissions” (Εκπομπές) ► “OK”, από την ένδειξη “Air pollutant” (Ατμοσφαιρικός ρύπος) ► “As”, “benzo(a)”, “benzo(b)”, “Cd”, “CO”, “Cr”, “Cu”, “DioxinsandFurans”, “HCB”, “Hg”, “Indeno”, “NH<sub>3</sub>”, “Ni”, “NMVOC” (Non-methane volatile organic compound), “NO<sub>x</sub>”, “Pb”, “PCB”, “PM10”, “PM2.5”, “Se”, “SO<sub>x</sub>”, “totalPAH”, “TSP” (Trisodium phosphate), “Zn”, ► “OK” (το σύνολο δηλαδή των ατμοσφαιρικών ρύπων για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα στην παρούσα βάση) , από την ένδειξη “Emission unit” (Μονάδα μέτρησης εκπομπών) ► “Gg (1000 tonnes)” ► “OK”. Από την ένδειξη “Year” (Έτος) ► “1992”, “2002”, “2012” ► “OK”. Από την ίδια ιστοσελίδα επιλέχθηκε η ένδειξη “Export to excel” προκειμένου να ληφθούν τα δεδομένα σε αρχείο “excel”, τα οποία κατόπιν τροποποιήθηκαν (ως προς τη μορφή και όχι ως προς το περιεχόμενο). Ακολουθώντας τα ανωτέρω βήματα ελήφθησαν τα στοιχεία σχετικά με τις συγκεντρώσεις των υπό μελέτη αέριων ρύπων στις 27 χώρες – μέλη της ΕΕ για τα έτη 1992, 2002 και 2012.[68]

### 9.1.3 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

Αντίστοιχα ως πηγή άντλησης δεδομένων σχετικά με τα μέτρα εκτίμησης του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στις 27 χώρες – μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης χρησιμοποιήθηκε η Παγκόσμια Τράπεζα Δεδομένων (World Data Bank, WDB) του Οργανισμού Παγκόσμιας Τράπεζας (World Bank Group, WBG). Συγκεκριμένα στην ηλεκτρονική διεύθυνση <http://databank.worldbank.org/data/databases.aspx> της World Data Bank εξετάστηκαν προς αναζήτηση κοινωνικο-οικονομικών δεδομένων τα πεδία: “World Development Indicators” (Δείκτες Παγκόσμιας Ανάπτυξης), “Education Statistics - All Indicators” (Στατιστικά Δεδομένα για την Εκπαίδευση – Το σύνολο των Δεικτών), “Gender Statistics” (Στατιστικά Δεδομένα των φύλων),

“Health Nutrition and Population Statistics” (Στατιστικά Δεδομένα Υγείας, Διατροφής και Πληθυσμού). Η αναζήτηση αφορούσε τις 27 χώρες – μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα έτη 1992, 2002 και 2012. Με στόχο τον σχηματισμό μίας γενικής εικόνας του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στις υπό μελέτη χώρες επιλέχθηκαν οι ανωτέρω αντιπροσωπευτικές κατηγορίες δεικτών. Σημειώνεται πως σε ό,τι αφορά ορισμένους δείκτες, υπήρχε αλληλοεπικάλυψη για τις τρεις κατηγορίες. Από κάθε κατηγορία έγινε προσπάθεια να επιλεγούν δείκτες για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα για το σύνολο των χωρών και κατά τα τρία έτη που εξετάστηκαν, ώστε να πραγματοποιηθεί με ακρίβεια και ασφάλεια η στατιστική τους επεξεργασία. Επίσης σκοπός της συγκέντρωσης αυτών των δεικτών υπήρξε η προσέγγιση του οικονομικού, βιοτικού, κοινωνικού επιπέδου, του επιπέδου μόρφωσης, απασχόλησης και υγείας των πληθυσμών που εξετάστηκαν, ώστε να διερευνηθεί η συγχυτική τους επίδραση στην υπό μελέτη συσχέτιση. Μάλιστα υπήρξε ιδιαίτερη φροντίδα ώστε με την επιλογή κατάλληλων δεικτών να αναδειχθούν τυχόν διαφοροποιήσεις μεταξύ φύλων, ηλικιακών ομάδων, αστικού και αγροτικού πληθυσμού. Μετά από συστηματική μελέτη των δεικτών που ήταν διαθέσιμοι στην παρούσα βάση δεδομένων, επιλέχθηκαν εκείνοι που θεωρήθηκε ότι διαμορφώνουν αντικειμενικά και ολιστικά το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των 27 Ευρωπαϊκών χωρών, με τη φροντίδα παράλληλα να αποφευχθούν επαναλήψεις, αλληλοεπικαλύψεις και πλεονασμοί.

Αναλυτικά, στην κεντρική ιστοσελίδα της WDB με ηλεκτρονική διεύθυνση <http://databank.worldbank.org/data/home.aspx> επιλέχθηκε η ένδειξη “Databases” (Βάσεις δεδομένων) και πραγματοποιήθηκε μετάβαση στην ιστοσελίδα με ηλεκτρονική διεύθυνση <http://databank.worldbank.org/data/databases.aspx>. Αρχικά επιλέχθηκε ο σύνδεσμος “World Development Indicators, WDI”. Οι WDI αποτελούν την κύρια βάση δεδομένων της Παγκόσμιας Τράπεζας, η οποία καταρτίζεται από επίσημα αναγνωρισμένες διεθνείς πηγές. Παρουσιάζει τα πλέον πρόσφατα και ακριβή παγκόσμια δεδομένα και περιλαμβάνει εθνικές, περιφερειακές και παγκόσμιες εκτιμήσεις. Κατόπιν επιλέχθηκε ο σύνδεσμος “Education Statistics - All Indicators”. Τα στατιστικά δεδομένα για την εκπαίδευση περιλαμβάνουν περί τους 2500 διεθνώς συγκρίσιμους δείκτες εκπαίδευσης για την πρόσβαση, την πρόοδο, την ολοκλήρωση της, την παιδεία, τους εκπαιδευτικούς, τον πληθυσμό και τις δαπάνες. Οι δείκτες καλύπτουν τον κύκλο εκπαίδευσης από την προσχολική μέχρι την τριτοβάθμια εκπαίδευση. Περιλαμβάνονται επίσης δεδομένα των αποτελεσμάτων από τις διεθνείς αξιολογήσεις για την εκπαίδευση, στοιχεία από έρευνες σε νοικοκυριά, και δεδομένα προβολής για το 2050. Στη συνέχεια επιλέχθηκε ο σύνδεσμος “Gender Statistics”. Το πεδίο αυτό αφορά στοιχεία σχετικά με τα βασικά θέματα των δύο φύλων. Περιλαμβάνει δημογραφικά δεδομένα, στοιχεία για την εκπαίδευση, την υγεία, το εργατικό δυναμικό, και την συμμετοχή στα κοινά. Τέλος επιλέχθηκε ο σύνδεσμος “Health Nutrition and Population Statistics”, όπου περιέχονται δεδομένα για την υγεία, τη διατροφή και τον πληθυσμό, από διεθνείς πηγές.

Στα πεδία “World Development Indicators”, “Education Statistics – All Indicators”, “Gender Statistics” και “Health Nutrition and Population Statistics” από την κατηγορία “Country” (χώρα) επιλέχθηκαν οι 27 χώρες της ΕΕ όπως αναφέρονται ανωτέρω, από την κατηγορία “Time” (Χρόνος) επιλέχθηκαν τα έτη 1992, 2002 και 2012, ενώ από την κατηγορία “Series” (Σειρές) επιλέχθηκαν οι εξής δείκτες: “Adjusted net national income per capita (annual % growth)” [Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (ετήσια αύξηση%)], “Adjusted net national income per capita (constant 2005 US\$)” [Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα (με σταθερές 2005 ΗΠΑ)], “Adjusted net national income per capita (current US\$)” [Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (με τρέχουσες US \$)], “Improved sanitation facilities (% of population with access)” [Βελτιωμένες εγκαταστάσεις υγιεινής (% του πληθυσμού με πρόσβαση)], “Improved sanitation facilities, rural (% of rural population with access)” [Βελτιωμένες εγκαταστάσεις υγιεινής, σε αγροτικές περιοχές (% του αγροτικού πληθυσμού με πρόσβαση)], “Improved sanitation facilities, urban (% of urban population with access)” [Βελτιωμένες εγκαταστάσεις υγιεινής, σε αστικές περιοχές (% του αστικού πληθυσμού με πρόσβαση)], “Electricity production from nuclear sources (% of total)” [Η παραγωγή ηλεκτρικής ενέργειας από πυρηνική ενέργεια (% του συνόλου)], “Birth rate, crude (per 1,000 people)” [Δείκτης αδρής γεννητικότητας (ανά 1.000 άτομα)], “Death rate, crude (per 1,000 people)” [Δείκτης αδρής θνησιμότητας (ανά 1.000 άτομα)], “Hospital beds (per 1,000 people)” [Νοσοκομειακά κρεβάτια (ανά 1.000 άτομα)], “Life expectancy at birth, total (years)” [Προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση, συνολικά (έτη)], “Mortality rate, adult, female (per 1,000 female adults)” [Το ποσοστό θνησιμότητας, των ενηλίκων, για τις γυναίκες (ανά 1.000 ενήλικες γυναίκες)], “Mortality rate, adult, male (per 1,000 male adults)” [Το ποσοστό θνησιμότητας, των ενηλίκων, για τους άνδρες (ανά 1.000 ενήλικες άνδρες)], “Physicians (per 1,000 people)” [Γιατροί (ανά 1.000 άτομα)], “Population ages 0-14 (% of total)” [Πληθυσμός ηλικίας 0-14 (% του συνόλου)], “Population ages 15-64 (% of total)” [Πληθυσμός ηλικίας 15-64 (% του συνόλου)], “Population ages 65 and above (% of total)” [Πληθυσμός ηλικίας 65 ετών και άνω (% του συνόλου)], “Population growth (annual %)” [Αύξηση του πληθυσμού (ετήσια%)], “Population, female (% of total)” [Πληθυσμός, θήλεων (% του συνόλου)], “Population, total” [Πληθυσμός, ολικός], “Survival to age 65, female (% of cohort)” [Επιβίωση στην ηλικία των 65 ετών, γυναίκες (% του πληθυσμού)], “Survival to age 65, male (% of cohort)” [Επιβίωση στην ηλικία των 65 ετών, άνδρες (% του πληθυσμού)], “Mobile cellular subscriptions” (Συνδρομές κινητής τηλεφωνίας), “Mobile cellular subscriptions (per 100 people)” [Συνδρομές κινητής τηλεφωνίας (ανά 100 άτομα)], “Scientific and technical journal articles” (Επιστημονικά και τεχνικά άρθρα σε περιοδικά), “Population ages 15-64, female” (Πληθυσμός γυναικών ηλικίας 15-64 έτη), “Population ages 15-64, male” (Πληθυσμός ανδρών ηλικίας 15-64 έτη), “Population ages 15-64, total” (Συνολικός πληθυσμός ηλικίας 15-64 έτη), “Population ages 65 and above, female” (Πληθυσμός γυναικών ηλικίας 65 ετών και άνω),

“Population, female” (Πληθυσμός γυναικών), “Life expectancy at birth, total (years)” [Προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση, συνολικά (έτη)], “Life expectancy at age 60, female (years)” [Προσδόκιμο επιβίωσης στην ηλικία των 60 ετών, θήλεα (έτη)], “Life expectancy at age 60, male (years)” [Προσδόκιμο επιβίωσης στην ηλικία των 60 ετών, άρρενες (έτη)], “Employers, female (% of employment)” [Εργοδότες, γυναίκες (% της απασχόλησης)], “Employers, male (% of employment)” [Εργοδότες, άνδρες (% της απασχόλησης)], “Employers, total (% of employment)” [Εργοδότες συνολικά (% της απασχόλησης)], “Labor force participation rate, female (% of female population ages 15-64)” [Εργατικό δυναμικό ποσοστό συμμετοχής, γυναίκες (% του γυναικείου πληθυσμού ηλικίας 15-64 ετών)], “Labor force participation rate, male (% of male population ages 15-64)” [Εργατικό δυναμικό ποσοστό συμμετοχής, άνδρες (% του ανδρικού πληθυσμού ηλικίας 15-64 ετών)], “Labor force participation rate, total (% of total population ages 15-64)” [Εργατικό δυναμικό ποσοστό συμμετοχής, το σύνολο (% του συνολικού πληθυσμού των ηλικιών 15-64)], “Labor force, female” (Εργατικό δυναμικό στις γυναίκες), “Labor force, female (% of total labor force)” [Εργατικό δυναμικό στις γυναίκες (% του συνολικού εργατικού δυναμικού)], “Labor force, total” (Εργατικό δυναμικό συνολικά), “Long-term unemployment (% of total unemployment)” [Μακροχρόνια ανεργία (% της συνολικής ανεργίας)], “Long-term unemployment, female (% of female unemployment)” [Μακροχρόνια ανεργία, γυναικών (% της γυναικείας ανεργίας)], “Long-term unemployment, male (% of male unemployment)” [Μακροχρόνια ανεργία, ανδρών (% της ανδρικής ανεργίας)], “Gross Domestic Product (GDP) (current US\$)” [Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ) (τρέχουσες US \$)], “GDP growth (annual%)” [αύξηση του ΑΕΠ (ετήσια%)], “GDP per capita (Current US\$)” [Κατά κεφαλήν ΑΕΠ (νόμισμα US \$)], “GINI index (World Bank estimate)” [Δείκτης GINI (Εκτίμηση Παγκόσμιας Τράπεζας)], “Gross National Income (GNI) per capita, Atlas method (current US\$)” [Ακαθάριστο Εθνικό Εισόδημα (ΑΕΕ) μέθοδος Atlas (νόμισμα US \$)], “GNI per capita, purchasing power parity (PPP) (current international \$)” [Κατά κεφαλήν ΑΕΕ, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)], “Cause of death, by non-communicable diseases, ages 15-34, female (% of relevant age group)” [Αιτία θανάτου, από μη μεταδοτικές ασθένειες, σε ηλικίες 15-34 ετών, γυναίκες (% της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας)], “Cause of death, by non-communicable diseases, ages 15-34, male (% of relevant age group)” [Αιτία θανάτου, από μη μεταδοτικές ασθένειες, σε ηλικίες 15-34 ετών, άνδρες (% της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας)], “Cause of death, by non-communicable diseases, ages 35-59, female (% of relevant age group)” [Αιτία του θανάτου, από μη μεταδοτικές ασθένειες, σε ηλικίες 35-59, σε γυναίκες (% της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας)], “Cause of death, by non-communicable diseases, ages 35-59, male (% of relevant age group)” [Αιτία του θανάτου, από μη μεταδοτικές ασθένειες, σε ηλικίες 35-59, σε άνδρες (% της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας)], “Health expenditure per capita, PPP (constant 2005 international \$)” [Κατά κεφαλήν δαπάνη για την υγεία, σε ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (συνεχής 2005 διεθνής \$)], “Health expenditure, public (% of GDP)”

[Δαπάνες για την υγεία, δημόσια (% του ΑΕΠ)], “Prevalence of overweight (% of population ages 15+), female” [Επιπολασμός υπέρβαρων (% του πληθυσμού ηλικίας 15+), γυναίκες)], “Prevalence of overweight (% of population ages 15+), male” [Επιπολασμός υπέρβαρων (% του πληθυσμού ηλικίας 15+), άνδρες)], “Female legislators, senior officials and managers (% of total)” [Γυναίκες δικαστικοί, ανώτερα διοικητικά στελέχη και διευθυντές (% του συνόλου)], “Proportion of seats held by women in national parliaments (%)” [Ποσοστό των εδρών που κατέχουν οι γυναίκες στα εθνικά κοινοβούλια (%)], “Health expenditure, private (% of GDP)” [Δαπάνες για την υγεία, στον ιδιωτικό τομέα (% του ΑΕΠ)], “Health expenditure, private (% of total health expenditure)” [Δαπάνες για την υγεία, στον ιδιωτικό τομέα (% των συνολικών δαπανών για την υγεία)], “Health expenditure, public (% of government expenditure)” [Δαπάνες για την υγεία, δημόσια (% των δημοσίων δαπανών)], “Health expenditure, public (% of total health expenditure)” [Δαπάνες για την υγεία, δημόσια (% των συνολικών δαπανών για την υγεία)], “Out-of-pocket health expenditure (% of private expenditure on health)” [Δαπάνες για την υγεία που δεν καλύπτονται από ιδιωτική ή δημόσια ασφάλεια και επιβαρύνουν τον καταναλωτή (% των ιδιωτικών δαπανών για την υγεία)], “Out-of-pocket health expenditure (% of total expenditure on health)” [Δαπάνες για την υγεία που δεν καλύπτονται από ιδιωτική ή δημόσια ασφάλεια και επιβαρύνουν τον καταναλωτή (% των συνολικών δαπανών για την υγεία)], “Age dependency ratio, old” (Αναλογία εξαρτημένων ατόμων, αφορά ηλικιωμένους), “Age dependency ratio, young” (Αναλογία εξαρτημένων ατόμων, αφορά παιδιά), “Fertility rate, total (births per woman)” [Δείκτης γεννητικότητας (γεννήσεις ανά γυναίκα)], “Net migration” (Καθαρή μετανάστευση), “Rural population growth (annual %)” [Ανάπτυξη αγροτικού πληθυσμού (ετήσια%)], “Rural population (% of total population)” [Αγροτικός πληθυσμός (% του συνολικού πληθυσμού)], “Rural population” (Αγροτικός πληθυσμός), “Urban population” (Αστικός πληθυσμός), “Urban population (% of total)” [Αστικός πληθυσμός (% του συνόλου)], “Urban population growth (annual %)” [Ανάπτυξη αστικού πληθυσμού (ετήσια %)], “Current expenditure on education as % of GNI” (Τρέχουσες δαπάνες για την εκπαίδευση % του ΑΕΕ), “Gross enrolment ratio. All levels combined (except pre-primary). Total.” [Ακαθάριστη αναλογία εγγραφής σε όλες τις βαθμίδες εκπαίδευσης (πλην της προσχολικής) και για τα δύο φύλα συνολικά]. Η λήψη των δεδομένων έγινε σε αρχεία excel τα οποία διαμορφώθηκαν.[69]

## 9.2 Στατιστική ανάλυση

Στατιστική εξάρτηση (regression) καλείται ο τρόπος με τον οποίο μία μεταβλητή παραλάσσει υπό την επίδραση μίας άλλης ή άλλων μεταβλητών. Ο αντικειμενικός σκοπός για τον οποίο χρησιμοποιείται στη στατιστική ανάλυση είναι η πρόβλεψη ή η εκτίμηση της τιμής της μίας μεταβλητής που αντιστοιχεί σε δοθείσα τιμή της άλλης μεταβλητής. Στατιστική συσχέτιση (correlation) είναι ο βαθμός ή η ισχύς της σχέσεως η οποία υπάρχει μεταξύ δύο μεταβλητών. Όταν η

στατιστική συσχέτιση και στατιστική εξάρτηση αναφέρονται σε δύο μόνο μεταβλητές, τότε πρόκειται για απλή εξάρτηση / συσχέτιση (μονοπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση). Αντίθετα όταν αναφέρονται σε περισσότερες μεταβλητές πρόκειται για πολλαπλή εξάρτηση / συσχέτιση (πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση). Οι δύο μεταβλητές οφείλουν να κατανέμονται ομαλά, να χαρακτηρίζονται δηλαδή από διμεταβλητή κανονική κατανομή (bivariate normal distribution), προκειμένου να εφαρμοστούν οι μέθοδοι διερεύνησης της στατιστικής συσχέτισης. Μικρού βαθμού απόκλιση από την κανονικότητα είναι αποδεκτή. Η στατιστική εξάρτηση απαιτεί την κανονικότητα μόνο της εξαρτημένης μεταβλητής.

Εφόσον όπως έχει αναφερθεί σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο παραλλάσσουν οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου υπό την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, επιλέχθηκε η πραγματοποίηση ελέγχου παρουσίας στατιστικής εξάρτησης. Εν προκειμένω ως εξαρτημένες μεταβλητές θεωρήθηκαν οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου τροποποιημένοι ως προς την ηλικία για τις 27 υπό μελέτη χώρες της ΕΕ. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές με ρόλο προσδιοριστή, λήφθηκαν οι μάζες των αέριων ρύπων όπως καταγράφηκαν για τα έτη 1992, 2002 και 2012 στις χώρες αυτές. Ενώ επίσης ως ανεξάρτητες μεταβλητές θεωρήθηκαν οι δείκτες κοινωνικοοικονομικού επιπέδου επίσης για τα 27 μέλη της ΕΕ, για τα αντίστοιχα έτη, των οποίων ελέγχθηκε η συγχυτική επίδραση στην ανωτέρω συσχέτιση.

Την αριθμητική έκφραση του βαθμού συσχέτισης συνιστά ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (correlation coefficient), ο οποίος συμβολίζεται με "r". Η τιμή του συντελεστή συσχέτισης του δείγματος αποτελεί εκτίμηση μίας θεωρητικής τιμής, η οποία είναι γνωστή ως πληθυσμιακός συντελεστής συσχέτισης και συμβολίζεται διεθνώς με το ελληνικό γράμμα «ρ». Τόσο η τιμή του  $\rho$  όσο και η τιμή του  $r$  κυμαίνονται μεταξύ -1 και +1. Τιμή του  $r$  ίση με  $\pm 1$  σημαίνει τέλεια συσχέτιση (θετική / αρνητική). Στην περίπτωση που δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των τιμών ο  $r$  λαμβάνει τιμή μηδέν ή πλησίον του μηδενός. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson αποτελεί την έκφραση του βαθμού συσχέτισης των δεδομένων που μελετήθηκαν. [70]

Στα πλαίσια αυτά και προκειμένου να διερευνηθεί η αρχική υπόθεση πραγματοποιήθηκαν οι εξής δοκιμασίες με τη χρήση των στατιστικών προγραμμάτων Prism 5.0 και SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences). (Το στατιστικό πρόγραμμα Prism 5.0, δεν έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιήσει πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, για το λόγο αυτό και μόνο για τη συγκεκριμένη δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε το SPSS).

- Δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov (KS-test), για τον έλεγχο κανονικότητας της κατανομής: Έλεγχος κανονικότητας της κατανομής των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος μεταξύ των 27 χωρών – μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το έτος 2012. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε για τους αντίστοιχους δείκτες στους άνδρες, στις

γυναίκες και στα δύο φύλα συνολικά, με δεδομένες τις διαφοροποιήσεις που απαντώνται μεταξύ των φύλων σε ό,τι αφορά την επίπτωση και τη θνησιμότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου.

- Μονοπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση: Έλεγχος συσχέτισης δείκτη επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων για τα έτη 1992, 2002, 2012. Πραγματοποιήθηκαν δοκιμασίες που αφορούσαν τον δείκτη επίπτωσης της νόσου στις γυναίκες, στους άνδρες και στα δύο φύλα συνολικά.
- Μονοπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση: Έλεγχος συσχέτισης δείκτη επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, με τα επίπεδα των δεικτών κοινωνικοοικονομικού επιπέδου για τα έτη 1992, 2002, 2012, ώστε να αναδειχθεί εάν υφίσταται η δράση τους ως συγχυτές, στη συσχέτιση επίπτωσης και θνησιμότητας με τα επίπεδα αέριων ρύπων. Πραγματοποιήθηκαν δοκιμασίες που αφορούσαν τον δείκτη επίπτωσης της νόσου στις γυναίκες, στους άνδρες και στα δύο φύλα συνολικά.
- Πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση: Έλεγχος συσχέτισης των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, για το φύλο όπου παρατηρήθηκε συσχέτιση με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων (ως προσδιοριστή) για τα οποία εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, για τα έτη στα οποία εντοπίστηκε καθώς και με τα επίπεδα των δεικτών κοινωνικοοικονομικού επιπέδου (ως συγχυτή) για τα οποία προέκυψε συσχέτιση από την ανωτέρω δοκιμασία μονοπαραγοντικής παλινδρόμησης, για τα έτη για τα οποία προέκυψε.

Στις παραπάνω περιπτώσεις προσδιορίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης ( $r$ ), και πραγματοποιήθηκε έλεγχος σημαντικότητας του συντελεστή συσχέτισης σε επίπεδο σημαντικότητας 5% ( $P < 0,05$ ).

## 10. Αποτελέσματα

Ο υψηλότερος δείκτης επίπτωσης καρκίνου του θυρεοειδούς διαπιστώνεται για το έτος 2012 στη Λιθουανία, για το γυναικείο φύλο και ανέρχεται σε 24,2. Για τους άνδρες είναι 8,0 και σημειώνεται στην Ιταλία, ενώ και για τα δύο φύλα μαζί ο υψηλότερος δείκτης επίπτωσης είναι 15,5 και διαπιστώνεται επίσης στη Λιθουανία. Αντίστοιχα η υψηλότερη θνησιμότητα από τη νόσο είναι 0,9 και αφορά τις γυναίκες στη Λετονία, ενώ για τους Κύπριους άνδρες αλλά και για τα δύο φύλα μαζί σε Κύπρο, Εσθονία, Λετονία και Λιθουανία, ο υψηλότερος δείκτης θνησιμότητας ανέρχεται σε 0,7 (Πίνακες 4, 5, 6), (Διαγράμματα 1, 2, 3).

**Πίνακας 4** Απόλυτοι αριθμοί και δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένοι ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000 καρκίνου θυρεοειδούς και για τα δύο φύλα κατά το έτος 2012 για τις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

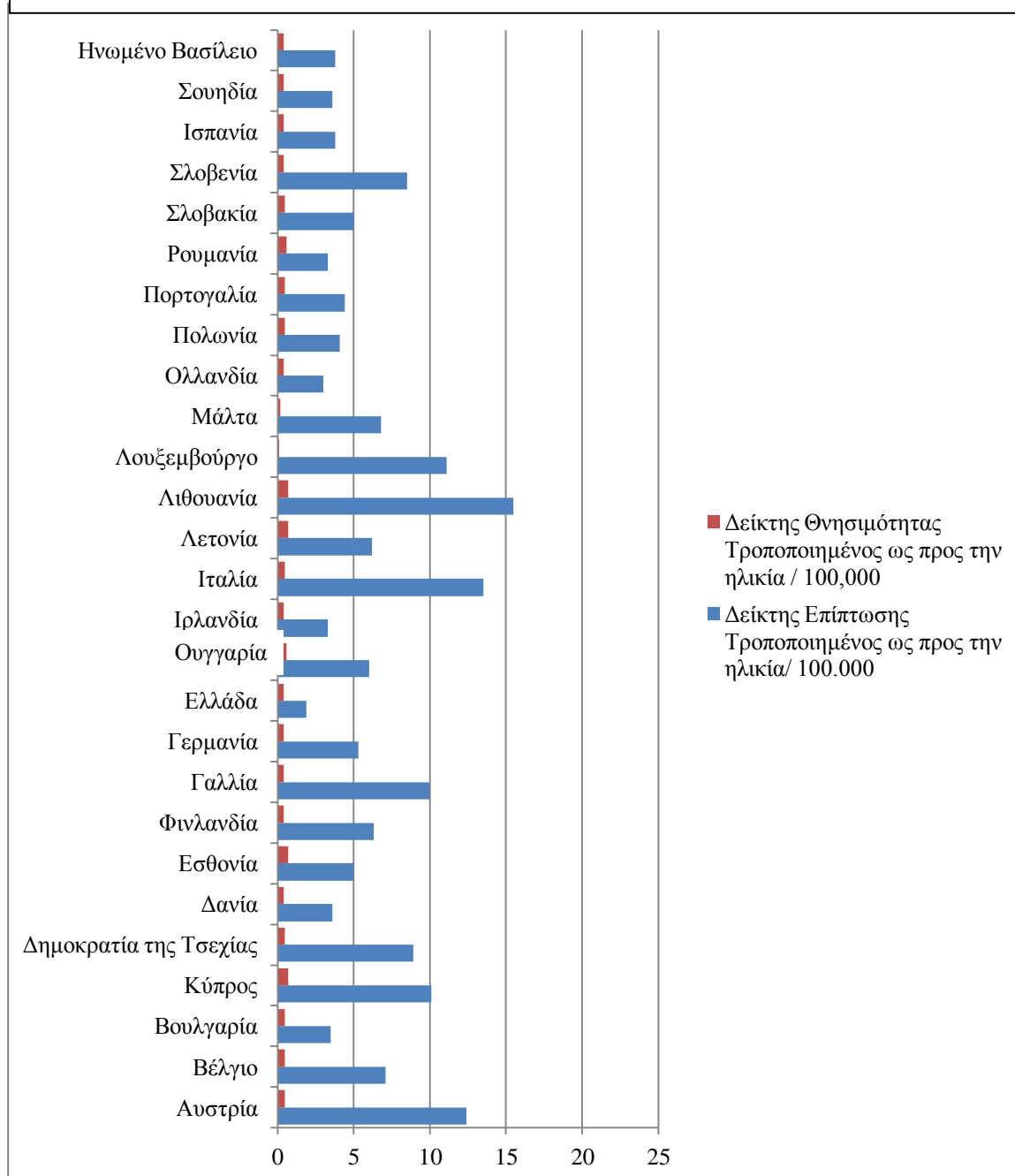
Χώρα	Επίπτωση (Αριθμός)	Επίπτωση (Δείκτης)	Θνησιμότητα (Αριθμός)	Θνησιμότητα (Δείκτης)
Αυστρία	1200	12.4	69	0.5
Βέλγιο	851	7.1	79	0.5
Βουλγαρία	306	3.5	50	0.5
Κύπρος	118	10.1	8	0.7
Δημοκρατία Τσεχίας	1094	8.9	72	0.5
Δανία	222	3.6	33	0.4
Εσθονία	80	5.0	14	0.7
Φινλανδία	386	6.3	39	0.4
Γαλλία	6703	10.0	392	0.4
Γερμανία	5229	5.3	649	0.4
Ελλάδα	253	1.9	74	0.4
Ουγγαρία	686	6.0	84	0.6
Ιρλανδία	155	3.3	18	0.4
Ιταλία	9459	13.5	590	0.5
Λετονία	168	6.2	24	0.7
Λιθουανία	567	15.5	32	0.7
Λουξεμβούργο	62	11.1	1	0.1
Μάλτα	32	6.8	1	0.2
Ολλανδία	560	3.0	104	0.4
Πολωνία	1769	4.1	255	0.5
Πορτογαλία	576	4.4	93	0.5
Ρουμανία	788	3.3	162	0.6
Σλοβακία	300	5.0	30	0.5
Σλοβενία	200	8.5	14	0.4
Ισπανία	2059	3.8	286	0.4
Σουηδία	387	3.6	73	0.4
Ηνωμένο Βασίλειο	2654	3.8	356	0.4



<b>Ευρώπη</b>	52937	6.3	6334	0.6
<b>Ευρωπαϊκή Ένωση</b>	36864	6.5	3602	0.4

Ανατύπωση από: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO), EUCAN (European Cancer). Available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>. Accessed March 2, 2015.

**Διάγραμμα 1** Δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένοι ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000 καρκίνου θυρεοειδούς και για τα δύο φύλα κατά το έτος 2012 για τις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

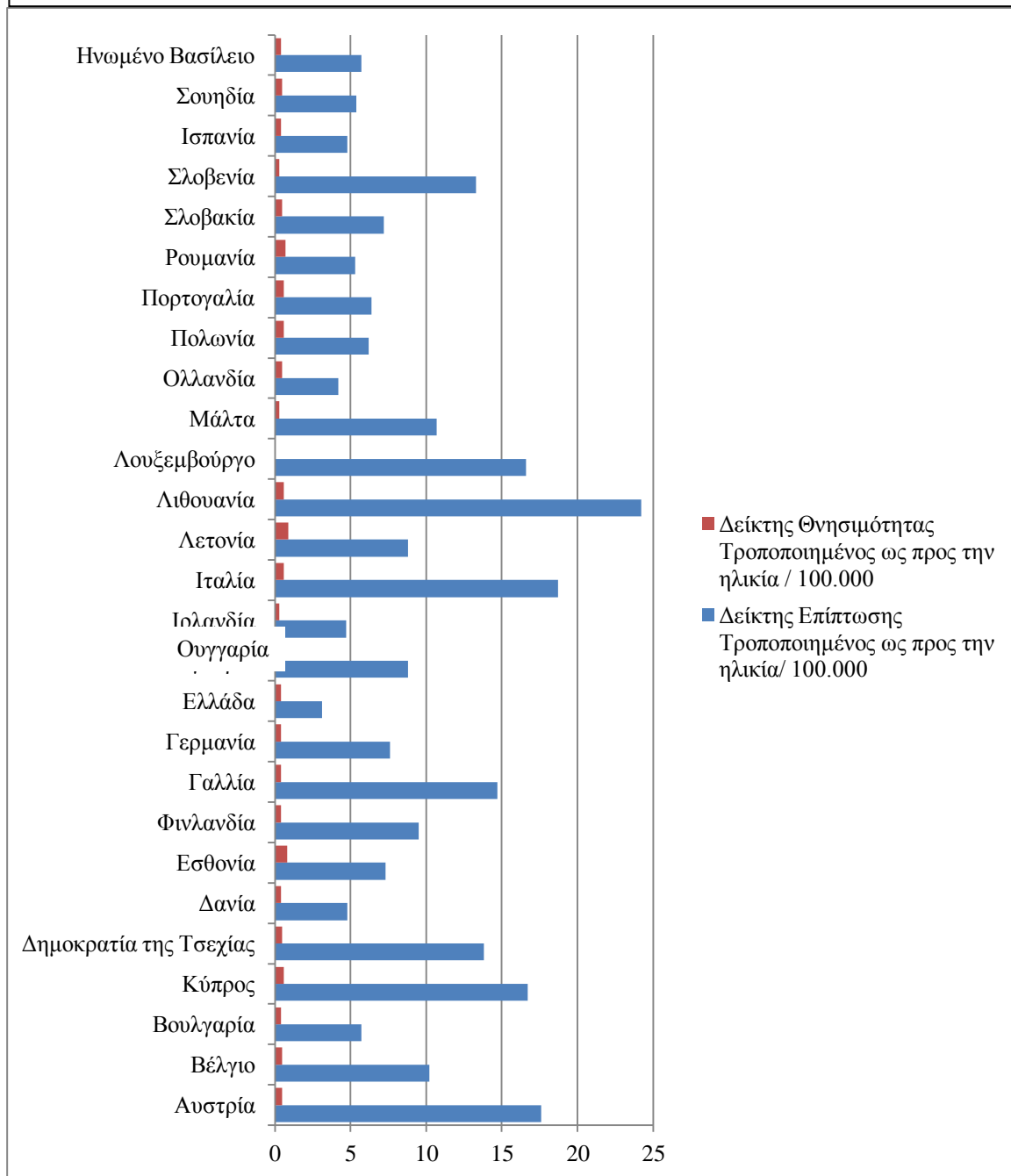


**Πίνακας 5** Απόλυτοι αριθμοί και δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένοι ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000 καρκίνου θυρεοειδούς για το γυναικείο φύλο κατά το έτος 2012 για τις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Χώρα	Επίπτωση (Αριθμός)	Επίπτωση (Δείκτης)	Θνησιμότητα (Αριθμός)	Θνησιμότητα (Δείκτης)
Αυστρία	866	17.6	41	0.5
Βέλγιο	608	10.2	52	0.5
Βουλγαρία	258	5.7	27	0.4
Κύπρος	95	16.7	4	0.6
Δημοκρατία Τσεχίας	880	13.8	44	0.5
Δανία	151	4.8	20	0.4
Εσθονία	65	7.3	11	0.8
Φινλανδία	291	9.5	24	0.4
Γαλλία	5056	14.7	234	0.4
Γερμανία	3661	7.6	393	0.4
Ελλάδα	209	3.1	44	0.4
Ουγγαρία	532	8.8	52	0.6
Ιρλανδία	111	4.7	9	0.3
Ιταλία	6811	18.7	356	0.6
Λετονία	133	8.8	20	0.9
Λιθουανία	492	24.2	22	0.6
Λουξεμβούργο	46	16.6	0	0.0
Μάλτα	25	10.7	1	0.3
Ολλανδία	396	4.2	70	0.5
Πολωνία	1419	6.2	179	0.6
Πορτογαλία	449	6.4	60	0.6
Ρουμανία	662	5.3	109	0.7
Σλοβακία	233	7.2	21	0.5
Σλοβενία	158	13.3	7	0.3
Ισπανία	1361	4.8	186	0.4
Σουηδία	286	5.4	44	0.5
Ηνωμένο Βασίλειο	2000	5.7	216	0.4
Ευρώπη	40654	9.3	4267	0.7
Ευρωπαϊκή Ένωση	27254	9.3	2246	0.5

Ανατύπωση από: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO), EUCAN (European Cancer). Available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>. Accessed March 2, 2015.

**Διάγραμμα 2** Δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένοι ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000 καρκίνου θυρεοειδούς και για το γυναικείο φύλο κατά το έτος 2012 για τις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

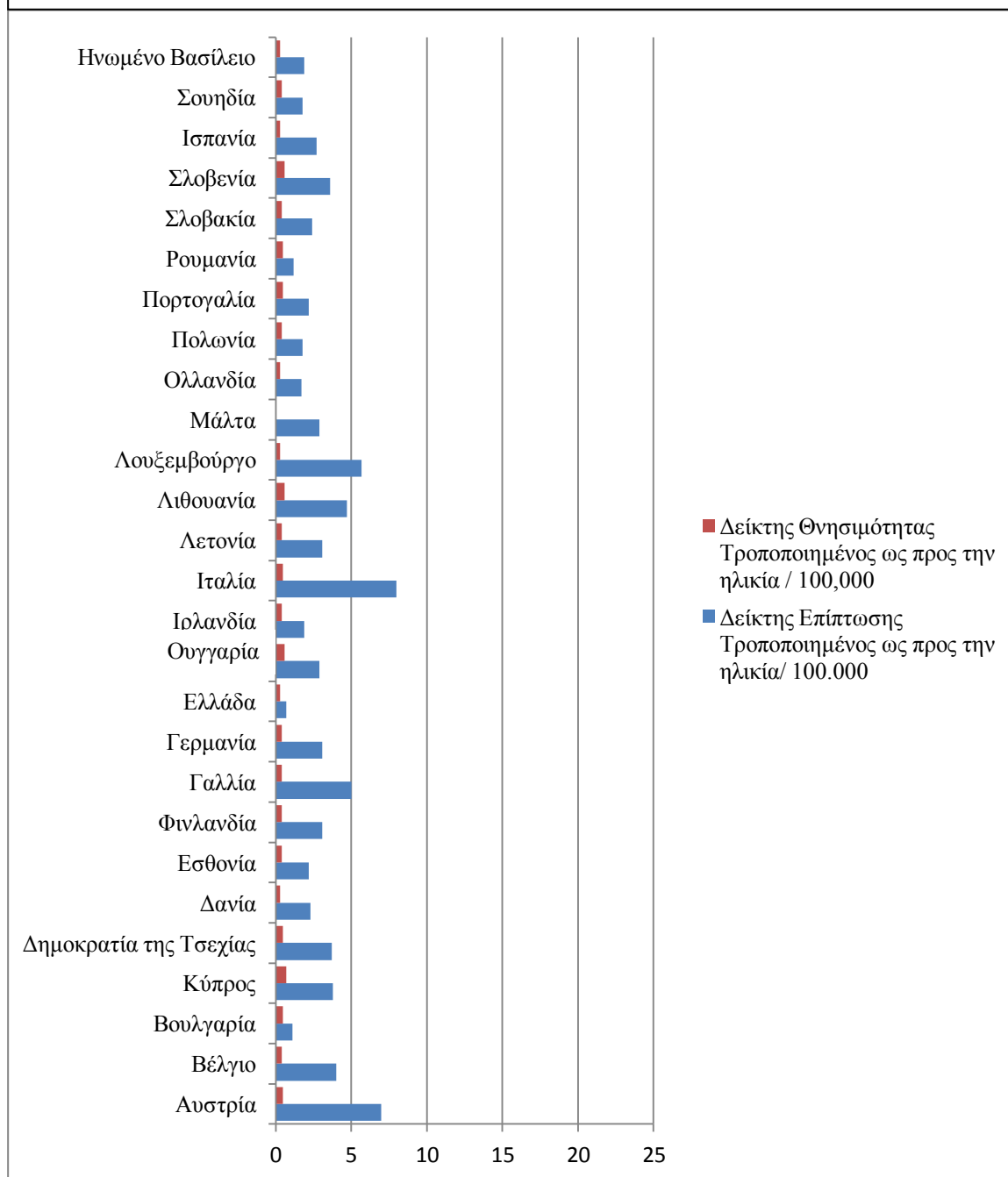


**Πίνακας 6** Απόλυτοι αριθμοί και δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένοι ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000 καρκίνου θυρεοειδούς για το ανδρικό φύλο κατά το έτος 2012 για τις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Χώρα	Επίπτωση (Αριθμός)	Επίπτωση (Δείκτης)	Θνησιμότητα (Αριθμός)	Θνησιμότητα (Δείκτης)
Αυστρία	334	7.0	28	0.5
Βέλγιο	243	4.0	27	0.4
Βουλγαρία	48	1.1	23	0.5
Κύπρος	23	3.8	4	0.7
Δημοκρατία Τσεχίας	214	3.7	28	0.5
Δανία	71	2.3	13	0.3
Εσθονία	15	2.2	3	0.4
Φινλανδία	95	3.1	15	0.4
Γαλλία	1647	5.0	158	0.4
Γερμανία	1568	3.1	256	0.4
Ελλάδα	44	0.7	30	0.3
Ουγγαρία	154	2.9	32	0.6
Ιρλανδία	44	1.9	9	0.4
Ιταλία	2648	8.0	234	0.5
Λετονία	35	3.1	4	0.4
Λιθουανία	75	4.7	10	0.6
Λουξεμβούργο	16	5.7	1	0.3
Μάλτα	7	2.9	0	0.0
Ολλανδία	164	1.7	34	0.3
Πολωνία	350	1.8	76	0.4
Πορτογαλία	127	2.2	33	0.5
Ρουμανία	126	1.2	53	0.5
Σλοβακία	67	2.4	9	0.4
Σλοβενία	42	3.6	7	0.6
Ισπανία	698	2.7	100	0.3
Σουηδία	101	1.8	29	0.4
Ηνωμένο Βασίλειο	654	1.9	140	0.3
Ευρώπη	12283	3.1	2067	0.5
Ευρωπαϊκή Ένωση	9610	3.5	1356	0.4

Ανατύπωση από: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO), EUCAN (European Cancer). Available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>. Accessed March 2, 2015

**Διάγραμμα 3** Δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας τροποποιημένοι ως προς την ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανά 100.000 καρκίνου θυρεοειδούς και για το ανδρικό φύλο κατά το έτος 2012 για τις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.



Η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov (KS-test), που πραγματοποιήθηκε για τον έλεγχο κανονικότητας της κατανομής των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα μεταξύ των 27 χωρών – μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το έτος 2012, για τους άνδρες, τις γυναίκες και τα δύο φύλα συνολικά κατέδειξε τα εξής: Διαπιστώθηκε κανονική κατανομή για τον δείκτη επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου και για τα δύο φύλα σαν σύνολο με  $P=0,0995$  καθώς και για τον δείκτη θνησιμότητας από καρκίνο του θυρεοειδούς για το γυναικείο φύλο με  $P=0,0577$ . Για τους υπόλοιπους επιδημιολογικούς δείκτες που ελέγχθηκαν δε διαπιστώθηκε κανονική κατανομή (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7** Δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov για τον έλεγχο κανονικότητας κατανομής των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα, για το έτος 2012, για τα δύο φύλα συνολικά, για το ανδρικό και το γυναικείο φύλο.

	Δείκτης επίπτωσης και των δυο φύλων	Δείκτης θνησιμότητας και των δύο φύλων	Δείκτης επίπτωσης ανδρών	Δείκτης θνησιμότητας ανδρών	Δείκτης επίπτωσης γυναικών	Δείκτης θνησιμότητας γυναικών
<b>Αριθμός χωρών</b>	27	27	27	27	27	27
<b>Ελάχιστος</b>	1,900	0,1000	0,7000	0,0	3,100	0,0
<b>25% Εκατοστημόριο</b>	3,600	0,4000	1,900	0,3000	5,400	0,4000
<b>Διάμεσος</b>	5,300	0,5000	2,900	0,4000	7,600	0,5000
<b>75% Εκατοστημόριο</b>	8,900	0,5000	3,800	0,5000	13,80	0,6000
<b>Μέγιστος</b>	15,50	0,7000	8,000	0,7000	24,20	0,9000
<b>Μέση τιμή</b>	6,519	0,4704	3,130	0,4185	9,704	0,4852
<b>Τυπική Απόκλιση SD</b>	3,574	0,1409	1,739	0,1360	5,421	0,1748
<b>Τυπικό σφάλμα μέσης τιμής s.e.</b>	0,6879	0,02712	0,3346	0,02617	1,043	0,03363
<b>P value</b>	0,0995	0,0005	0,0361	0,0167	0,0450	0,0577
<b>Παρουσιάζεται κανονική κατανομή; (alpha=0.05)?</b>	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι

Εφόσον διαπιστώθηκε κανονικότητα στην κατανομή σε δύο (δείκτης επίπτωσης και των δύο φύλων, δείκτης θνησιμότητας για το γυναικείο φύλο) από τις έξι εξαρτημένες μεταβλητές, προκειμένου να πραγματοποιηθεί έλεγχος στατιστικής εξάρτησης, οι τιμές των τεσσάρων δεικτών (δείκτη θνησιμότητας και των δύο φύλων, δείκτη επίπτωσης ανδρών, δείκτη θνησιμότητας ανδρών, δείκτη επίπτωσης γυναικών) λογαριθμήθηκαν ( $\ln$ ).

Σε ό,τι αφορά τα δεδομένα σχετικά με την ατμοσφαιρική ρύπανση για τις 27 χώρες της ΕΕ, για τα έτη 1992, 2002, 2012, προκύπτουν τα εξής:

- Το 1992 το Ηνωμένο Βασίλειο παρουσίασε τα υψηλότερα επίπεδα σε 10 (benzob, Hg, NMVOC, NO<sub>x</sub>, Pb, HCH, HCB, PCB, Se, SO<sub>x</sub>) από τους 27 τύπους ατμοσφαιρικών ρύπων που εξετάστηκαν. Ακολουθεί η Γαλλία με μέγιστα επίπεδα ρύπων σε 6 (CO, Cr, NH<sub>3</sub>, PM 10, PM 2.5, TSP) (Πινάκας 8).
- Το 2002 στη Γαλλία σημειώνονται τα υψηλότερα επίπεδα σε 6 (CO, NH<sub>3</sub>, NMVOC, PM 10, PM 2.5, TSP) από τους 27 ατμοσφαιρικούς ρύπους που εξετάστηκαν. Επίσης σε 6 ατμοσφαιρικούς ρύπους (benzoa, benzob, benzok, Cd, Indeno, Pb) παρουσιάζει τα μέγιστα επίπεδα η Πολωνία (Πινάκας 8).
- Το 2012 στην Πολωνία σημειώνονται τα υψηλότερα επίπεδα σε 9 ατμοσφαιρικούς ρύπους (benzoa, benzob, Dioxins and Furans, Cd, Indeno, Ni, Pb, PCB, SO<sub>x</sub>) και ακολουθεί η Γερμανία με μέγιστα επίπεδα σε 6 ρυπαντές τις ατμόσφαιρας (CO, Cr, Cu, NMVOC, NO<sub>x</sub>, Zn) (Πινάκας 8).

**Πίνακας 8 Ταξινόμηση των τριών πρώτων χωρών της ΕΕ με βάση τον αριθμό των ατμοσφαιρικών ρύπων στους οποίους σημειώνουν τα μέγιστα επίπεδα ανά έτος**

Έτος	Θέση	Χώρα	Αριθμός ατμοσφαιρικών ρύπων με μέγιστα επίπεδα	Είδος ατμοσφαιρικών ρύπων με μέγιστα επίπεδα
<b>1992</b>	1η	Ηνωμένο Βασίλειο	10	benzob, Hg, NMVOC, NO <sub>x</sub> , Pb, HCH, HCB, PCB, Se, SO <sub>x</sub>
	2η	Γαλλία	6	CO, Cr, NH <sub>3</sub> , PM 10, PM 2.5, TSP
	3η	Πολωνία	5	benzo k, Cd, Indeno, Ni, Zn
<b>2002</b>	1η	Γαλλία	6	CO, NH <sub>3</sub> , NMVOC, PM 10, PM 2.5, TSP
	1η	Πολωνία	6	benzo a, benzo b, benzo k, Cd, Indeno, Pb
	2η	Γερμανία	5	Cr, Cu, Hg, NO <sub>x</sub> , Zn
	2η	Ισπανία	5	Ni, Se, SO <sub>x</sub> , HCB, PAH
	3η	Ηνωμένο Βασίλειο	2	HCB, PCB
<b>2012</b>	1η	Πολωνία	9	benzo a, benzo b, Dioxins and Furans, Cd, Indeno, Ni, Pb, PCB, SO <sub>x</sub>
	2η	Γερμανία	6	CO, Cr, Cu, NMVOC, NO <sub>x</sub> , Zn
	3η	Γαλλία	4	NH <sub>3</sub> , PM 10, PM 2.5, TSP

Κατά τον έλεγχο που πραγματοποιήθηκε, με μονοπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση, για τη συσχέτιση των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων για τα έτη 1992, 2002, 2012, για τα δύο φύλα τους άνδρες και τις γυναίκες, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα:

- Στατιστικά σημαντική εξάρτηση με  $P=0,046 < 0,005$  και  $r^2=0,2142$  του δείκτη επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα του benzok της ατμόσφαιρας (Διάγραμμα 4).
- Στατιστικά σημαντική εξάρτηση με  $P=0,0403 < 0,005$  και  $r^2=0,1704$  του δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς για το ανδρικό φύλο για το 1992, με τα επίπεδα του Hg της ατμόσφαιρας (Διάγραμμα 5).
- Στατιστικά σημαντική εξάρτηση με  $P=0,0166 < 0,005$  και  $r^2=0,9993$  του δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα του HCH της ατμόσφαιρας (Διάγραμμα 6).

Κατά τον έλεγχο που πραγματοποιήθηκε, με μονοπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση, για τη συσχέτιση των υπόλοιπων δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων για τα έτη 1992, 2002, 2012, για τα δύο φύλα τους άνδρες και τις γυναίκες, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική εξάρτηση μεταξύ τους (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9** Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, με τα επίπεδα των ατμοσφαιρικών ρύπων για τα έτη 1992, 2002, 2012, για τα δύο φύλα, για τους άνδρες και τις γυναίκες

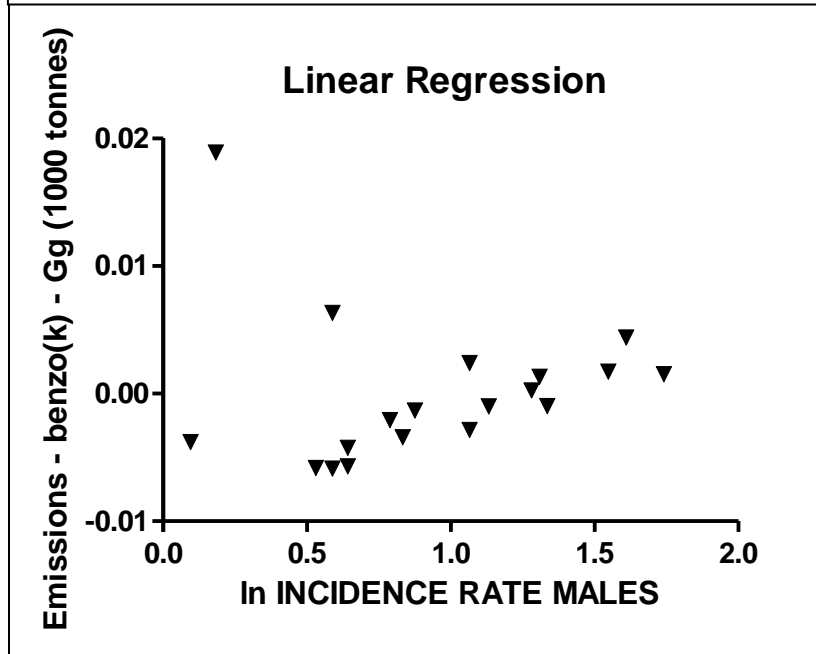
Επιδημιολογικός δείκτης*	Φύλο	Έτος	Ατμοσφαιρικός ρύπος	Pvalue	$r^2$	Αριθμός Καταγραφών**
Επίπτωση	Άνδρες	2012	benzok	0,046	0,2142	19
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Hg	0,0403	0,1704	25
Θνησιμότητα	Άνδρες	2012	HCH	0,0166	0,9993	3

\*Επιδημιολογικοί δείκτες τροποποιημένοι ως προς την ηλικία ανά 100.000 πληθυσμού.

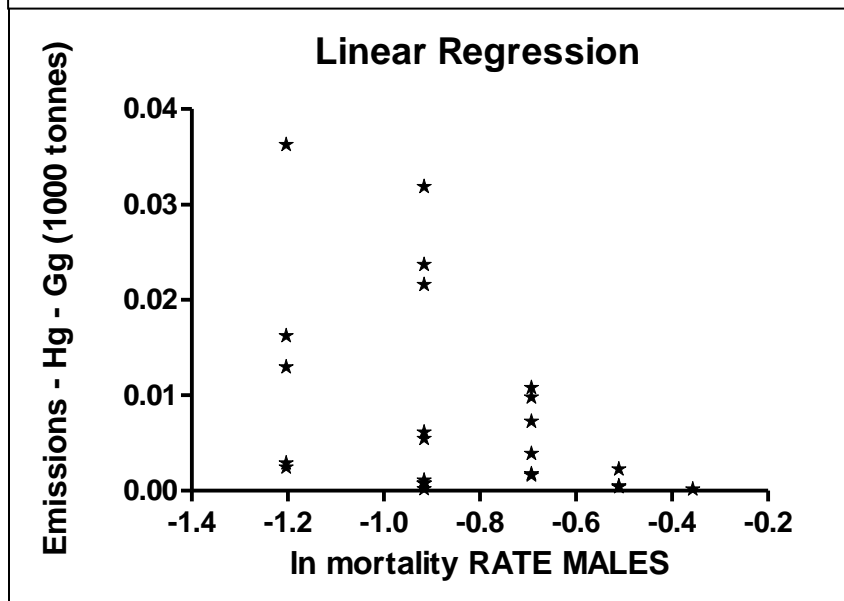
\*\*Το σύνολο των καταγραφών για κάθε ατμοσφαιρικό ρύπο είναι 27 (όσες και οι χώρες της ΕΕ), σε ορισμένες περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν δεδομένα, οι καταγραφές των επιπέδων των ρυπαντών είναι λιγότερες και περιγράφονται από τον αριθμό καταγραφών.



**Διάγραμμα 4** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα του benzoc της ατμόσφαιρας για το ίδιο έτος.



**Διάγραμμα 5** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα του Hg της ατμόσφαιρας για το 1992.



**Διάγραμμα 6** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα του HCH της ατμόσφαιρας για το ίδιο έτος.



Εφόσον στατιστικά σημαντική εξάρτηση μεταξύ ρύπων και επιδημιολογικών συντελεστών διαπιστώθηκε για:

- Τον δείκτη επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα ρύπων κατά το ίδιο έτος
- Τον δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα ρύπων κατά το 1992
- Τον δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα ρύπων κατά το ίδιο έτος

ο έλεγχος με μονοπαραγοντική παλινδρόμηση για τη συσχέτιση των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, με τα επίπεδα κοινωνικοοικονομικών δεικτών για τα έτη 1992, 2002, 2012, για τα δύο φύλα τους άνδρες και τις γυναίκες, πραγματοποιήθηκε για τους δύο πρώτους συντελεστές, καθώς η στατιστική σημαντικότητα που εντοπίζεται μεταξύ του δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς για το ανδρικό φύλο για το 2012 και των επιπέδων του HCH, είναι αποτέλεσμα τριών μόνο καταγραφών. Ως εκ τούτου δεν λαμβάνεται υπ' όψιν η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς για το ανδρικό φύλο για το 2012, με τα επίπεδα ρύπων κατά το ίδιο έτος, καθώς δεν συνιστά πραγματική εξάρτηση. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης σημειώνονται στον πίνακα 10 και αποτυπώνονται γραφικά στα διαγράμματα 7 – 15.

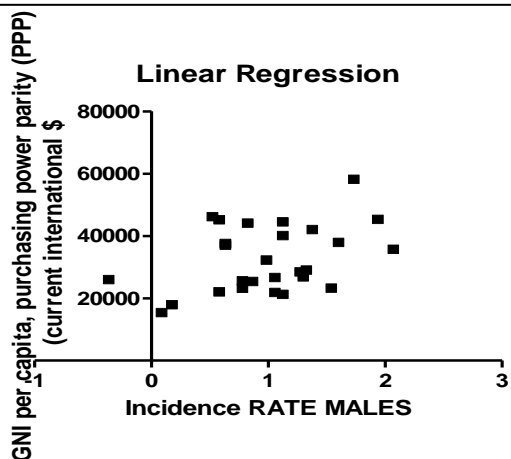
**Πίνακας 10.7** Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012, με τα επίπεδα κοινωνικοοικονομικών δεικτών για τα έτη 1992, 2002, 2012, για τους άνδρες

Επιδημιολογικός δείκτης*	Φύλο	Έτος	Κοινωνικοοικονομικός δείκτης	P value	r <sup>2</sup>	Αριθμός Καταγραφών**
Επίπτωση	Άνδρες	2012	Κατά κεφαλήν ΑΕΕ, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)	0,0432	0,1536	27
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (με σταθερές 2005 US \$)	0,0397	0,2615	22
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (με τρέχουσες US \$)	0,0106	0,2615	24
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Νοσοκομειακά κρεβάτια (ανά 1.000 άτομα)	0,0365	0,1840	24
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση, συνολικά (έτη)	0,0485	0,1525	26
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Εργατικό δυναμικό ποσοστό συμμετοχής, το σύνολο (% του συνολικού πληθυσμού των ηλικιών 15-64)	0,0339	0,1741	26
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ) (τρέχουσες US \$)	0,0129	0,2496	24
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Κατά κεφαλήν ΑΕΕ, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)	0,0397	0,1949	22
Θνησιμότητα	Άνδρες	1992	Ακαθάριστη αναλογία εγγραφής σε όλες τις βαθμίδες εκπαίδευσης (πλην της προσχολικής) και για τα δύο φύλα συνολικά	0,0072	0,2970	23

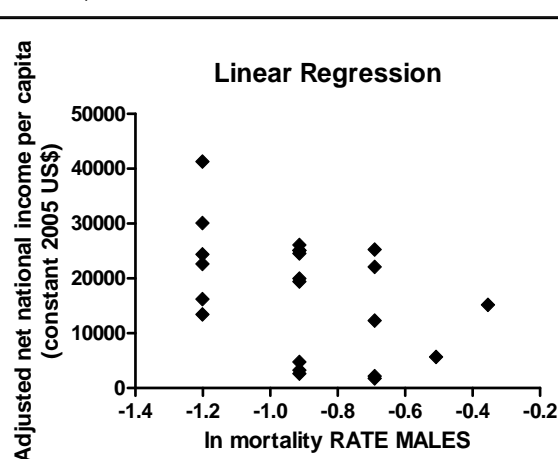
\*Επιδημιολογικοί δείκτες τροποποιημένοι ως προς την ηλικία ανά 100.000 πληθυσμού.

\*\*Το σύνολο των καταγραφών για κάθε δείκτη είναι 27 (όσες και οι χώρες της ΕΕ), σε ορισμένες περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν δεδομένα, οι καταγραφές των επιπέδων των κοινωνικοοικονομικών δεικτών είναι λιγότερες και περιγράφονται από τον αριθμό καταγραφών.

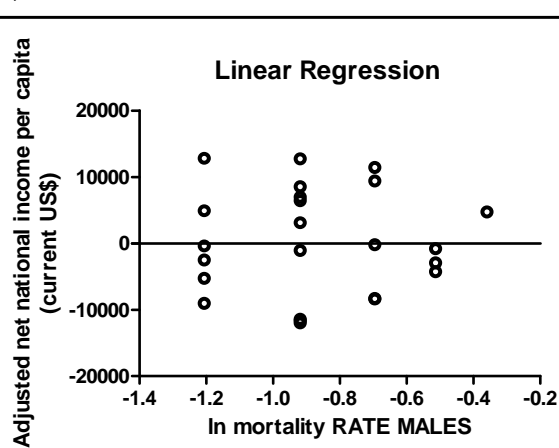
**Διάγραμμα 7** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για τους άνδρες, με το κατά κεφαλήν ΑΕΕ, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$), για το 2012.



**Διάγραμμα 8** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για τους άνδρες, με το προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (με σταθερές 2005 US \$) για το 1992.



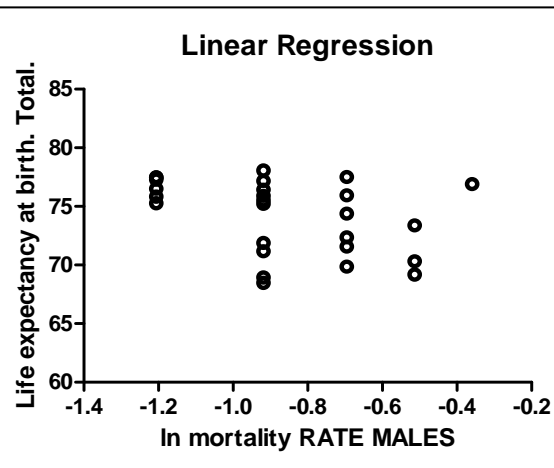
**Διάγραμμα 9** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για τους άνδρες, με το προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (με τρέχουσες US \$) για το 1992.



**Διάγραμμα 10** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για τους άνδρες, με τα νοσοκομειακά κρεβάτια (ανά 1.000 άτομα), για το 1992.



**Διάγραμμα 11** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για τους άνδρες, με το προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση (έτη), για το 1992.



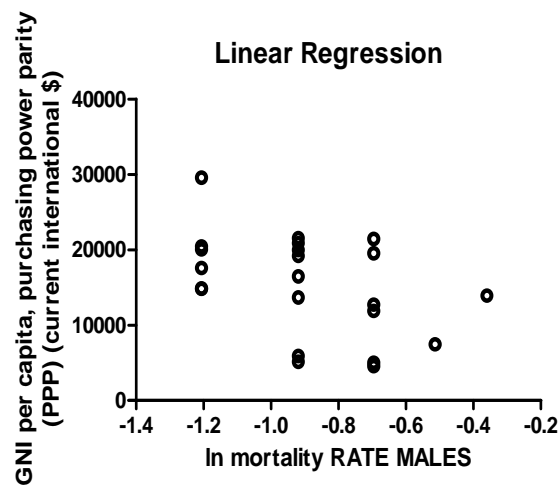
**Διάγραμμα 12** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη θνησιμότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένος για τους άνδρες, με το εργατικό δυναμικό, ποσοστό συμμετοχής, το σύνολο (% του συνολικού πληθυσμού των ηλικιών 15-64)], για το 1992.



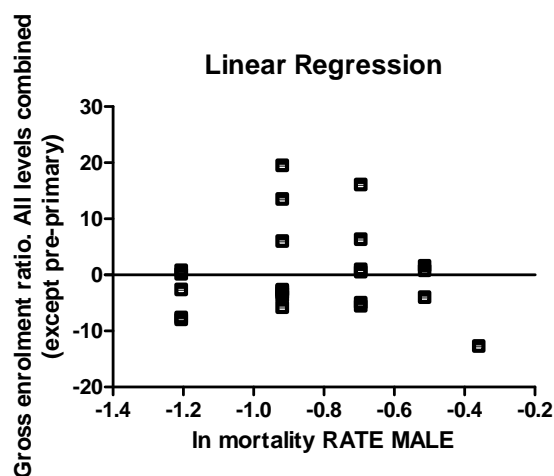
**Διάγραμμα 13** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα για τους άνδρες, με το ΑΕΠ (τρέχουσες US\$) για το 1992.



**Διάγραμμα 14** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα για τους άνδρες, με το κατά κεφαλήν ΑΕΕ, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$) για το 1992.



**Διάγραμμα 15** Διάγραμμα συσχέτισης δείκτη επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα για τους άνδρες, με την ακαθάριστη αναλογία εγγραφής σε όλες τις βαθμίδες εκπαίδευσης (πλην της προσχολικής) και για τα δύο φύλα συνολικά, για το 1992.



Εφόσον στατιστικά σημαντική εξάρτηση μεταξύ του δείκτη επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου και του συνόλου των κοινωνικοοικονομικών δεικτών διαπιστώθηκε για τον:

- GNI per capita, purchasing power parity (PPP) (current international \$), [Κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Εθνικό Εισόδημα, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)] για το 2012

Πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple linear regression) με εξαρτημένη μεταβλητή τον επιδημιολογικό δείκτη και ανεξάρτητες τα επίπεδα του benzo(k) και τα επίπεδα του GNI.(Πίνακας 11)

<b>Πίνακας 11</b> Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση του δείκτη επίπτωσης θυρεοειδικού καρκίνου για το ανδρικό φύλο, το 2012, με τα επίπεδα των εκπομπών benzo(k) και τα επίπεδα του κατά κεφαλήν Ακαθάριστου Εθνικού Εισοδήματος, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)					
Στατιστικό μοντέλο	<b>Συντελεστές<sup>a</sup></b>				
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	P value
	B	Std. Error	Beta		
Εκπομπές - benzo(k) - Gg (1000 tonnes)	-30,477	17,860	-,426	-1,706	0,107
Κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Εθνικό Εισόδημα, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)	3,232E-6	0,000	0,080	,320	0,753
α εξαρτημένη μεταβλητή (ln επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου για τους άνδρες)					

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με P=0,107 για το benzo(k) και P=0,753 για το GNI.

Εφόσον στατιστικά σημαντική εξάρτηση μεταξύ δείκτη θνησιμότητας από θυρεοειδικό καρκίνο και του συνόλου των κοινωνικοοικονομικών δεικτών διαπιστώθηκε για τους:

- Adjusted net national income per capita (constant 2005 US\$), [Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα (με σταθερές 2005 ΗΠΑ)]
- Adjusted net national income per capita (current US\$), [Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (με τρέχουσες US \$)]
- Hospital beds (per 1,000 people), [Νοσοκομειακά κρεβάτια (ανά 1.000 άτομα)]
- Life expectancy at birth, total (years)” [Προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση, συνολικά (έτη)]
- Labor force participation rate, total (% of total population ages 15-64), [Εργατικό δυναμικό ποσοστό συμμετοχής, το σύνολο (% του συνολικού πληθυσμού των ηλικιών 15-64)]

- Gross Domestic Product (GDP) (current US\$), [Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ) (τρέχουσες US \$)]
- GNI per capita, purchasing power parity (PPP) (current international \$), [ Κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Εθνικό Εισόδημα, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)]
- Gross enrolment ratio. All levels combined (except pre-primary). Total, [Ακαθάριστη αναλογία εγγραφής σε όλες τις βαθμίδες εκπαίδευσης (πλην της προσχολικής) και για τα δύο φύλα συνολικά]  
για το 1992

Πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple linear regression) με εξαρτημένη μεταβλητή τον επιδημιολογικό δείκτη και ανεξάρτητες τα επίπεδα του Hg και τα επίπεδα των ανωτέρω κοινωνικοοικονομικών δεικτών.(Πίνακας 12)

<b>Πίνακας 12</b> Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση του δείκτη θνησιμότητας από θυρεοειδικό καρκίνο για το ανδρικό φύλο, το 2012, με τα επίπεδα των εκπομπών Hg και τα επίπεδα κοινωνικοοικονομικών δεικτών για το 1992						
Στατιστικό μοντέλο	Συντελεστές <sup>a</sup>					Pvalue
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t		
	B	Std. Error	Beta			
Εκπομπές - Hg - Gg (1000 tonnes)	-3,473	4,501	-,199	-,772	,466	
Ακαθάριστη αναλογία εγγραφής σε όλες τις βαθμίδες εκπαίδευσης (πλην της προσχολικής) και για τα δύο φύλα συνολικά	-,002	,009	-,085	-,258	,804	
Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα (με σταθερές 2005 ΗΠΑ)	-2,832E-5	,000	-1,333	-,721	,495	
Προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα κατά κεφαλήν (με τρέχουσες US \$)	7,213E-5	,000	3,001	,750	,478	
Νοσοκομειακά κρεβάτια (ανά 1.000 άτομα)	-,015	,028	-,190	-,519	,620	
Προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση, συνολικά (έτη)	-,095	,054	-1,371	-1,744	,125	
Εργατικό δυναμικό ποσοστό συμμετοχής, το σύνολο (% του συνολικού πληθυσμού των ηλικιών 15-64)	-,040	,019	-,762	-2,064	,078	
Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ) (τρέχουσες	-2,761E-5	,000	-1,415	-,393	,706	

US \$)					
Κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Εθνικό Εισόδημα, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης (τρέχουσες διεθνείς \$)	3,111E-5	,000	,946	,637	,544
α εξαρτημένη μεταβλητή (Inθνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου για τους άνδρες)					

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση.



## 11. Συζήτηση

Σύμφωνα με την παρούσα οικολογική μελέτη προκύπτει θετική συσχέτιση της επίπτωσης και της θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου με τα επίπεδα του benzo(k) fluoranthene [βένζο(k)φθοροανθένιο] και του Hg (υδραργύρου) της ατμόσφαιρας αντίστοιχα, για το ανδρικό φύλο. Με στόχο να μην υπάρξει οικολογική πλάνη, σημειώνεται ότι τα συμπεράσματα της μελέτης περιορίζονται και αφορούν τις χώρες που εξετάστηκαν για τα έτη 1992, 2002, 2012. Επίσης ελέγχεται η συγχυτική επίδραση κοινωνικοοικονομικών παραγόντων στη συσχέτιση που διαπιστώθηκε. Το υψηλό βιοτικό επίπεδο σχετίζεται θετικά με τους αυξημένους επιδημιολογικούς συντελεστές του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου, ωστόσο δεν διαφαίνεται συγχυτική επίδραση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στη σχέση της νόσου με την ατμοσφαιρική ρύπανση.

Οι οικολογικές μελέτες αποτελούν μελέτες παρατήρησης και εξετάζουν δεδομένα τα οποία αφορούν πληθυσμό ή ομάδες πληθυσμού και όχι εξατομικευμένες περιπτώσεις. Χρησιμοποιούνται κυρίως για τον προσδιορισμό επιδημιολογικών συντελεστών όπως η επίπτωση, η θνησιμότητα ή ο επιπολασμός νοσημάτων, ιδιαίτερα δε όταν πρόκειται για σπάνιες παθήσεις. Στην περίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου, μίας σπάνιας συγκριτικά κακοήθειας, ελέγχθηκαν οι επιδημιολογικοί συντελεστές που τον χαρακτηρίζουν στους πληθυσμούς των 27 χωρών μελών της ΕΕ. Όπως στο σύνολο των οικολογικών μελετών έτσι και στην παρούσα μελέτη ως βασικό μειονέκτημα αναγνωρίζεται το ενδεχόμενο να εξαχθούν λανθασμένα συμπεράσματα λόγω των πολλών συγχυτικών παραγόντων που δεν μπορούν πάντα να υπολογιστούν σε επίπεδο πληθυσμού. Επίσης, με δεδομένο ότι αφορούν ορισμένες γεωγραφικές περιοχές, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην «επέκταση» των συμπερασμάτων τους, αφενός σε μικρότερες ομάδες ή μεμονωμένα άτομα των πληθυσμών που εξετάστηκαν και αφετέρου σε πληθυσμούς σε ευρύτερο επίπεδο πέραν των όσων συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σε γενικές γραμμές οι οικολογικές μελέτες θεωρούνται αξιόπιστες, εφόσον πληρούν τις απαραίτητες προδιαγραφές, ιδίως όταν εξετάζουν αιτιώδεις συσχετίσεις επιδημιολογικών δεικτών με έκθεση σε παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση νοσημάτων στον πληθυσμό ή όταν αναφέρονται σε κοινωνικοοικονομικές παραμέτρους που επιδρούν επίσης σε όλο τον πληθυσμό, όπως στην προκειμένη περίπτωση.[66] Σε αυτό το πλαίσιο με την παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η διερεύνηση της συσχέτισης των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας από τον καρκίνο του θυρεοειδούς, πληρώντας τις ανωτέρω προϋποθέσεις, προκειμένου να εξαχθούν κατά το δυνατόν ασφαλή συμπεράσματα.

Οι 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 ιονίζουσα ακτινοβολία κατά την παιδική ηλικία, ενώ πρόσφατα αρκετές είναι και οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση παραγόντων όπως η διατροφή, οι καλοήθειες 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.[71]

Η συστηματική παρακολούθηση και καταγραφή της επιδημιολογικής τάσης του θυρεοειδικού καρκίνου αλλά και των επιπέδων ρύπανσης της ατμόσφαιρας κατά τις τελευταίες 2 δεκαετίες στην ΕΕ, κατέστησε ιδανική τη μελέτη στις 27 χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής οικογένειας μεταξύ 1992 – 2012, οδηγώντας σε συμπεράσματα ανάλογα με την τρέχουσα βιβλιογραφία. Ο υψηλότερος δείκτης επίπτωσης καρκίνου του θυρεοειδούς διαπιστώνεται για το έτος 2012 στη Λιθουανία, για το γυναικείο φύλο και ανέρχεται σε 24,2/100.000 ενώ για τους άνδρες είναι 8,0/100.000 και σημειώνεται στην Ιταλία. Όπως παρατηρείται σε παγκόσμιο επίπεδο η επίπτωση του θυρεοειδικού καρκίνου είναι τριπλάσια για τις γυναίκες (9,3/100.000) συγκριτικά με τους άνδρες (3,5/100.000), για τις 27 υπό μελέτη χώρες κατά το έτος 2012. Επίσης επαληθεύεται ότι ο θυρεοειδικός καρκίνος συνιστά περί το 1-5% των κακοηθειών στις γυναίκες και συγκεκριμένα 5,6% και περί το 2% στους άνδρες (συγκεκριμένα 1,7% επί του συνόλου των καρκίνων για το ανδρικό φύλο).[20] Συμφωνία επίσης με την παγκόσμια επιδημιολογική τάση διαπιστώνεται για τη θνησιμότητα από καρκίνο θυρεοειδούς για την ΕΕ των 27, με δείκτη 0,4/100.000.[21] Στην Κύπρο, τη Λιθουανία, τη Λετονία και τη Ρουμανία σημειώνεται ο υψηλότερος δείκτης θνησιμότητας τροποποιημένος με βάση την ηλικία ανά 100.000 πληθυσμού. Οι υψηλοί επιδημιολογικοί συντελεστές του θυρεοειδικού καρκίνου στη Λιθουανία, αποδίδονταν βιβλιογραφικά τουλάχιστον έως την προηγούμενη δεκαετία κυρίως στην εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων και διαγνωστικών εξετάσεων και λιγότερο στις εκπομπές από το πυρηνικό ατύχημα του 1986 και σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες.[72]

Η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και αρκετά νοσήματα έχει βρεθεί ότι επιβαρύνονται από αυτή. Η οικονομική ανάπτυξη, η αστικοποίηση, η βιομηχανοποίηση, η κατανάλωση ενέργειας, οι μεταφορές και οι μετακινήσεις, η αύξηση του

πληθυσμού συνιστούν παράγοντες που επιδεινώνουν το πρόβλημα ιδιαίτερα στις μεγαλουπόλεις της ΕΕ. [73] Ως εκ τούτου δεν εκπλήσσουν τα αποτελέσματα της παρούσας οικολογικής μελέτης, βασισμένα στην έκθεση απογραφής των εκπομπών αέριων ρύπων της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα έτη 1990-2012, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για το περιβάλλον (European Environment Agency, ΕΕΑ), σύμφωνα με τα οποία τα υψηλότερα επίπεδα στους περισσότερους από τους αέριους ρύπους που εξετάστηκαν, διαπιστώθηκαν στις μεγαλύτερες και πλέον βιομηχανοποιημένες χώρες της ΕΕ. Αξίζει δε να σημειωθούν οι τύποι των ρύπων που διαπιστώθηκαν στα μέγιστα επίπεδα σε αυτές τις χώρες, ορισμένοι μάλιστα από τους οποίους απαντώνται τόσο κατά το 1992 όσο και για τα 2002 και 2012. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εξής: benzob, benzok, CO, Pb, PM 10, PM 2.5, HCB, PAH.

Επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έχουν συνδέσει τις συγκεντρώσεις συγκεκριμένων ρυπογόνων παραγόντων της ατμόσφαιρας με την εκδήλωση ορισμένου τύπου κακοηθειών.[51] Με δεδομένη λοιπόν, την καρκινογόνο δράση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης για ορισμένα τουλάχιστον όργανα και ιστούς, τα υψηλά επίπεδα ρύπων στις χώρες της ΕΕ και την αυξητική τάση της επίπτωσης και –λιγότερο- της θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου σε αυτές, είναι εύλογη η αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ τους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου για την παρουσία εξάρτησης μεταξύ των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου για το 2012 και των επιπέδων των αέριων ρύπων για τις 27 της ΕΕ, για τα έτη 1992, 2002, 2012, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζονται οι επιδημιολογικοί δείκτες για το γυναικείο φύλο και για τα δύο φύλα συνολικά, η επίπτωση και η θνησιμότητα στους άνδρες παρουσιάζει συσχέτιση με ορισμένους ρυπαντές της ατμόσφαιρας. Συγκεκριμένα η επίπτωση της νόσου στους άνδρες κατά το 2012 παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,046$ ,  $r^2=0,2142$ ) με τα επίπεδα του benzo(k) για το ίδιο έτος (Διάγραμμα 4). Επίσης η θνησιμότητα από κακοήγη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς στους άνδρες εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,0403$ ,  $r^2=0,1704$ ), με τα επίπεδα του Hg της ατμόσφαιρας για το 1992 (Διάγραμμα 5).

Το benzo(k) ή benzo(k)fluoranthene [βένζο(k)φθοροανθένιο] αποτελεί οργανική ένωση με χημικό τύπο  $C_{20}H_{12}$  και ανήκει στους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAH). Οι PAH προκειμένου να εκδηλώσουν την τοξική τους δράση μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P4501A1 και P4503A4 και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου των πνευμόνων και καρκίνου του δέρματος μέσω μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53.[51] Μολονότι η έκθεση σε αυξημένα επίπεδα PAH για μεγάλο χρονικό διάστημα έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση ουρολογικού καρκίνου και κακοηθειών του γαστρεντερικού, του λάρυγγα και του φάρυγγα, από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε, δεν προέκυψαν δεδομένα που να συνδέουν αιτιολογικά με ορισμένο μηχανισμό τους PAHs με τον θυρεοειδικό καρκίνο ή με την εκδήλωση άλλων θυρεοειδικών παθήσεων που ενδεχομένως θα μπορούσαν δευτερογενώς να οδηγήσουν στην ανάπτυξη κακοήθειας. Ως εκ τούτου υποθέτουμε ως πιθανό μηχανισμό εκδήλωσης του θυρεοειδικού

καρκίνου μετά από έκθεση σε benzo (k) την πρόκληση μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53. Μάλιστα ο χρόνος επαγωγής που εν προκειμένω αντιστοιχεί σε 20 έτη, ενδεχομένως να ενισχύει την αρχική υπόθεση.

Τα βαρέα μέταλλα που είναι επιβλαβή για τον άνθρωπο περιλαμβάνουν το αρσενικό, το κάδμιο, το χρώμιο, το μόλυβδο, τον υδράργυρο και το νικέλιο. Είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν ποικίλα προβλήματα υγείας, καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις. Παρόλο που η τοξικότητά τους διερευνάται συστηματικά, οι μηχανισμοί των επιπτώσεων της έκθεσης σε αυτά, στους ενδοκρινείς αδένες αλλά και στην ανάπτυξη και εξέλιξη κακοηθειών δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως οι συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων είναι αντιστρόφως ανάλογες της ολικής  $T_3$ , χωρίς όμως να διαπιστώνεται συσχέτιση με την TSH, ή την ελεύθερη  $T_3$  και την ελεύθερη  $T_4$ . Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο υδράργυρος, οι ενώσεις του και τα στοιχεία αυτής της κατηγορίας είναι δυνατόν να επηρεάσουν άμεσα τη λειτουργία του θυρεοειδούς, διακόπτοντας τη σύνθεση ή/και την έκκριση θυρεοειδικών ορμονών, άλλα η κύρια τοξική τους δράση είναι έμμεση και αφορά σε διαταραχές του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – θυρεοειδούς. Συγκεκριμένα περιγράφονται ως πιθανοί μηχανισμοί η αναστολή της 5-δεϊωδιόσσης ή επαγωγή ηπατικών μικροσωμιακών ένζυμων όπως η T4-ουριδινικές διφωσφορικές γλυκουρονυλτρανσφεράσες. Μέσω αυτών των μηχανισμών είναι δυνατόν να μειωθούν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων  $T_4$  και  $T_3$  και να οδηγήσουν σε αυξημένη έκκριση TSH από την υπόφυση. Η χρόνια υπερέκκριση της TSH προδιαθέτει τον θυρεοειδή αδένα για την ανάπτυξη υπερπλασίας και νεοπλασματικών αλλοιώσεων μέσω επιγενετικών μηχανισμών που σχετίζονται με ορμονικές διαταραχές.[65] Η μελέτη των μηχανισμών πρόκλησης μεταλλάξεων και καρκινογένεσης ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε βαρέα μέταλλα, αποτελεί αντικείμενο του κλάδου της τοξικολογίας των συστημάτων. Αυτή ενδεχομένως να είναι σε θέση να δώσει απαντήσεις σχετικά με το είδος των αλλαγών που επιφέρει η έκθεση σε Hg στο ανθρώπινο γονιδίωμα, ώστε να εξηγήσει ποιοτικά, την ποσοτικά παρατηρούμενη αύξηση της θνησιμότητας από θυρεοειδικό καρκίνο που διαπιστώνεται από την παρούσα μελέτη, στους άνδρες στην ΕΕ.[74]

Το συμπέρασμα της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να γενικευθεί και να στοιχειοθετήσει παρουσία πραγματικής συσχέτισης μεταξύ των συντελεστών που εξετάστηκαν. Με σκοπό λοιπόν, να μην οδηγηθούμε σε οικολογική πλάνη θεωρούμε ότι το συμπέρασμά μας αφορά τις 27 χώρες που εξετάστηκαν σαν σύνολο και μάλιστα για τη συγκεκριμένη περίοδο στην οποία αναφέρεται η μελέτη. Επιπλέον καθώς αναγνωρίζεται η πολυπαραγοντική φύση του θυρεοειδικού καρκίνου, κρίνεται απαραίτητος ο έλεγχος άλλων παραγόντων που ενδεχομένως επηρεάζουν τη συσχέτιση που προέκυψε. Όπως είναι γνωστό παράγοντες 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. Τόσο οι παράγοντες αυτοί όσο και η πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας απόρροια ως επί το πλείστον του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου του εκάστοτε πληθυσμού, είναι δυνατόν να επηρέασαν και να διαμόρφωσαν την συσχέτιση που διαπιστώθηκε.

Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης έγκεινται στην αδυναμία συνεκτίμησης του συνόλου των παραγόντων που ενδεχομένως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των δεικτών επίπτωσης και θνησιμότητας από κακοήγη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς στην ΕΕ. Σε αυτό το πλαίσιο πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος της συγχυτικής τροποποιητικής δράσης κοινωνικοοικονομικών δεικτών στη διαμόρφωση της επιδημιολογικής τάσης του θυρεοειδικού καρκίνου μέσα από τη συσχέτιση με την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους. Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας αποδίδει την αυξητική τάση του καρκίνου του θυρεοειδούς 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. Είναι προφανές πως οι συνθήκες αυτές υφίστανται σε οικονομικά εύρωστες και αναπτυγμένες χώρες, όπως θεωρούνται συγκριτικά και παρά την οικονομική ύφεση που τις διέπει- οι 27 χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το χρονικό διάστημα που εξετάζεται. Κατά συνέπεια θεωρείται αναμενόμενη η συσχέτιση τόσο της επίπτωσης όσο και της θνησιμότητας από τη νόσο με τους δείκτες αυτούς.

Αναλυτικά διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,0432$ ,  $r^2=0,1537$ ) της επίπτωσης του θυρεοειδικού καρκίνου στο ανδρικό φύλο με το κατά κεφαλήν Ακαθάριστο Εθνικό Εισόδημα το 2012 και της θνησιμότητας επίσης στο ανδρικό φύλο, με το κατά κεφαλήν προσαρμοσμένο καθαρό εθνικό εισόδημα ( $P=0,0397$ ,  $r^2=0,2615$ ), τον αριθμό των νοσοκομειακών κλινών (ανά 1.000 άτομα) ( $P=0,0365$ ,  $r^2=0,1840$ ), το προσδόκιμο επιβίωσης κατά τη γέννηση, συνολικά (έτη) ( $P=0,0485$ ,  $r^2=0,1525$ ), το εργατικό δυναμικό ποσοστό συμμετοχής, το σύνολο (% του συνολικού πληθυσμού των ηλικιών 15-64) ( $P=0,0339$ ,  $r^2=0,1741$ ), το Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν (ΑΕΠ) ( $P=0,0129$ ,  $r^2=0,2496$ ) το κατά κεφαλήν ΑΕΕ, ισοτιμία αγοραστικής δύναμης ( $P=0,0397$ ,  $r^2=0,1949$ ) και την ακαθάριστη αναλογία εγγραφής σε όλες τις βαθμίδες εκπαίδευσης (πλην της προσχολικής) και για τα δύο φύλα συνολικά ( $P=0,0072$ ,  $r^2=0,2970$ ). Αναφέρεται ότι στο σύνολό τους οι δείκτες για τους οποίους εντοπίστηκε εξάρτηση, αποτελούν δείκτες ανάπτυξης οικονομικής, κοινωνικής αλλά και πνευματικής. Ουσιαστικά αναγνωρίζεται από την παρούσα μελέτη ότι τα υψηλά ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας εντοπίζονται σε χώρες με υψηλό βιοτικό επίπεδο, στοιχείο που συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης για πρωιμότερη και μαζικότερη διάγνωση ως εξήγηση της παρατηρούμενης επιδημιολογικής τάσης.

Ο ρόλος βεβαίως του ελέγχου της συσχέτισης των κοινωνικοοικονομικών δεικτών με τους επιδημιολογικούς δείκτες που μελετώνται δεν είναι η αναζήτηση αιτιολογικής σύνδεσης μεταξύ τους,

αλλά η διερεύνηση της δράσης τους ως συγχυτές στη σχέση εξάρτησης που προέκυψε μεταξύ επίπτωσης και θνησιμότητας του θυρεοειδικού καρκίνου με τους ατμοσφαιρικούς ρυπαντές. Ωστόσο ο στατιστικός έλεγχος της ανωτέρω υπόθεσης δεν κατέληξε σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους. Ως εκ τούτου τα δεδομένα και τα αποτελέσματα της παρούσας οικολογικής μελέτης δεν συνιστούν απόδειξη της επίδρασης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην εκδήλωση και τη «συμπεριφορά» του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου. Αποτελούν όμως ένδειξη για την ενδεχόμενη συσχέτιση των επιπέδων του benzo(k) με την επίπτωση της νόσου στο ανδρικό φύλο και των επιπέδων του Hg με τη θνησιμότητα, για τα έτη που μελετήθηκαν, χωρίς να επιβεβαιώνεται η μεσολάβηση σε αυτή, κοινωνικοοικονομικών παραγόντων ως συγχυτών.

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 χημικά στοιχεία και ενώσεις – αέριους ρύπους, ακτινοβολία 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 καρκινογένεσης. 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 εμφανίζουν 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 εν προκειμένω των συγκεντρώσεων ατμοσφαιρικών ρύπων και η συσχέτισή τους με την εκδήλωση και την εξέλιξη του θυρεοειδικού καρκίνου στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης 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.

Συμπερασματικά, τα κακοήθη νεοπλάσματα και μεταξύ αυτών ο θυρεοειδικός καρκίνος αποτελούν πολυπαραγοντικές νόσους. Η μελέτη των μοριακών μηχανισμών του, 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 της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στα κακοήθη νεοπλάσματα 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 νόσου.

---

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Tata JR. One hundred years of hormones. *EMBO Rep* 2005;6(6):490-6.
- 2 Γκίμπα – Τζαμπίρη Ο. Η Φυσιολογία του Ανθρώπου, 1η Έκδοση, 3ος Τόμος, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις «Ζυγός», 2001: 7-24.
- 3 Jameson JL, Weetman AP. Διαταραχές του Θυρεοειδούς Αδένα. In Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison Εσωτερική Παθολογία*, 16η Έκδοση, 3ος Τόμος, Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισσιανού Α.Ε. 2005: 2268-93.
- 4 Cooper DS, Ladenson PW, Oxon MA. The Thyroid Gland. In Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, 9th Edition, New York, Lange Medical Books, McGraw Hill 2011:163-226.
- 5 Lydiatt DD, Bucher GS. Historical vignettes of the thyroid gland. *ClinAnat* 2011;24(1):1-9.
- 6 Moore KL. Κλινική Ανατομία, 3η Έκδοση, 2ος Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 1998:871-946.
- 7 Junqueira LC, Carneiro J. Βασική Ιστολογία, 5η Ελληνική Έκδοση, 2ος Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2004:539-62.
- 8 National Cancer Institute at the National Institutes of health: PDQ® Parathyroid Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Accessed April 4, 2015. Available at: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/parathyroid/Patient/page1#figure\\_128\\_e](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/parathyroid/Patient/page1#figure_128_e). Accessed April 4, 2015.
- 9 Netter FH. Ανατομία του Ανθρώπου Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών. 3η Έκδοση, 1ος Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2004: Εικόνα 70.
- 10 © 2012 Pearson Education, Inc. Figure 18-10c. ATLAS: Plate 18c. Available at: <http://www.slideshare.net/gwrandall/ch-18lecturepresentation-25361075>. Accessed April 5, 2015.
- 11 Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. McGraw Hill 2008. Accessed April 5, 2015. Available at: <http://dualibra.com/wp-content/uploads/2012/04/037800~1/Part%2015.%20Endocrinology%20and%20Metabolism/Section%201.%20Endocrinology/335.htm>.
- 12 Carling T, Udelsman R. Cancer of the Endocrine System. Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2014:1457-72.
- 13 Carling T, Ocal IT, Udelsman R. Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg* 2007;31(5):916-23.



---

14 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.

15 Deschler DG, Moore MG, Smith RV. Tumor Staging by Site TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. 4<sup>th</sup> Edition. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los Angeles. Accessed April 6, 2015. Available at: <http://www.entnet.org/sites/default/files/ChapterThreeFINAL.pdf>.

16 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.

17 Tuttle RM, Haddad RI. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid carcinoma. Version 2.2014 ed: National Comprehensive Cancer Network® 2014:1-120. Accessed February 2, 2015. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).

18 Verburg FA, Dietlein M, Lassmann M, Luster M, Reiners C. Why radioiodine remnant ablation is right for most patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* 2009;36:343-6.

19 Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1941-59.

20 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](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).

21 Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes and Control* 2009;20(5):525–531.

22 Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973 – 2002. *JAMA* 2006;295:2164–7.

23 Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. 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.

- 
- 24 Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115(16):3801-7.
- 25 Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, Grogan RH. 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.
- 26 Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212.
- 27 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>.
- 28 Choi H, Lim JA, Ahn HY, Cho SW, Lee KE, Kim KW et al. Secular trends in the prognostic factors for papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2014;171(5):667-75.
- 29 Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007;177(11):1357-61.
- 30 Hall SF, Irish J, Groome P, Griffiths R. Access, excess, and overdiagnosis: the case for thyroid cancer. *Cancer Med* 2014;3(1):154-61.
- 31 Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, 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.
- 32 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.
- 33 Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002;3(5):269-79.
- 34 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.
- 35 Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259-77.

- 
- 36 Mettler FA Jr, Bhargavan M, Thomadsen BR, Gilley DB, Lipoti JA, Mahesh M et al. Nuclear medicine exposure in the United States, 2005-2007: preliminary results. *Semin Nucl Med* 2008;38(5):384-91.
- 37 Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2008;27 Suppl 2:S9-18.
- 38 Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH 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.
- 39 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.
- 40 Sarika L, Papathoma A, Garofalaki M, Saltiki K, Pappa T, Pazaitou-Panayiotou K 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.
- 41 Huang CJ, Jap TS. A systematic review of genetic studies of thyroid disorders in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2015;78(3):145-153.
- 42 Han SA, Park WS, Jang JH, Min SY, Ryu JK, Song JY. BRAF mutation may predict higher necessity of postoperative radioactive iodine ablation in papillary thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014;87(4):174-9.
- 43 Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC 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.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65.
- 47 Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y, Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit* 2015;21:283-91.
- 48 Almquist M, Johansen D, Björge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks 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.

- 
- 49 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* 2002;11(1):51-7.
- 50 Duntas LH, Doumas C. The 'rings of fire' and thyroid cancer. *Hormones (Athens)* 2009;8(4):249-53.
- 51 Yuspa SH, Shields PG. Etiology and Epidemiology of Cancer. Chemical Factors. In DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2014;203-207.
- 52 Luch A. Nature and nurture-lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005;5(2):113-25.
- 53 Anttila S, Raunio H, Hakkola J. Cytochrome P450-mediated pulmonary metabolism of carcinogens: regulation and cross-talk in lung carcinogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44(5):583-90.
- 54 Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, E Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L et al. Cancer Monograph Working Group IARC. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1262-3.
- 55 Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;14(9):813-22.
- 56 Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D. *Environ Health Perspect* 2015. [Epub ahead of print]
- 57 Adámik M, Bažantová P, Navrátilová L, Polášková A, Pečinka P, Holaňová L et al. Impact of cadmium, cobalt and nickel on sequence-specific DNA binding of p63 and p73 in vitro and in cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;456(1):29-34.
- 58 Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(5):385-91.
- 59 Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simões Rosa AC, Clapauch R, Koifman S. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ Res* 2013;127:7-15.
- 60 Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. *Toxicol Pathol*. 1997;25(1):39-48.

- 
- 61 Marcello MA, Malandrino P, Almeida JF, Martins MB, Cunha LL, Bufalo NE et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):T235-54.
- 62 Langer P, Tajtáková M, Kocan A, Petřík J, Koska J, Ksinantová L 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.
- 63 Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V, Amaral OC, Sala M, Rosell A 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. *Int J Cancer* 1994;56(2):200-3.
- 64 Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(22):1575-83.
- 65 Rana SV. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals--a review. *Biol Trace Elem Res* 2014;160(1):1-14.
- 66 Levin KA. Study design VI - Ecological studies. *Evid Based Dent* 2006;7(4):108.
- 67 International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO), EUCAN (European Cancer). Available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=35>. Accessed March 2, 2015.
- 68 European Environment Agency, Air pollutant emissions data viewer (LRTAP Convention). Available at: <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/data-viewers/air-emissions-viewer-lrtap>. Accessed March 10, 2015.
- 69 The World Data Bank. Available at: <http://databank.worldbank.org/data/databases.aspx>. Accessed March 12, 2015.
- 70 Κατσουγιαννόπουλος ΒΧ. Βασική Ιατρική Στατιστική. 3η έκδοση, Θεσσαλονίκη, Εκδοτικός Οίκος αδελφών Κυριακίδη, 1998:231-263.
- 71 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.
- 72 Smailyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003. *BMC Cancer*. 2006 Dec 11;6:284.
- 73 Chen B, Kan H. Air pollution and population health: a global challenge. *Environ Health Prev Med* 2008;13(2):94-101.
- 74 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.

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ACS	American College of Surgeons	
Ag	Silver	Άργυρος
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
AKT	Protein kinase	
As	Arsenic	Αρσενικό
ATA	American Thyroid Assosiation	Αμερικάνικης Εταιρείας για τον Θυρεοειδή
B	Boron	Βόριο
BaP	Benzo(a)pyrene	Βενζο(α)πυρένιο
benzo(k)	benzo(k)fluoranthene	βένζο(k)φθοροανθένιο
BMI	Body Mass Index	Δείκτης μάζας σώματος
BPA	Bisphenol A	Βισφαινόλη Α
BRAF	Proto-oncogene B-Raf	Πρωτοογκογονίδιο B-Raf
Ca	Calcium	Ασβέστιο
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	Κυκλική αδενική μονοφωσφατάση
Cd	Cadmium	Κάδμιο
Cl	Chlorine	Χλώριο
Co	Cobalt	Κοβάλτιο
CT	Calsitonin	Καλσιτονίνη
Cu	Copper	Χαλκός
DIT	3-5-diiodotyrosine	3-5-διωδοτυροσίνη
DNA	Deoxyribonucleic acid	Δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ
DTC	Differentiated Thyroid Cancer	Διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος
EBRT	External beam radiotherapy	Εξωτερική ακτινοθεραπεία
EEA	European Enviroment Agency	Ευρωπαϊκός Οργανισμός για το Περιβάλλον
ESCAPE	European Study of Cohorts for Air Pollution Effects	
EUCAN	European Cancer	
F	Fluorine	Φθόριο
Fe	Ferrum / iron	Σίδηρος
FNA	Fine Needle Aspiration	Αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης
FOXO3	Forkhead box O3	
GDP	Gross Domestic Product	Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν
GNI	Gross National Income	Ακαθάριστο Εθνικό Εισόδημα
HCB	Hexachlorobenzene	Έξαχλωροβενζόλιο
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Hydrogen carbonate	Ανθρακικό ιόν
HIF1α	Hypoxia-inducible factor 1α	
hTG	High-sensitivity human thyroglobulin	Θυρεοσφαιρίνη

I	Iodine	Ιώδιο
I-131	Iodine-132	Ραδιενεργό ιώδιο
IARC	International Agency for Research on Cancer	Παγκόσμια Εταιρία Ερεύνης του Καρκίνου
IGF-I	Insulin-like growth factor 1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας I
KS-test	Kolmogorov-Smirnov test	Δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov
L-T <sub>4</sub>	Levothyroxine	Λεβοθυροξίνη
MAPK	Mitogen activated protein kinase	
Me-Can	Metabolic syndrome and Cancer project	
MEN2A	Multiple endocrine neoplasia 2A	Συνδρόμου πολλαπλών νεοπλασιών τύπου 2A
MEN2B	Multiple endocrine neoplasia 2B	Συνδρόμου πολλαπλών νεοπλασιών τύπου 2B
Mg	Magnesium	Μαγνήσιο
MIT	3-monoiodotyrosine	3-μονοιωδοτυροσίνη
Mn	Manganese	Μαγγάνιο
MST1	Like protein kinase 1	
NCCN	National Cooperative Cancer Network	
NF-kB	Nuclear factor-kB	Πυρηνικός παράγοντας -kB
Ni	Nickel	Νικέλιο
NIS	Sodium iodide symporter	Συμμεταφορέας ιωδιούχου νατρίου
NMVOC	Non-methane volatile organic compound	Μη-μεθανιούχες πτητικές οργανικές ενώσεις
P450	Cytochrome P450	Κυττόχρωμα P450
p53	Tumor suppressor p53 gene	Ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53
PAH	Polycyclic aromatic hydrocarbon	Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες
Pb	Lead	Μόλυβδος
PBDE	Polybrominated diphenyl ethers	Πολυβρωμιούχων αιθέρων
PCB	Polychlorinated biphenyls	Πολυχλωριωμένα βισφαινίλια
PI3K	Phosphatidylinositol-3 kinase	Φωσφατιδυλινοσιτολ-3 κινάση
PM 10	Particulate matter 10	Αιωρούμενα σωματίδια 10
PM 2.5	Particulate matter 2.5	Αιωρούμενα σωματίδια 2.5
PPP	Purchasing Power Parity	Ισοτιμία Αγοραστικής Δύναμης
r	Correlation coefficient	Συντελεστής συσχέτισης
Ra	Radon	Ραδόνιο
RAI	Radioiodine Ablation	Ραδιονουκλιδική εκτομή
RASSF1	Ras association domaincontaining protein 1	
RET	RET proto-oncogene	Πρωτοογκογονίδιο RET
S	Sulfur	Θείο
Se	Selenium	Σελήνιο
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	

SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Sulfate or sulphate	Θειικό ιόν
STE20	Mammalian sterile 20	
T <sub>3</sub>	Triiodothyronine	3,5,3'-λ-τριωδοθυρονίνη
T <sub>4</sub>	Thiroxine	3,5,3',5'-λ-τετραϊωδοθυρονίνη / θυροξίνη
TBG	Thyroxine-binding globulin	Σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη
TBPA	Thyroxine-binding prealbumin	Προλευκωματίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη
TGF-β	Transforming growth factor beta	Τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας β
TNM	Tumor Node Metastasis	
TPOAb	Thyroid peroxidase Antibodies	Θυρεουπεροξειδικών αντισωμάτων
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone	Ορμόνη απελευθέρωσης της TSH
TSH	Thyroid-stimulating hormone	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
TSH-R	TSH-Receptor	Υποδοχέας TSH
TSP	Trisodium phosphate	
U/S	Ultrasound	Υπερηχογραφικός έλεγχος
UDPGT	Uridine 5'-diphospho- glucuronosyltransferase	Ουριδινικές διφωσφορικές γλυκουρονυλτρανσφερασες
UICC	International Union Against Cancer	Διεθνής Ένωση κατά του Καρκίνου
UK	United Kingdom	Ηνωμένο Βασίλειο
V	Vanadium	Βανάδιο
WBG	World Bank Group	
WDB	World Data Bank	Παγκόσμια Τράπεζα Δεδομένων
WDI	World Development Indicators	Δείκτες Παγκόσμιας Ανάπτυξης
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
HAT	ECT	Ηλεκτρονική Αξονική Τομογραφία
ΗΠΑ	USA	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής