

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η σημασία των τοξικών ουσιών του περιβάλλοντος στον καρκίνο του θυρεοειδούς

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί τον πλέον συνηθή καρκίνο (90%) του ενδοκρινικού συστήματος και ευθύνεται για το 0,5% όλων των θανάτων από καρκίνο. Η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς θεωρείται ότι είναι ταχέως και συνεχώς αυξανόμενη τις τελευταίες δεκαετίες. Σε πρόσφατες μελέτες περιγράφεται ότι ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί σήμερα τον 4ο συνηθέστερο καρκίνο, ενώ μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990 ήταν ο 14ος. Στην αύξηση αυτή συνέβαλλαν η ακτινοβολία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, οι ρυπογόνοι παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως φυτοφάρμακα, φθαλικές ενώσεις, πολυχλωριωμένα διφαινύλια, υπερφθοριωμένες ενώσεις, βρωμιούχες ουσίες επιβραδυντές φλόγας, υπερχλωρικές ενώσεις, νιτρικά άλατα και διάφορα στοιχεία, όπως μέταλλα, αμέταλλα και μεταλλοειδή. Ειδικότερα, ορισμένα μέταλλα όπως σίδηρος, χαλκός, κάδμιο, μόλυβδος, βανάδιο, χρώμιο, μαγγάνιο και νικέλιο έχουν θετική συσχέτιση, ενώ άλλα, όπως ψευδάργυρος και μαγνήσιο, έχουν αρνητική συσχέτιση με τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Τα μέταλλα μολυβδαίνιο, κασσίτερος και κοβάλτιο φαίνεται ότι σε συνδυασμό αυξάνουν τη συχνότητα καρκίνου του θυρεοειδούς, ενώ για το νάτριο, τον υδράργυρο, το αργίλιο και τον άργυρο δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με καρκινογόνο δράση στον θυρεοειδή. Από τα αμέταλλα, έλλειψη ιωδίου και σεληνίου σχετίζονται με καρκινογόνο δράση στον θυρεοειδή, ενώ δεν υπάρχουν πληροφορίες για σχετική δράση του φωσφόρου. Το βόριο, που ανήκει στα μεταλλοειδή, θεωρείται βρογχοκληρογόνο στοιχείο και ενδεχομένως αυξάνει τη συχνότητα του θυρεοειδικού καρκίνου όταν δρα σε συνδυασμό με κάδμιο, μολυβδαίνιο, τα οποία λαμβάνονται σε μικρές, μη τοξικές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τέλος, η μόλυνση του αέρα έχει ιδιαίτερη βλαβερή επίδραση για την ανθρώπινη υγεία. Διαπιστώθηκε ότι η μόλυνση της ατμόσφαιρας προερχόμενη από εκπομπές αερίων αποβλήτων συνδυάζεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνων σε διάφορες ανατομικές περιοχές, περιλαμβανομένου του θυρεοειδούς.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι από παλιά γνωστό ότι η μόλυνση του περιβάλλοντος (αέρας, νερά, έδαφος) έχει βλαπτική επίδραση στην ανθρώπινη υγεία. Μεταξύ των τοξικών επιδράσεων αναφέρεται η διαταραχή της ανδρικής και της γυναικείας γονιμότητας, η αλλεργία, η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας και η αύξηση των κακοήθων νεοπλασιών.<sup>1</sup> Μεταξύ των τελευταίων παθολογικών καταστάσεων, ο καρκίνος του θυρεοειδούς συνιστά τον συνηθέστερο καρκίνο (90%) του ενδοκρινικού συστήματος και ευθύνεται για το 0,5% όλων των θανάτων από καρκίνο.<sup>2</sup>

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς παρατηρείται συνηθέστερα στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες και κυρίως σε άτομα ηλικίας 25–65 ετών.<sup>3–7</sup> Η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς θεωρείται ότι είναι ταχέως και συνεχώς αυξανόμενη τις τελευταίες δεκαετίες.<sup>8</sup> Σε πρόσφατες μελέτες προτείνεται ότι ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί σήμερα τον 4ο συνηθέστερο καρκίνο, ενώ μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990 ήταν ο 14ος.<sup>9–11</sup> Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στη ραγδαία αύξηση της συχνότητας του θηλώδους καρκίνου. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η εν λόγω αύξηση οφείλεται στο γεγονός ότι εφαρμόζονται πιο συχνά νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι (π.χ. των υπερήχων)

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(3):322–331  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(3):322–331

Ι. Λεγάκης,<sup>1</sup>  
Γ. Χρούσος,<sup>2</sup>  
Α. Μπαρμπούνη<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών και Όμιλος «Ιασώ», Αθήνα  
<sup>2</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα  
<sup>3</sup>Σχολή Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα

The importance of environmental toxic substances in thyroid cancer

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Καρκίνος θυρεοειδούς  
Μόλυνση του αέρα  
Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Υποβλήθηκε 5.6.2021  
Εγκρίθηκε 3.7.2021

στην κλινική διερεύνηση των θυρεοειδικών όζων.<sup>1,2</sup> Άλλοι όμως προτείνουν ότι υπάρχει πραγματική αύξηση, που είναι πολυπαραγοντικής φύσης.<sup>12</sup>

Οι αιτίες εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς, ενός οργάνου με πλούσια αιμάτωση, υψηλή οξυγόνωση, ραγδαίου ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων και πολύπλοκου ιστολογικά και λειτουργικά, δεν είναι ακριβώς γνωστές. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι θεωρούνται ως οι κυρίως υπεύθυνοι για τη μεγάλη αύξηση που παρατηρείται τα τελευταία έτη.<sup>13</sup> Σχετικά αναφέρεται ότι ευθύνονται για το 70% των κακοηθειών, περιλαμβανομένου του καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>14</sup> Ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται επίσης η ακτινοβολία στην περιοχή του τραχήλου και της κεφαλής κατά την παιδική ηλικία και η έκθεση γενικά στη ραδιενεργό ακτινοβολία (δεδομένα μετά το πυρηνικό ατύχημα του Chernobyl το 1986),<sup>15</sup> η γενετική υποδομή (οικογενής μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς, πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2 και οικογενής αδενωματώδης πολύπωση), το ιστορικό θυρεοειδικής νόσου (βρογχοκήλης, αυτοάνοσου υπερθυρεοειδισμού [νόσος Graves]) και η πτωχή σε ιώδιο διαίτα.<sup>16</sup> Πολλές μελέτες, τα τελευταία έτη, έχουν δημοσιευτεί σχετικά με τη σημασία της ακτινοβολίας, της γενετικής υποδομής, της παχυσαρκίας, του καπνίσματος και των χημικών τοξικών ουσιών του περιβάλλοντος, περιλαμβανομένων των μετάλλων, των αμετάλλων και των μεταλλοειδών.<sup>17</sup>

## 2. ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

### 2.1. Ακτινοβολία

Μεταξύ των ακτινοευαίσθητων οργάνων περιλαμβάνεται και ο θυρεοειδής αδένας. Η ιονίζουσα ακτινοβολία στην παιδική και στην εφηβική ηλικία έχει ιδιαίτερη σημασία για τον καρκίνο του θυρεοειδούς (ιδιαίτερα τον θηλώδη ιστολογικό τύπο), όπως διαπιστώθηκε σαφώς μετά την ατομική βόμβα στη Χιροσίμα<sup>18</sup> και το ατύχημα του Chernobyl,<sup>15,19</sup> το οποίο προκάλεσε τη μεγαλύτερη ανεξέλεγκτη ελευθέρωση ραδιενέργειας στο περιβάλλον που έχει σημειωθεί ποτέ. Τα τελευταία έτη έχει αυξηθεί η έκθεση στις ιονίζουσες ακτινοβολίες, προερχόμενη κυρίως από ιατρικές πηγές.<sup>7</sup> Σημειώνεται ότι η αυξημένη έκθεση πρέπει να λάβει χώρα κατά την παιδική ηλικία για να έχει επίδραση στον καρκίνο του θυρεοειδούς.

Η γενετική μελέτη των θηλωδών καρκινωμάτων έδειξε ότι αυτά που θεωρούνται απότοκα της επίδρασης ιονίζουσας ακτινοβολίας φέρουν σωματικές μεταλλάξεις (μεταλλάξεις) που είναι διαφορετικές από εκείνες οι οποίες αναφέρονται σε αυτά που εμφανίζονται σποραδικά.<sup>20</sup> Ειδικότερα,

τα θηλώδη καρκινώματα που συνδέονται με την επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας φέρουν σε μεγάλη αναλογία τη RET χρωμοσωματική αναδιάταξη και σε μικρή αναλογία τη BRAF [βαλίνη600γλουταμινικό(V600E)] μετάλλαξη. Αντίθετα, τα σποραδικά θηλώδη καρκινώματα έχουν μεγάλο επιπολασμό της BRAF μετάλλαξης και χαμηλή συχνότητα της RET αναδιάταξης.<sup>21,22</sup> Η συχνότητα εμφάνισης των εν λόγω σποραδικών καρκινωμάτων φαίνεται να αυξάνεται τα τελευταία έτη.<sup>21</sup> Η σχέση της ακτινοβολίας με τον καρκίνο του θυρεοειδούς δεν είναι τόσο απλή. Αναφέρεται σχετικά ότι σε περιοχές με αυξημένη παρουσία ραδονίου δεν παρατηρήθηκε συσχέτισή της με τον καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>23,24</sup>

### 2.2. Κάπνισμα

Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) (Center for Disease Control and Prevention, CDC), με το κάπνισμα εισέρχονται στον οργανισμό >7.000 ουσίες. Από αυτές, οι 70 είναι δυνητικά καρκινογόνες.<sup>25</sup> Παλαιότερες<sup>26</sup> και αρκετές νεότερες δημοσιεύσεις<sup>27,28</sup> υποδηλώνουν αρνητική ή τουλάχιστον αδιάφορη επίδραση του καπνίσματος στη λειτουργία του θυρεοειδούς και στη δημιουργία κακοήθους εξαλλαγής. Τα παραπάνω δεδομένα από πρώτη άποψη είναι μη αναμενόμενα, αν ληφθεί υπ' όψιν η βρογχοκηλογόνος ιδιότητα του καπνίσματος,<sup>29-31</sup> οφειλόμενη στην παρουσία θειοκυανικών ή και άλλων ενώσεων, που αποτελούν ως γνωστόν προδιαθεσικό παράγοντα για εξαλλαγή του θυρεοειδούς. Όμως, το γεγονός ότι το κάπνισμα ελαττώνει το μέγεθος του θυρεοειδούς με μείωση της TSH υποδηλώνει ότι η βρογχοκηλογόνος ιδιότητά του δεν επηρεάζει το μέγεθός του και κατά συνέπεια την πιθανότητα εκτροπής του. Ωστόσο, η άποψη αυτή δεν είναι τεκμηριωμένη.<sup>28</sup>

### 2.3. Παχυσαρκία

Σχετικά πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας στον καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>32,33</sup> Η αύξηση της συχνότητας, με εξαίρεση το μυελοειδές καρκίνωμα, αφορά σε όλους τους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι οι όγκοι που παρουσιάζονται σε υπέρβαρα (δείκτης μάζας σώματος [ΔΜΣ]: 25-29) και σε παχύσαρκα (ΔΜΣ >30) άτομα είναι πλέον επιθετικοί.<sup>34</sup> Θεωρείται πιθανό ότι η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον καρκίνο του θυρεοειδούς υπαγορεύεται από πολύπλοκες δράσεις διαφόρων παραγόντων, όπως της αντίστασης στην ινσουλίνη, του IGF-1, διαφόρων λιποκινών, καθώς και ορμονών (οιστρογόνα, TSH). Όμως, είναι παράδοξο ότι μεταβολικά νοσήματα που πιθανόν να συνδέονται με την παχυσαρκία, όπως μεταβο-

λικό σύνδρομο ή διαβήτη τύπου 2, δεν σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>27</sup>

## 2.4. Ρυπογόνες ουσίες (Xenobiotics, ξενοβιοτικές ουσίες)

**2.4.1. Φυτοφάρμακα.** Πολλαπλές μελέτες που έγιναν για ενδεχόμενη σχέση των διαφόρων φυτοφαρμάκων με αρκετούς καρκίνους, περιλαμβανομένου του καρκίνου του θυρεοειδούς, δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση με κανένα φυτοφάρμακο.<sup>35</sup>

**2.4.2. Φθαλικές ενώσεις.** Εκτός από τη δράση των φθαλικών ενώσεων ως διαταρακτών του ενδοκρινικού συστήματος, πειράματα σε ζώα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ορισμένες από αυτές, όπως η δισφαινόλη Α (BPA), συνιστούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς, με τη σημείωση ότι τα έμβρυα και τα νήπια είναι οι πλέον ευάλωτοι οργανισμοί.<sup>36,37</sup> Για τον λόγο αυτόν, τον Ιούλιο του 2012 ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) απαγόρευσε διά νόμου τη χρήση του BPA στα μπιμπερό, στα εκπαιδευτικά ποτηράκια και στις συσκευασίες βρεφικού γάλακτος. Την καρκινογόνο δράση των φθαλικών ενώσεων υποστηρίζουν και πρόσφατες μελέτες από το Εθνικό Ινστιτούτο Ογκολογίας της Ιταλίας.<sup>38</sup>

**2.4.3. Πολυχλωριωμένα διφαινύλια.** Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια θεωρούνται από ορισμένους συγγραφείς<sup>39</sup> ενδοκρινικοί διαταράκτες του θυρεοειδούς, άποψη όμως που δεν υιοθετείται από άλλους.<sup>40</sup> Ωστόσο, νεότερες έρευνες προτείνουν ότι η έκθεση σε πολυχλωριωμένες διφαινύλες κατά την παιδική ηλικία μπορεί να είναι υπεύθυνη για καρκινογένεση του θυρεοειδούς.<sup>41</sup>

**2.4.4. Υπερφθοριωμένες ενώσεις.** Οι ουσίες αυτές φαίνεται ότι έχουν επίπτωση στις νόσους του θυρεοειδούς, καθ' όσον παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών.<sup>42</sup> Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρεται σχέση των παραπάνω ουσιών με την εμφάνιση καρκίνου στον θυρεοειδή.<sup>1</sup>

**2.4.5. Βρωμιούχες ουσίες ως επιβραδυντές φλόγας (PBDE).** Με εξαίρεση τον πολυβρωμοδιφαινοαιθέρα-209 (αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο των PBDE), η καρκινογόνος επίδραση του οποίου στον θυρεοειδή μελετήθηκε στους ποντικούς, υπάρχουν λίγες πληροφορίες.<sup>43</sup> Πρόσφατες μελέτες για τη δράση των πολυβρωμοδιφαινοαιθέρων (BDE-28) έδειξαν ότι οι ουσίες αυτές αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης θηλώδους θυρεοειδικού καρκίνου στον άνθρωπο.<sup>44</sup> Υποστηρίζεται ότι λόγω ελάττωσης της σύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών, η επακόλουθη αύξηση της έκκρισης της TSH αποτελεί την αιτία πρόκλησης της καρκινικής εξαλλαγής.<sup>45</sup>

**2.4.6. Υπερχλωρικά.** Υπάρχουν πολύ λίγες αναφορές για τη δράση των υπερχλωρικών αλάτων και των ενώσεων στον θυρεοειδή. Ενώ παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των υπερχλωρικών αλάτων στα ούρα και στη θυρεοειδική λειτουργία, εν τούτοις δεν αναφέρεται συσχέτιση με κακοήθεις καταστάσεις, περιλαμβανομένου του θυρεοειδικού καρκίνου.<sup>46,47</sup>

**2.4.7. Νιτρικά άλατα.** Τα νιτρικά άλατα του πόσιμου νερού και της τροφής απορροφώνται από το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου και στη συνέχεια κατανέμονται σε όλο το σώμα. Στους σιελογόνους αδένες (υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση, περίπου 20 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του πλάσματος)<sup>48</sup> τα νιτρικά (6–7%) ανάγονται σε νιτρώδη.<sup>49</sup> Σημειώνεται ότι σε όξινο περιβάλλον (στομάχι) τα νιτρώδη ανάγονται σε νιτρώδες οξύ, σε τριοξείδιο, σε διοξείδιο και σε μονοξείδιο του αζώτου. Τα προϊόντα της αναγωγής των νιτρικών, όπως το νιτρώδες οξύ, σχηματίζουν τις νιτροζαμίνες μετά από ένωση με αμινοξέα, δευτερογενείς αμίνες και αμίδια.<sup>50,51</sup> Οι νιτροζαμίνες θεωρούνται καρκινογόνες για μια σειρά κακοήθων νεοπλασιών σε διάφορες ανατομικές περιοχές.<sup>50,52</sup> Σχετικά με τη σημασία των νιτρικών στη δημιουργία του καρκίνου του θυρεοειδούς, μελέτες μετά το Chernobyl έδειξαν ότι τα άλατα αυτά ενισχύουν την καρκινογόνο δράση της ακτινοβολίας.<sup>52</sup> Η επίδραση των νιτρικών αλάτων στην εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς υπαγορεύεται από τον ανταγωνισμό των εν λόγω αλάτων για την πρόσληψη ιωδίου από τον θυρεοειδή. Η εκ της ελαττωμένης πρόσληψης του ιωδίου προκαλούμενη μείωση της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών οδηγεί σε αυξημένη διέγερση της έκκρισης της TSH και υπερπλασία του θυρεοειδούς, διαδικασία που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε καρκινική εξαλλαγή.<sup>53</sup> Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι ορισμένες ουσίες, όπως η βιταμίνη C, τα β-καροτένια, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, το α-λιποϊκό οξύ και ο μύρτιλος (βατόμουρο), ασκούν αντικαρκινογόνο δράση έναντι των νιτροζαμινών.<sup>54,55</sup> Τα συγκεκριμένα ευρήματα είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες, όπου διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των φρούτων και των λαχανικών (περιέχουν τις παραπάνω αναγωγικές ουσίες) με τον καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>56,57</sup>

## 2.5. Μέταλλα

**2.5.1. Σίδηρος (Fe).** Πρόσφατη μελέτη στην Κίνα δίνει σαφείς ενδείξεις σχετικά με τη σημασία της αυξημένης πρόσληψης του Fe για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>58</sup> Το ίδιο συμπέρασμα διαπιστώθηκε σε μελέτη από το Πακιστάν, όπου προσδιορίστηκε ο Fe στα μαλλιά κεφαλής με φασματομετρία ατομικής απορρόφησης.<sup>59</sup>

**2.5.2. Χαλκός (Cu).** Δεδομένα για τη δράση του χαλκού

στον καρκίνο του θυρεοειδούς προέκυψαν τελευταία από μελέτη στην Κίνα, όπου διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων στα ούρα με τον θηλώδη καρκίνο.<sup>58</sup> Σημειώνεται ότι παρόμοιες ενδείξεις έδωσαν μελέτες από το Εθνικό Ινστιτούτο Ογκολογίας της Ιταλίας.<sup>38</sup>

**2.5.3. Κάδμιο (Cd).** Το Cd σε χρόνια συσσώρευση επιφέρει βλάβες σε διάφορα όργανα, όπως στο ήπαρ, στους νεφρούς, στο πάγκρεας και στον θυρεοειδή, με τη σημείωση ότι η συγκέντρωσή του στο αίμα σχετίζεται με την άθροισή του στα διάφορα όργανα και ιδιαίτερα στον θυρεοειδή. Σχετικά αναφέρεται ότι είναι συχνή η εμφάνιση πολυοζώδους βρογχοκήλης, ελαττωμένης έκκρισης θυρεοσφαιρίνης και υπερπλασίας των παραθυλακιδίων κυττάρων.<sup>39</sup> Επίσης, άλλες μελέτες,<sup>17,60,61</sup> με βάση επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα, υποδεικνύουν ότι το Cd σχετίζεται με τον καρκίνο του θυρεοειδούς επιβεβαιώνοντας προηγούμενη μελέτη στον πληθυσμό της Κορέας<sup>62</sup> και σε ηφαιστειογενή περιοχή της Ιταλίας,<sup>32</sup> όπου η έκθεση σε Cd είναι πολύ μεγάλη. Σε συμφωνία με τα παραπάνω δεδομένα είναι πρόσφατη δημοσίευση από την Κίνα, όπου διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων Cd με τον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>61</sup> Στο ίδιο συμπέρασμα συνέκλιναν μελέτες από το Ιράν<sup>63</sup> και το Εθνικό Ινστιτούτο Ογκολογίας της Ιταλίας.<sup>38</sup>

**2.5.4. Μόλυβδος (Pb).** Δεδομένα για την επίδραση του Pb στον θηλώδη καρκίνο του θυρεοειδούς υπάρχουν σε μελέτες από την Κίνα, όπου διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του στα ούρα και του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>61,65</sup> Την ίδια θετική συσχέτιση προτείνουν μελέτες από το Ιράν,<sup>63</sup> το Πακιστάν<sup>59</sup> και το Εθνικό Ινστιτούτο Ογκολογίας της Ιταλίας.<sup>38</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι στις γυναίκες έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των κυήσεων και της συχνότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>64,65</sup> Ως εξήγηση του φαινομένου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί παλαιότερο εύρημα περί αυξημένης συγκέντρωσης του Pb στο αίμα σε πολύτοκες γυναίκες.<sup>66</sup>

**2.5.5. Βανάδιο (V).** Ειδικές πληροφορίες για την επίδραση του V στον καρκίνο του θυρεοειδούς δεν υπάρχουν.<sup>67,68</sup> Ωστόσο, προσδιορισμός του βαναδίου στα ούρα κατοίκων γύρω από ηφαιστειογενείς περιοχές (παρατηρείται αυξημένη επίπτωση καρκίνου του θυρεοειδούς) έδειξαν οκταπλάσια συγκέντρωση σε σύγκριση με άτομα που διαμένουν σε άλλες περιοχές.<sup>69,70</sup> Μάλιστα, σε πρόσφατη δημοσίευση προτείνεται η καρκινογόνος δράση του V για τον θυρεοειδή, αποδίδοντας ιδιαίτερη σημασία στην ενίσχυση των Th1 κυτταροκινών (IFN $\gamma$  και TNF- $\alpha$ ) στον αδένα.<sup>71</sup>

**2.5.6. Χρώμιο (Cr).** Το Cr είναι τοξικό για τον οργανισμό, με την έννοια ότι έχει μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες

ιδιότητες. Διαπιστώθηκε ότι προκαλεί καταστολή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *p53*, με αποτέλεσμα να προδιαθέτει σε πολλούς τύπους κακοήθων νεοπλασιών, μεταξύ των οποίων και στον καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>72</sup>

**2.5.7. Μαγγάνιο (Mn).** Μελέτες σε άτομα με αυξημένη πρόσληψη Mn δεν παρείχαν ενδείξεις για επίδρασή του στον καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>73</sup> Αντίθετα, φαίνεται ότι ο θηλώδης καρκίνος του θυρεοειδούς συνδυάζεται κυρίως με ελαττωμένη πρόσληψη Mn.<sup>58</sup> Ωστόσο, αντίθετα αποτελέσματα έδωσε πρόσφατη δημοσίευση από το Πακιστάν, όπου με προσδιορισμό του Mn στα μαλλιά κεφαλής με φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση του Mn σε άτομα με καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>59</sup> Τα εν λόγω αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με έμμεσα δεδομένα (αυξημένη συγκέντρωση Mn) ατόμων που διαμένουν σε ηφαιστειογενείς περιοχές (Σικελία), όπου παρατηρείται αυξημένη επίπτωση καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>74</sup>

**2.5.8. Νικέλιο (Ni).** Το Ni σε ορισμένα άτομα προκαλεί αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα<sup>74</sup> (ενώνεται με τις σουλφυδρλικές ομάδες [SH] των ιδίων αντιγόνων του θυρεοειδούς, με επακόλουθη διέγερση του ανοσοποιητικού και ανάπτυξη θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων που οδηγούν σε καταστροφή του αδένα). Το επιτρεπόμενο όριο ημερήσιας πρόσληψης με την αναπνοή για το Ni και τις ενώσεις του είναι 0,5–1  $\mu$ g. Με την αύξηση της συγκέντρωσης του Ni αυξάνεται η συχνότητα διαφόρων καρκίνων (εγκεφάλου, οστών και χόνδρων), συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>74,75</sup>

**2.5.9. Ψευδάργυρος (Zn).** Πρόσφατες πληροφορίες αναφέρουν αύξηση του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς σε άτομα με ελαττωμένη πρόσληψη Zn,<sup>76</sup> ενώ δεν παρατηρήθηκε τέτοιο φαινόμενο σε άτομα με αυξημένη πρόσληψη.<sup>77</sup>

**2.5.10. Μαγνήσιο (Mg).** Αναφορικά με τη σημασία του Mg για την καρκινογένεση και τον καρκίνο του θυρεοειδούς πολύ λίγα είναι γνωστά.<sup>78,79</sup> Πιστεύεται ότι η ελάττωσή του στον οργανισμό συνδέεται με την κακοήθεια, με την έννοια ότι το συγκεκριμένο στοιχείο είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική λειτουργία του, καθ' όσον αποτελεί μέρος ενζύμων που υπαγορεύουν τον βαθμό συγκέντρωσης ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ισχυρών οξειδωτικών ουσιών) και διασφαλίζουν την πιστότητα του πολλαπλασιασμού του DNA.<sup>80,81</sup> Η παραπάνω θεώρηση, ειδικότερα για τον καρκίνο του θυρεοειδούς, επιβεβαιώθηκε σε μετα-ανάλυση, όπου διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με καρκίνο του θυρεοειδούς είχαν μικρότερη συγκέντρωση σε Mg σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα.<sup>82</sup>

**2.5.11. Μολυβδαίνιο (Mo).** Για την καρκινογόνο επίδρα-

ση του Mo στον θυρεοειδή αδένα δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες. Με βάση το δεδομένο ότι το εν λόγω στοιχείο αποτελεί συστατικό της ηφαιστειογενούς λάβας, στην περιοχή της οποίας –π.χ. ηφαιστείο της Αίτνας στη Σικελία– η συχνότητα του θυρεοειδικού καρκίνου είναι αυξημένη,<sup>7</sup> έγιναν πρόσφατα πειραματικές μελέτες σε ποντικούς.<sup>13</sup> Χρησιμοποιήθηκε μίγμα των στοιχείων ιωδίου, καδμίου και μολυβδαινίου. Η συγκεκριμένη επιλογή βασίστηκε στην υπόθεση ότι τα εν λόγω στοιχεία βρέθηκαν εντός της μέγιστης αποδεκτής συγκέντρωσης και ως εκ τούτου ο συνδυασμός τους, και όχι μεμονωμένα, θα είχε καρκινογόνο αποτέλεσμα.<sup>70</sup> Παρατηρήθηκε διφασική έκφραση στη δράση τους, με την έννοια ότι χαμηλές συγκεντρώσεις είχαν ενισχυτική δράση στην εμφάνιση του καρκίνου του θυρεοειδούς, ενώ αρνητικό αποτέλεσμα είχαν υψηλές συγκεντρώσεις (φαινόμενο Hormesis).

2.5.12. *Κασσίτερος (Sn)*. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για καρκινογόνο δράση του Sn στον θυρεοειδή.<sup>83,84</sup>

2.5.13. *Κοβάλτιο (Co)*. Δεν υπάρχουν δεδομένα για καρκινογόνο δράση του Co στον θυρεοειδή.

2.5.14. *Νάτριο (Na)*. Το νάτριο, εκτός από τη μεγάλη σημασία που έχει για τη διατήρηση της ωσμωτικής πίεσης, συμμετέχει και στη μεταφορά ιωδίου στον θυρεοειδή. Από αυτή την άποψη παίζει ουσιαστικό ρόλο στη λειτουργία του αδένα. Δεν υπάρχουν όμως στοιχεία για καρκινογόνο δράση του νατρίου στον θυρεοειδή.

2.5.15. *Υδράργυρος (Hg)*. Ο Hg, σύμφωνα με το διεθνές κέντρο έρευνας του καρκίνου, κατατάσσεται στους πιθανούς καρκινογόνους παράγοντες. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης Hg και καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>85-87</sup> Οι μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα αναφέρονται στην επίδραση του Hg στην παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών (κυρίως της τριιωδοθυρονίνης) και στην τοξική δράση του στο παρέγχυμα του αδένα (αύξηση των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων).<sup>88</sup>

2.5.16. *Αργίλιο (αλουμίνιο, Al)*. Το Al δεν φαίνεται να έχει τοξική επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό. Είναι ενδιαφέρον ωστόσο να σημειωθεί ότι το 2011 δημοσιεύτηκε μελέτη, στην οποία αναφέρθηκε αρνητική επίδραση του Al στη θυρεοειδική λειτουργία.<sup>89</sup>

2.5.17. *Αργυρος (Ag)*. Τα υπάρχοντα δεδομένα για την τοξική δράση του Ag είναι πολύ πτωχά. Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, μόνο σε μία εργασία που αναφέρεται στον προσδιορισμό διαφόρων μετάλλων σε θυρεοειδείς παρουσιάζονται ασθενή δεδομένα για αυξημένη συγκέντρωση του Ag όταν υπάρχει εκτροπή του πολλαπλασιασμού του θυρεοειδούς.<sup>90,91</sup>

## 2.6. Αμέταλλα

2.6.1. *Ιώδιο (I<sub>2</sub>)*. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν ορισμένες μελέτες σχετικά με την επίδραση του I<sub>2</sub> στην εμφάνιση καρκίνου.<sup>92</sup> Σε παλαιότερες πειραματικές έρευνες φάνηκε ότι η έλλειψή του συνδεόταν με αυξημένη συχνότητα επιθηλιακού καρκίνου. Η εξήγηση για την καρκινογόνο δράση της έλλειψης I<sub>2</sub> συνίσταται στο γεγονός ότι επέρχεται ελάττωση των θυρεοειδικών ορμονών και αύξηση της TSH, η οποία στη συνέχεια ασκεί αυξημένη διέγερση στον θυρεοειδή. Επίσης, σε ένδεια I<sub>2</sub> παρατηρήθηκε αύξηση του επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης (epidermal growth factor, EPGF), ελάττωση του παράγοντα μετασχηματισμού-β (TGF-β1) και αύξηση της αγγειογένεσης. Οι παραπάνω παράγοντες ενδεχομένως συνδέονται με πιθανή εκτροπή και εμφάνιση κακοήθειας.<sup>92</sup> Σε νεότερες όμως έρευνες διαπιστώθηκε το ίδιο αποτέλεσμα, αλλά με αυξημένη πρόσληψη I<sub>2</sub>.<sup>93</sup> Επίσης, σε παλαιότερες έρευνες είχε διαπιστωθεί ότι η πρόσληψη I<sub>2</sub> επηρεάζει τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>94,95</sup> Συγκεκριμένα, σε περιοχές με έλλειψη I<sub>2</sub> παρατηρείται περισσότερο ο θυλακίωδης παρά ο θηλώδης τύπος, ενώ σε περιοχές με επάρκεια I<sub>2</sub> έχει μεγαλύτερη επίπτωση ο θηλώδης παρά ο θυλακίωδης τύπος. Οι μηχανισμοί που υπαγορεύουν την καρκινογόνο δράση του I<sub>2</sub> δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι μεταλλαγές στο ογκογονίδιο *BRAF* ευθύνονται για την καρκινογόνο δράση του.<sup>96</sup>

2.6.2. *Σελήνιο (Se)*. Το Se, με τη δράση του ως παγίδα των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου,<sup>97</sup> εποπτεύει την ακεραιότητα της λειτουργίας του οργανισμού και του θυρεοειδούς ειδικότερα.<sup>98</sup> Θεωρείται επίσης ότι ένα ένζυμο που περιέχει Se είναι σημαντικό για τη μετατροπή της θυροξίνης σε τριιωδοθυρονίνη. Για τη δράση του Se στον καρκίνο του θυρεοειδούς υπάρχουν έμμεσα δεδομένα. Ειδικότερα, αναφέρεται ότι σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς τα επίπεδα Se στο αίμα βρέθηκαν χαμηλότερα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα.<sup>76</sup> Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη από την Κίνα παρατηρήθηκε ελαττωμένη πρόσληψη Se σε περιπτώσεις θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>61</sup>

## 2.7. Μεταλλοειδή

2.7.1. *Βόριο (B)*. Από την προσιτή βιβλιογραφία υπάρχουν πολύ πτωχά δεδομένα για τη δράση του B στον θυρεοειδή. Σε μια μελέτη προτάθηκε πιθανή βρογχοκαρδιογόνο δράση του.<sup>99</sup> Επίσης, σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι μίγματα μετάλλων –Cd, Mo και B– σε μικρές, μη τοξικές δόσεις, που χορηγούνταν για μεγάλο χρονικό διάστημα, προκαλούσαν κακοήγη εξαλλαγή του θυρεοειδούς.<sup>13</sup> Ο μηχανισμός αυτής

της δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Είναι ενδιαφέρον όμως να σημειωθεί ότι στην εν λόγω μελέτη παρατηρήθηκε το φαινόμενο Hormesis (τοξική δράση σε χαμηλές δόσεις και αναστολή της δράσης αυτής σε υψηλές δόσεις).

2.7.2. *Αρσενικό (As)*. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη δράση του As στον καρκίνο του θυρεοειδούς.<sup>100</sup>

## 2.8. Μόλυνση του αέρα

Ως κυριότεροι ρύποι του αέρα αναφέρονται το διοξείδιο του θείου, το μονοξείδιο του άνθρακα, το διοξείδιο του άνθρακα, οι υδρογονάνθρακες, τα οξείδια του αζώτου, το όζον και τα αιωρούμενα σωματίδια. Τα αιωρούμενα σωματίδια μαζί με τα οξείδια του αζώτου και το όζον συνιστούν δείκτη της μόλυνσης του αέρα, καθ' όσον αναγνωρίζονται ως οι τρεις σημαντικότεροι ρύποι με ιδιαίτερα βλαβερή επίδραση για την ανθρώπινη υγεία.

Η ατμοσφαιρική ρύπανση, ως γνωστόν, είναι ένα πρόβλημα όλης της Ευρώπης και του βόρειου ημισφαιρίου γενικότερα. Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι που εκλύονται σε μια χώρα ενδέχεται να μεταφερθούν στην ατμόσφαιρα και να επιδεινώσουν ή να καταστήσουν κακή την ποιότητα του αέρα σε μια άλλη περιοχή. Περίπου 90% του ευρωπαϊκού αστικού πληθυσμού εκτίθεται σε συγκεντρώσεις ρύπων που υπερβαίνουν τα όρια ποιότητας του αέρα τα οποία κρίνονται επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία. Για παράδειγμα, τα αιωρούμενα σωματίδια (αιθάλη, σκόνη άνθρακα, κάπνα και σκόνη) στον αέρα έχει υπολογιστεί ότι μειώνουν το προσδόκιμο ζωής κατά >8 μήνες. Σωματίδια με μέγεθος <5 μm έχουν την ιδιότητα να διαπερνούν τις δαιδαλώδεις οδούς του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και να εγκαθίστανται στις πνευμονικές κυψελίδες. Περαιτέρω,

τα σωματίδια μεγέθους ≤2,5 μm έχουν την ικανότητα να εισέρχονται στην αιματική κυκλοφορία και να προκαλούν καρδιαγγειακές και αναπνευστικές νόσους, καθώς και κακοήθη εξαλλαγή του πνεύμονα.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι μόλυνση της ατμόσφαιρας προερχόμενη από εκπομπές αερίων αποβλήτων βρέθηκε να συνδυάζεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνων σε διάφορες ανατομικές περιοχές, περιλαμβανομένου και του θυρεοειδούς.<sup>101,102</sup>

## 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως. Η αύξηση αυτή δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην αυξημένη συχνότητα διενέργειας κλινικοεργαστηριακών εξετάσεων του θυρεοειδούς και στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων ανίχνευσης. Ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν αλλάξει με επαρκή ταχύτητα στο ίδιο χρονικό πλαίσιο και μπορεί να αντιπροσωπεύουν αξιόπιστους υποψήφιους παράγοντες για τη συγκεκριμένη αύξηση. Σε αυτούς συγκαταλέγονται η ακτινοβολία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, οι ρυπογόνοι παράγοντες του περιβάλλοντος όπως φυτοφάρμακα, φθαλικές ενώσεις, πολυχλωριωμένα διφαινύλια, υπερφθοριωμένες ενώσεις, βρωμιούχες ουσίες επιβραδυντές φλόγας, υπερχλωρικές ενώσεις, νιτρικά άλατα και διάφορα στοιχεία, όπως μέταλλα, αμέταλλα και μεταλλοειδή. Αν και η συμμετοχή των περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται να ποικίλλει αναφορικά με την εμφάνιση της νόσου, επιδημιολογικές και κλινικοεργαστηριακές μελέτες καταδεικνύουν την αθροιστική σχέση που παρουσιάζουν στην παθογένεια του καρκίνου του θυρεοειδούς.

## ABSTRACT

### The importance of environmental toxic substances in thyroid cancer

I. LEGAKIS,<sup>1</sup> G. CHROUSOS,<sup>2</sup> A. BARBOUNI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, and "Iaso" Group Hospitals, Athens, <sup>2</sup>First Department of Pediatrics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, <sup>3</sup>Department of Public Health, University of West Attica, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(3):322–331*

Thyroid cancer is the most common cancer (90%) of the endocrine system, and is responsible for 0.5% of all cancer deaths. The incidence of thyroid cancer appears to be rapidly and steadily increasing in recent decades, and studies have reported thyroid cancer to be the 4th most common cancer today, up from 14th in the early 1990s. This increase is due mainly to a variety of environmental factors, including radiation, smoking, obesity, pollutants such as pesticides, phthalates, polychlorinated biphenyls, perfluorinated compounds, bromine flame retardants, perchlorates, nitrates and various elements such as metals, non-metals and metalloids. Some metals, including iron, copper, cad-

mium, lead, vanadium, chromium, manganese and nickel, are positively correlated with thyroid cancer, while others such as zinc and magnesium show a negative correlation. Other metals, such as molybdenum, tin and cobalt, appear to increase the incidence of thyroid cancer in combination, while sodium, mercury, aluminum and silver show no evidence of thyroid carcinogenicity. Of the non-metals, iodine and selenium deficiency are associated with carcinogenic effects on the thyroid, while there is no information on any relevant activity of phosphorus. Among the metalloids, boron is considered a goitrogenic element, and probably increases the incidence of thyroid cancer when it acts in combination with cadmium and molybdenum, taken in small non-toxic doses, for a long time. Finally, air pollution has been studied, and waste gases are associated with an increased incidence of cancer in various anatomical areas, including the thyroid.

**Key words:** Air pollution, Environmental factors, Thyroid cancer

## Βιβλιογραφία

1. FIORE M, CONTI GO, CALTABIANO R, BUFFONE A, ZUCCARELLO P, CORMACI L ET AL. Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: A brief review. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16:1185
2. ΝΤΑΛΛΕΣ Κ, ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Ι. Καρκίνος του θυρεοειδούς. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2007, 24:250–264
3. HAUGEN BR, ALEXANDER EK, BIBLE KC, DOHERTY GM, MANDEL SJ, NIKIFOROV YE ET AL. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016, 26:1–133
4. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗ Ε, ΧΑΤΖΑΚΗΣ ΝΣ, ΒΑΡΔΟΥΝΙΩΤΗΣ Α, ΒΕΛΕΓΡΑΚΗΣ ΑΓ. Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένα: Η εμπειρία της Ωτορινολαρυγγολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. *Ωτορινολαρυγγολογία – Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου* 2008, 33:41–47
5. LIM H, DEVESA SS, SOSA JA, CHECK D, KITAHARA CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA* 2017, 317:1338–1348
6. NICKEL B, TAN T, CVEJIC E, BAADE P, McLEOD DSA, PANDEYA N ET AL. Health-related quality of life after diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer and association with type of surgical treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019, 145:231–238
7. 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
8. HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, GARSHILL J, NEYMAN N, ALTEKRUSE SF ET AL. SEER cancer statistics review, 1975–2010. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2013. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010)
9. FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, MATHERS C, PARKIN DM, PIÑEROS M ET AL. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019, 144:1941–1953
10. COLONNA M, UHRY Z, GUIZARD AV, DELAFOSSE P, SCHVARTZ C, BELLOT A ET AL. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer Epidemiol* 2015, 39:511–518
11. ΑΓΑΛΙΑΝΟΥ Ν. Επιπολασμός γονιδιακών μεταλλάξεων σε ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς και έκβαση της νόσου σε ελληνικό Πληθυσμό. Διδακτορική Διατριβή. Σχολή Επιστημών Υγείας, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, 2019
12. ASCHEBROOK-KILFOY B, DELLAVALLE CT, PURDUE M, KIM C, ZHANG Y, SJODIN A ET AL. Polybrominated diphenyl ethers and thyroid cancer and risk in the prostate, colorectal, lung, and ovarian cancer screening trial cohort. *Am J Epidemiol* 2015, 181:883–888
13. LUCA E, FICI L, RONCHI A, MARANDINO F, ROSSI ED, CARISTO ME ET AL. Intake of boron, cadmium, and molybdenum enhances rat thyroid cell transformation. *J Exp Clin Cancer Res* 2017, 36:73
14. PASHA Q, MALIK SA, SHAH MH. Statistical analysis of trace metals in the plasma of cancer patients versus controls. *J Hazard Mater* 2008, 153:1215–1221
15. SAENKO V, IVANOV V, TSYB A, BODGANOVA T, TRONKO M, DEMIDCHIK Y ET AL. The Chernobyl accident and its consequences. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011, 23:234–243
16. SCHARPF J, TUTTLE M, WONG R, RIDGE D, SMITH R, HARTL D ET AL. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement: AHNS consensus statement. *Head Neck* 2016, 38:1862–1869
17. STOJSAVLJEVIĆ A, ROVČANIN B, KRSTIĆ Đ, BORKOVIĆ-MITIĆ S, PAUNOVIĆ I, KODRANOV I ET AL. Evaluation of trace metals in thyroid tissues: Comparative analysis with benign and malignant thyroid diseases. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019, 183:109479
18. FURUKAWA K, PRESTON D, FUNAMOTO S, YONEHARA S, ITO M, TOKUOKA S ET AL. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* 2013, 132:1222–1226
19. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations, New York, 2000
20. STEFAN AI, PICIU A, MESTER A, APOSTU D, BADAN M, BADULESCU CI. Pediatric thyroid cancer in Europe: An over-diagnosed condition? A literature review. *Diagnostics (Basel)* 2020, 10:112
21. SINNOTT B, RON E, SCHNEIDER AB. Exposing the thyroid to radi-

- ation: A review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 2010, 31:756–773
22. SCHWERTHEIM S, THEURER S, JASTROW H, HEROLD T, TING S, WESTERWICK D ET AL. New insights into intranuclear inclusions in thyroid carcinoma: Association with autophagy and with *BRAFV600E* mutation. *PLoS One* 2019, 14:e0226199
  23. GOYAL N, CAMACHO F, MANGANO J, GOLDENBERG D. Evaluating for a geospatial relationship between radon levels and thyroid cancer in Pennsylvania. *Laryngoscope* 2015, 125:E45–E49
  24. OAKLAND C, MELIKER JR. County-level radon and incidence of female thyroid cancer in Iowa, New Jersey, and Wisconsin, USA. *Toxics* 2018, 6:17
  25. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Smoking and tobacco smoke. CDC, Atlanta, 2010. Available at: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2010/consumer\\_booklet/chemicals\\_smoke/](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/chemicals_smoke/)
  26. MACK WJ, PRESTON-MARTIN S, DAL MASO L, GALANTI R, XIANG M, FRANCESCHI S. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: Cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003, 14:773–785
  27. KITAHARA CM, PLATZ EA, FREEMAN LEB, BLACK A, HSING AW, LINET MS ET AL. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: A pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Causes Control* 2012, 23:463–471
  28. MARCELLO MA, MALANDRINO P, ALMEIDA JFM, MARTINS MB, CUNHAL, BUFALO NE ET AL. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: A new appraisal. *Endocr Relat Cancer* 2014, 21:T235–T254
  29. ERICSSON UB, LINDGÄRDE F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goiter, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991, 229:67–71
  30. FRANCESCHI S, PRESTON-MARTIN S, DAL MASO L, NEGRI E, LA VECCHIA C, MACK WJ ET AL. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 1999, 10:583–595
  31. AYDIN LY, AYDIN Y, BESIR FH, DEMIRIN H, YILDIRIM H, ÖNDER E ET AL. Effect of smoking intensity on thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function: The Melen study. *Minerva Endocrinol* 2011, 36:273–280
  32. MALANDRINO P, RUSSO M, RONCHI A, MINOIA C, CATALDO D, REGALBUTO C ET AL. Increased thyroid cancer incidence in a basaltic volcanic area is associated with non-anthropogenic pollution and biocontamination. *Endocrine* 2016, 53:471–479
  33. SCHMID D, RICCI C, BEHRENS G, LEITZMANN MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015, 16:1042–1054
  34. CHOI JS, KIM EK, MOON HJ, KWAK JY. Higher body mass index may be a predictor of extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine* 2015, 48:264–271
  35. HAN MA, KIM JH, SONG HS. Persistent organic pollutants, pesticides, and the risk of thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2019, 28:344–349
  36. COLAO A, MUSCOGIURI G, PISCITELLI P. Environment and health: Not only cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2016, 13:724
  37. BOAS M, FELDT-RASMUSSEN U, MAIN KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 355:240–248
  38. MAROTTA V, MALANDRINO P, RUSSO M, PANARIELLO I, IONNA F, CHIOFALO MG ET AL. Fathoming the link between anthropogenic chemical contamination and thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020, 150:102950
  39. FERRARI SM, FALLAHI P, ANTONELLI A, BENVENGA S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017, 8:50
  40. ΑΡΒΑΝΙΘΗ Ο. Διερεύνηση συμπεριφοράς υπερφθοριωμένων ενώσεων σε συστήματα επεξεργασίας υγρών αποβλήτων. Διδακτορική Διατριβή. Τμήμα Περιβάλλοντος, Σχολή Περιβάλλοντος, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Μυτιλήνη, 2014
  41. LERO CC, JONES RR, LANGSETH H, GRIMSRUD TK, ENGEL LS, SJÖDIN A ET AL. A nested case-control study of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, and thyroid cancer in the Janus Serum Bank cohort. *Environ Res* 2018, 165:125–132
  42. MELZER D, RICE N, DEPLEDGE MH, HENLEY WE, GALLOWAY TS. Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2010, 118:686–692
  43. LOPE V, PÉREZ-GÓMEZ B, ARAGONÉS N, LÓPEZ-ABENTE G, GUSTAVSSON P, PLATO N ET AL. Occupational exposure to chemicals and risk of thyroid cancer in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, 82:267–274
  44. HUANG H, SJÖDIN A, CHEN Y, NI X, MA S, YU H ET AL. Polybrominated diphenyl ethers, polybrominated biphenyls, and risk of papillary thyroid cancer: A nested case-control study. *Am J Epidemiol* 2020, 189:120–132
  45. NETTORE IC, COLAO A, MACCHIA PE. Nutritional and environmental factors in thyroid carcinogenesis. *Int J Environ Res Public Health* 2018, 15:1735
  46. MOSHFEGH A, GOLDMAN J, CLEVELAND L. What we eat in America, NHANES 2001–2002: Usual nutrient intakes from food compared to dietary reference intakes. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Beltsville, Maryland, 2005. Available at: <http://www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/fsrg>
  47. ΚΟΥΣΤΑ Ε, ΜΑΣΤΟΠΑΚΟΣ Γ. Ενδοκρινικοί διαταράκτες και θυρεοειδική λειτουργία. *Αρχ Έλλ Ετ* 2012, 29:7–14
  48. WARD MH, JONES RR, BRENDER JD, DE KOK TM, WEYER PJ, NOLAN BT ET AL. Drinking water nitrate and human health: An updated review. *Int J Environ Res Public Health* 2018, 15:1557
  49. SEBRANEK JG, BACUS JN. Cured meat products without direct addition of nitrate or nitrite: What are the issues? *Meat Sci* 2007, 77:136–147
  50. ΑΤΑΚΙΣΙ Ε, ΜΕΡΧΑΝ Ο. Nitric oxide synthase and nitric oxide involvement in different toxicities. In: Saravi SSS (ed) *Nitric oxide synthase – Simple enzyme complex roles*. IntechOpen, London, 2017. Available at: <http://www.intechopen.com/books/Nitric oxide synthase-Simple enzyme complex role>
  51. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for drinking-water quality. 4th ed. WHO Publications, Geneva, 2011
  52. DROZD VM, BRANOVAN I, SHIGLIK N, BIKO J, REINERS C. Thyroid cancer induction: Nitrates as independent risk factors or risk modulators after radiation exposure, with a focus on the Chernobyl accident. *Eur Thyroid J* 2018, 7:67–74



52. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Volume 94: Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, 2010
53. KILFOY BA, ZHANG Y, PARK Y, HOLFORD TR, SCHATZKIN A, HOLLENBECK A ET AL. Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer* 2011, 129:160–172
54. SADIK NAH, EL-MARAGHY SA, ISMAIL MF. Diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats: Possible chemoprevention by blueberries. *Afr J Biochem Res* 2008, 2:81–87
55. MERHAN O, ÖZCAN A, ATAKIŞI E, OGUN M, KÜKÜRT A. The effect of  $\beta$ -carotene on acute phase response in diethylnitrosamine given rabbits. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine* 2016, 22:533–537
56. MARKAKI I, LINOS D, LINOS A. The influence of dietary patterns on the development of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2003, 39:1912–1919
57. LIANG J, ZHAO N, ZHU C, NI X, KO J, HUANG H ET AL. Dietary patterns and thyroid cancer risk: A population-based case-control study. *Am J Transl Res* 2020, 12:180–190
58. ZHANG C, WU HB, CHENG MX, WANG L, GAO CB, HUANG F. Association of exposure to multiple metals with papillary thyroid cancer risk in China. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019, 26:20560–20572
59. BIBI K, SHAH MH. Study of essential and toxic metal imbalances in the scalp hair of thyroid cancer patients in comparison with healthy donors. *Biol Trace Elem Res* 2021, 199:500–512
60. BUHA A, MATOVIC V, ANTONIJEVIC B, BULAT Z, CURCIC M, RENIERI EA ET AL. Overview of cadmium thyroid disrupting effects and mechanisms. *Int J Mol Sci* 2018, 19:1501
61. ZHANG Q, JIANG C, LI H, ZHANG C, WU H, HUANG F. Effect of the interaction between cadmium exposure and *CLOCK* gene polymorphisms on thyroid cancer: A case-control study in China. *Biol Trace Elem Res* 2020, 196:86–95
62. CHUNG HK, NAM JS, AHN CW, LEE YS, KIM KR. Some elements in thyroid tissue are associated with more advanced stage of thyroid cancer in Korean women. *Biol Trace Elem Res* 2016, 171:54–62
63. REZAEI M, JAVADMOOSAVI SY, MANSOURI B, AZADI NA, MEHRPOUR O, NAKHAE S. Thyroid dysfunction: How concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019, 26:35787–35796
64. OLMEDO P, PLA A, HERNÁNDEZ AF, BARBIER F, AYOUNI L, GIL F. Determination of toxic elements (mercury, cadmium, lead, tin, and arsenic) in fish and shellfish samples. Risk assessment for the consumers. *Environ Int* 2013, 59:63–72
65. LEUX C, TRUONG T, PETIT C, BARON-DUBOURDIEU D, GUÉNEL P. Family history of malignant and benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: A population-based case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 2012, 23:745–755
66. BURGER J, DIAZ-BARRIGA F, MARAFANTE E, POUNDS J, ROBSON M. Methodologies to examine the importance of host factors in bioavailability of metals. *Ecotoxicol Environ Saf* 2003, 56:20–31
67. BADMAEV V, PRAKASH S, MAJEED M. Vanadium: A review of its potential role in the fight against diabetes. *J Altern Complement Med* 1999, 5:273–291
68. BARCELOUX DG. Vanadium. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999, 37:265–278
69. MUKHERJEE B, PATRA B, MAHAPATRA S, BANERJEE P, TIWARI A, CHATTERJEE M. Vanadium – an element of atypical biological significance. *Toxicol Lett* 2004, 150:135–143
70. MALANDRINO P, RUSSO M, GIANI F, PELLEGRITI G, VIGNERI P, BELFIORE A ET AL. Increased thyroid cancer incidence in volcanic areas: A role of increased heavy metals in the environment? *Int J Mol Sci* 2020, 21:3425
71. FALLAHI P, FODDIS R, ELIA G, RAGUSA F, PATRIZIO A, BENVENGA S ET AL. Vanadium pentoxide induces the secretion of CXCL9 and CXCL10 chemokines in thyroid cells. *Oncol Rep* 2018, 39:2422–2426
72. DENG Y, WANG M, TIAN T, LIN S, XU P, ZHOU L ET AL. The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: A meta-analysis based on published epidemiological cohort studies. *Front Oncol* 2019, 9:24
73. BURNS CJ, McINTOSH LJ, MINK PJ, JUREK AM, LI AA. Pesticide exposure and neurodevelopmental outcomes: Review of the epidemiologic and animal studies. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2013, 16:127–283
74. TAKIR M, TURKOGLU O, TURKOGLU Z. Thyroid hormone and ultrasonographical analyses in patients with nickel allergy. *Eurasian J Med Oncol (EJMO)* 2017, 1:145–148
75. MAMYRBAYEV A, DJARKENOV T, DOSBAYEV A, DUSEMBAYEVA N, SHPAKOV A, UMAROVA G ET AL. The incidence of malignant tumors in environmentally disadvantaged regions of Kazakhstan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016, 17:5203–5209
76. BALTACI AK, DUNDAR TK, AKSOY F, MOGULKOC R. Changes in the serum levels of trace elements before and after the operation in thyroid cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2017, 175:57–64
77. QU X, YANG H, YU Z, JIA B, QIAO H, ZHENG Y ET AL. Serum zinc levels and multiple health outcomes: Implications for zinc-based biomaterials. *Bioact Mater* 2020, 5:410–422
78. SARIS NE, MERVAALA E, KARPPANEN H, KHAWAJA JA, LEWENSTAM A. Magnesium: An update on physiological, clinical, and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000, 294:1–26
79. ANASTASSOPOULOU J, THEOPHANIDES T. Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002, 42:79–91
80. CASTIGLIONI S, MAIER JAM. Magnesium and cancer: A dangerous liaison. *Magnes Res* 2011, 24:S92–S100
81. BLASZCZYK U, DUDA-CHODAK A. Magnesium: Its role in nutrition and carcinogenesis. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2013, 64:165–171
82. SHEN F, CAI WS, LI JL, FENG Z, CAO J, XU B. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: A meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2015, 167:225–235
83. BLUNDEN S, WALLACE T. Tin in canned food: A review and understanding of occurrence and effect. *Food Chem Toxicol* 2003, 41:1651–1652
84. MOL S. Levels of heavy metals in canned bonito, sardines, and mackerel produced in Turkey. *Biol Trace Elem Res* 2011,

- 143:974–982
85. CARRASCO L, BENEJAM L, BENITO J, BAYONA JM, DÍEZ S. Methylmercury levels and bioaccumulation in the aquatic web of a highly mercury-contaminated reservoir. *Environ Int* 2011, 37:1213–1218
86. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Volume 58: Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, 1993. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/monographs/58/>
87. KINJO Y, AKIBA S, YAMAGUCHI N, MIZUNO S, WATANABE S, WAKAMIYA J ET AL. Cancer mortality in Minamata disease patients exposed to methylmercury through fish diet. *J Epidemiol* 1996, 6:134–138
88. ZIDANE M, REN Y, XHAARD C, LEUFROY A, COTE S, DEWAILLY E ET AL. Non-essential trace elements dietary exposure in French Polynesia: Intake, assessment, nail biomonitoring and thyroid cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019, 20:355–367
89. ORIHUELA D. Aluminum effects on thyroid gland function: iodide uptake, hormone biosynthesis and secretion. *J Inorg Biochem* 2011, 105:1464–1468
90. WANG W, LIU J, FENG W, DU S, GE R, LI J ET AL. Targeting mitochondria with Au-Ag@Polydopamine nanoparticles for papillary thyroid cancer therapy. *Biomater Sci* 2019, 7:1052–1063
91. ZAICHICK VYE, TSYB AF, VTYURIN BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst* 1995, 120:817–821
92. KNOBEL M, MEDEIROS-NETO G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007, 51:701–712
93. LIU Y, SU L, XIAO H. Review of factors related to the thyroid cancer epidemic. *Int J Endocrinol* 2017, 2017:5308635
94. WILLIAMS ED, DONIACH I, BJARNASON O, MICHIE W. Thyroid cancer in an iodide rich area: A histopathological study. *Cancer* 1977, 39:215–222
95. FELDT-RASMUSSEN U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001, 11:483–486
96. FUZIWARA CS, KIMURA ET. High iodine blocks a Notch/miR-19 loop activated by the BRAF(V600E) oncoprotein and restores the response to TGFβ in thyroid follicular cells. *Thyroid* 2014, 24:453–462
97. KÖHRLE J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015, 22:392–401
98. FILIPPINI T, MICHALKE B, WISE LA, MALAGOLI C, MALAVOLTI M, VESCOVI L ET AL. Diet composition and serum levels of selenium species: A cross-sectional study. *Food Chem Toxicol* 2018, 115:482–490
99. POPOVA EV, TINKOV AA, AJSUVAKOVA OP, SKALNAYA MG, SKALNY AV. Boron – a potential goiterogen? *Med Hypotheses* 2017, 104:63–67
100. STOJSAVLJEVIĆ A, ROVCANIN B, KRSTIĆ Đ, BORKOVIĆ-MITIĆ S, PAUNOVIĆ I, KODRANOV I ET AL. Evaluation of trace metals in thyroid tissues: Comparative analysis with benign and malignant thyroid diseases. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019, 183:109479
101. TURNER MC, KREWSKI D, DIVER WR, POPE CA 3rd, BURNETT RT, JERRETT M ET AL. Ambient air pollution and cancer mortality in the Cancer Prevention Study II. *Environ Health Perspect* 2017, 125:087013
102. CONG X. Air pollution from industrial waste gas emissions is associated with cancer incidences in Shanghai, China. *Environ Sci Pollut Res* 2018, 25:13067–13078
- Corresponding author:*
- I. Legakis, 47–49 Mpoumpoulinas street, 163 41 Agia Paraskevi, Attica, Greece  
e-mail: ilegak@med.uoa.gr