

Radiazioni ionizzanti e cancro tiroideo



Ann. Ital. Chir., 2012 83: 369-372

Matteo Angelo Cannizzaro, Massimiliano Veroux, Mario Costanzo, Antonino Buffone, Valeriya Okatyeva.

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Trapianti d'organo e Tecnologie Avanzate, Università degli Studi di Catania, Catania, Italy

Radiation exposure and thyroid cancer

Thyroid cancer is the most common malignant tumor of the endocrine system. The most frequent type of thyroid malignancy is papillary carcinoma. Thyroid cancer's incidence rates have increased over the last three decades throughout the world. Numerous studies have documented that radiation exposure is a well-established risk factor for the thyroid cancer. It has been reported that exposure to external medical radiation or to external and internal radiation from atomic bomb explosions, nuclear tests or nuclear accidents leads to an increased risk for thyroid cancer. The risk of thyroid cancer is maximal during the first years of life and decreases with increasing age at exposure due to morphologic and functional heterogeneity in the thyroid tissue of children and adults. Also it has been indicated that iodine deficiency increases the risk of the thyroid cancer related to radioactive iodines in case of exposure to radioactive iodines in childhood and the stable iodine supplementation reduces this risk. Ionizing radiation produces a range of mutations in irradiated cells of the thyroid. The prevalence of RET/PTC mutations is significantly higher in papillary carcinomas from childhood patients with the precedent history of radiation.

KEY WORDS: Papillary thyroid cancer, Radiation, Thyroid, Thyroid cancer.

Introduzione

L'incidenza del carcinoma tiroideo è progressivamente aumentata nell'ultimo ventennio, nelle diverse aree geografiche ¹. Negli Stati Uniti l'incidenza annuale media del carcinoma tiroideo è pari a 6,6/100 000 abitanti (9,5 e 3,5/100000, rispettivamente per donne e uomini) con un incremento annuo > 5% nel periodo 1975-2002 ². In Italia l'incidenza del carcinoma tiroideo è pari a 5,2 /100000 abitanti per gli uomini e 15,5/100000 per le donne ³.

Il carcinoma della tiroide colpisce più frequentemente le donne rispetto agli uomini. Rappresenta circa il 3% di tutti i tumori insorti nelle donne e circa 1% di quelli riscontrati negli uomini ⁴. In alcune regioni quali il Giappone il rapporto di incidenza donna/uomo è 13:1. Il cancro della tiroide è raro nei soggetti di età < 16 anni, con una incidenza annua di 0,02-0,3/100.000 abitanti. Il carcinoma tiroideo è molto raro nei soggetti con meno di 10 anni di età, e la sua incidenza aumenta progressivamente con l'età adulta: l'età media alla diagnosi è per lo più compresa tra 45 e 50 anni.

Nonostante l'importante aumento dell'incidenza, la mortalità per carcinoma non è alta e varia tra 0,4 e 2,8/100.000 nel sesso femminile e 0,2 – 1,2/100.000 nel sesso maschile.

Il carcinoma papillifero (PTC) rappresenta l'istotipo più frequente (oltre l'80%), seguito dal carcinoma follicolare (10%), dal carcinoma midollare (4%) e dal carcinoma anaplastico (2%).

Pervenuto in Redazione Novembre 2011. Accettato per la pubblicazione Dicembre 2011

Per corrispondenza: Prof. Matteo Angelo Cannizzaro, U.O. Endocrinocirurgia, Dipartimento di Scienza Chirurgiche, Trapianti d'organo e tecnologie avanzate, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania, via Santa Sofia 83, 95128 Catania (e-mail: cannizzaromatteoangelo@yahoo.it)

Radiazioni Ionizzanti e carcinoma tiroideo

Si ritiene che la tendenza all'aumento sia correlabile a cause ambientali (esposizione a radiazioni ionizzanti e/o a fattori tossici). Tuttavia l'incidenza del carcinoma della tiroide è in aumento nei paesi industrializzati, grazie ad una intensa politica di screening che consente il rilevamento dei tumori tiroidei ad uno stadio più precoce ("microcarcinomi"). Di pari passo è anche aumentata l'incidenza dei tumori tiroidei più grandi, suggerendo la possibile correlazione con fattori ambientali nella patogenesi dei tumori tiroidei⁵⁻⁷.

La precedente esposizione a radiazioni ionizzanti è un fattore di rischio ormai noto del carcinoma tiroideo. L'apporto fra l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e l'insorgenza del tumore è stato notato la prima volta negli anni '50⁸. Molti autori hanno evidenziato l'aumento dell'incidenza del carcinoma tiroideo dopo la radioterapia che era praticata negli Stati Uniti per il trattamento delle neoformazioni di timo, acne volgare, tigna, tonsillite nei bambini.

In base ai dati forniti dagli studi prospettici è stato evidenziato che il rischio di sviluppare il carcinoma tiroideo dopo l'esposizione a radiazioni ionizzanti aumenta proporzionalmente alla dose ricevuta dalla tiroide⁹. È importante notare tuttavia che dopo l'irradiazione della tiroide nelle dosi superiori a 15-20 Gy diminuisce il rischio di sviluppare il carcinoma¹; questo fenomeno può essere spiegato dalla necrosi dei tireociti sottoposti ai livelli di radiazioni maggiori.

Negli anni '60 è stata registrata la crescita dell'incidenza del carcinoma tiroideo nelle città di Hiroshima e Nagasaki dopo l'esplosione di una bomba atomica. Sono stati diagnosticati 225 casi di carcinoma tiroideo in 79972 pazienti studiati fra il 1958 e il 1987¹⁰.

L'incidenza del tumore è più alta nei soggetti che al momento di esposizione a radiazioni ionizzanti avevano 0 - 18 anni di età. Il rischio per lo sviluppo di neoplasia è maggiore nei bambini e diminuisce con l'avanzare dell'età^{11,12}.

Dopo i tests nucleari condotti dagli Stati Uniti nell'Oceano Pacifico nel periodo fra il 1946 e il 1958 è stato notato un aumento dell'incidenza di carcinoma tiroideo nella popolazione delle isole di Marshall, la dose di radiazione ricevuta alla tiroide era 3 volte più alta nei bambini rispetto agli adulti¹³.

Lo studio condotto da Zhumadilov e coll.¹⁴ ha dimostrato l'incremento dell'incidenza di carcinoma tiroideo 20 anni dopo l'esposizione della popolazione a radiazioni ionizzanti nelle zone del nord-est del Kazakistan dopo i tests nucleari a Semipalatinsk. L'incidenza del carcinoma ha avuto prevalenza in età pediatrica e nel sesso femminile.

La Francia ha condotto tests nucleari atmosferici e sotteranei in Polinesia fra il 1966 e il 1995. Fra il 1985 ed il 1995 sono stati diagnosticati 153 casi di carcinoma tiroideo in pazienti residenti nella Polinesia francese, nati prima del 1976¹⁵.

Gli studi recenti non hanno riportato l'aumento d'incidenza del cancro della tiroide dopo esposizione a radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico¹.

Diversi studi condotti dopo il disastro nucleare di Chernobyl hanno evidenziato un aumento d'incidenza di carcinoma tiroideo nelle zone colpite dalle radiazioni ionizzanti particolarmente nei soggetti di età pediatrica¹⁶. In Bielorussia l'incidenza del cancro della tiroide nel periodo di post-Chernobyl è aumentata di 88,5 volte nei bambini, di 12,9 volte negli adolescenti e di 4,6 volte negli adulti¹⁷. La stessa tendenza ad aumento dell'incidenza del carcinoma tiroideo è stata osservata in Ucraina, altra nazione maggiormente colpita dalle radiazioni ionizzanti in seguito all'incidente al reattore nucleare di Chernobyl, dove l'incidenza del carcinoma tiroideo è aumentata di 5,8 volte nel periodo fra il 1990 e il 1995, di 13,8 volte nei 1996-2001 e di 19,1 volte nei 2002 - 2004 rispetto al periodo pre-incidente¹⁸.

In Russia l'incidenza del carcinoma tiroideo è aumentata di 1,5 volte nel periodo fra il 1991 e il 1998. Nella regione di Bryansk, la zona più contaminata della Russia, i valori d'incidenza della malattia sono stati: 13,8/100.000 in adulti e 20,7/100.000 nei bambini¹⁹. Il rischio di sviluppare il carcinoma tiroideo è 5-6 volte più alto nelle persone che sono state esposte a radiazioni ionizzanti in età compresa fra 0 e 4 anni²⁰. Comunque il rischio di sviluppare il carcinoma tiroideo rimane significativamente alto anche 40 anni dopo l'esposizione a radiazioni ionizzanti²¹.

La cancerogenesi tiroidea è fondamentalmente imputabile allo iodio radioattivo. La carenza dello iodio nella dieta aumenta il rischio del carcinoma tiroideo di 3 volte. Il supplemento alimentare di ioduro di potassio riduce il rischio oncologico tiroideo. Due sono i meccanismi che possono intervenire nel ridurre l'incidenza del carcinoma tiroideo mediante la somministrazione di ioduro di potassio. Il primo è che lo iodio stabile somministrato poco prima, durante o immediatamente dopo l'esposizione a radiazioni ionizzanti riduce la captazione dello iodio radioattivo da parte della tiroide. Il secondo è che l'integrazione dello iodio nella dieta a lungo termine nelle zone con carenza iodica riduce la crescita eccessiva della tiroide e la sua attività captante²².

Nell'80% dei casi del carcinoma tiroideo si riscontra l'alterazione del protooncogene RET nei soggetti di età pediatrica precedentemente esposti a radiazioni ionizzanti^{23,24}.

Fino ad oggi sono state descritte circa 12 varianti di RET/PTC; con maggiore frequenza si riscontrano RET/PTC1 e RET/PTC3²⁵. Nel primo caso la fusione del TK di RET avviene con il gene H4, mentre nel secondo caso la fusione avviene con il gene ELE1.

La sensibilità del tessuto tiroideo agli effetti carcinogenici delle radiazioni ionizzanti è alta nei bambini e quasi assente negli adulti. Stepanenko e coll., studiando il gruppo dei bambini esposti a radiazioni ionizzanti di Chernobyl, hanno evidenziato che la dose di radiazione

alla tiroide dipende inversamente dall'età del paziente. Fra 0 – 4 anni questa dose è stata 0,26 Gy, fra 5-9 anni 0,12 Gy, fra 10-14 anni 0,08 Gy e fra 15-18 anni soltanto 0,03 Gy ²⁶.

Nello studio condotto da Cardis e coll. la dose media di radioiodocaptazione è stata rispettivamente di 0,4, 0,3, 0,12 e 0,04 Gy nei pazienti di età 0-2, 2-4, 5-9 e 10-14 anni, misurata dopo l'incidente nucleare di Chernobyl ²².

La concentrazione dello iodio radioattivo sarà maggiore nella ghiandola più piccola e quindi la dose di radioattività sarà superiore nei bambini rispetto agli adulti. Questo fenomeno può spiegare il rischio maggiore del carcinoma tiroideo in età pediatrica ²⁷.

Il tessuto tiroideo dei giovani è morfologicamente più attivo rispetto a quello degli adulti. Nella tiroide del bambino sono state ritrovate aree di elevata iodocaptazione, caratterizzate dalla predominanza dei piccoli follicoli e dai tireociti alti. I follicoli di piccole dimensioni hanno la maggiore espressione delle proteine coinvolte nel metabolismo dello ioduro ²⁸.

È stato osservato un diverso tasso di proliferazione delle cellule tiroidee nel periodo fetale (7,4%), nell'infanzia (0,23%), e nell'età adulta (0,08%) ²⁷. Questo decremento del tasso proliferativo con l'avanzare dell'età può in parte spiegare la maggiore sensibilità della tiroide alle radiazioni ionizzanti in età pediatrica e alla fine il maggior rischio di sviluppare il carcinoma della tiroide ²⁸.

Conclusioni

La maggior parte degli studi epidemiologici dimostra una significativa associazione fra il tumore della tiroide e l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Lo sviluppo di metodiche diagnostiche di screening ha determinato un incremento del numero di tumori della tiroide ad uno stadio più precoce. Studi epidemiologici sono necessari per stabilire se l'incremento del numero di tumori della tiroide sia quindi da imputare solo ad un miglioramento delle metodologie diagnostiche o ad una diretta esposizione ad agenti ambientali potenzialmente cancerogeni. Lo studio sul ruolo degli agenti ambientali deve essere ad ampio spettro in quanto più agenti possono determinare un insulto oncogeno che sommato ad altri simili può determinare lo sviluppo di un cancro della tiroide.

Riassunto

Il tumore della tiroide è la neoplasia più frequente del sistema endocrino. La neoplasia tiroidea più frequente è il carcinoma papillifero della tiroide, la cui incidenza è progressivamente aumentata in tutto il mondo nelle ultime tre decadi. Il rischio di sviluppare un tumore della tiroide è incrementato nei soggetti esposti a radiazioni ionizzanti esterne o interne in corso di incidenti nuclea-

ri o esplosioni di ordigni nucleari. Il rischio è massimo se l'esposizione avviene durante il primo anno di vita, per poi ridursi progressivamente nell'adolescenza e nell'età adulta. È stato inoltre riportato che il rischio di carcinoma della tiroide è aumentato nei soggetti con ridotto apporto dietetico di iodio, esposti a radiazioni ionizzanti, nei quali il supplemento con iodioterapia può ridurre questo rischio. Scopo di questa review è sintetizzare l'impatto delle radiazioni ionizzanti sul rischio di sviluppare il tumore della tiroide.

Bibliografia

- Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de Gonzalez A: *Medical Exposure to Radiation and Thyroid Cancer*. Clin Oncol, 2011; 23:244-50.
- Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, Schrag D, Jamison PM, Jemal A, Wu XC, Friedman C, Harlan L, Warren J, Anderson RN, Pickle LW: *Annual report to the Nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment*. J Natl Cancer Inst, 2005; 97:1407-427.
- Iervasi G: *Il tumore differenziato tiroideo: principi di diagnosi, stadiazione e trattamento (Rassegna)*. LigandAssay, 2008; 13:191-96.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008*. Int J Cancer, 2010; 127:2893-917.
- Davies L, Welch HG: *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1977-2002*. Jama, 2006; 295:2164-167.
- Cannizzaro MA, Veroux M, Cavallaro A, Costanzo M, Veroux PF: *Su una amletica questione chirurgica: la terapia del carcinoma occulto della tiroide*. Ann Ital Chir, 2002; 73:381-85.
- Veroux M, Giuffrida G, Gagliano M, Giaquinta A, Tallarita T, Sorbello M, Corona D, Zerbo D, Vizcarra D, Scriffignano V, Cannizzaro MA, Veroux P: *Evaluation of thyroid disease in kidney transplantation candidates: Management and follow-up*. Transplant Proc, 2009; 41:1142-144.
- Reiners: *Radioactivity and thyroid cancer*. Hormones (Athens), 2009; 8:185-91.
- Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CX: *Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: An update from the childhood cancer survivor study*. Radiat Res, 2010; 174:751-52.
- Tsyb AF, Matveyenko YG, Nestaiko GV, Gorobets VF: *Radiogenic thyroid cancer. Thyroid radiation injuries*. Hormones (Athens), 1993; 38:5-15.
- Little MP: *Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors*. J Radiol Prot, 2009; 29:43-59.
- Richardson DB: *Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence*. Epidemiology, 2009; 20:181-87.
- Simon SL, Bouville A, Land CE, Beck HL: *Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: Summary*. Health Phys, 2010; 99:105-123.

14. Zhumadilov Z, Gusev BI, Takada J, Hoshi M, Kimura A, Hayakawa N, Takeichi N: *Thyroid abnormality trend over time in northeastern regions of Kazakhstan, adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site: A case review of pathological findings for 7271 patients.* J Radiat Res, 2000; 41:35-44.
15. De Vathaire F, Le Vu B, Vathaire CC: *Thyroid cancer in French Polynesia between 1985 and 1995: Influence of atmospheric nuclear bomb tests performed at Mururoa and Fangataufa between 1966 and 1974.* Cancer Causes Control, 2000;11:59-63.
16. Cardis E, Hatch M: *The Chernobyl accident: An epidemiological perspective.* Clin Oncol, 2011; 23:251-60.
17. Belookaya TV, Koryt'ko SS, Mel'nov SB: *Medical effects of low doses of ionizing radiation. Fourth International Congress on Integrative.* Anthropology, 2002; 24-25.
18. Tronko M, Bogdanova T, Komissarenko I, Epstein O, Oliynyk V, Kovalenko A, Likhtarev I, Kairo I, Peters S, LiVolsi V: *Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: Statistical data and clinicomorphologic characteristics.* Cancer, 1999; 86:149-56.
19. Ivanov VK, Gorski AI, Maksioutov MA, Vlasov OK, Godko AM, Tsyb AF, Tirmarche M, Valenty M, Verger P: *Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident.* Health Phys, 2003; 84:46-60.
20. Ron E: *Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl accident.* Health Phys, 2007; 93:502-11.
21. Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES, Travis LB: *Secondary malignancies across the age spectrum.* Semin Radiat Oncol, 2010; 20:67-78.
22. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlassov O, Bouville A, Goulko G, Hoshi M, Abrosimov A, Anoshko J, Astakhova L, Chekin S, Demidchik E, Galanti R, Ito M, Korobova E, Lushnikov E, Maksioutov M, Masyakin V, Nerovnia A, Parshin V, Parshkov E, Piliptsevich N, Pinchera A, Polyakov S, Shabeka N, Suonio E, Tenet V, Tsyb A, Yamashita S, Williams D: *Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood.* J Natl Cancer Inst, 2005; 97:724-32.
23. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA: *High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma.* Cancer Res, 2003; 63:1454-457.
24. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M: *BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC.* Oncogene, 2003; 22:4578-580.
25. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboinyk L, Zurnadzhy L, Shpak V, Gulak L: *Radiation induced thyroid cancer: Fundamental and applied aspects.* Exp oncol, 2010; 32:200-04.
26. Stepanenko VF, Tsyb AF, Gavrilin YI, Chrushch VT, Shinkarev SM, Skvortsov VG, Kondrashov AE, Yas'kova EK, Ivannikov AI, Parshkov EM, Shakhtarin VV, Moskovko LI, Petin DV, Chebotareva IV, Proshin AD, Rozhko YN, Dorokhov VV, Rivkind NB, Kvitko BI, Kuz'min PS, Leshakov SY, Omel'chenko VN: *Thyroid doses for the population of Russia as a result of the Chernobyl accident (retrospective analysis).* Radiation and risk, 1995; 7:225-45.
27. Faggiano A, Coulot J, Bellon N, Talbot M, Caillou B, Ricard M, Bidart JM, Schlumberger M: *Age-dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue.* J Nucl Med, 2004; 45:232-37.
28. Saad AG, Kumar S, Ron E, Lubin JH, Stanek J, Bove KE, Nikiforov YE: *Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure.* J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91:2672-677.