ΑΠΟ ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Κα ΑΘΗΝΑ ΛΙΝΟΥ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ, ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Α. ΤΣΕΚΟΥΡΑΣ M.D., M.Sc.

ΑΘΗΝΑ ΙΟΥΛΙΟΣ

2016

Ημερομηνία Αίτησης: 11 Ιουλίου 2007

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 10 Οκτωβρίου 2007

Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Αθηνά Λινού, Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας

Ιωάννης Τούντας, Καθηγητής Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής

Μαρία Καντζανού, Επίκουρη Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 13 Ιανουαρίου 2010

Ημερομηνίας κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής: 13 Ιουνίου 2016

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Επιτροπής: 16 Ιουνίου 2016

Μέλη της Επταμελούς Επιτροπής:

Αθηνά Λινού, Καθηγήτρια

Δημήτριος Λινός, Καθηγητής

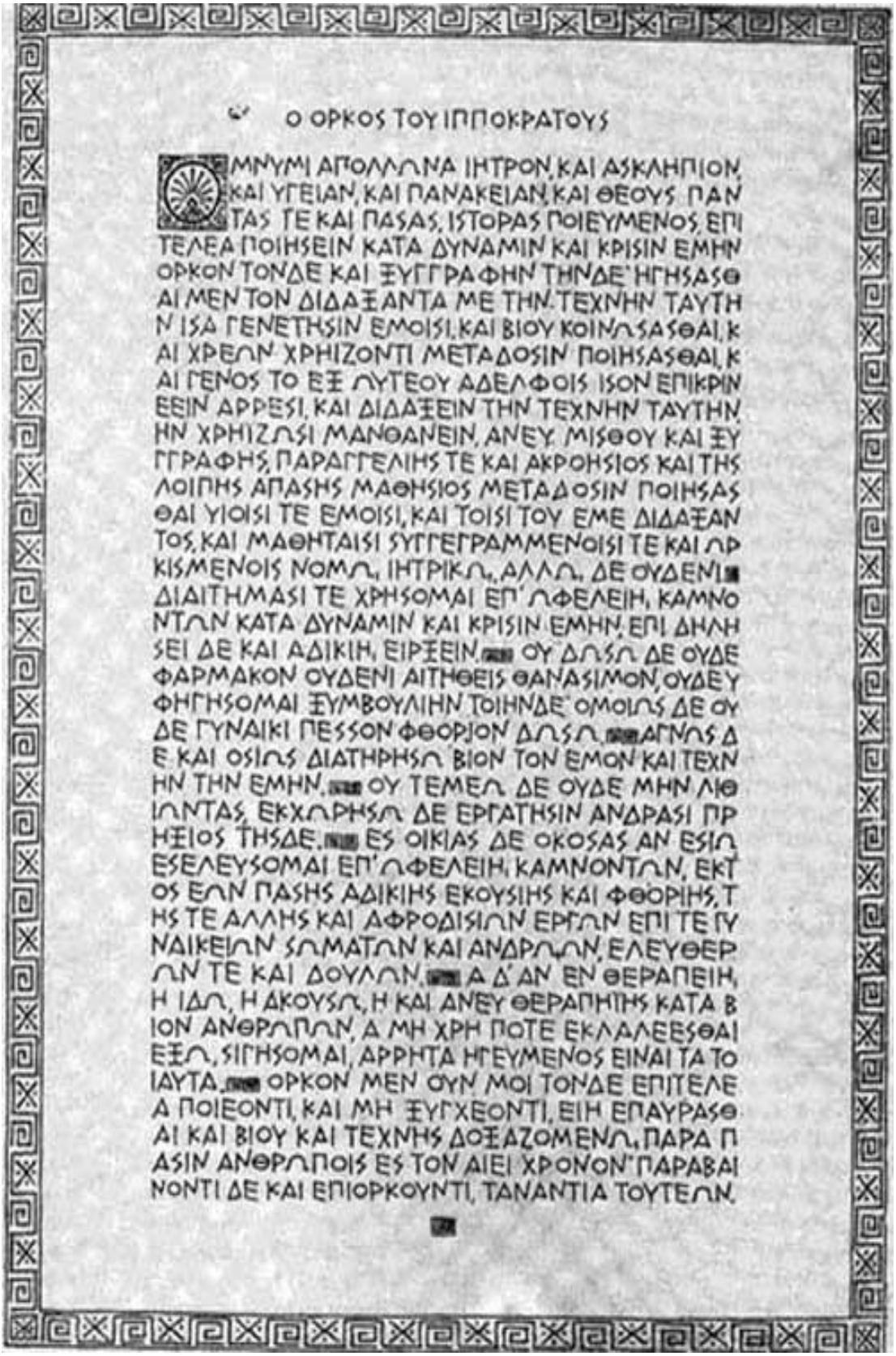
Γεώργιος Ζωγράφος, Καθηγητής

Ιωάννης Τούντας, Καθηγητής

Μαρία Καντζανού, Επίκουρη Καθηγήτρια

Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια

Κορφιάς Στέφανος, Επίκουρος Καθηγητής



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΩΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Στην αγαπημένη μου οικογένεια

Europass Προσωπικό Βιογραφικό

Προσωπικές Πληροφορίες

Όνομα / Επώνυμο	Βασίλειος Α. ΤΣΕΚΟΥΡΑΣ
Εθνικότητα	Ελληνική

Επαγγελματική Εμπειρία

Ημερομηνία	**Μάρτιος 2014 - σήμερα**
Θέση	Προϊστάμενος Ιατρικού Τμήματος, Global Innovative Pharma Business Unit
Οργανισμός	Pfizer Hellas S.A. Λεωφ. Μεσογείων 243, Αθήνα, Ελλάδα Tel: +30 210 678 58 00 www.pfizer.com
Τομέας	Public Company (Pharmaceuticals)
Ημερομηνία	**Ιούλιος 2010 – Φεβρουάριος 2014**
Θέση	Ιατρικός Διευθυντής, Specialty Care Business Unit (SCBU)
Οργανισμός	Pfizer Hellas S.A. Λεωφ. Μεσογείων 243, Αθήνα, Ελλάδα Tel: +30 210 678 58 00 www.pfizer.com
Τομέας	Public Company (Pharmaceuticals)
Ημερομηνία	**Ιούνιος 2007 – Ιούνιος 2010**
Θέση	Ιατρικός Διευθυντής Ελλάδος – Κύπρου
Οργανισμός	Wyeth Hellas S.A. Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου, 16452, Αργυρούπολη, Αθήνα, Ελλάδα Tel: +30210998 16 00 www.wyeth.gr
Τομέας	Public Company (Pharmaceuticals)

Ημερομηνία	**Μάρτιος 2003 – Μάιος 2007**
Θέση	Ιατρικός Διευθυντής Ελλάδος
Οργανισμός	UCB Greece S.A. Λεωφ. Βουλιαγμένης 580, 16452, Αργυρούπολη, Αθήνα, Ελλάδα Tel: +30 210 997 4000 www.ucb.com
Τομέας	Public Company (Pharmaceuticals)
Ημερομηνία	**Ιανουάριος 2001 – Φεβρουάριος 2003**
Θέση	Εκτελεστικός Διευθυντής
Οργανισμός	Αθηναϊκή Κλινική Α.Ε., Αθήνα, Ελλάδα
Τομέας	Ιδιωτική κλινική παροχής υπηρεσιών υγείας
Ημερομηνία	**Σεπτέμβριος 1999 – Δεκέμβριος 2000**
Θέση	Ερευνητής, Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας
Οργανισμός	INTERAMERICAN Ανώνυμη Εταιρεία Ασφαλίσεων Ζωής και Υγείας Α.Ε. Λεωφ. Συγγρού 350, 17680, Καλλιθέα. Αθήνα, Ελλάδα Tel. 210 946 2000 www.interamerican.gr
Τομέας	Ασφάλειες Ζωής και Υγείας
Ημερομηνία	**Ιανουάριος 1998 – Σεπτέμβριος 1999**
Θέση	Οικονομολόγος Υγείας, Υπεύθυνος Ερευνών Οικονομικής Αξιολόγησης
Οργανισμός	AstraZeneca S.A. (formerly, Astra Hellas S.A.) Θεοτοκοπούλου και Αστροναυτών, 15125, Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα Tel: +302106871500 www.astrazeneca.com
Τομέας	Public Company (Pharmaceuticals)
Ημερομηνία	**Ιανουάριος 1996 – Αύγουστος 1996**
Θέση / Οργανισμός	Ειδικευόμενος ιατρός Βιοπαθολογίας, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, Ελλάδα
Ημερομηνία	**Δεκέμβριος 1991 – Μάρτιος 1994**
Θέση / Οργανισμός	Αγροτικός Ιατρός και Ειδικευόμενος Ιατρός Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο – Κέντρο Υγείας Καλαβρύτων, Καλάβρυτα, Αχαΐα, Ελλάδα, 25001

Εκπαίδευση

Ημερομηνία	**Σεπτέμβριος 1996 – Σεπτέμβριος 1997**
Τίτλος	Master of Science (M.Sc.), Πολιτική και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας
Γνωστικό/ά αντικείμενο/α	Σχεδιασμός Υπηρεσιών Υγείας, Οικονομικά της Υγείας, Χρηματοδότηση Υπηρεσιών Υγείας, Ποιότητα στις Υπηρεσίες Υγείας, Κοινωνική Πολιτική, Στατιστική για Επιχειρήσεις
Εκπαιδευτικός Οργανισμός	University of Birmingham, Health Services Management Centre, Birmingham, UK
Ημερομηνία	**Σεπτέμβριος 1984 – Ιούνιος 1991**
Τίτλος	Δίπλωμα Ιατρικής (M.D.)
Γνωστικό/ά αντικείμενο/α	Ιατρική
Εκπαιδευτικός Οργανισμός	Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα

Επαγγελματική Εκπαίδευση

Economic Evaluation of Pharmaceuticals (Stockholm School of Economics, November 1998)

Clinical trials and Meta-analysis (Erasmus University, The Netherlands, August 1999)

Courses in Epidemiology (Tufts University, Boston MA, Summer 1998)

Finance for non-financials (KPMG course 2005, PwC 2012)

Negotiations (intensive weekly course, Harvard Business School, 2007)

Courses in Leadership (HayGroup, 2008)

Vaccinology, Pfizer, Paris, France, Dec 2013

Μετα-Ανάλυση / Ιατρική Στατιστική, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2012/2014

Άλλα στοιχεία

Μητρική Γλώσσα	**Ελληνικά**
Ξένες Γλώσσες	**Αγγλικά**

Δημοσιεύσεις

M. Gaga, K. Gourgoulianis, V. Tsekouras, H. Giamarellou et al. SEROTYPE DISTRIBUTION OF PNEUMOCOCCAL COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN GREECE: AN INTERIM ANALYSIS, accepted as poster presentation at the 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD Congress), Hyderabad, India, March 9-13, 2014.

Vasileios Tsekouras "Smoking, alcohol and thyroid cancer occurrence: systematic review and meta-analysis of case-control studies", Expert Rev. Endocrinol. Metab. 8(6), 505–515 (2013) (work being part of the PhD Thesis in Epidemiology at the University of Athens, Athens Medical School, Department of Hygiene Epidemiology and Medical Statistics).

A Bilitou, P. Katsaounou and V. Tsekouras "Annual budgetary impact of varenicline as part of smoking cessation strategy in Greece", 10th Panellenic Conference of Public Health, Healthcare Management, Health Economics and Health Policy, Athens, Greece, December 2014.

Caterina Tsiata, Vassilis Tsekouras, Antonis Karokis, John Starakis,
Harry P. Bassaris, Mihalis Maragoudakis and Athanasios T. Skoutelis Cost Effectiveness of Antibacterial Restriction Strategies in a Tertiary Care University Teaching Hospital, Disease Management and Health Outcomes 2001; 9 (1):23-32.

Yfantopoulos Y, Athanasiadis H, Karokis A, Tsekouras V, Yourgioti G, Pierrakos G, Karamihali E, Hantziandreou E COSTS AND OUTCOMES OF REGIONAL VERSUS GENERAL VERSUS COMBINATION ANESTHESIA AND ANALGESIA TECHNIQUES IN GREEK PATIENTS UNDERGOING HIP ARTHROPLASTY, VALUE IN HEALTH - The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Vol. 2, No. 3, Poster Presentation (PCP7) 4th Annual International Meeting, International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), May 23-26, 1999 Crystal City, VA (Washington, DC).

Yfantopoulos Y, Athanasiadis A, Karokis A, Tsekouras V, Yourgioti G, Pierrakos G, Pagouni H, Hantziandreou E ASSESSMENT OF SURGICAL ANESTHESIA AND POSTOPERATIVE ANALGESIA USING A PAIN VISUAL ANALOG SCALE, VALUE IN HEALTH - The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Vol. 2, No. 3, Poster Presentation (PCP8) 4th Annual International Meeting, International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), May 23-26, 1999 Crystal City, VA (Washington, DC).

Contributor to the below publications:

Fragoulakis, V., E. Raptis, E. Vitsou, N. Maniadakis "Annual biologic treatment cost for new and existing patients with moderate to severe plaque psoriasis in Greece" ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015;7:73-83

Fragoulakis V, Vitsou E, Hernandez A, Maniadakis N "Economic evaluation of anti-TNF agents for patients with Rheumatoid Arthritis in Greece " ClinicoEconomics and Outcomes Research" (In Press)

A C. Hernandez, Dimitrios Boumpas, Alexandros Drosos et al "RHEUMATOID ARTHRITIS IN GREECE: THE ECONOMIC BURDEN AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE; INTERIM ANALYSIS OF THE HORA STUDY", Poster presentation, 23rd National Congress of Rheumatology, Athens, Greece, Dec 2012.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ – Γενικό Μέρος 1

Θυρεοειδής αδένας 1

Ανατομία 1

Νεύρωση του θυρεοειδούς αδένα 1

Δομή 2

Αγγειακή Ανατομία 3

Φλεβική παροχέτευση και το λεμφικό δίκτυο 4

Εμβρυολογική ανάπτυξη 5

Ιστολογία 8

Φυσιολογία 12

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη TSH 12

Ρύθμιση της σύνθεσης των θυρεοειδών ορμονών 14

Η δράση της T3 και T4 15

Η σημασία του Ιωδίου 16

Ανεπάρκεια Ιωδίου 17

Διαταραχές 19

Υποθυρεοειδισμός – Υπερθυρεοειδισμός 19

Υποθυρεοειδισμός 19

Επιδημιολογία 20

Επιπτώσεις υποθυρεοειδισμού 21

Υπερθυρεοειδισμός 22

Επιδημιολογία 25

Επιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού 26

Νεοπλασίες Θυρεοειδούς 27

Μη καρκινικοί όζοι 27

Κακοήθεις όζοι 28

Κακοήθεις όγκοι θυρεοειδούς 30

Ορισμός και επιδημιολογία 30

Παράγοντες κινδύνου-Αιτιολογία 30

Σημεία και συμπτώματα 31

Διάγνωση 32

Ταξινόμηση 35

Θηλώδες καρκίνωμα 35

Θυλακιώδες καρκίνωμα 36

Μυελοειδές καρκίνωμα (MTC) 37

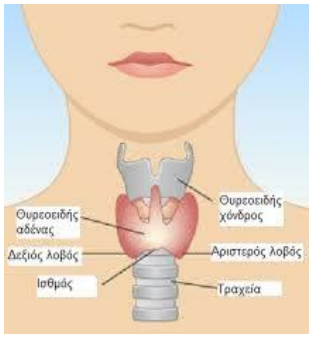
Αναπλαστικό καρκίνωμα 38
Θεραπεία 39
Πρόγνωση 40
Ανάλυση παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς – Ο ρόλος του καπνίσματος, του οινοπνεύματος και των φαρμάκων 42
Παράγοντες κινδύνου 42
Αποτελέσματα - Ανάλυση 47
Κάπνισμα 47
Μεμονωμένες μελέτες 47
Μελέτες ανασκόπησης 58
Οινόπνευμα 59
Μεμονωμένες μελέτες 59
Μελέτες ανασκόπησης 62
Φάρμακα 63
Οιστρογόνα / ορμονική θεραπεία υποκατάστασης 63
Συνολική εκτίμηση 66
Μετα-ανάλυση μελετών ασθενών-μαρτύρων σχετικά με το ρόλο του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνεύματος στην ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς . 70
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ 94
Στόχος 94
Υλικό και μέθοδοι 94
Στατιστική μεθοδολογία 97
Αποτελέσματα 98
Περιγραφική Στατιστική 98
Εκτίμηση Συγχυτικών Παραγόντων 110
Εκτίμηση αλληλεπιδράσεων μεταβλητών 111
Αναλυτική Στατιστική 112
Υποδείγματα μονοπαραγοντικής παλινδρόμησης 112
Υπόδειγμα πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης 117
Συζήτηση 120
Συμπεράσματα 131
Βιβλιογραφία 132
ΠΙΝΑΚΕΣ 143

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ – Γενικό Μέρος

Θυρεοειδής αδένας

Ανατομία

Ο θυρεοειδής είναι ένας ιδιαίτερα αγγειώδης, καφέ-κόκκινος αδένας που βρίσκεται προσθίως στο κάτω μέρος του λαιμού, εκτεινόμενος από το επίπεδο του πέμπτου αυχενικού σπονδύλου προς τα κάτω μέχρι τον πρώτο θωρακικό (Williams PL, 1995). Ο αδένας ποικίλει μεταξύ σχήματος Η έως και U και σχηματίζεται από 2 επιμήκεις πλευρικούς λοβούς με ανώτερους και κατώτερους πόλους που συνδέονται με ένα διάμεσο ισθμό, με μέσο ύψος 12-15 mm, ο οποίος επικαλύπτει την περιοχή από το δεύτερο έως και τον τέταρτο τραχειακό δακτύλιο (Εικ. 1). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο ισθμός αυτός απουσιάζει και ο αδένας εμφανίζει 2 ξεχωριστούς λοβούς. Ο κάθε λοβός είναι 50-60 χιλιοστά σε μήκος ενώ το βάρος του αδένα κυμαίνεται κατά μέσο όρο στα 25-30 γραμμάρια σε ενήλικες (είναι ελαφρώς βαρύτερος στις γυναίκες). Ο αδένας αυξάνει σε όγκο ή και βάρος κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως και της εγκυμοσύνης. Ένας κωνικός πυραμιδοειδής λοβός συχνά εκτείνεται από τον ισθμό ή το παρακείμενο μέρος κάθε λοβού, συχνότερα του αριστερού, προς το υοειδές οστό, στο οποίο μπορεί να συνδέεται με μία ινώδη ή ινομυϊκή ζώνη, τον ανελκτήρα του θυρεοειδούς αδένα. Συνήθως, 2 ζεύγη των παραθυρεοειδών αδένων βρίσκονται σε εγγύτητα με το θυρεοειδή αδένα.



Εικόνα 1: Ο Θυρεοειδής αδένας

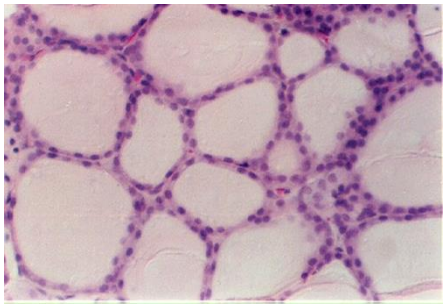
Νεύρωση του θυρεοειδούς αδένα

Η κύρια νεύρωση του θυρεοειδούς αδένα προέρχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Οι παρασυμπαθητικές ίνες προέρχονται από το πνευμονογαστρικό νεύρο και οι συμπαθητικές ίνες διανέμονται από τα ανώτερα, μεσαία και κατώτερα γάγγλια του συμπαθητικού κορμού. Αυτά τα μικρά νεύρα εισέρχονται στον αδένα με τα αιμοφόρα αγγεία. Η ρύθμιση της

έκκρισης των αδένων από το αυτόνομο νευρικό δεν είναι πλήρως κατανοητή αλλά το μεγαλύτερο μέρος της επίδρασης θεωρείται ότι είναι σε αιμοφόρα αγγεία και ως εκ τούτου στα ποσοστά αιμάτωσης των αδένων (Williams PL, 1995).

Δομή

Κάτω από το μεσαίο στρώμα της εν τω βάθει αυχενικής περιτονίας, ο θυρεοειδής φέρει μια πραγματική εσωτερική θήκη, η οποία είναι λεπτή και προσκολλάται στενά στον αδένα. Επεκτάσεις αυτής της θήκης μέσα στον κυρίως ιστό του αδένα αποτελούν τα πολυάριθμα διαφράγματα, τα οποία τον χωρίζουν σε λοβούς και λόβια. Τα λόβια αποτελούνται από θυλάκια, τις δομικές μονάδες του αδένα, τα οποία αποτελούνται από ένα στρώμα απλού επιθηλίου που περικλείει μία κοιλότητα γεμάτη κολλοειδές. Αυτό το κολλοειδές, το οποίο βάφεται ροζ σε χρώση με αιματοξυλίνη και εοσίνη [H&E] (Εικ. 2), περιέχει μια ιωδιωμένη γλυκοπρωτεΐνη, την ιωδιοθυρεοειδοσφαιρίνη, πρόδρομο των ορμονών του θυρεοειδούς. Τα θυλάκια ποικίλουν σε μέγεθος ανάλογα με το βαθμό διάτασης και περιβάλλονται από πυκνά πλέγματα των παραθυρεοειδών τριχοειδών, των λεμφαγγείων και των συμπαθητικών νεύρων.

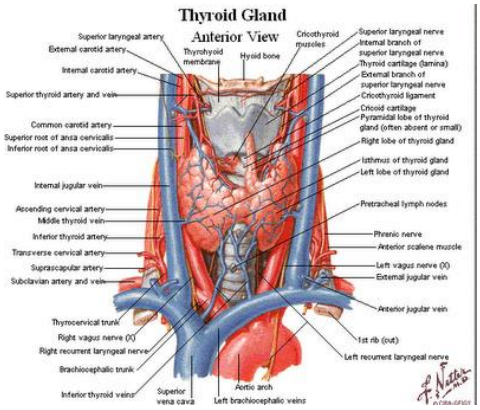


Εικόνα 2: Θυλακιώδης δομή του θυρεοειδούς αδένα

Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι 2 τύπων: τα κύρια κύτταρα (π.χ. των θυλακίων) και τα παραθυλακιώδη κύτταρα (π.χ. C, διαυγή, ελαφρά κύτταρα). Τα κύρια κύτταρα είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό του κολλοειδούς (ιωδοθυρεοειδοσφαιρίνη), ενώ τα παραθυλακιώδη κύτταρα παράγουν την ορμόνη καλσιτονίνη, μια πρωτεΐνη που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου. Τα παραθυλακιώδη κύτταρα κείνται δίπλα στα θυλάκια εντός του βασικού πετάλου (Williams PL, 1995).

Αγγειακή Ανατομία

Η αρτηριακή τροφοδοσία του θυρεοειδούς αδένα προέρχεται από τις ανώτερες και κατώτερες αρτηρίες και περιστασιακά από την κατώτερη θυρεοειδή αρτηρία (*thyroidea ima*) (Williams PL, 1995). Αυτές οι αρτηρίες διαθέτουν άφθονες αναστομώσεις μεταξύ τους, ομόπλευρα και αντίθετα. Η κατώτερη θυρεοειδής αρτηρία είναι ένα μοναδικό αγγείο το οποίο, όταν υπάρχει, προέρχεται από το αορτικό τόξο ή την ανώνυμη αρτηρία και εισέρχεται στο θυρεοειδή αδένα στα κατώτερα σύνορα του ισθμού. Η ανώτερη θυρεοειδής αρτηρία αποτελεί το πρώτο πρόσθιο σκέλος της εξωτερικής καρωτιδικής αρτηρίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκύψει από την κοινή καρωτιδική αρτηρία λίγο πριν την διακλάδωσή της. Η ανώτερη θυρεοειδής αρτηρία κατεβαίνει πλευρικά προς το λάρυγγα κάτω από το κάλυμμα των ομοϋειδών και στερνοϋειδών μυών. Η αρτηρία αυτή διατρέχει επιφανειακά το πρόσθιο άκρο του πλευρικού λοβού, εκτείνοντας μία διακλάδωση βαθιά μέσα στον αδένα πριν καμφθεί προς τον ισθμό όπου αναστομώνεται με την αντίπλευρη αρτηρία. Κεφαλικώς του άνω πόλου, ο εξωτερικός κλάδος του άνω λαρυγγικού νεύρου εκτείνεται μαζί με την ανώτερη αρτηρία του θυρεοειδούς πριν στραφεί προς τα έσω για τη νεύρωση του κρικοθυρεοειδούς μυός (Εικ. 3). Υψηλού βαθμού απολίνωση της ανώτερης αρτηρίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια θυρεοειδεκτομής θέτει το συγκεκριμένο νεύρο σε κίνδυνο ακούσιου τραυματισμού ο οποίος μπορεί να προκαλέσει δυσφωνία μεταβάλλοντας τη ρύθμιση του ύψους του ήχου. Η κρικοθυρεοειδής αρτηρία, μια διακλάδωση της άνω θυρεοειδούς αρτηρίας, εκτείνεται κεφαλικώς στον άνω πόλο και προς τη μεσαία γραμμή στον κρικοθυρεοειδή σύνδεσμο. Η κατωτέρα θυρεοειδής αρτηρία προκύπτει από τον θυρεοειδοαυχενικό κορμό, ένα παρακλάδι της υποκλειδίου αρτηρίας. Ανεβαίνει κατακόρυφα και στη συνέχεια κάμπτεται προς τα έσω για να εισέλθει στην τραχειοοισοφαγική αύλακα σε ένα επίπεδο πίσω από τον μανδύα της καρωτίδας. Οι



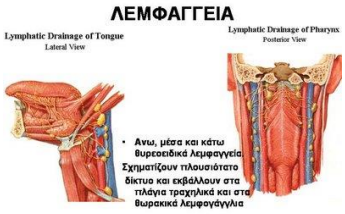
Εικόνα 3: Αγγείωση θυρεοειδούς

περισσότερες από τις διακλαδώσεις της εισχωρούν στην οπίσθια όψη του πλευρικού λοβού. Η κατωτέρα θυρεοειδής αρτηρία έχει ένα μεταβλητό μοντέλο διακλάδωσης και είναι στενά συνδεδεμένη με το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο. Το τελευταίο ανεβαίνει επίσης την τραχειοοισοφαγική αύλακα και εισέρχεται στο λάρυγγα μεταξύ του κατώτερου κέρατος του θυρεοειδούς χόνδρου και της καμάρας του κρικοειδούς. Το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο μπορεί, εφόσον εξέρχεται από την ανώτερη θωρακική έξοδο, να εντοπιστεί σε ένα τρίγωνο που ορίζεται πλευρικά από την κοινή καρωτιδική αρτηρία, έσω από την τραχεία και ανώτερα από το θυρεοειδή λοβό. Το νεύρο ανευρίσκεται βαθιά στην κατώτερη αρτηρία του θυρεοειδούς (40%), επιφανειακά (20%) ή μεταξύ των κλάδων της αρτηρίας (35%). Σε σπάνιες περιπτώσεις, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο μπορεί να περάσει απευθείας από το πνευμονογαστρικό νεύρο στο λάρυγγα, κοντά στα ανώτερα αγγεία του θυρεοειδούς (Gravante G, 2007) (Cummings CW, 1998).

Φλεβική παροχέτευση και το λεμφικό δίκτυο

Τρία ζεύγη φλεβών επιτελούν την φλεβική παροχέτευση του θυρεοειδούς αδένα. Η ανώτερη φλέβα του θυρεοειδούς ανέρχεται κατά μήκος της ανώτερης θυρεοειδούς αρτηρίας και εξελίσσεται ως ένα αγγείο τροφοδοσίας («παραπόταμος») της εσωτερικής σφαγίτιδας φλέβας. Η μεσαία φλέβα του θυρεοειδούς ακολουθεί μια απευθείας πορεία πλαγίως προς την εσωτερική σφαγίτιδα φλέβα. Οι κατώτερες φλέβες του θυρεοειδούς ακολουθούν διαφορετικές διαδρομές σε κάθε πλευρά (Εικ. 3) καθώς η δεξιά περνά προσθίως της ανωνύμου αρτηρίας στην δεξιά βραχιονοκεφαλική φλέβα ή προσθίως από την τραχεία στην αριστερή βραχιονοκεφαλική φλέβα ενώ στην αριστερή πλευρά, η παροχέτευση είναι προς την αριστερή βραχιονοκεφαλική φλέβα. Περιστασιακά, οι δύο κατώτερες φλέβες σχηματίζουν ένα κοινό κορμό, που ονομάζεται φλέβα της κατώτερης θυρεοειδούς αρτηρίας (*thyroid ima vein*), η οποία εκβάλλει στην αριστερή βραχιονοκεφαλική φλέβα. Η λεμφική παροχέτευση του θυρεοειδούς αδένα είναι εκτεταμένη και ρέει προς πολλές κατευθύνσεις. Η άμεση λεμφική παροχέτευση πορεύεται προς τους περιαδενικούς κόμβους, τους προλαρυγγικούς

(Δελφικοί), προτραχειακούς και παρατραχειακούς κόμβους κατά μήκος του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και στη συνέχεια στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου (Εικ. 4).

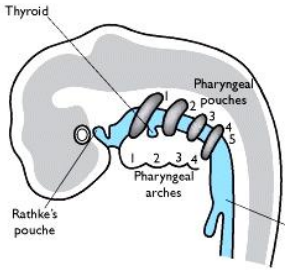


Εικόνα 4: Λεμφαγγεία θυρεοειδούς

Τοπικές μεταστάσεις του καρκινώματος του θυρεοειδούς μπορεί επίσης να εντοπιστούν πλευρικά, ψηλότερα στο λαιμό κατά μήκος της εσωτερικής σφαγίτιδας φλέβας. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την εισβολή του όγκου στους προτραχειακούς και παρατραχειακούς κόμβους που προκαλεί την απόφραξη της κανονικής ροής της λέμφου (Cummings CW, 1998), (Williams PL, 1995).

Εμβρυολογική ανάπτυξη

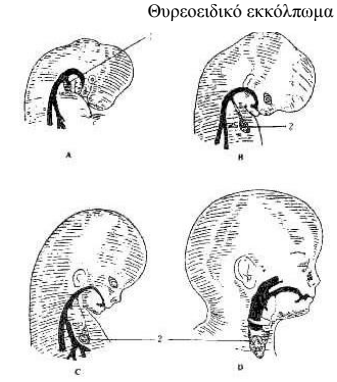
Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο πρώτος από τους ενδοκρινείς αδένες του σώματος που αναπτύσσεται κατά την 24η ημέρα κυοφορίας (Organ GM and Organ CH Jr., 2000; Williams PL, 1995). Ο αδένας αυτός προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό των ενδοδερμικών επιθηλιακών κυττάρων στην μεσαία επιφάνεια του αναπτυσσόμενου φαρυγγικού δαπέδου. Το σημείο της αρχικής ανάπτυξης εντοπίζεται μεταξύ δύο σημαντικών δομών, του άνισου φυματίου και του συνδετικού τμήματος και είναι γνωστό ως το τυφλό τρήμα. Ο θυρεοειδής αρχικά αναπτύσσεται ουραία του άνισου φυματίου, που καλείται επίσης μέσο γλωσσικό εκβλάστημα. Αυτή η εμβρυϊκή διόγκωση προκύπτει από το πρώτο φαρυγγικό τόξο και εξελίσσεται στη μέση γραμμή του επιπέδου του αναπτυσσόμενου φάρυγγα, βοηθώντας τελικά στο σχηματισμό της γλώσσας καθώς οι δύο πλευρικές γλωσσικές διογκώσεις το υπερκαλύπτουν.



Εικόνα 5: Εμβρυολογική ανάπτυξη θυρειειδούς αδένα

Το τυφλό τρήμα αρχίζει εμβολικώς προς το συνδετικό τμήμα, επίσης γνωστό ως υποβραχιονικό ύψωμα. Αυτή η διάμεση εμβρυολογική διόγκωση αποτελείται από μεσόδερμα που προκύπτει από το δεύτερο φαρυγγικό θύλακα (αν και ο τρίτος και τέταρτος θύλακας εμπλέκονται επίσης). Ο θυρεοειδής αδένας, ως εκ τούτου, προέρχεται από το χώρο μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου θύλακα (Εικ. 5).

Ο αρχικός πρόδρομος του θυρεοειδούς, ο θυρεοειδικός πρόγονος (*primordium*), ξεκινά σαν ένα απλό μέσον πύκνωσης και αναπτύσσεται για να σχηματίσει το θυρεοειδικό εκκόλπωμα (Εικ. 6). Αυτή η δομή είναι αρχικά κοίλη, αν και αργότερα στερεοποιείται και γίνεται δίλοβη. Οι 2 λοβοί βρίσκονται σε κάθε πλευρά της μέσης γραμμής και συνδέονται μέσω ενός ισθμού. Η αρχική κάθοδος του θυρεοειδούς αδένα συμβαίνει προσθίως του φαρυγγικού εντέρου. Σε αυτό το σημείο, ο θυρεοειδής εξακολουθεί να είναι συνδεδεμένος με την γλώσσα μέσω του θυρεογλωσσικού αγωγού. Ο σωληνοειδής αγωγός αργότερα στερεοποιείται και στη συνέχεια εξαφανίζεται εντελώς (μεταξύ της 7ης και 10ης εβδομάδας της κύησης). Παρόλα αυτά, σε μερικά άτομα, υπολείμματα αυτού του αγωγού μπορεί να εξακολουθούν να υφίστανται. Υπολείμματα του θυρεογλωσσικού αγωγού ενδέχεται να παραμείνουν ως οζίδια ή κύστεις του θυρεοειδικού ιστού μεταξύ του ισθμού και του τυφλού τρήματος της βάσης της γλώσσας (Organ GM and Organ CH Jr., 2000). Το τυφλό τρήμα αντιπροσωπεύει το άνοιγμα του θυρεογλωσσικού αγωγού στην γλώσσα και υπολείμματά του μπορεί να παρατηρηθούν ως ένα μικρό τυφλό εντύπωμα στη μέση γραμμή μεταξύ των πρόσθιων δύο τρίτων και του οπίσθιου ενός τρίτου της γλώσσας. Ένας πυραμιδικός λοβός του θυρεοειδούς μπορεί να παρατηρηθεί σε ποσοστό 50% των ασθενών. Αυτός ο λοβός αντιπροσωπεύει ένα κατάλοιπο του κατώτερου άκρου του θυρεογλωσσικού αγωγού που δεν έχει εξαλειφθεί επιτυχώς. Ως εκ τούτου, ο ίδιος ο πυραμιδικός λοβός μπορεί να προσαρτηθεί στο υοειδές οστό, παρόμοια με την κύστη του θυρεογλωσσικού αγωγού ή μπορεί να ενσωματωθεί σε μια κύστη του θυρεογλωσσικού αγωγού. Περαιτέρω κάθοδος του θυρεοειδούς αδένα τον φέρει προσθίως (ή κοιλιακά) του υοειδούς οστού και στη συνέχεια προσθίως (ή κοιλιακά) των χόνδρων του λάρυγγα. Καθώς ο θυρεοειδής αδένας κατεβαίνει, σχηματίζει το ώριμο σχήμα του, με τον διάμεσο ισθμό να συνδέει τους 2 πλευρικούς λοβούς. Ο θυρεοειδής ολοκληρώνει την κάθοδό του την 7η εβδομάδα της κύησης, καταλήγοντας στην τελική του θέση ακριβώς μπροστά από την τραχεία.



Εικόνα 6: Θυρεοειδικό εκκόλπωμα

Εάν ο θυρεογλωσσικός αγωγός δεν ατροφήσει, τα υπολείμματα μπορούν να εκτιμηθούν κλινικώς ως κύστη του θυρεογλωσσικού αγωγού. Ενώ οι μισές από αυτές τις, γενικώς μέσης γραμμής, κυστικές μάζες εντοπίζονται στο ή αμέσως κάτω από το επίπεδο του υοειδούς οστού, μπορεί να βρίσκονται και να εντοπίζονται οπουδήποτε από το θυρεοειδή χόνδρο έως τη βάση της γλώσσας. Εάν η κύστη υποστεί ρήξη, ενδέχεται να σχηματίσει έναν κόλπο θυρεογλωσσικού αγωγού ή ένα συρίγγιο θυρεογλωσσικού αγωγού που προβάλλει μέσα από το υπερκείμενο δέρμα. Επειδή το υοειδές οστό αναπτύσσεται σε μία πρόσθια κατεύθυνση και μπορεί να περιβάλλει τον θυρεογλωσσικό αγωγό, ο χειρουργός θα πρέπει να εκτέμνει το κεντρικό τμήμα επί του υοειδούς οστού μαζί με την κύστη (διαδικασία Sistrunk), εκτός εάν η οδός του θυρεογλωσσικού αγωγού μπορεί σαφώς να παρατηρηθεί να πορεύεται μακριά από το οστό.

Ένας παρεκκλίνων ή εκτοπικός θυρεοειδής αδένας μπορεί να προκύψει οπουδήποτε κατά μήκος της διαδρομής της αρχικής καθόδου του θυρεοειδούς, αν και είναι πιο κοινό στη βάση της γλώσσας, ακριβώς πίσω από το τυφλό τρήμα. Σε αυτήν τη θέση, ένας παρεκκλίνων ή εκτοπικός θυρεοειδής αδένας είναι γνωστός ως γλωσσικός θυρεοειδής και αποτελεί μια αποτυχία του θυρεοειδούς να κατέλθει. Αυτή η αποτυχία του αδένα να κατέλθει, διαφέρει από την ατελή κάθοδο του θυρεοειδούς, στην οποία το προκύπτον τελικό σημείο του αδένα μπορεί να είναι ψηλά στο λαιμό ή ακριβώς κάτω από το υοειδές οστό (Williams PL, 1995; Organ GM and Organ CH Jr., 2000). Τέλος, πλεονάζων θυρεοειδικός ιστός μπορεί να εμφανιστεί από τα υπολείμματα του θυρεογλωσσικού αγωγού. Ενώ ο πλεονάζων θυρεοειδικός ιστός μπορεί να είναι λειτουργικός, είναι γενικά ανεπαρκής για την κανονική λειτουργία, εάν ο κύριος θυρεοειδής αδένας έχει τελείως αφαιρεθεί. Αυτός ο επιπλέον ιστός, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της διαδρομής του θυρεογλωσσικού αγωγού (Organ GM and Organ CH Jr., 2000).

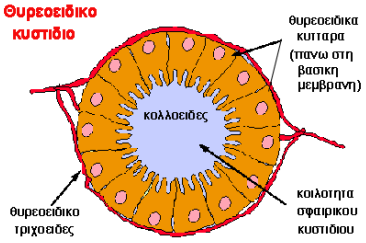
Τα παραθυλακιώδη κύτταρα προκύπτουν από το τελοβραγχιακό σωμάτιο. Αυτό το σωμάτιο αποτελεί την τελευταία δομή που προκύπτει από τους βραγχιακούς θύλακες, απ’όπου

προέρχεται και το όνομά του. Το τελοβραγχιακό σωμάτιο προκύπτει από τον πέμπτο φαρυγγικό θύλακα, που περιγράφεται αλλιώς και ως κοιλιακή μερίδα του τέταρτου φαρυγγικού θύλακα (η ύπαρξη του πέμπτου φαρυγγικού θύλακα αποτελεί αντικείμενο προς συζήτηση). Τα μεταναστεύοντα κύτταρα από την περιοχή της νευρικής ακρολοφίας διηθούν το τελοβραγχιακό σωμάτιο. Αυτή η δομή ενσωματώνεται στη συνέχεια στον θυρεοειδή αδένα, καθώς το τελοβραγχιακό σωμάτιο συντήκεται με το θυρεοειδή αδένα και προωθεί τα κύτταρά του στο εσωτερικό του. Έτσι τα κύτταρα C του θυρεοειδή κατάγονται από τη νευρική ακρολοφία.

Ιστολογία

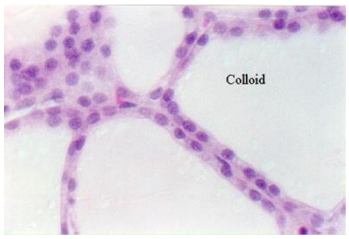
Όπως προαναφέρθηκε, ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από μια σειρά λειτουργικές μονάδες που ονομάζονται θυλάκια τα οποία έχουν διάμετρο 50-500 microns (Williams PL, 1995). Κάθε θυλάκιο αποτελείται από ένα απλό κυβοειδές επιθήλιο που περιβάλλει έναν αυλό γεμάτο με κολλοειδές (Εικ. 7 & 8). Τα θυλάκια διαχωρίζονται το ένα από το άλλο με λεπτά σκέλη χαλαρού συνδετικού ιστού που προέρχονται από την θήκη που περιβάλλει τον αδένα. Η πλειονότητα των επιθηλιακών κυττάρων, που ονομάζονται κύρια κύτταρα, είναι επιφορτισμένα με την επεξεργασία και έκκριση των ορμονών του θυρεοειδούς. Η δομική εμφάνισή τους μπορεί να αλλάξει δραματικά ανάλογα με την κατάσταση λειτουργίας τους· ενώ οι ανενεργοί θυρεοειδείς αδένες μπορεί να έχουν ένα πλακώδες θυλακιοειδές επιθήλιο, τα ενεργά θυλάκια μπορεί να έχουν κυβοειδές ή χαμηλό κυλινδρικό επιθήλιο. Αν και το επιθήλιο αποτελείται ως επί το πλείστον από κύρια κύτταρα, περιστασιακά παρουσιάζονται παραθυλακιώδη κύτταρα. Τα παραθυλακιώδη κύτταρα είναι νευροεκκριτικά κύτταρα που απελευθερώνουν την ορμόνη καλσιτονίνη, η οποία αναστέλλει την επαναρρόφηση οστού από τους οστεοκλάστες και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα. Τα παραθυλακιώδη κύτταρα, που ονομάζονται επίσης διαυγή κύτταρα και κύτταρα C, δεν φθάνουν τον αυλό του θυλακίου, και αντί αυτού, σχετίζονται με τα πολλά αιμοφόρα και

λεμφικά τριχοειδή που είναι παρόντα στον άκρως αγγειώδη θυρεοειδή αδένα (Ross M and Wojciech P, 2011). Τα κύτταρα C δίπλα στο θυλακιοειδές επιθήλιο φαίνεται να στριμώχνονται μεταξύ των βάσεων των θυλακιωδών κυττάρων και βρίσκονται αμέσως δίπλα στο βασικό έλασμα. Μεταξύ των θυλακίων, τα κύτταρα μπορεί να εμφανιστούν μεμονωμένα ή σε μικρές ομάδες. Σε λήψεις από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τα παραθυλακιοειδή κύτταρα παρουσιάζουν πολλά μετρίως πυκνά συνδεδεμένα με μεμβράνη εκκριτικά κοκκία που είναι 10 έως 50 nm σε διάμετρο. Το κυτταρόπλασμα περιέχει επίσης περιστασιακά προφίλ του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου, διάσπαρτα μιτοχόνδρια και ελάχιστα αναπτυγμένο σύστημα Golgi.



Εικόνα 7: Το θυρεοειδικό θυλάκιο

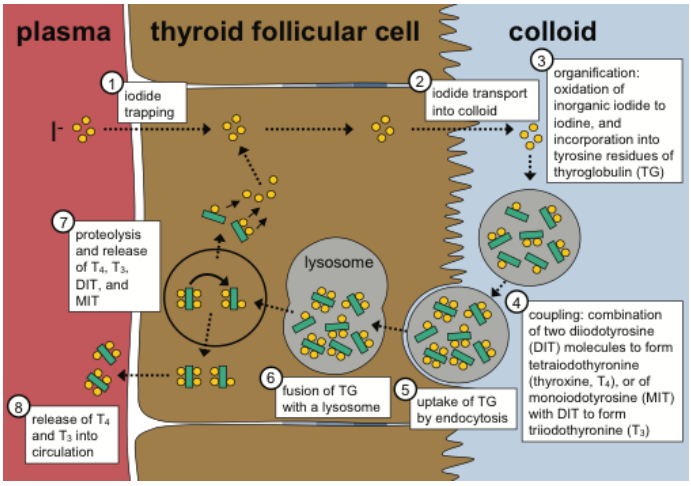
Το παρέγχυμα του θυρεοειδούς αδένα εγκλείεται σε μια θήκη συνδετικού ιστού και οργανώνεται σε κοίλες σφαιρικές δομές, τα λόβια τα οποία αποτελούν αθροίσματα 20-40 θυλακίων. Τα θυλακιοειδή κύτταρα φέρουν υποδοχείς της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς που ονομάζεται θυρεοτροπίνη ή θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone).



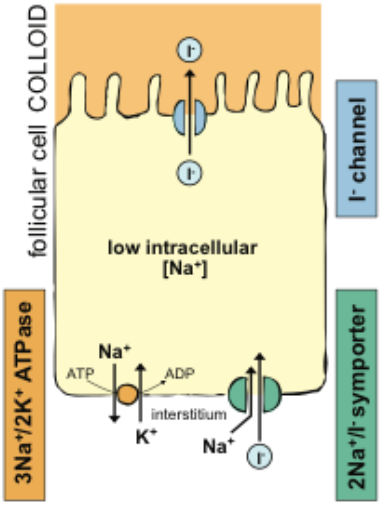
Εικόνα 8: Το κολλοειδές

Ο θυρεοειδής είναι ένας μοναδικός ενδοκρινής αδένας στον οποίο το προϊόν εκκρίσεως, το κολλοειδές (Εικ. 8), αποθηκεύεται εξωκυτταρικά στον αυλό του θυλακίου. Το κολλοειδές αποτελείται από βλεννοπρωτεΐνες, πρωτεολυτικά ένζυμα και μια γλυκοπρωτεΐνη που ονομάζεται θυρεοσφαιρίνη, η οποία αποτελεί την κύρια μορφή αποθήκευσης των θυρεοειδικών ορμονών. Η γλυκοπρωτεΐνη θυρεοσφαιρίνη αποτελείται από πολυπεπτίδια τα οποία δομούνται από αμινοξέα στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και στη συνέχεια μεταφέρονται σε κυστίδια μεταφοράς προς το σύστημα Golgi όπου κατάλοιπα υδατάνθρακα συνδέονται με την πρωτεΐνη. Από το σύστημα Golgi, η γλυκοπρωτεΐνη (μη ιωδιωμένη θυρεοσφαιρίνη) μεταφέρεται στην κορυφαία επιφάνεια σε μικρά κυστίδια, από τα οποία

εξέρχεται με εξωκύττωση στον αυλό του θυλακίου και αποθηκεύεται ως μέρος του κολλοειδούς (Ross M and Wojciech P, 2011; Williams PL, 1995). Ενώ η θυρεοσφαιρίνη συντίθεται, η θυρεοϋπεροξειδάση συμπλοκοποιείται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και στη συνέχεια περνά μέσα από το σύστημα Golgi και απελευθερώνεται από μικρά κυστίδια στην κορυφαία επιφάνεια των κυττάρων. Τα θυλακιώδη κύτταρα έχουν μια μοναδική ικανότητα να προσλαμβάνουν ιωδίδιο από το αίμα χρησιμοποιώντας ένα συμμεταφορέα Na^+/I^- και να το συμπυκνώνουν (Εικ. 9). Το ιωδίδιο στη συνέχεια οξειδώνεται προς ιώδιο με τη δράση της ενδοκυτταρικής υπεροξειδάσης και χρησιμοποιείται στην ιωδίωση των ομάδων τυροσίνης στη θυρεοσφαιρίνη. Όταν ένα μόριο μονοϊωδοτυροσίνης συνδέεται με μία διιωδοτυροσίνη, ένα μόριο της τριιωδοθυρονίνης σχηματίζεται. Σύζευξη δύο μορίων διιωδοτυροσίνης έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό τετραϊωδοθυρονίνης (θυροξίνη). Οι θυρονίνες αποτελούν ένα μικρό τμήμα του συμπλόκου της θυρεοσφαιρίνης, αλλά αντιπροσωπεύουν τα συστατικά με ορμονική δραστηριότητα. Όταν τα θυλακιώδη κύτταρα διεγείρονται από την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), τα σταγονίδια του κολλοειδούς απορροφώνται από τον αυλό των θυλακίων με ενδοκυττάρωση και τα σχηματιζόμενα σταγονίδια κολλοειδούς εισέρχονται στο κορυφαίο κυτταρόπλασμα των θυλακιωδών κυττάρων. Τα σταγονίδια συνενώνονται με λυσοσώματα σχηματίζοντας φαγολυσοσώματα εντός των οποίων η δράση λυσοσωματικών



Εικόνα 9: Σύνθεση και απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών



Εικόνα 10: Διαδικασία δέσμευσης ιωδίου από τον θυρεοειδή αδένα

ενζύμων οδηγεί σε υδρόλυση της θυρεοσφαιρίνης, απελευθερώνοντας μονοϊωδιοτυροσίνη, διιωδοτυροσίνη, τριιωδοθυρονίνη και τετραϊωδοθυρονίνη στην κυτταροπλασματική μήτρα. Οι μονο- και διιωδοτυροσίνες αποϊωδιώνονται από το ένζυμο αφιωδιονάση και το ιώδιο επαναχρησιμοποιείται από το θυλακιώδες κύτταρο. Τα μόρια θυροξίνης (τετραϊωδοθυρονίνη) αποτελούν αυτό που είναι γνωστό ως ορμόνη του θυρεοειδούς και απελευθερώνονται με την τριιωδοθυρονίνη στη βάση του κυττάρου μέσα στα αιμοφόρα και λεμφικά τριχοειδή (Εικ. 10). Η θυροξίνη μεταφέρεται στο πλάσμα του αίματος σε σύμπλοκο προσδεδεμένη σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται σφαιρίνη δέσμευσης θυροξίνης. Η τριιωδοθυρονίνη, η οποία είναι ορμονικά πιο ισχυρή από τις δύο, αλλά δεν είναι τόσο άφθονη, δεν είναι τόσο σταθερά συνδεδεμένη με την πρωτεΐνη δέσμευσης. Επίσης, στο αίμα, οι T4 και T3 είναι εν μέρει συνδεδεμένες και με την τρανσθυρετίνη και την αλβουμίνη. Μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό της κυκλοφορούσης ορμόνης είναι ελεύθερη (μη δεσμευμένη) - T4 (0,03%) και T3 (0,3%) - το οποίο έχει ορμονική δραστηριότητα (Williams PL, 1995). Η σφαιρίνης δέσμευσης θυροξίνης (TBG) είναι σημαντική στη ρύθμιση της ποσότητας της ελεύθερης ορμόνης που κυκλοφορεί στο πλάσμα του αίματος. Θυροξίνη και τριιωδοθυρονίνη απελευθερώνονται από TBG μόνο ως απόκριση σε μεταβολικές ανάγκες, εμποδίζοντας έτσι ταχείες διακυμάνσεις στα επίπεδα αυτών των ορμονών. Μετά την απελευθέρωσή τους, οι ορμόνες αντικαθίστανται από άλλα μόρια θυροξίνης και τριιωδοθυρονίνης από το θυρεοειδή. Η λειτουργίες που αφορούν στη σύνθεση και στην απελευθέρωση των ορμονών του θυρεοειδούς ρυθμίζονται από την ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς (TSH) που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (Williams PL, 1995).

Η μεγαλύτερη ποσότητα από την εκκρινόμενη ορμόνη θυρεοειδούς (90%) είναι θυροξίνη αλλά μετατρέπεται στην πιο δραστική μορφή, τριιωδοθυρονίνη, από τους περιφερικούς ιστούς-στόχους. Ο νεφρός και το ήπαρ είναι σημαντικοί αφιωδιοτές της θυροξίνης και την μετατρέπουν στην λειτουργικά πιο ισχυρή τριιωδοθυρονίνη. Η τριιωδοθυρονίνη τότε προσδένεται σε έναν πυρηνικό υποδοχέα στα κύτταρα του οργάνου-στόχου καταλήγοντας στην αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και του μεταβολικού ρυθμού. Η θυρεοειδής ορμόνη

έχει γενικώς επιπτώσεις στο μεταβολικό ρυθμό των περισσότερων ιστών και λόγω των λειτουργιών που επηρεάζει παρατηρούνται αυξημένος μεταβολισμός των υδατανθράκων, αυξημένος ρυθμός της εντερικής απορρόφησης, αυξημένη λειτουργία των νεφρών, αυξημένος καρδιακός ρυθμός, αυξημένος αερισμός, κανονική αύξηση του οργανισμού και ανάπτυξη και αυξημένες διανοητικές δραστηριότητες (Guyton AC, 1976).

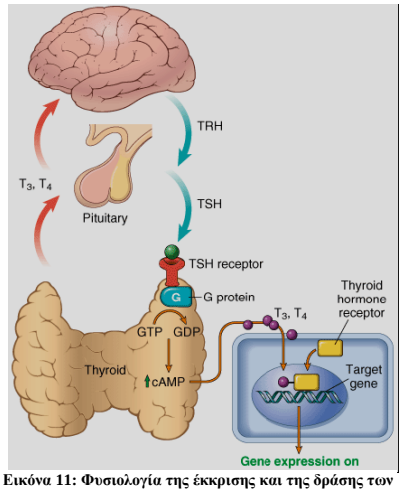
Φυσιολογία

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη TSH

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι μια ορμόνη που διεγείρει το θυρεοειδή αδένα για να παράγει θυροξίνη (T4) και τριιωδοθυρονίνη (T3) που διεγείρουν το μεταβολισμό σχεδόν κάθε σωματικού ιστού. Η TSH είναι μια γλυκοπρωτεϊνική που συντίθεται και εκκρίνεται από θυρεοτρόπα κύτταρα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, η οποία ρυθμίζει την ενδοκρινή λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα (Εικ. 11). Όταν η TSH διεγείρει το θυρεοειδή αδένα να εκκρίνει την ορμόνη θυροξίνη (T4), αυτό έχει μόνο μια μικρή επίδραση στο μεταβολισμό. Η T4 μετατρέπεται σε τριϊωδοθυρονίνη (T3), η οποία είναι η δραστική ορμόνη που διεγείρει το μεταβολισμό. Περίπου το 80% αυτής της μετατροπής λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και άλλα όργανα και μόνο το 20% στον ίδιο το θυρεοειδή. Η έκκριση της TSH ρυθμίζεται επίσης από τον υποθάλαμο, στη βάση του εγκεφάλου, ο οποίος παράγει την ορμόνη απελευθέρωσης της θυρεοτροπίνης (Thyrotropin Releasing Hormone ή Thyrotropin Releasing Factor). Η TRH διεγείρει την υπόφυση για την παραγωγή TSH. Η σωματοστατίνη επίσης παράγεται από τον υποθάλαμο και έχει το αντίθετο αποτέλεσμα επί της παραγωγής TSH από την υπόφυση, μειώνοντας ή αναστέλλοντας την απελευθέρωση της (Guyton AC, 1976).

Επιπλέον, η συγκέντρωση των θυρεοειδών ορμονών (T3 και T4) στο αίμα ρυθμίζει την απελευθέρωση TSH από την υπόφυση (Εικ. 11).·Όταν οι συγκεντρώσεις των T3 και T4 είναι χαμηλές, η παραγωγή TSH αυξάνεται και αντιστρόφως όταν οι συγκεντρώσεις T3 και T4 είναι υψηλές, η παραγωγή TSH μειώνεται. Αυτό αποτελεί ένα παράδειγμα αρνητικής ανάδρασης.

Η TSH είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από δύο υπομονάδες, την α και την β-υπομονάδα. Η α (άλφα) υπομονάδα είναι σχεδόν πανομοιότυπη με εκείνη της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Η α υπομονάδα αποτελείται από μία αλληλουχία 92 αμινοξέων και πιστεύεται ότι είναι η περιοχή τελεστής, υπεύθυνη για τη διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης (εμπλέκεται στην παραγωγή του cAMP). Η β (βήτα) υπομονάδα (TSHβ), η οποία είναι μοναδική στην TSH και συνεπώς καθορίζει την εξειδίκευση του υποδοχέα της, αποτελείται από μια αλληλουχία 118 αμινοξέων και εκκρίνεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής αλλά ιδιαίτερα φτάνει σε υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια των περιόδων ταχείας αύξησης και ανάπτυξης.



Εικόνα 11: Φυσιολογία της έκκρισης και της δράσης των ορμονών του θυρεοειδούς

Ο υποδοχέας της TSH βρίσκεται κυρίως σε κύτταρα του θυρεοειδούς. Η διέγερση του υποδοχέα αυξάνει την παραγωγή και έκκριση των T3 και T4 (Guyton AC, 1976). Αντισώματα που διεγείρουν αυτόν τον υποδοχέα μιμούνται την TSH και ευθύνονται για τη νόσο του Graves. Επιπλέον, ο υποδοχέας TSH μπορεί να διεγερθεί από την hCG η οποία παρουσιάζει κάποια διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τον υποδοχέα της TSH και επομένως, μπορεί να διεγείρει την παραγωγή των ορμονών του θυρεοειδούς. Στην εγκυμοσύνη, οι παρατεταμένες υψηλές συγκεντρώσεις της hCG μπορούν να προκαλέσουν μια παροδική κατάσταση που ονομάζεται υπερθυρεοειδισμός κύησης.

Ρύθμιση της σύνθεσης των θυρεοειδών ορμονών

Η απελευθέρωση της TSH από την υπόφυση αναστέλλεται έντονα από τις T3 και T4 σε μία κλασική διάταξη αρνητικής ανάδρασης (Guyton AC, 1976). Είναι αξιοσημείωτο ότι η T4 έχει πολύ μικρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα ορμόνης θυρεοειδούς της υπόφυσης (καθώς και άλλων ιστών) σε σχέση με την T3. Εντούτοις, επειδή η T4 είναι παρούσα σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις και μπορεί να μετατρέπεται σε T3 από μία αφιωδιονάση της υπόφυσης, η T4 όπως και η T3 διαδραματίζει λειτουργικό ρόλο στην αναστολή της έκκρισης της TSH.

Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση της TSH είναι η ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH) από τον υποθάλαμο (παρακοιλιακός πυρήνας). Η TRH απελευθερώνεται από τις απολήξεις των νεύρων εντός των πυλαίων φλεβών υποθαλάμου-υπόφυσης. Η TRH αλληλεπιδρά με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς στα θυρεοτρόπα κύτταρα (κύτταρα που εκκρίνουν TSH) στην πρόσθια υπόφυση. Η πρόσδεση της TRH στα θυρεοτρόπα κύτταρα, έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση της TSH στη συστηματική κυκλοφορία. Η έκκριση TSH μπορεί να ανασταλεί από την σωματοστατίνη, την ντοπαμίνη και τα γλυκοκορτικοειδή και η TSH συχνά αναστέλλεται σε περίπτωση ασθένειας, τραυματισμού, λοίμωξης και πείνας. Η TSH διεγείρει την παραγωγή των ορμονών του θυρεοειδούς διεγείροντας την αύξηση της πρόσληψης ιωδίου, τη σύνθεση της θυρεοσφαιρίνης, την αύξηση της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (μέσω της αυξημένης έκφρασης mRNA), ενισχύοντας έτσι την οργανοποίηση του ιωδίου και τη σύζευξη μορίων μονοιωδοτυροσίνης και διιωδοτυροσίνης ενώ επίσης διεγείρει και την απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών. Η TSH διεγείρει επίσης την αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένα. Ο πιο σημαντικός καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων της TSH είναι οι συγκεντρώσεις των ορμονών του θυρεοειδούς στην κυκλοφορία. Η αρνητική ανατροφοδότηση της υπόφυσης από την T3 οδηγεί στην καταστολή της έκκρισης TSH, της γονιδιακής μεταγραφής και του αριθμού των TRH υποδοχέων στα θυρεοτρόπα της υπόφυσης. Αντιστρόφως, τα χαμηλά επίπεδα T3 αυξάνουν την έκκριση και σύνθεση TSH (μέσω αυξημένης μεταγραφής των αντίστοιχων

γονιδίων) και αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων για την TRH στα θυρεοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης. Οι επιδράσεις της T3 στο επίπεδο του υποθαλάμου είναι λιγότερο σαφείς αλλά η υψηλή T3 μειώνει την έκκριση TRH (Guyton AC, 1976).

Η δράση της T3 και T4

Τα κύτταρα του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου είναι ένας σημαντικός στόχος για τις θυρεοειδικές ορμόνες T3 και T4. Οι θυρεοειδικές ορμόνες διαδραματίζουν έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Μια πρωτεΐνη μεταφοράς που φαίνεται να είναι σημαντική για την μεταφορά της T4 κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (OATP1C1) έχει ταυτοποιηθεί. Μια δεύτερη πρωτεΐνη μεταφοράς (MCT8) είναι σημαντική για την μεταφορά της T3 διαμέσου των μεβρανών των κυττάρων του εγκεφάλου. Όπως και με τις στεροειδείς ορμόνες και το ρετινοϊκό οξύ, οι θυρεοειδικές ορμόνες διασχίζουν την κυτταρική μεμβράνη και συνδέονται με ενδοκυτταρικούς υποδοχείς (α1, α2, β1 και β2), οι οποίοι δρουν μόνοι, σε ζεύγη ή μαζί με το τους υποδοχείς ρετινοειδούς X για να πυροδοτήσουν γονιδιωματικές δράσεις μέσω μεταγραφής του DNA (Guyton AC, 1976).

Μη γονιδιωματικές δράσεις της T4 είναι εκείνες που δεν εκκινούνται από την πρόσδεση της ορμόνης στον διαπυρηνικό υποδοχέα του θυρεοειδούς. Αυτές ενδέχεται να ξεκινούν στην πλασματική μεμβράνη ή εντός του κυτταροπλάσματος. Οι δράσεις που εκκινούνται από την πλασματική μεμβράνη ξεκινούν σε έναν υποδοχέα, την ιντεγκρίνη άλφαVβήτα3, ο οποίος ενεργοποιεί τις κινάσες ERK1/2. Αυτή η δέσμευση κορυφώνεται σε τοπικές δράσεις της μεμβράνης στα συστήματα μεταφοράς ιόντων, όπως η αντλία Na^{+}/H^{+} ή σε πολύπλοκες κυτταρικές διεργασίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Αυτές οι ιντεγκρίνες εκφράζονται σε κύτταρα του αγγειακού συστήματος και σε ορισμένους τύπους κυττάρων όγκων, το οποίο εν μέρει εξηγεί τις προαγγειογενείς επιδράσεις των ιωδοθυρονινών και τις πολλαπλασιαστικές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών σε ορισμένους καρκίνους συμπεριλαμβανομένων των γλοιωμάτων. Η T4 επηρεάζει επίσης το μιτοχονδριακό γονιδίωμα

μέσω ισομορφών των πυρηνικών υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών έτσι ώστε να επηρεάσει πολλούς μιτοχονδριακούς παράγοντες μεταγραφής. Η ρύθμιση του πολυμερισμού της ακτίνης από την T4 είναι κρίσιμη για την μετανάστευση των κυττάρων σε νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα και είναι σημαντική για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Η T3 μπορεί να ενεργοποιήσει την κινάση της φωσφατιδυλινοσιτόλης-3 μέσω ενός μηχανισμού που μπορεί να είναι κυτταροπλασματικής προέλευσης ή μπορεί να αρχίσει στην ιντεγκρίνη άλφαVβήτα3 (Moeller LC and D. Führer, 2013).

Η σημασία του Ιωδίου

Ο κύριος ρόλος του ιωδίου στη βιολογία του ζωικού βασιλείου είναι η χρήση του ως συστατικό των ορμονών του θυρεοειδούς, θυροξίνη (T4) και τριιωδοθυρονίνη (T3). Αυτές είναι κατασκευασμένες από προϊόντα προσθήκης συμπυκνώσεως του αμινοξέος τυροσίνη. Οι T4 και T3 περιέχουν τέσσερα και τρία άτομα ιωδίου ανά μόριο, αντίστοιχα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι εξελικτικά πολύ παλιά μόρια τα οποία συντίθενται από τους περισσότερους πολυκυττάριους οργανισμούς και τα οποία έχουν ακόμη και κάποια επίδραση στους μονοκυττάριους οργανισμούς. Οι θυρεοειδικές ορμόνες διαδραματίζουν έναν βασικό ρόλο στη βιολογία, ενεργώντας στην γονιδιακή μεταγραφή για να ρυθμίσουν το βασικό μεταβολικό ρυθμό. Η συνολική ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να μειώσει το βασικό μεταβολικό ρυθμό μέχρι 50% ενώ στην υπερβολική παραγωγή των ορμονών του θυρεοειδούς ο βασικός μεταβολικός ρυθμός μπορεί να αυξηθεί κατά 100% (Guyton AC, 1976).

Το ιώδιο έχει σχέση με το σελήνιο. Μια οικογένεια ενζύμων που εξαρτώνται από το σελήνιο ονομάζονται αφιωδιονάσες και μετατρέπουν την T4 σε T3 με την αφαίρεση ενός ατόμου ιωδίου από τον εξωτερικό δακτύλιο της τυροσίνης. Αυτά τα ένζυμα μετατρέπουν επίσης την T4 σε αντίστροφη T3 (rT3) αφαιρώντας ένα άτομο ιωδίου από τον εσωτερικό δακτύλιο και επίσης μετατρέπουν την T3 σε 3,3'-διιωδοθυρονίνη (T2), αφαιρώντας ένα ακόμη άτομο από τον εσωτερικό δακτύλιο. Και οι δύο τελευταίες είναι αδρανοποιημένες ορμόνες οι οποίες

είναι έτοιμες για διάθεση και δεν έχουν ουσιαστικά καμία βιολογική επίδραση. Μια οικογένεια μη εξαρτώμενων από σελήνιο ενζύμων στη συνέχεια αφιωδιώνει περαιτέρω τα προϊόντα αυτών των αντιδράσεων. Σε γεωγραφικές περιοχές όπου το ιώδιο απουσιάζει από τη διατροφή, ο θυρεοειδής αδένας μπορεί να γίνει αρκετά διευρυμένος, μια κατάσταση που ονομάζεται ενδημική βρογχοκήλη. Οι έγκυες γυναίκες που έχουν διατροφή με σοβαρή έλλειψη ιωδίου μπορεί να γεννήσουν παιδιά με ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών (συγγενής υποθυρεοειδισμός), η οποία εκδηλώνεται σε προβλήματα σωματικής αύξησης και ανάπτυξης καθώς και της ανάπτυξης του εγκεφάλου (μια κατάσταση που αναφέρεται ως ενδημικός κρετινισμός). Σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, τα νεογνά συνήθως ελέγχονται για συγγενή υποθυρεοειδισμό, ως μέρος του προσυμπτωματικού ελέγχου των νεογνών. Τα παιδιά με συγγενή υποθυρεοειδισμό αντιμετωπίζονται συμπληρωματικά με λεβοθυροξίνη, η οποία διευκολύνει τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη (Guyton AC, 1976). Η χρήση ιωδιούχου άλατος είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για να προστεθεί ιώδιο στη διατροφή. Έχει βοηθήσει στην εξάλειψη του ενδημικού κρετινισμού στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες και ορισμένες κυβερνήσεις έχουν θεσμοθετήσει την προσθήκη ιωδίου στο αλεύρι, στο μαγειρικό λάδι και το αλάτι υποχρεωτική. Το ιωδιούχο κάλιο και το ιωδιούχο νάτριο είναι συνήθεις χρησιμοποιούμενες μορφές συμπληρώματος ιωδίου. Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες ουσίες, οι υπερβολικά μεγάλες ή μικρές ποσότητες μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα. Δεδομένα σε ορισμένους πληθυσμούς, δείχνουν ότι η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο επιπολασμό της αυτοάνοσης θυρεοειδικής νόσου, με αποτέλεσμα τον μόνιμο υποθυρεοειδισμό (WHO, 2014, ISBN 978 92 4 150669 4).

Ανεπάρκεια Ιωδίου

Η έλλειψη ιωδίου αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, οδηγώντας σε υποθυρεοειδισμό - συμπτώματα του οποίου είναι η υπερβολική κόπωση, η βρογχοκήλη, η νοητική καθυστέρηση, η κατάθλιψη, η πρόσληψη βάρους και χαμηλά επίπεδα βασικής θερμοκρασίας σώματος - ενώ αποτελεί τη μεγαλύτερη αποτρέψιμη αιτία νοητικής υστέρησης. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2007, περίπου 2 δισεκατομμύρια

άνθρωποι χαρακτηρίζονταν από ανεπαρκή πρόσληψη ιωδίου με το ένα τρίτο να βρίσκεται στη σχολική ηλικία (deBenoist B et al, 2004). Έχει υπολογισθεί ότι, η έλλειψη ιωδίου που οδηγεί σε βρογχοκήλη εμφανίσθηκε σε 187 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως έως το 2010 (2,7% του πληθυσμού) και είναι ιδιαίτερα συχνή στο Δυτικό Ειρηνικό, στη Νοτιοανατολική Ασία και στην Αφρική. Η ανεπάρκεια ιωδίου είναι πιο συχνή στις ορεινές περιοχές του κόσμου όπου τα τρόφιμα καλλιεργούνται σε εδάφη φτωχά σε ιώδιο ή σε περιοχές όπου υπάρχει μικρή ποσότητα ιωδίου στη διατροφή, συνήθως απομακρυσμένες περιοχές της ενδοχώρας και ημι-άνυδρες περιοχές με ισημερινό κλίμα όπου δεν υπάρχουν θαλάσσια τρόφιμα. Αν και η προσθήκη ιωδίου στο επιτραπέζιο αλάτι, ή και σε άλλα τρόφιμα όπως το γάλα, έχει εξαλείψει σε μεγάλο βαθμό αυτό το πρόβλημα στις πλουσιότερες χώρες, έως και τον Μάρτιο του 2006, η έλλειψη ιωδίου παρέμενε ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Εντούτοις, παρά την εφαρμογή μέτρων εμπλουτισμού της διατροφής με ιώδιο στις ανεπτυγμένες τουλάχιστο χώρες, η ανεπάρκεια ιωδίου εξακολουθεί να παραμένει πρόβλημα σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές ακόμη και στην Ευρώπη· στη Γερμανία για παράδειγμα, έχει υπολογιστεί ότι αντλεί ένα δισεκατομμύριο δολάρια από το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης ανά έτος. Επιτυχημένες εκστρατείες για την υιοθέτηση της χρήσης του ιωδιούχου άλατος απαιτούν εκπαίδευση των παραγωγών αλατιού και των πωλητών όπως και δράσεις ενημέρωσης που απευθύνονται στο ευρύ κοινό ενώ το κόστος της προσθήκης ιωδίου στο αλάτι είναι αμελητέο. Ωστόσο, μείωση στην κατανάλωση αλατιού όπως και αλλαγές στις πρακτικές επεξεργασίας γαλακτοκομικών προϊόντων που εξαλείφουν τη χρήση απολυμαντικών με βάση το ιώδιο έχουν οδηγήσει σε αυξανόμενη επίπτωση της ανεπάρκειας ιωδίου, όπως αναφέρεται για την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία τα τελευταία χρόνια (deBenoist B et al, 2004). Τον Οκτώβριο του 2009 εκδόθηκε στις χώρες αυτές μια πρόταση ώστε να επιβληθεί η χρήση του ιωδιούχου αλατιού στις περισσότερες επιχειρήσεις που ασχολούνται με την παρασκευή του ψωμιού. Επιπλέον, σε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο που δημοσιεύθηκε το 2011, σχεδόν το 70% των υπό εξέταση ατόμων που ζουν σε περιοχές με σοβαρή έλλειψη ιωδίου έπασχαν από βρογχοκήλη (Vanderpump MPJ, 2011).

Διαταραχές

Υποθυρεοειδισμός – Υπερθυρεοειδισμός

Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός είναι μια κοινή ενδοκρινική διαταραχή που προκύπτει από την ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών. Είναι συνήθως μια πρωτογενής διαδικασία κατά την οποία ο θυρεοειδής αδένας δεν είναι σε θέση να παράγει επαρκείς ποσότητες των θυρεοειδικών ορμονών. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να είναι δευτερογενής - δηλαδή, ο θυρεοειδής αδένας είναι ο ίδιος φυσιολογικός αλλά λαμβάνει ανεπαρκή διέγερση λόγω της χαμηλής έκκρισης TSH από την υπόφυση. Σε τριτογενή υποθυρεοειδισμό, ανεπαρκής έκκριση TRH από τον υποθάλαμο, οδηγεί σε ανεπαρκή απελευθέρωση της TSH, η οποία με τη σειρά της προκαλεί ανεπαρκή διέγερση του θυρεοειδούς. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ανεπάρκεια ιωδίου παραμένει η κύρια αιτία του υποθυρεοειδισμού. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες περιοχές σχετικά επαρκούς πρόσληψης ιωδίου, η αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς (νόσος Hashimoto) είναι η πιο κοινή αιτία. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης να είναι φαρμακογενής ή και ιατρογενής (Guyton AC, 1976).

Μολονότι οι διαταραχές υποθαλάμου ή υπόφυσης ενδέχεται να επηρεάσουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς, εντοπισμένη νόσος του θυρεοειδούς αδένα που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ορμονών του θυρεοειδούς είναι η πιο κοινή αιτία του υποθυρεοειδισμού. Υπό κανονικές συνθήκες, ο θυρεοειδής απελευθερώνει 100-125 nmol T4 ημερησίως και μόνο μικρές ποσότητες της T3. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της T4 είναι περίπου 7-10 ημέρες. Πρώιμα στη διαδικασία της νόσου, οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί διατηρούν τα επίπεδα της T3: μειωμένη παραγωγή T4 προκαλεί αύξηση στην έκκριση της TSH από την υπόφυση η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε υπερτροφία και υπερπλασία του θυρεοειδούς αδένα και αυξημένη δραστικότητα της 5'- αφϊωδιονάσης, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή T3.

Η ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών έχει ένα ευρύ φάσμα επιπτώσεων. Οι συστηματικές επιδράσεις είναι το αποτέλεσμα είτε διαταραχών σε μεταβολικές διεργασίες ή

άμεσων επιπτώσεων από μυξοιδηματική διήθηση (δηλαδή, συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών στους ιστούς) (Guyton AC, 1976). Οι επιπτώσεις του υποθυρεοειδισμού στην καρδιά έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη συσταλτικότητα, καρδιακή διάταση, περικαρδιακή συλλογή, μειωμένη συχνότητα και μειωμένη καρδιακή παροχή. Στο γαστρεντερικό (GI) σωλήνα, αχλωρυδρία και παρατεταμένος εντερικός χρόνος διέλευσης με γαστρική στάση μπορεί να συμβούν. Καθυστερημένη εφηβεία, ανωορρηξία, διαταραχές εμμηνορρυσίας και στειρότητα είναι από τα πλέον κοινά προβλήματα της λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων. Μειωμένη επίδραση ορμόνης θυρεοειδούς μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και μια πιθανή μεταβολή της χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) εξαιτίας μεταβολών στη μεταβολική κάθαρση. Επιπλέον, ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη (Guyton AC, 1976).

Τύποι πρωτογενούς υποθυρεοειδισμού είναι οι ακόλουθοι:

- Η χρόνια λεμφοκυτταρική (αυτοάνοση) θυρεοειδίτιδα
- Η μετά τον τοκετό θυρεοειδίτιδα
- Η υποξεία (κοκκιωματώδης) θυρεοειδίτιδα
- Ο φαρμακογενής υποθυρεοειδισμός
- Ο ιατρογενής υποθυρεοειδισμός

Επιδημιολογία

Η Εθνική Έρευνα Υγείας και Διατροφής (NHANES 1999-2002) σε πληθυσμό 4392 ατόμων που αντιπροσώπευαν επαρκώς τις συνήθειες και την κατανομή των παραγόντων κινδύνου του πληθυσμού των ΗΠΑ εκτίμησε τον επιπολασμό του υποθυρεοειδισμού (οριζόμενο από επίπεδα TSH άνω των 4,5 mIU/L) σε 3,7% (Aoki Y et al, 2007). Τα δεδομένα του

Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) από 130 χώρες που ελήφθησαν από τον Ιανουάριο του 1994 έως το Δεκέμβριο του 2006 διαπίστωσαν ανεπαρκή σε ιώδιο διατροφή σε ποσοστό 30,6% του πληθυσμού. Ο ΠΟΥ συνιστά ως φυσιολογικές συγκεντρώσεις ιωδίου ουροποιητικού μεταξύ 100 και 199 μg/L στο γενικό πληθυσμό και από 150 έως 249 μg/L σε έγκυες γυναίκες (WHO, 2014).

Ο υποθυρεοειδισμός είναι πιο διαδεδομένος στους ηλικιωμένους πληθυσμούς, με ποσοστό 2-20% των μεγαλύτερων ηλικιακά ομάδων να έχουν κάποια μορφή του υποθυρεοειδισμού ενώ η συχνότητα της βρογχοκήλης και των οζιδίων του θυρεοειδούς αυξάνονται με την ηλικία· η μελέτη Framingham κατέγραψε υποθυρεοειδισμό (TSH > 10 mIU/L) σε ποσοστό 5.9% των γυναικών και 2,4 % των ανδρών ηλικίας άνω των 60 ετών ενώ στη μελέτη NHANES 1999-2002 οι πιθανότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού ήταν 5 φορές μεγαλύτερη σε άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 12-49 ετών. Τα νοσήματα του θυρεοειδούς εμφανίζονται συχνότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, με τον αναφερόμενο επιπολασμό ιδιαίτερα για τον υποθυρεοειδισμό και τον καρκίνο του θυρεοειδούς να κυμαίνεται σε 2-8 φορές υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες. Τέλος, σχετικά με την συχέτιση της εμφάνισης του υποθυρεοειδισμού με τη φυλή, η μελέτη NHANES 1999-2002 ανέφερε ότι η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού (συμπεριλαμβανομένης της υποκλινικής μορφής) ήταν υψηλότερη σε λευκούς (5,1%) και Αμερικάνους του Μεξικού σε σχέση με τους Αφροαμερικάνους (1,7%), ενώ οι Αφροαμερικανοί τείνουν να έχουν χαμηλότερες μέσες τιμές TSH (Aoki Y et al, 2007).

Επιπτώσεις υποθυρεοειδισμού

Η ελλιπής θεραπεία του υποθυρεοειδισμού οδηγεί σε πρόοδο της νόσου με βαθμιαία επιδείνωση των συμπτωμάτων και περαιτέρω μεταβολικές διαταραχές. Τελικά, ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει βαθύ κώμα ή ακόμα και θάνατο. Ο υποθυρεοειδισμός σε βρέφη μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη διανοητική καθυστέρηση. Στην πλειονότητα των ασθενών η θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών

ορμονών αντιστρέφει τα σημάδια και τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού ενώ άλλες δευτερευόντως επηρεαζόμενες εργαστηριακές τιμές (π.χ., τα επίπεδα των λιπιδίων στην κυκλοφορία και τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης) θα πρέπει να βελτιώνονται (Guyton AC, 1976).

Υπερθυρεοειδισμός

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι ένα σύνολο διαταραχών που περιλαμβάνουν υπερβολική σύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών από το θυρεοειδή αδένα. Η προκύπτουσα αύξηση στα επίπεδα της FT4, της FT3 ή και των δύο, οδηγεί στην κατάσταση της υπερμεταβολικής θυρεοτοξίκωσης. Έτσι, αν και οι όροι υπερθυρεοειδισμός και θυρεοτοξίκωση χρησιμοποιούνται μερικές φορές εναλλακτικά, οι 2 όροι έχουν διαφορετική σημασία. Για παράδειγμα, τόσο η εξωγενής πρόσληψη θυρεοειδικής ορμόνης όσο και η υποξεία θυρεοειδίτιδα μπορούν να προκαλέσουν θυρεοτοξίκωση αλλά δεν αποτελούν υπερθυρεοειδισμό, επειδή οι καταστάσεις δεν συνδέονται με την παραγωγή νέων ορμονών. Οι πιο κοινές μορφές του υπερθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν τη διάχυτη τοξική βρογχοκήλη (νόσος του Graves) και την τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη. Μαζί με την υποξεία θυρεοειδίτιδα, οι καταστάσεις αυτές αποτελούν το 85-90% όλων των αιτιών θυρεοτοξίκωσης (Guyton AC, 1976; Jameson LJ, 2015).

Οποιαδήποτε διαδικασία που προκαλεί αύξηση στην περιφερική κυκλοφορία των μη συνδεδεμένων θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να προκαλέσει θυρεοτοξίκωση. Διαταραχές του ομοιοστατικού μηχανισμού μπορεί να συμβούν στο επίπεδο της υπόφυσης, του θυρεοειδούς αδένα ή στην περιφέρεια. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, το αποτέλεσμα είναι μια αύξηση στην μεταγραφή που οδηγεί στη σύνθεση κάποιων κυτταρικών πρωτεϊνών, προκαλώντας αύξηση στο βασικό ρυθμό μεταβολισμού. Στη νόσο του Graves, κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα θυρεοτροπίνης προκαλούν συνεχή διέγερση του θυρεοειδούς αδένα. Αυτά τα αντισώματα προκαλούν απελευθέρωση των ορμονών του θυρεοειδούς και της σύνθεσης θυρεοσφαιρίνης ενώ επίσης διεγείρουν την πρόσληψη ιωδίου,

την πρωτεϊνική σύνθεση και την αύξηση του όγκου του θυρεοειδούς αδένα. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία της οφθαλμοπάθειας του Graves (ονομάζεται επίσης σχετιζόμενη με το θυρεοειδή orbitopathy) δεν έχει χαρακτηρισθεί πλήρως. Πιθανότατα περιλαμβάνει μια αντίδραση αντισώματος κατά του υποδοχέα της TSH που οδηγεί σε ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων έναντι των ιστών στον οπισθο-τροχιακό χώρο που μοιράζονται κοινούς αντιγονικούς επιτόπους με τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς. Αυτές οι ανοσοποιητικές διαδικασίες οδηγούν σε ενεργό φάση φλεγμονής, με διήθηση λεμφοκυττάρων του περιφερικού ιστού και απελευθέρωση κυτοκινών που διεγείρουν του τροχιακούς ινοβλάστες ώστε να πολλαπλασιάζονται και να παράγουν μουκοπολυσακχαρίτες (γλυκοζαμινογλυκάνες), οι οποίοι απορροφούν νερό. Κατά συνέπεια, οι εξοφθάλμιοι μύες πυκνώνουν και ο λιπώδης και συνδετικός ιστός του οπισθο-τροχιακού χώρου αυξάνεται σε όγκο. Το κάπνισμα και τα υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων για τον TSH υποδοχέα είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την οφθαλμοπάθεια. Επιπλέον, οι ασθενείς που καπνίζουν φαίνεται να είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν επιδείνωση της οφθαλμοπάθειας τους εάν αυτή αντιμετωπίζεται με ραδιενεργό ιώδιο, όπως και οι ασθενείς που έχουν υψηλά επίπεδα Τ3 πριν τη θεραπεία και υποθυρεοειδισμό μετά την θεραπεία.

Όπως η αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Hashimoto και ο υποθυρεοειδισμός, η νόσος του Graves, εμφανίζεται συχνά σε πολλαπλά μέλη της ίδιας οικογένειας (Guyton AC, 1976; Jameson LJ, 2015). Ένας αριθμός των διαταραχών της λειτουργίας του θυρεοειδούς έχει βρεθεί να προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο TSHR, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του υποδοχέα της TSH. Αυτές οι διαταραχές περιλαμβάνουν τις ακόλουθες:

- Οικογενής υπερθυρεοειδισμός κύησης
- Ένας τύπος μη-άνοσου υπερθυρεοειδισμού
- Συγγενής θυρεοτοξίκωση χωρίς βρογχοκήλη

- Τοξικό αδένωμα του θυρεοειδούς με σωματική μετάλλαξη

Το τύπου ΙΙ αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο σχετίζεται με υπερθυρεοειδισμό και υποθυρεοειδισμό καθώς και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να έχουν ανοσολογική ανεπάρκεια, όπως εκδηλώνεται με χρόνια καντιντίαση των βλεννογόνων. Η αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος έχει υψηλότερο επιπολασμό στους ασθενείς με ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων (HLA)-DRw3 και HLA-B89. Η νόσος του Graves πιστεύεται ότι είναι μία HLA-σχετιζόμενη, όργανο-ειδική βλάβη στη λειτουργία των Τ-κατασταλτικών κυττάρων. Ομοίως, η υποξεία επώδυνη ή κοκκιωματώδης θυρεοειδίτιδα εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με HLA-BW35. Τέλος, υπάρχουν στοιχεία ότι το ιώδιο μπορεί να δράσει ως ανοσοδιεγερτικό, προκαλώντας αυτοάνοση νόσο θυρεοειδούς και ενεργώντας ως υπόστρωμα για επιπλέον σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών (Jameson LJ, 2015).

Όπως προαναφέρθηκε, η νόσος Graves συμπεριλαμβάνεται στις συχνότερες αιτίες θυρεοτοξίκωσης και μάλιστα εκτιμήσεις την προσδιορίζουν ως τη συχνότερη αιτία (50-60 % των περιπτώσεων). Η νόσος του Graves είναι μία όργανο-ειδική αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μία ποικιλία κυκλοφορούντων αντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των κοινών αυτοαντισωμάτων, καθώς και αντι-TPO και αντι- TG αντισωμάτων. Το πιο σημαντικό αυτοαντίσωμα είναι το TSI, που κατευθύνεται προς επίτοπους του υποδοχέα TSH και δρα ως αγωνιστής υποδοχέα TSH. Όπως η TSH, το TSI προσδένεται στον υποδοχέα TSH στα θυρεοειδή θυλακιώδη κύτταρα για να ενεργοποιήσει τη σύνθεση ορμονών του θυρεοειδούς και την απελευθέρωση τους καθώς και την αύξηση του όγκου του θυρεοειδούς αδένα (υπερτροφία). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χαρακτηριστική εικόνα που προκαλείται από Graves θυρεοτοξίκωση, με διάχυτα διευρυμένο θυρεοειδή, πολύ υψηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου και αυξημένα επίπεδα έκκρισης θυρεοειδικής ορμόνης σε σύγκριση με έναν υγιή θυρεοειδή. Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε νόσο Graves ενώ επιπρόσθετα κλινικά ευρήματα ειδικά για τη νόσο

του Graves περιλαμβάνουν θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια (περικογχικό οίδημα, οίδημα του επιπεφυκότα, ένεση ή πρόπτωση) και σπάνια δερματοπάθεια πάνω από τα κάτω άκρα. Αυτή η αυτοάνοση κατάσταση μπορεί να σχετίζεται με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, όπως η κακοήθης αναιμία, η βαρεία μυασθένεια, η λεύκη, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η κοιλιοκάκη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (Jameson LJ, 2015).

Άλλες αιτίες υπερθυρεοειδισμού αποτελούν η υποξεία θυρεοειδίτιδα, (περίπου το 15-20% των περιπτώσεων), η τοξική οζώδης βρογχοκήλη (νόσος Plummer), η οποία αντιπροσωπεύει το 15-20% των περιπτώσεων θυρεοτοξίκωσης και εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα, ειδικά σε εκείνα με μακροχρόνια βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα που προκαλείται από ένα μόνο θυλακιώδες θυρεοειδές αδένωμα σε υπερλειτουργία και αντιπροσωπεύει περίπου το 3-5% των περιπτώσεων θυρεοτοξίκωσης οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση θυρεοειδικών ορμονών από ένα καλοήθη μονοκλωνικό όγκο (Jameson LJ, 2015).

Επιδημιολογία

Η νόσος του Graves είναι η πιο κοινή μορφή υπερθυρεοειδισμού στις Ηνωμένες Πολιτείες με την ετήσια συχνότητα να εκτιμάται σε 0,5 περιπτώσεις ανά 1000 κατοίκους κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 20 ετών, με την κορύφωση της εμφάνισης σε άτομα ηλικίας 20-40 ετών. Η τοξική οζώδης βρογχοκήλη εμφανίζεται πιο συχνά σε περιοχές με ανεπάρκεια ιωδίου. Τα περισσότερα άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες λαμβάνουν επαρκές ιώδιο και η συχνότητα τοξικής πολυοζώδους βρογχοκήλης του πληθυσμού των ΗΠΑ είναι χαμηλότερη από ότι σε περιοχές του κόσμου με ανεπάρκεια ιωδίου. Όπως αναφέρθηκε, το τοξικό αδένωμα είναι αιτία για ένα ποσοστό 3-5% των περιπτώσεων θυρεοτοξίκωσης. Η συχνότητα εμφάνισης των περιστατικών νόσου του Graves και τοξικής οζώδους βρογχοκήλης μεταβάλλεται με την πρόσληψη ιωδίου· σε σύγκριση με γεωγραφικές περιοχές με χαμηλή πρόσληψη ιωδίου, στις Ηνωμένες Πολιτείες καταγράφεται μεγαλύτερη συχνότητα της νόσου του Graves και χαμηλότερη συχνότητα τοξικής οζώδους βρογχοκήλης. Η αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε Καυκάσιους, Ισπανόφωνους και Ασιάτες αλλά σε

χαμηλότερη σε Αφροαμερικάνους. Η αυτοάνοση νόσος Graves εμφανίζει αναλογία αρσενικών-θηλυκών 1:5-10 με την οφθαλμοπάθεια Graves είναι πιο συχνή στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ενώ η αναλογία αρσενικών-θηλυκών για την τοξική οζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα είναι 1:2-4. Τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς εμφανίζουν μέγιστη συχνότητα σε άτομα ηλικίας 20-40 ετών, σε αντίθεση με την τοξική οζώδη βρογχοκήλη η οποία εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ιστορικό μη τοξικής βρογχοκήλης και στους οποίους, ως εκ τούτου, παρουσιάζεται συνήθως όταν είναι ηλικίας άνω των 50 ετών. Τέλος, ασθενείς με τοξικά αδενώματα παρατηρούνται σε νεαρότερη ηλικία από ό,τι ασθενείς με τοξική οζώδη βρογχοκήλη (Jameson LJ, 2015).

Επιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού

Ο υπερθυρεοειδισμός από τοξική οζώδη βρογχοκήλη και τοξικό αδένωμα είναι μόνιμος και συνήθως εμφανίζεται σε ενήλικες. Μετά την ομαλοποίηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, η απαλοιφή με ραδιενεργό ιώδιο συνήθως συνιστάται ως η οριστική θεραπεία. Η μακροπρόθεσμη και σε υψηλή δόση θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα δεν συνιστάται. Η τοξική οζώδης βρογχοκήλη και τα τοξικά αδενώματα συνήθως συνεχίζουν να αυξάνονται σταδιακά σε μέγεθος κατά τη διάρκεια της αντιθυρεοειδικής φαρμακοθεραπείας. Γενικώς, οι θυρεοτοξικές περιοχές απαλείφονται και οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν ευθυρεοειδικοί. Όσοι αποκτούν υποθυρεοειδισμό μετά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο συντηρούνται εύκολα σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης του θυρεοειδούς, με πρόσληψη Τ4 μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς με νόσο του Graves μπορεί να γίνουν υποθυρεοειδικοί στη φυσική πορεία της νόσου τους, ανεξάρτητα από το εάν η θεραπεία περιλαμβάνει ραδιενεργό ιώδιο ή χειρουργική επέμβαση ενώ οφθαλμοπάθεια μπορεί να αναπτυχθεί σε χρόνο μακρινό από την αρχική διάγνωση και τη θεραπεία. Γενικώς, μετά τη διάγνωση, η οφθαλμοπάθεια βελτιώνεται βραδέως με την πάροδο των χρόνων. Περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών προκαλεί πάχυνση αριστερής κοιλίας, η οποία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου που σχετίζεται με την καρδιακή λειτουργία. Η θυρεοτοξίκωση έχει συσχετισθεί με διατατική καρδιομυοπάθεια, δεξιά

καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική υπέρταση και διαστολική δυσλειτουργία και κολπική μαρμαρυγή. Επίσης, παρατηρούνται αύξηση στο ρυθμό επαναρρόφησης οστού, απώλεια οστού μετρούμενη με οστική πυκνομετρία (η οποία μπορεί να καταγραφεί σε σοβαρό υπερθυρεοειδισμό σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα). Σε ήπια υποκλινική νόσο, ωστόσο, η απώλεια οστού έχει δειχθεί μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Jameson LJ, 2015).

Νεοπλασίες Θυρεοειδούς

Μη καρκινικοί όζοι

Οι όζοι του θυρεοειδούς είναι διογκώσεις που συνήθως προκύπτουν μέσα σε έναν κατά τα άλλα φυσιολογικό θυρεοειδή αδένα. Η οζώδης νόσος του θυρεοειδούς αδένα είναι σχετικά κοινή ασθένεια. Ο διά βίου κίνδυνος για την ανάπτυξη ενός ψηλαφητού όζου του θυρεοειδούς αδένα εκτιμάται σε 5-10% και η κατάσταση αυτή εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες απ’ ότι στους άνδρες. Περίπου το 5% των θυρεοειδικών όζων είναι κακοήθεις, το υπόλοιπο αντιπροσωπεύει μια ποικιλία από καλοήθεις διαγνώσεις, συμπεριλαμβανομένων οζιδίων κολλοειδούς, εκφυλιστικών κύστεων, υπερπλασίας, θυρεοειδίτιδας, ή καλόηθων νεοπλασμάτων (Carling T and R Udelsman, 2005).

Συχνά αυτά τα ανώμαλα εξογκώματα του θυρεοειδούς ιστού βρίσκονται στην άκρη του θυρεοειδούς αδένα, και έτσι μπορούν να γίνουν αισθητά ως ένα εξόγκωμα στο λαιμό. Όταν είναι μεγάλα ή όταν συμβαίνουν σε πολύ αδύνατα άτομα, μπορούν να θεωρηθούν ως ένα εξόγκωμα στο μπροστινό μέρος του λαιμού. Μερικές φορές ένας όζος του θυρεοειδούς παρουσιάζεται ως μια κοιλότητα γεμάτη υγρό (που ονομάζεται κύστη του θυρεοειδούς). Συχνά, τα στερεά συστατικά αναμιγνύονται με τα ρευστά. Οι κύστεις του θυρεοειδούς συνήθως προκύπτουν από εκφυλισμό αδενωμάτων του θυρεοειδούς, που είναι καλοήθη αλλά μερικές φορές περιέχουν και κακοήθη στερεά συστατικά. Μέχρι την ηλικία των 60 ετών, περίπου, στο ήμισυ όλων των ανθρώπων μπορεί να ανιχνευθεί ένα οζίδιο του θυρεοειδούς που μπορεί να βρεθεί, είτε με εξέταση είτε με την απεικόνιση. Ευτυχώς, πάνω από το 90%

αυτών των οζιδίων είναι καλοήθη. Σχετικά με την αιτιολογία εμφάνισης θυρεοειδικών όζων, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η οποία είναι η πιο κοινή αιτία υποθυρεοειδισμού, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θυρεοειδικών όζων ενώ η έλλειψη ιωδίου είναι επίσης γνωστό ότι προκαλεί οζίδια θυρεοειδούς (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Κακοήθεις όζοι

Παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση κακοήθων νεοπλασματικών θυρεοειδικών όζων είναι το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του θυρεοειδούς και η έκθεση σε ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και στον τράχηλο λόγω αντιμετώπισης παθήσεων όπως υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων, "διευρυμένος θύμος", κοινή ακμή ή λέμφωμα Hodgkin. Επιπλέον, η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία αποτελεί την πιο τεκμηριωμένη αιτία εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή όπως προκύπτει και από την κατά 60 φορές αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε παιδιά που ζούσαν κοντά στο εργοστάσιο πυρηνικής ενέργειας του Τσερνόμπιλ κατά την καταστροφή του 1986. Ο καρκίνος του θυρεοειδούς που προκύπτει στο υπόβαθρο ακτινοβολίας είναι συχνά πολυεστιακός με υψηλή συχνότητα εμφάνισης μετάστασης στο λεμφαδένα και έχει κακή πρόγνωση (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005; Pacini F et al, 1998; Tronko MD et al, 2006).

Οι πρόοδοι στην τεχνολογία απεικόνισης έχουν αυξήσει την πιθανότητα για τη συμπτωματική ανακάλυψη μη ψηλαφητών οζιδίων του θυρεοειδούς που ενδεχόμενα να μην επηρεάζουν την επιβίωση. Υπέρ αυτής της «φαινομενικής» (που οφείλεται σε αυξημένη ιατρική επιτήρηση) αύξησης της επίπτωσης των (πιθανά) κακοήθων όζων του θυρεοειδούς συνηγορούν επιχειρήματα όπως η διάγνωση μικρών ασυμπτωματικών καρκίνων (0.2cm) με υπερήχους και ιστολογικές εξετάσεις (σημειώνεται εδώ ότι, ποσοστό 40% των όζων < 1.5 cm γίνονται εμφανείς σε φυσική εξέταση), η ανακάλυψη όζων σε εξετάσεις που πραγματοποιούνται για διαφορετική πρωτογενή νόσο (πχ, Doppler αγγείων του τραχήλου), η ανακάλυψη καρκίνων σε δείγματα θυρεοειδικού ιστού λόγω εκτεταμένων χειρουργικών

εκτομών για καλοήθη νοσήματα του αδένα, η μετατόπιση της σταδιοποίησης κακοήθων όζων που διαγιγνώσκονται σε πρώιμα στάδια, η μη ταυτόχρονη (με την αύξηση της διάγνωσης) αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο του θυρεοειδούς όπως και η βελτίωση της πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας και προσυμπτωματικής διάγνωσης. Αντίθετα, κατά αυτής της «φαινομενικής» αύξησης της επίπτωσης των (πιθανά) κακοήθων όζων του θυρεοειδούς συνηγορούν επιχειρήματα όπως η αύξηση της επίπτωσης και για όγκους μεγαλύτερου μεγέθους ή προχωρημένων σταδίων (σημειώνεται εδώ ότι, 20% της συνολικής αύξησης της επίπτωσης καρκίνου του θυρεοειδούς στις ΗΠΑ μεταξύ 1992 – 1995 αποδόθηκε σε όγκους >2.0 cm, 50% σε όγκους ≤1.0 cm και 30% σε όγκους 1.1– 2.0 cm,), η αύξηση της επίπτωσης κυρίως του θηλώδους τύπου (ενώ αυξημένη ιατρική επιτήρηση θα οδηγούσε σε αύξηση της επίπτωσης όλων των ιστολογικών τύπων) και η παρατηρούμενη μεγαλύτερη αύξηση της επίπτωσης καρκίνου του θυρεοειδούς στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (ενώ, αυξημένη ιατρική επιτήρηση θα οδηγούσε σε αύξηση της επίπτωσης και σταδ δύο φύλα).

Όταν τα ευρήματα από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση οδηγούν σε ένα χαμηλό δείκτη υποψίας για κακοήθεια, η περιοδική παρακολούθηση αξιολόγησης με υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα απαιτείται. Ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την εν λόγω αξιολόγηση δεν έχουν καθιερωθεί αλλά ευρήματα έχουν δημιουργήσει την ανησυχία ότι η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας σε μη ψηλαφητά οζίδια μπορεί να προσεγγίσει εκείνη των ψηλαφητών οζιδίων. Για το λόγο αυτό, εάν διαδοχικά υπερηχογραφήματα (π.χ. που λαμβάνονται σε διαστήματα 6 μηνών) αποκαλύπτουν αύξηση στο μέγεθος του όζου, ενδέχεται να απαιτείται λήψη βιοψίας καθοδηγούμενη από υπερηχογράφημα (*ultrasonography-guided Fine-needle aspiration biopsy* – FNAB), ακόμη και αν ο όζος παραμένει μη ψηλαφητός. Ασθενείς με μονήρεις όζους του θυρεοειδούς που σχετίζονται με την καταστολή των επιπέδων TSH, με εμφανή ή υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό, δεν απαιτούν τακτικά FNAB. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο ασθενής μπορεί να παραπεμφθεί σε έναν ενδοκρινολόγο για να συζητήσουν για τη θεραπεία του ιωδίου-131 έναντι χειρουργικής επέμβασης (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Κακοήθεις όγκοι θυρεοειδούς

Ορισμός και επιδημιολογία

Οι διάφοροι τύποι καρκίνου του θυρεοειδούς αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% των νέων διαγνώσεων καρκίνου κάθε χρόνο. Περίπου 23.500 περιπτώσεις καρκίνου του θυρεοειδούς διαγιγνώσκονται ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η συχνότητα εμφάνισης των κακοηθειών του θυρεοειδούς είναι 3 φορές υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες ενώ η συχνότητα εμφάνισης αυτής της ασθένειας κορυφώνεται στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής.

Οι διάφοροι τύποι καρκίνου του θυρεοειδούς διακρίνονται σε θηλώδη καρκινώματα, θυλακιώδη καρκινώματα, μυελοειδή καρκινώματα του θυρεοειδούς (MTC), αναπλαστικά καρκινώματα, πρωτογενή λεμφώματα του θυρεοειδούς και πρωτογενή σαρκώματα του θυρεοειδούς. Το θηλώδες καρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 80% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς. Το θυλακιώδες καρκίνωμα είναι η δεύτερη πιο κοινή μορφή καρκίνου του θυρεοειδούς, που αντιπροσωπεύει περίπου το 10% των περιπτώσεων. Το MTC αντιπροσωπεύει το 5-10% των νεοπλασμάτων και τα αναπλαστικά καρκινώματα αντιπροσωπεύουν το 1-2%. Τα πρωτογενή λεμφώματα και σαρκώματα είναι σπάνια (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Παράγοντες κινδύνου-Αιτιολογία

Τα καρκινώματα του θυρεοειδούς προκύπτουν από τους δύο τύπους κυττάρων που υπάρχουν στο θυρεοειδή αδένα. Τα κύτταρα των θυλακίων που προκύπτουν από το ενδόδερμα οδηγούν στη δημιουργία θηλωδών, θυλακιωδών και ίσως αναπλαστικών καρκινωμάτων. Τα κύτταρα C με νευροενδοκρινική προέλευση τα οποία παράγουν καλσιτονίνη οδηγούν στη δημιουργία MTC. Λεμφώματα του θυρεοειδούς προκύπτουν από διαθυρεοειδή λεμφικό ιστό ενώ τα σαρκώματα πιθανόν να προκύψουν από το συνδετικό ιστό του θυρεοειδούς αδένα.

Η έκθεση σε ακτινοβολία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για κακοήθειες του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα για θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Αυτό το εύρημα παρατηρήθηκε στα

παιδιά που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία μετά από τις πυρηνικές βομβιστικές επιθέσεις στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι κατά τη διάρκεια του Β 'Παγκοσμίου Πολέμου. Πρόσθετα στοιχεία σχετικά με τη συσχέτιση εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή και έκθεσης σε ραδιενεργή ακτινοβολία προέκυψαν μετά από πυρηνικές δοκιμές στις Νήσους Μάρσαλ, μετά το ατύχημα στον πυρηνικό σταθμό του Τσερνομπίλ, καθώς και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση ακτινοβολίας για καλοήθεις διαταραχές (π.χ., ακμή, υπερτροφία αδενοειδών και αμυγδαλών). Έκθεση σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας από μελέτες απεικόνισης δεν έχει βρεθεί να έχουν ογκογόνο δράση. Η ακτινοβολία που στοχεύει τον θυρεοειδή αδένα (π.χ., ιώδιο-131 για αφαίρεση του θυρεοειδούς) ή η υψηλής-δόσης θεραπεία με ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς. Αυτό συμβαίνει προφανώς επειδή η θανάτωση των κυττάρων αυξάνεται με αυτές τις δόσεις. Η χαμηλή πρόσληψη ιωδίου δεν αυξάνει τη συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς συνολικά. Ωστόσο, πληθυσμοί με χαμηλή πρόσληψη ιωδίου έχουν υψηλό ποσοστό καρκινωμάτων των θυλακίων και αναπλαστικών καρκινωμάτων (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Σημεία και συμπτώματα

Το καρκίνωμα του θυρεοειδούς εκδηλώνεται πιο συχνά ως ένα ανώδυνο, μικρό εξόγκωμα του θυρεοειδούς, ψηλαφητό στην ανατομική θέση του αδένα στην πρόσθια επιφάνεια του λαιμού. Μερικές φορές το πρώτο σημείο είναι μια διόγκωση των λεμφαδένων. Οι ασθενείς ή οι γιατροί ανακαλύπτουν τα περισσότερα από τα ψηλαφητά οζίδια κατά τη διάρκεια συνήθους ψηλάφησης του τραχήλου. Τα ψηλαφητά οζίδια του θυρεοειδούς είναι παρόντα σε περίπου 4-7% του γενικού πληθυσμού και τα περισσότερα αντιπροσωπεύουν καλοήθη νόσο. Υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα απεικονίζει τα φερόμενα οζίδια του θυρεοειδούς στο 19-67 % τυχαία επιλεγμένων ατόμων. Εκτιμάται ότι το 5-10 % των μονήρων οζιδίων του θυρεοειδούς είναι κακοήθη. Ψηλαφητά και μη ψηλαφητά οζίδια παρόμοιου μεγέθους έχουν τον ίδιο κίνδυνο κακοήθειας . Η ηλικία του/της ασθενούς κατά την εμφάνιση του όζου είναι σημαντική, διότι τα μονήρη οζίδια είναι πιο πιθανό να είναι κακοήθη σε ασθενείς ηλικίας

άνω των 60 ετών και σε ασθενείς κάτω των 20-30 ετών. Επιπλέον, οι όζοι του θυρεοειδούς σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα της κακοήθειας σε άρρεν φύλο και σε περιπτώσεις ταχείας ανάπτυξης. Οι κακοήθεις όζοι του θυρεοειδούς είναι συνήθως ανώδυνοι. Αιφνίδια έναρξη πόνου είναι πιο πιθανό να συνδέεται με καλοήθεις παθήσεις, όπως η αιμορραγία σε μια καλοήθη κύστη ή υποξεία ιογενή θυρεοειδίτιδα παρά με κακοήθεια. Βράγχος φωνής υποδεικνύει σημαντική συμμετοχή του λαρυγγικού νεύρου και παράλυση της φωνητικής χορδής ενώ δυσφαγία μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα της συμμετοχής του πεπτικού σωλήνα. Δυσανεξία θερμότητας και αίσθημα παλμών υποδεικνύουν λειτουργικώς αυτόνομα οζίδια. Τέλος, το μυελοειδές καρκίνωμα μπορεί να προκύψει ως μέρος των συνδρόμων πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN) 2A ή 2B καθώς και οικογενούς MTC συνδρόμου (FMTC) με παρουσία επιπρόσθετων των παραπάνω προαναφερθέντων συμπτωμάτων ή σημείων ενώ ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του θυρεοειδούς πρέπει να αξιολογούνται με αυξημένη επαγρύπνηση (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Διάγνωση

Κρίσιμη για τη διαχείριση του μονήρους θυρεοειδικού όζου είναι η διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους βλάβης ώστε να καθοριστεί ποιοι ασθενείς χρειάζονται παρέμβαση και ποιοι μπορούν να παρακολουθούνται τακτικά. Η λήψη του ιστορικού, η φυσική εξέταση, οι εργαστηριακές εξετάσεις και η βιοψία με παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNAB) έχουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση των θυρεοειδικών όζων. Μελέτες απεικόνισης μπορεί να γίνουν πρόσθετα σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNAB) είναι το πιο σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση των θυρεοειδών οζιδίων και θα πρέπει να είναι η πρώτη παρέμβαση. Η τεχνική είναι χαμηλού κόστους, εύκολη στην εκτέλεση και με μικρη πιθανότητα επιπλοκών. Η επιτυχής διάγνωση από τον κυτταρολόγο εξαρτάται από την ακριβή δειγματοληψία του όζου και την κυτταροβρίθεια του δείγματος. Για το λόγο αυτό, αρκετοί συγγραφείς προτείνουν τη διενέργεια τουλάχιστον 3 παρακεντήσεων για τη διασφάλιση της επάρκειας του δείγματος και για την ελαχιστοποίηση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Η υπερηχογραφική

καθοδήγηση μπορεί να βοηθήσει να αυξηθεί η ακρίβεια της FNAB. Τα 4 πιθανά αποτελέσματα από FNAB είναι καλοήθεις παθήσεις, κακοήθης νόσος, ακαθόριστη διάγνωση και μη διάγνωση. Σε μια ανασκόπηση, βρέθηκε ότι ποσοστό 69 % των αποτελεσμάτων FNAB ήταν καλοήθεια, 4 % ήταν κακοήθεια, 10% ήταν αόριστο, ενώ το 17% μη διάγνωση. Το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν 2,9%, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών ήταν 5,2% ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης ήταν 83% και 92%, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της FNAB καθορίζουν το επόμενο βήμα για τη διαχείριση του οζιδίου του θυρεοειδούς. Μια οριστική διάγνωση αποκτάται σε ποσοστό 50% των επαναλαμβανόμενων βιοψιών. Οι ασθενείς των οποίων τα ευρήματα είναι μη διαγνώσιμα παρά την επανάληψη της βιοψίας, μπορεί να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για λοβεκτομή για την επιβεβαίωση της διάγνωσης ή μπορούν να παρακολουθούνται κλινικά. Σε αυτές τις συνθήκες, σαρώσεις με ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό της λειτουργικής κατάστασης του οζιδίου, καθώς οι περισσότεροι υπερλειτουργικοί όζοι είναι καλοήθεις (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης της ορμόνης που διεγείρει τον θυρεοειδή (TSH) στον ορό είναι μια μέτρηση υψηλής ευαισθησίας στην αξιολόγηση στερεών θυρεοειδικών οζιδίων. Χαμηλή τιμή TSH ορού υποδηλώνει ένα οζίδιο που λειτουργεί αυτόνομα, το οποίο είναι τυπικά καλόηθες. Ωστόσο, η κακοήθης ασθένεια δεν μπορεί να προσδιοριστεί στη βάση χαμηλών ή υψηλών επιπέδων TSH παρά το γεγονός ότι, η πιθανότητα προσδιορισμού καρκίνου στον αδένα αυξάνεται με την αύξηση των τιμών TSH (Haymart et al. 2008) ενώ τιμές TSH μεταξύ 1,5-4.0 mIU/l εκτιμήθηκε ότι συσχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθους όζου σε σύγκριση με χαμηλότερες τιμές TSH (Polyzos et al. 2008). Οι μετρήσεις θυρεοσφαιρίνης του ορού δεν είναι διαγνωστικά χρήσιμες γιατί εμφανίζονται αυξημένες στις περισσότερες καλοήθεις καταστάσεις του θυρεοειδούς. Αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης του ορού υποδεικνύουν με μεγάλη πιθανότητα MTC. Η μέτρηση της καλσιτονίνης του ορού, που κάποτε αποτελούσε την κύρια εξέταση για τη διάγνωση FMTC, έχει αντικατασταθεί από υψηλής ευαισθησίας πρωτόκολλα αλυσιδωτής αντίδρασης

πολυμεράσης (PCR) για την ανίχνευση μεταλλάξεων βλαστικής σειράς στο πρωτοογκογονίδιο RET. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι παρούσες σε ασθενείς με MEN 2A, MEN 2B και FMTC. Ωστόσο, η καλσιτονίνη και η πιο ευαίσθητη δοκιμασία καλσιτονίνης που διεγείρεται από την πενταγαστρίνη, χρησιμοποιούνται ως δείκτες του όγκου για την παρακολούθηση ασθενών που έχουν θεραπευτεί για MTC. Λόγω της χαμηλής συχνότητας του MTC συνολικά, ο έλεγχος της καλσιτονίνης στον ορό δεν είναι ένα αποδοτικό εργαλείο ελέγχου στην πρωτογενή εξέταση για θυρεοειδή οζίδια από άποψη κόστους.

Η μέθοδος απεικόνισης που χρησιμοποιειται πιο συχνά για την αξιολόγηση των ασθενειών του θυρεοειδούς είναι το υπερηχογράφημα. Αυτή η μη επεμβατική μελέτη επιτρέπει την ακριβή αξιολόγηση του θυρεοειδούς αδένα. Ωστόσο, η χρησιμότητα της υπερηχογραφίας για τη διάκριση μεταξύ κακοήθειας και καλοήθειας ενός όζου είναι περιορισμένη. Οι απλές κύστεις που βρίσκονται σε υπερηχογραφήματα είναι καλοήθεις αλλά αυτές οι απλές κύστεις εντοπίζονται σπάνια. Οι κύστεις είναι συνηθέστερα πολύπλοκες, με τουλάχιστον κάποιο στερεό συστατικό που θα μπορούσε δυνητικά να αποτελεί κακοήθεια. Μικροασβεστώματα που σημειώνονται στα υπερηχογραφήματα, σχετίζονται με κακοήθεια στο θυρεοειδή αδένα. Το υπερηχογράφημα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο για όζους στο θυρεοειδή και μπορεί να απεικονίσει οζίδια μόλις λίγα χιλιοστά σε μέγεθος και για το λόγο αυτό απεικόνιση με ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της λειτουργικής κατάστασης ενός όζου. Μη λειτουργικά οζίδια δεν προσλαμβάνουν ραδιοσημασμένο ιώδιο-123 και εμφανίζονται ως ψυχρά σημεία στο θυρεοειδή (ψυχρά οζίδια). Υπερλειτουργικά οζίδια προσλαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο και εμφανίζονται ως θερμά σημεία (θερμά οζίδια). Τα θερμά οζίδια φαίνονται παρόμοια με τον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό του θυρεοειδούς. Τα θερμά ή χλιαρά οζίδια ιστορικά πιστεύεται ότι είναι καλοήθη, ως εκ τούτου δεν απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση για κακοήθεια (Jameson LJ, 2015). Ωστόσο, μια μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1981 σε δείγμα 5000 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θυρεοειδεκτομή, ανεξάρτητα από τα ευρήματα των ραδιο-εικόνων, έδειξε ότι 4% των θερμών οζιδίων έφερε κακοήθεια. Ως εκ τούτου, το καρκίνωμα δεν μπορεί να αποκλειστεί βάσει των σαρώσεων με

ραδιενεργό ιώδιο και αυτού του είδους η διαγνωστική διαδικασία δεν είναι συνήθως χρήσιμη για την αξιολόγηση ρουτίνας των θυρεοειδών οζιδίων. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μόνο, μελέτες με ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να έχουν διαγνωστική αξία. Όταν για παράδειγμα, τα αποτελέσματα των επαναλαμβανόμενων FNAB ενός όζου είναι μη διαγνωστικά, μια απεικόνιση με ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να βοηθήσει στην κατεύθυνση της διαχείρισης, αν ένας θερμός όζος πρόκειται να παρακολουθείται κλινικά. Επιπρόσθετα, αξονική και μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της επέκτασης των μαλακών ιστών των μεγάλων ή ύποπτων μαζών θυρεοειδούς μέσα στο τράχηλο, την τραχεία ή τον οισοφάγο και για την εκτίμηση των μεταστάσεων στους λεμφαδένες του αυχένα. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν έχουν κάποιο ρόλο στην καθημερινή διαχείριση των μονήρων οζιδίων του θυρεοειδούς (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Ταξινόμηση

Θηλώδες καρκίνωμα

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι η πιο κοινή κακοήθεια του θυρεοειδούς που αντιπροσωπεύει περίπου το 80% των περιπτώσεων. Το θηλώδες καρκίνωμα και το θυλακιώδες καρκίνωμα αποτελούν τα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς. Κληρονομικές περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστούν, είτε μονήρεις είτε σε συνδυασμό με το σύνδρομο Gardner (οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση). Όπως σημειώνεται παραπάνω, η έκθεση σε ακτινοβολία, ειδικά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, συνδέεται με την ανάπτυξη του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς. Οι όγκοι εμφανίζονται συνήθως μετά από μια λανθάνουσα περίοδο περίπου 10-20 ετών. Επιπλέον, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θηλώδους τύπου έχει προταθεί στους ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto (χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα). Παρά την πιθανότητα αυτή, το ποσοστό της κακοήθειας για ένα δεδομένο οζίδιο σε άτομα με θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι παρόμοιο με

εκείνη των ατόμων με φυσιολογικό κατά τα άλλα αδένα (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι ένας αργής ανάπτυξης όγκος που προκύπτει από τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς που παράγουν τη θυροξίνη (T4) και τη θυρεοσφαιρίνη. Τα κύτταρα είναι ευαίσθητα σε TSH και προσλαμβάνουν ιώδιο. Παράγουν θυρεοσφαιρίνη σε απόκριση της διέγερσης από TSH. Αυτό το χαρακτηριστικό έχει τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική αξία για τη διαχείριση της υπολειμματικής νόσου και των υποτροπών μετά από χειρουργική εκτομή. Συχνό χαρακτηριστικό του θηλώδους καρκινώματος είναι η τάση του να εξαπλώνεται στους αυχενικούς λεμφαδένες. Κλινικά έκδηλες μεταστάσεις λεμφαδένα είναι παρούσες σε περίπου 30% των ασθενών. Μικροσκοπικές μεταστάσεις είναι παρούσες στους μισούς ασθενείς. Το πιο κοινό σημείο εμπλοκής των λεμφαδένων είναι στο κεντρικό διαμέρισμα που βρίσκεται στο διάμεσο των περιβλημάτων καρωτίδας και στις δύο πλευρές με προέκταση από το υοειδές οστό άνωθεν προς την στερνική εγκοπή κάτωθεν. Οι σφαγίτιδες αλυσίδες των λεμφαδένων είναι οι επόμενες πιο κοινές περιοχές που εμπλέκονται. Οι λεμφαδένες στο οπίσθιο τρίγωνο του τραχήλου μπορούν επίσης να αποτελούν θέσεις μεταστάσεων του θηλώδους θυρεοειδικού καρκινώματος. Περίπου 5-10% των ασθενών αναπτύσσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η απομακρυσμένη εξάπλωση του θηλώδους καρκινώματος επηρεάζει συνήθως τους πνεύμονες και τα οστά (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Θυλακιώδες καρκίνωμα

Το θυλακιώδες καρκίνωμα είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια του θυρεοειδούς και αντιπροσωπεύει περίπου το 10% των περιπτώσεων κακοήθειας του αδένα. Το εν λόγω καρκίνωμα έχει αυξημένη αναλογία μεταξύ των καρκίνων του θυρεοειδούς σε περιοχές όπου η διαιτητική πρόσληψη ιωδίου είναι χαμηλή. Παρόμοια με το θηλώδες καρκίνωμα, το θυλακιώδες καρκίνωμα συναντάται 3 φορές συχνότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες.

Οι ασθενείς με θυλακιώδες καρκίνωμα είναι τυπικά μεγαλύτεροι σε ηλικία από εκείνους με θηλώδες καρκίνωμα. Όπως και τα θηλώδη καρκινώματα, τα θυλακιώδη καρκινώματα προκύπτουν από τα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι επίσης ευαίσθητα στην TSH, στην λήψη ιωδίου και στην παραγωγή θυρεοσφαιρίνης - ένα χαρακτηριστικό που έχει αξιοποιηθεί διαγνωστικά και θεραπευτικά. Σε αντίθεση με το θηλώδες καρκίνωμα, αυχενικές μεταστάσεις από τα θυλακιώδη καρκινώματα είναι ασυνήθιστες. Ωστόσο, η συχνότητα μετάστασης σε απομακρυσμένο σημείο αυξάνεται σημαντικά (περίπου 20%). Ο πνεύμονας και τα οστά είναι τα πιο κοινά σημεία. Ως μια παραλλαγή του θυλακιώδους καρκινώματος αναφέρεται το καρκίνωμα από κύτταρα Hürtle που αποτελεί έναν σπάνιο τύπο (συχνότητα εμφάνισης 3%) διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Μυελοειδές καρκίνωμα (MTC)

Τα MTC αντιπροσωπεύουν περίπου το 5% όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς. Ελαφρώς μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρείται στις γυναίκες. Οι όγκοι προκύπτουν από τα παραθυλακιώδη κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένα. Περίπου το 75% των MTC εμφανίζονται σποραδικά και το 25% οφείλονται σε κληρονομικότητα. Οι κληρονομικές περιπτώσεις είναι συνήθως πολυεστιακές σε όλο το θυρεοειδή αδένα ενώ τα σποραδικά κρούσματα συνήθως δεν είναι πολυεστιακά. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κλινικά στοιχεία του MTC ή μπορεί να τα παρουσιάσουν πριν από την ανάπτυξη του MTC εάν ανήκουν σε μια οικογένεια με γνωστό σύνδρομο κληρονομικού MTC. Νέες μεταλλάξεις βλαστικής σειράς μπορεί επίσης να εμφανιστούν. Οι ασθενείς με νέες μεταλλάξεις βλαστικής σειράς έχουν MTC χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό αλλά είναι σε κίνδυνο να κληροδοτήσουν το σύνδρομο στους απογόνους τους (Carling T and R Udelsman, 2005).

Τα οικογενειακά σύνδρομα FMTC αποτελούνται από τα MEN 2A, MEN 2B και FMTC. Κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικρατούν πρότυπο κληρονομικότητας. Τα παιδιά που κληρονομούν σύνδρομο FMTC έχουν 100% πιθανότητα ανάπτυξης MTC. Το MEN 2A

(σύνδρομο Sipple) αποτελείται από MTC, φαιοχρωμοκύτωμα (σε 50% των ασθενών) και υπερπαραθυρεοειδισμό (10-20% των ασθενών). Το MEN 2B αποτελείται από MTC, φαιοχρωμοκύττωμα (στο 50% των ασθενών), σύνδρομο Marfan και γαγγλιονευρώματα. Το FMTC αποτελείται από MTC και μόνο. Το MTC στην περίπτωση του συνδρόμου MEN 2B έχει τα πιο επιθετικά βιολογικά χαρακτηριστικά. Σε αυτή την κατάσταση, το MTC συνήθως αναπτύσσεται από την ηλικία των 10 ετών και έχει μια υψηλή τάση για ταχεία ανάπτυξη και μετάσταση. Το MTC κατά το σύνδρομο MEN 2A μπορεί να εμφανιστεί κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής και αναπτύσσεται σχεδόν πάντα από τη δεύτερη δεκαετία ενώ το MTC στην περίπτωση του συνδρόμου FMTC αναπτύσσεται συνήθως κατά την ενήλικη ζωή (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Αναπλαστικό καρκίνωμα

Το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς είναι ένα από τα λιγότερο κοινά καρκινώματα του θυρεοειδούς, αντιπροσωπεύοντας το 1,6% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς. Ωστόσο, έχει την πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς και ένα από τα χειρότερα ποσοστά επιβίωσης όλων των κακοηθειών γενικά. Όπως τα θηλώδη και τα θυλακιώδη καρκινώματα, το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς επηρεάζει περισσότερο τις γυναίκες από τους άνδρες, με αναλογία θήλεων προς άρρενες περίπου 2-3:1. Οι ασθενείς με αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς διαγιγνώσκονται αργότερα σε σχέση με αυτούς με άλλες κακοήθειες του θυρεοειδούς, συνήθως στην έκτη ή έβδομη δεκαετία της ζωής. Το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς εκδηλώνεται ως μια ταχέως αναπτυσσόμενη μάζα του θυρεοειδούς σε αντίθεση με καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα, τα οποία είναι σχετικά βραδείας ανάπτυξης. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν συμπτώματα που σχετίζονται με την τοπική διήθηση. Βράγχος φωνής και δύσπνοια που προκαλούνται από τη συμμετοχή του λαρυγγικού νεύρου και των αεραγωγών συμβαίνουν σε ποσοστό 50% των ασθενών (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Θεραπεία

Η πρώτη επιλογή θεραπείας για θηλώδη και θυλακιώδη καρκινώματα είναι η χειρουργική εκτομή όποτε είναι δυνατόν. Ολική θυρεοειδεκτομή προτιμάται για τη θεραπεία σε καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Μετά την ολική θυρεοειδεκτομή, οι ασθενείς υποβάλλονται σε σάρωση με ραδιενεργό ιώδιο για τον εντοπισμό των περιφερειακών ή απομεμακρυσμένων μεταστάσεων που ακολουθείται από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο κάθε υπολειπόμενης νόσου που εντοπίζεται. Με την πάροδο του χρόνου, τροποποιήσεις στην ολική θυρεοειδεκτομή έχουν προταθεί σε μια προσπάθεια να μειωθεί ο επαναλαμβανόμενος τραυματισμός του λαρυγγικού νεύρου και ο υποπαραθυρεοειδισμός που σχετίζονται με την ολική θυρεοειδεκτομή. Μερική θυρεοειδεκτομή έχει προταθεί ως εναλλακτική λύση για την ολική θυρεοειδεκτομή. Οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν μετεγχειρητική θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο σε μια προσπάθεια να απαλειφθεί το υπόλοιπο του θυρεοειδικού ιστού. Επειδή οι διαφοροποιημένοι ιστοί του θυρεοειδούς και τα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς είναι ευαίσθητα στην TSH και επειδή προσλαμβάνουν ιώδιο, το ραδιενεργό ιώδιο στοχεύει ειδικά στον υπολειπόμενο ή κακοήθη ιστό μετά από θυρεοειδεκτομή. Ως εκ τούτου, το ραδιενεργό ιώδιο μπορεί να χορηγηθεί σε διαγνωστικές δόσεις για την ανίχνευση υπολειμματικού κανονικού ή νεοπλασματικού ιστού και σε θεραπευτικές δόσεις για την απαλοιφή αυτού του ιστού. Ωστόσο, προθεραπευτική σάρωση με πρόσληψη ιωδίου είναι αμφιλεγόμενη λόγω του κόστους και λόγω των ανησυχιών που υπάρχουν για επαγόμενη από το 131-I απο-ευαισθητοποίηση του όγκου, η οποία μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο. Μετά από θυρεοειδεκτομή και θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, οι ασθενείς με καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς λαμβάνουν T4 σε ημερήσιες δόσεις επαρκείς για να καταστείλουν την παραγωγή TSH από την υπόφυση. Τα χαμηλά επίπεδα TSH στο αίμα μειώνουν το ρυθμό αύξησης των όγκων και τα ποσοστά υποτροπής από καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς. Η έκταση στην οποία θα πρέπει να κατασταλεί η TSH είναι αμφιλεγόμενη. Οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν μείωση των

επιπέδων TSH σε 0,1 mU/L. Το επίπεδο αυτό παρέχει επαρκή καταστολή του θυρεοειδούς, αποφεύγοντας βλάβες σε καρδιά και οστά λόγω της επεκταμένης καταστολής του θυρεοειδούς. (Jameson LJ, 2015; Carling T and R Udelsman, 2005).

Πρόγνωση

Η μακροπρόθεσμη επιβίωση χωρίς ασθένεια με επιθετική θεραπεία και τακτική παρακολούθηση είναι κοντά στο 90% συνολικά. Ποικίλοι παράγοντες σχετίζονται με την πρόγνωση, όπως περιγράφονται παρακάτω (Coburn MC Wanebo HJ, 1992; Mazzaferri EL, 1994; Shah JP et al, 1992; Voutilainen PE et al, 2001; Sellers M et al, 1992).

- Ηλικία: Η ηλικία του/της ασθενούς κατά τη διάγνωση είναι ένα από τα πιο σημαντικά προγνωστικά χαρακτηριστικά στο καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Θάνατοι που σχετίζονται με τον καρκίνο είναι πιο πιθανό να συμβούν αν ο ασθενής είναι >40 ετών κατά το χρόνο της διάγνωσης. Οι υποτροπές είναι πιο συχνές σε ασθενείς των οποίων η νόσος έχει διαγνωστεί σε ηλικία είτε κάτω των 20 ετών ή άνω των 60 ετών.

- Φύλο: Οι άνδρες έχουν διπλάσιες πιθανότητες από τις γυναίκες να πεθάνουν από καρκίνο του θυρεοειδούς.

- Μέγεθος όγκου: Το μέγεθος του πρωτογενούς όγκου σχετίζεται με την επιβίωση. Οι ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους μεγαλύτερους των 4 εκατοστών έχουν αυξημένα ποσοστά υποτροπής και σχετιζόμενα με τον καρκίνο ποσοστά θνησιμότητας.

- Ιστολογία: Συνολικά, το θηλώδες καρκίνωμα εμφανίζει ποσοστό θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο εντός 30 ετών από τη διάγνωση, σε ποσοστό 6%. Το θυλακιώδες καρκίνωμα εμφανίζει ποσοστό θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο εντός 30 ετών από τη διάγνωση, σε ποσοστό 15%.

- Τοπική διήθηση: Διήθηση των γύρω ιστών εκτός του θυρεοειδούς υποδεικνύει βιολογική επιθετικότητα και επιδεινώνει σημαντικά την πρόγνωση του ασθενούς.

- Μετάσταση σε λεμφαδένα: Η μετάσταση στους λεμφαδένες δεν φαίνεται να είναι τόσο σημαντική για την εξέλιξη στο καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, όσο είναι για την έκβαση των περισσότερων άλλων στερεών όγκων.

- Μεταστάσεις: Μεταστάσεις κατά την αρχική εξέταση συνδέονται με αύξηση του ποσοστού θανάτου κατά 68,1φορές.

Ειδικότερα για το MTC, η συνολική πρόγνωση είναι χειρότερη από εκείνη των ασθενών με καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα. Το αναφερόμενο ποσοστό επιβίωσης σε διάστημα 10 ετών από τη διάγνωση είναι συνολικά 65%. Η νεαρή ηλικία, ο μικρός πρωτογενής όγκος, το χαμηλό στάδιο της νόσου, καθώς και η πληρότητα της αρχικής εκτομής βελτιώνουν τη πρόγνωση και αυξάνουν την επιβίωση. Οι ασθενείς με MEN 2B έχουν πρόγνωση αισθητά χειρότερη από εκείνη των ασθενών με MEN 2A, αν και η πρόγνωση και για τις δύο ομάδες έχει βελτιωθεί με την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση. Αντίθετα, το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς ανταποκρίνεται ελάχιστα στη θεραπεία και η μέση επιβίωση είναι μόλις 8,1 μήνες. Η ηλικία, οι μονομερείς όγκοι, οι μικροί όγκοι (μικρότεροι των 5 εκατοστών), η απουσία τοπικής διήθησης των γύρω ιστών και η έλλειψη αυχενικών μεταστάσεων είναι σχετικά ευνοϊκοί προγνωστικοί δείκτες. Μακροπρόθεσμη επιβίωση θα πρέπει να οδηγήσει σε επανεξέταση της αρχικής διάγνωσης αναπλαστικού καρκινώματος του θυρεοειδούς καθώς ο αρχικός όγκος έχει συνήθως βρεθεί να αποτελεί μια παραλλαγή του MTC ή του θυρεοειδούς λεμφώματος (Jameson LJ, 2015).

Ανάλυση παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς – Ο ρόλος του καπνίσματος, του οινοπνεύματος και των φαρμάκων

Παράγοντες κινδύνου

Έχει δειχθεί ότι οι ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολίας που χορηγήθηκε σε νηπιακή και παιδική ηλικία για καλοήθεις παθήσεις της κεφαλής και του τραχήλου, όπως διογκωμένος θύμος αδένας, ακμή ή διόγκωση αμυγδαλών ή αδένων, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Ron E, 1996). Σε αυτή την ομάδα των ασθενών, οι κακοήθεις νόσοι του θυρεοειδούς αδένα εμφανίζονται ήδη από το 5ο έτος μετά την ακτινοβόληση, ενώ μπορεί να εμφανιστούν και μετά από διάστημα 20 ετών ή μεγαλύτερο. Η έκθεση σε ακτινοβολία ως συνέπεια πυρηνικού νέφους έχει επίσης συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα στα παιδιά (Mack WJ, 2002). Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν το ιστορικό βρογχοκήλης, το οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου, το φύλο (με υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίζουν τα θήλεα) και τη φυλετική καταγωγή (με τους Ασιάτες να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο) (Mack WJ, 2002; Nagano J, 2007; Preston-Martin S, 1993; Galanti MR, 1996; Guignard R, 2007; Kolonel L at al, 1990; Haselkorn T, 2003).

Στόχος της ανάλυσης στο παρόν τμήμα είναι η αξιολόγηση της συσχέτισης του καπνίσματος, της κατανάλωσης οινοπνεύματος και της χρήση φαρμάκων με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς οποιουδήποτε ιστολογικού τύπου με βάση δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί κατά το χρονικό διάστημα μέχρι την έναρξη της παρούσας εργασίας ώστε να διαπιστώθούν:

η συσχέτιση του καπνίσματος, της κατανάλωσης οινοπνεύματος και της χρήση φαρμάκων με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς εκτιμάται διάφορη της μονάδας;

ποια είναι η κατεύθυνση της συσχέτισης, εφόσον διαπιστώνεται;

η οποιαδήποτε συσχέτιση ή η απουσία συσχέτισης διαπιστώνεται σε επαναλαμβανόμενες μελέτες;

μεταβάλλεται η συσχέτιση του καπνίσματος, της κατανάλωσης οινοπνεύματος και της χρήση φαρμάκων με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, τη χρονολογία συλλογής των δεδομένων ή την σύνθεση του πληθυσμού που μελετάται;

Πραγματοποιήθηκαν επαναλαμβανόμενες αναζητήσεις στο Medline (PubMed) κατά το χρονικό διάστημα από το Μάιο έως τον Ιούνιο του 2008 για τον εντοπισμό σχετικών μελετών. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

Λέξεις κλειδιά: Smoking (κάπνισμα), drinking (κατανάλωση οινοπνευματωδών), alcohol (οινόπνευμα), cigarette (τσιγάρο), beverage (ποτό), cancer (καρκίνος), thyroid (θυρεοειδής), epidemiology (επιδημιολογία), drug (φάρμακο), medication (φαρμακευτική αγωγή).

Πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες αναζήτησης συνδυάζοντας τους όρους «θυρεοειδής» ΚΑΙ καρκίνος ΜΑΖΙ ΜΕ έναν από τους όρους «επιδημιολογία», «κάπνισμα», «οινόπνευμα», «τσιγάρο», «φάρμακο», «φαρμακευτική αγωγή», «ποτό» και «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και περιορίστηκαν με τη χρήση των όρων «Humans» (Άνθρωποι), «Published in the last 10 years» (Δημοσιεύτηκαν τα τελευταία 10 έτη), «English» (Αγγλικά) και «Clinical trials» (Κλινικές μελέτες).

Οι βιβλιογραφικές αναφορές των επιμέρους δημοσιεύσεων που ανακλήθηκαν αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή για περαιτέρω σχετικές δημοσιεύσεις οι οποίες δεν είχαν εντοπιστεί προηγουμένως κατά τις προσπάθειες ηλεκτρονικής αναζήτησης στο Medline (PubMed).

Από τις αναζητήσεις που πραγματοποιήθηκαν προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα (Πίνακας 1):

- Είκοσι δύο δημοσιεύσεις για τα λήμματα «καρκίνος του θυρεοειδούς» ΚΑΙ «κατανάλωση οινοπνευματωδών».
- Είκοσι τέσσερις δημοσιεύσεις για τα λήμματα «οινόπνευμα» και «καρκίνος του θυρεοειδούς» με περιορισμό της αναζήτησης ως προς τα λήμματα «Άνθρωποι», «Δημοσίευση τα τελευταία δέκα έτη», «Αγγλικά», «Κλινικές μελέτες».
- Ογδόντα οκτώ βιβλιογραφικές παραπομπές για τα λήμματα «κάπνισμα» και «καρκίνος του θυρεοειδούς» με περιορισμό της αναζήτησης ως προς τα λήμματα «Άνθρωποι», «Δημοσίευση τα τελευταία δέκα έτη», «Αγγλικά», «Κλινικές μελέτες»
- Δέκα δημοσιεύσεις για τα λήμματα «Φάρμακο» ΚΑΙ «Καρκίνος του θυρεοειδούς» με περιορισμό της αναζήτησης ως προς τα λήμματα «Άνθρωποι» ΚΑΙ «Αγγλικά».
- Είκοσι οκτώ δημοσιεύσεις για τα λήμματα «Φαρμακευτικές αγωγές» ΚΑΙ «Καρκίνος του θυρεοειδούς» με περιορισμό της αναζήτησης ως προς τα λήμματα «Άνθρωποι» ΚΑΙ «Αγγλικά».
- Ογδόντα οκτώ βιβλιογραφικές παραπομπές για τα λήμματα «επιδημιολογία» ΚΑΙ «Καρκίνος του θυρεοειδούς» με περιορισμό της αναζήτησης ως προς τα λήμματα «Δημοσίευση τα τελευταία δέκα έτη» ΚΑΙ «Άνθρωποι» ΚΑΙ «Αγγλικά».

Κριτήρια	Περιορισμοί της αναζήτησης	Αριθμός μελετών
«καρκίνος του θυρεοειδούς» ΚΑΙ «κατανάλωση οινοπνευματωδών»		22
«οινόπνευμα» και «καρκίνος του θυρεοειδούς»	«άνθρωποι», «δημοσίευση τα τελευταία δέκα έτη», «αγγλικά», «κλινικές μελέτες»	24
«κάπνισμα» και «καρκίνος του θυρεοειδούς»	«άνθρωποι», «δημοσίευση τα τελευταία δέκα έτη», «αγγλικά», «κλινικές μελέτες»	88
«φάρμακο» και «καρκίνος του θυρεοειδούς»	«άνθρωποι» και «αγγλικά»	10
«φαρμακευτικές αγωγές» και «καρκίνος του θυρεοειδούς»	«άνθρωποι» και «αγγλικά»	28
«επιδημιολογία» και «καρκίνος του θυρεοειδούς»	«δημοσίευση τα τελευταία δέκα έτη» και «άνθρωποι» και «αγγλικά»	88

Πίνακας 1 : Κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν και αντίστοιχος αριθμός μελετών που ανακτήθηκαν κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση

Μετά από ανάγνωση των δημοσιεύσεων που εντοπίστηκαν, στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Μελέτη	**Έτος δημοσίευσης**	**Κάπνισμα**	**Οινόπνευμα**	**Φάρμακα**
Hallquist, A et al	1993	Ναι	Όχι	Όχι
Sokic SI et al	1994	Ναι	Όχι	Όχι
Maria Rosaria Galanti *et al*	1996	Ναι	Όχι	Ναι (HRT, OC)
Carlo La Vecchia *et al*	1999	Όχι	Όχι	Ναι (HRT, OC)
Negri, E et al	1999	Όχι	Όχι	Ναι
N. Kreiger *et al*	2000	Ναι	Όχι	Όχι
Rossing, Mary Anne *et al*	2000	Ναι	Ναι	Όχι
Kreiger N, Parkes R	2000	Ναι	Όχι	Όχι
Carlos IRIBARREN *et al*	2001	Ναι	Ναι	Ναι (HRT, OC)
WENDY J. MACK, *et al*	2002	Ναι	Ναι	Ναι
Eva Negri *et al*	2002	Ναι	Όχι	Όχι
Wendy J. Mack *et al*	2003	Ναι	Ναι	Όχι
Stephanie A. Navarro Silvera *et al*	2005	Ναι	Ναι	Ναι (HRT, OC)
Natassia E Bufalo *et al*	2006	Ναι	Όχι	Όχι
Tang Ho et al	2006	Ναι	Όχι	Όχι
Jun Nagano *et al*	2007	Ναι	Ναι	Όχι
Romain Guignard *et al*	2007	Ναι	Ναι	Όχι

Πίνακας 2 : Κατάλογος δημοσιεύσεων που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ανά παράγοντα έκθεσης. HRT: θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, OC: από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Αποτελέσματα - Ανάλυση

Κάπνισμα

Μεμονωμένες μελέτες

Οι Hallquist και οι συνεργάτες του σε έρευνά τους ανέφεραν ότι τόσο οι γυναίκες που ήταν πρώην καπνίστριες όσο και οι νυν καπνίστριες είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή σε σύγκριση με μη καπνίστριες με αναλογία πιθανοτήτων 0,5 (95% CI=0,2-0,96) και 0,6 (95% CI=0,3-0,96) αντίστοιχα (Hallquist A, 1993).

Σε μία άλλη μελέτη περιστατικών-μαρτύρων που διενεργήθηκε σε χώρες της Βόρειας Ευρώπης, το κάπνισμα συσχετίστηκε αρνητικά με τον καρκίνου του θυρεοειδούς στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Η αρνητική συσχέτιση εκτιμήθηκε περισσότερο ισχυρή στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στις γυναίκες που ξεκίνησαν το κάπνισμα ως έφηβες, και δεν υπήρχε ένδειξη διαφορετικής επίδρασης στους δύο ιστοπαθολογικούς τύπους. Η αρνητική συσχέτιση διατηρήθηκε μετά από προσαρμογή ως προς την εγκυμοσύνη, τη χρήση ορμονικών θεραπειών και την εκπαίδευση (Galanti MR, 1996). Υπήρχαν ενδείξεις δοσοεξαρτώμενης επίδρασης τόσο με την καθημερινή κατανάλωση τσιγάρων όσο και με τη διάρκεια του καπνίσματος. Η κατανάλωση τουλάχιστον 15 τσιγάρων ανά ημέρα σε σύγκριση με τη χαμηλότερη κατανάλωση και την κατάσταση μη καπνίσματος συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο (OR για γυναίκες, 0,55, 95% CI, 0,31- 0,97). Επιπροσθέτως, η έναρξη του καπνίσματος νωρίς στη ζωή έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς σε σύγκριση με την κατάσταση μη καπνίσματος. Οι γυναίκες σε προεμμηνοπαυσιακή ηλικία διέτρεχαν επίσης μειωμένο κίνδυνο (OR, 0,60, 95% CI, 0,38-0,96) και αυτή η προστατευτική επίδραση φάνηκε να ενισχύεται μετά από προσαρμογή ως προς τη χρήση από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών (OC) και εξωγενών ορμονών. Μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών που καπνίζουν, ο τοκετός φάνηκε να αλληλεπιδρά με το κάπνισμα ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς αλλά τα δεδομένα δεν ήταν επαρκή προκειμένου να αξιολογηθεί

οποιαδήποτε τροποποίηση της επίδρασης. Πάντως, δεν έχει εντοπιστεί τέτοια αλληλεπίδραση για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι αναλύσεις με βάση το προηγούμενο ιστορικό καρκίνου, τον θηλώδη τύπο καρκινώματος, την προηγούμενη θεραπεία με ακτινοβολία, την επαγγελματική έκθεση σε ακτινοβολία ή τις προϋπάρχουσες διαταραχές του θυρεοειδούς δεν ανέδειξαν τροποποίηση στις προαναφερθείσες συσχετίσεις, ωστόσο, τα μεγέθη των υποομάδων μπορεί να μην είναι επαρκή για να αποκαλύψουν περαιτέρω διαφορές. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα μπορεί να περιορίζονται από το ελλιπές ιστορικό κατανάλωσης τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής και ως εκ τούτου μπορεί να προέκυψε μη διαφορική εσφαλμένη ταξινόμηση. Επίσης, σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του καπνίσματος και του συνολικού αριθμού κυήσεων – αλλά όχι μεταξύ του καπνίσματος και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με την αναπαραγωγή ή τη λήψη ορμονικών θεραπειών – υποδηλώνοντας την αντιοιστρογονική επίδραση του καπνίσματος ακόμη και κατά τη διάρκεια της κύησης. Σύμφωνα με το σχόλιο των συγγραφέων, η επίδραση της αναπαραγωγής και της λήψης ορμονικών θεραπειών μπορεί να τροποποιηθεί από άλλους παράγοντες, όπως το κάπνισμα, κυρίως στην περίπτωση που οι παράγοντες αυτοί παρεμβαίνουν στα επίπεδα και/ή στην περιφερική δράση των στεροειδών ορμονών του φύλου, ιδιαίτερα των οιστρογόνων. Τέλος, το σωματικό βάρος σε προηγούμενες μελέτες είχε συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο θυρεοειδούς στις γυναίκες, αντικατοπτρίζοντας το ρόλο του λιπώδους ιστού στη ρύθμιση των οιστρογόνων, ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία. Ωστόσο, στην μελέτη αυτή δεν διερευνήθηκε οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του καπνίσματος και του σωματικού βάρους.

Άλλοι ερευνητές σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων ανέφεραν ότι το ιστορικό ενός ατόμου που οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή του έχει καπνίσει περισσότερα από 100 τσιγάρα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς (αναλογία πιθανοτήτων 0,7, 95% CI=0,5-0,9) (Rossing MA et al, 2000). Πιο συγκεκριμένα, το «κάπνισμα οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή του ατόμου» και το «κάπνισμα επί του παρόντος» στις γυναίκες είναι παράγοντες που συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς

(30% - 50% μείωση του κινδύνου). Αν και η μείωση του κινδύνου ήταν πιο εμφανής στις νυν καπνίστριες (αναλογία πιθανοτήτων 0,5, 95% CI=0,4-0,7) φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από το καθημερινό επίπεδο καπνίσματος κατά την ημερομηνία αναφοράς, και η απουσία ενός τέτοιου συσχετισμού δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση οινοπνεύματος ή άλλες συνήθειες. Η ισχύς της συσχέτισης δεν φαίνεται να εξαρτάται από την ηλικία, το σωματικό βάρος, την παρουσία καλοήθους νόσου του θυρεοειδούς και την παρουσία ή την απουσία συμπτωμάτων καρκίνου του θυρεοειδούς που οδηγούν στη διάγνωση. Η ηλικία κατά την έναρξη του καπνίσματος, η διάρκεια του καπνίσματος ή τα συνολικά πακέτα και έτη καπνίσματος μπορεί να μην επηρεάζουν περαιτέρω τον κίνδυνο. Το κάπνισμα από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στις απογόνους που είναι νυν καπνίστριες ή που δεν έχουν καπνίσει ποτέ και η επίδραση παραμένει ανεξάρτητη από άλλους ανθρωπομετρικούς παράγοντες και λοιπούς παράγοντες της θυρεοειδικής νόσου (προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία OR 0,7, 95% CI = 0,6–1,0). Ο κίνδυνος μπορεί να συσχετίζεται με τη διακοπή του καπνίσματος σε πρώην καπνιστές εφόσον οι καπνιστές που έχουν διακόψει το κάπνισμα πιο πρόσφατα διατρέχουν τον πιο μειωμένο κίνδυνο (Rossing MA et al, 2000).

Άλλη μια μελέτη διερεύνησε την επίδραση του καπνίσματος στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς σε γυναίκες και άνδρες χρησιμοποιώντας δεδομένα από μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που είχε διενεργηθεί στο παρελθόν (Kreiger N and Parkes R, 2000). Η επιλογή των μαρτύρων είχε γίνει από το γενικό πληθυσμό για κάθε επαρχία του Καναδά με τη χρήση πολλαπλών πηγών όπως: δημοτικών καταλόγων αξιολογήσεων, τηλεφωνικών καταλόγων, εκλογικών καταλόγων και αρχείων του ασφαλιστικού προγράμματος «Medicare». Οι μάρτυρες διαστρωματώθηκαν με βάση την επαρχία διαμονής, το φύλο και την ηλικία προκειμένου να αντιστοιχούν στην αναμενόμενη κατανομή επαρχίας-φύλου-ηλικίας των περιστατικών. Τα περιστατικά εντοπίστηκαν μέσω ογκολογικών μητρώων σε οκτώ επαρχίες του Καναδά και η ιστολογική αξιολόγηση είχε διενεργηθεί από ανεξάρτητο παθολογοανατόμο, όπου ήταν εφικτό. Η έκθεση σε παράγοντες κινδύνου καταγράφηκε μέσω

ταχυδρομούμενου ερωτηματολογίου, το οποίο εστάλη και συμπληρώθηκε από τα ίδια άτομα που αποτέλεσαν τα περιστατικά καθώς και εκείνα που αποτέλεσαν τους μάρτυρες. Το κάπνισμα οποιαδήποτε στιγμή συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς τόσο στις γυναίκες (OR=0,71, 95% CI=0,60, 0,83) όσο και στους άνδρες (OR=0,77, 95% CI=0,58, 1,02). Συσχέτιση χαμηλότερη της μονάδας παρατηρήθηκε σχεδόν για κάθε κατηγορία έκθεσης στο κάπνισμα ενώ μειωνόταν ακόμη περισσότερο με την αύξηση της δόσης (αριθμός τσιγάρων), τη διάρκεια (αριθμός ετών καπνίσματος) και την ένταση του καπνίσματος (εκτιμώμενης σε αριθμό πακέτων επί το χρονικό διάστημα κατανάλωσης). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς και των ετών από την διακοπή του καπνίσματος ή της ηλικίας έναρξης του καπνίσματος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αρνητική συσχέτιση με το κάπνισμα σε αρκετά περιστατικά που εξαιρέθηκαν από την ανάλυση λόγω μη επιβεβαίωσης της διάγνωσης καρκίνου του θυρεοειδούς στην επανεξέταση του ιστού. Σε αρκετά από αυτά τα περιστατικά η ανεπίσημη επανεξέταση οδήγησε στην αναφορά μικρο-καρκινώματος. Αυτό υποδηλώνει ότι το κάπνισμα μπορεί να έχει παρόμοια επίδραση στο σχηματισμό λανθανόντων όγκων με αυτή που έχει στους όγκους που παρατηρούνται κλινικά. Η προστατευτική επίδραση του καπνίσματος ήταν επίσης παρούσα μετά από προσαρμογή για γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του θυρεοειδούς στο στατιστικό υπόδειγμα, υποδηλώνοντας την ανεξάρτητη επίδραση του να έχει ένα άτομο καπνίσει οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή του. Τα δεδομένα υποδεικνύουν μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, για διάφορους υποτύπους καρκίνου του θυρεοειδούς, αν και όχι σταθερά στατιστικά σημαντική. Η συσχέτιση αυτή φάνηκε να μην συγχέεται με άλλους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς, ενώ ήταν εμφανής η δοσοεξαρτώμενη επίδραση. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για τα άτομα που είχαν διακόψει το κάπνισμα (για έτη), αλλά ούτε και αυξημένη επίδραση στα άτομα που ξεκίνησαν το κάπνισμα σε πολύ μικρές ηλικίες. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να συμφωνούν με εκείνα από άλλες μελέτες που

αναφέρουν συσχέτιση του μειωμένου κινδύνου με το κάπνισμα στις γυναίκες. Αντίθετα, φαίνεται να μην συμφωνούν με μελέτες στις οποίες εντάχθηκαν άνδρες και οι οποίες δεν αναφέρουν μειωμένο κίνδυνο σε αυτή την ομάδα. Ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό δεν είναι σαφής. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το κάπνισμα μπορεί να δρα με διαφορετικό τρόπο στον μεταβολισμό των ανδρογόνων. Επίσης, το χαμηλότερο ποσοστό απάντησης που παρατηρήθηκε στους μάρτυρες μπορεί να προκαλεί συστηματικό σφάλμα στο αποτέλεσμα της μελέτης. Ωστόσο, το ποσοστό των καπνιστών είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε εθνικές έρευνες, ενώ σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς προς την αναμενόμενη κατεύθυνση.

Υπό το πρίσμα διάφορων μελετών που ανέδειξαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μεταξύ των χρηστών καπνού, δημοσιεύθηκε μία προοπτική γενετική μελέτη ασθενών-μαρτύρων για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του καρκίνου του θυρεοειδούς και των πολυμορφισμών του γονιδίου του κυτοχρώματος P4501A1 (CYP1A1) (Bufalo NE, 2006). Είχε διατυπωθεί η άποψη ότι αυτοί οι πολυμορφισμοί μπορεί να σχετίζονται με την ενεργοποίηση των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων του καπνού που οδηγεί στην παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων μέσω της διαδικασίας βιομετασχηματισμού φάσης Ι τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν βλάβες στο DNA οδηγώντας σε καρκινογένεση. Τα δεδομένα ελήφθησαν από ασθενείς με καλοήθεις και κακοήθεις όγκους καθώς επίσης και από μάρτυρες που επισκέφθηκαν τα ερευνητικά κέντρα της μελέτης τη περίοδο 1999-2005. Η συνήθεια του καπνίσματος καταγράφηκε ως απουσία έκθεσης στο κάπνισμα και ως έκθεση στο κάπνισμα οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή των ατόμων λόγω των περιορισμένων αξιόπιστων διαθέσιμων δεδομένων. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μία μέση περίοδο διάρκειας 30 μηνών (SD=69 μήνες). Οι μάρτυρες επιλέχθηκαν από το γενικό πληθυσμό, είχαν φυσιολογική πρόσληψη ιωδίου και εξομοιώθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα με τους ασθενείς συμμετέχοντες. Σε ανάλυση που πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα από 77 περιστατικά καρκίνου του θυρεοειδούς και 66

μάρτυρες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πλήρη αξιολόγηση κλινικών και παθολογικών παραγόντων κινδύνου και πλήρη γονοτυπική ανάλυση, η παρουσία του αλληλόμορφου CYP1A1m1 και οι συνήθειες καπνίσματος εμφάνισαν αντίστροφη σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Η συσχέτιση αυτή διατηρήθηκε για τα θηλώδη αλλά όχι για τα θυλακιώδη καρκινώματα. Πιο συγκεκριμένα, στα περιστατικά θηλώδους καρκινώματος εμφανιζόταν με μεγαλύτερη συχνότητα ο επιθετικού τύπου αλληλόμορφος CYP1A1 (74,26%) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (62,45%) ενώ η παρουσία του αλληλόμορφου CYP1A1m1 αποδείχθηκε ότι προστατεύει έναντι του κινδύνου ανάπτυξης θηλώδους καρκινώματος (OR=0,564, 95% CI=0,357–0,894). Παρόμοια συσχέτιση έχει εντοπιστεί και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών (OR=0,5936, 95% CI=0,3869–0,9114). Ωστόσο, μία τέτοια συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε για ασθενείς με θυλακιώδες καρκίνωμα. Το επιθετικού τύπου αλληλόμορφο CYP1A1 ανιχνέυθηκε επίσης πιο συχνά σε περιστατικά οζιδίων του θυρεοειδούς σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου.

Ο Jun Nagano και οι συνεργάτες του διενέργησαν μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην οποία αναλύθηκαν δεδομένα από ασθενείς που προέρχονταν από τα ογκολογικά μητρώα της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι ενώ οι μάρτυρες επιλέχθησαν από τους πληθυσμούς δύο προγραμμάτων προοπτικής παρακολούθησης ατόμων που κατοικούσαν στη Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι κατά το χρόνο διεξαγωγής της μελέτης ασθενών-μαρτύρων (Nagano J, 2007). Οι ασθενείς και οι μάρτυρες εξομοιώθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, την πόλη κατοικίας και την έκθεση σε ακτινοβολία από την ατομική βόμβα. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ του καρκίνου του θυρεοειδούς και του τρόπου ζωής και άλλων παραγόντων. Τα δύο τρίτα των ατόμων ήταν κάτοικοι της Χιροσίμα και στην πλειοψηφία είχαν ιστολογική διάγνωση θηλώδους αδενοκαρκινώματος. Μόνο 57 περιστατικά (16%) είχαν εκτεθεί σε ακτινοβολία από την έκρηξη της ατομικής βόμβας. Η συσχέτιση με το κάπνισμα και το οινόπνευμα εξετάστηκε ξεχωριστά, με προσαρμογή του ενός ως προς το άλλο καθώς ως προς το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και το ιστορικό οζιδίων του θυρεοειδούς και βρογχοκήλης. Εκτιμήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης «νυν

καπνιστής» και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς: σε σχέση με τα άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ, οι νυν καπνιστές διέτρεχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς, ο οποίος μειωνόταν σημαντικά καθώς αυξανόταν ο αριθμός των τσιγάρων. Οι αναλογίες πιθανοτήτων για το κάπνισμα ήταν χαμηλότερες της μονάδας για τα άτομα με και χωρίς έκθεση στην ακτινοβολία. Μολονότι η ακτινοβολία είχε υποτεθεί ότι επάγει αρχική κυτταρική βλάβη και οι ορμονικές μεταβολές λόγω του καπνίσματος μπορεί να εμπλέκονται σε μεταγενέστερα στάδια της καρκινογένεσης, στην μελέτη αυτή δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί μία τέτοια αλληλεπίδραση. Οι συγγραφείς εκτιμούν ως πιθανούς μηχανισμούς που ενδεχομένως εξηγούν την προστατευτική επίδραση του καπνίσματος στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς την αντιοιστρογονική επίδραση που ασκείται από το κάπνισμα μέσω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας των οιστρογόνων στους ιστούς-στόχους και την μείωση των επιπέδων της Θυρεοειδοτρόπου Ορμόνης (TSH) από το κάπνισμα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θυρεοειδικής υπερπλασίας που προκαλείται επακόλουθα από την TSH. Επισημαίνεται ότι παρόλο που το κάπνισμα συσχετίζεται με παθολογίες του θυρεοειδούς όπως βρογχοκήλη και οζίδια, που και τα δύο αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για καρκίνο του θυρεοειδούς, το ίδιο το κάπνισμα φαίνεται ότι ασκεί προστατευτική επίδραση έναντι του καρκίνου του θυρεοειδούς.

Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση του καπνίσματος με τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Παρ' όλα αυτά, εκτιμήθηκε ότι ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος της μονάδας για τους καπνιστές με 10-20 έτη καπνίσματος αν και βρίσκεται στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας (Guignard R, 2007). Η ηλικία κατά την έναρξη του καπνίσματος, η διάρκεια του καπνίσματος, ή η ημερήσια χρήση καπνού δεν συσχετίσθηκαν με τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν την παρουσία συσχέτισης σε σχήμα U μεταξύ του καπνίσματος και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς με μειωμένες αναλογίες πιθανοτήτων στην ενδιάμεση κατηγορία των 10–20 ετών καπνίσματος για άνδρες και γυναίκες. Τέτοια ευρήματα μπορούν να αποδοθούν στην ταξινόμηση σε επίπεδα καπνίσματος. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι εάν η επίδραση του καπνίσματος είναι

πραγματική, οι αντιοιστρογονικές ιδιότητες του καπνού και η μείωση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) που σχετίζεται με τη χρήση καπνού αποτελούν πιθανούς βιολογικούς επεξηγηματικούς μηχανισμούς.

Αντίθετα, σε μία μελέτη περιστατικών-μαρτύρων 100 ασθενών και των δύο φύλων με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο του θυρεοειδούς και 100 αντίστοιχων μαρτύρων, δεν εκτιμήθηκε μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στους καπνιστές (Sokic SI, 1994).

Επίσης, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε κατά τη δεκαετία του 2000 (N. Kreiger et al 2000) στην οποία χρησιμοποιήθηκε μία μεγάλη ομάδα κατοίκων των ΗΠΑ που ήταν εγγεγραμμένοι σε ασφαλιστικό οργανισμό, επιβεβαιώθηκαν η γνωστή διαφορά των φύλων αναφορικά με την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς (μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες) και η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας. Μολονότι έχει αναφερθεί συσχέτιση με τον καρκίνο του θυρεοειδούς για καλά γνωστούς παράγοντες, όπως η προηγούμενη αντιμετώπιση των αμυγδαλών ή της περιοχής του τραχήλου με ακτίνες Χ ή το οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου, τα αποτελέσματα από προηγούμενες μελέτες σχετικά με την αντίστροφη συσχέτιση με το κάπνισμα δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν σε αυτή την έρευνα. Το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες της μελέτης ήταν μέλη ασφαλιστικού οργανισμού καθιστά λιγότερο πιθανή την εμφάνιση συστηματικού σφάλματος κατά την ανίχνευση. Το γεγονός ότι δεν ελήφθησαν υπόψη οι μεταβολές των επιπέδων έκθεσης κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος χρόνος 20 έτη) μετά την έναρξη της μελέτης μπορεί εν μέρει να εξηγεί αυτά τα ευρήματα.

Ο Wendy Mack και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων για τον καρκίνο του θυρεοειδούς στις γυναίκες (Mack WJ, 2002). Τα περιστατικά ήταν 292 γυναίκες ηλικίας 15–54, οι οποίες διαγνώστηκαν με την ασθένεια μεταξύ των ετών 1980 και 1983. Οι γυναίκες-μάρτυρες (n=292) εξομοιώθηκαν με τις ασθενείς με βάση το έτος γέννησης και τη

φυλή. Χρησιμοποιήθηκε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο για τη μείωση του συστηματικού σφάλματος που θα προέκυπτε λόγω διεξαγωγής των συνεντεύξεων από διαφορετικούς ερευνητές, ωστόσο δεν εφαρμόσθηκε τυφλή μέθοδος ως προς την κατάσταση της νόσου για τα άτομα που διεξήγαγαν τη συνέντευξη. Η αξιολόγηση της έκθεσης στους υπό έρευνα παράγοντες κινδύνου αφορούσε σε δύο περιόδους διάγνωσης (1980-81 και 1982-83). Στη δεύτερη περίοδο προστέθηκε η έκθεση σε καφεϊνούχα και οινοπνευματώδη ποτά, ενώ η χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών αγωγών και βιταμινών απορρίφθηκε. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το κάπνισμα δε συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Οι λόγοι πιθανοτήτων για τους νυν καπνιστές έναντι των ατόμων που δεν έχουν καπνίσει ποτέ καθώς επίσης για τους νυν καπνιστές έναντι των πρώην καπνιστών υπερβαίνουν τη μονάδα. Η ηλικία κατά την έναρξη του καπνίσματος, η διάρκεια του καπνίσματος καθώς και η ένταση του καπνίσματος (αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα) επίσης δεν συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες ασθενών-μαρτύρων που αναφέρουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον θυρεοειδή που συσχετίζεται με το κάπνισμα. Σε αυτή τη μελέτη, διερευνήθηκαν δεδομένα από γυναίκες ηλικίας 15-54 ετών, ως εκ τούτου τα ευρήματα είναι ενδεικτικά για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Επίσης, δεδομένου του αριθμού των παραγόντων κινδύνου (παράγοντες διατροφής, κάπνισμα, οινόπνευμα, οικογενειακό ιστορικό, σωματομετρικοί παράγοντες, λήψη βταμινών και άλλοι) η έκθεση στους οποίους διερευνήθηκε, δε μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία συστηματικού σφάλματος κατά την ανάκληση των δεδομένων αν και χρησιμοποιήθηκαν δομημένες συνεντεύξεις. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των δύο διακριτών περιόδων της μελέτης, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές μέθοδοι συλλογής δεδομένων, η πρώτη εκ των οποίων ήταν τηλεφωνική συνέντευξη (έτη διάγνωσης 1980–81) και η δεύτερη ήταν κατ' ιδίαν συνέντευξη (έτη διάγνωσης 1982–83). Παρ' όλα αυτά, επειδή η συνέντευξη σε καθένα από τα άτομα κάθε ζεύγους ασθενούς-μάρτυρα πραγματοποιήθηκε με την ίδια μέθοδο συλλογής δεδομένων και από το ίδιο άτομο με τη χρήση δομημένης συνέντευξης, η πιθανότητα να συνέβη διαφορική εσφαλμένη

ταξινόμηση των εκθέσεων λόγω της μεθόδου αξιολόγησης της έκθεσης εκτιμάται χαμηλή. Η διερεύνηση για πιθανή τροποποίηση της συσχέτισης μεταξύ έκθεσης στο κάπνισμα και εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς που μπορεί να προκλήθηκε από την αξιολόγηση της έκθεσης μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας έναντι της κατ' ιδίαν συνέντευξης που εφαρμόστηκε απέτυχε να δείξει οποιαδήποτε διαφορά. Δεδομένων των μικρότερων μεγεθών δείγματος που ελήφθησαν υπόψη για την αξιολόγηση της επίδρασης συγκεκριμένων παραγόντων λόγω του αναθεωρημένου ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε κατά τις δύο περιόδους αξιολόγησης, οι ερευνητές επισήμαναν επίσης τη χαμηλότερη ισχύ ορισμένων αναλύσεων για να αναδείξουν την πραγματική συσχέτιση μεταξύ τέτοιων εκθέσεων και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Τέλος, δεν μπορεί να αποκλειστεί η εσφαλμένη ταξινόμηση με βάση τον ιστολογικό τύπο λόγω της απουσίας ενιαίας παθολογοανατομικής αξιολόγησης.

Σε μία άλλη μελέτη δείχθηκε ότι οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς και του ιστορικού καπνίσματος (οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή του ατόμου έναντι ποτέ) ή της κατάστασης καπνίσματος (ποτέ/πρώην/νυν) δεν ήταν εμφανής (Navarro Silvera SA, 2005). Επίσης, το καθημερινό κάπνισμα, η διάρκεια του καπνίσματος, η ηλικία κατά την έναρξη του καπνίσματος και τα συνολικά πακέτα και έτη καπνίσματος δεν μεταβάλλουν τον κίνδυνο για καρκίνο του θυρεοειδούς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι νυν καπνιστές έδειξαν να διατρέχουν 25% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έχουν καπνίσει ποτέ, ωστόσο η συσχέτιση δεν επέδειξε στατιστική σημαντικότητα (95% CI = 0,41–1,37).

Τέλος, γονιδιακές μεταλλάξεις ενδέχεται να μεταβάλλουν τη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή.Σε μία μοριακή επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων διερευνήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς (DTC), συμπεριλαμβανομένου του θηλώδους και του θυλακιώδους τύπου (Ho T et al, 2006). Η υπόθεση βασίστηκε σε μία σειρά μελετών που είχαν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ της

απαλοιφής των γονιδίων της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε διάφορα όργανα ή ιστούς (μαστός, εγκέφαλος, πνεύμονες, κεφαλή και τράχηλος). Σε αυτή τη μελέτη τα δεδομένα ελήφθησαν από 201 ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς, 103 ασθενείς με καλοήθεις όγκους του θυρεοειδούς και 680 άτομα χωρίς καρκίνο, κυρίως συζύγους και επισκέπτες στα ιατρικά κέντρα που παρακολούθησης των ασθενών. Τα δεδομένα έδειξαν ότι η έλλειψη των γονιδίων GSTM1 και GSTT1 σχετιζόταν με οριακά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφοροποιημενου καρκινου του θυρεοειδύς (Differentiated Thyroid Cancer, DTC) ο οποίος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός. Ωστόσο, η απουσία και των δύο γονιδίων GSTM1/GSTT1 ενέχει σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης DTC, ο οποίος ήταν στατιστικά σημαντικός, η δε ισχύς της θετικής συσχέτισης ήταν μεγαλύτερη σε νυν καπνιστές. Η συνεργιστική αυτή επίδραση διατηρήθηκε μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, το κάπνισμα και τη χρήση οινοπνεύματος. Σε όλες τις ομάδες που αναλύθηκαν, η συνδυασμένη απουσία των GSTM1 και GSTT1 ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με DTC σε σχέση με τους μάρτυρες και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική για τους ασθενείς που ήταν μικρότεροι σε ηλικία, θηλυκού γένους, μη λευκοί και που επί του παρόντος κατανάλωναν οινοπνευματώδη. Μετά την προσαρμογή, παρατηρήθηκε οριακή συσχέτιση μεταξύ της συνδυασμένης απουσίας των GSTM1 και GSTT1 και του DTC για τους ασθενείς που ήταν νυν καπνιστές. Τα δεδομένα που προέκυψαν σχετικά με την ταυτόχρονη απαλοιφή των δύο γονιδίων υποδεικνύουν, όπως προαναφέρθηκε, συνεργιστική επίδραση. Σύμφωνα με τους ερευνητές, διαφορετικά ισοένζυμα γλουταθειόνης S τρανσφεράσης (GST) μπορεί να έχουν ειδικότητα αλληλοεπικαλυπτόμενη για κάποια υποστρώματα και σε κάποιο βαθμό πλεονασματική λειτουργία, οπότε η ανεπάρκεια ενός ισοενζύμου GST μπορεί να αντισταθμιστεί από κάποιο άλλο ισοένζυμο. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου μπορεί να είναι υψηλότερος όταν υπάρχει απενεργοποίηση πολλών ισοενζύμων. Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή. Το μικρό μέγεθος του δείγματος, η επιλογή καθώς και οι διαφορετικοί περιβαλλοντικοί και γενετικοί συγχυτικοί παράγοντες που δεν εντοπίστηκαν και δεν

ελέγχθηκαν μπορεί να αλλοίωσαν τα αποτελέσματα. Ωστόσο, οι μεταβολές στην ικανότητα του συστήματος αποτοξίνωσης GST φαίνεται ότι σχετίζονται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης DTC και εφόσον αυτό το εύρημα είναι σε συμφωνία με εκείνο άλλων τύπων καρκίνου θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Μελέτες ανασκόπησης

Το 2002, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα από μία συγκεντρωτική ανάλυση 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων από την Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Ασία, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 67 περιστατικά μυελοειδούς καρκίνου (MTC) (43 γυναίκες και 24 άνδρες). Σε δέκα μελέτες αναφέρθηκε μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς για τους νυν καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (αλλά όχι για τους πρώην καπνιστές) (OR<0,73, 95% CI: 0,39–1,4) ενώ το μακροχρόνιο και βαρύ κάπνισμα παρουσίασε ακόμα πιο ισχυρή αρνητική συσχέτιση (Negri E et al, 2002). Τα ελλείποντα δεδομένα για διάφορες μεταβλητές καθώς επίσης και οι πολλαπλές απόπειρες σύγκρισης αφήνουν ανοικτό το ενδεχόμενο τα αποτελέσματα που προέκυψαν να αντιπροσωπεύουν τυχαία ευρήματα. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το κάπνισμα μπορεί να ασκεί προστατευτική επίδραση στη νεοπλασία του θυρεοειδούς μέσω ενός ορμονικού μηχανισμού, όπως η μείωση της έκκρισης TSH ή η αντιοιστρογονική επίδραση. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανή επίδραση της αποφυγής ή της διακοπής του καπνίσματος παρουσία άλλων ιατρικών καταστάσεων που σχετίζονται με τον MTC.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από περισσότερους από 3.200 ασθενείς και 4.200 μάρτυρες, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς συσχετίσθηκε αντίστροφα με το κάπνισμα σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο (Mack WJ, 2003). Δε σημειώθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών που συμπεριελήφθηκαν στην αναάλυση ενώ σε 11 από τις 14 μελέτες η συσχέτιση είχε εκτιμηθεί μη στατιστικά σημαντική. Η συνολικά εκτιμώμενη συσχέτιση βρέθηκε στατιστικά σημαντική για τους νυν καπνιστές (αντίθετα με τους πρώην καπνιστές)

ενώ η αρνητική συσχέτιση εκτιμήθηκε και για τα δύο φύλα. Τέλος, εκτιμήθηκε στατιστικά σημαντική τάση ισχυρότερης αρνητικής συσχετισης με την αύξηση της διάρκειας, της ποσότητας και της έντασης του καπνίσματος.

Οινόπνευμα

Μεμονωμένες μελέτες

Το 2000, δημοσιεύθηκε σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων ότι η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών οποιαδήποτε στιγμή της ζωής φαίνεται να σχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς στις γυναίκες, ιδιαίτερα σε εκείνες που ανέφεραν ότι επί του παρόντος καταναλώνουν οινοπνευματώδη ποτά (προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία λόγος πιθανοτήτων 0,7, 95% CI = 0,5–1,0) (Rossing MA et al, 2000). Αναφορικά με τα άτομα που κατανάλωναν οινοπνευματώδη στο παρελθόν, ούτε η προηγούμενη χρήση οινοπνεύματος αλλά ούτε και ο χρόνος από τη διακοπή της έχουν κάποια συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Μεταξύ των ατόμων που καταναλώνουν οινοπνευματώδη επί του παρόντος, το μέσο ημερήσιο επίπεδο κατανάλωσης δεν φαίνεται να μεταβάλει τη συσχέτιση. Άλλοι παράγοντες ή συνήθεις συμπεριφορές δεν επηρεάζουν περαιτέρω τον κίνδυνο, όπως η παρουσία ή η απουσία συμπτωμάτων καρκίνου κατά τη στιγμή της διάγνωσης, το σωματικό βάρος σε σχέση με το μέσο πληθυσμό καθώς και το ιστορικό καλοήθους θυρεοειδικής νόσου. Έχει παρατηρηθεί, ωστόσο, μία θετική τάση στη συσχέτιση μεγαλύτερης ηλικίας με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Η ηλικία κατά την έναρξη κατανάλωσης οινοπνευματωδών, η μέση εβδομαδιαία κατανάλωση και η εβδομαδιαία κατανάλωση νωρίτερα ή μεταγενέστερα στη ζωή των ατόμων καθώς και τα συνολικά έτη κατανάλωσης οινοπνεύματος φαίνεται να μην επηρεάζουν περαιτέρω τη συσχέτιση. Η προσαρμογή ως προς τις δυνητικές μεταβλητές σύγχυσης (συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης του καπνίσματος) είχε μικρή επίδραση σε αυτά τα αποτελέσματα. Επίσης, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε μη καπνίστριες.

Επιπλέον, σε μία προοπτική μελέτη με 89.835 γυναίκες από τον Καναδά ηλικίας 40–59 κατά τη ένταξη, οι οποίες είχαν ενταχθεί στη μελέτη National Breast Screening Study (NBSS), τα δεδομένα έδειξαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς κατά 14-20% για τις γυναίκες που ανέφεραν κατανάλωση τουλάχιστον 10g οινοπνεύματος ημερησίως σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν ανέφεραν κατανάλωση οινοπνευματώδών ποτών. Η τάση διατηρείτο μετά από προσαρμογή ως προς την εκπαίδευση, το Δείκτη Μάζας Σώματος και το ιστορικό καπνίσματος (χρόνος έκθεσης σε έτη) (Navarro Silvera SA, 2005). Ο προοπτικός σχεδιασμός αυτής της μελέτης εξαλείφει την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος ανάκλησης, ενώ η αναφερόμενη ολοκληρωμένη παρακολούθηση μειώνει την πιθανότητα για διαφορική εσφαλμένη ταξινόμηση. Οι πιθανοί περιορισμοί, ωστόσο, μπορεί να είναι, i) ο σχετικά μικρός αριθμός περιστατικών καρκίνου του θυρεοειδούς που ανιχνεύτηκαν ii) η μη πλήρης συλλογή δεδομένων σχετικά με τη συμπεριφορά κατανάλωσης οινοπνεύματος κατά την περίοδο της παρακολούθησης και iii) η απουσία δεδομένων αναφορικά με το οικογενειακό ιστορικό και την έκθεση σε ακτινοβολία. Παρ' όλα αυτά, το οικογενειακό ιστορικό είναι παρόν μόνο σε ένα μικρό ποσοστό περιστατικών καρκίνου του θυρεοειδούς και σχετίζεται κυρίως με μυελοειδή καρκινώματα (τα οποία ευθύνονταν μόνο για ένα μικρό ποσοστό περιστατικών σε αυτή τη μελέτη). Επίσης, σύμφωνα με τους ερευνητές, δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού με οποιονδήποτε από τους υπό μελέτη παράγοντες κινδύνου. Από την άλλη πλευρά, η έκθεση σε ακτινοβολία φαίνεται να μην σχετίζεται με την κατανάλωση οινοπνεύματος. Ως εκ τούτου, η ακτινοβολία και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του θυρεοειδούς δεν είναι πιθανό να επηρεάζουν τη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης οινοπνεύματος και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Παρ' όλα αυτά οι ερευνητές δεν αποκλείουν την πιθανότητα να υπάρχουν και άλλοι συγχυτικοί παράγοντες.

Σε άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που δημοσιεύθηκε το 2007, η συσχέτιση εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς με το κάπνισμα και την κατανάλωση οινοπνεύματος εξετάστηκε ξεχωριστά και με προσαρμογή του ενός ως προς τον άλλο παράγοντα, καθώς και ως προς το

οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και το ιστορικό οζιδίων του θυρεοειδούς και βρογχοκήλης. (Nagano J, 2007). Παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση για άτομα που καταναλώνουν οινόπνευμα σε αντίθεση με τα άτομα που δεν καταναλώνουν οινόπνευμα. Η σχέση που προσδιορίστηκε αναδείχθηκε για τους άνδρες και τις γυναίκες ξεχωριστά. Τα άτομα που κάπνιζαν και κατανάλωναν οινόπνευμα διέτρεχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είχαν καταναλώσει οινόπνευμα/δεν είχαν καπνίσει ποτέ και τα άτομα που είτε μόνο καταναλώνουν οινόπνευμα είτε μόνο καπνίζουν. Από την ανάλυση των δεδομένων δεν μπορεί να αποκλειστεί η αλληλεπίδραση μεταξύ της επίδρασης του καπνίσματος και της επίδρασης του οινοπνεύματος. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από την ανάλυση δεδομένων που προέρχονται μόνο από περιστατικά θηλώδους αδενοκαρκινώματος. Εξετάσθηκε η τροποποίηση της επίδρασης από την έκθεση σε ακτινοβολία, παρόλο που υπήρχε μικρός αριθμός συμμετεχόντων με διαθέσιμα δεδομένα έκθεσης σε ακτινοβολία. Ο λόγος πιθανοτήτων για την κατανάλωση οινοπνεύματος ήταν χαμηλότερος της μονάδας για τα άτομα που δεν έχουν εκτεθεί, ενώ βρέθηκε άνω της μονάδας για άτομα που καταναλώνουν οινοπνευματώδη και έχουν εκτεθεί σε ακτινοβολία. Παρ' όλα αυτά δεν ανεδείχθηκε στατιστική σημαντικότητα. Η ανάλυση των δεδομένων από ζεύγη ασθενών-μαρτύρων για τα οποία οι συνεντεύξεις διενεργήθηκαν εντός 5 ετών από τη διάγνωση δεν μετέβαλε την κατεύθυνση της προσαρμοσμένης συσχέτισης μεταξύ καπνίσματος ή κατανάλωσης οινοπνεύματος και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Η επιρροή της υψηλότερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης δεν μπορεί να αποκλειστεί δεδομένου ότι τα άτομα με υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση ενδέχεται να έχουν αλλάξει συμπεριφορά καπνίσματος και κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών μετά τη διάγνωση. Επίσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί η μη διαφορική εσφαλμένη ταξινόμηση δεδομένου ότι τα άτομα με υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση μπορεί να είναι πιο επιρρεπή στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας κατά τον εντοπισμό σωματικών μεταβολών.

Αντίθετα, το έτος 2002 διεξήχθη μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων για τον καρκίνο του θυρεοειδούς σε γυναίκες από την Κομητεία του Λος Άντζελες των Ηνωμένων Πολιτεικών Αμερικής (Mack WJ, 2002). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς παρουσίασε μη σημαντική αύξηση στις γυναίκες στις οποίες έχει συνταγογραφηθεί φαρμακευτική αγωγή για την κατάθλιψη (συνολικό δείγμα 12 περιστατικά, 4 μάρτυρες που έχουν λάβει αντικαταθλιπτικά, OR = 2,8, 95% CI = 0,8–10,5, θηλώδες υπο-δείγμα, 9 περιστατικά, 4 μάρτυρες που έχουν λάβει αντικαταθλιπτικά, OR=1,8, 95% CI =0,4–7,3). Δεδομένα από 147 ζεύγη ασθενών-μαρτύρων από την περίοδο αξιολόγησης περιστατικών του 1982–83 έδειξαν ότι ούτε η καφεΐνη ούτε η κατανάλωση οινοπνεύματος σχετίστηκαν με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυξάνεται με τον αριθμό των καφεϊνούχων αναψυκτικών που καταναλώνονται (τάση p=0,04 στο συνολικό δείγμα και 0,03 στο θηλώδες υπο-δείγμα), και μειώνεται με την αύξηση του αριθμού ποτηριών κρασιού που καταναλώνονται (τάση p=0,10 στο συνολικό δείγμα και 0,047 στο θηλώδες υπο-δείγμα). Η περαιτέρω προσαρμογή ως προς την εκπαίδευση δεν μετέβαλε αυτά τα αποτελέσματα. Άλλα είδη ποτών μπορεί να επηρέασαν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς αλλά δεν έχει διερευνηθεί η πιθανή αλληλεπίδραση με την κατανάλωση οινοπνεύματος. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η κατανάλωση οινοπνεύματος δεν αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στις γυναίκες της κομητείας του Λος Άντζελες.

Μελέτες ανασκόπησης

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από περισσότερα από 2.700 περιστατικά και 4.700 μάρτυρες, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς συσχετίσθηκε αντίστροφα με την κατανάλωση κρασιού ή μπύρας (Mack WJ, 2003). Το εύρημα αυτό παρατηρήθηκε σε έξι μελέτες που συμπεριελήφθησαν και σε τέσσερις από αυτές ήταν στατιστικά σημαντικό. Σε τέσσερις άλλες μελέτες τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση χωρίς όμως να επιτυγχάνεται στατιστική σημαντικότητα. Η συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς με οποιαδήποτε πρόσληψη οινοπνεύματος παρουσίαζε σημαντική

ετερογένεια μεταξύ των μελετών ενώ σημαντική ετερογένεια παρατηρήθηκε και στο μέσο επίπεδο κατανάλωσης οινοπνεύματος και το είδος του ποτού. Η κατανάλωση κρασιού μεμονωμένα δε συσχετίσθηκε με τον κίνδυνο αν και παρατηρήθηκε οριακή συσχέτιση μετά από προσαρμογή με βάση τη μελέτη, την ηλικία και το φύλο (που δεν ήταν εμφανής μετά από περαιτέρω διαστρωμάτωση με βάση το κάπνισμα). Η συχνότητα κατανάλωσης μόνο μπύρας επίσης δε συσχετίσθηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Το σύνολο των συνδυασμένων μονάδων κρασιού και μπύρας που καταναλώνονται συσχετίσθηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μετά από προσαρμογή ως προς τη μελέτη, την ηλικία και το φύλο. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή με βάση το κάπνισμα, αυτή η τάση δεν ήταν εμφανής και δε διέφερε με βάση το φύλο, την ηλικία έναρξης της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών, τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου και τη γεωγραφική περιοχή.

Φάρμακα

Οιστρογόνα / ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

Δεδομένων των διαφορών στην επιδημιολογία του καρκίνου του θυρεοειδούς που σχετίζονται με το φύλο αλλά και της συσχέτισής του με την αναπαραγωγική περίοδο στις γυναίκες, η σχέση μεταξύ του καρκίνου του θυρεοειδούς και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) καθώς και της χρήσης από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών ερευνήθηκε σε μία ανάλυση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 13 μελέτες ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθηκαν στην Ευρώπη, στην Ασία και στη Βόρεια Αμερική και περιείχαν πληροφορίες σχετικά με τη λήψη εξωγενών ορμονών (Negri E at al, 1999). Τα δεδομένα ελήφθησαν από περισσότερα από 2.000 ασθενείς και περισσότερους από 3.000 μάρτυρες. Η κατανομή των περιστατικών καρκίνου με βάση την ιστολογική αξιολόγηση ήταν: θηλώδες 80,2%, θυλακιώδες 14,5%, μυελοειδές 1,8%, αναπλαστικό 0,5%, άλλο 1,0%, και μη προσδιορισμένο 2,0%. Αναφορικά με τη χρήση οιστρογόνων, παρατηρήθηκε σημαντική γεωγραφική διαφορά στο ποσοστό των ατόμων που έχουν χρησιμοποιήσει

οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή τους, η οποία κυμαινόταν από άνω του 50% στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη έως 15±40% στη Νότια Ευρώπη και μόνο 2% στην Ιαπωνία. Επίσης, η διάρκεια της χρήσης ήταν μεγαλύτερη και η διάμεση ηλικία κατά την πρώτη χρήση ήταν μικρότερη στη Βόρεια Αμερική, στη Βόρεια Ευρώπη και στην Ελβετία σε σύγκριση με τις περιοχές της Ασίας. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο χρόνο που παρεμβάλλεται από τη διακοπή της χρήσης. Συνολικά, 808 ασθενείς (38%) έναντι 1.290 (39%) μαρτύρων είχαν χρησιμοποιήσει οιστρογόνα οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή τους, γεγονός που υποδεικνύει λόγο πιθανοτήτων της τάξεως του 1,2 (95% CI 1,0 έως 1,4). Σε 4 μελέτες ο λόγος πιθανοτήτων ήταν χαμηλότερος της μονάδας, σε 8 από αυτές ήταν άνω της μονάδας και σε 1 από αυτές ήταν ακριβώς 1,0. Η συσχέτιση για τις γυναίκες που δήλωσαν λήψη οιστρογόνων κατά τη στιγμή της διάγνωσης εκτιμήθηκε πιο ισχυρή για τον θηλώδη ιστολογικό τύπο καρκίνου, με εκτιμώμενο λόγο πιθανοτήτων 1,6 (95% CI 1,1 έως 2,4). Αντίθετα, ανάλογη ισχυρότερη, σε σύγκριση με τον συνολικό λόγο πιθανοτήτων, συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε για το θυλακιώδες καρκίνωμα. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τη διάρκεια της χρήσης, την ηλικία κατά την πρώτη χρήση ή με τη χρήση οιστρογόνων πριν από τον πρώτο τοκετό.

Στην ίδια αυτή μελέτη ανασκόπησης παρατίθενται δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της χρήσης Θεραπείας Ορμονικής Υποκατάστασης (HRT) μόνο για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τη συσχέτιση της χορήγησης HRT με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή. Ο επιπολασμός και η διάρκεια της χρήσης ήταν υψηλότερα στη Βόρεια Αμερική σε σύγκριση με την Ευρώπη και τις Ασιατικές χώρες, αν και η εξαγωγή οποιουδήποτε συμπεράσματος από αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη διαφορετική ηλικιακή κατανομή των ασθενών και των μαρτύρων στις διάφορες μελέτες. Σε 4 από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν ο λόγος πιθανοτήτων για τη συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή ήταν άνω της μονάδας ενώ σε 4 μελέτες εκτιμήθηκε χαμηλότερος της μονάδας ενώ ο έλεγχος για ετερογένεια ήταν σημαντικός. Δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια αναφορικά με τη γεωγραφική περιοχή ενώ ο λόγος πιθανοτήτων για τη χρήση HRT οποιαδήποτε στιγμή στη

ζωή του ατόμου ήταν υψηλότερος σε άτομα νεότερης ηλικίας και έτεινε να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας κατά τη διάγνωση. Συνολικά, 110 (8%) ασθενείς και 205 (9%) μάρτυρες είχαν χρησιμοποιήσει οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή τους HRT υποδεικνύοντας μη σημαντική συσχέτιση (λόγος πιθανοτήτων: 0,8 (95% CI, 0,6 έως 1,1). Οι γυναίκες που ξεκίνησαν χρήση HRT σε ηλικία 50 ετών ή μεγαλύτερη είχαν λόγο πιθανοτήτων χαμηλότερο της μονάδας (λόγος πιθανοτήτων: 0,5 (95% CI, 0,3 έως 0,9). Ωστόσο, καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε για τη διάρκεια ή το χρόνο από την τελευταία χρήση HRT.

Στην ίδια μελέτη ανασκόπησης, χρήση φαρμάκων γονιμότητας αναφέρθηκε από 22 (3%) ασθενείς και 29 (2%) μάρτυρες, με συνολικό λόγο πιθανοτήτων 1,6 (95% CI: 0,9 έως 2,9). Θεραπεία για καταστολή της γαλουχίας αναφέρθηκε από 178 (26%) ασθενείς που έχουν τεκνοποιήσει και 242 (29%) μάρτυρες. Ο αντίστοιχος λόγος πιθανοτήτων ήταν 1,5 (95% CI 1,1 έως 2,1). Η συσχέτιση με την καταστολή της γαλουχίας ήταν ισχυρότερη όταν η ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν μικρότερη. Συμπερασματικά, η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης οιστρογόνων και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί να μην είναι εμφανής από τα δεδομένα που παρουσιάζονται σε αυτή τη μελέτη ανασκόπησης. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά για τις νυν λήπτριες αν και ενδεχόμενα να μειώνεται με την αύξηση του χρόνου μετά τη διακοπή (σχεδόν επιτυγχάνεται η μονάδα στην εκτιμώμενη συχέτιση μετά από δέκα έτη μετά τη λήψη χωρίς ένδειξη συσχετισμού με λήψη στο παρελθόν). Τα άτομα που έχουν χρησιμοποιήσει οιστρογόνα οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή τους διατρέχουν κατά κάποιο τρόπο μειωμένο κίνδυνο αλλά δεν έχει παρατηρηθεί ούτε συσχέτιση διάρκειας-κινδύνου, ούτε και συσχέτιση με την ηλικία κατά την πρώτη χρήση ή τη χρήση πριν την πρώτη τεκνοποίηση. Αντίθετα, το συστηματικό σφάλμα διάγνωσης ή εξακρίβωσης (αυξημένη ιατρική επιτήρηση για νεοπλάσματα σε λήπτριες οιστρογόνων) μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τον συγκριτικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς σε νυν λήπτριες που εκτιμήθηκε. Ωστόσο, πραγματική υφιστάμενη συσχέτιση στις νυν λήπτριες δεν μπορεί να αποκλειστεί ενόψει παρόμοιων μοτίβων που έχουν παρατηρηθεί σε άλλους τύπους νεοπλασίας που εξαρτώνται από τα οιστρογόνα. Τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση

HRT υποδεικνύουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μικρότερο της μονάδας ενώ, μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, οι γυναίκες που είχαν ξεκινήσει HRT μετά από την ηλικία των 50 ετών διέτρεχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο. Μολονότι αυτό το εύρημα μπορεί να αποδίδεται σε συστηματικό σφάλμα στην επιλογή (οι γυναίκες με διαταραχές του θυρεοειδούς μπορεί επιλεκτικά να αποκλείονται από τη χορήγηση HRT) τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η χρήση HRT δεν οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Μία μικρή, μη σημαντική αύξηση του κινδύνου παρατηρήθηκε στις γυναίκες που είχαν χρησιμοποιήσει θεραπεία γονιμότητας αν και τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν σαφή συσχέτιση με τη θεραπεία που χορηγείται καθώς η υπογονιμότητα ενδέχεται να συνοδεύεται από υποθυρεοειδισμό ή και παρουσία καλοήθων διαταραχών στο θυρεοειδή. Επίσης, παρατηρήθηκε μία μέτρια αλλά σημαντική αύξηση του κινδύνου στις γυναίκες που ανέφεραν λήψη θεραπείας καταστολής της γαλουχίας. Αν και σε όλες τις μελέτες που ανασκοπήθηκαν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος στις γυναίκες που χρησιμοποιούν τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή (καταστολή της γαλουχίας) το εύρημα αυτό μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να εξηγηθεί από το συστηματικό σφάλμα ανάκλησης, καθώς δεν υπάρχει κάποια βιολογική βάση που να εξηγεί τις βραχυχρόνιες επιδράσεις τέτοιων θεραπειών στην ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς.

Συνολική εκτίμηση

Η ανασκόπηση των μελετών που αναλύθηκαν παραπάνω υποδεικνύει ότι το κάπνισμα μπορεί να εμπλέκεται στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς καθώς φαίνεται να εκτιμάται αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και σε διαφορετικά χρονικά σημεία, ιδιαίτερα για τους νυν καπνιστές. Το επίπεδο του καπνίσματος (αριθμός πακέτων, χρονικό διάστημα καπνίσματος, αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα) φαίνεται ότι συσχετίζεται σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς ιδιαίτερα στους νυν καπνιστές, μολονότι αυτός ο συσχετισμός δεν παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις μελέτες που ανασκοπήθηκαν. Η ηλικία κατά την έναρξη

του καπνίσματος, η ηλικία του/της ασθενούς κατά τη διάγνωση, η παρουσία ή η απουσία θυρεοειδικής νόσου, οι ανθρωπομετρικοί παράγοντες, ο δείκτης μάζας σώματος, το σωματικό βάρος ή το επίπεδο εκπαίδευσης δεν μεταβάλουν την προκύπτουσα συσχέτιση. Το κάπνισμα από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης φαίνεται να συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς στις απογόνους.

Αντίθετα, η ταυτόχρονη απουσία έκφρασης των γονιδίων GSTM1/GSTT1 εκτιμήθηκε ότι συσχετίζεται θετικά (διπλάσιος κίνδυνος σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο) με την εμφάνιση DTC ειδικώτερα στους καπνιστές. Τα ευρήματα υποδεικνύουν συνεργιστική επίδραση μεταξύ των δύο αυτών γονιδίων. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος του δείγματος, η επιλογή και η έλλειψη ελέγχου για περιβαλλοντικούς και γενετικούς συγχυτικούς παράγοντες μπορεί να έχουν επιφέρει συστηματικό σφάλμα στα αποτελέσματα.

Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι εάν η επίδραση του καπνίσματος είναι πραγματική, οι αντιοιστρογονικές ιδιότητες του καπνού, τα χαμηλότερα (σε σύγκριση με μη καπνίστριες εγκύους) επίπεδα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης η οποία έχει θυρεοτροπική δράση και η μείωση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) αποτελούν τους κύρια πιθανολογούμενους βιολογικούς επεξηγηματικούς μηχανισμούς. Σε ένα άρθρο ανασκόπησης έχει αναφερθεί ότι, γενικά τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) εκτιμώνται μειωμένα σε καπνιστές σε σύγκριση με μη- ή πρώην καπνιστές (Mack WJ, 2003). Έχει επίσης αναφερθεί ότι, οι καπνιστές είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης (Tg) στον ορό σε σύγκριση με τους μη καπνιστές ή τους πρώην καπνιστές και ότι η Tg συσχετίζεται θετικά με τον όγκο του θυρεοειδούς αδένα, με μεγαλύτερη συσχέτιση στους καπνιστές υποδηλώνοντας ότι το κάπνισμα έχει μία ανεξάρτητη επίδραση στη διέγερση του θυρεοειδούς (Utiger RD, 1998). Τα συστατικά του τσιγάρου μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς. Έχει αναφερθεί ότι το θειοκυανικό αναστέλλει ανταγωνιστικά την πρόσληψη ιωδίου και τη σύνθεση ορμονών ενώ αυξάνει την εκροή ιωδίου από τα θυρεοειδικά κύτταρα. (Steinmaus C et al, 2013). Η νικοτίνη, αντιθέτως, μπορεί να επηρεάσει

την έκκριση στο θυρεοειδή αυξάνοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. (Utiger RD, 1998). Επίσης, η νικοτίνη ή άλλο(α) συστατικό(α) του καπνού όπως το βενζοπυρένιο μπορούν να ασκήσουν άμεση διεγερτική δράση στο θυρεοειδή ή διεγερτική δράση στον ηπατικό οξειδωτικό μεταβολισμό που μπορεί εν συνεχεία να διεγείρει την ηπατική μετατροπή της Τ4 σε Τ3 αν και άλλες μελέτες δεν κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα (Colzani R et al, 1998).

Αντιθέτως, αποτελέσματα από διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση του καπνίσματος με τον όγκο του θυρεοειδούς αδένα και/ή την παρουσίας βρογχοκήλης ποικίλλει. Δεδομένου του συσχετισμού μεταξύ της νόσου Graves και του καρκίνου του θυρεοειδούς, μελέτες περιστατικών-μαρτύρων έχουν καταδείξει συσχέτιση του καπνίσματος με τη νόσο Graves. Ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) – αναλογία πιθανοτήτων – ήταν 1,9 και 1,4 για τον όγκο του θυρεοειδούς αδένα και/ή την παρουσίας βρογχοκήλης αντίστοιχα - ενώ η συσχέτιση μεταξύ της οφθαλμοπάθειας Graves και του καπνίσματος είναι πιο ισχυρή και σαφής (Hegedius L, 2004). Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι το κάπνισμα επιδεινώνει τη θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια και έχει αρνητική επίδραση στην έκβαση των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, ιδιαίτερα του ραδιενεργού ιωδίου. Ο μηχανισμός δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.

Η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών φαίνεται ότι συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς. Ο κίνδυνος παρατηρείται ιδιαίτερα στους νυν καταναλωτές οινοπνεύματος. Το ημερήσιο επίπεδο κατανάλωσης οινοπνεύματος δε φαίνεται να επηρεάζει την εκτίμηση του κινδύνου, ενώ η συνολική συνδυασμένη κατανάλωση μπύρας και κρασιού φαίνεται να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μετά από προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η συνδυασμένη επίδραση δεν είναι εμφανής μετά από προσαρμογή για κάπνισμα και δεν διαφέρει ανάλογα με το φύλο, την ηλικία κατά την έναρξη της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ή τον ιστολογικό τύπο. Οι μέθοδοι μέτρησης της

έκθεσης στα οινοπνευματώδη που χρησιμοποιήθηκαν, τα ελλιπή δεδομένα που συλλέχθηκαν για ολόκληρη την περίοδο παρακολούθησης και τα δεδομένα που περιορίζονται σε συγκεκριμένα είδη οινοπνευματωδών ποτών μπορεί να εξηγούν αυτά τα ευρήματα. Αντιθέτως, η κατανάλωση οινοπνευματωδών έχει θεωρηθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μέσω της αύξησης των επιπέδων της TSH. Ωστόσο, τα δεδομένα από διάφορες μελέτες δεν υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση. Επιπλέον, οποιαδήποτε μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς που συσχετίσθηκε με την κατανάλωση οινοπνεύματος φάνηκε να επηρεάζεται από το κάπνισμα, καθώς η προσαρμογή ως προς το νυν κάπνισμα εξάλειψε τις τυχόν σχετιζόμενες με το οινόπνευμα τάσεις στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Ενόψει άλλων μελετών που αποκαλύπτουν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο με την κατανάλωση οινοπνεύματος μετά από προσαρμογή ως προς το κάπνισμα (Navarro Silvera SA, 2005), τα αποτελέσματα αυτά ενδέχεται να υπόκεινται σε περιορισμούς εξαιτίας των αναλυθέντων δεδομένων της κατανάλωσης οινοπνεύματος (μη τυποποιημένες μονάδες ή ποσοτικοποιήσιμη περιεκτικότητα σε οινόπνευμα) και του γεγονότος ότι βασίστηκαν μόνο στην κατανάλωση μπύρας και κρασιού.

Τέλος, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης οιστρογόνων και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί να μην είναι εμφανής. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά για τα άτομα που λαμβάνουν επί του παρόντος οιστρογονικά σκευάσματα αν και μειώνεται με την αύξηση του χρόνου μετά τη διακοπή (φθάνει σχεδόν τη μονάδα μετά από δέκα έτη χρήσης χωρίς ένδειξη συσχετισμού με τη χρήση στο παρελθόν). Το συστηματικό σφάλμα διάγνωσης ή εξακρίβωσης μπορεί να εξηγεί εν μέρει τα ευρήματα, ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πραγματική συσχέτιση στις νυν λήπτριες. Αντιθέτως, τα δεδομένα αναφορικά με τη χρήση HRT υποδεικνύουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς μικρότερου της μονάδας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η χρήση HRT δεν οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Μία μικρή, μη σημαντική αύξηση του κινδύνου παρατηρήθηκε στις γυναίκες που είχαν χρησιμοποιήσει θεραπεία γονιμότητας και μία μέτρια αλλά σημαντική αύξηση του κινδύνου παρατηρήθηκε στις

γυναίκες που ανέφεραν χρήση θεραπείας καταστολής της γαλουχίας. Τα ευρήματα αυτά μπορούν, τουλάχιστον εν μέρει, να εξηγηθούν τόσο από πιθανά συνοδό υποθυρεοειδισμό ή από συστηματικό σφάλμα ανάκλησης, καθώς δεν υπάρχει κάποια βιολογική βάση που να εξηγεί τις βραχυχρόνιες επιδράσεις τέτοιων θεραπειών στην ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς.

Μετα-ανάλυση μελετών ασθενών-μαρτύρων σχετικά με το ρόλο του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνεύματος στην ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς

Το 2013 δημοσιεύθηκε η μέχρι εκείνο το έτος πλέον πρόσφατη ανασκόπηση μελετών τύπου ασθενών-μαρτύρων στη διεθνή βιβλιογραφία (Tsekouras V, 2013).

Η μελέτη αυτή ανασκόπησης διερεύνησε τις διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων MedLine/PubMed και EMBASE για μελέτες ασθενών-μαρτύρων δημοσιευμένες μεταξύ των ετών 1966-2009 (Sampson M, 2000) που είχαν διερευνήσει την συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του θυρεοειδούς (οποιουδήποτε ιστολογικού τύπου) και καπνίσματος ή κατανάλωσης οινοπνεύματος σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες χωρίς περιορισμό στον τύπο των μαρτύρων ή στα κριτήρια επιλογής των ασθενών. Οι μελέτες είχαν δημοσιευθεί στην Αγγλική γλώσσα. Στην ανασκόπηση αυτή δεν τέθηκε οποιοσδήποτε περιορισμός στην επιλογή των μελετών σχετικά με την εθνικότητα ή τη γεωγραφική προέλευση των συμμετεχόντων, τον ιστολογικό τύπο της κακοήθειας, το μέσο εισπνοής του καπνού, το είδος των οινοπνευματωδών ποτών που καταναλώθηκαν ή την ένταση ή τη χρονική διάρκεια της εισπνοής καπνού και κατανάλωσης οινοπνεύματος. Στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν, ο θυρεοειδής ήταν το πρωτογενές σημείο ανάπτυξης της κακοήθειας η οποία επιβεβαιώθηκε με ιστολογική εξέταση. Για την ανάλυση των δεδομένων εφαρμόσθηκε στατιστική μέθοδος μετα-ανάλυσης (Borenstein M, 2009) επί των λόγων των πιθανοτήτων σε λογαριθμική κλίμακα οι οποίοι υπολογίσθηκαν από τα πρωτογενή δεδομένα της κάθε μελέτης για τα επίπεδα αυτά της «οποιασδήποτε έκθεσης» και της «μη-έκθεσης» στους παράγοντες κινδύνου υπό διερεύνηση.

Για την ποσοτικοποίηση της συσχέτισης καπνίσματος και οινοπνεύματος με την πρόκληση καρκίνου του θυρεοειδούς σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες που είχαν εκτεθεί στους παράγοντες κινδύνου ή δεν είχαν εκτεθεί ποτέ εφαρμόσθηκε υπόδειγμα random-effects ώστε να υπάρξει επαρκής έλεγχος της ετερογένειας μεταξύ των μελετών που επιλέχθηκαν για ανάλυση η οποία ήταν πιθανή για διάφορους λόγους όπως: επιλογή μελετών μόνο από δημοσιευμένες μελέτες, επιλογή μελετών οι οποίες συμπεριέλαβαν διάφορες κατηγορίες μαρτύρων, μελέτες οι οποίες συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες από διάφορες γεωγραφικές περιοχές και σε χρονική διάρκεια πολλών ετών όπου μεταβολές στις διαιτητικές συνήθειες ή στους περιβαλλοντικούς παράγοντες (πχ, πυρηνικά ατυχήματα) ή στην ιατρική πρακτική (πχ, μέθοδοι διάγνωσης των διαταραχών του θυρεοειδούς με τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας) ήταν πιθανές (Higgins JPT, 2003; Higgins JPT, 2004; Ioannidis JPA, 2008).

Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση είχαν δημοσιευθεί μεταξύ 1987-2007. Συνολικά, στην ποιοτική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 21 δημοσιευμένες μελέτες. Για την ποσοτική ανάλυση της συσχέτισης καρκίνου του θυρεοειδούς με το κάπνισμα αναλύθηκαν 20 μελέτες οι οποίες περιέλαβαν δεδομένα από 5.242 ασθενείς και 35.367 μάρτυρες ενώ για την ποσοτική ανάλυση της συσχέτισης καρκίνου του θυρεοειδούς με το οινόπνευμα αναλύθηκαν 13 μελέτες οι οποίες περιέλαβαν δεδομένα από 3.107 ασθενείς και 26.237 μάρτυρες. Η διάγνωση της κακοήθειας στους ασθενείς των μελετών που ανασκοπήθηκαν είχε τεθεί στις δεκαετίες 1970 έως και στη δεκαετία του 2000. Περισσότερες από μισές από τις μελέτες του δείγματος είχαν επιλέξει ασθενείς από μητρώα ασθενών (κυρίως, μητρώα κακοήθων νεοπλασματικών νοσημάτων) ενώ σχεδόν το 50% των επιλεγμένων μελετών επέλεξαν μάρτυρες οι οποίοι ήταν αντιπροσωπευτικοί του πληθυσμού από τον οποίο προήλθαν οι ασθενείς στις αντίστοιχες μελέτες. Σχεδόν το 50% των μελετών είχαν διεξαχθεί σε χώρες της Ευρώπης, 5 μελέτες είχαν διεξαχθεί στην Αμερικάνικη Ήπειρο ενώ οι υπόλοιπες είχαν διεξαχθεί στην Ιαπωνία και σε χώρες των ευρύτερων περιοχών του Ειρηνικού Ωκεανού και της Ασιατικής Ηπείρου. Οι πλέον συχνοί ιστολογικοί τύποι καρκίνου του θυρεοειδούς οι οποίοι καταγράφηκαν στις επιλεγμένες μελέτες ήταν αυτοί του θηλώδους και του

θυλακιώδους ιστολογικών τύπων.

Η ποιότητα των μελετών αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa scale) (Wells GA, 2009). Συνοπτικά, η αξιολόγηση των μελετών μέσω της κλίμακας κυμάνθηκε μεταξύ 4 έως 9, ενώ οι περισσότερες μελέτες έλαβαν βαθμολογία μεταξύ 5 και 8. Για 7 από τις μελέτες που αξιολογήθηκαν διαπιστώθηκε η πιθανότητα ύπαρξης μεροληψίας στην επιλογή των ασθενών ή/και των μαρτύρων ενώ σχετικά με την καταγραφή της έκθεσης στους υπό έρευνα αιτιολογικούς παράγοντες, σε ένα μικρό αριθμό μελετών μόνο υιοθετήθηκε δομημέμη συνέντευξη με τους συμμετέχοντες με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων που επέτρεπαν την αξιολόγηση της έκθεσης χωρίς να γίνει γνωστό στον ερευνητή η κατάσταση του συμμετέχοντα σχετικά με το εάν είναι ασθενής ή μάρτυρας.

Σχετικά με το κάπνισμα, και χωρίς να εφαρμοσθεί προσαρμογή για τη χρήση οινοπνεύματος, παρατηρήθηκε μέτριου βαθμού ετερογένεια η οποία μειώθηκε μετά τον αποκλεισμό από την ανάλυση μιας μελέτης με μεγάλη ανακρίβεια στον υπολογισμό της συσχέτισης καρκίνου με το κάπνισμα (μελέτη με πολύ ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης της μέσης τιμής της συσχέτισης). Σχετικά με τη διακύμανση της μέσης τιμής της συσχέτισης καρκίνου του θυρεοειδούς και καπνίσματος η οποία παρατηρήθηκε κατά την ανάλυση, 45% αποδόθηκε σε ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Η μέση τιμή του συνολικού λόγου των πιθανοτήτων όπως υπολογίσθηκε ήταν 0,78 (95% CI: 0,70–0,88) ενδεικτική αρνητικής συσχέτισης της εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς με το κάπνισμα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Έπειτα από ανάλυση προσαρμοσμένη για την κατανάλωση οινοπνεύματος, η συνολική ετερογένεια μειώθηκε ενώ, ποσοστό 21% της διακύμανσης της μέσης τιμής της συσχέτισης καρκίνου του θυρεοειδούς και καπνίσματος αποδόθηκε σε ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Η μέση τιμή του συνολικού λόγου των πιθανοτήτων προσαρμοσμένη για κατανάλωση οινοπνεύματος υπολογίσθηκε 0,81 (95% CI: 0,72–0,92) ενδεικτική αρνητικής συσχέτισης η οποία παραμένει στατιστικά σημαντική. Σε αυτή την περίπτωση, το διάστημα πρόγνωσης (prediction interval) εκτεινόταν μόλις πάνω από τη μέση τιμή ενδεικτικό της ισχυρής αρνητικής συσχέτισης αλλά και της πιθανότητας υπολογισμού θετικής συσχέτισης μεταξύ

καρκίνου του θυρεοειδούς και καπνίσματος σε μελλοντικές μελέτες αντίστοιχου σχεδιασμού. Σε ανάλυση ευαισθησίας δύο παραγόντων (αυτού του επιπολασμού της κατανάλωσης οινοπνεύματος σε καπνιστές και σε μη-καπνιστές και αυτού της συσχέτισης της κατανάλωσης οινοπνεύματος και καρκίνου του θυρεοειδούς) η συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του θυρεοειδούς και καπνίσματος προσαρμοσμένης για κατανάλωση οινοπνεύματος παραμένει αρνητική και σε στατιστικά σηματικό επίπεδο σε όλα τα σενάρια για τα οποία τελέσθηκε η ανάλυση (μοντέλο random effects).

Σχετικά με την κατανάλωση οινοπνεύματος, και χωρίς να εφαρμοσθεί προσαρμογή για τη χρήση καπνού, παρατηρήθηκε μεγάλου βαθμού ετερογένεια για 13 μελέτες οι οποίες ερεύνησαν τη συσχέτιση κατανάλωσης οινοπνεύματος και εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς. Σχετικά με τη διακύμανση της μέσης τιμής της συσχέτισης καρκίνου του θυρεοειδούς και κατανάλωσης οινοπνεύματος η οποία παρατηρήθηκε κατά την ανάλυση, 67% αποδόθηκε σε ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Η μεγάλου βαθμού ετερογένεια η οποία παρατηρήθηκε κατά την ανάλυση παρέμεινε και μετά τον αποκλεισμό από την ανάλυση μιας μελέτης με μεγάλη ανακρίβεια στον υπολογισμό της συσχέτισης καρκίνου του θυρεοειδούς με την κατανάλωση οινοπνεύματος (μελέτη με πολύ ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης). Η μέση τιμή του συνολικού λόγου των πιθανοτήτων όπως υπολογίσθηκε ήταν 0,79 (95% CI: 0,66–0,96) ενδεικτική αρνητικής συσχέτισης της εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς με την κατανάλωση οινοπνεύματος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Έπειτα από ανάλυση προσαρμοσμένη για τη χρήση καπνού, η συνολική ετερογένεια μειώθηκε ενώ, ποσοστό 43,7% της διακύμανσης της μέσης τιμής της συσχέτισης καρκίνου του θυρεοειδούς με την κατανάλωση οινοπνεύματος αποδόθηκε σε ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Η μέση τιμή του συνολικού λόγου των πιθανοτήτων προσαρμοσμένη για χρήση καπνού υπολογίσθηκε 0,83 (95% CI: 0,69–1,01) ενδεικτική αρνητικής συσχέτισης η οποία όμως οριακά προκύπτει στατιστικά μη σημαντική. Σε ανάλυση ευαισθησίας δύο παραγόντων (αυτού του επιπολασμού του καπνίσματος σε καταναλωτές και σε μη-καταναλωτές οινοπνεύματος και αυτού της συσχέτισης της χρήσης καπνού και καρκίνου του θυρεοειδούς) η συσχέτιση

μεταξύ καρκίνου του θυρεοειδούς και κατανάλωσης οινοπνεύματος προσαρμοσμένης για χρήση καπνού παραμένει αρνητική. Εντούτοις η αρνητική αυτή συσχέτιση προκύπτει στατιστικά μη σημαντική σε περιπτώσεις όπου η αρνητική συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του θυρεοειδούς και καπνίσματος είναι ισχυρή (μοντέλο random effects).

Ανάλυση ευαισθησίας βασισμένη στη βαθμολογία εκτίμησης ποιότητας των μελετών κατά την κλίμακα Newcastle-Ottawa δεν οδήγησε σε μεταβολή των αποτελεσμάτων μέσης τιμής του λόγου των πιθανοτήτων (μη προσαρμοσμένη ανάλυση) για τη συσχέτιση καπνίσματος και κατανάλωσης οινοπνεύματος με καρκίνο του θυρεοειδούς. Συγκεκριμένα, μετά από εξαίρεση από την ανάλυση πέντε μελετών με βαθμολογία ποιότητας 5 ή χαμηλότερη στην κλίμακα Newcastle-Ottawa η μέση τιμή του λόγου των πιθανοτήτων της συχέτισης τόσο του καπνίσματος όσο και της κατανάλωσης οινοπνεύματος με την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, ενώ σημαντική μεταβολή δεν προέκυψε και για τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Για την ανάλυση του καπνίσματος, η διακύμανση της μέσης τιμής του λόγου των πιθανοτήτων που αποδίδεται σε ετερογένεια μεταξύ των μελετών μειώθηκε σε χαμηλό επίπεδο ενώ σχετικά με την κατανάλωση οινοπνεύματος παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα παρά την παρατηρούμενη μείωση της. Ανάλυση η οποία πραγματοποιήθηκε για την διερεύνηση του βαθμού διακύμανσης της μέσης τιμής της συσχέτισης ανάλογα με χαρακτηριστικά των μελετών κατέδειξε πιθανή συσχέτιση της μεταβολής της μέσης τιμής της συσχέτισης καπνίσματος με καρκίνο του θυρεοειδούς με τη μεταβολή της γεωγραφικής περιοχής της προέλευσης των συμμετεχόντων ασθενών. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός μελετών (πχ, μόνο δύο μελέτες διεξήχθησαν στο Νότιο ημισφαίριο) πιθανά δεν προσδίδει υψηλή ισχύ στους υπολογισμούς και στα αποτελέσματα που προέκυψαν.

Ανάλυση για μεροληψία δημοσίευσης (Egger M, 1997) ανέδειξε πιθανή μεροληψία σχετικά με τη συσχέτιση καπνίσματος και καρκίνου του θυρεοειδούς όπου, από μελέτες με μικρό σχετικά δείγμα συμμετεχόντων φαίνεται πιο συχνά να προκύπτει περισσότερο ισχυρή αρνητική συσχέτιση σε σύγκριση με τα αποτελέσματα συσχέτισης που προκύπτουν από μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων. Είναι χαρακτηριστικό ότι, η παρουσία

επίδρασης μελετών με μικρό δείγμα φαίνεται να ενισχύεται από συγκεκριμένες συνθήκες ανάλυσης που τηρούνται όπως, η εισαγωγή στην ανάλυση περισσότερων των 10 μελετών όπου από τουλάχιστο μία από αυτές προέκυψε στατιστικά σημαντική τιμή συσχέτισης της έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα με την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς, η ετερογένεια των μελετών όπου ήταν στατιστικά μη σηματική, το ποσοστό της διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών συσχέτισης που προέκυψαν στις διάφορες μελέτες που δεν αποδίδεται σε σφάλμα δειγματοληψίας (όπως υπολογίσθηκε με το I^2 ήταν κάτω του 50%) ενώ ο λόγος μεταξύ της μέγιστης με την ελάχιστη τιμή των τιμών της διακύμανσης που παρατηρήθηκαν στις διάφορες μελέτες ήταν μεγαλύτερος του 4. Αντίθετα, πιθανότητα επίδρασης μικρού δείγματος μελετών δεν φαίνεται να προκύπτει για την περίπτωση της συσχέτισης κατανάλωσης οινοπνεύματος με την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς.

Σε αυτή την ανάλυση ανασκόπησης, η συσχέτιση καρκίνου του θυρεοειδούς με χρήση καπνού σε σχέση με τη μη χρήση ήταν αρνητική και στατιστικά σημαντική για 5 από τις 20 μελέτες που αναλύθηκαν. Για 11 από τις 20 μελέτες που αναλύθηκαν, η συσχέτιση ήταν αρνητική αλλά το διάστημα εμπιστοσύνης ήταν ενδεικτικό μη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης. Σε 3 μελέτες η συσχέτιση προέκυψε θετική αλλά μη στατιστικά σημαντική ενώ σε 1 μελέτη η θετική προκύπτουσα συσχέτιση υπολογίσθηκε στατιστικά σημαντική. Σχετικά με την κατανάλωση οινοπνεύματος, 4 μελέτες από τις 13 που αναλύθηκαν έδειξαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον καρκίνο του θυρεοειδούς, σε 6 μελέτες η αρνητική συσχέτιση προέκυψε στατιστικά μη σημαντική, 2 μελέτες έδειξαν μη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ενώ σε 1 μελέτη η συσχέτιση υπολογίσθηκε θετική και στατιστικά σημαντική.

Η αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με τον καρκίνο του θυρεοειδούς όπως προκύπτει από τη συνολική ανάλυση των μελετών και το συνολικό λόγο των πιθανοτήτων παρέμεινε αρνητική και μετά από προσαρμογή των υπολογισμών για την κατανάλωση οινοπνεύματος. Αντίθετα, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης οινοπνεύματος και καρκίνου του θυρεοειδούς όπως υπολογίσθημε με το συνολικό λόγο των πιθανοτήτων παραμένει αρνητική

μετά από προσαρμογή για κάπνισμα αλλά προέκυψε οριακά μη στατιστικά σημαντική με το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από τη μέση τιμή να υπερβαίνει οριακά τη μέση τιμή 1. Είναι χαρακτηριστικό στις αναλύσεις ότι, μεγάλο μέρος την υπάρχουσας ετερογένειας μεταξύ των μελετών μειώνεται μετά από προσαρμοσμένη ανάλυση για τη χρήση καπνού ή την κατανάλωση οινοπνεύματος γεγονός που υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο των δύο αυτών παραγόντων ως συγχυτικοί παράγοντες.

Επιπλέον, η ανάλυση αυτή πιθανά αναδεικνύει την επίδραση του μικρού δείγματος μελετών στο αποτέλεσμα ειδικά για την περίπτωση της συσχέτιση του καπνίσματος. Ανάλυση της συσχέτισης των τιμών σταθερού σφάλματος με τα χαρακτηριστικά των μελετών ανέδειξε ότι, μελέτες με μικρό δείγμα είναι περισσότερο πιθανό να έχουν επιλέξει συμμετέχοντες μάρτυρες από πηγές οι οποίες δεν είναι αντιπροσωπευτικές του πληθυσμού από τον οποίο προέκυψαν οι ασθενείς (πχ, νοσοκομεία) αντίθετα με μελέτες μεγαλύτερου δείγματος. Επίσης, μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων φαίνεται να επιλέγουν ασθενείς από μητρώα ασθενών ή ασθενειών αντίθετα με μελέτες μικρότερου δείγματος.

Η ανάλυση ανασκόπησης αυτή δεν είναι αμοιρη περιορισμών. Ο βαθμός έκθεσης στους αιτιολογικούς παράγοντες υπό διερεύνηση περιορίσθηκε μόνο σε «έκθεση» και «μη έκθεση», επομένως δε λήφθηκε υπόψη ο βαθμός έντασης της έκθεσης στους παράγοντες αυτούς με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατό να προσδιορισθεί η οποιαδήποτε πιθανή μεταβολή της συσχέτισης με τον καρκίνο του θυρεοειδούς η οποία ενδέχεται να ακολουθεί τη μεταβολή στον βαθμό έντασης της έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα. Επιπρόσθετα, οι μελέτες οι οποίες συμπεριέλαβαν δείγμα μαρτύρων που προέρχονταν από νοσοκομεία δεν ανέφεραν λεπτομέρειες σχετικά με τις αιτίες της νοσηλείας ή τις πηγές λήψης των πληροφοριών με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η εκτίμηση πιθανής συσχέτισης της αιτίας της νοσηλείας με τους αιτιολογικούς παράγοντες υπό διερεύνηση. Ακόμη, η ανάλυση δεν συμπεριέλαβε μελέτες με σχεδιασμό εκτός αυτού των ασθενών-μαρτύρων, δεν ερεύνησε άλλες βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων εκτός από δύο και δεν συμπεριέλαβε πληροφορίες από μη δημοσιευμένες μελέτες με αποτέλεσμα ενδεχόμενα σημαντικό τμήμα πληροφορίας να μην

αναλύθηκε. Η ανάλυση αυτή εφάρμοσε στατιστικές τεχνικές για ανάλυση της συσχέτισης των αιτιολογικών παραγόντων με τον καρκίνο του θυρεοειδούς προσαρμοσμένη για σημαντικούς παράγοντες με πληροφορίες από άλλες μελέτες οι οποίες δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. Συγκεκριμένα, εκτιμήσεις για τη συσχέτιση του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνεύματος με τον καρκίνο του θυρεοειδούς εντός των επιπέδων έκθεσης στους υπο διερεύνηση αιτιολογικούς παράγοντες ελήφθησαν από προηγούμενη ανάλυση ανασκόπησης μελετών ασθενών-μαρτύρων η οποία είχε δημοσιευθεί δέκα έτη πριν και είχε συμπεριλάβει δεκατέσσερις μελέτες. Έτσι, βασική υπόθεση για την παρούσα ανάλυση ανασκόπησης που υιοθετήθηκε είναι ότι, η συσχέτιση του αιτιολογικού παράγοντα με την ασθένεια στο βασικό επίπεδο αναφοράς έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα αντιπροσωπεύεται επαρκώς από την αντίστοιχη μέση τιμή της συσχέτισης που εκτιμήθηκε στην ανάλυση ανασκόπησης των 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων. Δηλαδή, υιοθετήθηκε η υπόθεση ότι, για κάθε μελέτη που αναλύθηκε στην παρούσα ανάλυση ανασκόπησης, η συσχέτιση του κάθε συγχυτικού παράγοντα με τον καρκίνο του θυρεοειδούς στο βασικό επίπεδο έκθεσης (σε υποκείμενα που αναφέρουν ότι δεν έχουν εκτεθεί ποτέ στον αιτιολογικό παράγοντα) αντιπροσωπεύεται επαρκώς από τη μέση τιμή της αντίστοιχης συσχέτισης όπως αυτή υπολογίσθηκε στην ανάλυση ανασκόπησης των 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων. Επιπλέον, εκτιμήσεις σχετικά με τη συσχέτιση συγχυτικών παραγόντων με τους αιτιολογικούς παράγοντες υπό διερεύνηση στην παρούσα ανάλυση στον πληθυσμό από τον οποίον προήλθαν οι ασθενείς ελήφθησαν από διαφορετικές πηγές και συγκεκριμένα: για τον επιπολασμό της κατανάλωσης οινοπνεύματος σε καπνιστές και μη καπνιστές σχετικές εκτιμήσεις ελήφθησαν από την ανάλυσης ανασκόπησης των 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων σχετικά με τη συσχέτιση καπνίσματος, κατανάλωσης οινοπνεύματος και διαιτητικών παραγόντων με τον καρκίνο του θυρεοειδούς, υιοθετώντας με τον τρόπο αυτό στην ανάλυση την υπόθεση ότι, ο υποτιθέμενος πληθυσμός από τον οποίο προήλθαν οι ασθενείς στην ανάλυση ανασκόπησης των 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων ομοιάζει στα χαρακτηριστικά του με τον κάθε πληθυσμό από τον οποίον έχουν προέλθει οι ασθενείς σε κάθε μια μελέτη

ξεχωριστά που περιελήφθηκε στην παρούσα ανάλυση ανασκόπησης. Για τον επιπολασμό του καπνίσματος σε υποκείμενα που καταναλώνουν οινόπνευμα όπως και σε αυτούς που δεν καταναλώνουν οινόπνευμα εκτιμήσεις έχουν ληφθεί από τη μελέτη του National Institutes of Health (NIH) (Meinhold CL at al, 2009), υιοθετώντας με τον τρόπο αυτό στην ανάλυση την υπόθεση ότι, ο πληθυσμός της μελέτης αυτής αντιπροσωπεύει επαρκώς τον κάθε πληθυσμό από τον οποίον έχουν προέλθει οι ασθενείς σε κάθε μια μελέτη ξεχωριστά που περιελήφθηκε στην παρούσα ανάλυση ανασκόπησης. Επιπρόσθετα, οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό των αιτιολογικών παραγόντων όπως και αυτές για τη συσχέτιση των συγχυτικών παραγόντων με τον καρκίνο του θυρεοειδούς εφαρμόσθηκαν ομοιογενώς σε διάφορους υποπληθυσμούς ασθενών ή και μαρτύρων οι οποίοι προσδιορίζονται από διάφορα χαρακτηριστικά όπως, το φύλο ή η ηλικία (επομένως σε διάφορες ηλικιακές υποομάδες ή υποομάδες διαφορετικών φύλων) υιοθετώντας την υπόθεση της ομοιογένειας των συσχετίσεων μεταξύ των συγχυτικών παραγόντων με τους αιτιολογικούς παράγοντες όπως και αυτών των συγχυτικών παραγόντων με τον καρκίνο του θυρεοειδούς σε όλους τους υποπληθυσμούς οι οποίοι προσδιορίζονται από τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Παρόλους τους παραπάνω περιορισμούς, οι εκτιμήσεις των συσχετίσεων των αιτιολογικών παραγόντων υπό διερεύνηση με τον καρκίνο του θυρεοειοδούς φαίνεται να παραμένει τόσο σε ένταση όσο και σε κατεύθυνση σε διάφορα σενάρια που εξετάσθηκαν σε ανάλυση ευαισθησίας δύο παραγόντων. Τέλος, εκτός από την επίδραση του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνεύματος ως συγχυτικοί παράγοντες στην πρόκληση καρκίνου του θυρεοειδούς, η παρούσα ανάλυσης ανασκόπησης δεν αναλύει την επίδραση των αιτιολογικών παραγόντων υπό διερεύνηση στην πρόκληση καρκίνου του θυρεοειδούς προσαρμοσμένη για την ταυτόχρονη επίδραση άλλων πιθανών συγχυτικών παραγόντων ενώ δεν αναλύεται η επίδραση των αιτιολογικών παραγόντων υπό διερεύνηση στην πρόκληση διαφορετικών ιστολογικών υποτύπων καρκίνου του θυρεοειδούς ή υποτύπων με διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα δεδομένης της έλλειψης αναφοράς αντίστοιχων δεδομένων στις μελέτες που περιελήφθηκαν στην ανασκόπηση τα οποία θα επέτρεπαν κατάλληλες αναλύσεις. Εντούτοις, διαφορές στην συσχέτιση των αιτιολογικών παραγόντων

υπό διερεύνηση με τον καρκίνο του θυρεοειδούς δεν ήταν εμφανής μεταξύ υποτύπων της ασθένειας, αυτών του θηλώδους και του θηλακιώδους καρκινώματος, όπως υπολογίσθηκε στην ανάλυση ανασκόπησης των 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων (Mack WJ, 2003) ενώ, στην παρούσα ανάλυση ανασκόπησης, ποσοστό 80% του συνολικού αριθμού ασθενών στοιχεία των οποίων αναλύθηκαν έφεραν ιστολογική διάγνωση καρκίνου του θυρεοειδούς αυτού του θηλώδους καρκινώματος, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει τουλάχιστο την αρνητική συσχέτιση των αιτιολογικών παραγόντων υπό διερεύνηση στον συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο καρκίνου. Συμπερασματικά, η παρούσα ανάλυση ανασκόπησης αναδεικνύει «μη μηδενική», αρνητική συσχέτιση καπνίσματος ή κατανάλωσης οινοπνεύματος με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα σε σύγκριση με τη μη χρήση καπνού ή τη μη κατανάλωση οινοπνεύματος αντίστοιχα.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός της ανάδειξης αρνητικής συσχέτισης του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνεύματος με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα και από προοπτικές μελέτες παρατήρησης. Ενδεικτικά, αναφέρονται τα αποτελέσματα συγκεντρωτικής ανάλυσης ατομικών δεδομένων ασθενών από πέντε προοπτικές μελέτες παρατήρησης που διεξήχθησαν στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.) και που δημοσιεύθηκε πρόσφατα στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία (Kitahara GM et al, 2012). Στις Η.Π.Α. η επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς παρουσίασε δραματική αύξηση ιδιαίτερα στη δεκαετία του 2000 με μέσο ποσοστό ετήσιας αύξησης 6% σε άνδρες και 6,9% σε γυναίκες από το 1997. Η αύξηση της χρήσης ευαίσθητων μεθόδων προσυμπτωματικής ανίχνευσης αλλά και αυτών για τη διάγνωση μικρού μεγέθους, κλινικά ασυμπτωματικών καρκινωμάτων φαίνεται να ευθύνεται μόνο μερικά για την παρατηρούμενη αύξηση της επίπτωσης της ασθένειας. Η συγκεντρωτική ανάλυση ανέλυσε δεδομένα ασθενών από 5 μεγάλες προοπτικές μελέτες στις Η.Π.Α. οι οποίες διεξήχθησαν από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των Η.Π.Α. σχετικά με τις διαιτητικές συνήθειες και την υγεία, τη μελέτη προσυμπτωματικής ανίχνευσης καρκίνου του προστάτη, του πνεύμονα, του παχέως εντέρου και των ωοθηκών, τη μελέτη για τον καρκίνο του μαστού, τη μελέτη υγείας του αγροτικού

πληθυσμού και τη μελέτη σε τεχνικούς ακτινολογικών εργαστηρίων. Οι συμμετέχοντες επιλέχθησαν από διάφορες ομάδες συμμετεχόντων στις προαναφερθείσες μελέτες οι οποίοι συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια συμπεριφορών που σχετίζονται με την υγεία αλλά και ερωτηματολόγια διαιτητικών συνηθειών κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης, παρακολουθήθηκαν επαρκώς κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης στην κάθε μια από τις μελέτες, δεν είχαν ιστορικό κακοήθους νεοπλάσματος εκτός από μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος και είχαν αναφέρει επαρκείς πληροφορίες για την ημερομηνία της διάγνωσης του καρκίνου στο θυρεοειδή όπως και πληροφορίες σχετικά με το κάπνισμα και την κατανάλωση οινοπνεύματος. Η περίοδος παρακολούθησης ολοκληρωνόταν κατά τη χρονική στιγμή διάγνωσης καρκίνου (εκτός του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος) ή την ημερομηνία θανάτου του υποκειμένου ή την τελευταία ημερομηνία παρακολούθησης του υποκειμένου ή κάποια άλλη ημερομηνία διακοπής της συμμετοχής του υποκειμένου στην εκάστοτε μελέτη. Ως ασθενής θεωρήθηκε κάθε συμμετέχοντας κατά την πρώτη διάγνωση πρωτοπαθούς καρκίνου στο θυρεοειδή στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Πληροφορίες για τη διάγνωση του καρκίνου αντλήθηκαν από αυτούσιες αναφορές των συμμετεχόντων οι οποίες επιβεβαιώθηκαν από δεδομένα ιατρικών φακέλων, από δεδομένα μητρώων κακοήθων νεοπλασματικών ασθενειών, πληροφορίες πιστοποιητικών θανάτων ή και του Εθνικού Δείκτη Θνησιμότητας. Συνδυάζοντας δεδομένα από ιατρικούς φακέλους αλλά και φακέλους ιστολογικών διαγνώσεων με δεδομένα από μητρώα κακοήθων νεοπλασματικών ασθενειών επετεύχθη ιστολογική κατηγοριοποίηση των περιστατικών καρκίνου που συμπεριελήφθησαν σύμφωνα με αντίστοιχους κωδικούς από την τρίτη αναθέωρηση του Διεθνούς Συστήματος Κατηγοριοποίησης Ασθενειών για την Ογκολογία. Οι ιστολογικοί τύποι που κατηγοριοποιήθηκαν ήταν αυτοί του θηλώδους καρκινώματος, του θηλακιώδους καρκινώματος, του αναπλαστικού τύπου καρκινώματος και του μυελοειδούς τύπου καρκινώματος. Εφαρμόζοντας το κατά Cox υπόδειγμα αναλογικού κινδύνου υπολογίσθηκε ο λόγος κινδύνου και το συσχετιζόμενο διάστημα εμπιστοσύνης 95% για την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή. Όλα τα υποδείγματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης

προσάρμοσαν τις αναλύσεις για παράγοντες όπως αυτοί του φύλου, του επιπέδου εκπαίδευσης, της φυλής, της οικογενειακής κατάστασης, του δείκτη μάζας σώματος, της χρήσης καπνού και της συνήθους κατανάλωσης οινοπνεύματος στους τελευταίους δώδεκα μήνες.

Στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (διάμεσος διάρκεια παρακολούθησης 10 έτη, πληθυσμός 746.097 συμμετέχοντες) προέκυψαν 1003 περιστατικά πρώτης διάγνωσης πρωτοπαθούς καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα με ποσοστό 79% θηλώδους ιστολογικού τύπου ακολουθούμενο από αυτό του θυλακιώδους τύπου που αντιπροσώπευε το 16% των περιστατικών που καταγράφησαν. Καταγράφηκε θετική συσχέτιση καπνίσματος και κατανάλωσης οινοπνεύματος δεδομένου του επιπολασμού της κατανάλωσης οινοπνεύματος 78% σε συμμετέχοντες που ανέφεραν χρήση καπνού σε σύγκριση με αντίστοιχο ποσοστό επιπολασμού 58% σε συμμετέχοντες που ανέφεραν καμία χρήση καπνού.

Σε σύγκριση με συμμετέχοντες ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ, οι ασθενείς που ανέφεραν ότι κάνουν χρήση καπνού εμφάνισαν σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή κατά 32% (HR 68, 95% CI: 0,55-0,85). Αντίστοιχη μείωση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών που ανέφεραν ότι έχουν διακόψει το κάπνισμα και αυτών που ανέφεραν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Η παρατηρούμενη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της ασθένειας εντοπίσθηκε και σε όλες τις μελέτες ξεχωριστά ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση με άλλους παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης, δείκτης μάζας σώματος ή ιστολογικός τύπος παρά το γεγονός ότι η μέση τιμή του σχετικού κινδύνου υπολογίσθηκε διαφορετική μεταξύ των διαφόρων ιστολογικών τύπων (0.40 για τον ιστολογικό τύπο του μυελοειδούς καρκίνου με διάστημα εμπιστοσύνης 95% το οποίο υπερβαίνει τη μέση τιμή 1 και 1,77 για τον ιστολογικό τύπο του αναπλαστικού καρκνώματος με ιδιαίτερα ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης 95%) πιθανά εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών που αναλύθηκαν. Επιπλέον, στατιστική σημαντικότητα στην εκτίμηση του σχετικού κινδύνου παρατηρήθηκε μόνο για τις γυναίκες άνω των 60 ετών στην αρχική εκτίμηση, για

γυναίκες με επίπεδο εκπαίδευσης μεγαλύτερο της μέσης εκπαίδευσης και για θηλώδη ιστολογικό τύπο. Τέλος, υπήρξαν ενδείξεις για μεγαλύτερη μείωση του σχετικού κινδύνου σε ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια, ένταση ή ποσότητα στη χρήση καπνού όπως και μικρότερη μείωση του σχετικού κινδύνου μετά από μεγαλύτερη διάρκεια διακοπής του καπνίσματος σε ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει το κάπνισμα.

Σχετικά με την κατανάλωση οινοπνεύματος παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (μείωση κατά 28% σε συμμετέχοντες που ανέφεραν κατανάλωση 7 ή περισσότερων οινπνευματωδών ποτών (βασικών μερίδων) εβδομαδιαίως σε σύγκριση με μηδενική κατανάλωση οινοπνεύματος. Η ετερογένεια βρέθηκε σημαντική αλλά μετά τον αποκλεισμό μιας ομάδας συμμετεχόντων από μια μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών η ετερογένεια προέκυψε μικρή και μη σημαντική. Η αρνητική συσχέτιση ήταν ισχυρότερη για τον θηλώδη συγκριτικά με τον θυλακιώδη ιστολογικό τύπο ενώ υπολογίσθηκε μη στατιστικά σηματική για τον μυελοειδή και τον αναπλαστικό τύπο αλλά πιθανόν αυτό να οφείλεται στο μικρό αριθμό ασθενών που αναλύθηκε όπως υποδεικνύει το ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης 95% και για τους δύο ιστολογικούς τύπους.

Εξετάσθηκε επίσης η πιθανή συνδυαστική επίδραση του καπνίσματος με την κατανάλωση οινοπνεύματος σε σύγκριση με τη μη χρήση καπνού και τη μη κατανάλωση οινοπνεύματος. Η μείωση του σχετικού κινδύνου υπολογίσθηκε σε 36% με διάστημα εμπιστοσύνης το οποίο δεν υπερβαίνει τη μέση τιμή αναδεικνύοντας πιθανή συνεργιστική επίδραση των δύο αυτών παραγόντων

Είναι ενδιαφέρον το εύρημα ότι, η αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής από τη δεκαετία του 1980 και μετέπειτα προέκυψε μετά την μείωση του επιπολασμού του καπνίσματος που παρατηρήθηκε μετά τη δεκαετία του 1960, δηλαδή έπειτα από ένα χρονικό διάστημα 10-20 ετών (Kitahara GM et al, 2012). Ανάλογα, η αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα ακολούθησε μια μείωση της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών που καταγράφηκε μεταξύ των ετών 1982 έως 1998 αν και το χρονικό μεσοδιάστημα δεν ήταν ανάλογο με αυτό της περίπτωσης του

καπνίσματος. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι, η παρατηρούμενη αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις μελέτες από τις οποίες τα δεδομένα αναλύθηκαν, ήταν ισχυρότερη σε συμμετέχοντες που δεν έκαναν κατανάλωση οινοπνεύματος, ήταν ισχυρότερη σε συμμετέχοντες με μεγαλύτερη ένταση και διάρκεια καπνίσματος όπως και σε συμμετέχοντες οι οποίοι διέκοψαν του κάπνισμα πρόσφατα. Αντίστοιχα, η αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης οινπνεύματος με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα ήταν περισσότερη ισχυρή σε συμμετέχοντες που δεν κάπνιζαν. Τέλος, η αρνητική συσχέτιση ήταν περισσότερο εμφανής για τον θηλώδη ιστολογικό τύπο σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους.

Αξίζει να αναφερθεί η σταθερότητα της παρατήρησης της αρνητικής συσχέτισης καπνίσματος ή κατανάλωσης οινοπνεύματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα, εύρημα το οποίο προέκυψε και στην ανάλυση δεδομένων των 5 μεγάλων προοπτικών μελετών παρατήρησης στις Η.Π.Α. που αναλύθηκε πιο πάνω. Όμοια με τα ευρήματα της ανάλυσης ανασκόπησης μελετών ασθενών-μαρτύρων που προαναφέρθηκαν, παλαιότερη ανασκόπηση 14 μελετών σχεδιασμού ασθενών-μαρτύρων (Negri E at al, 1999) κατέληξε σε ανάλογο συμπέρασμα: η χρήση καπνού συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς κατά 40% και σε μικρότερου επιπέδου μείωση του κινδύνου σε συμμετέχοντες που ανέφεραν κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών. Και σε αυτή την ανάλυση ανασκόπησης η αρνητική συσχέτιση ήταν σταθερό εύρημα των μελετών που αναλύθηκαν ιδιαίτερα στην περίπτωση των μελετών που διερευνούσαν τη συσχέτιση καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι, σε σύγκριση με τις αναλύσεις μελετών τύπου ασθενών-μαρτύρων, η ανάλυση των προοπτικών μελετών δεν περιορίζεται από μεροληψία επιλογής ή ανάκλησης πληροφοριών ενώ εγγυάται της χρονικής συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης στους αιτιολογικούς παράγοντες και της διάγνωσης της νόσου η οποία έπεται.

Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στις μελέτες ανασκόπησης που αναφέρθηκαν τόσο σχετικά με το κάπνισμα όσο και την κατανάλωση

οινοπνεύματος φαίνεται να αναδεικνύουν αρνητική συσχέτιση της χρήσης και της κατανάλωσης αντίστοιχα των συγκεκριμένων παραγόντων με την εμφάνιση καρκίνου στον θυρεοειδή αδένα (ακόμη κι αν η αρνητική συσχέτιση σε πολλές από αυτές δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική), ο ρόλος προτεινόμενων βιολογικών μηχανισμών οι οποίοι ενδέχεται να εμπλέκονται στην παθογενετική διαδικασία πιθανολογείται μόνο χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί. Συγκεκριμένα, έχει προταθεί ο ρόλος τριών πιθανών βιολογικών μηχανισμών (Mack WJ, 2003): ο πρώτος αφορά στη συσχέτιση της θυρεοειοδοτρόπου ορμόνης (TSH) που διεγείρει την παραγωγή θυροξίνης και του καπνίσματος δεδομένου του υποθετικού ρόλου αυξημένων επιπέδων της TSH στην πρόκληση καρκίνου του θυρεοειδούς. Πληθυσμιακές μελέτες (Eden S, et al, 1984, Christensen SB et al 1984, Fisher CL et al 1997) που έχουν διεξαχθεί στις Η.Π.Α. και στη Νορβηγία αναδεικνύουν χαμηλότερα επίπεδα TSH σε καπνιστές, άνδρες και γυναίκες, σε σύγκριση με μη καπνιστές ή καπνιστές που έχουν διακόψει ενώ άλλες δείχνουν υψηλότερα επίπεδα TSH σε περιόδους διακοπής καπνίσματος σε σύγκριση με περιόδους χρήσης καπνού. Στις μελέτες αυτές η συγκέντρωση της TSH παρουσιάζει μικρές διαφορές σε καπνιστές σε σύγκριση με μη καπνιστές όμως οι διαφορές αυτές βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές και παρουσιάζονται ανεξάρτητα από τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται. Σε μερικές από τις μελέτες αυτές τα χαμηλότερα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στους καπνιστές συνοδεύονταν και από υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης ή/και ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης. Είναι αξιοσημείωτο ότι, τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης σε καπνιστές που έχουν διακόψει αυξάνονται προοδευτικά με την αύξηση από το χρονικό σημείο διακοπής του καπνίσματος πλησιάζοντας τα επίπεδα των μη καπνιστών εντός 8-10 ετών από τη διακοπή σε γυναίκες και μετά τα 18 έτη από τη διακοπή σε άνδρες. Τέλος, σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αξίζει να αναφερθεί το εύρημα σε μελέτες των μειωμένων επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης που βρέθηκαν σε παθητικούς καπνιστές. Ο παθοβιολογικός μηχανισμός ο οποίος ενδέχεται να εμπλέκεται στην επίδραση του καπνίσματος στα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης δεν είναι γνωστός με επάρκεια. Η

μείωση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης ενδέχεται να είναι δευτερογενής της αύξησης των επιπέδων της ελεύθερης θυροξίνης και της ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης που προκαλούνται από την ακόμη και βραχύχρονη έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μέσω βιολογικών μονοπατιών ανεξάρτητων από την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη ή και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στο σημείο αυτό είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί η μη συσχέτιση καπνίσματος και υποκλινικού ή εμφανούς κλινικά υποθυρεοειδισμού όπως έχει αναδειχθεί σε διάφορες μελέτες. Τέθηκε η υπόθεση της προστατευτικής επίδρασης του καπνίσματος στην ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας γεγονός το οποίο ενισχύεται από ευρήματα μελετών σύμφωνα με τα οποία οι καπνίζοντες παρουσιάζουν μικρότερα επίπεδα αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων σε συμμετέχοντες οι οποίοι διέκοψαν το κάπνισμα στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ενώ συμμετέχοντες ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα βρέθηκαν να διακόπτουν το κάπνισμα συχνότερα. Εντούτοις, ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας με τη διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να είναι παροδικός. Η προστατευτική επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας φαίνεται να συσχετίζεται με ενεργοποίηση νικοτινικών υποδοχέων σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (CD4+, δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα) μεταβάλλοντας την ανοσολογική απάντηση από Th1 και Th17 σε Th2. Επιπρόσθετο εύρημα μελετών που ενισχύει την άποψη της επίδρασης του καπνίσματος στα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αποτελεί αυτό της θετικής συσχέτισης του καπνίσματος με την ανάπτυξη θυρεοειδίτιδας (υπερθυρεοειδισμού) Graves όπως και οφθαλμοπάθειας σχεδόν δυο φορές υψηλότερα σε σύγκριση με τη μη χρήση καπνού. Η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπερθυρεοειδισμού Graves φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη, σχεδόν μηδενίζεται δύο χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος και φαίνεται να συσχετίζεται με Th2 ανοσολογική απάντηση η οποία πυροδοτείται από το κάπνισμα, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει τεκμηριωθεί (Wiersinga WM, 2013).

Επιπλέον, πρέπει να τονισθεί η θετική συσχέτιση καπνίσματος με την πρόκληση όζων στο θυρεοειδή αδένα, οι οποίοι αποτελούν γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα (εάν όχι προκαρκινωματώδη βλάβη) για ανάπτυξη καρκίνου στο θυρεοειδή, αλλά και αύξησης του όγκου του αδένα ιδιαίτερα σε γεωγραφικές περιοχές με έλλειψη ιωδίου (Wiersinga WM, 2013). Μελέτες σε περιοχές χαμηλού ιωδίου στη Γαλλία και τη Δανία έχουν δείξει τη θετική συσχέτιση του όγκου το θυρεοειδούς αδένα με τα επίπεδα θειοκυανικού στα ούρα αντίθετα με τη μη ανεύρεση συσχέτισης του καπνίσματος με τον όγκο του αδένα σε μελέτες που διεξήχθησαν στην περιοχή της Βαρκελώνης στην Ισπανία και στην Κωνσταντινούπολη στην Τουρκία με επαρκή πρόσληψη ιωδίου. Η θετική συσχέτιση του καπνίσματος με την ανάπτυξη μη τοξικών όζων στον θυρεοειδή έχει αναδειχθεί σε μελέτες στη Σουηδία, στην Τουρκία και στη Δανία όπου ανεδείχθη θετική συσχέτιση του καπνίσματος με τη ανάπτυξη πολυοζώδους αδένα, συσχέτιση η οποία φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Το κάπνισμα προάγει την δημιουργία και απελευθέρωση θειοκυανικού το οποίο αποτελεί προϊόν αποδόμησης του κυανιδίου που βρίσκεται στον καπνό του τσιγάρου. Το θειοκυανικό είναι ουσία η οποία είναι γνωστή για τις ιδιότητές της στην προαγωγή δημιουργίας όζων στον θυρεοειδή αδένα, στην αύξηση του όγκου του αδένα και στην αναστολή της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών μέσω ανταγωνιστικής αναστολής της πρόσληψης ιωδίου από τα κύτταρα του θυρεοειδούς. Ωστόσο, η αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένα ή και η ανάπτυξη όζων που συσχετίζονται με το κάπνισμα δεν συμβαδίζουν με την αρνητική συσχέτιση καπνίσματος και ανάπτυξης καρκίνου στο θυρεοειδή με αποτέλεσμα τελικά η επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη καρκίνου στο θυρεοειδή να μην διευκολύνεται από τις μεταβολές στο μέγεθος του αδένα που προκαλεί η χρήση καπνού.

Ένας δεύτερος μηχανισμός που προτείνεται είναι αυτός την επίδρασης του αυξημένου βάρους σώματος ή του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος στην πρόκληση καρκίνου του θυρεοειδούς ίσως μέσω της επίδρασης στεροειδικών ορμονών ή συγκεκριμένων διαιτητικών παραγόντων. Το κάπνισμα φαίνεται να συσχετίζεται με χαμηλό βάρος σώματος ή και δείκτη μάζας σώματος και μέσω αυτής της συσχέτισης να διενεργείται η αρνητική συσχέτισή του με

την εμφάνιση καρκίνου στον θυρεοειδή αδένα. Εντούτοις, ανάλυση της επίδρασης του καπνίσματος στην εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς προσαρμοσμένη για αυξημένο βάρος σώματος ή αυξημένο δείκτη μάζας σώματος δεν φάνηκε να μεταβάλλει τη συσχέτιση καπνίσματος και καρκίνου σε παλαιότερες μελέτες. Σε μια μελέτη στη Νέα Καληδονία σχεδιασμού ασθενών-μαρτύρων ανεδείχθη αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με την πρόκληση καρκίνου στο θυρεοειδή σε μια περιοχή με υψηλότερη επίπτωση της ασθένειας (Truong T et al, 2005). Το ενδιαφέρον στη μελέτη αυτή είναι ότι, σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω βρέθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση της εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή με το Δείκτη Μάζας Σώματος. Επιπλέον, σε άλλες μελέτες έχει αναδειχθεί θετική συσχέτιση του αυξημένου σωματικού βάρους με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή, συσχέτιση που ανεδείχθη και σε συγκεντρωτική ανάλυση ανασκόπησης πρωτογενών δεδομένων από προοπτικές μελέτες παρατήρησης όπου αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης της ασθένειας βρέθηκε τόσο σε αυξημένο σωματικό βάρος αλλά και σε παχυσαρκία όπως υπολογίσθηκαν με τον Δείκτη Μάζας Σώματος τόσο για το θηλώδη όσο για το θυλακιώδη ιστολογικό τύπο (Zhao ZG et al, 2012). Η συσχέτιση μεταξύ σωματικού βάρους και εμφάνισης καρκίνου στον θυρεοειδή αδένα προβάλλει ως μια από τις πιθανές ερμηνείες για την κατανόηση της αρνητικής συσχέτισης καπνίσματος και πρόκλησης της ασθένειας. Αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλού Δείκτη Μάζας Σώματος και επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης όπως και της ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης (ενδεχόμενα όχι και της ελεύθερης θυροξίνης) ενώ υπάρχουν επίσης αναλύσεις οι οποίες τεκμηριώνουν τη θετική συσχέτιση του συχνότητας πρόκλησης καρκίνου στο θυρεοειδή με τα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (Boelaert K, 2009). Για παράδειγμα, προγνωστικό μοντέλο έχει δείξει διπλασιασμό του λόγου των πιθανοτήτων για την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή με επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μεταξύ 0,65-4,0mU/l. Επομένως, μπορεί να υποτεθεί ότι, η αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα μπορεί να ερμηνευθεί κατά μέρος από τα χαμηλότερα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης όπως και τις χαμηλότερες τιμές Δείκτη Μάζας Σώματος που έχουν βρεθεί να συσχετίζονται

με το κάπνισμα παρά τα ευρήματα υψηλότερου Δείκτη Μάζας Σώματος σε βαρείς καπνιστές τα οποία αποδίδονται εν μέρει και στην ταυτόχρονη υιοθέτηση και άλλων ανθυγιεινών συμπεριφορών από τους βαρείς καπνιστές όπως, κακή διατροφή, έλλειψη άσκησης και κατανάλωση οινοπνεύματος. Βεβαίως, η ταυτόχρονη επίδραση άλλων συγχυτικών παραγόντων στην επίδραση του καπνίσματος στην εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Τρίτος πιθανός παθογενετικός μηχανισμός που προτείνεται αποτελεί η δυνητική αντι-οιστρογονική επίδραση του καπνίσματος σε συνδυασμό με την πιθανολογούμενη επίδραση των οιστρογόνων στην εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή εξαιτίας της μεγαλύτερης συχνότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς που παρατηρείται στο γυναικείο φύλο (Mack WJ, 2003). Εντούτοις, η επίδραση του καπνίσματος στην έκκριση οιστρογόνων δεν έχει αποσαφηνισθεί. Στην πλειοψηφία των αντίστοιχων μελετών δεν σημειώθηκαν διαφορές στα επίπεδα των οιστρογόνων μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών, αν και σε άλλες μελέτες τα επίπεδα εστριόλης και ελεύθερης εστραδιόλης βρέθηκαν χαμηλότερα σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες που κάπνιζαν σε σύγκριση με γυναίκες που δεν κάπνιζαν. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μεταβολική αδρανοποίηση των ηπατικών οιστρογόνων σε καπνίζοντες σε σύγκριση με μη καπνίζοντες, μείωση της ενζυματικής δραστηριότητας της αρωματάσης σε περιφερικούς ιστούς ή και της δεσμολάσης με επακόλουθη μείωση της παραγωγής στεροειδών ορμονών από τη χοληστερόλη (Mueck AO and Seeger H, 2005; Baron JA, 1990). Επομένως, το κάπνισμα έχει συσχετισθεί με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των οιστρογόνων σε όργανα στόχους με επακόλουθη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς.

Τέλος, ένας επιπρόσθετος παράγοντας που προτείνεται είναι η πιθανή συγχυτική επίδραση της κοινωνικοοικονομικής τάξης στην αρνητική συσχέτιση καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς δεδομένης της υψηλότερης επίπτωσης καρκίνου του θυρεοειδούς σε άτομα με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και με υψηλότερο επίπεδο επαγγελματικής

απασχόλησης ενώ το κάπνισμα συσχετίζεται αρνητικά με την μετάβαση σε υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης ή επαγγελματικής απασχόλησης (Mack WJ, 2003).

Σχετικά με την κατανάλωση οινοπνεύματος, έχει προταθεί η υπόθεση του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς από κατανάλωση οινοπνεύματος μέσω μηχανισμού αύξησης των επιπέδων της TSH (Mack WJ, 2003). Εντούτοις, οι αναλύσεις ανασκόπησης όπως και προηγούμενες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτή την υπόθεση. Αντίθετα, τα αποτελέσματα των μελετών ανασκόπησης αναδεικνύουν αρνητική συσχέτιση κατανάλωσης οινοπνεύματος με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή (Mack WJ, 2003). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί η πιθανή συγχυτική επίδραση του καπνίσματος στη συσχέτιση της κατανάλωσης οινοπνεύματος με την εμφάνιση καρκίνο στον θυρεοειδή όπως και η απουσία δεδομένων σχετικά με προτυποποιημένες μονάδες κατανάλωσης οινοπνεύματος ή συγκεκριμένων οιπνευματωδών ποτών. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη περιορισμοί του σχεδιασμού των μελετών που επηρεάζουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, στις μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων, η πιθανή παρουσία μεροληψίας επιλογής των ασθενών και των μαρτύρων, η μεροληψία ανάκλησης των πληροφοριών, ή η πιθανή συσχέτιση της εισαγωγής στο νοσοκομείο (σε μελέτες που αναλύουν δεδομένα μαρτύρων που έχουν επιλεγεί από νοσοκομεία) με τον αιτιολογικό παράγοντα που αναλύεται ενδέχεται να επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Από την άλλη μεριά, στις προοπτικές μελέτες παρατήρησης, η δυσχέρεια στη συλλογή και ανάλυση δεδομένων για την έκθεση στον αιτιολογικό παράγοντα καθ’ όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης οδηγεί στην ατελή συλλογή και ανάλυση των αντίστοιχων δεδομένων γεγονός που επηρεάζει τα αποτελέσματα, ενώ η αδυναμία συλλογής δεδομένων της έκθεσης στους αιτιολογικούς παράγοντες σε βάθος χρόνου περιορίζει τις δυνατότητες ανάλυσης της επίδρασης των αιτιολογικών παραγόντων. Τέλος, κοινό εύρημα και των δύο τύπων σχεδιασμού των μελετών είναι η πολύ περιορισμένη ή και η πλήρης απουσία συλλογής και ανάλυσης δεδομένων άλλων γνωστών αιτιολογικών παραγόντων που ενδέχεται να συντελούν σε εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα όπως αυτών της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία ή η

παρουσία καλοήθων νεοπλασματικών αλλοιώσεων στον αδένα, γεγονός που επηρεάζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι, σχετικές αναλύσεις δείχνουν μικρή επίδραση των παραγόντων αυτών στο ρόλο του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνεύματος.

Τέλος, η αιτιολογία του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα έχει συσχετισθεί με περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως για παράδειγμα, έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, γενετικές και επιγενετικές μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα μονοπάτια βιολογικών σημάτων, δευτερογενείς μοριακές μεταβολές ή και σε βελτίωση της ιατρικής πρακτικής διάγνωσης της ασθένειας. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα μελέτης σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στην εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή μέσω της έκφρασης των γονιδίων και της δράσης των αντίστοιχων ενζύμων στο κυτόχρωμα P4501A1 (CYP1A1) (Bufalo NE, 2006). Προκαρκινικοί παράγοντες στον καπνό του τσιγάρου υφίστανται βιομετατροπή από ένζυμα σε δύο φάσεις, στην πρώτη (Φάση 1) από τα ένζυμα της οικογένειας του συστήματος P450 και σε μια δεύτερη (Φάση 2) μέσω ενζύμων σύζευξης όπως η τρανσφεράση S της γλουταθειόνης. Η μεταβολική οδός της πρώτης φάσης προάγει την ενεργοποίηση των προκαρκινικών παραγόντων ενώ αυτή της δεύτερης φάσης ενεργεί προς την απενεργοποίησή τους και την διευκόλυνση της κάθαρσής τους από τον οργανισμό. Η μεταβολική ισορροπία μεταξύ των δύο φάσεων φαίνεται να ευθύνεται για τη ευαισθητοποίηση των οργάνων-στόχων στην ανάπτυξη καρκινικών μεταβολών και επακόλουθων βλαβών. Γονίδιο του CYP1A1 κωδικοποιεί ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό πρώτης φάσης των οιστρογόνων αλλά και των αρωματικών υδρογονανθράκων όμοιων με αυτών που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου ενώ έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένες μεταλλάξεις (δύο γενετικοί πολυμορφισμοί) οι οποίες συνδέονται με μεταβολές στη δράση του ενζύμου της μεταβολικής Φάσης 1 με επακόλουθο την ανεπαρκή ισορροπία των δύο μεταβολικών φάσεων και ενίσχυση της Φάσης 1 η οποία οδηγεί στην προαγωγή της ενεργοποίησης των προκαρκινικών παραγόντων. Η μελέτη έδειξε ότι η παρουσία μετάλλαξης του CYP1A1 για τα ένζυμα της Φάσης 1 είναι περισσότερο συχνή σε

ασθενείς με θυρεοειδικούς όζους και θηλώδες καρκίνο αντίθετα με την παρουσία φυσιολογικού αλληλόμορφου CYP1A1 ενώ πολυπαραγοντική ανάλυση σε ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα έδειξε αύξηση της επίπτωσης καρκίνου στο θυρεοειδή με την παρουσία του CYP1A1 γονότυπου – ο οποίος βρέθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου – ενώ αντίθετα το κάπνισμα δεν βρέθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ή παράγοντας πρόληψης της ανάπτυξης θηλώδους καρκίνου στο θυρεοειδή. Αντίθετα, σε πολυπαραγοντική ανάλυση σε ομάδα ασθενών με καρκίνο για τους οποίους υπήρχε πλήρης αξιολόγηση, το κάπνισμα και η παρουσία φυσιολογικού αλληλόμορφου CYP1A1 βρέθηκαν να έχουν αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή. Έτσι, το κάπνισμα φαίνεται να συσχετίζεται με την πρόληψη εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή σε παρουσία φυσιολογικής ενζυμικής λειτουργίας Φάσης 1 αντίθετα με τη μη προληπτική επίδρασή του στην εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή σε παρουσία διαταραχής της ισορροπίας στη λειτουργία των μεταβολικών Φάσεων 1 και 2.

Συμπερασματικά, η επίδραση του καπνίσματος στη λειτουργία και στην παθολογία του θυρεοειδούς αδένα φαίνεται σημαντική αλλά και αντικρουόμενη. Σχετικά με τη θυρεοειδική λειτουργία, το κάπνισμα φαίνεται να συσχετίζεται αρνητικά με την πρόκληση αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας αλλά θετικά με την πρόκληση υπερθυρεοειδισμού Grave's. Σχετικά με την παθολογία και το μέγεθος του αδένα, το κάπνισμα φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη οζώδους διαταραχής (μη τοξικοί όζοι ή και πολυωζώδη διαταραχή) αλλά αρνητικά με την εμφάνιση καρκίνου στον αδένα παρά το γεγονός ότι, η οζώδης διαταραχή ενδέχεται να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου στο θυρεοειδή. Οι επιδράσεις αυτές φαίνεται να διευκολύνονται από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται και με τις επιδράσεις του καπνίσματος στην ανοσολογική απάντηση. Ασφαλώς, για την ερμηνεία της επίδρασης του καπνίσματος στη λειτουργία και στην παθολογία του θυρεοειδούς πρέπει να ληφθεί υπόψη και η επίδραση συγχυτικών παραγόντων όπως και παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου στον αδένα όπως για παράδειγμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η ιονίζουσα ακτινοβολία, η πρόσληψη ιωδίου ή άλλων

ιχνοστοιχείων όπως του σεληνίου ή και άλλοι γενετικοί ή και περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι πιθανές τους αλληλεπιδράσεις. Από την άλλη μεριά, ο μηχανισμός επίδρασης του οινοπνεύματος στη λειτουργία του θυρεοειδούς είναι επίσης μη πλήρως ξεκάθαρος. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει καταστολή των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών της ελεύθερης θυροξίνης και περισσότερο της ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης σε χρόνιους αλκοολικούς, σε αλκοολικούς ασθενείς που μελετήθηκαν σε περίοδο απεξάρτησης ή σε άλλους ασθενείς οι οποίοι επανήλθαν σε κανονικά επίπεδα κατανάλωσης οινοπνεύματος μετά την αποκατάσταση της υγείας τους. Ωστόσο, υπάρχουν περισσότερα δεδομένα τα οποία αναδεικνύουν φυσιολογικά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών ή και φυσιολογική αναλογία των ορμονών τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη (άνω των 3 μηνών) περίοδο αποχής από το οινόπνευμα συγκριτικά με αυτά που δείχνουν μη φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία, γεγονός που υποδεικνύει την ταυτόχρονη δράση και άλλων παραγόντων στη ρύθμιση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών σε αυτές τις περιόδους όπως πιθανές συνοσηρότητες ή και το υπόδειγμα της θυρεοειδικής λειτουργίας πριν την περίοδο αποχής. Εντούτοις, αρκετές επίσης μελέτες έχουν δείξει καταστολή των επιπέδων της θυροξίνης ή και της ελεύθερης θυροξίνης σε περιόδους οξείας απόσυρσης που διατηρούνταν για ένα χρονικό διάστημα των επόμενων 2-4 εβδομάδων αποχής αν και υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν επιστορφή στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από βραχύ χρονικό διάστημα απόσυρσης. Ανάλογα δεδομένα καταστολής των επιπέδων των ορμονών υπάρχουν και για τη ρύθμιση των επιπέδων τριιωδοθυρονίνης όπως και της ελεύθερης ορμόνης για βραχύ χρονικό διάστημα μετά την απόσυρση τα οποία όμως επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από αρκετό χρονικό διάστημα. Ένα ενδιαφέρον εύρημα διαφόρων μελετών είναι και η άμβλυνση της έκκρισης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μετά από διέγερση με εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης σε αλκοολικούς, ιδιαίτερα σε βραχύ χρονικό διάστημα μετά την απόσυρση, σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες. Η μη φυσιολογική δοκιμασία με εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης δεν παρατηρήθηκε ωστόσο σε όλους τους αλκοολικούς γεγονός το οποίο δεν μπορούσε να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες ή σε συνοδό ηπατική αλκοολική νόσο (McAdams BS and Rizvi A, 2015).

Η άμεση τοξική επίδραση του οινοπνεύματος στα κύτταρα του θυρεοειδούς φαίνεται επίσης να αποτελεί την αιτία για τις επακόλουθες επιπτώσεις στο μέγεθος ή στον όγκο του αδένα όπως έχει καταδειχθεί σε πολλές υπερηχογραφικές μελέτες με συμμετοχή ασθενών εξαρτημένων από οινόπνευμα, ενώ είναι γνωστή η θεραπευτική χρήση αιθανόλης στη θεραπευτική εκτομή θυρεοειδικών όζων (Knudsen N et al, 2001). Ο βαθμός ίνωσης του αδένα φαίνεται μάλιστα να συσχετίζεται με τη διάρκεια ή και την συνολική πρόσληψη οινοπνέυματος παρά με τα επίπεδα οινοπνεύματος στο αίμα και οδηγεί στις περισσότερες περιπτώσεις σε μείωση των επιπέδων τριιωδοθυρονίνης και ελεύθερης ορμόνης που συνοδεύεται από φυσιολογικά επίπεδα θυροξίνης, ελεύθερης θυροξίνης και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Η τοξική επίδραση του οινοπνεύματος στο θυρεοειδή αδένα φαίνεται να μην συνδέεται με την παρουσία ηπατικής αλκοολικής νόσου ενώ, παρά τα ευρήματα τοξικής επίδρασης στον όγκο του αδένα μελέτες έχουν δείξει τόσο την αναστολή δημιουργίας θυρεοειδικών όζων με την κατανάλωση οινοπνεύματος όσο όμως και αύξηση του όγκου του αδένα με την κατανάλωση οινοπνεύματος χωρίς το τελευταίο να φέρει επαρκείς βιολογικές εξηγήσεις. Επιπλέον, η επίδραση του οινοπνεύματος στη λειτουργία του θυρεοειδούς φαίνεται να διευκολύνεται και από την αναστολή στον πολλαπλασιασμό των θυλακιωδών κυττάρων του αδένα μέσω μείωσης των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης η οποία ευθύνεται για των πολλαπλασιασμό τους ενώ, ενδιαφέροντα είναι και τα ευρήματα μελετών τα οποία συνηγορούν σε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης κλινικά εμφανούς αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας μετά από μέτρια – αλλά όχι μετά από υψηλή – κατανάλωση οινοπνεύματος. Συμπερασματικά, το οινόπνευμα επιδρά σε πολλαπλά επίπεδα στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα τόσο με άμεση τοξική επίδραση στα κύτταρα του αδένα όσο και μέσω επίδρασης στον υποθάλαμο-υποφυσιακό-θυρεοειδικό άξονα που ρυθμίζει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών και επακόλουθα τη λειτουργία του αδένα. Οι δράσεις αυτές φαίνεται να επηρεάζουν και την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή παρά το γεγονός ότι, η δράση αυτή δεν φαίνεται να είναι μονοπαραγοντική.

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Στόχος

Ο στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος, κατανάλωσης οινοπνεύματος και φαρμακευτικών ουσιών με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα. Για το σκοπό αυτό διενεργήθηκε μια μελέτη ασθενών (περιπτώσεων)-μαρτύρων με διεξαγωγή συνεντεύξεων σε ασθενείς και μάρτυρες που αναζητήθηκαν από Νοσοκομεία και Ιδιωτικά Ιατρεία της περιοχής των Αθηνών.

Υλικό και μέθοδοι

Αναλύθηκαν δεδομένα από ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο στο θυρεοειδή αδένα οι οποίοι είχαν εισαχθεί σε νοσοκομεία όπως και παρακολουθούνταν σε ιδιωτικά ιατρεία της ευρύτερης Μητροπολιτικής περιοχής των Αθηνών και οι οποίοι συναίνεσαν για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Οι ασθενείς είχαν νοσηλευθεί σε τμήματα ενδοκρινολογίας ή ενδοκρινολογικής χειρουργικής. Επιλέχθηκαν 113 Έλληνες ασθενείς-περιπτώσεις με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο στο θυρεοειδή αδένα για τους οποίους επιλέχθηκαν μετά από συναίνεση 140 μάρτυρες υγιείς οι οποίοι επισκέπτονταν τους ασθενείς που επιλέχθηκαν στη μελέτη κατά το χρόνο της νοσηλείας τους. Τα νοσοκομεία της μελέτης αποτελούσαν νοσοκομεία αναφοράς για την αντιμετώπιση καρκίνου στο θυρεοειδή για την ευρύτερη Μητροπολιτική περιοχή της Αθήνας ενώ αποτελούσαν και τριτοβάθμιες υγειονομικές μονάδες αναφοράς για την Κεντρική και Νότια Ελλάδα, γεγονός που μας επέτρεψε να θεωρήσουμε ότι ο πληθυσμός των μαρτύρων που επιλέχθηκε από τα νοσοκομεία της μελέτης αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό από τον οποίον προέρχονταν οι «ασθενείς-περιπτώσεις» της μελέτης μας με βάση το ότι, ο πληθυσμός των μαρτύρων της μελέτης πιθανόν να αναζητούσαν σε σημαντικό βαθμό στα νοσοκομεία της μελέτης υπηρεσίες υγείας για ενδοκρινολογικά νοσήματα ή και θα αναζητούσαν ανάλογες υπηρεσίες υγείας σε αυτά τα νοσοκομεία εάν ενδεχόμενα έπασχαν από νοσήματα όπως όζοι θυρεοειδούς ή και καρκίνο στο θυρεοειδή αδένα.

Όλοι οι συμμετέχοντες – ασθενείς και μάρτυρες – ρωτήθηκαν και συναίνεσαν για τη συμμετοχή τους στη μελέτη από τον/την θεράποντα ιατρό τους (για τους ασθενείς – περιπτώσεις και για τους μάρτυρες-ασθενείς) ή τον/την θεράποντα ιατρό του/της ασθενούς τον/την οποίον/αν επισκέπτονταν στα Νοσοκομεία της μελέτης (για τους υγιείς μάρτυρες). Για τη συλλογή και την καταγραφή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο. Συλλέχθηκαν δημογραφικά δεδομένα, κοινωνικοοικονομικά δεδομένα, δεδομένα ιατρικού ιστορικού, δεδομένα της νόσου υπό διερεύνηση, δεδομένα προδιαθεσικών παραγόντων γνωστών (ή ύποπτων) για την ανάπτυξη καρκίνου στο θυρεοειδή και δεδομένα τρόπου ζωής (κυρίως για το κάπνισμα και την κατανάλωση οινοπνεύματος). Πιο συγκεκριμένα, οι ακόλουθες μεταβλητές υπολογίσθηκαν για την στατιστική ανάλυση (με αναφορά σε τιμές πριν την ημερομηνία διάγνωσης για ασθενείς και πριν την ημερομηνία συνέντευξης για μάρτυρες): ηλικία (ηλικιακές ομάδες <30 ετών, 30-39 ετών, 40-49 ετών, 50-59 ετών και >=60), φύλο, ύψος, βάρος, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ομαδοποιημένος σε κατηγορίες βάρους σχετιζόμενες με κατηγορίες ΔΜΣ για ενήλικες και συγκεκριμένα <19, <25, <30, >=30. Έτη εκπαίδευσης σε διαστήματα υποχρεωτικής ή και ανώτερης / ανώτατης εκπαίδευσης (<9 έτη, <12 έτη, <14 έτη, >=14 έτη). Αριθμός γάμων, σειρά γέννησης, αριθμός κυήσεων (0, 1-2, 3-4 και 5 ή περισσότερες από 5), αριθμός ζώντων τεκνων, αριθμός αποβολών και ιατρικώς ενδεδειγμένων τερματισμών κυήσεων, ιστορικό θηλασμού, διάρκεια θηλασμού, αριθμός τέκνων που θήλασαν, ιστορικό λήψης από του στόματος αντισυλληπτικών, Νοσοκομείο μελέτης (Ιδιωτικό, Δημόσιο), γεωγραφική περιοχή κατοικίας, ιστολογικός τύπος καρκίνου που διαγιγνώσθηκε, οικογενειακή κατάσταση, ηλικία εμμηναρχής (ομαδοποιημένη σε κατηγορίες “<12 ετών” και “>=12 ετών”, ύπαρξη εμμηνόπαυσης, τρόπος εμμηνόπαυσης, ηλικία πρώτης κύησης ομαδοποιημένη σε ηλικιακές κατηγορίες <=20 ετών και > 20 ετών, ατομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, σκωληκοειδεκτομής, αμυγδαλίτιδας, αμυγδαλεκτομής, αδενοειδεκτομής, άλλων χειρουργικών επεμβάσεων (εκτός σκωληκοειδεκτομής, αμυγδαλεκτομής και αδενοειδεκτομής), ατομικό ιστορικό θυρεοειδικών όζων ή άλλων καλοήθων παθήσεων του

θυρεοειδούς αδένα, ιστορικό χολολιθίασης, υπέρτασης, ουρολιθίασης, παγκρεατίτιδας, πεπτικού έλκους, υπερασβεστιαιμίας, επιληψίας, άλλων νευρολογικών διαταραχών, διαταραχών του καρδιοκυκλοφορικού, διαταραχών των επινεφριδίων, ιστορικό συστηματικής (άνω των 3 συνεχόμενων μηνών) λήψης ασπιρίνης, ορμονικών σκευασμάτων, φαρμάκων για τη ναυτία, τη διάρροια, την αϋπνία, για νευρολογικές παθήσεις, για παθήσεις του κυκλοφορικού, παυσίπονα, κορτιζόνη και κορτικοειδή, ηρεμιστικά, αντιελκωτικά, βιταμίνες, ιστορικό ακτινοβολίας για ακμή, φυματίωση, προβλημάτων ακοής, διαταραχές του δέρματος του προσώπου, διαταραχές δέρματος, διαταραχές των αμυγδαλοειδών εκβλαστήσεων, διαταραχών της τριχοφυϊας, ιστορικό ακτινοβολίας σε κεφαλή και τράχηλο, ιστορικό σπινθηρογραφήματος με ραδιενεργό ιώδιο, οικογενειακό ιστορικό αδελφού ή και αδελφής με διάγνωση καρκίνου, οικογενειακό ιστορικό θανάτου αδελφού ή και αδελφής από καρκίνο, ιστορικό καπνίσματος (τρέχων καπνιστής/τρια, παλαιότερος καπνιστής/τρια, ποτέ καπνιστής/τρια), αριθμός σιγαρέττων που καπνίζονται την ημέρα, διάρκεια (έτη) καπνίσματος, αριθμός σιγαροετών και ιστορικό κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών. Η συλλογή και καταγραφή των δεδομένων με το δομημένο ερωτηματολόγιο έγινε χωρίς να είναι γνωστή στον ερευνητή είτε η κατάσταση υγείας του συμμετέχοντα είτε η ερευνητική υπόθεση για την οποία πραγματοποιείται η μελέτη. Οι συνεντεύξεις για τη συμπληρωση των ερωτηματολογίων έγινε πριν ή αμέσως μετά την χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών-περιπτώσεων που συμμετείχαν στη μελέτη οι οποίοι δε γνώριζαν τη στιγμή της συνέντευξης τον ιστολογικό τύπο και την αντίστοιχη πρόγνωση της νοσου από την οποία έπασχαν. Για τους μάρτυρες οι οποίοι νοσηλεύονταν, οι συνεντεύξεις πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ενώ οι συνεντεύξεις πραγματοποιήθηκαν και κατά τη διάρκεια επίσκεψης στα Νοσοκομεία της μελέτης για τους μάρτυρες – υγιείς οι οποίοι επισκέπτονταν τα Νοσοκομεία της μελέτης.

Στατιστική μεθοδολογία

Συνεχείς μεταβλητές αναλύθηκαν με μεθοδολογία περιγραφικής στατιστικής βάσει της μέσης τιμής, του διάμεσου, της σταθερής απόκλισης, ελάχιστης και μέγιστης τιμής όπως και των τιμών που προσδιορίζουν τα τεταρτημόρια. Στατιστική συσχέτιση συνεχών αριθμητικών μεταβλητών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων με την υπό διερεύνηση έκβαση (νόσος ή μη νόσος) αναλύθηκε με εφαρμογή δοκιμασίας t (t-test), για μεταβλητές όπου οι κατανομές για ασθενείς και μάρτυρες ελέγχθηκαν ως κανονικές και οι τιμές σταθερής απόκλισης για κάθε μεταβλητή μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ήταν παρόμοιες (πχ, λόγος μεταξύ των τιμών σταθερής απόκλισης μικρότερο από 1,5 φορές). Για μεταβλητές για τις οποίες οι κατανομές δεν ελέγχθησαν κανονικές (απόκλιση μέσης τιμής με διάμεσο, λόγος τιμών σταθερών αποκλίσεων μεταξύ πληθυσμού ασθενών και πληθυσμού μαρτύρων μεγαλύτερος του 1,5) πιθανή στατιστική συσχέτιση της κάθε μεταβλητής με την υπό διερεύνηση έκβαση ελέγχθηκε με εφαρμογή μη-παραμετρικών δοκιμασιών (Wilcoxon runk sum test). Για διχοτομικές και κατηγορικές μεταβλητές, στατιστική συχέτιση με την υπό διερύνηση έκβαση ελέγχθηκε με την εφαρμογή πινάκων συσχέτισης (contigency tables) και μετέπειτα εφαρμογή δοκιμασίας χ-τετράγωνο (χ^2) ή όπου απαιτείτο εφαρμογή δοκιμασίας Fischer exact. Η επίδραση της έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή εκτιμήθηκε με εφαρμογή υποδειγμάτων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τον υπολογισμό του στατιστικού διαγώνιου πηλίκου (odds ratio). Η επιλογή των ανεξάρτητων μεταβλητών οι οποίες συμπεριελήφθησαν στο υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαρισθμιστικής παλινδρόμησης βασίσθηκε σε γνωστούς από τη βιβλιογραφία παράγοντες κινδύνου, σε δεδομένα συσχέτισης (στατιστικός λόγος πιθανοτήτων) παραγόντων κινδύνου με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή όπως προέκυψαν από την εφαρμογή υποδειγμάτων μονοπαραγοντικής λογαρισθμιστικής παλινδρόμησης στην ανάλυση των παρόντων δεδομένων, και σε γνωστούς από τη βιβλιογραφία συγχυτικούς παράγοντες της συσχέτισης των παραγόντων κινδύνου υπό διερεύνηση με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή. Αλληλεπιδράσεις (effect modification)

μεταξύ μεταβλητών που εισήχθησαν στο υπόδειγμα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Mantel-Haenszel (χ^2Test of homogeneity ή με Tarone χ^2Test of homogeneity όταν οι παρατηρήσεις ήταν πολύ λίγες ή δεν καταγράφησαν).

Με την εφαρμογή των παραπάνω υποδειγμάτων πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης υπολογίσθηκαν τα διαγώνια πηλίκα (και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%) ώστε να ποσοτικοποιηθεί η κατεύθυνση και η ένταση της συσχέτισης των μεταβλητών που επιλέχθησαν με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με χρήση στατιστικών πακέτων STATA 11.0 και SAS.

Αποτελέσματα

Περιγραφική Στατιστική

Στη μελέτη εντάχθηκαν 113 ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς και 140 μάρτυρες υγιείς. Αναλύθηκαν δεδομένα από 107 ασθενείς και 138 υγιείς μάρτυρες λόγω αποκλεισμού 6 ασθενών και 2 μαρτύρων οι οποίοι δεν πληρούσαν το κριτήριο της ηλικίας. Σε σύνολο 107 ασθενών που εντάχθηκαν, 19 (17,8%) ήταν ηλικίας κάτω των 30 ετών, 22 (20,6%) ήταν μεταξύ 30-39 ετών, 32 (29,9%) ήταν μεταξύ 40-49 ετών και 16 (15,0%) ήταν μεταξύ 50-59 ετών και 18 (16,8%) ήταν 60 ετών και άνω. Αντίστοιχα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων τα ευρήματα ήταν 38 (27,5%), 41 (29,7%), 31 (22,5%), 20 (14,5%) και 8 (5,8%) (p=0,002) (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Σε σύνολο 107 ασθενών 28 (26,2%) ήταν άνδρες και 79 (73,8%) ήταν γυναίκες. Σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων τα αντίστοιχα ευρήματα ήταν 43 (31,2%) και 95 (68,8%) χωρίς να προσδιορίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές (p=0,39) (ΠΙΝΑΚΑΣ 2). Η μέση τιμή του ύψους 105 ασθενών (περιστατικών) ήταν 166.1 εκατοστά (σταθερή απόκλιση: 8,4 εκατοστά) ενώ αντίστοιχα η μέση τιμή για 137 υγιείς μάρτυρες ήταν 166,0 εκατοστά (σταθερή απόκλιση: 8,1 εκατοστά), διαφορά η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,54) (ΠΙΝΑΚΑΣ 3). Η μέση τιμή του σωματικού βάρους 107 ασθενών (περιστατικών) ήταν 70.7 κιλά (σταθερή απόκλιση: 12,7 κιλά) ενώ αντίστοιχα η μέση τιμή για 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 67,2 κιλά (σταθερή απόκλιση: 12,5 κιλά), διαφορά η οποία

ελέγχεται στατιστικά σημαντική (p=0,015) (ΠΙΝΑΚΑΣ 4). Σε σύνολο 107 ασθενών 2 (1,9%) είχαν ΔΜΣ μικρότερο του 19,00 kg/m^2, 53 (49,5%) είχαν ΔΜΣ μεταξύ 19,00 kg/m^2-24,99 kg/m^2, 39 (36,5%) είχαν ΔΜΣ μεταξύ 25,00 kg/m^2-29,99 kg/m^2 ενώ 13 (12,2%) είχαν ΔΜΣ 30,00 kg/m^2 ή μεγαλύτερο. Σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων τα αντίστοιχα ευρήματα ήταν 6 (4,4%), 87 (63,0%), 31 (22,5%) και 14 (10,1%) (p=0,03) (ΠΙΝΑΚΑΣ 5). Σε σύνολο 107 ασθενών, 75 (70,1%) παρουσίασαν θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, θυλακιώδες καρκίνωμα διαγιγνώσθηκε σε 7 (6,5%) ασθενείς, μυελοειδές σε 8 (7,5%) ασθενείς και 4 (3,7%) ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με άλλον ιστολογικό τύπο καρκίνου ενώ σε 13 (12,1%) ασθενείς ο ιστολογικός τύπος δεν προσδιορίσθηκε (ΠΙΝΑΚΑΣ 6).

Σε σύνολο 107 ασθενών συμμετεχόντων 27 (25,2%) εντάχθηκαν από Δημόσια νοσοκομεία και 51 (47,7%) εντάχθηκαν από Ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα ή Ιδιωτικά Ιατρεία ενώ για 29 (27,1%) η προέλευση των ασθενών δεν καταγράφηκε. Τα αντίστοιχα ποσοστά για 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 81 (58,7%), 39 (28,3%) και 18 (13%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 7).

Σε σύνολο 107 ασθενών 86 (80,4%) των ασθενών δήλωσαν μόνιμη κατοικία σε αστική περιοχή, 7 (6,5%) σε ημιαστική περιοχή ενώ 14 (13,1%) σε αγροτική περιοχή. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 136 υγιών μαρτύρων ήταν 117 (86%), 5 (3,7%) και 14 (10,3%) (p=0,44) (ΠΙΝΑΚΑΣ 8). Σε σύνολο 107 ασθενών 41 (38,3%) δήλωσαν ότι είχαν παρακολουθήσει μόνο Δημοτικό Σχολείο, 8 (7,5%) δήλωσαν παρακολούθηση μέχρι και Γυμνάσιο, 37 (34,6%) δήλωσαν παρακολούθηση και Λυκείου ενώ 21 (19,6%) δήλωσαν και πτυχιακές σπουδές σε Ανώτερα ή Ανώτατα Εκπαιδευτικά Ιδρύματα. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 29 (21,0%) και 22 (15,9%), 44 (31,9%), 43 (31,2%), (p=0,01) (ΠΙΝΑΚΑΣ 9). Σε σύνολο 107 ασθενών 15 (14%) δήλωσαν ότι δεν έχουν παντρευτεί ποτέ ενώ 92 (86%) δήλωσαν ότι είναι ή υπήρξαν παντρεμένοι. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 38 (27,5%) και 100 (72,5%) (p=0,01) (ΠΙΝΑΚΑΣ 10).

Η ηλικία εμμηναρχής δηλωθηκε μικρότερη των 12 ετών από 20 (25,3%) συμμετέχοντες σε σύνολο 79 θηλέων ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα αντίθετα με 59 ασθενείς (74,7%) οι

οποίες δήλωσαν ηλικία εμμηναρχής 12 ετών ή μεγαλύτερη. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων ήταν 12 (12,6%) και 83 (87,4%) (p=0,03) (ΠΙΝΑΚΑΣ 11).

Σε σύνολο 79 θηλέων ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα 49 (62,0%) δήλωσαν ότι δεν ήταν σε κατάσταση εμμηνόπαυσης αντίθετα με 30 (38,0%) ασθενείς οι οποίες δήλωσαν ότι είχαν περιέλθει σε εμμηνόπαυση. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων με διαθέσιμα δεδομένα ήταν 74 (77,9%) και 21 (22,1%) (p=0,022) (ΠΙΝΑΚΑΣ 12). Σε σύνολο 28 ασθενών συμμετεχόντων με διαθέσιμα δεδομένα οι οποίες δήλωσαν ότι ήταν σε εμμηνόπαυση και καταγράφηκε η ηλικία εμμηνόπαυσης, 14 (50%) δήλωσαν ότι η εμμηνόπαυση άρχισε σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών ενώ 14 (50%) δήλωσαν ηλικία εμμηνόπαυσης ίση ή μεγαλύτερη των 50 ετών. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 20 υγιών μαρτύρων ήταν 7 (35,0%) και 13 (65,0%) (p=0,30) (ΠΙΝΑΚΑΣ 13). Σε σύνολο 30 ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα εμμηνόπαυσης 4 (13,3%) δήλωσαν χειρουργικό τρόπο εμμηνόπαυσης, 21 (70%) φυσιολογικό τρόπο εμμηνόπαυσης και 5 (16,7%) δήλωσαν άλλο τρόπο. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 21 υγιών μαρτύρων ήταν 4 (19%), 13 (62%) και 4 (19%) (p=0,80) (ΠΙΝΑΚΑΣ 14). Σε σύνολο 30 θηλέων ασθενών με εμμηνόπαυση, σε 12 (40%) ο δείκτης μάζας σώματος εκτιμήθηκε μικρότερος ή ίσος του 24,9 kg/m^2 ενώ σε 18 (60%) ο δείκτης μάζας σώματος εκτιμήθηκε άνω του 24,9 kg/m^2. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 20 υγιών μαρτύρων ήταν 11 (55%) και 9 (45%) (p=0,30) (ΠΙΝΑΚΑΣ 15).

Σε σύνολο 79 ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα ιστορικού εγκυμοσύνης 12 (15,2%) δήλωσαν ότι δεν είχαν κυοφορήσει ποτέ ενώ 67 (84,8%) δήλωσαν τουλάχιστο μια κύηση κάποτε. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών θηλέων μαρτύρων ήταν 30 (31,6%) και 65 (68,4%) (p=0,01). Σε σύνολο 79 ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα ιστορικού εγκυμοσύνης 12 (15,2%) δήλωσαν ότι δεν είχαν κυοφορήσει ποτέ, 24 (30,4%) δήλωσαν 1-2 κυήσεις, 23 (29,1%) δήλωσαν 3-4 κυήσεις, ενώ 20 (25,3%) δήλωσαν 5 ή περισσότερες κυήσεις. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων ήταν 30 (31,6%), 27 (28,4%), 27 (28,4%) και 11 (11,6%) (p=0,02) (ΠΙΝΑΚΑΣ 17). Από 48 ασθενείς που είχαν κυοφορήσει και

καταγράφηκαν τα αντίστοιχα δεδομένα, 14 (29,2%) δήλωσαν ηλικία πρώτης κύησης μικρότερη ή ίση των 20 ετών ενώ 34 (70,8%) δήλωσαν ηλικία πρώτης κύησης άνω των 20 ετών. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 56 υγιών μαρτύρων ήταν 15 (26,8%) και 41 (73,2%) (p=0,79) (ΠΙΝΑΚΑΣ 18). Από 55 ασθενείς που είχαν κυοφορήσει, 9 (16,4%) δήλωσαν ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης μικρότερη ή ίση των 20 ετών ενώ 46 (83,6%) δήλωσαν ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης άνω των 20 ετών. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 54 υγιών μαρτύρων ήταν 10 (18,5%) και 44 (81,5%) (p=0,77) (ΠΙΝΑΚΑΣ 19). Σε σύνολο 79 θηλέων ασθενών 25 (31,6%) ανέφεραν ότι δεν θήλασαν ποτέ ενώ 54 (68,4%) ανέφεραν ότι έχουν θηλάσει κάποτε. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων ήταν 50 (52,6%) και 45 (47,4%) (p=0,01) (ΠΙΝΑΚΑΣ 20). Σε σύνολο 78 θηλέων ασθενών όπου καταγράφηκαν τα αντίστοιχα δεδομένα, 25 (32,1%) ανέφεραν ότι δεν θήλασαν ποτέ, 20 (25,6%) θήλασαν 1 παιδί, 28 (35,9%) θήλασαν 2 παιδιά, 3 (3,8%) θήλασαν 3 παιδιά και 2 (2,6%) θήλασαν 4 παιδιά ή περισσότερα. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων ήταν 50 (52,6%), 14 (14,7%), 26 (27,4%), 3 (3,2%) και 2 (2,1%) (p=0,09) (ΠΙΝΑΚΑΣ 21).

Σε σύνολο 79 θηλέων ασθενών 25 (31,6%) ανέφεραν μηδενική διάρκεια θηλασμού, 37 (46,9%) θήλασαν για χρονικη διάρκεια μεταξύ 1-12 μήνες και 17 (21,5%) θήλασαν για χρονική διάρκεια άνω των 12 μηνών. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων ήταν 50 (52,6%), 34 (35,8%) και 11 (11,6%) (p=0,02) (ΠΙΝΑΚΑΣ 22).

Σε σύνολο 79 θηλέων ασθενών 44 (55,7%) ανέφεραν ότι δεν είχαν ποτέ υποβληθεί σε ιατρικά ενδεδειγμένο τερματισμό κύησης, 11 (13,9%) ανέφεραν 1 φορά, 13 (16,5%) ανέφεραν 2 φορές και 11 (13,9%) ανέφεραν 3 ή περισσότερες φορές. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων ήταν 62 (65,3%), 13 (13,7%), 11 (11,5%) και 9 (9,5%) (p=0,54) (ΠΙΝΑΚΑΣ 23).

Σε σύνολο 50 θηλέων ασθενών 22 (44,0%) ανέφεραν ότι το αποτέλεσμα της πρώτης κύησης ήταν είτε αποβολή ή ιατρικά ενδεδειγμένος τερματισμός της κύησης ενώ 28 (56,0%)

ανέφεραν θετική (επιτυχή) κατάληξη της πρώτης κύησης. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 57 υγιών μαρτύρων ήταν 10 (17,5%) και 47 (82,5%) (p=0,003) (ΠΙΝΑΚΑΣ 24). Σε σύνολο 79 θηλέων ασθενών 16 (20,3%) ανέφεραν συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών ενώ 63 (79,7%) δεν ανέφεραν συστηματική λήψη. Από 95 υγιείς μάρτυρες αντίθετα, 18 (18,9%) ανέφεραν ότι έκαναν συστηματική λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών αντίθετα με 77 (81,1%) οι οποίες δεν ανέφεραν συστηματική λήψη (p=0,83) (ΠΙΝΑΚΑΣ 25). Σε σύνολο 76 ασθενών 5 (6,6%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη αντίθετα με 71 (93,4%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 108 υγιών μαρτύρων ήταν 4 (3,7%) και 104 (96,3%) (p=0,37) (ΠΙΝΑΚΑΣ 26).

Σε σύνολο 107 ασθενών 47 (43,9%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό χειρουργικής επέμβασης σκωληκοειδεκτομής αντίθετα με 60 (56,1%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 47 (34,1%) και 91 (65,9%) (p=0,11) (ΠΙΝΑΚΑΣ 27).

Σε σύνολο 107 ασθενών 32 (29,9%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό χειρουργικής επέμβασης αμυγδαλεκτομής αντίθετα με 75 (70,1%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 38 (27,5%) και 100 (72,5%) (p=0,68) (ΠΙΝΑΚΑΣ 28).

Σε σύνολο 107 ασθενών 8 (7,5%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό χειρουργικής επέμβασης αδενοειδεκτομής αντίθετα με 99 (92,5%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 10 (7,2%) και 128 (92,8%) (p=0,94) (ΠΙΝΑΚΑΣ 29).

Σε σύνολο 107 ασθενών 46 (43%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό άλλων χειρουργικών επεμβάσεων εκτός σκωληκοειδεκτομής, αμυγδαλεκτομής και αδενοειδεκτομής αντίθετα με

61 (57%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 31 (22,5%) και 107 (77,5%) (p=0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 30).

Σε σύνολο 107 ασθενών 75 (70,1%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό βρογχοκήλης ή άλλης καλοήθους διαταραχής του θυρεοειδούς αδένα αντίθετα με 32 (29,9%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 6 (4,3%) και 132 (95,7%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 31).

Σε σύνολο 107 ασθενών 9 (8,4%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό χολολιθίασης αντίθετα με 98 (91,6%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 4 (2,9%) και 134 (97,1%) (p=0,056) (ΠΙΝΑΚΑΣ 32).

Σε σύνολο 107 ασθενών 13 (12,1%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό υπέρτασης αντίθετα με 94 (87,9%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 5 (3,6%) και 133 (96,4%) (p=0,01) (ΠΙΝΑΚΑΣ 33).

Σε σύνολο 107 ασθενών 7 (6,5%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό ουρολιθίασης αντίθετα με 100 (93,5%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 5 (3,6%) και 133 (96,4%) (p=0,29) (ΠΙΝΑΚΑΣ 34).

Σε σύνολο 107 ασθενών δεν ανέφερε κανείς θετικό ατομικό ιστορικό παγκρεατίτιδας αντίθετα με 107 (100%) οι οποίοι ανέφεραν αρνητικό ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 2 (1,4%) και 136 (98,6%) (p=0,21) (ΠΙΝΑΚΑΣ 35).

Σε σύνολο 107 ασθενών 12 (11,2%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό έλκους στο πεπτικό αντίθετα με 95 (88,8%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 8 (5,8%) και 130 (94,2%) (p=0,12) (ΠΙΝΑΚΑΣ 36).

Σε σύνολο 107 ασθενών δεν ανέφερε κανείς θετικό ατομικό ιστορικό υπερασβεστιαιμίας αντίθετα με 107 (100%) οι οποίοι ανέφεραν αρνητικό ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα

ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (0,7%) και 137 (99,3%) (p=0,38) (ΠΙΝΑΚΑΣ 37).

Σε σύνολο 107 ασθενών δεν ανέφερε κανείς θετικό ατομικό ιστορικό διαταραχής των επινεφριδίων αντίθετα με 107 (100%) οι οποίοι ανέφεραν αρνητικό ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (0,7%) και 137 (99,3%) (p=0,38) (ΠΙΝΑΚΑΣ 38).

Σε σύνολο 107 ασθενών 22 (20,6%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό άλλων συνοδών νοσημάτων αντίθετα με 85 (79,4%) οι οποίοι δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 34 (24,6%) και 104 (75,4%) (p=0,45) (ΠΙΝΑΚΑΣ 39).

Σε σύνολο 107 ασθενών 2 (1,9%) ανέφεραν συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη ασπιρίνης ενώ 105 (98,1%) δεν ανέφεραν συστηματική λήψη. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (0,7%) και 137 (99,3%) (p=0,42) (ΠΙΝΑΚΑΣ 40).

Σε σύνολο 107 ασθενών 19 (17,8%) ανέφεραν συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη ορμονολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων ενώ 88 (82,2%) δεν ανέφεραν συστηματική λήψη. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 5 (3,6%) και 133 (96,4%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 41).

Σε σύνολο 107 ασθενών 1 (0,9%) ανέφεραν συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη φαρμάκων για την αντιμετώπιση ναυτίας ενώ 106 (99,1%) δεν ανέφεραν συστηματική λήψη. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 0 (0,0%) και 138 (100%) (p=0,25) (ΠΙΝΑΚΑΣ 42).

Σε σύνολο 107 ασθενών 2 (1,9%) ανέφεραν συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη φαρμάκων για την αντιμετώπιση διάρροιας ενώ 105 (98,1%) δεν ανέφεραν συστηματική λήψη. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 2 (1,4%) και 136 (98,6%) (p=0,80) (ΠΙΝΑΚΑΣ 43).

Σε σύνολο 107 ασθενών 11 (10,3%) ανέφεραν συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη φαρμάκων για την αντιμετώπιση αϋπνίας ενώ 96 (89,7%) δεν ανέφεραν συστηματική λήψη. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 9 (6,5%) και 129 (93,5%) (p=0,29) (ΠΙΝΑΚΑΣ 44).

Σε σύνολο 107 ασθενών 5 (4,7%) ανέφεραν συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη βιταμινών ενώ 102 (95,3%) δεν ανέφεραν συστηματική λήψη. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε πληθυσμό 138 υγιών μαρτύρων ήταν 3 (2,2%) και 135 (97,8%) (p=0,28) (ΠΙΝΑΚΑΣ 45).

Σε σύνολο 107 ασθενών και 138 υγιών μαρτύρων κανείς δεν ανέφερε έκθεση σε ραδιενεργό ακτινοβολία για λόγους όπως θεραπεία ακμής, αντιμετώπιση παθήσεων του προσώπου, αντιμετώπιση διαταραχών του δέρματος, παθήσεων των αμυγδαλοειδών εκβλαστήσεων, για αντιμετώπιση επιπλοκών φυματίωσης, ή για αντιμετώπιση διαταραχών ακοής. Σε σύνολο 107 ασθενών, 1 (0,9%) ανέφερε έκθεση σε ραδιενεργό ακτινοβολία για αντιμετώπιση τριχόπτωσης και 106 (99,1%) δεν ανέφεραν ανάλογη έκθεση. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 3 (2,2%) και 135 (97,8%) (p=0,45) (ΠΙΝΑΚΑΣ 46).

Σε σύνολο 107 ασθενών, 3 (2,8%) ανέφεραν έκθεση σε ραδιενεργό ακτινοβολία της κεφαλής και 104 (97,2%) δεν ανέφεραν ανάλογη έκθεση. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (0,7%) και 137 (99,3%) (p=0,20) (ΠΙΝΑΚΑΣ 47). Σε σύνολο 107 ασθενών, 6 (5,6%) ανέφεραν έκθεση σε ραδιενεργό ακτινοβολία για αντιμετώπιση άλλων προβλημάτων και διαταραχών και 101 (94,4%) δεν ανέφεραν ανάλογη έκθεση. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (0,7%) και 137 (99,3%) διαφορά που ελέγχεται στατιστικά σημαντική (p=0,02) (ΠΙΝΑΚΑΣ 48).

Σε σύνολο 107 ασθενών, 14 (13,1%) δεν ανέφεραν ατομικό ιστορικό σπινθηρογραφήματος με ραδιενεργό ιώδιο αντίθετα με 54 (50,5%) οι οποίοι ανέφεραν ιστορικό ενός σπινθηρογραφήματος, 23 (21,5%) που ανέφεραν δύο και 16 (14,9%) που ανέφεραν τρία. Τα

ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 129 (93,5%), 7 (5,1%), 2 (1,4%) και 0 (0,0%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 49).

Σε σύνολο 107 ασθενών, 83 (77,6%) δεν ανέφεραν ατομικό ιστορικό θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο αντίθετα με 17 (15,9%) οι οποίοι ανέφεραν ιστορικό θεραπείας μια φορά, 6 (5,6%) που ανέφεραν δύο φορές και 1 (0,9%) που ανέφερε τρείς φορές. Αντίθετα, από τους 138 υγιείς μάρτυρες όλοι ανέφεραν αρνητικό ατομικό ιστορικό (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 50).

Σε σύνολο 53 ασθενών, 3 (5,7%) ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό θανάτου αδελφού με κακόηθες νεοπλασματικό νόσημα και 50 (94,3%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 92 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (1,1%) και 91 (98,9%) (p=0,10) (ΠΙΝΑΚΑΣ 51).

Σε σύνολο 65 ασθενών, 4 (6,2%) ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό θανάτου αδελφής με κακόηθες νεοπλασματικό νόσημα και 61 (93,8%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 93 υγιών μαρτύρων ήταν 0 (0,0%) και 93 (100,0%) (p=0,015) (ΠΙΝΑΚΑΣ 52).

Σε σύνολο 58 ασθενών, 4 (6,9%) ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό αδελφού με διάγνωση κακόηθους νεοπλασματικού νοσήματος και 54 (93,1%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 95 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (1,1%) και 94 (98,9%) (p=0,049) (ΠΙΝΑΚΑΣ 53).

Σε σύνολο 73 ασθενών, 10 (13,7%) ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό αδελφής με διάγνωση κακόηθους νεοπλασματικού νοσήματος και 63 (86,3%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 97 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (1,0%) και 96 (99%) (p=0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 54).

Σε σύνολο 107 ασθενών, 5 (4,7%) ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό θανάτου αδελφού μόνο ή αδελφής μόνο με κακόηθες νεοπλασματικό νόσημα, 1 (0,9%) ανέφερε θάνατο σε αδελφή και σε αδελφό ενώ 101 (94,4%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε

σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 1 (0,7%), 0 (0,0%) και 137 (99,3%) (p=0,07) (ΠΙΝΑΚΑΣ 55).

Σε σύνολο 107 ασθενών, 12 (11,2%) ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό διάγνωσης αδελφού μόνο ή αδελφής μόνο με κακόηθες νεοπλασματικό νόσημα, 1 (0,9%) ανέφερε διάγνωση σε αδελφή και σε αδελφό ενώ 94 (87,9%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα ανίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 138 υγιών μαρτύρων ήταν 2 (1,4%), 0 (0,0%) και 136 (98,6%) (p=0,002) (ΠΙΝΑΚΑΣ 56).

Σε σύνολο 75 ασθενών, 12 (16%) ανέφεραν σπάνια συστηματική χρήση φαρμάκων για τα νεύρα (αντιμετώπιση παθήσεων των νεύρων), 7 (9,3%) συχνή συστηματική χρήση, 2 (2,7%) ανέφεραν συνεχή συστηματική χρήση ενώ 54 (72%) δεν ανέφεραν συστηματική χρήση τέτοιων φαρμάκων. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε σύνολο 108 υγιών μαρτύρων ήταν 10 (9,3%), 9 (8,3%), 3 (2,8%) και 86 (79,6%) (p=0,56) (ΠΙΝΑΚΑΣ 57).

Σε σύνολο 107 ασθενών 11 (10,3%) ανέφεραν συστηματική χρήση (διάρκεια άνω των 3 συνεχόμενων μηνών) καρδιολογικών φαρμάκων ενώ 96 (89,7%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 2 (1,4%) και 136 (98,6%) διαφορά η οποία ελέγχεται στατιστικά σημαντική (p=0,002) (ΠΙΝΑΚΑΣ 58).

Σε σύνολο 103 ασθενών 2 (1,9%) ανέφεραν συστηματική χρήση κορτιζόνης ενώ 101 (98,1%) δεν ανέφεραν ανάλογη χρήση. Αντίθετα, κανείς από του 137 υγιείς μάρτυρες δεν ανέφερε συστηματική χρήση κορτιζόνης (p=0,10) (ΠΙΝΑΚΑΣ 59).

Σε σύνολο 103 ασθενών 6 (5,8%) ανέφεραν συστηματική χρήση (διάρκεια άνω των 3 συνεχόμενων μηνών) ηρεμιστικών φαρμάκων ενώ 97 (94,2%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 137 υγιείς μάρτυρες ήταν 9 (6,6%) και 128 (93,4%) (p=0,81) (ΠΙΝΑΚΑΣ 60).

Σε σύνολο 103 ασθενών κανείς δεν ανέφερε συστηματική χρήση (διάρκεια άνω των 3 συνεχόμενων μηνών) φαρμάκων για την αντιμετώπιση έλκους στο πεπτικό. Αντίθετα, από

137 υγιείς μάρτυρες, 1 (0,7%) ανέφερε συστηματική χρήση (διάρκεια άνω των 3 συνεχόμενων μηνών) φαρμάκων για την αντιμετώπιση έλκους στο πεπτικό ενώ 136 (99,3%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό (p=0,38) (ΠΙΝΑΚΑΣ 61).

Σε σύνολο 99 ασθενών κανείς δεν ανέφερε θετικό ατομικό ιστορικό επιληψίας. Αντίθετα, από 133 υγιείς μάρτυρες, 1 (0,8%) ανέφερε θετικό ατομικό ιστορικό επιληψίας ενώ 132 (99,2%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό (p=0,39) (ΠΙΝΑΚΑΣ 62).

Σε σύνολο 100 ασθενών 4 (4%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό νευρολογικών διαταραχών ενώ 96 (96%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 134 υγιείς μάρτυρες ήταν 8 (6%) και 126 (94%) (p=0,50) (ΠΙΝΑΚΑΣ 63).

Σε σύνολο 107 ασθενών 19 (17,8%) ανέφεραν θετικό ατομικό ιστορικό καρδιακών διαταραχών ή συστηματικής λήψης καρδιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων ενώ 88 (82,2%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 5 (3,6%) και 133 (96,4%) (p=0,0002) (ΠΙΝΑΚΑΣ 64).

Σε σύνολο 107 ασθενών 56 (52,3%) ανέφεραν κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών ενώ 51 (47,7%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 108 (78,3%) και 30 (21,7%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 65).

Σε σύνολο 107 ασθενών 51 (47,7%) δεν ανέφεραν κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, 42 (39,2%) ανέφεραν κατανάλωση μέχρι 1 ποτήρι εβδομαδιαία, 9 (8,4%) ανέφεραν κατανάλωση μεταξύ 2-3 ποτηριών την εβδομάδα και 5 (4,7%) ανέφεραν κατανάλωση 4 ποτηριών εβδομαδιαία ή περισσότερο. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 30 (21,7%), 68 (49,3%), 22 (16,0%) και 18 (13,0%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 66).

Σε σύνολο 107 ασθενών 98 (91,6%) ανέφεραν κατανάλωση καφέ ενώ 9 (8,4%) ανέφεραν ότι δεν είχαν καταναλώσε ποτέ καφέ. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 132 (95,7%) και 6 (4,3%) (p=0,19) (ΠΙΝΑΚΑΣ 67).

Σε σύνολο 107 ασθενών 56 (52,3%) ανέφεραν μηδενική κατανάλωση Ελληνικού στιγμιαίου καφέ φραπέ, 6 (5,6%) ανέφεραν κατανάλωση μικρότερη ή ίση με 7 φλυτζάνια εβδομαδιαία και 45 (42,1%) κατανάλωση άνω των 7 φλυτζανιών την εβδομάδα. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 43 (31,2%), 30 (21,7%) και 65 (47,1%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 68).

Σε σύνολο 107 ασθενών 59 (55,1%) ανέφεραν ότι καπνίζουν τώρα ή κάπνιζαν κάποτε ενώ 48 (44,9%) δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 96 (69,6%) και 42 (30,4%) (p=0,02) (ΠΙΝΑΚΑΣ 69).

Από 107 ασθενείς 48 (44,9%) ανέφεραν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ, 38 (35,5%) ανέφεραν ότι είναι καπνιστές πριν τη διάγνωση (για τους ασθενείς) ή πριν την ημερομηνία συνέντευξης (για τους μάρτυρες) ενώ 21 (19,6%) ανέφεραν ότι ήταν πρώην καπνιστές και έχουν διακόψει να καπνίζουν πριν τη διάγνωση (για τους ασθενείς) ή πριν την ημερομηνία συνέντευξης (για τους μάρτυρες). Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 42 (30,4%), 85 (61,6%) και 11 (8,0%) (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 70).

Σε σύνολο 107 ασθενών για 48 (44,9%) η έκθεση στο κάπνισμα ήταν μηδενική, για 19 (17,8%) ήταν μικρότερη από 200 τσιγαροέτη, για 13 (12,2%) ήταν από 200 μέχρι 399 τσιγαροέτη, για 10 (9,2%) ήταν από 400 μέχρι 599 τσιγαροέτη και για 17 (15,9%) η έκθεση ήταν 600 τσιγαροέτη ή περισσότερο. Τα αντίστοιχα ευρήματα σε 138 υγιείς μάρτυρες ήταν 42 (30,4%), 34 (24,6%), 27 (19,6%), 15 (10,9%) και 20 (14,5%) (p=0,17) (ΠΙΝΑΚΑΣ 71).

Σε σύνολο 102 ασθενών 41 (40,2%) ανέφεραν ότι δεν απέκτησαν ζώντα τέκνα, 49 (48%) ανέφεραν ότι απέκτησαν 1-2 ζώντα τέκνα και 12 (11,8%) απέκτησαν 3 ή περισσότερα ζώντα τέκνα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για 124 υγιείς μάρτυρες ήταν 70 (56,5%), 48 (38,7%) και 6 (4,8%) (p=0,02) (ΠΙΝΑΚΑΣ 72).

Εκτίμηση Συγχυτικών Παραγόντων

Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες οι οποίοι εισήχθησαν και στο υπόδειγμα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης εκτιμήθηκαν πρώτον, με ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ του πιθανού συγχυτικού παράγοντα με την έκβαση υπό διερεύνηση (εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή) στην βασική κατηγορία έκθεσης (μη έκθεση) για κάθε παράγοντα έκθεσης προς διερεύνηση, δεύτερον, με εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ του παράγοντα έκθεσης προς διερεύνηση και του πιθανού συγχυτικού παράγοντα στον πληθυσμό από τον οποίον προέρχονται οι ασθενείς-περιπτώσεις και τρίτον, με την εκτίμηση της συμμετοχής του συγχυτικού παράγοντα στην παθοφυσιολογική οδό πρόκλησης της νόσου υπό διερεύνηση. Από τα δεδομένα της μελέτης, η συσχέτιση της μεταβλητής «έτη εκπαίδευσης» με το κάπνισμα εκτιμάται στατιστικά σημαντική (Pearson chi2 = 10,43, p=0,015) (ΠΙΝΑΚΑΣ 73) ενώ η διάρκεια εκπαίδευσης δεν παρεμβάλλεται στην παθοφυσιολογική οδό πιθανής πρόκλησης καρκίνου στο θυρεοειδή από το κάπνισμα, λόγοι για τους οποίους η μεταβλητή «έτη εκπαίδευσης» εντάχθηκε στο υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Επιπλέον, στο υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης εισήχθησαν και μεταβλητές ενδεικτικές παραγόντων οι οποίοι από δημοσιευμένα δεδομένα αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες για την εκτίμηση της συσχέτισης των παραγόντων υπό διερεύνηση και της εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή. Η κατανάλωση οινοπνεύματος έχει αναδειχθεί ως παράγοντας που συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή σε πολλές μελέτες σχεδιασμού ασθενών-μαρτύρων όπως και σε προοπτικές μελέτες κοόρτης ενώ συσχετίζεται και με τη συμπεριφορά καπνίσματος. Αντίστοιχα, το κάπνισμα έχει αναδειχθεί ως συγχυτικός παράγοντας της συσχέτισης της κατανάλωσης οινοπνεύματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρειειδή. Ανάλογα, παράγοντες που από δημοσιευμένα δεδομένα σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αποτελούν το αυξημένο σωματικό βάρος (όπως εκτιμάται με το Δείκτη Μάζας Σώματος), η ηλικία εμμηναρχής, η εγκυμοσύνη και ο αριθμός των τελειόμηνων κυήσεων. Σχετικά με το ιστορικό θηλασμού, ανάλυση με εφαρμογή μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης στα δεδομένα της μελέτης ανέδειξαν

στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκινου στο θυρεοειδή ενώ από τα δεδομένα της μελέτης η συσχέτιση της μεταβλητής «θηλασμός» με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή σε συμμετέχοντες που δηλώνουν ότι δεν είναι και δεν ήταν ποτέ καπνιστές εκτιμάται οριακά μη στατιστικά σημαντική (Pearson chi2 = 2,99, p=0,08) ενώ παράλληλα, το ιστορικό θηλασμού εκτιμάται ότι δεν επηρεάζεται από την συμπεριφορά καπνίσματος. Τέλος, ανάλυση με εφαρμογή μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης στα δεδομένα της μελέτης ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μεταβλητής «οικογενειακή κατάσταση» και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή.

Εκτίμηση αλληλεπιδράσεων μεταβλητών

Αλληλεπιδράσεις (effect modification) μεταξύ μεταβλητών που εισήχθησαν στο υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Mantel-Haenszel (χ^2Test of homogeneity ή με Tarone χ^2Test of homogeneity όταν οι παρατηρήσεις ήταν πολύ λίγες ή δεν καταγράφησαν). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών «κάπνισμα» και «έτη εκπαίδευσης» (Test of homogeneity (Tarone) chi2(1)=4.46, Pr>chi2 = 0.22) (ΠΙΝΑΚΑΣ 107), «κάπνισμα» και «οικογενειακή κατάσταση» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.00, Pr>chi2 = 0.99) (ΠΙΝΑΚΑΣ 108), «κάπνισμα» και «Δείκτης Μάζας Σώματος» (Test of homogeneity (Tarone) chi2(1)=4.90, Pr>chi2 = 0.18) (ΠΙΝΑΚΑΣ 109), «κάπνισμα» και «συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.27, Pr>chi2 = 0.60) (ΠΙΝΑΚΑΣ 110), «κάπνισμα» και «ηλικία εμμηναρχής» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.15, Pr>chi2 = 0.70) (ΠΙΝΑΚΑΣ 111), «κάπνισμα» και «εγκυμοσύνη» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.04, Pr>chi2 = 0.84) (ΠΙΝΑΚΑΣ 112), «κάπνισμα» και «θηλασμός» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.00, Pr>chi2 = 0.97) (ΠΙΝΑΚΑΣ 113), «κάπνισμα» και «αριθμός κυήσεων» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.46, Pr>chi2 = 0.93) (ΠΙΝΑΚΑΣ 114). Ανάλογα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και «έτη

εκπαίδευσης» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=5.96, Pr>chi2 = 0.11) (ΠΙΝΑΚΑΣ 115), «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και «οικογενειακή κατάσταση» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.31, Pr>chi2 = 0.58) (ΠΙΝΑΚΑΣ 116), «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και «Δείκτης Μάζας Σώματος» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=2.24, Pr>chi2 = 0.52) (ΠΙΝΑΚΑΣ 117), «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και «ηλικία εμμηναρχής» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.08, Pr>chi2 = 0.77) (ΠΙΝΑΚΑΣ 118), «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και «εγκυμοσύνη» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.13, Pr>chi2 = 0.72) (ΠΙΝΑΚΑΣ 119), «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και «θηλασμός» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=0.07, Pr>chi2 = 0.79) (ΠΙΝΑΚΑΣ 120), «κατανάλωση οινοπνευματωδών» και «αριθμός κυήσεων» (Test of homogeneity (M-H) chi2(1)=2.71, Pr>chi2 = 0.43) (ΠΙΝΑΚΑΣ 121).

Αναλυτική Στατιστική

Υποδείγματα μονοπαραγοντικής παλινδρόμησης

Από την ανάλυση πινάκων συσχετίσεων, μεταβλητές με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή εισήχθησαν σε μοντέλα μονοπαραγοντικής λογαρισθμιστικής παλινδρόμησης. Τα αποτελέσματα ήταν:

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «κάπνισμα» ήταν 0,33 (0,19-0,60) (p<0,001) (συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι κάπνιζαν κατά το χρόνο πριν τη διάγνωσης σε σύγκριση με μη καπνιστές) και 1,97 (0,89-4,36) (p=0,09) (για πρώην καπνιστές σε σύγκριση με μη καπνιστές) (ΠΙΝΑΚΑΣ 74).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «κάπνισμα» ήταν 0,54 (0,32-0,90) (p=0,02) (συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι έχουν κάποτε καπνίσει σε σύγκριση με μη καπνιστές) (ΠΙΝΑΚΑΣ 75).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «τσιγαροέτη» ήταν 0,89 (0,74-1,06) (p=0,19) για κάθε αύξηση της έκθεση κατά 200 τσιγαροέτη (ΠΙΝΑΚΑΣ 76).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «ηλικία» ήταν 1,50 (1,21-1,84) (p<0,001) για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη (ΠΙΝΑΚΑΣ 77). Σε σύγκριση με την ηλικιακή κατηγορία μέχρι 30 ετών το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) εκτιμήθηκε 1,36 (0,60-3,00), 2,70 (1,20-5,80), 2,10 (0,90-5,20) και 6,30 (2,30-17,5) για τις ηλικιακές κατηγορίες 30-39 ετών, 40-49 ετών, 50-59 ετών και 60 έτη ή μεγαλύτεροι αντίστοιχα, με στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση να παρατηρείται για την ηλικιακή ομάδα «60 έτη ή μεγαλύτεροι» (p<0,001) (ΠΙΝΑΚΑΣ 78).

Σε σύγκριση με την κατηγορία <19kgr/m^2 το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «Δείκτης Μάζας Σώματος» ήταν 1,80 (0,35-9,32) (p=0,48) για την κατηγορία 19-24,99kgr/m^2, 3,68 (0,69-19,52) (p=0,12) για την κατηγορία 25-29,99kgr/m^2 και 2,78 (0,47-16,34) (p=0,25) για την κατηγορία 30kgr/m^2 και άνω (ΠΙΝΑΚΑΣ 79).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «νοσοκομείο» ήταν 3,90 (2,10-7,20) (p<0,001) (για συμμετέχοντες που νοσηλεύθηκαν σε ιδιωτικό νοσηλευτικό ίδρυμα σε σύγκριση με συμμετέχοντες που νοσηλεύθηκαν σε Δημόσιο Νοσοκομείο) (ΠΙΝΑΚΑΣ 80).

Σε σύγκριση με διάρκεια εκπαίδευσης μέχρι 9 έτη το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «έτη εκπαίδευσης» ήταν 0,25 (0,10-0,65) (p=0,005), για έτη εκπαίδευσης από 9-11, 0,59 (0,31-1,13) (p=0,11) για έτη εκπαίδευσης από 12-13 και 0,34 (0,17-0,70) (p=0,003) για έτη εκπαίδευσης από 14 και άνω (ΠΙΝΑΚΑΣ 81.

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «καλόηθες νόσημα θυρεοειδούς» ήταν 51,60 (20,60-129,00) (p<0,001) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενο θετικό ιστορικό βρογχοκήλης ή άλλου καλόηθους νοσήματος του θυρεοειδούς σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν ιστορικό νοσήματος θυρεοειδούς) (ΠΙΝΑΚΑΣ 82).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με ιώδιο» ήταν 37,65 (16,70-84,90) (p<0,001) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενο θετικό ιστορικό σπινθηρογραφήματος θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό) (ΠΙΝΑΚΑΣ 83).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «κατανάλωση οινοπνευματωδών» ήταν 0,33 (0,20-0,60) (p<0,001) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενη κατανάλωση οινοπνευματωδών σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καταναλώσει οινοπνευματώδη ποτέ) (ΠΙΝΑΚΑΣ 84).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «ιστορικό υπέρτασης» ήταν 3,70 (1,30-10,70) (p=0,016) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενο θετικό ιστορικό υπέρτασης σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν αντίστοιχο ιστορικό) (ΠΙΝΑΚΑΣ 85).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «αδελφός με ιστορικό διάγνωσης κακοήθους νοσήματος» ήταν 1,07 (1,01-1,14) (p=0,017) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενο θετικό οικογενειακό ιστορικό αδελφού με διάγνωση κακοήθους νοσήματος σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν αντίστοιχο οικογενειακό ιστορικό) (ΠΙΝΑΚΑΣ 86).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «αδέλφια με ιστορικό διάγνωσης κακοήθους νοσήματος» ήταν 8,90 (2,00-39,75) (p=0,004) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενο θετικό οικογενειακό ιστορικό αδελφών με κακόηθες νόσημα σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν αντίστοιχο οικογενειακό ιστορικό) (ΠΙΝΑΚΑΣ 87).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «αριθμός ζώντων τέκνων» ήταν 1,74 (1,00-3,00) (p=0,05) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενο αριθμό ζώντων τέκνων 1-2 σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν απέκτησαν ζώντα τέκνα) και 3,40 (1,20-9,80) (p=0,02) (για συμμετέχοντες με αναφερόμενο αριθμό ζώντων τέκνων 3 ή περισσότερα σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν απέκτησαν ζώντα τέκνα) (ΠΙΝΑΚΑΣ 88).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «οικογενειακή κατάσταση» ήταν 2,33 (1,20-4,52) (p=0,01) (για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι ήταν παντρεμένοι σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν υπήρξαν ποτέ παντρεμένοι) (ΠΙΝΑΚΑΣ 89).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «ηλικία εμμηναρχής» ήταν 2,34 (1,06-5,16) (p=0,034) (για συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν ηλικία εμμηναρχής μικρότερη των 12 ετών σε σύγκριση με συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν ηλικία εμμηναρχής 12 ετών ή μεγαλύτερη) (ΠΙΝΑΚΑΣ 90).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «αποτέλεσμα πρώτης κύησης» ήταν 3,70 (1,53-8,92) (p=0,004) (για συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν αποβολή ή ιατρικά ενδεδειγμένο τερματισμό της πρώτης τους κύησης σε σύγκριση με συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν γέννηση ζώντος τέκνου ως αποτέλεσμα της πρώτης τους κύησης) (ΠΙΝΑΚΑΣ 91).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «θηλασμός» ήταν 2,40 (1,29-4,47) (p=0,006) (για συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν ότι ήταν θήλασαν σε σύγκριση με συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν θήλασαν ποτέ) (ΠΙΝΑΚΑΣ 92).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «διάρκεια θηλασμού» ήταν 2,17 (1,12-4,25) (p=0,023) (για συμμετέχοντες γυναίκες με αναφερόμενη διάρκεια θηλασμού 1-12 μήνες σε σύγκριση με συμμετέχοντες γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν θήλασαν) και 3,10 (1,26-7,59) (p=0,01) (για συμμετέχοντες γυναίκες με αναφερόμενη διάρκεια θηλασμού άνω των 12 μηνών σε σύγκριση με συμμετέχοντες γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν θήλασαν) (ΠΙΝΑΚΑΣ 93).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «τέκνα που θήλασαν» ήταν 1,34 (1,00-1,80) (p=0,048) (για κάθε αύξηση κατά ένα των τέκνων που θήλασαν (ΠΙΝΑΚΑΣ 94).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «εμμηνόπαυση» ήταν 2,16 (1,11-4,20) (p=0,023) (για συμμετέχοντες γυναίκες που ανέφεραν ότι ήταν σε εμμηνόπαυση σε σύγκριση

με συμμετέχοντες γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν ήταν σε εμμηνόπαυση κατά το χρόνο της διάγνωσης ή κατά το χρόνο της συνέντευξης για τις υγιείς μάρτυρες) (ΠΙΝΑΚΑΣ 95).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «εγκυμοσύνη» ήταν 2,58 (1,22-5,46) (p=0,014) (για συμμετέχοντες γυναίκες που ανέφεραν ότι είχαν παρελθούσες κυήσεις σε σύγκριση με συμμετέχοντες γυναίκες που ανέφεραν, κατά το χρόνο της διάγνωσης ή κατά το χρόνο της συνέντευξης για τις υγιείς μάρτυρες, ότι δεν είχαν παρελθούσες κυήσεις) (ΠΙΝΑΚΑΣ 96).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «αριθμός κυήσεων» ήταν 2,22 (0,93-5,28) (p=0,071) (για συμμετέχουσες γυναίκες με αναφερόμενο αριθμό κυήσεων 1-2 σε σύγκριση με συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν μηδενικό αριθμό κυήσεων), 2,13 (0,89-5,08) (p=0,089) (για συμμετέχουσες γυναίκες με αναφερόμενο αριθμό κυήσεων 3-4 σε σύγκριση με συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν μηδενικό αριθμό κυήσεων) και 4,54 (1,68-12,29) (p=0,003) (για συμμετέχουσες γυναίκες με αναφερόμενο αριθμό κυήσεων 5 ή περισσότερες σε σύγκριση με συμμετέχουσες γυναίκες που ανέφεραν μηδενικό αριθμό κυήσεων) (ΠΙΝΑΚΑΣ 97).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «συστηματική λήψη ορμονολογικών φαρμάκων» ήταν 5,74 (2,07-15,95) (p=0,001) (για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι είχαν κάνει συστηματική χρήση ορμονολογικών φαρμάκων σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό) (ΠΙΝΑΚΑΣ 98).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων» ήταν 7,79 (1,69-35,95) (p=0,009) (για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι είχαν κάνει συστηματική χρήση καρδιολογικών φαρμάκων σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό) (ΠΙΝΑΚΑΣ 99).

Το διαγώνιο πηλίκο (CI 95%) για τη μεταβλητή «ατομικό ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος» ήταν 6,55 (1,38-31,03) (p=0,018) (για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι είχαν

θετικό ατομικό ιστορικό καρδιολογικής νόσου σε σύγκριση με συμμετέχοντες που δεν ανέφεραν ανάλογο ιστορικό) (ΠΙΝΑΚΑΣ 100).

Υπόδειγμα πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης

Στο βασικό υπόδειγμα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόσθηκε εκτιμήθηκε η συσχέτιση παραγόντων για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα από άλλες μελέτες για τη συσχέτισή τους με τον καρκίνο του θυρεοεοδούς, όπως το φύλο, η ηλικία και σωματομετρικοί παράγοντες (συγκεκριμένα, ο Δείκτης Μάζας Σώματος, δεδομένης της γνωστής συσχέτισης του νοσήματος με το αυξημένο σωματικό βάρος). Επιπλέον, εξετάσθηκαν μεταβλητές οι οποίες από τα δεδομένα της παρούσας έρευνας διαπιστώθηκε η συσχέτισή τους με τους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες, όπως τα έτη εκπαίδευσης, η οικογενειακή κατάσταση και το ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακού νοσήματος. Από τους παραπάνω προαναφερθέντες παράγοντες το ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακού νοσήματος ή/και η συστηματική (άνω των 3 μηνών) λήψη καρδιολογικών φαρμάκων βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρειειδή (η αναφορά ατομικού ιστορικού καρδιαγγειακού νοσήματος συσχετίζεται με 4πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή σε σύγκριση με τη μη αναφορά ατομικού ιστορικού καρδιαγγειακού νοσήματος με προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τα έτη εκπαίδευσης, την οικογενειακή κατάσταση και το Δείκτη Μάζας Σώματος, διαγώνιο πηλίκο 4,46, 95% ΔΕ: 1,54-12,94. p=0.01) (ΠΙΝΑΚΑΣ 101). Επιπλέον, όταν εξτάσθηκε μόνο η συστηματική (άνω των 3 συνεχόμενων μηνών) λήψη φαρμάκων για αντιμετώπιση καρδιολογικών παθήσεων η συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή εκτιμήθηκε θετική, στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο 4,86, 95% ΔΕ: 1,01-23,40. p=0.05). Από τους υπόλοιπους παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω δε διαπιστώθηκε από τα δεδομένα στατιστικά σηματική συσχέτιση για κανέναν από αυτούς (ΠΙΝΑΚΑΣ 102).

Η συσχέτιση καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή προσαρμοσμένη για την ηλικία, το φύλο, τα έτη εκπαίδευσης, την οικογενειακή κατάσταση, το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος και το Δείκτη Μάζας Σώματος, προσδιορίσθηκε αρνητική, στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο: 0,46, 95% ΔΕ: 0,25-0,86, p=0.01) για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι ήταν καπνιστές κατά το χρονικό διάστημα μέχρι τη διάγνωση της νόσου (για ασθενείς) ή κατά το χρόνο της συνέντευξης (για τους υγιείς μάρτυρες) σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ και θετική, μη στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο: 1,76, 95% ΔΕ: 0,69-4,53, p=0.24) για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι είχαν σταματήσει να καπνίζουν κατά το χρονικό διάστημα πριν τη διάγνωση της νόσου (για ασθενείς) ή κατά το χρόνο της συνέντευξης (για τους υγιείς μάρτυρες) σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Τα αντίστοιχα ευρήματα για τη συσχέτιση καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή με περαιτέρω προσαρμογή για την κατανάλωση οινοπνευματωδών ήταν διαγώνιο πηλίκο: 0,51 (95% ΔΕ: 0,27-0,96, p=0.04) για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι ήταν καπνιστές κατά το χρονικό διάστημα μέχρι τη διάγνωση της νόσου (για ασθενείς) ή κατά το χρόνο της συνέντευξης (για τους υγιείς μάρτυρες) σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ και διαγώνιο πηλίκο: 1,59, (95% ΔΕ: 0,60-4,20, p=0.35) για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι είχαν σταματήσει να καπνίζουν κατά το χρονικό διάστημα πριν τη διάγνωση της νόσου (για ασθενείς) ή κατά το χρόνο της συνέντευξης (για τους υγιείς μάρτυρες) σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ (ΠΙΝΑΚΑΣ 103). Σχετικά με την έκθεση στον καπνό, η συσχέτιση της επιπλέον έκθεσης ανά 200 τσιγαροέτη (και μέχρι άνω των 600) με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή με προσαρμογή για τους παραπάνω προαναφερθέντες παράγοντες εκτιμήθηκε αρνητική, οριακά μη στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο: 0,85, 95% ΔΕ: 0,69-1,05, p=0.125).

Η συσχέτιση της κατανάλωσης οινοπνευματωδών με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα προσαρμοσμένη για την ηλικία, το φύλο, τα έτη εκπαίδευσης, την οικογενειακή κατάσταση, το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος και το Δείκτη Μάζας Σώματος

εκτιμήθηκε αρνητική, στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο: 0,33, 95% ΔΕ: 0,18-0,61, p<0.001) για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι κατανάλωναν οινοπνευματώδη κατά το χρονικό διάστημα μέχρι τη διάγνωση της νόσου (για ασθενείς) ή κατά το χρόνο της συνέντευξης (για τους υγιείς μάρτυρες) σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καταναλώσει οινοπνευματώδη ποτέ. Η συσχέτιση της κατανάλωσης οινοπνευματωδών με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα με περαιτέρω προσαρμογή για το κάπνισμα εκτιμήθηκε αρνητική, στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο: 0,38, 95% ΔΕ: 0,21-0,71, p=0.002) για συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι κατανάλωναν οινοπνευματώδη κατά το χρονικό διάστημα μέχρι τη διάγνωση της νόσου (για ασθενείς) ή κατά το χρόνο της συνέντευξης (για τους υγιείς μάρτυρες) σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καταναλώσει οινοπνευματώδη ποτέ (ΠΙΝΑΚΑΣ 103). Επιπλέον, η συσχέτιση της κατανάλωσης οινοπνευματωδών με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα εκτιμήθηκε αρνητική ανάλογα με την εβδομαδιαία ποσότητα που αναφέρθηκε. Συγκεκριμένα, η συσχέτιση προσαρμοσμένη για την ηλικία, το φύλο, τα έτη εκπαίδευσης, την οικογενειακή κατάσταση, το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος και το Δείκτη Μάζας Σώματος εκτιμήθηκε αρνητική, στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο: 0,39, 95% ΔΕ: 0,21-0,73, p=0.003) για συμμετέχοντες που ανέφεραν κατανάλωση μέχρι 2 ποτηριών οινοπνευματωδών ποτών την εβδομάδα σε σύγκριση με συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι δεν έχουν καταναλώσει οινοπνευματώδη ποτέ. Τα ευρήματα για συμμετέχοντες που ανέφεραν κατανάλωση 2-3 ποτηριών οινοπνευματωδών ποτών την εβδομάδα και αυτών που ανέφεραν κατανάλωση από 4 ποτήρια και πάνω εβδομαδιαία υποδεικνύουν αρνητική συσχέτιση με περαιτέρω μείωση του κινδύνου (διαγώνιο πηλίκο: 0,24, 95% ΔΕ: 0,09-0,65, p=0.005 και διαγώνιο πηλίκο: 0,16, 95% ΔΕ: 0,05-0,52, p=0.003, Test for trend <0,001). (ΠΙΝΑΚΑΣ 104).

Σε υπόδειγμα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόσθηκε για το γυναικείο φύλο, η συσχέτιση της πρώιμης ηλικίας εμμηναρχής κάτω των 12 ετών με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή με προσαρμογή για την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, την οικογενειακή

κατάσταση, το Δείκτη Μάζας Σώματος, το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος, το ιστορικό κύησης και το ιστορικό θηλασμού εκτιμήθηκε θετική (σχεδόν τριπλάσια) σε σύγκριση με την εμμηναρχή σε ηλικία 12 ετών ή μεγαλύτερη (διαγώνιο πηλίκο: 2,74, 95% ΔΕ: 1,13-6,65, p=0.03). Η συσχέτιση αφενός για το ιστορικό κύησης και αφετέρου για το ιστορικό θηλασμού εκτιμήθηκε θετική, μη στατιστικά σημαντική και για τις δύο αυτές μεταβλητές (ιστορικό εγκυμοσύνης σε σύγκριση με μη εγκυμοσύνη: διαγώνιο πηλίκο: 1,77, 95% ΔΕ: 0,52-6,02, p=0.36), (ιστορικό θηλασμού σε σύγκριση με μη θηλασμό: διαγώνιο πηλίκο: 1,32, 95% ΔΕ: 0,54-3,24, p=0.54) (ΠΙΝΑΚΑΣ 105). Με εισαγωγή στο υπόδειγμα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης του αριθμού των κυήσεων (2 ή περισσότερες έναντι καμίας) έναντι του ιστορικού κύησης οι παραπάνω συσχετίσεις δεν μεταβάλλονται ως προς την ένταση, την κατεύθυνση και τη στατιστική σημαντικότητα. Η συσχέτιση της εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή με τον αριθμό των κυήσεων (0, 1-2, 3-4, >=5, για μετάβαση κατά μια κατηγορία παραπάνω) εκτιμήθηκε οριακά θετική, μη στατιστικά σημαντική (διαγώνιο πηλίκο: 1,09, 95% ΔΕ: 0,70-1,71, p=0.69 με προσαρμογή για την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, την οικογενειακή κατάσταση, το Δείκτη Μάζας Σώματος, το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος, την ηλικία εμμηναρχής και το ιστορικό θηλασμού (ΠΙΝΑΚΑΣ 106).

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκε η συσχέτιση καπνίσματος, κατανάλωσης οινοπνευματωδών και συστηματικής λήψης φαρμακευτικών σκευασμάτων με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα. Η έρευνα έγινε με σχεδιασμό ασθενών (περιπτώσεων)-μαρτύρων σε δείγμα Ελλήνων ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς ανεξάρτητα ιστολογικού τύπου και σε δείγμα μαρτύρων υγιών ατόμων οι οποίοι εντοπίσθηκαν σε Νοσοκομεία της ευρύτερης Μητροπολιτικής περιοχής των Αθηνών. Τα πρωτογενή δεδομένα συλλέχθηκαν μετά από συνεντεύξεις με τη χρήση δομημένου ερωτηματολογίου το οποίο περιείχε

ερωτήματα σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων, το ατομικό ιατρικό και οικογενειακό τους ιστορικό, τη χρήση φαρμάκων και τις συνήθειες τρόπου ζωής όπως κάπνισμα, κατανάλωση οινοπνεύματος και διατροφή.

Στην παρούσα εργασία εντάχθηκαν 113 ασθενείς – περιπτώσεις και 140 υγιείς μάρτυρες και αναλύθηκαν δεδομένα από 107 ασθενείς και 138 υγιείς μάρτυρες λόγω αποκλεισμού 6 ασθενών και 2 μαρτύρων οι οποίοι δεν πληρούσαν το κριτήριο ένταξης σχετικά με την ηλικία. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες δεν διέφεραν στα δημογραφικά δεδομένα τους εκτός από διαφορά που εντοπίσθηκε στην ηλικία στο δείκτη μάζας σώματος.

Από την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν το κάπνισμα (παρούσα χρήση καπνού σε σύγκριση με μη καπνιστές) και η κατανάλωση οινοπνεύματος (σε σύγκριση με μη κατανάλωση) φαίνεται να συσχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με μικρότερο της μονάδας κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ενώ το ατομικό αναμνηστικό καρδιολογικού νοσήματος ή και ταυτόχρονη συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση καρκίνου στον θυρεοειδή σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σύγκριση με απουσία ανάλογου ιστορικού ή και ταυτόχρονης συστηματικής λήψης καρδιολογικών φαρμάκων.

Η χρήση καπνού – ανεξάρτητα πηγής προέλευσης ή τρόπου εισπνοής - έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ότι, συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου στον θυρεοειδή αδένα γεγονός που αποδίδεται σε διάφορους πιθανολογούμενους βιολογικούς μηχανισμούς, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Στη μελέτη μας, πιθανοί περιορισμοί στον υπολογισμό της αρνητικής συσχέτισης του καπνίσματος με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αποτελούν: αρχικά, σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης οι μάρτυρες επιλέχθηκαν από τα Νοσοκομεία από τα οποία εντοπίσθηκαν οι ασθενείς-περιπτώσεις και επομένως ενδέχεται ο πληθυσμός από τον οποίο προήλθαν οι ασθενείς να μην αντιπροσωπεύεται επαρκώς και με ακρίβεια από τον πληθυσμό των υγιών μαρτύρων της μελέτης όσον αφορά στην κατανομή των συνηθειών του τρόπου ζωής ή και άλλων

μεταβλητών, ίσως εξαιτίας ενδεχόμενου συστηματικού λάθους στην επιλογή που πιθανά να οφείλεται σε συστηματικές διαφορές στα πρότυπα παραπομπής μεταξύ ασθενών-περιπτώσεων και υγιών μαρτύρων προς τα νοσοκομεία της μελέτης (στην περίπτωση δυνητικής αναζήτησης υπηρεσιών υγείας από τους μάρτυρες εφόσον αυτοί ανέπτυσσαν την νόσο). Επιπλέον, στην παρούσα ανάλυση συμπεριελήφθησαν δεδομένα μόνο από υγιείς μάρτυρες με αποτέλεσμα η εκτίμηση της έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου του πληθυσμού από τον οποίο προέρχονται οι ασθενείς να μην αντιπροσωπεύεται επαρκώς και ιδιαίτερα να ενδέχεται να είναι υποεκτιμημένη γεγονός που μπορεί να έχει οδηγήσει στην υπερεκτίμηση της συσχέτισης. Ακόμη, η έκθεση στο κάπνισμα αναζητήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου για μια χρονική περίοδο 5 ετών (ή και περισσότερο σε μερικούς συμμετέχοντες) πριν τη διάγνωση της νόσου για τους ασθενείς (ή πριν την ημερομηνία της συνέντευξης για τους υγιείς μάρτυρες) γεγονός που ενδέχεται να συνδυάζει ιστορικό έκθεσης με κλινική σημασία στην ανάπτυξη της νόσου με ιστορικό έκθεσης που δε σχετίζεται με την ανάπτυξη της νόσου ενώ ενδέχεται χρονική περίοδος έκθεσης σημαντικής για την ανάπτυξη της νόσου να μην συμπεριλαμβάνεται. Επιπλέον, στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν όλοι οι τύποι καρκίνου που εμφανίζονται στο θυρεοειδή αδένα με αποτέλεσμα η υπολογιζόμενη συσχέτιση της έκθεσης στο κάπνισμα να αφορά τύπους καρκίνου για τους οποίους το κάπνισμα ενδέχεται να μην συσχετίζεται. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι ο μεικτός υπολογισμός κλινικά σχετικής έκθεσης και κλινικά μη σχετικής έκθεσης ή ο υπολογισμός της επίδρασης της έκθεσης σε όλους τους τύπους καρκίνου συνδυαστικά συνήθως επηρεάζει τη συσχέτιση έκθεσης και έκβασης προς τη μονάδα, η συλλογή δεδομένων μεταβλητών που σχετίζονται με το ατομικό και το οικογενειακό ιστορικό ασθενών και υγιών μαρτύρων με τη χρήση συνεντεύξεων με ερωτηματολόγια αφενός δεν αποκλείει συστηματικά λάθη στην επιβεβαίωση ή τη μέτρηση της έκθεσης σε άλλους παράγοντες, γεγονός που δυνητικά απομακρύνει από τη μονάδα την υπολογιζόμενη συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και έκβασης. Επιπλέον, αν και οι συνεντεύξεις σε ασθενείς και μάρτυρες τελέσθηκαν σε σχετικά στενό χρονικό διάστημα, ο σχεδιασμός της μελέτης (αναδρομική αναζήτηση σε ασθενείς και υγιείς

μάρτυρες) ενέχει δυνητικά μεροληψία ανάκλησης ειδικά όταν η έκθεση απέχει χρονικά από την ημερομηνία της συνέντευξης ή διαφέρει μεταξύ ασθενών και μαρτύρων επηρεάζοντας τη συσχέτιση έκθεσης και έκβασης σε κατεύθυνση είτε μακριά από ή προς τη μονάδα. Επίσης, η ομαδοποίηση της έκθεσης μέσω του ερωτηματολογίου σε κατηγορίες έκθεσης (παρελθούσα χρήση, μη χρήση και σύγχρονη χρήση καπνού) ενδέχεται να επηρεάζει τη συσχέτιση έκθεσης και έκβασης σε κατεύθυνση προς τη μονάδα ενώ αντίθετα η ομαδοποίηση σε κατηγορίες της έκθεσης στο κάπνισμα η οποία αποτυπώνεται με την αριθμητική μεταβλητή «αριθμός τσιγαροετών» ενδέχεται να επηρεάζει τη συσχέτιση έκθεσης και έκβασης σε κατεύθυνση μακριά τη μονάδα. Επιπλέον, αν και η συλλογή των δεδομένων έγινε από ερευνητές σε χρονικό σημείο στο οποίο το αποτέλεσμα της βιοψίας για την επιβεβαίωση ή μη της νόσου και του αντίστοιχου ιστολογικού τύπου δεν τους ήταν γνωστοποιημένα, η ανάκληση της έκθεσης σε διάφορους παράγοντες με ομαδοποίηση συνεχών μεταβλητών σε κατηγορίες (όχι-ποτέ, ναι-κάποτε) ενδέχεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα της συλλογής του ιστορικού έκθεσης ασθενών ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της βιοψίας. Τέλος, εάν η ανάκληση της συμπεριφοράς που σχετίζεται με το κάπνισμα ιδιαίτερα σχετικά με τη διάρκεια και την ποσότητα των τσιγάρων που καταναλώθηκαν εμπεριείχε λάθος, αναμένονται λάθη στην κατάταξη των συμμετεχόντων και στην κατηγοριοποίηση της έκθεσης στο κάπνισμα όπως υπολογίζεται με τον αριθμό των τσιγαροετών με αποτέλεσμα υπολειπόμενη συγχυτική επίδραση του καπνίσματος αλλά και διαφοροποίηση στην επιλογή ένταξης των υποκειμένων στα διάφορα επίπεδα έκθεσης που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση.

Όπως έχει ήδη αναλυθεί, η αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος με την ανάπτυξη καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα έχει αποδοθεί σε διάφορους βιολογικούς μηχανισμούς αλλά και σε ενδεχόμενη επίδραση συγχυτικών παραγόντων και συγκεκριμένα: πρώτον, στη συσχέτιση του καπνίσματος με την έκκριση της θυρεοειοδοτρόπου ορμόνης (TSH) η οποία διεγείρει την παραγωγή θυροξίνης, δεδομένου του υποθετικού ρόλου αυξημένων επιπέδων της TSH στην πρόκληση καρκίνου του θυρεοειδούς¨ δεύτερον, στη δυνητική αντι-οιστρογονική επίδραση του καπνίσματος σε συνδυασμό με την πιθανολογούμενη επίδραση των οιστρογόνων στην

πρόκληση καρκίνου στο θυρεοειδή εξαιτίας της μεγαλύτερης συχνότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς που παρατηρείται στο γυναικείο φύλο¨ τρίτον, στη συσχέτιση υψηλού δείκτη μάζας σώματος και ανάπτυξης καρκίνου στο θυρεοειδή (ίσως μέσω αυξημένων επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης) σε συνδυασμό με τη θετική συσχέτιση καπνίσματος και χαμηλού δείκτη μάζας σώματος. Στην παρούσα μελέτη η αύξηση του ΔΜΣ κατά ένα επίπεδο συσχετίζεται θετικά, μη στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση καρκίνου στον θυρεοειδή ενώ στον πληθυσμό των μαρτύρων της μελέτης 67,5% των συμμετεχόντων που δήλωσαν ότι «καπνίζουν τώρα» είχαν ΔΜΣ μικρότερο του 24,9. Σχετικά με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου στον θυρεοειδή εκτιμήθηκε με ταυτόχρονη προσαρμογή για ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, κατανάλωση οινοπνευματωδών, έτη εκπαίδευσης. Δείκτη Μάζας Σώματος και ιστορικού καρδιαγγειακού νοσήματος.. Επιπλέον, όπως έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλογραφία είναι πιθανή η συγχυτική επίδραση της κοινωνικοοικονομικής τάξης στην αρνητική συσχέτιση καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου του θυρεοειδούς δεδομένης της υψηλότερης επίπτωσης καρκίνου του θυρεοειδούς σε άτομα με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και με υψηλότερο επίπεδο επαγγελματικής απασχόλησης (ίσως οφειλόμενη σε ευκολότερη ή/και συχνότερη πρόσβαση των ατόμων υψηλότερης κοινωνικοοικονομικής τάξης σε υπηρεσίες υγείας που οδηγεί σε ευκολότερη ή συχνότερη διάγνωση ή ακόμη και σε προσυμπτωματική διάγνωση), ενώ το κάπνισμα συσχετίζεται αρνητικά με την μετάβαση σε υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης ή επαγγελματικής απασχόλησης. Στην παρούσα μελέτη, η συσχέτιση καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοιειδή εκτιμήθηκε με προσαρμογή για τα έτη εκπαίδευσης που δυνητικά αποτελεί μεταβλητή η οποία αντανακλά το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των συμμετεχόντων.

Η κατανάλωση οινοπνευματωδών έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ως παράγοντας ο οποίος συσχετίζεται αρνητικά ή και θετικά με την ανάπτυξη καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα. Ένας πιθανός βιολογικός μηχανισμός που έχει αναφερθεί είναι η αύξηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης από την επίδραση του οινοπνεύματος, επίδραση η οποία θα

μπορούσε να προβάλλει ως πιθανή εξήγηση οποιασδήποτε θετικής συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης οινοπνεύματος και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή. Αντίθετα, οποιαδήποτε αρνητική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή και αυξημένης κατανάλωσης οινοπνεύματος ενδέχεται να ερμηνεύεται από άμβλυνση της έκκρισης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μετά από διέγερση με ορμόνη απελευθέρωσης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyrotropin-releasing hormone, TRH) λόγω διαταραχής της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως-θυρεοειδούς που παρατηρείται μετά από χρόνια έκθεση σε αιθανόλη ή και επακόλουθης μείωσης του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του θυρεοειδούς. Ωστόσο, η οποιαδήποτε επίδραση της κατανάλωσης οινοπνεύματος στην εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή έχει αναφερθεί ότι επηρεάζεται από συγχυτικούς παράγοντες και ιδιαίτερα από την χρήση καπνού. Στην παρούσα μελέτη, η επίδραση της κατανάλωσης οινοπνευματωδών εκτιμήθηκε αρνητική στατιστικά σημαντική με ταυτόχρονη προσαρμογή για ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, κάπνισμα, Δείκτη Μάζας Σώματος, έτη εκπαίδευσης και ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος. Μεροληψία ανάκλησης, ομαδοποίηση του ιστορικού έκθεσης σε οινοπνευματώδη σε κατηγορίες «έκθεση» και «μη έκθεση», ομαδοποίηση σε κατηγορίες συνεχών μεταβλητών για την εκτίμηση της έκθεσης σε άλλους παράγοντες, συστηματικό λάθος στην εκτίμηση της έκθεσης σε άλλους παράγοντες, ομαδοποίηση της έκθεσης στην κατανάλωση οινοπνεύματος ανέξάρτητα της διάρκειας πρόσληψης, ποσότητας πρόσληψης και είδους οινοπνευματωδών ποτών που καταναλώνονται (πχ, σύνθεση και συνδυασμοί αλκοολούχων ποτών) ή και υπολογισμός της επίδρασης της έκθεσης σε οινοπνευματώδη σε όλους τους τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς συνδυαστικά ενδέχεται να επηρεάζουν τη συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου με την κατανάλωση οινοπνευματωδών προς την κατεύθυνση είτε προς ή μακριά από τη μονάδα. Τέλος, μεροληψία επιλογής λόγω επιλογής μαρτύρων από τα νοσοκομεία της μελέτης όπως και υποεκτίμηση της έκθεσης στην κατανάλωση οινοπνευματωδών λόγω ανάλυσης δεδομένων μόνο από υγιείς μάρτυρες ενδέχεται έχουν οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της συσχέτισης με τη υπό μελέτη νόσο.

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς εμφανίζεται συχνότερα στο γυναικείο φύλο και επομένως αναλύθηκαν τα δεδομένα για την εκτίμηση της συσχέτισης των παραγόντων υπο διερεύνηση με τη νόσο αποκλειστικά στο γυναικείο φύλο. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο ρόλος της ηλικίας εμμηναρχής στην εμφάνιση καρκίνου στον θυρεοειδή αναφέρεται αντικρουόμενος στη διεθνή βιβλιογραφία. Σε κάποιες μελέτες έχει παρατηρηθεί ισχυρή θετική συσχέτιση της μεγαλύτερης ηλικίας εμμηναρχής σε πληθυσμούς συγκεκριμένης εθνολογικής προέλευσης (πχ, ισχυρή συσχέτιση σε πληθυσμούς με προέλευση από Ευρωπαϊκές χώρες) ενώ σε άλλες έρευνες έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση σε ομάδες με εθνολογική προέλευση από την Πολυνησία ή την Ασία, οδηγώντας σε συμπεράσματα σχετικά με πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της μεγαλύτερης ηλικίας εμμηναρχής και της εθνολογικής προέλευσης εξαιτίας εθνολογικών παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάζουν την ηλικία εμμηναρχής όπως γενετικοί παράγοντες και παράγοντες διατροφής. Στην παρούσα μελέτη η συσχέτιση μεταξύ πρώιμης εμμηναρχής (<12 ετών) και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή σε σύγκριση με όψιμη ηλικία εμμηναρχής (>=12 ετών) παρατηρήθηκε θετική (διαγώνιο πηλίκο 2,65, διάστημα εμπιστοσύνης 95% 1,10-6,40, p=0.03) αντίθετα με την εμπειρία από τη διεθνή βιβλιογραφία ειδικά σε ομάδες γυναικών με εθνολογική προέλευση από Ευρωπαϊκές χώρες. Ωστόσο, η θετική συσχέτιση της μικρότερης ηλικίας εμμηναρχής με την ανάπτυξη καρκίνου στο θυρεοειδή που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη ενδέχεται να επηρεάζεται από τη συνύπαρξη και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου, όπως η ακτινοβολία στην παιδική ή στην εφηβική ηλικία ή ακόμη η παρουσία καλοήθων διαταραχών του θυρεοειδούς (πχ, η παρουσία βρογχοκήλης) οι οποίες συσχετίζονται με διατροφικές συνήθειες, παρουσία αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, περιβαλλοντικούς (πχ, μικροβιακούς) παράγοντες ή και γενετικούς παράγοντες.

Δεδομένα από τη βιβλιογραφία φαίνεται να συσχετίζουν την κυκλοφορία οιστρογόνων με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή δεδομένης της συχνότερης εμφάνισης της νόσου στο γυναικείο φύλο ή ακόμη σε υπέρβαρες γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας οι οποίες υφίστανται έκθεση σε αυξημένα επίπεδα ενδογενώς παραγόμενων οιστρογόνων από

περιφερική μετατροπή από ανδρογόνα στο λιπώδη ιστό. Στην παρούσα εργασία η συσχέτιση μεταξύ εμμηνόπαυσης με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (>24,90) και εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή σε σύγκριση με προεμμηνοπαυσιακή κατάσταση με ΔΜΣ >24,90) εκτιμήθηκε μη στατιστικά σημαντική ενώ μη στατιστικά σημαντική εκτιμήθηκε η συσχέτιση παρουσίας εμμηνόπαυσης με υφηλό ΔΜΣ και της νόσου έναντι παρουσίας εμμηνόπαυσης με χαμηλό ΔΜΣ. Η συσχέτιση άλλων παραγόντων που σχετίζονται με το γυναικείο φύλο όπως η εγκυμοσύνη και ο αριθμός των κυήσεων εκτιμήθηκε στατιστικά μη σημαντική.

Ο ρόλος των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών έχει διερευνηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Μελέτες ασθενών (περιπτώσεων)-μαρτύρων αλλά και μελέτες ανασκόπησης που συμπεριέλαβαν έρευνες από διάφορες γεωγραφικές περιοχές με πληθυσμούς ανδρών και γυναικών διαφορετικής εθνολογικής προέλευσης έχουν αναδείξει θετική συσχέτιση του ύψους με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή και στα δύο φύλα ενώ έχουν δείξει θετική συσχέτιση με το βάρος και το Δείκτη Μάζας Σώματος κατά τη διάγνωση σε γυναίκες, με ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση να προσδιορίζεται σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Η συσχέτιση με το ύψος μπορεί να αποδοθεί σε δυνητική επίδραση αυξητικών παραγόντων ή ακόμη και της αυξητικής ορμόνης ενώ δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο η συχέτιση αυτή να επηρεάζεται από συγχυτικούς παράγοντες όπως η εθνολογική προέλευση, η δίαιτα πλούσια σε κρέας ή ακόμη και τάσεις υπερεκτίμησης του ύψους που αναφέρεται από άνδρες και οι οποίες ενδέχεται να παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Από την άλλη μεριά, η θετική συσχέτιση του βάρους και του δείκτη μάζας σώματος στο γυναικείο φύλο ενδέχεται να παραπέμπει στην επίδραση των οιστρογόνων ειδικά για την περίπτωση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος οι οποίες εκτίθενται σε αυξημένα επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων που προκύπτουν από περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων στο λιπώδη ιστό. Εντούτοις, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η επίδραση άλλων συγχυτικών παραγόντων όπως αυτών του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας που επηρεάζει το βάρος ενώ ίσως συσχετίζεται και με την ανάπτυξη κακοήθων νοσημάτων, της αυξημένης ιατρικής επιτήρησης σε υπέρβαρες γυναίκες και του επακόλουθου προσδιορισμού

κακοήθων αλλοιώσεων συχνότερα σε αυτές, της τάσης υποεκτίμησης του αναφερόμενου βάρους από τις γυναίκες (κυρίως στον πληθυσμό των μαρτύρων) που συμμετέχουν σε μελέτες ή τέλος, της τάσης αναφοράς του ακριβούς βάρους από τους ασθενείς-περιπτώσεις που συμμετέχουν στις μελέτες. Στην παρούσα μελέτη, η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος εκτιμήθηκε μεγαλύτερος κατά πάνω από μια μονάδα στους ασθενείς-περιπτώσεις σε σύγκριση με τους μάρτυρες, διαφορά η οποία ήταν στατιστικά σημαντική και επομένως η επίδραση του σωματικού βάρους στην ανάπτυξη καρκίνου του θυρεοειδούς δε μπορεί να αποκλεισθεί.

Σχετικά με την επίδραση στον θυρεοειδή αδένα φαρμάκων για την αντιμετώπιση καρδιολογικών παθήσεων, λίγα είναι γνωστά από τη βιβλιογραφία. Η επίδραση στον θυρεοειδή αδένα από καρδιολογικά φάρμακα η οποία απαντάται πλέον συχνά στη βιβλιογραφία είναι αυτή της αμιοδαρόνης ο μηχανισμός της οποίας δεν είναι ξεκάθαρος αν και φαίνεται να συσχετίζεται με τη δομική ομοιότητα του μορίου της αμιοδαρόνης με τις θυρεοειδικές ορμόνες και την παρουσία ιωδίου στο εσωτερικό του βενζενικού δακτυλίου. Ως επιδράσεις της αμιοδαρόνης έχουν αναφερθεί αυτές της θυρεοτοξίκωσης και του υποθυρεοειδισμού συχνότερα σε περιοχές με περιβαλλοντική ένδεια ιωδίου ή περιβαλλοντική επάρκεια ιωδίου αντίστοιχα. Η προκαλούμενη από αμιοδαρόνη θυρεοτοξίκωση έχει αναφερθεί συχνά σε ασθενείς με ιστορικό θυρεοειδικής δυσλειτουργίας (γνωστής ή υπάρχουσας αλλά αδιάγνωστης) ή με ιστορικό βρογχοκήλης ενώ έχει αναφερθεί και σε νορμοθυρειοειδικούς ασθενείς ως αποτέλεσμα προκαλούμενης θυρεοειδίτιδας. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ιστορικού καρδιολογικού νοσήματος ή και ταυτόχρονης συστηματικής λήψης καρδιολογικών φαρμάκων με την εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή. Δεν υπάρχουν ωστόσο περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με το είδος, το σχετιζόμενο νόσημα, την διάρκεια χορήγησης και τη δοσολογία χορήγησης των αναφερθέντων καρδιολογικών φαρμάκων επομένως ασφαλή συμπεράσματα δεν μπορούν να εξαχθούν. Περιπτώσεις συσχέτισης φαρμάκων με την εμφάνιση καρκίνου στον θυρεοειδή δεν έχει αναφερθεί εκτός από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου, εξωγενώς χορηγούμενων

οιστρογόνων και σκευασμάτων ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης ή σκευασμάτων διακοπής της γαλουχίας αν και τα ευρήματα είναι είτε αδύναμα ή και αντικρουόμενα στις διάφορες μελέτες. Η επίδραση της συστηματικής λήψης ορμονολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων στην παρούσα εργασία δεν αναλύθηκε λόγω μη διασθεσιμότητας επαρκών δεεομένων σχετικά με το είδος των σκευασμάτων, τη δοσολογία, τη διάρκεια χορήγησης αλλά και το σχετιζόμενο νόσημα.

Στα ισχυρά σημεία της μελέτης μπορεί να αναφερθούν η ένταξη όλων των περιστατικών (ασθενείς-περιπτώσεις) που εντοπίστηκαν μεταξύ Ιουνίου 1990 – Ιουνίου 1993 οι οποίοι εντάχθηκαν με επιπλέον κριτήριο ιστολογικά επιβεβαιωμένης νόσου ενισχύοντας την ακρίβεια της διάγνωσης (προσδιορισμός «περίπτωσης») και περιορίζοντας συστηματικό λάθος στην επιλογή των ασθενών-περιπτώσεων που θα στηρίζονταν σε διαγνωστικές μεθόδους με χαμηλότερη ειδικότητα. Για την ανάλυση των δεδομένων εφαρμόσθηκε λογαριθμιστική παλινδρόμηση με έλεγχο γνωστών από τη βιβλιογραφία συγχυτικών παραγόντων και άλλων παραγόντων κινδύνου στο τελικό αποτέλεσμα της συσχέτισης των παραγόντων έκθεσης υπό έρευνα με την υπό έρευνα νόσο. Τέλος, παρά την χρήση ερωτηματολογίου για την καταγραφή και εκτίμηση της έκθεσης των συμμετεχόντων στους παράγοντες υπό διερεύνηση όπως και του ατομικού και οικογενειακού τους ιστορικού, η διενέργεια των συνεντεύξεων τελέσθηκε πριν γνωστοποιηθούν σε ερευνητές και συμμετέχοντες τα αποτελέσματα της βιοψίας περιορίζοντας την εξάρτηση της ανάκλησης της έκθεσης από την κατάσταση του νόσου των συμμετεχοντων.

Από την άλλη μεριά, περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αποτελούν η επιλογή των μαρτύρων από τα Νοσοκομεία στα οποία εντοπίσθηκαν και εντάχθησαν οι ασθενείς –περιπτώσεις με αποτέλεσμα ο πληθυσμός των μαρτύρων ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύει επαρκώς την κατανομή των χαρακτηριστικών που προσδιορίζουν τον πληθυσμό από τον οποίο προήλθαν η ασθενείς-περιπτώσεις αφού δεν μπορεί να εγγυηθεί ότι, οι μάρτυρες που συμμετείχαν στη μελέτη θα αναζητούσαν υπηρεσίες υγείας αποκλειστικά στα Νοσοκομεία της μελέτης εάν

είχαν εμφανίσει καρκίνο στο θυρεοειδή. Ωστόσο, το γεγονός ότι τα Νοσοκομεία της παρούσας μελέτης συγκαταλέγονται στις επιλεγμένες μονάδες της ευρύτερης Μητροπολιτικής περιοχής των Αθηνών που παρείχαν εξειδικευμένες υπηρεσίες για την αντιμετώπιση της νόσου ενδέχεται να περιορίζει τη μεροληψία στην επιλογή. Επίσης, στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα μόνο από υγιείς μάρτυρες γεγονός που ενδέχεται να επηρεάζει την αντιπροσωπευτικότητα στο ιστορικό έκθεσης του πληθυσμού από τον οποίο έχουν προέλθει οι ασθενείς. Ακόμη παρατηρήθηκε διαφορά στην ηλικία μεταξύ ασθενών και μαρτύρων· ωστόσο, η ηλικία συμπεριελήφθηκε στα υποδείγματα λογαρισθμιστικής παλινδρόμηση γαι την εκτίμηση της συσχέτισης της έκθεσης με την υπό μελέτη νόσο. Επιπλέον, η επιλογή των ασθενών-περιπτώσεων και των μαρτύρων δεν έγινε με τυχαίο τρόπο και τούτο ενδέχεται να οδηγεί σε μεροληψία στην επιλογή ιδιαίτερα για τους μάρτυρες δεδομένης της ένταξης όλων των ασθενών-περιπτώσεων που διαγνώσθηκαν στα Νοσοκομεία της μελέτης στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα διεξαγωγής της. Ακόμη, δε μπορεί να αποκλεισθεί πιθανή μεροληψία ανάκλησης ειδικά για το κάπνισμα και την κατανάλωση οινοπνευματωδών· ωστόσο, οι συνεντεύξεις με τους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν πριν οι ίδιοι ενημερωθούν για το αποτέλεσμα της βιοψίας, ενώ προηγούμενες μελέτες αντίστοιχου σχεδιασμού σε Ελληνικό πληθυσμό που διεξήχθησαν κατά το ίδιο περίπου χρονικό διάστημα με την παρούσα μελέτη είχαν προδιορίσει κατανομή της έκθεσης στο κάπνισμα και στην κατανάλωση οινοπνευματωδών στον πληθυσμό των ασθενών που ενέταξαν παρόμοια με αυτήν της έκθεσης για τους δύο αυτούς παράγοντες που υπολογίσθηκε στην παρούσα μελέτη (Trichopoulos D et al 1993, Linos AD et al, 1989). Τέλος, η χρήση δομημένου ερωτηματολογίου, η ομαδοποίηση της έκθεσης σε κατηγορίες «έκθεση» και «μη έκθεση», η εκτίμηση του ιστορικού έκθεσης σε ενδεχόμενο χρόνο χωρίς κλινική – επιδημιολογική σημασία για την εμφάνιση της υπό έρευνα νόσου, αναμενόμενη μεροληψία ανάκλησης, κατάταξη του ιστορικού έκθεσης σε παράγοντες η οποία ενδέχεται να εξαρτάται από τη μέτρηση ή και από την κατάταξη της έκθεσης σε άλλους παράγοντες αλλά και η εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων υπό έρευνα στο σύνολο των διαφορετικών

τύπων καρκίνου του θυρεοειδούς συνδυαστικά αναμένεται να επηρεάζουν το αποτέλεσμα των συσχετίσεων που εκτιμήθηκαν.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη αναλύει τη συσχέτιση του καπνίσματος, της κατανάλωσης οινοπνευματωδών και της χρήσης φαρμάκων στην εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα. Τα ευρήματα συνηγορούν σε θετική συσχέτιση με τη χρήση καρδιολογικών φαρμάκων ή και την ταυτόχρονη παρουσία ιστορικού καρδιολογικού νοσήματος χωρίς ωστόσο να υπάρχουν και να αναλύονται περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τον τύπο, τη δοσολογία και το χρόνο λήψης καρδιολογικών φαρμάκων ενώ δεν μπορεί να αποκλεισθεί και η επίδραση συνυπάρχοντων παραγόντων κινδύνου ή και συγχυτικών παραγόντων στην παρατηρούμενη συσχέτιση. Επίσης, από την ανάλυση των δεδομένων παρατηρείται αρνητική συχέτιση της εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα με την κατανάλωση οινοπνευματωδών, εύρημα το οποίο παραμένει και μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες και το οποίο είναι προς την κατεύθυνση των ευρημάτων που έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες σχεδιασμού ασθενών(περιπτώσεων)-μαρτύρων ή και σε προοπτικές μελέτες κοόρτης σε άλλες γεωγραφικές περιοχές και σε διάφορες χρονολογίες. Τέλος, παρατηρήθηκε από την ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης αρνητική συσχέτιση της εμφάνισης καρκίνου στο θυρεοειδή αδένα με το κάπνισμα εύρημα το οποίο εκτιμήθηκε προς στην κατεύθυνση των συσχετίσεων που έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες (στις περισσότερες) μελέτες ασθενών μαρτύρων που ερευνούν τη συγκεκριμένη συσχέτιση.

Βιβλιογραφία

Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, et al.. 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.

Stroup FD, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al for the Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. JAMA 2000;**283**:2008-2012.

Sampson M, McGowan J, Cogo E, Grimshaw J, Moher D, Lefebvre C. An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. J Clin Epidemiol 2009;**62**:944-952.

Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, G¢tzsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE initiative the strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement. Guidelines for reporting observational studies. PLoS Medicine 2007;**4**:1623-1627.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clin Trials 1986;**7**:177-188.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Br Med J 2003;**327**:557-560.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis, 1st edn. West Sussex: John Wiey & Sons Ltd, 2009.

Greenland S, Lash TL. Bias analysis. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. Modern Epidemiology. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 345-380.

Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiébaut ACM, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, et al. (2009). Alcohol use and risk of pancreatic cancer, the NIH-AARP diet and health study. Am J Epidemiol **169**:1043-1051.

Meinhold CL, Park Y, Stolzenberg-Solomon RZ, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Berrington de Gonzalez A. Alcohol intake and risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study. Br J Cancer 2009;**101**:1630-1634.

Higgins JPT, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. Stat Med 2004;**23**:1663-1682.

Sterne JAC, Newton HJ, Cox NJ. *Meta-Analysis in Stata: an updated collection from the Stata Journal*, 1st edn. College Station, Texas: Stata Press, StataCorp LP, 2009.

Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. Epidemiology 2000;**11**:49-54.

Kreiger N, Parkes R. Cigarette smoking and the risk of thyroid cancer. Eur J Cancer 2000;**36**:1969-1973.

Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guenel P. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. Am J Epidemiol 2007;**166**:1140-1149.

Nagano J, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Hayashi Y, Tsuda N, Land C, et al. A case-control study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer. J Epidemiol 2007;**17**:76-85.

Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, et al. Risk factors for thyroid cancer in Northern Italy. Int J Epidemiol 1989;**18**:578-584.

Galanti MR, Hansson L, Lund E, Bergström R, Grimelius L, Stalsberg H, et al. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;**5**:425-431.

Zivaljevic V, Vlajinac H, Marinkovic J, Paunovic I, Diklic A, Dzodic R. Cigarette smoking as a risk factor for cancer of the thyroid in women. Tumori 2004;**90**: 273-275.

Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, Qian D. Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. Ann Epidemiol 2002;**12**:395-401.

Memon A, Darif M, Al-Saleh K, Suresh A. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. Int J Cancer 2002;**97**:82-89.

Bufalo NE, Leite JL, Guilhen AC, Morari EC, Granja F, Assumpcao LVM, et al. (Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. Endocr Relat Cancer 2006;**13**:1185-1193.

Ron E, Kleinerman RA, Boice JD, Jr., LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF, Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. J Natl Cancer Inst 1987;**79**:1-12.

Kolonel L, Hankin J, Wilkens LR, Fukunaga F, Ward Hinds M. An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. Cancer Causes Control 1990;**1**:223-234.

Sokic SI, Adanja BJ, Vlajinac HD, Jankovic RR, Marinkovic JP, Zivaljevic VR. Risk factors for thyroid cancer. Neoplasma 1994;**41**:371-374.

Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, Hiraki A, Hirose K, Sato S, et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. Cancer 2007;**109**:2116-2123.

Wingren G, Hatschek T, Axelson O. Determinants of papillary cancer of the thyroid. Am J Epidemiol 1993;**138**:482-491.

Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Kuroishi T, Nakamura S, et al. Risk factors of thyroid cancer among women in Tokai, Japan. J Epidemiol 1996;**6**:140-147.

Glattre E, Haldorsen T, Berg JP, Stensvold I, Solvoll K. Norvegian case-control study testing the hypothesis that seafood increases the risk of thyroid cancer. Cancer Causes Control 1993;**4**:11-16.

Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). Cancer Causes Control 1993;**4**:431-440.

Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L. Occupational exposures and thyroid cancer: results of a case-control study. Eur J Cancer Prev 1993;**2**:345-349.

Linos A, Linos DA, Vgotza N, Souvatzoglou A, Koutras DA. Does coffee consumption protect against thyroid disease? Acta Chir Scand 1989;**155**:317-320.

Levi F, Franceschi S, Gulie C, Negri E, La Vecchia C. Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland. Oncology 1993;**50**:309-315.

Ioannidis, JPA. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. J Eval Clin Pract 2008;**14**:951-957.

Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Br Med J 1997;**315**:629.

Cummings CW, et al. Thyroid anatomy. In: Cummings CW, ed. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1998:2445-49.

Thyroid gland. In: Williams PL, Bannister LH, et al. Gray's Anatomy. 38th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995:1891-6.

Naidoo D, Boon JM, Mieny CJ, et al. Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study. Clin Anat. Jul 2007;20(5):516-20.

Reed AF. Relations of inferior laryngeal nerve to inferior thyroid artery. Anatomical Record. 1943;85:17.

Gravante G, Delogu D, Rizzello A, et al. The Zuckerkandl tubercle. Am J Surg. Apr 2007;193(4):484-5.

Organ GM, Organ CH Jr. Thyroid gland and surgery of the thyroglossal duct: exercise in applied embryology. World J Surg. Aug 2000;24(8):886-90.

McCoul ED, de Vries EJ. Concurrent lingual thyroid and undescended thyroglossal duct thyroid without orthotopic thyroid gland. Laryngoscope. Oct 2009;119(10):1937-40.

Zoeller RT, Fletcher DL, Simonyl A, Rudeen PL. Chronic ethanol treatment reduces the responsiveness of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis to central stimulation. Alcohol Clin Exper Research. Aug 1996;20(5):954-60.

Markaki I, Linos D, Linos A. The influence of dietary patterns on the development of thyroid cancer. European Journal of Cancer 2003;30:1912-1919.

Riza E, Linos A, Petralias A, Luca de Martinis, Duntas L, Linos D. The effect of Greek herbal tea consumption on thyroid cancer: a case-control study. The European Journal of Public Health 1-5, April 4, 2015, doi:10.1093/eurpub/ckv063.

Santin AP and Furlanetto TW, Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. Journal of Thyroid Research, Volume 2011, Article ID875125, doi: 10.4061/2011/875125.

Ron E. Thyroid cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J.F., eds. Cancer Epidemiology and Prevention. New York: Oxford University Press;1996:1000–1021.

Haselkorn T, Steward SL and Horn-Ross PL. Why are thyroid cancer rates so high in Southern Asian women living in the United States? The Bay Area Thyroid Cancer Study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2003;12:144-150.

Utiger RD, Effects of smoking on thyroid function. European Journal of Endocrinology, 1998:138:368-369.

Steinmaus C, Miller MD, Cushing L, Blount BC, Smith AH. Combined effects of perchlorate, thiocyanate, and iodine on thyroid function in the National Health and Nutricion Examination Survey 2007-08. Environ Res, 2013;123:17-24, doi: 10.1016/j.envres.2013.01.005.

Colzani R, Famg SL, Alex S, Braverman LE. The effect of nocotine on thyroid function in rats. Metabolism, 1998;47(2):154-7.

Hegedius L, Brix TH, Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest. 2004;27(3):265-71.

Navarro Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study. International Journal of Cancer, 2005;116(3):433-8.

Negri E, Ron E, Franceschi S et al. Risk factors for medullary thyroid carcinoma: a pooled analysis. Cancer Causes and Control 2002;13(4):365-72.

Ho T, Zhao C, Zheng R, Liu Z, Wei Q, Sturgis EM. Glutathione S-Transferase Polymorphisms and Risk of Differentiated Thyroid Carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132(7):756-761. doi: 10.1001/archhotol.132.7.756.

Negri E, Dal Maso L, Ron E, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Mentsrual and reproductive factors. Cancer Causes and Control 1999;10(2):143-55.

Vasileios Tsekouras, Smoking, alcohol and thyroid cancer occurrence: systematic review and meta-analysis of case–control studies, Expert Rev. Endocrinol. Metab. 8(6), 505–515 (2013).

GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell,. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Cari M. Kitahara, Martha S. Linet, Laura E. Beane Freeman, David P. Check, Timothy R. Church, Yikyung Park, Mark P. Purdue, Catherine Schairer, and Amy Berrington de González. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. Cancer Causes Control. 2012 October ; 23(10): 1615–1624. doi:10.1007/s10552-012-0039-2.

Wiersigna WM. Smoking and Thyroid. Clnical Endocrinology 2013;79:145-151.

Therese Truong, Laurent Orsi, Dominique Dubourdieu, Yannick Rougier, Denis He´mon, and Pascal Gue´nel. Role of Goiter and of Menstrual and Reproductive Factors in Thyroid Cancer: A Population-based Case-Control Study in New Caledonia (South Pacific), a Very High Incidence Area. American Journal of Epidemiology, 2005;161(11):1056-1065.

Zhao ZG, Guo XG, Ba CX, Wang W, Yang YY, Wang J and Cao HY. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. The International Journal of Medical Research, 2012;40:2041-2050.

Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. Endocrine Related Cancer, 2009;16:1065-1072.

Mueck AO and H Seeger. Smoking, Estradiol Metabolism and Hormone Replacement Therapy. Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents 2005;3:45-54.

Baron JA, LaVecchia C, Levi F (1990) The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. Am J Obstet Gynecol 162: 502–514.

Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T (2001) Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules. Clin Endocrinol 55: 41–46.

McAdams BS and Rizci A. How does alcohol use affect thyroid function? Illustrative case and literature review. Journal of Thyroid disorders and Therapy, 2015, 4:3 http://doi.org/10.4172/2167-7948.100085.

deBenoist B et al., eds. Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency, Geneva, World Health Organization, 2004.

Mitchell, RN, Nelson F, Abul AK, Vinay K. Robbins Basic Pathology, 8th ed., 2007, Saunders, Philadelphia, PA 19103-2899.

Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. British Medical Bulletin, 2011;99:39-51.

Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahafffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). Thyroid, 2007;17(12):1211-23. doi: 10.1089/thy.2006.0235.

Salt reductiona in iodine fortification strategies in public health: report of a joint technical meeting convened by World Health Organization and The George Institute for Global Health in collaboration with the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders Global Network, Australia, March 2013. WHO, 2014, ISBN 978 92 4 150669 4.

Ross M and Wojciech P. Histology: A Text and Atlas. 2011 (6th ed.) Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21201.

Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 1976 (5th ed.) W.B. Saunders Company, West Washington Square, Philadelphia, PA, 19105.

Jameson LJ, Mandel S and Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland, in Kasper DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2015 (19th ed.) McGraw-Hill Education, USA, ISBN: 0071802169 / 9780071802161.

Carling T, Udelsman R: Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1502-19.

Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al.: Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. Lancet 352 (9130): 763-6, 1998.

Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, et al.: A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. J Natl Cancer Inst 98 (13): 897-903, 2006.

Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 97 (5): 418-28, 1994.

Shah JP, Loree TR, Dharker D, et al.: Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Surg 164 (6): 658-61, 1992.

Coburn MC, Wanebo HJ: Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. Am J Surg 164 (6): 671-6, 1992.

Voutilainen PE, Multanen MM, Leppäniemi AK, et al.: Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age. Thyroid 11 (10): 953-7, 2001.

Sellers M, Beenken S, Blankenship A, et al.: Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. Am J Surg 164 (6): 578-81, 1992.

Lars C Moeller and D. Führer, Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective, Endocrine-Related cancer 20:R19-R29, 2013.

Eden S, Jagenburg R, Lindstedt G, Lundberg PA, Mellstrom D: Thyroregulatory changes associated with smoking in 70- year-old men. Clin Endocrinol 21: 605–610, 1984

Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A: Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. J Clin Endocrinol Metab 58: 615–618, 1984

Fisher CL, Mannino DM, Herman WH, Frumkin H: Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. Int J Epidemiol 26: 972–977, 1997

Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, Flaris N, Leontsini M, Kourtis A, Avramidis A. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 134:953-960, 2008.

Heymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93:809-814, 2008.

A.D. LINOS, V. DARAS, D.A. LINOS, V. KEKIS, M.M. TSOUKAS and V.GOLEMATIS DIETARY AND OTHER RISK FACTORS IN THE AETIOLOGY OF CHOLELITHIASIS: A CASE CONTROL STUDY, HPB Surgery 1989, Vol. 1, pp. 221-227

Victoria Kalapothaki, Anastasia Tzonou, Chung-cheng Hsieh, Nektaria Toupadaki, Anna Karakatsani, and Dimitrios Trichopoulos, Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus, and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma, *Cancer Causes and Control*, 4, 375 – 382

ΠΙΝΑΚΕΣ

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Age					0,002
<30 (years)	19	17,8	38	27,5	
30-39	22	20,6	41	29,7	
40-49	32	29,9	31	22,5	
50-59	16	15,0	20	14,5	
60+	18	16,8	8	5,8	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ηλικιακή κατανομή

Φύλο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Άνδρας	43	31.2%	28	26.2%	71	0,39
Γυναίκα	95	68.8%	79	73.8%	174	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Φύλο

Ύψος	Αριθμός παρατηρήσεων	Μέση τιμή	Σταθερό σφάλμα	Σταθερή απόκλιση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Μάρτυρας	137	166.04	0.69	8.10	164.67	167.41
Ασθενής	105	166.15	0.82	8.42	164.52	167.78
ΣΥΝΟΛΟ	242	199.09	0.53	8.22	165.05	167.13
Διαφορά						
Ha: diff>0	p=0.54					

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Ύψος

Βάρος Σώματος	Αριθμός παρατηρήσεων	Μέση τιμή	Σταθερό σφάλμα	Σταθερή απόκλιση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Μάρτυρας	138	67.21	1.06	12.47	65.11	69.31
Ασθενής	107	70.73	1.23	12.72	68.29	73.17
ΣΥΝΟΛΟ	245	68.75	0.81	12.67	67.15	70.34
Διαφορά						
Ha: diff<0	p=0.015					

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Βάρος σώματος

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Δείκτης Μάζας Σώματος					0,03
<19 (kgr/m2)	2	1,9	6	4,4	
19-24.99	53	49,5	87	63,0	
25.00-29.99	39	36,5	31	22,5	
30+	13	12,2	14	10,1	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Δείκτης Μάζας Σώματος

Ιστολογικός Τύπος	Ασθενής	%
Θηλώδες	75	70.1%
Θυλακιώδες	7	6.5%
Μυελοειδές	8	7.5%
Άλλο	4	3.7%
Άγνωστο	13	12.1%
ΣΥΝΟΛΟ	107	100.0%

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Ιστολογικός τύπος καρκίνου

Νοσηλευτικό Ίδρυμα	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Ν. "Αλεξάνδρας"	3	2.2%	2	1.9%	5	<0,001
Ν. Αρεταίειο	0	0.0%	2	1.9%	2	
Ν. Ιπποκράτειο	0	0.0%	1	0.9%	1	
Ν. Λαϊκό	78	56.5%	22	20.6%	100	
Ιδιωτική Κλινική	3	2.2%	11	10.3%	14	
Ιδιωτικό Ιατρείο	36	26.1%	40	37.4%	76	
Άλλο	0	0.0%	10	9.3%	10	
Άγνωστο	18	13.0%	19	17.8%	37	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Νοσοκομεία μελέτης

Κατοικία	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Αστική	117	86.0%	86	80.4%	203	0,44
Ημιαστική	5	3.7%	7	6.5%	12	
Αγροτική	14	10.3%	14	13.1%	28	
ΣΥΝΟΛΟ	136	100.0%	107	100.0%	243	

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Περιοχή μόνιμης κατοικίας

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Εκπαίδευση					0,01
Δημοτικό	41	38,3	29	21,0	
Γυμνάσιο	8	7,5	22	15,9	
Λύκειο	37	34,6	44	31,9	
Ανώτερη/Ανώτατη	21	19,6	43	31,2	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Επίπεδο εκπαίδευσης

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Οικογενειακή κατάσταση					0,01
Ποτέ παντρεμένοι	15	14,0	38	27,5	
Παντρεμένοι	92	86,0	100	72,5	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Οικογενειακή κατάσταση

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Ηλικία εμμηναρχής					0,032
<12 ετών	20	25,3	12	12,6	
12 ετών και άνω	59	74,7	83	87,4	
ΣΥΝΟΛΟ	79	100	95	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 11: Ηλικία εμμηναρχής

Εμμηνόπαυση	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Ναι	21	22.1%	30	38.0%	51	0,022
Όχι	74	77.9%	49	62.0%	123	
ΣΥΝΟΛΟ	95	100.0%	79	100.0%	174	

ΠΙΝΑΚΑΣ 12: Εμμηνόπαυση

Ηλικία εμμηνόπαυσης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
<50 ετών	7	35.0%	14	50.0%	21	0,30
>= 50 ετών	13	65.0%	14	50.0%	27	
ΣΥΝΟΛΟ	20	100.0%	28	100.0%	48	

ΠΙΝΑΚΑΣ 13: Ηλικία εμμηνόπαυσης

Τρόπος Εμμηνόπαυσης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Χειρουργικός	4	19.0%	4	13.3%	8	0,80
Φυσιολογικός	13	62.0%	21	70.0%	34	
Άλλο	4	19.0%	5	16.7%	9	
ΣΥΝΟΛΟ	21	100.0%	30	100.0%	51	

ΠΙΝΑΚΑΣ 14: Τρόπος εμμηνόπαυσης

ΔΜΣ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
<=24,9	11	55.0%	12	40.0%	23	0,30
>24,9	9	45.0%	18	60.0%	27	
ΣΥΝΟΛΟ	20	100.0%	30	100.0%	50	

ΠΙΝΑΚΑΣ 15: Δείκτης Μάζας Σώματος (kgr/m^2) σε εμμηνοπαυσικές συμμετέχοντες

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Εγκυμοσύνη					0,012
Ποτέ	12	15,2	30	31,6	
Κάποτε	67	84,8	65	68,4	
ΣΥΝΟΛΟ	79	100	95	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 16: Εγκυμοσύνη

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Αριθμός κυήσεων					0,024
καμία	12	15,2	30	31,6	
1-2	24	30,4	27	28,4	
3-4	23	29,1	27	28,4	
5+	20	25,3	11	11,6	
ΣΥΝΟΛΟ	79	100	95	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 17: Αριθμός κυήσεων

Ηλικία 1ης κύησης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
>20 ετών	41	73.2%	34	70.8%	75	0,79
<= 20 ετών	15	26.8%	14	29.2%	29	
ΣΥΝΟΛΟ	56	100.0%	48	100.0%	104	

ΠΙΝΑΚΑΣ 18: Ηλικία πρώτης κύησης

Ηλικία 1ης τελειόμηνης κύησης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
>20 ετών	44	81.5%	46	83.6%	90	0,77
<= 20 ετών	10	18.5%	9	16.4%	19	
ΣΥΝΟΛΟ	54	100.0%	55	100.0%	109	

ΠΙΝΑΚΑΣ 19: Ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Θηλασμός					0,01
Ποτέ	25	31,6	50	52,6	
Κάποτε	54	68,4	45	47,4	
ΣΥΝΟΛΟ	79	100	95	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 20: Θηλασμός

Αριθμός τέκνων που θήλασαν	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
0	50	52.6%	25	32.1%	75	0,09
1	14	14.7%	20	25.6%	34	
2	26	27.4%	28	35.9%	54	
3	3	3.2%	3	3.8%	6	
>=4	2	2.1%	2	2.6%	4	
ΣΥΝΟΛΟ	95	100.0%	78	100.0%	173	

ΠΙΝΑΚΑΣ 21: Αριθμός τέκνων που θήλασαν

Διάρκεια θηλασμού (μήνες)	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
0	50	52.6%	25	31.6%	75	0,02
1-12	34	35.8%	37	46.9%	71	
>12	11	11.6%	17	21.5%	28	
ΣΥΝΟΛΟ	95	100.0%	79	100.0%	174	

ΠΙΝΑΚΑΣ 22: Διάρκεια θηλασμού

Αριθμός εκτρώσεων	Μάρτυρας		Ασθενής		ΣΥΝΟΛΟ	p-value
0	62	65.3%	44	55.7%	106	0,54
μέχρι 1	13	13.7%	11	13.9%	24	
μέχρι 2	11	11.5%	13	16.5%	24	
>=3	9	9.5%	11	13.9%	20	
ΣΥΝΟΛΟ	95	100.0%	79	100.0%	174	

ΠΙΝΑΚΑΣ 23: Αριθμός εκτρώσεων

Αποτέλεσμα 1ης κύησης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Θετικό	47	82.5%	28	56.0%	75	0,003
Αρνητικό (έκτρωση ή αποβολή)	10	17.5%	22	44.0%	32	
ΣΥΝΟΛΟ	57	100.0%	50	100.0%	107	

ΠΙΝΑΚΑΣ 24: Αποτέλεσμα πρώτης κύησης

Συστηματική (>3 μηνών) λήψη αντισυλληπτικών	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	77	81.1%	63	79.7%	140	0,83
Ναι	18	18.9%	16	20.3%	34	
ΣΥΝΟΛΟ	95	100.0%	79	100.0%	174	

ΠΙΝΑΚΑΣ 25: Συστηματική λήψη αντισυλληπτικών

Ιστορικό Σ. Διαβήτη	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	104	96.3%	71	93.4%	175	0,37
Ναι	4	3.7%	5	6.6%	9	
ΣΥΝΟΛΟ	108	100.0%	76	100.0%	184	

ΠΙΝΑΚΑΣ 26: Ατομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη

Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	91	65.9%	60	56.1%	151	0,11
Ναι	47	34.1%	47	43.9%	94	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 27: Ατομικό ιστορικό σκωληκοειδεκτομής

Ιστορικό αμυγδαλεκτομής	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	100	72.5%	75	70.1%	175	0,68
Ναι	38	27.5%	32	29.9%	70	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 28: Ατομικό ιστορικό αμυγδαλεκτομής

Ιστορικό αδενοειδεκτομής	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	128	92.8%	99	92.5%	227	0,94
Ναι	10	7.2%	8	7.5%	18	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 29: Ατομικό ιστορικό αδενοειδεκτομής

Ιστορικό άλλων χειρουργικών επεμβάσεων	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	107	77.5%	61	57.0%	168	0,001
Ναι	31	22.5%	46	43.0%	77	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 30: Ατομικό ιστορικό άλλων χειρουργικών επεμβάσεων

Ιστορικό βρογχοκήλης ή καλοήθους πάθησης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	132	95.7%	32	29.9%	164	0,001
Ναι	6	4.3%	75	70.1%	81	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 31: Ατομικό ιστορικός βρογχοκήλης ή άλλης καλοήθους πάθησης θυροειδούς

Ιστορικό χολολιθίασης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	134	97.1%	98	91.6%	232	0,056
Ναι	4	2.9%	9	8.4%	13	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 32: Ατομικό ιστορικό χολολιθίασης

Ιστορικό υπέρτασης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	133	96.4%	94	87.9%	227	0,01
Ναι	5	3.6%	13	12.1%	18	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 33: Ατομικό ιστορικό υπέρτασης

Ιστορικό ουρολιθίασης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	133	96.4%	100	93.5%	233	0,29
Ναι	5	3.6%	7	6.5%	12	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 34: Ατομικό ιστορικό ουρολιθίασης

Ιστορικό παγκρεατίτιδας	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	136	98.6%	107	100.0%	243	0,21
Ναι	2	1.4%	0	0.0%	2	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 35: Ατομικό ιστορικό παγκρεατίτιδας

Ιστορικό έλκους στο πεπτικό	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	130	94.2%	95	88.8%	225	0,12
Ναι	8	5.8%	12	11.2%	20	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 36: Ατομικό ιστορικό έλκους πεπτικού συστήματος

Ιστορικό υπερασβεστιαιμίας	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	137	99.3%	107	100.0%	244	0,38
Ναι	1	0.7%	0	0.0%	1	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 37: Ατομικό ιστορικό υπερασβεστιαιμίας

Ιστορικό διαταραχής επινεφριδίων	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	137	99.3%	107	100.0%	244	0,38
Ναι	1	0.7%	0	0.0%	1	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 38: Ατομικό ιστορικό διαταραχής επινεφριδίων

Ιστορικό άλλων συνοδών νοσημάτων	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	104	75.4%	85	79.4%	189	0,45
Ναι	34	24.6%	22	20.6%	56	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 39: Ατομικό ιστορικό άλλων συνοδών νοσημάτων

Συστηματική λήψη ασπιρίνης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	137	99.3%	105	98.1%	242	0,42
Ναι	1	0.7%	2	1.9%	3	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 40: Συστηματική λήψη ασπιρίνης

Συστηματική λήψη ορμονολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	133	96.4%	88	82.2%	221	<0,001
Ναι	5	3.6%	19	17.8%	24	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 41: Συστηματική λήψη ορμονολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων

Συστηματική λήψη φαρμάκων για ναυτία	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	138	100.0%	106	99.1%	244	0,25
Ναι	0	0.0%	1	0.9%	1	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 42: Συστηματική λήψη φαρμάκων για ναυτία

Συστηματική λήψη φαρμάκων για διάρροια	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	136	98.6%	105	98.1%	241	0,80
Ναι	2	1.4%	2	1.9%	4	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 43: Συστηματική λήψη φαρμάκων για διάρροια

Συστηματική λήψη φαρμάκων για αϋπνία	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	129	93.5%	96	89.7%	225	0,29
Ναι	9	6.5%	11	10.3%	20	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 44: Συστηματική λήψη φαρμάκων για αϋπνίας

Συστηματική λήψη βιταμινών	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	135	97.8%	102	95.3%	237	0,28
Ναι	3	2.2%	5	4.7%	8	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 45: Συστηματική λήψη βιταμινών

Έκθεση σε ακτινοβολία για τριχόπτωση	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	135	97.8%	106	99.1%	241	0,45
Ναι	3	2.2%	1	0.9%	4	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 46: Ακτινοβολία για τριχόπτωση

Έκθεση σε ακτινοβολία στην κεφαλή	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	137	99.3%	104	97.2%	241	0,20
Ναι	1	0.7%	3	2.8%	4	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 47: Ακτινοβολία κεφαλής

Έκθεση σε ακτινοβολία για άλλες διαταραχές	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	137	99.3%	101	94.4%	238	0,02
Ναι	1	0.7%	6	5.6%	7	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 48: Ακτινοβολία για άλλους λόγους

Ιστορικό σπινθηρογραφήματος με ραδιενεργό ιώδιο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	129	93.5%	14	13.1%	143	<0,001
Μέχρι 1 φορά	7	5.1%	54	50.5%	61	
Μέχρι 2 φορές	2	1.4%	23	21.5%	25	
Μέχρι 3 φορές	0	0.0%	16	14.9%	16	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 49: Σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό ιώδιο

Ιστορικό θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	138	100.0%	83	77.6%	221	<0,001
Μέχρι 1 φορά	0	0.0%	17	15.9%	17	
Μέχρι 2 φορές	0	0.0%	6	5.6%	6	
Μέχρι 3 φορές	0	0.0%	1	0.9%	1	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 50: Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο

Οικογενειακό ιστορικό θανάτου αδελφού με καρκίνο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	91	98.9%	50	94.3%	141	0,10
Ναι	1	1.1%	3	5.7%	4	
ΣΥΝΟΛΟ	92	100.0%	53	100.0%	145	

ΠΙΝΑΚΑΣ 51: Ιστορικό θανόντος αδελφού με καρκίνο

Οικογενειακό ιστορικό θανάτου αδελφής με καρκίνο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	93	100.0%	61	93.8%	154	0,015
Ναι	0	0.0%	4	6.2%	4	
ΣΥΝΟΛΟ	93	100.0%	65	100.0%	158	

ΠΙΝΑΚΑΣ 52: Ιστορικό θανούσας αδελφής με καρκίνο

Οικογενειακό ιστορικό διάγνωσης αδελφού με καρκίνο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	94	98.9%	54	93.1%	148	0,049
Ναι	1	1.1%	4	6.9%	5	
ΣΥΝΟΛΟ	95	100.0%	58	100.0%	153	

ΠΙΝΑΚΑΣ 53: Ιστορικό αδελφού με διάγνωση καρκίνου

Οικογενειακό ιστορικό διάγνωσης αδελφής με καρκίνο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	96	99.0%	63	86.3%	159	0,001
Ναι	1	1.0%	10	13.7%	11	
ΣΥΝΟΛΟ	97	100.0%	73	100.0%	170	

ΠΙΝΑΚΑΣ 54: Ιστορικό αδελφής με διάγνωση καρκίνου

Οικογενειακό ιστορικό θανάτου αδελφού ή αδελφής με καρκίνο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Ναι (Αδελφός ή αδελφή)	1	0.7%	5	4.7%	6	0,07
Ναι (Αδελφός και αδελφή)	0	0.0%	1	0.9%	1	
Όχι	137	99.3%	101	94.4%	238	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 55: Ιστορικό αδελφών θανόντες από καρκίνο

Οικογενειακό ιστορικό διάγνωσης αδελφού ή αδελφής με καρκίνο	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Ναι (Αδελφός ή αδελφή)	2	1.4%	12	11.2%	14	0,002
Ναι (Αδελφός και αδελφή)	0	0.0%	1	0.9%	1	
Όχι	136	98.6%	94	87.9%	230	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 56: Ιστορικό αδελφών με διάγνωση καρκίνου

Συστηματική χρήση φαρμάκων για τα νεύρα	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Σπάνια	10	9.3%	12	16.0%	22	0,56
Συχνή	9	8.3%	7	9.3%	16	
Συνεχής	3	2.8%	2	2.7%	5	
Όχι	86	79.6%	54	72.0%	140	
ΣΥΝΟΛΟ	108	100.0%	75	100.0%	183	

ΠΙΝΑΚΑΣ 57: Συστηματική λήψη φαρμάκων για τα νεύρα

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Λήψη καρδιολογικών φαρμάκων (>3 μηνών)					0,002
ποτέ	96	89,7	136	98,6	
κάποτε	11	10,3	2	1,4	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 58: Συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων

Συστηματική χρήση κορτιζόνης	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	137	100.0%	101	98.1%	238	0,10
Ναι	0	0.0%	2	1.9%	2	
ΣΥΝΟΛΟ	137	100.0%	103	100.0%	240	

ΠΙΝΑΚΑΣ 59: Συστηματική λήψη κορτιζόνης

Συστηματική χρήση ηρεμιστικών φαρμάκων	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	128	93.4%	97	94.2%	225	0,81
Ναι	9	6.6%	6	5.8%	15	
ΣΥΝΟΛΟ	137	100.0%	103	100.0%	240	

ΠΙΝΑΚΑΣ 60: Συστηματική λήψη ηρεμιστικών φαρμάκων

Συστηματική χρήση φαρμάκων για πεπτικό έλκος	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	136	99.3%	103	100.0%	239	0,38
Ναι	1	0.7%	0	0.0%	1	
ΣΥΝΟΛΟ	137	100.0%	103	100.0%	240	

ΠΙΝΑΚΑΣ 61: Συστηματική λήψη φαρμάκων για πεπτικό έλκος

Ατομικό ιστορικό επιληψίας	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	132	99.2%	99	100.0%	231	0,39
Ναι	1	0.8%	0	0.0%	1	
ΣΥΝΟΛΟ	133	100.0%	99	100.0%	232	

ΠΙΝΑΚΑΣ 62: Ατομικό ιστορικό επιληψίας

Ατομικό ιστορικό νευρολογικών διαταραχών	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	126	94.0%	96	96.0%	222	0,50
Ναι	8	6.0%	4	4.0%	12	
ΣΥΝΟΛΟ	134	100.0%	100	100.0%	234	

ΠΙΝΑΚΑΣ 63: Ατομικό ιστορικό νευρολογικών διαταραχών

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος ή συστηματικής (>3 μηνών) λήψης καρδιολογικών φαρμάκων					0,0002
οχι	88	82,2	133	96,4	
ναι	19	17,8	5	3,6	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 64: Ατομικό ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος ή και συστηματικής (>3 μηνών) λήψης καρδιολογικών φαρμάκων

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Κατανάλωση οινοπνευματωδών					<0,001
ποτε	51	47,7	30	21,7	
ναι / καποτε	56	52,3	108	78,3	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 65: Κατανάλωση οινοπνευματωδών

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Κατανάλωση οινοπνευματωδών - ποτήρια εβδομαδιαία					<0,001
0	51	47,7	30	21,7	
1	42	39,2	68	49,3	
2-3	9	8,4	22	16,0	
4+	5	4,7	18	13,0	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 66: Κατανάλωση οινοπνευματωδών – ποτήρια ανά εβδομάδα

Κατανάλωση καφέ	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	6	4.3%	9	8.4%	15	0,19
Ναι	132	95.7%	98	91.6%	230	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 67: Κατανάλωση καφέ

Κατανάλωση Ελληνικού στιγμιαίου καφέ	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι	43	31.2%	56	52.3%	99	<0,001
<= 7 φλυτζάνια ανά εβδομάδα	30	21.7%	6	5.6%	36	
>7 φλυτζάνια ανά εβδομάδα	65	47.1%	45	42.1%	110	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 68: Κατανάλωση Ελληνικού στιγμιαίου καφέ

Κάπνισμα	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
Όχι/ποτέ	42	30.4%	48	44.9%	90	0,02
Ναι/κάποτε	96	69.6%	59	55.1%	155	
ΣΥΝΟΛΟ	138	100.0%	107	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 69: Ιστορικό καπνίσματος (α)

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Ιστορικό καπνίσματος					<0,001
ποτε	48	44,9	42	30,4	
πρωην καπνιστης	21	19,6	11	8,0	
καπνιστης τωρα	38	35,5	85	61,6	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 70: Ιστορικό καπνίσματος (β)

	Ασθενείς		Μάρτυρες		p-value
	N	%	N	%	
Τσιγαροέτη					0,17
0	48	44,9	42	30,4	
1-199	19	17,8	34	24,6	
200-399	13	12,2	27	19,6	
400-599	10	9,2	15	10,9	
600+	17	15,9	20	14,5	
ΣΥΝΟΛΟ	107	100	138	100	

ΠΙΝΑΚΑΣ 71: Ιστορικό έκθεσης στον κάπνισμα

Αριθμός ζώντων τέκνων	Μάρτυρας	%	Ασθενής	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
0	70	56.5%	41	40.2%	111	0,02
1-2	48	38.7%	49	48.0%	97	
>=3	6	4.8%	12	11.8%	18	
ΣΥΝΟΛΟ	124	100.0%	102	100.0%	226	

ΠΙΝΑΚΑΣ 72: Αριθμός ζώντων τέκνων

Έτη εκπαίδευσης	Ποτέ κάπνισμα	%	Κάπνισμα κάποτε ή τώρα	%	ΣΥΝΟΛΟ	p-value
<9	37	41.1%	33	21.3%	70	0,001
<12	4	4.4%	26	16.8%	30	
<14	25	27.8%	56	36.1%	81	
>=14	24	26.7%	40	25.8%	64	
ΣΥΝΟΛΟ	90	100.0%	155	100.0%	245	

ΠΙΝΑΚΑΣ 73: Κατανομή ετών εκπαίδευσης σε μη καπνίζοντες (ασθενείς και μάρτυρες)

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Κάπνισμα ποτέ	1					
Πρώην κάπνισμα	1.97	0.8	1.67	0.095	0.89	4.36
Κάπνισμα ναι - τώρα	0.33	0.09	-3.71	<0.001	0.19	0.60

ΠΙΝΑΚΑΣ 74: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης - Κάπνισμα και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Κάπνισμα ποτέ	1					
Κάπνισμα ναι / κάποτε	0.54	0.14	-2.31	0.02	0.32	0.90

ΠΙΝΑΚΑΣ 75: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης - Κάπνισμα (β) και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Τσιγαρέτη (ανά 200 τσιγαροέτη αύξησης)	0.89	0.08	-1.29	0.19	0,74	1.06

ΠΙΝΑΚΑΣ 76: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης - έκθεση στον καπνό (τσιγαροέτη) και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Ηλικία (ανά 10 έτη αύξησης)	1.50	0.16	3.76	<0.001	1.21	1.84

ΠΙΝΑΚΑΣ 77: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης - ηλικία και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Ηλικία <30	1					
Ηλικία 30-39 ετών	1.36	0.55	0.76	0.45	0.60	3.00
Ηλικία 40-49 ετών	2.70	1.06	2.52	0.01	1.20	5.80
Ηλικία 50-59 ετών	2.10	0.97	1.71	0.09	0.90	5.20
Ηλικία >=60 ετών	6.30	3.28	3.57	<0.001	2.30	17.50

ΠΙΝΑΚΑΣ 78: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης - ηλικία(β) και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
ΔΜΣ <19 kgr/m2	1					
ΔΜΣ 19-24.99 kgr/m2	1.80	1.51	0.71	0.48	0.35	9.32
ΔΜΣ 25-29.99 kgr/m2	3.68	3.13	1.51	0.12	0.69	19.52
ΔΜΣ >=30 kgr/m2	2.78	2.51	1.11	0.25	0.47	16.34

ΠΙΝΑΚΑΣ 79: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης - Δείκτης Μάζας Σώματος και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Νοσηλεία σε Δημόσιο Νοσοκομείο	1					
Νοσηλεία σε Ιδιωτικό Νοσοκομείο	3.90	1.2	4.44	<0.001	2.10	7.20

ΠΙΝΑΚΑΣ 80: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -Νοσοκομείο μελέτης και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Έτη εκπαίδευσης <9	1					
Έτη εκπαίδευσης 9-11	0.25	0.12	-2.84	0.005	0.10	0.65
Έτη εκπαίδευσης 12-13	0.59	0.59	-1.58	0.11	0.31	1.13
Έτη εκπαίδευσης >=14	0.34	0.34	-2.99	0.003	0.17	0.70

ΠΙΝΑΚΑΣ 81: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -διάρκεια (έτη) εκπαίδευσης και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Καλόηθες νόσημα θυρεοειδούς - ποτέ	1					
Καλόηθες νόσημα θυρεοειδούς - ναι / κάποτε	51.60	24.12	8.43	<0.001	20.60	129.00

ΠΙΝΑΚΑΣ 82: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -καλόηθες νόσημα θυρεοειδούς και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο - ποτέ	1					
Σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο - ναι / κάποτε	37.65	15.62	8.74	<0.001	16.70	84.90

ΠΙΝΑΚΑΣ 83: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης - σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Κατανάλωση οινοπνευματωδών - ποτέ	1					
Κατανάλωση οινοπνευματωδών - ναι / κάποτε	0.33	0.09	-3.95	<0.001	0.20	0.60

ΠΙΝΑΚΑΣ 84: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -κατανάλωση οινοπνευματωδών και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Ατομικό ιστορικό υπέρτασης - ποτέ	1					
Ατομικό ιστορικό υπέρτασης - ναι / κάποτε	3.70	1.99	2.4	0.016	1.30	10.70

ΠΙΝΑΚΑΣ 85: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -ιστορικό υπέρτασης και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Οικογενειακό ιστορικό αδελφού με διάγνωση κακοήθους νοσήματος - ποτέ	1					
Οικογενειακό ιστορικό αδελφού με διάγνωση κακοήθους νοσήματος - ναι / κάποτε	1.07	0.03	2.4	0.017	1.01	1.14

ΠΙΝΑΚΑΣ 86: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -οικογενειακό ιστορικό αδελφού με διάγνωση κακοήθους νοσήματος και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Οικογενειακό ιστορικό αδελφών με διάγνωση κακοήθους νοσήματος - ποτέ	1					
Οικογενειακό ιστορικό αδελφών με διάγνωση κακοήθους νοσήματος - ναι / κάποτε	8.90	6.79	2.85	0.004	2.00	39.75

ΠΙΝΑΚΑΣ 87: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -οικογενειακό ιστορικό αδελφών με διάγνωση κακοήθους νοσήματος και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Αριθμός ζώντων τέκνων 0	1					
Αριθμός ζώντων τέκνων 1-2	1.74	0.49	1.97	0.05	1.00	3.00
Αριθμός ζώντων τέκνων >=3	3.40	1.83	2.29	0.02	1.20	9.80

ΠΙΝΑΚΑΣ 88: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -αριθμός ζώντων τέκνων και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Οικογενειακη κατάσταση - ποτέ παντρεμένος/η	1					
Οικογενειακη κατάσταση - κάποτε παντρεμένος/η	2.33	0.78	2.51	0.01	1.20	4.52

ΠΙΝΑΚΑΣ 89: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -οικογενειακή κατάσταση και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Ηλικία εμμηναρχής >=12	1					
Ηλικία εμμηναρχής <12	2.34	0.94	2.11	0.034	1.06	5.16

ΠΙΝΑΚΑΣ 90: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -ηλικία εμμηναρχής μικρότερη των 12 ετών και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Αποτέλεσμα πρώτης κύησης - τοκετός	1					
Αποτέλεσμα πρώτης κύησης - έκτρωση ή αποβολή	3.70	1.66	2.9	0.004	1.53	8.92

ΠΙΝΑΚΑΣ 91: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -αποτέλεσμα πρώτης κύησης (αποβολή ή τερματισμός κύησης) και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Θηλασμός - όχι/ποτέ	1					
Θηλασμός - ναι/κάποτε	2.40	0.76	2.76	0.006	1.29	4.47

ΠΙΝΑΚΑΣ 92: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -θηλασμός και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Θηλασμός - όχι/ποτέ	1					
Θηλασμός - ναι/1-12 μήνες	2.17	0.74	2.28	0.023	1.12	4.25
Θηλασμός - ναι/>12 μήνες	3.10	1.41	2.46	0.01	1.26	7.59

ΠΙΝΑΚΑΣ 93: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -διάρκεια θηλασμού και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Θηλασμός - ναι/κάποτε (ανά 1 τέκνο που θήλασε)	1.34	0.2	1.98	0.048	1.00	1.80

ΠΙΝΑΚΑΣ 94: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -αριθμός τέκνων που θήλασαν και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Εμμηνόπαυση - όχι	1					
Εμμηνόπαυση - ναι	2.16	0.73	2.27	0.023	1.11	4.20

ΠΙΝΑΚΑΣ 95: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -εμμηνόπαυση και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Εγκυμοσύνη - όχι	1					
Εγκυμοσύνη - ναι	2.58	0.99	2.47	0.014	1.22	5.46

ΠΙΝΑΚΑΣ 96: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -εγκυμοσύνη και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Αριθμός κυήσεων: 0	1					
Αριθμός κυήσεων: 1-2	2.22	0.98	1.81	0.071	0.93	5.28
Αριθμός κυήσεων: 3-4	2.13	0.94	1.7	0.089	0.89	5.08
Αριθμός κυήσεων: >=5	4.54	2.3	2.98	0.003	1.68	12.29

ΠΙΝΑΚΑΣ 97: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -αριθμός κυήσεων και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Συστηματική λήψη ορμονολογικών σκευασμάτων - όχι/ποτέ	1					
Συστηματική λήψη ορμονολογικών σκευασμάτων - ναι/κάποτε	5.74	2.99	3.35	0.001	2.07	15.95

ΠΙΝΑΚΑΣ 98: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -συστηματική λήψη ορμονολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων - όχι/ποτέ	1					
Συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων - ναι/κάποτε	7.79	6.08	2.63	0.009	1.69	35.95

ΠΙΝΑΚΑΣ 99: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμακευτικών σκευασμάτων και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	Συστηματικό σφάλμα	z	p	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Ατομικό ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος - όχι/ποτέ	1					
Ατομικό ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος - ναι/κάποτε	6.55	5.2	2.37	0.018	1.38	31.03

ΠΙΝΑΚΑΣ 100: Υπόδειγμα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης -ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος και εμφάνιση καρκίνου στο θυρεοειδή

Μεταβλητή	Διαγώνιο πηλίκο	95% Wald Διάστημα εμπιστοσύνης		Pr > ChiSq
Ηλικία <30, <40, <50, <60, >=60	1,14	0,88	1,47	0,33
Φύλο	1,33	0,74	2,42	0,34
Ετη εκπαίδευσης <9, <12, <14, >=14	0,90	0,70	1,17	0,44
Οικογενειακή κατάσταση	1,76	0,82	3,80	0,15
Δείκτης Μάζας Σώματος <19, <25, <30, >=30	1,24	0,85	1,81	0,26
Ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος ή και συστηματικής (>3 μηνών) λήψης καρδιολογικών φαρμάκων	4,46	1,54	12,94	0,01

ΠΙΝΑΚΑΣ 101: Βασικό υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης

Μεταβλητή	Διαγώνιο πηλίκο	95% Wald Διάστημα εμπιστοσύνης		Pr > ChiSq
Ηλικία <30, <40, <50, <60, >=60	1,15	0,89	1,48	0,30
Φύλο	1,38	0,76	2,50	0,29
Ετη εκπαίδευσης <9, <12, <14, >=14	0,90	0,70	1,17	0,44
Οικογενειακή κατάσταση	1,58	0,75	3,34	0,23
Δείκτης Μάζας Σώματος <19, <25, <30, >=30	1,32	0,91	1,91	0,14
Συστηματική (>3μηνών) λήψη καρδιολογικών φαρμάκων	4,86	1,01	23,40	0,05

ΠΙΝΑΚΑΣ 102: Υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων

Μεταβλητή	Διαγώνιο πηλίκο	95% Wald Διάστημα εμπιστοσύνης		Pr > ChiSq
Ηλικία (αύξηση κατά 10 έτη)	1.08	0.82	1.42	0.58
Φύλο (γυναίκα έναντι άνδρα)	1.02	0.51	2.04	0.95
Έτη εκπαίδευσης (αύξηση κατά ένα επίπεδο, <9, <12, <14, >=14)	0.90	0.69	1.18	0.45
Οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένοι έναντι μη)	1.56	0.70	3.46	0.27
Δείκτης Μάζας Σώματος (μετάβαση κατά μια κατηγορία, <19, <25, <30, >=30)	1.15	0.77	1.71	0.50
Ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος ή και συστηματικής (>3 μηνών) λήψης καρδιολογικών φαρμάκων	4.84	1.57	14.94	0.01
Πρώην καπνιστής/στρια (έναντι μη καονιστής/στρια)	1.59	0.60	4.20	0.35
Τωρινός καπνιστής/στρια (έναντι μη καονιστής/στρια)	0.51	0.27	0.96	0.04
Κατανάλωση οινοπνευματωδών (ναι έναντι όχι)	0.38	0.21	0.71	0.002

ΠΙΝΑΚΑΣ 103: Υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, κάπνισμα, κατανάλωση οινοπνευματωδών

Μεταβλητή	Διαγώνιο πηλίκο	95% Wald Διάστημα		Pr > ChiSq
Ηλικία <30, <40, <50, <60, >=60	1.13	0.87	1.46	0.38
Φύλο	0.81	0.41	1.59	0.53
Έτη εκπαίδευσης <9, <12, <14, >=14	0.94	0.72	1.22	0.65
Οικογενειακή κατάσταση	1.73	0.79	3.80	0.17
Δείκτης Μάζας Σώματος <19, <25, <30, >=30	1.24	0.84	1.83	0.29
Ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος ή και συστηματικής (>3 μηνών) λήψης καρδιολογικών φαρμάκων	4.41	1.45	13.44	0.01
Κατανάλωση οινοπνευματωδών<2 ποτήρια την εβδομάδα	0.39	0.21	0.73	0.003
Κατανάλωση οινοπνευματωδών 2-3 ποτήρια την εβδομάδα	0.24	0.09	0.65	0.005
Κατανάλωση οινοπνευματωδών=>4 ποτήρια την εβδομάδα	0.16	0.05	0.52	0.003

ΠΙΝΑΚΑΣ 104: Υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, εβδομαδιαία κατανάλωση οινοπνευματωδών

Μεταβλητή	Διαγώνιο πηλίκο	95% Wald Διάστημα εμπιστοσύνης		Pr > ChiSq
Ηλικία <30, <40, <50, <60, >=60	0,99	0,72	1,35	0,94
Ετη εκπαίδευσης <9, <12, <14, >=14	0,79	0,57	1,10	0,16
Οικογενειακή κατάσταση	1,38	0,42	4,55	0,60
Δείκτης Μάζας Σώματος <19, <25, <30, >=30	1,45	0,90	2,34	0,12
Ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος ή και συστηματικής (>3 μηνών) λήψης καρδιολογικών φαρμάκων	3,04	0,88	10,45	0,08
Πρώιμη (<12 ετών) εμμηναρχή	2,74	1,13	6,65	0,03
Εκγυμοσύνη	1,77	0,52	6,02	0,36
Θηλασμός	1,32	0,54	3,24	0,54

ΠΙΝΑΚΑΣ 105: Υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, γυναικείο φύλο

Μεταβλητή	Διαγώνιο πηλίκο	95% Wald Διάστημα εμπιστοσύνης		Pr > ChiSq
Ηλικία <30, <40, <50, <60, >=60	0,99	0,73	1,35	0,96
Ετη εκπαίδευσης <9, <12, <14, >=14	0,80	0,57	1,11	0,18
Οικογενειακή κατάσταση	1,68	0,55	5,14	0,37
Δείκτης Μάζας Σώματος <19, <25, <30, >=30	1,41	0,88	2,26	0,15
Ιστορικό καρδιολογικού νοσήματος ή και συστηματικής (>3 μηνών) λήψης καρδιολογικών φαρμάκων	2,98	0,87	10,25	0,08
Πρώιμη (<12 ετών) εμμηναρχή	2,65	1,10	6,40	0,03
Αριθμός κυήσεων (0, 1-2, 3-4, >=5)	1,09	0,70	1,71	0,69
Θηλασμός	1,47	0,61	3,52	0,39

ΠΙΝΑΚΑΣ 106: Υπόδειγμα πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, γυναικείο φύλο (αριθμός κυήσεων)

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Έτη εκπαίδευσης: <9	2.83	0.95	8.54	2.36
Έτη εκπαίδευσης: <12	0.00	0	2.52	1.06
Έτη εκπαίδευσης: <14	1.14	0.40	3.27	4.01
Έτη εκπαίδευσης: >=14	1.89	0.56	6.22	2.20
Crude	1.86	1.06	3.25	
M-H combined	1.60	0.92	2.79	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 4.46				p=0.22

ΠΙΝΑΚΑΣ 107: Κάπνισμα και διάρκεια εκπαίδευσης

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Παντρεμένος/η: όχι/ποτέ	1.89	0.46	7.58	1.81
Παντρεμένος/η: ναι/κάποτε	1.87	0.99	3.55	7.97
Crude	1.86	1.06	3.25	
M-H combined	1.88	1.10	3.20	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.00				p=0.99

ΠΙΝΑΚΑΣ 108: Κάπνισμα και οικογενειακή κατάσταση

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Δείκτης Μάζας Σώματος: <19	-	0.00	-	0.00
Δείκτης Μάζας Σώματος: 19-24.00	1.26	0.58	2.72	6.74
Δείκτης Μάζας Σώματος: 25-29.00	3.75	1.13	13.55	1.74
Δείκτης Μάζας Σώματος: >=30	1.55	0.27	9.18	1.33
Crude	1.83	1.04	3.21	
M-H combined	1.82	1.06	3.11	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 4.90				p=0.18

ΠΙΝΑΚΑΣ 109: Κάπνισμα και Δείκτης Μάζας Σώματος

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων: όχι/ποτέ	1.88	1.05	3.36	9.36
Συστηματική λήψη καρδιολογικών φαρμάκων: ναι/κάποτε	0.83	0.009	78.35	0.46
Crude	1.86	1.06	3.25	
M-H combined	1.83	1.07	3.12	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.27				p=0.60

ΠΙΝΑΚΑΣ 110: Κάπνισμα και συστηματική (.3 μηνών) λήψη καρδιολογικών φαρμάκων

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Ηλικία εμμηναρχής >=12 ετών	2.76	1.31	5.84	4.86
Ηλικία εμμηναρχής <12 ετών	2.00	0.37	11.98	1.25
Crude	2.50	1.29	4.83	
M-H combined	2.61	1.40	4.87	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.15				p=0.70

ΠΙΝΑΚΑΣ 111: Κάπνισμα και ηλικία εμμηναρχής

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Εγκυμοσύνη: όχι/ποτέ	3.00	0.61	16.41	1.14
Εγκυμοσύνη: ναι/κάποτε	2.56	1.19	5.52	4.83
Crude	2.50	1.29	4.83	
M-H combined	2.64	1.41	4.97	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.04				p=0.84

ΠΙΝΑΚΑΣ 112: Κάπνισμα και εγκυμοσύνη

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Θηλασμός όχι/ποτέ	2.3	0.77	6.91	2.56
Θηλασμός ναι/κάποτε	2.36	0.97	5.74	3.81
Crude	2.50	1.29	4.83	
M-H combined	2.33	1.25	4.36	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.00				p=0.97

ΠΙΝΑΚΑΣ 113: Κάπνισμα και θηλασμός

Κάπνισμα				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Αριθμός κυήσεων: 0	3.00	0.61	16.41	1.14
Αριθμός κυήσεων: 1-2	2.86	0.76	11.02	1.65
Αριθμός κυήσεων: 3-4	3.31	0.89	12.82	1.54
Αριθμός κυήσεων: >=5	1.75	0.31	10.76	1.29
Crude	2.50	1.29	4.83	
M-H combined	2.76	1.45	2.26	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.46				p=0.93

ΠΙΝΑΚΑΣ 114: Κάπνισμα και αριθμός κυήσεων

Κατανάλωση οινοπνευματωδών				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Έτη εκπαίδευσης: <9	1.22	0.42	3.58	3.77
Έτη εκπαίδευσης: <12	4.44	0.6	36.19	0.60
Έτη εκπαίδευσης: <14	7.39	2.16	28.68	1.17
Έτη εκπαίδευσης: >=14	2.83	0.78	10.18	1.69
Crude	3.02	1.68	5.42	
M-H combined	2.87	1.63	5.02	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 5.96				p=0.11

ΠΙΝΑΚΑΣ 115: Κατανάλωση οινοπνευματωδών και έτη εκπαίδευσης

Κατανάλωση οινοπνευματωδών				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Παντρεμένος/η: όχι/ποτέ	2.15	0.48	9.07	1.53
Παντρεμένος/η: ναι/κάποτε	3.20	1.65	6.27	5.63
Crude	3.02	1.68	5.42	
M-H combined	2.98	1.71	5.19	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.31				p=0.58

ΠΙΝΑΚΑΣ 116: Κατανάλωση οινοπνευματωδών και οικογενειακή κατάσταση

Κατανάλωση οινοπνευματωδών				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Δείκτης Μάζας Σώματος: <19	2.00	0.02	195.66	0.25
Δείκτης Μάζας Σώματος: 19-24.00	2.45	1.10	5.47	4.41
Δείκτης Μάζας Σώματος: 25-29.00	6.75	1.79	30.83	1.10
Δείκτης Μάζας Σώματος: >=30	2.10	0.35	12.90	1.11
Crude	2.98	1.66	5.38	
M-H combined	3.07	1.75	5.39	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 2.24				p=0.52

ΠΙΝΑΚΑΣ 117: Κατανάλωση οινοπνευματωδών και Δείκτης Μάζας Σώματος

Κατανάλωση οινοπνευματωδών				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Ηλικία εμμηναρχής >=12 ετών	3.15	1.48	6.73	4.40
Ηλικία εμμηναρχής <12 ετών	2.45	0.42	17.89	1.03
Crude	2.86	1.46	5.61	
M-H combined	3.02	1.60	5.72	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.08				p=0.77

ΠΙΝΑΚΑΣ 118: Κατανάλωση οινοπνευματωδών και Ηλικία εμμηναρχής

Κατανάλωση οινοπνευματωδών				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Εγκυμοσύνη: όχι/ποτέ	2.00	0.32	11.07	1.14
Εγκυμοσύνη: ναι/κάποτε	2.72	1.27	5.88	4.67
Crude	2.86	1.46	5.61	
M-H combined	2.58	1.36	4.88	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.13				p=0.72

ΠΙΝΑΚΑΣ 119: Κατανάλωση οινοπνευματωδών και εγκυμοσύνη

Κατανάλωση οινοπνευματωδών				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Θηλασμός όχι/ποτέ	2.92	0.93	9.11	2.08
Θηλασμός ναι/κάποτε	2.44	1.00	5.99	3,71
Crude	2.85	1.46	5.61	
M-H combined	2.61	1.38	4.94	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 0.07				p=0.79

ΠΙΝΑΚΑΣ 120: Κατανάλωση οινοπνευματωδών και θηλασμός

Κατανάλωση οινοπνευματωδών				
Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης		M-H Weight
Αριθμός κυήσεων: 0	2.00	0.32	11.07	1.14
Αριθμός κυήσεων: 1-2	3.96	1.07	15.02	1.41
Αριθμός κυήσεων: 3-4	3.12	0.82	12.20	1.54
Αριθμός κυήσεων: >=5	0.86	0.14	4.88	1.81
Crude	2.86	1.46	5.61	
M-H combined	2.41	1.27	4.58	
Test of homogeneity (Tarone): χ2: 2.71				p=0.43

ΠΙΝΑΚΑΣ 121: Κατανάλωση οινοπνευματωδών και αριθμός κυήσεων