



## تابش‌های هسته‌ای و سرطان تیروئید؛ یک مطالعه نظام‌مند

امیررضا بوالخیر (MD)<sup>۱\*</sup>، افشین استوار (PhD)<sup>۱</sup>، مریم مرادی‌نسب (MSc)<sup>۲</sup>، باقر لاریجانی (MD)<sup>۱\*\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۳/۷ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۴/۲۲)

### چکیده

**زمینه:** رخداد فزاینده سرطان تیروئید در میان نجات یافتگان حملات اتمی در ژاپن، بارش‌های هسته‌ای ناشی از انفجار هسته‌ای در جزایر مارشال و حادثه نیروگاه هسته‌ای چرنوبیل نشان دهنده ارتباط قوی میان پرتوگیری هسته‌ای با رخداد سرطان تیروئید می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در جستجوهای نظام‌مند با کلید واژگان سرطان تیروئید، پرتوگیری، سرطان پاپیلری تیروئید در بانک اطلاعاتی پزشکی کتابخانه ملی کنگره آمریکا PubMed، تعداد ۱۷۹۱ مقاله یافت گردید. پس از غربالگری عنوان‌ها، چکیده‌ها، ۷۷ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** دوره نهفته برای ابتلا به سرطان‌های تیروئید پس از پرتوگیری هسته‌ای، ۵ تا ۱۰ سال پس از مواجهه تا دهه‌ها بعد از آن می‌باشد. مهم‌ترین فاکتور خطر در ابتلا به سرطان تیروئید پس از پرتوگیری، دوز اشعه دریافت شده بوده است. رابطه قوی دوز - پاسخ بین دوز پرتوگیری و رخداد سرطان تیروئید گزارش شده است. ( $p < 0.001$ ). همچنین ارتباط قوی بین سن پرتوگیری با بروز سرطان تیروئید، در میان بازماندگان حوادث اتمی گزارش شده است. اگر چه میزان ابتلا در دخترها ۳-۲ برابر پسرها بوده است و در برخی مقالات نیز تأیید شده است، اما در شماری از مطالعات پس از حادثه چرنوبیل هیچ گونه تأثیر جنسیت بر ابتلا مشاهده نشده است. میزان خطر ابتلا، در مناطق با کمبود ید، بالاتر تخمین زده شده است و شایع‌ترین روش پرتوگیری درونی، از راه جذب ایزوتوپ‌های رادیواکتیو ید و از طریق مصرف شیر آلوده بوده است. مکانسیم اصلی در پاتوژنز PTC ناشی از پرتوگیری، فعال شدن مسیر MAPK از طریق تغییرات ژنتیکی همچون بازآرایی‌های ژنی (همانند بازآرایی‌های خانواده RET، NTRK1) و یا جهش‌های نقطه‌ای (همانند جهش BRAF) می‌باشد. در میان انواع تغییرات ژنی در سرطان تیروئید ناشی از پرتوگیری، دو نوع آن، شامل بازآرایی RET/PTC3 و RET/PTC1 شایع‌تر می‌باشد. رفتار بالینی سرطان تیروئید پس از تابش‌های هسته‌ای، غیرمهاجم و مشابه پیش‌آگهی سرطان تیروئید اسپورادیک در سنین مشابه می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** پرتوگیری هسته‌ای بویژه در سنین پایین (زیر ۲۰ سالگی)، به شکلی وابسته به دوز، به صورت مستقیم یا غیرمستقیم با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن منجر به القا تغییرات ژنی می‌شود که زمینه‌ساز رخداد فزاینده سرطان تیروئید پس از مواجهه با تابش‌های هسته‌ای می‌باشد. آمادگی مقابله با شرایط پرتوگیری هسته‌ای، نه تنها در موارد حوادث نیروگاه‌ها یا انفجار بمب‌های اتمی، بلکه در مورد سکونت در مجاورت ساختارهای صنعتی و تحقیقاتی هسته‌ای، مانند استفاده از فیلترهای تصفیه کننده در نیروگاه‌های هسته‌ای، شروع پروفیلاکسی با ید پایدار، تخلیه مناطق و محدودیت‌های دسترسی به منابع غذایی آلوده توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** سرطان تیروئید، پرتوگیری هسته‌ای، سرطان پاپیلری تیروئید، تأسیسات هسته‌ای

\*\* تهران، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

E.mail: larijanib1340@gmail.com

\*ORCID: 0000-0003-0877-2569

\*\*ORCID: 0000-0001-5386-7597

## مقدمه

اثرات حاد تابش‌های یونیزان (۵)، این غده، بافتی بسیار حساس به اثرات طولانی مدت پرتوگیری یونیزان با دوز غیرکشنده<sup>۵</sup> می‌باشد (۶). اولین حلقه ارتباطی بین پرتوگیری یونیزان و سرطان تیروئید، پس از گزارش ابتلا به سرطان تیروئید متعاقب رادیاسون درمانی غده تیموس در سال ۱۹۵۰ میلادی بوده است (۷) پس از آن گزارش افزایش بروز سرطان تیروئید به‌عنوان اولین تومور غیر خونی (solid tumor) در میان نجات یافتگان حملات اتمی در ژاپن (۸) و افزایش ریسک سرطان تیروئید طی بارش‌های هسته‌ای ناشی از انفجار هسته‌ای در جزایر مارشال (۹) و حادثه نیروگاه هسته‌ای چرنوبیل (۵) نشان دهنده ارتباط قوی میان پرتوگیری هسته‌ای با رخداد سرطان تیروئید می‌باشد.

حدود ۱/۳٪ از اختلالات تیروئید پس از پرتوگیری هسته‌ای بدخیم و شایع‌ترین سرطان تیروئید مرتبط با آن، سرطان پاپیلری تیروئید (PTC)<sup>۶</sup> می‌باشد (۱۰). دوره نهفته<sup>۷</sup> برای ابتلا به سرطان‌های تیروئید پس از پرتوگیری هسته‌ای، ۵ تا ۱۰ سال پس از مواجهه تا دهه‌ها بعد از آن می‌باشد (۱۱). رفتار بالینی سرطان پاپیلری تیروئید (PTC) پس از تابش‌های هسته‌ای، غیرمهاجم و مشابه پیش‌آگهی سرطان پاپیلری تیروئید کلاسیک بدون سابقه مواجهه با تابش‌های یونیزان در سنین مشابه است (۱۲). با توجه به گسترش ساختارهای صنعتی و تحقیقاتی هسته‌ای، نیروگاه‌ها و تسلیحات هسته‌ای و رخداد فزاینده سرطان تیروئید مرتبط با پرتوگیری، ما در این مطالعه به مرور مطالعات پیرامون اپیدمیولوژی، فاکتورهای خطر، پاتوبیولوژی، پیش‌آگهی، درمان و پیشگیری سرطان تیروئید پس از رخداد پرتوگیری هسته‌ای پرداخته‌ایم.

تابش‌های هسته‌ای به دو نوع تابش‌های یونیزان و غیر یونیزان دسته‌بندی می‌شود. تابش‌های یونیزان خود شامل تابش‌های فوتونی (اشعه ایکس و گاما) و تابش‌های ذره‌ای (الکترون، پروتون، نوترون، ذرات آلفا و بتا) هستند. تابش‌های یونیزان حامل میزانی از انرژی می‌باشد که توانایی جداسازی الکترون از اتم و مولکول‌های یونیزه شده را دارد. تخمین دوز جذب شده در بافت‌ها نقشی حیاتی در ایجاد مخاطرات حاد یا مزمن بر سلامت (ماه‌ها تا سال‌ها بعد از پرتوگیری) دارد (۱). سندرم تابشی حاد<sup>۱</sup> که ناشی از مواجهه با دوز بالایی از تابش‌های یونیزه کننده طی دوره زمانی کوتاه می‌باشد، منجر به تخلیه سلول‌های پارانشیمال بافت‌ها می‌شود (۲). افزون بر سندرم تابشی حاد، سندرم تابشی مزمن<sup>۲</sup> که شامل مسمومیت‌های وابسته به دوز تابش تا افزایش ریسک ابتلا به سرطان‌های ثانویه متعاقب تابش‌های یونیزان می‌باشد را باید در نظر گرفت (۳).

اثرات طولانی مدت تابش‌های یونیزان خود بر دو نوع تقسیم می‌شود که شامل اثرات مزمن ناشی از تابش‌های خارجی<sup>۳</sup> (که نمود آن در استفاده از اشعه یونیزان در ابزارهای تشخیصی رادیولوژی یا روش‌های درمانی بیماری‌های خوش‌خیم مانند بزرگی تیموس، آدنوئید، آنژیوم‌های پوستی، آکنه، تینه آ کپیتیس و اتیت تا بیماری‌های بدخیم همچون لنفوم هوچکین می‌باشد) و دیگری، اثرات ناشی از پرتوگیری هسته‌ای<sup>۴</sup> (همانند حوادث نیروگاه‌های اتمی، آزمایش‌های تسلیحات اتمی یا زیست در مجاورت نیروگاه هسته‌ای) می‌باشد (۴).

علی‌رغم تئوری کلاسیک مقاومت بافت غده تیروئید به

<sup>5</sup> Sublethal dose

<sup>6</sup> Papillary thyroid carcinoma

<sup>7</sup> latency period

<sup>1</sup> Acute Radiation syndrome

<sup>2</sup> Chronic Radition syndrome

<sup>3</sup> External beam Radiation

<sup>4</sup> Nuclear Radition

### - مروری بر اپیدمیولوژی سرطان تیروئید ناشی از پرتوگیری (بروز، شیوع و میزان خطر)

در مطالعه کوهورت با حدود ۱۰۵ هزار نفر شرکت کننده از بازماندگان بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی در حد فاصل سال‌های ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۵، ۳۷۱ مورد سرطان پاپیلری تیروئید گزارش شده است. میزان خطر نسبی اضافی سرطان تیروئید پس از گذشت ۶۰ سال از مواجهه با ۱ گری اشعه طی ده سال، ۱/۲۸ (۲/۷-۰/۵۹: CI ۹۵ درصد) گزارش شده است. ۳۶ درصد از موارد سرطان تیروئید زیر سن بیست سال در جمعیت مورد مطالعه مرتبط با مواجهه با تابش یونیزه بوده است. و ریسک ابتلا با افزایش سن در هنگام پرتوگیری کاهش می‌یابد (۱۳).

انفجار ناشی از آزمایش هسته‌ای ۱۹۵۴ در بیکینی آتول، علی‌رغم آغاز پروفیلاکسی با لووتیروکسین در سال ۱۹۶۵، منجر به افزایش بروز ندول‌های تیروئیدی و سرطان تیروئید در جمعیت مواجهه یافته با تابش در برابر جمعیت مواجهه نیافته از همان منطقه (به ترتیب ۲۲ و ۷ درصد ندول‌های تیروئیدی و سرطان تیروئید در جمعیت مواجهه یافته در مقابل ۱/۵ و ۰/۵ درصد در جمعیت مواجهه نیافته) شده است (۹ و ۱۴).

در اولین مطالعه کوهورت رخداد سرطان تیروئید در اوکراین پس از حادثه چرنوبیل بر روی حدود ۳۲ هزار نفر، ۴۵ مورد سرطان تیروئید در حد فاصل سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۹۱ طی غربالگری با معاینه و سونوگرافی گزارش شد (۱۵). در همان کوهورت احتمال رخداد آدنوم تیروئید (خوش‌خیم) متناسب با دوز اشعه افزایش نشان داد، اگر چه میزان افزایش خطر، کمتر از ابتلا با سرطان تیروئید بوده است (۱۶). شیباتا (Shibata) و همکاران به بررسی و مقایسه شیوع سرطان تیروئید در

کودکان متولد شده در شعاع ۱۵۰ کیلومتری چرنوبیل قبل و بعد از حادثه چرنوبیل در آوریل ۱۹۸۶ پرداختند. در این مطالعه افزایش بروز سرطان تیروئید بعد از دوره نهفته ۴ تا ۵ سال بعد از حادثه گزارش شده است. بدین‌صورت که علی‌رغم عدم مشاهده سرطان تیروئید در میان ۹۴۷۲ کودک متولد شده در حد فاصل سال‌های ۱۹۸۹-۱۹۸۷، میزان بروز یک مورد در بین ۲۴۰۹ کودک متولد شده از آوریل تا دسامبر ۱۹۸۶ و ۳۱ مورد از ۹۷۲۰ کودک متولد شده در حد فاصل سال‌های ژانویه ۱۹۸۳ تا آوریل ۱۹۸۶ بوده است. میزان بروز تجمعی در حد فاصل سال‌های ۲۰۱۵-۱۹۹۱ در حال افزایش بوده و به ۲۰ هزار مورد سرطان تیروئید در پایان دوره رسیده است (۱۷).

در مطالعه کوهورت دیگر با حدود ۳۰۹ هزار شرکت کننده از بازماندگان حادثه چرنوبیل در حد فاصل سال‌های ۲۰۰۸-۱۹۹۱، ۹۷۸ مورد سرطان تیروئید گزارش شده و میزان خطر نسبی اضافی به ازاء ۱ گری اشعه برای افرادی که هنگام مواجهه ۰-۱۷ سال بوده‌اند به شکل معنی‌داری بالاتر بوده است (۵/۸۱-۱/۵۶: CI ۹۵ درصد؛  $ERR/GY=3/2$ )<sup>۸</sup>. میزان خطر نسبی اضافی برای پسرها بیشتر از دخترها بوده است. همچنین با گذر زمان کاهش معنی‌داری در خطر نسبی اضافی در کل مطالعه به میزان ۰/۳۷ طی ده سال گزارش شده است. علاوه بر این طی دوره پیگیری هیچ‌گونه بروز سرطان تیروئید در افرادی که هنگام پرتوگیری سن ۱۸ سال به بالا داشته‌اند، مشاهده نشد (۱۸ و ۱۹).

در مورد حادثه نیروگاه اتمی فوکوشیما با توجه به تخلیه سریع و سایر اقدامات محافظتی، طی فاز اول و دوم غربالگری میان ۳۰۱ هزار نفر با پوشش افراد ۱۸-۰ ساله تنها ۱۸۷ مورد ندول بدخیم یا مشکوک به بدخیمی

<sup>8</sup> Excess relative risk/gray

کشف شد. این موارد گزارش شده احتمالاً غیرمرتبط با پرتوگیری بوده است (۲۰).

– فاکتورهای خطر ابتلا به سرطان تیروئید پس از پرتوگیری هسته‌ای

– دوز پرتوگیری

مهم‌ترین فاکتور خطر در ابتلا به سرطان تیروئید پس از پرتوگیری، دوز اشعه دریافت شده بوده است. رابطه قوی دوز – پاسخ<sup>۹</sup> بین دوز پرتوگیری و رخداد سرطان تیروئید گزارش شده است. ( $p < 0.001$ )، به ازاء ۱ گری، میزان Odds ratio جهت ابتلا به سرطان تیروئید از ۵/۵ تا ۸/۸ برابر (۳/۱۷–۴/۱ CI: ۹۵ درصد) گزارش شده است (۲۱). در آنالیز ترکیبی ۱۲ مطالعه (۲۲)، مواجهه با دوزهای پایین از ۰/۰۵ تا ۰/۱ گری به شکل قابل توجهی ریسک ابتلا به سرطان افزایش می‌یابد. با این حال هیچ محدوده ایمنی از دوز پرتوگیری برای عدم ابتلا پس از مواجهه وجود ندارد. از این دوز تا سطوح ۲۹–۲۰ گری به شکل خطی با افزایش دوز مواجهه، ریسک ابتلا به سرطان تیروئید افزایش می‌یابد. دوزهای ۳۰ گری به بالا با کاهش ریسک ابتلا به سرطان تیروئید همراه بوده است (OR: ۹/۸) (۲۳). این رخداد با فرضیه کشته شدن سلول‌ها با دوز بالای اشعه<sup>۱۱</sup> توجیه می‌شود (۲۴). با این حال پس از حادثه فوکوشیما، تفاوت‌های منطقه‌ای در میزان دوز پرتوگیری در اطفال (حداقل تا زمان انجام مطالعه در سال ۲۰۱۹، حدود ۴ تا ۶ سال پس از واقعه نیروگاه اتمی فوکوشیما) در افزایش بروز سرطان تیروئید مؤثر نبوده است، اگرچه نیاز به بررسی مجدد با دوره طولانی‌تر پیگیری می‌باشد (۲۵). به شکل مشابهی رابطه دوز – پاسخ در مورد ابتلا به آدنوم

تیروئید (به صورت خطی پس از پرتوگیری هسته‌ای) گزارش شده است. میزان خطر اضافی، ۲/۰۷ برابر به ازاء هر گری مواجهه با اشعه بوده است. (۳۱–۱۰/۲۸ CI: ۹۵ درصد؛ ERR=۲/۰۷) (۱۶).

– سن در هنگام پرتوگیری

ارتباط قوی بین سن پرتوگیری با بروز سرطان تیروئید، در میان بازماندگان انفجار تسلیحات اتمی و حادثه چرنوبیل گزارش شده است. بیشترین ریسک در مواجهه بین سنین ۰ تا ۴ سال بوده است (۱۸ و ۲۶) با افزایش سن میزان رخداد سرطان پس از پرتوگیری کاهش می‌یابد (۲۱، ۲۷ و ۲۸) و در موارد پرتوگیری در سنین بالاتر از ۲۰ سال بسیار کمتر می‌باشد (۱۳). میزان رخداد سرطان تیروئید در کودکان ۰–۱ ساله، تقریباً دو برابر کودکانی بوده که هنگام پرتوگیری ۳–۲ سال داشتند (۲۹). در موارد پرتوگیری درمانی نیز، میزان خطر نسبی افزوده در کودکان ۰–۱ ساله، ۱۰ برابر بیش از اطفال ۲۰–۱۵ ساله‌ای که تحت رادیوتراپی قرار گرفتند، گزارش شده است (۲۷). در کوهورت دیگر که در حد فاصل سال‌های ۲۰۰۱–۱۹۹۱ در استان بریانسک<sup>۱۲</sup> از آلوده‌ترین مناطق پس از حادثه چرنوبیل بروی کودکان ۰–۱۷ ساله هنگام پرتوگیری انجام شد، ریسک ابتلا به صورت بارزی در سن ۰–۱۷ سال هنگام پرتوگیری بالاتر بوده است (۱۹). (۱/۵۶–۵/۸۱ CI: ۹۵ درصد؛ ERR/GY=۳/۲).

همچنین خطر ابتلا به صورت نسبی در پرتوگیری زیر ۱۰ سالگی در مقایسه با سنین بیشتر، بالاتر بوده است (میزان بروز استاندارد سرطان تیروئید در مقایسه با آمار کشوری به عنوان مرجع، ۶/۷ (۶/۸–۵/۱ CI: ۹۵ درصد) برای دخترها و ۱۴/۶ (۲۰/۲۰–۱۰/۳ CI: ۹۵ درصد)

<sup>11</sup>Cell killing Hypothesis

<sup>12</sup> bryansk

<sup>9</sup> Dose-Response

<sup>10</sup> Odds ratio

اما در برخی از مطالعات پس از حادثه چرنوبیل هیچ گونه تأثیر جنسیت بر ابتلا مشاهده نشد (۲۸). در مطالعه کوهورت اوکراین میزان خطر نسبی افزوده در کودکان ۴-۰ ساله هنگام پرتوگیری بیش از پسرها بوده است (۴۵/۳ در مقابل ۲۸/۸) با این حال این میزان در کودکان ۹-۰ ساله هنگام پرتوگیری در پسرها بیشتر از دخترها گزارش شد (خطر نسبی افزوده ۶۸/۶ برابر در مقابل ۱۷۷/۴ برابر) است (۱۸ و ۱۹).

#### - وضعیت ید بدن

از نظر تئوریک در شرایط کمبود ید، میزان جذب ید رادیواکتیو و متعاقباً پرتوگیری تیروئید افزایش می‌یابد. علاوه بر آن کمبود ید منجر به افزایش تکثیر تیروسیت‌ها می‌شود که تسهیل‌کننده رخداد سرطان تیروئید می‌باشد. این مورد احتمالاً در افزایش ریسک ابتلا در کودکان بلاروسی، اوکراینی و روس تأثیرگذار بوده است (۲۷) و (۳۳). خطر ابتلا به سرطان تیروئید ناشی از پرتوگیری هسته‌ای، در مناطق با کمبود ید حدود ۳ برابر (۹/۵-۱/۹: CI ۹۵ درصد؛ RR: ۳/۲) بالاتر تخمین زده شده است (۲۱).

#### - سکونت در مجاورت نیروگاه هسته‌ای

برخی از مطالعات افزایش بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان تیروئید در ساکنین پیرامون نیروگاه هسته‌ای مطرح نموده‌اند (۳۴) حال آنکه نتایج برخی در تضاد می‌باشد (۳۵ و ۳۶) با این حال اغلب این مطالعات به دلیل اطلاعات ناقص پرتوگیری و حجم کم نمونه دارای محدودیت می‌باشد (۳۶) برخی از مطالعات بالاتر بودن ریسک ابتلا به تومورهای جسم توپر (solid) و سرطان تیروئید پیرامون مناطق تحقیقاتی / صنعتی هسته‌ای بر خلاف عدم افزایش ریسک در مجاورت نیروگاه اتمی

برای پسرها بوده است (۱۸). داده‌ها برای بررسی رخداد سرطان تیروئید در بزرگسالان کمتر آشکار است. در برخی از مطالعات هیچگونه افزایش ریسک ابتلا در افراد سنین بالاتر از ۱۸ سال در هنگام پرتوگیری مشاهده نشد (۱۹). در کوهورت ۱۹۹۸-۲۰۰۰ اوکراین، اگرچه در سنین بالاتر ریسک سرطان کاهش نشان می‌داد، اما از نظر آماری معنی‌دار نبوده است (۱۵) و ریسک سرطان با افزایش سن تا ۳۰-۲۰ سالگی به اوج خود می‌رسد و همچنان با گذشت بیش از ۶۰ سال از حوادث بمباران هیروشیما و ناکازاکی خطر افزوده (Excess Risk) مشاهده می‌شود (۱۳ و ۳۰) اثرات سن بروی بروز ضایعات خوش خیم همانند آدنوم نامشخص است (۱۶). در مطالعه‌ای حیوانی در مورد نقش سن پایین در افزایش استعداد ابتلا به سرطان تیروئید ناشی از پرتوگیری، پس از پرتوگیری القایی موش‌های سنین مختلف با پرتو یونیزان، با افزایش سن موش‌ها ابتلا به سرطان تیروئید القایی کاهش نشان داد. در همان مطالعه کاهش اجزاء متعدد اتوفازی در بافت‌های اطراف تومور تیروئید القایی و احتمالاً بالاتر بودن میزان سلول‌های حساس به پرتو یونیزه در موش‌های با سن کمتر از علل احتمالی بروز بالاتر سرطان تیروئید پس از پرتوگیری گزارش شده است (۳۱).

بالاتر بودن تکثیر تیروسیت‌ها در سنین کمتر از ۵ سال و کاهش قابلیت تکثیر آن متناسب با افزایش سن (۱۳ و ۳۰) و وابستگی به مصرف شیر به‌عنوان شایع‌ترین روش پرتوگیری هسته‌ای درونی (۳۲) از علل احتمال رخداد بالاتر سرطان تیروئید پس از پرتوگیری در اطفال می‌باشد.

#### - جنسیت

اگر چه میزان ابتلا در دخترها ۳-۲ برابر پسرها بوده است و در تجزیه و تحلیل ۱۲ مطالعه تأیید شد (۲۲)

در موارد مصرف شیر در مقابل ۰/۱۸ گری پرتوگیری ناشی از روش استنشاقی) دارند (۳۲).

#### - سایر فاکتورهای خطر

ریسک فاکتورهای مشابه برای موارد مواجهه با تابش‌های خارجی و یا آلودگی داخلی با رادیو ایزوتوپ‌های ید گزارش شده است (۳۹). در مطالعه کوهورت ۴۳۳۸ نفر از بازماندگان تومورهای جسم توپیر (solid) اطفال پس از ۵ سال، اسپلنکتومی احتمالاً با تغییر وضعیت ایمونولوژیک منجر به افزایش و سابقه پرتوگیری غده هیپوفیز احتمالاً از طریق کاهش هورمون TSH منجر به کاهش ریسک ابتلا شده است. شاخص توده بدنی بالاتر از ۲۵ ( $BMI > 25$ )، دوز بالاتر اشعه و شیمی درمانی همزمان (با nitrosourea) منجر به افزایش ریسک سرطان تیروئید می‌شود (۳۹). اگرچه تاکنون شیمی درمانی به‌عنوان فاکتور خطر ابتلا به سرطان تیروئید گزارش نشده است (۳۰).

#### - فیزیوپاتولوژی سلولی - مولکولی سرطان تیروئید

##### ناشی از پرتوگیری هسته‌ای

پرتوگیری تیروئید منجر به بروز اختلالاتی در غده تیروئید می‌شود. حدود ۱/۳ از ضایعات تیروئید پس از تابش‌های هسته‌ای بدخیم و شایع‌ترین سرطان تیروئید مرتبط با آن، سرطان پاپیلری تیروئید (PTC) می‌باشد (۱۰) علاوه بر آن، خطر هیپوتیروئیدی به دنبال پرتوگیری افزایش نشان می‌دهد که با افزایش دوز پرتوگیری میزان آن نیز فزونی می‌یابد. (احتمالاً ناشی از مرگ سلولی) (۴۰). افزایش بروز بیماری‌های خود ایمنی تیروئید در بازماندگان هیروشیما و ناکازاکی همانند افزایش بیماری گریوز پس از پرتودرمانی لنفوم

را گزارش نموده‌اند (۳۷). در کوهورت بررسی اثرات و اپیدمیولوژی پرتوگیری در کره، علی‌رغم عدم مشاهده نقش سکونت در مجاورت نیروگاه‌های هسته‌ای آن کشور در ابتلا به انواع سرطان‌ها، شیوع بالاتر سرطان تیروئید در خانم‌های ساکن پیرامون نیروگاه‌های هسته‌ای کره در مقابل گروه شاهد، گزارش شده است و نقش جبهه‌گیری تشخیصی (Detection Bias) در آن گزارش، رد شده است (۳۸). علی‌رغم آن، در تنها متاآنالیز انجام شده بروی تأثیر سکونت پیرامون نیروگاه‌های هسته‌ای، هیچ‌گونه ریسک فزاینده‌ای برای ابتلا به سرطان تیروئید در نتیجه سکونت پیرامون نیروگاه هسته‌ای گزارش نشده است (۳۶) با این حال به دلیل پایین بودن دوز اشعه پیرامون نیروگاه‌های هسته‌ای، این مطالعات بسیار مستعد به جبهه‌گیری، مخدوش شدن و یا اثر شانس می‌باشند.

#### - وابستگی به مصرف شیر

برخلاف پرتوگیری ناشی از انفجار بمب‌های اتمی - که کل بدن در مدت کوتاهی در مواجهه با اشعه گاما و نوترون‌ها می‌باشد - در حوادثی مشابه چرنوبیل عمده‌ترین شکل آلودگی تیروئید، ناشی از اشعه گاما و بتا به دلیل جذب بالای رادیوایزوتوپ‌های ید و سزیم - توسط غده تیروئید می‌باشد که رادیوایزوتوپ ید -  $^{131}I$  عمده‌ترین عامل آلودگی (۳۲) و پرتوگیری درونی بوده است (۱۰ و ۲۹). شایع‌ترین روش جذب ایزوتوپ‌های رادیواکتیو ید، از طریق مصرف شیر آلوده بوده است (۳۲). بنابراین وابستگی به مصرف شیر، می‌تواند از عوامل مؤثر بر پرتوگیری و بروز بالاتر سرطان تیروئید در کودکان باشد. سایر روش‌های آلودگی تیروئید همانند آلودگی استنشاقی نقشی اندک در مقابل عادت به مصرف شیر گاو (۴۲) گری پرتوگیری

پرتودهی گاما به تیروسیته‌های کشت شده برگرفته از نمونه جراحی، منجر به کاهش آنزیم پروکسیداز تیروئید (TPO)<sup>۱۷</sup> می‌شود که در سنتز هورمون‌های تیروئیدی نقش دارد. این موضوع توجه‌کننده هیپوتیروئیدی به دنبال پرتوگیری می‌باشد. با این حال افزایشی در پروتئین شوک حرارتی ۷۲ (HSP-72)<sup>۱۸</sup> که نشانگر استرس حاد سلولی می‌باشد، مشاهده نشد (۴۸). مطالعه‌ای دیگر افزایش آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید پس از مواجهه با دوز پایین اشعه ایکس را نشان داد، حال آنکه نقش آن بحث برانگیز است (۴۹). تغییرات ژنی پس از پرتوگیری، هم به صورت مستقیم ناشی از پرتوگیری و هم بصورت غیرمستقیم از طریق تولید فراورده‌های واکنش دهنده اکسیژن (ROS)<sup>۱۹</sup> رخ می‌دهد (۱۷). غده تیروئید دربردارنده مقادیر بالایی از NADPH اکسیداز می‌باشد که منجر به تخصیص آنزیم‌های تولیدکننده فراورده‌های واکنش دهنده اکسیژن می‌شود که با نام‌های DUOX و DUOXI شناخته می‌شوند. اشعه یونیزان منجر به افزایش DUOXI و به دنبال آن افزایش تولید فراورده‌های واکنش دهنده اکسیژن می‌شود. این موضوع توجه‌کننده حساسیت بالای تیروئید به پرتوگیری می‌باشد (۵۰). پرتوگیری با اشعه یونیزه کننده منجر به القا نوعی کیناز از خانواده MAPK<sup>۲۰</sup> به نام JNK<sup>۲۱</sup> به میزان بیش از ۳/۵ برابر در تیروسیته‌های محیط کشت می‌شود، در حالی که در فیبروبلاست‌های محیط کشت چنین اثری مشاهده نشد. همچنین مشاهده شده است که فعال‌سازی JNC از طریق فعال شدن آبشار پروتئین کیناز سی، (PKC)<sup>۲۲</sup> و به دنبال آن القا کینازهای فعال شده

هوچکین (۴۱) نیز گزارش شده است (۴۲). شایع‌ترین فرم PTC پس از پرتوگیری هسته‌ای، نوع سالیید<sup>۱۴</sup> می‌باشد که به نسبت انواع کلاسیک PTC رفتاری مهاجم‌تر دارد. با این حال با افزایش دوره نهفتگی، کاهش ویژگی‌های تهاجمی تومور رخ داده و میزان PTC با ساختارهای پایلری - فولیکولار<sup>۱۵</sup>، فرم‌های کپسول‌دار و سرطان با سایز کوچک‌تر از اسانتی‌متر شایع‌تر می‌شود (۴۳).

پرتو یونیزان به صورت مستقیم یا غیرمستقیم منجر به ایجاد استرس‌های اکسیداتیو از طریق تأثیرگذاری بر پریشدگی سلولی<sup>۱۶</sup>، ناپایداری ژنتیکی، جهش و بازآرایی ژنی، لیز غشا، مرگ سلولی و فعالیت‌های آنزیمی و متابولیکی در سلول می‌شود (۴۴). در مطالعه حیوانی ارماکوا (Ermakova) و همکاران، بر روی موش‌ها، پرتوگیری گاما منجر به افزایش حضور تیروسیته‌هایی با هسته‌های کوچک (به میزان بیش از ۳ برابر نسبت به گروه شاهد) شد. بنابراین حضور تیروسیته با هسته کوچک را می‌توان آغازگر تغییرات سلولی مولکولی ناشی از پرتوگیری دانست (۴۵). در مطالعه حیوانی دیگر تغییرات تکثیر سلولی به دنبال پرتوگیری با اشعه ایکس به صورت کاهش تکثیر سلولی بعد از یک دوره افزایش تکثیر سلولی در روز اول و همچنین کاهش مدت دوره تقسیم سلولی که عمدتاً مربوط به کاهش در زمان مرحله G1 است (علی‌رغم افزایش دوره S)، رخ داد (۴۶).

مطالعه الونارا روسا (Russo) و همکاران، نشان داد افزودن رادیوایزوتوپ ید به تیروسیته‌ها در محیط کشت، منجر به القا آپوپتوز می‌شود (۴۷). همچنین

<sup>19</sup> Reactive oxygen species

<sup>20</sup> Mitogen activated protein kinase (MAPK)

<sup>21</sup> c-Jun NH2-terminal kinase (JNC)

<sup>22</sup> protein kinase C (PKC)

<sup>14</sup> solid type

<sup>15</sup> follicular Type

<sup>16</sup> cell aging

<sup>17</sup> Thyroid peroxidase

<sup>18</sup> Heat shock pr-72

داده شده است که مواجهه تیروسیت‌ها با اشعه ایکس منجر به افزایش H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> خارج سلولی می‌شود. همچنین افزودن H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> به تیروسیت‌ها در آزمایشگاه منجر به شکست دو زنجیره‌ای DNA<sup>۲۸</sup> و به دنبال آن القا بازآرایی ژنی RET/PTC1 به شکل وابسته به دوز می‌شود. متناسب با آن، میزان بازآرایی ژنی RET/PTC1 با افزودن کاتالاز به محیط کشت تیروسیت‌ها کاهش می‌یابد (۵۲). بازآرایی RET/PTC3 شایع‌ترین تغییر ژنتیکی مؤثر در سرطان تیروئید پس از پرتوگیری حادثه چرنوبیل می‌باشد و با فرم تهاجمی‌تر، بروز در اطفال با سنین کمتر هنگام پرتوگیری و دوره نهفتگی کوتاه‌تر ارتباط دارد در حالی‌که بازآرایی RET/PTC1 کمتر شایع بوده و با فرم کلاسیک PTC و دوره نهفتگی طولانی‌تر ارتباط دارد. سایر گروه‌های بازآرایی RET/PTC (که از نظر ژن جفت شونده دوم یا نقطه شکست DNA<sup>۲۹</sup> متفاوت می‌باشند) به‌میزان کمتری در سرطان تیروئید پس از حادثه چرنوبیل گزارش شده‌اند (۱۰ و ۴۳). در واقع مکانسیم اصلی در پاتوژن PTC ناشی از پرتوگیری، فعال شدن مسیر MAPK از طریق تغییرات ژنتیکی همانند بازآرایی‌های ژنی خانواده RET، NTRK1 و یا جهش‌های نقطه‌ای ژن‌های BRAF و RAS می‌باشد (۵۴). با این حال برخی از مطالعات جدیدتر، این گونه تغییرات ژنی را عمدتاً ناشی از تأثیرات مرتبط با سن پایین می‌دانند تا اثرات ناشی از پرتوگیری. بنابراین به دنبال بررسی سایر تغییرات ژنی اختصاصی پرتوگیری (همانند گسترش روش‌های بررسی تعداد کپی‌های DNA<sup>۳۰</sup> در سرطان تیروئید ناشی از پرتوگیری) می‌باشند (۵۷). در PTC کودکان بدون توجه به سابقه

با میتوزن<sup>۲۳۷</sup>، (MKK-7) و نه فعال شدن نوع ۴ (MKK-4)<sup>۲۴</sup> می‌باشد، که محصول نهایی آن فاکتور رونویسی AP-1<sup>۲۵</sup> می‌باشد (۵۱) در میان ایزومرهای مختلف پروتئین کیناز سی، فقط ایزومر دلتا در این روند نقش داشته است و مهار فعالیت آن با روتلرین<sup>۲۶</sup> به شکل اختصاصی منجر به مهار القا JNC در تیروسیت‌های مواجهه یافته با اشعه یونیزان می‌شود (۵۱) همچنین پرتوهای یونیزان دارای اثراتی وابسته به دوز در القا بازآرایی‌های ژنی خانواده RET/PTC عمدتاً به‌صورت RET/PTC1 و به میزان کمتر RET/PTC3 پس از مواجهه تیروسیت‌ها در محیط آزمایشگاه با اشعه گاما بوده است (۵۲) بررسی بروی سرطان پاپیلری تیروئید کودکان بازمانده از حوادث اتمی مانند چرنوبیل نشان داد که شایع‌ترین تغییر ژنتیکی به دنبال پرتوگیری بازآرایی ژنی RET/PTC است که به شکلی وابسته به دوز پرتوگیری رخ می‌دهد (۱۰، ۵۳ و ۵۴). بازآرایی ژنی RET/PTC ناشی از اتصال دامین تیروزین کیناز پرتوانکوژن RET (که کدکننده پروتئین خلال غشایی است که لیگاند آن فاکتور نوروتروپیک مشتق از سلول گلیال<sup>۲۷</sup> می‌باشد و علی‌رغم بیان در سلول‌های عصبی، در تیروسیت‌های نرمال بیان نمی‌شود) با دامین انتهایی NH<sub>2</sub> از ژن‌های دیگر می‌باشد (۵۵). اولین عضو از خانواده بازآرایی‌های RET، در سال ۱۹۸۷ کشف شد که منجر به فعال شدن مسیر MAPK و به دنبال آن تکثیر خارج از کنترل سلولی می‌شود. تاکنون ۱۳ تیپ مختلف از بازآرایی‌های RET/PTC شناسایی شده است، اما دو نوع آن در سرطان ناشی از پرتوگیری یونیزان شایع‌تر است که شامل RET/PTC1، RET/PTC3 می‌شود (۵۶). نشان

<sup>27</sup> Glial cell neurotrophic factor (GDNF)

<sup>28</sup> Double Strand Break

<sup>29</sup> DNA Break point

<sup>30</sup> DNA copy number

<sup>23</sup> Mitogen activated kinases kinase 7 (MMK 7)

<sup>24</sup> Mitogen activated kinases kinase ۴ (MMK ۴)

<sup>25</sup> Activator protein-1

<sup>26</sup> Rotlerin

تیروئید، جهش BRAF بوده است. با توجه به تخلیه سریع و سایر اقدامات محافظتی انجام شده، این تغییرات احتمالاً غیرمرتبط با پرتوگیری بوده است (۲۰). سایر انواع بازآرایی‌ها شامل ETV6-NTRK3 (۶۱ و ۶۲) و STRN-ALK9 (۶۳ و ۶۴) نیز در سرطان پاپیلری تیروئید پس از حادثه چرنوبیل به شکل وابسته به دوز پرتوگیری گزارش شده است. همچنین بازآرایی‌های NTRK1 و ALK (۶۵) و ABCD 5/RET نیز در سرطان تیروئید پس از انفجار بمب‌های اتمی ژاپن گزارش شده است (۶۶). مکانیسم ایجاد بازآرایی خانواده RET شامل RET/PTC3 و RET/PTC1 شامل معکوس شدگی پاراستریک (داخل کروموزومی) بازوی بلند کروموزوم ۳۱۰ و جابه جایی ژنی ۳۲ در مورد سایر بازآرایی‌ها شامل ETV6-NTRK3 می‌باشد (۵۵ و ۶۷-۶۹). بیان فزاینده گروهی از miRNA شامل miR-155 و miR-146b در PTC‌های در بردارنده بازآرایی RET/PTC گزارش شده است (۷۰). البته پیش از آن بیان فزاینده miRNAها در بافت‌های مختلف موش پس از پرتوگیری همانند کولون، طحال، تیموس و کلیه گزارش شده بود (۵۳) و (۷۱). همچنین پرتوگیری حاد تیروئید با اشعه گاما موجب بیان گروهی خاص از miRNA می‌شود که لزوماً نقشی در کارسینوژنز ندارند (۷۲). تغییرات متابولیسم لیپیدهای غشای سلولی و هسته‌ای نیز در کنترل آپوپتوز پس از پرتوگیری نقش دارد (۵۳). پس از مواجهه با اشعه یونیزان سرامید<sup>۳۳</sup> و دی آسیل گلیسرول<sup>۳۴</sup> به صورت پیام‌رسان ثانویه به ترتیب سیگنال‌های مرتبط با مراحل پیش از آپوپتوز<sup>۳۵</sup> و ضدآپوپتوز<sup>۳۶</sup> را ارسال می‌کنند. همچنین در هسته سلول

پرتوگیری، بازآرایی RET/PTC شایع‌ترین (۵۴ درصد از PTC در اطفال) و در بزرگسالان جهش نقطه‌ای BRAF(V600E) (۸۵ درصد از PTC بزرگسالان) شایع‌ترین تغییر ژنتیکی می‌باشد (۵۸). در PTC پس از پرتوگیری، متناسب با افزایش دوز پرتوگیری میزان شیوع بازآرایی‌های ژنی همانند RET/PTC افزایش می‌آید در حالیکه، رابطه‌ای معکوس میان دوز پرتوگیری و رخداد جهش‌های نقطه‌ای گزارش شده است (۵۴ و ۵۹). شیوع جهش BRAF در سرطان تیروئید پس از پرتوگیری (پس از حادثه چرنوبیل) علی‌رغم گزارش، بسیار کمتر می‌باشد و چنانچه ذکر شد، میزان شیوع آن با افزایش دوز پرتوگیری نیز کمتر می‌شود (۴۳ و ۶۰) در آنالیز مولکولی و ژنتیکی سرطان تیروئید پس از بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی نیز شیوع جهش BRAF ۵۶ درصد و بازآرایی RET/PTC به میزان ۲۲ درصد در مقابل شیوع جهش BRAF در ۸۰ درصد موارد سرطان تیروئید غیرمرتبط با پرتوگیری بوده است. علاوه بر آن در مبتلایان به PTC پس از پرتوگیری هسته‌ای، سرطان‌های در بردارنده RET/PTC در سنین کمتری به نسبت انواع واجد جهش BRAF رخ می‌دهد (۵۴). در مطالعه دیگری بروی PTC بازماندگان حادثه بمباران اتمی هیروشیما، نشان داده شده است که در حضور جهش BRAF میانگین دوز پرتو جهت القا PTC به شکل قابل توجهی پایین‌تر می‌باشد (۶۰). این موضوع نشان دهنده تفاوت حساسیت افراد یک منطقه جهت ابتلا به سرطان تیروئید ناشی از پرتوگیری، بر اساس تفاوت‌های پروفایل ژنی می‌باشد (۵۴). در مورد حادثه نیروگاه اتمی فوکوشیما، طی فاز اول و دوم غربالگری شایع‌ترین تغییر ژنتیکی در سرطان‌های

<sup>34</sup> diacylglycerol

<sup>35</sup> proapoptosis

<sup>36</sup> antiapoptosis

<sup>31</sup> Paracentric inversion

<sup>32</sup> Inter-chromosomal translocation

<sup>33</sup> ceramide

موقعیت ساب کپسولر و افزایش عروق پیرامون یا درون ندول تیروئید (۲۶) و ساینز بالاتر از ۱ سانتی‌متر (۱۰)، انجام آسپیراسیون سوزنی (FNA) و ارسال نمونه سیتولوژی توصیه شده است و همچنین ندول‌های زیر ۱ سانتی‌متر به وسیله سونوگرافی با فواصل ۱ الی ۲ سال تحت پایش قرار گرفته شوند. تجویز لووتیروکسین نیز علاوه بر موارد هیپوتیروئیدی در بیماران یوتیروئید با فاکتورهای خطر متعدد یا بیماران با ندول‌های زیر ۱ سانتی‌متر توصیه می‌شود. در صورت انجام FNA و مشکوک یا مثبت بودن نتیجه ارزیابی از نظر بدخیمی، انجام تیروئیدکتومی با دایسکسیون مرکزی گردن توصیه می‌شود (۱۰ و ۲۶). دایسکسیون گردنی با توجه به احتمال بالای درگیری نودال (۴۰ تا ۹۰ درصد) توصیه شده است (۲۶). در موارد غربالگری منفی از نظر وجود ندول تیروئید و عدم حضور فاکتورهای خطر ابتلا به سرطان تیروئید، پایش با سونوگرافی هر ۱ الی ۵ سال و در صورت حضور فاکتورهای خطر ابتلا (با غربالگری منفی از نظر وجود ندول)، علاوه بر پایش با سونوگرافی تجویز لووتیروکسین نیز توصیه می‌شود (۱۰).

#### -پیشگیری از سرطان تیروئید پس از پرتوگیری هسته‌ای

رخداد فزاینده سرطان تیروئید پس از حادثه چرنوبیل لزوم تعیین راهکارهایی برای مقابله با پرتوگیری، از طریق آلودگی اتمسفر و یا از طریق مصرف مواد غذایی آلوده (به ویژه شیر آلوده) همانند اقداماتی همچون محدودیت‌های غذایی، تخلیه محل آلوده و همچنین توزیع مقادیر بالای ید پایدار را ضروری نموده است. ید پایدار که به صورت نمک یدید پتاسیم (KI) تجویز می‌شود، مانع جذب ید رادیواکتیو توسط غده تیروئید

کاهش محتوای اسفنگومیلین که در پایداری DNA نقش دارد به دنبال فعال شدن شدید آنزیم اسفنگومیلیناز بدنبال پرتوگیری رخ می‌دهد (۷۳).

#### - پیش آگهی، تشخیص و درمان سرطان تیروئید ناشی از پرتوگیری هسته‌ای

علی‌رغم گزارش‌های اولیه مبنی بر سیر تهاجمی‌تر PTC‌های پس از حادثه چرنوبیل (چنانچه پیش از این گفته شد که مرتبط با بازآرایی RET/PTC 3 و نوع سالیید PTC با رفتار تهاجمی‌تر می‌باشد) اکنون به نظر می‌رسد سیر بالینی PTC ناشی از پرتوگیری هسته‌ای بسیار مشابه به موارد اسپورادیک و یا موارد پس از پرتوگیری خارجی (درمانی) می‌باشد.

مرگ و میر ۱۰ ساله این نوع PTC، بسیار پایین (۱ درصد یا کمتر) می‌باشد. با این حال عود کوتاه مدت<sup>۳۷</sup> آن پس از درمان مناسب، حدود ۱۷ درصد (۲۸-۷ درصد) و عود طولانی مدت<sup>۳۸</sup> آن حدود ۳۰ درصد در طی یک دوره پیگیری ۳۰ ساله پس از حادثه چرنوبیل (شامل ۸۰ درصد عود مکانی - منطقه‌ای و ۲۰ درصد متاستاز دوردست) بوده است. متاستاز دور دست شایع بوده و حتی در موارد پیشرفته سرطان در اطفال احتمال فروکش کامل بیماری وجود دارد (۲۶) این موضوع اهمیت پیگیری و پایش مناسب و طولانی مدت بیماران را روشن می‌کند (۲۸). روش‌های غربالگری با معاینات کامل (۱۰)، سونوگرافی گردن و تیروئید و اندازه‌گیری کلسیم و TSH، (به دلیل احتمال هیپوپاراتیروئیدی و هیپوتیروئیدی به دنبال پرتوگیری هسته‌ای) (۱۰، ۷۴ و ۷۵) در جمعیت هدف توصیه شده است. در صورت مشاهده ویژگی‌های پرخطر در سونوگرافی شامل هایپواکوژنسیتی، حاشیه نامنظم،

<sup>38</sup> long term recurrence

<sup>37</sup> short term recurrence

براحتی امکان تقسیم شدن به دوزهای لازم را دارد، توصیه می‌شود. در نوزادان زیر یک هفته به دلیل اهمیت دوز دقیق توصیه به استفاده از محلول تازه آماده شده از کریستال‌های پتاسیم یدید (KI) می‌شود (۲۹). به‌طور مشابهی دوز به کار گرفته شده این نمک میان ساکنین محدوده ۱۰ کیلومتری یک نیروگاه اتمی در فرانسه به‌صورت قرص‌های ۶۵ میلی‌گرم یدید پتاسیم (حاوی ۵۰ میلی‌گرم ید پایدار با پایداری شیمیایی ۵ ساله) بوده است. این قرص‌ها قابلیت انحلال در شیر، آبمیوه و تکه‌تکه شدن را دارا می‌باشد. توصیه شده با معده خالی مصرف شوند. همچنین آژانس بین‌المللی انرژی اتمی، سطح مداخله دارویی در اطفال را پرتوگیری ۵۰ میلی‌سیورت (50 mSV) یا بیشتر در نظر گرفته است (۷۷ و ۷۸).

فیلترهای تصفیه کننده که در نیروگاه‌های هسته‌ای کشورهای غربی استفاده می‌شود (برخلاف حادثه چرنوبیل) می‌تواند مدت زمان آلودگی محیطی را طولانی کرده و شرایط زمانی لازم جهت شروع پروفیلاکسی با ید پایدار یا تخلیه محیط را فراهم آورد (۱۰).

### نتیجه‌گیری

پرتوگیری هسته‌ای به‌ویژه در سنین پایین (زیر ۲۰ سالگی)، به شکلی وابسته به دوز تابش، به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن منجر به القا تغییرات ژنی مؤثر بر مسیر MAPK می‌شود که زمینه‌ساز رخداد فزاینده سرطان تیروئید پس از مواجهه با تابش‌های هسته‌ای می‌باشد. اگرچه پیش‌آگهی و درمان سرطان تیروئید پس از پرتوگیری مشابه موارد اسپورادیک آن می‌باشد، با این حال بدلیل شیوع بالا، آمادگی مقابله با شرایط پرتوگیری هسته‌ای (نه تنها در موارد حوادث

می‌شود. بیشترین میزان کارایی آن در صورت تجویز سریع‌تر آن می‌باشد به گونه‌ای که در صورت تجویز پیش از حادثه تا ۹۸ درصد کاهش در جذب ید رادیواکتیو رخ داده و در صورت تجویز هنگام رخداد حادثه یا ۶ ساعت پس از آن به‌ترتیب میزان کاهش جذب ید رادیواکتیو به ۹۰ و ۵۰ درصد می‌رسد. تجویز این فراورده در خانم‌های باردار و کودکان در اولویت می‌باشد در حالی‌که در سنین بالاتر از ۶۰ سال یا افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی (۷۶) و بیماری تیروئید پیشین یا کنونی، حساسیت شناخته شده به ید، درمانیت هرپتی فرم و و اسکولیت هیپوکمپلیمنتیمی (۲۹) توصیه نمی‌شود. از عوارض این نمک می‌توان به تیروتوکسیکوز در مبتلایان به گواتر ندولر یا اتونومی تیروئید اشاره نمود. در لهستان پس از حادثه چرنوبیل ید پایدار میان ۱۸ میلیون نفر توزیع شد، اما به جز علائم مختصر هیچ موردی از تیروتوکسیکوز گزارش نشد (۷۶). افزایش موقتی هورمون TSH نیز در نوزادان مادرانی که این فراورده را دریافت نمودند گزارش شده است (۱۰). فراورده‌های مورد تأیید (FDA) برای حفاظت در برابر پرتو شامل قرص ۱۳۰ میلی‌گرمی<sup>۳۹</sup> و ۶۵ میلی‌گرمی<sup>۴۰</sup> به‌ترتیب در بردارنده ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم ید پایدار، می‌باشد (۲۹) برای مهار جذب ید رادیواکتیو در هنگام پرتوگیری توصیه شده است دوز ۱۰۰ میلی‌گرم ید پایدار در بزرگسالان، ۵۰ میلی‌گرم در کودکان زیر ۱۳ سال، ۲۵ میلی‌گرم یک ماه تا ۳ سال و ۱۲/۵ میلی‌گرم در نوزادان تازه متولد شده بالاتر از یک هفته تا یک ماه مصرف شود (۲۹، ۷۷ و ۷۸). برای نوزادان یک هفته تا یک ماه یک هشتم قرص ۱۳۰ میلی‌گرمی توصیه شده که برش دادن آن مشکل بوده بنابراین پروفیلاکسی با قرص‌های ۶۵ میلی‌گرمی که

<sup>40</sup> THYROSAFER<sup>®</sup> (R.R.Registration):65 mg tablet

<sup>39</sup> IOSAT<sup>®</sup> (Anbex) and THYROBLOCK<sup>®</sup> (Wallace Labs):130 mg tablets

## تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان مقاله بیان نشده است.

نیروگاه‌های اتمی یا انفجار بمب‌های اتمی، بلکه در موارد مجاورت با ساختارهای صنعتی و تحقیقاتی هسته‌ای)، همانند آمادگی انجام اقداماتی همچون شروع پروفیلاکسی با ید پایدار، تخلیه مناطق و محدودیت‌های دسترسی به منابع غذایی آلوده توصیه می‌شود.

## References:

- 1-Port M, Herodin F, Valente M, et al. MicroRNA expression for early prediction of late occurring hematologic acute radiation syndrome in baboons. *PLoS ONE* 2016; 11(11): e0165307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165307>
- 2-Kazzi Z, Buzzell J, Bertelli L, et al. Emergency department management of patients internally contaminated with radioactive material. *Emerg Med Clin North Am* 2015; 33(1): 179–196. doi: [10.1016/j.emc.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.09.008)
- 3-Orton C, Borrás C, Carlson D. Radiation biology for radiation therapy physicists. *Med Phys* 2014; 41(6): 532. <https://doi.org/10.1118/1.4889532>
- 4-Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325(9): 599- 605. doi: [10.1056/NEJM199108293250902](https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250902)
- 5-Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 1968; 22(4): 767–780. doi: [10.1002/1097-0142\(196810\)22:4<767::aid-cncr2820220412>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196810)22:4<767::aid-cncr2820220412>3.0.co;2-7)
- 6-Dilas LT, Bajkin I, Icin T, et al. Iodine and thyroid gland with or without nuclear catastrophe. *Med Pregl* 2012; 65(11-12): 489–495. doi: [10.2298/mpns1212489t](https://doi.org/10.2298/mpns1212489t)
- 7-Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases. *Cancer* 1950; 3(6): 1018-32. doi: [10.1002/1097-0142\(1950\)3:6<1018::aid-cncr2820030611>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:6<1018::aid-cncr2820030611>3.0.co;2-h)
- 8-Socolow EL, Hashizume A, Neriishi S, et al. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 1963; 268: 406-10. doi: [10.1056/NEJM196302212680803](https://doi.org/10.1056/NEJM196302212680803)
- 9-Conard RA, Dobyns BM, Sutow WW. Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. *JAMA* 1970; 214(2): 316-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5469070/>
- 10-Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61(2): 180-7. doi: [10.1590/2359-3997000000257](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000257)
- 11-Schneider AB, Ron E, Lubin J, et al. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 362-9. doi: [10.1210/jcem.77.2.8345040](https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8345040)
- 12-Naing S, Collins BJ, Schneider AB. Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence. *Thyroid* 2009; 19(5): 479-85. doi: [10.1089/thy.2008.0343](https://doi.org/10.1089/thy.2008.0343)
- 13-Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* 2013; 132(5): 1222-6. doi: [10.1002/ijc.27749](https://doi.org/10.1002/ijc.27749)
- 14-Dobyns BM, Hyrmer BA. The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall Islanders exposed to hydrogen bomb fallout. *World J Surg* 1992; 16(1): 126-39. doi: [10.1007/BF02067128](https://doi.org/10.1007/BF02067128)
- 15-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* 2006; 98(13): 897-903. doi: [10.1093/jnci/djj244](https://doi.org/10.1093/jnci/djj244)
- 16-Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000). *Am J Epidemiol* 2008; 167(3): 305-12. doi: [10.1093/aje/kwm301](https://doi.org/10.1093/aje/kwm301)
- 17-Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, et al. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001; 358(9297): 1965-6. doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06971-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06971-9)
- 18-Ivanov VK, Gorski AI, Tsyb AF, et al. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer

- incidence among children and adolescents in the Bryansk oblast of Russia after the Chernobyl accident (1991-2001 follow-up period). *Radiat Environ Biophys* 2006; 45(1): 9-16. doi: [10.1007/s00411-006-0039-2](https://doi.org/10.1007/s00411-006-0039-2)
- 19-Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SY, et al. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period). *Radiat Prot Dosimetry* 2012; 151(3): 489-99. doi: [10.1093/rpd/ncs019](https://doi.org/10.1093/rpd/ncs019)
- 20-Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 2012; 177(3): 229-243. doi: [10.1667/rr2629.1](https://doi.org/10.1667/rr2629.1)
- 21-Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(10): 724-32. doi: [10.1093/jnci/dji129](https://doi.org/10.1093/jnci/dji129)
- 22-Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, et al. Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: an updated pooled analysis of 12 studies. *Radiat Res* 2016; 185(5): 473-84. doi: [10.1667/RR14213.1](https://doi.org/10.1667/RR14213.1)
- 23-Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005; 365(9476): 2014-23. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66695-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66695-0)
- 24- Hall P, Holm LE. Radiation-associated thyroid cancer--facts and fiction. *Acta Oncol* 1998; 37(4): 325-30. doi: [10.1080/028418698430539](https://doi.org/10.1080/028418698430539)
- 25-Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, et al. External Radiation Dose, Obesity, and Risk of Childhood Thyroid Cancer After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *Epidemiology* 2019; 30(6): 853-860. doi: [10.1097/EDE.0000000000001058](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001058)
- 26-Reiners C, Demidchik YE, Drozd VM, et al. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl. *Minerva Endocrinol* 2008; 33(4): 381-95. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/18923372/>
- 27-Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res* 2012; 178(4): 365-76. doi: [10.1667/rr2889.1](https://doi.org/10.1667/rr2889.1)
- 28-Boice JD Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA* 2006; 295(9): 1060-2. doi: [10.1001/jama.295.9.1060](https://doi.org/10.1001/jama.295.9.1060)
- 29-Nabipour I, Assadi M. Use of Stable Iodine in Nuclear Emergencies. Bushehr: Bushehr university of medical science pub, 2010, 110. (Persian) <https://pgtmrc.bpums.ac.ir/Uploaded-Files/xfiles/13.pdf>
- 30-Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995. *Radiat Res* 2012; 178(2): AV43-60. doi: [10.1667/rrav05.1](https://doi.org/10.1667/rrav05.1)
- 31-Matsuu-Matsuyama M, Shichijo K, Matsuda K, et al. Age-dependent effects on radiation-induced carcinogenesis in the rat thyroid. *Sci Rep* 2021; 11(1): 19096. doi: [10.1038/s41598-021-98481-z](https://doi.org/10.1038/s41598-021-98481-z)
- 32-Drozdovitch V. Radiation Exposure to the Thyroid After the Chernobyl Accident. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 569041. doi: [10.3389/fendo.2020.569041](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.569041)
- 33-de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2713-9. doi: [10.1001/archinte.159.22.2713](https://doi.org/10.1001/archinte.159.22.2713)
- 34-Levin RJ, De Simone NF, Slotkin JF, et al. Incidence of thyroid cancer surrounding Three Mile Island nuclear facility: the 30-year follow-up. *Laryngoscope* 2013; 123(8): 2064-71. doi: [10.1002/lary.23953](https://doi.org/10.1002/lary.23953)
- 35-Bollaerts K, Fierens S, Van Bladel L, et al. Thyroid cancer incidence in the vicinity of nuclear sites in Belgium, 2000-2008. *Thyroid* 2014; 24(5): 906-17. doi: [10.1089/thy.2013.0227](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0227)
- 36-Kim J, Bang Y, Lee WJ. Living near nuclear power plants and thyroid cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016; 87: 42-8. doi: [10.1016/j.envint.2015.11.006](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.11.006)
- 37-López-Abente G, Aragonés N, Pollán M. Solid-tumor mortality in the vicinity of uranium cycle facilities and nuclear power plants in Spain. *Environ Health Perspect* 2001; 109(7): 721-9. doi: [10.1289/ehp.109-1240377](https://doi.org/10.1289/ehp.109-1240377)
- 38-Kim BK, Kim JM, Kim MH, et al. Increased risk of thyroid cancer in female residents nearby nuclear power plants in Korea: was it due to detection bias? *Ann Occup Environ Med* 2018; 30: 21. doi: [10.1186/s40557-018-0233-0](https://doi.org/10.1186/s40557-018-0233-0)
- 39-de Vathaire F, Haddy N, Alldodji RS, et al. Thyroid Radiation Dose and Other Risk Factors of Thyroid Carcinoma Following Childhood Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4282-90. doi: [10.1210/jc.2015-1690](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1690)

- 40-Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev* 2010; 31(5): 756-73. doi: [10.1210/er.2010-0003](https://doi.org/10.1210/er.2010-0003)
- 41-Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325(9): 599-605. doi: [10.1056/NEJM199108293250902](https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250902)
- 42-Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 2006; 295(9): 1011-22. doi: [10.1001/jama.295.9.1011](https://doi.org/10.1001/jama.295.9.1011)
- 43-Tronko M, Bogdanova T, Voskoboinyk L, et al. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. *Exp Oncol* 2010; 32(3): 200-4. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/21403618/>
- 44-Islam MT. Radiation interactions with biological systems. *Int J Radiat Biol* 2017; 93(5): 487-493. doi: [10.1080/09553002.2017.1286050](https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1286050)
- 45-Ermakova OV, Pavlov AV, Korableva TV. [Cytogenetic effects in follicular epithelium of thyroid gland under prolonged exposure to gamma-radiation at low-doses]. *Radiats Biol Radioecol* 2008; 48(2): 160-6. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/18666647/>
- 46-Christov, K. Effect of irradiation on the proliferation kinetics of thyroid follicular cells in infant rats. *Exp Pathol* 1982; 21(2): 117-122. doi: [10.1016/s0232-1513\(82\)80060-1](https://doi.org/10.1016/s0232-1513(82)80060-1)
- 47-Russo E, Guerra A, Marotta V, et al. Radioiodide induces apoptosis in human thyroid tissue in culture. *Endocrine* 2013; 44(3): 729-34. doi: [10.1007/s12020-013-9940-z](https://doi.org/10.1007/s12020-013-9940-z)
- 48-Blasko I, Sztankay A, Lukas P, et al. Decreased thyroid peroxidase expression in cultured thyrocytes after external gamma irradiation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(2): 138-41. doi: [10.1055/s-2000-5808](https://doi.org/10.1055/s-2000-5808)
- 49-Eheman CR, Garbe P, Tuttle RM. Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid* 2003; 13(5): 453-64. doi: [10.1089/105072503322021115](https://doi.org/10.1089/105072503322021115)
- 50-Ameziane-El-Hassani R, Talbot M, de Souza Dos Santos MC, et al. NADPH oxidase DUOX1 promotes long-term persistence of oxidative stress after an exposure to irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(16): 5051-6. doi: [10.1073/pnas.1420707112](https://doi.org/10.1073/pnas.1420707112)
- 51-Hara T, Namba H, Yang TT, et al. Ionizing radiation activates c-Jun NH2-terminal kinase (JNK/SAPK) via a PKC-dependent pathway in human thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244(1): 41-4. doi: [10.1006/bbrc.1998.8210](https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8210)
- 52-Caudill CM, Zhu Z, Ciampi R, et al. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2364-2369. doi: [10.1210/jc.2004-1811](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1811)
- 53-Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, et al. Radiation and Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18(5): 911. doi: [10.3390/ijms18050911](https://doi.org/10.3390/ijms18050911)
- 54-Hamatani K, Eguchi H, Ito R, et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res* 2008; 68(17): 7176-82. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-0293](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0293)
- 55-Suzuki K, Saenko V, Yamashita S, et al. Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers (Basel)* 2019; 11(9): 1290. doi: [10.3390/cancers11091290](https://doi.org/10.3390/cancers11091290)
- 56-Romei C, Elisei R. RET/PTC Translocations and Clinico-Pathological Features in Human Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 54. doi: [10.3389/fendo.2012.00054](https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00054)
- 57-Zitzelsberger H, Unger K. DNA copy number alterations in radiation-induced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(4): 289-96. doi: [10.1016/j.clon.2011.01.154](https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.01.154)
- 58-Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, et al. Frequent BRAF V600E and absence of TERT promoter mutations characterize sporadic pediatric papillary thyroid carcinomas in Japan. *Endocr Pathol* 2017; 28(2): 103-111. doi: [10.1007/s12022-017-9470-y](https://doi.org/10.1007/s12022-017-9470-y)
- 59-Leeman-Neill RJ, Brenner AV, Little MP, et al. RET/PTC and PAX8/PPAR $\gamma$  chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer* 2013; 119(10): 1792-9. doi: [10.1002/cncr.27893](https://doi.org/10.1002/cncr.27893)
- 60-Takahashi K, Eguchi H, Arihiro K, et al. The presence of BRAF point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose. *Mol Carcinog* 2007; 46(3): 242-248. doi: [10.1002/mc.20277](https://doi.org/10.1002/mc.20277)
- 61-Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in Post-Chernobyl radiation-induced thyroid

- cancers. *J Clin Invest* 2013; 123(11): 4935–4944. doi: [10.1172/JCI69766](https://doi.org/10.1172/JCI69766)
- 62-Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer* 2014; 120(6): 799-807. doi: [10.1002/cncr.28484](https://doi.org/10.1002/cncr.28484)
- 63-Arndt A, Steinestel K, Rump A, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in radiation-related human papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *J Pathol Clin Res* 2018; 4(3): 175-183. doi: [10.1002/cjp2.102](https://doi.org/10.1002/cjp2.102)
- 64-Efanov AA, Brenner AV, Bogdanova TI, et al. Investigation of the relationship between radiation dose and gene mutations and fusions in Post-Chernobyl thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(4): 371-378. doi: [10.1093/jnci/djx209](https://doi.org/10.1093/jnci/djx209)
- 65-Hamatani K, Mukai M, Takahashi K, et al. Rearranged anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene in adult-onset papillary thyroid cancer amongst atomic bomb survivors. *Thyroid* 2012; 22(11): 1153-9. doi: [10.1089/thy.2011.0511](https://doi.org/10.1089/thy.2011.0511)
- 66-Hamatani K, Eguchi H, Koyama K, et al. A novel RET rearrangement (ACBD5/RET) by pericentric inversion, inv(10)(p12.1;q11.2), in papillary thyroid cancer from an atomic bomb survivor exposed to high-dose radiation. *Oncol Rep* 2014; 32(5): 1809-14. doi: [10.3892/or.2014.3449](https://doi.org/10.3892/or.2014.3449)
- 67-Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(10): 569-80. doi: [10.1038/nrendo.2011.142](https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.142)
- 68-Santoro M, Carlomagno F. Oncogenic rearrangements driving ionizing radiation-associated human cancer. *J Clin Invest* 2013; 123(11): 4566-8. doi: [10.1172/JCI72725](https://doi.org/10.1172/JCI72725)
- 69-Santoro M, Carlomagno F. Central role of RET in thyroid cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5(12): a009233. doi: [10.1101/cshperspect.a009233](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009233)
- 70-Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: Biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1600-8. doi: [10.1210/jc.2007-2696](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2696)
- 71-He L, He X, Lim L, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature* 2007; 447: 1130–1134. <https://doi.org/10.1038/nature05939>
- 72-Nikiforova MN, Gandhi M, Kelly L, et al. MicroRNA dysregulation in human thyroid cells following exposure to ionizing radiation. *Thyroid* 2011; 21(3): 261-6. doi: [10.1089/thy.2010.0376](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0376)
- 73-Sautin Y, Takamura N, Shklyae S, et al. Ceramide-induced apoptosis of human thyroid cancer cells resistant to apoptosis by irradiation. *Thyroid* 2000; 10(9): 733-40. doi: [10.1089/thy.2000.10.733](https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.733)
- 74-Fujiwara S, Spoto R, Shiraki M, et al. Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1994; 137(1): 96-103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8265793/>
- 75-Colaço SM, Si M, Reiff E, et al. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *Am J Surg* 2007; 194(3): 323-7. doi: [10.1016/j.amjsurg.2007.04.005](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.04.005)
- 76-Nauman J, Wolff J. Iodide prophylaxis in Poland after the Chernobyl reactor accident: benefits and risks. *Am J Med* 1993; 94(5): 524-32. doi: [10.1016/0002-9343\(93\)90089-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90089-8)
- 77-International Atomic Energy Agency (IAEA). Intervention Criteria in a Nuclear or Radiation Emergency. IAEA Safety Series 1994; 109: 117. <https://www.iaea.org/publications/5159/intervention-criteria-in-a-nuclear-or-radiation-emergency>
- 78-Principles for Intervention for Protection of the Public in a Radiological Emergency. A report of a Task Group of Committee 4 of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 1991; 22(4): 1-39. [https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB\\_22\\_4](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_22_4)

Review Article

# Nuclear Radiation and Thyroid Cancer; A Systematic Review

A. Bolkheir (MD<sup>1,2\*</sup>, A. Ostovar (PhD)<sup>1</sup>, M. Moradinasab (MSc)<sup>2</sup>,  
B. Larijani (MD)<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 28 May, 2022

Accepted 13 Jul, 2022)

## Abstract

**Background:** The increasing prevalence of thyroid cancer among the survivors of atomic bomb attacks in Japan, nuclear fallout in the Marshall Islands, and Chernobyl nuclear power plant accident indicate a strong relationship between nuclear radiation and the occurrence of thyroid cancer.

**Materials and Methods:** Systematic researches were conducted in the medical database of the American National Library of Congress, PubMed, using keywords of thyroid cancer, radiation, papillary thyroid cancer. After screening the titles and abstracts of 1791 citations, a total of 77 citations were identified to include in the current study.

**Results:** The latency period for developing nuclear radiation-induced thyroid cancers was 5 to 10 years to decades after exposure. The most important risk factor for developing radiation-induced thyroid cancer was the received radiation dose. A strong dose-response relationship between radiation dose and the incidence of thyroid cancer has been reported (P value<0.001). Also, a strong relationship between the age of exposure to nuclear radiation and the incidence of thyroid cancer has been reported among the survivors of atomic accidents. Although the incidence rate of thyroid cancer in girls was 2-3 times more than boys in some studies, in other studies from the Chernobyl accident, no gender effect was observed. The risk of radiation-induced thyroid cancer was estimated to be higher in areas with iodine deficiency. The most common route of internal radiation was through absorption of radioactive iodine isotopes via consumption of the contaminated milk. The main mechanism in the pathogenesis of radiation-induced thyroid cancer was activation of the MAPK pathway through genetic alterations (e.g., gene rearrangements in RET family and NTRK1) or point mutations (e.g., in BRAF). Among these genetic alteration, RET/PTC3 and RET/PTC1 rearrangements were more common in radiation--induced thyroid cancer. The clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer was a non-invasive type similar to the sporadic one at the same age

**Conclusion:** Nuclear radiation, especially at a young age (under 20 years old), directly or indirectly in a dose-dependent manner via reactive oxygen species production induces gene alterations that underlie the increasing incidence of thyroid cancer after radiation exposure. Preparedness to deal with nuclear radiation including prescription of stable iodine prophylaxis, evacuation of the contaminated regions and restriction of access to contaminated foods are recommended in power plant accidents or atomic bomb explosions.

**Keywords:** thyroid cancer, nuclear radiation, papillary thyroid cancer, nuclear plants

©Iran South Med J. All right reserved

Cite this article as: Bolkheir A, Ostovar A, Moradinasab M, Larijani B. Nuclear Radiation and Thyroid Cancer; A Systematic Review. Iran South Med J 2022; 25(3): 261-276

\*\*Address for correspondence: Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran.

E. mail: larijanib1340@gmail.com

\*ORCID: 0000-0003-0877-2569

\*\*ORCID: 0000-0001-5386-7597

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>