الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

سرطان الغدة الدرقية: آخر المستجدات بطرق التشخيص والعلاج

Thyroid Cancer: Latest Developments Diagnosis and Treatment

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطالبات:

رزان محمد رضوان أبو شعر

رهف محمد مازن عبسي

لانا غياث المزين

إشراف الدكتور:

حسام الدين شحرور

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1.مقدمة	6
2. وبائيات سرطان الغدة الدرقية:	6
1.2. معدل الإصابة والوفيات:	6
2.2. البقاء على قيد الحياة:	7
3.2. الاتجاهات في معدلات الإصابة ودور التشخيص المفرط:	8
4.2. الفروقات بين الجنسين:	9
5.2. التباينات العرقية:	9
3.الآليات الأساسية المسؤولة عن تطور سرطانات الغدة الدرقية:	10
1.3. السرطان الحُليمي الدرقي:	10
2.3. السرطان الجُرَيْبي الدرقي (FTC):	12
3.3. سرطان الغدة الدرقية قليل التمايز (PDTC):	13
4.3. السرطان الدرقي غير المُتمايِز (ATC):	15
5.3. سرطان الغدة الدرقية النخاعي (MTC):	16
4. عوامل الخطر التي تزيد من نسبة الإصابة:	17
1.4. الإشعاع المؤين:	17
2.4. أمراض الغدة الدرقية الحميدة:	18
3.4. اليود:	19
4.4. عوامل غذائية أخرى:	20
5.4. البدانة:	21
6.4. التعرُّضات المجيطة بالولادة وداخل الرحم:	22
7.4. التدخين والكحول:	24
8.4. التعرُّضات البيئية الأخرى:	24
5.التشخيص:	25
1.5. الطرق الحالية المتبعة لتشخيص سرطان الغدة الدرقية:	25

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
2.5. دور العلامات الجزيئية:	28
3.5. دراسة المستقلبات كأدوات جديدة لتشخيص سرطان الغدة الدرقية:	29
1.3.5. مطيافية الرنين المغناطيسي النووي:	29
2.3.5. مطيافية الكتلة:	30
3.3.5. السوائل المحيطية:	32
4.5. العلامات الجزيئية الواعدة لتشخيص سرطان الغدة الدرقية:	33
1.4.5.ال MicroRNAs:	33
2.4.5. الـ RNAs غير المُشفِّرة الطويلة (lncRNAs):	35
3.4.5. الحمض النووي الميتوكوندري:	36
4.4.5. البصمة الجينية لعملية التهام الميتوكوندريا	38
6. التدبير العلاج:	40
1.6. الجراحة:	40
2.6. العلاج باليود المشع:	42
3.6. كبت الثيروكسين Thyroxine Suppression:	44
4.6. العلاج الإشعاعي الخارجي	44
5.6. العلاج الكيميائي:	45
6.6. مثبطات الكينازات:	46
7.6. مثبطات الكينازات الانتقائية المعتمدة من FDA:	48
8.6. العلاج المناعي في سرطان الدرقية المتمايز (DTC):	50
الحالة السريرية	53
الاستبيان	58
المراجع	63

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
السرطان الحليمي الدرقي	PTC	Papillary Thyroid Cancer
السرطان الجُريبي الدرقي	FTC	Follicular Thyroid Cancer
سرطانات الغدة الدرقية المُتمايزة	DTC	Differentiated Thyroid Cancer
سرطان الغدة الدرقية النخاعي	MTC	Medullary Thyroid Cancer
سرطان الغدة الدرقية الكشمي	ATC	Anaplastic Thyroid Cancer
بروتين كيناز المُنشَّط بالمُحفِّزات الانقسامية	MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
إنزيم فوسفوإينوزيتيد 3-كيناز	PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
العلاج باليود المشع	RAI	Radioactive Iodine Therapy
أطلس الجينوم السرطاني	TCGA	The Cancer Genome Atlas
سرطان الغدة الدرقية ضعيف التمايز	PDTC	Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma
مركز ميموريال سلون كيترينج للسرطان	MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
التصوير المقطعي المحوسب	CT	Computed Tomography
هرمون تحفيز الغدة الدرقية	TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
مؤشر كتلة الجسم	BMI	Body Mass Index
الوكالة الدولية لأبحاث السرطان	IARC	International Agency for Research on Cancer
خزعة الإبرة الدقيقة	FNA	Fine Needle Aspiration
الرنين المغناطيسي النووي	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
التحليل الطيفي الكتلي	MS	Mass Spectrometry
الحمض النووي للميتوكوندريا	mtDNA	Mitochondrial DNA
الـ RNAs غير المُشفِّرة الطويلة	lncRNAs	Long Non-Coding RNAs
سلسلة نقل الإلكترونات	ETC	Electron Transport Chain

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Reactive Oxygen Species	**ROS**	الأنواع التفاعلية للأكسجين
Circulating Cell-Free Mitochondrial DNA	**ccf-mtDNA**	الحمض النووي الميتوكوندري الحر في الدورة الدموية
Hepatitis B Virus	**HBV**	فيروس التهاب الكبد الوبائي ب
National Comprehensive Cancer Network	**NCCN**	الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان
Vascular Endothelial Growth Factor	**VEGF**	عامل نمو بطانة الأوعية الدموية
Multikinase Inhibitor	**MKI**	مثبط متعدد الكينازات
Fibroblast Growth Factor	**FGF**	عامل نمو الخلايا الليفية
Platelet-Derived Growth Factor	**PDGF**	عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية
Progression-Free Survival	**PFS**	البقاء الخالي من تطور الورم
Disease Control Rate	**DCR**	معدل السيطرة على المرض
Overall Response Rate	**ORR**	معدل الاستجابة الإجمالي
Immune Checkpoint Inhibitors	**ICIs**	مثبطات نقاط التفتيش المناعي
Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4	**CTLA4**	البروتين 4 المرتبط بالخلايا الليمفاوية التائية السامة
American Society of Clinical Oncology	**ASCO**	الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري

1.مقدمة:

تظهر سرطانات الغدة الدرقية بعدة أشكال. يجب على مقدمي الرعاية الصحية تخصيص عمليات التقييم والعلاج والمتابعة للمرضى المصابين بهذه السرطانات وفقًا لنوع الورم وعوامل الخطر الفردية لكل مريض التي قد تؤثر على عودة المرض أو الوفاة. تتيح طرق التشخيص الجزيئية الحديثة والعلاجات المُستهدِفة إمكانية توفير علاج شخصي (مُخصص) لسرطان الغدة الدرقية. ومع ذلك، يجب الموازنة بعناية بين مخاطر المضاعفات وأي فوائد مُحتملة، نظرًا لأن معظم هذه السرطانات ذات سلوك خامل، وقد تؤدي لحدوث مضاعفات دائمة [1,2].

أكثر أنواع سرطان الغدة الدرقية شيوعًا هو السرطان الحليمي للغدة الدرقية (Papillary Thyroid Cancer PTC)، والذي يُشكّل 80% من الحالات. يليه السرطان الجُريبي للغدة الدرقية (Follicular Thyroid Cancer – FTC)، الذي يمثل 10% إلى 20% من الحالات. يُصنّف النوعان معًا تحت مُسمّى سرطانات الغدة الدرقية المُتمايزة (Differentiated Thyroid Cancer – DTC)، حيث ينشأ كلاهما من الخلايا الجُريبية للغدة. أما السرطان النخاعي للغدة الدرقية (Medullary Thyroid Cancer – MTC) فينشأ من الخلايا الجانبية الجُريبية (خلايا C)، ويُعتبر وَرَمًا غُدّيًا صمّاويًا عصبيًّا، يمثل 6% إلى 8% من الحالات، ويظهر على شكلين: عائلي أو عشوائي. أخيرًا، يُعد السرطان الكشمي للغدة الدرقية (Anaplastic Thyroid Cancer – ATC) أحد أكثر السرطانات عدوانية وسرعة في التسبب بالوفاة. يمكن أن يتطور من السرطانات المُتمايزة التي تفقد تمايزها الخلوي مع الوقت، أو ينشأ مباشرةً [3–6].

2. وبائيات سرطان الغدة الدرقية:

1.2. معدل الإصابة والوفيات:

يختلف معدل الإصابة بسرطان الغدة الدرقية بشكل كبير حسب الموقع الجغرافي، خاصة بين النساء [7]. بشكل عام، يُلاحظ أعلى معدل للإصابة في البلدان ذات الدخل المرتفع، بما في ذلك كوريا وكندا وإيطاليا وفرنسا وكرواتيا والنمسا والولايات المتحدة، بالإضافة إلى بعض البلدان ذات الدخل المتوسط، مثل تركيا والبرازيل وكوستاريكا والصين [8].

كما أن معدل الإصابة مرتفع في بعض الجزر والأقاليم، مثل قبرص والرأس الأخضر وبولينيزيا الفرنسية وكاليدونيا الجديدة وبورتوريكو. يُعتقد أن هذا التباين يُعزى بشكل رئيسي إلى الاختلافات الجغرافية في الوصول إلى الرعاية واختلاف معايير التشخيص المستخدمة، على الرغم من أن التعرضات البيئية قد تلعب دورًا مهماً أيضاً [9]. مقارنة بمعدل الإصابة، فإن معدلات الوفيات بسرطان الغدة الدرقية تميل إلى أن تكون أقل بكثير وأقل تفاوتًا جغرافيًا.

في الولايات المتحدة الأمريكية، يُقدَّر أن سرطان الغدة الدرقية يحتل المرتبة الثالثة عشر من السرطانات الأكثر شيوعًا، حيث يوجد نحو 44,000 حالة جديدة في عام 2022 (ما يعادل 2.3% من إجمالي الحالات)، والسادس من حيث التشخيص الأكثر شيوعًا بين النساء [10]. يبلغ معدل وقوع سرطان الغدة الدرقية بين النساء نحو ثلاثة أضعاف معدله بين الرجال (22.8 حالة لكل 100,000 فرد سنويًا خلال الفترة 2014–2018 مقارنة ب 8.0 حالات لكل 100,000 فرد سنويًا بين الرجال). يزداد معدل وقوع المرض من مرحلة المراهقة حتى منتصف العمر، ليصل إلى ذروته في سن ال 55 سنة لدى النساء وال 65 سنة لدى الرجال، ثم ينخفض تدريجيًّا مع التقدم في العمر [11]. حاليًّا، يُتوقع أن تُشخَّص واحدة من كل 55 امرأة وواحد من كل 149 رجلاً في الولايات المتحدة بسرطان الغدة الدرقية خلال حياتهم. معدل وفيات هذا المرض منخفض جدًّا مقارنةً بمعدل الإصابة (نحو 0.5 حالة وفاة لكل 100,000 فرد سنويًا)، مع وجود تفاوت أقل وضوحًا بين الجنسين.

2.2. البقاء على قيد الحياة:

عادةً ما يكون إنذار سرطان الغدة الدرقية ممتازًا، حيث أن معظم الحالات تصنف ك سرطان الغدة الدرقية الحليمي (PTC) وتكون محصورة في الغدة الدرقية عند التشخيص [12]. في الولايات المتحدة، يبلغ معدل البقاء النسبي لمدة 5 سنوات 98.6% بشكل عام، و99.9% للحالات ذات الانتشار المحدود و54.9% للحالات ذات الانتشار البعيد [12]. تعتبر معدلات البقاء النسبي هي الأعلى لسرطان الغدة الدرقية الحليمي (PTC) وسرطان الغدة الدرقية الجريبي (FTC) مقارنة بأنواع السرطان الأخرى بسبب النمو البطيء لهذه الأورام وفعالية العلاج الموجه لها.

يتم علاج معظم الحالات بشكل فعال من خلال إزالة الغدة الدرقية بالكامل أو جزئيًا. في الحالات الأكثر تقدمًا، يتبع الجراحة عادةً العلاج باليود المشع لتدمير أي خلايا أو أنسجة متبقية من الغدة الدرقية.

سرطان الغدة الدرقية الكشمي (ATC)، السرطانات الغدة الدرقية ضعيفة التمايز، وبعض الأنواع النادرة الأخرى تكون شديدة العدوانية وأقل استجابةً للعلاج، على الرغم من تطوير أدوية فردية، ومثبطات الكيناز وغيرها [13,14]. خلال الفترة من 1974 إلى 2013، شكل سرطان الغدة الدرقية الكشمي (ATC) سنويًا نسبة 1% فقط من تشخيصات سرطان الغدة الدرقية، ولكنه كان مسؤولًا عن 30% من وفيات سرطان الغدة الدرقية في الولايات المتحدة [15].

3.2. الاتجاهات في معدلات الإصابة ودور التشخيص المفرط:

من أوائل الثمانينيات إلى منتصف العقد الثاني من القرن الحادي والعشرين، تضاعفت تقريبًا معدلات الإصابة بسرطان الغدة الدرقية في الولايات المتحدة، حيث ارتفعت بمعدل أسرع من أي نوع آخر من السرطان، قبل أن تستقر ثم تبدأ في الانخفاض خلال منتصف إلى أواخر العقد الثاني من القرن الحادي والعشرين [16]. وكان الزيادة في معدل الإصابة ناتجة عن زيادة حالات الإصابة ببسرطان الغدة الدرقية الحليمي (PTC). وعلى الرغم من تسجيل زيادات نسبية أقل في معدل الوفيات بسبب سرطان الغدة الدرقية خلال هذه الفترة (بمعدل ارتفاع سنوي متوسط يبلغ حوالي 1%)، إلا أن معدل الوفيات ظل منخفضًا ومستقرًا على مدار الوقت مقارنة بمعدل الإصابة. وقد تزامن ارتفاع معدل الإصابة بسرطان الغدة الدرقية مع إدخال واستخدام تقنيات التصوير الطبي على نطاق واسع منذ الثمانينيات والتسعينيات، بما في ذلك التصوير بالموجات فوق الصوتية للغدة الدرقية والطرق التشخيصية ذات الدقة العالية [17]، مما أدى إلى تشخيص أنواع من السرطان التي لم يكن من الممكن اكتشافها سابقًا. ولهذه الأسباب، أُطلق على ارتفاع معدل الإصابة بسرطان الغدة الدرقية وصف "وباء التشخيص المفرط" [18]. ويُعرَّف التشخيص المفرط بأنه تشخيص حالة لم تكن لتسبب ضررًا للفرد طوال حياته إذا بقيت غير مكتشفة. وتم تسجيل اتجاهات مشابهة في معدلات الإصابة في كل منطقة تقريبًا من العالم، بما في ذلك بعض البلدان ذات الموارد المحدودة، دون زيادة واضحة في معدل الوفيات.

كمثال على ذلك، ارتفع معدل الإصابة بسرطان الغدة الدرقية بمقدار 15 ضعفًا بين عامي 1993 و2011 في كوريا بعد إطلاق حملة وطنية لتشجيع الفحص السرطاني، بينما ظل معدل الوفيات بسبب سرطان الغدة الدرقية مستقرًا [19].

وعلى الرغم من انخفاض معدل الإصابة بسرطان الغدة الدرقية بعد عام 2014 عقب جهود رئيسية لعكس هذا الاتجاه [20]، إلا أن البلد لا يزال يحتفظ بأعلى معدل إصابة بسرطان الغدة الدرقية في العالم.

4.2. الفروقات بين الجنسين:

أظهرت بيانات السجلات معدلات إصابة أعلى بأربعة أضعاف بأورام صغيرة (≥2 سم) وموضعية لدى النساء مقارنة بالرجال، ومعدلات إصابة أعلى بمقدارين لجميع الأنواع الأخرى من سرطان الغدة الدرقية الحليمي [21]. كما ذُكر سابقاً، لا تُلاحظ فروقات بين الجنسين في معدل الوفيات بسبب سرطان الغدة الدرقية. قد تكون لدى النساء فرصة أكبر لاكتشاف عقيدات الغدة الدرقية بشكل عرضي أثناء الفحوص السريرية، عبر الجس أو التصوير، وقد يزداد التشخيص خلال سنوات الإنجاب وحول سن اليأس [22]. من ناحية أخرى، لوحظت معدلات إصابة أعلى لدى النساء مقارنة بالرجال لعقود وباستمرار في كل منطقة تقريبًا من العالم، بما في ذلك المناطق الأقل تأثرًا بالتشخيص الزائد. في الولايات المتحدة، لوحظت معدلات إصابة بسرطان الغدة الدرقية أعلى بمقدارين لدى النساء مقارنة بالرجال في السبعينيات، قبل إدخال التصوير بالموجات فوق الصوتية للغدة الدرقية وخزعة الإبرة الدقيقة. وأخيرًا، أظهرت دراسات فحص الغدة الدرقية في سكان منطقتي تشيرنوبيل وفوكوشيما انتشارًا أعلى لعقيدات الغدة الدرقية والسرطان لدى الإناث مقارنة بالذكور، وكانت النسب تتراوح بين 1.4 إلى 1.6 [23].

5.2. التباينات العرقية:

في الولايات المتحدة، تكون معدلات الإصابة بسرطان الغدة الدرقية أعلى بين البيض غير اللاتينيين وأقل بين السود والسكان الأصليين الأمريكيين/سكان ألاسكا الأصليين. كما يُلاحَظ ارتفاع معدلات الإصابة بأورام الغدة الدرقية الحليمية الصغيرة (PTCs) بين البيض غير اللاتينيين، بينما لا توجد فروق عرقية في حالات الأورام الكبيرة أو المتقدمة [24].

على الرغم من تشابه معدلات البقاء النسبي لمدة خمس سنوات بين جميع المجموعات العرقية، فإن البقاء على قيد الحياة لدى المرضى ذوي الأورام المنتقلة يكون أقل بين المرضى السود مقارنة بالمجموعات الأخرى.

توجد تباينات كبيرة في معدلات الإصابة بين الآسيويين/سكان جزر المحيط الهادئ. فمثلًا، يُسجَّل معدل أعلى للإصابة بالأورام الحليمية (PTCs) بين الفلبينيين الأمريكيين مقارنة بالبيض غير اللاتينيين والمجموعات الآسيوية الأخرى، كما أنهم يُشخَّصون بشكل متكرر بمراحل متقدمة من المرض [25]، وهي فروق تظل قائمة حتى بعد ضبط العوامل الاجتماعية والديموغرافية [26]. وبما أن المعدلات الأعلى تُلاحَظ في الجيل الأول من الفلبينيين مقارنة بالأجيال اللاحقة [27]، يُعتقد أن العوامل البيئية تلعب دورًا في ذلك.

3.الآليات الأساسية المسؤولة عن تطور سرطانات الغدة الدرقية:

1.3. السرطان الحُليمي الدرقي:

يتمتع السرطان الحُليمي الدرقي (PTC) بإنذار ممتاز من حيث البقاء على على قيد الحياة على المدى الطويل (أكثر من 90٪) [28]، على الرغم من أن معدلات تكرار المرض المُبلَّغ عنها مرتفعة نسبيًّا، حيث تصل إلى 25–35٪ من المرضى [29]. التحدي السريري يكمن في التمييز المبكر بين المرضى الذين يحتاجون إلى علاج مكثَّف منذ البداية، والأشخاص الذين سيكون لديهم مسار بطيء التقدُّم.

على المستوى الجزيئي، ارتبطت عدة طفرات محرِّكة (Driver mutations) بخصائص الورم الخبيث والسمات السريرية المرضية للسرطان الحُليمي الدرقي، لكن لم تثبت أي منها فائدة في توجيه العلاج. ومن بين هذه الطفرات، جرى وصف إعادة ترتيبات جين RET أو الطفرات النقطية في الجينات الورمية الأولية (Proto-oncogenes) مثل RAS أو BRAF، والتي تظهر في حوالي 70٪ من حالات السرطان الحُليمي الدرقي. تؤدي هذه التغيرات الجينية—الشائعة في هذا النوع من السرطان—إلى تنشيط مُستدام لمسارَي إشارات MAPK أو PI3K [30].

يشفر جين RET الورمي الأولي (Proto-oncogene) لِمُستَقبِل تيروزين كيناز، وينشطه مما يُحَفِّز سلسلة إشارات داخل الخلية، مما يؤدي إلى تعديل التعبير الجيني والاستجابات البيولوجية. بروتين الاندماج RET/PTC يحتفظ بمستقبل التيروزين كيناز سليمًا، لكنه يؤدي إلى فرط تنشيط مسار إشارات MAPK [31]. تم الإبلاغ عن إعادة ترتيب RET لأول مرة بواسطة فوسكو وزملاؤه [32]، وفي السنوات التالية، تم تحديد أنواع مختلفة من اندماجات RET/PTC. يُعتبر *RET/PTC1* و *RET/PTC3* الأكثر شيوعًا [33]، حيث ارتبط الأخير بحالات سرطانية لدى أطفال تعرضوا للإشعاع بعد كارثة تشيرنوبيل.

اختلفت نسبة انتشار اندماجات RET في السرطان الحُليمي الدرقي (PTC) بشكل كبير بين الدراسات (2.5–73٪) [34]، ويعزى ذلك على الأرجح إلى الاختلافات العرقية والجغرافية وطرق الكشف والتباين الجيني، كما أوضح تشو وزملاؤه [35]. أشارت بعض الدراسات إلى أن *RET/PTC1* يرتبط بإنذار مرضي أفضل، بينما ارتبط *RET/PTC3* بسمات عدوانية وورم خبيث أكثر حدة [36]. ومع ذلك، عادةً ما يتمتع المرضى الحاملون لهذه الاندماجات بمسار مرضي مُستقر، نظرًا لاستجابتهم الجيدة للعلاج باليود المشع (RAI). من المثير للاهتمام أنه في سرطانات ما بعد تشيرنوبيل، تم اكتشاف اندماجات جينية أخرى، خاصة اندماجات جين TRK وجين BRAF [37]. مؤخرًا، تم الإبلاغ عن اندماجات NTRK في بعض الحالات المتقدمة من السرطان، وتم اقتراحها كأهداف علاجية جديدة [38].

ينتمي جين BRAF إلى عائلة raf من كينازات السيرين/تريونين البروتينية، وثَبُت أنه يخضع لطفرات وتنشيط مُستدام في حوالي 7٪ من جميع أنواع السرطان. يختلف معدل انتشار طفرة BRAF في السرطان الحُليمي الدرقي (PTC) بين الدراسات، حيث يتراوح من 29٪ إلى 83٪ [39,40]. مؤخرًا، أشار أطلس جينوم السرطان (TCGA) إلى وجود طفرات BRAF في 74.6٪ من حالات PTC، 61.7٪ منها كانت من نوع الاستبدال. تم تحديد تغيرات جينية متنوعة في هذا الجين؛ ومع ذلك، فإن غالبية الحالات الشائعة من PTCتحتوي طفرات ناجمة عن الاستبدال (BRAFV600E) [41]. تعمل طفرة BRAF على تنشيط عوامل النسخ اللاحقة، مما يؤدي إلى تمايز الخلايا، وتكاثرها، ونموها، أو موتها المبرمج. أشارت دراسات عديدة إلى ارتباط متغير V600E بسمات عدوانية للمرض، مثل انتشار الورم إلى العقد اللمفاوية، والغزو النسيلي، وتكرار المرض [42].

تُشكّل عائلة RAS مجموعة من البروتينات المرتبطة بجزيء GTP، وتقع أعلى BRAF في تسلسل الإشارات، حيث تعمل عبر مساري MAPK و *PI3K–AKT*. تُشَفِّر جينات HRAS وKRAS وNRAS أربع بروتينات مختلفة تلعب دورًا أساسيًّا في التحكم في نمو الخلايا، وتمايزها، وبقائها. تؤدي الطفرات المغلوطة في الكودونات 12، 13، و61 إلى تنشيط مستدام لإشارات RAS، والتي تُوجَد مُتحورة في أكثر من 30٪ من جميع الأورام، بما في ذلك الآفات الدرقية الحميدة والخبيثة [43]. في الواقع، قد تُوجَد طفرات RAS في السرطان الجُرَيْبي الدرقي (FTC) (28–68٪)، وفي النوع الجُرَيْبي من السرطان الحُليمي الدرقي [FVPTC؛ حتى 43٪]، وفي نوعه غير الغازي [NIFTP؛ حتى 47٪ [44]]، وكذلك في الأورام الغُدية الجُرَيْبية (20–25٪)، مما يُظهر الدور طفرات RAS في سرطان الغدة الدرقية [45].

يُشَفِّر جين TERT إنزيم التيلوميراز المُنتَسِخ العكسي، وقد تم الإبلاغ عن تغيرين جينيين في هذا الجين (C228T وC250T). تُعزز هذه الطفرات نشاط التيلوميراز والحفاظ على طول التيلوميرات في الخلايا السرطانية، وتوجد في حوالي 10٪ من حالات السرطان الحُليمي الدرقي. توجد بيانات متسقة تربط هذه الطفرات بزيادة عدوانية الورم عند وجودها بالتزامن مع طفرة محرِّكة (Driver mutation)، مما يشير إلى دور محتمل لطفرات TERT في تطور السرطان الحُليمي الدرقي وتحديد إنذاره [46].

مؤخرًا، كشف أطلس جينوم السرطان (TCGA) عن الخريطة الجينومية لسرطان الغدة الدرقي، مُقلِّصًا النسبة غير المعروفة من جينوم PTC إلى أقل من 4٪. بناءً على درجة التعبير الجيني لـ BRAFV600E وRAS، يمكن تصنيف سرطانات PTC إلى مجموعتين وفقًا لاختلافاتها الجزيئية: سرطانات تشبه BRAFV600E وسرطانات تشبه RAS. في الواقع، طفرة BRAFV600E أكثر شيوعًا في النوع الشائع من PTCوالنوع ذو الخلايا الطويلة (Tall-cell variant)، وتُظهر تنشيطًا متزايدًا لمسار MAPK، بينما تظهر طفرات RAS غالبًا في النوع الجُرَيْبي من PTC وNIFTP، تُظهر الخريطة الجينومية الموصوفة في هذه الدراسات أن جينوم PTC مستقر نسبيًا، مما قد يُفسر مساره البطيء عادةً. ومع ذلك، قد تحدث حالات عدوانية من PTC، مما يستدعي إجراء المزيد من الأبحاث لتحديد تلك الأورام التي قد تفقد تمايزها وتصبح مهددة للحياة في مراحل مبكرة [47].

2.3. السرطان الجُرَيْبي الدرقي (FTC):

في عام 2017، اقترحت إرشادات منظمة الصحة العالمية إعادة تصنيف FTC إلى أنواع فرعية تشمل الأقل غزوًا (miFTC)، والمُغَلَّف الغازي للأوعية (eaFTC)، والغازي على نطاق واسع (wiFTC)، وفقًا لاختلاف السلوك السريري والبيولوجي [48]. على الرغم من اكتمال الخريطة الجينومية للسرطان الحُليمي الدرقي (PTC) تقريبًا، لا يزال التوصيف الجزيئي لـ FTC وكيفية تطوره من miFTC إلى wiFTC غير واضح تمامًا. في FTC، تكون الطفرات الأكثر شيوعًا في عائلة جينات RAS (HRAS، KRAS، NRAS)، حيث وُجِدَ طفرات في جين NRAS في 17٪ إلى 57٪ [49] من الحالات. أظهرت دراسات سابقة أن طفرات RAS تُعد مؤشرات إنذارية سلبية.

ومن المثير للاهتمام أن طفرات RAS تظهر بشكل متبادل الاستبعاد (وجود إحدى الطفرتين الجينيتين في يستبعد وجود الأخرى) مع طفرات مستقبل الهرمون المنبه للدرقية (TSH receptor)، والتي وُجِدَت في 10.3٪ من حالات FTC [50].

تم تحديد جين الاندماج *PAX8–PPARγ* في ثُلث حالات FTC، بنسبة تتراوح بين 12٪ و53٪ . PAX8 ضروري للتطور الفيزيولوجي للغدة الدرقية، حيث يعزز بقاء الخلايا السلفية الدرقية ويحفز التعبير عن الجينات الخاصة بالغدة الدرقية [51]. في المقابل، يُعتبر PPARγ عضوًا في عائلة المستقبلات النووية من عوامل النسخ، وهو يعمل كجين كابح للورم إلى جانب دوره الرئيسي في تكوين الخلايا الدهنية [52]. يمكن لبروتين الاندماج *PAX8–PPARγ* أن يعمل كمثبط سلبي للنشاط الكابح للورم لـ PPARγ أو كعامل نسخ جديد ذي نشاط ورمي أولي (Protooncogene) [53]. ومع ذلك، ليس له تأثير على إنذار FTC. تم وصف طفرات مُحفِّزة لجين TERT في حوالي 15٪ من حالات FTC، وارتبطت بأسوأ السمات السريرية والتنبؤية [54]. بالإضافة لذلك، ذكرت مجموعات بحثية عديدة [55] طفرات نقطية في جينات EIF1AX و DICER1، وتغيرات نسخية على مستوى أذرع الكروموسومات (مثل فقدان الذراع q22).

مما سبق يعتبر إجمالي الطفرات (Total mutational) عامل تنبؤي مهم: فكلما زاد عدد الطفرات، ساء الإنذار المرضي. بالإضافة إلى ذلك، نظرًا لأن التحليل متعدد المتغيرات يصف إجمالي الطفرات الكلي كمؤشر مستقل للخصائص النسيجية المرضية، فقد تُستخدم التحاليل الجينية للتنبؤ بالبقاء كمكمل للمعلومات النسيجية [56].

3.3. سرطان الغدة الدرقية قليل التمايز (PDTC):

يختلف مدى الإصابة بالطفرات الجزيئية في PDTC بين الدراسات، ويمكن أن يعزى هذا الاختلاف ليس فقط إلى حساسية التقنية الجزيئية المُستخدَمة لتحديد النمط الجزيئي (التسلسل الجيني من الجيل الجديد NGS مقارنة ب تسلسل سانجر Sanger)، ولكن أيضًا إلى المعايير النسيجية المُستخدَمة لتعريف PDTC. في الواقع، يوجد تصنيفان رئيسيان لـ PDTC:

- ❖ تصنيف تورينو (يعتمد على وجود نمو صلب /عُنيبي مع غياب السمات التقليدية لـ PTC، ووجود واحد على الأقل من مايلي: نوى ملتوية، معدل انقسام خلوي مرتفع، أو نخر ورمي).

❖ تصنيف MSKCC (يعتمد على معدل الانقسام الخلوي المرتفع والنخر الورمي بغض النظر عن نمط النمو)[57]

وُجِدَت طفرات BRAF في 19٪ إلى 33٪ [58] من حالات PDTC، بينما وُجِدَت طفرات H-RAS و-K RAS وN-RAS في 5٪ إلى 28٪ من الحالات. لوحظ أن طفرة BRAFV600E أكثر شيوعًا في PDTC المُعرَّف وفقًا لمعايير MSKCC، بينما طفرات RAS أكثر انتشارًا في PDTC المُصنَّف حسب معايير تورينو [59]. بالإضافة لذلك، تظهر طفرات BRAF وRAS بشكل متبادل الاستبعاد، وترتبط بسلوك سريري مختلف:

❖ أظهرت الأورام ذات طفرات BRAF معدلًا أعلى لانتشار الورم إلى العقد اللمفاوية.
❖ بينما ارتبطت طفرات RAS بمعدل أعلى لانتشار الورم إلى أعضاء بعيدة.

بالإضافة إلى ذلك، وُجِدَ أن التعبير عن الجينات الدرقية المرتبطة بالقدرة على التقاط اليود المشع يكون منخفضًا في الأورام ذات طفرات BRAF، ولكن ليس في الأورام ذات طفرات RAS [59].

يمكن أن تحدث الطفرات المُحفِّز لجين TERT بالتزامن مع طفرات BRAF وRAS، وهي شائعة بشكل خاص في الأورام المتقدمة: حيث وُجِدَت في 33٪ إلى 40٪ من حالات PDTC، مما يزيد من خطر الانتشار البعيد للورم كما تزيد من الوفيات [59]. من المثير للاهتمام أن الطفرات المُحفِّز لجين TERT في حالة PTC تكون تحت نسيليّة (Subclonal)، بينما تكون نسيليّة (Clonal) في السرطانات المتقدمة (مثل PDTC)، مما يشير إلى تطور السرطان بسبب انتقاء نَسِيلة خلوية خالدة تحمل طفرة TERT. في المقابل، نادرًا ما وُجِدَت طفرات p53 في PDTC، حتى باستخدام تقنيات عالية الحساسية، حيث بلغت نسبتها 8٪ في تحليل لاندا وزملاؤه، بينما لم تُسجَّل أي حالات تحمل طفرات p53 في سلسلة إليسيهي وزملاؤه [59].

توجد طفرات EIF1AX في 1٪ من حالات PTC و10٪ من PDTC، وتُرتبط بإنذار سيء. ومن اللافت أن هذه الطفرات ترتبط ارتباطًا وثيقًا بطفرات RAS في السرطانات المتقدمة، بينما في PTC تظهر الطفرتان بشكل متبادل الاستبعاد. لا تتداخل طفرة EIF1AX مع طفرات مسار *PI3K/AKT/mTOR*، مما يشير إلى وجود أليات متشابهة في تطور السرطان الدرقي[59] .

الاختلاف الجوهري الآخر في الأورام الدرقية المتقدمة مقارنةً بسرطان الغدة الدرقية الحُليمي (PTC) يكمن في التباين في عدد الكروموسومات.

جينوم PTC يكون في الغالب ثنائي الصيغة الصبغية (Diploid)، بينما في حالات PDTC وATC، تكون التغيرات في عدد نسخ الكروموسومات واسعة الانتشار وأكثر تواترًا في الأورام [59]. يمكن العثور على إعادة ترتيبات جينية شائعة في PTC (مثل اندماجات RET/PTC، PAX8–PPARγ**، وALK) وتمثل 14٪ من حالات PDTC (خاصةً لدى المرضى الأصغر سنًّا)، لكنها غائبة تمامًا في ATC [59].

4.3. السرطان الدرقي غير المُتمايِز (ATC):

في حالة ال ATC، تتراوح نسبة طفرات BRAF بين 19–45٪، وطفرات H–RAS وK–RAS وN–RAS بين 9.5–27٪ [60]، وهي أقل من تلك الموجودة في السرطانات الدرقية المُتمايزة (DTC). في المقابل، أكثر طفرتين شيوعًا في ATC هما الطفرات المُحفِّز لجين TERT (موجودة في 43–73٪ من الحالات) وطفرات ال TP53 (موجودة في 48–73٪ من الحالات) [60]. من اللافت أن الطفرات المُحفِّز لجين TERT شائعة أيضًا في PDTC، بينما طفرات TP53 تكاد تكون حصرية في حالة ATC، مما يجعلها علامة مميزة لعدوانية هذا الورم الشديدة [59]. أيضًا، طفرات PTEN وPI3KCA شائعة نسبيًّا في ATC (15٪ و18٪ على التوالي) مقارنةً بالسرطانات المُتمايزة وPDTC. بالإضافة لذلك، توجد في ATC طفرات أخرى غير نمطية في الأورام الدرقية: 18–36٪ من حالات ATC تحمل طفرات في معقد إعادة تشكيل الكروماتين SWI/SNF [61]، وجينات مرتبطة بتعديلات الهيستونات [59]. كما أن الطفرات في جينات تنظيم الدورة الخلوية (CDKN2A، CDKN2B، وCCNE1) نكون موجودة في حوالي 29٪ من الحالات. عدد قليل من حالات ATC تحمل طفرات في جينات تنظيم المناعة الورمية (PDL1، PDL2، وJAK2) [59].

تم اقتراح أربعة أنماط فرعية جزيئية لـ ATC: النوع 1 (ATC المرتبط بـ BRAF)، والذي يشبه خصائص PTC الجينية ويُحتمل تطوره من PTC؛ النوع 2 (ATC المرتبط بـ NRAS)، والذي قد ينشأ من FTC؛ النوع 3، الذي يحمل طفرات RAS أو طفرات غير نمطية (مثل PTEN، NF1، وRB1) وقد ينشأ من FTC أو سرطان خلايا هيرثل؛ والنوع المختلط، الذي يحتوي على طفرات فقدان الوظيفة (Loss–of–function) وتغيرات في جينات تنظيم الدورة الخلوية (CDKN2A وCDKN2B) [61] وهو لا يتطور من سرطان درقي مُتمايز سابق (DTC).

5.3. سرطان الغدة الدرقية النخاعي (MTC):

يمكن أن يكون سرطان الغدة الدرقية النخاعي إما عائليًا (25٪) أو غير متعلق بالوراثة (75٪)، وفي كلا الحالتين يلعب الجين الورمي الأولي RET دورًا محوريًا في تكوين الورم. عمليًا، جميع الحالات العائلية (<98٪) تحمل طفرات جينية وراثية (Germline mutations) في جين RET [62]. ومع ذلك، تم وصف حالتين حديثًا لـ MTC عائلي دون أي طفرات وراثية في RET، إحداهما تحمل طفرة وراثية في جين ESR2 والأخرى في جين MET [63]. في الحالات غير المتعلقة بالوراثة، تظهر طفرات في RET بنسبة 44٪، وفي جينات RAS (خاصة HRAS وKRAS) بنسبة 13٪ وفقًا لقاعدة بيانات COSMIC (الفهرس العالمي للطفرات الجسدية في السرطان) [64]. من المثير للاهتمام أن آلية تكوُّن الورم في نسبة كبيرة من الحالات غير الوراثية (أكثر من 40٪) وبعض الحالات العائلية النادرة لا تزال غير واضحة. في حالة ال MTC، يحمل جين RET عادةً طفرات نقطية (Point mutations)، بينما تكون عمليات الحذف أو الإدخال نادرة. قد تؤثر الطفرات النشطة في RET على المناطق خارج الخلوية أو داخل الخلوية، مما يسبب تأثيرات مختلفة: الطفرات في المنطقة داخل الخلوية تُحفز تكوُّن ثنائيات مستقلة عن الربيطة (Ligand–independent dimerization)، مما ينشط مستقبل التيروزين كيناز؛ بينما تؤدي الطفرات في المنطقة خارج الخلوية إلى تنشيط RET دون الحاجة إلى الربيطة. ترتبط طفرات RET المختلفة بسمات سريرية مميزة في الحالات العائلية لـ MTC، حيث تُصنف إلى متلازمة MEN2A وMEN2B [65]. هناك ارتباط واضح بين النمط الجيني والسمة السريرية (Genotype–phenotype correlation): مرضى MEN2A يحملون طفرات موجودة فقط في الكودون 634 من RET [66] ومرضى MEN2B يحملون طفرات في الإكسون 16 [67].

مؤخرًا، نُشِرَت الخريطة الجينية لـ 208 حالة من MTC غير المرتبط بالوراثة باستخدام تقنية التسلسل العميق (Deep sequencing). في هذه السلسلة الكبيرة، انخفض عدد الحالات السلبية لـ RET أو RAS بشكل ملحوظ (18.3٪)، مع تأكيد الدور المرضي الرئيسي لجيني RET وRAS، اللذين يُظهران تغيرات متبادلة الاستبعاد. وفقًا لهذه البيانات، تظل طفرات RET الأكثر شيوعًا في MTC غير المرتبط بالوراثة (55.8٪) تليها طفرات RAS (24.3٪). ومن المثير للاهتمام أن الدراسة أظهرت أيضًا أن المرضى ذوي طفرات RET الإيجابية لديهم معدل بقاء أقل مقارنةً بالأشخاص الذين يملكون طفرات RAS [68].

4. عوامل الخطر التي تزيد من نسبة الإصابة:

1.4. الإشعاع المؤين:

في الوقت الحالي يُعَد التعرُّض للإشعاع المؤين خلال الطفولة أكثر عامل خطر قابل للتعديل من أجل تقليل نسبة الإصابة بسرطان الغدة الدرقية. بناءً على ملاحظات سريرية دقيقة، كان دافي وفيتزجيرالد أول مَن لفت الانتباه إلى العلاقة بين التعرُّض للإشعاع وسرطان الغدة الدرقية [69]. تم تأكيد هذا الارتباط عبر دراسة رائدة في روشستر بنيويورك تابعت مجموعة من الأشخاص الذين تَعَرَّضوا لعلاجات إشعاعية موجهة للغدة الصعترية في طفولتهم [70]. ثم جاءت النقلة الثالثة عام 1995 بنشر تحليل مَجْمَع لسبع دراسات أظهر أن العلاقة بين التعرُّض للإشعاع الخارجي وخطر سرطان الغدة الدرقية تتبع نمط استجابة الجرعة الخطي، وأن الخطر أعلى بكثير لدى الأفراد الذين تعرَّضوا للإشعاع في سن مبكرة [71].

ربما تكون أقوى الأدلة حتى الآن تأتي من التحديثات الأخيرة وتوسيع نطاق التحليل [72]. في السابق، كان يُعتقد أن التعرُّض لجرعات إشعاعية عالية جدًّا (كما في علاجات السرطان) يُدمر أنسجة الغدة الدرقية، مما يجعل تحوُّل الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية مستحيلًا. ومع ذلك، أظهر التحليل المحدث أن خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية يستمر في الزيادة حتى الجرعات العالية جدًّا قبل أن ينخفض، لكنه لا يعود إلى المستوى الأساسي [73]. كما تدعم البيانات وجود فترة كمون تتراوح بين 5–10 سنوات، وهي أقل مدة بعد التعرُّض يمكن فيها ملاحظة التأثيرات سريريًّا. أخيرًا، أظهر التحليل أن الخطر يستمر في الزيادة لمدة 30–40 عامًا قبل أن يبدأ في الانخفاض (دون العودة إلى المستوى الأساسي).

لا يزال النقاش قائمًا حول ما إذا كان خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية يتأثر بمصادر الإشعاع الداخلية (مثل الأدوية المشعة كالآيودين-131 المُستهدِف للغدة الدرقية) بنفس الطريقة ونفس الدرجة كما في حالة التعرُّض لمصادر إشعاع خارجية. يُستخدم الآيودين-131 ونظائر اليود الأخرى في تشخيص وعلاج بعض الاضطرابات الدرقية مثل فرط نشاط الغدة الدرقية. أكدت بيانات من كارثة تشيرنوبيل مؤخرًا أن التعرُّض للآيودين-131 خلال الطفولة يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالسرطان، وهو متوافق مع النتائج المُسجَّلة في المجموعات المعرَّضة لإشعاع خارجي [74]. وجد أن إعادة ترتيبات الكروموسومات RET/PTC أكثر انتشارًا في الحالات المرتبطة بالإشعاع.

أظهر تحليل جينومي حديث لسرطانات PTC لدى أفراد تَعَرَّضوا للإشعاع خلال الطفولة أو داخل الرحم بعد كارثة تشيرنوبيل أن هذه الأحداث السرطانية ترتبط خطيًّا بالجرعات الإشعاعية حتى 1 جراي (Gy) [75]. بالإضافة لذلك، تكون تأثيرات الإشعاع المُدمِّرة للحمض النووي أكثر وضوحًا لدى الأفراد المُعرَّضين في سن مبكرة [76]. أيضاً أظهرت دراسات أن نسبة حالات PTC ذات إعادة ترتيبات RET/PTC تتناقص بمرور الوقت، بينما تظل طفرات BRAF وRAS النقطية مستقرة أو في ازدياد [77].

من ناحية أخرى، زاد التعرُّض للإشعاع بين عامة السكان في العقود الأخيرة — خاصة في الولايات المتحدة — بسبب الاستخدام المتصاعد للتصوير التشخيصي، وخاصة التصوير المقطعي المحوسب (CT) [78]. في 2016، شكَّلت فحوص CT نسبة 63% من إجمالي التعرُّض الإشعاعي الطبي في الولايات المتحدة. تُجرى 5–15% من فحوص CT على الأطفال، وقد تُعرض فحوص الرأس أو الرقبة الغدة الدرقية لجرعة إشعاعية تتراوح بين 10–20 ملي جراي (mGy) [79]. يُعد تكرار فحوص CT شائعًا، مما يزيد الجرعة التراكمية على الغدة الدرقية — وبالتالي الخطر — لكنه لا يزال غير مؤكد ما إذا كانت تأثيرات التعرُّض المتكرر تراكمية أم أقل من التراكمية بسبب آليات إصلاح الحمض النووي. أفادت عدة دراسات أن الجرعات التراكمية بين 50–100 ملي غراي تزيد من خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية بنسبة 50–100%. بشكل متوافق، وجدت دراسة أسترالية كبيرة أن فحص CT واحد للرأس قبل سن 20 يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية بنسبة 33–53% [80]. لذا، يُعتقَد أن الزيادة في استخدام التصوير المقطعي لدى الأطفال قد ساهمت — ولو بشكل طفيف — في زيادة سرطان الغدة الدرقية منذ ثمانينيات القرن الماضي.

2.4. أمراض الغدة الدرقية الحميدة:

غالبًا ما يسبق سرطان الغدة الدرقية حدوث أمراض درقية حميدة (مثل العقيدات الدرقية، الدُّراق، فرط نشاط الغدة الدرقية، قصور الغدة الدرقية، والتهاب الغدة الدرقية المناعي)، لكن لا يزال من غير الواضح ما إذا كانت هذه الأمراض الحميدة تُسبب تطور أو تقدم السرطان. قد تؤدي الفحوص التشخيصية للأمراض الدرقية الحميدة إلى الكشف العَرَضي عن سرطان الغدة الدرقية. يمكن تقليل تأثير هذا الانحياز التشخيصي باستثناء الحالات التي تُكتَشف فيها الأورام السرطانية خلال الأشهر أو السنوات الأولى بعد تشخيص المرض الحميد.

أظهرت الدراسات التي اتبعت هذا النهج — بما في ذلك تحليل مَجْمَع دولي كبير لدراسات الحالات والشواهد [81] — ارتفاعًا في خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية المرتبط بالدُّراق والعقيدات الدرقية الحميدة، مع ارتباطات إيجابية أضعف لفرط النشاط الدرقي (المُتسم بارتفاع هرمونات الغدة الدرقية وانخفاض هرمون TSH) وقصور الغدة الدرقية (انخفاض الهرمونات وارتفاع TSH)، وارتباطات ضعيفة مع التهاب الغدة الدرقية المناعي [82]. لكن يصعب تحديد ما إذا كان الارتباط بمرض حميد معين ناتجًا عن المرض نفسه أو عن علاجه (مثل العلاج باليود−131 لفرط النشاط الدرقي).

تُوفِّر دراسات الأتراب المُستقبلية التي تعتمد على قياس هرمونات الغدة الدرقية وهرمون TSH والأجسام المضادة الذاتية للغدة الدرقية قبل التشخيص — مع متابعة طويلة الأمد لحالات سرطان الغدة الدرقية — فرصة لتقييم العلاقة بين الاضطرابات الدرقية وخطر السرطان، مع تقليل احتمالية التحيزات المذكورة سابقًا. على سبيل المثال، قد تستبعد هذه الدراسات الأفراد الذين سبق تشخيصهم بأمراض درقية، مما يسمح بالتركيز بشكل مباشر على ما إذا كان التباين الطبيعي في وظيفة الغدة الدرقية أو المناعة الذاتية يؤثر في خطر الإصابة بالسرطان. أظهرت دراستان مستقلتان لأشخاص ضمن النطاق الطبيعي لوظيفة الغدة الدرقية (Euthyroid) وجود ارتباط عكسي بين مستويات TSH قبل التشخيص وخطر الإصابة بالسرطان الدرقي المُتمايِز، بينما لم تُلاحَظ أي علاقة مع هرمونات الغدة الدرقية نفسها [83،84]. هذه النتائج كانت مفاجئة نظرًا لأن الدراسات التجريبية أظهرت سابقًا أن TSH يُعزز نمو الخلايا السرطانية الدرقية، وكان يُفترض منذ فترة طويلة أنه يلعب دورًا رئيسيًّا في نشوء السرطان [85]. من ناحية أخرى، يتوافق الارتباط العكسي لـ TSH مع الارتباط الإيجابي بين فرط النشاط الدرقي وخطر السرطان (كما ذُكِر سابقًا)، ومع اكتشاف أن الأليلات الجينية المرتبطة بسرطان الغدة الدرقية بالقرب من جيني FOXE1 و*NKX2−1* ترتبط بانخفاض مستويات TSH [86].

3.4. اليود:

اليود من عناصر النذرة وهو أساسي لتكوين الهرمونات الدرقية، ويتوفر بشكل رئيسي في المناطق الساحلية وحولها. يُعَد نقص اليود عامل خطر رئيسي لحدوث أمراض درقية حميدة مثل الدُّراق وقصور الغدة الدرقية، بينما قد يُسبب فرط اليود اختلالًا درقيًّا لدى مرضى لديهم عوامل خطر مسبقة (كأمراض درقية أو كبار السن أو الأجنة والمواليد الجدد) [87].

أيدت مراجعة شاملة لدراسات حيوانية وبشرية فكرة أن نقص اليود يزيد خطر الإصابة بالسرطان الجُرَيْبي الدرقي (FTC) وربما غير المُتمايِز (ATC) [88]. أظهرت دراسات بيئية أن إدخال مكملات اليود إلى مناطق تعاني من نقصه يزيد نسبة تطور السرطان الحُليمي الدرقي PTC إلى FTC، مما يطرح تساؤلات حول ما إذا كان فرط اليود عامل خطر لـ PTC [89]. أظهرت دراستان (تعتمدان على قياس اليود البولي) ارتباطًا إيجابيًّا بين نقص اليود وPTC.

حاولت دراسات وبائية تقييم العلاقة بين تناول اليود وخطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقةي باستخدام أدوات قياس غذائية (كاستبيانات تكرار الطعام) أو تقييم الأطعمة الغنية باليود مثل:

- ❖ الأطعمة المُدعَّمة (الخبز، منتجات الألبان، الملح).
- ❖ الأعشاب البحرية/الطحالب.
- ❖ الأسماك/المحار.

في تحليل مَجْمَع دولي لدراسات الحالات والشواهد، ارتبط تناول الأسماك عكسيًّا بسرطان الغدة الدرقية في مناطق انتشار الدُّراق، بينما ارتبط تناول الخضروات الصليبية عكسيًّا بالسرطان في المناطق الغنية باليود أو المنتشر فيها الدُّراق [90]. في دراسة أمريكية كبيرة لكبار السن، ارتبط تناول التونة المعلبة في المراهقة والبروكلي في منتصف العمر إيجابيًّا مع زيادة خطر السرطان لدى الذكور [91]. بينما لم تُلاحَظ أي علاقة بين تناول الأسماك/المحار وخطر الإصابة بالسرطان في دراسة EPIC الأوروبية الكبيرة [92].

4.4. عوامل غذائية أخرى:

يلعب السيلينيوم دورًا وقائيًّا في نشوء السرطان الدرقي بسبب خصائصه المضادة للأكسدة ودوره في استقلاب الهرمونات الدرقية [93]. ولم تدعم الأدلة بشكل قاطع فرضية أن النترات والنيتريت تؤثر في خطر الإصابة بالسرطان الدرقي لقدرتها على تثبيط امتصاص اليود وتعطيل توازن الغدة الدرقية [94].

في دراسات أترابية كبيرة، لوحظت ارتباطات إيجابية بين تناول النشويات والمؤشر الغلايسيمي (Glycemic Index) وبين خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية لدى الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة (ربما بسبب ارتفاع مقاومة الإنسولين لديهم)، بينما لوحظت ارتباطات عكسية لدى الأفراد ذوي الوزن الطبيعي.

كما لوحظت ارتباطات عكسية لتناول الدهون المتعددة غير المشبعة (Polyunsaturated Fat) [95]، وارتباطات إيجابية لتناول عصائر الفاكهة. بينما لم يُلاحَظ أي ارتباط لتناول القهوة بالخطر [96]. يوجد العديد من الأدلة حول علاقة البوليفينولات (Polyphenols) بالسرطان الدرقي [97]. تحتوي الأطعمة والمشروبات الغنية بالبوليفينولات (مثل الشاي والنبيذ والفواكه الحمضية) على فيتامينات وعناصر غذائية أخرى ذات خصائص قد تؤثر على خطر الإصابة بهذا النوع من السرطان.

5.4. البدانة:

شهدت العقود الأخيرة زيادة كبيرة في الانتشار العالمي لفرط الوزن والبدانة، بما في ذلك البدانة المَرَضية (مؤشر كتلة الجسم [BMI] فوق 40) [98]. قد لا تظهر التأثيرات الكاملة لهذه الزيادات إلا بعد عقود، رغم أنه من المعلوم جيدًا أن الدهون الزائدة في الجسم تؤدي إلى تطور حالات استقلابية مرضية، مثل مقاومة الإنسولين، والتقلبات الهرمونية، والالتهاب، وتُعد سببًا للإصابة بالسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية وأنواع عديدة من السرطان [99]. أدت الزيادة المتوازية في معدلات فرط الوزن والبدانة ومرض السرطان الحُليمي الدرقي (PTC) منذ ثمانينيات القرن الماضي على الأقل إلى تساؤلات حول وجود علاقة مباشرة بين البدانة وتطور سرطان الغدة الدرقية [100].

كشفت دراسة دولية كبيرة مَجْمَعَة للحالات والشواهد عن وجود ارتباط إيجابي بين مؤشر كتلة الجسم (BMI) وسرطان الغدة الدرقية لدى النساء تحديدًا، بينما كان عدد الحالات لدى الرجال أقل [96]. قدمت الدراسات أدلة على أن ارتفاع مؤشر كتلة الجسم يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالسرطان الدرقي المُتمايِز، ليس فقط لدى النساء بل أيضًا لدى الرجال [101]. وأظهر تحليل مَجْمَع لخمس دراسات أترابية أمريكية أن مؤشر كتلة الجسم يرتبط إيجابيًّا مع خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية. بشكل عام، كان الأفراد المصنفين بالسمنة (مؤشر كتلة الجسم ≤30 كجم/م²) عند بدء الدراسة معرضين لخطر أعلى بنسبة ~53% مقارنةً بذوي الوزن الطبيعي. لوحظ هذا الارتباط الإيجابي لجميع الأنواع النسيجية الرئيسية لسرطان الغدة الدرقية، وكان الارتباط الأقوى لسرطان الغدة الدرقية غير المُتمايِز (ATC).

كما أظهرت دراسة أترابية نرويجية شملت أكثر من مليوني فرد أنماطًا مشابهة حسب النوع النسيجي. أكد تحليل مَجْمَع موسع دولي لـ 22 دراسة أترابية هذه النتائج، وأظهر ارتباطات إيجابية لمقاييس أخرى للدهون الزائدة، مثل محيط الخصر (مقياس أفضل للدهون الحشوية) وزيادة الوزن في مرحلة البلوغ (مقياس أدق للدهون الزائدة مقارنة بالوزن أو مؤشر كتلة الجسم في وقت واحد) [102]. بالإضافة إلى ذلك، ارتبطت الدهون الزائدة بقوة بزيادة وفيات سرطان الغدة الدرقية، مما يدعم فكرة أن السمنة قد تؤثر مباشرة في تعزيز الورم وتقدمه. لوحظت نتائج مماثلة في دراسة حالات وشواهد حديثة بأستراليا؛ حيث ارتبط مؤشر كتلة الجسم إيجابيًا مع سرطانات PTC الحاملة لطفرة BRAFV600E، بينما لم يُلاحظ أي ارتباط مع سرطانات PTC الخالية من هذه الطفرة [103].

نظرًا لتزايد الأدلة من الدراسات الوبائية، أضاف فريق خبراء في الوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC) عام 2016 سرطان الغدة الدرقية إلى قائمة متنامية من السرطانات التي لديها أدلة كافية على وجود علاقة سببية مع فرط الدهون في الجسم [104].

قدَّرَت دراسة أجراها كيتاهارا وزملاؤه أن الارتفاع في معدلات فرط الوزن والبدانة في الولايات المتحدة كان مسؤولًا عن:

- حوالي 14% من الزيادة في حالات السرطان الحُليمي الدرقي (PTC) بين عامي 1995 و2015.
- 58% من الزيادة في حالات الأورام الحُليمية الكبيرة (التي يتجاوز قطرها 4 سم) [105].

6.4. التعرُّضات المجيطة بالولادة وداخل الرحم:

يوجد العديد من الدراسات التي ناقشت بعض التعرُّضات خلال الفترة المحيطة بالولادة أو داخل الرحم والتي تؤثر في خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية لدى الأمهات أو أطفالهن، خاصة مع الارتفاع الملحوظ في معدلات سرطان الغدة الدرقية لدى الأطفال [106]، والتفاوت الجنسي في الإصابة (أعلى لدى النساء بدءًا من أعمار مبكرة) [107]، وزيادة الخطر بعد الحمل مباشرةً. كما نوقش سابقًا، يرتبط التعرُّض للإشعاع المؤين في سن مبكرة بزيادة ملحوظة في خطر بسرطان الغدة الدرقية مقارنةً بالتعرُّض في عمر متقدم.

استنادًا إلى 8 حالات من سرطان الغدة الدرقية (بما فيها حالة واحدة من سرطان خلايا هيرثل)، ارتبط التعرُّض داخل الرحم لليود−131 (I^{131}) أثناء كارثة تشيرنوبيل بزيادة في نسبة الأرجحية (Odds Ratio) بلغت 11.66 لكل جرعة غراى (Gy) [108].

في دراسة أترابية سويدية كبيرة، ارتبطت الوزن المرتفع عند الولادة والنمو الجنيني المكثف (الوزن عند الولادة مُعدَّلًا حسب العمر الحملي وجنس المولود) بزيادة خطر إصابة الأمهات بسرطانَي PTC وFTC [109]. جرى تعديل هذه النتائج لعوامل مثل عمر الأم، الطول، الوزن، التدخين، والعوامل الاجتماعية الديموغرافية. يُرجِّح الباحثون أن عامل النمو الشبيه بالإنسولين−1 (IGF−I) — المعروف بدوره في تحفيز النمو الجنيني وخصائصه المسرطنة — قد يكون الرابط في هذه العلاقة.

أُجريت دراستان كبيرتان قائمتان على السجلات الطبية في كاليفورنيا والدول الإسكندنافية لتقييم عوامل متنوعة تشمل خصائص الأمهات والآباء، ومضاعفات الحمل، ونتائج الولادة، وعلاقتها بخطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية لدى الأبناء [110،111]. وجدت الدراستان ارتباطات إيجابية بين وزن الولادة وخطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية (خاصة النوع الحُليمي PTC)، مع زيادة في الخطر بنسبة 10–20% لكل 1 كغ زيادة في الوزن، وارتباطات عكسية مع الجنس الذكري وترتيب الولادة (birth order). في دراسة كاليفورنيا، ارتبط ترتيب الولادة عكسيًّا مع PTC وإيجابيًّا مع FTC، بينما في الدراسة الإسكندنافية، اتجهت الارتباطات بشكل عكسي لجميع الأنواع النسيجية الرئيسية باستثناء السرطان النخاعي MTC [110]. يُعتبر ترتيب الولادة مؤشرًا تقريبيًّا لمجموعة واسعة من التعرُّضات في الطفولة، مثل الأمراض المعدية والتعرض لهرمونات الأم أو الملوثات البيئية داخل الرحم وأثناء الرضاعة [111].

كما لوحظت النتائج التالية في الدراسة الإسكندنافية:

- ارتبط تشخيص قصور الغدة الدرقية الخلقي عند الولادة ارتباطًا قويًّا بزيادة خطر الإصابة.
- ارتبط التاريخ المرضي (اضطرابات درقية حميدة مثل فرط الدرقية والدُّراق) بزيادة ملحوظة في الخطر مع تأثير أقوى على FTC مقارنةً بPTC ، مما يشير إلى دور محتمل لنقص اليود[110]
- ارتبطت إصابة الأم بالسكري قبل الحمل والنزيف بعد الولادة ارتباطًا طفيفًا بزيادة الخطر.

7.4. التدخين والكحول:

أظهرت دراسات الحالات والشواهد والدراسات الأترابية أن التدخين واستهلاك الكحول يرتبطان عكسيًّا مع خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية [112, 113]. وُجِد أن المدخنين الحاليين لديهم انخفاض في الخطر بنسبة 40–50٪ مقارنة بغير المدخنين [114]. ظهرت هذه الارتباطات مستقلة عن عوامل الخطر الأخرى مثل السمنة، ولم تتأثر بها. يبدو أن الخطر المرتبط بالتدخين والكحول يعتمد على الجرعة والمدّة (فترة وتكرار الاستخدام) [115]، رغم عدم ملاحظة هذا التأثير في دراسة أترابية كورية شملت 10 ملايين بالغ [116]. لا تزال الآليات الكامنة غير واضحة، لكن يُعتقد أن تغيرات مستويات الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) والهرمونات الدرقية والأجسام المضادة الذاتية للدرقية، وكذلك الهرمونات الجنسية، قد تلعب دورًا.

8.4. التعرُّضات البيئية الأخرى:

ينبع الاهتمام بالملوثات البيئية وعلاقتها بسرطان الغدة الدرقية من قدرة بعض المواد الكيميائية على تعطيل التوازن الدرقي، رغم أن آليات عملها الدقيقة معقدة وغير مفهومة بالكامل. تشمل هذه الآثار:

- ❖ اضطراب استقلاب الهرمونات الدرقية.
- ❖ تثبيط امتصاص اليود في الخلايا الجُرَيْبية الدرقية.
- ❖ تشابه تركيبها الجزيئي مع الهرمونات الدرقية، مما قد يعيق ارتباط هذه الهرمونات بمستقبلاتها أو بروتينات النقل، مُساهمًا في تطور قصور الغدة الدرقية تحت السريري [117].

زاد استخدام المواد المثبطة للهب (Flame Retardants) في الأثاث والإلكترونيات ومواد البناء بشكل كبير منذ السبعينيات، وأصبحت هذه المركبات منتشرة في المنازل. قيمت دراسة حالات وشواهد حديثة ارتباط 12 مادة مثبطة للهب (قيست من عينات غبار المنازل) و27 مركبًا من إيتيرات ثنائي الفينيل متعددة البروم (PBDEs) (قيست في الدم) بحدوث السرطان الحُليمي الدرقي (PTC) [118]. وُجِدت تركيزات أعلى من ديْكابروم ثنائي فينيل الإيتر (BDE–209) وثلاثي (2–كلوروإيثيل) فوسفات (TCEP) في غبار منازل مرضى PTC مقارنةً بغير المصابين. وارتبط وجود ال TCEP بسمات ورمية عدوانية (مثل امتداد الورم خارج الغدة، حجم أكبر، وانتشار إلى العقد الليمفاوية) وارتبطت مادة BDE–209 بحدوث أورام PTC صغيرة الحجم وذات مرحلة مبكرة.

في دراسة أمريكية شملت رجالًا مرخصين لاستخدام المبيدات (معظمهم مزارعون)، ارتبط استخدام:

- ❖ المبيد الفطري ميتالاكسيل (Metalaxyl) بزيادة خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية إلى ضعفين.
- ❖ المبيد الكلوري ليندين (Lindane) بزيادة الخطر بنسبة 74%
- ❖ بينما ارتبط استخدام المبيد العشبي كلوريمورون-إيثيل (Chlorimuron-Ethyl) والمبيد الحشري كاربريل (Carbaryl) بانخفاض الخطر [119].

في نفس الدراسة، ارتبط تعرُّض زوجات المشاركين لمبيدات الفوسفات العضوية بزيادة خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية والثدي والمبيض [120]. كان الملاثيون (Malathion) — المُبيد الأكثر استخدامًا من هذه الفئة — مرتبطًا بزيادة الخطر.

ارتبط التعرُّض لعناصر النذرة مثل الفاناديوم والكبريت والتيوسيانات والزنك والكادميوم، بارتفاع معدل الإصابة بسرطان الغدة الدرقية نسبيًّا في مناطق مثل الفلبين وهاواي وآيسلندا وكاليدونيا الجديدة وبولينيزيا الفرنسية ومقاطعة كاتانيا في صقلية [121].

5.التشخيص:

1.5. الطرق الحالية المتبعة لتشخيص سرطان الغدة الدرقية:

مثل أي كتلة تُكتشف في الجسم، يبدأ تقييم العُقيدة الدرقية بتاريخ طبي مفصل وفحص جسدي دقيق. يجب أن يزداد الشك في السرطان إذا وُجِد تاريخ عائلي للمرض أو تعرض سابق للإشعاع في منطقة الرقبة. النمو السريع للعُقيدة مع أعراض انضغاطية (مثل صعوبة البلع أو التنفس) قد يشير إلى لمفومة درقية أو سرطان درقي قليل التمايُز [122].

عند الفحص الجسدي، تكون العُقيدة الخبيثة قاسية وثابتة (لا تتحرك مع البلع)، بينما تكون العُقيدة الحميدة مطاطية أو لينة وتتحرك بسهولة مع البلع. لا يمكن الاعتماد على الفحص الجسدي وحده لتأكيد التشخيص. يُعد تضخم العقد الليمفاوية الرقبية عاملًا يزيد من احتمالية أن يكون الورم خبيثاً [123].

نظرًا لاختلاف علاج المرضى المصابين بفرط النشاط الدرقي، فإن قياس الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) في مرحلة مبكرة من التقييم يساعد في تحديد المرضى المصابين بفرط النشاط.

إذا كان مستوى TSH منخفضًا (فرط نشاط درقي)، يُجرى فحص اليود المشع-123 (I^{123}) لتمييز العُقيدة الخبيثة الوحيدة وذلك لتمييز الحالة عن الذُراق متعدد العُقيدات أو داء غريفز. نادرًا ما تكون العُقائد مفرطة النشاط خبيثة، ولا تحتاج عادةً لخزعة الإبرة الدقيقة (FNA) أو فحوصات إضافية. قد تُظهر الخلايا في هذه العُقائد زيادة في التنسج (مما قد يُشبه الورم)، لكنها تعكس في الواقع فرط التنسج الحميد المرتبط بالتحفيز المفرط. الاستثناء الوحيد هو أن العُقد لدى الأطفال تحمل خطرًا أعلى للخباثة [124]. إذا أُجري التصوير النووي، يجب أخذ خزعة من العُقائد الباردة (التي لا تمتص اليود) لأن 10% إلى 20% منها خبيثة [125]. مع ذلك، لا يُوصى بالتصوير كجزء من التقييم الأولي للعُقائد الدرقية لدى البالغين، لأنه لا يغير النهج العلاجي في معظم الحالات.

يمكن أن تكون بعض الفحوص المخبرية مفيدة بمجرد تشخيص نوع معين من سرطان الغدة الدرقية. على سبيل المثال، قياس تايروغلوبولين المصل (Tg) لدى مرضى السرطان الدرقي المُتمايِز (DTC) يساعد في المتابعة طويلة الأمد بعد العلاج [126]. رغم أن مستوى Tg قد يرتفع في مرضى DTC، إلا أن هذا الفحص ليس نوعيًّا لتشخيص السرطان، حيث قد ترتفع قيمه أيضًا في الحالات الحميدة. لا تُوصي الإرشادات الصادرة عن الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية بقياس Tg بشكل روتيني قبل الجراحة لمرضى DTC. ومع ذلك، بعد استئصال الغدة الدرقية بالكامل، يشير ارتفاع Tg إلى احتمال تكرار المرض أو وجود نقائل [127].

تظل خزعة الإبرة الدقيقة (FNA) المعيار الذهبي لتقييم العقد الدرقية. تُوصي معظم الإرشادات السريرية بأخذ خزعة للعقد التي يتجاوز حجمها 1 سم. إذا كانت نتيجة الخزعة واضحة (حميدة أو خبيثة)، يصبح قرار العلاج (مثل الاستئصال الجراحي) مباشرًا. يبلغ معدل النتائج السلبية الكاذبة لخزعة FNA حوالي 1–3%، لكنه يرتفع إلى 10–15% في العقد الكبيرة (>4 سم) [128]. هناك حالات لا يجب الوثوق فيها بنتيجة الخزعة الحميدة، مثل:

- ❖ المرضى ذوي التاريخ العائلي لسرطان الغدة الدرقية.
- ❖ التعرُّض السابق للإشعاع.
- ❖ العقد الكيسية [129].

يحسن التوجيه بالموجات فوق الصوتية أثناء الخزعة الدقة، حيث يؤكد استهداف الجزء المشبوه من العُقيدة (مثل جدار الكيس)، خاصةً العقد غير المحسوسة أو الواقعة في الجزء الخلفي من الغدة [130].

نتائج خزعة الإبرة الدقيقة (FNA) تُصنَّف وفقًا لمعايير بيتسدا (Bethesda) التي تُحدد خطر الخباثة. أحد قيود الفحص الخلوي في تقييم العقد الدرقية هو عدم قدرته على التمييز بين الورم الغُدّي (Adenoma) والسرطان (Carcinoma) في الآفات الجُرَيْبية [131]. لذلك، قد يكون استئصال فص الغدة الدرقية (Lobectomy) مع الفحص النسيجي هو الطريقة الأفضل لتشخيص الآفات الجُرَيْبية أو غير الواضحة. لجأت العديد من المراكز إلى التحليل الجزيئي لعينات الخزعة لتمييز الآفات الجُرَيْبية، حيث تُفحص العينات للكشف عن طفرات مثل BRAF وRAS واندماجات RET/PTC و *PAX8–PPARγ*.

لا يقتصر دور الموجات فوق الصوتية على تحسين دقة الخزعة فحسب، بل تُعد أداة أساسية لتقييم العقد الدرقية عبر قياس الحجم وملامح مثل الحدود والصدى (Echogenicity) والتوعية الدموية (Vascularity)، كما تكشف عن عقد غير محسوسة. تزداد الشكوك تجاه الخباثة إذا احتوت العُقيدة على تكلسات دقيقة أو حدود غير منتظمة أو أنماط وعائية غير طبيعية. بالإضافة إلى ذلك، تقييم العقد الليمفاوية في الرقبة (المركزية والجانبية) قد يستدعي خزعات إضافية أو يغيّر الخطة الجراحية وقد لا تُرى العقد الصغيرة المنتشرة في المنطقة المركزية بسبب حجبها بواسطة الغدة الدرقية.

رغم اعتماد الموجات فوق الصوتية على مهارة الفاحص، إلا أنها غير جراحية ولا تعرض المريض للإشعاع. تُظهر الموجات عالية الدقة الغزو خارج المحفظة وانتشارًا دقيقًا للعقد اللمفاوية [132] لذا، تُعتبر الطريقة المفضلة لتقييم الغدة الدرقية والعقد الرقبية.

السرطانات شديدة العدوانية التي قد تغزو الهياكل المحلية أو تمتد إلى الصدر أو تظهر خلايا غير متمايزة تحتاج إلى تخطيط جراحي دقيق قبل العملية. في هذه الحالة، يُصبح التصوير المقطعي المحوسب (CT) مفيدًا لتخطيط الاستئصال الكتلي للأعضاء المجاورة غير الغدة الدرقية، وتقييم مدى غزو الأوعية الدموية، وتحديد الحاجة إلى شق صدري، وإعداد خطط لعلاج الإعضاء المتضررة [133]. عند استخدام التصوير المقطعي، يُفضَّل تجنب حقن المواد التباينية المحتوية على اليود لأنها تُقلل من قدرة الأنسجة الدرقية المتبقية أو السرطان على امتصاص اليود المشع لاحقًا لعدة أشهر.غالبًا ما تُكتشف العُقائد الدرقية صدفةً خلال فحوص التصوير.

على سبيل المثال، قد تكشف فحوص التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) عن كتل درقية أثناء تقييم سرطانات أخرى.

تحتاج هذه العقد المكتشفة صدفةً إلى اهتمام خاص، حيث قد تصل نسبة احتوائها على سرطان الغدة الدرقية إلى 50% إذا كانت نشطة في امتصاص FDG [18F] (مادة الفلوروديوكسي غلوكوز). لذا، يجب أخذ خزعة إبرة دقيقة (FNA) من العُقائد الإيجابية في فحوص PET. تُساعد فحوص PET و/أو CT في اكتشاف النقائل الرئوية أو العظمية، خاصةً في حالة الأورام التي لا تمتص اليود [134,135].

2.5. دور العلامات الجزيئية:

كما نوقش سابقًا، أدى اكتشاف العلامات الجزيئية المرتبطة بسرطان الغدة الدرقية الحليمي (PTC) أو الجريبي (FTC) إلى تطوير عدة فحوص لتحسين نتائج خزعة الإبرة الدقيقة (FNA). وتستهدف هذه الفحوص أو بشكل خاص العُقيدات ذات الحدود الخلوية غير المحددة (مثل الأورام الجريبية أو التغيرات غير الطبيعية)، لتحديد ما إذا كانت حميدة أو خبيثة دون الحاجة إلى إجراء جراحة تشخيصية. على سبيل المثال، طور "نيكيفوروف" وفريقه مؤخرًا طريقة لتحديد الطفرات في جينات BRAF وNRAS وHRAS وKRAS، بالإضافة إلى إعادة ترتيب جين RET/PTC في شكلين مختلفين[136] . ارتبط اكتشاف أي من هذه التحورات بتشخيص نهائي للسرطان في 88% من الحالات التي أبدت خللاً في العقيدات الدرقية، و87% من الحالات المشخصة كأورام جريبية أو عند الاشتباه بالأورام الجريبية. أما خطر الإصابة بالسرطان في العُقيدات الخالية من أي طفرات، فبلغ 28% في الحالات المشتبه إصابتها بسرطان الغدة الدرقية، و14% في الحالات الجريبية[136] . رغم أن هذه النتائج مبشرة، إلا أن حساسية الاختبارات الجزيئية لا تزال تترك مجالًا لعدم اليقين، ولم تُلغِ الحاجة إلى الجراحة التشخيصية لتأكيد التشخيص النهائي. بدلًا من تحديد البصمة الجزيئية للخلايا الخبيثة، طوَّرت مجموعة أخرى فحصًا جزيئيًا يهدف إلى تحديد التعبير الجيني للعُقيدات الحميدة. في دراسة متعددة المراكز، بلغت حساسية هذا الفحص 92% ونوعيته 52%، مع قيمة تنبؤية سلبية (توقع الآفات الحميدة الحقيقية) بنسبة 95% للحالات غير الطبيعية، و94% للأورام الجريبية/المشبوهة، و85% للحالات المشبوهة[137] . قد يكون هذا الفحص مفيدًا للمرضى الراغبين في تجنب الجراحة بسبب المخاطر العالية، لكنه لا يزال يترك احتمالًا بنسبة 7% أن تكون النتيجة الحميدة خبيثةً في الواقع.

3.5. دراسة المستقلبات كأدوات جديدة لتشخيص سرطان الغدة الدرقية:

سمحت التطورات التقنية الحديثة في الأجهزة (مثل مطياف الكتلة بدقة أعلى ومطياف الكتلة مع فصل الأيونات بالحركة) والبرمجيات (تحسين قواعد البيانات، ودمج البيانات الاستقلابية مع الحالة البيولوجية، والتحديد التلقائي والكمي بواسطة الرنين المغناطيسي النووي NMR) بظهور علم المستقلبات كمنهجية مستقلة لتحليل عينات سرطان الغدة الدرقية [138]. أغلب الدراسات الحالية تركز على تقنيات NMR ومطياف الكتلة (MS)، لكن يجدر الذكر أن تقنيات أخرى مثل مطيافية رامان قد تُستخدم أيضًا، حيث يمكنها تحليل الاهتزازات الجزيئية للروابط الكيميائية لتحديد جزيئات غير نوعية (كالبروتينات أو الدهون أو الأحماض النووية) قد تكون كافية للتمييز بين العينات الخبيثة والحميدة [139].

1.3.5. مطيافية الرنين المغناطيسي النووي:

كانت مطيافية الرنين المغناطيسي النووي إحدى أولى الدراسات الاستقلابية التي حاولت معالجة نقص القدرة التشخيصية لسرطان الغدة الدرقية، حيث استخدمت تقنية الرنين المغناطيسي النووي للبروتون (H NMR1) لتحليل 19 عينة نسيجية خبيثة و24 حميدة. تمكّن الباحثون من تحديد الدهون الثلاثية واللايسين كمستقلبات مميزة، لكن نوعية الطريقة كانت 52% فقط [140]. بعد عامين، طبق الفريق نفسه تقنية NMR ثنائية الأبعاد لتحسين دقة إشارات المستقلبات، مما سمح بمراقبة عدد أكبر منها [141].

مع بداية القرن الحادي والعشرين، أصبحت مطيافية NMR التقنية الرئيسية لتحليل المستقلبات. ركزت الدراسات الأولى على استخدام التصوير الطيفي بالرنين المغناطيسي (MRSI) أو تقنية H NMR1 على عينات نسيجية أو مستخلصات نسيجية مُنزوعة البروتين. تميزت دراسة كينغ وزملاؤه بكونها من أوائل الدراسات التي حددت الكولين كمستقلب تتغير مستوياته في السرطان، وهو ما أكدته دراسات لاحقة واقتُرح كعلامة حيوية محتملة [142].

نُشرت أول دراسة للمستقلبات باستخدام الرنين المغناطيسي النووي عالي الدقة (HR-MAS NMR) وأول دراسة باستخدام مطياف الكتلة (MS) في عام 2011. تسمح تقنية HR-MAS بالحصول على أطياف عالية الدقة من عينات خزعة سليمة (10–40 ميكرولتر)، بينما ركزت دراسة يو وزملاؤه على تحليل مصل دم 30 مريضًا مصاباً بسرطان حُليمي درقي و80 مريضًا مصاب بدُراق عُقيّدي و30 شخصًا سليمًا، ووجدت أن

العينات الخبيثة ارتبطت بتغيرات في استقلاب الدهون، مع دور بارز لحمض 3-هيدروكسي بيوتيريك (ناتج وسيط لاستقلاب الأحماض الدهنية) [143].

في عام 2012، نشر فريق البروفيسور Caldarelli دراستين باستخدام HR-MAS NMR على عينات نسيجية، كشفت عن زيادة مستويات الفينيل ألانين واللاكتات، وانخفاض مستويات الكولين ومشتقاته والميو-إينوزيتول في الأنسجة الخبيثة مقارنةً بالحميدة [144].

على الرغم من أن مطيافية الرنين المغناطيسي النووي (NMR) كانت تقنية قيّمة في العديد من دراسات المستقلبات حتى الآن، إلا أنها واجهت منافسة قوية من مطياف الكتلة (MS) في السنوات الأخيرة، ويرجع ذلك جزئيًا إلى حساسيتها الأقل مقارنةً بـMS. ومع ذلك، تتمتع مطيافية NMR بمزايا مهمة، مثل التكرارية العالية وقدرتها على القياس المطلق لتراكيز المستقلبات. بالإضافة إلى ذلك، يمكنها اكتشاف مركبات يصعب على MS رصدها، مثل السكريات والأحماض العضوية والكحوليات والمركبات عالية القطبية، وهي مناسبة لدراسة الأنسجة سليمة البنية عبر تقنيات مثل الرنين المغناطيسي النووي عالي الدقة (HR-MAS NMR).

2.3.5. مطيافية الكتلة:

على الرغم من التحسن الكبير في حساسية مطيافية الرنين المغناطيسي النووي (NMR) في السنوات الأخيرة (بقدرة كشف للمستقلبات تصل إلى ≤1 ميكرومولار)، إلا أنها لا تزال أقل بكثير من مطياف الكتلة (MS) [145]. مع تطور الأجهزة والطرق التجريبية والبرمجيات وقواعد البيانات الطيفية، ازداد استخدام MS بشكل ملحوظ في مجال المستقلبات، بما في ذلك تطبيقاته في سرطان الغدة الدرقية. استُخدمت الكروماتوغرافيا السائلة المزدوجة مع مطياف الكتلة (LC-MS) لأول مرة لدراسة سرطان الغدة الدرقية في عينات مصل من 30 مريضًا بالسرطان الحُليمي و80 مريضًا بعُقيدات حميدة و30 شخصًا سليمًا، حيث وُجد أن مستوى حمض 3-هيدروكسي بيوتيريك (ناتج وسيط لاستقلاب الأحماض الدهنية) كان أعلى في مجموعة السرطان مقارنةً بالمجموعات الحميدة أو السليمة. في عام 2017، طبق زهو وزملاؤه إستراتيجية الاكتشاف المستقل للبيانات (DIA) لدراسة المستقلبات [146]. على عكس إستراتيجية الاكتشاف المعتمد على البيانات (DDA) التقليدية، تعتمد هذه الطريقة على تقسيم النطاق الكتلي إلى أجزاء صغيرة لتحسين الكشف عن المستقلبات، وهو ما يُتوقع أن يُحدث نقلة في تحاليل LC-MS [147].

بالإضافة إلى ذلك، استُخدمت تقنيات بديلة مثل تحليل الأحماض الأمينية في بلازما مرضى سرطان الغدة الدرقية، حيث لوحظ مستويات مرتفعة بشكل ملحوظ من الميتيونين والليوسين والتيروزين واللايسين [148]. إلى جانب تحليل المستقلبات القابلة للذوبان في الماء، تم تحديد أنواع دهنية عدة كعلامات حيوية محتملة للتمييز بين الآفات الخبيثة والحميدة. على سبيل المثال، جمع ايشيكاوا وزملاؤه بين التصوير الطيفي الكتلي وتقنية MALDI–TOF/TOF لوصف توزيع الجزيئات الحيوية في الأنسجة، وكشفوا عن زيادة كبيرة في مستويات الفوسفاتيديل كولين (34:1 و34:2) والسفينغوميلين (34:1) في أنسجة السرطان الحُليمي مقارنةً بالأنسجة السليمة [149]. في دراسة أخرى، تمكّن فريق بحثي من التمييز بين الأورام الخبيثة والحميدة من خلال الكشف عن حمض الفوسفاتيديك (36:3) والسفينغوميلين (34:1) تميزت الطريقة السابقة بدقة عالية (AUC = 0.961، حساسية 87.8%، نوعية 92.3%) [150].

أظهرت دراسات التصوير الطيفي باستخدام تقنيات مثل DESI–MS زيادة في نسب السيراميدات والغليسير فوسفو إينوزيتولات في أنسجة العقد الليمفاوية السرطانية [151]. كما لاحظ هانغ وزملاؤه توزيعًا متدرجًا لـالفينيل ألانين والليوسين والتيروزين (تنخفض من منطقة الورم إلى الأنسجة الطبيعية) مع نمط عكسي لـالكرياتينين. بالإضافة إلى ذلك، تمكّنت دراسة من تحليل الدهون مباشرةً في عينات نسيجية مُثبتة بالفورمالين ، مما يُظهر إمكانية دمج هذه التقنية مع الطرق النسيجية التقليدية [152].تُبرز هذه الدراسات قدرة المستقلبات على تقديم معلومات سريرية قيّمة من عينات الخزعات المُعقدة، والتي تتميز بطبيعتها غير المتجانسة، مما يفتح آفاقًا جديدة في فهم بيولوجيا الورم وتحسين التشخيص.

شهد عام 2015 ذروة في عدد المنشورات البحثية حول المستقلبات، مع انتشار استخدام تقنية الكروماتوغرافيا الغازية–مطياف الكتلة (GC–MS). استُخدمت هذه التقنية لأول مرة بالاقتران مع دراسة الرنين المغناطيسي النووي (H NMR1) لقياس وفرة الأحماض الدهنية، حيث أظهرت مستويات أعلى من الأحماض الدهنية (C14:0) و(C16:0) و(C18:3n3) ومستويات أقل من (C20:3n6) في الأنسجة الخبيثة مقارنةً بالحميدة. منذ ذلك الحين، نُشرت دراسات أخرى باستخدام GC–MS حددت تغيرات في مستقلبات الكربوهيدرات، مثل انخفاض الغلوكوز، الفركتوز، الغالاكتوز، المانوز، والرامنوز في السرطان الحُليمي الدرقي، وهو ما يتوافق مع زيادة نشاط مسار تحلل الغلوكوز ومسار فوسفات البنتوز [153]. تعكس هذه النتائج حاجة الأنسجة السرطانية إلى معدلات أعلى من إنتاج ATP في السيتوبلازما وزيادة مستويات NADPH اللازمة لتصنيع النيوكليوتيدات ومكونات الخلية الأخرى.

في دراسة أخرى جَمَعَت بين بيانات GC–MS والكروماتوغرافيا السائلة فائقة الأداء–مطياف الكتلة (UPLC–MS)، تم اكتشاف 195 مستقلبًا، وأظهرت النتائج زيادة في استقلاب البيورينات والبيريميدينات، بالإضافة إلى ارتفاع مستويات التوراين في السرطان الحُليمي. وكشفت دراسة منفصلة باستخدام نفس التقنيات عن انخفاض في الغالاكتينول، والميلاتونين في السرطان الحُليمي، مع دقة تشخيصية عالية (AUC = 0.96) [154]. تُظهر هذه الدراسات كيف يمكن لدمج تقنيات تحليلية متعددة أن يوفر رؤى شاملة حول التغيرات الاستقلابية المرتبطة بسرطان الغدة الدرقية، مما يسهم في فهم آليات نمو الورم وتطوير مؤشرات حيوية جديدة.

3.3.5. السوائل المحيطية:

ركزت معظم الأبحاث المنشورة حول سرطان الغدة الدرقية حتى الآن على التحليل المباشر للغدة الدرقية. ومع ذلك، سعت بعض الدراسات إلى تجنب الخزعة الغازية عبر البحث عن ارتباطات بين الأورام الخبيثة الدرقية ومستقلبات البلازما [155] أو المصل [156]. في دراسة على الأطفال والمراهقين المصابين بسرطان الغدة الدرقية، لوحظ ارتفاع مستويات الليوسين، اللاكتات، الألانين، اللايسين، الأسيتات، الغلايسين، والكولين في مصل مرضى السرطان الحُليمي مقارنةً بالعيّنات الحميدة باستخدام تقنية الرنين المغناطيسي النووي للبروتون (H NMR1)، وهو ما يتوافق مع نتائج دراسات البالغين [157]. مؤخرًا، اقترحت دراسة باستخدام الكروماتوغرافيا الغازية–مطياف الكتلة (GC–MS) على البلازما أن السكروز قد يكون مركبًا مميزًا بين السرطان الحُليمي والدُّراق متعدد العُقيدات، مما يثير تساؤلات حول دور الأنظمة الغذائية الغنية بالسكروز في تحفيز تكوُّن الأورام.

استخدمت دراسة أخرى تقنية الفصل الكهربائي الشعيري لتحليل البول [158]. ركز الباحثون على تحديد النوكليوزيدات البولية، حيث كانت مستويات الإينوزين، الميثيل غوانوزين، ثنائي ميثيل الغوانوزين أعلى لدى مرضى السرطان مقارنةً بالأصحاء.

في دراسة لعينات دم وبول، أظهر تحليل البيانات المشتركة للمستقلبات قوة تنبؤية أفضل مقارنةً بتحليل كل عينة على حدة [159]. في دراسة أخرى، جُمِعَت عينات من المصل والبول معًا، وحددت مجموعة مؤشرات حيوية محتملة تشمل بيتا–هيدروكسي بيوتيرات في المصل، حمض الدوكوساهيكسانويك (DHA)، 1–ميثيل أدينوزين [160].

دمج هوانغ وزملاؤه بيانات مستقلبات المصل والبلازما من ستة مراكز مستقلة، شملت 1540 عينة مُطابقة بين المصل والبلازما و114 نسيجًا درقيًّا [161]. الدراسة قُسِّمت إلى مرحلة اكتشاف (عينة واحدة) ومرحلة تحقق (العينات المتبقية)، وتمكنوا من تحديد مجموعة من ستة مؤشرات حيوية (مثل الميو–إينوزيتول، فينيل أسيتيل–L–جلوتامين، واللايسوفوسفاتيديل كولين) لتمييز العينات السليمة عن السرطان الحُليمي بدقة (AUC = 98%).

في دراسة قارنت المركبات الدهنية في البلازما بين سرطانات الكبد والرئة والمعدة والقولون والدرقية لوحظ وجود بصمة فريدة للسرطان الدرقي، تميزت بزيادة اللايسوفوسفاتيديل إينوزيتول (18:0 و18:1) [162]. امتدت الأبحاث إلى تحليل النَفَس الزفيري باستخدام GC–MS، حيث تميزت عينات مرضى السرطان الحُليمي بوجود مركبات مثل (3–ميثيل–أوكسيران). كما أظهرت دراسة أخرى اختلافات في ميكروبيوتا الأمعاء ومستقلبات البراز بين المرضى والأصحاء [163].

4.5. العلامات الجزيئية الواعدة لتشخيص سرطان الغدة الدرقية:

كشفت تسلسلات الجينوم البشري أن معظم الـ RNAs في الكائنات حقيقية النواة هي "غير مُشفِّرة" (ncRNA)، إذ لا تُنتج بروتينات. لذلك يُنقل 75% من المعلومات الجينية في الـ DNA إلى RNAs، بينما يُترجم فقط 2% منها إلى بروتينات [164]. في البداية، اعتُبرت الـ RNAs غير المُشفِّرة بدون فائدة، لكن أُكِّد لاحقًا دورها الحيوي في الآليات البيولوجية وتطور الأمراض مثل السرطان. مع تطور التقنيات وانخفاض تكاليفها، بالإضافة إلى أجهزة "المختبر على الشريحة" (Lab–on–chip)، أصبح الكشف عن التغيرات في التعبير الجيني أو الطفرات أكثر سهولة وأصبحت التكلفة معقولة [165].

1.4.5.ال MicroRNAs:

الـ MicroRNAs (miRNAs) هي جزيئات RNA غير مُشفِّرة تُصنَّع من تسلسلات جينية أطول ثم تُعالج إلى أوليغونوكليوتيدات بطول 19–25 نيوكليوتيد عبر آلية متدرجة [166] تعمل هذه الجزيئات على كبت ترجمة الـ mRNAs المستهدفة وتحفيز تحللها، مما يؤثر بشكل كبير على خريطة التعبير الجيني الخلوي.

في سياق سرطان الغدة الدرقية، استُخدمت أنماط التعبير الخاصة بالـ miRNAs – عبر تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي (qPCR) – لتصنيف الأورام، مع تطوير tp,w تشخيصية مثل ThyraMIR و–mir .THYpe

يُستخدم ThyraMIR مكملاً لفحص ThyGeNEXT. حيث يحلل ThyraMIR تغيرات تعبير 11 من الـ miRNAs وارتباطها بالخباثة [167]. في دراسة بمركز طبي واحد، أظهر ThyGeNEXT + ThyraMIR قيمة تنبؤية إيجابية (PPV) بلغت 52.94٪، وحساسية تشخيصية وصلت إلى 95٪ [168].

أما فحص mir–THYpe، فيحلل 11 من الـ miRNAs، حيث يُستخدم 6 منها كمعايير ضبط و5 كمحددات للخباثة [169]. وفقًا لدراسة متعددة المراكز شملت 440 مريضًا، حقق mir–THYpe متوسط حساسية 89.3٪، ونوعية 81.6٪، مع قيمة تنبؤية سلبية 95٪ (NPV) وقيمة تنبؤية إيجابية 66٪ (PPV) [170]. مكَّنت هذه النتائج الأطباء من تجنب الجراحات غير الضرورية في 52.5٪ من الحالات.

من المتوقع أن يؤدي تنوع العلامات الحيوية الجزيئية إلى تعزيز موثوقية فحوصات سرطان الغدة الدرقية، وتوفير خيارات إضافية للأطباء لتصنيف العُقيدات الدرقية. مع تزايد الدراسات التي تستكشف الآليات الجزيئية المسببة للسرطان، تبرز جزيئات miRNA جديدة كبدائل محتملة في الفحوص التشخيصية المستقبلية [171]. ومن المثير للاهتمام أن إنزيم DICER – المسؤول عن توليد الـ miRNAs الناضجة من الـ miRNAs ذات البنية الحلقية–الجذعية – قد يحمل طفرات جسدية ممرضة تُغيّر إنتاج *miRNA–5p* إلى *–miRNA 3p* في سرطان الغدة الدرقية [172].

استنادًا إلى عدد الدراسات التي أُجريت على كل miRNA في الخلايا السرطانية، تبرز *miR–1* و*–miR 2* و*miR–7* و*miR–144* كأكثر العلامات الحيوية قوةً ووعدًا لإدراجها في اختبارات تشخيصية مستقبلية. مع تقدم وتطوير تقنيات تنقية الـ RNA الصغيرة، إلى جانب توافر اختبارات تجارية، أصبح قياس كميات الـ miRNAs عبر تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل في الزمن الحقيقي (Real–time PCR) أو منصات التسلسل الجيل التالي (NGS) إجراءً روتينيًا [173].

2.4.5. الـ RNAs غير المُشفِّرة الطويلة (lncRNAs):

الـ RNAs غير المُشفِّرة الطويلة (lncRNAs) هي تسلسلات جينية يتجاوز طولها 200 نيوكليوتيد ولا ترمز لصنع البروتينات. غالبًا ما تخضع هذه الـ RNAs لعمليات تضفير (Splicing) وإضافة قبعة (Capping) وذيل عديد الأدينين. تستطيع الـ lncRNAs تنظيم التعبير الجيني عبر آليات متنوعة، تشمل الارتباط المباشر بالـ DNA، أو التفاعل مع المعدِّلات الجينية (Epigenetic modifiers)، أو جذب عوامل النسخ إلى المناطق التنظيمية. بالإضافة إلى ذلك، تنظم الـ lncRNAs وظائف الـ miRNAs عن طريق احتجازها ومنعها من الارتباط بالـ mRNAs الخلوية وبالتالي، عندما يختل تنظيم الـ lncRNAs في الأمراض، قد تحدث تغيرات في التعبير الجيني على المستويين النسخي وما بعد النسخي [174]. تتميز معظم الـ lncRNAs بأنماط تعبير خاصة بنوع الخلية، ويعبر عنها عادة بمستويات منخفضة. ارتبطت التغيرات في تعبيرها بتطور وانتشار أمراض مختلفة، بما في ذلك سرطان الغدة الدرقية [175].

تُعد الـ lncRNAs خيارًا واعدًا للتشخيص مقارنة بالبروتينات، خاصة في مجال القياس الكمي. تصميم البادئات (Primers) لفحص تفاعل البوليميراز المتسلسل في الزمن الحقيقي (Real-time PCR) أبسط وأكثر دقة من تطوير أجسام مضادة (Antibodies). كما أن مستويات الـ RNA غير المُشفِّرة تعكس عادةً حالتها النهائية، على عكس الـ mRNAs التي لا ترتبط مستوياتها دائمًا بكميات البروتين بسبب آليات ما بعد النسخ.

رغم أن جميع ال lncRNAs قد تُعتبر جزيئات واعدة، إلا أن HOTAIR و MALAT1 تبرزان كمرشحين قويين نظرًا للدعم الكبير من دراسات عديدة في سرطانات مختلفة، إلى جانب PTCSC3 الذي أُكتُشف أصلاً في سرطان الغدة الدرقية [176]. يُعد HOTAIR جزيء lncRNA يلعب دورًا أساسيًا في كبت الجينات المرتبطة بالتطور المبكر للسرطان لدى البالغين. في السرطان الحليمي (PTC)، وُجد أن HOTAIR يُعبَّر عنه بشكلٍ زائد، مما يؤدي إلى زيادة النمو والهجرة والقدرات الغازية للخلايا [177]. المرضى ذوو المستويات المنخفضة من HOTAIR يتمتعون بفرص بقاء أعلى [178]. بالنسبة لـ MALAT1، فهو جزيء lncRNA معروفٌ على نطاق واسع بين باحثي السرطان. أُكتُشف في البداية كواحد من أكثر الـ RNAs زيادة في التعبير عنه في مرضى سرطان الرئة المصابين بالنقائل، ووُجد لاحقًا أنه يُعبَّر عنه بكميات زائدة في العديد من الأورام الأخرى، بما فيها سرطان الغدة الدرقية [179].

يزيد MALAT1 من التعبير عن البروتينات المرتبطة بالتكاثر والهجرة وتكوين الأوعية الدموية، مثل FGF2، مما يربطه بإنذارٍ سيء يشمل النقائل والغزو الموضعي المبكر. في السرطان الكشمي (ATC)، يؤدي تثبيط MALAT1 إلى تقليل تكاثر الخلايا وغزوها وهجرتها [180]، بشكلٍ مشابه للتأثيرات الملاحظة عند تعديلات جينات BRAF وRET، لا سيما في السرطان النخاعي الدرقي. أخيرًا، بالنسبة لـ PTCSC3، فقد أُكتُشف في البداية كجزيء خاص بالغدة الدرقية، رغم أن أبحاثًا لاحقة كشفت وجوده في سرطانات أخرى [181]. في خلايا سرطان الغدة الدرقية، غالبًا ما يكون التعبير عنه منخفضًا، وارتبط فرط التعبير عنه بتثبيط النمو وإيقاف الدورة الخلوية وزيادة الاستماتة (Apoptosis) [182].

3.4.5. الحمض النووي الميتوكوندري:

تحتوي الميتوكوندريا على نُسخ متعددة من الحمض النووي الميتوكوندري (mtDNA)، يتراوح عددها بين العشرات والمئات اعتمادًا على الحالة الفيزيولوجية أو المرضية للخلايا. يتميز الـ mtDNA بتنوع جيني عالٍ ويُورث عبر الأم فقط، مما يمنح كل فرد "اسمًا عائليًا جزيئيًا" أموميًا يُعرف باسم الهابلوغروبات (Haplogroups) [183]. يمنح نوع الهابلوغروب مزايا تكيفية و/أو قابلية للإصابة بأمراض محددة [184].

الـ mtDNA هو جزيء دائري يبلغ طوله 16 كيلوبايت، ويشفر 37 جينًا (13 mRNA، 2 rRNA، و22 tRNA). تُرمِّز الـ mRNAs الميتوكوندرية 13 بروتينًا أساسيًا والتي تلعب دورًا حاسمًا في بناء وتنشيط سلسلة نقل الإلكترون (ETC)، وبالتالي إنتاج الـ ATP. كناتج ثانوي لعمل الـ ETC، تتولد الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS). نظرًا لوجود جزيئات الـ mtDNA في المصفوفة الميتوكوندرية –نفس مكان إنتاج الـ ROS– فهي عُرضة للطفرات النقطية والحذف وانخفاض عدد النسخ. يُعد معدل طفرات الـ mtDNA أعلى مقارنة بالجينوم النووي [185]، وتتراكم هذه الطفرات مع تقدم العمر. ترتبط تغيرات الـ mtDNA بخلل ميتوكوندري شديد وأمراض مختلفة، مما يجعل سلامة الـ mtDNA أمراً مهماً لبقاء الخلية وصحة الكائن الحي [186].

تعد عملية إعادة تدوير الميتوكوندريا التالفة (التهام الميتوكوندريا – Mitophagy) أساسية للحفاظ على عدد نسخ الـ mtDNA وسلامته، مع تقليل مستويات التغاير الجيني [187]. يؤدي ارتفاع التغاير الجيني إلى زيادة الـ ROS، مما يقلل من قدرة الميتوكوندريا على إنتاج الطاقة ويعطل عملية الالتهام، مما يؤدي إلى أمراض مثل السرطان [188].

عندما تتعرض الميتوكوندريا للضغط أو تختل عملية الالتهام، قد يتسرب الـ mtDNA إلى بلازما الدم، حيث يمكن اكتشافه. تُشكل كمية وخصائص هذا الـ mtDNA المُتسرب (ccf–mtDNA) مؤشرًا على الخلل الميتوكوندري والأمراض المرتبطة به.

قد يشكل الكشف عن الـ mtDNA وتحليله من حيث عدد النسخ، والتغاير الجيني، والهابلوغروبات، بالإضافة إلى مستويات الـ ccf–mtDNA (جميعها معايير قابلة للقياس) أداة تشخيصية مهمة ودقيقة في السرطان. في الواقع، تساهم التغيرات في عدد نسخ الـ mtDNA في تطور أنواع مختلفة من السرطانات، مثل سرطان الرئة وسرطان الثدي وسرطان الخلايا الكبدية وسرطان المعدة [186]، وسرطانات المثانة والمريء والكلى والحرشفية الرأس/العنق. قد يعزز ارتفاع عدد نسخ الـ mtDNA تقدم السرطان عبر زيادة الفسفرة التأكسدية الميتوكوندرية، كما لوحظ في سرطان القولون [189]. تظهر خلايا أورام الغدة الدرقية أيضًا زيادة في عدد نسخ الـ mtDNA [190].

فيما يتعلق بسرطان الغدة الدرقية الحليمي، أُبلغ مؤخرًا عن تراكم الميتوكوندريا وطفرات الـ DNA وفقدان سلامة المعقد الأول في هذا النوع من الأورام. بالنسبة لتراكم الميتوكوندريا، يُعتبر السرطان الحليمي "غنيًا بالميتوكوندريا"، مما يشير إلى وجود اختلال في محتوى الميتوكوندريا قد يعكس مرحلة تقدم المرض [191]. في سرطان الغدة الدرقية، سُجلت أيضًا زيادة في التغاير الجيني لـ mtDNA على مستوى الطفرات النقطية وطفرات، والتي تؤثر بشكل رئيسي على المعقدين الأول والرابع للتنفس الخلوي [192].

بالنسبة لـ ccf–mtDNA، تشير الأدلة المتراكمة إلى أن مستوياته في البلازما أو المصل تختلف بشكل كبير بين مرضى السرطان والأفراد الأصحاء. على سبيل المثال، وُجد أن مستوى الـ ccf–mtDNA أعلى بشكل ملحوظ في مرضى سرطان الرئة مقارنة بالأصحاء [193]. في المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد B (HBV)، ارتبطت المستويات المنخفضة من الـ ccf–mtDNA بزيادة خطر الإصابة بسرطان الكبد مقارنة بمرضى HBV ذوي المستويات الأعلى. في سرطان القولون النقيلي، لوحظ أيضًا انخفاض في الـ ccf–mtDNA مقارنة بالأصحاء [194]. نتائج مماثلة وُجدت في مرضى سرطان الغدة الدرقية الحليمي، الذين أظهروا انخفاضًا في مستويات الـ ccf–mtDNA في البلازما. من المثير للاهتمام أن كمية الـ ccf–DNA في الدم استُخدمت كعلامة حيوية غير جراحية للتشخيص والتنبؤ بالإنذار في أنواع عديدة من السرطانات، حيث وُجد أنها ترتفع أو تنخفض في مصل المرضى مقارنة بالأصحاء [195].

يُعتبر الـ ccf-mtDNA خيارًا أفضل مقارنة بالحمض النووي النووي الخالي من الخلايا (nuclear-circulating DNA)، نظرًا لكونه أكثر وفرةً وأسهل في الكشف والتحليل، ولأن تغيراته (في عدد النسخ وسلامة الجينوم) ترتبط ارتباطًا وثيقًا بحدوث الأورام وتطورها [196]. لذلك، قد يوفر الكشف عن الـ ccf-mtDNA وتحليله معلوماتٍ قيّمة للتشخيص وتوقع سير المرض لدى مرضى سرطان الغدة الدرقية، مما قد يُقلل من الحاجة إلى إجراء جراحاتٍ غير ضرورية.

4.4.5.البصمة الجينية لعملية التهام الميتوكوندريا (Mitophagic Gene Signature):

في استقلاب السرطان، لا تقتصر عملية التهام الميتوكوندريا (Mitophagy) على إزالة الميتوكوندريا المتضررة أو غير المستقطبة أو التالفة فحسب، بل تُسهم أيضًا في تقليل الكتلة الميتوكوندرية كاستجابة تكيفية للضغوط الاستقلابية مثل نقص الأكسجين، والجوع الخلوي، وتلف الحمض النووي الموجودة في الورم. إلى جانب توفير العناصر الغذائية الأساسية لدعم بيولوجيا الورم عبر تفكيك الكربوهيدرات، والبروتينات، والدهون، والنيوكليوتيدات [197]، تتدخل هذه العملية في تنظيم مستويات الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS) وتوازن الكالسيوم والإشارات الخلوية وتمايز الخلايا، كما تنظم التوازن بين مسار تحلل السكر (Glycolysis) والفسفرة التأكسدية لإنتاج الطاقة [198].

في مرضى السرطان، لوحظ اختلال في عمليات الالتهام الميتوكوندري، لكن دورها (كمحفز أو مثبط لتشكل الأورام) يعتمد بشكل كبير على نوع السرطان. في هذا الصدد، تستغل الخلايا الجذعية السرطانية – المرتبطة بتعزيز النقائل ومقاومة العلاج وسكون الورم – عملية الالتهام لدعم قدراتها على التجديد الذاتي [199]. في خلايا سرطان الرئة والبنكرياس، يؤدي فقدان البروتينين ATG7 وATG5 (اللذين ينظمان الالتهام) إلى تقليل عدوانية الورم بسبب تراكم الميتوكوندريا المتضررة وزيادة تراكم الدهون، مما يشير لوجود خلل في أكسدة الأحماض الدهنية من النوع بيتا (ß-oxidation) [200].

تتميز الخلايا السرطانية أيضًا باستقرار عامل النسخ HIF-1α، أحد العوامل الرئيسية المسؤولة عن تحويل مسار استقلاب الطاقة من الاستقلاب التأكسدي إلى الاستقلاب السكري الهوائي.

يُنشِّط HIF−1α التنظيمَ النسخي لمستقبلات التهام الميتوكوندريا NIX وBNIP3، مما يقلل الكتلة الحيوية الميتوكوندرية ويُخفض احتياج الخلايا للأكسجين، ويعزز بقاءها في ظل نقص الأكسجين. يرتبط النشاط الزائد لمسار إشارات HIF−1α (خلال تكاثر الخلايا السرطانية وانتشارها) بإنذار سريري سيء.

أظهرت نتائج خلايا الورم الدبقي (المزروعة في ظروف نقص الأكسجين) تنظيمًا تصاعديًا لـ 32 جينًا، بما في ذلك الجينات الميتوكوندرية المشفرة نوويًا مثل BNIP3، NIX، وFAM162A [201]. ارتبط BNIP3 وNIX بكل من الاستماتة (Apoptosis) والتهام الميتوكوندريا، بينما ارتبط FAM162A بالاستماتة فقط [202].

صمم تورسترب وزملاؤه وسورينسون وزملاؤه مصنفات جينية (مكونة من 15 جينًا) للتنبؤ بإنذار السرطان والاستجابة العلاجية بناءً على التعبير الجيني المرتبط بنقص الأكسجين. شملت الدراسة خطوطًا خلوية لسرطانات الرأس/العنق، والمريء، والبروستاتا، والقولون، حيث وُجد فرط التعبير عن جينات FAM162A، BNIP3، وNIX [203].

وُجد أن FAM162A يُعبَّر عنه بكميات كبيرة في سرطان عنق الرحم (UCC) عند فرط تعبير HIF−1α. لكن بدلًا من تحفيز الاستماتة، زادت الخلايا من قدراتها على التكاثر والهجرة [204]. في 85 عينة نسيجية بشرية من UCC، أظهرت أكثر من 70% تعبيرًا إيجابيًا لـ FAM162A وHIF−1α، مما يشير إلى مشاركتهما في آلية تطور الورم المنظمة بنقص الأكسجين. وفقًا للاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد، ترتبط الأورام الإيجابية لـ FAM162A بمراحل متقدمة من السرطان، وغزو النسيج، وانتكاس الورم، مع معدل بقاء إجمالي أسوأ [205].

6. التدبير العلاج:

1.6. الجراحة:

بالنسبة لمعظم حالات DTC التي يبلغ حجمها 1 سم أو أكثر ويتم تشخيصها قبل الجراحة، يوصي معظم الأطباء باستئصال الغدة الدرقية الكلي total thyroidectomy [206]. يعتمد هذا التوجه على بيولوجيا الورم والخيارات العلاجية الحالية. يميل DTC (خاصة السرطان الحليمي PTC) إلى أن يكون متعدد البؤر، حيث توجد بؤر ورمية متعددة لدى 80% من المرضى، ويكون المرض ثنائي الجانب في 60% عند الفحص المرضي الدقيق للفص المقابل [207]. يُلغي استئصال الغدة الكلي كإجراء أولي الحاجة لجراحة ثانية لاستئصال الفص المقابل في حالة اكتشاف انتكاسة. ثانيًا، يمكن للجراحين ذوي الخبرة إجراء الاستئصال الكلي بأمان، ويكون معدل الإصابة بالمضاعفات الدائمة مثل إصابة العصب الحنجري الراجع وقصور جارات الدرق أقل من 2% [208]. يصبح العلاج باليود المشع radioactive iodine للتخلص من العقد المجهرية أكثر فعالية عندما تكون بقايا الغدة الدرقية صغيرة أو معدومة. يُعد قياس التايروغلوبولين (Tg) ومسح الجسم الكامل باليود المشع طريقتين حساستين للكشف عن النقائل السرطانية أو الانتكاس، لكن هاتين الطريقتين تكونان أكثر فعالية عند إزالة كل النسيج الدرقي [209].

تملك معظم السرطانات منخفضة الخطورة إنذاراً ممتازًا بغض النظر عن مدى الاستئصال، ولا توجد تجارب معشاة تقارن بين الاستئصال الكلي والجزئي lobectomy في هذه الفئة من المرضى. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لليود المشع فائدة محدودة في المرضى منخفضي الخطورة [210]. لهذه الأسباب، يفضل البعض الاستئصال الجزئي lobectomy في هذه الحالات. على سبيل المثال، قام شهاها وزملاؤه بمتابعة استمرت لمدة 20 عامًا لـ 465 مريضًا مصاب بسرطان درقي متمايز منخفض الخطورة. على الرغم من أن مجموعة الاستئصال الجزئي سجلت معدل انتكاس موضعي أعلى مقارنة بالاستئصال الكلي (4% مقابل 1%)، إلا أن الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية [211]. في المقابل، أظهرت دراسات بأحجام عينة كبيرة تحسنًا في معدل الانتكاس مع الاستئصال الكلي مقارنة بالاستئصال المحدود [212]. في دراسة مشهورة، قام مازافيري وزملاؤه بمتابعة 1355 مريضًا لمدة وسطية بلغت 15.7 عامًا. أظهر المرضى المعالجون بالاستئصال الكلي تحسنًا ملحوظاً في معدل الانتكاس (26% مقابل 40%) والوفيات (6% مقابل 9%) مقارنة بالاستئصال المحدود [213].

لا تزال الإرشادات الحالية توصي بالاستئصال الكلي أو شبه الكلي للأورام الصغيرة (أقل من 4 سم)، وحيدة البؤرة، جيدة التمايز، دون وجود انتشار عقدي أو امتداد خارج الغدة الدرقية [214].

لا يزال دور تشريح الرقبة المركزي الوقائي (prophylactic central neck dissection) في علاج السرطان الدرقي المتمايز (DTC) موضوعًا خاضعًا للنقاش الحاد. بينما أوصت إرشادات الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية عام 2006 بأخذ هذا الإجراء في الاعتبار بشكل روتيني للمرضى [215]، تمت مراجعة الإرشادات الحديثة لتوصي بأن "قد يُجرى تشريح الرقبة المركزي الوقائي، خاصةً للمرضى ذوي الأورام الأولية المتقدمة"، بينما "قد يكون استئصال الغدة الدرقية الكلي دون تشريح وقائي مناسبًا للحالات الصغيرة (T1 أو T2)، غير الغازية، والخالية من العقد اللمفية سريريًا". تُصنف العقد اللمفية في الرقبة المركزية ضمن المستوى السادس (Level VI)، وتشمل العقد حول القصبة الهوائية (paratracheal)، والعقد حول الدرقية (perithyroidal)، والعقد ما قبل الحلقة الدرقية (precricoid) [216].

يجادل المؤيدون بأن الجراحة الأولية هي التوقيت الأمثل لاستئصال هذه العقد لتجنب الانتكاس الموضعي ومضاعفات الجراحات المتكررة في منطقة الرقبة. كما يصعب تقييم هذه العقد بالسونار قبل الجراحة عند وجود الغدة الدرقية [217]. في دراسة لـ وادا وزملاؤه، بلغ معدل الانتكاس 21% عند المرضى الذين خضعوا لاستئصال علاجي للعقد، بينما كان معدل الانتكاس 0.43% عند الأشخاص الذين خضعوا للاستئصال الوقائي. تدعم دراسات أخرى فكرة أن الانتقالات المجهرية نادرًا ما تتطور إلى انتكاس، خاصة بعد العلاج باليود المشع [218]. يرفع وجود انتقالات عقدية سريرية من خطر الانتكاس، مما يستدعي الاستئصال العلاجي. بينما يقلل الاستئصال الوقائي من معدل الانتكاس المنخفض أصلاً، وقد يحد من الحاجة لليود المشع، لكنه يرتبط بزيادة خطر قصور جارات الغدة الدرقية [219]. قد تكون النسبة بين المخاطر والفوائد لصالح الاستئصال الوقائي في مجموعة فرعية من المرضى، لكن العوامل المحددة لهذه المجموعة لا تزال غير معروفة. تعتمد بعض الطرق حاليًا على العلامات الجزيئية (molecular markers) لتقييم خطر المرضى قبل الجراحة وتحديد من يستفيد من هذه الجراحة [220].

ما زالت خطوات استئصال الغدة الدرقية الأساسية كما وُصفت تاريخيًا، لكن التكنولوجيا الحديثة والاهتمام بالجانب التجميلي أدت إلى بعض التعديلات على التقنية التقليدية.

في السابق، كان يُستخدم شق عنقي من نوع Kocher، لكنه يتطلب قطعًا واسعًا نحو الأعلى للوصول إلى القطب العلوي للغدة، مما يعرض المريض لخطر تكوُّن السوائل بعد الجراحة (الوذمة المصلية). يمكن للسونار أثناء الجراحة أن يساعد في تحديد المدى العلوي للغدة ووضع الشق بشكل مناسب. غالبًا ما يمكن وضع الشق أعلى في الرقبة مع إخفائه في ثنية جلدية للحصول على شق أصغر مع مظهر تجميلي مُرضٍ. تُرفع اللواحق الجلدية (subplatysmal flaps) العلوية والسفلية لخلق مساحة عمل حول الغدة. بدلًا من المشابك والربط التقليدية [222,221]. قبل قطع أي هياكل على الحد الإنسي للغدة، يجب تحديد العصب الحنجري الراجع ومسار تشريحه. يُوجد العصب إنسيًا بالنسبة للغدة الجار درقية العلوية ووحشيًا بالنسبة للغدة السفلية. يجب أيضًا تحديد الغدد جارات الدرقية وتحريرها من الغدة الدرقية مع الحفاظ على توعيتها الدموية.

في السنوات الأخيرة، مكَّنت أجهزة مراقبة الأعصاب الجراحين من اختبار وظيفة العصب الحنجري الراجع أثناء الجراحة. تبلغ معدلات إصابة العصب الدائمة عند أقل من 2% [223]. وجدت دراسة متعددة المراكز شملت 16,448 مريضًا (29,998 عصبًا معرَّضًا للخطر) عدم وجود فرق إحصائي في معدلات إصابة العصب بين من خضعوا للتحديد البصري فقط ومن جمعوا بين التحديد البصري والمراقبة [224].

يمكن لخزعة الإبرة الدقيقة (FNA) قبل الجراحة أو الفحص المجهري السريع أثناءها تأكيد وجود انتقالات في العقد المتضخمة المرئية بالسونار. عند التأكد، يجب إجراء استئصال كامل للعقد في المنطقة المعنية (compartment-oriented dissection)، بينما يجب تجنب أخذ عينات عشوائية لأنها تترك عقدًا قد تحتوي على مرض مجهري يصعب استئصالها لاحقًا.

2.6. العلاج باليود المشع:

يُعد تدمير الأنسجة المتبقية باليود المشع العلاج المساعد القياسي في المرضى المصابين بالسرطان الدرقي المتمايز (DTC). لا يمكن إعطاء هذا العلاج إلا بعد استئصال الغدة الدرقية كليًا أو بشكل شبه كلي، وإلا سيمتص النسيج الدرقي المتبقي النظير المشع ولن يتم تدمير النقائل المجهرية كما هو مطلوب. يُعطى اليود المشع (آي-131 I^{131}) بعد الجراحة بـ 1-3 أشهر عن طريق الفم، ويبلغ عمره النصف 7-8 أيام.

توصي الإرشادات بجرعة 30–100 ملي كوري (mCi) للحالات منخفضة الخطورة، وجرعات أعلى (100–200 mCi) عند الاشتباه بوجود انتقالات مجهرية أو في حالة الأنواع النسيجية العدوانية (مثل الخلايا الطويلة أو العمودية أو المتكتلة) [225]. لتحفيز امتصاص النظير داخل الخلايا، يجب أن يكون مستوى الهرمون المنبه للدرقية (TSH) على الأقل 30 وحدة ملي دولية/لتر (mU/L).

هناك طريقتان لتحقيق هذا الارتفاع في مستوى TSH: الطريقة التقليدية تتطلب توقف المريض عن تعويض الهرمونات الدرقية لمدة 4–6 أسابيع [226]. الطريقة الأحدث هي إعطاء الهرمون المنبه للدرقية البشري المؤشب (rhTSH) عبر حقن عضلية ليومين متتاليين يليهما اليود المشع في اليوم الثالث. ميزة هذه الطريقة هي عدم حدوث قصور الدرقية المصاحب لعدم إعطاء الهرمونات. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدام rhTSH لإبادة الأنسجة المتبقية في المرضى الذين لا يعانون من انتقالات مرئية [227]. بالإضافة إلى رفع مستوى TSH، يجب تحضير المرضى وإعطائهم تعليمات باتباع نظام غذائي منخفض اليود لمدة 1–2 أسابيع قبل العلاج باليود المشع. يتطلب هذا النظام تجنب الأطعمة المحتوية على ملح معالج باليود، ومنتجات الألبان، والبيض، والمأكولات البحرية، وفول الصويا، والأطعمة الملونة بالصبغة الحمراء رقم 3 [228]. من المهم معرفة أن rhTSH غير معتمد للاستخدام في الأطفال.

بينما تُظهر بعض الدراسات عدم وجود فائدة للعلاج باليود المشع [229]، أظهرت دراسات أخرى انخفاضًا في الانتكاسات الموضعية والانتقالات البعيدة. كما هو الحال في الجدل حول مدى استئصال الغدة الدرقية، تظل فائدة اليود المشع لمرضى الخطورة المنخفضة غير واضحة [230]. توصي أحدث إرشادات الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية بتدمير الأنسجة المتبقية لمرضى الأورام من مرحلة T3 أو المصابين بانتقالات عقدية. بينما يُوصى بالاستخدام الانتقائي للأورام داخل الدرقية بحجم 1–2 سم أو أورام مرحلة T2، ولا يُنصح به للأورام داخل الدرقية التي تقل عن 1 سم. تتطلب إرشادات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) تقييمًا أكثر دقة لمدى المرض المتبقي بعد الاستئصال عبر إجراء مسح باليود المشع خلال 1–12 أسبوعًا بعد الجراحة. لا يُنصح باستخدام اليود المشع إذا كان مستوى التايروغلوبولين (Tg) أقل من 1 نانوغرام/مل وكان المسح سلبيًا [231].

كشفت دراسات حديثة زيادة خطر الأورام الثانوية بعد العلاج باليود المشع، باستخدام قاعدة بيانات SEER التابعة للمعهد الوطني للسرطان. وجد براون وزملاؤه أن مرضى DTC المعالجين باليود المشع سجلوا معدلات أعلى للإصابة بأورام ثانوية غير درقية مقارنة بعامة السكان، مع أن الخطر الزائد كان صغيرًا نسبيًا [232]. ركزت دراسة لير وزملاؤه على مرضى الخطورة المنخفضة (T1N0) ووجدت أن الخطر المطلق الزائد بلغ 4.6 حالات إضافية لكل 10,000 شخص–سنة [233]. بينما يفيد اليود المشع مرضى الأورام الكبيرة أو المنتقلة، فإن مخاطره على مرضى الخطورة المنخفضة تستدعي اختيار المرضى بعناية.

3.6. كبت الثيروكسين Thyroxine Suppression:

نظرًا لأن جميع الخلايا ذات الأصل الجريبي تعتمد على الهرمون المنبه للدرقية (TSH) للنمو، يظل كبت TSH عبر إعطاء جرعات عالية من الليفوتيروكسين (T4) إستراتيجية مهمة لضمان البقاء دون مرض والبقاء العام [234]. بالنسبة للمرضى عاليي الخطورة (مثل الذين لم يُستأصل الورم بالكامل، أو الذين يعانون من غزو الورم للأنسجة المجاورة، أو الانتقالات البعيدة)، يجب ضبط جرعة الليفوتيروكسين للحفاظ على مستوى TSH أقل من 0.1 ملي وحدة/لتر. بينما يُنصح بجرعات تحافظ على TSH عند الحدود الدنيا الطبيعية (0.1–0.5 ملي وحدة/لتر) للمرضى منخفضي الخطورة [235]. بعد مرور عامين دون ظهور المرض، يمكن تخفيف كبت TSH إلى المعدل الطبيعي. أما المرضى ذوو المرض المستمر فيجب الحفاظ على TSH أقل من 0.1 ملي وحدة/لتر بشكل دائم. يرتبط كبت TSH بزيادة خطر اضطرابات النظم القلبي والقلق وهشاشة العظام، لذا يجب موازنة المخاطر والفوائد خاصةً لدى كبار السن. توصي إرشادات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) بتناول مكملات الكالسيوم وفيتامين D يوميًا لتقليل خطر فقدان العظام لدى هؤلاء المرضى [236].

4.6. العلاج الإشعاعي الخارجي

على الرغم من تفضيل اليود المشع (I^{131}) كعلاج مساعد لسرطان الدرقية، إلا أن العلاج الإشعاعي الخارجي قد يُستخدم في حالات محددة، مثل الأورام المستمرة أو المتكررة أو اللا متمايزة أو ضعيفة التمايز التي لا تمتص اليود المشع.

تُعالج الأورام اللا متمايزة عادةً بالإشعاع الخارجي نظرًا لصعوبة استئصالها بالكامل وعدم تجميعها لليود. رغم عدم إثبات تحسن في البقاء العام، يُستخدم هذا العلاج أحيانًا بعد استئصال الأورام ضعيفة التمايز لتقليل خطر الانتكاس الموضعي [237]. أظهرت دراسات من مركز ميموريال سلون كيترينج للسرطان أن 85% من الأورام ضعيفة التمايز قد تحتفظ ببعض القدرة على امتصاص اليود، مما يجعل العلاج باليود المشع خيارًا محتملًا. قد يستفيد المرضى ذوو الأورام غير المُستأصلة بالكامل أو غير القابلة للاستئصال أو مع انتكاس موضعي من العلاج الإشعاعي الخارجي [238]. يُعتبر هذا العلاج خيارًا أخيرًا بعد استنفاد الجراحة واليود المشع.

5.6. العلاج الكيميائي:

نظرًا لأن اليود المشع غالبًا ما يكون فعالًا في علاج الأورام جيدة التمايز ذات الانتقالات، لم يُقيَّم العلاج الكيميائي السام للخلايا بشكل مكثف لسرطانات الدرقية النقيلية. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من عبء مرضي كبير، أو سرطانات لا متمايزة، أو أورام ضعيفة التمايز غير القادرة على امتصاص اليود، يصبح العلاج الكيميائي علاجاً مهمًا بعد الجراحة أو إذا كان الورم غير قابل للاستئصال. في هذه الحالات النادرة، يُحدث العلاج الكيميائي تأثيرًا محدودًا نظرًا لسوء إنذار هذه الأورام. تاريخيًا، كان الدوكسوروبيسين (doxorubicin) العامل الأكثر فعالية. أدى الجمع بين الدوكسوروبيسين والسيسبلاتين (cisplatin) إلى معدلات استجابة موضوعية متواضعة [239,240].

أظهرت العلاجات الموجهة الحديثة نتائج واعدة. يجب النظر في استخدام مثبطات التيروزين كيناز (مثل سورافينيب sorafenib أو سونيتينيب sunitinib) والأجسام المضادة (مضاد عامل نمو البطانة الوعائية VEGF) في سياق التجارب السريرية الجارية [241].

تستهدف مثبطات بروتين كيناز المنشط بالميتوجين (MAPK) مسارات سرطانية محددة في تطور DTC. هذه الجزيئات الصغيرة جيدة التحمل بشكل عام مع سمّية منخفضة. كما نوقش سابقًا، يتحور جين BRAF بشكل شائع في سرطانات الدرقية، لذا تستهدف العديد من أدوية MAPK كينازات Raf في المرضى ذوي الطفرات في جينات RET أو BRAF [242].

تركز العلاجات الناشئة على تثبيط تكوين الأوعية الدموية، حيث تعبر أورام DTC عن مستويات عالية من مستقبلات VEGF [243]. أظهرت مثبطات متعددة الكينازات مثل موتيسانيب (motesanib) وفانديتانيب (vandetanib) وسونيتينيب (sunitinib) وأكسيتينيب (axitinib) نتائج مبشرة في مرضى DTC [244]. تستهدف هذه الأدوية عادةً مستقبلات VEGF متعددة بالإضافة إلى مسارات إشارات أخرى مثل c–Kit و RET وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية.

6.6. مثبطات الكينازات:

1.6.6. مثبطات التيروزين كيناز غير النوعية المعتمدة من FDA:

العاملان الأولان اللذان حصلا على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج المرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية المتمايز سواءً المتكرر أو النقيلي المترقي هما سورافينيب (وُافق عليه عام 2013) ولينفاتينيب (وُافق عليه عام 2015)، وكلاهما مثبطات متعددة الكينازات (MKI) ذات تأثير مضاد لتكوين الأوعية الدموية عبر تثبيط مستقبلات عامل نمو البطانة الوعائية .(VEGF–R) في الواقع، أظهرت أورام DTC وجود أوعية دموية غير منظمة ونقص في أكسجة الخلايا السرطانية، مما يؤدي إلى تنشيط وتعزيز التعبير عن VEGF–R واعتماد الورم على إشاراته للبقاء [245]. لذا يُعد VEGF ومستقبلاته أهدافًا علاجية واعدة. يتمتع سورافينيب ولينفاتينيب أيضًا بتأثيرات مثبطة متغيرة على كينازات أخرى، بما في ذلك RET، ومستقبلات عامل النمو الليفي (FGF)، ومستقبلات عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF).

تم إثبات فعالية السورافينيب في علاج DTC المتقدم في التجربة السريرية المعشاة المزدوجة التعمية من المرحلة الثالثة DECISION [246]. شملت هذه الدراسة 416 مريضًا مصابين بـ RR–DTC متقدم موضعيًا أو نقيليًا ممن شهدوا تقدمًا في المرض خلال الـ 14 شهرًا السابقة ولم يسبق لهم العلاج بأدوية موجهة أو كيميائية. كان متوسط البقاء الخالي من تطور الورم (PFS) أطول في المجموعة التي تلقت السورافينيب (10.8 أشهر) مقارنةً بمجموعة الدواء الوهمي (5.8 أشهر). كما كانت معدلات الاستجابة الموضوعية (ORR) والسيطرة على المرض (DCR) أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة السورافينيب، بنسبة 12.2% مقابل 0.5%، و54.1% مقابل 33.8% على التوالي.

أدت تجربة SELECT من المرحلة الثالثة إلى موافقة FDA على اللينفاتينيب وإدخاله في العلاج [247]. شملت هذه التجربة المعشاة المزدوجة التعمية 261 مريضًا مصابًا بـ DTC ممن شهدوا تقدمًا في المرض خلال الـ 13 شهرًا السابقة، بما في ذلك المرضى الذين تلقوا علاجًا سابقًا بمثبط تيروزين كيناز (TKI) واحد كحد أقصى. كان متوسط البقاء الخالي من تطور الورم أطول بمقدار 14.7 شهرًا في مجموعة اللينفاتينيب مقابل 3.6 أشهرفي المجموعة التي تلقت العلاج الوهمي. بلغت معدلات الاستجابة الموضوعية 64.8% في مجموعة لينفاتينيب مقابل 1.5% في مجموعة الدواء الوهمي، مع وجود أربع حالات استجابت بشكل كامل (CR).

في سبتمبر 2021، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على مثبط كينازات ثالث، كابوزانتينيب، كعلاج من الخط الثاني للمرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية (DTC) المتقدم موضعيًا أو النقيلي الذي تَقدّم بعد العلاج المُوجّه ضد مستقبلات عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF-R). يعمل كابوزانتينيب على تثبيط عدة كينازات تيروزينية لها دور في نمو الأورام وتكوين الأوعية الدموية، بما في ذلك VEGF-R2 وAXL وc-MET وRET. من الجدير بالذكر أن زيادة تنشيط مسارات إشارات c-MET وAXL تلعب دورًا في مقاومة الأدوية المضادة لتكوين الأوعية [249,248]، مما يبرر استخدام كابوزانتينيب لدى المرضى الذين تَقدّم مرضهم رغم العلاج بمثبطات VEGF-R.

وُافق على كابوزانتينيب عام 2012 لعلاج سرطان الغدة الدرقية النخاعي المتقدم، واستندت الموافقة الحديثة لاستخدامه في DTC إلى نتائج تجربة COSMIC-311 [250]، وهي تجربة معشاة مزدوجة التعمية من المرحلة الثالثة، شملت 258 مريضًا بـ RR-DTC ممن تَقدّم مرضهم بعد العلاج بمثبطات VEGF-R. تَطلّبت المشاركة في التجربة تلقّي علاج سابق بلينفاتينيب أو سورافينيب على الأقل، مع عدم تجاوز علاجين سابقين بمثبطات VEGF-R. سُمح للمرضى في مجموعة الدواء الوهمي بالانتقال إلى العلاج المفتوح بكابوزانتينيب عند تقدم المرض. أظهرت النتائج إطالة في البقاء الخالي من التقدم (PFS) لمجموعة كابوزانتينيب (11.0 أشهر مقابل 1.9 أشهر) رغم أن فترة المتابعة كانت قصيرة (10.1 أشهر). كما تفوّق كابوزانتينيب في معدل الاستجابة الموضوعية (ORR)، مع تسجيل 18 استجابة جزئية (PR) في مجموعة العلاج مقابل عدم وجود أي استجابة في مجموعة الدواء الوهمي. بشكل عام، كانت نتائج تجربة COSMIC-311 مُشجعة لمرضى يعانون من مرض عدواني كان سيتقدم بسرعة دون علاج، كما يتضح من معدل PFS المنخفض جدًا في مجموعة الدواء الوهمي، خاصةً مع محدودية الخيارات العلاجية المتاحة لهذه الفئة.

7.6. مثبطات الكينازات الانتقائية المعتمدة من FDA:

على الرغم من أن مثبطات الكينازات المتعددة (MKIs) تُحسّن البقاء الخالي من التقدم (PFS) بشكل ملحوظ في مرضى السرطان الدرقي المتمايز المناعي المقاوم (RR–DTC) المتقدم، إلا أن هذه العلاجات لها عيوب متعددة. قد تؤثر سمّيتها سلبًا على جودة حياة المرضى وتحد من استخدامها طويل الأمد. على سبيل المثال، أظهرت دراسات حول لينفاتينيب معدلات إيقاف العلاج أو تخفيض الجرعة بنسبة تصل إلى 79.5% [251]. بالإضافة إلى ذلك، يطور العديد من المرضى مقاومة للعلاج مع الوقت. لذلك، تم تطوير مثبطات كينازات انتقائية تستهدف مسارات جزيئية محددة، مما يوفر خيارات علاجية أكثر تخصيصًا مع سمّية أقل.

1.7.6. مثبطات BRAF / MEK:

تعد طفرة BRAF V600E الأكثر شيوعًا في السرطان الحليمي الدرقي (PTC) (موجودة في 60% من الحالات)، مما يجعلها هدفًا علاجيًا واعدًا. تُستخدم مثبطات BRAF وMEK منذ سنوات في أورام أخرى مثل الميلانوما وسرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC).

حصلت تركيبة دابرافينيب (مثبط انتقائي لـ BRAF) وترامتينيب (مثبط لـ MEK 1/2) على موافقة FDA عام 2018 لعلاج السرطان الدرقي اللا متمايز (ATC) المترافق مع طفرة BRAF V600E، مما غيّر النهج العلاجي لهذه الأورام التي كانت تُعتبر سابقًا قاتلة. في يونيو 2022، وافقت FDA على استخدام هذه التركيبة بشكل مُسرّع لعلاج الأورام الصلبة النقيلية أو غير القابلة للاستئصال ذات طفرة BRAF V600E بعد فشل العلاجات السابقة [252].

2.7.6. مثبطات RET:

RET هو مستقبل تيروزين كيناز غشائي سكري (RTK). يؤدي ارتباط الربيطة إلى تكوين ثنائيات (homodimerization) من RET، يتبعها فسفرة التيروزين في المناطق داخل الخلية وتفعيل مسارات إشارات مثل MAPK وPI3K المُشاركة في تكاثر الخلايا [253]. يمكن تنشيط RET سرطانيًا عبر ثلاث آليات رئيسية: طفرات تسبب تكوين ثنائيات مستقلة عن الربيطة، أو طفرات تُفعّل مجال الكيناز مباشرةً، أو إعادة ترتيب كروموسومي يُنتج بروتينات اندماجية (chimeric) ذات نشاط كينازي مستمر [254].

ترتبط الطفرات الجينية في RET بمتلازمات الأورام الصماء المتعددة، بينما توجد الطفرات الجسدية في RET في حوالي 65% من سرطانات الغدة الدرقية النخاعية. من ناحية أخرى، تم تحديد اندماجات RET في أورام صلبة مختلفة، بما في ذلك 5–10% من سرطانات PTC، خاصةً لدى الأطفال والمُعرَّضين سابقًا للإشعاع [253].

نظرًا لدور تغيرات RET في التسرطن، أصبح هذا المستقبل هدفًا علاجيًا محتملًا. أظهرت دراسات حذف RET النسيجي في الفئران (في الأنسجة المكونة للدم والعصبية واللمفاوية) أن تثبيطه قد يُسبب آثارًا جانبية سريرية طفيفة [255]. أدى هذا إلى تطوير مثبطات انتقائية لـ RET مثل سيلبركاتينيب (LOXO–292) وبرالستينيب (BLU–667)، وهما مثبطان قويان وعاليًا الانتقائية لكيناز RET. حصل كلا الدواءين على موافقة FDA في عام 2020 لعلاج مرضى DTC الإيجابيين لاندماجات RET ومرضى MTC ذوي الطفرات RET الذين يحتاجون علاجًا جهازيًا.

تم إثبات فعالية سيلبركاتينيب في سرطانات الدرقية ذات التغيرات في RET من خلال تجربة LIBRETTO–001 [256]. شملت هذه الدراسة من المرحلة 2/1 تسعة عشر مريضًا مصابين بسرطانات درقية إيجابية لاندماج RET، معظمهم من نوع PTC (19/13). كان معظم المرضى (79%) قد تلقوا علاجًا سابقًا بمثبط كينازات متعدد (MKI) على الأقل. في مجموعة DTC الإيجابية لاندماج RET، بلغ معدل الاستجابة الموضوعية79% ، بما في ذلك استجابة كاملة واحدة (CR) و14 استجابة جزئية (PR). من المثير للاهتمام أن 3/2 من المرضى المصابين بسرطانات درقية ضعيفة التمايز (PDTC)، و1/1 مريض بـ OTC، و2/1 مريض بـ ATC أظهروا استجابة جزئية للعلاج. لم يتم الوصول إلى متوسط البقاء الخالي من التقدم (PFS)، لكن 64% من المرضى ظلوا خاليين من التقدم بعد عام واحد.

تجربة ARROW هي دراسة من المرحلة 2/1 تقيّم فعالية برالستينيب في المرضى المصابين بأورام صلبة متقدمة موضعيًا أو نقيلية ذات تغيرات في RET، بما في ذلك سرطانات الغدة الدرقية [257]. أظهرت البيانات المحدثة المقدمة في اجتماع الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري 2022 (ASCO) على 21 مريضًا مصابين بسرطانات درقية إيجابية لاندماج RET ومعالجين سابقًا، معدل استجابة موضوعية (ORR) بنسبة 86% بما في ذلك 15 استجابة جزئية (PR). كان متوسط مدة الاستجابة 17.5 شهرًا) ومتوسط البقاء الخالي من التقدم 19.4 شهرًا [258].

8.6. العلاج المناعي في سرطان الدرقية المتمايز (DTC):

في العقد الماضي، أحدثت مثبطات نقاط التفتيش المناعية (ICIs) ثورة في علاج السرطان. هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة تُنشط استجابة الخلايا التائية ضد الخلايا السرطانية عبر تثبيط مستقبل التثبيط المناعي CTLA4 أو التفاعل بين مستقبل الخلايا التائية PD-1 وروابطه PDL-1 وPDL-2 على سطح الخلايا السرطانية. حتى الآن، حصلت سبعة أنواع من مثبطات نقاط التفتيش على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج أورام متنوعة مثل الميلانوما، وسرطان الرئة (NSCLC)، وسرطان الخلايا الكلوية، وغيرها.

مثل باقي الأورام، تتمكن خلايا سرطان الغدة الدرقية الدرقية من تجنب المراقبة المناعية، مما يجعل مثبطات نقاط التفتيش خيارًا علاجيًا واعدًا. يحدث الهروب المناعي في سرطانات DTC عبر آليات متعددة، منها ضعف تقديم المستضدات وتنشيط الخلايا التائية، وذلك بسبب:

- ❖ انخفاض التعبير عن معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) من الفئة الأولى.
- ❖ وجود طفرات في منطقة ارتباط مستقبلات الخلايا التائية ضمنMHC-I
- ❖ خلل في وظيفة بيتا-2-ميكروغلوبولين، مما يعطل طي MHC-I ونقله إلى سطح الخلية [260,259].

من الجدير بالذكر أن التعبير عن MHC-I وبيتا-2-ميكروغلوبولين كان غائبًا أو منخفضًا في 76% من حالات السرطان الحليمي الدرقي (PTCs) [261].

تُعتبر الزيادة في التعبير عن نقاط التفتيش المناعية المثبطة (مثل PD-L1 وPD-1 وPD-L2 وCTLA4) من الآليات الرئيسية للهروب المناعي في سرطان الغدة الدرقية وغيره من الأورام. لوحظ أن PD-L1 يُعبَّر عنها بشكل مفرط في حالات DTC المتقدمة، مع ارتباطٍ كبير بين التعبير عن ال PD-L1 وانتقال الخلايا إلى الغدد الليمفاوية والغزو خارج الغدة الدرقية وفترة البقاء الخالية من المرض. من الجدير بالذكر أن التعبير عن PD-L1 كان أعلى في الأورام الحاملة لطفرة BRAF V600E، والتي تُعرف بسلوكها العدواني [56].

1.8.6. البنزوليزوماب كعلاج مفرد:

اختبرت دراسة KEYNOTE-028 فعالية البنزوليزوماب (جسم مضاد يُستهدف مستقبل PD-1) في مرضى سرطان الغدة الدرقية المتمايزة (DTC) المتقدم الموضعي أو المنتشر مع تعبير إيجابي لـ PD-L1 [262].

تجدر الإشارة إلى أن المرضى لم يُشترط لديهم مقاومة اليود المشع أو تقدم المرض قبل التسجيل في الدراسة. تلقى 22 مريضًا جرعة 10 ملغ/كغ من البنزوليزوماب كل أسبوعين لمدة 24 شهرًا أو حتى توقف العلاج بسبب تقدم المرض أو ظهور أعراض جانبية غير مقبولة. بلغ معدل الاستجابة الشاملة 9% (ORR) (حالتا استجابة جزئية PR) بينما بلغ معدل الفائدة السريرية 50% وكان متوسط الفترة الخالية من تطور المرض 7 أشهر كانت معدلات البقاء على قيد الحياة 100% بعد 6 أشهر و90% بعد 12 شهرًا.

2.8.6. العلاج المركب: لينفاتينيب وبيمبروليزوماب:

تبحث تجربة سريرية جارية من المرحلة الثانية (NCT02973997) في الجمع بين لينفاتينيب وبيمبروليزوماب كعلاج أولي لـ RR-DTC مع تقدم المرض خلال أقل من 14 شهرًا قبل الالتحاق بالدراسة [263]. يرتبط محور VEGF بمقاومة العلاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعية [264]، حيث يعزز VEGF تكون بيئة ورمية مثبطة للمناعة عبر تقليل تسلل الخلايا التائية، وإضعاف نشاطها القاتل، وجذب خلايا مناعية مثبطة. لذا، قد يُحسّن تثبيط إشارات VEGF فعالية العلاج المناعي. أظهرت النتائج الأولية المقدمة في اجتماع ASCO 2020 على 30 مريضًا استجابة جزئية في 62% من الحالات واستقرار المرض في 35% من الحالات. وكان معدل البقاء الخالي من تطور المرض بعد 12 شهرًا 74%.

3.8.6. العلاج المركب: كابوزانتينيب وأتيزوليزوماب

تجربة (NCT03170960) COSMIC-021 الجارية حاليًا (مرحلة b1 متعددة المراكز) تُقيّم فعالية الجمع بين كابوزانتينيب (Cabozantinib) وأتيزوليزوماب (Atezolizumab) (جسم مضاد لمستقبل PD-L1) في علاج الأورام الصلبة المتقدمة، بما في ذلك سرطانات الغدة الدرقية المتمايزة (DTCs). مثل لينفاتينيب (Lenvatinib)، يمتلك كابوزانتينيب خصائص مُعدِّلة للمناعة تعاكس كبت المناعة الناجم عن الورم وقد تُعزز الاستجابة لمثبطات نقاط التفتيش المناعية (ICIs). سبق أن أظهر الجمع بين كابوزانتينيب ونيفولوماب (Nivolumab) (مثبط PD-1) فعالية في تجربة معشاة من المرحلة الثالثة لسرطان الخلايا الكلوية المتقدم [265]. أظهرت النتائج فعالية وسلامة للجمع بين كابوزانتينيب + أتيزوليزوماب كعلاج خط أول في 31 مريضًا مصابًا بسرطانات درقية متمايزة مقاومة للعلاج (RR-DTCs) [266].

استُبعد المرضى الذين تلقوا أي علاج جهازي سابق. كان 58٪ من المرضى مصابين بسرطان الحليمي الدرقي (PTC) و61٪ من الأورام تحتوي على طفرة BRAF. تلقى المرضى كابوزانتينيب 40 ملغ يوميًا وأتيزوليزوماب 1200 ملغ كل 3 أسابيع. بلغت مدة المتابعة الوسطية 24.9 شهرًا، كان معدل الاستجابة الكلي 61 ٪ بما في ذلك 13 استجابة جزئية (PR) و17 حالة استقرار مرض. كان معدل التحكم بالمرض ٪97 (DCR) (31/30) مع مريض واحد لم يُجرَ له تقييم بعد بدء العلاج. كانت مدة الاستجابة للعلاج 22 شهرًا وكان 31/28 من المرضى لا يزالون على قيد الحياة عند توقف جمع البيانات.

4.8.6. إيبليموماب مع نيفولوماب:

أظهر الجمع بين تثبيط CTLA4 و PD-1 فعالية في عدة أورام، بما في ذلك الميلانوما وسرطان الخلايا الكلوية. في الواقع، يتغلب هذا العلاج المشترك على مقاومة مثبطات نقاط التفتيش المناعية (ICI)؛ حيث يزيد تثبيط CTLA4 من تفعيل الخلايا التائية ويقلل الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) في البيئة المكروية للورم (TME)، بينما يعزز تثبيط PD-1 الاستجابة المؤثرة للخلايا التائية [267]. تشير البيانات قبل السريرية إلى أن هذا الجمع قد يكون مفيدًا أيضًا في سرطانات الغدة الدرقية المتمايزة المقاومة للعلاج (RR-DTCs) العدوانية. لذلك، تجربة سريرية جارية من المرحلة الثانية (NCT03246958) تبحث في فعالية الجمع بين نيفولوماب (مثبط PD-1) وإيبليموماب (مثبط CTLA4) في علاج RR-DTCs، بما في ذلك السرطانات الدرقية الضعيفة التمايز (PDTCs) [268] عُرضت نتائج 32 مريضًا في ملصق خلال اجتماع الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري 2020 (ASCO). حقق 3 مرضى (9٪) استجابة جزئية، بما في ذلك استجابة شبه كاملة، بينما أظهر 32/14 مريضًا (44٪) استقرارًا في المرض.

الحالة السريرية:

معلومات المريضة:

- الجنس: أنثى
- العمر:عامًا 26
- الأعراض الرئيسية: لاحظت المريضة وجود كتلة في الجزء الأمامي من الرقبة بشكل عرضي بتاريخ 6/9/2023 دون وجود أعراض مرافقة واضحة
- السوابق المرضية: لا توجد سوابق مرضية أو عائلية متعلقة بالغدة الدرقية

الفحوص التشخيصية:

الفحص السريري:

أظهر الفحص السريري وجود كتلة في منطقة البرزخ، وتم إجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية كشف عن عقدة ناقصة الصدى بقياس 17×18 مم في البرزخ، وأخرى في الفص الأيمن .كما ظهرت عقدة لمفاوية مشبوهة في المنطقة العنقية الوسطى.

الفحوص المخبرية:

التحاليل المخبرية أظهرت مايلي:

ارتفاع في ال CRP=11.65 (القيمة الطبيعية أقل من 10)

TSH=3.27 µIU/mL (القيمة الطبيعية= 0.4-4)

انخفاض في الحديد= 27 µg/dL (القيمة الطبيعية=50-170)

الخزعة بالإبرة الدقيقة:

أجريت خزعة بالإبرة للعقدة بتاريخ 2023/09/17 وأظهرت النتائج وجود خلايا جريبية شاذة صنفت ضمن الدرجة السادسة حسب تصنيف Bethesda لسرطان الغدة الدرقية.

النتائج النسيجية:

أظهر التشريح وجود سرطان حليمي درقي في البرزخ (2.5 سم) والفص الأيمن للغدة الدرقية (0.8 سم) كما لوحظ انتشار السرطان وغزوه للعقد اللمفاوية كما تم اكتشاف نقائل سرطانية ممتدة للغدد اللمفاوية.

التدبير والعلاج:

الجراحة:

تم إجراء استئصال كامل للغدة الدرقية مع تفريغ للعقد اللمفاوية المركزية .سارت العملية دون ظهور مضاعفات حادة

العلاج باليود المشع:

بعد تقييم الفريق الطبي، تم إعطاء المريضة جرعة 100 mCi من اليود بناءً على نتائج المسح الذري الذي أظهر نشاطاً يستدعي التدخل، تم إعطاء العلاج ضمن بروتوكول الأمان الاشعاعي ولم تحدث مضاعفات بعد العلاج.

العلاج الدوائي:

العلاج المعاوض لهرمون الغدة الدرقية: تتناول المريضة الليفوتيروكسين بجرعة 100ملغ (حبتين لمدة أربع أيام وفي اليوم الخامس تتناول المريضة نصف الجرعة ولا تتناول الدواء في اليومين الباقيين).

مكملات الكالسيوم وفيتامين د: بسبب تأثر الغدد جارات الدرقية (التي تنظم الكالسيوم)، مما يؤدي إلى نقص كالسيوم مؤقت أو دائم، ويتم إعطاء فيتامين د لتحسين امتصاص الكالسيوم.

المتابعة وتقييم الاستجابة:

قبل البدء بالعلاج كانت مستويات TSH=100MIU/mL وال Thyroglobulin=0.04 ng/ml وبعد العلاج عادت القيم للمجال الطبيعي، حالة المريضة مستقرة والمتابعة مستمرة عبر قياس التايروغلوبولين وضبط مستويات ال TSH.

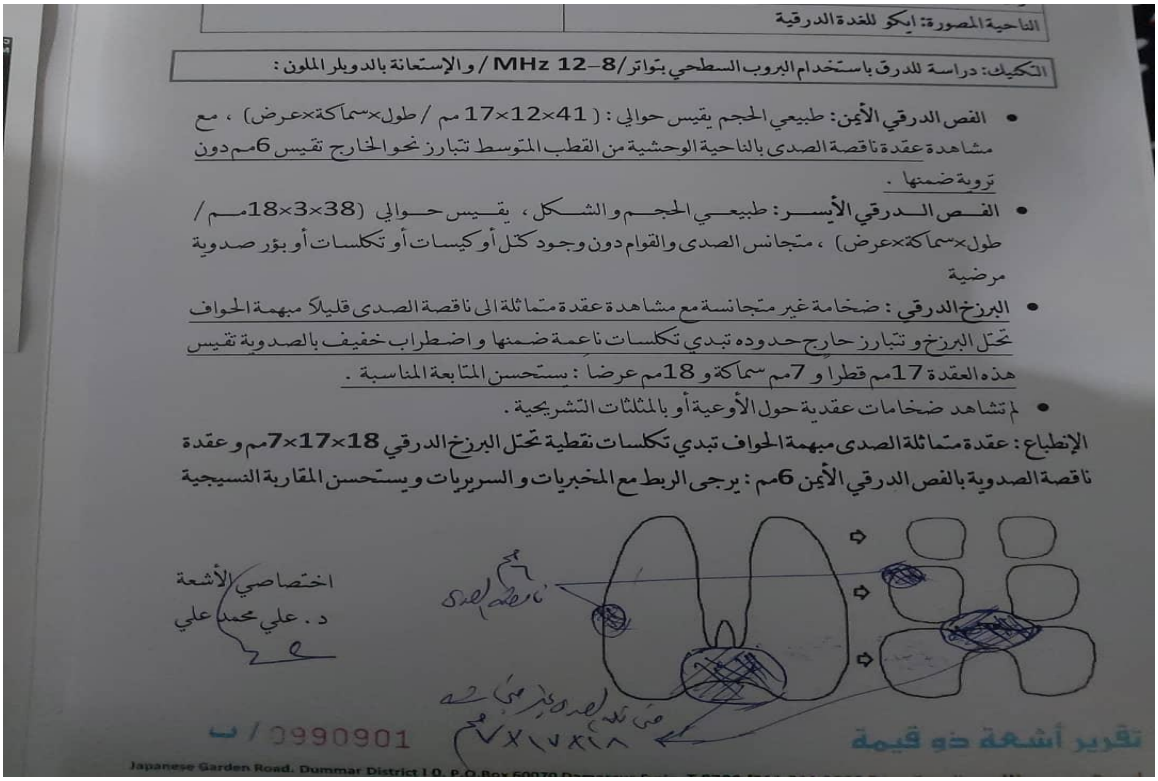
يتم قياس التايروغلوبولين بشكل دوري ومستمر كونه علامة حيوية أولية للكشف عن الانتكاس.

المناقشة:

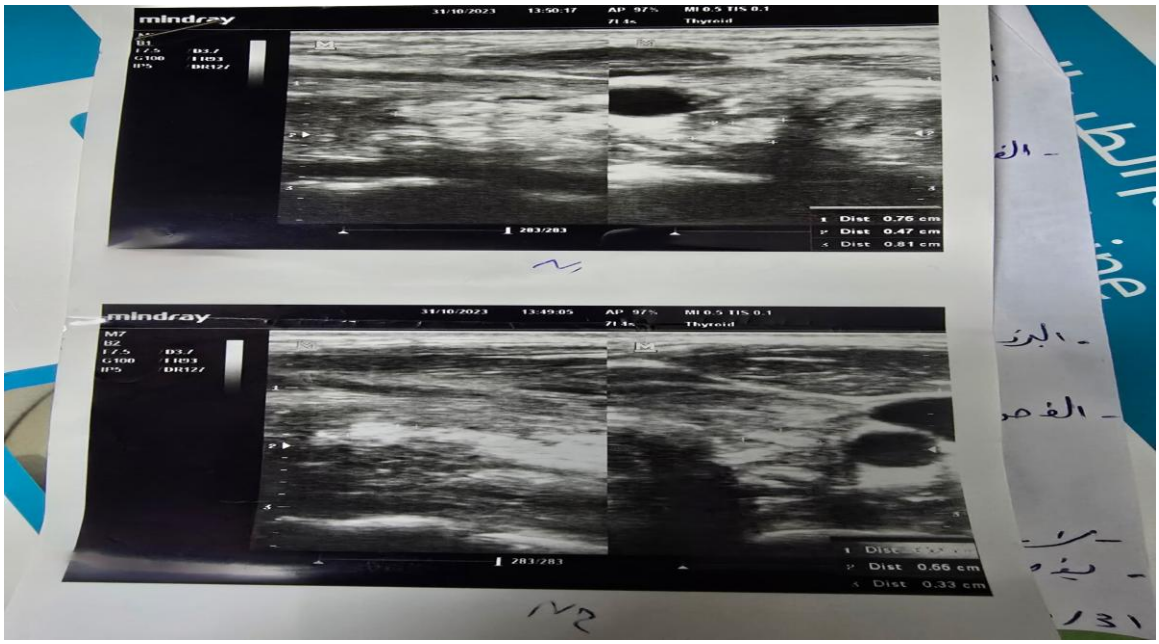
تمثل هذه الحالة مثالًا واضحًا لسرطان حليمي تم اكتشافه بشكل عرضي لدى مريضة شابة، مع خصائص نسيجية توحي بخطورة متوسطة .تمت مطابقة التدبير الجراحي والعلاجي مع الإرشادات العالمية، وحققت المريضة استجابة ممتازة دون علامات على الانتكاس حتى الآن

الاستنتاجات والتوصيات:

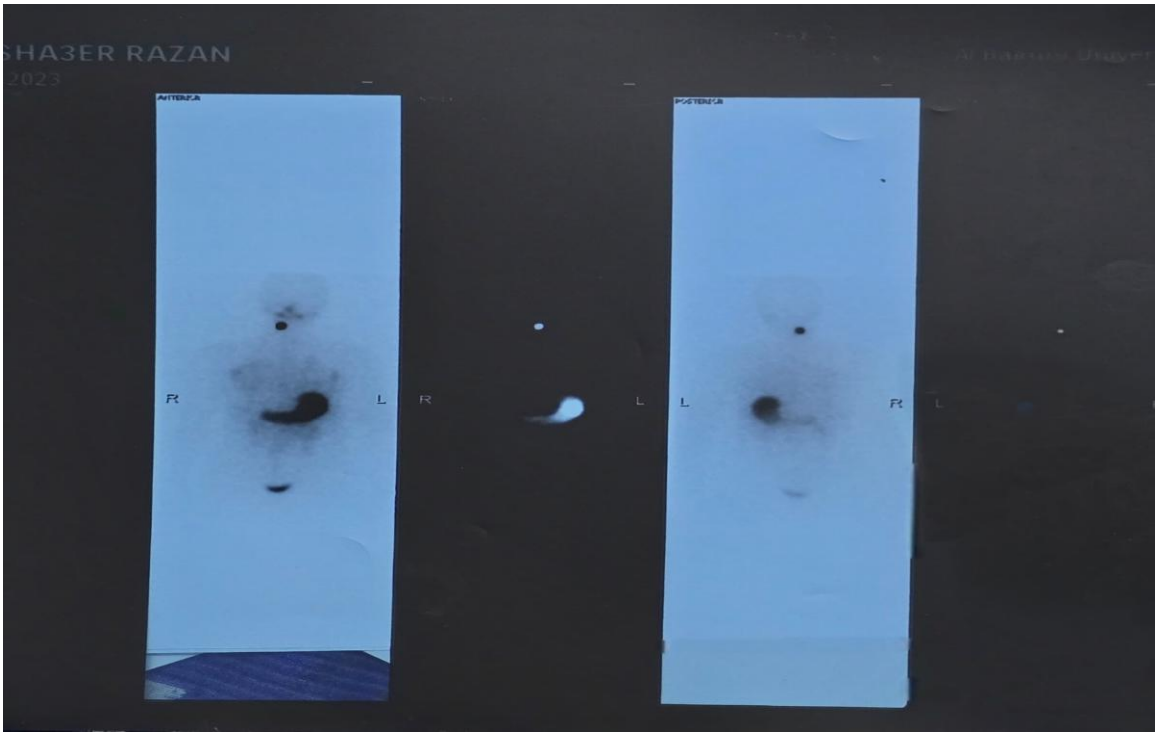
- ❖ تظهر الحالة أهمية الاكتشاف المبكر والمتابعة الدقيقة.
- ❖ تم اتخاذ القرار العلاجي بناءً على عوامل الخطورة النسيجية والسريرية.
- ❖ ضرورة المتابعة الدورية الصارمة والالتزام بقياس التايروغلوبين وضبط ال TSH.
- ❖ أهمية الدعم النفسي وتثقيف المرضى لرفع جودة حياتهم.



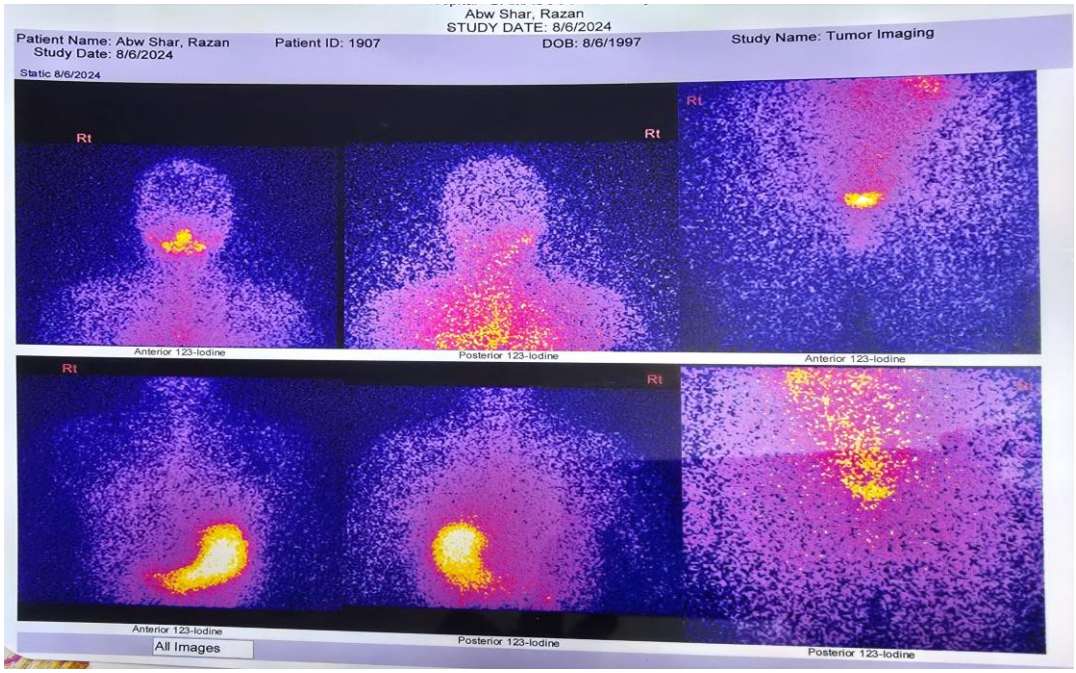
الصورة (1): ايكو للغدة الدرقية والاستعانة بالدوبلر الملون.



الصورة (2): إيكو للغدة الدرقية بعد الجراحة.



الصورة (3): يوضح وجود بقايا للغدة بعد الاستئصال، تم تحويل المريضة لتلقي اليود المشع.

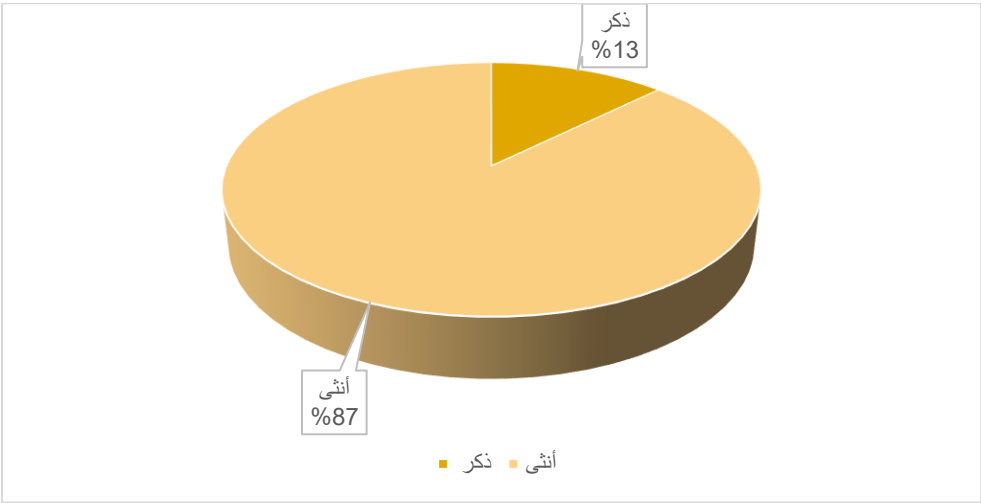


الصورة (4): مسح باليود المشع لكامل الجسم

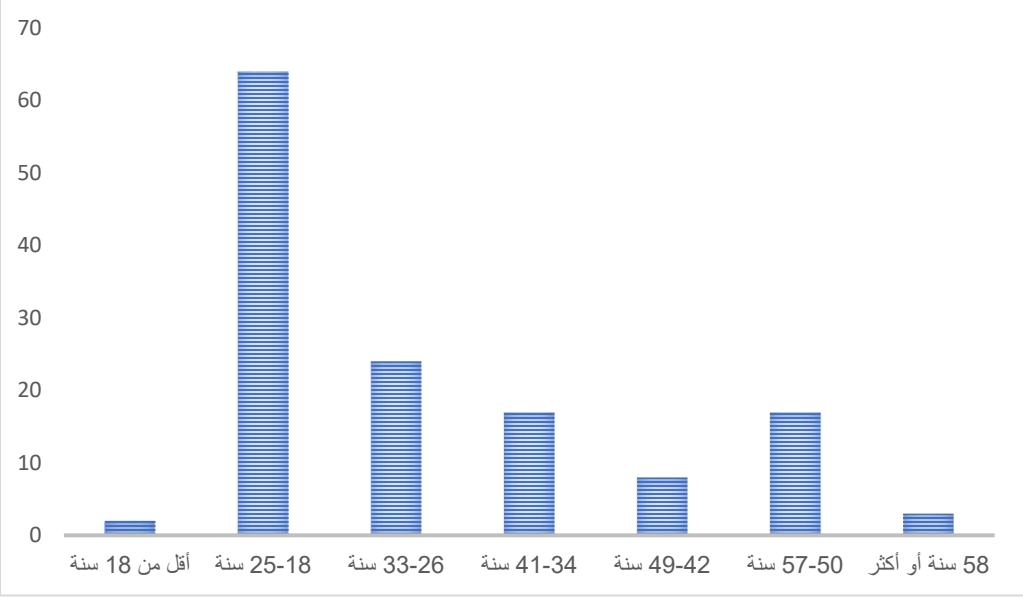
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى انتشار سرطان الغدة الدرقية، أنواعه، الإجراءات التشخيصية المتبعة بالإضافة لدور الأساليب التشخيصية والعلاجية الحديثة. بلغ عدد المشاركين 136 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

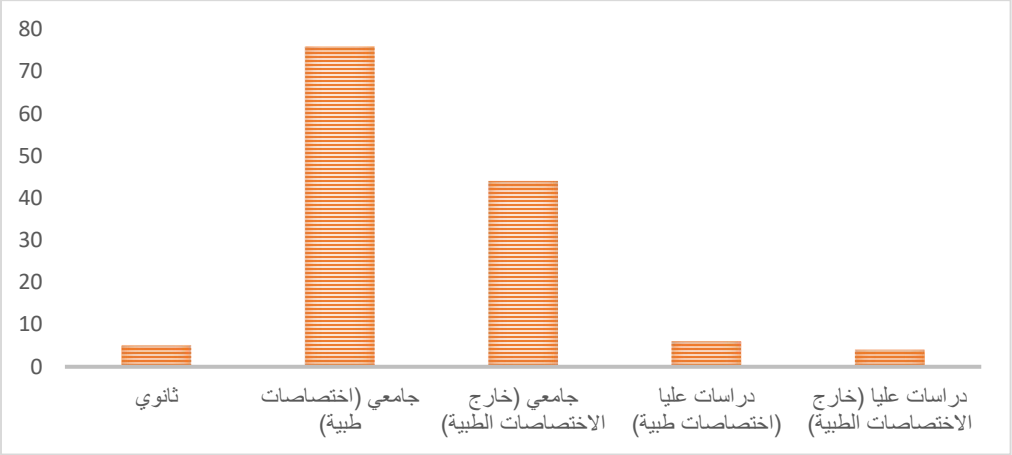
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



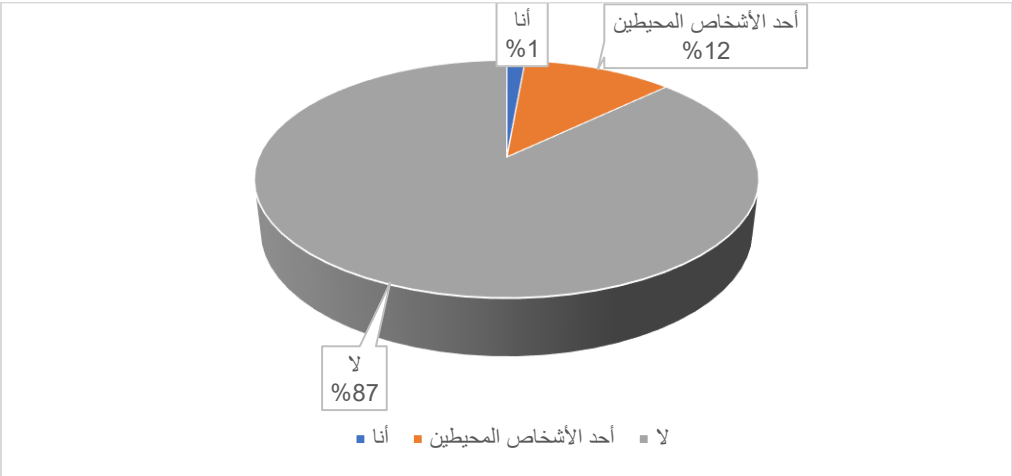
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



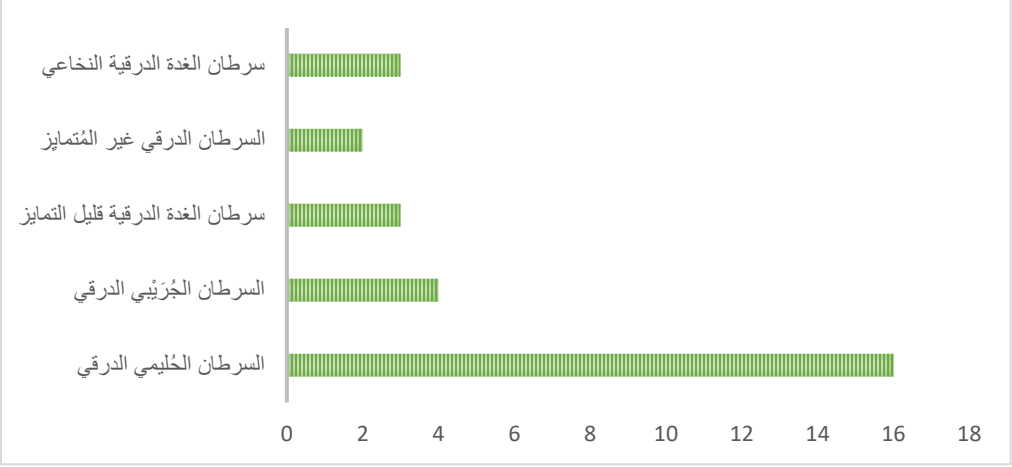
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



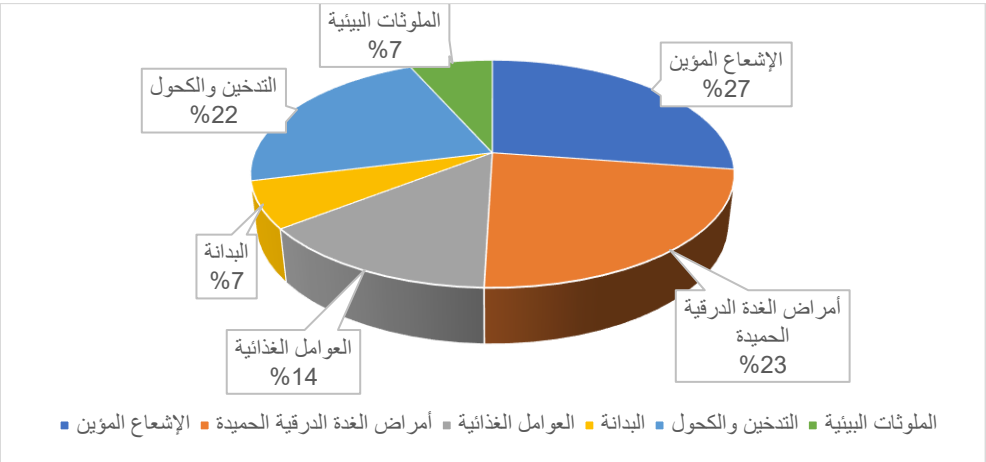
4. هل عانيت أو أحد الأشخاص المحيطين بك من سرطان الغدة الدرقية؟



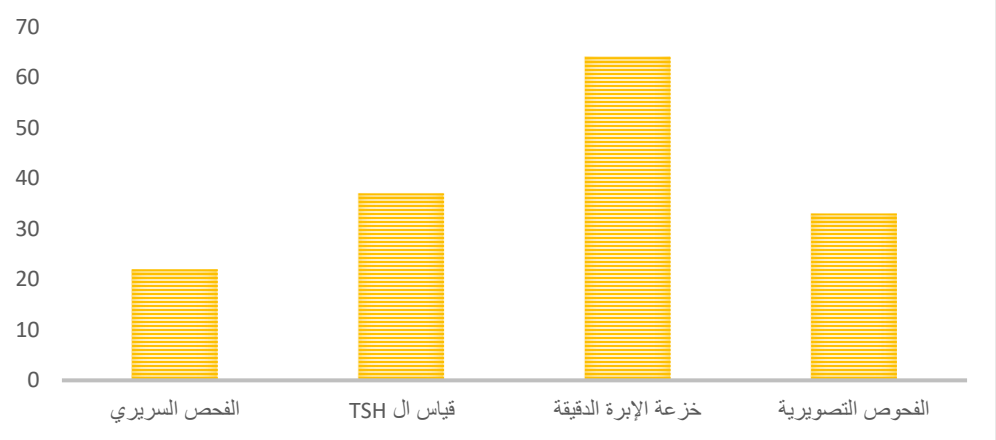
5. إذا كان جواب السؤال السابق نعم، ما هو نوعه؟



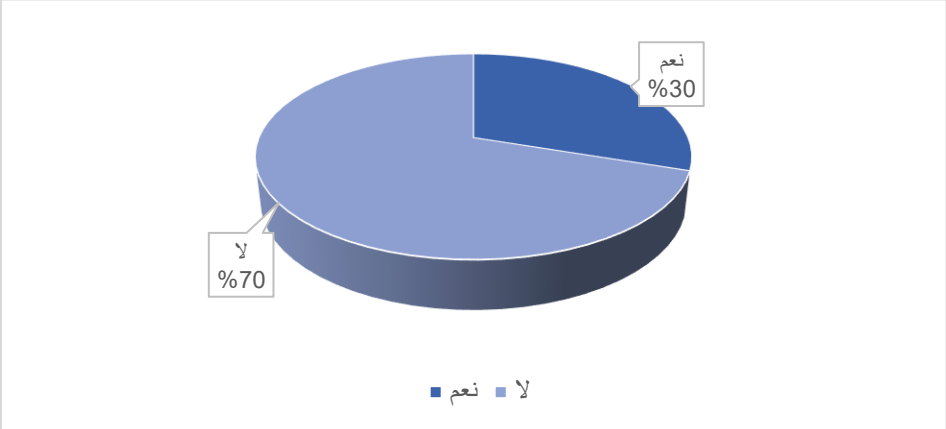
6. برأيك ما هي أهم عوامل الخطر التي تزيد من نسبة الإصابة بسرطان الغدة الرقية؟



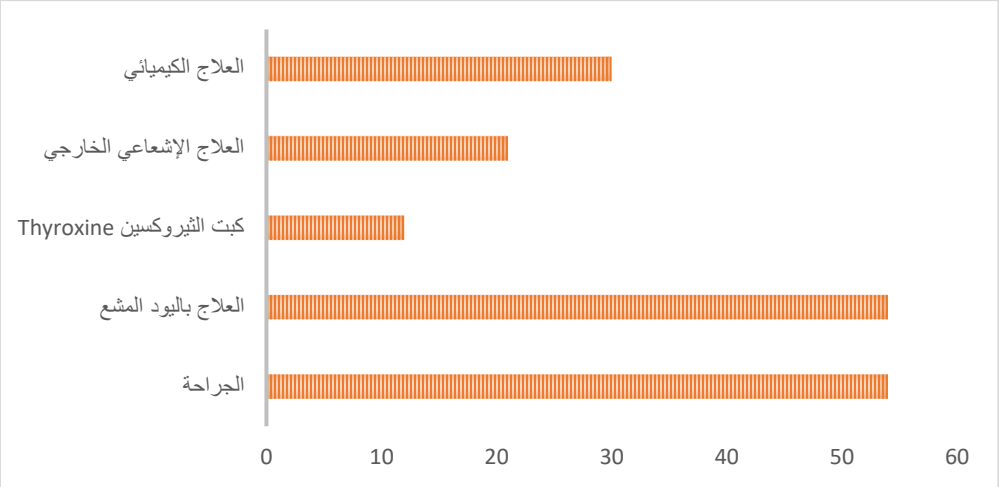
7. كيف تم تشخيص المرض؟



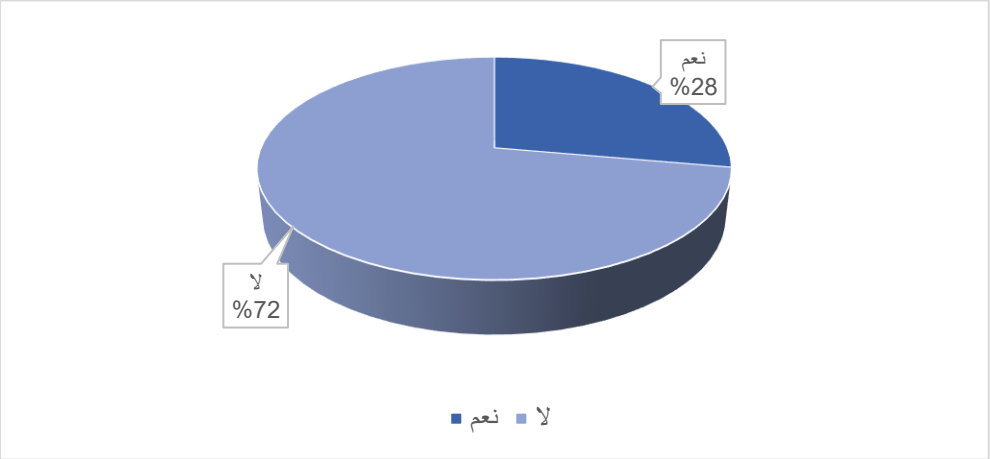
8. هل سمعت من قبل عن استخدام المستقلبات (كالبروتينات أو الدهون أو الأحماض النووية) في تشخيص سرطان الغدة الدرقية؟



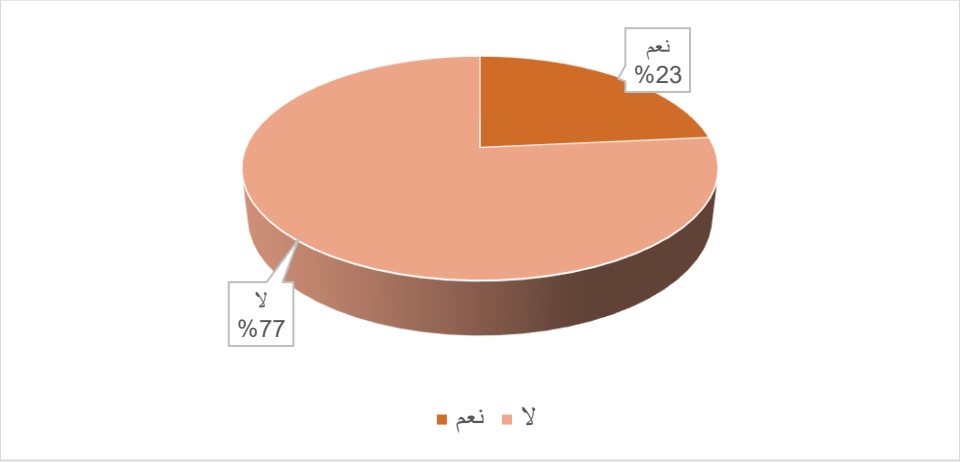
9. كيف تم تدبير وعلاج الحالة؟



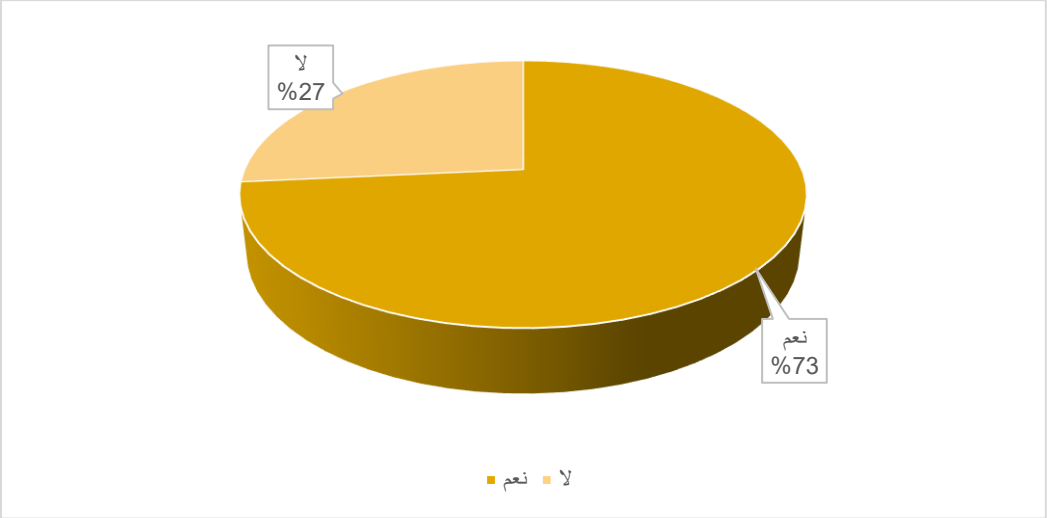
10. هل حدث انتكاس في الحالة بعد العلاج؟



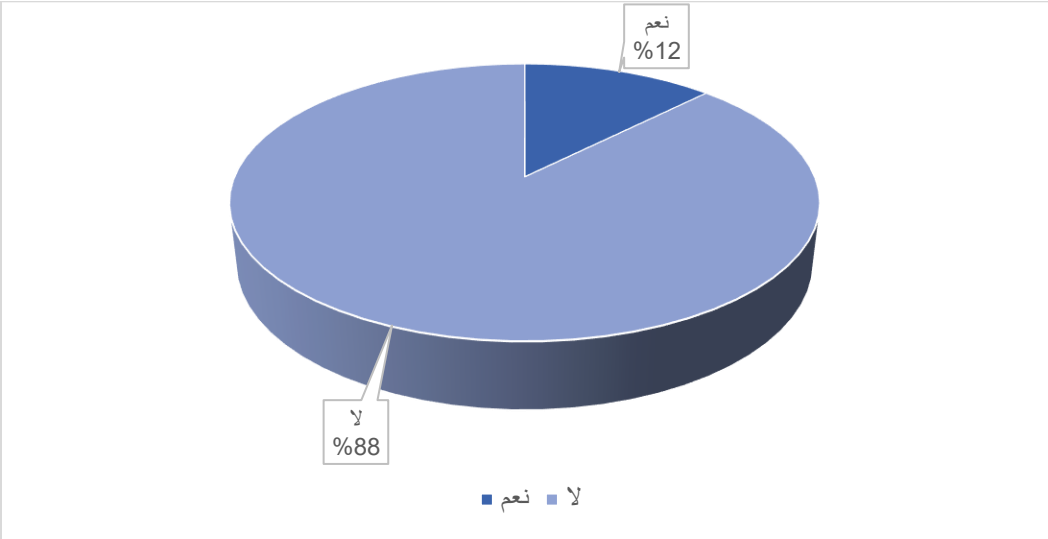
11. هل سمعت عن استخدام مثبطات التيروزين كيناز في علاج سرطان الغدة الدرقية؟



12. هل سمعت عن العلاج المناعي (البنزوليزوماب, بيمبروليزوماب) في علاج سرطان الغدة الدرقية؟



13. برأيك هل هناك قصور في طرق التشخيص والعلاج والمعلومات التوعوية حول سرطان الغدة الدرقية؟



References

1. Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. J Surg Oncol. 2011; 103: 615-618.
2. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. Thyroid. 2009; 19: 1373-1380.
3. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. Cancer Control. 2006; 13: 119-128.
4. Udelsman R, Chen H. The current management of thyroid cancer. Adv Surg. 1999; 33: 1-27.
5. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. Surg Clin North Am. 2009; 89: 1193-1204.
6. Zarebczan B, Chen H. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. Minerva Chir. 2010; 65: 59-69.
7. Ferlay J, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. Dec [cited 2021 Nov 24]. Available from: https://gco.iarc.fr/today.
8. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer “epidemic” also occurs in low- and middle-income countries. Int J Cancer 2019;144:2082–7.
9. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:264–272.
10. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72:7–33.
11. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Bethesda (MD): Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2021. Sep 27 [cited 2021 Nov 24]. Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/.
12. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) Cancer Statistics Review, 1975–2018 [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2021.
13. Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called ‘real thyroid carcinomas’. J Clin Pathol 2013;66:733–43. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
14. Porter A, Wong DJ. Perspectives on the treatment of advanced thyroid cancer: approved therapies, resistance mechanisms, and future directions. Front Oncol 2020;10:592202. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. JAMA 2017;317:1338–48
16. Kitahara CM, Sosa JA, Shiels MS. Influence of nomenclature changes on trends in papillary thyroid cancer incidence in the United States, 2000 to 2017. J Clin Endocrinol Metab 2020;105:e4823–30.
17. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:468–70.
18. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. N Engl J Med 2016;375:614–7.

19. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. N Engl J Med 2014;371:1765–7.
20. Ahn HS, Welch HG. South Korea's thyroid-cancer "epidemic"--turning the tide. N Engl J Med 2015;373:2389–90.
21. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of gender inequity in thyroid cancer diagnosis: differences by sex in US thyroid cancer incidence compared with a meta-analysis of subclinical thyroid cancer rates at autopsy. JAMA Intern Med 2021;181:1351–8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Zablotska LB, Nadyrov EA, Rozhko AV, Gong Z, Polyanskaya ON, McConnell RJ, et al. Analysis of thyroid malignant pathologic findings identified during 3 rounds of screening (1997–2008) of a cohort of children and adolescents from Belarus exposed to radioiodines after the Chernobyl accident. Cancer 2015;121:457–66. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, Yauseyenka VV, Veyalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of thyroid nodules in residents of Belarus exposed to Chernobyl fallout as children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:2207–17.
24. Marcadis AR, Davies L, Marti JL, Morris LGT. Racial disparities in cancer presentation and outcomes: the contribution of overdiagnosis. JNCI Cancer Spectr 2020;4:pkaa001.
25. Lee AW, Mendoza RA, Aman S, Hsu R, Liu L. Thyroid cancer incidence disparities among ethnic Asian American populations, 1990–2014. Ann Epidemiol 2022;66:28–36.
26. Megwalu UC, Ma Y, Osazuwa-Peters N, Orloff LA. Clinical presentation and survival outcomes of well-differentiated thyroid cancer in Filipinos. Cancer Med 2021;10:5964–73.
27. Rossing MA, Schwartz SM, Weiss NS. Thyroid cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control 1995;6:439–44.
28. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: a single-institution long-term follow-up of 5897 patients. World J Surg. (2018) 42:615–22. doi: 10.1007/s00268-018-4479-z
29. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. Surgery. (2013) 154:1436–47. doi: 10.1016/j.surg.2013.07.008
30. Zou M, Baitei EY, Alzahrani AS, BinHumaid FS, Alkhafaji D, Al-Rijjal RA, et al. Concomitant RAS. RET/PTC, or BRAF mutations in advanced stage of papillary thyroid carcinoma. Thyroid. (2014) 24:1256–66. doi: 10.1089/thy.2013.0610
31. Knauf JA, Kuroda H, Basu S, Fagin JA. RET/PTC-induced dedifferentiation of thyroid cells is mediated through Y1062 signaling through SHC-RAS-MAP kinase. Oncogene. (2003) 22:4406–12. doi: 10.1038/sj.onc.1206602
32. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. Nature. (2003) 328:170–2. doi: 10.1038/328170a0
33. The Cancer Genome Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. (2014) 159:676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
34. Chua EL, Wu WM, Tran KT, McCarthy SW, Lauer CS, Dubourdieu D, et al. Prevalence and distribution of ret/ptc 1, 2, and 3 in papillary thyroid carcinoma in New Caledonia and Australia 1. J Clin Endocrinol Metab. (2000) 85:2733–9. doi: 10.1210/jc.85.8.2733

35. Zhu Z, Ciampi R, Nikiforova MN, Gandhi M, Nikiforov YE. Prevalence of RET/PTC rearrangements in thyroid papillary carcinomas: effects of the detection methods and genetic heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab. (2006) 91:3603–10. doi: 10.1210/jc.2006-1006
36. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. Am J Surg Pathol. (2006) 30:216–22. doi: 10.1097/01.pas.0000176432.73455.1b
37. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. J Clin Invest. (2005) 115:94–101. doi: 10.1172/JCI23237
38. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. Ann Oncol. (2019) 30:viii16–22. doi: 10.1093/annonc/mdz384
39. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. Yonsei Med J. (2004) 45:818–21. doi: 10.3349/ymj.2004.45.5.818
40. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Res. (2003) 63:1454–7.
41. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. J Pathol. (2004) 202:247–51. doi: 10.1002/path.1511
42. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. JAMA. (2013) 309:1529–30. doi: 10.1001/jama.2013.3620
43. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. Nat Rev Cancer. (2011) 11:761–74. doi: 10.1038/nrc3106
44. Kim M, Jeon MJ, Oh HS, Park S, Kim TY, Shong YK, et al. BRAF and RAS mutational status in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive subtype of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma in Korea. Thyroid. (2018) 28:504–10. doi: 10.1089/thy.2017.0382
45. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. JAMA Oncol. (2016) 2:1023–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2205
46. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma—a meta-analysis. Clin Endocrinol. (2017) 87:411–17. doi: 10.1111/cen.13413.
47. The Cancer Genome Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. (2014) 159:676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
48. Lloyd RV, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO Press (2017).
49. Vuong HG, Kondo T, Oishi N, Nakazawa T, Mochizuki K, Inoue T, et al. Genetic alterations of differentiated thyroid carcinoma in iodine-rich and iodine-deficient countries. Cancer Med. (2016) 5:1883–9. doi: 10.1002/cam4.781

50. Nicolson NG, Murtha TD, Dong W, Paulsson JO, Choi J, Barbieri AL, et al. Comprehensive genetic analysis of follicular thyroid carcinoma predicts prognosis independent of histology. J Clin Endocrinol Metab. (2018) 103:2640–50. doi: 10.1210/jc.2018-00277
51. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. Development. (2017) 144:2123–40. doi: 10.1242/dev.145615
52. Patel L, Pass I, Coxon P, Downes CP, Smith SA, Macphee CH. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARγ agonists are mediated via upregulation of PTEN. Curr Biol. (2001) 11:764–8. doi: 10.1016/S0960-9822(01)00225-1
53. Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR-γ 3 fusion protein in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol. (2014) 10:616–23. doi: 10.1038/nrendo.2014.115
54. Yang J, Gong Y, Yan S, Chen H, Qin S, Gong R. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. (2019) 67:44–57. doi: 10.1007/s12020-019-02117-2
55. Jung SH, Kim MS, Jung CK, Park HC, Kim SY, Liu J, et al. Mutational burdens and evolutionary ages of thyroid follicular adenoma are comparable to those of follicular carcinoma. Oncotarget. (2016)7:69638–48. doi: 10.18632/oncotarget.11922
56. Nicolson NG, Murtha TD, Dong W, Paulsson JO, Choi J, Barbieri AL, et al. Comprehensive genetic analysis of follicular thyroid carcinoma predicts prognosis independent of histology. J Clin Endocrinol Metab. (2018) 103:2640–50. doi: 10.1210/jc.2018-00277
57. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis. Cancer. (2006) 106:1286–95. doi: 10.1002/cncr.21739
58. Romei C, Tacito A, Molinaro E, Piaggi P, Cappagli V, Pieruzzi L, et al. Clinical, pathological and genetic features of anaplastic and poorly differentiated thyroid cancer: a single institute experience. Oncol Lett. (2018) 15:9174–82. doi: 10.3892/ol.2018.8470
59. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest. (2016) 126:1052–66. doi: 10.1172/JCI85271
60. Yoo SK, Lee S, Kim SJ, Jee HG, Kim BA, Cho H, et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers. PLoS Genet. (2016) 12:1–23. doi: 10.1371/journal.pgen.1006239
61. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. Clin Cancer Res. (2018) 24:3059–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
62. Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: an update on the prevalence of germline RET mutations. (2019) 10:E698. doi: 10.3390/genes10090698
63. Sponziello M, Benvenuti S, Gentile A, Pecce V, Rosignolo F, Virzì AR, et al. Whole exome sequencing identifies a germline MET mutation in two siblings with hereditary wild-type RET medullary thyroid cancer. Hum Mutat. (2018) 39:371–7. doi: 10.1002/humu.23378
64. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. Nucleic Acids Res. (2019) 47:D941–7. doi: 10.1093/nar/gky1015

65. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. (2015) 25:567–610. doi: 10.1089/thy.2014.0335
66. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. Clin Endocrinol. (2003) 59:156–61. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01782.x
67. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. (2019) 7:213–20. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X
68. Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. iScience. (2019) 20:324–36. doi: 10.1016/j.isci.2019.09.030
69. Duffy BJ Jr., Fitzgerald PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases. Cancer 1950;3:1018–32
70. Hempelmann LH. Risk of thyroid neoplasms after irradiation in childhood. Studies of populations exposed to radiation in childhood show a dose response over a wide dose range. Science 1968;160:159–63.
71. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995;141:259–77
72. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, de Vathaire F, Tucker M, Bhatti P, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. Radiat Res 2012;178:365–76.
73. Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: an updated pooled analysis of 12 studies. Radiat Res 2016;185:473–84.
74. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. J Natl Cancer Inst 2005;97:724–32.
75. Thomas GA, Bunnell H, Cook HA, Williams ED, Nerovnya A, Cherstvoy ED, et al. High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4232–8.
76. Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK, et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. Science 2021;372: eabg2538.
77. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA Jr., Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:E276–85.
78. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Ionizing radiation exposure of the population of the United States. NCRP Report 160. Bethesda, MD; 2009. p. 235–246.
79. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011;23:244–50.

80. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. BMJ 2013;346:f2360
81. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. Cancer Causes Control 1999;10:583–95.
82. Kitahara CM, Kormendine Farkas D, Jorgensen JOL, Cronin-Fenton D, Sorensen HT. Benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: a nationwide cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2216–24
83. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Ostergaard JN, Overvad K, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. J Natl Cancer Inst. 2014;106:dju097.
84. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and risk of papillary thyroid cancer: a nested case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:1209–18
85. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2682–92.
86. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Sigurdsson A, Bergthorsson JT, et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. Nature Genetics 2009;41:460–4.
87. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. Nat Rev Endocrinol 2014;10:136–42.
88. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. Thyroid Res 2015;8:8.
89. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. Endocr Pathol 2002;13:175–81.
90. Bosetti C, Kolonel L, Negri E, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. Cancer Causes Control 2001;12:375–82.
91. Braganza MZ, Potischman N, Park Y, Thompson FE, Hollenbeck AR, Kitahara CM. Adolescent and mid-life diet and subsequent risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study. Int J Cancer 2015;137:2413–23 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
92. Zamora-Ros R, Castaneda J, Rinaldi S, Cayssials V, Slimani N, Weiderpass E, et al. Consumption of fish is not associated with risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. J Nutr 2017;147:1366–73.
93. O'Grady TJ, Kitahara CM, DiRienzo AG, Gates MA. The association between selenium and other micronutrients and thyroid cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. PloS One 2014;9:e110886.
94. Aschebrook-Kilfoy B, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Yang G, Li HL, et al. Thyroid cancer risk and dietary nitrate and nitrite intake in the Shanghai Women's Health Study. Int J Cancer 2013;132:897–904.

95. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Tsilidis KK, Weiderpass E, Boutron-Ruault MC, Rostgaard-Hansen AL, et al. Energy and macronutrient intake and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. Int J Cancer 2015;138:65–73.
96. Zamora-Ros R, Alghamdi MA, Cayssials V, Franceschi S, Almquist M, Hennings J, et al. Coffee and tea drinking in relation to the risk of differentiated thyroid carcinoma: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Eur J Nutr 2019;58:3303–12.
97. Zamora-Ros R, Cayssials V, Franceschi S, Kyro C, Weiderpass E, Hennings J, et al. Polyphenol intake and differentiated thyroid cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Int J Cancer 2020;146:1841–50.
98. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011;377:557–67.
99. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Metabolism 2019;92:121–35.
100. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:464–72.
101. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. J Clin Oncol 2005;23:4742–54.
102. Kitahara CM, McCullough M, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, et al. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: pooled analysis of 22 prospective studies. Thyroid 2016;26:306–18
103. Rahman ST, Pandeya N, Neale RE, McLeod DSA, Bain CJ, Baade PD, et al. Obesity Is associated with BRAF(V600E)-mutated thyroid cancer. Thyroid 2020;30:1518–27
104. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2016;375:794–8
105. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of overweight and obesity on US papillary thyroid cancer incidence trends (1995–2015). J Natl Cancer Inst 2020;112:810–7.
106. Bernier MO, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A, Lam CJK, Linet MS, Kitahara CM, et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998–2013. Cancer 2019;125:2497–505.
107. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, Grotmol T, Kitahara CM, Myrtveit Saether SM, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. J Intern Med 2018;283:430–45
108. Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, et al. Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:41–8.
109. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Fetal growth and subsequent maternal risk of thyroid cancer. Int J Cancer 2016;138:1085–93.

110. Kitahara CM, Slettebo Daltveit D, Ekbom A, Engeland A, Gissler M, Glimelius I, et al. Maternal health, in-utero, and perinatal exposures and risk of thyroid cancer in offspring: a Nordic population-based nested case-control study. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:94–105.
111. Deziel NC, Zhang Y, Wang R, Wiemels JL, Morimoto L, Clark CJ, et al. Birth characteristics and risk of pediatric thyroid cancer: a population-based record-linkage study in California. Thyroid 2021;31:596–606. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
112. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, Check DP, Church TR, Park Y, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. Cancer Causes Control 2012;23:1615–24.
113. 138.Huang H, Zhao N, Chen Y, Deziel N, Dai M, Li N, et al. Alcohol consumption and risk of thyroid cancer: a population based case-control study in Connecticut. Adv Exp Med Biol 2018;1032:1–14.
114. 141.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;14:773–85. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
115. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. J Natl Cancer Inst 2009;101:296–305.
116. 140.Yeo Y, Shin DW, Han KD, Kim D, Kim TH, Chun S, et al. Smoking, alcohol consumption, and the risk of thyroid cancer: a population-based Korean cohort study of 10 million people. Thyroid 2022; Online ahead of print. doi: 10.1089/thy.2021.0675.
117. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:385–91.
118. Hoffman K, Lorenzo A, Butt CM, Hammel SC, Henderson BB, Roman SA, et al. Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study. Environ Int 2017;107:235–42.
119. Lerro CC, Beane Freeman LE, DellaValle CT, Andreotti G, Hofmann JN, Koutros S, et al. Pesticide exposure and incident thyroid cancer among male pesticide applicators in Agricultural Health Study. Environ Int 2021;146:106187. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
120. .Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med 2015;72:736–44. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
121. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. J Natl Cancer Inst 2009;101:1575–83. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
122. Fraker DL. Radiation exposure and other factors that predispose to human thyroid neoplasia. Surg Clin North Am. 1995; 75: 365-375.
123. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World J Surg. 1994; 18: 559-567.
124. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70: 830-835.

125. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993; 328: 553-559.
126. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 1433-1441.
127. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009; 19: 1167-1214.
128. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al; AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract. 2006; 12: 63-102.
129. Vriens MR, Sabanci U, Epstein HD, et al. Reliability of fine-needle aspiration in patients with familial nonmedullary thyroid cancer. Thyroid. 1999; 9: 1011-1016.
130. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. Thyroid. 1998; 8: 283-289.
131. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol*. 2010; **134**: 343-344; author reply 345.
132. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. Am J Clin Pathol. 2010; 134: 343-344; author reply 345.
133. Poehls JL, Chen H, Sippel RS. Preoperative ultrasonography findings predict the need for repeated surgery in papillary thyroid cancer. Endocr Pract. 2012; 18: 403-409.
134. Yip L, Stang MT, Carty SE. Thyroid carcinoma: the surgeon's perspective. Radiol Clin North Am. 2011; 49: 463-471, vi.
135. Kim MH, O JH, Ko SH, et al. Role of [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in the early detection of persistent/recurrent thyroid carcinoma in intermediate-to-high risk patients following initial radioactive iodine ablation therapy. Thyroid. 2012; 22: 157-164.
136. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 3390-3397.
137. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med. 2012; 367: 705-715.
138. Cui, L.; Lu, H.; Lee, Y.H. Challenges and emergent solutions for LC-MS/MS based untargeted metabolomics in diseases. Mass Spectrom. Rev. 2018, 37, 772–792.
139. De Oliveira, M.A.S.; Campbell, M.; Afify, A.M.; Huang, E.C.; Chan, J.W. Hyperspectral Raman microscopy can accurately differentiate single cells of different human thyroid nodules. Biomed. Opt. Express 2019, 10, 4411–4421.
140. Russell, P.; Lean, C.; Delbridge, L.; May, G.; Dowd, S.; Mountford, C. Proton magnetic resonance and human thyroid neoplasia I: Discrimination between benign and malignant neoplasms. Am. J. Med. 1994, 96, 383–388.
141. Mackinnon, W.B.; Delbridge, L.; Russell, P.; Lean, C.L.; May, G.L.; Doran, S.; Dowd, S.; Mountford, C.E. Two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy for tissue scharacterisation of thyroid neoplasms. World J. Surg. 1996, 20, 841–847.

142. King, A.D.; Yeung, D.K.; Ahuja, A.T.; Tse, G.M.; Chan, A.B.; Lam, S.S.; van Hasselt, A.C. In vivo 1H MR spectroscopy of thyroid carcinoma. Eur. J. Radiol. 2005, 54, 112–117.
143. Yao, Z.; Yin, P.; Su, D.; Peng, Z.; Zhou, L.; Ma, L.; Guo, W.; Ma, L.; Xu, G.; Shi, J.; et al. Serum metabolic profiling and features of papillary thyroid carcinoma and nodular goiter. Mol. Biosyst. 2011, 7, 2608–2614
144. Miccoli, P.; Torregrossa, L.; Shintu, L.; Magalhaes, A.; Chandran, J.; Tintaru, A.; Ugolini, C.; Minuto, M.N.; Miccoli, M.; Basolo, F.; et al. Metabolomics approach to thyroid nodules: A high-resolution magic-angle spinning nuclear magnetic resonance-based study. Surgery 2012, 152, 1118–1124.
145. Lutz, N.W.; Sweedler, J.V.; Wevers, R.A. Methodologies for Metabolomics: Experimental Strategies and Techniques; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2013.
146. Zhou, J.; Li, Y.; Chen, X.; Zhong, L.; Yin, Y. Development of data-independent acquisition workflows for metabolomic analysis on a quadrupole-orbitrap platform. Talanta 2017, 164, 128–136.
147. Mendes, V.M.; Coelho, M.; Manadas, B. Untargeted metabolomics relative quantification by SWATH mass spectrometry applied to cerebrospinal fluid. Methods Mol. Biol. 2019, 2044, 321–336.
148. Gu, Y.; Chen, T.; Fu, S.; Sun, X.; Wang, L.; Wang, J.; Lu, Y.; Ding, S.; Ruan, G.; Teng, L.; et al. Perioperative dynamics and significance of amino acid profiles in patients with cancer. J. Transl. Med. 2015, 13, 35.
149. Ishikawa, S.; Tateya, I.; Hayasaka, T.; Masaki, N.; Takizawa, Y.; Ohno, S.; Kojima, T.; Kitani, Y.; Kitamura, M.; Hirano, S.; et al. Increased expression of phosphatidylcholine (16:0/18:1) and (16:0/18:2) in thyroid papillary cancer. PLoS ONE 2012, 7.
150. Guo, S.; Qiu, L.; Wang, Y.; Qin, X.; Liu, H.; He, M.; Zhang, Y.; Li, Z.; Chen, X. Tissue imaging and serum lipidomic profiling for screening potential biomarkers of thyroid tumors by matrix-assisted laser desorption/ionization-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. Anal. Bioanal. Chem. 2014, 406, 4357–4370.
151. Zhang, J.; Feider, C.L.; Nagi, C.; Yu, W.; Carter, S.A.; Suliburk, J.; Cao, H.S.T.; Eberlin, L.S. Detection of metastatic breast and thyroid cancer in lymph nodes by desorption electrospray sionisation mass spectrometry imaging. J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2017, 28, 1166–1174.
152. Wojakowska, A.; Cole, L.M.; Chekan, M.; Bednarczyk, K.; Maksymiak, M.; Oczko-Wojciechowska, M.; Jarzab, B.; Clench, M.R.; Polanska, J.; Pietrowska, M.; et al. Discrimination of papillary thyroid cancer from non-cancerous thyroid tissue based on lipid profiling by mass spectrometry imaging. Endokrynol. Pol. 2018, 69, 2–8.
153. Chen, M.; Shen, M.; Li, Y.; Liu, C.; Zhou, K.; Hu, W.; Xu, B.; Xia, Y.; Tang, W. GC-MS-based metabolomic analysis of human papillary thyroid carcinoma tissue. Int. J. Mol. Med. 2015, 36, 1607–1614.
154. Shang, X.; Zhong, X.; Tian, X. Metabolomics of papillary thyroid carcinoma tissues: Potential biomarkers for diagnosis and promising targets for therapy. Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med. 2016, 37, 11163–11175.
155. Abooshahab, R.; Hooshmand, K.; Razavi, S.A.; Gholami, M.; Sanoie, M.; Hedayati, M. Plasma Metabolic Profiling of Human Thyroid Nodules by Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)-Based Untargeted Metabolomics. Front. Cell Dev. Biol. 2020, 8, 385.

156. Zhao, W.-X.; Wang, B.; Zhang, L.-Y.; Yan, S.-Y.; Yang, Y.-H. Analysis on the metabolite composition of serum samples from patients with papillary thyroid carcinoma using nuclear magnetic resonance. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015, 8, 18013.
157. Zhou, Q.; Zhang, L.Y.; Xie, C.; Zhang, M.L.; Wang, Y.J.; Liu, G.H. Metabolomics as a potential method for predicting thyroid malignancy in children and adolescents. Pediatr. Surg. Int. 2019.
158. La, S.; Cho, J.; Kim, J.-H.; Kim, K.-R. Capillary electrophoretic profiling and pattern recognition analysis of urinary nucleosides from thyroid cancer patients. Anal. Chim. Acta 2003, 486, 171–182.
159. Wojtowicz, W.; Zabek, A.; Deja, S.; Dawiskiba, T.; Pawelka, D.; Glod, M.; Balcerzak, W.; Mlynarz, P. Serum and urine (1)H NMR-based metabolomics in the diagnosis of selected thyroid diseases. Sci. Rep. 2017, 7, 9108.
160. Chen, J.; Hu, Q.; Hou, H.; Wang, S.; Zhang, Y.; Luo, Y.; Chen, H.; Deng, H.; Zhu, H.; Zhang, L.; et al. Metabolite analysis-aided diagnosis of papillary thyroid cancer. Endocr. Relat. Cancer 2019, 26, 829–841.
161. Huang, F.Q.; Li, J.; Jiang, L.; Wang, F.X.; Alolga, R.N.; Wang, M.J.; Min, W.J.; Ma, G.; Zhao, Y.J.; Wang, S.L.; et al. Serum-plasma matched metabolomics for comprehensive scharacterisation of benign thyroid nodule and papillary thyroid carcinoma. Int. J. Cancer 2019, 144, 868–876.
162. Lee, G.B.; Lee, J.C.; Moon, M.H. Plasma lipid profile comparison of five different cancers by nanoflow ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal. Chim. Acta 2019, 1063, 117–126.
163. Feng, J.; Zhao, F.; Sun, J.; Lin, B.; Zhao, L.; Liu, Y.; Jin, Y.; Li, S.; Li, A.; Wei, Y. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients. Int. J. Cancer 2019, 144, 2728–2745.
164. Consortium, E.P.; Birney, E.; Stamatoyannopoulos, J.A.; Dutta, A.; Guigo, R.; Gingeras, T.R.; Margulies, E.H.; Weng, Z.; Snyder, M.; Dermitzakis, E.T.; et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. Nature 2007, 447, 799–816
165. Dhuli, K.; Medori, M.C.; Donato, K.; Donato, K.; Maltese, P.E.; Tanzi, B.; Tezzele, S.; Mareso, C.; Miertus, J.; Generali, D.; et al. Omics sciences and precision medicine in thyroid cancer. Clin. Ther. 2023, 174, 11–20.
166. Bofill-De Ros, X.; Vang Orom, U.A. Recent progress in miRNA biogenesis and decay. RNA Biol. 2024, 21, 1–8.
167. Finkelstein, S.D.; Sistrunk, J.W.; Malchoff, C.; Thompson, D.V.; Kumar, G.; Timmaraju, V.A.; Repko, B.; Mireskandari, A.; Evoy-Goodman, L.A.; Massoll, N.A.; et al. A Retrospective Evaluation of the Diagnostic Performance of an Interdependent Pairwise MicroRNA Expression Analysis with a Mutation Panel in Indeterminate Thyroid Nodules. Thyroid 2022, 32, 1362–1371.
168. Labourier, E.; Fahey, T.J., 3rd. Preoperative molecular testing in thyroid nodules with Bethesda VI cytology: Clinical experience and review of the literature. Diagn. Cytopathol. 2021, 49, E175–E180.
169. Santos, M.T.; Rodrigues, B.M.; Shizukuda, S.; Oliveira, A.F.; Oliveira, M.; Figueiredo, D.L.A.; Melo, G.M.; Silva, R.A.; Fainstein, C.; Dos Reis, G.F.; et al. Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: A real-world, prospective and multicentre validation study. EBioMedicine 2022, 82, 104137.

170. Rogucki, M.; Sidorkiewicz, I.; Niemira, M.; Dzieciol, J.B.; Buczynska, A.; Adamska, A.; Siewko, K.; Kosciuszko, M.; Maliszewska, K.; Wojcicka, A.; et al. Expression Profile and Diagnostic Significance of MicroRNAs in Papillary Thyroid Cancer. Cancers 2022, 14, 2679.
171. Ricarte-Filho, J.C.; Casado-Medrano, V.; Reichenberger, E.; Spangler, Z.; Scheerer, M.; Isaza, A.; Baran, J.; Patel, T.; MacFarland, S.P.; Brodeur, G.M.; et al. DICER1 RNase IIIb domain mutations trigger widespread miRNA dysregulation and MAPK activation in pediatric thyroid cancer. Front. Endocrinol. 2023, 14, 1083382.
172. Dhuli, K.; Medori, M.C.; Donato, K.; Donato, K.; Maltese, P.E.; Tanzi, B.; Tezzele, S.; Mareso, C.; Miertus, J.; Generali, D.; et al. Omics sciences and precision medicine in thyroid cancer. Clin. Ther. 2023, 174, 11–20
173. Zhang, W.; Zhang, H.; Zhao, X. circ_0005273 promotes thyroid carcinoma progression by SOX2 expression. Endocr. Relat. Cancer 2020, 27, 11–21. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
174. Lu, W.; Xu, Y.; Xu, J.; Wang, Z.; Ye, G. Identification of differential expressed lncRNAs in human thyroid cancer by a genome-wide analyses. Cancer Med. 2018, 7, 3935–3944. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
175. Jendrzejewski, J.; He, H.; Radomska, H.S.; Li, W.; Tomsic, J.; Liyanarachchi, S.; Davuluri, R.V.; Nagy, R.; de la Chapelle, A. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109, 8646–8651. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
176. Islam, F.; Zhou, Y.; Lam, A.K. Long Non-Coding RNAs Profiling Using Microarray in Papillary Thyroid Carcinoma. Methods Mol. Biol. 2022, 2534, 135–148.
177. Chen, X.; Jin, J.; Zheng, L.; Sheng, Y.; Sun, J. Correlations of HOTAIR expression with pathological stage, CT characteristics and prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma. J. BUON 2021, 26, 259–265.
178. Malakoti, F.; Targhazeh, N.; Karimzadeh, H.; Mohammadi, E.; Asadi, M.; Asemi, Z.; Alemi, F. Multiple function of lncRNA MALAT1 in cancer occurrence and progression. Chem. Biol. Drug Des. 2023, 101, 1113–1137.
179. Gou, L.; Zou, H.; Li, B. Long noncoding RNA MALAT1 knockdown inhibits progression of anaplastic thyroid carcinoma by regulating miR-200a-3p/FOXA1. Cancer Biol. Ther. 2019, 20, 1355–1365.
180. Ghasemian, M.; Poodineh, J. A review on the biological roles of LncRNA PTCSC3 in cancerous and non-cancerous disorders. Cancer Cell Int. 2023, 23, 184.
181. Fan, M.; Li, X.; Jiang, W.; Huang, Y.; Li, J.; Wang, Z. A long non-coding RNA, PTCSC3, as a tumor suppressor and a target of miRNAs in thyroid cancer cells. Exp. Ther. Med. 2013, 5, 1143–1146.
182. Chocron, E.S.; Munkacsy, E.; Pickering, A.M. Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age-associated disease. Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2019, 1865, 285–297.
183. Picard, M.; Wallace, D.C.; Burelle, Y. The rise of mitochondria in medicine. Mitochondrion 2016, 30, 105–116.
184. Soltys, D.T.; Pereira, C.P.M.; Rowies, F.T.; Farfel, J.M.; Grinberg, L.T.; Suemoto, C.K.; Leite, R.E.P.; Rodriguez, R.D.; Ericson, N.G.; Bielas, J.H.; et al. Lower mitochondrial DNA content but not increased mutagenesis associates with decreased base excision repair activity in brains of AD subjects. Neurobiol. Aging 2019, 73, 161–170.

185. Busch, K.B.; Kowald, A.; Spelbrink, J.N. Quality matters: How does mitochondrial network dynamics and quality control impact on mtDNA integrity? Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2014, 369, 20130442.
186. Medeiros, T.C.; Graef, M. Autophagy determines mtDNA copy number dynamics during starvation. Autophagy 2019, 15, 178–179
187. Ahlqvist, K.J.; Leoncini, S.; Pecorelli, A.; Wortmann, S.B.; Ahola, S.; Forsstrom, S.; Guerranti, R.; De Felice, C.; Smeitink, J.; Ciccoli, L.; et al. MtDNA mutagenesis impairs elimination of mitochondria during erythroid maturation leading to enhanced erythrocyte destruction. Nat. Commun. 2015, 6, 6494.
188. Liao, L.M.; Baccarelli, A.; Shu, X.O.; Gao, Y.T.; Ji, B.T.; Yang, G.; Li, H.L.; Hoxha, M.; Dioni, L.; Rothman, N.; et al. Mitochondrial DNA copy number and risk of gastric cancer: A report from the Shanghai Women's Health Study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2011, 20, 1944–1949.
189. Sun, X.; Zhan, L.; Chen, Y.; Wang, G.; He, L.; Wang, Q.; Zhou, F.; Yang, F.; Wu, J.; Wu, Y.; et al. Increased mtDNA copy number promotes cancer progression by enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation in microsatellite-stable colorectal cancer. Signal Transduct. Target. Ther. 2018, 3, 8.
190. Mambo, E.; Chatterjee, A.; Xing, M.; Tallini, G.; Haugen, B.R.; Yeung, S.C.; Sukumar, S.; Sidransky, D. Tumor-specific changes in mtDNA content in human cancer. Int. J. Cancer 2005, 116, 920–924.
191. Tsybrovskyy, O.; De Luise, M.; de Biase, D.; Caporali, L.; Fiorini, C.; Gasparre, G.; Carelli, V.; Hackl, D.; Imamovic, L.; Haim, S.; et al. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant shares accumulation of mitochondria, mitochondrial DNA mutations, and loss of oxidative phosphorylation complex I integrity with oncocytic tumors. J. Pathol. Clin. Res. 2022, 8, 155–168.
192. Rogounovitch, T.; Saenko, V.; Yamashita, S. Mitochondrial DNA and human thyroid diseases. Endocr. J. 2004, 51, 265–277.
193. Bulgakova, O.; Kussainova, A.; Kakabayev, A.; Aripova, A.; Baikenova, G.; Izzotti, A.; Bersimbaev, R. The level of free-circulating mtDNA in patients with radon-induced lung cancer. Environ. Res. 2022, 207, 112215.
194. Meddeb, R.; Dache, Z.A.A.; Thezenas, S.; Otandault, A.; Tanos, R.; Pastor, B.; Sanchez, C.; Azzi, J.; Tousch, G.; Azan, S.; et al. Quantifying circulating cell-free DNA in humans. Sci. Rep. 2019, 9, 5220.
195. Ellinger, J.; Albers, P.; Muller, S.C.; von Ruecker, A.; Bastian, P.J. Circulating mitochondrial DNA in the serum of patients with testicular germ cell cancer as a novel noninvasive diagnostic biomarker. BJU Int. 2009, 104, 48–52.
196. Reznik, E.; Miller, M.L.; Senbabaoglu, Y.; Riaz, N.; Sarungbam, J.; Tickoo, S.K.; Al-Ahmadie, H.A.; Lee, W.; Seshan, V.E.; Hakimi, A.A.; et al. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. eLife 2016, 5, e10769.
197. Vara-Perez, M.; Felipe-Abrio, B.; Agostinis, P. Mitophagy in Cancer: A Tale of Adaptation. Cells 2019, 8, 493.
198. Bassnett, S. Lens organelle degradation. Exp. Eye Res. 2002, 74, 1–6.
199. Pei, S.; Minhajuddin, M.; Adane, B.; Khan, N.; Stevens, B.M.; Mack, S.C.; Lai, S.; Rich, J.N.; Inguva, A.; Shannon, K.M.; et al. AMPK/FIS1-Mediated Mitophagy Is Required for Self-Renewal of Human AML Stem Cells. Cell Stem Cell 2018, 23, 86–100.e106.
200. Kimmelman, A.C.; White, E. Autophagy and Tumor Metabolism. Cell Metab. 2017, 25, 1037–1043.

201. Nissou, M.F.; El Atifi, M.; Guttin, A.; Godfraind, C.; Salon, C.; Garcion, E.; van der Sanden, B.; Issartel, J.P.; Berger, F.; Wion, D. Hypoxia-induced expression of VE-cadherin and filamin B in glioma cell cultures and pseudopalisade structures. J. Neurooncol. 2013, 113, 239–249.
202. Lee, M.J.; Kim, J.Y.; Suk, K.; Park, J.H. Identification of the hypoxia-inducible factor 1 alpha-responsive HGTD-P gene as a mediator in the mitochondrial apoptotic pathway. Mol. Cell Biol. 2004, 24, 3918–3927.
203. Toustrup, K.; Sorensen, B.S.; Nordsmark, M.; Busk, M.; Wiuf, C.; Alsner, J.; Overgaard, J. Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. Cancer Res. 2011, 71, 5923–5931
204. Tang, B.; Qu, Y.; Zhao, F.; Mao, M.; Tang, J.; Li, X.; Ferriero, D.; Mu, D. In vitro effects of hypoxia-inducible factor 1alpha on the biological characteristics of the SiHa uterine cervix cancer cell line. Int. J. Gynecol. Cancer 2009, 19, 898–904.
205. Cho, Y.E.; Kim, J.Y.; Kim, Y.J.; Kim, Y.W.; Lee, S.; Park, J.H. Expression and clinicopathological significance of human growth and transformation-dependent protein (HGTD-P) in uterine cervical cancer. Histopathology 2010, 57, 479–482.
206. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009; 19: 1167-1214.
207. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. Ann Surg. 2011; 254: 653-660.
208. Mazeh H, Chen H. Advances in surgical therapy for thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7: 581-588.
209. 4 Udelsman R, Chen H. The current management of thyroid cancer. Adv Surg. 1999; 33: 1-27.
210. Zarebczan B, Chen H. Multi-targeted approach in the treatment of thyroid cancer. Minerva Chir. 2010; 65: 59-69.
211. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. Ann Surg Oncol. 1997; 4: 328-333.
212. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med. 1981; 70: 511-518.
213. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994; 97: 418-428.
214. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009; 19: 1167-1214.
215. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006; 16: 109-142.
216. Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. Ann Surg. 2003; 237: 399-407.

217. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 313-319.
218. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. Ann Surg. 2007; 245: 604-610.
219. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2009; 19: 683-689.
220. Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer. Oncologist. 2010; 15: 1285-1293.
221. Zarebczan B, Mohanty D, Chen H. A comparison of the LigaSure and harmonic scalpel in thyroid surgery: a single institution review. Ann Surg Oncol. 2011; 18: 214-218.
222. Musunuru S, Schaefer S, Chen H. The use of the Ligasure for hemostasis during thyroid lobectomy. Am J Surg. 2008; 195: 382-384; discussion 384-385.
223. Holt GR, McMurray GT, Joseph DJ. Recurrent laryngeal nerve injury following thyroid operations. Surg Gynecol Obstet. 1977; 144: 567-570.
224. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. Surgery. 2004; 136: 1310-1322.
225. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. Thyroid. 2000; 10: 767-778.
226. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 3668-3676.
227. Ma C, Xie J, Liu W, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11): CD008302.
228. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008; 22: 989-1007.
229. Chow SM, Law SC, Au SK, et al. Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. Head Neck. 2002; 24: 670-677.
230. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 3668-3676.
231. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al; National Comprehensive Cancer Network. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8: 1228-1274.
232. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 504-515.
233. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. Cancer. 2011; 117: 4439-4446.

234. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann Med. 2002; 34: 554-564.
235. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al; National Comprehensive Cancer Network. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8: 1228-1274.
236. Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Semin Surg Oncol. 1999; 16: 42-49.
237. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. Cancer. 1994; 74: 1348-1354.
238. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer. 1985; 56: 2155-2160.
239. Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. Cancer Treat Rep. 1986; 70: 405-407.
240. Haugen BR, Kane MA. Approach to the thyroid cancer patient with extracervical metastases. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 987-993.
241. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 6373-6379.
242. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev. 2004; 25: 581-611.
243. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008; **26**: 4708-4713.
244. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. N Engl J Med (2016) 375(23):2307. doi: 10.1056/NEJMra1501993
245. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet (9940) 2014:319–28:384. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9
246. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med (2015) 372(7):621–30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470
247. Zhou L, Liu XD, Sun M, Zhang X, German P, Bai S, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene (2016) 35(21):2687–97. doi: 10.1038/onc.2015.343
248. Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, Wong A, Esparza CO, Plumlee PA, et al. HGF/c-met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. Cancer Res (2010) 70(24):10090–100. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0489
249. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, Jarzab B, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer (2022) 128(24):4203–12. doi: 10.1002/cncr.34493

250. Giani C, Valerio L, Bongiovanni A, Durante C, Grani G, Ibrahim T, et al. Safety and quality-of-Life data from an Italian expanded access program of lenvatinib for treatment of thyroid cancer. Thyroid (2021) 31(2):224–32. doi: 10.1089/thy.2020.0276
251. Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF(V600E) mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol h. J Clin Oncol (2020) 38(33):3895–904. doi: 10.1200/JCO.20.00762
252. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. Nat Rev Clin Oncol (2018) 15(3):151–67. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.175
253. Subbiah V, Cote GJ. Advances in targeting RET-dependent cancers. Cancer Discovery (2020) 10(4):498–505. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1116
254. Ibiza S, Garcia-Cassani B, Ribeiro H, Carvalho T, Almeida L, Marques R, et al. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence. Nature (2016) 535(7612):440–3. doi: 10.1038/nature18644
255. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med (2020) 383(9):825–35. doi: 10.1056/NEJMoa2005651
256. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. Lancet Diabetes Endocrinol (2021) 9(8):491–501. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0
257. Mansfield AS, Subbiah V, Schuler MH, Zhu VW, Hadoux J, Brose MS, et al. Pralsetinib in patients (pts) with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (TC): updated data from the ARROW trial. J Clin Oncol (2022) 40(16_suppl):6080. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6080
258. Fares CM, Van Allen EM, Drake CG, Allison JP, Hu-Lieskovan S. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? Am Soc Clin Oncol Educ Book (2019) 39:147–64. doi: 10.1200/EDBK_240837
259. 95. Moretti S, Menicali E, Nucci N, Guzzetti M, Morelli S, Puxeddu E. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE immunotherapy of advanced thyroid cancer: from bench to bedside. Eur J Endocrinol (2020) 183(2):R41–55. doi: 10.1530/EJE-20-0283
260. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, LoPresti JS, Epstein AL. MHC class I loss is a frequent mechanism of immune escape in papillary thyroid cancer that is reversed by interferon and selumetinib treatment in vitro. Clin Cancer Res (2014) 20(23):6034–44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0879
261. Severson JJ, Serracino HS, Mateescu V, Raeburn CD, McIntyre RC Jr., Sams SB, et al. PD-1+Tim-3+ CD8+ T lymphocytes display varied degrees of functional exhaustion in patients with regionally metastatic differentiated thyroid cancer. Cancer Immunol Res (2015) 3(6):620–30. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0201
262. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, Aggarwal RR, Lin CC, Prawira A, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. BMC Cancer. (2019) 19(1):196. doi: 10.1186/s12885-019-5380-3

263. Haugen B, French J, Worden FP, Konda B, Sherman EJ, Dadu R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab combination therapy in patients with radioiodine-refractory (RAIR), progressive differentiated thyroid cancer (DTC): results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. J Clin Oncol (2020) 38(15_suppl):6512. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6512
264. Fares CM, Van Allen EM, Drake CG, Allison JP, Hu-Lieskovan S. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? Am Soc Clin Oncol Educ Book (2019) 39:147–64. doi: 10.1200/EDBK_240837
265. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med (2021) 384(9):829–41. doi: 10.1056/NEJMoa2026982
266. Taylor M DG, Thein K, Larlot Y, Khan S, Goldschmidt J, Lebellec L, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab as first line thrapy in patients with radioaiodine-refractory differentiated thyroid: results from cohort of 18 of the phase 1B COSMIC-21 study. Thyroid (2022) 32(S1).
267. Moretti S, Menicali E, Nucci N, Guzzetti M, Morelli S, Puxeddu E. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE immunotherapy of advanced thyroid cancer: from bench to bedside. Eur J Endocrinol (2020) 183(2):R41–55. doi: 10.1530/EJE-20-0283
268. Lorch JH, Barletta JA, Nehs M, Uppaluri R, Alexander EK, Haddad RI, et al. A phase II study of nivolumab (N) plus ipilimumab (I) in radioidine refractory differentiated thyroid cancer (RAIR DTC) with exploratory cohorts in anaplastic (ATC) and medullary thyroid cancer (MTC). J Clin Oncol (2020) 38(15_suppl):6513. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6513