

Rizikové faktory vzniku karcinomu štítné žlázy

Dana Nováková, Martin Křenek, Květuše Vošmiková, Petr Vlček

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Vlček, CSc.

Souhrn

Karcinom štítné žlázy patří celosvětově k nádorům s nejrychleji rostoucí incidencí. Velký vzestup počtu nových onemocnění je zaznamenán hlavně u diferencovaných papilárních karcinomů štítné žlázy. V České republice je zdokumentováno, že výskyt rakoviny štítné žlázy neustále roste, od roku 1980 se zvýšil 4krát. Jde o vyšší výskyt než ve většině ostatních evropských zemí, zároveň se řadíme mezi země s průměrnou a klesající úmrtností na toto onemocnění. Náš přehled uvádí přehled dosud známých rizikových faktorů, které se mohou podílet na vzniku a vzestupu karcinomů štítné žlázy.

Klíčová slova: diferenciováný karcinom štítné žlázy – incidence – mikrokarcinom – nízkorizikový karcinom – rizikové faktory

Risk factors of thyroid carcinoma

Summary

Thyroid cancer is one of the world's fastest growing tumor incidences. The number of new cases has particularly increased in differentiated papillary thyroid carcinoma. In the Czech Republic it is documented that the incidence of thyroid cancer continues to grow, since 1980 has increased four times. The Czech Republic has a higher incidence than most other European countries and at the same time is a country with average and declining mortality from this disease. This review summarizes the known risk factors that may contribute to the formation and rise of thyroid carcinomas.

Key words: differentiated thyroid carcinoma – incidence – low risk carcinoma – microcarcinoma – risk factors

Úvod

Karcinom štítné žlázy je nejčastější endokrinní malignita, představuje asi 1–1,5 % všech zhoubných nádorů, u žen se jedná o 5. nejčastější nádor [26]. Jde o jeden z mála nádorů, u kterého je v posledních letech dokumentován velký nárůst incidence, a to jak v Evropě, tak i v ostatních částech světa. Dochází hlavně k nárůstu diferencovaných karcinomů štítné žlázy (differentiated thyroid carcinoma – DTC), které představují asi 90 %. Diferencované nádory štítné žlázy zahrnují papilární karcinom a folikulární karcinom. Nárůst incidence se týká hlavně mikrokarcinomů, nádorů velikosti do 10 mm, a nízkorizikových karcinomů, velikosti do 20 mm. V současné době je DTC považován za nádor s nejrychleji rostoucí incidencí [16]. V nárůstu incidence zaujímá 4. místo (ještě v roce 1990 se umístil jako 14.), patří mezi nejrozšířenější typ tumorů. Tento nárůst incidence se zdá být tak stabilní, že se dá předpokládat, že DTC se od roku 2019 stane 3. nejčastější rakovinou u žen všech věkových kategorií.

V České republice je zdokumentováno, že výskyt rakoviny štítné žlázy neustále roste. Od začátku roku 1980 se zvýšil 4krát. Jde o vyšší výskyt než ve většině ostatních

evropských zemí, zároveň se řadíme mezi země s průměrnou a klesající úmrtností na toto onemocnění. [22]. Ondrušová et al publikovali v roce 2014 o incidenci karcinomů štítné žlázy na Slovensku [25].

V odborných článcích probíhá diskuse, zda je výrazný nárůst incidence karcinomu štítné žlázy způsoben zvýšenou intenzitou vyšetřování štítné žlázy, nebo zda se jedná o skutečný nárůst tohoto onemocnění.

Někteří odborníci se domnívají, že zvýšený počet nových karcinomů je ve vztahu k zvýšené diagnostické intenzitě [12] a častějšímu využívání citlivých diagnostických postupů včetně ultrasonografického vyšetření (USG). Co se týká štítné žlázy, USG a cytologická vyšetření pomáhají zjistit malé asymptomatické nádory štítné žlázy. Použití USG umožňuje zejména detekci malých uzlíků ve štítné žláze. Pouze 40 % uzlů štítné žlázy menších než 1,5 cm v maximálním průměru je objeveno při fyzikálním vyšetření.

Jiní odborníci se domnívají, že jde o skutečný nárůst, vzhledem k prostředí a změnám životního stylu. Jaké jsou argumenty ve prospěch skutečného zvýšení incidence karcinomů štítné žlázy? Jestli je zlepšené vyhledávání jedinou příčinou zvýšení malých nádorů,

v raném stadiu, mělo by být doprovázeno postupným poklesem větších a pokročilejších nádorů. K nárůstu však dochází u všech velikostí nádoru a fází, což naznačuje, že zvýšená detekce není jedinou příčinou. K nárůstu rakoviny štítné žlázy dochází také téměř výhradně u papilárních nádorů, zatímco pokud by byl nárůst dán lepší detekcí, narůstaly by i ostatní histologické typy karcinomů štítné žlázy [1].

Rizikové faktory, které se mohou podílet na zvýšení incidence rakoviny štítné žlázy

Marcelllo et al ve své publikaci *Vliv prostředí na vývoj nádorů štítné žlázy: nový odhad* píší, že ačkoliv jsme nepochybně pochopili biologii a molekulární dráhy základní karcinogeneze štítné žlázy, udělali jsme malé pokroky v identifikaci rizikových faktorů pro vznik DTC. Naše znalosti o rizikových faktorech jsou velmi podobné tomu, co jsme věděli před 30–40 lety [23]. Kromě ionizujícího ozáření, nejvíce zdokumentovaným rizikovým faktorem pro DTC, je zkoumána role dalších faktorů včetně stravovacích návyků, kouření tabáku, života ve vulkanických oblastech, cizorodých látek a zapojení virů do karcinogeneze štítné žlázy. Vzhledem k nárůstu nových karcinomů je problematika stratifikace rizika nemoci podle rizikových faktorů v současné době hodně aktuální. Řada autorů se věnuje ve svých článcích jednotlivým rizikovým faktorům.

Faktory zevního prostředí Expozice ionizujícímu záření (radiace)

Nejlépe probádaným rizikovým faktorem je ionizující záření, které zvyšuje riziko malignity štítné žlázy od 5 do 50 % [29,30]. Štítná žláza může být ozářena více než jiné tkáně, a to vzhledem k umístění v těle a pro svoji schopnost vylučovat jód. Zevní záření (RTG a γ záření) stejně jako i působení radioaktivního jódu (inhalací nebo požitím) mohou zvýšit riziko vzniku rakoviny štítné žlázy. Za zvýšenou dávku radiace je zodpovědný i narůstající počet RTG vyšetření. Mettler et al uvádějí, že během posledních 25 let se v USA efektivní dávka záření zdvojnásobila (z přibližně 3 mSv/rok v roce 1980 na 6 mSv/rok v roce 2006) [24]. Rizikem jsou hlavně vyšetření v oblasti hlavy a krku. Byl pozorován zvýšený výskyt nádorů štítné žlázy u dětí léčených zevním zářením pro různá benigní onemocnění hlavy a krku (thymus). V mladém věku je štítná žláza velmi radiosenzitivní. Jak je zdokumentováno, po Černobylské havárii došlo u dětí v ohrožené oblasti k velkému nárůstu rakoviny štítné žlázy, a to hlavně papilárního karcinomu. Nejen po havárii v Černobylu v roce 1986 byly podány solidní důkazy o účincích záření na organizmus [34]. Tyto účinky byly popsány již dříve po explozi atomové bomby v Japonsku v roce 1945 a po radioaktivní kontaminaci v důsledku jaderných pokusů na Marshallových ostrovech v roce 1954.

Příjem jódu

Příjem jódu může mít vliv na prevalenci onemocnění štítné žlázy a vzniku rakoviny štítné žlázy [33]. Nedo-

statek jódu způsobuje zvýšení tyreostimulačního hormonu (TSH), hlavního růstového faktoru pro folikulární buňky štítné žlázy. Je známo, že příjem jódu ovlivňuje vznik jednotlivých histologických typů rakoviny štítné žlázy. V oblastech s nedostatkem jódu je více folikulárních než papilárních karcinomů. V zemích, kde se naopak provádí jodová profylaxe, průměrné TSH v séru klesá a zvyšuje se poměr papilárního a folikulárního karcinomu [7,10]. Nicméně role příjmu jódu ve zvyšování incidence rakoviny štítné žlázy je stále předmětem diskusí.

Život ve vulkanické oblasti

Největší výskyt DTC na celém světě byl pozorován u lidí žijících v sopečných oblastech, jako je Island, Hawaii, Francouzská Polynésie, Nová Kaledonie a Sicílie. V roce 1970 pětiletá studie odhalila, že výskyt rakoviny štítné žlázy v Oahu a Hawaii, oblastech s největší incidencí DTC na světě u obou pohlaví, je způsobena přítomností aktivních sopek, které produkují hojně lávu. Tito autoři studovali i přítomnost karcinogenních látek v lávě [13]. V Itálii bylo prokázáno, že v okolí Etny je dvojnásobná incidence nádorů štítné žlázy, a to pouze papilárního histotypu. Do vody se dostávají složky z lávy, především těžké kovy [27].

Strava a životní styl

Zatímco role jódu jako rizikového faktoru pro karcinom štítné žlázy je známa, pokud jde o vliv různých druhů potravin na jeho vznik, dosavadní studie mají kontroverzní výsledky. V různých etnických skupinách mají dietní faktory odlišné role a jsou ovlivněny různými stravovacími návyky. Významnou roli v příjmu jódu mají potraviny bohaté na jód, ryby a korýši. Byla také zkoumána spotřeba potravin, které mají negativní vliv na štítnou žlázu, jako jsou např. brukvovité zeleniny. Byla u nich prokázána pozitivní asociace s rizikem vzniku karcinomu štítné žlázy. Byla vykázána pozitivní korelace s vysokou spotřebou některých druhů masa, jako je vepřové a drůbeží maso. Mléčné výrobky nevykazovaly žádnou významnou souvislost [6]. V roce 2014 byla publikována zajímavá studie z USA, autoři zjišťovali vliv venkovní teploty na vznik karcinomu štítné žlázy. Došli k závěru, že bydlení v chladném klimatu, v oblasti jako je Aljaška, zdvojnásobuje riziko vzniku karcinomu štítné žlázy ve srovnání s teplejšími oblastmi jako je Texas [20].

Kouření

Kouření tabáku je dobře známý rizikový faktor pro mnoho typů rakoviny, ale jeho role v etiogenezi karcinomu štítné žlázy je sporná. Tabákový kouř obsahuje směs více než 7 000 chemikálií, z nich jsou stovky chemických látek toxické a přibližně 70 může vyvolat rakovinu (Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí – Centers for Disease Control and Prevention) [5]. I když se některé studie snažily zjistit vztah mezi kouřením a DTC, jejich výsledky jsou spíše rozporuplné a matoucí. Ačkoliv novější studie s velkými počty účastníků ukázaly inverzní korelaci mezi DTC a konzumací tabáku,

stále nejsou jasné důsledky mnoha toxických látek nalezených v cigaretovém kouři na vznik DTC.

Xenobiotika

Jako rizikové faktory jsou diskutovány i exogenní sloučeniny a chemické látky – xenobiotika, které interferují s biologickými funkcemi a narušují homeostázu lidského organismu. Tyto látky mohou pocházet z přírodních zdrojů (rostliny a bakterie), ale většina z nich je odvozena z lidské činnosti. Patří mezi ně polybromované difenylétery (PBDE), bisfenol A (BPA), retardéry hoření, pesticidy, repelenty nebo součásti tepelných izolací. Většinou jde o perzistentní organické znečišťující látky, které nejsou odbouratelné, proto se hromadí v životním prostředí. V rámci potravinového řetězce mohou být xenobiotika absorbována člověkem a volně žijícími zvířaty. Xenobiotika jsou schopná se vázat na receptory buněčné membrány, působí buď jako agonisté, nebo antagonisté ovlivňující receptorové ligandy a modulují expresi. Vysoký výskyt rakoviny štítné žlázy byl hlášen ve Španělsku u osob vystavených dlouhodobě chemikáliím, které mohou být důvodem pro zvýšení BRAF mutace a následně vyššího výskytu rakoviny štítné žlázy [35].

Viry

Viry jsou zodpovědné za téměř 20 % všech lidských malignit, ale jejich karcinogenní mechanismy se liší v závislosti na konkrétním viru, cílových buňkách a individuálním stavu jedince [2]. Viry způsobují genetické mutace cílových buněk a hostitelských faktorů. Mohou také modulovat různé biologické procesy, včetně proliferace a diferenciace buněk. V souvislosti s karcinomem štítné žlázy byly zkoumány herpetické viry, viry Epstein-Barr (EBV), cytomegaloviry a polyomaviry. I když byly nalezeny důkazy o přítomnosti herpetických virů v tkáních štítné žlázy, což ukazuje na účast těchto virů v nádorovém procesu ve štítné žláze, je stále nejasné, jaká je jejich role v karcinogenezi [31,33]. Pro vysvětlení vztahu virů a karcinomu štítné žlázy jsou nezbytné další studie.

Faktory vnitřního prostředí

Nodozity ve štítné žláze

Uzly ve štítné žláze jsou velmi častým nálezem u běžné populace, a přestože naprostá většina z nich je benigního původu, roste v současnosti i výskyt karcinomů [19]. Byla řešena otázka, zda se liší výskyt rakoviny štítné žlázy v štítné žláze s jedním uzlem proti polynodózní strumě. Prevalence malignity štítné žlázy s jedním uzlem se odhaduje na 5 % [15]. Nedávná metaanalýza podporuje závěr, že rakovina štítné žlázy je méně častá v terénu polynodózní strumy než ve štítné žláze s jedním solitárním uzlíkem, i když toto zjištění zřejmě platí zejména pro lokality mimo území Spojených států, kde jsou populace s nedostatkem jódu [4].

Rodinná anamnéza u nádorů štítné žlázy

V jedné studii ze Švédska bylo vyhodnoceno riziko rodinného výskytu jak u papilárních a folikulárních DTC,

ale i rizika dalších zhoubných nádorů v rodinách pacientů s DTC. Jednalo se o 999 pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy a 825 kontrol. Riziko rozvoje rakoviny štítné žlázy bylo u příbuzných prvního stupně 6krát vyšší než v kontrolní skupině. Nebylo pozorováno žádné zvýšené riziko rozvoje dalších malignit. Výsledky potvrdily zvýšené riziko rakoviny v rodinách pacientů s papilárním a folikulárním DTC [14].

Pozdější německá studie měla za cíl odhadnout celoživotní kumulativní riziko rakoviny štítné žlázy u nejbližších příbuzných pacientů s nonmedulárním karcinomem štítné žlázy (NMTC). V letech 1955–2009 sledovali u 11 206 pacientů s diagnózou NMTC populační kohortu 63 495 příbuzných prvního stupně. Vypočítávali standardizované poměry výskytu (SIRS) a našli zvýšené riziko u ženských příbuzných pacientů s PTC 2 %, což představuje 3násobný nárůst oproti běžné populaci, u dvojčat bylo pak 23násobné zvýšení rizika pro stejný typ papilárního karcinomu. Čím dříve byl pacient s PTC v rodině diagnostikován, tím vyšší bylo SIR u jeho/její mladší příbuzné. U příbuzných pacientů s PTC byla tendence k manifestaci rakoviny štítné žlázy ve stejném věku, kdy byl PTC diagnostikován u prvního pacienta. Potvrdili klinicky významné riziko karcinomu štítné žlázy pro rodinné příslušníky NMTC [9].

Metabolizmus

Tělesná hmotnost

Peterson et al publikovali přehlednou studii, ve které se zaměřili se na hodnocení indexu tělesné hmotnosti (BMI), stravy a reprodukčních faktorů v rozvoji karcinomu štítné žlázy a hodnotili 37 kontrolovaných studií. Mezi faktory, které sledovali, našli v analyzovaných datech nejjasnější pozitivní korelaci s BMI, a to i přes rozdíly v odhadech rizik. Většina prací podporovala malou, ale pozitivní asociaci pro BMI (rozměr odhadu rizika 1,1–2,3 u mužů a 1,0–7,4 u žen). Autoři se domnívají, že by tato informace mohla sloužit jako argument pro potřebnou prevenci tohoto onemocnění [28].

Inzulín

Inzulín stimuluje proliferaci buněk štítné žlázy. Přítomnost inzulínové rezistence (IR) je spojena s větším objemem štítné žlázy a se zvýšeným výskytem uzlů ve štítné žláze. Cílem studie Balkan et al [3] bylo zjistit přítomnost případného spojení mezi IR a rakovinou štítné žlázy. Porovnávali pacienty s diferencovaným karcinomem štítné žlázy a pacienty s uzlovou strumou. Obě skupiny byly srovnány z hlediska frekvence IR a podle odhadu hodnocení metabolického syndromu (MetS). Rozdíl mezi skupinami, pokud jde o frekvenci IR, BMI a některých z parametrů MetS, byl statisticky nevýznamný ($p > 0,05$). Analýza podskupin na základě velikosti nádoru neukázala významný rozdíl mezi pacienty s mikrokarcinomem (do 10 mm) a větším karcinomem (nad 10 mm), pokud jde o některý z parametrů studie ($p > 0,05$). Ani MetS ani IR nebyly významným rizikovým faktorem pro rakovinu štítné žlázy. IR není častější u pacientů s karcinomem štítné žlázy [3].

Thyreostimulační hormon

Vysoké hladiny thyreostimulačního hormonu (TSH) mohou být způsobeny neléčenou hypotyreózou nebo nedostatkem jódu. Nedostatek jódu způsobuje zvýšení TSH, hlavního růstového faktoru pro folikulární buňky štítné žlázy.

Vyšší hodnoty TSH, a to i v normálním rozmezí, jsou spojeny se zvýšeným rizikem karcinomu štítné žlázy. Bylo potvrzeno, že je přímý vztah mezi hladinami TSH a rizikem papilárního karcinomu štítné žlázy (PTC). Vztah mezi sérovou hladinou TSH a četností PTC byl ve studii Fjorda et al nezávislý na typu nódosity (solitární uzel proti polynodózní strumě) a nebyl závislý na věku. Autoři došli k závěru, že u pacientů s uzlovou strumou, kteří byli léčeni L-tyroxinem, který snížil hladinu sérového TSH, došlo i ke snížení manifestace PTC. Jednalo se o početnou skupinu 20 055 pacientů bez léčby a 7 859 pacientů léčených L-tyroxinem [11].

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy

Nejběžnější příčinou hypotyreózy v dospělosti je autoimunitní tyreoiditida, jejíž nejčastější formou je Hashimotova tyreoiditida. Výskyt tohoto onemocnění se v posledních desetiletích podstatně zvýšil, současně se více než zdvojnásobil i výskyt rakoviny štítné žlázy. Je autoimunitní tyreoiditida predispozicí pro rozvoj rakoviny štítné žlázy? Dosavadní studie měly rozporuplné výsledky. Někteří autoři zjistili, že papilární karcinom štítné žlázy je u pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou průměrně 2,8krát častější, s proměnlivým výskytem v rozmezí od 0,5 do 30 % [18].

Několik studií se zaměřilo na vztah současné Hashimotovy tyreoiditidy a klinického průběhu karcinomu štítné žlázy. Závěr většiny studií byl, že u pacientů se současnou tyreoiditidou je lepší prognóza průběhu karcinomu štítné žlázy [8,21].

Reprodukční faktory

V roce 2012 publikovali Kabat et al studii o reprodukčních faktorech, užívání hormonů a vzniku karcinomu štítné žlázy u postmenopauzálních žen. Nenašli důkazy, že by reprodukční nebo hormonální faktory byly ve vztahu k riziku vzniku rakoviny štítné žlázy [17].

Diferencovaný DTC je 4krát častější u žen než u mužů, proto je předpokládána úloha ženských hormonů v etiologii DTC. Tato hypotéza byla hodnocena i v rámci tzv. EPIC kohorty (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – EPIC). Mezi 345 157 ženami (průměrný věk 51 let) bylo následně v průměru za 11 let zjištěno 508 případů tyreoidálního karcinomu (TC). Poměry rizika (hazard ratio – HR) a 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) byly odhadnuty pomocí Coxových proporcíčních rizikových regresních modelů. Nebyly pozorovány žádné významné asociace mezi rizikem diferencovaného karcinomu štítné žlázy a počtem těhotenství, kojením, stavem menopauzy a věkem první menstruace a věkem menopauzy. Významný vztah byl nalezen s anamnézou neplodnosti (HR 1,70; 95 % CI 1,12–2,60), nedávným těho-

tenstvím (HR pro ≤ 5 vs > 5 let před počátkem sledování 3,87; 95 % CI 1,43–10,46), typem menopauzy (HR pro chirurgickou vs přirozenou menopauzu: 2,16; 95 % CI 1,41–3,31), orální kontracepcí (oral contraception – OC), používanou při počátku sledování (HR 0,48; 95 % CI 0,25–0,92) a trvání použití OC (HR pro ≥ 9 vs ≤ 1 rok: 0,66; 95 % CI: 0,50–0,89). Zvýšené riziko bylo také zjištěno při hormonální substituční terapii užívané při počátku sledování (HR = 1,30; 95 % CI 1,02–1,67), ale to nebylo významné po očištění o typ menopauzy (HR = 1,22; 95 % CI 0,95–1,57). Celkově výsledky této prezentace nepodporují silnou roli reprodukčních a menstruačních faktorů a užívání ženských hormonů v etiologii DTC. Některé sledované souvislosti mohou být reálné nebo mohou být způsobeny zvýšeným sledováním u žen, které měly problémy s neplodností, byly po nedávném těhotenství nebo podstoupily chirurgickou menopauzu [37].

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR, NT/11455–5.

Literatura

1. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH et al. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980–2009. *Thyroid* 2013; 23(8): 1015–1021.
2. Avanzi S, Alvisi G, Ripalti A. How virus persistence can initiate the tumorigenesis process. *World J Virol* 2013; 2(2): 102–109.
3. Balkan F, Onal ED, Usluogullari A et al. Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer? A case control study. *Endocrine* 2014; 45(1): 55–60.
4. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23(4): 449–455.
5. CDC 2010 Smoking and tobacco use. Chemical in Tobacco Smoke. Atlanta: CDC. Dostupné z WWW: <http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/chemicals_smoke/>.
6. Choi WJ, Kim J. Dietary factors and the risk of thyroid cancer: a review. *Clin Nutr Res* 2014; 3(2): 75–88.
7. Dijkstra B, Prichard RS, Lee A et al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci* 2007; 176(2): 87–90.
8. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D et al. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): 2409–2414.
9. Fallah M, Pukkala E, Tryggvadottir L et al. Risk of thyroid cancer in first-degree relatives of patients with non-medullary thyroid cancer by histology type and age at diagnosis: a joint study from five Nordic countries. *J Med Genet* 2013; 50(6): 373–382.
10. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11(5): 483–486.
11. Fiore E, Rago T, Provenzale MA et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1): 231–239.
12. Grodski S, Brown T, Sidhu S et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 2008; 144(6): 1038–1043.
13. Haber MH, Lipkovic P. Thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 1970; 25(5): 1224–1227.
14. Handkiewicz-Junak D, Banasik T, Kolosza Z et al. Risk of malignant tumors in first-degree relatives of patients with differentiated thyroid cancer – a hospital based study. *Neoplasma* 2006; 53(1): 67–72.
15. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1764–1771.

16. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. 2013 SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Dostupné z WWW: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010. Based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
17. Kabat GC, Kim MY, Wactawski-Wende J et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and risk of thyroid carcinoma in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012; 23(12): 2031–2040.
18. Konturek A, Barczyński M, Wierzbowski W et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(3): 389–394.
19. Krátký J, Vitková H, Bartáková J et al. Thyroid nodules: pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. *Physiol Res* 2014; 63(Suppl 2): S263–S275.
20. Lehrer S, Rosenzweig KE. Cold Climate Is a Risk Factor for Thyroid Cancer. *Clin Thyroidol* 2014; 26(10): 273–276.
21. Liu X, Zhu L, Cui D et al. Coexistence of Histologically Confirmed Hashimoto's Thyroiditis with Different Stages of Papillary Thyroid Carcinoma in a Consecutive Chinese Cohort. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 769294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/769294>>.
22. Lukas J, Drabek J, Lukas D et al. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157(3): 266–275.
23. Marcello MA, Malandrino P, Almeida JF et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(5): T235–T235.
24. Mettler jr. FA, Bhargavan M, Thomadsen BR et al. Nuclear medicine exposure in the United States, 2005–2007: preliminary results. *Semin Nucl Med* 2008; 38(5): 384–391.
25. Ondrusova M, Kajo K, Ondrus D. Changing patterns in thyroid cancer incidence and mortality in the Slovak Republic by histological type and age. *Int J Clin Oncol* 2014; 19(5): 805–813.
26. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013: 965212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>>.
27. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(22): 1575–1583.
28. Peterson E, De P, Nuttall R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e29177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029177>>.
29. Robbins J, Merino MJ, Boice jr. JD et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med* 1991; 115(2): 133–147.
30. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141(3): 259–277.
31. Tsai JH, Tsai CH, Cheng MH et al. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues. *J Med Virol* 2005; 75(2): 276–281.
32. Tung-Sun Huang, Jie-Jen Lee, Shih-Ping Cheng. No evidence of association between human cytomegalovirus infection and papillary thyroid cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-12-41>>.
33. Wang F, Wang Y, Wang L et al. Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biol* 2014; 35(11): 11375–11379.
34. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(7): 543–549.
35. Zafon C, Obiols G. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in papillary thyroid cancer. From the molecular bases to clinical practice. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(4): 176–186.
36. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. *Int J Cancer* 2015; 136(5): 1218–1227.

RNDr. Dana Nováková

✉ dana.novakova@fnmotol.cz

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK
a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 2. 2. 2015

Přijato po recenzi 7. 4. 2015