

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie a geografie se zaměřením na vzdělávání



Barbora Škarková

Příčiny v současné době zvýšeného výskytu karcinomů štítné žlázy
Causes currently increased incidence of thyroid carcinomas

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Iva Brynychová

Praha, 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 10. 5. 2017

Podpis

Poděkování:

Ráda bych tímto poděkovala školitelce mé bakalářské práce Mgr. Ivě Brynychové a RNDr. Daně Novákové za věnovaný čas, cenné rady, zkušenosti a pomoc při orientaci ve vědeckých materiálech.

Abstrakt

V současné době dochází k několikanásobnému nárůstu incidence karcinomů štítné žlázy, přičemž největší nárůst zaznamenává papilární karcinom štítné žlázy. Cílem práce je diskutovat faktory, které zvyšují riziko vzniku karcinomů štítné žlázy. Jediným potvrzeným rizikem je ionizující záření, které způsobilo největší incidenci v souvislosti s jadernými útoky a haváriemi jaderných elektráren. Mezi další faktory patří příjem jódu a vliv dusičnanů, které oba působí jakožto samostatné rizikové faktory a taktéž zesilují rizikový potenciál ionizujícího záření. Karcinomy štítné žlázy se vyskytují 3× častěji u žen, proto jsou také diskutovány rizikové faktory související s ženským pohlavím jako je estrogen, metody asistované reprodukce, těhotenství a hysterektomie. Hypotyreóza a Hashimotova tyreoiditida vykazují značnou souvislost s karcinomy štítné žlázy, naopak rozporuplnými faktory jsou rizikové složky životního stylu a výživy (např. kouření, brukvovitá zelenina, vysoký glykemický index a index tělesné hmotnosti). Vysoký výskyt karcinomů štítné žlázy byl nalezen v sopečných oblastech v souvislosti s účinky těžkých kovů obsažených v lávě. Vysoká incidence byla dále evidována v oblastech s nízkou průměrnou roční teplotou. Jednou z diskutovaných příčin nárůstu incidence karcinomů štítné žlázy je také zlepšená diagnostika tohoto onemocnění.

Klíčová slova

karcinomy štítné žlázy, ionizující záření, jód, estrogen, dusičnany, životní styl, strava

Abstract

The thyroid carcinoma incidence has currently multiplied and the largest increase was recorded for thyroid papillary carcinoma. The aim of this work is to discuss factors increasing the risk of thyroid carcinoma. The only confirmed risk of developing this form of carcinoma is ionizing radiation mostly in connection with nuclear attacks and nuclear power plants disasters. Other risk factors include iodine intake and the influence of nitrates, both of which act as separate risk factors and also as factors increasing the risk potential of ionizing radiation. Thyroid carcinoma occur 3 times more frequently in women, therefore the risk factors specific for females, such as estrogens, assisted reproduction methods, pregnancy and hysterectomy, are also discussed. Hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis have a significant association with thyroid carcinomas while controversial factors are risky elements of lifestyle and nutrition (eg smoking, cruciferous vegetables, high glycemic index and body weigh index). A high incidence of thyroid carcinomas was found in volcanic areas in connection with the effects of heavy metals contained in lava. Another high incidence was recorded in the areas with low average annual temperatures. One of the reasons for the increase in the incidence of thyroid carcinoma is also an improved diagnosis of this disease.

Keywords

thyroid carcinoma, ionizing radiation, iodine, estrogens, nitrates, lifestyle, diet

Seznam použitých zkratk

ART – metody asistované reprodukce

ATC – anaplastický karcinom štítné žlázy

BMI – index tělesné hmotnosti

BRAF gen – B-typ Raf gen

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DTC – diferencovaný karcinom štítné žlázy

FTC – folikulární karcinom štítné žlázy

GI – glykemický index

GL – glykemická zátěž

HT – Hashimotova tyreoiditida

IARC – Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny

IGF-I – inzulínu podobný růstový faktor

MTC – medulární karcinom štítné žlázy

NTRK1 proto-onkogen – neurotrophin tyrosinkinázový receptor proto-onkogen

PTC – papilární karcinom štítné žlázy

RET proto-onkogen – rearranged during transformation proto-onkogen

T₃ – trijodtyronin

T₄ – tetrajodtyronin (tyroxin)

TSH – tyreostimulační hormon hypofýzy

VEGF – růstový faktor cévního endotelu

WHO – Světová zdravotnická organizace

Obsah

1	Úvod	1
2	Anatomie a fyziologie štítné žlázy	2
2.1	Anatomie štítné žlázy	2
2.2	Fyziologie štítné žlázy.....	2
3	Karcinomy štítné žlázy	4
3.1	Incidence karcinomů štítné žlázy	4
4	Faktory zvyšující riziko vzniku karcinomů štítné žlázy.....	7
4.1	Genetické predispozice	7
4.2	Vliv ionizujícího záření.....	8
4.3	Vliv jódu.....	9
4.4	Dusičnany.....	10
4.5	Vliv pohlaví.....	11
4.5.1	Ženy	11
4.5.2	Muži	14
4.6	Věk	14
4.7	Vliv benigních onemocnění štítné žlázy	14
4.8	Životní styl a strava	15
4.8.1	Kouření.....	15
4.8.2	Glykemický index	16
4.8.3	Index tělesné hmotnosti	16
4.8.4	Strumigenní zelenina.....	17
4.8.5	Konzumace potravin bohatých nebo chudých na jód	17
4.8.6	Další potraviny	18
4.9	Život ve vulkanických oblastech.....	18
4.10	Nízká teplota.....	19
4.11	Viry.....	20
4.12	Mobilní telefony	20
5	Závěr.....	22
6	Seznam použité literatury	24

1 Úvod

Nádory štítné žlázy jsou sice obecně považovány za vzácnou chorobu, avšak v současnosti se jedná o zcela nejčastější karcinomy endokrinního systému (Sipos and Mazzaferri 2010). Nejedná se o homogenní skupinu, existují téměř neškodné karcinomy, ale také velice agresivní, často metastazující a usmrcující svého hostitele. Většina studií se zabývá právě papilárním karcinomem z důvodu jeho naprosto nejčastějšího výskytu. Proto se i následující kapitoly budou týkat, pokud nebude uvedeno jinak, hlavně příčin, které vedou k papilárnímu karcinomu. V posledním desetiletí lze pozorovat znepokojivý trend nárůstu těchto nádorů. Na tomto trendu má zajisté svůj podíl zlepšená diagnostika, avšak zvyšuje se incidence nejen tzv. mikrokarcinomů (tedy karcinomů o průměru do 20 mm), ale také větších nádorů (Aschebrook-Kilfoy et al. 2013).

Jediným potvrzeným faktorem, zvyšujícím riziko vzniku karcinomů štítné žlázy je ionizující záření v souvislosti s léčebným ozařováním, nebo spojené s radioaktivním spadem při jaderných událostech (Ron et al. 2012). Diskutováno je však mnoho dalších příčin, které nejsou klinicky ověřené, což ale neznamená, že s výhledem do budoucna se nemohou stát významnými. Patří mezi ně například různé prvky životního stylu a stravy (jako kouření, glykemický index, index tělesné hmotnosti, strumigenní zelenina, jód), ale také složky životního prostředí (jako dusičnany, vulkanické oblasti, teplota prostředí).

Cílem této práce je formou literární rešerše shrnout možné i teoretické příčiny karcinomů štítné žlázy a posoudit význam těchto příčin v současné době. První část práce je ve stručnosti věnována anatomii a fyziologii štítné žlázy, typům karcinomů štítné žlázy a jejich incidenci. Druhá část práce již diskutuje samotné faktory zvyšující riziko karcinomů štítné žlázy.

2 Anatomie a fyziologie štítné žlázy

2.1 Anatomie štítné žlázy

Štítná žláza (*Glandula thyroidea*) je žláza s vnitřní sekrecí. Je uložena na krku v úrovni obratlů C₅ – Th₁ (Límanová 2006). Žláza má tvar písmene H, v některých případech i písmene U nebo V, záleží na poloze uložení dvou jejích laloků – *lobus dexter* a *lobus sinister*. Tyto laloky jsou uloženy na bocích hrtanu a zároveň na horní části průdušnice. Laloky jsou dále spojeny příčným můstkem – *isthmus glandulae thyroideae*, který vyběhá kranálně v pruh *lobus pyramidalis*. Ke štítné žláze jsou dále přiloženy příštítné žlázy a to konkrétně k zadním plochám obou laloků. Příštítné žlázy jsou často do laloků zanořeny.

Délka laloků je za normálních okolností 5 – 8 cm a jejich šířka je 2 – 4 cm. Co se týče tloušťky laloků, měla by se pohybovat okolo 1,5 – 2,5 cm, *isthmus glandulae thyroideae* by měl dosahovat délky a šířky asi 1,5 cm, jeho tloušťka by měla být okolo 0,5 cm. Je nutno zmínit, že velikost štítné žlázy je závislá na pohlaví, u dospělých žen je větší než u dospělých mužů (Čihák 2002).

Hmotnost štítné žlázy je taktéž velmi variabilní proměnná. Běžně se pohybuje okolo 30 – 40 g, ale fyziologickou normou je rozmezí 20 – 60 g (Čihák 2002).

2.2 Fyziologie štítné žlázy

Štítná žláza je prostoupena vazivovými septy, rozdělujícími žlázu na lalůčky (*lobuli*), které se dále skládají z drobných útvarů – váčků (*folliculi*). *Folliculi* jsou tedy malé uzavřené váčky kulovitého tvaru. Jejich největší rozměr by měl být do velikosti 0,9 mm v průměru (Límanová 2006). Stěna těchto váčků je tvořena jednovrstevným epitelem. Nejdůležitější funkci má koloid, což je viskózní tekutina, kterou produkují buňky *folliculů*. Folikulární buňky produkují thyroglobulin a zároveň svou činností zabezpečují to, že se na něj aktivně navazuje jod. Thyroglobulin je glykoprotein, který obsahuje nejdůležitější hormony štítné žlázy. Celý mechanismus funguje tak, že jod je pomocí folikulárních buněk přijímán z krevního řečiště ve formě jodidů. Jodidy se následně spojí s aminokyselinou tyrosinem za vzniku monojodtyrosinu a dijodtyrosinu. Monojodtyrosin a dijodtyrosin dávají po navázání se na thyroglobulin vzniknout již hotovým a účinným hormonům štítné žlázy – dijodthyroninu, trijodthyroninu (T₃) a tetrajodthyroninu neboli thyroxinu (T₄) (Čihák 2002).

Podstatnou roli ve funkci štítné žlázy hraje thyrostimulační hormon hypofýzy – thyrotropin (TSH). Jak vyplývá z jeho názvu, při nedostatku hormonů štítné žlázy v krvi TSH stimuluje jejich produkci (Čihák 2002).

Klíčovou roli, má pro správnou funkci štítné žlázy jód. Jeho nedostatek (<50 µg denně), způsobuje nízkou tvorbu hormonů štítné žlázy a zároveň podněcuje vznik strumy neboli zbytněné štítné žlázy. Příjem jódu je tedy pro správnou funkci štítné žlázy klíčový (Límanová 2006).

Důležité je také zmínit funkci parafolikulárních buněk takzvaných C – buněk. Nacházejí se na zevních okrajích folliculů. Tyto buňky produkují formou sekrečních granul hormon kalcitonin, který je známý tím, že snižuje hladinu vápníku v krvi a dále podporuje jeho správné ukládání do kostí. Parafolikulární buňky také produkují poměrně velké množství serotoninu a dopaminu (Čihák 2002).

3 Karcinomy štítné žlázy

Karcinomy štítné žlázy se dělí na základě histologie na 3 typy karcinomů a to na diferencovaný karcinom (DTC), anaplastický karcinom (ATC) a na medulární karcinom (MTC). Diferencovaný karcinom se poté dělí na papilární karcinom (PTC) a na folikulární karcinom (FTC) (Lukas et al. 2013).

ATC je jeden z nejvíce agresivních karcinomů u lidí. Nejčastěji se objevuje v 7. dekádě života. Většinou se vyskytuje u pacientů se strumou, která se náhle začne rychle zvětšovat. Tento karcinom ničí okolní tkáň a metastazuje do všech okolních struktur (Roy et al. 2013).

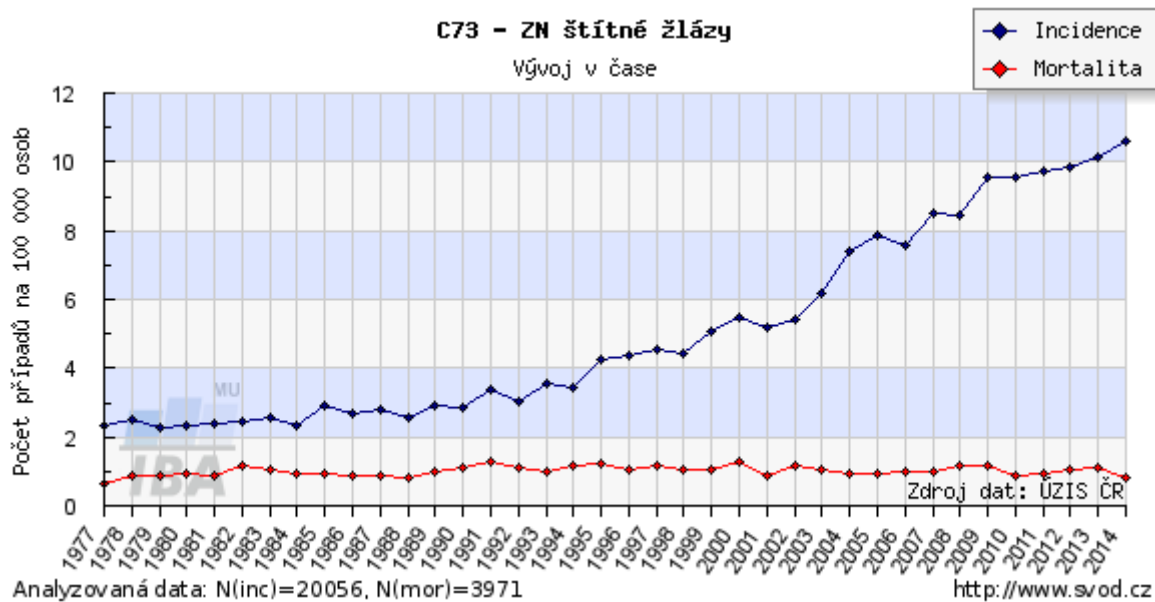
MTC je karcinom, který se tvoří z parafolikulárních buněk. Jedná se spíše o minoritní karcinom štítné žlázy, co se týče jeho výskytu. Na rozdíl od ostatních forem, medulární karcinom metastazuje do jater. Medulární karcinom vykazuje vysokou agresivitu a úmrtnost kolem 6 % (Roy et al. 2013).

PTC se nejčastěji vyskytuje u lidí ve 4. až 6. dekádě jejich věku. Velmi často jím bývají postiženy i děti a mladiství. Tento karcinom metastazuje především do sousedního laloku, ale také se šíří přes pouzdro štítné žlázy a metastazuje do dalších okolních struktur jako například do průdušnic, jícnu, hltanu, krčních cév nebo svalů (URL 1).

FTC se nejčastěji vyskytuje v oblastech s vysokým deficitem jódu. Bývají jím postiženy především ženy, konkrétně v jejich 5. až 6. dekádě života. Folikulární karcinom častěji zakládá metastázy do plic či kostí (URL 1).

3.1 Incidence karcinomů štítné žlázy

Karcinomy štítné žlázy jsou v současné době zcela nejčastějším typem karcinomů endokrinních žláz (Sipos and Mazzaferri 2010; Vaccarella et al. 2016). Mnohem častěji postihují ženy, a to až v 5 % ze všech karcinomů, naopak u mužů je zaznamenán výskyt pod 2 %. Podle statistik mají největší incidenci a to kolem 90 % všech případů diferencované karcinomy štítné žlázy (DTC). Konkrétně se jedná o malé karcinomy do 20 mm, takzvané mikrokarcinomy (Kilfoy et al. 2009). Narůstá incidence všech typů karcinomů štítné žlázy ovšem největší incidenci z diferencovaných karcinomů má papilární karcinom a to v 85 % případů (Sipos and Mazzaferri 2010). K několikanásobnému zvýšení došlo za posledních 20 let i v Česku (viz Obrázek 1) přičemž mortalita zůstává s drobnými výkyvy stejná.



Obrázek 1: Graf incidence a mortality a jejich vývoje v letech 1977 – 2014 v souvislosti karcinomy štítné žlázy v Česku

Převzato z URL 2

Přirozeně se naskytuje otázka, zdali zvýšení incidence není způsobeno pouze zlepšenou diagnostikou tohoto onemocnění. Korejská republika od roku 1999 zahájila screeningový program na vyšetřování různých typů karcinomů. Běžně se začaly dělat bezplatné prohlídky, které zahrnují i citlivé diagnostické metody jako ultrasonografii nebo magnetickou rezonanci. Od roku 1993 do roku 2011 se tak 15× zvýšila incidence, mortalita však zůstala stabilní. Tento výrazný nárůst je vysvětlen právě screeningovým programem. Dokazuje to i výsledek tamějšího průzkumu, který prokázal souvislost mezi podílem vyšetřené populace a regionálním výskytem karcinomů štítné žlázy (Ahn et al. 2014). Ve studii Grodski a kol. se autoři taktéž domnívají, že současná „epidemie“ výskytu karcinomů štítné žlázy je opravdu vyvolána pouze zlepšenou a častěji prováděnou diagnostikou (Grodski et al. 2008). V opozici ale stojí například americká studie, která uvádí, že dochází k významnému zvýšení jak mikrokarcinomů štítné žlázy, tak i větších nádorů. Pokud by tedy současné zvýšení incidence bylo způsobeno lepší diagnostikou, zvyšovala by se incidence především mikrokarcinomů, ovšem zvyšuje se i incidence větších nádorů, proto s vysokou pravděpodobností pouze lepší diagnostika

není tím hlavním důvodem zvýšeného výskytu karcinomů štítné žlázy (Aschebrook-Kilfoy et al. 2013).

4 Faktory zvyšující riziko vzniku karcinomů štítné žlázy

4.1 Genetické predispozice

U papilárních karcinomů figurují z hlediska genetických predispozic především přeskupení, vznikající fúzí genů, které kódují kinázy. Jedná se o RET proto-onkogen (rearranged during transformation proto-onkogen), *BRAF* gen (B-typ Raf gen), *NTRK1* proto-onkogen (neurotrophin tyrosinkinázový receptor proto-onkogen), *met* proto-onkogen a taktéž familiární výskyt PTC. Mezi dvě nejčastější mutace, způsobující PTC patří pouze RET/PTC přeskupení a BRAF mutace, proto se budu podrobněji věnovat právě jim. Zmíněna však bude i familiární PTC kvůli spojitosti s dvěma dědičnými nádorovými syndromy zvyšujícími riziko vzniku PTC (Sýkorová et al. 2007).

RET proto-onkogen není za normálního stavu ve folikulárních buňkách exprimován. Ovlivňuje proliferaci a diferenciaci buněk, které jsou odvozeny od neurální lišty. Tato ovlivnění jsou způsobena tyrozin-kinázovým receptorem, který RET proto-onkogen kóduje. V souvislosti se vznikem papilárního karcinomu dochází k RET/PTC přeskupení které vzniká fúzí *RET* genu a jiného genu, který poskytuje promotor společně s dimerizační funkcí. Touto fúzí vzniká chimérická forma receptoru, která je stále aktivní. (Sýkorová et al. 2007). Několik autorů pojednává o tom, že vlivem havárie Černobylu došlo k velmi významnému zvýšení incidence PTC. Toto zvýšení bylo způsobeno právě RET/PTC přeskupeními ve folikulárních buňkách (Nikiforov et al. 1999; Thomas et al. 1999). Bohužel však není přesně známo, jak přeskupování jakožto onkogenní mutace vzniká. Ionizující záření způsobuje zlomy v DNA nebo poškozuje báze. Nikiforov a kol. uvažuje o tom, že nesprávné fungování reparačních enzymů může způsobovat právě vznik fúzních *RET/PTC* genů (Nikiforov et al. 1999). Ionizující záření může také způsobit instabilitu v celém genomu což může následně vytvořit mutace a vést ke vzniku karcinomů (Sýkorová et al. 2007).

Bodová mutace v *BRAF* genu a následná aktivace BRAF onkogenu je nejčastější genovou příčinou související se vznikem PTC. Souvisí se vznikem téměř až 80 % všech případů PTC (Namba et al. 2003). BRAF onkogen je ze skupiny RAF proteinů, které opět hrají velmi důležitou roli v souvislosti s buněčnou proliferací, diferenciací nebo apoptózou (Kolch 2000). Příčinou BRAF bodové mutace je substituce valinu za glutamát, ke které dochází v kodonu V600E. Je zajímavé, že u dětí vznik PTC není tak často

způsoben právě BRAF mutací. BRAF mutace je totiž u dětí detekována průměrně jen ve 13 % případů (Kumagai et al. 2004).

Vznik papilárního karcinomu štítné žlázy může být způsoben familiárním PTC. Tato příčina se ale vyskytuje pouze v 5 % z celkového počtu PTC. Bohužel dosud není jasná molekulární podstata familiárního PTC. Stojí za zmínění, že familiární forma PTC je agresivnější, než ostatní PTC vyvolané příčinami sporadického původu. Sporadický původ ale převažuje a to z 95 % (Corvi et al. 2001). U 10 % pacientů trpících Cowdenovým syndromem nebo familiární adenomatózní polypózou se vyskytuje současně PTC (Sýkorová et al. 2007).

4.2 Vliv ionizujícího záření

Vysoké dávky ionizujícího záření jsou pro člověka obecně škodlivé, není tomu tak ve všech případech, ale většinou tyto vysoké dávky fungují jako rizikový faktor vedoucí ke vzniku nádorů (Brenner et al. 2003). Ozáření jak vnitřní, tak vnější může vyvolat benigní i maligní formy karcinomů štítné žlázy. Riziko vyvolané ozářením může trvat ještě dalších 30 i více let a konkrétně papilární karcinom štítné žlázy je převážně způsoben právě vlivem ozáření (Nikoforov 2007; Preston et al. 2007). Je obecně známo, že radioaktivní jod-131 (^{131}I) se používá k léčbě různých onemocnění štítné žlázy, ovšem v přesně stanovených malých dávkách. Důkaz o vlivu vystavení se ^{131}I a zvýšeným výskytem karcinomů štítné žlázy byl prokázán i ve studii Zablotska a kol. V této studii bylo taktéž publikováno, že vyšší riziko vzniku karcinomů štítné žlázy je u těch, kteří byli vystaveni radioaktivnímu spadu v dětství nebo v dospívání (Zablotska et al. 2011). Bylo prokázáno, že riziko vzniku karcinomů štítné žlázy klesá s přibývajícím věkem při ozáření, tudíž že nejrizikovější skupinou jsou opět děti (Ron et al. 2012). Do roku 1960 se radiační léčba běžně používala k léčbě nejrůznějších benigních chorob. Radiací se léčilo akné, hyperplazie brzlíku, hemangiomy kůže a jiné zánětlivé onemocnění v oblasti hlavy a krku. U celých 10 % těchto pacientů s dobou latence přibližně 20 let byl poté diagnostikován takzvaný radiogenní karcinom, ovšem vyskytly se i případy s dobou latence 45 let (URL 1). To, že čím nižší je věk při ozáření, tím větší je riziko vzniku karcinomů, dokazuje i studie, která poukázala na to, že i nízké dávky zevního ozáření při léčbě hemangiomů u kojenců zapříčinily velmi významné zvýšení rizika karcinomů štítné žlázy (Lindberg et al. 1995).

Důležitým tématem jsou jaderné exploze a havárie jaderných elektráren. To, že tyto události jsou v přímém spojení se zvýšenou incidencí karcinomů štítné žlázy, bylo potvrzeno už po atomových bombových útocích v Japonsku, jelikož karcinomy štítné žlázy zde byly evidovány v přebytku jako první (Socolow et al. 1963). Nejhorší následky, co se týče zvýšení rizika karcinomů štítné žlázy, měla havárie Černobylské jaderné elektrárny v roce 1986. Tento nárůst byl největší u obyvatel Běloruska (Drozd et al. 2015; Jacob et al. 1999), Ukrajiny (Brenner et al. 2011) a také na části území tehdejší Ruské federace, zasaženého radioaktivním spadem (Davis et al. 2004). I zde platí fakt, že nejrizikovější skupinou při této katastrofě v souvislosti s vnějším ozářením byly děti (Jacob et al. 1999). Studie, zabývající se mimo jiné regionálními rozdíly incidence karcinomů štítné žlázy po havárii Černobylské elektrárny v Bělorusku, uvádí konkrétní dávky a následné počty nemocných. Konkrétně se jedná o oblast Gomelu na jihovýchodě území, kde dávka ^{131}I byla největší a to 320 mGy, incidence v této oblasti byla poté 11 nemocných na 100 000 obyvatel. Naopak nejmenší dávkou ^{131}I byla zasažena oblast Vitebsku na severu území, kde se jednalo o hodnoty 3,5 mGy a počet nemocných byl poté 0,48 na 100 000 obyvatel. Tyto údaje dokládají závislost velikosti dávky ^{131}I při ozáření v souvislosti se zvýšenou incidencí karcinomů (Drozd et al. 2015).

Území zasažené černobylským spadem bylo již z historického hlediska územím s mírným deficitem jódu, existovaly programy na snížení tohoto deficitu, avšak před černobylskou katastrofou se žádný z nich nestačil uskutečnit (VanMiddlesworth 2002). Studie na zvířatech dále potvrdila, že nedostatečný nebo naopak přebytečný příjem jódu souvisí se zvýšeným rizikem karcinomů štítné žlázy (Kanno et al. 1992). Nedostatek jódu způsobuje zvýšené vychytávání jódu štítnou žlázou a to včetně ^{131}I (Robbins et al. 2001). Ruská studie prokázala fakt, že riziko vzniku karcinomů štítné žlázy je 2 – 3× vyšší v oblastech s deficitem jódu (Shakhtarin et al. 2003).

4.3 Vliv jódu

Jak bylo zmíněno v předchozí kapitole, vliv nedostatku jódu má souvislost s ještě větším navýšením rizika, v souvislosti s karcinomy štítné žlázy a ionizujícím zářením. Jód je prvek, který je zásadní pro syntézu thyroïdních hormonů a jeho nedostatek zvyšuje jeho vychytávání štítnou žlázou, včetně toho radioaktivního, pokud je v prostředí přítomen (Robbins et al. 2001). Nedostatek jódu způsobuje zvýšení hladiny TSH, který je hlavním hormonem stimulujícím růst folikulárních buněk štítné žlázy. V oblastech

s nedostatkem jódu je tedy větší výskyt folikulárního karcinomu štítné žlázy (Tzavara et al. 1999) a naopak v oblastech jako například Hawaii, kde došlo k jodové profylaxi a u zdejší populace je zaznamenán vysoký příjem jódu, stoupá incidence spíše papilárního karcinomu štítné žlázy (Goodman et al. 1988). Již bylo výše uvedeno, že nízký nebo naopak nadbytečný příjem jódu souvisí se zvýšeným rizikem (Kanno et al. 1992).

Území zasažené černobylským spadem bylo tedy územím s deficiencí jódu. Hladina jódu u dětí, které byly nejvíce ovlivněny radioaktivním spadem byla stanovena z moči. Střední hodnota koncentrace jódu v moči u dětí by měla být více než 100 µg/l, za mírnou deficiencí se považuje rozmezí od 50 do 99 µg/l (Zimmermann and Andersson 2012). U nejvíce zasažených oblastí radioaktivním spadem, se střední hodnota koncentrace jódu v moči pacientů pohybovala okolo 60 µg/l (Hatch et al. 2011).

4.4 Dusičnany

Mezi faktory zvyšující riziko výskytu karcinomů štítné žlázy patří i soli kyseliny dusičné neboli dusičnany. Je obecně známo, že dusičnany často znečišťují pitnou vodu, především v zemědělských oblastech, kvůli používání dusičnanů jakožto hnojiv. Toto znečištění pitné vody dusičnany dále pochází ze skládek odpadu, nebo oxidací amoniaku z exkrementů na zvířecích pastvinách. Vysoký podíl dusičnanů však obsahuje i ovoce a zelenina díky jejich pěstování ve sklenících. Důležité je taky zmínit fakt, že dusičnany jsou obsaženy i v lécích jako antidiuretika, diuretika nebo vasodilatátory (Who 2013).

Dusičnany jsou známé tím, že ovlivňují metabolismus jódu ve štítné žláze. Způsobují to, že hladina T3 a T4 klesá a zároveň negativní zpětnou vazbou naopak stoupá hladina TSH. Pokud jsou dávky dusičnanů, například požíváním pitné vody, kde je dusičnanů nadbytek, dlouhodobé, může se stav, kdy TSH stoupá, stát chronickým. Tato chronická stimulace štítné žlázy a následné zvýšené produkce TSH může způsobovat hypertrofii, hyperplasii ale také národová onemocnění (Vanmaanen et al. 1994). Na obrázku 2 je znázorněno zvýšení rizika vzniku karcinomů štítné žlázy vlivem vystavení se ionizujícímu záření a současného zvýšeného příjmu dusičnanů. Je tedy zřejmé, že dusičnany zvyšují riziko, které samo o sobě představuje vystavení se ionizujícímu záření. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) dusičnany dále způsobují tvorbu methemoglobinu, který působí jako inhibitor schopnosti erytrocytů přenášet kyslík, což může v důsledku vést k tvorbě karcinomů. Dusičnany také zapříčiňují tvorbu N-nitrosloúčenin, které jsou prokázané prokarcinogeny neboli nepřímo působící

karcinogeny, které jsou sami velmi málo reaktivní a musejí být aktivovány prostřednictvím různých enzymatických systémů (Vavruch 1993).



Obrázek 2: Kombinace vystavení se ionizujícímu záření a zvýšenému příjmu dusičnanů s následným vyšším rizikem vzniku karcinomů štítné žlázy

Upraveno podle Drozd et al. 2015

4.5 Vliv pohlaví

Karcinomy štítné žlázy jsou 3× častější u žen než u mužů. Proto je v etiologii těchto karcinomů, stejně jako u dalších onemocnění štítné žlázy, předpokládán vliv ženských hormonů a reprodukčních faktorů. První část této kapitoly bude věnována rizikům, která jsou spojena pouze s ženami. Druhá část bude věnována rizikům u mužů, které však nejsou zatím příliš prozkoumány.

4.5.1 Ženy

Vliv estrogenů

Stimulační účinek estrogenů na proliferaci buněk štítné žlázy byl prokázán ve studii, zabývající se buňkami krysí štítné žlázy (Furlanetto et al. 1999). Karcinomy štítné žlázy jsou tedy estrogen-dependentní. U člověka byl poté taktéž prokázán růstový stimulační účinek estrogenů u buněk štítné žlázy. V nádorových buňkách dochází ke zvýšení exprese alfa-receptoru estrogenů. Tyto receptory negativně ovlivňují apoptózu nádorových buněk, což vede k jejich další proliferaci (Manole et al. 2001).

Vliv antikoncepce

Je obecně známo, že používání orálních kontraceptiv souvisí se zvýšeným rizikem žilní trombózy nebo cévními mozkovými příhodami. Mnohé studie si kladou otázku, zda exogenní podávání kontraceptiv zvyšuje riziko vzniku karcinomů štítné žlázy. Již v roce 1975 bylo prokázáno, že orální kontraceptiva zvyšují hladinu TSH, což může potenciálně zvýšit riziko vzniku karcinomů štítné žlázy (Weeke and Hansen 1975). Autoři recentnější studie naopak upozorňují na to, že u žen, co někdy kontraceptiva užívaly, je riziko vzniku karcinomů štítné žlázy naopak nižší (Sakoda and Horn-Ross 2001). Rozsáhla studie taktéž prokázala vliv používání orálních kontraceptiv jako negativní v souvislosti s karcinomy štítné žlázy a opět dokonce poukázala na to, že používání kontraceptiv může vést ke snížení tohoto rizika (Wu and Zhu 2015; Xhaard et al. 2014). Ve studii z Číny bylo užívání orálních kontraceptiv a hormonálního nitroděložního tělíška opět spojeno se snížením rizika vzniku karcinomů štítné žlázy (Dorjgochoo et al. 2009). Rossing a kol. taktéž poukázali na snížené riziko v souvislosti s užíváním estrogenů ve formě orálních kontraceptiv a vznikem karcinomů štítné žlázy (Rossing et al. 1998). Oproti těmto studiím bylo v nedávné studii zabývající se reprodukčními a menstruačními faktory v souvislosti s rizikem vzniku karcinomů štítné žlázy zjištěno zvýšení rizika při užívání orálních kontraceptiv déle než 9 let (Xhaard et al. 2014; Zamora-Ros et al. 2015). Souhrnně lze podle výsledků většiny studií říci, že užívání orálních kontraceptiv u žen nesouvisí s možným zvýšením rizika vzniku karcinomů štítné žlázy.

Vliv metod asistované reprodukce

V dánské studii z roku 2008 bylo zjištěno, že ženy trpící neplodností a užívající léky na neplodnost, například Klomifen, mají vyšší riziko vzniku diferencovaného karcinomu štítné žlázy. Studie ovšem upozorňuje na fakt, že u žen, které mají problémy s neplodností je z tohoto důvodu štítná žláza sledována častěji (Hannibal et al. 2008). V norské studii bylo prokázáno celkové zvýšení rizika vzniku rakoviny u žen, které podstoupily některou z metod asistované reprodukce. Studie však dále opět uvádí, že ženy, které podstoupily metodu asistované reprodukce, jsou mnohem častěji vyšetřovány než ostatní ženy, což může způsobit častější diagnózu karcinomů štítné žlázy (Reigstad et al. 2015).

Na klinice nukleární medicíny a endokrinologie ve Fakultní nemocnici Motol bylo evidováno 22 pacientek léčených některou z metod asistované reprodukce (ART),

u kterých byl poté diagnostikován karcinom štítné žlázy. Průměrný věk těchto pacientek v době diagnózy karcinomu byl 37 let. Oproti tomu průměrný věk pacientek, které nepodstoupily léčbu ART a byla u nich taktéž diagnostikováno toto onemocnění, byl 50 let. Je tedy vidět, že onemocnění některým z karcinomů štítné žlázy u žen léčených ART propuklo významně dříve. Aby však na klinice nukleární medicíny a endokrinologie mohlo dojít ke statistickému zpracování dat týkajících se ART a zvýšeného rizika vzniku karcinomů štítné žlázy musí být doplněna data o příčinách sterility pacientek, počty stimulačních cyklů nebo o použitých hormonálních preparátech (Vošmiková et al. 2016).

Vliv těhotenství

V rozsáhlé americké studii byl prokázán vliv těhotenství na zvýšené riziko onemocnění. Bylo zjištěno, že riziko se zvyšuje v souvislosti s vyšším věkem při první menstruaci (14 let) a taktéž u žen, u kterých se jejich cyklus nestal během života pravidelným. Dalším poznatkem, který tato studie přinesla bylo to, že riziko se přechodně zvyšuje u žen krátce po porodu (Rossing et al. 2000b). V těhotenství je štítná žláza stimulována lidským choriovým gonadotropinem, který má podobnou strukturu jako TSH a může interagovat s receptory TSH a stimulovat činnost štítné žlázy (Kennedy and Darne 1991). Je velmi zajímavé, že jedna studie naopak publikovala výsledky, kdy riziko vzniku karcinomů štítné žlázy během těhotenství naopak klesalo a zvýšilo se až v následných 12ti měsících po porodu. Toto zvýšení rizika autoři zdůvodnili možnými hormonálními či imunologickými změnami, které nastávají až po porodu. Autoři ovšem nevyloučili ani možnost zjištění diagnózy až po porodu kvůli tomu, že během těhotenství se obvykle neprovádějí potenciálně škodlivé diagnostické postupy nebo že některé symptomy mohou být spojovány právě s těhotenstvím (Lambe and Ekblom 1995). Ve studii Galanti a kol. bylo prokázáno, že ženy, co měly první porod před dosažením 20 let nebo v časovém intervalu 5 a méně let od jejich první menstruace mají zvýšené riziko vzniku karcinomů štítné žlázy (Galanti et al. 1996).

Hysterektomie

V již citované studii Rossing a kol. bylo dále objeveno zvýšené riziko u žen starších 45 let, kterým byla v průběhu života provedena hysterektomie, ovšem nebyla nalezena spojitost s věkem, ve kterém byla hysterektomie provedena ani s indikací vedoucí k tomuto zákroku (Rossing et al. 2000b). Toto riziko, ovšem opět bez ohledu na věk, bylo prokázáno i ve starších studiích. Předmětem diskuze je ale opět možné zvýšení četnosti vyšetřování pacientek a následná zvýšená incidence rakoviny štítné žlázy po tomto zákroku (Galanti et al. 1996; Luoto et al. 1997).

4.5.2 Muži

Není moc studií, které by se zabývaly konkrétně zkoumáním možných rizik pouze u mužů. Většina studií je zaměřena buď na celé vybrané populační vzorky, nebo pouze na ženy. V srbské studii z roku 2013 bylo prokázáno jako nejvyšší rizikový faktor u mužů předchozí existence strumy nebo uzlin a také vystavení se ionizujícímu záření v dětském věku. Rizikem je i radioterapie hlavy a krku. Jako dalším významným rizikovým faktorem je existence maligních tumorů v rodině pacienta jako například rakovina prostaty, lymfomy, rakovina kůže, hrtanu, jícnu, plic, ledvin nebo tlustého střeva a samozřejmě karcinomů štítné žlázy. Dalším možným rizikovým faktorem u mužů může být onemocnění diabetes mellitus. Tato studie dále prokázala protektivní vliv kouření na riziko onemocnění (Zivaljevic et al. 2013).

4.6 Věk

Souvislost s vyšším rizikem vzniku karcinomů štítné žlázy a nízkým věkem byla již zmíněna v kapitole týkající se ionizujícího záření. Dále bylo publikováno, že u pacientů mladších 45 let se vyskytují větší velikosti PTC a mají i mnohem častější metastázy do lymfatických uzlin spolu s častější kapsulární invazí (Miccoli et al. 2008). V současné době je nejvyšší nárůst incidence zaznamenán u lidí ve věku kolem 60 let, naopak incidence klesá u osob s věkem nad 60 let (Vaccarella et al. 2016). Výsledky studií týkající se nejrizikovějšího věku pro vznik karcinomů štítné žlázy se ovšem liší. Ve studii Kilfoy a kol. je riziko největší u žen ve věku od 45 do 49 let s následným poklesem, u mužů je riziko naopak největší až od 60 do 65 let (Kilfoy et al. 2009).

4.7 Vliv benigních onemocnění štítné žlázy

Do základního výčtu benigních onemocnění štítné žlázy se řadí hypertyreóza, hypotyreóza, struma a různé formy tyreoidity. Hypothyreóza způsobuje zvýšení hladiny TSH (Límanová 2006). Jak již bylo zmíněno v jedné z předchozích kapitol týkající se estrogenu, všechna onemocnění štítné žlázy, jak maligní, tak benigní, jsou častější u žen než u mužů. Fakt, že zvýšená hladina TSH má karcinogenní účinek byl prokázán ve studii Fortnera a kol. z 60. let provedené na křečcích (Fortner et al. 1960). U člověka zvýšená hladina TSH má také pravděpodobný karcinogenní účinek, jelikož bylo prokázáno, že u pacientů již trpících karcinomem štítné žlázy se při podávání supresivních dávek levothyroxinu zlepšila naděje na přežití této nemoci (Jonklaas et al. 2006). Levothyroxin

je podáván z důvodu jeho účinku na potlačení hladiny TSH s cílem zmenšení velikosti či zastavení růstu uzlin (Gharib 1997). Existuje studie, která prokazuje, že dochází k podstatnému snížení rizika vzniku karcinomů štítné žlázy, pokud je hladina TSH nízká, tj. méně než 0,4 mU/l (Kumar et al. 1999; Lim et al. 1998). Hladina TSH vyšší než 0,9 mU/l zvyšuje riziko vzniku malignit (Boelaert et al. 2006).

Chronická neboli Hashimotova tyreoiditida (HT) je autoimunitní onemocnění, které je běžnou příčinou hypothyreózy. Již v roce 1955 byla popsána souvislost mezi výskytem karcinomů štítné žlázy a HT (Dailey et al. 1955). Současné studie, zabývající se touto koexistencí potvrdily zvýšený výskyt karcinomů štítné žlázy u pacientů trpících právě chronickou tyreoididou (Replinger et al. 2008; Yoon et al. 2012). Nejnovější studie zabývající se tímto tématem uvádí, že u pacientů se současným výskytem HT a PTC je významně zvýšena hladina TSH, což je tedy potenciální rizikový faktor vzniku karcinomů štítné žlázy. Tato studie také upozorňuje na fakt, že roli mohou hrát i imunologické a genetické faktory (Divani et al. 2016). V kapitole genetické predispozice bylo uvedeno RET/PTC přeskupení jako nejčastější mutace vedoucí ke vzniku karcinomů štítné žlázy. Tato mutace byla detekována u všech pacientů s chronickou tyreoididou (Sheils et al. 2000).

4.8 Životní styl a strava

Životní styl je v současné době velmi diskutovaným tématem v mnoha vědních disciplínách. V souvislosti životního stylu a karcinomů štítné žlázy je často zkoumán vliv kouření a stravovacích návyků, se kterými dále souvisí i glykemický index a index tělesné hmotnosti. Ve výskytu karcinomů štítné žlázy existují významné geografické a etnické rozdíly. Studie zkoumající vliv stravy na zvýšený výskyt karcinomů štítné žlázy jsou velmi rozporuplné a spíše se neshodují v konkrétních potravinách, které toto riziko zvyšují. Většina dosavadních studií zkoumá vliv konkrétních potravin, než aby se zabývala celkovými stravovacími návyky daných populací.

4.8.1 Kouření

Kouření je spojeno se vznikem několika druhů karcinomů. Co se však týče kouření jakožto rizikového faktoru vzniku karcinomů štítné žlázy, většina studií dochází k překvapivému závěru. Například jedna kanadská studie uvádí, že kuřáci mají nižší riziko vzniku různých subtypů karcinomů štítné žlázy, tedy že riziko je potenciálně zvýšeno u nekuřáků (Kreiger and Parkes 2000). Mnoho dalších studií prokázalo tentýž

protektivní faktor kouření (Galanti et al. 1996; Rossing et al. 2000a). Studie Galanti a kol. přišla dále s faktem, že riziko vzniku karcinomů je výrazně sníženo především u žen, které začaly kouřit již před dosažením věku 15 let (Galanti et al. 1996). I přesto, že se tato práce týká faktorů, které zvyšují riziko karcinomů štítné žlázy, je zajímavé zmínit důvody protektivního vlivu kouření na toto onemocnění. Jak již bylo zmíněno, vysoká hladina TSH souvisí s vyšším rizikem vzniku karcinomů štítné žlázy. Kouření snižuje endogenní hladiny tohoto hormonu (Christensen et al. 1984; Fisher et al. 1997). Karcinomy štítné žlázy jsou estrogen dependentní. Protektivní účinek kouření, konkrétně u žen souvisí s jeho antiestrogenním účinkem (Baron et al. 1990).

4.8.2 Glykemický index

Rozsáhlá studie provedená celkem na 399 pacientech, z nichž většina trpěla PTC, menší část FTC, ATC a dalšími typy prokázala, že vysoká hladina glykemického indexu (GI) a vysoká glykemická zátěž (GL), souvisí se vznikem karcinomů štítné žlázy. To souvisí s vyšším příjmem rafinovaných sacharidů, které jsou obsaženy především v pečivu, rýži a těstovinách (Randi et al. 2008). Dalším důležitým faktem je, že vysoké hladiny GI a vysoký GL souvisejí s inzulinovou rezistencí. Inzulín a inzulínu podobný růstový faktor (IGF-I) jsou nezbytné kofaktory v souvislosti s působením TSH na růst folikulárních buněk štítné žlázy (Hard 1998). Růstový faktor IGF-I stimuluje růstový faktor cévního endotelu (VEGF) syntetizovaného v karcinomech štítné žlázy, který je spojen s vyšší mitogenní aktivitou (Klein et al. 1999). Hard dále uvádí, že u pacientů s karcinomy štítné žlázy byl zvýšený nález růstového faktoru IGF-I. Vznikající adenom u pacientů je tedy schopen autokrinně produkovat IGF-I což vede k autostimulaci buněčné replikace, a tak se nově vznikající adenom stává autonomním.

4.8.3 Index tělesné hmotnosti

Světová zdravotnická organizace definuje index tělesné hmotnosti (BMI) jako klasifikaci tělesné hmotnosti. Tato klasifikace je počítána jako hmotnost v kilogramech dělená výškou v metrech na druhou. Ideální zdravá váha se pohybuje v přibližném rozmezí hodnot BMI 19 – 25. Hodnota indexu tělesné hmotnosti nad 30 se již považuje za obezitu. Vztahem mezi BMI a rizikem vzniku karcinomů štítné žlázy se zabývá mnoho studií. Jejich výsledky jsou podobné. Ve francouzské studii byl nalezen slabý, ale pozitivní vztah mezi BMI vyšším než 30 a vyšším rizikem vzniku karcinomů štítné žlázy. Tato studie dále uvádí, že ještě větší riziko mají ženy, u kterých došlo k výraznému nárůstu tělesné váhy mezi prvním menarcho a dosažením 18 roku věku (Clavel-Chapelon

et al. 2010). Další studie zabývající se vztahem BMI a rizika vzniku karcinomů štítné žlázy prokázala stejné riziko, avšak s BMI vyšším než 35 (Meinhold et al. 2010).

4.8.4 Strumigenní zelenina

Na základě pokusů na zvířatech byl zjištěn fakt, že brukvovitá zelenina souvisí se zvýšeným rizikem z důvodu obsahu thioglukosidů, které jsou v těle metabolizovány na thiokyanatany. Thiokyanatany jsou sloučeniny, které inhibují dopravu jódu a začleňování jódu do tyreoglobulinu. Na základě toho dochází následně k zvýšení sekrece TSH a tak k vyšší proliferaci buněk štítné žlázy. Tento doklad toho, že thioglukosidy vyvolávají vznik karcinomů štítné žlázy, byl prokázán už v 90. letech minulého století (Kanno et al. 1990). Podle IARC (Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny) je průměrná spotřeba brukvovité zeleniny v Evropě a Severní Americe kolem 25 g za den. Ve studii zkoumající populaci Nové Kaledonie, kde byl taktéž prokázán její účinek na zvýšené riziko karcinomů štítné žlázy, byla spotřeba brukvovité zeleniny kolem 70 g na den. Největší výskyt karcinomů štítné žlázy byl zde u žen, u kterých byl zároveň prokázán nedostatek jódu, což souvisí s výše uvedeným účinkem thiokyanatanů obsažených v brukvovité zelenině (Truong et al. 2010). To, že nadměrný příjem brukvovité zeleniny je rizikový pro vznik karcinomů štítné žlázy obzvláště v oblastech s nízkým příjmem jódu, dokazuje i další studie (Bandurska-Stankiewicz et al. 2011). Existují i jiné studie, které potvrdily vliv brukvovité zeleniny na zvýšené riziko. Například švédská studie toto riziko prokázala v oblasti, kde se vyskytuje endemická struma (Galanti et al. 1997).

4.8.5 Konzumace potravin bohatých nebo chudých na jód

Riziko zvýšeného výskytu karcinomů štítné žlázy v souvislosti s jódem bylo již popsáno v jedné z předchozích kapitol. Příjem jódu je skutečně velmi problematickým faktorem. Vztah mezi příjmem jódu a vlivem na štítnou žlázu není lineární, jelikož nedostatek stejně jako nadbytek příjmu jódu může ovlivňovat produkci TSH a způsobovat vznik strumy (Braverman 1990). S touto hypotézou souvisí i výzkum na krysách, ve kterém bylo prokázáno, že strava bohatá nebo naopak velmi chudá na jód zvyšuje hladinu TSH a stimuluje proliferaci folikulárních buněk (Kanno et al. 1992). Další studie prokázaly, že nedostatek jódu v potravě zvyšuje riziko vzniku karcinomů štítné žlázy (Horn-Ross et al. 2001; Kolonel et al. 1990). V mnoha dalších studiích ale nebyl prokázán přímý vliv nedostatku jódu v potravě na zvýšení rizika. Studie to vysvětlují faktem, že příjem jódu nemůže být brán jen jako samostatný faktor, ale že vždy souvisí s životním stylem zkoumané populace, životním prostředím a dalšími faktory (Bosetti et al. 2001).

4.8.6 Další potraviny

Co se týče spotřeby dalších potravin, například mléčných výrobků, různých druhů masa, potravin obsahujících škrob a dalších, mají studie opět rozporuplné výsledky. Například polská studie publikovala, že u lidí s karcinomem štítné žlázy docházelo ke zvýšené spotřebě škrobnatých potravin založených na rafinované rýži a pšenici. Tato studie dále prokázala, že strava lidí s karcinomem obsahovala více potravin s nasycenými mastnými kyselinami jako je vepřové maso či smetana (Przybylik-Mazurek et al. 2012).

Káva je v současné době velmi diskutovaná z hlediska jejích příznivých i nepříznivých vlivů na lidský organismus. Co se týče její konzumace v souvislosti s vyšším výskytem různých druhů karcinomů, jsou výsledky studií velmi podobné a to takové, že káva vykazuje spíše protektivní účinky (Larsson and Wolk 2007; Michels et al. 2005). V již zmíněné polské studii bylo prokázáno, že pacienti s karcinomem štítné žlázy konzumovali méně kávy než pacienti z kontrolní skupiny. Tato polská studie ovšem opět upozorňuje, že je nutno brát ohled na celkové složení stravy, dále na faktory životního prostředí, kde se pacienti nachází a také na celkový životní styl (Przybylik-Mazurek et al. 2012).

4.9 Život ve vulkanických oblastech

První možnost souvislosti mezi zvýšeným výskytem karcinomů štítné žlázy a pobytem v oblastech s aktivními sopkami byla publikována již v roce 1981 (Kung et al. 1981). Velmi vysoký výskyt karcinomů štítné žlázy byl poté zjištěn u obyvatel v sopečných oblastech jako je Nová Kaledonie, kde byla incidence dokonce více než 10 × vyšší oproti Evropě nebo Spojeným státům (Truong et al. 2007). Další sopečnou oblastí, kde byl zaznamenán velmi vysoký výskyt je ostrov Vanuatu (Paksoy et al. 1990). V roce 2009 na základě zjištění, že vysoké hodnoty incidence jsou v oblastech korálových ostrovů, byla vyslovena hypotéza, že geografické rozložení výskytu karcinomů štítné žlázy se vztahuje ke geografii rozložení sopek. V této studii bylo dále publikováno, že zde nehraje roli etnicita dané populace, jelikož jedince dané etnické skupiny, kteří se narodili a žili mimo zkoumané sopečné oblasti, nebyli vystaveni zvýšenému riziku vzniku těchto karcinomů (Duntas and Doumas 2009). Byl zkoumán vliv životního prostředí na dvě populace žijící na celé Sicílii a v druhém případě v provincii Katánie. Tyto populace měly podobnou věkovou strukturu, byly genderově vyvážené, měly podobný socioekonomický status, přístup k lékařské pomoci nebo životní styl. Na Sicílii se nachází

jedna ze stále aktivních sopek, Mount Etna lokalizovaná právě v provincii Katánie. V této provincii je podle Regionálního registru rakoviny štítné žlázy dvakrát vyšší výskyt pacientů s rakovinou štítné žlázy než v ostatních sicilských provinciích. Studie dále uvádí, že pitná voda v Katánii přesahovala maximální možné koncentrace některých kovů jako železo, vanad, bor či mangan (Pellegriti et al. 2009).

Důvodem, proč je tento zvýšený výskyt karcinomů štítné žlázy právě v sopečných oblastech může být tedy vysoký obsah některých kovů. Je obecně známo, že kovy jsou jako stopové prvky přítomny v lidském těle, například železo v hemoglobinu nebo zinek v konformaci deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Jejich vyšší koncentrace ale může vyvolat poškození na buněčné úrovni a může vést i ke vzniku karcinogeneze. Tyto účinky zahrnují mnoho dalších mechanismů, které zatím nebyly spolehlivě prokázány, jelikož záleží i na dalších faktorech u konkrétních osob jako je genetika, věk, pohlaví a zdravotní stav (Balmain and Harris 2000), nebo dávka a věk při expozici (Hughes 2006). Existují studie, které prokázaly, že kovy ovlivňují funkci štítné žlázy, například kadmium snižuje hladinu TSH, naopak wolfram hladinu TSH zvyšuje (Christensen 2013). Vysoké hladiny kadmia byly nalezeny v nádorové tkáni štítné žlázy u jihokorejských žen, což také podporuje vliv kovů na vznik tohoto onemocnění (Chung et al. 2016). Jak již bylo zmíněno výše, účinky kovů na vznik karcinomů štítné žlázy jsou stále nejasné. Studie zabývající se tímto tématem se nedají dobře srovnávat, jelikož nepracují se stejnými vzory populací a do mnoha těchto studií vstupují další odlišné faktory jako například stravovací návyky, životní styl, genetické predispozice, které hrají roli v souvislosti se vznikem tohoto onemocnění.

4.10 Nízká teplota

Zajímavá studie z roku 2014 publikovala nález pozitivní souvislosti mezi trvalým pobytem lidí v chladných oblastech a zvýšeným rizikem vzniku karcinomů štítné žlázy. Tato studie postupně zkoumala průměrný výskyt karcinomů štítné žlázy v padesáti amerických státech a srovnávala tento výskyt s průměrnou roční teplotou daného státu. Lidé žijící ve státech s nízkou průměrnou roční teplotou jako je například Aljaška mají podle této studie až 2× vyšší pravděpodobnost vzniku karcinomů štítné žlázy v porovnání s lidmi žijícími ve státech s vysokou průměrnou roční teplotou jako například Texas. Bohužel tato studie neudává možný důvod, proč tomu tak je (Lehrer and Rosenzweig 2014). Steiner a kol. navrhl možnou teorii, proč by teplé klima oproti studenému toto

riziko mohlo snižovat. Důvodem by mohl být pitný režim. Tato studie uvažuje protektivní účinek vysoké koncentrace fluoridů v pitné vodě. Lidé z oblastí s vyšší průměrnou roční teplotou spotřebují více vody než lidé z chladných oblastí. Steiner a kol. tedy zvažuje protektivní účinek pitného režimu především v oblastech takzvaných fluoridových pásů nacházejících se na jihu severní a jižní Ameriky, dále na severu a východě Afriky, na blízkém východě, v jižní a jihovýchodní Asii a v Austrálii. Voda s vysokou koncentrací fluoridů se nachází většinou na úpatí vysokých hor (Steiner 2002). V předchozích kapitolách bylo zmíněno, že pitná voda může obsahovat řadu látek, například těžké kovy či dusičnany, které se mohou podílet na vzniku karcinomů. V souvislosti s pitným režimem studie Morris 1995 opět upozorňuje na fakt, že pitná voda obsahuje mnoho chemikálií vytvořených lidskou činností, které hrají roli v souvislosti se zvýšeným rizikem vzniku některých typů karcinomů (Morris 1995). Dalším možným vysvětlením je zvýšená činnost štítné žlázy prokázaná v chladném prostředí (Silva 1995), protože vyšší činnost štítné žlázy vede k vyšší proliferaci a tím k vyšší hladině TSH, což je možný rizikový faktor.

4.11 Víry

Víry jsou úzce spojeny se vznikem lidských nádorů. Odhaduje se, že asi 20 % všech případů vzniku rakoviny souvisí s různými infekčními faktory, včetně virů (Zhang et al. 2013). Mnoho studií prokázalo vliv virů na různé druhy karcinomů, především na rakovinu prsu - konkrétně pak vliv viru Eppstein-Barové na vznik této rakoviny (Richardson 1997), ovšem tento vliv není plně prokázán, jelikož existují i studie, kde tento vliv nepozorovaly (Chu et al. 1998; Lespagnard et al. 1995). Tento virus byl nalezen ve 100 % vzorků papilárních i nediferencovaných karcinomů štítné žlázy (Shimakage et al. 2003). V nové studii z roku 2015 byl virus Eppstein-Barové nalezen v nádorové tkáni štítné žlázy (Stamatiou et al. 2015). Ve studii Tsai a kol. byl publikován významný nález cytomegaloviru v nádorové tkáni štítné žlázy (Tsai et al. 2005). Je však nutné upozornit na fakt, který studie zdůrazňují a to, že významnou roli opět mohou hrát environmentální procesy a samozřejmě také genetické faktory.

4.12 Mobilní telefony

Na začátku práce je ionizující záření popsáno jako jediný prokázaný faktor zvyšující riziko vzniku karcinomů štítné žlázy. V nedávné době byl však zkoumán *in vitro*

vliv neionizujícího elektromagnetického záření pocházejícího z mobilních telefonů na buňky štítné žlázy. Buňky normálně fungující lidské štítné žlázy byly kultivovány a poté vystaveny po dobu tří hodin neionizujícímu elektromagnetickému záření. Tato expozice vedla ke zvýšené proliferaci buněk štítné žlázy. Autoři této studie uvádějí, že vystavení buněk štítné žlázy *in vitro* neionizujícímu elektromagnetickému záření může potenciálně vést k vyvolání karcinogeneze. Za podmínek *in vivo* tento vliv nebyl zatím zkoumán (Hilly et al. 2013).

5 Závěr

I když patří nádory štítné žlázy k poměrně vzácným chorobám, jejich incidence se v posledních desetiletích mnohonásobně zvýšila. Cílem této práce bylo zaměřit se na faktory, které se na tomto zvýšení mohly podílet. Jedinou zcela potvrzenou příčinou však zůstává vliv ionizujícího záření kvůli vysoké radiosenzitivitě štítné žlázy, kdy i malé dávky ionizujícího záření mohou vyvolat karcinogenezi. Největší nárůst incidence je spojen s jadernými útoky a haváriemi. Vliv množství přijímaného jódu působí buď jako samostatné riziko vzniku karcinomů štítné žlázy nebo v souvislosti právě s ionizujícím zářením (Lindberg et al. 1995). To samé platí i pro účinky dusičnanů na riziko tohoto onemocnění (Drozd et al. 2015).

Karcinomy štítné žlázy jsou estrogen dependentní a jsou 3× častější u žen než u mužů (Manole et al. 2001). U žen, kromě estrogenů, riziko zvyšují i metody asistované reprodukce, těhotenství a hysterektomie. V jedné studii bylo prokázáno riziko spojené s užíváním antikoncepce ale většina studií, se naopak přiklání k protektivnímu účinku antikoncepce.

U mužů je riziko onemocnění spojeno s existencí strumy nebo uzlů štítné žlázy či vystavení se ionizujícímu záření. Dalšími faktory jsou přítomnost maligního tumoru v rodině či onemocnění pacienta diabetes mellitus (Zivaljevic et al. 2013).

Věk byl dalším diskutovaným faktorem, ovšem výsledky studií, které se věkem zabývají jsou velmi nesourodé. Do výčtu rizik patří i vliv benigních onemocnění štítné žlázy, a to zejména hypotyreózy a Hashimitovy tyreoidity.

Velkou kapitolou, kterou se tato práce zabývá, je vliv životního stylu, se kterým nesporně souvisí i strava či kouření. Kouření však nečekaně vykazovalo protektivní účinky (Galanti et al. 1996; Rossing et al. 2000a). Vysoký glykemický index byl prokázán jako rizikový (Randi et al. 2008), to samé platí o vysokém BMI nad hodnotu 30 a výše (Clavel-Chapelon et al. 2010). Co se týče účinku konkrétních potravin, zvýšené riziko bylo prokázáno u brukvovité zeleniny a u stravy bohaté nebo naopak chudé na jód (Bandurska-Stankiewicz et al. 2011).

Život ve vulkanických oblastech je považován za velmi rizikový v souvislosti s účinky těžkých kovů obsažených v lávě (Pellegriti et al. 2009). Dalším rizikem z hlediska zeměpisné polohy je pobyt v oblastech s nízkou průměrnou roční teplotou (Lehrer et al. 2014).

Eppstein-Barové virus (Shimakage et al. 2003) a cytomegalovirus (Tsai et al. 2005) byl nalezen v nádorových tkáních štítné žlázy, proto je možné že tyto viry mohou souviset se vznikem karcinomů.

Studovaných faktorů zvyšujících riziko karcinomů štítné žlázy je jistě nespočetně více, vybrány byly ty nejvíce studované a nejzajímavější. Na první pohled se může zdát, že jaderné události v současné době nemohou hrát roli ve stoupající incidenci, ovšem vzhledem k možné dlouhé době latence vzniku následného karcinomu je tento faktor stále aktuálním. Myslím si, že především životní styl by mohl do budoucna nejvíce ovlivnit další incidenci tohoto onemocnění, především v souvislosti se stravou, která je u většiny lidí založena z velké části na rafinovaných sacharidech, které jsou považovány za rizikové.

6 Seznam použité literatury

- Ahn HS, Kim HJ, and Welch HG. 2014. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" - Screening and Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine* 371(19):1765-1767.
- Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, and Devesa SS. 2013. Follicular Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid* 23(8):1015-1021.
- Balmain A, and Harris CC. 2000. Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis* 21(3):371-377.
- Bandurska-Stankiewicz E, Aksamit-Bialoszewska E, Rutkowska J, Stankiewicz A, and Shafie D. 2011. The effect of nutritional habits and addictions on the incidence of thyroid carcinoma in the Olsztyn province of Poland. *Endokrynologia Polska* 62(2):145-150.
- Baron JA, Lavecchia C, and Levi F. 1990. THE ANTIESTROGENIC EFFECT OF CIGARETTE-SMOKING IN WOMEN. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 162(2):502-514.
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, and Franklyn JA. 2006. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(11):4295-4301.
- Bosetti C, Kolonel L, Negri E, Ron E, Franceschi S, Maso LD, Galanti MR, Mark SD, Preston-Martin S, McTiernan A, Land CH, Jin F, Wingren G, Hallquist A, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, and La Vecchia C. 2001. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. *Cancer Causes & Control* 12(4):375-382.
- Braverman LE, and Wiersinga WM. 1990. IODINE INDUCED THYROID-DISEASE. *Acta Medica Austriaca* 17:29-33.
- Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, Zablotska LB, Tereschenko VP, McConnell RJ, Zamotaeva GA, O'Kane P, Bouville AC, Chaykovskaya LV, Greenebaum E, Paster IP, Shpak VM, and Ron E. 2011. I-131 Dose Response for Incident Thyroid Cancers in Ukraine Related to the Chornobyl Accident. *Environmental Health Perspectives* 119(7):933-939.

- Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, and Zaider M. 2003. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(24):13761-13766.
- Clavel-Chapelon F, Guillas G, Tondeur L, Kernaléguen C, and Boutron-Ruault MC. 2010. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort. *International Journal of Cancer* 126(12):2984-2990.
- Corvi R, Lesueur F, Martinez-Alfaro M, Zini M, Decaussin M, Murat A, and Romeo G. 2001. RET rearrangements in familial papillary thyroid carcinomas. *Cancer Letters* 170(2):191-198.
- Čihák R. (2002). *Anatomie 2*. Praha: Grada.
- Dailey ME, Lindsay S, and Skahen R. 1955. RELATION OF THYROID NEOPLASMS TO HASHIMOTO DISEASE OF THE THYROID GLAND. *Archives of Surgery* 70(2):291-297.
- Davis S, Stepanenko V, Rivkind N, Kopecky KJ, Voilleque P, Shakhtarin V, Parshkov E, Kulikov S, Lushnikov E, Abrosimov A, Troshin V, Romanova G, Doroschenko V, Proshin A, and Tsyb A. 2004. Risk of thyroid cancer in the Bryansk Oblast of the Russian Federation after the Chernobyl Power Station accident. *Radiation Research* 162(3):241-248.
- Divani SN, Kalodimos GP, Lioupis MA, and Syrmos NC. 2016. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Are cytokeratin 19 and P63 proteins of any diagnostic value? *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 19(3):250-253.
- Dorjgochoo T, Shu XO, Li HL, Qian HZ, Yang G, Cai H, Gao YT, and Zheng W. 2009. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *International Journal of Cancer* 124(10):2442-2449.
- Drozd VM, Saenko VA, Brenner AV, Drozdovitch V, Pashkevich VI, Kudelsky AV, Demidchik YE, Branovan I, Shiglik N, Rogounovitch TI, Yamashita S, Biko J, and Reiners Ch. 2015. Major Factors Affecting Incidence of Childhood Thyroid Cancer in Belarus after the Chernobyl Accident: Do Nitrates in Drinking Water Play a Role? *Plos One* 10(9).

- Duntas LH, and Doumas C. 2009. The 'rings of fire' and thyroid cancer. *Hormones-International Journal of Endocrinology and Metabolism* 8(4):249-253.
- Fisher CL, Mannino DM, Herman WH, and Frumkin H. 1997. Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. *International Journal of Epidemiology* 26(5):972-977.
- Fortner JG, George PA, and Sternberg SS. 1960. INDUCED AND SPONTANEOUS THYROID CANCER IN THE SYRIAN (GOLDEN) HAMSTER. *Endocrinology* 66(3):364-376.
- Furlanetto TW, Nguyen LQ, and Jameson JL. 1999. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 140(12):5705-5711.
- Galanti MR, Hansson L, Bergstrom R, Wolk A, Hjartaker A, Lund E, Grimelius L, and Ekbom A. 1997. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: A population-based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes & Control* 8(2):205-214.
- Galanti MR, Hansson L, Lund E, Bergstrom R, Grimelius L, Stalsberg H, Carlsen E, Baron JA, Persson I, and Ekbom A. 1996. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 5(6):425-431.
- Gharib H. 1997. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 26(4):777-&.
- Goodman MT, Yoshizawa CN, and Kolonel LN. 1988. DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF THYROID-CANCER IN HAWAII. *Cancer* 61(6):1272-1281.
- Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, Sywak M, Reeve T, and Delbridge L. 2008. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 144(6):1038-1043.
- Hannibal G, Jensen A, Sharif H, and Kjaer SK. 2008. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Human Reproduction* 23(2):451-456.
- Hard GC. 1998. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives* 106(8):427-436.
- Hatch M, Polyanskaya O, McConnell R, Gong ZH, Drozdovitch V, Rozhko A, Prokopovich A, Petrenko S, Brenner A, and Zablotska L. 2011. Urinary Iodine

- and Goiter Prevalence in Belarus: Experience of the Belarus-American Cohort Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases Following the Chornobyl Nuclear Accident. *Thyroid* 21(4):429-437.
- Hilly O, Silva V, Mizrachi A, Ariel O, Raiter A, Hauptman Y, Hardy B, and Feinmesser R. (2013, July). Effect on non-ionizing electromagnetic radiation at mobile phone frequency on human thyroid cells. Paper presented at the World Congress on Thyroid Cancer 10th-14th July. Abstract retrieved from http://thyroidworldcongress.com/wpcontent/uploads/2013/07/O022_Mizrachi.pdf
- Horn-Ross PL, Morris JS, Lee M, West DW, Whittemore AS, McDougall IR, Nowels K, Stewart SL, Spate VL, Shiao AC, and Krone MR. 2001. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: The Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 10(9):979-985.
- Hughes MF. 2006. Biomarkers of exposure: A case study with inorganic arsenic. *Environmental Health Perspectives* 114(11):1790-1796.
- Christensen KLY. 2013. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216(6):624-632.
- Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, and Melander A. 1984. INFLUENCE OF CIGARETTE-SMOKING ON GOITER FORMATION, THYROGLOBULIN, AND THYROID-HORMONE LEVELS IN WOMEN. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 58(4):615-618.
- Chu JS, Chen CC, and Chang KJ. 1998. In situ detection of Epstein-Barr virus in breast cancer. *Cancer Letters* 124(1):53-57.
- Chung HK, Nam JS, Ahn CW, Lee YS, and Kim KR. 2016. Some Elements in Thyroid Tissue are Associated with More Advanced Stage of Thyroid Cancer in Korean Women. *Biological Trace Element Research* 171(1):54-62.
- Jacob P, Kenigsberg Y, Zvonova I, Goulko G, Buglova E, Heidenreich WF, Golovneva A, Bratilova AA, Drozdovitch V, Kruk J, Pochtennaja GT, Balonov M, Demidchik EP, and Paretzke HG. 1999. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *British Journal of Cancer* 80(9):1461-1469.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, and

- Sherman SI. 2006. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 16(12):1229-1242.
- Kanno J, Matsuoka C, Furuta K, Onodera H, Miyajima H, Maekawa A, and Hayashi Y. 1990. TUMOR PROMOTING EFFECT OF GOITROGENS ON THE RAT-THYROID. *Toxicologic Pathology* 18(2):239-246.
- Kanno J, Onodera H, Furuta K, Maekawa A, Kasuga T, and Hayashi Y. 1992. TUMOR-PROMOTING EFFECTS OF BOTH IODINE DEFICIENCY AND IODINE EXCESS IN THE RAT-THYROID. *Toxicologic Pathology* 20(2):226-235.
- Kennedy RL, and Darne J. 1991. THE ROLE OF HCG IN REGULATION OF THE THYROID-GLAND IN NORMAL AND ABNORMAL PREGNANCY. *Obstetrics and Gynecology* 78(2):298-307.
- Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, Zhang YW, Rosenberg PS, Holford TR, and Anderson WF. 2009. Gender is an Age-Specific Effect Modifier for Papillary Cancers of the Thyroid Gland. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18(4):1092-1100.
- Klein M, Picard E, Vignaud JM, Marie B, Bresler L, Toussaint B, Weryha G, Duprez A, and Leclere J. 1999. Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinology* 161(1):41-49.
- Kolch W. 2000. Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochemical Journal* 351:289-305.
- Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, and Hinds MW. 1990. AN EPIDEMIOLOGIC-STUDY OF THYROID-CANCER IN HAWAII. *Cancer Causes & Control* 1(3):223-234.
- Kreiger N, and Parkes R. 2000. Cigarette smoking and the risk of thyroid cancer. *European Journal of Cancer* 36(15):1969-1973.
- Kumagai A, Namba H, Saenko VA, Ashizawa K, Ohtsuru A, Ito M, Ishikawa N, Sugino K, Ito K, Jeremiah S, Thomas GA, Bogdanova TI, Tronko MD, Nagayasu T, Shibata Y, and Yamashita S. 2004. Low frequency of BRAF(T1796A) mutations in childhood thyroid carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(9):4280-4284.
- Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, and Franklyn JA. 1999. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction

- of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 9(11):1105-1109.
- Kung TM, Ng WL, and Gibson JB. 1981. VOLCANOS AND CARCINOMA OF THE THYROID - A POSSIBLE ASSOCIATION. *Archives of Environmental Health* 36(5):265-267.
- Lambe M, and Ekblom A. 1995. Cancers coinciding with childbearing: Delayed diagnosis during pregnancy? *British Medical Journal* 311(7020):1607-1608.
- Larsson SC, and Wolk A. 2007. Coffee consumption and risk of liver cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology* 132(5):1740-1745.
- Lehrer S, and Rosenzweig KE. 2014. Cold Climate Is a Risk Factor for Thyroid Cancer. *Clin Thyroidol* 26(10): 273–276.
- Límanová Z. (2006). Štítná žláza. *Trendy soudobé endokrinologie 2*. Praha: Grada.
- Lespagnard L, Cochaux P, Larsimont D, Degeyter M, Velu T, and Heimann R. 1995. ABSENCE OF EPSTEIN-BARR-VIRUS IN MEDULLARY CARCINOMA OF THE BREAST AS DEMONSTRATED BY IMMUNOPHENOTYPING, IN-SITU HYBRIDIZATION AND POLYMERASE CHAIN-REACTION. *American Journal of Clinical Pathology* 103(4):449-452.
- Lim AKP, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, and Franklyn JA. 1998. Measurement of serum TSH in the investigation of patients presenting with thyroid enlargement. *Qjm-Monthly Journal of the Association of Physicians* 91(10):687-689.
- Lindberg S, Karlsson P, Arvidsson B, Holmberg E, Lundberg LM, and Wallgren A. 1995. CANCER INCIDENCE AFTER RADIOTHERAPY FOR SKIN HEMANGIOMA DURING INFANCY. *Acta Oncologica* 34(6):735-740.
- Lukas J, Drabek J, Lukas D, Dusek L, and Gatek J. 2013. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomedical Papers-Olomouc* 157(3):266-275.
- Luoto R, Auvinen A, Pukkala E, and Hakama M. 1997. Hysterectomy and subsequent risk of cancer. *International Journal of Epidemiology* 26(3):476-483.
- Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, and Derwahl M. 2001. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(3):1072-1077.
- Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, Alexander BH, Freedman DM, Linet MS, and de Gonzalez AB. 2010. Nonradiation Risk Factors for Thyroid Cancer in the US

- Radiologic Technologists Study. *American Journal of Epidemiology* 171(2):242-252.
- Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Massi M, Berti P, and Basolo F. 2008. Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 138(2):200-203.
- Michels KB, Willett WC, Fuchs CS, and Giovannucci E. 2005. Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 97(4):282-292.
- Morris RD. 1995. Drinking water and cancer. *Environmental Health Perspectives* 103:225-231.
- Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saenko VA, Kanematsu T, and Yamashita S. 2003. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(9):4393-4397.
- Nikiforov YE. 2007. Radiation-induced thyroid cancer: What we have learned from Chernobyl. *Endocrine Pathology* 17(4):307-317.
- Nikiforov YE, Koshoffer A, Nikiforova M, Stringer J, and Fagin JA. 1999. Chromosomal breakpoint positions suggest a direct role for radiation in inducing illegitimate recombination between the *ELE1* and *RET* genes in radiation-induced thyroid carcinomas. *Oncogene* 18(46):6330-6334.
- Paksoy N, Montaville B, and McCarthy SW. 1990. CANCER OCCURRENCE IN VANUATU IN THE SOUTH-PACIFIC, 1980-86. *Tropical and Geographical Medicine* 42(2):157-161.
- Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S, Dardanoni G, Frasca F, Malandrino P, Vermiglio F, Previtera DM, D'Azzò G, Trimarchi F, and Vigneri R. 2009. Papillary Thyroid Cancer Incidence in the Volcanic Area of Sicily. *Journal of the National Cancer Institute* 101(22):1575-1583.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, and Kodama K. 2007. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation Research* 168(1):1-64.
- Przybylik-Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A, Kuzniarz-Rymarz S, Kiec-Klimczak M, Skalniak A, Sowa-Staszczak A, Golkowski F, Kostecka-Matyja M, and Pach D. 2012. Dietary patterns as risk factors of differentiated thyroid carcinoma. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej* 66:11-15.

- Randi G, Ferraroni M, Talamini R, Garavello W, Deandrea S, Decarli A, Franceschi S, and La Vecchia C. 2008. Glycemic index, glycemic load and thyroid cancer risk. *Annals of Oncology* 19(2):380-383.
- Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, Robsahm TE, Oldereid NB, Omland AK, Vangen S, Brinton LA, and Storeng R. 2015. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Human Reproduction* 30(8):1952-1963.
- Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, and Chen H. 2008. Is Hashimoto's Thyroiditis a Risk Factor for Papillary Thyroid Cancer? *Journal of Surgical Research* 150(1):49-52.
- Richardson A. 1997. Is breast cancer caused by late exposure to a common virus? *Medical Hypotheses* 48(6):491-497.
- Robbins J, Dunn JT, Bouville A, Kravchenko VI, Lubin J, Petrenko S, Sullivan KM, VanMiddlesworth L, and Wolff J. 2001. Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: A workshop report in the Chernobyl long-term follow-up study. *Thyroid* 11(5):487-491.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, and Boice JD. 2012. Thyroid Cancer after Exposure to External Radiation: A Pooled Analysis of Seven Studies. *Radiation Research* 178(2):AV43-AV60.
- Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, Wicklund KG, and Daling JR. 2000a. Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology* 11(1):49-54.
- Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, and Daling JR. 2000b. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *American Journal of Epidemiology* 151(8):765-772.
- Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Williams M, and Daling JR. 1998. Use of exogenous hormones and risk of papillary thyroid cancer (Washington, United States). *Cancer Causes & Control* 9(3):341-349.
- Roy M, Chen H, and Sippel RS. 2013. Current Understanding and Management of Medullary Thyroid Cancer. *Oncologist* 18(10):1093-1100.
- Sakoda LC, and Horn-Ross PL. 2001. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 153(11):S122-S122.
- Shakhtarin VV, Tsyb AF, Stepanenko VF, Orlov MY, Kopecky KJ, and Davis S. 2003. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children

- and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *International Journal of Epidemiology* 32(4):584-591.
- Sheils OM, O'Leary JJ, Uhlmann V, Luttich K, and Sweeney EC. 2000. *ret/PTC-1* activation in hashimoto thyroiditis. *International Journal of Surgical Pathology* 8(3):185-189.
- Shimakage M, Kawahara K, Sasagawa T, Inoue H, Yutsudo M, Yoshida A, and Yanoma S. 2003. Expression of Epstein-Barr virus in thyroid carcinoma correlates with tumor progression. *Human Pathology* 34(11):1170-1177.
- Silva JE. 1995. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid* 5(6):481-492.
- Sipos JA, and Mazzaferri EL. 2010. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clinical Oncology* 22(6):395-404.
- Socolow EL, Niitani R, Hashizume A, and Neriishi S. 1963. THYROID CARCINOMA IN MAN AFTER EXPOSURE TO IONIZING RADIATION - A SUMMARY OF FINDINGS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI. *New England Journal of Medicine* 268(8):406-&.
- Stamatiou D, Derdas SP, Symvoulakis EK, Sakorafas GH, Zoras O, and Spandidos DA. 2015. Investigation of BK virus, Epstein-Barr virus and human papillomavirus sequences in postoperative thyroid gland specimens. *International Journal of Biological Markers* 30(1):E104-E110.
- Steiner GG. 2002. Cancer incidence rates and enviromental factors: an ecological study. *Journal of enviromental pathology, toxicology and oncology.* 21(3)
- Sýkorová V, Dvořáková Š, Kodetová D, Astl J, Ryška A, Dušková J, Vlček P, Novák Z, Bendlová B. 2007. Genetické příčiny vzniku papilárního karcinomu štítné žlázy. *DMEV* 10(1):30-35.
- Thomas GA, Bunnell H, Cook HA, Williams ED, Nerovnya A, Cherstvoy ED, Tronko ND, Bogdanova TI, Chiappetta G, Viglietto G, Pentimalli F, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, and Vecchio G. 1999. 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(11):4232-4238.
- Truong T, Baron-Dubourdieu D, Rougier Y, and Guénel P. 2010. Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes & Control* 21(8):1183-1192.

- Truong T, Rougier Y, Dubourdieu D, Guihenneuc-Jouyaux C, Orsi L, Hemon D, and Guénel P. 2007. Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985-1999). *European Journal of Cancer Prevention* 16(1):62-70.
- Tsai JH, Tsai CH, Cheng MH, Lin SJ, Xu FL, and Yang CC. 2005. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues. *Journal of Medical Virology* 75(2):276-281.
- Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C, Koukoulis G, Tzanela M, Koumoussi P, Sotsiou F, and Thalassinou N. 1999. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clinical Endocrinology* 50(5):643-654.
- Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, and Dal Maso L. 2016. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine* 375(7):614-617.
- Vanmaanen JMS, Vandijk A, Mulder K, Debaets MH, Menheere PCA, Vanderheide D, Mertens P, and Kleinjans JCS. 1994. CONSUMPTION OF DRINKING-WATER WITH HIGH NITRATE LEVELS CAUSES HYPERTROPHY OF THE THYROID. *Toxicology Letters* 72(1-3):365-374.
- VanMiddlesworth L. 2002. Iodine nutrition in the Chernobyl area before and after the nuclear accident. *Chernobyl: Message for the 21st Century* 1234:163-168.
- Vavruch I. 1993. Rakovina a chemické karcinogeny. *Chemické Listy* 87:504-y
- Vošmiková K, Nováková D, Křenek M, Sýkorová P, Vlček P. 2016. Riziko národů štítné žlázy u žen léčených pro infertilitu. *Praktická Gynekologie* 20(1):000-000
- Weeke J, and Hansen AP. 1975. SERUM TSH AND SERUM T3 LEVELS DURING NORMAL MENSTRUAL CYCLES AND DURING CYCLES ON ORAL-CONTRACEPTIVES. *Acta Endocrinologica* 79(3):431-438.
- Who. 2013. Evaluation of certain food additives and contaminants Introduction. *Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*. Geneva: World Health Organization. p 1-75.
- Wu L, and Zhu JJ. 2015. Linear reduction in thyroid cancer risk by oral contraceptive use: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Human Reproduction* 30(9):2234-2240.
- Xhaard C, Rubino C, Clero E, Maillard S, Ren Y, Borson-Chazot F, Sassolas G, Schwartz C, Colonna M, Lacour B, Danzon A, Velten M, Buemi A, Bailly L, Barjoan EM,

- Schlumberger M, Orgiazzi J, Adjadj E, and de Vathaire F. 2014. Menstrual and Reproductive Factors in the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma in Young Women in France: A Population-Based Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology* 180(10):1007-1017.
- Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, Kim JM, and Koo BS. 2012. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 269(3):1013-1017.
- Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, Hatch M, Polyanskaya ON, Brenner AV, Lubin J, Romanov GN, McConnell RJ, O'Kane P, Evseenko VV, Drozdovitch VV, Luckyanov N, Minenko VF, Bouville A, and Masyakin VB. 2011. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *British Journal of Cancer* 104(1):181-187.
- Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjonneland A, Halkjaer J, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, Tikk K, Fortner RT, Boeing H, Förster J, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Papatista EM, Masala G, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Polidoro S, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Weiderpass E, Lund E, Argüelles M, Agudo A, Molina-Montes E, Navarro C, Barricarte A, Larrañaga N, Manjer J, Almquist M, Sandström M, Hennings J, Tsilidis KK, Schmidt JA, Khaw KT, Wareham NJ, Romieu I, Byrnes G, Gunter MJ, Rinoli E, and Franceschi S. 2015. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. *International Journal of Cancer* 136(5):1218-1227.
- Zhang XN, Zhang Z, Zheng BY, He ZW, Winberg G, and Ernberg I. 2013. An update on viral association of human cancers. *Archives of Virology* 158(7):1433-1443.
- Zimmermann MB, and Andersson M. 2012. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutrition Reviews* 70(10):553-570.
- Zivaljevic V, Slijepcevic N, Sipetic S, Paunovic I, Diklic A, Zoric G, and Kalezic N. 2013. Risk factors for well-differentiated thyroid cancer in men. *Tumori* 99(4):458-462.

Internetové odkazy:

URL 1

<<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-stitne-zlazy-prehled-diagnostiky-a-lecby-468613>> citováno 30. 04. 2017

URL 2

<http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor&diag=C73&zobrazeni=graph&incidence=1&mortalita=1&vypocet=w&kraj=&pohl=&vek_od=1&vek_do=18&obdobi_od=1977&obdobi_do=2014&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lec> citováno 28. 03. 2017