

Diagnostika a další péče o pacienty s tyreoidálními uzly: doporučení American Thyroid Association 2015 modifikované pro podmínky České republiky

Jan Jiskra

3. Interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Abstrakt

Tyreoidální uzly jsou časté. Naprostá většina z nich jsou uzly benigní bez hormonální nadprodukce. Základním vyšetřením u tyreoidálních uzlů je vyloučení tyreoidální dysfunkce a ultrazvuk ke správnému posouzení, které uzly mají být vyšetřeny aspirační biopsií tenkou jehlou (FNAB) s následnou cytologií. V indikaci k FNAB se zvažuje zejména velikost uzlu, vzhled uzlu na ultrazvuku a klinické rizikové faktory. Z důvodu lepší standardizace dalšího postupu a zlepšení péče o pacienty s minimalizací nežádoucích důsledků z podhodnocení (přehlédnutá malignita) i nadhodnocení (zbytečné operace) by měl být výsledek FNAB kategorizován podle rizika malignity. Jako nejvhodnější se k tomuto účelu jeví tzv. Bethesda klasifikace, ačkoliv ani ona, zejména z důvodu problematické kategorie III, není zcela optimální.

Klíčová slova: tyreoidální uzel, karcinom štítné žlázy, ultrazvuk, aspirační biopsie tenkou jehlou, Bethesda klasifikace

Key words: thyroid nodule, thyroid cancer, ultrasound, fine needle aspiration biopsy, Bethesda classification

Seznam použitých zkratek

ATA	American Thyroid Association
FNAB	fine needle aspiration biopsy
FNAC	fine needle aspiration cytology
UZ	ultrazvuk
TSH	tyreoidální stimulační hormon
FT4	volný tyroxin
FT3	volný trijodtyronin
¹⁸ FDG-PET	positronová emisní tomografie s ¹⁸ fluorodeoxyglukózou
PTC	papilární karcinom štítné žlázy
MTC	medulární karcinom štítné žlázy

Prevalence tyreoidálních uzlů je vysoká (až 76 % u běžné neselektované populace) a s nárůstem indikací k zobrazovacím metodám v oblasti krku stále stoupá. Většinou jde tedy o náhodné nálezy - incidentalomy. Zhoubných nádorů je mezi náhodně diagnostikovanými uzly maximálně 5-10 %. Kromě toho se ukazuje, že pokud je u nás nejčastější papilární karcinom (představuje 80-90 % všech zhoubných nádorů štítné žlázy) náhodně diagnostikovaný jako mikrotumor (<1 cm) bez známek extratyreoidální invaze, má u většiny pacientů (více než 90 %) dokonce i bez léčby velmi dobrou prognózu, danou indolentním chováním tumoru. Růst tumoru je zejména u starších osob ve většině případů pomalý a tumor progreduje do klinicky manifestního stadia jen u malého procenta pacientů. Proto je všeobecný trend ke konzervativnějšímu a méně invazivnímu managementu, což se týká jak terapie, tak diagnostiky. Klíčovým nástrojem schopným určit, které uzly vyžadují aspirační biopsii tenkou jehlou (FNAB) s následnou cytologií (FNAC), a které uzly stačí sledovat, je ultrazvuk (UZ). Na druhou stranu je třeba mít na paměti fakt, že malé procento (<5 %) papilárních mikrokarcinomů má od počátku agresivní chování s extratyreoidální invazí a často i vzdálenými metastázami již ve stadiu mikrokarcinomu. Naštěstí se ale jedná jen o vzácné případy. Odlišit agresivní varianty od indolentních forem v počáteční fázi (ještě před extratyreoidální invazí) zobrazovací metody neumí. Přínosem může být molekulárně genetické vyšetření z FNAB, kde především BRAF mutace je negativním prognostickým markerem u papilárního karcinomu štítné žlázy (PTC). U každého pacienta s tyreoidálním uzlem/uzly se má zhodnotit anamnéza a symptomy (klinické rizikové faktory), provést palpační vyšetření krku včetně vyšetření lymfatických uzlin a má být proveden specializovaný UZ štítné žlázy a krku a TSH v séru.

1. Indikace k FNAB a kategorizace ultrazvukového nálezu při prvním vyšetření

V indikaci k FNAB se zvažuje:

- UZ charakter uzlu (většinu uzlů lze zařadit do jedné z 5 kategorií – tab. 1) a UZ suspektní známky malignity (tab. 2);
- velikost (>1 cm, >1,5 cm, >2 cm);
- patologické lymfatické uzliny na krku a jiné známky extratyreoidální invaze (viz kapitola 8);
- klinické rizikové faktory (tab. 3).

1.1. Kategorie „Benigní vzhled uzlu (cystoid)“

Jde o cystoidy, riziko malignity je téměř nulové (obr. 1). Diagnostická FNAB není indikována s výjimkou případů, kdy UZ není schopen s jistotou odlišit, že jde o dutinou vyplněnou tekutinou nebo o silně hypoechogenní až anechogenní uzel. Evakuační FNAB je indikována pouze u symptomatických cystoidů, nebo z kosmetických důvodů. Asymptomatické cystoidy ≤ 1 cm není třeba kontrolovat UZ, u asymptomatických cystoidů > 1 cm není shoda, zda mají být kontrolovány UZ, pokud ano, ne dříve než za 2 roky.

1.2. Kategorie „Uzel s velmi nízkou suspekci“

Riziko malignity uzlů s velmi nízkou suspekci je < 3 %. Patří sem tzv. spongiformní uzel, pro který je v UZ obraze typický vzhled „houby na mytí“, kde jsou v řezu patrné mnohočetné drobné nebo větší anechogenní dutiny, vyplněné tekutinou (koloidem), oddělené hyperechogenními septy (obr. 2). V anechogenních dutinách, nebo při jejich stěnách jsou často přítomné koloidní agregace (obr. 3), které se mohou někdy spolu s hyperechogenními septy (obr. 4) zaměnit za mikrokalcifikace. Koloidní agregace bývají okrouhlého tvaru (mikrokalcifikace jsou naopak často třískovité) a mívají tzv. artefakt ocasu komety (obr. 3). Mikrokalcifikace jsou na rozdíl od hyperechogenních sept a koloidních agregací přítomné v solidních uzlech (obr. 9A). U uzlů s velmi nízkou suspekci ≤ 2 cm není FNAB indikována, pokud nejsou známky extratyreoidální invaze a/nebo patologické lymfatické uzliny.

V závislosti na ostatních rizikových faktorech (tab. 3), komorbiditách, očekávané délce života a preferenci pacienta se FNAB zvažuje u uzlů > 2 cm, avšak i v těchto případech lze uzly jen sledovat. Asymptomatické uzly s nízkou suspekci ≤ 1 cm není třeba kontrolovat UZ, u asymptomatických uzlů > 1 cm není shoda, zda mají být kontrolovány UZ, pokud ano, ne dříve než za 2 roky.

Pozn. malé spongiformní uzly (< 1 cm) s drobnými cystoidními dutinkami je někdy obtížné odlišit od hypoechogenních solidních uzlů, zejména pokud UZ nemá dostatečnou rozlišovací schopnost, která je daná zejména frekvencí (nejméně 12 MHz), počtem měničů sondy, event. možností harmonického zobrazení.

1.3. Kategorie „Uzel s nízkou suspekci“

Riziko malignity je 5-10 %.

Patří sem:

- solidní (nemá charakter spongiformního uzlu) iso- nebo hyperechogenní uzel s pravidelným okrajem, často s hypo- či anechogenním lemem (obr. 5);
- smíšený uzel, který má v různém poměru zastoupenou solidní iso- nebo hyperechogenní komponentu a cystoidní komponentu (obr. 6);
- iso- nebo hyperechogenní uzel v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy (je isoechogenní s okolním zánětlivě změněným parenchymem a často je obtížné najít jeho přesné hranice) (obr. 7).

Tyto uzly jsou indikovány k FNAB:

- při velikosti $>1,5$ cm;
- jsou-li známky extratyreoidální invaze nebo jsou patologické lymfatické uzliny, protože by mohlo jít o vzácný agresivní folikulární/onkofolikulární karcinom invazivní i při malé velikosti (většinou se naštěstí folikulární/onkofolikulární karcinomy stávají invazivními až při dosažení určité velikosti (obvykle nejméně 2 cm).

1.4. Kategorie „Uzel se střední suspekci“

Riziko malignity je 10-20 %.

Patří sem pravidelný solidní hypoechogenní uzel (obr. 8) nebo solidní hypoechogenní komponenta smíšeného uzlu (echogenita je zřetelně nižší okolní tyreoidální parenchym) bez dalších UZ suspektních znaků (tab. 2). Tyto uzly jsou indikovány k FNAB:

- při velikosti >1 cm;
- jsou-li známky extratyreoidální invaze nebo jsou patologické lymfatické uzliny.

1.5. Kategorie „Uzel s vysokou suspekci“

Riziko malignity je 70-90 %

Patří sem:

- solidní hypoechogenní uzel nebo solidní hypoechogenní komponenta smíšeného uzlu (echogenita je zřetelně nižší okolní tyreoidální parenchym) s alespoň jedním dalším UZ suspektním znakem: nepravidelný okraj uzlu (infiltrativní, makro- nebo mikrobulární), mikrokalcifikace, uzel vyšší než širší v transverzální rovině, přerušovaná obvodová („rim“) calcifikace (tab. 2, obr. 9);
- solidní uzel s nehomogenní texturou charakteru „sůl a pepř“ (střídají se nepravidelné oblasti nižší a vyšší echogenity, někdy až charakteru chobotů odlišné echogenity, které budí dojem nepravidelně smíchané soli a pepře, obr. 10).

Tyto uzly jsou indikovány k FNAB:

- při velikosti >1 cm (při velikosti ≤ 1 cm je třeba zvažovat FNAB zejména u mladších či jinak rizikových osob);
- jsou-li známky extratyreoidální invaze nebo jsou patologické lymfatické uzliny.

Pozn. infiltrativní, makro- nebo mikrolobulární okraj uzlu je třeba odlišit od „špatně definovaného“ okraje uzlu, kdy nelze určit jeho přesné hranice. To je časté u benigních mnohočetných uzlů u polynodózní strumy/přestavby (obr. 11) nebo v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy (obr. 7).

1.6. Kategorie „Neurčitý/nezařaditelný uzel“

Uzel nelze zařadit do žádné z výše uvedených kategorií. Důvodem je špatná vyšetřitelnost daná nízkou kvalitou přístroje, habitem pacienta (nemožnost záklonu hlavy, vysoká vrstva tuku na krku apod.), nevhodným uložením uzlu (např. retrosternálně zasahující uzel apod.) nebo nevhodnými podmínkami vyšetření (orientační vyšetření u lůžka s nemožností zatemnění místnosti apod.), nebo nezkušenost/nízká erudice vyšetřujícího.

Tyto uzly jsou indikovány k FNAB při velikosti >1 cm, nebo je indikován superkonziliární UZ.

1.7. Indikace k FNAB u mnohočetných uzlů

Každý uzel >1 cm by měl být posuzován zvlášť podle stejných pravidel jako u solitárních uzlů. Individuální riziko malignity pro pacienta je u solitárních uzlů stejné jako u mnohočetných uzlů. U mnohočetných uzlů s nízkou nebo velmi nízkou suspekci, které kompletně nahrazují normální parenchym (klasická polynodózní přestavba/struma), je riziko malignity nízké. V těchto případech se provádí FNAB největšího uzlu, pokud je >2 cm, alternativním postupem jsou UZ kontroly bez FNAB (iniciálně za 1-2 roky a dále za 3-5 let).

2. Další postup u uzlů, které nesplňují kritéria pro FNAB

Je přehledně v tabulce 4.

3. Kategorizace výsledku FNAB a další postup

Z důvodu lepší standardizace dalšího postupu a zlepšení péče o pacienty s minimalizací nežádoucích důsledků z podhodnocení (přehlédnutá malignita) i nadhodnocení (zbytečné operace) by měl být výsledek FNAB kategorizován podle rizika malignity. Jako nejvhodnější se k tomuto účelu jeví tzv. Bethesda klasifikace (tab. 5), ačkoliv ani ona, zejména z důvodu

problematické kategorie III, není zcela optimální. Další postup u jednotlivých Bethesda kategorií je podrobně popsán v tabulkách 6-10. Zjednodušeně řečeno ve většině případů u Bethesda kategorií I a III opakujeme FNAB, u kategorie II sledujeme uzlu ultrazvukem a v případě signifikantní růstu uzlu (tab. 11) a/nebo změně charakteru uzlu indikujeme opakování FNAB; u kategorie IV indikujeme operaci (hemi- nebo totální tyreoidektomií) zejména s cílem histologického ověření uzlu a u kategorií V a VI indikujeme totální tyreoidektomií jako terapeutický výkon.

4. Tyreoidální stimulační hormon v séru

Je-li TSH suprimovaný, doplní se FT3, FT4, protilátky proti TSH receptoru v séru a scintigrafie ^{99m}Tc-technecianem (¹²³I není u nás běžně k dispozici) a dále se pokračuje v léčbě hypertyreózy dle zvyklostí. Je-li uzlu hyperfunkční a hyperakumulující, je riziko malignity sice minimální a podle ATA FNAB není nutná, v podmínkách České republiky se většinou i přesto indikace k FNAB řídí velikostí a UZ charakterem uzlu.

Jeli TSH zvýšený, léčíme hypotyreózu. Vyšší riziko malignity bylo v retrospektivních studiích prokázáno i u uzlů s TSH v horním pásmu normy, nicméně nejsou důkazy, že by léčba levotyroxinem s cílem snížit TSH do dolního pásma normy toto riziko snížila, a proto ji nelze u eutyroidních pacientů rutinně doporučit.

5. Molekulární diagnostika

ATA doporučuje zvážit molekulární vyšetření z FNAB u pacientů s kategorií Bethesda III a IV. U kategorií V a VI může molekulárně genetické vyšetření přispět k odhadu agresivity u PTC, pokud jsou pochybnosti o indikaci či radikalitě chirurgického výkonu. ATA ale současně uvádí, že není známa efektivita, ani nákladová efektivita molekulárně genetického vyšetření z FNAB a důrazně také doporučuje, aby bylo prováděno výhradně v certifikovaných laboratořích. Existují dva základní přístupy molekulárního vyšetření z FNAB (tab. 12).

Prvním je průkaz různé exprese většího množství genů - např. „Gene expression classifier“ (GEC s analýzou 167 genů) a druhým je detekce mutací či přeskupení v hlavních příčinných genech (*BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3* a *PAX8/PPARγ*) pomocí Real Time PCR či sekvencí, např. využitím komerčně nabízených panelů. V ČR je na specializovaných pracovištích v praxi dostupné využití panelů, které sice nemají dostatečnou senzitivitu, aby v kategoriích III a IV spolehlivě vyloučily malignitu a uchránily tak před operací, lze je však v těchto kategoriích zvážit k odhalení event. přehlédnutého PTC, což může změnit radikalitu operačního výkonu (z diagnostické hemityreoidektomie na totální

tyreoidektomii). ATA u kategorií III a IV vyšetření pomocí komerčních panelů nedoporučuje a preferuje zvažovat GEC, který má lepší senzitivitu, avšak není v ČR dostupný. Panely genů či samostatné stanovení BRAF mutace lze také zvažovat u cytologie s výsledkem PTC (Bethesda V nebo VI) jako významného prognostického markeru agresivity a horší prognózy. Pokud je klinické podezření na medulární karcinom, a diagnózu se nepodaří stanovit jinak (FNAB, sérový kalcitonin), lze zvažovat vyšetření kalcitoninu z FNAB nebo molekulární vyšetření somatických mutací v *RET* proto-onkogenu (příčina až 50 % sporadických a téměř 100 % familiárních MTC) z FNAB ve specializovaném centru.

6. Elastografie a další pomocné zobrazovací techniky

Elastografie je aktuálně považována za pomocnou vyšetřovací metodu, která vychází z teoretického předpokladu, že benigní uzly jsou měkké a maligní tuhé (obr. 12). Diagnostická přesnost elastografie byla v provedených studiích velmi variabilní. V jedné studii byla dokonce horší než u konvenčního B-mode ultrazvuku. Nevýhodou elastografie je velká interpersonální variabilita a fakt, že dostatečná spolehlivost metody je pouze u vybraných uzlů - obvykle u solidních uzlů v jinak normální štítné žláze. Podle našich zkušeností je elastografie přínosná zejména u solidních uzlů velikosti 0,5-2 cm, u kterých jsou pochybnosti, zda indikovat FNAB, nebo není jasný další postup při nedignostické FNAB. Naopak není přínosná u uzlů v terénu polynodózní strumy a/nebo autoimunitní tyreoiditidy, u příliš malých (<1 cm) a příliš velkých (>3 cm uzlů), u uzlů s mikrokalcifikacemi, u uzlů v těsném vztahu k trachee, a často ani u uzlů u pacientů příliš astenických nebo naopak obézních, kdy přesnému vyšetření brání anatomické poměry. Elastografie rozhodně nenahrazuje konvenční B-mode ultrazvuk a měla by se provádět pouze u vybraných vhodných uzlů, u kterých lze očekávat relativně spolehlivý výsledek.

Hodnocení intenzity a charakteru vaskularizace uzlu není u tyreoidálních uzlů dostatečně spolehlivé a ATA je mezi rizikové faktory nezařazuje. Význam má ověření úplné absence vaskularizace u benigních cystoidů. Podobně absence anechogenního lemu není dle ATA považována za rizikový faktor, nicméně platí, že jeho přítomnost svědčí pro benigní uzel (často u kategorie „Uzel s nízkou suspekci“, kapitola 1.3.).

V preoperační diagnostice je doporučeno kontrastní CT nebo MR krku jako pomocná metoda u pacientů s klinicky lokálně pokročilým tumorem (s klinicky zjevnou invazí do okolí a do krčních lymfatických uzlin)

V preoperační diagnostice s cílem zhodnocení rizika malignity tyreoidálních uzlů se nedoporučuje provádět ¹⁸FDG-PET ani scintigrafie z důvodu nedostatečné přesnosti.

7. Kalcitonin

Z důvodu nedostatku dat nedal panel ATA 2015 doporučení pro ani proti rutinnímu vyšetření sérového bazálního kalcitoninu u tyreoidálních uzlů. Vyšetření bazálního kalcitoninu bez stimulačního testu není dostatečně efektivní, přináší příliš velké množství výsledků v nediagnostickém pásmu a podle některých studií vedl ke zbytečným operacím. Další problém je s referenčními mezemi a cut-offs, které nejsou standardizované. V současné době není dostupný pentagastrin, takže se ke stimulaci používá kalcium, avšak standardizace kalciového testu není optimální. Referenční meze a navrhované cut-offs bazálního a stimulovaného kalcitoninu jsou v tabulce 13, nicméně mohou se lišit v závislosti na použité metodě. Aktuálně nelze doporučit rutinní vyšetřování bazálního kalcitoninu u všech uzlů, avšak provádí se v případě klinického či cytologického podezření na medulární karcinom štítné žlázy (MTC) a může být užitečné k upřesnění rozsahu výkonu u uzlů, které jsou indikovány k operaci (Bethesda IV, V a VI) či v případě diagnostických rozpaků (opakovaně Bethesda I nebo III).

Pokud je klinické podezření na MTC a dg. se nepodaří stanovit jinak (FNAB, sérový kalcitonin) lze zvažovat vyšetření kalcitoninu z FNAB nebo molekulární vyšetření somatických mutací *RET* proto-onkogenu (příčina až 50 % sporadických a téměř 100 % familiárních MTC) z FNAB v specializovaném centru.

8. Suspektní lymfatické uzliny na krku a jiné známky extratyreoidální invaze

Ultrazvuk lymfatických uzlin hodnotí velikost a strukturu. Z hlediska strukturálních změn rozlišujeme uzliny benigního, neurčitého a suspektního charakteru (tab. 14, obr. 13). Přibližné cut-offs pro patologické velikosti lymfatických uzlin jsou v tabulce 15, nicméně samotné zvětšení neznamena automaticky infiltraci a je třeba současně hodnotit velikost i charakter. Metastázy tyreoidálního karcinomu se typicky nacházejí v kompartmentech VI, II, III, IV a V (obr. 14). V předoperační diagnostice je u zvětšených suspektních lymfatických uzlin indikována FNAB z uzliny a cytologické vyšetření, event. stanovení tyreoglobulinu z uzliny. Na rozdíl od pacientů po tyreoidální ablaci, kde byl dle ATA 2015 cut-off pro pozitivní tyreoglobulin v uzlině navržen jako 1 ng/ml, je v preoperační diagnostice vyšetření tyreoglobulinu z punktátu uzliny obtížně hodnotitelné. Podle jedné z prací byl cut-off při normální štítné žláze 32 ng/ml, což ale nelze považovat za hodnotu obecně platnou.

9. Terapie benigních tyreoidálních uzlů a cystoidů

Supresní terapie levotyroxinem se u benigních tyreoidálních uzlů u eutyroidních pacientů nedoporučuje, protože má větší rizika než benefity. V terénu tyreoidálních uzlů je na místě léčba hypotyreózy včetně subklinické (zejména je-li příčinou chronická lymfocytární tyreoiditida), pokud nepřeváží rizika terapie levotyroxinem (opatrnost je nutná zejména u starších pacientů). U osob s TSH v horním pásmu normy lze u rostoucích uzlů a/nebo symptomatických uzlů a/nebo uzlů v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy zvažovat i izohormonální (euthyroxinemickou) terapii.

U symptomatických benigních uzlů je třeba zvažovat chirurgické řešení (alternativních postupy, jako jsou radiofrekvenční či laserová ablace, nebo ablace vysokofrekvenčním ultrazvukem se provádějí pouze v některých centrech a jejich efektivita a nákladová efektivita nejsou známy). Asymptomatické uzly se někdy doporučují operovat při velikosti >4 cm, dostatečná data pro tento postup ale nejsou k dispozici.

Symptomatické recidivující cystoidy a uzly s dominantní cystoidní složkou s benigní FNAB ze solidní složky lze jako alternativu operace po předchozí evakuaci sklerotizovat alkoholem (v některých centrech je sklerotizace cystoidů metodou první volby). Pokud jsou cystoidy evakuovány, doporučuje se odeslat aspirovanou tekutinu k cytologickému vyšetření, ačkoliv výtěžnost je mnohem horší než u nátěru na sklíčko a nejsou k dispozici kritéria pro reprezentativnost ani data o přesnosti a spolehlivosti tohoto vyšetření. Asymptomatické cystoidy stačí sledovat.

Literatura

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.

Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013 Sep;2(3):147-59.

Tab. 1. Kategorizace tyreoidálního uzlu na ultrazvuku podle ATA¹

Benigní vzhled

cystoid (obr. 1)

Uzel s velmi nízkou suspekci

spongiformní uzel (obr. 2)

Uzel s nízkou suspekci

iso- nebo hyperechogenní solidní uzly (obr. 6)

Uzel se střední suspekci

hypoechogenní solidní uzly (obr. 8)

Uzel s vysokou suspekci

hypoechogenní solidní uzly s alespoň jedním dalšími suspektním znakem (tab. 2, obr. 9 a 10)

¹podobnou podrobnější klasifikací je TIRADS (Thyroid Image-Reporting and Data System), která ale nebyla dosud odbornými společnostmi oficiálně přijata

Tab. 2. Ultrazvukové suspektní známky malignity tyreoidálního uzlu

Solidní hypoechogenní uzel

- homogenní textura
- nehomogenní textura („sůl a pepř“)¹

Nepravidelný okraj uzlu (infiltrativní², nebo mikrolobulární růst)

Mikrokalcifikace³

Vyšší než širší v transversální rovině

Přerušovaná („rim“) kalcifikace na obvodu uzlu

Přítomnost patologických LU

Extratyreoidální šíření

¹solidní uzel s nehomogenní texturou charakteru „sůl a pepř“ (střídají se nepravidelné oblasti nižší a vyšší echogenity, někdy až charakteru chobotů odlišné echogenity, které budí dojem nepravidelně smíchané soli a pepře, obr. 11); jde o obraz maligního růstu

²nutno odlišit od situace, kdy má uzel špatně definovaný okraj a setřelé ohraničení proti okolí, což je běžné u benigních uzlů v polynodózní strumě (obr. 12)

³odlišit od koloidních agregací a hyperechogenních sept v spongiformních uzlech a cystoidech (obr. 3 a 4)

Tab. 3. Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Radiační expozice

Karcinom štítné žlázy v rodinné/osobní anamnéze

Kalcitonin nad 100 pg/ml, MEN2

Palpační nález na krku a/nebo příznaky suspektní z malignity

Zvýšené vychytávání ¹⁸F-FDG v uzlu

„Letitá struma“ na dlouhodobé terapii tyreostatiky

Věk¹

Jakékoliv jiné podezření z malignity

¹ na základě recentních dat se u diferencovaných tyreoidálních mikrokarcinomů klinicky signifikantní maligní charakter uzlu manifestuje častěji u mladších osob (<40 let), naopak u starších osob (≥60 let) ve většině případů diferencovaný mikrokarcinom neprogreduje do klinicky signifikantního onemocnění

Tab. 4. Další postup u uzlů, které nesplňují kritéria pro indikaci FNAB

Vysoká suspekce

<1 cm: **UZ kontrola za 6-12 měsíců**
(není-li signifikantní růst¹ či změna charakteru uzlu,
pak další kontrola za 12-24 měsíců, jinak FNAB)

Nízká a střední suspekce

0,5-1,5 cm: **UZ kontrola za 12-24 měsíců**
(není-li signifikantní růst¹ či změna charakteru uzlu,
pak další kontrola za 3-5 let, jinak FNAB)

<0,5 cm: **UZ kontrola není nutná**
(když UZ, tak ne dříve než za 2 roky)

Velmi nízká suspekce a cystoidy

<1 cm: **UZ kontrola není nutná**

>1 cm: **???** (když UZ, tak ne dříve než za 2 roky)²

¹ tab. 11

² není jasné, zda je u asymptomatických cystoidů a uzlů s velmi nízkou suspekci >1 cm UZ kontrola vůbec nutná, u symptomatických uzlů se UZ kontrola provádí podle klinické potřeby

Tab. 5. Bethesda klasifikace cytologických nálezů u tyreoidálních uzlů

- I: Nediagnostický nebo nedostatečný vzorek**
(méně než 6 skupin po 10 tyreocytech)
- II: Benigní**
- III: Atypie/folikulární léze nejistého významu (AUS, FLUS)**
- IV: Folikulární neoplazie nebo podezření na ní (uvést zda onkocytární)**
- V: Podezření z malignity**
- VI: Maligní**

Tab. 6. Další postup u výsledku FNAB Bethesda I

Riziko malignity je 2-4 %¹	
První nediagnostická FNAB	
Vysoká suspekce:	opakovat FNAB co nejdříve
Ostatní:	opakovat FNAB během 3 měsíců² zvažovat „in-site“ cytologii³
Opakovaně nediagnostická FNAB	
Vysoká suspekce, růst ⁴ , >4 cm:	diagnostická operace
Ostatní:	sledování (UZ kontroly za 6,12,24 měsíců) nebo operace⁵

¹ celkové riziko malignity je v kategorii Bethesda I relativně malé (1-2 %); u uzlů, které byly operovány, bylo 9-32 %, což je ale ovlivněno selekčním zkreslením

² podle některých autorů je vhodné opakovat FNAB ne dříve, než na 3 měsíce, z důvodu možného rizika falešně pozitivního nálezu při reparativních změnách po předchozí punkci, dostatek důkazů pro tento postup ale není

³ zhodnocení reprezentativnosti vzorku přítomným patologem během FNAB

⁴ kritéria signifikantního růstu jsou v tabulce 11

⁵ zvážit lze v těchto případech i poměr rizik, nákladů a benefitů core-cut biopsie (je málo senzitivní pro papilární karcinom) nebo molekulárního vyšetření, pro efektivitu těchto metod však není dostatek dat

Tab. 7. Další postup u výsledku FNAB Bethesda II

Riziko malignity je průměrně 1-2 %¹	
Vysoká suspekce	opakovat UZ a FNAB během 1 roku (je-li FNAB opakovaně benigní, je riziko malignity minimální)
Nízká a střední suspekce	opakovat jen UZ za 1-2 roky v případě růstu a/nebo nového UZ suspektního znaku opakovat FNAB (v případě růstu lze jen opakovat UZ)
Velmi nízká suspekce	
1x FNAB benigní	UZ ne dříve než za 2 roky²
2x FNAB benigní	další kontroly UZ³ ani FNAB nejsou nutné

¹průměrné procento falešně negativních 1-2 % lze hodnotit jako relativně malé, pokud je FNAB ze stejného uzlu hodnocena $\geq 2x$ jako Bethesda kategorie II, je riziko malignity minimální.

²efektivita UZ k hodnocení růstu jako indikátoru přehlédnuté malignity není známá (spíše je limitovaná), nicméně kontrolní UZ obvykle provádíme (iniciálně za 2 roky a dále za 3-5 let pokud je uzel stabilní, nebo dříve, pokud je progrese)

³UZ provádíme pouze u rostoucích uzlů, nebo když jsou příznaky z lokálního tlaku, UZ kontroly s cílem hodnotit riziko malignity nejsou indikovány

Tab. 8. Další postup u výsledku FNAB Bethesda III

Riziko malignity je 6-48 %¹

Doporučení ATA 2015:

Postup závisí na klinických a UZ rizikových faktorech, velikosti uzlu a preferenci pacienta a na základě současných poznatků nelze jednoznačně preferovat žádný z níže uvedených možných postupů:

- **sledovat UZ**
- **opakovat FNAB**
- **indikovat diagnostickou operaci**
- **zvážit vyšetření molekulárních markerů v punktátu, pokud je dostupné**

Doporučení pro podmínky České republiky²

Opakovat FNAB, zvážit doplnění kalcitoninu a/nebo molekulárních markerů

Opakovaně Bethesda III

nízká a velmi nízká suspekce a velikost ≤ 2 cm: **diagnostická operace nebo sledovat UZ**

střední a vysoká suspekce nebo velikost > 2 cm: **diagnostická operace**

Opakovaná FNAB Bethesda II, IV, V nebo VI: **postup dle tab. 7, 9 nebo 10**

¹riziko malignity v kategorii Bethesda III je odlišné v jednotlivých centrech (průměrně 16 %) a významně závisí na erudici cytopatologa

²protože riziko malignity je v jednotlivých centrech u Bethesda kategorie III velmi variabilní (6-48 %), závisí postup na zkušenostech centra (např. v centru s rizikem malignity 48 % je namístě operace, naopak v centru s rizikem malignity 6 % lze uzel sledovat UZ); riziko malignity ale stoupá, pokud je Bethesda kategorie III opakovaně

Tab. 9. Další postup u výsledku FNAB Bethesda IV

Riziko malignity je 14-33 %

Téměř vždy operace

Zvážit vyšetření kalcitoninu a/nebo molekulárních markerů, pokud jsou pochybnosti o rozsahu operačního výkonu

Hemityreoidektomie

normální druhý lalok

UZ střední nebo nízká suspekce

negativní kalcitonin

negativní molekulární markery

Totální tyreoidektomie

bilaterální uzly

UZ vysoká suspekce

interně polymorbidní/rizikový pacient

pozitivní kalcitonin

pozitivní molekulární markery

Tab. 10. Další postup u výsledku FNAB Bethesda V a VI

Riziko malignity je 53-87 % u Bethesda V a 94-100 % u Bethesda VI

Téměř vždy operace

Doporučení ATA 2015

Bethesda V **doplnit molekulární markery** (k upřesnění rozsahu operačního výkonu - totální vs. hemityreoidektomie)

Bethesda VI **totální tyreoidektomie**

Doporučení pro podmínky České republiky

U obou kategorií téměř vždy totální tyreoidektomie

Nový předoperační UZ (podrobné vyšetření event. extratyreoidální invaze včetně lymfatických uzlin)

Zvážit vyšetření kalcitoninu a/nebo molekulárních markerů

(jen když jsou pochybnosti o indikci nebo rozsahu operačního výkonu)

Někdy zvažovat těsný monitoring bez operace:

- když jde o „very low risk“ tumor (mikropapilární karcinom <1 cm, bez extratyreoidální invaze na krku, bez vzdálených metastáz, nejde o radiogenní karcinom, není u osob <60 let, je negativní RA a OA pro tyreoidální karcinom)
- když je vysoké chirurgické riziko nebo relativně krátká očekávaná délka života
- když je třeba dříve řešit jiné závažné onemocnění
- někdy v graviditě (zvažovat odložení operace po porodu)
- ve všech výše uvedených případech musí jít o diferencovaný karcinom bez extratyreoidální propagace

Tab. 11. Kritéria signifikantního růstu uzlu

Signifikantní růst	nárůst objemu minimálně o 50 % nebo zvětšení ve 2 rozměrech uzlu minimálně o 20 % nejméně však o 2 mm v průběhu 6 měsíců - opakovat FNAB, zvažovat operaci
Nesignifikantní růst	méně než signifikantní růst (může být na vrub inter- a intra-personální variability) - kontrola UZ za ½-1 rok a při další kontrole event. progresi sčítáme

Tab. 12. Možnosti preoperačního vyšetření molekulárních markerů

Sekvenační panely (především pro geny *BRAF*, *RASy*, *RET/PTC*, *PAX8/PPARγ*) či stanovení jednotlivých genů¹

- vysoká specifita *BRAF* a *RET/PTC* pro papilární karcinom (99%), *RET* mutace pro medulární karcinom
- nízká a variabilní senzitivita (44-100%, nelze použít k vyloučení malignity)
- lze zvážit u Bethesda V a VI, když jsou pochybnosti o rozsahu a radikalitě operačního výkonu², nebo v pooperační diagnostice
- lze zvážit u Bethesda III a IV, kde ale není optimální senzitivita pro malignitu, ani specifita pro folikulární karcinom a není známá efektivita vyšetření³

Expresní panel GEC (gene expression classifier, 167 genů)⁴

- zamýšlen k použití u Bethesda III a IV k vyloučení malignity
- dobrá senzitivita a negativní prediktivní hodnota
- ATA doporučuje zvážit u Bethesda III a IV

¹ v ČR dostupné ve specializovaných centrech

² např. při zvažování preventivní disekce krčních lymfatických uzlin v centrálním kompartmentu apod.

³ nelze použít k vyloučení malignity, lze ho však v těchto kategoriích zvážit k odhalení event. přehlédnutého papilárního karcinomu, což může změnit radikalitu operačního výkonu (z diagnostické hemityroidektomie na totální tyreoidektomii), byť nákladová efektivita takového postupu není známá

⁴ v ČR není dostupný

Tab. 13. Referenční meze a cut-offs pro pozitivní kalcitonin

Horní limit referenčního rozmezí

ženy:	5 ng/l
muži:	11 ng/l

Cut-offs pro pozitivní bazální kalcitonin¹

>100 ng/l:	MTC
>2 násobek horního referenčního limitu (ženy >10 ng/l, muži >22 ng/l):	dif. dg. MTC nebo CCH (nutno doplnit stimulační test)

Cut-offs pro stimulační test s kalciem²

2 ml calcium gluconicum 10 % na 10 kg hmotnosti (maximálně 20 ml) i.v. během 5 minut, krevní odběr na kalcitonin 5 minut po ukončení aplikace

>100 ng/l:	MTC
ženy 30-100 ng/l:	CCH
muži 50-100 ng/l:	CCH

¹pozitivní výsledek testu znamená buď medulární karcinom štítné žlázy (MTC) nebo hyperplazie C buněk (CCH); hyperplazie C buněk je sice prokázanou prekancerózou u nositelů mutace v *RET* protonkogenu, avšak u osob bez mutace není její klinický význam jasný a není prokázané, že jde o prekancerózu

²pentagastrin není k dispozici

Tab. 14. Ultrazvuková charakteristika krčních lymfatických uzlin

Benigní charakter

- zachovaný hilus
- oválný tvar, normální velikost (tab. 15)
- žádná nebo jen hilová vaskularizace
- žádné suspektní znaky

Neurčitý charakter

- absence hilu
- zvětšení (tab. 15)
- zvýšená centrální vaskularizace

Suspektní charakter (alespoň 1 z následujících znaků)

- mikrokalcifikace
- částečně cystický vzhled
- periferní nebo difuzně zvýšená vaskularizace
- hyperechogenní oblasti mimo hilus podobné tyreoidální tkáni

Tab. 15. Cut-offs velikosti pro patologické lymfatické uzliny na krku

Předoperačně

>8-10 mm v nejmenším rozměru

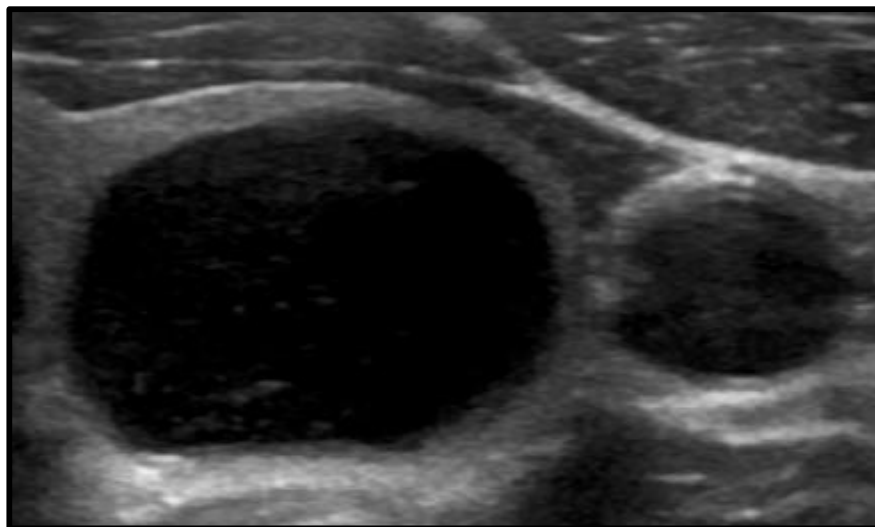
- >8 mm v kompartmentech III, IV a VI
- >10 mm v kompartmentu II

Po tyreoidální ablaci pro karcinom

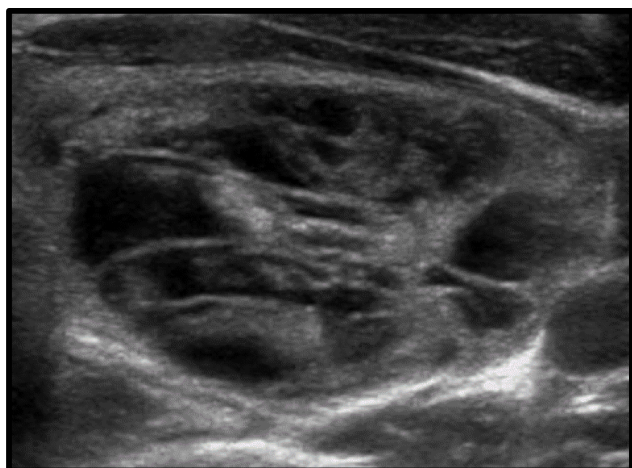
>5-7 mm v nejmenším rozměru

- >5 mm v kompartmentech III, IV a VI
- >7 mm v kompartmentu II

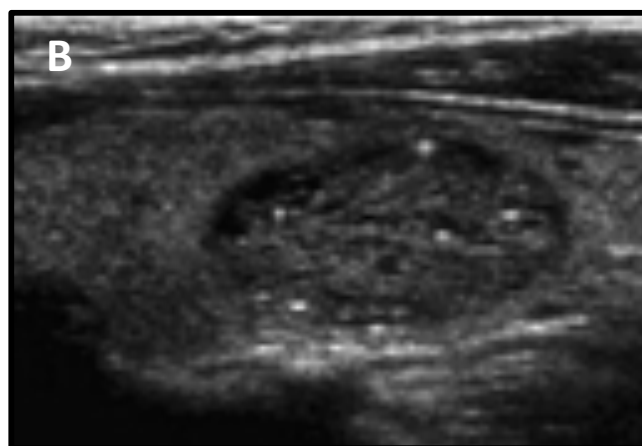
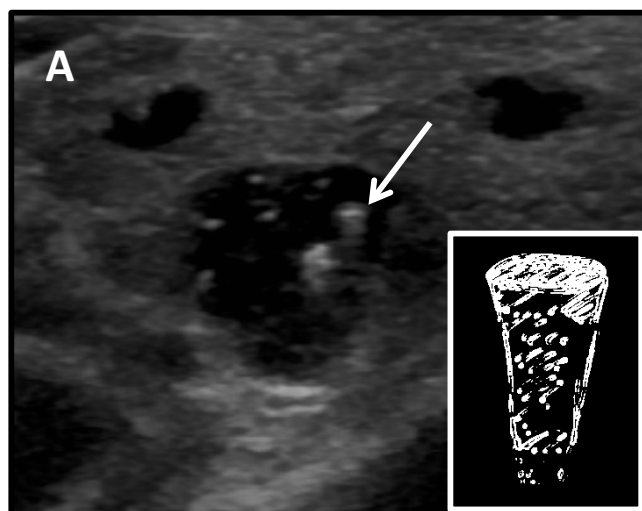
Obr. 1. Benigní vzhled uzlu (cystoid). Riziko malignity <1 %.



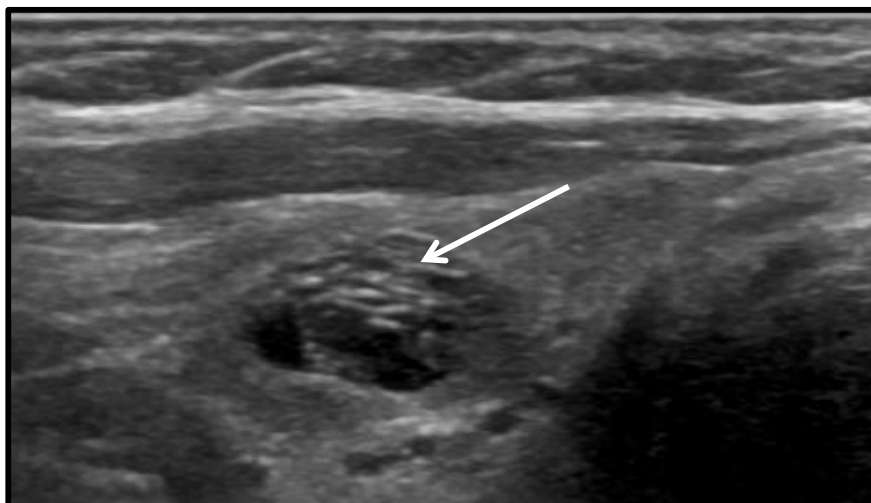
Obr. 2. Příklady uzlů s velmi nízkou suspekci (spongiformní uzly). Riziko malignity <3 %.



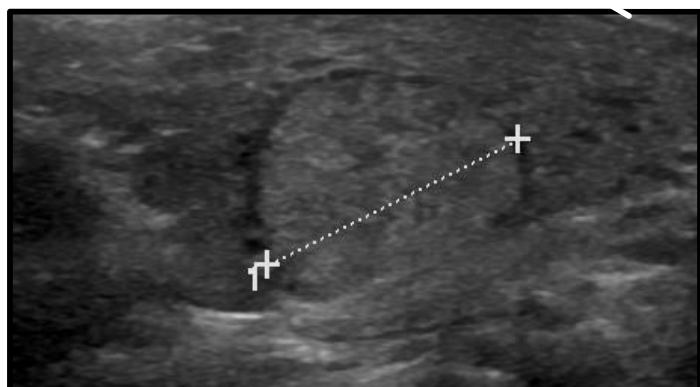
Obr. 3. Koloidní agregace v cystoidu (A, „comet tail artefact“) a spongiformním (B) uzlu. Riziko malignity <1 %, resp. <3 %.



Obr. 4. Hyperechogenní septa ve spongiformním uzlu. Riziko malignity <3 %.



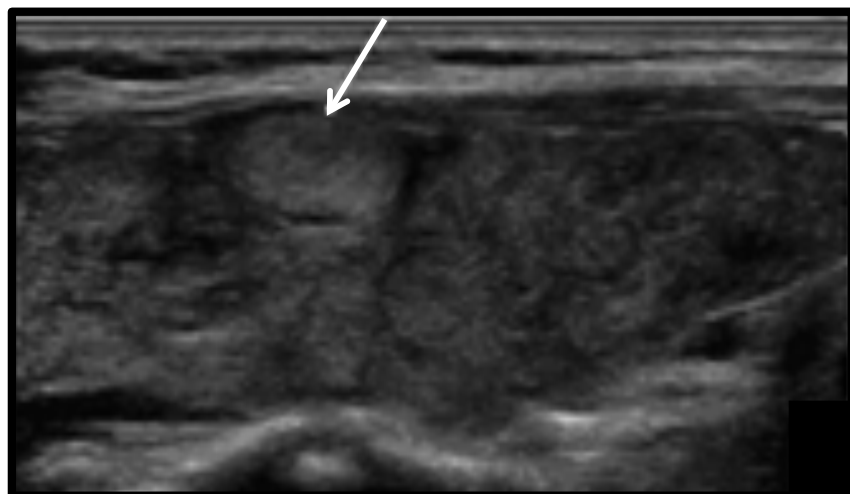
Obr. 5. Uzel s nízkou suspekci. Riziko malignity 5-10 %.



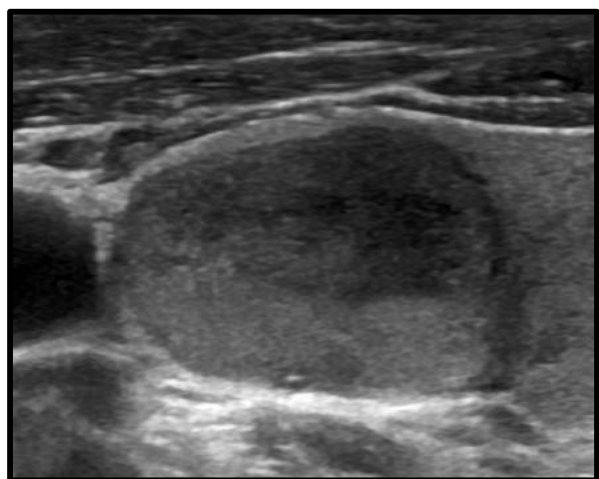
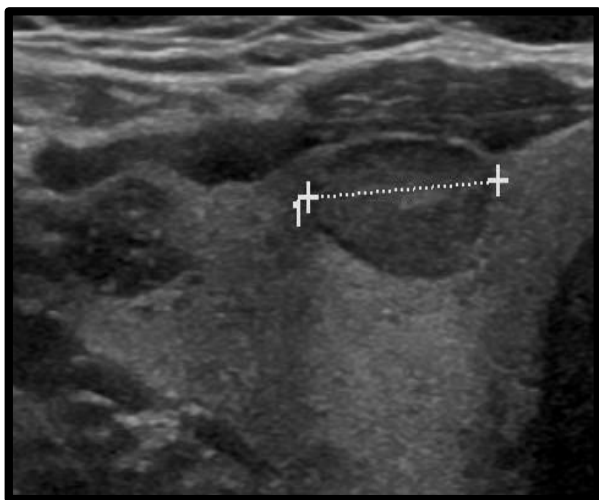
Obr. 6. Smíšený solidně - cystoidní uzel s nízkou suspekci



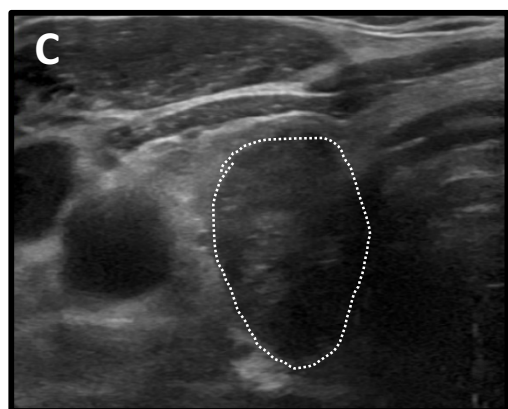
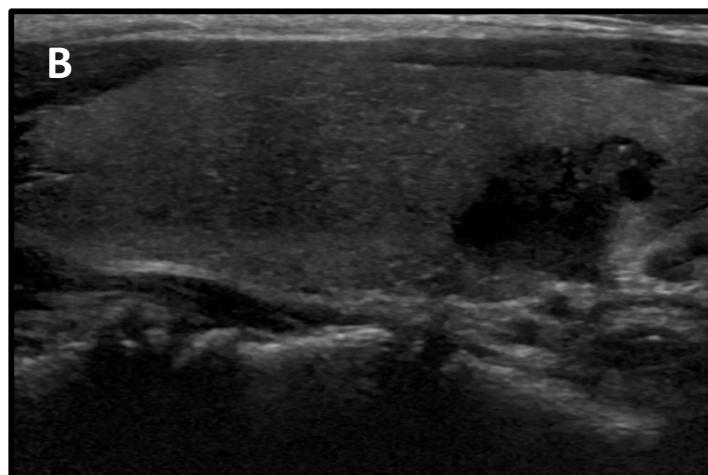
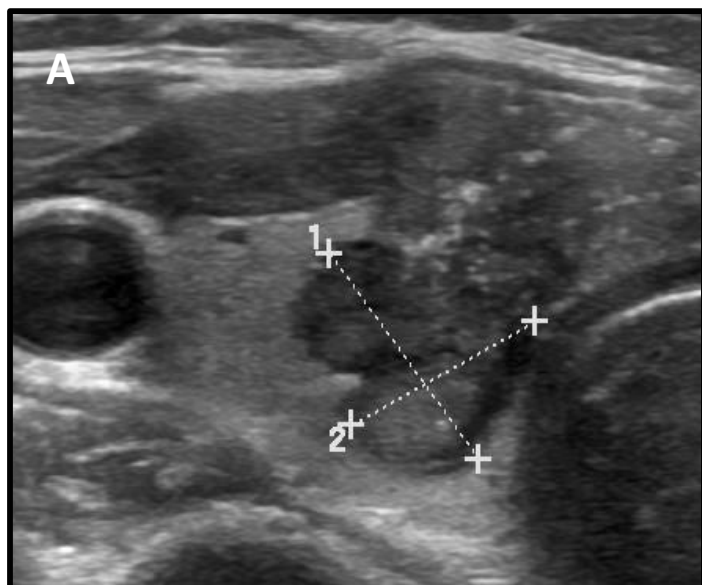
Obr. 7. Uzel s nízkou suspekci v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy. Riziko malignity 5-10 %.



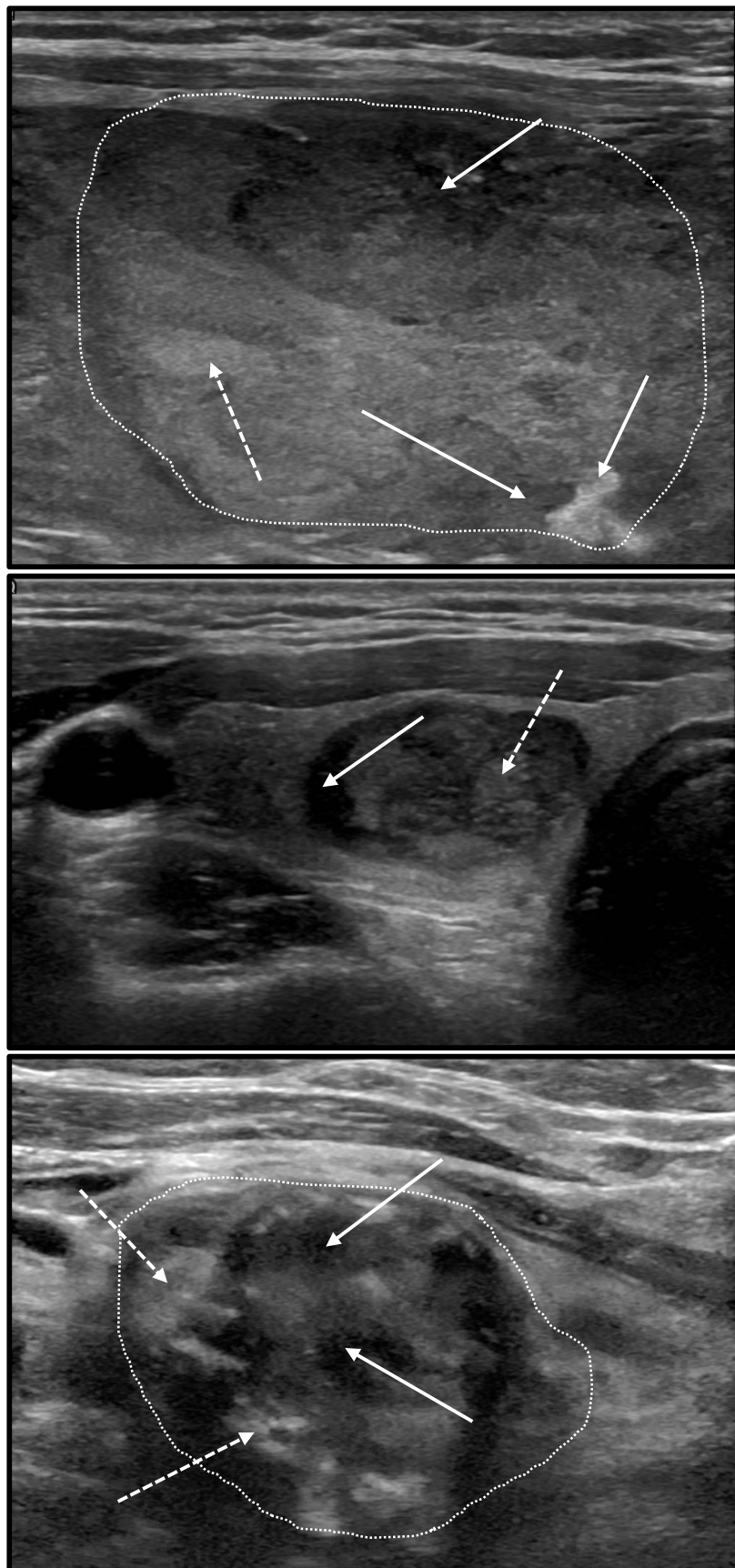
Obr. 8. Příklady uzlů se střední suspekci (solidní hypoechogenní, bez další suspektních znaků). Riziko malignity 10-20 %.



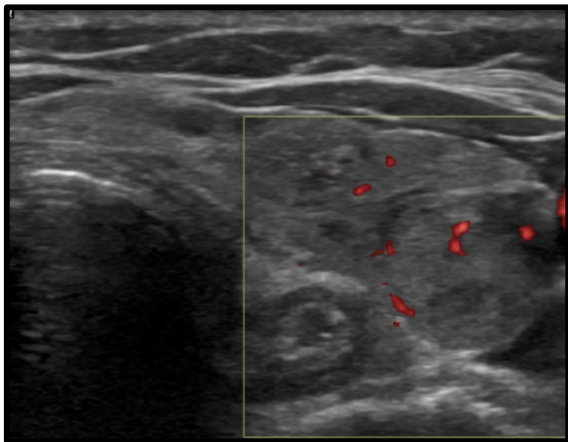
Obr. 9. Příklady uzlů s vysokou suspekci (A: solidní, hypoechogenní, nepravidelný tvar, tkáňové mikrokalcifikace, extratyreoidální invaze ventrálním směrem; B: solidní hypoechogenní, nepravidelný tvar, C: vyšší než širší v transverzální rovině). Riziko malignity 70-90 %.



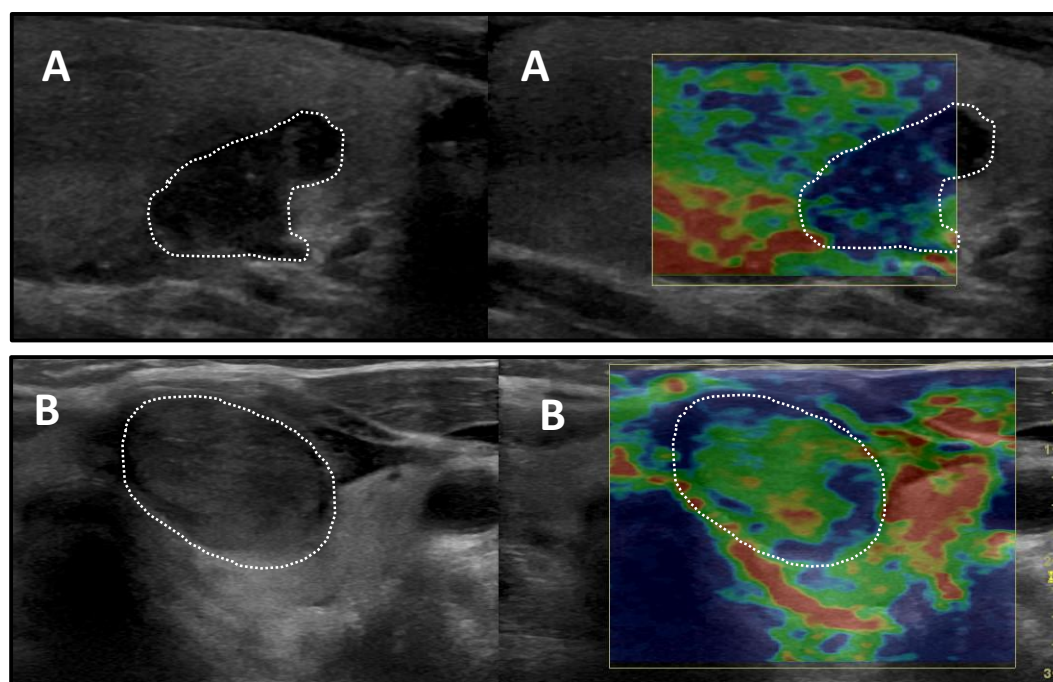
Obr. 10. Příklady uzlů vysokou suspekci charakteru „sůl a pepř“. Střídají se nepravidelné oblasti nižší echogenity (plné šipky) a vyšší echogenity (přerušované šipky), někdy až charakteru chobotů odlišné echogenity, které budí dojem nepravidelně smíchané soli a pepře). Riziko malignity 70-90 %.



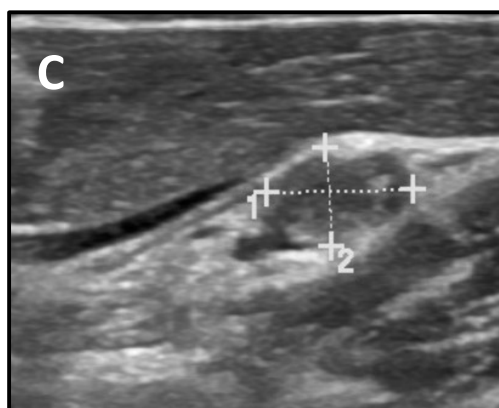
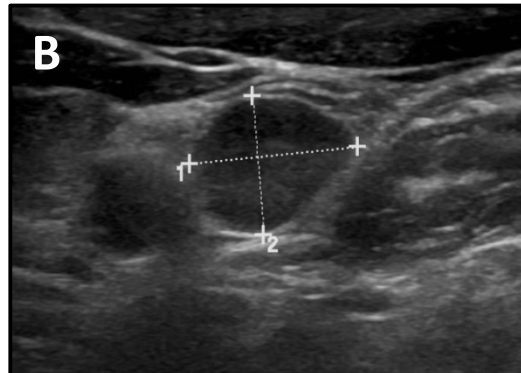
Obr. 11. Špatně definovaný okraj většinou mnohočetných uzlů bez dalších suspektních známek (nelze přesně určit jejich hranice). Jeden uzel přechází v druhý a normální parenchym je uzly zcela nahrazen uzly. Riziko malignity 5-10 %.



Obr. 12. Elastograficky tuhý (A) a měkký (B) uzel



Obr. 13. Ultrazvukový obraz lymfatické uzliny benigního (A), neurčitého (B) a maligního (C) charakteru



Obr. 14. Kompartmenty krčních lymfatických uzlin

