

Incidentalomy štítné žlázy

Jan Jiskra

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

Tyreoidální uzly jsou velmi časté. Většina z nich je zjištěna náhodně, jsou benigní a bez hormonální nadprodukce – jde o tzv. tyreoidální incidentalomy. Každý tyreoidální uzel má být vyšetřen ultrazvukem (UZ) a podle rizika malignity zařazen do jedné z UZ kategorií (tzv. TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System). Podle rizika a velikosti uzlu se pak u některých uzlů indikuje aspirační biopsie tenkou jehlou (FNAB) nebo UZ kontroly. Na výsledku FNAB (Bethesda kategorie) a UZ kategorii (TIRADS) závisí další postup. Ve většině případů (Bethesda II, opakovaně Bethesda I, část Bethesda III) se volí konzervativní postup (sledování klinicky a UZ nebo jen klinicky, nebo vůbec). Jen někdy je nutná diagnostická operace (Bethesda III, IV a V) nebo operace jako terapeutický výkon (Bethesda V a VI). V některých případech, zejména u kategorií Bethesda III a V, může pomoci molekulárně genetické vyšetření ze vzorku FNAB a vyšetření kalcitoninu v krvi.

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

Thyroid incidentalomas

Thyroid nodules are very common. Most of them are benign non-secreting incidentally found nodules – thyroid incidentalomas. Ultrasound (US) is an essential initial diagnostic tool in thyroid nodules management. Based on the US character, thyroid nodules should be classified to one of the US risk categories (TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System). Based on the US risk category and size, some nodules should be referred to fine needle aspiration with cytological evaluation of the sample (FNAC), some should be followed just by US, and some require no follow-up. Further management depends on the FNAC (Bethesda category) and US risk category. In most nodules (Bethesda category II, repeatedly Bethesda category I, some of the nodules of Bethesda category III), just defensive management is recommended (US and/or clinical follow-up, or no follow-up). Usually, only few cases require diagnostic (Bethesda categories III, IV and V) or therapeutic (Bethesda V and VI) surgery. In decision-making of management of nodules Bethesda category III and V, molecular testing for mutations associated with thyroid cancer and serum calcitonin could be useful.

Key words: thyroid nodule, thyroid cancer, ultrasound, TIRADS, fine needle aspiration biopsy, molecular testing, Bethesda classification.

Prevalence tyreoidálních uzlů je vysoká (až 76 % při vyšetření ultrazvukem) (1). Většina uzlů je dnes zjištěna náhodně, díky rostoucímu využití zobrazovacích metod v oblasti krku – jde o tzv. incidentalomy. Naprostá většina z nich jsou uzly benigního charakteru bez hormonální nadprodukce (> 95 %). Paralelně s tím v posledních dekádách stoupá i incidence papilárního karcinomu štítné žlázy (PTC), na čemž se významně podílí i tzv. předdiagnostikování malých tumorů (do 1–2 cm), které mají relativně benigní charakter a klinicky by se nijak nemanifestovaly (overdiagnosis) (2). To potvrzuje i skutečnost, že zatímco křivka incidence PTC výrazně

stoupá, mortalita zůstává stabilně nízká (Obr. 1) (3). U pacientů ≥ 60 let s papilárním mikrokarcinomem (≤ 1 cm) bylo i bez jakékoliv léčby během sledování (medián 75 měsíců) téměř nulové riziko progresu velikosti či extratyreoidální invaze tumoru (4). Z těchto důvodů je všeobecný trend ke konzervativnějšímu a méně invazivnímu managementu, což se týká jak diagnostiky, tak terapie. U každého pacienta s tyreoidálním uzlem/uzly se má zhodnotit anamnéza a symptomy (klinické rizikové faktory), vyšetřit štítná žláza a krk (včetně lymfatických uzlin) palpačně, provést ultrazvuk (UZ) štítné žlázy a krku a vyšetřit TSH v séru.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D. Jan.Jiskra@vfn.cz

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

U Nemocnice 504, 128 00 Nové Město – Praha 2

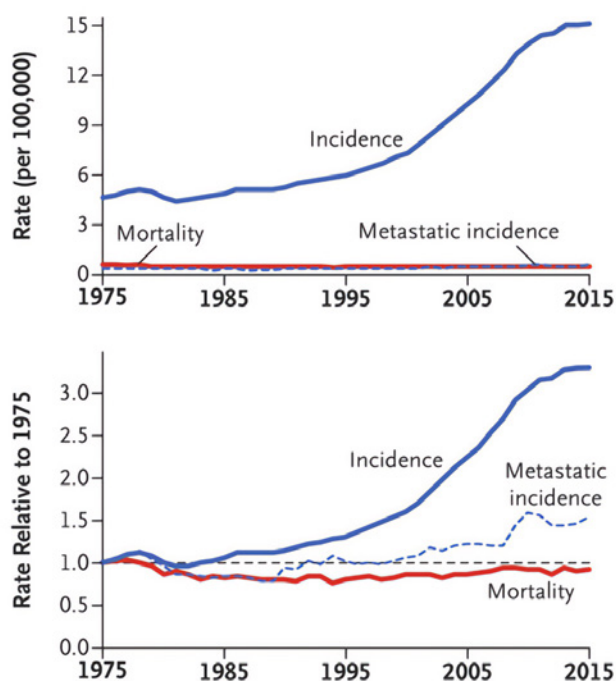
Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(7):465-474

Článek přijat redakcí: 13. 7. 2022

Článek přijat po recenzích: 23. 8. 2022

Obr. 1. Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů štítné žlázy v letech 1975–2015. Upraveno podle Welsch et al. 2019 (3)

A Thyroid Cancer



Kategorizace rizika malignity a management tyreoidálních uzlů dle UZ

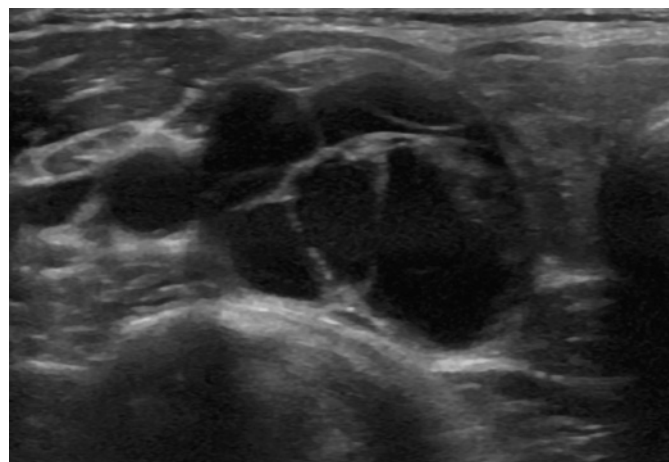
Za podmínky dostatečné zkušenosti vyšetřujícího a kvalitního přístroje lze z ultrazvuku poměrně dobře odhadnout riziko malignity a určit, u kterých uzlů má být provedena punkce tenkou jehlou (FNAB) a cytologické vyšetření (FNAC). K tomuto účelu byly vypracovány různé stratifikační systémy, jejichž podstata je ale stejná: na základě přítomnosti určitých ultrazvukových charakteristik (kompozice, echogenita, orientace, tvar a okraj, ohraničení, echogenní ložiska a extratyreoidální propagace přímo nebo v podobě patologických lymfatických uzlin) je uzel zařazen do některé z pěti kategorií od téměř nulového rizika malignity (< 1 %, kategorie 1) až po vysoké riziko ma-

lignity (50–70 %, kategorie 5). Příklady uzlů v jednotlivých kategoriích jsou na obrázcích 2–7. S rostoucí kategorií a s přihlédnutím k věku a klinickým rizikovým faktorům (Tab. 1) se snižuje cut-off pro velikost, od které má být provedena FNAB. Přehled těchto klasifikačních systémů (TIRADS – Thyroid Image-Reporting and Data System) je v tabulce 2 a příklady v tabulkách 3, 4 a 5. Senzitivita a specifita jednotlivých systémů se příliš neliší, ačkoliv drobné rozdíly lze zaznamenat a každý systém má své výhody i nevýhody. V meta-analýze 19 studií s 4696 zařazenými uzly byla u systémů American College of Radiology (ACR-TIRADS), American Thyroid Association (ATA), Kwak-TIRADS, Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology (KTA/KSThR) a European Thyroid Association (EU-TIRADS) senzitivita 84–94 % a specifita 44–68 % s tím, že v této meta-analýze měl nejlepší diagnostickou přesnost systém ACR-TIRADS (9).

Ačkoliv riziko klinicky manifestní malignity u většiny tyreoidálních uzlů stoupá s velikostí tumoru, je třeba mít na paměti, že velmi malé procento (< 5 %) papilárních mikrokarcinomů má od počátku agresivní chování s extratyreoidální invazí a často i vzdálenými metastázami již ve stadiu mikrokarcinomu. Odlišit agresivní varianty mikrokarcinomů od indolentních forem zobrazovací metody ani FNAB neumí. Přínosem by mohlo být molekulárně genetické vyšetření z FNAB, protože některé mutace (TERT promotor, PIK3CA, TP53, AKT1p53) jsou v kombinaci s BRAF mutací spojené s agresivním chováním i drobného tumoru (5). Tyto případy jsou však vzácné a rutinní vyšetření těchto mutací u drobných ložisek by nutně naráželo na problém s efektivitou.

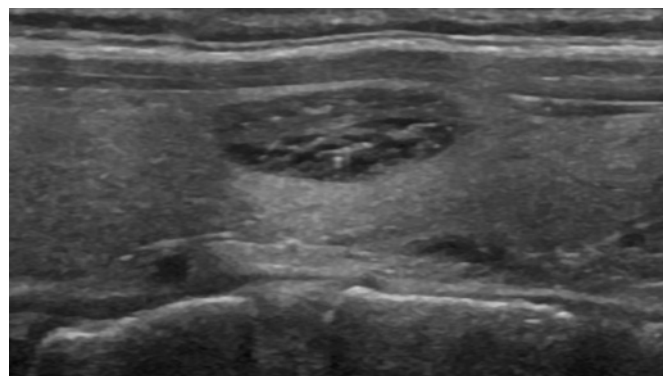
U mnohočetných uzlů by měl být každý uzel posouzen zvlášť podle stejných pravidel jako u solitárních uzlů (individuální riziko malignity pro pacienta je u solitárních uzlů stejné jako u mnohočetných uzlů). Podle ATA a ČES ČLS JEP je u mnohočetných uzlů s nízkou nebo velmi nízkou suspekci, které kompletně nahrazují normální parenchym (klasická polynodózní přestavba/struma), riziko malignity nízké a doporučuje se 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) (Tab. 3). Doporučení pro mnohočetné uzly podle EU-TIRADS je v tabulce 5.

Obr. 2. Cystický/převážně cystický uzel



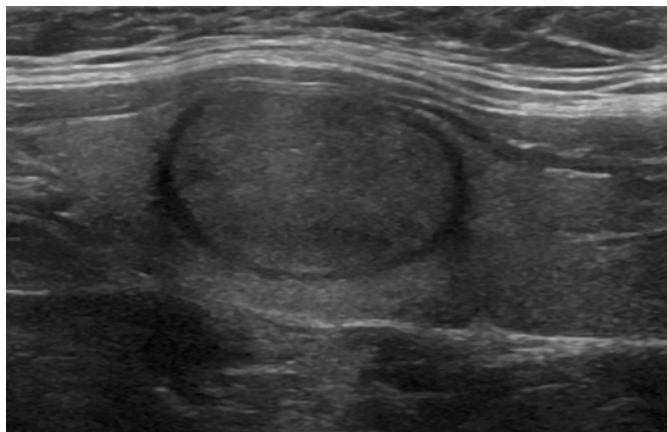
ATA/ČES ČLS JEP: benigní charakter
ACR-TIRADS: TR 1
EU-TIRADS: 2

Obr. 3. Spongiformní uzel



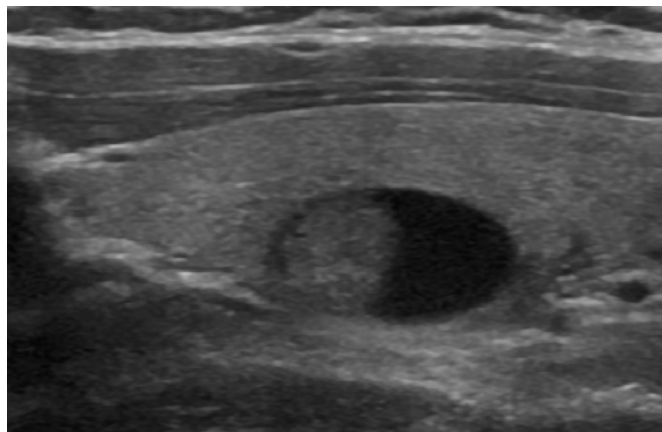
ATA/ČES ČLS JEP: velmi nízká suspekce
ACR-TIRADS: TR 2
EU-TIRADS: 2

Obr. 4. Solidní pravidelný isoechogenní uzel



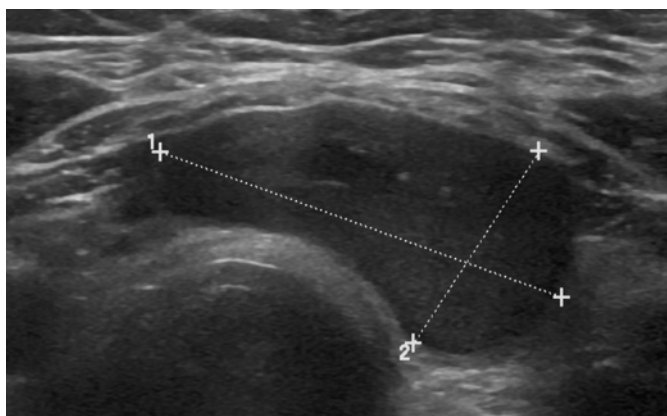
ATA/ČES ČLS JEP: nízká suspekce
ACR-TIRADS: TR 3
EU-TIRADS: 3

Obr. 5. Solidně-cystický pravidelný isoechogenní uzel



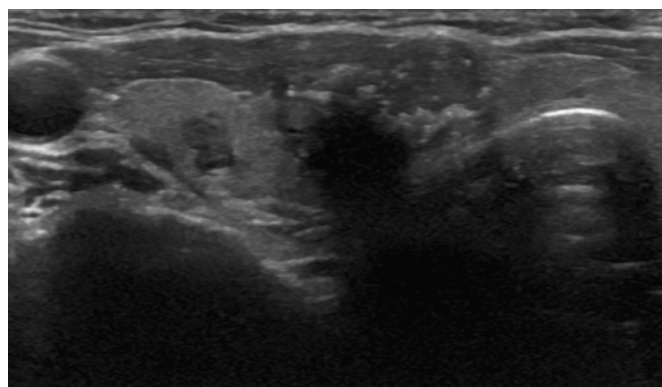
ATA/ČES ČLS JEP: nízká suspekce
ACR-TIRADS: TR 3
EU-TIRADS: 3

Obr. 6. Solidní pravidelný hypoechogenní uzel



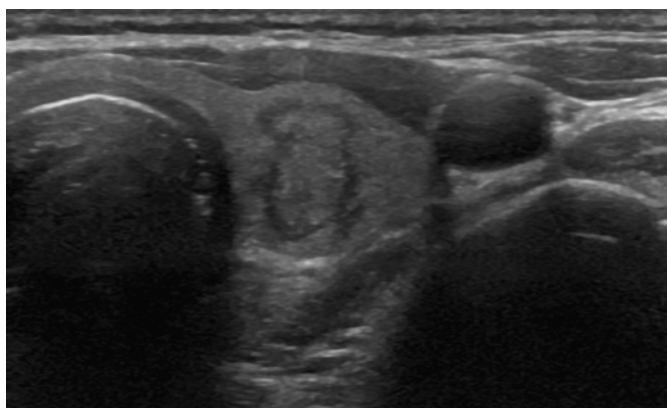
ATA/ČES ČLS JEP: střední suspekce
ACR-TIRADS: TR 4
EU-TIRADS: 4

Obr. 7. Solidní nepravidelný hypoechogenní uzel s extratyreoidální invazí a mikrokalcifikacemi



ATA/ČES ČLS JEP: vysoká suspekce
ACR-TIRADS: TR 5
EU-TIRADS: 5

Obr. 8. Uzel vyšší než široký



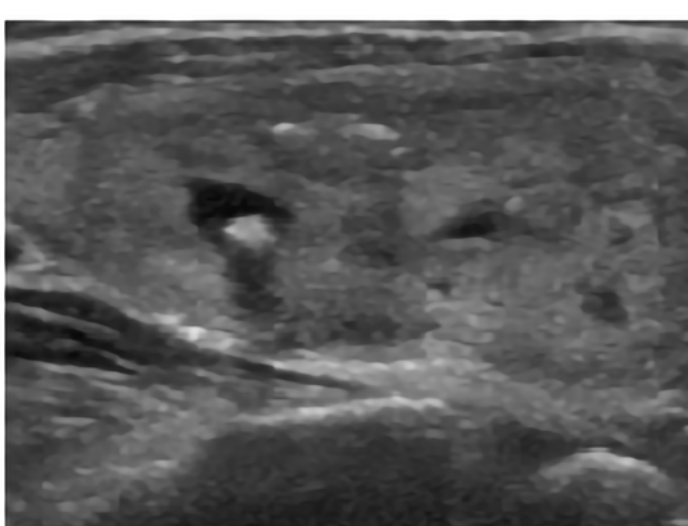
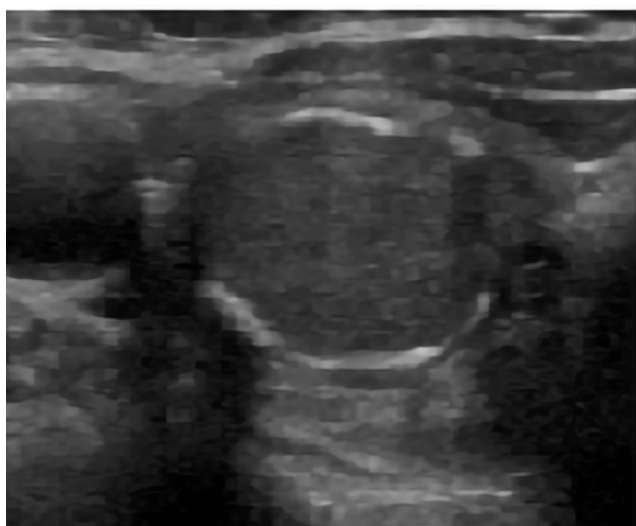
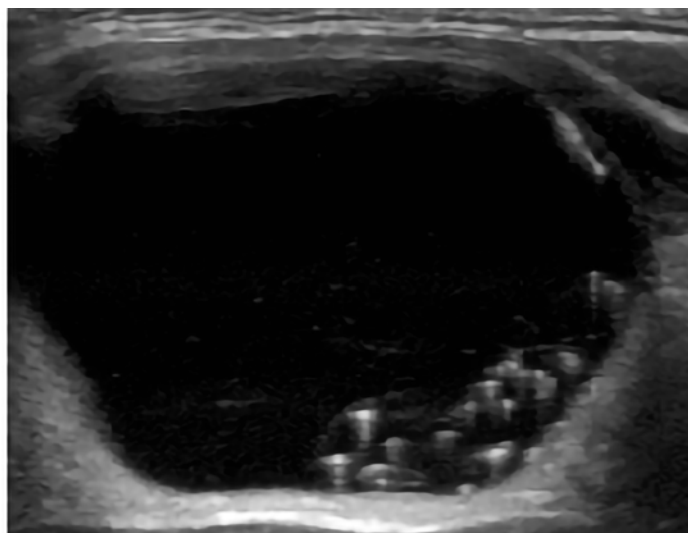
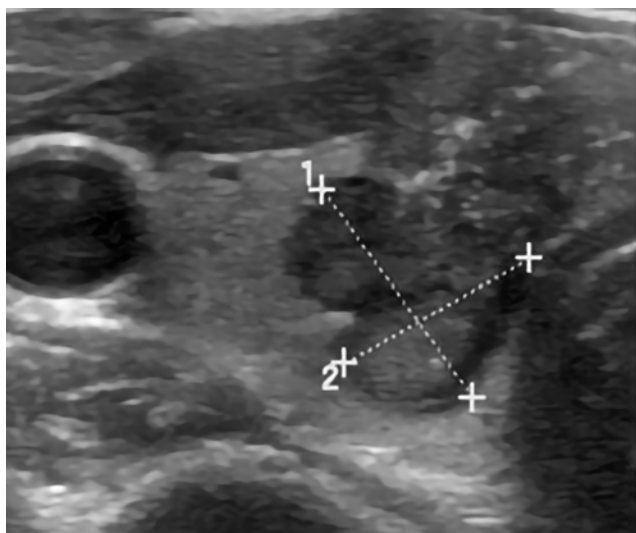
V tabulkách 3, 4 b a 5 je doporučení dalšího postupu v případech, kdy není indikována FNAB. Za zmínku stojí rozdíly v pohledu na další sledování uzlů, které nesplňují kritéria pro FNAB. Nejtěsnější UZ sledování doporučují guidelines ATA [a jejich verze upravená pro podmínky ČR (ČES ČLS JEP)], zatímco podle ETA (EU-TIRADS) rutinní

UZ sledování uzlů s cílem hodnotit maligní potenciál uzlu není odůvodněné s odkazem na rozporuplné výsledky studií, které neprokázaly, že by růst uzlu byl významným prediktorem malignity (10).

Management uzlů podle výsledku FNAB

Výsledek FNAB má být odečítajícím patologem zařazen do jedné z Bethesda kategorií (Tab. 6), a podle toho se volí další postup (Tab. 7). Zjednodušeně řečeno, ve většině případů (Bethesda II, opakovaně Bethesda I, část Bethesda III) se volí konzervativní postup (sledování klinicky a ultrazvukem, nebo jen klinicky, nebo vůbec), nebo se opakuje FNAB. Jen v někdy je nutná diagnostická operace (Bethesda III, IV a V) nebo operace jako terapeutický výkon (Bethesda V a VI). Celkově je prevalence malignity u tyreoidálních uzlů nízká a závisí také na tom, jak jsou nastavena kritéria pro indikaci k FNAB. Pokud jsou přísná (např. ATA, ČES ČLS JEP), je prevalence malignity < 5 %, pokud jsou mírnější (např. ACR-TIRADS nebo EU-TIRADS), pohybuje se mezi 5–10 %. V managementu tyreoidálních uzlů, zejména u kategorií III a V, může v některých případech pomoci molekulárně genetické vyšetření ze vzorku FNAB a vyšetření kalcitoninu v krvi (viz dále).

Obr. 9. Echogenní ložiska v uzlech



Vlevo nahoře: mikrokalcifikace
Vpravo nahoře: koloidní agregace s artefakty ocasu komety tvaru „V“
Vlevo dole: přerušovaná periferní kalcifikace
Vpravo dole: makrokalcifikace s akustickým stínem

Tab. 1. Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Radiační expozice
Karcinom štítné žlázy v rodinné/osobní anamnéze
Signifikantně zvýšený bazální kalcitonin (tabulka 8), MEN2 syndrom
Palpační nález na krku a/nebo příznaky suspektní z malignity
Zvýšené vychytávání ¹⁸ FDG v uzlu
„Letitá struma“ na dlouhodobé terapii tyreostatiky
Věk ¹
Jakékoliv jiné podezření z malignity

¹U diferencovaných tyreoidálních mikrokarcinomů se 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 (4)

Tab. 2. Přehled klasifikačních systémů k odhadu rizika malignity tyreoidálního uzlu z ultrazvuku

K-TIRADS (Kwak TIRADS)
ACR-TIRADS (American College of Radiology TIRADS)
ATA (American Thyroid Association) guidelines
KTA/KSThR (Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology) guidelines
EU-TIRADS (European Thyroid Association)
BTA (British Thyroid Association) guidelines
AACE/ACE/AME (American Association of Clinical Endocrinologists) guidelines
ČES ČLS JEP (doporučení České endokrinologické společnosti ČLS JEP)

Tab. 3. Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle ATA a ČES ČLS JEP (5 a 6)

	Benigní	Velmi nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce
Charakteristika uzlu	Pravidelný cystoid bez solidní složky	Spongiformní vzhled bez dalších rizikových faktorů ¹	Solidní nebo solidně-cystický iso- nebo hyperechogenní uzel bez dalších rizikových faktorů ¹	Solidní nebo solidně-cystický hypoechogenní uzel bez dalších rizikových faktorů ¹	Solidní hypoechogenní uzel s dalším rizikovým faktorem ¹
Riziko malignity	< 1 %	< 3 %	5–10 %	10–20 %	70–90 %
FNAB	Ne (pouze jako symptomatický výkon)	Ne (zvaž ≥ 2 cm)	≥ 1,5 cm	≥ 1,0 cm	≥ 1,0 cm (zvaž ≥ 0,5 cm)
Sledování UZ	Jestli vůbec, tak ≥ 1 cm, ale ne dříve než za 2 roky	≥ 0,5 cm za 1–2 roky, pak za 3–5 let	Za 1/2–1 rok, pak za 1–2 roky		

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, ATA: American Thyroid Association, ČES ČLS JEP: Česká endokrinologická společnost ČLS JEP.

¹mikrokalcifikace, přerušovaná kalcifikace na obvodu uzlu, uzel vyšší než široký v transverzální rovině, nepravidelný (makro- nebo mikrolobulární) okraj uzlu, přímá extratyreoidální propagace, patologické lymfatické uzliny na krku

Poznámky:

- Klasifikace podle ATA a ČES ČLS JEP nerozlišují mírně a zřetelně hypoechogenní uzly.

- U mnohočetných uzlů s velmi nízkou nebo nízkou suspekci, které kompletně nahrazují normální parenchym, 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).

- Při UZ sledování je důvodem k opakování FNAB změna charakteru uzlu směrem do vyšší kategorie nebo signifikantní růst uzlu (nárůst objemu minimálně o 50 % nebo zvětšení ve 2 rozměrech uzlu minimálně o 20 %, nejméně však o 2 mm v průběhu 6 měsíců), nebo jakékoliv jiné klinické podezření z malignity. Pomalejší růst je nesignifikantní a doporučuje se UZ kontrola za ½–1 rok a při další kontrole se event. progresse sčítá. Nicméně ATA guidelines upozorňují, že UZ sledování uzlů s nízkou a velmi nízkou suspekci s cílem odhalit malignitu je sporné.

Tab. 4a. Skórovací systém podle ACR-TIRADS (7)

Kompozice		Echogenita		Tvar		Okraj		Echogenní ložiska (obrázek 9)	
Cystický, nebo téměř kompletně cystický uzel	0 bodů	Anechogenní	0 bodů	Širší než vysoký	0 bodů	Pravidelný	0 bodů	Žádné nebo artefakty ocasu komety tvaru „V“ v cystické komponentě > 1 mm	0 bodů
Spongiformní	0 bodů	Hyper-/isoechogenní	1 bod	Vyšší než široký (obrázek 8)	3 body	Špatně definovaný	0 bodů	Makrokalcifikace s akustickým stínem	1 bod
Smišený cysticko-solidní	1 bod	Hypoechogenní	2 body			Laločnatý nebo nepravidelný	2 body	Periferní kalcifikace podél okraje uzlu, kompletní nebo přerušovaná	2 body
Solidní, nebo téměř kompletně solidní	2 body	Silně hypoechogenní	3 body			Extratyreoidální šíření	3 body	Tečkovitá echogenní ložiska (mohou mít malé artefakty ocasu komety (≤ 1 mm))	3 body
0 bodů → TR 1 (benigní)		2 body → TR 2 (nesuspektní)		3 body → TR 3 (mírně suspektní)		4–6 bodů → TR 4 (středně suspektní)		≥ 7 bodů → TR 5 (vysoce suspektní)	

ACR: American College of Radiology, TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

Tab. 4b. Management tyreoidálních uzlů dle kategorií podle ACR-TIRADS (7)

	TR 1 Benigní	TR 2 Nesuspektní	TR 3 Mírně suspektní	TR 4 Středně suspektní	TR 5 Vysoce suspektní
Počet bodů dle charakteru uzlu (tabulka 4b)	0 bodů	2 body	3 body	4–6 bodů	≥ 7 bodů
Riziko malignity	0,3 %	1,5 %	4,8 %	9,1 %	35 %
FNAB	Ne	Ne	≥ 2,5 cm	≥ 1,5 cm	≥ 1,0 cm
Sledování UZ¹	Ne	Ne	≥ 1,5 cm za 1, 3 a 5 let	≥ 1,0 cm za 1, 2, 3 a 5 let	≥ 0,5 cm 1x ročně po dobu 5 let

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, ACR: American College of Radiology, TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

¹interval sledování kratší než 1 rok se nedoporučuje s výjimkou aktivního sledování diferencovaného karcinomu, který nebyl indikován k operaci

Poznámky:

- ACR-TIRADS neřeší mnohočetné uzly.

- Při UZ sledování se za signifikantní progresi považuje zvětšení ≥ 20 % alespoň ve dvou rovinách nebo o ≥ 50 % objemu během 5letého sledování. Pokud během 5 let k takovému nárůstu nedojde, doporučuje ACR-TIRADS ukončit UZ sledování.

Tab. 5. Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle EU-TIRADS (8)

	EU-TIRADS 1	EU-TIRADS 2	EU-TIRADS 3	EU-TIRADS 4	EU-TIRADS 5
Charakteristika uzlu	Žádný uzel	Čistý cystoid nebo kompletně spongiformní uzel	Pravidelný, oválný, dobře ohraničený iso- nebo hyperechogenní, solidní uzel (nebo několik splývajících uzlů) bez dalších rizikových faktorů ¹	Pravidelný, oválný, dobře ohraničený, mírně hypoechogenní solidní nebo částečně cystický uzel bez dalších rizikových faktorů ¹	Přítomnost alespoň jednoho z rizikových faktorů ¹
Riziko malignity	—	Téměř 0 %	2–4 %	6–17 %	70–90 %
FNAB	—	Ne (pouze jako symptomatický výkon)	≥ 2,0 cm	≥ 1,5 cm	≥ 1,0 cm

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

¹silně hypoechogenní uzel, mikrokalcifikace, není pravidelný oválný tvar, nepravidelný okraj uzlu, přímá extratyreoidální propagace, patologické lymfatické uzliny na krku

Poznámky:

- U mnohočetných uzlů EU-TIRADS doporučují: u uzlů kategorie 5 FNAB při velikosti > 1 cm, u uzlů kategorie 4 FNAB při velikosti > 1,5 cm a detailní popis při velikosti > 5 mm, u uzlů kategorie 3 FNAB při velikosti > 2,0 cm a detailní popis při velikosti > 10 mm, u mnohočetných uzlů popsat dle výše uvedeného doporučení 3 nejdůležitější uzly (na základě jejich velikosti a charakteru)
- EU-TIRADS nedoporučují použití Dopplerovského ultrazvuku s cílem stratifikace rizika malignity.
- EU-TIRADS doporučují u uzlů elastografii jako doplňkovou metodu, z důvodu její vysoké negativní prediktivní hodnoty.
- EU-TIRADS nedoporučují další UZ sledování růstu s cílem predikce rizika malignity uzlu (studie neprokázaly, že růst je spolehlivým prediktorem malignity). Jiné nové potenciální znaky malignity, které se během UZ sledování mohou objevit (změna charakteru uzlu, extratyreoidální invaze, nové patologické lymfatické uzliny na krku) EU-TIRADS neřeší.

Tab. 6. Bethesda klasifikace cytologických nálezů u tyreoidálních uzlů

Bethesda kategorie	Charakteristika
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 ni (uvést, zda onkocytární)
V.	Podezření z malignity
VI.	Maligní

Laboratorní vyšetření u tyreoidálních uzlů

Funkční tyreoidální testy a tyreoidální protilátky

U každého pacienta s uzlem má být vyšetřen TSH (tyreoidální stimulační hormon) v krvi, a je-li patologický, pak i volný tyroxin (FT4) a volný trijodtyronin (FT3). Je-li uzel hyperfunkční a hyperakumulující na scintigrafii s ^{99m}Tc-technecianem (dnes spíše výjimečně), je riziko malignity minimální a léčíme hypertyreózu. Je-li prokázána hypotyreóza, podáváme substituci levotyroxinem. Vyšší riziko malignity bylo v retrospektivních studiích u uzlů s TSH v horním pásmu normy (11), avšak léčba levotyroxinem s cílem snížit TSH do dolního pásma normy riziko malignity nesnižuje, a nelze ji u eutyroidních pacientů doporučit (12).

Pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) i tyreoglobulinu (TgAb) byly v některých retrospektivních studiích asociovány s papilárními karcinomy, avšak přesvědčivé důkazy, že by autoimunitní tyreoiditida byla rizikovým faktorem tyreoidální malignity, nejsou k dispozici (13). Rutinní vyšetření protilátek se u eufunkčních pacientů s uzly jeví jako nadbytečné.

Kalcitonin

Z důvodu nedostatku dat nedal panel ATA 2015 doporučení pro ani proti rutinnímu vyšetření sérového bazálního kalcitoninu u tyreoidálních

uzlů (5). Vyšetření bazálního kalcitoninu bez stimulačního testu není dostatečně specifické, přináší mnoho výsledků v nediagnostickém pásmu a podle některých studií vedlo ke zbytečným operacím. V současné době není dostupný pentagastrin, takže se ke stimulaci používá kalcium, avšak standardizace kalciového testu není optimální a jsou jen limitovaná data pro cut-offs pro medulární karcinom (MTC) (tabulka 8) (5, 14 a 15). Rutinní vyšetřování bazálního kalcitoninu u všech uzlů nelze doporučit, avšak provádí se v případech klinického či cytologického podezření na MTC a lze jej zvážit u cytologicky nejasných případů (Bethesda III, V). Pokud je klinické podezření na MTC a dg. se nepodaří stanovit jinak (FNAB, sérový kalcitonin), lze i zvažovat vyšetření kalcitoninu z FNAB nebo molekulární vyšetření somatických mutací RET proto-onkogenu (příčina až 50 % sporadických a téměř 100 % familiárních MTC) z FNAB.

Předoperační molekulárně genetická diagnostika

Hlavní geny spojené s tyreoidální onkogenezi jsou BRAF, RAS, RET/PTC a PAX8/PPAR γ . Mutace BRAF, RET/PTC, PAX8/PPAR γ predikují tyreoidální malignitu s pravděpodobností > 95 %, zatímco RAS mutace se vyskytují i u 13–43 % u folikulárních adenomů. Kromě RAS lze tyto testy označit jako „potvrzující“. Dále existují testy, které využívají analýzu desítek až stovek genů s cílem vyloučit s dostatečnou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou malignitu u uzlů Bethesda kategorií III a IV (vylučující testy) a pak jejich různé kombinace (tabulka 9). Kromě toho existují geny (TERT promotor, PIK3CA, TP53, AKT1p53), jejichž pozitivní mutace jsou v kombinaci s BRAF mutací spojené s vyšší agresivitou diferencovaných karcinomů (5), a mohou být proto důvodem ke zvažování agresivnější léčby (např. preventivní disekce lymfatických uzlin v centrálním kompartmentu), ačkoliv data z prospektivních studií jsou limitovaná. Pohled na indikace a interpretace molekulárně genetického vyšetření z FNAB se významně liší v doporučení ATA (5) a ETA (16). Přes značný pokrok v této oblasti nelze v současné době

Tab. 7. Management tyreoidálních uzlů dle výsledku FNAB (upraveno podle 6 a 7)

	Další charakteristiky uzlu		Management
Bethesda I Riziko malignity 2–4 %¹	Vysoká UZ suspekce		Opakovat FNAB co nejdříve
	Ostatní		Opakovat FNAB během 3 měsíců ² Zvažovat „in-site“ cytologii ³
Opakovaně Bethesda I Riziko malignity 2–4 %¹	Vysoká UZ suspekce nebo růst ⁴ nebo velikost > 4 cm		Diagnostická operace ⁵
	Ostatní		UZ kontroly za 6, 12, 24 měsíců nebo diagnostická operace ⁵ nebo zvážit core-cut biopsii ¹¹
Bethesda II Riziko malignity 1–2 %⁶	Vysoká UZ suspekce		Opakovat UZ a FNAB během 1 roku (je-li FNAB opakovaně benigní, je riziko malignity minimální)
	Nízká a střední UZ suspekce		Opakovat 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 UZ suspekce, 1× FNAB benigní		UZ ne dříve než za 2 roky ⁷
	Velmi nízká UZ suspekce, 2× FNAB benigní		Další kontroly UZ ⁸ ani FNAB nejsou nutné
Bethesda III Riziko malignity 6–48 %⁹	Postup závisí zejména na klinických a UZ rizikových faktorech, velikosti uzlu, riziku malignity na konkrétním pracovišti a preferenci pacienta Zvážit kalcitonin a molekulární testy ¹⁰ , jsou-li dostupné		
	Uzel ≤ 4 cm s nízkým/středním UZ rizikem bez dalších klinických rizikových faktorů, negativní kalcitonin, negativní molekulární testy ¹⁰		Opakovat FNAB Sledovat UZ Zvážit core-cut biopsii ¹¹
	Uzel > 4 cm, negativní kalcitonin, pozitivní „vylučující“ molekulární testy ¹⁰		Spíše diagnostická operace ⁵
	Pozitivní „potvrzující“ molekulární testy ¹⁰ u uzlu > 1 cm nebo pozitivní kalcitonin		TTE ¹³
Bethesda IV Riziko malignity 14–33 %	Většinou operace, zvážit „vylučující“ molekulární testy ¹⁰ , jsou-li dostupné, a kalcitonin		
	Normální druhý lalok (nebo s uzly ≤ 1 cm bez vysoké UZ suspekce), nejsou známky extratyreoidální invaze nebo patologické LU, negativní kalcitonin		Spíše diagnostická operace ⁵ Zvážit UZ kontroly, jsou-li negativní „vylučující“ molekulární testy ¹⁰
	Vysoká UZ suspekce u uzlu > 4 cm nebo pacient rizikový stran opakované operace nebo uzly v druhém laloku s vysokou UZ suspekci/> 1 cm nebo pozitivní kalcitonin		TTE ¹³
Bethesda V a VI Riziko malignity V: 53–87 % VI: 94–100 %	Většinou operace, zvážit „potvrzující“ molekulární testy, event. testy na agresivní mutace ¹⁰ , zvážit kalcitonin		
	Nález svědčí pro diferencovaný tyreoidální karcinom	Uzel < 1 cm, bez dalších rizikových faktorů ¹² bez ohledu na BRAF mutaci ¹⁰	HTE a istmektomie nebo aktivní UZ sledování
		Uzel 1–4 cm	HTE a istmektomie TTE ¹³ je-li přítomný klinický rizikový faktor ¹² , nebo jsou pozitivní „potvrzující“ molekulární testy ¹⁰
		Uzel > 4 cm	TTE ¹³
	Nález svědčí pro jinou malignitu	Postup je individuální (operace, zvážit core-cut biopsii ¹¹ u podezření na lymfom či pokročilý anaplastický/nediferencovaný karcinom, kde není indikace k radikálnímu chirurgickému výkonu)	

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, ATA: American Thyroid Association, ČES ČLS JEP: Česká endokrinologická společnost ČLS JEP, HTE: hemithyroidektomie, TTE: totální tyreoidektomie, LU: lymfatické uzliny

¹u uzlů, které byly operovány, bylo riziko malignity vyšší (9–32 %), což je ale ovlivněno selekčním zkrácením

²podle 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

³zhodnocení reprezentativnosti vzorku přítomným patologem během FNAB

⁴nárůst objemu minimálně o 50 % nebo zvětšení ve 2 rozměrech uzlu minimálně o 20 %, nejméně však o 2 mm v průběhu 6 měsíců

⁵diagnostickou operací je hemithyroidektomie a istmektomie, není-li jiný důvod k totální tyreoidektomii

⁶pokud je FNAB ze stejného uzlu hodnocena ≥ 2× jako Bethesda kategorie II, je riziko malignity minimální

⁷efektivita UZ k hodnocení růstu jako indikátoru malignity je limitovaná, pokud už se kontrolní UZ provádí, tak ne dříve než za 2 roky, dále za 3–5 let, je-li uzel stabilní, nebo dříve, je-li progres

⁸UZ provádíme pouze u symptomatických rostoucích uzlů, UZ kontroly s cílem hodnotit riziko malignity nejsou indikovány

⁹riziko malignity v kategorii Bethesda III je odlišné v jednotlivých centrech (průměrně 16 %) a významně závisí na erudici cytopatologa

¹⁰charakteristika a potenciální využití molekulárních markerů je v tabulce 9

¹¹pokud je metoda dostupná a je technicky možné její bezpečné provedení, lze core-cut biopsii výjimečně zvážit u výsledku Bethesda I a III s cílem vyhnout se chirurgickému výkonu a u výsledku Bethesda V a VI, když je podezření na jiný než diferencovaný tyreoidální karcinom (např. lymfom, anaplastický či málo diferencovaný karcinom, metastáza)

¹²rizikové faktory: extratyreoidální invaze na UZ, patologické LU, předchozí ozáření krku a horní poloviny těla, předchozí léčba pro tyreoidální karcinom nebo familiární výskyt, podle některých doporučení velikost > 2 cm, mutace TERT, TP53, PIK3CA nebo AKT1p53 pokud je vyšetření dostupné (jejich vyšetření není podmínkou)

¹³jsou-li předoperačně nebo peroperačně patologické LU, tak disekce v příslušném a centrálním kompartmentu, profylaktická disekce v centrálním kompartmentu je předmětem pokračujících diskuzí, lze ji indikovat u uzlu > 1 cm s pozitivním nálezem několika mutací (BRAF mutace + některá z mutací spojených s agresivitou tumoru – TERT promotor, TP53, PIK3CA, AKT1p53), event. zvážit u uzlu > 1 cm s pozitivní BRAF mutací (není evidence based)

Tab. 8. Referenční meze a cut-offs pro bazální a stimulovaný kalcitonin

	Haugen et al., 2016 (5)		Mian et al., 2014 (14)		Fugazzola et al., 2021 (15)	
	Ženy	Muži	Ženy	Muži	Ženy	Muži
Cut-off bazálního kalcitoninu pro MTC¹	100 ng/l	100 ng/l	26 ng/l	68 ng/l	30 ng/l	34 ng/l
Cut-off stimulovaného kalcitoninu pro MTC	100 ng/l ²	100 ng/l ²	79 ng/l ³	544 ng/l ³	79 ng/l ³	466 ng/l ³
Provedení kalciového testu	Podat 25 mg calcium gluconicum/kg adjustované (IBW & ABW calculator (manuelsweb.com) hmotnosti (počet ml 10 % calcium gluconicum = 25x adjustovaná hmotnost/94) pomalu i.v. rychlostí 5 ml/min, nejméně 3 minuty. Odběr na kalcitonin 5 minut po ukončení injekce. Před testem EKG, minerály v krvi (Na, K, Cl, Ca/C2+). Kontraindikace: abnormální mineralogram, bradykardie < 40/min, tachykardie > 110/min, AV blok 2. a 3. stupně, zkrácený QT interval					

MTC: medulární karcinom štítné žlázy

¹kalcitonin v pásmu mezi touto hodnotou a dvojnásobkem horního referenčního rozmezí pro ženy a muže není diagnostický pro MTC (může jít o hyperplazii C buněk) a je třeba doplnit stimulační test. Hyperplazie C buněk (CHH) je prekancerózou pouze u nositelů zárodečné mutace RET protonkogenu, v ostatních případech je její klinický význam nejasný

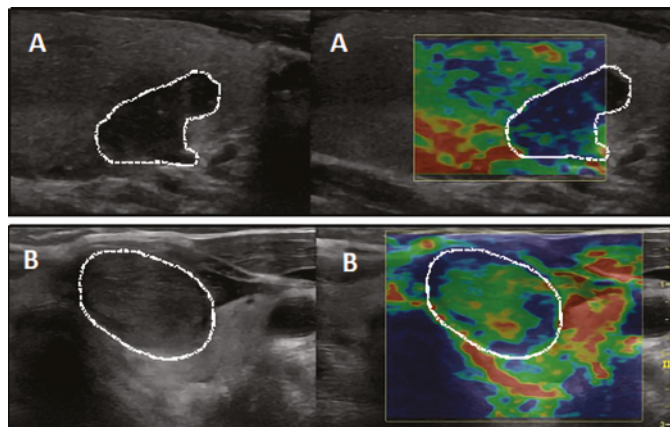
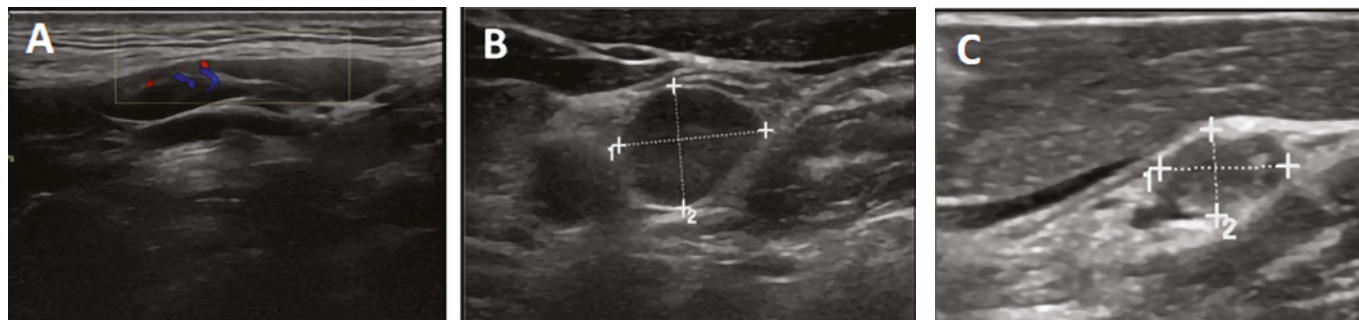
²pentagastrinem stimulovaný kalcitonin

³kalcíem stimulovaný kalcitonin

Tab. 9. Možnosti předoperačního vyšetření molekulárních markerů

Typ testu	Druh vyšetření	Charakteristika a využití
Potvrzující testy (s vysokou specifičitou a pozitivní prediktivní hodnotou (> 95 %), ale nízkou senzitivitou)	BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARγ (hlavní příčinné geny spojené diferencovanými tyreoidálními karcinomy)	Vysoká specifičita BRAF, RET/PTC a PAX8/PPAR γ pro papilární karcinom (> 95 %) Nízká a variabilní senzitivita (44–100 %) Zvážit u Bethesda V a VI, když jsou pochybnosti o rozsahu a radikálně operačního výkonu, nebo v pooperační diagnostice Zvážit u Bethesda III a IV, kde ale není optimální senzitivita pro malignitu (negativní výsledky nevylučují malignitu), pozitivní RAS mutace není specifická pro folikulární karcinom a není sama o sobě důvodem k totální tyreoidektomii
Vylučující testy (s vysokou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou, ale nízkou specifičitou)	GEC – gene expression classifier (analýza mRNA 167 genů)	Senzitivita 92 %, specifičita 52 %, NPV 95 % a PPV 38 % pro uzly Bethesda III Senzitivita 92 %, specifičita 52 %, NPV 94 % a PPV 37 % pro uzly Bethesda IV ATA doporučuje u uzlů Bethesda III a IV k vyloučení malignity, ETA nedoporučuje pro limitovaná data
Kombinované testy	Thyroseq NGS (sekvenování nové generace)	Senzitivita 90 %, specifičita 92 %, NPV 97 % a PPV 77 % pro uzly Bethesda III Senzitivita 90 %, specifičita 93 %, NPV 96 % a PPV 83 % pro uzly Bethesda IV Limitovaná data
	ThyGenX/ThyraMIR	ThyGenX (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ + PIK3CA – asociace s folikulárním karcinomem a nediferencovaným karcinomem) ThyraMIR (GEC s analýzou 10 miRNA) Senzitivita 89 %, specifičita 85 %, PPV 68 %, NPV pro uzly Bethesda III 97 %, NPV pro uzly Bethesda IV 91 % Limitovaná data
	Rosetta GX Reveal	Analýza miRNA Senzitivita 85 %, specifičita 72 %, PPV 59 % NPV 91 % pro uzly Bethesda III-V Výhodou je možnost zpětné analýzy z nátěru na sklíčku Limitovaná data
„Agresivní“ mutace	TERT promotor, PIK3CA, TP53, AKT1p53 (mutace genů spojené s vyšší agresivitou tumoru)	Ve kombinaci s BRAF mutací jsou spojeny s vyšší agresivitou tumoru, což je důvodem k totální tyreoidektomii a ke zvažování preventivní disekce krčních lymfatických uzlin v centrálním kompartmentu Limitovaná data z prospektivních studií

NPV: negativní prediktivní hodnota, PPV: pozitivní prediktivní hodnota

Obr. 10. Elastografický obraz maligního (A) a benigního (B) tyreoidálního uzlu**Obr. 11.** Ultrazvukový obraz lymfatické uzliny benigního (A), neurčitěho (B) a maligního (C) charakteru

považovat vyšetření molekulárních markerů ze vzorku FNAB za natolik validovanou a efektivní metodu (analýzy nákladové efektivity nejsou v ČR k dispozici), aby bylo možné ji doporučit do rutinní klinické praxe. Při managementu tyreoidálních uzlů hrají stále prvořadou roli klinické a sonografické faktory, nicméně molekulárně genetické vyšetření může v individuálních případech k optimálnímu postupu významně přispět.

Elastografie a další zobrazovací techniky

Elastografie se považuje za pomocnou metodu, která vychází z teoretického předpokladu, že benigní uzly jsou měkké a maligní tuhé (Obr. 10). Diagnostická přesnost elastografie byla v provedených studiích variabilní. 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). Pokud anatomické poměry a další faktory umožní její standardní provedení, má poměrně dobrou negativní prediktivní hodnotu (8) a podle našich zkušeností může být přínosná zejména u solidních uzlů velikosti 0,5–2 cm, u kterých jsou pochybnosti, zda indikovat FNAB, nebo není jasný další postup při nedagnostické FNAB. Elastografie nenahrazuje stratifikaci rizika na základě konvenčního B-mode ultrazvuku (5).

Naopak hodnocení vaskularizace dopplerovskou sonografií není u tyreoidálních uzlů dostatečně spolehlivé a ATA, ČES ČLS JEP, ACR-

Tab. 10. Ultrazvuková charakteristika krčních lymfatických uzlin

Benigní LU	Neurčitá LU	Suspektní LU (alespoň 1 ze znaků)
Zachovaný hilus Oválný tvar Normální velikost (Tab. 11) Žádná nebo jen hilová vaskularizace Žádné suspektní znaky	Absence hilu Zvětšení (Tab. 11) Zvýšená centrální vaskularizace	Mikrokalcifikace Částečně cystický vzhled Periferní nebo difúzně zvýšená vaskularizace Hyperechogenní oblasti mimo hilus podobné tyreoidální tkáni

LU: lymfatická uzlina

Tab. 11. Cut-offs velikosti pro patologické lymfatické uzliny na krku

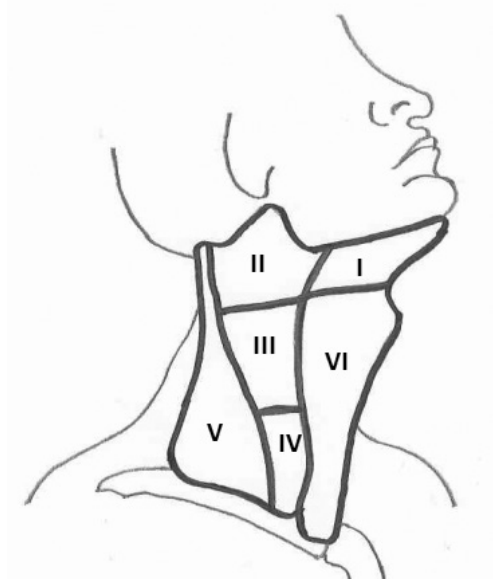
Předoperačně	Po tyreoidální ablaci pro karcinom
> 8–10 mm v nejmenším rozměru > 8 mm v kompartmentech III, IV a VI > 10 mm v kompartmentu II	> 5–7 mm v nejmenším rozměru > 5 mm v kompartmentech III, IV a VI > 7 mm v kompartmentu II

-TIRADS ani EU-TIRADS (5, 6, 7, 8) je do stratifikačních systémů nezařazují. Význam má ověření úplné absence vaskularizace u benigních cystoidů.

V předoperačních diagnostice se doporučuje zvážit kontrastní CT nebo MR krku jako pomocnou metodu u pacientů s klinicky lokálně pokročilým tumorem (s klinicky zjevnou invazí do okolí a do krčních lymfatických uzlin). Naopak se k hodnocení rizika malignity tyreoidálních uzlů nedoporučuje provádět ¹⁸FDG-PET-CT.

Vyšetření lymfatických uzlin na krku ultrazvukem

Ultrazvuk lymfatických uzlin hodnotí velikost a strukturu. Z hlediska strukturálních změn rozlišujeme uzliny benigního, neurčitěho a suspektního charakteru (Tab. 10, Obr. 11). Přibližné cut-offs velikosti pro patologické lymfatické uzliny jsou v tabulce 11, nicméně velikost není jediným faktorem, který je nutné hodnotit. Metastázy tyreoidálního karcinomu se typicky nacházejí v kompartmentech VI, II, III, IV a V (Obr. 12). 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 punktu uzliny obtížně hodnotitelné. Podle jedné z prací byl cut-off

Obr. 12. Kompartmenty krčních lymfatických uzlin

při normální štítné žláze 32 ng/ml, což ale nelze považovat za hodnotu obecně platnou (5).

Terapie benigních tyreoidálních uzlů a cystoidů

Supresní ani euthyroxinemická terapie levotyroxinem se u euthyroidních pacientů s benigními uzly nedoporučuje, protože nejsou prokázány benefity a supresní léčba má navíc prokazatelná kardiální, kostní a psychiatrická rizika (12, 17, 18, 19, 20). U symptomatických převážně solidních benigních uzlů je stále na prvním místě chirurgické řešení, ačkoli máme k dispozici i alternativní postupy, jako jsou radiofrekvenční či laserová ablace nebo ablace vysokofrekvenčním ultrazvukem. Tyto metody se však provádějí v Evropě pouze v několika centrech, není známa nákladová efektivita a pojišťovny v ČR je nehradí. 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 benigním výsledkem FNAB se mohou sklerotizovat 96% alkoholem, a pokud je metoda dostupná, může být použita i jako výkon první volby.

LITERATURA

1. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010 May-Jun;16(Suppl1):1-43.
2. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer „epidemic“—screening and overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1765-7.
3. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381(14):1378-1386.
4. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014 Jan;24(1):27-34.
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 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.
6. Jiskra J. Diagnostika a další péče o pacienty s tyreoidálními uzly: doporučení American Thyroid Association 2015 modifikované pro podmínky České republiky. *Čas. Lék. Čes.* 2017;156: 241-251.
7. Smith D, Botz B. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS). Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 11 Jun 2022) <https://doi.org/10.5334/rtd-52374>
8. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017 Sep;6(5):225-237.
9. Yang R, Zou X, Zeng H et al. Comparison of Diagnostic Performance of Five Different Ultrasound TI-RADS Classification Guidelines for Thyroid Nodules. *Front Oncol.* 2020 Nov 16;10:598225.
10. Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa DeYcaza A et al. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:122-131.
11. Boelaert K, Horacek J, Holder RL et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4295-301.
12. Gharib H, Papini E, Garber JR et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 UPDATE. *Endocr Pract.* 2016;22:622-39.
13. Krátký J, Ježková J, Kosák M et al. Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2018 Sep 6;2018:9793850.
14. Mian C, Perrino M, Colombo C et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1656-64.
15. Fugazzola L, Di Stefano M, Censi S et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest.* 2021 Mar;44(3):587-597.
16. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A et al. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017 Jul;6(3):115-129.
17. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-32.
18. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol.* 2019;180:407-16.
19. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS et al. The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: an observational register-based time-resolved cohort analysis. *J Bone Miner Res.* 2015;30:898-905.
20. Brandt F, Thvilum M, Almind D et al. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:341-8.