

NÁDORY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY - DIAGNOSTIKA A LÉČBA

doc. MUDr. Zdeňka Límanová, CSc.

III. interní klinika VFN, Praha

Záchyt karcinomů štítné žlázy v posledních letech stoupá. Nepochybně je to zlepšením diagnostických metod, informovaností lékařů i pacientů. Jsou-li další okolnosti, vyvolávající karcinomy tyreoidy ve srovnání s obdobím před 50 lety, není jasné. Základním léčebným postupem je totální tyreoidektomie s následnou léčbou radiojodem, supresní léčbou hormonů štítné žlázy a dodržováním pravidelných kontrol, které k monitorování využívají vyšetření tyreoglobulinu a ultrazvukového vyšetření krku a dalších postupů. Prognóza osob s diferencovaným karcinomem je příznivá, zhoršuje se s věkem. Pacienti s touto diagnózou mají být operováni na specializovaných pracovištích, sledování má probíhat rovněž na specializovaném endokrinologickém pracovišti. Včasný záchyt onemocnění je předpokladem příznivé prognózy. Zvláštní formu tvoří medulární karcinom, vycházející z buněk C. Jeho diagnostika, léčba i budoucnost nemocných se v některých rysech liší od diferencovaných karcinomů. Nepříznivou prognózu mají karcinomy anaplastické. Vzácný lymfom štítné žlázy, většinou vznikající v terénu lymfocytární tyreoiditidy, nemá být operován, ale léčen onkologicky. Je-li správně léčen, je prognóza příznivá. Endokrinologické kontroly jsou však nezbytné. Klíčová slova: karcinom štítné žlázy, operace štítné žlázy, tenkojehlová aspirační biopsie, prognostické faktory u karcinomu štítné žlázy, tyreoglobulin, kalcitonin.

THYROID CARCINOMA - DIAGNOSIS AND TREATMENT

The incidence of thyroid carcinoma is increasing. Without doubt this is due to improvements in diagnostic techniques and to the fact that patients and doctors are better informed. It is not clear if there are further influences causing a greater occurrence of the thyroid carcinomas in comparison with the period fifty years ago. Ultrasound examination and fine needle biopsy are fundamental for diagnosis, and when a medullary carcinoma is suspected, calcitonin examination is necessary. Basic treatment consists of total thyroidectomy, which is then subsequently treated with radioiodine, suppressive therapy and regular check-ups including thyroglobulin and ultrasound examination, and other controls. The prognosis of differentiated carcinomas is favourable but deteriorates with age. Patients with this diagnosis should be operated by surgeon specialist and followed by endocrinologist. To ensure a good prognosis it is necessary that the disease is recognised as early as possible. One particular form is medullary carcinoma which develops from C cells. Its diagnosis, treatment and prognosis in some aspects contrasts with differentiated carcinoma from follicular cells. The prognosis of patients with anaplastic carcinoma is still poor. A rare thyroid lymphoma, for the most part arising in the area of lymphocytic thyroiditis, does not indicate the need for the surgery, but rather the necessity of oncological treatment. If treated properly, the outlook is favorable. Endocrinological check-ups are necessary.

Key words: thyroid carcinoma, thyroid surgery, fine needle aspiration biopsy, thyroid carcinoma's prognostic factors, thyroglobulin, calcitonin.

Onemocnění štítné žlázy (šž) je nejčastější endokrinní patologií a maligní nádory šž jsou nejčastějšími endokrinními maligními tumory, přesto jejich incidence je poměrně nízká a tvoří 0,5–1 % všech karcinomů. Liší se ale v závislosti na geografických podmínkách. Výskyt se uvádí zhruba u 36–60 případů na jeden milion obyvatel. V České republice je nyní diagnostikováno asi 400 nových případů ročně (15), v roce 1984 to bylo 239 případů, v roce 1994 již 339 případů (4). Incidence vzrůstá kontinuálně nejen v posledních 20 letech, ale jak uvádí Polák (16), již od poloviny 20. století. V sekčních materiálech se uvádí výskyt okultních karcinomů 6–10 %, v Japonsku až 15 %. V sestavách chirurgů tvoří maligní struma při operacích šž 1 % až 10 % podle zaměření pracoviště, indikací a spolupráce s endokrinologem. Díky ultrazvukovému vyšetření (UZ) a tenkojehlové aspirační biopsii (fine needle aspiration biopsy – FNAB) i zlepšeným diagnostickým možnostem se nepochybně záchyt maligních strum zvýšil, ale odpověď na otázku, proč počet maligních strum stoupá, není jednoznačná. Každá uzlově přestavěná štítná žláza (a její výskyt je v české populaci nejméně 25 %) patří do skupiny benigních nádorů a jen minimální část se pak v průběhu let transformuje v maligní. Nejvíce rizikové jsou solitární adenomy. Opro-

ti ostatním endokrinním žlázám má tyreoida výhodu, její zvětšení, uzlová přestavba či růst bývají viditelné a palpovatelné. Na druhé straně však bývá nález podceňován, nejčastěji je považován za prostou uzlovou strumu jak samotným pacientem, tak i lékaři. Studie z 50. let minulého století (16) uvádí, že jen malá část nemocných je odeslána k chirurgovi brzy po zjištění rezistence, jejímž podkladem je později prokázaná malignita: 18 % bylo operováno v prvních třech měsících po objevení léze, 40 % po jednom roce a 23 % po více než pěti letech, většina nemocných byla léčena konzervativně různou medikací po měsíce až léta. Naše zkušenosti jsou již po 40 letech o něco lepší: 60 % bylo odesláno na chirurgii do jednoho roku (14 % do dvou měsíců), 29 % mezi 1–5 lety a 16 % až po pěti letech od vzniku rezistence. Zbytek nemocných neuměl určit, jak dlouho rezistenci pozoroval (9).

Po tisíciletí je známo, že velikost šž i její případná uzlová přestavba jsou závislé na příjmu jodu. Ve druhé polovině 20. století byly objemné strumy ještě časté na příklad v Německu, kde povinná jodace soli zavedena nebyla. Víme, že v etiologii nádoru tyreoidy se uplatňuje několik faktorů: *životní prostředí, faktory iniciační a stimulační.*

Životní prostředí – jde především o jod, v malé míře selen, dusičnany, strumigeny, polychlorované bifenylly a snad i další (dosud uvažované faktory). Endemická struma je považována za predispozici pro vznik karcinomu šž: v oblastech s endemickou strumou byl nález karcinomu v pitěvním materiálu prokázán u 1 %, bez endemie jen 0,1 % (16). Příznivým důsledkem dostatečného příjmu jodu je nejen snížení výskytu strumy, ale i snížení výskytu folikulárních karcinomů (ve prospěch papilárních). **Záření působí** jako onkogenní faktor, a to v dávce 10–1000 rad, nejen v rámci terapie při hematologických a onkologických onemocněních, ale především při kontaminaci radionuklidy vlivem nukleárních zbraní a katastrof nukleárních elektráren. Jako důsledek zevního ozáření uzlin či thymu u dětí ve 30. letech byla zaznamenána zvýšená incidence karcinomu šž. Výbuch v Nagasaki v roce 1945, testování atomové bomby v Nevadě v 50. letech a výbuch atomové elektrárny v Černobylu shodně ukázaly, že nejcitlivější je dětská šž a zvýšené riziko vzniku karcinomu v takto postižené šž trvá asi 30 let. Na druhé straně však rozsáhlé studie potvrdily, že léčebná dávka radiojodu při terapii tyreotoxikózy žádná rizika nepřináší. **Stimulačním faktorem** je především zvýšená hladina TSH, ta vyvolává ve šž řadu pochodů jak imunologických s následnou produkcí cytokinů, tak ovlivňuje produkci IGF i dalších růstových faktorů a jejich vazebných proteinů. Nepřekvapuje tedy, že malignita se ve zbytcích tkáně šž po resekci u osob, které neměly supresní léčbu, nachází u 1,5–2,5 %. Skutečnost, že u papilárních krcinomů je nevzácně diagnostikován současně chronický zánět a že se po léta diskutuje o tom, zda Hashimotovu tyreoiditis lze označit za prekancerózu, upozorňuje na nezbytnost věnovat zvýšenou pozornost osobám se strumou na podkladě chronického zánětu. O vztahu zvýšené hladiny TSH a karcinomu šž vypovídaly experimentální práce Ourvese a Griesbacha již v r. 1946 (16): myši krmené carbimazolem s následnou hypotyreózou onemocněly karcinomem šž. Na vzniku karcinomu šž se však mohl uplatnit i imunologický vliv carbimazolu, úloha TSH při vzniku karcinomu je však nepochybná. Malignita v toxické strumě, dlouhodobě léčené carbimazolem nebo propyilem, se vyskytuje u 1–7 %. Tyto malignity bývají agresivní. Spíše vzácným faktorem pro vznik karcinomu šž je **genetický** podklad, uvádí se, že 0,5–5 % papilárních karcinomů má tuto vazbu. Karcinom tyreoidy je **součástí vzácných syndromů**, u kterých byla prokázána mutace určitých genů: Gardnerova (familiární polypóza tlustého střeva + karcinom šž), Cowdenova (autozomálně dominantní syndrom zahrnující nádory prsu, mnohočetné mukokutánní hamartomy, keratózy a karcinom šž) a Carneyova komplexu (kožní pigmentace, myxomy, schwannomy a mnohočetné neoplazie endokrinních žláz včetně tyreoidy). Jednoznačná genetická vazba je prokázána asi u 25 % karcinomů medulárních, které však nemají původ v buňkách folikulárních, ale pocházejí z buněk neuroendokrinních – buněk C, a budou popsány zvlášť. Hrají-li estrogeny při vzniku karcinomu nějakou roli, není dosud jasné. Incidence karcinomů šž je u žen sice častější než u mužů, ale poměr je méně výrazný než u tyreopatií celkově, dokonce v některých sestavách je nález malignity v multinodózní strumě častější u mužů než u žen (16) a karcinomy u mužů jsou agresivnější než

u žen (13). Výzkum **obecných onkogenních faktorů** zdaleka není ukončen: především vliv onkogenů a supresorů (5) či ukazatelů tumorigeneze (1, 17) a v neposlední řadě využití molekulární biologie při průkazu chromozomálních translokací a změn, zkoumání přesmyků PAX-8 a PPAR (jaderných receptorů hormonů) je slibné, pro běžnou praxi však ještě vzdálené (6). Většina benigních i maligních nádorů tyreoidy vychází z folikulárního epitelu a mají tedy zachovanou hormonální aktivitu i hormonální závislost. Z této ve skutečnosti vychází pak léčba karcinomů radiojodem. Klasifikace nádorů šž je založena na původu a diferenciaci buněk. V posledních letech je snaha dělení zjednodušit. Při posuzování histologie diferencovaných karcinomů se vychází z jaderné struktury spíše než z architektury, a v posledních letech byla řada původně folikulárních neoplazií překlasifikována na folikulární variantu papilárního karcinomu. Pro diagnózu medulárního karcinomu svědčí pleomorfní stroma s obsahem amyloidu a argenta-finní afinitou (tabulka 1).

Tabulka 1. Původ tumoru

a) buňky epiteliální
diferencované karcinomy
• folikulární • papilární včetně papilární varianty folikulárního karcinomu • karcinom z buněk Hürthleho (některými autory je považován za samostatnou variantu)
anaplastický (dříve byl někdy přehlédnut lymfom)
• vřetenobuněčný • obrovskobuněčný • malobuněčný
b) buňky parafolikulární – C
medulární
• forma sporadická • familiární
ostatní nádory
• lymfomy • vzácné neepiteliální – vysoce maligní: sarkom, hemangioendoteliom • metastázy: Grawitzův tumor, mamma, plíce • nádory prorůstající z okolí

Tabulka 2. TNM klasifikace karcinomu šž

primární tumor – T
TX – primární tumor nemůže být určen
T0 – primární tumor nenalezen
T1 – tumor s největším průměrem 1 cm omezený na žlázu, žádné deformity
T2 – tumor větší než 1 cm, ale menší než 4 cm, působí deformaci žlázy
T3 – tumor s největším rozměrem nad 4 cm, omezen jen na žlázu
T4 – tumor jakékoliv velikosti, šířící se za kapsulu žlázy extratireoidálně
lymfatické uzliny (N) – regionální jsou krční a v horním mediastinu
NX – postižení regionálních uzlin nemůže být určeno
N0 – uzliny nehmátné, bez metastatického postižení
N1 – metastázy v regionálních uzlinách jsou přítomné
N1a – metastázy jsou přítomné v ipsilaterálních lymfatických uzlinách
N1b – metastázy jsou bilaterální či kontralaterální krční nebo v mediastinu
vzdálené metastázy (M)
MX – přítomnost vzdálených metastáz nelze určit
MO – vzdálené metastázy nejsou přítomné
M1 – vzdálené metastázy jsou přítomné

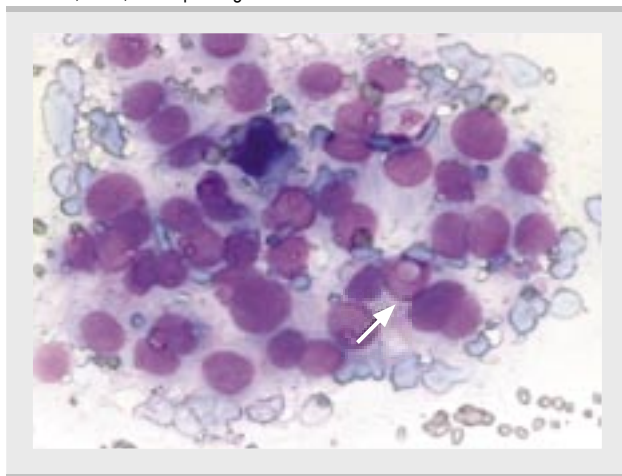
Papilární karcinom (PC)

Dnes představuje většinu diferencovaných karcinomů (asi 70–80 %), vychází z folikulárních buněk, které syntetizují tyreoglobulin. Je spíše nádorem mladších věkových skupin, nejčastěji je diagnostikován kolem 40. roku věku, vyskytuje se však ve všech věkových kategoriích včetně dětí. Poměr žen k mužům je 3 : 1, u dětí vliv pohlaví na incidenci jasněji vyjádřen není. Asi 5 % PC má charakter familiární s autozomálně dominantní vazbou a PC je součástí Gardnerova syndromu, v tom případě bývá založen multicentricky a prognóza bývá příznivá, syndromu Cowdenova a Carneyova komplexu. PC se nejčastěji manifestuje jako samostatný uzel, u dětí jsou někdy patrné dříve uzlinové metastázy a primární ložisko nemusí být viditelné. U dospělých je diagnóza na základě metastáz vzácnější, ale při nález nejasného tumoru plic či kostí je úvaha o primárním ložisku ve šž namístě. Část pacientů tedy přichází z ortopedie (patologické fraktury) a z TRN ambulancí při nález postižení plic solitárními nebo mnohočetnými ložisky a endokrinologické vyšetření je pak vyžadováno v rámci pátrání po původu primárního tumoru. Vzhledem k tomu, že u řady pacientů je při UZ vyšetření tyreoidy ložisko nalezeno, musí se endokrinolog pomoci dalších postupů k jeho etiologii vyjádřit a zvážit i možnost mikrokarcinomu šž. PC bývá většinou založen v jednom laloku, ale

multicentrické postižení není výjimkou a nemusí být ani při UZ vyšetření patrné. Multicentrické založení je typické pro radiačně vyvolané PC. Mikrokarcinomy, to jest tumory menší než 1 cm, bývají většinou náhodným nálezem při operaci tyreoidy z neonkologické indikace – při operaci pro Graves-Basedowovu chorobu, a nejčastěji jde právě o PC. PC bývá nalézán ve zbytcích tyreoidy po subtotálním výkonu. Dnes při častém využívání UZ při vyšetření šž je nepochybně jeho záchyt častější.

PC má několik histologických variant, jejichž biologické vlastnosti se liší – nejméně příznivá je makrofolikulární varianta PC. Metastázy PC hledáme v prvé řadě v krčních regionálních uzlinách, případně i kontralaterálně, dále v mediastinu, vyskytují se v plicích, kostech, vzácně v CNS. Plicní metastázy nemusejí být na rtg snímku patrné a zobrazí se až po odstranění primárního tumoru při scintigrafickém vyšetření. Prognóza je u papilárního karcinomu příznivá, zvláště u mladých jedinců. Tomuto pravidlu se vymykají postiradiační karcinomy dětí z Černobylské oblasti: tyto karcinomy byly značně agresivní a některé byly diagnostikovány již s uzlinovým syndromem. Současná přítomnost chronického zánětu u PC je nezávislým pozitivním prognostickým faktorem, anaplastizace ovlivní prognózu výrazně negativně. I když je dnes prevalence PC nad FC v oblastech s dostatečným příjmem jodu výrazná,

Obrázek 1. Tenkojehlová aspirační cytologie tyreoidálního uzlu s diagnostickými znaky papilárního karcinomu. Cytoplazmatická jaderná pseudoinkluze je označena šipkou. Barveno May Grunwald-Giemsa. Archiv doc. MUDr. J. Duškové, CSc., Ústav patologické anatomie 1. LF UK Praha



Obrázek 2. Nátěr z aspirační cytologie tyreoidálního uzlu s diagnostickými znaky velkobuněčné varianty medulárního karcinomu. Následně byla histologicky prokázána i produkce tyreoglobulinu a nádor byl hodnocen jako duálně diferencovaný. Barveno hematoxylin-eosinem. Archiv doc. MUDr. J. Duškové, CSc., Ústav patologické anatomie 1. LF UK Praha



zajímavé je sdělení z jižní Afriky – v jejich souboru maligních strum byla prevalence FC 68 % oproti 16 % PC a 16 % anaplastických karcinomů (12).

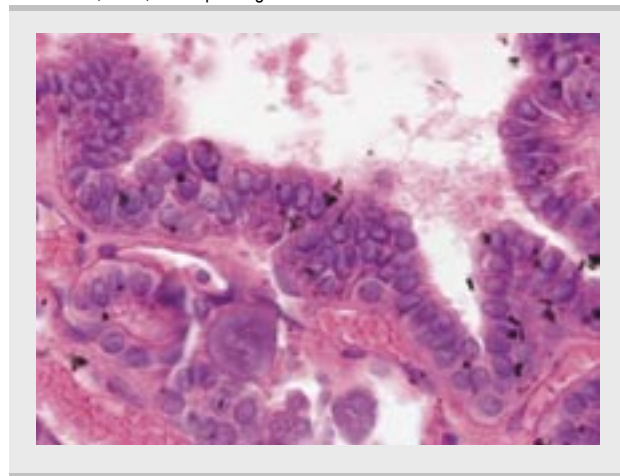
Folikulární karcinom (FC)

Po zavedení jodace se jeho incidence snížila ve prospěch PC (30:70). Převažuje u osob starších 40 let, spíše výjimečně u mladších jedinců, a okultní varianta je rovněž výjimečná. FC je klasifikován jako minimálně nebo výrazně invazivní podle prorůstání pouzdem a do cév. FC bývá většinou opouzdřený, i když jde o agresivní formy. FC metastazuje častěji než PC, nejčastěji do plic, kostí, CNS, a tato vlastnost je patrná i u malých tumorů. Jeho prognóza je méně příznivá než PC, zvláště ve vyšších věkových skupinách.

Hürthleho karcinom

Je možné ho hodnotit jako variantu folikulárního karcinomu nebo jako samostatnou jednotku. Rozhodně je však

Obrázek 3. Řezy minibioptického vyšetření tyreoidálního uzlu, tenkojehlová biopsie se zpracováním metodou cytobloku. Je patrná přítomnost papily a psamatomatálního tělíska. Barveno hematoxylin-eosinem. Archiv doc. MUDr. J. Duškové, CSc., Ústav patologické anatomie 1. LF UK Praha



nutná opatrnost a zvýšená péče o pacienta, tyto karcinomy bývají agresivní. Adenom z Hürthleho buněk, označovaný Polákem jako prekanceróza (16), byl nalezen u 2,9 % případů z 10 000 operovaných strum.

Diagnóza

V první řadě se soustředíme na všechny izolované uzly ve šž, ať již recentně vzniklé, nebo – dle údaje pacienta – staršího data. Víme, že adenom může v průběhu let malignizovat a tudíž i nálezy benigní je nutné pravidelně sledovat, pokud se nerozhodneme k operaci z důvodů preventivních.

Základním vyšetřením je samozřejmě anamnéza se zaměřením na rizikové faktory, jako je iradiace krku či hrudníku (onkologická léčba karcinomu mammy, Hodgkinův lymfom, karcinom plic), incidence karcinomu šž v příbuzenstvu. Informace o prodělané léčbě pro malignitu mammy, karcinom plic či Grawitzův tumor vede k úvaze o metastáze do šž. Polynodózní struma nevylučuje možnost malignity v některém z uzlů, je uváděna u 7,8 % až 25,7 % (15). Incidence malignity v polynodózní strumě v posledních letech klesá, dispenzarizace je však nezbytná. Informace o rychlém růstu je vždy alarmující, i když může jít pouze o cystu po krvácení. Děletrvající papilární karcinom může imponovat jako polynodózní struma s četnými cystami a hemoragiemi do tkáně žlázy. Bolest ve šž není častá a pro malignitu tyreoidy není typická vyjma u pseudothyreoiditického syndromu, ale pacienti vnímají při růstu rezistence někdy tlak. Zpočátku probíhá karcinom šž bezpříznakově co do lokálních, tak i celkových obtíží, při palpaci nacházíme pouze rezistenci ve šž. U mikrokarcinomů a zanořených žláz je však palpace nespolehlivá a na patologický proces upozorní až UZ vyšetření. Pokud hmatáme zvětšené uzliny na straně solitárního uzlu, je diagnóza karcinomu šž velmi pravděpodobná. Obdobně jednostranná paréza rekurentu nutí k opatrnosti, i když i objemná benigní struma vzácně může parézu vyvolat útlakem. Příznaky pozdní, jako ztvrdlé uzly, fixovaná kůže, dilatované krční žíly či dokonce ulcerace tumoru, Horne-

rův příznak a stridor se dnes již prakticky nevidají. Funkční příznaky se vyskytují vzácně: známky hyperfunkce především při kombinaci karcinomu a tyreotoxikózy, při velké hmotě tumoru a při funkčních metastázách, hypofunkce ještě vzácněji. Celkové příznaky mohou být při metastatickém rozsevu, u medulárního karcinomu mohou být průjmy, steatorea, flush – viz příslušná část kapitoly.

Vyšetření

Nejdůležitější je vyšetření UZ a vyšetření FNAB. Laboratorní testy jsou pouze pomocné, scintigrafii šž při podezření na malignitu již dnes nevyužíváme. Pro hodnocení UZ vyšetření tyreoidy zdůrazňujeme požadavek dostatečných zkušeností, interpretace není snadná. Pouze z UZ samotného nelze diagnózu karcinomu v časně fázi většinou stanovit. Uzly hypoechoenní jsou suspekti, ale karcinom se může vyskytnout v uzlech hyperechoenních nebo v cystické strumě, a to až ve 12–33 % dle různých autorů, zvláště je-li přítomná papila v dutině. U suspektních případů má být vyšetření doplněno kvalitní FNAB. Zajímá nás, zda jde o změnu funkce (TSH, FT4), ale tato informace většinou k diagnóze malignity nepřispěje. Vyšetření protilátek rovněž není nutné k diagnóze malignity, ale informuje o případném (současném) postižení žlázy chronickým zánětem, což nutí pomýšlet i na lymfom, který většinou vzniká na bázi chronického zánětu. Další laboratorní ukazatele (FW, krevní obraz, jaterní testy a další) nebývají při malignitě šž změněny. V rámci pátrání po metastáze, retrosternálním šíření, dislokaci dýchacích cest a kalcifikacích v tumoru je nutné rtg plic. Vyhýbáme se podání rtg kontrastní látky. Důležitým vyšetřením je FNAB, která je schopna v určitých případech určit diagnózu během několika hodin, nález bývá typický u PC, u karcinomů anaplastických a u lymfomů – ovšem při hodnocení zkušeným cytologem. Z cytologie nelze jednoznačně stanovit diagnózu FC a karcinomu z Hürthleho buněk, i když v tom případě je možné vyslovit suspiciem. Někteří autoři publikují zlepšení diagnostiky využitím „large needle aspiration biopsy“ (11) při nejistotě z FNAB zvláště u folikulárních neoplazií. FNAB je metoda využívaná k diagnostice onemocnění šž téměř 50 let. Jde o metodu nenáročnou, prakticky bez kontraindikací, která by měla být dostupná všem endokrinologům. Pacient s uzlovou strumou by měl k operaci dodat výsledek FNAB současně s UZ nálezem. Naděje o další zpřesnění diagnózy se vkládají do vyšetření cytogenetického – vyšetření p53, bax a bcl2 poměru (5), výsledky rozhodně nejsou jednoznačné. Převážně hypoechoenní léze menší než 1 cm by měly být rovněž vyšetřeny FNAB, protože i u nich je prokazována malignita, někdy již s uzlinovým syndromem (2). Při podezření na lymfom šž doplňujeme vyšetřením UZ jater, sleziny, eventuálně dalšími postupy. Vzhledem k rychlému růstu je nezbytné odlišit od anaplastického karcinomu, v tom případě by mohlo být přínosné vyšetření počítačovou tomografií (CT). Přítomnost kalcifikací, nekrózy a heterogenita tumoru diagnózu anaplastického karcinomu podporují (8). V ostatních případech není rtg příliš přínosné vyjma postižení mediastinu – většinu informací i k anatomickým poměrům (prorůstání

do okolí, postižení uzlin) poskytne UZ vyšetření. Pokud je CT nutné, vyvarujeme se podání rtg kontrastu. Využití MR může přispět při objasňování uzlinového syndromu obdobně jako PET, solidní zkušenosti zatím chybí. Dříve využívaná peroperační biopsie nepřináší většinou více informací než FNAB, snad jen u nejistého PC je možné ji využít, případně k odlišení primárního tumoru šž a metastáz z jiných orgánů. Vyšetření onkologických markerů v předoperační diagnostice nepomůže: může být zvýšená hladina CEA u karcinomu z Hürthleho buněk, u anaplastického karcinomu a u medulárního karcinomu. Vyšetření tyreoglobulinu využíváme až k monitorování choroby po totální tyreoidektomii. Preoperačně by snad velmi vysoká hodnota byla podpůrná pro diagnózu karcinomu, nejde však o specifický nález, vysoká hodnota je nalézána u dalších benigních tyreoidálních onemocnění. Vyšetření cytokeratinu a vimentinu je u některých FC a PC a anaplastických karcinomů pozitivní, běžně se však nevyužívá (tabulka 2).

Terapie

Operace se má uskutečnit na specializovaném chirurgickém pracovišti. I když v některých zemích (zvláště v USA) trvají letité diskuze o radikalitě a rozsahu chirurgického výkonu, většina autorů se dnes shoduje na nezbytnosti totální tyreoidektomie. Pro úplnost je potřeba se zmínit o recentně publikované studii z Mayo kliniky, kde 40leté sledování 2444 osob s PC, u kterých často byl uskutečněn jen parciální výkon, prokázalo i u těchto osob příznivou prognózu (7). V našich podmínkách jednoznačně totální tyreoidektomii indikujeme, výjimku tvoří pouze karcinomy do 1 cm. Je-li diagnóza před operací jednoznačná, doporučujeme výkon v jedné době. Pokud je pouze podezření (zvláště u folikulárních neoplazií a neoplazií z Hürthleho buněk), můžeme doporučit lobektomii a istmektomii, a totální výkon chirurg dokončí podle výsledku histologie v odstupu 10 dnů nebo i o něco později. Jsou-li však dle UZ nodozity i ve druhém laloku, doporučujeme totální výkon i u méně jednoznačných diagnóz.

Pokud jde o diferencovaný tumor, následuje léčba radiojodem, případně další léčba metastáz opět radiojodem. Po ukončení tohoto postupu zahájíme supresní léčbu, obvykle vyhovuje thyroxin v takové dávce, která suprimuje hladinu TSH pod detekovatelnou mez a hladina FT4 je na horní nebo těsně nad horní hranici normy. Dávka se obvykle pohybuje mezi 100 až 150 µg denně, výjimečně i více. Pokud tumor radiojod neakumuluje, je indikováno zevní ozáření a eventuálně podání radiojodu později, to se týká především starších pacientů. Celotělový scan informuje o případných metastázách v organizmu. Léčba anaplastického karcinomu se může lišit, protože tento tumor bývá veliký, prorůstá obvykle již do okolí a chirurgický výkon je rizikový. Proto je vhodnější zahájit léčbu zevní aktinoterapií, případně podáním cytostatik, a operaci uskutečnit po zmenšení tumoru, je-li to možné. Někdy je nutné provést (přechodnou) tracheostomii. Jsou však známy případy, kdy se podařilo primární tumor odstranit a onkologická léčba následovala. Nemocní jsou sledováni po celý život, metastázy se mohou vyvinout za 20–30 let. Mimo

obvyklé klinické vyšetření se za 6 měsíců až 1 rok pravidelně kontroluje hladina tyreoglobulinu jako onkologický marker (10, 14, 19), UZ krku podle potřeby, při podezření na recidivu tumoru nebo metastázy se vyšetřuje scintigrafie pomocí MIBI. Pacient je sledován na specializovaném pracovišti a současně u endokrinologa. Celoživotní supresní léčba u hormonálně dependentních tumorů je obvykle dobře tolerována, při kardiálních obtížích s výhodou využíváme kombinaci s beta-blokátory. Vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje osteoporózy u postmenopauzálních žen je po kostním denzitometrickém vyšetření indikována preventivní, případně již kauzální léčba (kalcium, vitamin D, hormonální substituční léky, blokátory estrogenových receptorů, kalcitonin) za obvyklých kautel.

Léčba lymfomu šž je založena na konzervativním postupu. FNAB stanovenou diagnózu je ovšem nutné potvrdit histologicky, většinou z uzliny, spíše výjimečně otevřenou biopsií ze štítné žlázy. Otevřená biopsie šž se v těchto případech špatně hojí a často se nezíská reprezentativní materiál – na rozdíl od FNAB. Chirurgické odstranění tumoru není nutné, lymfom výborně regreduje při onkologické léčbě. Supresní léčba a kontroly endokrinologem jsou na místě obdobně jako u primárních karcinomů šž a spolupráce s hematologem je nezbytná.

Přežití a perspektivy nemocných

Jednu z největších sestav karcinomů šž na světě, více než 4000 nemocných sledovaných 1–40 let, má Němec (15). Mortalitu u PC uvádí 7,6 %, u FC 22 %, u anaplastického karcinomu 69,2 %. Pro prognózu nemocných je důležitý histologický typ, PC má lepší prognózu než FC. Prognóza se zhoršuje s věkem, a to plynule, a nejlepší prognóza je u dětí a mladistvých do 20 let. Dalším významným faktorem je fáze, to jest staging: na příklad při TINOMO se naděje na přežití neliší od zdravých jedinců, nemocných s TINOMO po 40 letech přežívá 90 %, ale při postižení uzlin je již prognóza horší, zvláště při vzdálených metastázách. O něco příznivější prognózu mají ženy než muži. Nepříznivým prognostickým faktorem je zvýšená hladina tyreoglobulinu zjištěná po operaci a tyreoeeliminaci radiojodem. U dětí je přežití 46 let uváděno až v 95 %, zlepšuje se i přežití dospělých ze 60 % až na 92 %, patrně v důsledku časnějšího záchytu, zpřesnění diagnostických postupů, jejich častějšího využívání i zlepšené spolupráce s chirurgy (19).

Medulární karcinom šž (MTC)

Tento karcinom byl popsán v r. 1959, vychází z C buněk produkujících kalcitonin. Nádor má pleomorfní stroma s obsahem amyloidu a argentafinní aktivitou, což se využívá při histochemii k barvení. Tvorí méně než 10 % ze všech diferencovaných karcinomů. Autozomální dominance je odpovídá asi za 20–30 % MTC, někdy jako součást mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN), zbývajících 70–80 % je sporadická forma bez familiární závislosti a objevuje se spíše u osob nad 40 let. Histologický obraz MTC sporadického a familiárního je podobný, jen u familiárních forem je nalézána širší škála od hypertrofie C buněk až po multi-

centrické postižení žlázy. Pokud je nález typický, nacházíme polygonální buňky obklopené nepravidelným množstvím amyloidu a množstvím kolagenu. Kalcifikace jsou přítomné asi u poloviny postižených. Diagnóza karcinomu vychází z imunohistochemického průkazu kalcitoninu v nádoru. MTC se vyskytuje v několika možnostech, u genetického postižení je popsána řada variant (11): sporadický – unilaterální, bez dalších orgánových postižení, MEN 1 – autozomálně dominantní typ dědičnosti, MEN 2A – familiární, bilaterální MTC, s hyperparatyreózou a bilaterálním feochromocytomem, dědí se autozomálně dominantně, MEN 2B může být sporadický nebo familiární s rysy bilaterálního postižení, je bilaterální feochromocytom a abnormální fenotyp s mnohočetnými ganglioneurinomy v mukóze a marfanoidním vzhledem, bývají mukoskeletální abnormality. Familiární non MEN MTC se manifestuje jako bilaterální MTC bez dalších postižení, přenos je autozomálně dominantní, manifestuje se spíše v pozdním věku. Původcem MEN jsou bodové mutace RET protoonkogenu a o jejich přítomnost se opírá genetická diagnostika v postižených rodinách využívaná od roku 1993. Po chorobě je nutné aktivně pátrat. Diagnóza: v klinickém obraze se MTC, vyjma MEN 2B, neliší od ostatních karcinomů šž, postiženy bývají nejčastěji střední a horní poly laloky a často bývají při nálezu primárního tumoru postiženy již uzliny. V klinickém obraze může být nápadně časté zčervenání pokožky, intolerance alkoholu, průjmy, po provokaci pentagastrinem či infuzí kalcia se výrazně zvyšuje hladina kalcitoninu. Z laboratorních ukazatelů nacházíme především zvýšený kalcitonin, CEA, může se zvýšit serotonin, prostaglandiny, histamin, ACTH, l-dopa a další proteohormony a biogenní aminy, u některých nemocných může vzniknout paraneoplastický Cushingův syndrom. Vyšetření kalcitoninu nativně a po stimulaci a vyšetření RET protoonkogenu je součástí genetického screeningu u všech příbuzných, při potvrzení diagnózy pak je indikována totální tyreoidektomie i u osob klinicky asymptomatických. Současně je nutné vyšetřit nadledvinu k vyloučení feochromocytomu a funkci příštítných tělísek k odlišení jednotlivých forem MENU.

Léčba jak sporadické, tak familiární formy se v zásadě neliší: sestává se z kompletního odstranění tumoru včetně všech postižených uzlin a následné supresní léčby. Zevní aktinoterapie a chemoterapie se dnes upřednostňují před léčbou radiojodem, účinné může být podání MIBG 131I, zkouší se octreotid. Je-li nádor součástí MEN, léčí se současně další zjištěné endokrinopatie, pokud je diagnostikován feochromocytom, je nezbytná nejdříve operace nadledvin a pak následuje operace šž. Po operaci jsou pacienti sledováni na specializovaném pracovišti, onkologickým markerem je kalcitonin a spolu s kontrolou krku UZ je součástí pooperačního sledování (18). Prognóza: obecně je horší než u diferencovaných karcinomů šž, zhoršuje ji přítomnost metastáz, vyšší věk a mužské pohlaví.

Závěr

Záchyt karcinomů šž stoupá. Nepochybně je zlepšená diagnostika, informovanost pacientů. Jsou-li další vli-

vy vyvolávající karcinomy šž ve srovnání s dobou před 50 lety, není jasné. Pro diagnózu je podstatné vyšetření ultrazvukem, aspirační biopsie, při podezření na medulární karcinom vyšetření kalcitoninu. Základním léčebným postupem je totální tyreoidektomie s následnou léčbou radiojodem, supresní léčbou a dodržení pravidelných kontrol, které k monitorování využívají vyšetření tyreoglobulinu, UZ krku. Tento postup je přesně vypracován díky systematickému výzkumu (15). Prognóza diferencovaných karcinomů je příznivá, zhoršuje se s věkem. Pacienti s touto diagnózou mají být operováni na specializo-

vaných pracovištích a sledování má být rovněž na specializovaném pracovišti. Včasný záchyt onemocnění je předpokladem příznivé prognózy. Zvláštní formu tvoří MTC, který však nevychází z buněk folikulárních, ale z buněk C. Jeho diagnostika, léčba i prognóza se v některých rysech liší od diferencovaných karcinomů vycházejících z folikulárních buněk.

Vzácný lymfom tyreoidy, většinou vznikající v terénu lymfocytární tyreoiditis nedostatečně léčené, není indikací k operaci, ale k onkologické léčbě a trvalé péči endokrinologa. Perspektiva je při správném postupu příznivá.

Literatura

- Altanerov V. Cancers connected with mutations in RET proto-oncogene. *Neoplasma* 2001; 5: 325–331.
- Capelli C, Agosti B, Tironi A, et al. Prevalence and aggressiveness of thyroid carcinoma with diameter less than 1 centimeter in iodine deficiency area Minerva. *Endocrinol* 2002; 2: 65–71.
- Carpi A, Nicolini A, Garganti A, et al. Large needle aspiration biopsy for the preoperative selection of follicular neoplasia diagnosed by fine needle aspiration as a microfollicular nodule. *Am J Clin Oncol* 2002; 2: 209–212.
- Dvořák J. Nádory štítné žlázy. Libri 1996.
- Farid P, Gomb SZ, Peter I, Szende B. Bcl2, p53 and bax in thyroid tumors and their relation to apoptosis. *Neoplasma* 2001; 4: 299–300.
- Fuhrer D. Is PAX8/PPAR- the Holy Grail of follicular thyroid cancer? *Europ J of Endocr* 2001; 144: 453–456.
- Hay ID, McConathey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113: 241–260.
- Ishikawa H, Tamaki Y, Takashi M, et al. Comparison of primary thyroid lymphoma with anaplastic thyroid carcinoma using computed tomographic imaging. *Radiat Med* 2002; 1: 9–15.
- Límanová Z, Jiskra J. Možnosti diagnostiky malignit štítné žlázy. *DMEV* 1999; suppl.1: 6.
- Lin JD, Huang MJ, Hsu Br, et al. Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2002; 80: 45–51.
- Mazzaferri EL. Thyroid Cancer. p 396–8, in: *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins 2001.
- Mulaudzi TV, Ramdial PK, Madiba TE, Callaghan RA. Thyroid carcinoma at King Edward VIII Hospital, Durban South Africa. *East Afr Med J* 2001; 5: 242–510.
- Němec J, Chytrý P, Dvořák J, et al. The effect of gender on prevalence and survival in thyroid carcinoma. *Vnitř lék* 1996; 9: 602–604.
- Němec J, Bilek R, Zamrazil V, Chytrý P, Vlček P. Prognostic value of thyroglobulin levels for survival on patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Čas Lek Cesk* 1997; 23: 23–24.
- Němec J. Nádory štítné žlázy. In: Stárka L. a kolektiv. *Aktuální endokrinologie*, Maxdorf 1999: 640–655.
- Polák Emerich, et al. *Chirurgie štítné žlázy*. Státní zdravotnické nakladatelství. Praha 1966.
- Tanaka K, Sonoo H, Kurabayashi P, et al. Inhibition of infiltration and angiogenesis by thrombospondin-1 in papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 5: 1125–1131.
- Vlček P, Neradilová M, Němec J. Využití imunoreaktivního kalcitoninu a sonografie v diagnostice medulárního karcinomu štítné žlázy. *Vnitř Léč* 1994; 10: 632–635.
- Vlček P, Neumann J. Karcinomy štítné žlázy, pooperační sledování nemocných. *Maxdorf* 2002: 218–225.