

Uzel štítné žlázy

Jan Čáp

2. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Uzel lze ve štítné žláze zjistit ultrazvukovým vyšetřením u více než poloviny žen středního a vyššího věku. Kromě anamnézy a fyzikálního vyšetření má stěžejní význam v diagnostice vyšetření ultrazvukem, doplnění cílenou aspirační cytologií. Scintigrafie se uplatňuje v případě prokázané hyperfunkce. Z laboratorních vyšetření je důležité posouzení funkce (hladina TSH) a stanovení protilátek. Hladina kalcitoninu jako tumorózního markeru medulárního karcinomu je vyhrazena podle nejnovějších guidelines jen pro vybrané případy. Blokádní léčba tyroxinem dokáže zmenšit uzel asi u každého šestého nemocného za cenu suprese TSH pod normální hladinu. Je proto doporučena jen u mladých pacientů po vyloučení tyreoidální autonomie. Většinu nemocných lze jen dispenzarizovat, autonomní uzly léčit podáním radioaktivního jodu, u ostatních zůstává metodou léčby v případě indikace chirurgické odstranění.

Klíčová slova: uzel štítné žlázy, vyšetření, léčba.

Nodule of thyroid gland

Using ultrasound a thyroid nodule is detectable in more than one half of women in middle age or older. Besides history and physical examination the most important in the diagnostic workout is thyroid ultrasound with guided fine-needle aspiration cytology. Scintigraphy is indicated in cases with hyperthyroidism only. Laboratory investigation of thyroid function (TSH level) and antithyroid antibodies is important. Estimation of calcitonin level as tumour marker of medullary carcinoma of the thyroid is indicated for selected cases only. Suppressive therapy with thyroxine can decrease nodule volume in about every sixth patient in expense of low TSH level. It is considered only in young patients after thyroid autonomy has been ruled out. The majority of cases can be only followed-up; in autonomous nodules therapy with radioiodine is indicated. Surgery remains the treatment of choice when indicated.

Key words: nodule of thyroid gland, screening, treatment.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 28–32

Výskyt

Výskyt uzlu ve štítné žláze je velmi častý. Palpačně jej lze zjistit s frekvencí do 10% vyšetřovaných, ale za pomoci ultrazvukového vyšetření se výskyt blíží 50–60%. Je častější u žen a incidence narůstá s věkem (1). Výskyt se zvýšil z 20 na 46% u žen a ze 7 na 23% u mužů ve věku 41 a 71 let (2).

Molekulární patologie

Solitární uzly mohou zřejmě vzniknout hyperplazií několika buněčných klonů (hyperplastické uzly), většina pravých adenomů s vlastním pouzdem je však monoklonálních, tj. pochází z jedné buňky, která získala vyšší růstový potenciál. Podle funkční kapacity buněk uzlu syntetizovat hormony rozlišujeme uzly „horké“ (se zvýšenou a autonomní, tj. na hladině TSH nezávislou, funkci), „teplé“, které mají stejnou funkční kapacitu jako normální štítná žláza a „studené“, které mají naopak schopnost hormonální tvorby omezenou. Rozlišení je možné (a terminologie je odvozena) od vyšetření scintigrafického, které se dnes indikuje jen u hypertyreózy. Teplé a studené uzly jsou tedy do značné míry termín obsoletní.

V případě autonomních uzlů je monoklonální původ zjišťován v 70% případů. Molekulární podklad vysokého růstového a funkčního po-

tenciálu spočívá nejčastěji v mutaci receptoru pro TSH, která vede k jeho konstituční aktivaci, případně v mutaci Gsa proteinu. Frekvence těchto mutací se v publikovaných souborech značně liší v rozmezí 8–80%. Kromě otázek metodologických může mít na frekvenci mutací vliv zásobení populace jodem. Podle jedné práce byl ale výskyt mutací v oblastech chudých nebo normálně zásobených jodem stejný (3). Zdá se reálné, že mutace receptoru je přítomna v 60–70% a mutace Gsa proteinu jen ve 3–4% případů (4, 5). Naprostá většina uzlů s těmito mutacemi jsou monoklonální (6). Polovina uzlů, kde genetická porucha dosud objasněna nebyla, je ale také monoklonálních a zde jde zřejmě o mutaci dosud nezjištěnou. V případě folikulárních adenomů lze prokázat mutaci v *ras* onkogenu až ve 20% uzlů. U většiny studených uzlů je ale přítomnost této mutace vzácná (7). Přestože polovina jich je monoklonálních (8) a somatická mutace je pravděpodobná, zůstává její příčina (na rozdíl od karcinomů papilárních s *ret/ptc* genovou přestavbou nebo mutací genu *braf*, medulárního karcinomu s mutací *ret* proto-onkogenu) dosud nejasná.

Vývoj uzlu

Uzel štítné žlázy se nemusí vždy v čase zvětšovat. V USA došlo ke zvětšení uzlu u 36%

nemocných při sledování 4,9–5,6 let (9) a v jiné studii došlo ke zvětšení u podobného procenta při sledování do 5 let (10). V oblastech s dostatkem jodu došlo při sledování po dobu 11 let ke zvětšení jen u třetiny uzlů, zatímco většina se nezměnila, nebo dokonce zmenšila (11). V Německu, kde není zásobení jodem dostatečné, však bylo popsáno zvětšení uzlu o více než 30% u poloviny nemocných sledovaných po dobu tří let (12). V případě autonomních uzlů dochází kromě růstu ke vzniku manifestní hypertyreózy s roční incidencí asi 4% a během sledování 375 nemocných po dobu 46 měsíců musela být u třetiny zahájena terapie pro hyperfunkci (13). K manifestní hypertyreóze dochází, když uzel dosáhl velikosti 3 cm, respektive objemu 13 ml (13).

Klinický obraz

Neexistuje jasný vztah mezi velikostí štítné žlázy, její morfologií a funkcí na jedné straně a obtížemi nemocného na straně druhé. Většina nemocných má příznaky malé, nebo žádné. Příznaky jsou způsobeny kompresí průdušnice a jícnu a vyskytují se častěji, pokud struma zasahuje do hrudníku. Taková struma se vyvíjí plíživě, často ve vyšším věku a může způsobit obstrukci vchodu do hrudníku, známou jako syndrom horní hrudní apertury.

Příznakem obstrukce průdušnice je dušnost, stridor, kašel a nucení k odkašlání. Dušnost je nejprve námahová, potom i klidová, zhoršuje se vleže (14). Akutní zhoršení obstrukce dýchacích cest může mít benigní příčinu (krvácení do uzlu nebo cysty, infekce dýchacích cest s otokem sliznice průdušnice). U nemocných s akutním nebo těžkým zhoršením je však zjišťována malignita štítné žlázy ve 20–50 % případů (15). Polykací obtíže z útlaku jícnu jsou méně časté a většinou jsou přítomny u nemocných s retrosternálně zasahující strumou. Ještě méně častá je paréza rekurentu, která může být přechodná nebo trvalá. Paréza freniku a Hornerova trias (16) z útlaku krčního sympatiku byly popsány, ale jsou u prosté strumy extrémně vzácné. Jsou-li přítomny, je vždy nutno pomýšlet na malignitu.

Vyšetření

Fyzikální vyšetření: S praxí lze palpatovat i štítnou žlázu normální velikosti, ale většinou je hmatná až štítná žláza, která má objem dvojnásobný. Rozpoznání uzlu závisí na jeho velikosti, morfologii, lokalizaci uvnitř žlázy, anatomii krku a ze všeho nejvíce na zkušenosti vyšetřujícího. Závisí také na konzistenci štítné žlázy. Dobře jsou hmatné malé, tuhé, fibrotizované žlázy i hraničně nízkých objemů, zatímco zvětšená měkká žláza pod vrstvou tuku hmatná být nemusí. V každém případě je fyzikální vyšetření nespolehlivé a vyšetření ultrazvukem se dnes považuje za nezbytné (17).

Anamnéza: Důležitá je rodinná anamnéza, zejména výskyt medulárního karcinomu. Familiární papilární karcinom štítné žlázy se může vyskytnout samostatně, nebo v rámci Cowdenovy choroby, Gardnerova syndromu nebo familiární polyπόzy (18). Riziko malignity výrazně zvyšuje anamnéza ozařování v dětství (19) a kontaminace prostředí radioaktivním spadem (20). Velmi důležitá je rychlost růstu uzlu. Karcinomy štítné žlázy obvykle rostou pomalu, v průběhu měsíců, nebo dokonce let. Rychlý růst je nejčastěji způsoben cystou štítné žlázy nebo dosud nezjištěným uzlíkem, do něhož nastalo krvácení. Rychlý růst je také pozorován u anaplastického karcinomu nebo při vzniku lymfomu u nemocné (ho) s chronickou autoimunitní tyreoiditidou. Tvrdý a fixovaný uzel, stejně jako paréza hlasivky a stejnostranné zvětšení lymfatických uzlin jsou velmi suspektní z karcinomu a někteří doporučují operaci bez ohledu na výsledek dalších vyšetření (21). Přesto je vhodné provést aspirační cytologii, protože může jít o lymfom nebo metastázu vzdáleného tumoru v rámci jeho generalizace, kde radikální operace není indikována.

Laboratorní vyšetření: Stěžejní je vyšetření hladiny TSH. Je-li normální, není nutné vyšetřovat hladiny hormonů štítné žlázy. Důležité je stanovení hladiny protilátek proti tyreoidální peroxidáze a tyreoglobulinu. Autoimunita může být přítomna současně s nodózní strumou. Naproti tomu, difúzní a fokální lymfocytární infiltráty ve zvětšené štítné žláze mohou představovat chronickou autoimunitní tyreoiditidu a ne prostou strumu (17).

V poslední době je hojně diskutováno rutinní vyšetření hladin kalcitoninu u každé nodózní strumy. Kalcitonin je markerem medulárního karcinomu štítné žlázy (MCT), který představuje méně než 10 % tyreoidálních malignit a předpokládá se, že tvoří méně než 0,5 % uzlů štítné žlázy (22). Při použití moderní esejí by 99 % zdravých osob mělo mít hladinu kalcitoninu pod 10 pg/ml (23). Vyšší hladiny byly zjištěny u chronické renální insuficience (24), pseudohypoparatyreózy (25) a při léčbě inhibitory protonové pumpy (26). Ve sporných a hraničních případech je rozlišení medulárního karcinomu a jiné příčiny vyššího kalcitoninu možné stimulačním testem s kalcem nebo pentagastrinem (který je však již dlouho nedostupný). Hladina vyšší než 100 pg/ml po stimulaci silně svědčí pro medulární karcinom, nebo jej předcházející hyperplazii parafolikulárních buněk (27). Ve studiích, kde byla hladina kalcitoninu rutinně používána v diagnostice nodózní strumy byl zjištěn medulární karcinom v 0,5–1,3 % případů. V jedné z prací byl MCT zjištěn až stimulačním testem, když bazální hladina kalcitoninu nebyla zvýšená. Ve všech souborech mělo stanovení bazální nebo stimulované hladiny kalcitoninu vyšší senzitivitu pro diagnózu medulárního karcinomu než aspirační cytologie (FNAB) a je autory doporučováno pro rutinní použití ve vyšetřovacím algoritmu nodózní strumy. Na základě současných poznatků je ale obtížné učinit jednoznačný závěr. Je nutno brát v úvahu poměr ceny a prospěch tohoto postupu a vysokou hladinu falešné positivity 60–80 % (23, 28, 29), která by vedla k mnoha zbytečným tyreoidektomiím. V nejasných případech by snad stálo za to udělat v lymfocytech periferní krve molekulárně biologické vyšetření *ret* protoonkogenu a při nálezu pro MCT typické mutace je řešení jasné. Rutinní stanovení hladiny kalcitoninu bylo doporučeno Evropskou tyreologickou společností v roce 2006, zatímco v USA doporučeno nebylo (30). V nejnovějších společných guidelines (31) je stanovení kalcitoninu doporučeno jednoznačně jen u rizikových nemocných, zejména s rodinnou anamnézou medulárního karcinomu. U příbuzných pacientů s CMT, u nichž byla

prokázána mutace *ret* protoonkogenu je však metodou volby preventivní tyreoidektomie. Kalcitonin je dobře vyšetřit i u uzlů s nejasným cytologickým výsledkem.

Zobrazovací techniky

Ultrazvuk (UZ)

Zavedení ultrazvuku dramaticky ovlivnilo klinickou praxi. Podle jedné studie možnost vyšetření ultrazvukem změnilo klinický postup u dvou třetin pacientů, odeslaných pro palpačně zjištěný solitární uzel ve štítné žláze (32). UZ je velmi přesný při detekci uzlů a jasně odliší uzly solidní a cystické. Zjistí jich pětikrát více než palpce (33) a dnes je jasné, že výskyt uzlů je velmi častý (od 17 do 67 % podle věku a regionu). Byl zaveden termín incidentalom štítné žlázy. Někteří doporučují pravidelné sledování těchto incidentalomů pomocí UZ, přestože se nezdá, že by rychlost růstu odlišila benigní a maligní ložiska (34). Sonografické charakteristiky jako hypoechogenita, mikrokalcifikace a zvýšené prokrvení na Dopplerovském vyšetření do určité míry svědčí pro malignitu, ale jsou to známky málo spolehlivé a rozhodně méně přesné než FNAB (17). Pomáhá ale vybrat uzly k cytologickému vyšetření v případě mnohuzlové strumy. UZ vyšetření je limitováno při retrosternální propagaci strumy.

Elastografie je vývojová metoda, která dokáže kvantifikovat elasticitu vyšetřovaného uzlu. Karcinomy mají prakticky vždy nízkou elasticitu (stupně 4–5) (35).

Scintigrafie

Přestože přesnost scintigrafického rozlišení je možno zvýšit pomocí metody SPECT na 6–7 mm, je stále mnohem menší než rozlišovací schopnost UZ. Scintigrafii dnes již nelze doporučit pro měření objemu štítné žlázy. Není proto vhodná pro vyšetření morfologie, důležitá však zůstává možnost posoudit funkci uzlů.

Jasnou indikací ke scintigrafii je subklinická hypertyreóza (k zobrazení autonomních uzlů vhodných k léčbě radiojodem) a cytologický výsledek folikulární neoplazie, protože „teplý“ uzel je většinou benigní (36, 37). Scintigraficky horké uzly jsou prakticky vždy benigní, i když karcinom byl ojediněle prokázán i v horkém uzlu (38–40). V jednom souboru byla však malignita zjištěna u 8,2 % horkých uzlů (většinou folikulární karcinom) (41). Většina autorů se přiklání k názoru, že při průkazu horkého uzlu není nutno vyšetřit FNAB (42). Jistě to platí, pokud plánujeme operaci. Pokud je však plánována dispenzarizace, terapie konzervativní, nebo radioaktivním

jódem, je cytologické ověření podle našeho názoru indikováno. Při jeho hodnocení musí však fakt, že šlo o horký uzel, brát v úvahu patolog i kliník, protože jinak může být často obraz hodnocen jako suspektní folikulární proliferace. Je-li cytologie opravdu znepokojivá, volíme raději operaci.

V případě medulárního karcinomu se uplatňují další izotopové metody – MIBG a pentavalentní DMSA (V).

Vyšetření CT, MRI a PET

Žádná z těchto metod není lepší pro posouzení struktury štítné žlázy než ultrasonografie. Jejich hlavní výhoda spočívá v možnosti přesně zobrazit strumu retrosternální. V jediné komparativní studii byla přesnější MRI (43), ale volba metody více závisí na ceně a dostupnosti a dáváme tedy přednost CT. Vždy je indikujeme bez použití jodové kontrastní látky, která znemožní terapii radiojodem na dobu 3 měsíců.

Další výhodou těchto metod je možnost planimetrického měření objemu, zejména u strum nepravidelného tvaru s variabilitou 5 %, respektive 11 % mezi různými vyšetřujícími (44). CT a MR mají význam pro posouzení útlaku průdušnice. Prostý snímek horní hrudní apertury je nepřesný a špatně koreluje s naměřenou rychlostí proudu vzduchu (45).

Rutiní používání pozitronové emisní tomografie vede k náhodnému nálezu positivity ve štítné žláze. Všechny pacienty je nutno podrobně vyšetřit, protože asi polovina z nich má karcinom (46, 47). V případě diferencovaných karcinomů má význam tam, kde nádor přestal vychytávat radioaktivní jod (48).

Hlavním cílem vyšetřovacího postupu je kromě zjištění funkce štítné žlázy vyloučení malignity – nádoru štítné žlázy nebo vzácněji metastázy. Riziko malignity je v malých, nehmotných uzlech (menších než 2 cm) stejně velké jako u uzlů větších (49). Provedení **aspirační cytologie** pod ultrazvukovou kontrolou je proto indikováno u všech uzlů, kde je to technicky možné.

Další postup je dán výsledkem FNAB (viz schéma 1).

V publikovaných sestavách byl histologicky potvrzen karcinom po **nediagnostickém výsledku** FNAB u 2 % (50), 5 % (51) a dokonce 8 % (52), 9 % (53) a 11 % (54) nemocných. V naší sestavě u jednoho ze 20 operovaných případů (55). Proto je doporučeno v případě nediagnostického výsledku FNAB opakovat punkci pod ultrazvukovou kontrolou a pokud se opakovaně nepodaří získat diagnostický nátěr, indikovat

operaci (31). Opakování FNAB je úspěšné asi v polovině vyšetření.

Každý případ je ovšem nutno posuzovat individuálně. Zatímco větší uzly s klinicky významnou solidní složkou, kde se opakovaně nepodaří získat diagnostický nátěr pro regresivní změny (cystické, kalcifikace nebo fibrózu) nebo pro vysoké prokrvení jsou indikací k operaci, tenkostěnné pseudocysty, hemoragické čokoládové (pseudo) cysty bez solidní složky a uzlíky menší než 1 cm, kde důvod neúspěchu byl v malé velikosti afekce, lze sledovat bez operace.

Suspektní výsledek FNAB

Výsledky, které nemohou být klasifikovány jako jasně maligní, ani jako jasně benigní a jsou označeny za suspektní, nejsou vzácné. Jejich zastoupení ve větších sestavách se pohybuje od 8 % (53), většinou je na úrovni 11 % (55), ale může dosahovat až 17 % (56) nebo 20 % (57). Může jít o nález suspektní z papilárního karcinomu, nebo metastázy, většinu těchto výsledků však tvoří folikulární neoplazie, z nichž bývají zvláště vyčleňovány tumory onkocytární. Nejistota odráží skutečnost, že odlišení diferencovaného folikulárního nebo onkocytárního karcinomu od adenomu je možné jen podle mikroskopického hodnocení invaze pouzdra a/nebo angioinvaze, a proto není možné na úrovni cytologické.

Riziko karcinomu u pacienta se suspektním výsledkem cytologie závisí na cytologickém typu suspekce. Je nejvyšší při podezření na papilární karcinom (60–90 %) a jen asi 20 % u folikulární neoplazie.

V roce 2007 se konala v Bethesda v USA konference o klasifikaci výsledků aspirační cy-

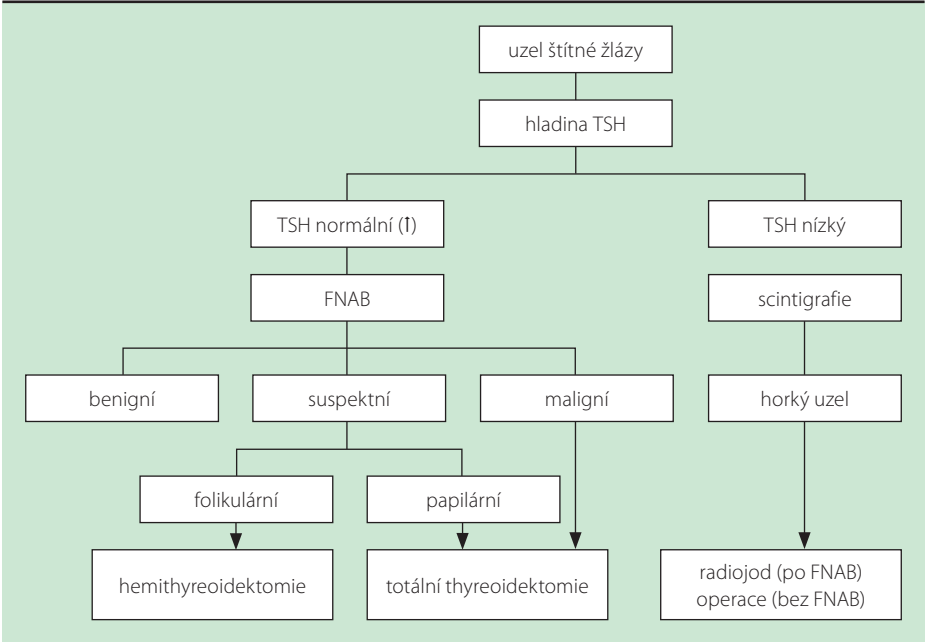
tologie pod záštitou National Cancer Institute. Výsledek je doporučení uvedené v tabulce 1. Neurčité cytologie byly rozděleny do tří kategorií podle pravděpodobnosti malignity (58). Tato klasifikace opravdu dokáže odlišit méně a více suspektní případy (histologicky byla malignita ověřena ve skupině III v 17 % (9/53) a ve skupině IV ve 25,4 % a v 70 % (39/56) ve skupině V (59). V klinické praxi jsou ovšem všechny tyto kategorie indikovány k operaci (31).

Klinický obraz napomůže k odlišení maligních lézí od benigních (tj. falešně suspektních) uzlů

Tabulka 1. Klasifikace výsledků FNAC podle Bethesda klasifikace

I. Nediagnostický
II. Benigní Benigní folikulární uzel Hashimotova tyreoiditida Granulomatózní tyreoiditida Jiný
III. Folikulární léze nejasného významu
IV. Folikulární neoplazie Onkocytární tumor
V. Podezření z malignity Papilární karcinom Medulární karcinom Metastáza Lymfom jiný
VI. Maligní Papilární karcinom Medulární karcinom Špatně diferencovaný Anaplastický karcinom Dlaždicobuněčný Karcinom se smíšenými znaky Metastáza Ne-Hodgkinův lymfom jiný

Schéma 1. Schéma vyšetření a terapeutického postupu u uzlu ve štítné žláze



velmi málo. Jednoznačný je jen vztah k věku, kdy u starších osob je riziko malignity u onkocytárního, ale i folikulárního typu suspektní cytologie několikanásobně vyšší (60). Dalším statisticky významným faktorem je již jen velikost uzlu (61). Karcinom je také častější při vyšší hladině TSH (62), v individuálním případě však tato skutečnost ke stanovení dalšího postupu nepomůže. Existuje proto shoda v tom, že suspektní výsledek FNAB je indikací k chirurgickému řešení a histologickému ověření (57, 61, 63, 64). K opakování FNAB přistupujeme jen tam, kde operace je relativně kontrindikovaná, nebo ji nemocný odmítá. Opakování v časovém odstupu může suspektní výsledek korigovat na benigní, při opakovaně suspektním výsledku cytologie je riziko malignity asi 50 % (55, 63) a operace je jednoznačně indikovaná.

Není-li jiná indikace k radikálnějšímu výkonu, volíme při suspektní cytologii hemithyreoidktomii. Peroperační histologie za použití kryostatových řezů má význam jen u cytologické suspekce na papilární karcinom, protože zde je značná pravděpodobnost peroperačního potvrzení diagnózy malignity (65). U onkocytárních a folikulárních afekcí nejsou zmrazovací řezy přínosné (66). Další řešení zde závisí na výsledku definitivní histologie s extenzivním vyšetřením afekce. V případě potvrzení karcinomu to sice znamená reoperaci (asi u pětiny nemocných), ale u zbylých 4/5 je významně sníženo operační riziko.

Terapie

Pro vyloučení malignity je možno symptomatické nemocné s normální funkcí štítné žlázy jen dispenzarizovat. To zahrnuje kontrolu velikosti a struktury uzlu ultrazvukem jednou za půl roku a později za rok. Opakování FNAB je jasně indikováno v případě růstu uzlu, nebo změně jeho ultrazvukových charakteristik, rutinní opakování za 6 nebo 12 měsíců je ke zvážení (31), podle našich zkušeností dále sníží množství falešně negativních výsledků (67). V případě horkého uzlu je indikována léčba v případě manifestní hypertyreózy. Přístup k subklinické hypertyreóze je předmětem diskuzí, shoda je v tom, že léčit je nutno ty případy, kdy hladina TSH je nižší než 0,1 mIU/l (68). Horký uzel je možno léčit podáním radioaktivního jodu nebo chirurgicky. Jednorázové podání 131 I v cílové dávce 100 Gy vede k normalizaci funkce v 75 % a zmenšení strumy ve 40 % případů. Možným vedlejším účinkem terapie je vznik hypotyreózy (asi 10 % po pěti letech), jejíž riziko je větší při zachovalé akumulaci v okolní štítné žláze (69). Je proto výhodné podávat radioaktivní jod v době

suprese TSH (mnohdy bez předchozí terapie tyreostatiky).

Účinnost blokádní terapie tyroxinem je sporná (42). Metaanalýza randomizovaných studií neprokázala statisticky významný rozdíl ve velikosti uzlu po léčbě trvající 6–12 měsíců, ale ve skupině léčených byla pravděpodobnost zmenšení uzlu statisticky významně vyšší (70). Nejnovější metaanalýza prokázala statisticky významně vyšší pravděpodobnost zmenšení uzlu při léčbě tyroxinem (relativní riziko (RR) zmenšení bylo 2,95 v kohortových studiích, 1,34 v randomizovaných studiích prováděných na jednom pracovišti a 1,75 v multicentrických studiích). Průměrně potom 1,68. Protože v kontrolních skupinách s pacebem bylo zmenšení uzlu zjištěno ve 23 % případů, znamená 70 % zvýšení pravděpodobnosti zmenšení u dalších 16 %, tedy asi u každého šestého léčeného (71). Pro tento efekt je ale potřebná suprese TSH na nízkou hladinu. Pro TSH > 0,1 bylo RR zmenšení jen 1,3, zatímco pro TSH ≤ 0,1 bylo RR 2,1. V jiné práci byl při pětileté blokádní terapii zjištěn vznik nových uzlů v 8 %, zatímco u neléčené skupiny ve 29 %. Tohoto efektu bylo opět dosaženo až při snížení TSH pod 0,1 mIU/l (72). Taková suprese ale sebou nese riziko vedlejších účinků kardiovaskulárních a kostních. Proto podle nejnovějších guidelines není blokádní léčba tyroxinem u eufunkčních uzlů rutinně indikována a je vyhrazena jen pro mladší pacienty po vyloučení tyreoidální autonomie (31).

Alternativní metody léčby

Alternativou je perkutánní injekce etanolu, která působí koagulační nekrózu a trombózu drobných cév. Je tak možno dosáhnout eutyreózy u 2/3 autonomních uzlů a zmenšení o více než polovinu u uzlů ostatních. Metoda se neujala v širším měřítku nejen proto, že vyžaduje technickou zkušenost a dovednost, ale limitací je lokální bolest a možnost nežádoucích komplikací (42). Injekce etanolu je účinná i k zamezení recidivy cystických uzlů, jak bylo doloženo i randomizovanou, dvojitě slepou studií (73).

Nejnověji se zkouší fotokoagulace uzlu laserem pod kontrolou UZ. První zprávy referují o stejné účinnosti jako u injekce etanolu (zmenšení o 44 % za půl roku) (74), respektive u autonomních uzlů podání radiojodu (zmenšení objemu uzlu na polovinu za 6 měsíců) bez vzniku hypotyreózy (75). Použití některé z těchto alternativních metod samozřejmě vyžaduje jednoznačné vyloučení malignity pomocí aspirační cytologie.

*Podpořeno projektem
„Výzkumné záměry“ MSM 0021620820.*

Literatura

1. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, et al. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. *Radiol Med* 2006; 111: 989–998.
2. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, et al. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 479–485.
3. Gozu HI, Bircan R, Krohn K, et al. Similar prevalence of somatic TSH receptor and Gsalpha mutations in toxic thyroid nodules in geographical regions with different iodine supply in Turkey. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 535–545.
4. Palos-Paz F, Perez-Guerra O, Cameselle-Teijeiro J, et al. Prevalence of mutations in TSHR, GNAS, PRKAR1A and RAS genes in a large series of toxic thyroid adenomas from Galicia, an iodine-deficient area in NW Spain. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 623–631.
5. Krohn K, Paschke R. Clinical review 133: Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3336–3345.
6. Krohn K, Fuhrer D, Holzapfel HP, et al. Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 130–134.
7. Krohn K, Reske A, Ackermann F, et al. Ras mutations are rare in solitary cold and toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 241–248.
8. Krohn K, Paschke R. Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 202–208.
9. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JL, et al. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000; 215: 801–806.
10. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138: 315–318.
11. Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, et al. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg* 1994; 18: 495–498; discussion 499.
12. Quadbeck B, Pruett J, Roggenbuck U, et al. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 348–354.
13. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, et al. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 51–55.
14. Meysman M, Noppen M, Vincen W. Effect of posture on the flow-volume loop in two patients with euthyroid goiter. *Chest* 1996; 110: 1615–1618.
15. Melliore D, Saada F, Etienne G, et al. Goiter with severe respiratory compromise: evaluation and treatment. *Surgery* 1988; 103: 367–373.
16. Gurlek A, Usman A, Bayraktar M, et al. Horner's syndrome: recovery after surgical excision of intrathoracic benign multinodular goiter. *Endocr J* 2000; 47: 643–644.
17. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339–360, viii–ix.
18. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997; 7: 107–113.
19. Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, et al. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1975; 292: 171–175.
20. Fuzik M, Prisyazhnyuk A, Shibata Y, et al. Thyroid cancer incidence in Ukraine: trends with reference to the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 2010.
21. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102–132.
22. Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 559–575.

23. Hahm JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001; 11: 73–80.
24. Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, et al. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 943–947.
25. Vlaeminck-Guillem V, D'herbomez M, Pigny P, et al. Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3091–3096.
26. Erdogan MF, Gullu S, Baskal N, et al. Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 897–899.
27. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, et al. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 722–728.
28. Gibelin H, Essique D, Jones C, et al. Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92: 574–578.
29. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 338–341.
30. Costante G, Filetti S. Early Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma: Is Systematic Calcitonin Screening Appropriate in Patients with Nodular Thyroid Disease? *Oncologist* 2011.
31. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. 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: Executive Summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 287–291.
32. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 696–700.
33. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 487–496.
34. Asanuma K, Kobayashi S, Shingu K, et al. The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg* 2001; 167: 102–105.
35. Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 455–464.
36. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553–559.
37. Schlogl S, Werner E, Lassmann M, et al. The use of three-dimensional ultrasound for thyroid volumetry. *Thyroid* 2001; 11: 569–574.
38. Abdel-Razzak M, Christie JH. Thyroid carcinoma in an autonomously functioning nodule. *J Clin Med* 1979; 20: 1001–1002.
39. Hoving J, Piers DA, Vermey A, et al. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med* 1981; 6: 131–132.
40. Intenzo CM, Park CH, Cohen SN. Thyroid carcinoma presenting as an autonomous thyroid nodule. *Clin Nucl Med* 1990; 15: 313–314.
41. Harach HR, Sanchez SS, Williams ED. Pathology of the autonomously functioning (hot) thyroid nodule. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 10–19.
42. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764–1771.
43. Hermans R, Bouillon R, Laga K, et al. Estimation of thyroid gland volume by spiral computed tomography. *Eur Radiol* 1997; 7: 214–216.
44. Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, et al. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol* 2002; 43: 269–274.
45. Thusoo TK, Gupta U, Kochhar K, et al. Upper airway obstruction in patients with goiter studies by flow volume loops and effect of thyroidectomy. *World J Surg* 2000; 24: 1570–1572.
46. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, et al. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. *Endocr J* 2010; 57: 395–401.
47. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130: 941–946.
48. Heston TF, Wahl RL. Molecular imaging in thyroid cancer. *Cancer Imaging* 2010; 10: 1–7.
49. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941–1946.
50. MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol* 1996; 40: 423–428.
51. Schmidt T, Riggs MW, Speights VOJ. Significance of non-diagnostic fine-needle aspiration of the thyroid. *South Med J* 1997; 90: 1183–1186.
52. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993; 59: 415–419.
53. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000; 90: 357–363.
54. Garcia-Pascual L, Barahona MJ, Balsells M, et al. Complex thyroid nodules with nondiagnostic fine needle aspiration cytology: histopathologic outcomes and comparison of the cytologic variants (cystic vs. acellular). *Endocrine* 2010.
55. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, et al. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 509–515.
56. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67: 2137–2141.
57. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD, et al. Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer* 2000; 90: 335–341.
58. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658–665.
59. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, et al. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 450–456.
60. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, et al. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 1054–1060.
61. Taneri F, Tekin E, Salman B, et al. Huerthle cell neoplasms of the thyroid: predicting malignant potential. *Endocr Regul* 2000; 34: 19–21.
62. 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: 4295–4301.
63. Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, et al. „Suspicious” thyroid cytologic findings: outcome in patients without immediate surgical treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 343–348.
64. Schlunkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is „suspicious for follicular neoplasm”. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 913–916.
65. Ofelia Uribe-Uribe N, Penelope Romero-Lagarza A, Nuncio-Zamora F, et al. [Comparison of the usefulness of intraoperative examination and fine needle aspiration biopsy in thyroid lesions. Analysis of discordant cases in aspiration biopsy]. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 383–390.
66. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, et al. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg* 2001; 233: 716–722.
67. Gabalec F, Cap J, Ryska A, et al. Benign fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule: to repeat or not to repeat? *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 933–937.
68. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581–585; discussion 586–587.
69. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 197–202.
70. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4154–4159.
71. Yousef A, Clark J, Doi SA. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. *Clin Med Res* 2010; 8: 150–158.
72. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 780–783.
73. Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5773–5777.
74. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules – a randomised study. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 341–345.
75. Dossing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, et al. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 95–100.

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

2. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
capj@lfhk.cuni.cz