

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program

**Vnitřní nemoci**

**Aspirační cytologie štítné žlázy - význam hodnocení podle Bethesda klasifikace,  
výskyt diferencovaného karcinomu při autoimunitní tyreoiditidě.**

**Aspiration biopsy of the thyroid - the significance of evaluation according to  
Bethesda classification , differentiated carcinoma incidence in autoimmune  
thyroiditis.**

**MUDr. Libuše Srbová**

Školitel: Prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

Hradec Králové, 2016

Obhajoba dne: .....

**Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Praha ..... 2016

MUDr. Libuše Srbová

## **Předmluva a poděkování:**

V rámci doktorské práce jsem se nejprve věnovala tématu „Stanovení frekvence výskytu a typu antihypofyzárních protilátek u pacientů s autoimunitními polyendokrinopatiemi, analýza funkčního stavu hypofyzární osy u pacientů s pozitivními nálezy antihypofyzárních protilátek“. Po 4 letech jsme kvůli obtížím se stanovováním protilátek od tématu upustili a od r. 2012 se věnuji novému tématu. Velmi děkuji svému školiteli prof. MUDr. Janu Čápovi, CSc. z IV. interní hematologické kliniky FN Hradec Králové za trpělivost a vlídnost při řešení obou témat a za odborné vedení. Za pomoc při stanovování protilátek, byť nakonec nevyužitou, děkuji MUDr. Hadži Dimitarovi Nikolovi, PhD, za konzultace MUDr. Pavlíně Hrdé, za sběr sér s protilátkami kolektivu sester Diabetologického centra IKEM a Endokrinologického ústavu a prof. MUDr. Terezii Pelikánové, DrSc., která využití sér umožnila. Za zpracování cytologických nálezů a pomoc s jejich reklasifikací děkuji prof. MUDr. Aleši Ryškovi, Ph.D., za spolupráci a pomoc při publikační činnosti MUDr. Filipu Gabalcovi, Ph.D. a MUDr. Věře Ceeové.

# OBSAH

1	ÚVOD .....	8
2	UZLY VE ŠTÍTNÉ ŽLÁZE .....	9
2.1	Patogeneze vzniku uzlů a histologická klasifikace.....	9
2.2	Rizikové faktory pro výskyt karcinomu štítné žlázy a dědičné syndromy.....	11
2.3	Výskyt uzlů.....	12
2.4	Vyšetření uzlů.....	13
2.4.1	Sonografické vyšetření uzlů ve štítné žláze .....	14
2.4.2	Tenkojehlová biopsie .....	15
2.4.3	Cytologické vyšetření.....	18
3	AIT A PTC .....	29
3.1	Autoimunitní (lymfocytární, Hashimotova) tyreoiditis (AIT) .....	29
3.1.1	Patofyziologie + epidemiologie .....	29
3.1.2	Faktory ovlivňující vznik AIT.....	30
3.1.3	Klinické projevy .....	32
3.1.4	Diagnostika.....	34
3.1.5	Terapie.....	35
3.2	Papilární karcinom.....	36
3.2.1	Epidemiologie a biologické vlastnosti .....	36
3.2.2	Prognóza a terapie .....	38
4	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE .....	40
5	SOUBOR NEMOCNÝCH, STATISTICKÁ ANALÝZA.....	42
6	VLASTNÍ VÝSLEDKY .....	45
6.1	První část studie: Výsledky retrospektivní klasifikace aspirační cytologie uzlů štítné žlázy a jejich korelace s definitivním histologickým nálezem. Posouzení Bethesda klasifikace ve vztahu k zlepšení přesnosti diagnostiky .....	45
6.2	Druhá část studie: Vliv autoimunitní thyreoiditidy na frekvenci výskytu diferencovaného karcinomu štítné žlázy.....	57
7	DISKUZE.....	64
7.1	První část studie.....	64
7.2	Druhá část studie .....	68
8	ZÁVĚR.....	74
8.1	První část studie.....	74

8.2	Druhá část studie .....	75
9	POUŽITÁ LITERATURA.....	76

## **Použité zkratky**

AIT	autoimunitní (chronická lymfocytární, Hashimotova) tyreoiditis
AITD	autoimunitní onemocnění štítnice, autoimmune thyroid disease
anti Tgl	protilátky proti tyreoglobulinu
anti TPO	protilátky proti tyreoidální peroxidáze
ATG	protilátky proti tyreoglobulinu
ATP	protilátky proti tyreoidální peroxidáze
AUS/FLUS	atypie nejasného významu nebo folikulární léze nejasného významu
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
BTA/RCP	British Thyroid Association / Royal College of Physicians
CT	computerová tomografie
DTC	diferencovaný tyreoidální karcinom
EBV	virus Epstein-Barr
FA	folikulární adenom
FC	folikulární karcinom
FN	folikulární nádor
FNAB	fine needle aspiration biopsy
FNAC	fine needle aspiration cytology
FNHK	Fakultní nemocnice Univerzity Karlovy v Hradci Králové
FN/SFN	folikulární neoplasie nebo podezření na folikulární neoplasii
GB	Graves – Basedowova choroba
IGF I a II	inzulínu podobný růstový faktor I a II
HTLV – 1	Human T-lymphotropic virus 1
LDL cholesterol	low density lipoprotein cholesterol
M	maligní vzorek biopsie
MC	medulární karcinom
MEN	mnohočetná endokrinní neoplasie
MR	magnetická rezonance
ND	nediagnostický nebo nedostatečný vzorek punkce
NIS	natrio-iodidový symporter
NN	není neoplasie
OR	Odds ratio, poměr šancí
PET	pozitronová emisní tomografie
PAK	proteinová kináza A

PTC	papilární karcinom
RR	relativní riziko
SIE / AME	Italian Societies of Endocrinology
SIAPEC	Italian Society of Anatomic Pathology and Cytology
SM	vzorek biopsie s podezřením na malignitu
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
TC	tyreoidální karcinom
Tgl	tyreoglobulin
TPO	tyreoidální peroxidáza
TSH	tyreotropní stimulační hormon
TSHR	TSH receptor
TTE	totální tyreoidektomie
VEGF	vaskulární endoteliální growth faktor

# 1 ÚVOD

Disertační práce využívá rozsáhlý soubor cytologických nálezů pacientů endokrinologické ambulance IV. interní kliniky Fakultní nemocnice Univerzity Karlovy v Hradci Králové (FNHK), kteří následně podstoupili operaci štítné žlázy.

Práce je rozdělena do dvou částí. V první se snažíme zjistit, zda by zavedení nové klasifikace cytologií štítné žlázy The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (TBSRTC), doporučené v r. 2011 také Českou patologickou společností, změnilo diagnostiku a léčbu tyreoidálních uzlů ve srovnání s hodnocením zavedeném na endokrinologické ambulanci IV. interní kliniky, ale i na jiných pracovištích, ve kterém se u pacientů s neurčitými či podezřelými cytologickými nálezy postupuje podle klinických nálezů a doporučení cytopatologa.

Práce zjišťuje, jak se v uvedeném souboru lišilo zastoupení jednotlivých cytologických kategorií a výskyt maligních nálezů od výsledků popisovaných v jiných studiích a zda požadavek opakované biopsie u nejasného výsledku cytologie přinesl snížení počtu operací. U nejasných výsledků nálezy subklasifikujeme a zkoumáme maligní potenciál jednotlivých subkategorií. Dále práce ověřuje, zda doporučení operace patologem v rámci původního systému hodnocení přineslo vyšší procento maligních nálezů.

V druhé části práce porovnává výskyt diferencovaného karcinomu štítné žlázy (DTC) u pacientů s autoimunitní (chronickou lymfocytární, Hashimotovou) tyreoiditidou (AIT) v souborech cytologických a histologických nálezů. Vzhledem k asi 5 % výskytu AIT v populaci jsou údaje o možné vazbě těchto dvou onemocnění významné, výsledky dosavadních studií jsou nicméně zatím kontroverzní. Rozbor a interpretace dat z obou souborů má přispět k poznání, zda je přítomnost AIT riziková z hlediska vývoje DTC.



## 2 UZLY VE ŠTÍTNÉ ŽLÁZE

Normální parenchym štítné žlázy je homogenní, nejsou v něm přítomny ložiskové změny. Vlivem různých faktorů se může vytvořit jeden nebo více uzlů, tedy solidních nebo částečně či zcela cystických útvarů. Výraz je popisný, původně označoval útvary viditelné a/nebo hmatné, či patrné makroskopicky při operaci štítné žlázy nebo autopsii. Později se výraz začal používat i pro označení útvarů zjištěných zobrazovacími metodami.

### 2.1 Patogeneze vzniku uzlů a histologická klasifikace

Vznik uzlů z tkáně štítné žlázy je způsoben genetickými či epigenetickými příčinami a je obrazem heterogenity štítné žlázy. Z 85 až 95 %<sup>1</sup> se jedná o uzly benigní. Histopatologicky lze uzly rozdělit na:

- Hyperplastické, tvořené hypertrofovanými tyreocyty, které proliferují pod vlivem tyreotropního stimulačního hormonu (TSH) a současně dalších parakrinních a autokrinních faktorů včetně inzulínu podobných růstových faktorů (IGF I a II) a angiogenních faktorů secernovaných folikulárními buňkami, stromálním aparátem a lymfocyty. Uzly mohou vzniknout hyperplazií několika buněčných klonů. Adenomy s vlastním pouzdrém jsou většinou monoklonární. Hlavní vliv má TSH receptor (TSHR), cAMP (cyklický adenosinmonofosfát) a PKA (proteinová kináza A). Účinek TSH je částečně zprostředkován stimulací lokální sekrece růstových faktorů. Konstitutivní nadprodukce cAMP je ve většině případů způsobena bodovou mutací TSHR nebo Gs proteinu<sup>2</sup>. Aktivace TSH receptoru při hypotyreóze zvyšuje nitrobuněčnou produkci cAMP, jeho vyšší hladiny pak aktivují PKA. Dochází k fosforylaci jejích substrátů, jedním z nich je nukleární faktor CREB, který aktivuje transkripci genů mj. zodpovědných za proliferaci buněk štítnice<sup>3</sup>. Tato signalizace je zachována i u buněk dobře diferencovaných karcinomů a je na ní založena pooperační suprese tyroxinem.<sup>4</sup> Naopak u autonomních uzlů je díky supresi TSH riziko malignity velmi nízké<sup>5</sup>. U žen se uplatňuje exprese estrogenních receptorů na tyreoidálních buňkách. Na zárodečných buňkách z uzlových strum je u žen 8 x vyšší exprese estrogenních receptorů než na diferencovaných tyreocytech a zároveň estrogeny také snižují diferenciaci tyreocytů<sup>6</sup>.
- Koloidní, se zploštěnými epiteliemi a zvětšenými folikuly, obsahujícími viskózní materiál tvořený koncentrovaným roztokem tyreoglobulinu. Koloid je z 10 až 20 % tvořen

nerozpustnými globulemi, kde je tyreoglobulin obsažen v polymerní formě - předpokládá se, že v kolidních uzlech je ukládání do globulí defektní a způsobuje nadměrné zvětšení folikulů<sup>2</sup>.

- Cystické: Odhaduje se, že 15 – 40 % uzlů jsou úplně či částečně cystické. Opravdové cysty jsou vzácné. Většinou se jedná o „pseudocysty“, které vznikají jako posthemoragické<sup>7</sup> nebo jako následek nekrózy (způsobené nerovnováhou mezi růstem a angiogenezou) a kolikvace. Za opakovanou tvorbu cyst může být odpovědný VEGF (vaskulární endoteliální growth faktor), účastnit se mohou i apoptotické a imunotoxické pochody<sup>2</sup>. Cystická degenerace může postihovat i karcinomy, zejména papilární, folikulární, ale i metastázy či anaplastický karcinom<sup>8-13</sup>.
- Tyreoiditické: Může se jednat o uzly způsobené fokální lymfocytární tyreoiditidou<sup>14</sup> v jinak normální nebo hyperplastické štítné žláze, nebo o lymfocytární tyreoiditidu, při které je v uzlu asociován karcinom<sup>15</sup>, zejména papilární<sup>16</sup>, či lymfom<sup>17</sup>. Dále se může jednat o ložisko subakutní tyreoiditidy<sup>18,19</sup>. Vzácně je přítomna akutní tyreoiditis, jejímiž původci mohou být bakteriální infekce (zejména aerobní, streptokoky, stafylokoky, pneumokoky, méně často salmonella, mykobakterie, nokardia a další, vzácněji anaerobní bakterie), houby (Candida, Aspergillus)<sup>20</sup> a parazité (Pneumocystis, Echinococcus, Cysticercus)<sup>21,22</sup>. Ohroženi jsou lidé s imunodeficitem, přenos bývá nejčastěji hematogenní při jiné lokalizované infekci či při sepsi. U dětí bývá akutní thyroditis rekurentní při existenci pyrifonního sinu<sup>23</sup>. Dále může být v uzlu přítomna sarkoidóza<sup>24</sup>, případně karcinom asociovaný se sarkoidózou v lymfatických uzlinách<sup>25</sup> a další, zcela raritní jednotky.
- Neoplastické: Patogeneticky významné molekulárně genetické změny přítomné u maligního bujení štítnice, zevní rizikové faktory a nádorové syndromy budou pojednány v následujících kapitolách.

Nejčastěji přítomným maligním nádorem štítnice je papilární karcinom (PTC), viz kapitola 2.2 a 3.2.

Folikulární nádory (FN) včetně onkocytárních nádorů zahrnují benigní adenomy i maligní karcinomy. Kritériem malignity je invaze do pouzdra a / nebo angioinvaze. Na základě cytologie není možné usuzovat na biologickou povahu. Asi 20 -30 % uzlů s cytologickým nálezem folikulární proliferace jsou folikulární karcinomy<sup>26</sup>. Výskyt je častější u žen (2-3: 1), u starších a v regionech s jodovým deficitem. Současný podíl folikulárního karcinomu v rámci diferencovaných tyreoidálních karcinomů (DTC) v Evropě je asi 27 %<sup>27</sup>, pokles byl zaznamenán

po suplementaci jodového deficitu. Folikulární karcinom je často agresivnější a hůře odpovídá na terapii radiojodem. Metastazuje hematogenně především do kostí, plic a mozku.

Anaplastické karcinomy se také vyskytují častěji u žen (1,5: 1), typicky ve starším věku<sup>28</sup>, rychle infiltrují okolí a časně metastazují.

Medulární karcinom (MC) vychází z parafolikulárních buněk. Rozlišujeme sporadickou a familiární formu podle přítomnosti somatických mutací blíže viz další text).

Lymfomy štítnice představují méně než 5 % malignit štítné žlázy<sup>29</sup>. Objevují se s maximem po 70.roce, poměr žen k mužům je 3:1 a prakticky vždy vznikají v terénu AIT<sup>30</sup>. Až na výjimky jde o Non Hodgkinův lymfom, z 98 % vycházející z B buněk, Hodgkinův lymfom je raritní<sup>29</sup>.

Metastatické nádory v podobě uzlů pocházejí nejčastěji z karcinomů ledvin, plic, trávicího traktu, maligního melanomu, uteru. Objevují se zpravidla ve stadiu generalizace nádoru, při solitární metastáze<sup>31</sup>, či po delším intervalu od odstranění primárního nádoru<sup>32</sup> může být diagnostika obtížnější. Metastázy z okultních nádorů jsou raritní.

Jako uzel štítné žlázy se může vyskytovat i ektopické příštitné tělísko.

## **2.2 Rizikové faktory pro výskyt karcinomu štítné žlázy a dědičné syndromy**

V rámci anamnézy je u pacientů s uzly štítné žlázy vždy třeba zjišťovat, zda nejsou přítomny faktory vedoucí ke klinicky významné vyšší pravděpodobnosti výskytu karcinomu štítnice. Ze zevních faktorů se jedná o expozici radioaktivnímu záření, zvláště po výbuchu atomové pumy<sup>33</sup> nebo radiaci po havárii jaderné elektrárny, které významně zvyšují výskyt převážně PTC – po černobylské havárii bylo popsán 87,8 x vyšší výskyt karcinomu štítné žlázy u dětí a 4,5 x vyšší u dospělých. Rizikové je také externí ozáření krku v rámci terapie jiného onkologického onemocnění, zejména u dětí<sup>34</sup>. Anamnesticky méně významné jsou další zevní faktory, jako život v sopečné oblasti nebo v oblasti s jodovou deficiencí. U PTC je dále bez většího významu pro praxi prokázána ještě pozitivní asociace rizika vzniku PTC s vyšším BMI a negativní asociace s konzumací nebrukvovité zeleniny – jinak vztah k dietě včetně diety s vyšší konzumací jodu a ryb nebyl nalezen<sup>35</sup>. Význam pro DTC hlavně u žen mají i hormonální faktory – u PTC se vyskytují receptory pro estrogen i progesteron, tento faktor přispívá k častějšímu výskytu PTC u žen. Estrogen má přímý efekt na několika úrovních. Působí na buněčné linie pocházející jak z normální tkáně, tak tkáně TC<sup>36</sup>.

Podobným způsobem mohou při znečištění životního prostředí působit i endogenní disruptory.

Rodinná zátěž je nejvýznamnější u *medulárního karcinomu štítnice*. Vyšetřením přítomnosti somatických mutací je třeba odlišit sporadickou (2/3) a familiární (1/3) formu. U familiární formy se může onemocnění vyskytovat samostatně jako familiární medulární karcinom nebo v rámci výskytu mnohočetné endokrinní neoplasie (MEN) typu 2A nebo 2B. Dědičnost je autozomálně dominantní, závažnost postižení se zjišťuje molekulárně genetickým vyšetřením (blíže v dalším textu). Vzhledem k možnosti výskytu MC u syndromu MEN je vhodné také pátrat po přítomnosti MC u pacientů s výskytem ostatních onemocnění, která se v rámci těchto syndromů vyskytují – tedy feochromocytomu a primární hyperparatyreózy u syndromu MEN 2A a feochromocytomu, marfanoidního habitu a neurofibromatóze sliznic v případě MEN 2B – a případně provést genetické vyšetření. Medulární karcinom se může vyskytovat i u Hirschprungovy choroby, také na základě mutace RET proto-onkogenu<sup>37</sup>. Vzácněji může docházet k familiárnímu výskytu *papilárního karcinomu štítnice*. Asi 5 % PTC je familiárních, vyskytující se samostatně nebo jako součást dědičných nádorových syndromů. U přímých příbuzných je 3 x a 6 x vyšší riziko PTC při postižení rodiče a sourozence respektive<sup>38</sup>. U syndromů se vyskytuje PTC v rámci Gardnerova syndromu spojeném primárně s familiární adenomatózní polypózou a *folikulárního karcinomu štítnice* u Cowdenova syndromu, charakterizovaném zejména mnohočetnými hamartomy, papilomy a dalšími tumory, zejména prsu a endometria. Mezi další zcela vzácné jednotky patří Wernerův syndrom (autosomálně recesivní syndrom s progerií a vysokým rizikem karcinomů)<sup>39</sup> a Carneyho komplex (autozomálně dominantní, myxomy srdce a kůže, lentiginóza kůže a uzly štítnice, v 10 – 15 % folikulární karcinomy)<sup>40</sup>.

### 2.3 Výskyt uzlů

Přítomnost uzlů ve štítné žláze je velmi častá. Výskyt se zvyšuje s věkem, častější jsou u ženského pohlaví. Udává se, že hmatné uzly lze nalézt u 3-7 % vyšetřovaných<sup>41,42</sup>. Při sonografickém vyšetření byl nalezen jeden či více uzlů do 1 cm u 19 – 67 % náhodně vyšetřených dobrovolníků<sup>43 44 45</sup>. V sekčních nálezech byl alespoň jeden uzel makroskopicky zjištěn u 49,5 % pacientů bez předchozí diagnózy strumy<sup>46</sup>. Kromě toho u 20 – 48 % vyšetřovaných s jedním hmatným uzlem byly nalezeny ultrazvukem i další, nehmatné uzly<sup>44, 47</sup>. Jen 5 % uzlů je maligních<sup>48</sup>.

## 2.4 Vyšetření uzlů

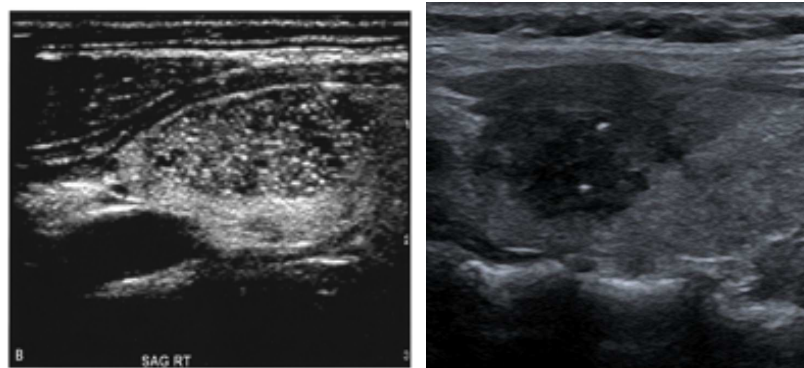
Podezření na uzel ve smyslu ložiskového zvětšení štítné žlázy můžeme vyslovit po vyšetření *aspektí* či *palpací*, následovat by podle současných doporučení mělo *sonografické* a popřípadě punkční vyšetření útvaru. Sonografické vyšetření bez předchozího hmatného nálezu za účelem vyhledání případného uzlu je doporučeno v případě vyšetřování příbuzných u medulárního karcinomu a dalších syndromů s přítomností karcinomu štítné žlázy (viz výše) a/nebo u nálezu uzlů při vyšetření jinými zobrazovacími metodami (podrobněji v dalším textu), jako screeningové vyšetření v populaci se nedoporučuje<sup>49</sup>.

Termín uzel ve štítné žláze se v rámci sonografického vyšetřování používá pro ohraničený útvar ve štítné žláze. Vztah mezi hmatným či pozorovatelným uzlem a uzlem zjištěným sonograficky není vždy jednoduchý, může dojít ke třem situacím: a/ Uzel je hmatný, při sonografickém vyšetření ale ložiskové změny ve štítné žláze nejsou přítomny. K této situaci dochází nejčastěji při autoimunitní thyreoiditidě nebo Graves -Basedowově hyperfunkci štítné žlázy, kdy při asymetrickém zvětšení žlázy její část imponuje jako lokalizovaná resistence. K tomu, že je štítná žláza hmatná, přispívá někdy také patologicky změněná struktura jejího parenchymu. Dále, vzácněji, může být hmatná a bolestivá část žlázy u subakutní thyreoiditidy. V úvahu připadá i záměna za jiné afekce v oblasti krku, například uzlinu, cystu, aneurysma, přístitné tělísko, patologicky zvětšený úpon kývače a další. b/ Uzel je hmatný, při sonografickém vyšetření nalzáme odpovídající ohraničený útvar ve štítné žláze. c/ Uzel není hmatný, je ale patrný při sonografickém vyšetření. Důvodem této diskrepance může být menší zkušenost vyšetřujícího, menší velikost uzlu, menší tuhost uzlu, větší tuková vrstva na krku či uložení uzlu kaudálně, kdy zasahuje za klíční kosti či za sternum. Kromě sonografie lze také uzel vyšetřit *scintigraficky* – před zavedením sonografického vyšetřování do běžné praxe byla scintigrafie nejčastějším způsobem vyšetření. Za použití radioaktivního jodu či technecia se metoda používala u hmatných uzlů k odlišení tzv. „studeného“, neakumulujícího uzlu, s větším rizikem výskytu karcinomu a „horkého“, akumulujícího uzlu, s větším rizikem autonomního adenomu. Dnes se používá zejména k odlišení autonomního adenomu. Uzel či uzly lze také popsat při vyšetření *magnetickou rezonancí* (MR), *computerovou tomografií* (CT), nálezy je ale vždy třeba verifikovat s pomocí sonografického a eventuálně i punkčního vyšetření štítné žlázy, riziko malignity je zde nejasné<sup>50 51</sup>. MR a CT slouží tedy zejména pro zobrazení případné komprese dýchacích cest a retrosternální propagace štítnice. Uzly zjištěné při vyšetření *pozitronovou emisní tomografií* (PET), by měly být také znovu vyšetřeny sonograficky, doporučuje se u nich provést biopsii vzhledem k vyššímu riziku malignity<sup>52</sup>.

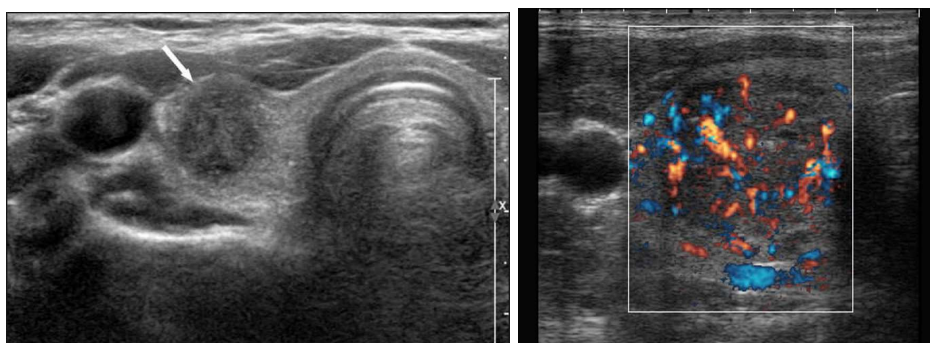
## 2.4.1 Sonografické vyšetření uzlů ve štítné žláze

Sonografické vyšetření je metodou první volby, na jeho podkladě ale není možné s dostatečnou sensitivitou a specificitou zjistit, jakou biologickou povahu uzel má. Některé sonografické rysy jsou nicméně považovány za suspektní. Jedná se o mikrokalcifikace, nepravidelné, laločnaté okraje uzlu, zvýšené a chaotické krevní zásobení uvnitř uzlu (folikulární léze mívají častěji nižší vaskularizaci)<sup>53</sup> někdy s patrnou přívodní arterií, hluboce hypoechogenní uzly. Infiltrace uzlin a extratyreoidální šíření představují zjevné známky malignity<sup>54</sup>. U mikrokalcifikací v uzlu je riziko malignity 44,2 – 95,0 %, u nepravidelných nebo drobně laločnatých okrajů uzlu 48,3 – 91,8 %, u chaotické nebo intranodulární vaskularizace uzlu 80 %<sup>55</sup><sup>56</sup>, to vše při nízké sensitivitě. Dalším sonografickým nálezem, který zvyšuje riziko malignity je tvar uzlu hlubší než širší<sup>57</sup><sup>58</sup>. Odds ratio (poměr šancí, OR) pro malignitu u uzlu, který je hlubší než širší je 11, naopak pro benigní uzel je poměr šancí u „houbovitého“ vzhledu 12,0 a u cystických změn 6,8<sup>59</sup>. Dvě a více podezřelých sonografických známek zvyšují pravděpodobnost karcinomu štítnice.

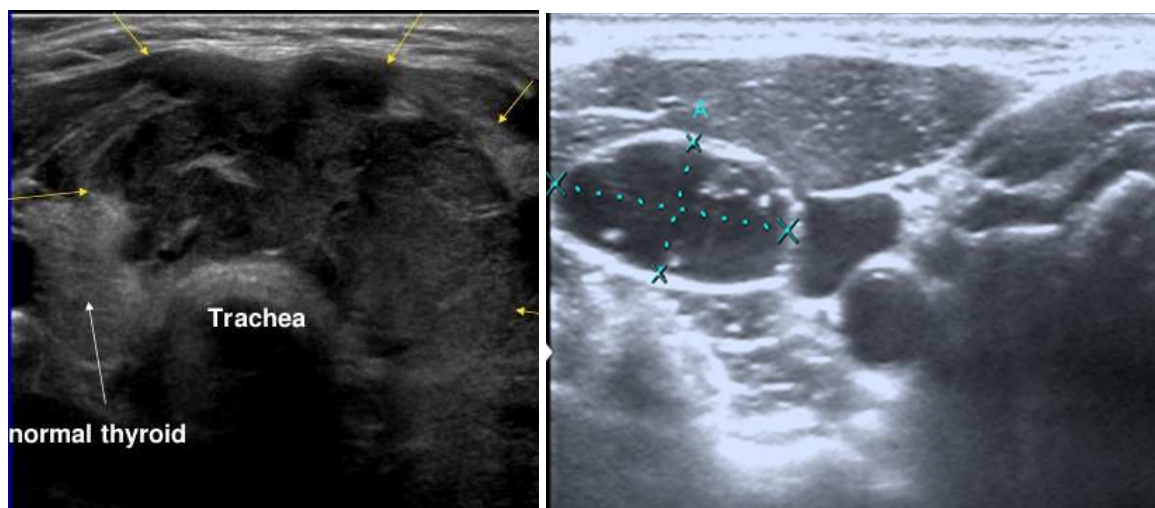
Obrázek 1: Suspektní sonografické rysy uzlu – příklady



*Mikrokalcifikace<sup>60</sup> Nepravidelné okraje<sup>61</sup>*



*Tvar uzlu vyšší než širší<sup>62</sup> Zvýšená a chaotická intranodulární vaskularizace<sup>53</sup>*



*Extratyroidální šíření<sup>63</sup> Metastáza v uzlině (PTC)<sup>64</sup>*

Doplníme-li sonografické vyšetření o *elastografii*, máme další parametr, který poukazuje na riziko malignity. Větší riziko malignity mají uzly tužší, nezávisle na velikosti. Při skóre elasticity mezi 2 a 3 byly sledované uzly maligní se sensitivitou 86 % a specificitou 66,7 %, při skóre elasticity mezi 1 a 2 byly benigní se sensitivitou 98,3 %<sup>65</sup>. Vyšetření je vhodné u nálezů s nejasným cytologickým nálezem, naopak není vhodné u kalcifikovaných uzlů a uzlů splývajících či navazujících, neboť zkoumaný uzel musí být jasně ohraničený od ostatních<sup>66</sup>. Nadále ale pro určení biologické podstaty uzlu zlatým standardem zůstává biopsie a cytologické zhodnocení charakteru uzlu i vzhledem k potřebě zjistit možný typ maligního bujení.

## 2.4.2 Tenkojehlová biopsie

### 2.4.2.1 Indikace

Vzhledem k vysoké frekvenci výskytu uzlů v populaci je doporučováno cytologicky vyšetřovat jen uzly větší než 10 mm<sup>67</sup>, včetně incidentalomů. U menších uzlů je indikací k biopsii suspekce na metastatické postižení uzlin či extratyreoidální růst uzlu, dále období dětství a dospívání, anamnéza ozařování a výskytu medulárního karcinomu popřípadě i karcinomu štítné žlázy v rodině. Punkce u menšího uzlu by také měla být provedena při jeho suspektních sonografických a/nebo elastografických charakteristikách. V ostatních případech je vhodné uzel pravidelně sonograficky sledovat a biopsii provádět jen při jeho růstu. Uzel se zvýšenou akumulací při scintigrafii není vzhledem k malému riziku malignity třeba punktovat<sup>52</sup>. Punkcí lze také ověřit diagnózu subakutní tyreoiditidy, kdy v nejasném případě vylučujeme karcinom, lymfom, případně jinou formu tyreoiditidy. Při hyperpartyreóze potvrzujeme punkcí a současným

stanovením parathormonu zvětšené příštitné tělísko. Dále provádíme biopsii z patologicky zvětšených uzlin, spolu s odběrem z případného ložiska ve štítné žláze. V tomto případě je třeba mít na paměti, že nález suspektní uzliny nemusí souviset s nálezem ve štítné žláze (může se jednat o reaktivně zvětšené uzliny při zánětu, sarkoidóze, lymfomu či o metastázy karcinomu z jiného primárního zdroje). Metastázu karcinomu štítné žlázy potvrzujeme stanovením tyreoglobulinu popřípadě kalcitoninu v punktátu.

#### **2.4.2.2 Historie punkčního vyšetření**

Biopsie štítné žlázy byla poprvé využita k získání vzorku pro morfologické vyšetření na začátku 30. let, pro vyšetření byla použita silná jehla<sup>68</sup>. Publikace o cytologickém vyšetření štítnice byly poprvé uveřejněny v r. 1948, v r. 1954 byly cytologické změny při patologických procesech ve štítné žláze popsány v atlasu klinické cytologie<sup>7</sup>. Metoda se v Evropě rozšířila od 70. let, v USA až od 80. let. U nás tuto metodu zavedl endokrinolog MUDr. Šmejkal v 60. letech, postupně se zde prosadila v 70. letech hlavně díky jednotlivým lékařům na klinických pracovištích (v Čechách doc. Límanová, na Slovensku doc. Hnilica a MUDr. Merstenová), kteří prováděli i cytologická hodnocení. Teprve později se stalo cytologické hodnocení doménou patologů, odběr materiálu u nás ovšem nadále provádějí endokrinologové (v jiných zemích to mohou být také radiologové, chirurgové, popřípadě patologové). Do 80. let byla punkce prováděna bez použití sonografu, většinou z hmatného uzlu. Od konce 80. let se, s širším zavedením ultrazvuku, vyšetření začalo provádět postupně pod jeho kontrolou. Bylo prokázáno, že zvláště u uzlů menších než 2 cm ultrazvuková kontrola zvyšuje přesnost vyšetření a snižuje počet nedignostických výsledků<sup>69-71</sup>. Standardně se odběr vzorku provádí tenkou jehlou a označuje jako fine needle aspiration biopsy (FNAB), cytologický nález pak fine needle aspiration cytology (FNAC).

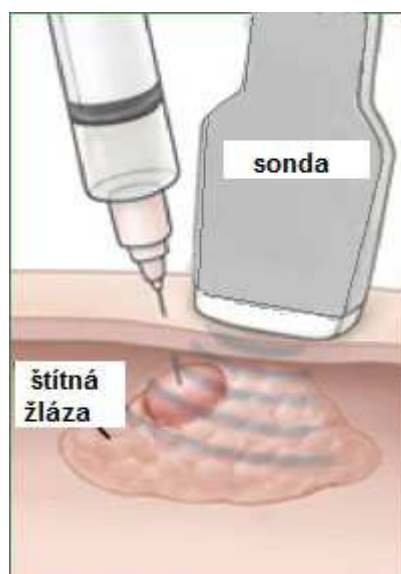
Dříve používaná biopsie silnou jehlou (core needle biopsy) sloužila k získávání vzorků pro klasické histologické zpracování, odběr byl ale náročnější a bylo prokázáno, že diagnostická výtěžnost je srovnatelná s FNAB při současné vyšší zátěži pro pacienta. Vzorek pro histologické zpracování byl také často příliš malý a v případě folikulárních lézí stejně neposkytoval potřebné diagnostické informace. V současnosti by tato metoda měla být rezervována pro pacienty s nádorovou masou na krku, kde vyšetření FNAB neposkytlo dostatečné výsledky<sup>72</sup>.



### 2.4.2.3 Technické provedení

Jedná se o vyšetření rychlé a málo bolestivé, o čemž by měl být pacient informován, aby nebyl vystaven zbytečnému stresu. Obvykle provádíme jen jeden vpich, proto se výkon neprovádí v lokální anestézii, která by byla bolestivější. (Na některých pracovištích, zvláště v USA, se při větším počtu vpichů lokální anestezie mesocainem používá, uvádí se i ledování kůže před vpichem<sup>73</sup>). Pacient leží na zádech, s podložkou pod lopatkami, hlavu v záklonu. Místo vpichu se desinfikuje, jiná opatření nejsou třeba, zánětlivé komplikace po vpichu nebyly popsány. Vpich se provádí buď po fixaci uzlu prsty z prominujícího místa nebo ve 45 stupňovém sklonu jehly směřující pod sondu, která je umístěna nad uzlem. Používají se jehly 20 – 25- gauge, nejčastěji 22 – gauge a stříkačka 10 – 20 ml. Výhodou širší jehly je možnost snadnější aspirace viskóznějšího materiálu, zvláště z cystických afekcí. Proti srážení krve se používá citrátový pufr ve stříkačce, při rychlém zhotovení nátěru někteří antikoagulační přísady nepoužívají. Pro usnadnění aspirace jednou rukou lze použít nástavec na stříkačku, takzvanou punkční pistoli - druhou rukou pak punktuující drží sondu. Aspiraci provádíme z uzlu vějířovitě a opakovaně, aby byl zajištěn odběr z různých částí uzlu a aby se rozrušila tkáň pro odběr. U prokrvených uzlů stačí někdy minimální aspirace. U uzlů s větší nádorovou masou se snažímě odebírat z různých míst, u uzlů s cystickou složkou ze solidní části uzlu či s okrajových částí. Z aspirovaného materiálu se zhotoví tenký nátěr na sklíčka, která se po zaschnutí odešlou k odečtení na pracoviště patologie.

Obrázek 2: Princip FNAB



**Obrázek 3: Punkční pistole**



### **2.4.3 Cytologické vyšetření**

#### **2.4.3.1 Kvalifikace vyšetřujících lékařů**

Vyšetření aspirátu původně prováděli endokrinologové i patologové. V současnosti je tato oblast zde i ve světě doménou patologů specializovaných na cytologická vyšetření štítné žlázy. V České republice nicméně zůstávají lékaři endokrinologové s dlouholetou erudicí, kteří jsou patologickou společností oprávněni k hodnocení cytologie štítné žlázy.

#### **2.4.3.2 Potřebné klinické informace pro hodnocení**

Patolog musí být informován o tom, zda je přítomna autoimunitní či jiná tyreoiditida, Graves – Basedowova nemoc, zda byl v minulosti pacient ozářen v oblasti krku, operován pro karcinom štítné žlázy či léčen pro jiné nádorové onemocnění, zda byla terapie radiojodem. Dále je významný údaj o zvýšené hladině kalcitoninu nebo pozitivní rodinné anamnéze medulárního karcinomu či diferencovaného karcinomu štítnice, léčbě hormony štítné žlázy a hlavně tyreostatiky. Tyto údaje jsou nutné pro správnou interpretaci nálezu, který by jinak mohl být hodnocen zcela odlišně. Také je nutná přesná informace o místě odběru – například při punkci z uzliny či přístítného tělíška.

#### **2.4.3.3 Barvení**

Většina autorů doporučuje barvení podle Giemsy, správněji podle Maye - Grünwalda - Giemsy. Při tomto barvení se trochu hůře zobrazuje textura buněčných jader, ale velmi dobře cytoplasma a další struktury. Dalším používaným barvením je standardní barvení hematoxylinem- eosinem popřípadě technicky náročnější barvení dle Papanicolaoua. Před barvením podle Giemsy se nátěry musí nechat zaschnout při pokojové teplotě, obvykle

1-2 minuty, u punktátů z cyst o trochu déle. Zaschnutí materiál fixuje, zabraňuje autolýze a brání slepení a znehodnocení materiálu.

#### **2.4.3.4 Vlastní hodnocení**

Při hodnocení nálezů je třeba vycházet z klinických informací – viz výše. Posuzuje se celý nátěr a jednotlivé morfologické znaky (velikost a variabilita jader, chromatin, cytoplasma, koloid, další buněčné elementy) se hodnotí vždy v celém kontextu, aby nedošlo k přecenění či podcenění jednotlivého morfologického znaku. Standardizace „hodnotitelného“ vzorku je obtížná, většinou se doporučuje, aby nátěr obsahoval aspoň 6 skupin dobře zachovaných epiteliálních buněk s aspoň 10 buňkami ve skupině<sup>74</sup>. Jinde jsou požadována ještě přísnější kritéria 8-10 fragmentů dobře zachovaného folikulárního epitelu na každém ze dvou nátěrů a provedení šesti nátěrů ze šesti vpichů<sup>75</sup> či dokonce 10 skupin po nejméně 20 folikulárních buňkách<sup>76</sup>.

#### **2.4.3.5 Sensitivita a specificita aspirační cytologie**

Sensitivitu i specificitu aspirační cytologie můžeme hodnotit retrospektivně podle histologického nálezu, který definitivně ozřejmí biologickou podstatu punktovaného útvaru. Sensitivita udává, jaké procento maligních nálezů se při punkci zachytí, tedy poměr počtu maligních nálezů při FNAC, které jsou později histologicky potvrzené, k počtu všech maligních nálezů zjištěných histologicky,  $\times 100$ . Sensitivita FNAC se na různých pracovištích uvádí v rozmezí 56 – 100 %<sup>7</sup>. Specificita ukazuje, jaká část z popsaných maligních nálezů při FNAC je skutečně maligních po histologickém vyšetření,  $\times 100$ . Specificita FNAC se uvádí 52 – 100 %<sup>77,78</sup>. Dále se udává pozitivní predikční hodnota jako pravděpodobnost, že nemocný s pozitivním výsledkem FNAC má skutečně malignitu (uvádí se 34 – 100 %) a negativní predikční hodnota hodnotící, zda pacient s benigním výsledkem FNAC má skutečně benigní uzel (uvádí se 83 -100 %). Výsledky jsou významně ovlivněny tím, zda hodnotitel počítá jen jasně pozitivní a jasně negativní výsledky, zda pokládá za benigní jen operované nálezy nebo i stabilní velikost uzlu při dlouhodobém sledování a dále tím, jak hodnotí folikulární neoplasie. Výsledek je také ovlivněn ne/započítáváním mikrokarcinomu – obvykle se nález mikrokarcinomu mimo vyšetřovaný uzel hodnotí jako irelevantní tedy negativní.

#### **2.4.3.6 Imunocytochemie**

Imunocytochemické vyšetření představuje pomocnou metodu k určení buněčných antigenů či produktů za pomoci specifických protilátek. Používá se zejména pro diferenciální diagnostiku

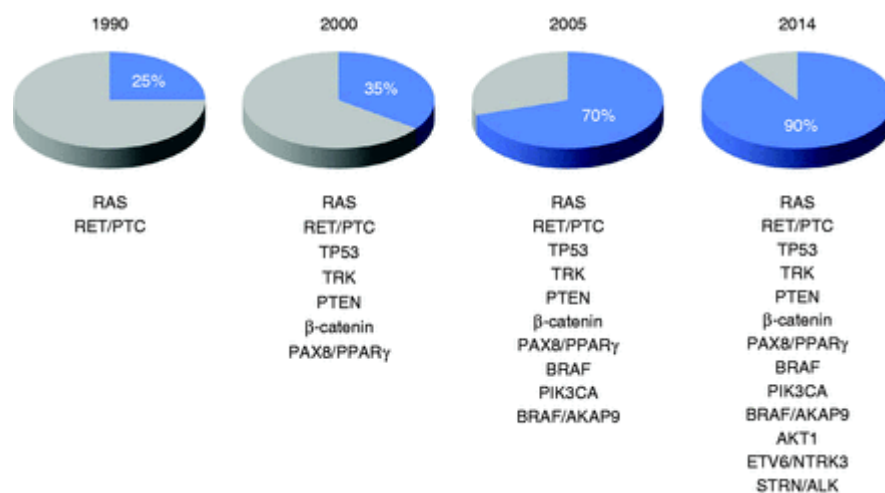
medulárního karcinomu (stanovení kalcitoninu a chromograninu A), k odlišení příštítného tělíska (stanovení parathormonu), uzlinových metastáz karcinomu štítné žlázy (stanovení tyreoglobulinu), k bližšímu určení uzlinových metastáz z neznámého primárního zdroje na krku a dále vzácněji k diferenciální diagnostice nízce diferencovaných nádorů štítnice oproti lymfomu či hemangiosarkomu, popřípadě k odlišení autoimunitní tyreoiditidy oproti lymfomu. K vyšetření lze použít nátěry na sklíčku nebo cytoblok, podmínkou je dostatečné množství materiálu. Závěrečná diagnóza by neměla být v rozporu s výsledky cytologického vyšetření, může dojít k falešně negativním i falešně pozitivním výsledkům. Podrobnější informace přesahují rámec této práce.

#### 2.4.3.7 Molekulárně genetické vyšetření

V současné době se rutinně při vyšetření aspirátu nepoužívá, ani není součástí vyšetřovacích algoritmů – vyjma vyšetření u geneticky vázaných chorob jako je medulární karcinom a další vzácnější syndromy – viz kapitola 2.2. Důvodem je zejména časová náročnost a cena, které snižují univerzální dostupnost metody. Výhledově se vyšetření pravděpodobně součástí vyšetřovacího algoritmu stane, minimálně u cytologicky nejasných nálezů – na některých výzkumných pracovištích je v těchto případech vyšetření již zavedeno. Význam spočívá i v určení prognózy nádoru vzhledem k různé agresivitě některých mutací a tím i rozhodnutí o léčbě.

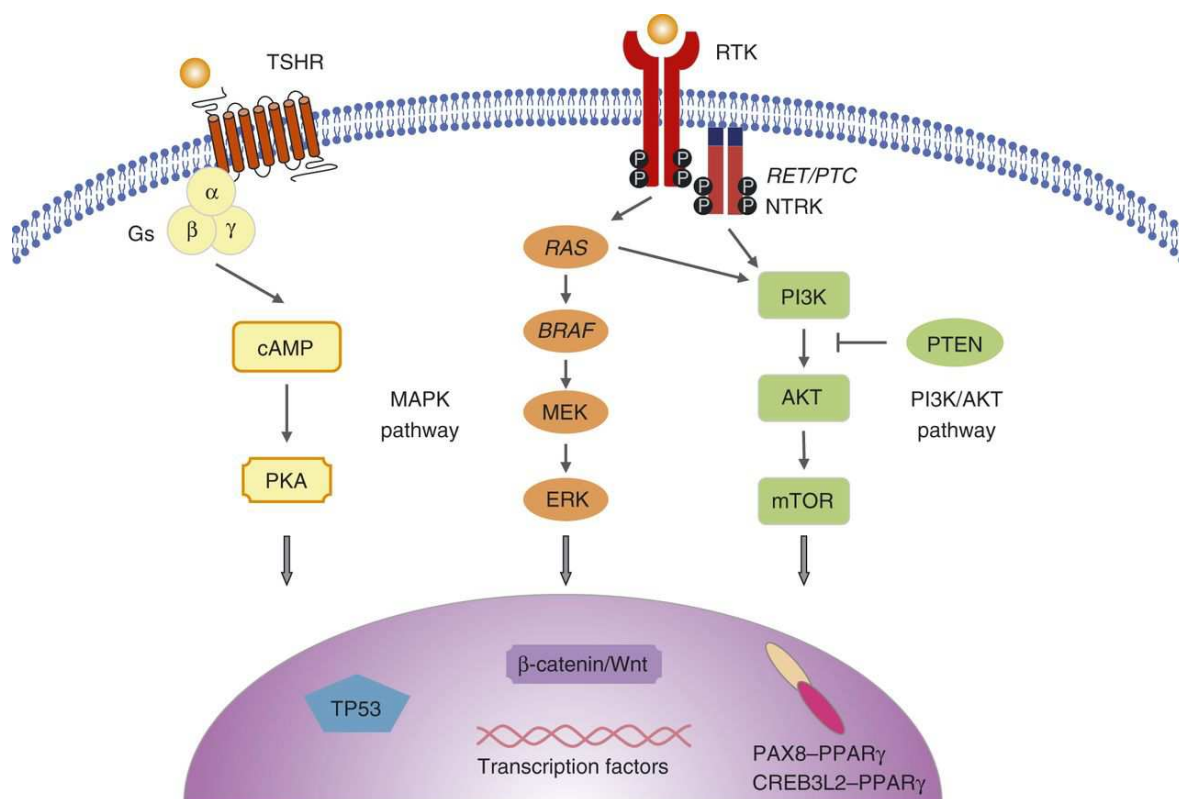
V současnosti je známa genetická podstata již více než 90 % karcinomů, v této oblasti probíhá rychlý vývoj.

Obrázek 4: Vývoj znalostí o genetické podstatě DTC



Podle<sup>79</sup>

**Obrázek 5: Molekulární dráhy u TC zahrnují dysregulaci MAPK, fosfatidylinozitol 3 kinázy PI3K- AKT a signální dráhy TSHR cAMP. MAPK dráha je u TC často aktivována bodovými mutacemi v BRAF a RAS genech a RET / PTC a TRK přeskupením. PI3K je často aktivována bodový**



Podle<sup>79</sup>

Hlavní molekulární změny účastníci se thyroideální onkogenezy jsou bodové mutace BRAF a RAS a přeskupení RET/PTC a PAX8-PPAR $\gamma$ <sup>80</sup>. Sledované mutace se liší u jednotlivých typů karcinomu. U nejčastějšího papilárního karcinomu jsou zjišťovány mutace BRAF, RAS a RET/PTC. Mutace BRAF je častým nálezem u sporadického PTC a je spojena s šířením nádoru mimo štítnou žlázu a metastázami do uzlin, zároveň s častějšími recidivami a horší prognózou. Je zde také horší reakce na terapii radiojodem vzhledem k nižší expresi genů pro natrio – jodidový symportér. Prognóza u mutace RET/PTC není zatím zcela jasná, nicméně mutace je silným indikátorem PTC, což lze využít zejména u cytologicky nejasných nálezů. Mutaci nacházíme u radiací indukovaných PTC<sup>81</sup>. Mutace RAS genů u PTC je častější u folikulární varianty papilárního karcinomu, nález v biopsii znamená 74 – 88 % pravděpodobností malignity<sup>82</sup>. U folikulárního karcinomu jsou typické mutace RAS (v 45 %), které se sice vyskytují i u folikulárních adenomů, ale předpokládá se, že jejich přítomnost je riziková z hlediska vzniku karcinomu či jeho dediferenciace<sup>83</sup> a dále mutace PAX8-PPAR $\gamma$ , která se také vyskytuje u folikulárních karcinomů (25 – 63 %) i adenomů (11 %)<sup>84</sup> a ačkoliv neprokazuje dostatečně malignitu, upozorňuje na vhodnost důkladného histologického vyšetření případné invaze nádoru

do pouzdra či do cév<sup>82</sup>. U medulárního karcinomu jsou detekovány mutace RET protoonkogenu, kdy je třeba vyšetřením somatických mutací odlišit, zda se jedná o častější sporadickou (75 %), či dědičnou formu (25 %)<sup>85</sup>. U dědičné formy rozlišujeme familiární formu medulárního karcinomu či syndromy MEN 2A a MEN 2B. V současné době jsou již známy vlastnosti a prognóza nádoru podle umístění mutace v RET protoonkogenu, u postižených příbuzných se proto tento nález zohledňuje při načasování profylaktické tyreoidektomie. U anaplastického karcinomu nalézáme mutace BRAF, RAS a dále mutace v genech TP53 a CTNNB1 a genech účastnících se PI3K-AKT signální dráhy<sup>86</sup>.

#### 2.4.3.8 Klasifikace cytologických nálezů

Hodnocení cytologických nálezů mohou být popisná v závěru s vyslovením diagnózy, případně u nejasných nálezů s vyslovenou mírou podezření na maligní proces (pravděpodobnost malignity pak je většinou vyjádřena slovně, například výrazy „s některými rysy“, „s velkou pravděpodobností“, „nelze vyloučit“, „...obraz je na hranici mezi...“, „znepokojivý“, „budí podezření z..“ atd.), s následným doporučením dalšího postupu, nebo kategorizační, v optimálním případě s doprovodným popisem cytologického nálezu. Vzhledem k tomu, že účelem hodnocení je popsat a interpretovat cytologický nález a předat tuto informaci klinikovi v jasné, konsistentní a reprodukovatelné formě, mohou být standartizované kategorizační systémy upřednostňovány pro usnadnění dorozumívání mezi patologem a klinikem a při rozhodování o další léčbě<sup>87</sup>. Kategorizace je také významná pro evidenci a porovnávání nálezů interinstitucionálně i mezinárodně<sup>87</sup>.

Celosvětově unifikovaná klasifikace zatím není zavedena, v různých zemích a na různých pracovištích se používá vlastní kategorizace výsledků. Problematické bývá zařazení folikulární proliferace – zahrnující benigní i maligní procesy – a dále nálezy nejasného významu. Klasifikační schémata mají většinou 4 až 6 kategorií nálezů (v České republice se často používal systém s 4 kategoriemi – 4b<sup>88</sup>):

- 4: a / Nepřekrývající se: Nediagnostický, benigní, folikulární léze, suspektní/maligní<sup>89</sup> nebo: b / Nediagnostický, benigní, suspektní/folikulární léze, maligní;
- 5: a / Nediagnostický, benigní, folikulární léze, suspektní, maligní<sup>52</sup> ;
- nebo b / Nediagnostický, benigní, léze s nejasným významem, suspektní, maligní;
- 6: Nediagnostický, benigní, léze s nejasným významem, folikulární léze, suspektní, maligní<sup>90-93</sup>.

Ve snaze sjednotit terminologii zveřejnily některé odborné polečnosti (například Papanicolaou Society of Cytopathology; American Thyroid Association) doporučení pro hodnocení FNAB štítné žlázy, avšak žádný z těchto systémů nebyl v širším měřítku akceptován<sup>88</sup>. V Evropě má vlastní klasifikaci Velká Británie (British Thyroid Association / Royal College of Physicians BTA/RCP: Thy 1- 5), a Itálie (Italian Society of Anatomic Pathology and Cytology SIAPEC a Italian Societies of Endocrinology SIE/AME: Tir 1- 5), jinak standardizované národní terminologie chybí. V další snaze o mezinárodní unifikaci nálezů byl vytvořen americký šestistupňový standardizovaný systém National Cancer Institute: „The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology“ TBSRTC s 6 kategoriemi<sup>94</sup>.

I tento systém ale nebyl univerzálně akceptován. Na 35. Evropském cytologickém kongresu v Lisabonu v roce 2009 se jen část členů přiklápěla ke kompletnímu převzetí TBSRTC, ostatní preferovali pouze provedení korelace mezi navrhovaným systémem hodnocení a lokálně používanou terminologií<sup>88</sup>. V r. 2015 byl systém TBSRTC doporučen Americkou tyreoidologickou společností.

Z mimoevropských zemí má vlastní hodnocení například Japonsko (Japan Thyroid Association), s 5 kategoriemi<sup>95</sup>.

Porovnáme-li jednotlivé systémy, má britský sice jen 5 kategorií, ale kategorie Thy 3 se nyní dělí na Thy 3a pro nálezy zahrnující atypie a Thy 3f pro folikulární proliferaci, čímž se podobá americké klasifikaci TBSRTC s 6 kategoriemi. Pro italský systém je od r. 2014 zařazena obdobná subklasifikace<sup>96</sup>. Japonská klasifikace má také 5 kategorií, ale kategorie 3 pro neurčité nálezy se dělí na folikulární neoplázie a ostatní nálezy, přičemž folikulární proliferace je subklasifikována podle míry suspekce na malignitu dokonce do 3 subkategorií<sup>95</sup>. U britské klasifikace je dále doporučeno v případě aspirace z cysty označit nález Thy 1c (případně Thy 2c), aby se odlišily nedagnostické (případně benigní) nálezy z důvodu aspirace cystické tekutiny a nedagnostické nálezy z jiných příčin. Zdůrazněna je nutnost nehodnotit pouze podle zařazení do kategorie, ale podle celého cytologického popisu hodnocení a v kontextu všech ostatních klinických informací.

Česká republika nemá vlastní hodnotící systém, někteří patologové doporučují přijetí TBSRTC jako národního standartu<sup>97</sup>, mezi závazné doporučené postupy Společnosti českých patologů ani České endokrinologické společnosti ale klasifikace nepatří. Na mnoha pracovištích se TBSRTC používá, jinde mají svůj vlastní hodnotící systém.

**Tabulka 1: Srovnání vybraných klasifikací FNAC<sup>96</sup>**

Británie BTA / RCP	Itálie SIAPEC	Japonsko Japan Thyroid Association	USA TBSRTC
Diagnostické kategorie	Diagnostické kategorie	Terminologie	Terminologie
Thy 1 Nediagnostické pro cytologickou diagnózu (Thy 1c Neuspokojivé – konzistentní s obrazem cysty)	TIR 1 Nediagnostické (TIR 1C Cysta)	Inadekvátní - Nediagnostické	Nediagnostické (ND)
Thy2 Není neoplázie (Thy2c konzistentní s obrazem cysty)	TIR 2 Není maligní/benigní	Normální nebo benigní	Benigní (B)
Thy 3a Možná neoplázie – přítomnost atypií	TIR 3A Nízkoriziková neurčitá léze (LRIL)	Neurčité A. Folikulární neoplázie <ul style="list-style-type: none"> <li>• A1 Spíše benigní</li> <li>• A2 Hraniční</li> <li>• A3 Spíše maligní</li> </ul>	Atypie neurčitého významu (AUS/FLUS) nebo folikulární léze neurčitého významu (FLUS)
Thy3f Možná neoplázie – podezření na folikulární proliferaci	TIR 3B Vysokoriziková neurčitá léze (HRIL)	B. Ostatní (atypie v nefolikulárních lézích)	Folikulární neoplázie nebo podezření na folikulární neoplázie (FN/SFN)
Thy 4	TIR 4		



Podezření na malignitu	Podezření na malignitu	Podezření na malignitu	Suspektní malignita (SM)
Thy 5 Diagnostikující malignitu	TIR 5 Maligní	Malignita	Maligní (M)

#### 2.4.3.8.1 Hodnocení cytologických nálezů používané ve FNHK

V endokrinologické ambulanci FNHK se v rámci hodnocení cytopatologie štítné žlázy používá detailní popis cytologického nálezu, bez kategorizace. Hodnocení je popisné, u neurčitého výsledku se postupuje podle klinického nálezu a doporučení cytopatologa. Ten v závislosti na své zkušenosti doporučí buď opakování punkce nebo operaci s histologickou verifikací nálezu.

V zásadě lze nálezy zařadit do jedné ze 4 kategorií: – Nedostatečný nález: Méně než 10 skupin buněk, z nichž každá skupina obsahuje méně než 10 elementů.

- Benigní nález: Zahrnuje benigní uzly štítné žlázy s možnými regresivními změnami a/nebo ložiskovou lymfocytární, autoimunitní a de Quervainovou (subakutní) tyreoiditidu;
- Podezření na malignitu nebo neurčitý nález: Nejasné nálezy, které nemohou vyloučit malignitu, včetně folikulární neoplázie;
- Maligní nález: Papilární karcinom, anaplastický karcinom, medulární karcinom, lymfom a metastatický karcinom.

#### 2.4.3.8.2 Klasifikace Bethesda

V říjnu 2007 se uskutečnila konference v Bethesdě, USA, organizovaná National Cancer Institute. Cílem této konference byla revize současně dostupných informací “state of the science “ a na jejich základě sjednocení klasifikace FNAC, které by umožnilo zlepšení komunikace mezi specialisty zabývajícími se problematikou uzlů štítné žlázy (endokrinology, patology, chirurgy, monografisty, atd.) a také mezi různými zdravotními institucemi. Nová klasifikace si kladla za cíl poskytnout klinicky relevantní informace, které by pomohly v péči o pacienty a také umožnily lepší porovnání dat pro vědecké a dokumentační účely. Účastnilo se jí 154 účastníků různých odborností v 6 komisích, podklady pro klasifikaci byly získány z review anglicky psané literatury od r. 1995. Výsledný TBSRTC má 6 diagnostických kategorií, které jsou definovány cytopatologickými kritérii. Pro každou z těchto kategorií bylo odhadnuto riziko malignity:

Pro kategorii s nedagnostickým nebo nedostatečným vzorkem (ND) 1-4%; benigní (B), 0-3%; atypii nejasného významu nebo folikulární lézi nejasného významu (AUS/FLUS), 5-15%; folikulární nádor nebo podezření na folikulární nádor (FN/SFN), 15-30%; podezření na malignitu (SM), 60-75%; malignita (M), 97-99%. Součástí klasifikace je i doporučený postup týkající se další diagnostiky a/nebo dalšího terapeutického postupu. Významnou novinkou klasifikace bylo rozčlenění „indeterminované kategorie“ do 3 skupin (AUS/FLUS; FN/SFN; SM), zpřísnění kritérií pro počet buněk s výjimkou nálezu atypických folikulárních buněk, přítomnost koloidu a zánětlivých elementů a odhad maligního potenciálu pro každou kategorii<sup>98</sup>.

V úvodu sdělení je zdůrazněna potřeba dostatečné erudice examinátorů a výhoda opakovaného čtení cytologických nálezů. U vyšetřujících by neměl výskyt neuspokojivých - nehodnotitelných nálezů převyšovat 10 %. Počet aspirací z jedné léze byl doporučen mezi 2 a 5. U zánětlivých procesů a u kolidních uzlů s hustým koloidem nebyl doporučen minimální počet folikulárních buněk, jinak se u nátěrů ze solidních nádorů doporučuje pro dostatečnou hodnotitelnost minimální počet 5-6 skupin buněk po aspoň 10 buňkách. U každé ze 6 vyjmenovaných kategorií byla uvedena podrobnější morfologická kritéria. Kategorie AUS/FLUS je vyhrazena pro nálezy, které zahrnují jak rysy hyperplastického uzlu, tak folikulární neoplázie, tj. nálezy obsahující folikulární buňky umístěné v soudržných skupinách, mikrofolikuly s ložiskovým jaderným shlukováním a překrýváním a jednovrstevné plochy na pozadí vodnatelného koloidu smíšeného s hustým koloidem a malým počtem makrofágů. Práce připouští, že může být obtížnější rozdělit nálezy nepapilárních folikulárních lézí do 2 odlišných kategorií, tedy do kategorie AUS/FLUS a FN/SFN. Součástí doporučení se u kategorie AUS/FLUS stalo opakování FNAB, vzhledem k tomu, že podle publikovaných prací se ukázalo, že přes polovinu nejasných nálezů lze na základě opakované FNAB definitivně zařadit. Kategorie FN/SFN zahrnuje jak benigní, tak maligní folikulární tumory, někdy do ní může být zařazena i folikulární varianta papilárního karcinomu. U podezření na anaplastický či medulární karcinom nebo na metastázu se doporučuje jako metoda volby přídatné imunohistochemické vyšetření, u nálezů nejasných či u podezření na jiné typy karcinomů je využití imunohistochemie kontroverzní. U medulárního karcinomu se doporučuje stanovit imunohistochemicky Tg, kalcitonin, CEA, chromogranin, důležitá je korelace s kalcitoninem v séru. Opatrnosti je třeba při stanovení kalcitoninu u nálezů s onkocytárními rysy, vzhledem k tomu, že bylo dokumentováno jejich nespecifické zbarvení. Obdobně se může falešně pozitivně zbarvit biotin u folikulárních buněk.

U anaplastického karcinomu se doporučuje vyšetření TTF-1 a thyroglobulinu, které by mělo být negativní a dále pancytokeratinu k odlišení anaplastického karcinomu od sarkomu.

Další doporučená vyšetření, která zde dále neuvádíme, jsou používána u suspekce na metastatické postižení štítnice (nejčastěji z ledvin, plic, mammy, střeva či metastázy melanomu). K odlišení lymfomu a AIT je indikována průtoková cytometrie, přistupuje se k ní ale jen při suspekci na lymfom podle klinických či cytomorfoloogických nálezů. Při podezření na paratyreoidální tkáň lze doplnit imunohistochemické vyšetření TTF-1, PTH, chromogranin, významné je přímé stanovení PTH v punkátu. K vyšetření uzlinových metastáz u známého tyreoidálního karcinomu není třeba imunohistochemie, jinak je možné ověřit nález vyšetřením TTF-1, kalcitoninu a tyroglobulinu a opět přímým stanovením tyreoglobulinu a kalcitoninu v punkátu. Opatrnosti je třeba při mírné pozitivitě tyreoglobulinu, která byla popsána i u benigní uzliny.

Molekulárně genetická vyšetření, která by umožňovala reklasifikaci nejasných či podezřelých nálezů by byla vhodná, širší klinické užití zatím vyžaduje další studie. Molekulární markery potenciálně asociované s karcinomem štítnice zahrnují proteiny galectin-3, Cytokeratin-19, HBME-1 a chromosomální translokace RET/PTC, PAX8-PPAR $\gamma$  a genetické mutace BRAF a RAS. Další doporučené postupy: U kategorie N jsou nálezy bez buněčné složky, obsahující jen koloid, považovány za benigní, ale vyžadují sledování. U cyst s obsahem krve a histiocytů bez epiteliální složky je třeba korelace s ultrazvukem, Je-li přítomen jen tenký lem epitelia, je riziko malignity velmi nízké. Někteří autoři doporučují jen sledování, jiní chirurgické odstranění po 2 nedagnostických aspiracích. Je-li na sonografii nález větších solidních částí, doporučuje se reaspirace a další postup v korelaci s klinickými nálezy. U solidního uzlu je také doporučována respirace a dle velikosti nad/pod 1 cm případně chirurgické odstranění či jen sledování – vše s ohledem na klinické a sonografické údaje. U kategorie B je riziko malignity stejné u solitárních i vícečetných uzlů – všechny by měly být stejně sledovány, přihlédnout by se mělo i k sonografickým nálezům. Supresní terapie tyroxinem zůstává kontroverzní. Může mít efekt u pacientů v populacích s nízkým příjmem jodidu, jinde se spíše nedoporučuje. Byly evidovány případy zmenšení karcinomů při supresní léčbě, takže regrese nálezu není jasným důkazem benigního charakteru uzlu. Sonografické kontroly se doporučují u uzlů za 6 až 18 měsíců, průkazem růstu by mělo být aspoň 20 % zvětšení průměru uzlu. V případě růstu se provádí opakovaná FNAB, další postup pak dle nálezu a růstu uzlu. Dále lze zvážit odstranění uzlu pomocí injekce etanolu. Kategorie AUS/FLUS zahrnuje cca 5-10 % maligních nálezů. Přístup je kontroverzní, doporučuje se opakování punkce za 3-6 měsíců, při stejném cytologickém nálezu pak chirurgické řešení a/nebo sledování s přihlédnutím ke klinickému nálezu včetně sonografických rysů uzlu. Většina uzlů z kategorie FN/SFN jsou benigní adenomy, nicméně 20 až 30% jsou karcinomy. Pacienti s nálezem v této kategorii by měli podstoupit operaci,

obvykle lobektomií, s následným ověřením možné kapsulární a/nebo vaskulární invaze a případnou totalizací při potvrzení maligní diagnózy.

Asi u 50-75% pacientů z kategorie SM je přítomen nález papilárního karcinomu, pacienti by tedy měli být operováni, nejmenším výkonem je lobektomie.

U kategorie M nacházíme papilární a medulární karcinom štítnice, dále lymfomy a metastatické nádory. Podle zvážení chirurga se doporučuje buď iniciální lobektomie či intraoperativní vyšetření zmrazených řezů na jehož podkladě buď výkon totalizuje či ukončuje. Kontroverzní názory zda provést lobektomií či totální výkon panují ohledně papilárního karcinomu – postupuje se s ohledem na klinický nález. Tyreoidektomie může být doplněna odstraněním krčních uzlin<sup>99</sup>.

Jako výhoda klasifikace TBSRTC se zdají být sjednocená diagnostická kritéria a terminologie, dále stanovení algoritmu klinického postupu spolu se zlepšením reprodukovatelnosti výsledků a výpovědní hodnoty pro kliniky. Klasifikace usnadňuje i srovnávání výsledků. Požadavek na redukci počtu nejistých nálezů nebyl nicméně zcela splněn. Problémem je značná intra i interpersonální variabilita hodnocení, zvláště při používání kategorie AUS/FLUS jako nesourodé skupiny, která je většinou při hodnocení nadužívána nad doporučených 7%. Diskutované jsou také příliš striktní požadavky na reprezentativnost vzorku<sup>98</sup>.

## 3 AIT A PTC

### 3.1 Autoimunitní (lymfocytární, Hashimotova) tyreoiditis (AIT)

Jedná se chronický autoimunitní zánět štítné žlázy způsobený difuzní lymfocytární infiltrací parenchymu. Je nejčastější příčinou hypotyreózy, která se však nemusí vyvinout ve všech případech.

#### 3.1.1 Patofyziologie + epidemiologie

Onemocnění je výsledkem dysregulace imunitního systému vedoucího k autoimunitnímu napadení štítné žlázy. Spolu s Graves – Basedowovou chorobou patří mezi autoimunitní onemocnění štítnice, autoimmune thyroid disease (AITD). Postižení štítné žlázy je zprostředkováno T lymfocyty a charakterizováno infiltrací parenchymu hematopoetickými mononukleárními buňkami, především lymfocyty T i B. Hlavními autoantigeny jsou tyreoglobulin (Tg) a tyreoidální peroxidáza (TPO), méně významnou roli hraje natrio-iodidový symporter (NIS) a pendrin<sup>100</sup>. Buňky štítnice mohou atrofovat nebo se transformovat do Hurtleho buněk – větších folikulárních buněk bohatých na mitochondrie<sup>101</sup>. Častý bývá podíl vaziva. Přítomnost prosté lymfocytární infiltrace se v patologických nálezech nepovažuje za rozhodující pro diagnózu AIT. Jedná se o méně výrazný typ infiltrace, pathology často označovaný za chronickou nespecifickou tyreoiditidu. Odlišuje se fokálním nálezem, nepřítomností zárodečných center a nedostatečným množstvím Hurtleho buněk<sup>102</sup>. Někdy bývá tento lokální nález patrný i na sonografii, je častým nálezem při sekcích – až ve 20 %<sup>7</sup>. Naopak nedostatečné množství lymfocytů a převaha Hurtleho buněk mohou z nálezu při biopsii vyvolat podezření na onkocytární tumor.

Termín AIT zahrnuje fibrózní variantu tyreoiditidy, tyreoiditidu s hmatnou strumou (dříve popsanou Hashimotem), tyreoiditidu bez strumy a/nebo s různým stupněm atrofie, tyreoiditidu dětí a mladistvých a poporodní tyreoiditidu<sup>103</sup>. Tyreoiditida může být sdružená i s dalšími autoimunitními postiženími v rámci autoimunitního polyglandulárního syndromu.

Společným diagnostickým jmenovatelem je pozitivita anti TPO a anti Tg (výskyt cca u 90 % AIT, není ale podmínkou diagnózy) a typické změny na sonografii. U většiny případů AIT v důsledku destrukce tkáně nakonec vznikne porucha funkce štítné žlázy, ačkoliv přechodně může být funkce normální či – nejčastěji u poporodní tyreoiditidy – zvýšená<sup>104</sup>, v důsledku vyplavení

hormonů z poškozených buněk. Míra hypotyreózy závisí na stupni poškození parenchymu. Prevalence subklinické hypotyreózy bez ohledu na etiologii se odhaduje mezi 3 až 18 % dospělé populace<sup>105</sup>. Výskyt protilátek anti TPO v populaci je asi 4,6 – 21,9 %<sup>106,107</sup>. Prevalence onemocnění AIT je odhadována na 5 %<sup>108</sup>.

### 3.1.2 Faktory ovlivňující vznik AIT

U mladší generace je AIT přítomna v 3 – 4 %, u žen nad 70 let v 15 % a více<sup>109</sup>.

AITD je častější u žen (5 – 10:1). Vzniká často v souvislosti s hormonálními změnami v pubertě, graviditě a poporodním období, kdy je imunitní systém ovlivněn působením sexuálních steroidů, hormonů hypofýzy a hypotalamu i lokálně gonadoliberinem. Androgenní i extrogenní receptory jsou exprimovány na imunokompetentních buňkách s výjimkou exprese androgenních receptorů ve zralých T a B lymfocytech<sup>110</sup>. V těhotenství zřejmě díky elevaci estrogenů dochází k imunotoleranci, jejich působením klesá počet NK buněk a stoupá počet B lymfocytů, estrogeny vedou k přesmyku směrem Th 2 imunitní odpovědi<sup>110</sup>. Nověji se zvažuje možný vliv tvorby protilátek proti dominantně inaktivovanému chromozomu<sup>111</sup>, sporný je podíl fetálního mikrochimérismu u rodivších žen<sup>112</sup>. Těhotenství může být potenciálním rizikem pro vznik AIT<sup>112</sup>. Na vzniku onemocnění se podílejí genetické dispozice a faktory zevního prostředí. Rizikové pro vznik AITD jsou geny TSHR, TG, HLA, CTLA4, PTPN22, CD40, CRL3, IL2RA, FOXP3<sup>113</sup>. Podle studií na dvojčatech je podíl genetické dispozice odhadován na 70 %, výše uvedené geny ale vysvětlují jen část genetického podkladu onemocnění. Ze zevních faktorů se u AIT jako protektivní ukázal vliv kouření – kuřáci mají nižší TSH a méně anti TPO protilátek<sup>114</sup>, po přerušení kouření se častěji nově objevuje pozitivita anti TPO a anti TgI. Možným ochranným faktorem může být antabin – tabákový alkaloid<sup>115</sup>. Mírná konzumace alkoholu snižuje riziko vzniku AITD, abstinenti mají 2,17 x vyšší pravděpodobnost vzniku autoimunitní hypotyreózy, než neabstinenti<sup>116</sup>. Mírná konzumace alkoholu ve srovnání s nadměrným pitím alkoholu nebo abstinencí zřejmě prospěšně ovlivňuje imunitní systém (snižuje i výskyt jiných autoimunitních onemocnění jako revmatoidní artritidy, diabetu 1.typu)<sup>117</sup>. Efekt je zřejmě komplexní a zatím nejasný. Výskyt AIT se dále zvyšuje v oblastech s vyšším příjmem jodu, zvláště v původně jod – deficientních zemích po zavedení jodidové suplementace. Mechanismus, jakým jodid indukuje tyreoiditidu, může být trojí: produkce cytokinů a chemokinů, které atrahují k štítnici imunokompetentní buňky, oxidační stres, vyvolaný zpracováním nadbytku jodidu v buňkách štítnice a vedoucí k oxidaci lipidů a poškození tkáně, inkorporace jodu do tyreoglobulinu zvyšující antigenicitu této molekuly<sup>118</sup>. O možné úloze nedostatku selenu, který

je součástí selenoproteinů chránících tyreocyty před oxidačním stresem, na vzniku AIT se vedou diskuze. Nízké hladiny selenu jsou sdruženy se zhoršením imunitních funkcí, zvažovala se tedy účast deficitu selenu i na rozvoji AIT. Výsledky studií zkoumajících suplementaci selenu a hladiny anti TPO jsou zatím diskrepantní. Prokázal se protektivní vliv na zhoršení mírné endokrinní oftalmopatie<sup>119</sup> a na poporodní vzestup anti TPO a zhoršení tyreoidální funkce<sup>120</sup>. U AIT není vyloučeno, že selen může snižovat hladiny anti TPO v jod deficientních oblastech, vliv suplementace selenu na snížení výskytu AIT ale zatím nebyl přesvědčivě prokázán, je třeba dalších studií, aby bylo možné doporučit suplementaci u AIT<sup>121</sup>. Stejně tak se ukázalo, že počáteční stadia AIT nejsou spojena s nízkými hladinami vitamínu D<sup>122</sup>. Nízké hladiny vitamínu D byly nalezeny u různých autoimunitních onemocnění jako diabetes 1. typu, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza a Crohnova nemoc. U AIT se ale nelišila hladina vitamínu D mezi osobami s nově vzniklou AIT a kontrolami<sup>122</sup>. Nález dalších studií nebyly jednoznačné. Zatím nebylo zjišťováno, zda suplementace vitamínu D může mít vliv na prevenci AIT. Vliv může mít i polymorfismus genu VDR, který je asociován s AITD<sup>123</sup>. Negativně působí různé polutanty životního prostředí, vyšší výskyt AIT je popisován zejména u osob exponovaných znečištěním ropným průmyslem<sup>124,125</sup>. Významnou roli mohou hrát polyaromatické uhlovodíky včetně polyhalogenovaných a polychlorovaných bifenyly, perfluorované chemikálie, ftaláty a bisphenol A, u kterých se prokázal toxický vliv na tyreoidální buňky a schopnost indukovat AIT. Tyto chemikálie jsou široce používány v průmyslu a při výrobě spotřebního zboží<sup>126</sup>. Popisována je souvislost AIT s virovými a bakteriálními infekcemi. Vyšší titry protilátek se nacházejí i u pacientů bez poruchy funkce štítné žlázy, viriony byly prokázány přímo v buňkách štítnice<sup>126</sup>. Mezi bakteriální vyvolávající agens patří *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia enterocolitica*, *Coxsackie virus*<sup>127 128</sup>. Z virů nejvyšší riziko AIT přináší virus hepatitidy C – jedná se možná o jediný infekční agens, který je jasně sdruženo se zvýšeným rizikem autoimunitní tyreoiditidy. Po infekci tyreocytů dochází k zvýšení prozánětlivých cytokinů a zvýšené autoimunitní odpovědi<sup>129</sup>. U dětí s neléčenou infekcí je prokázán vyšší titr protilátek<sup>130</sup>. U AIT byly v tkáni štítnice prokázány také viriony retroviru HTLV – 1 (Human T-lymphotropic virus 1), enteroviru, rubelly, viru parotitidy, herpesu, viru Epstein-Barr (EBV) a parvoviru. Není ale zcela jasné, zda tyto viry jsou zodpovědné za onemocnění štítné žlázy či zda se jedná o náhodnou koincidenci<sup>131</sup>. Možnými mechanismy působení infekce je uvolnění antigenů z poškozených buněk, obnažení skrytých epitopů, molekulární mimikry a následná zkřížená imunitní odpověď. Ačkoliv infekce mohou podněcovat vznik AIT, mohou hrát podle “hygienické hypotézy“ i ochrannou roli<sup>126</sup>, což může vysvětlovat nižší hladiny tyreoidálních protilátek u nižších socioekonomických vrstev. Nověji se u AIT zvažuje vliv střevní

mikroflóry, u pacientů s AIT byly prokázány změny ve střevní stěně a zvýšená střevní permeabilita<sup>113</sup>. Z léků zvyšuje výskyt AITD interferon –  $\alpha$ , interleukin – 2, méně anti CTLA4 monoklonální protilátky<sup>132</sup>, dále alemtumuzab a vysoce aktivní anti – retrovirální léčba<sup>133</sup>. Lithium a amiodaron působí na štítnou žlázu na vícero úrovních, u obou léků ale může docházet i k stimulaci tyreoidální autoimunity. Amiodaron může způsobovat hypotyreózu u pacientů s preexistující AIT (častěji ale zvyšuje funkci štítné žlázy ať už díky destruktivní tyreoiditidě nebo zvýšením dodávky jodu u preexistující dispozi k Graves – Basedowově chorobě či autonomní hyperfunkce štítnice).<sup>134</sup> Lithium u disponovaných osob indukuje AIT zvýšením aktivity B lymfocytů a snížením poměru cirkulujícího supresoru k cytotoxickým T lymfocytům (kromě toho lithium snižuje syntézu hormonů štítné žlázy, snižuje periferní deiodaci T4 a působí jako strumigen<sup>135</sup>).

### 3.1.3 Klinické projevy

Samotná AIT nemusí působit žádné obtíže, zvláště, když se jedná o záchyt onemocnění ve fázi normální funkce štítnice. Někteří pacienti si stěžují na tlakové obtíže na krku, v případě poklesu funkce do hypotyreózy se mohou objevit klasické projevy hypotyreózy. Jejich existence závisí na rychlosti vzniku a na stupni nedostatku tyreoidálních hormonů.

**Tabulka 2: Příznaky hypotyreózy<sup>136</sup>**

Subjektivní	Únava, snížená výkonnost, spavost, zimomřivost, sklon k depresím Zácpa, nadýmání Suchost a zhrubění kůže Bolest a ztuhlost svalů, bolesti kloubů
Objektivní	Bradykardie, nízký rozdíl systolického a diastolického tlaku Suchá chladná kůže, prosáknutí podkoží, otoky víček, myxedém, suché lomivé vlasy Zpomalenost, poruchy paměti, apatie Retence tekutin – hydrothorax, hydroperikard, ascites Změny hlasu (zhrubělý, hlubší), obtíže s artikulací z makroglosie



V České republice je nyní záchyt hypotyreózy s těžkými celkovými příznaky výjimečný vzhledem k celkové vysoké prošetřenosti obyvatel.

Pacienti se subklinickou hypotyreózou mohou mít obdobné projevy, jako u hypotyreózy: únavu, slabost, přírůstek hmotnosti, nesnášenlivost chladu a zácpu<sup>137</sup>. Vztah mezi subklinickou hypotyreózou a klinickými projevy včetně váhy důkazů pro jednotlivé projevy a efekt léčby shrnuje tabulka.

**Tabulka 3: Úroveň důkazů pro výhody a rizika léčby subklinické hypotyreózy. Upraveno podle<sup>138</sup>**

Úroveň důkazů pro výhody a rizika léčby subklinické hypotyreózy			
Klinické projevy	Důkaz souvislosti		Výhody léčby
	TSH 4.5-9.9 mIU/l	TSH ≥10 mIU/l	
Progrese do hypotyreózy	Dobrý	Silný	Efektivní, zvláště, když TSH ≥10 mU/l
Zvýšení celkového a Low density lipoprotein (LDL) cholesterolu	Slabý	Silnější	Nedostatečný
Riziko postižení koronárních cév	Nedostatečný	Silnější	Není důkaz
Riziko městnaného srdečního selhání	Nedostatečný	Silnější	Není důkaz
Kardiální dysfunkce	Nedostatečný	Nedostatečný	Nedostatečný
Systémové projevy hypotyreózy	Nedostatečný	Nedostatečný	Nedostatečný
Neuropsychické symptomy (deprese, kognitivní dysfunkce)	Nedostatečný	Nedostatečný	Nedostatečný
Svalová síla	Nedostatečný	Nedostatečný	Nedostatečný
Únava	Nedostatečný	Nedostatečný	Nedostatečný

			Rizika léčby
Rozvoj subklinické hypotyreózy			14% -21%

V případě předchodné hyperfunkční fáze můžeme očekávat klinicky němý průběh, častý zejména u poporodní tyreoiditidy nebo typické projevy vyšší funkce štítnice s hypermetabolismem. „ Derivační syndrom „ (endokrinní orbitopatie, pretibiální myxedém, tyoidální akropachie)<sup>139</sup> typický pro GB hyperfunkci štítnice zde většinou chybí.

AIT se často vyskytuje izolovaně, v menším počtu případů jsou přítomna i další autoimunitní onemocnění, někdy jako polyglandulární autoimunitní syndrom (PAS) většinou 2. typu. Kombinovaná postižení jsou sestupně podle frekvence: AITD s diabetem 1. typu ve 41%, AITD s Addisonovou nemocí v 15%, (diabetes 1. typu s vitiligem v 10%), AITD s vitiligem v 10 %, AITD s diabetem 1. typu a perniciozní anemií v 5 %, (hypogonadismus s alopecií v 5 % a diabetes 1. typu s Addisonovou nemocí v 3 %) <sup>140</sup>. Po ostatních postiženích je třeba aktivně pátrat u pacientů, u kterých se v rodině vyskytují i další autoimunitní onemocnění, dále u Addisonovy choroby a u diabetu 1. typu. U AIT není obecně screening doporučován, přistupuje se k němu při kombinaci AIT s dalšími autoimunitními onemocněními. Vhodný interval kontrol je 2-3 roky, sledujeme jak protilátky, tak možné funkční postižení orgánů <sup>140</sup>.

### 3.1.4 Diagnostika

Kritéria pro diagnózu AIT nejsou jednoznačně určena. Můžeme k ní dospět na základě nálezu snížené funkce štítnice a pozitivních autoprotilátek a/nebo typického nálezu na sonografii, nebo při nálezu pozitivivity autoprotilátek a typického sonografického nálezu i při normálních hladinách autoprotilátek a normální funkci štítné žlázy. Nepřítomnost sonograficky patrných změn struktury štítné žlázy je výjimečná. Punkční ověření diagnózy se téměř neužívá, stačí uvedený klinický nález. Od devadesátých let minulého století stoupá počet diagnostikovaných s AIT bez klinicky závažnějších projevů – dříve by byli diagnostikováni jen pro nález hmatné strumy nebo pro klinicky vyjádřenou hypotyreózu. Dostupnost a častější vyšetřování tyreoidálních hormonů, stanovování protilátek v ambulancích zejména alergologů, sonografické vyšetřování karotid a současně i štítné žlázy, vyšetřování pacientů s autoimunitními onemocněními a vyšetřování gravidních znamená zvýšený počet diagnostikovaných pacientů s AIT.

### 3.1.5 Terapie

Terapie AIT není kauzální, léčíme jen hormonální deficit. Terapie tyroxinem se zahajuje vždy při nálezů hypotyreózy. Před dosažením normálních hormonálních hladin jsou vhodné kontroly nejdříve za 2 měsíce, u kompenzovaných stabilních pacientů postačí kontroly za 1 rok. TSH je vhodné udržovat v rozmezí spodní poloviny normy, (0.4-2.5 mU/l). Je-li přítomna subklinická hypotyreóza, doporučuje se terapie většinou při TSH > 10  $\mu$ U/ml, efekt terapie mírnější subklinické hypotyreózy nebyl prokázán<sup>141 142</sup>. O terapeutickém pokusu s tyroxinem lze nicméně uvažovat u pacientů s TSH menším než 10 a věku do 65-70 let s některými symptomy hypotyreózy – po dosažení normální hladiny TSH lze u nich za 3-4 měsíce vyhodnotit, zda došlo k zlepšení obtíží, a v opačném případě léčbu přerušit<sup>143</sup>.

*Léčba ve stáří:* S věkem dochází v obecné populaci k postupnému nárůstu TSH. Byla popsána genetická predispozice k vyšším hladinám TSH spojená s výjimečnou dlouhověkostí. Podle dalších studií se ale u zdravých stoletých vyskytovaly nízké hladiny TSH a fT3, pravděpodobně jako centrálně podmíněné adaptační snížení funkce štítné žlázy. I když jsou některé výsledky rozporuplné a chybí dostatek kontrolovaných studií, zdá se, že je vhodné zahájit terapii u osob s TSH vyšším než 10 mU/l, s pozitivními autoprotilátkami a/nebo symptomy hypotyreózy<sup>144</sup> a u pacientů s hypotyreózou. Léčbu je třeba zahajovat opatrně a pomalu, nízkými dávkami tyroxinu a pečlivě monitorovat. Vhodné je udržovat funkci v rozmezí spodní poloviny normálních hodnot. U pacientů nad 80-85 let s TSH  $\leq$ 10 mU/l se doporučuje pouze sledování.

*Léčba u dětí:* U dětí zahajujeme léčbu vždy při přítomnosti hypotyreózy. U AIT se subklinickou hypotyreózou s TSH 5-10 mU/l se léčba zvažuje při přítomnosti strumy a při postupném nárůstu hodnot anti TPO a TSH. U této skupiny dětí byl pozorován příznivý vliv léčby na zvýšení růstové rychlosti, vliv na neuropsychické funkce naopak nebyl dokumentován. Terapie není zdůvodněna u dětí s TSH 5-10 mU/l, normálním nálezem na štítné žláze a s negativními protilátkami<sup>145</sup>. U více jak 70% takových dětí dochází časem ke spontánní normalizaci hodnot, u většiny zbývajících nález přetrvává. Ke zhoršení dochází zřídka<sup>143</sup>.

*Léčba v graviditě:* V období těhotenství je do 12. - 16. týdne vývoj plodu závislý na dodávce tyroxinu od matky. Z tohoto důvodu je nutno většinou zvýšit dávku tyroxinu nebo de novo zahájit terapii. Dostatečná saturace tyroxinem je významná zejména pro vývoj mozkové kůry, proto dochází i fyziologicky k stimulaci tvorby tyroxinu u matky mezi 11. - 14. týdnem prostřednictvím choriového gonadotropinu (HCG), který je ve vysoké koncentraci stimulem tvorby tyroxinu prostřednictvím receptorů pro TSH<sup>146</sup>. Při zvýšení hladin tyroxinu je pak zpětnou

vazbou suprimována tvorba TSH – k největšímu poklesu TSH dochází v prvním trimestru, kdy je koncentrace HCG nejvyšší. Během těhotenství se sice TSH zvyšuje, ale přesto zůstává jeho referenční interval po celé těhotenství nižší než pro běžnou populaci – tento jev je výraznější u vícenásobné gravidity. Koncentrace fT4 v séru se během těhotenství mírně snižuje a je ovlivněna především dostatečným množstvím jódu a týdnem těhotenství. V graviditě je ale spolehlivějším parametrem vždy TSH<sup>146</sup>.

Specifické podmínky tohoto období byly zohledněny v doporučeních pro léčbu tyreopatie v graviditě – v r. 2013 byla vytvořena vlastní česká doporučení<sup>147</sup>. Hormony štítné žlázy jsou ale nutné i pro období prekoncepční a pro oplodnění. Je prokázáno, že důsledkem snížené činnosti tyreoidy, tj. jak rozvinuté, tak subklinické hypotyreózy, se u žen vyskytují častěji potraty, předčasné porody, abrupce placenty, malá porodní váha nebo nastává častěji neonatální respirační distres. Proto je v graviditě u eutyroidních žen s pozitivitou anti TPO protilátek třeba sledovat, zda nedochází k rozvoji hypotyreózy. Vysoké hladiny anti TPO znamenají ale i u žen s normální funkcí štítnice asi trojnásobné riziko abortu a dvojnásobné riziko, že žena předčasně porodí. U těchto žen bývá i více neúspěšných pokusů o in vitro fertilizaci. Důkazy pro terapii malými dávkami tyroxinu nejsou, přesto je asi menší chybou léčbu nezahájit<sup>146</sup>.

## 3.2 Papilární karcinom

### 3.2.1 Epidemiologie a biologické vlastnosti

Karcinom štítné žlázy (TC) patří mezi časté malignity. Podle národního onkologického registru v České republice byl jeho výskyt v r. 2011 6,6/100 000 obyvatel<sup>148</sup>. Incidence TC je nejvyšší v jižní Koree, kde v r. 2010 dosáhla 52,7/100 000 obyvatel<sup>149</sup>, jedná se o nárůst z 6,3/100 000 během 11 let. Tento nárůst je patrný v téměř všech zemích<sup>150</sup>, jsou za něj nicméně odpovědné i zlepšené diagnostické možnosti, zejména sonografie.

Průměrně celosvětově narostla incidence o 67 % u žen a o 48 % u mužů během 30 let, nejvíce u žen v reprodukčním věku<sup>151 152</sup>. V jednotlivých zemích se liší nárůst dle rozsahu<sup>150</sup> a etnického původu (v USA je nejvýraznější u bílé nehispanšské populace a nejmenší u Asiatů a aljašských Indiánů)<sup>153</sup>. Mezi TC řadíme karcinom papilární, folikulární, medulární, anaplastický a metastázy extratyreoidálních karcinomů – viz kapitola 2.1. Nejčastější typ rakoviny štítné žlázy představuje papilární typ (PTC), tvoří 60 – 85 % všech maligních novotvarů štítnice. Z jednotlivých subtypů TC má největší podíl na zvýšení incidence PTC a jen málo ostatní typy karcinomů<sup>35</sup>. Vyšší výskyt klinicky manifestního PTC je u žen (2 – 3: 1), náhodně nalezený

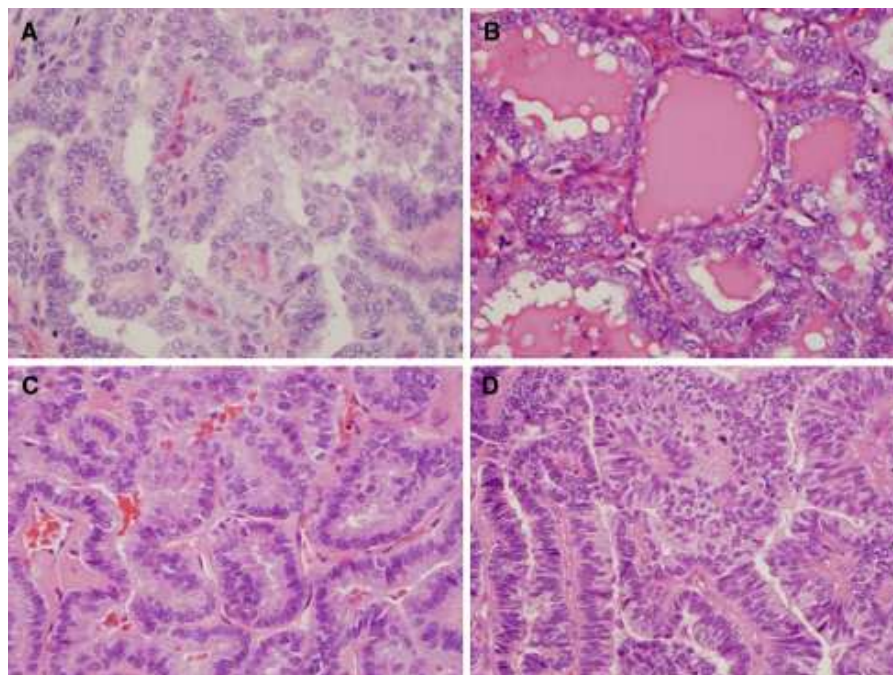
papilární mikrokarcinom je ale častější u mužů<sup>154</sup>. Incidence PTC stoupá v populaci se suplementací jodového deficitu na rozdíl od výskytu folikulárního a anaplastického karcinomu<sup>155</sup>. (Další rizikové faktory pro vznik PTC včetně molekulární genetiky byly probrány v kapitole 2.2.)

Až v 40 % se PTC vyskytuje současně s hyperplastickými uzly či folikulárními adenomy, mezi výskytem těchto afekcí ale nebyl nalezen příčinný vztah<sup>156</sup>.

Papilární mikrokarcinom štítné žlázy se jako náhodný nález objevuje v pitevním materiálu ve 2 – 35,6 %<sup>46,157</sup>, ve strumách resekovaných pro benigní afekci v 5,7 – 35 %<sup>154,158,159</sup>. Přestože může vzácně metastázovat, je náhodně nalezený mikrokarcinom považován za klinicky nevýznamný.

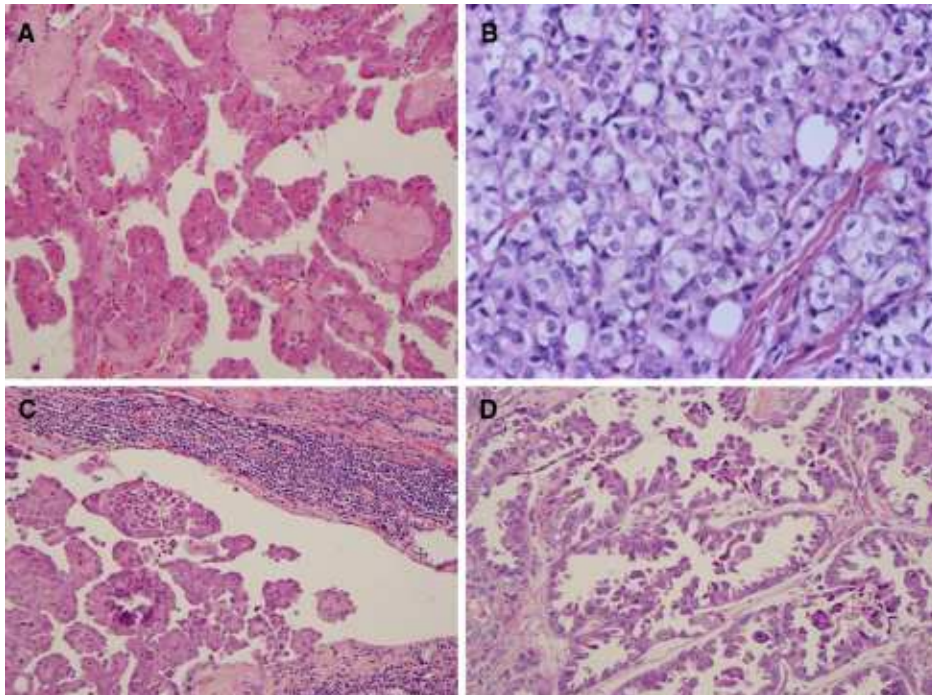
Mezi nejčastější subtypy PTC patří konvenční forma PTC, PTC z vysokých buněk a folikulární varianta PTC, která dříve byla počítána mezi papilární karcinomy. Je častěji multicentrická, ale má méně často další agresivní rysy (extratyreoidální šíření, metastázy do uzlin). Její dlouhodobá rizika jsou ale stejná jako u klasické varianty PTC<sup>160</sup>. Opouzdřená folikulární forma má většinou indolentní průběh. Méně obvyklé varianty zahrnují onkocytární a sloupcovité buňky a dále difusní sklerosující a solidní variantu. PTC často zakládá metastázy v druhostranném laloku štítnice, může se šířit i přes pouzdro štítnice. Metastazuje až v 30 % do krčních lymfatických uzlin<sup>156,161</sup>, někdy i kontralaterálně. U dětí se poměrně často vyskytují plicní metastázy.

**Obrázek 6: Typy papilárního karcinomu**



Podle<sup>162</sup>

**A** Konvenční forma PTC **B** Folikulární varianta PTC  
**C** PTC z vysokých buněk **D** Sloupcovité buňky



Podle <sup>162</sup>

**A** Onkocytární buňky PTC **B** Solidní varianta  
**C** Difusní sklerosující varianta **D** Cvočkovité buňky

### 3.2.2 Prognóza a terapie

PTC má velmi dobrou kurabilitu, míra přežití za 25 let od diagnózy je vyšší než 95 %<sup>163</sup>. Určité histologické subtypy mají prognózu horší (PTC z vysokých buněk, difusní sklerosující varianta a sloupcovitá varianta). 14 leté přežití bylo 82 % u PTC bez metastáz do uzlin a 79 % u pacientů s metastázami. Podle jiné studie lymfatické metastázy snižovaly přežití jen u PTC u pacientů nad 45 let<sup>164</sup>. Také riziko lokální recidivy je vyšší u pacientů s lymfatickými metastázami, zvláště v případě mnohočetných ložisek, a/nebo extrakapsulárního šíření<sup>165</sup>. Prognózu ovlivňuje i velikost nádoru, vzdálené metastázy a mužské pohlaví<sup>166</sup>. U PTC klesá míra pozdních recidiv s časem, ale u některých pacientů přetrvává choroba řadu let a je možné riziko pozdní rekurence, proto je třeba doživotní a pravidelné sledování pacienta. Operovat by měl pouze zkušený chirurg provádějící desítky operací ročně, jen tak je zajištěna kvalita výkonu a minimální množství peroperačních komplikací. Provádí se totální tyreoidektomie (TTE)<sup>167</sup>, při pozitivním histologickém nálezu při lobektomii pak operace ve dvou dobách. Chirurgická rizika totalizace výkonu jsou stejná jako u TTE<sup>167</sup>. U náhodně nalezených mikrokarcinomů

při lobektomii by se nicméně měla možnost totalizace výkonu probrat s pacientem – včetně možného rizika operační morbidit. Odstranění lymfatických uzlin formou blokových disekcí se provádí jen při suspektním preoperačním nebo operačním nálezu. Vzhledem k tomu, že po většině deklarovaných TTE zůstává malé množství tkáně štítné žlázy, je nutné odstranit i nádorová mikroložiska. Terapie radiojódem  $^{131}\text{I}$  tyto drobné zbytky zničí, zároveň se při scintigrafickém vyšetření odhalí možné metastázy. Léčba radiojódem prokazatelně snižuje mortalitu a riziko recidiv<sup>168,169</sup>, zároveň umožňuje sledování případné rekurence onemocnění měření hladin Tg. U pacientů s tumorem menším než 1,5 cm, bez známek dalšího šíření nebyly zjištěny rozdíly v úrovni recidiv a mortality u pacientů oproti pacientům bez léčby radiojódem<sup>168,170</sup>,  $^{131}\text{I}$  se tedy u takto malých karcinomů neuvžívá, pakliže se nádor nešíří mimo žlázu a nevznikl v důsledku lokálního ozáření. Radioablace je ale vhodná u pacientů s agresivnějšími histologickými obrazy<sup>171</sup>.

V přípravě pacientů na terapii  $^{131}\text{I}$  se užití rekombinantního TSH (rhTSH) ukázalo stejně efektivní jako navozená hypotyreóza<sup>172</sup>, stejné bylo i krátkodobé riziko rekurence<sup>173</sup>. Výhoda lepší kvality života při užití rhTSH je ovšem vyvážena zatím vysokou cenou, která znemožňuje plošné využití. U pacientů s metastázami se vzhledem k nedostatečným údajům příprava rhTSH nedoporučuje jako paušální přístup – užití rhTSH nebrání a možná i zvyšuje velikost metastatických loží<sup>174</sup>.

Při terapii  $^{131}\text{I}$  se používají fixní nebo kalkulované dávky. Srovnání výsledků těchto metod je obtížné<sup>175</sup>, zdá se, že fixní dávka může překročit tkáňovou toleranci u pacientů nad 70 let<sup>176</sup>. V České republice se individuální množství aplikované aktivity radiojódu zjišťuje většinou podle akumulace, s přihlédnutím k nálezům ze sonografického vyšetření a měření efektivního poločasu, před podáním je třeba na 3 – 4 týdny vyloučit stravu a léky s nadměrným množstvím jodu. Zevní radioterapie je indikována výjimečně v případě paliativní léčby lokálně pokročilého neresekabilního nádoru<sup>177</sup>, chemoterapie se rutinně neuvžívá. (doxorubicin může být užit jako senzitizer před radioterapií<sup>178</sup>). V posledních 7 letech byly zkoušeny a následně částečně uvedeny do klinické praxe inhibitory tyrozinkinázy, s antiangiogenním efektem (axitinib, motesanib, sorafenib, sunitinib), které jsou nadějně, ale mají mnohočetné nežádoucí účinky. Jsou zatím vyhrazeny pro pacienty nereagující na jinou léčbu, s často s nediferencovanými karcinomy, převážně s progresivním metastatickým postižením a s mutacemi BRAF/Ras. U sorafenibu byl částečný efekt popsán u 23 % pacientů, stabilní stav nemoci u 53 % pacientů<sup>179</sup>.

## 4 CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

V první se snažíme zjistit, zda by zavedení nové klasifikace cytologií štítné žlázy The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC), doporučené v r. 2011 také Českou patologickou společností, změnilo diagnostiku a léčbu tyreoidálních uzlů ve srovnání s hodnocením zavedeném na endokrinologické ambulanci IV. interní kliniky, ale i na jiných pracovištích, ve kterém se u pacientů s neurčitými či podezřelými cytologickými nálezy postupuje podle klinických nálezů a doporučení cytopatologa.

Práce zjišťuje, jak se v uvedeném souboru lišilo zastoupení jednotlivých cytologických kategorií a výskyt maligních nálezů od výsledků popisovaných v jiných studiích a zda požadavek opakované biopsie u nejasného výsledku cytologie přinesl snížení počtu operací. U nejasných výsledků nálezy subklasifikujeme a zkoumáme maligní potenciál jednotlivých subkategorií. Dále práce ověřuje, zda doporučení operace patologem v rámci původního systému hodnocení přineslo vyšší procento maligních nálezů .

Prvním cílem práce bylo zjistit, zda by zavedení nové klasifikace TBSRTC ovlivnilo další postup diagnostiky a léčby tyreoidálních uzlů na pracovišti FNHK ve srovnání s původním systémem.

Jednotlivé dílčí kroky byly tyto:

- 1) Reklasifikovat výsledky FNAC podle nové klasifikace TBSRTC. Soubor cytologií zahrnoval výsledky jen těch pacientů, kteří absolvovali FNAC a následně podstoupili tyreoidektomii;
- 2) V rámci reklasifikovaného souboru pak zjistit zastoupení jednotlivých kategorií TBSRTC a riziko malignity pro každou kategorii. Ozřejmit, jak naše výsledky korelují s publikovanými daty;
- 3) U kategorie AUS/FLUS porovnat, zda u případů, kde patolog doporučil operaci, je vyšší procento malignit;
- 4) Subklasifikovat cytologicky kategorii AUS/FLUS a porovnat výskyt malignit v jednotlivých subkategoriích;
- 5) U stejné kategorie pacientů objasnit, zda a jak se lišily výsledky jejich pooperační histologie v závislosti na výsledku opakované FNAC a zda se proti původní klasifikaci změnil počet pacientů, kteří podstoupili operaci.



Dalším cílem práce bylo zjistit vztah mezi přítomností AIT (klinicky diagnostikovanou) a DTC.

Dílčí úkoly byly tyto:

- 1) Porovnat výsledky nálezů FNAC uzlů mezi pacienty s AIT a pacienty bez AIT;
- 2) Zjistit, jaké byly výsledky histologických nálezů u operovaných pacientů s AIT v porovnání s pacienty bez AIT;
- 3) Ozřejmit, zda existují rozdíly mezi rizikem malignity u pacientů s nižším TSH v porovnání s pacienty normálním TSH u pacientů s AIT a bez AIT;
- 4) Ukázat, zda lze prokázat závislost mezi přítomností protilátek anti TPO a výsledky pooperační histologie.

## 5 SOUBOR NEMOCNÝCH, STATISTICKÁ ANALÝZA

Zdrojem dat byl soubor cytologických nálezů z biopsií štítné žlázy odebraných pacientům na endokrinologické ambulanci IV. interní kliniky FNHK, kteří pak následně postoupili tyreoidektomii.

U všech cytologických nálezů byl tedy k dispozici i histologický korelát. Biopsie byly provedeny 4 endokrinology, pod kontrolou ultrazvuku. Odběr byl uskutečněn vějířovitou aspirací z uzlu minimálně 3 aspiracemi z různých směrů.

Z každého odběru bylo ihned zhotoveno 2 – 10 nátěrů. Sklíčka byla po zaschnutí na vzduchu odeslána do cytologické laboratoře, kde byla obarvena Giemsovou metodou. Hodnocení provádělo 5 cytopatologů.

První část studie zahrnovala vzorky odebrané mezi dubnem r. 1998 a lednem r. 2012, celkem se jednalo o 1310 výsledků FNAC, poměr žen a mužů byl 6:1. Procentuální zastoupení pacientů dle věkových kategorií ukazuje tabulka č.4. Nejvíce zastoupena u obou pohlaví byla věková skupina mezi 50 – 60 lety.

**Tabulka 4: Věkové složení pacientů**

	Věk	do 20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	Nad 80	Celkem
Muži		3	9	15	28	50	45	32	3	185
Ženy		27	81	134	231	272	226	130	24	1125

U cytologických nálezů byla použita klasifikace zařazující výsledky do 5 kategorií:

- 1) nález nediagnosticský,
- 2) nález benigní,
- 3) podezřelý / neurčitý nález,
- 4) podezření na malignitu a malignita.

V naší studii jsme znovu prošli jednotlivé cytologické nálezy a zařadili je retrospektivně podle kategorií TBSRTC. V nejasných případech cytologické nálezy znovu prohlédl patolog a rozhodl, do jaké kategorie TBSRTC by měl být výsledek zařazen. Reklasifikace byla prováděna bez znalosti výsledků histologického nálezu. Jestliže bylo z jednoho uzlu provedeno více biopsií s různým výsledkem, započítali jsme tu poslední. Vzhledem k tomu, že je téměř nemožné identifikovat mikrokarcinomy (pod 10 mm) s pomocí aspirační cytologie (zde tyto novotvary byly

nalezeny náhodou u pacientů operovaných z jiných důvodů) a vzhledem k tomu, že tyto tumory mají zanedbatelný maligní potenciál, byly mikrokarcinomy zahrnuty mezi benigní léze.

Kromě frekvence karcinomů jsme také počítali frekvenci „neoplázií,, jako součet frekvence folikulárních adenomů a karcinomů. K zjištění statistické významnosti pozorovaných rozdílů byl použit chí kvadrát test.

U další části studie, v rámci zjišťování vztahu mezi AIT a PTC, byl soubor rozšířen na 6411 FNAC z uzlů štítnice uskutečněných u 5314 pacientů, protože jsme hodnotili nejen uzly histologicky ověřené, ale také výsledky cytologického vyšetření. Spočítána byla distribuce podle pohlaví (14.1% mužů a 85.9% žen). Vyšetření se uskutečnila v delším časovém intervalu, mezi zářím 1991 a červnem 2014.

AIT jsme určili podle přítomnosti aspoň 2 ze 3 kritérií:

- pozitivní tyreoidální protilátky,
- typický sonografický nález,
- TSH vyšší než normální hodnoty.

U cytologických nálezů byla použita klasifikace zařazující výsledky do 3 kategorií: Nález nedostatečný, nález benigní a nález zahrnující: malignitu, podezření na malignitu a nejasný nález nevylučující malignitu.

Aspiráty nedostatečné pro hodnocení byly vyloučeny z dalšího hodnocení. Takto klasifikovány byly nátěry s méně než 10 skupinami buněk a/nebo méně než 10 buňkami ve skupině. Nodózní struma s regresivními změnami nebo bez nich, granulomatózní (de Quervainova) tyreoiditis a chronický lymfocytární zánět různé intenzity popsány jako fokální lymfocytární tyreoiditis nebo AIT byly zahrnuty mezi benigní nálezy.

Kategorie maligní/suspektní zahrnovala folikulární neoplázie, PTC, anaplastický karcinom, medulární karcinom, lymfom a metastatické tumory. Tyto případy byly diagnostikovány buď jako jednoznačně maligní nebo s různými stupni podezření na maligní nález. Nálezy s nejasným cytologickým výsledkem, který nemůže vyloučit malignitu, byly do této kategorie také zahrnuty.

Histopatologické vyšetření bylo uskutečněno po operaci (hemityreoidektomie nebo totální tyreoidektomie). Výsledky histologie byly klasifikovány jako benigní, (koloidní nodulární struma, folikulární adenom nebo AIT) nebo maligní (folikulární karcinom, papilární karcinom, anaplastický karcinom, medulární karcinom, lymfom nebo metastatické tumory).

Mikrokarcinomy byly rovněž zahrnuty mezi benigní léze – viz výše.

823 pacientů podstoupilo FNAC opakovaně. V případě, že jeden z výsledků byl klasifikován jako podezřelý nebo maligní, byl pacient klasifikován jako pozitivní.

Hladiny TSH a protilátky anti TPO a anti TgI byly měřeny při FNAB pomocí komerčních testů.

TSH byl označen jako nízký při TSH nižším než 0,4 mIU/l a normální při vyšších hodnotách.

Byl spočítán poměr šancí pro přítomnost PTC při současném nálezu AIT, pozitivitě anti TgI a anti TPO a nízkém TSH. 95 % intervaly spolehlivosti byly určeny s využitím online biostatického softwaru (<http://statpages.org/ctab2x2.html>).

Pro výpočty jsme použili Fisherův exaktní test a Chí kvadrát test. Za statisticky významnou jsme považovali oboustrannou p hodnotu testu  $\leq 0.05$ .

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Univerity Karlovy v Hradci Králové.

## 6 VLASTNÍ VÝSLEDKY

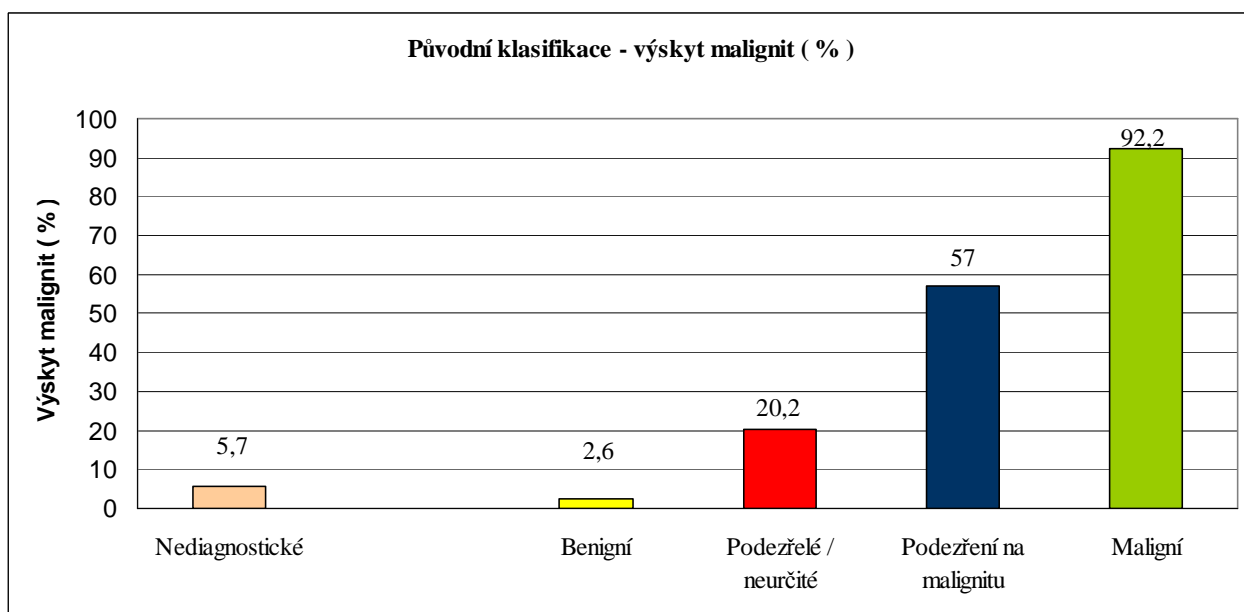
### 6.1 První část studie: Výsledky retrospektivní klasifikace aspirační cytologie uzlů štítné žlázy a jejich korelace s definitivním histologickým nálezem. Posouzení Bethesda klasifikace ve vztahu k zlepšení přesnosti diagnostiky

Tabulka ukazuje výsledky původní klasifikace převedené do kategorie TBSRTC s udáním výskytu malignit pro všechny kategorie. V posledním sloupci tabulky je uveden předpokládaný výskyt malignity pro jednotlivé kategorie TBSRTC<sup>99</sup>

**Tabulka 5: Výsledky původní klasifikace převedené do kategorií TBSRTC**

Původní klasifikace	Výskyt malignit (%)	Výskyt neoplázií (%) (neoplázie = folikulární adenomy + folikulární karcinomy)	TBSRTC kategorie	TBSRTC předpokládaný výskyt malignit (%)
Nediagnostické	5,7	11,3	I	1 – 4
Benigní	2,6	5,6	II	0 – 3
Podezřelé / neurčité	20,2	47,7	III IV	5 – 15 15 – 30
Podezření na malignitu	57	64,5	V	60 – 75
Maligní	92,2	94,2	VI	97 – 99

**Obrázek 7: Výskyt malignit (%) v kategoriích podle původní klasifikace**



Pozitivní prediktivní hodnoty pro výskyt malignit a neoplázií (%) v kategoriích TBSRTC jsou shrnuty v tabulce č. 6.

**Tabulka 6: Výskyt malignit a neoplasií v kategoriích TBSRTC**

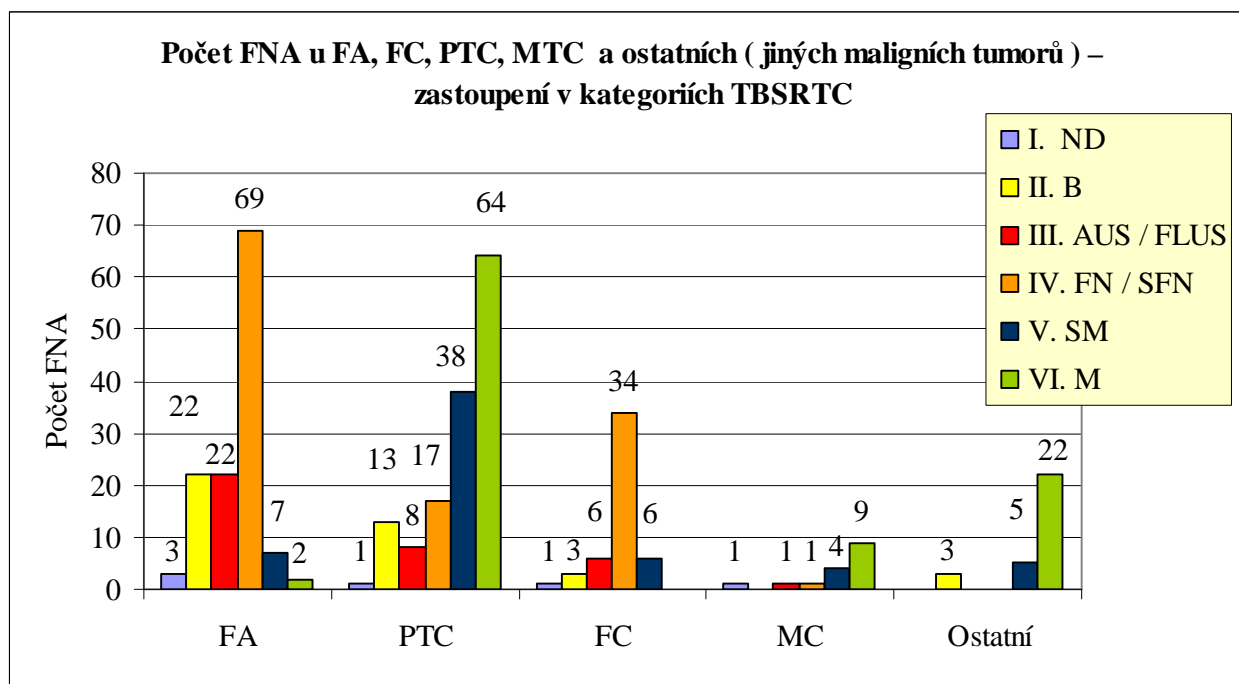
Kategorie TBSRTC	FNA počet (%)	NN	FA	PTC	FC	MC	Ostatní	Malignity (%)	Neoplázie (%)
I. ND	53 (4,0)	47	3	1	1	1	0	5,7	11,3
II. B	730 (55,7)	689	22	13	3	0	3	2,6	5,6
III. AUS/FLUS	111 (8,4)	73	22	8	6	1	0	14,4	34,2
IV. FN/SFN	220 (16,8)	99	69	17	34	1	0	23,6	55,0
V. SM	93 (7,1)	33	7	38	6	4	5	57,0	64,5
VI. M	103 (7,8)	6	2	64	0	9	22	92,2	94,2
Celkově	1310(100)	947	125	141	50	16	30		

Vysvětlivky:

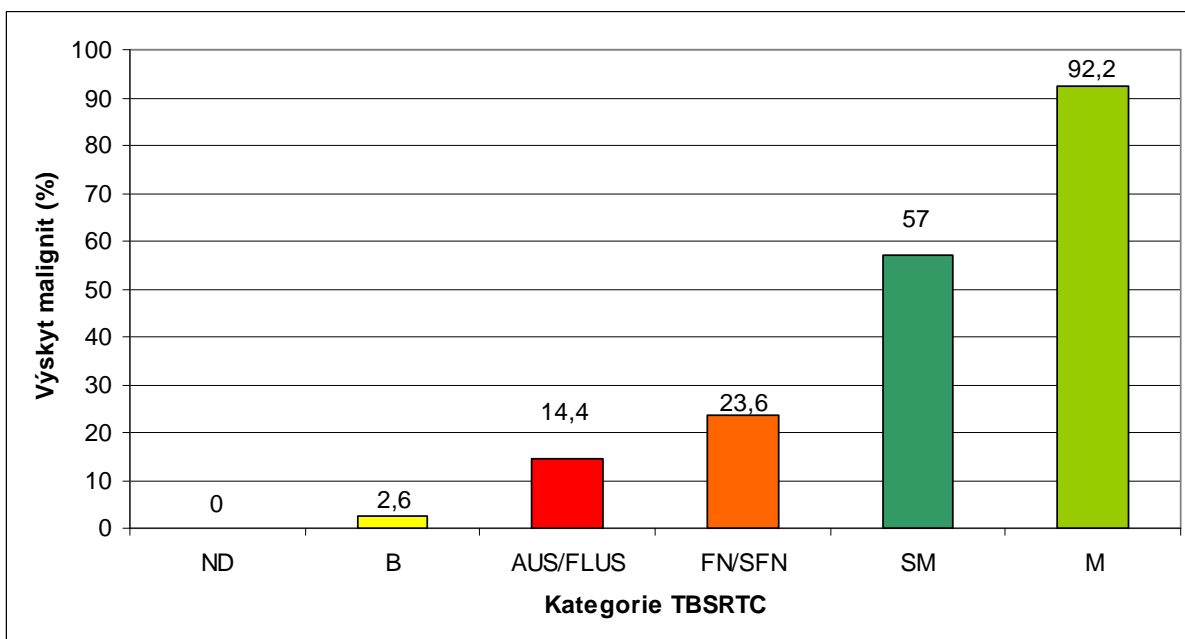
- NN: Není neoplázie;
- FA: Folikulární adenom;

- Ostatní: Lymfom (2x), metastáza Grawitzova karcinomu (1x) v kategorii B; špatně diferencovaný (3x) a metastazující (2x) tumor v kategorii SM; anaplastický tyreoidální karcinom (11x), lymfom (6x) a metastazující tumor (5x) v kategorii M.

Obrázek 8: Počet FNA u FA, FC, PTC, MTC a ostatních (jiných maligních tumorů) – zastoupení v kategoriích TBSRTC



**Obrázek 9: Výskyt malignit v kategoriích TBSRTC (%)**



Ačkoliv ve všech kategoriích došlo k predikci malignity velmi těsně ( $p < 0,001$ ), rozdíl mezi kategoriemi AUS/FLUS a FN/SFN nebyl statisticky významný ( $p = 0,069$ ).

Naopak při hodnocení výskytu neoplázií dosáhl rozdíl mezi kategoriemi AUS/FLUS a FN/SFN statistické významnosti ( $p < 0,001$ ).

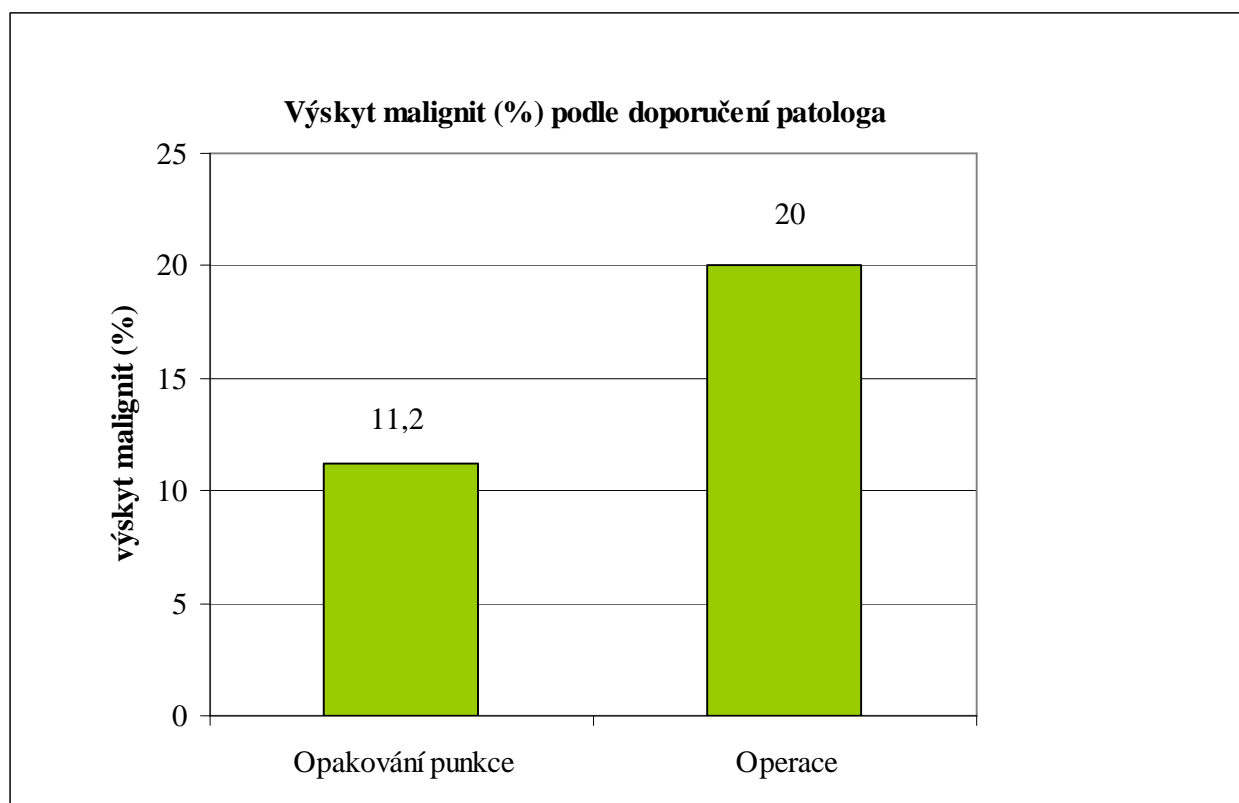
Tabulka shrnuje pozitivní prediktivní hodnoty – výskyt malignity a neoplázie (%) - u kategorie AUS /FLUS podle toho, zda cytopatolog doporučil operaci.

**Tabulka 7: Výskyt malignity a neoplázie u kategorie AUS / FLUS podle doporučení operace patologem**

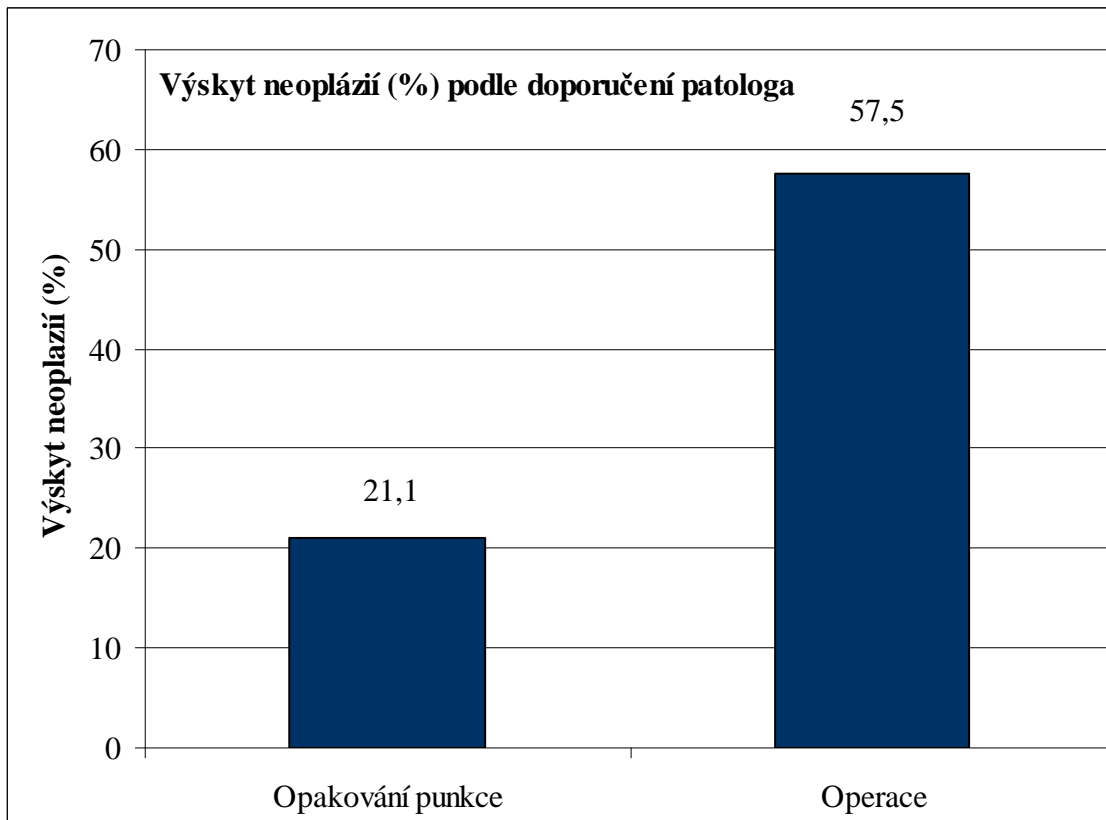
Doporučení	Počet FNA	(%)	NN	FA	PTC	FC	MC	Ostatní	Výskyt malignit (%)	Výskyt neoplázií (%)
Opakování punkce	71	64	60	7	4	4	0	0	11,2	21,1
Operace	40	21	21	15	4	3	1	0	20,0	57,5
Celkem	111	81	81	22	8	7	1	0	14,4	34,2



Obrázek 10: Výskyt malignit (%) podle doporučení patologa k opakování punkce či k operaci

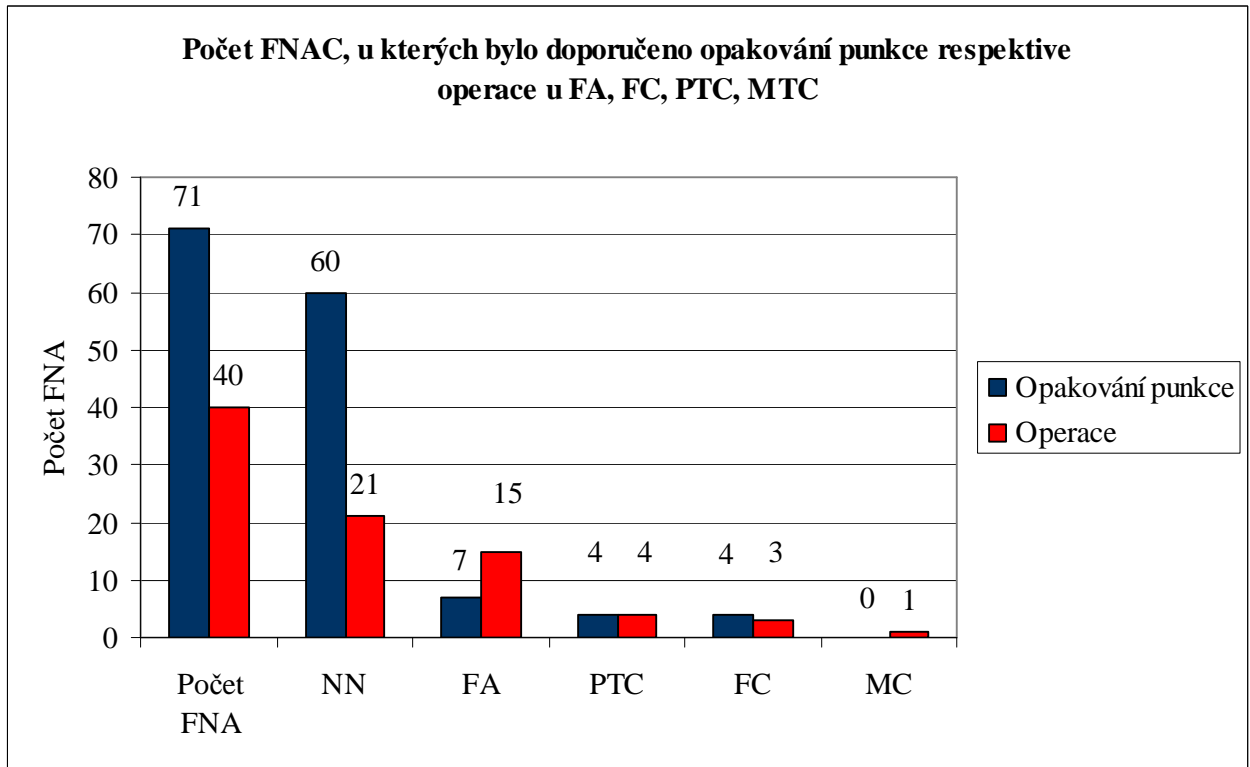


Obrázek 11: Výskyt neoplázií (%) podle doporučení patologa k opakování punkce či k operaci



V případě, že cytopatolog doporučil operaci, bylo větší riziko výskytu malignity, ale rozdíl nebyl statisticky významný ( $p = 0,329$ ). Statisticky významná byla v případě doporučení operace jen vyšší pravděpodobnost výskytu neoplázií (karcinomů a adenomů) ( $p < 0,001$ ).

**Obrázek 12: Počet FNAC, u kterých byla doporučeno opakování punkce respektive operace u FA, FC, PTC, MTC**



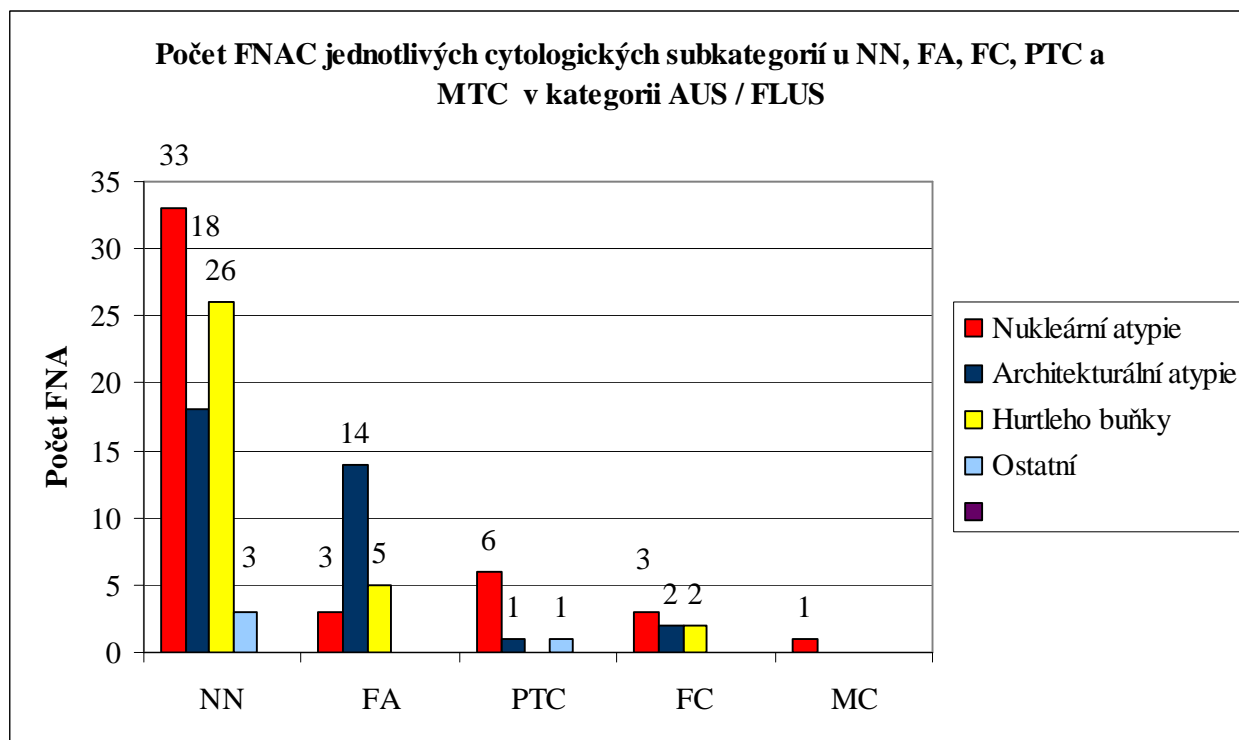
V tabulce je kategorie AUS/FLUS rozdělena do 4 skupin podle cytologických subtypů, tak jak navrhol Park<sup>211</sup> a utěchto subkategorií ukazuje výskyt malignit a neoplázií .

**Tabulka 8: Výskyt malignit a neoplázií u kategorie AUS/FLUS podle cytologických subtypů**

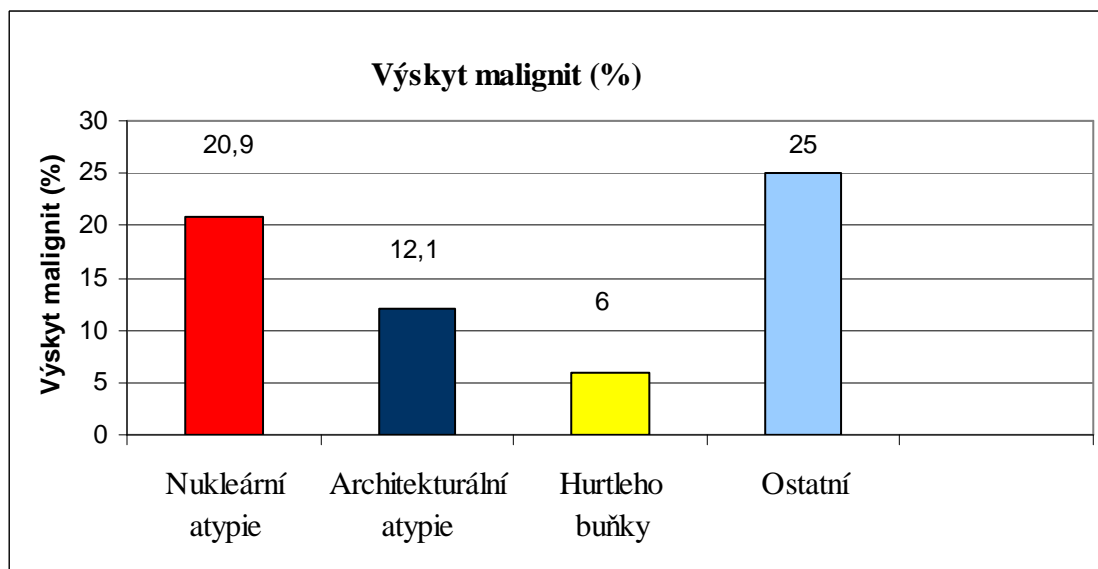
Cytologické subtypy AUS/FLUS	Počet FNA (%)	NN	FA	PTC	FC	MC	Výskyt malignit (%)	Výskyt neoplázií (%)
Nukleární atypie	43 (38,8)	33	3	6	3	1	20,9	27,9
Architekturální atypie	33 (29,7)	18	14	1	2	0	12,1	54,5
Hurtleho buňky	31 (29,7)	26	5	0	2	0	6,0	22,6
Ostatní	4 (3,6)	3	0	1	0	0	25,0	25,0
Celkem	111 (100)	80	22	8	7	1	14,4	34,2

- Nukleární atypie naznačující možnou přítomnost PTC, s eventuální přítomností dalších znaků, včetně mikrofolikulárních formací a onkocytární transformace
- Architekturální mikrofolikulární vzor;
- Hurtleho buňky bez typické lymfocytární infiltrace;
- Ostatní atypie.

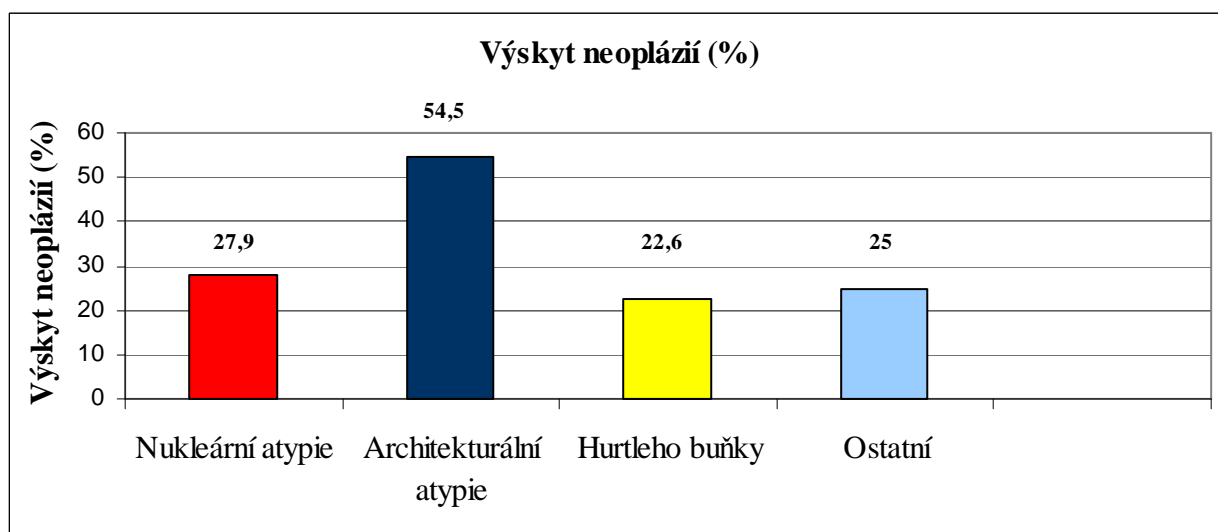
Obrázek 13: Počet FNAC jednotlivých cytologických subkategorií u NN, FA, FC, PTC a MTC v kategorii AUS/FLUS



Obrázek 14: Výskyt malignit (%) u jednotlivých cytologických subkategorií AUS/FLUS



Obrázek 15: Výskyt neoplázií (%) u jednotlivých cytologických subkategorií AUS/FLUS



Z výsledků vyplývá, že více než 1/3 výsledků spadá mezi „nukleární atypie“, kde se nachází nejvyšší výskyt malignit.

Vzhledem k malému počtu malignit (2 v „Hurtleho buňkách“ a 1 v „ostatních“) nebylo možné použít test chí kvadrát. Nejvyšší výskyt neoplasií byl mezi „architekturními atypie“ a rozdíly mezi prvními třemi subkategoriemi byly statisticky významné ( $p = 0,013$ ).

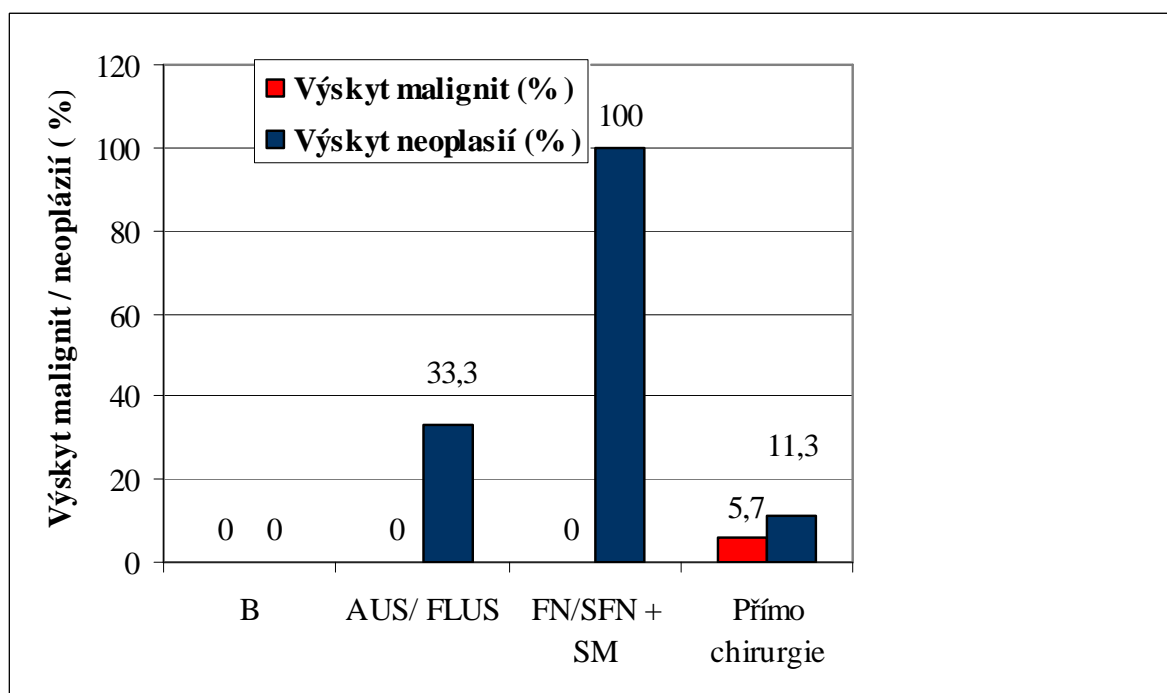
Protože při zařazení nálezu do kategorie ND nebo AUS/FLUS není běžně indikována operace, byli pacienti s tímto nálezem odesláni k operaci na základě klinických a sonografických charakteristik a jsou tedy vysoce selektovaní. Proto jsme zjišťovali, jaký byl výsledek opakované cytologie u těchto pacientů a/nebo jejich dalšího sledování. Výsledky jsou shrnuty do Tabulky 9. pro kategorii ND a do Tabulky 10. pro kategorii AUS/FLUS.

**Tabulka 9: Sledování pacientů po první nedignostické (kategorie ND) punkci**

Výsledek 2. punkce – po 1. nedignostické punkci

	Benigní	AUS/ FLUS	FN/SFN + SM	Přímo chirurgie	Celkem
Celkem	63	9	1	53	126
Operováno	2	7	1	53	63
Neoperováno	61	2	0	0	63
Maligní	0	0	0	3	3
Adenom	0	3	1	3	7
Není neoplázie	2	4	0	47	53
Výskyt malignit (%)	0	0	0	5,7	2,4
Výskyt neoplázií (%)	0	33,3	100	11,3	7,9

**Obrázek 16: Výskyt malignit a neoplasií u operovaných pacientů s 1. punkci hodnocenou jako ND. Výsledky jsou roztržiděné podle výsledku 2. punkce**



Poměrný výskyt neoplázií respektive maligních nálezů (%) podle TBSRTC kategorií a u pacientů přímo odeslaných na operaci.

Celkem 73 pacientů podstoupilo druhou biopsii po té, co výsledek první byl nedignostický. Výsledek byl benigní v 63 (86 %) případech. Jen 2 pacienti s benigním nálezem byli operováni a jejich histologie byla bez nálezu malignit a neoplázií. Většina (96 %) neoperovaných pacientů byla v průběhu více než dvou let sledována a nebyl u nich diagnostikován žádný tumor.

Dalších 53 pacientů podstoupilo po první nedignostické punkci operaci rovnou, bez opakování biopsie, vzhledem k suspektním klinickým nebo sonografickým známkám. U 3 z nich (5,7%) pak byla nalezena malignita.

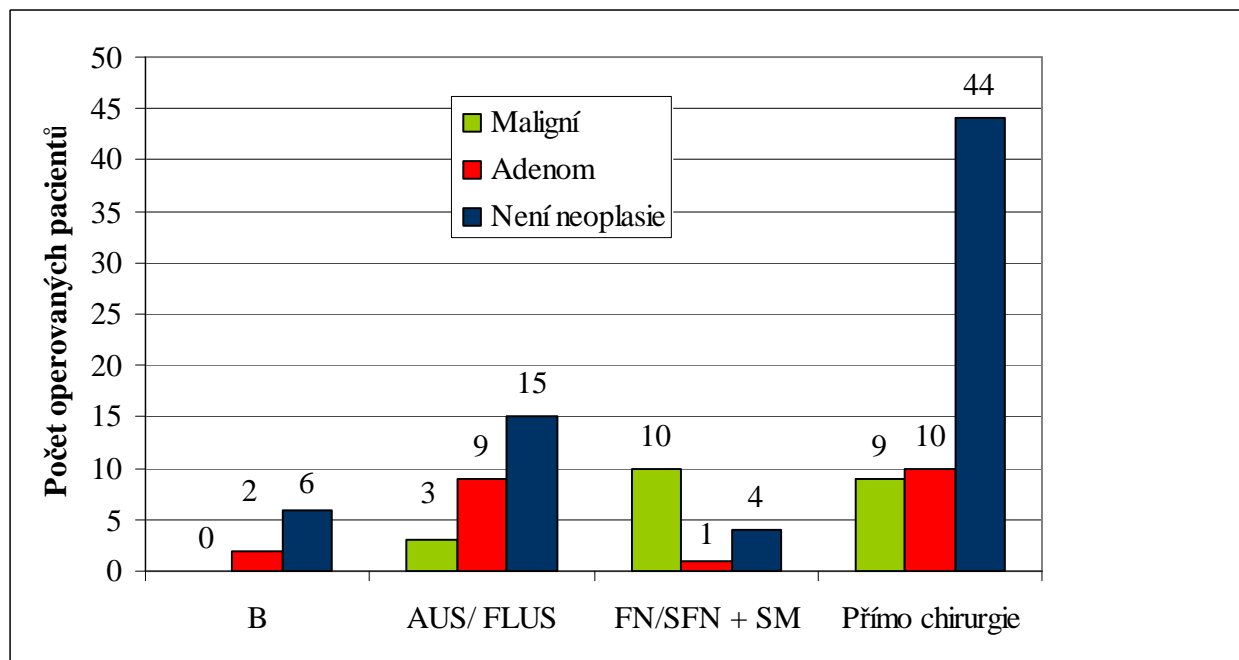
V 10 případech byla opakovaná punkce opět nedignostická, a proto byla u těchto pacientů indikována lobektomie. Celkem byl výskyt malignit ve skupině po první nedignostické punkci 2,4 % a neoplázií 7,9 %.

**Tabulka 10: Sledování pacientů po první punkci hodnocené jako AUS/FLUS**

Výsledek 2. punkce – po 1. punkci hodnocené jako AUS/FLUS					
	Benigní	AUS/ FLUS	FN/SFN + SM	Přímo chirurgie	Celkem
Celkem	49	38	15	63	165
Operováno	8	27	15	63	113
Neoperováno	41	11	0	0	52
Maligní	0	3	10	9	22
Adenom	2	9	1	10	22
Není neoplázie	6	15	4	44	69
Výskyt malignit (%)	0	7,9	66,7	14,3	13,3
Výskyt neoplázií (%)	4,1	31,6	73,3	30,2	26,7



**Obrázek 17: Histologické výsledky u operovaných pacientů, s 1. punkcí hodnocené jako AUS/FLUS, rozdělené podle výsledku 2. punkce**



Celkem 102 pacientů podstoupilo druhou biopsii po té, co výsledek první byl AUS/FLUS. 63 pacientů bylo operováno rovnou, bez opakování biopsie.

Z 49 pacientů, u kterých byl výsledek druhé punkce benigní, bylo operováno jen 8 pacientů a u žádného z nich nebyla nalezena malignita. 40 ze zbývajících 41 pacientů bylo sledováno déle než 2 roky a u žádného z nich nebyla nalezena malignita.

Více než polovina opakovaných punkcí byla suspektní, z nich 79 % podstoupilo operaci. Karcinom byl nalezen v 13 případech (u 31 % operovaných a u 24,5 % všech pacientů), 7 pacientů operaci odmítlo a 4 se ztratili ze sledování. Celkový výskyt malignit byl u opakovaných punkcí 13,3 % a 14,3 % ve skupině, která podstoupila operaci rovnou.

## **6.2 Druhá část studie: Vliv autoimunitní tyreoiditidy na frekvenci výskytu diferencovaného karcinomu štítné žlázy**

Provedeno bylo celkem 5931 FNAC u 5315 pacientů. FNAC byla opakovaně nedignostická v 305 případech, k dalšímu zkoumání zůstalo 5009 pacientů. 1660 pacientů podstoupilo tyreoidektomii.

Výsledky FNAC podle přítomnosti AIT:

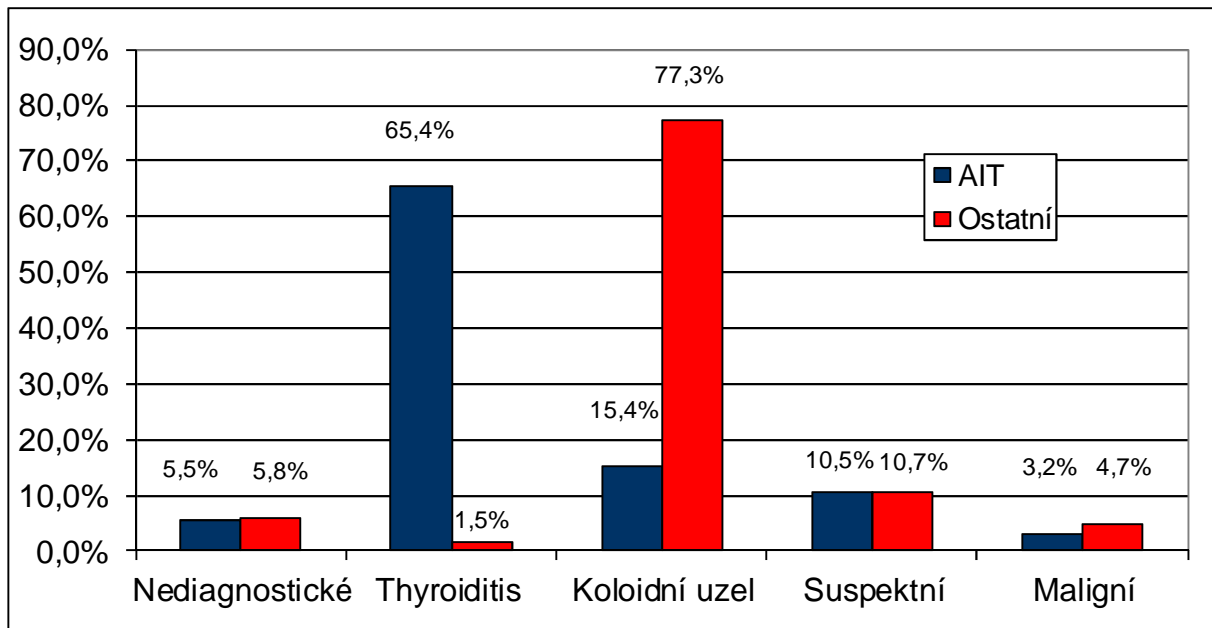
- V době biopsie mělo 601 (11,9%) pacientů s klinicky diagnostikovanou AIT sonografický nález uzlů.
- Po cytologickém vyšetření byl u nich benigní nález u 514 (85,5 %) pacientů a zahrnoval uzlovou strumu u 98 (16,3%), AIT u 413 (68,7%), a de Quervainovu tyreoiditis u 3 (0,5%). Maligní/suspektní cytologie byla nalezena u 87 z 601 (14,5%) (OR 0,86).
- U pacientů bez klinické diagnózy AIT benigní výsledky zahrnovaly koloidní uzly u 3595 (81,6%), AIT u 8 (0,2%), de Quervainovu tyreoiditis u 64 (1,45%) a ostatní nálezy (adenom příštítného tělíska, lymfatická uzlina) u 19 (0,4 %) pacientů; posledně jmenované nálezy byly vyjmuty z další analýzy. Maligní/suspektní výsledky FNAC byly přítomny u 722 z 4408 (16,3 %) pacientů (OR 0,88).
- Riziko nálezu maligní/suspektní cytologie se nelišilo mezi pacienty s klinickou diagnózou AIT ( $p = 0,23$ ) a bez klinické diagnózy AIT ( $p = 0,26$ ).

Data jsou uvedena v tabulce č. 11.

**Tabulka 11: Výsledky FNAC v závislosti na klinické diagnóze**

Cytologický nález	Klinická diagnóza		Celkem
	AIT	Ostatní	
Nediagnostické	35 (5,5%)	270 (5,8%)	305 (5,7%)
Tyreoiditis	416 (65,4%)	72 (1,5%)	488 (9,2%)
Koloidní uzel	98 (15,4%)	3614 (77,3%)	3712 (69,8%)
Suspektní	67 (10,5%)	499 (10,7%)	566 (10,7%)
Maligní	20 (3,2%)	223 (4,7%)	243 (4,6%)
Celkem	636	4678	5314

Obrázek 18: Výsledky FNAC u pacientů s AIT a u pacientů s ostatními diagnózami



### Výsledky z histologických nálezů

1660 pacientů podstoupilo operaci. Malignita byla nalezena u 26 z 88 (29,5%) pacientů s klinickou diagnózou AIT a u 288 z 1572 (18,3%) pacientů bez klinické diagnózy AIT.

Výskyt malignity byl v histologickém souboru vyšší u pacientů s klinickou diagnózou AIT (OR 1,87) než u pacientů bez klinické diagnózy AIT (OR 1,61).

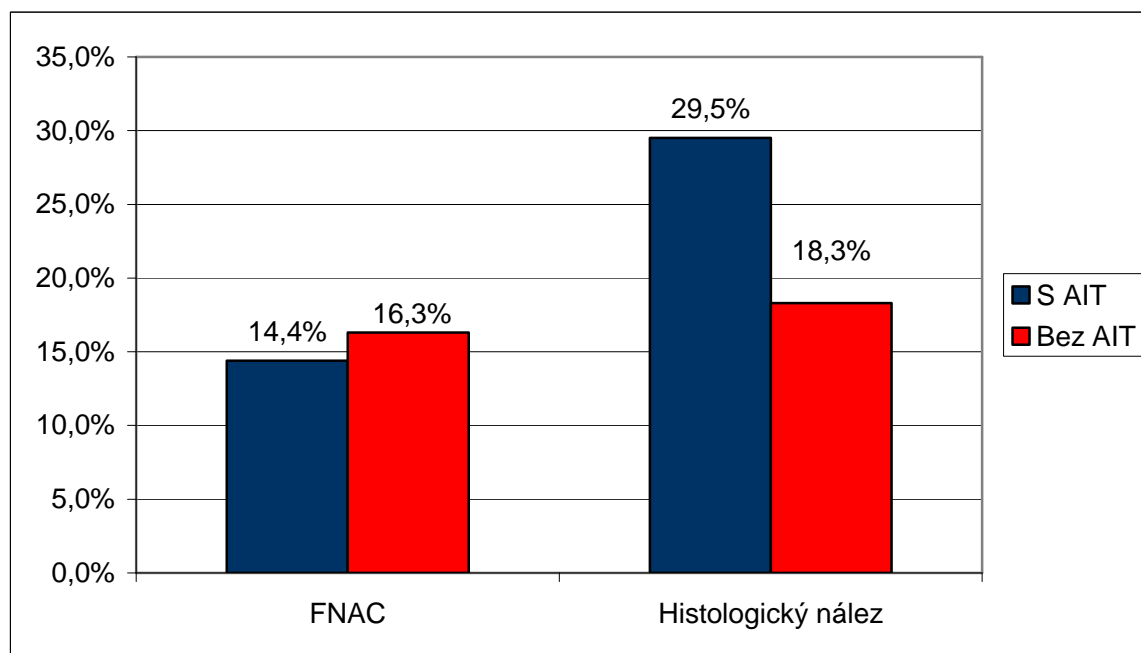
Rozdíl byl statisticky významný ( $p = 0,009$ ). Výsledky cytologických a histologických nálezů jsou shrnuty v tabulce č. 12.

V tabulce je uvedeno procento maligních nálezů, OR u klinické diagnózy AIT s 95 % intervalem spolehlivosti a hodnoty  $p$  počítané testem Chi kvadrát a Fisherovým testem.

**Tabulka 12: Počet případů s benigní a maligní/suspektní FNAC a histologií v závislosti na klinické ne / přítomnosti AIT u pacientů**

	FNAC		Histologický nález	
	s AIT	bez AIT	s AIT	bez AIT
Benigní (n)	514	3686	62	1284
Maligní / suspektní (n)	87	722	26	288
Výskyt maligních nálezů (%)	14,4	16,3	29,5	18,3
OR	0,864		1,87	
95% interval spolehlivosti	0,674–1,107		1,13–3,079	
Chí kvadrát test	0,234		0,009	
Fisherův test	0,261		0,012	

**Obrázek 19: Výskyt maligních nálezů (%) dle výsledků z FNAC a a histologie u pacientů s AIT a u pacientů s ostatními diagnózami**



## Hladiny TSH

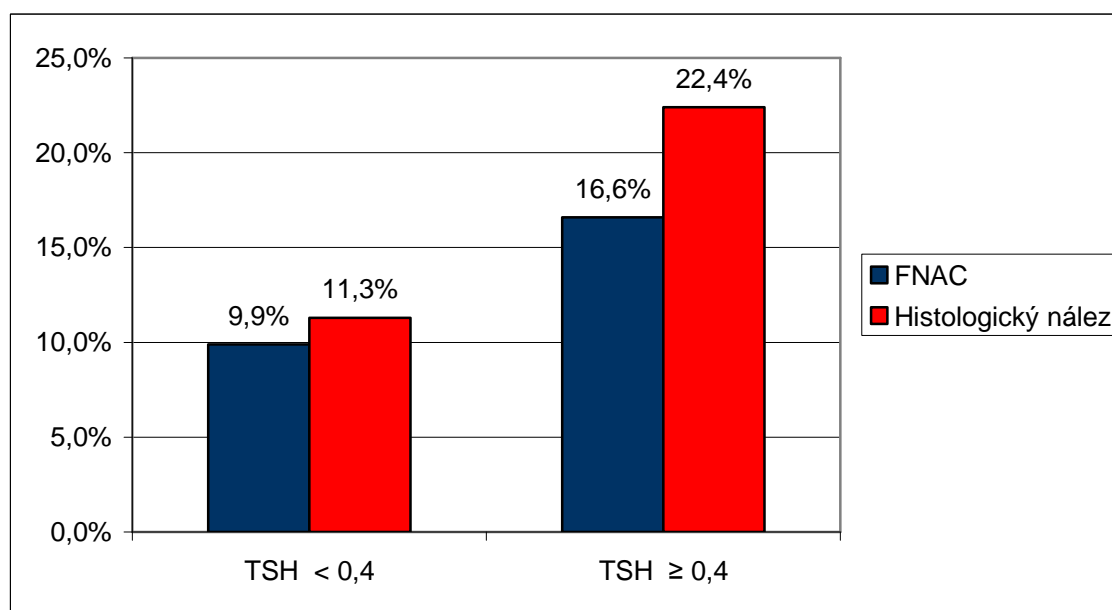
Údaje o hladinách TSH měřených v době FNAC byly dostupné u 2336 pacientů. Frekvence výskytu malignity s ohledem na výši TSH byla kalkulována u skupiny pacientů s nízkým TSH (<0,4 mIU/l) a s normálním TSH (≥0,4 mIU/l) a je zachycena v tabulce č. 13.

V tabulce je uvedeno procento maligních nálezů, OR u klinické diagnózy AIT s 95 % intervalem spolehlivosti a hodnoty p počítané testem Chi kvadrát a Fisherovým testem.

**Tabulka 13: Počet případů s benigní a maligní/suspektní FNAC a histologií v závislosti na hladině TSH**

	FNAC		Histologický nález	
	TSH < 0,4	TSH ≥ 0,4	TSH < 0,4	TSH ≥ 0,4
Benigní (n)	608	1385	173	294
Maligní /suspektní (n)	67	276	22	85
Výskyt maligních nálezů (%)	9,9	16,6	11,3	22,4
OR	0,553		0,44	
95% CI	0,124 – 0,741		0,257–0,748	
Chi kvadrát test	< 0,001		0,001	
Fisherův test	<0,001		0,001	

**Obrázek 20: Výskyt maligních nálezů (%) dle výsledků z FNAC a a histologie u pacientů s TSH < 0,4 a u pacientů s TSH ≥ 0,4**



Nízké TSH bylo asociováno s nízkou pravděpodobností maligního nálezu u cytologických vzorků (OR, 0,553, 95% CI, 0,124–0,741,  $p < 0,001$ ) i u histologických nálezů (OR, 0,440, 95% CI, 0,257–0,748,  $p = 0,001$ ).

U pacientů s klinickou diagnózou AIT bylo OR pro nízké TSH 0,8 u výsledků z cytologických i z histologických nálezů, rozdíl nedosáhl statistické významnosti.

Interpretace výsledků je obtížná vzhledem k malému počtu případů.

## Pozitivita protilátek

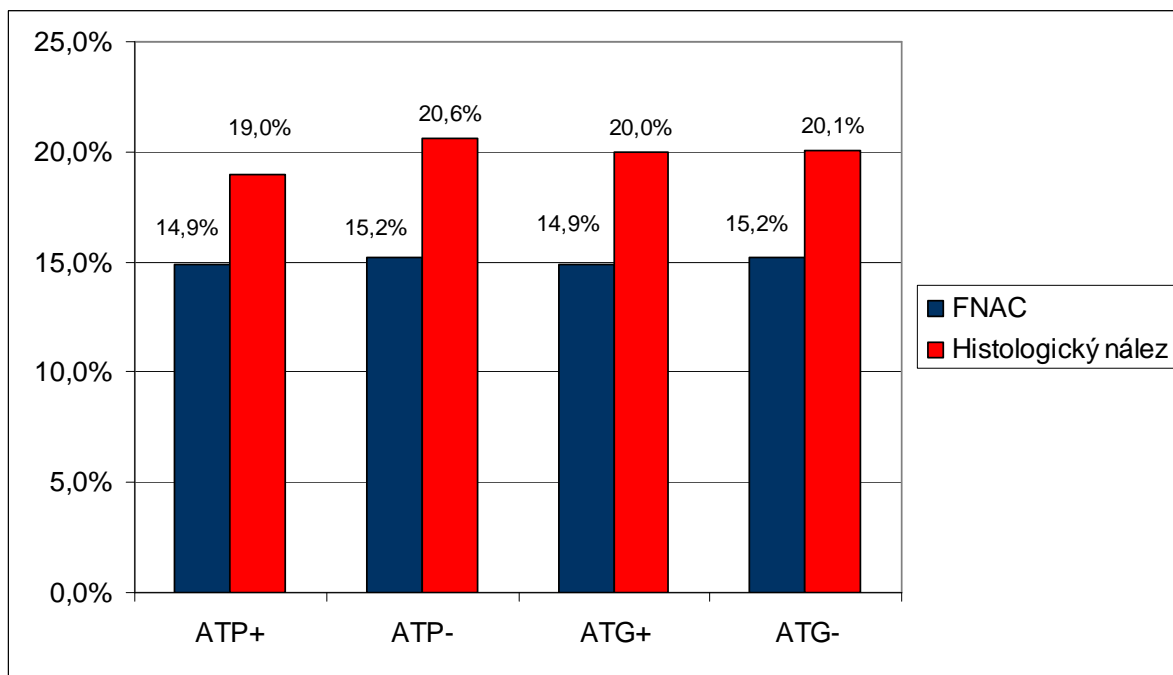
Počet případů s benigní a maligní/suspektní FNAC a histologickými nálezy v závislosti na pozitivitě anti TPO (> 50 mIU/l) a anti TgI (> 300 mIU/l) – asociace výsledků s přítomností protilátek je shrnuta v tabulce č. 14.

V tabulce je uvedeno procento maligních nálezů, OR u pozitivního výsledku protilátek s 95 % intervalem spolehlivosti a hodnoty p počítané testem Chi kvadrát a Fisherovým testem.

**Tabulka 14: Výskyt malignit u biopsických a operačních nálezů podle positivity protilátek**

	FNAC				Histologický nález			
	ATP+	ATP-	ATG+	ATG-	ATP+	ATP-	ATG+	ATG-
Benigní (n)	513	1,096	269	1,340	85	300	44	346
Maligní /suspektní. (n)	90	197	47	240	20	78	11	87
Výskyt maligních nálezů (%)	14.9	15.2	14.9	15.2	19,0	20.6	20,0	20.1
OR	0,976		1,017		0,905		0,994	
95% CI	0,738–1,129		0,718–1,438		0,504–1,613		0,463–2,094	
Chi kvadrát test	0,861		0,621		0,72		0,987	
Fisherův test	0,891		0,932		0,785		1	

**Obrázek 21: Výskyt maligních nálezů (%) dle výsledků z FNAC a a histologie u pacientů s pozitivitou / negativitou anti TPO respektive anti Tgl**



Výskyt maligních nálezů nebyl ovlivněn přítomností protilátek v žádné z výše uvedených kategorií.

## 7 DISKUZE

### 7.1 První část studie

V mnoha studiích uskutečněných v různých zemích a různých zdravotních institucích byla zjišťována incidence jednotlivých kategorií TBSRTC a současně riziko malignity pro jednotlivé kategorie. Nejčastěji byla používána retrospektivní klasifikace.

Zařazení do jednotlivých kategorií jistě není nezávislou proměnou<sup>212-214</sup> a na rozdíl od výskytu malignit v jednotlivých kategoriích nebylo v klasifikaci TBSRTC procentuálně navrženo. Výjimkou je kategorie ND, u které byl doporučeno, aby nehodnotitelné nálezy nepřevyšovaly 10 %<sup>99</sup>. Dle prací<sup>215-218</sup> se zastoupení kategorie ND pohybovalo od 1,2 do 23,6 %, B 39 – 87,5 %, FN/SFN 0,4 – 25,3 %, SM 1,4 – 19,3 % a M 2 – 17,3 %, o kategorii AUS/FLUS je pojednáno dále. V naší studii bylo zastoupení ND 4,0 %, B 55,7 %, FN/SFN % 16,8, SM 7,1 % a M 7,8 %, což je až na kategorii ND blíže středním hodnotám intervalů, v kategorii ND naše hodnoty odpovídají požadavku, že procento nehodnotitelných nálezů nemá převyšovat 10 %<sup>99</sup>.

Riziko malignity bylo v naší studii v kategorii ND vyšší, než doporučené pro danou kategorii<sup>99</sup>. Toto je nepochybně výsledek selekčního zkreslení vzniklého tím, že k operaci byly odesíláni pacienti se suspektními klinickými a/nebo sonografickými nálezy. Když byli započítáni i pacienti neoperovaní, ale nadále klinicky sledovaní (včetně sonografie a punkcí), výskyt malignit poklesnul na 2,5 %. V dalších kategoriích se v naší práci riziko malignity shodovalo s doporučeným, jen v kategorii SM a M bylo mírně nižší, 57 oproti doporučeným 60-75 a 92,2 oproti doporučeným 97-99. Důvodem mohla být skutečnost, že v praxi jsou podezřelé nálezy klasifikovány raději jako horší. Dalším důvodem může být relativně nízká frekvence malignity v celém souboru, což vypovídá o časté indikaci FNAC.

Nejvíce kontroverzí vzbudila mezi odbornou veřejností kategorie AUS/FLUS, která se nezdá být zcela dobře definována a jejíž zastoupení se liší v závislosti na zkušenosti patologa. Bylo navrženo, aby incidence této kategorie nepřesahovala 7 %<sup>99</sup>. V různých souborech ale její zastoupení kolísá od 0,7<sup>219</sup> do 28,4 %<sup>220</sup>. Průměrně se používá mnohem častěji, než bylo navrženo. Kromě toho výskyt malignit v této kategorii vykazuje také velkou variabilitu - v různých studiích od 6 do 48 %<sup>219</sup>. V našem souboru jsme do kategorie AUS/FLUS retrospektivně zařadili 8,4 % FNAC, což není příliš odlišné od očekávané incidence do 7 %<sup>99</sup>. U 111 pacientů zařazených do kategorie AUS/FLUS byl výskyt malignity 14,4 %, což je blízko horní hranici výskytu navržené Balochem<sup>99</sup>, ale v souladu s ostatními studiemi, u kterých je také častější vyšší výskyt malignity – viz tabulka 15.



**Tabulka 15: Výskyt malignit v kategorii AUS/FLUS v různých souborech**

Studie	AUS/ FLUS výskyt malignit (%)
Baloch et al. <sup>99</sup>	5-15
Layfield et al. <sup>220</sup>	28
Jo et al. <sup>221</sup>	17
Faquin and Baloch <sup>222</sup>	17
Vanderlaan et al. <sup>214</sup>	28
Ozluk et al. (Ozluk, Pehlivan et al. 2011)	36
Olson et al. <sup>223</sup>	32
Broome and Solorzano <sup>224</sup>	20
Wu et al. <sup>225</sup>	6
Nagarkatti et al. <sup>226</sup>	16
Monaco et al. <sup>227</sup>	28
Chen et al. <sup>228</sup>	19
Dincer <sup>229</sup>	6

Stejně jako u kategorie ND je zde pravděpodobné zkreslení výsledků vzhledem k tomu, že pacienti se suspektními klinickými a/nebo sonografickými nálezy byli častěji odesíláni k operaci. Nicméně, na rozdíl od kategorie ND, započítání pacientů neoperovaných, ale nadále klinicky sledovaných včetně sonografie a punkcí, nezměnilo podstatně četnost výskytu malignit. To může odrážet nízký práh pro uskutečnění operací na našem pracovišti.

Velmi důležité je zjištění, že opakovaná FNAB místo přímé operace uchránila polovinu pacientů před operací. V našem souboru nález benigní cytologie při opakované cytologii po prvním nálezu cytologie zařazené jako AUS/FLUS dosti spolehlivě vylučoval malignitu. Podle Faquina a Balocha byla po první punkci hodnocené cytologicky jako AUS/FLUS následující punkce cytologicky benigní v 58 %, v 22,7 % byla opětovně hodnocena jako AUS/FLUS, v 9,9 % jako FN/SFN a v 4,9 % jako SM nebo M. Malignita byla u operovaných pacientů ve skupině AUS/FLUS nalezena u 27 % pacientů s opakovanou punkcí, ale jen u 15 % bez opakované

punkce<sup>222</sup>, dle Wonga po první punkci hodnocené jako AUS/FLUS byl nález benigní v 86,8 % a jen v 9,9 % opětovně zařazený jako AUS/FLUS<sup>230</sup>. V dalším souboru pořadí nálezu neovlivnilo signifikantně riziko malignity, které bylo 15 %, byla – li první biopsie benigní a druhá AUS/FLUS a 9 %, bylo li tomu naopak<sup>231</sup>. V jiné práci byl po první benigní punkci nález maligního či podezřelého výsledku v 13,2 %<sup>232</sup>. Změna v cytologické diagnóze pravděpodobně ukazuje spíše rozdíl mezi odběrem z různých částí uzlu (nebo v některých případech z tkáně uzlu obklopující), než změny naznačující změnu biologické podstaty uzlu. Kdyby tomu tak bylo, bylo by možné očekávat, že u pacientů s prvním benigním a následujícím atypickým aspirátem bude riziko malignity stejné jako u pacientů s prvním atypickým a dalším benigním aspirátem. V našich, stejně tak jako v některých dalších publikovaných souborech, tomu tak ovšem není.

Někteří vědci se pokusili vyjmout heterogenní kategorii AUS/FLUS z kategorizačního systému, ale to vedlo k signifikantnímu snížení sensitivity a specificity FNAC a zvýšilo výskyt falešně pozitivních a falešně negativních výsledků<sup>233</sup>. Ostatní se pokoušeli zredukovat počet kategorií a vyvinuli systém s kategoriemi, které se nepřekrývají<sup>89,234,235</sup>. Opačným přístupem byla subklasifikace kategorie AUS/FLUS do více skupin, kdy přítomnost nukleární atypie<sup>223,236,237</sup> nebo přítomnost vyššího nukleo/cytoplasmatického poměru<sup>238</sup> byly asociovány s vyšším rizikem malignity. Jak bylo shrnuto v nedávném úvodníku<sup>239</sup>, údaje publikované od r. 2010 ukazují přesvědčivě, že cytologické atypie jsou sdruženy s rizikem malignity 55 % a více. V našem souboru byla tato podskupina asociována s výskytem malignity 21 %, naopak zastoupení adenomů bylo nejvyšší v podskupině s architekturními atypiami. V budoucnosti by tato subklasifikace mohla pomoci zvolit vybrat vzorky vhodné pro molekulárně genetické vyšetření.

U folikulárních adenomů je třeba operace, aby se histologicky potvrdila nebo vyloučila invaze nádoru do pouzdra. Proto je někdy jejich pooperační nález považován za potvrzení cytologického nálezu suspektního z folikulární neoplázie.

Z tohoto důvodu jsme počítali nejen výskyt malignit, ale i výskyt neoplázií, které představují folikulární adenomy i karcinomy. Kromě toho, že v podkategorii architekturní atypie v rámci kategorie AUS/FLUS byl vysoký počet neoplázií, byl také jejich výskyt vyšší u kategorie AUS/FLUS v případě, že cytolog doporučil histologické ověření.

Vzhledem k zmíněné značné variabilitě používání kategorie AUS/FLUS bylo doporučeno, aby si každá instituce ověřila vlastní procento malignit v této kategorii<sup>224</sup>. Při vyšším výskytu malignit v této kategorii by pak měla být zvážena nutnost opakování punkce oproti možnosti rovnou provést operaci<sup>225</sup>. Systémy hodnocení kombinující cytologické vyšetření a suspektní sonografické známky malignity při vyšetření uzlu nebo systém používající u kategorie

AUS/FLUS konsensus hodnotitelů při druhém čtení se ukázaly také jako užitečné<sup>240,241</sup>. Rozhodování musí být u každého pacienta individuální.

U kategorie FN/SFN je doporučována hemityreoidektomie, zatímco u kategorie AUS/FLUS je první volbou opakování punkce<sup>99</sup>. V naší studii byl u FN/SFN výskyt malignity 23,6 %, zatímco u kategorie AUS/FLUS to bylo 14,4 %. Rozdíl však nebyl statisticky významný.

Celkový výskyt neoplázií včetně folikulárních adenomů byl u kategorie AUS/FLUS 34,2 %, zatímco u kategorie FN/SFN 55 %, což bylo statisticky vysoce signifikantní. Byla-li doporučena patologem u kategorie AUS/FLUS operace, byl nicméně výskyt neoplázií 57,5 %, což je více, než uvedených 55 % v kategorii FN/SFN. Z tohoto pohledu by přímá hemityreoidektomie u vybraných pacientů (podle klinických známek a názoru cytopatologa), jejichž nález byl hodnocen jako AUS/FLUS, byla ospravedlnitelná.

V budoucnu tento problém snad vyřeší molekulárně genetické testování.

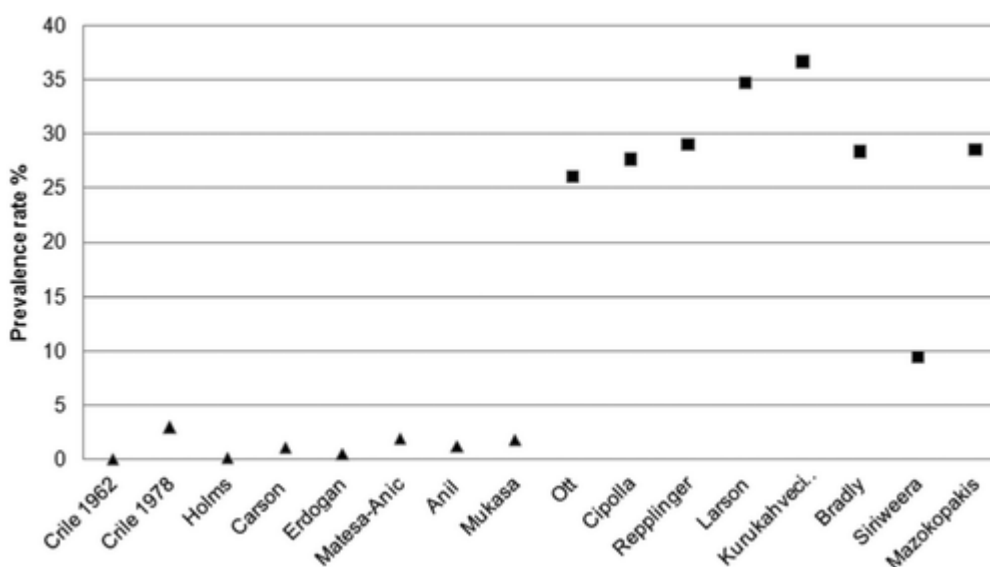
Závěrem lze říci, že v našem zdravotnickém zařízení by zavedení klasifikace cytologií štítné žlázy pomocí TBSRTC nezlepšilo diagnostickou přesnost při hodnocení malignit ve srovnání s dosavadní praxí za předpokladu, že u nejasných případů je kladen v potaz názor cytopatologa i klinická data, včetně nálezu při sonografickém vyšetření. Cytologické nálezy představují spojité spektrum od jasně benigních po nesporně maligní, jakákoliv klasifikace do kategorií je zjednodušující. V případě, že je zajištěna dokonalá spolupráce hodnotícího cytologa a klinika, který určuje další terapeutický postup, nemusí být zařazení do kategorií přínosné. Na společném setkání Evropské federace cytologických společností v Lisabonu se názory na kategorizaci lišily, problémem byl především rozsah a využití kategorie AUS/FLUS, méně FN/SFN a SM. Důraz byl kladen na spolupráci s kliniky, která je rozhodující pro interpretaci cytologického nálezu. Někteří poukazovali na forenzní význam zavedení kategorizace. 95 % účastníků se vyjádřilo pro vhodnost zvedení standartizovaného popisu FNAC, ale jen 28,5 % podpořilo návrh přijmout klasifikaci TBSRTC, dalších 9,5 % považovalo za přijatelné jak využití TBSRTC, tak adherence národních standartů k systému TBSRTC<sup>242</sup>. Systém klasifikace včetně TBSRTC je nicméně užitečný pro vzájemnou komunikaci mezi zdravotníky a zdravotnickými zařízeními, zvláště při předávání nemocných, – a to i mezinárodně – protože popis cytologických vyšetření a jeho hodnocení se může individuálně lišit.

## 7.2 Druhá část studie

Vztah mezi AIT a karcinomem tyreoidy (TC) byl poprvé navržen Daileym v r. 1955<sup>180</sup> na podkladě histopatologických nálezů. Možnost spojení těchto dvou chorob se nabízí, i u ostatních tkání může být chronický zánět příčinou tvorby novotvarů.

Mnoho studií bylo publikováno s kontroverzními výsledky. Některé studie založené na pooperačních nálezech ukazovaly asociaci mezi AIT a TC<sup>243,244 243-247</sup>, zatímco jiné ne<sup>248,249</sup>. Starší studie zkoumaly především histologické nálezy u pacientů, kteří postoupili tyreoidektomií pro PTC, většinou byly soubory hodnoceny retrospektivně. Výběr byl ovšem zatížen selekčním bias. V posledním desetiletí se objevily výsledky analyzující také cytologické nálezy, které jsou reprezentativnější pro typickou populaci pacientů s AIT<sup>181</sup>. V systematickém přehledu publikovaném Jankovic<sup>181</sup> byl mezi studii založenými na výsledcích cytologie z biopsie tenkou jehlou (FNAC) a mezi studii zkoumajícími histologické nálezy z tyreoidektomií pozorován významný rozdíl. Zatímco nálezy z biopsií nevykazovaly pozitivní korelaci mezi AIT a PTC, (prevalence PTC u pacientů s AIT byla 1,2 % a průměrné relativní riziko PTC u AIT 0,69) u studií založených na výsledcích pooperační histologie byla korelace pozitivní (prevalence PTC u pacientů s AIT byla 27,56 % a průměrné relativní riziko PTC u AIT 1,59)<sup>181</sup>.

Obrázek 22: Prevalence PTC u pacientů s AIT



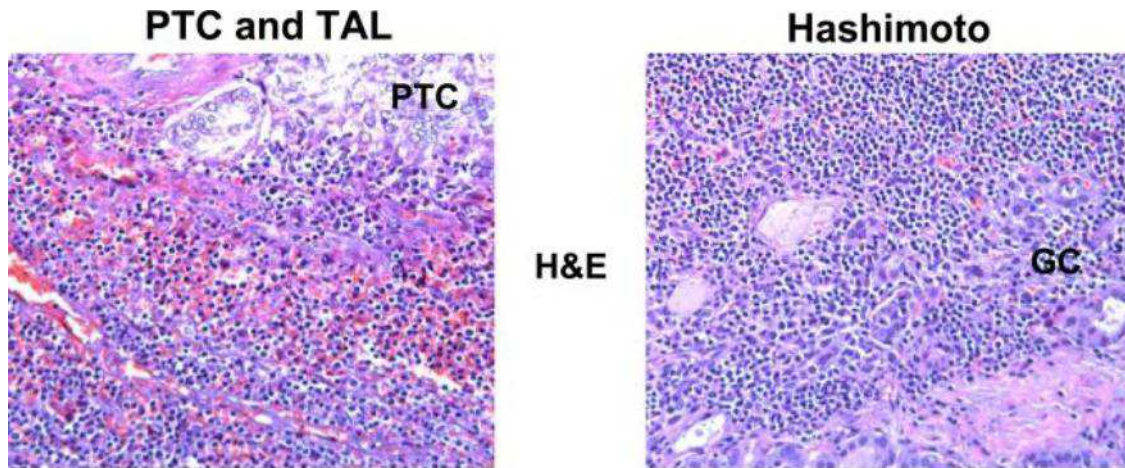
Podle<sup>181</sup>

Trojúhelníky ukazují studie s FNA, čtverce studie s tyreoidektomiemi.

Problémem hodnocení může být i definice AIT. Histologicky by se mělo jednat o difúzní lymfocytární infiltraci štítné žlázy. PTC je přitom často doprovázen významnou lymfocytární infiltrací bez ostatních známek typických pro AIT<sup>182 183</sup>, nejspíše v důsledku odpovědi

poškozených folikulů na nádorové antigeny. Klinicky je diagnóza AIT založena na přítomnosti protilátek a hypofunkce štítnice nebo typického sonografického nálezu. I pacienti s uzlovou strumou ale mohou mít vyšší hladinu protilátek jako projev fokální tyreoiditidy, která neprogreduje do hypotyreózy<sup>184</sup>.

Obrázek 23: AIT a PTC – rozdíly v lymfocytární infiltraci

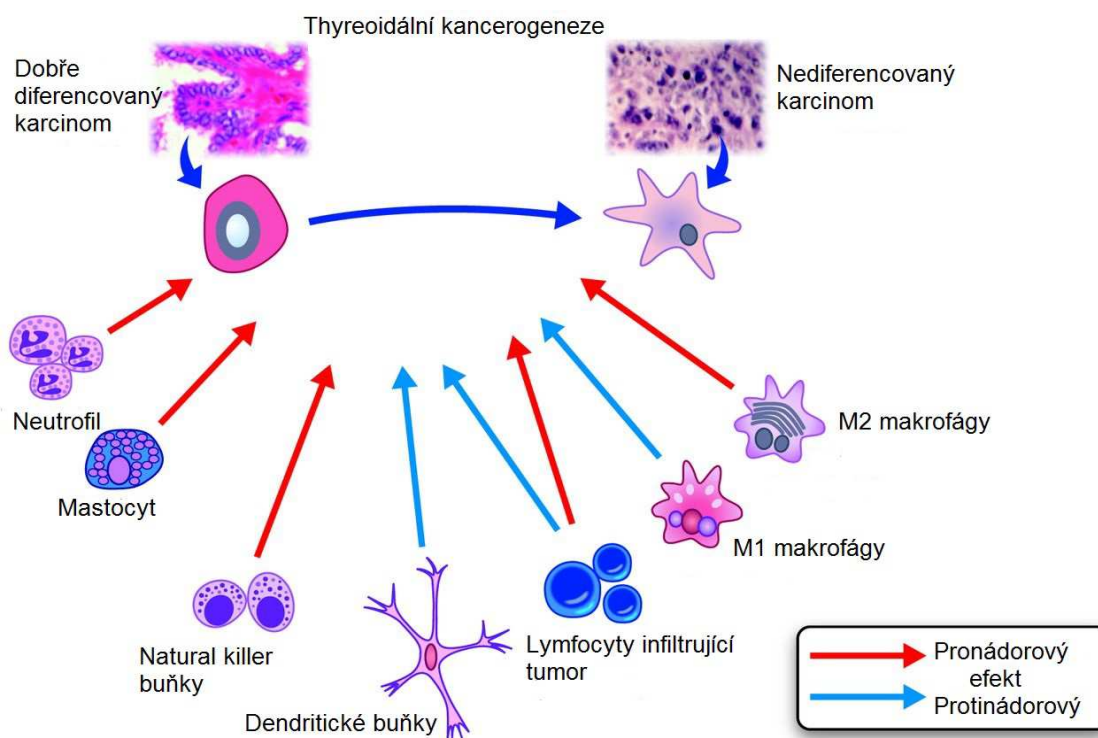


Vlevo: DTC se současnou lymfocytární infiltrací

Vpravo: Diagnóza AIT spočívá v současné přítomnosti tyreoidálních folikulů a lymfocytární infiltrace a formace terminálních center. Podle<sup>185</sup>

Nádorové buňky vyvolávají aktivaci imunitního systému, který má za úkol odlišné buňky zlikvidovat. Postupně ale může dojít k ztrátě imunologické kontroly prostřednictvím různých mechanismů – jedním z nich je i využití některých buněk imunitního systému nádorovými buňkami. Komplikované působení ukazuje obrázek č. 24.

Obrázek 24: Kancerogeneze ve štítnici – možné zapojení některých imunitních buněk



Podle<sup>202</sup>

AIT u PTC může dle některých studií signalizovat příznivou aktivitu imunitního systému - zdá se, že takto změněné prostředí tumoru vyúsťuje v jeho nižší agresivitu, i když ne všechny studie tento nález podporují. S lepšími prognostickými rysy PTC je také spojena infiltrace CD4C, CD8C, CD20C, Th17 a Treg<sup>202</sup>.

Obecně jsou mezi AIT a PTC zvažovány 3 různé mechanismy vzájemného působení: PTC je iniciován zánětlivým prostředím AIT, preexistující nádorové buňky iniciují autoimunitu či AIT se vyvine díky imunitní odpovědi na nádorové buňky<sup>203</sup>. Působení lymfocytů, ostatních imunokompetentních buněk a jimi produkovaných cytokinů a chemokinů je nicméně výsledkem komplexních interakcí mezi imunitním systémem a molekulárními charakteristikami tumoru, jejichž podstata je jen částečně známa. Vztahem AIT a PTC se zabývaly molekulárně genetické studie zkoumající různé mutace. Bylo zjištěno, že mutace RET/PTC byla více vyjádřena u pacientů se současným výskytem PTC i AIT, zatímco mutace BRAFV600E byla vyšší u pacientů s izolovaným PTC. Podle dalších studií se zdá, že existuje vazba mezi signalizací RET/PTC a zánětlivou infiltrací, není ale jasné, který děj je primární. BRAF mutace byla také nalezena u AIT, podle některých prací je možná účast BRAF mutace a proteinů působící v rámci RET/PTC-RAS-BRAF osy při aktivaci autoimunitního procesu<sup>204</sup>. V případě mutace BRAFV600E u pacientů operovaných pro PTC byl u pacientů s AIT výrazně nižší výskyt

uzlinových metastáz a extratyreoidálního šíření než u pacientů bez AIT, což naznačuje, že AIT může působit protektivně přímým či nepřímým potlačením exprese mutace BRAF a následnou redukcí agresivních forem PTC<sup>205</sup>.

Další studie zachycuje tabulka č. 16.

**Tabulka 16: Společné biomolekulární profily u AIT a PTC**

Sledované geny	Komponenty dráhy PI3K, účastníci se onkogenezy	PTEN (nádorový supresor negativně regulující dráhu PI3K)	CD98 exprese (komponenta buněčného transportéru, který se účastní onkogeneze)	P63- produkce kompetitivního inhibitoru p53, který brání aktivaci apoptotických a antiproliferativních genů	Mutace genu lidské 8-oxoguanin glykosylázy 1 (protein se účastní oprav DNA)
AIT	Přítomné	Přítomen	Sníženo	Přítomné u 70 %	Přítomna u 73 %
PTC	Přítomné	Chybí	Sníženo	Přítomné u cca 80 %	Přítomna u 84 %
AIT i PTC zároveň	Přítomné ve vyšších hladinách			Přítomné u 88 %	
Kontroly	U normální štítnice chybí	Přítomen u normální štítnice	Normální hladiny u ostatních onemocnění štítnice	Vzácné u ostatních onemocnění štítnice	Přítomna u 8 % benigních uzlů

podle<sup>206</sup>

PTC u pacientů s AIT se zdá být méně agresivní<sup>207 208</sup>, s menší rekurencí<sup>208</sup> a s lepší prognózou<sup>209</sup>. Je sdružen s příznivým klinicko – patologickým nálezem<sup>193</sup>, s časnější prezentací a menší pravděpodobností extratyreoidálního šíření a lymfatických metastáz. Některé studie tento vztah nenalezly<sup>210</sup>. Obecně prognóza závisí spíše na věku a stadiu než na přítomnosti AIT. Péče o pacienty s AIT a PTC se neliší oproti situaci, kdy je přítomný pouze PTC<sup>193</sup>.

Sledování výskytu TC u pacientů s AIT – a naopak – se může lišit podle typu zadání studie, viz úvod této kapitoly. Následující dělení tedy rozlišuje podle různých zadání studií:

*U pacientů longitudinálně sledovaných s AIT* jsou výsledky rozporuplné. V r. 1985 Holm<sup>187</sup> publikoval výsledky 22 leté studie s 829 pacienty s AIT a kontrol, ve které se jen u 2 z 829 pacientů objevil TC. V další sestavě 1521 pacientů s nově diagnostikovanou AIT během 12 let sledování byla incidence vývoje TC 1,68 krát vyšší než u kontrolní skupiny pacientů bez AIT, největší výskyt byl pozorován v prvních 3 letech sledování.<sup>186</sup> (U AIT byl zjištěn i vyšší

výskyt kolorektálního karcinomu<sup>186</sup> a myeloproliferativních a lymfoproliferativních onemocnění<sup>187</sup>. U rakoviny prsu některé studie pozitivní korelaci s AIT nacházejí<sup>188</sup> – korelace je ovšem i s benigním onemocněním štítné žlázy bez ohledu na přítomnost autoimunitního postižení štítnice<sup>189</sup>-, jiné ne<sup>190 187 191</sup>. U rakoviny plic jsou také studie potvrzující vyšší incidenci u AIT<sup>191</sup> i naopak<sup>192</sup>);

*U pacientů, kteří podstoupili tyreoidektomii s nálezem TC je v převážné většině studií u pacientů s AIT vyšší výskyt TC než u pacientů bez AIT – viz úvod této kapitoly. V nedávné studii s 8 524 pacienty, kteří podstoupili thyroidektomii, popsal Zhang významně vyšší incidenci PTC u pacientů s AIT (29,4%) v porovnání s pacienty bez prokázané AIT (19,4%)<sup>207</sup>. V další studii byla incidence PTC vyšší jen u pacientů s uzlovou formou AIT ve srovnání s pacienty s uzlovou strumou bez AIT<sup>184</sup>.*

V histologických nálezech jsme také našli významně vyšší incidenci TC u pacientů s AIT, prevalence byla 29,5% pro všechny TC. Naše nálezy se tedy shodovaly s předchozími publikovanými studii. Naopak několik prací založených na operačních nálezech nenalezlo vyšší pravděpodobnost maligního nálezu v uzlech pacientů s AIT v porovnání s pacienty bez AIT<sup>249,250</sup>. Bohužel, vzhledem k tomu, že rozhodnutí o provedení operace je většinou založené na suspektních cytologických nálezech, jakákoliv demonstrace souvislostí mezi AIT a PTC v chirurgických studiích je silně ovlivněna vážným selekčním bias<sup>181,251</sup>. Retrospektivní charakter studií je další nevýhodou. Rozdíly mezi výsledky jednotlivých studií mohou být částečně způsobeny rozdíly v histopatologických nálezech týkajících se rozsahu lymfocytární infiltrace tkáně<sup>250</sup>.

*U pacientů vyšetřovaných FNAC pro uzly ve štítnici vykazují práce také kontroverzní výsledky. Některé studie ukazují pozitivní souvislost mezi AIT a TC<sup>184,195,197</sup>, zatímco jiné studie ne<sup>5,192,251-254</sup>. Možné příčiny bias v pracích Boiho<sup>195</sup> a Fioreho<sup>5,184</sup> byly probrány dříve<sup>251</sup>. V systematické review cytologických studií<sup>181</sup>- viz úvod této kapitoly- nebyla nalezena pozitivní korelace mezi AIT a PTC a prevalence PTC u pacientů s AIT byla 1,2% s průměrným relativním rizikem (RR) 0,69<sup>181</sup>. Obdobné výsledky byly zveřejněny nedávno ve velké sérii cytologických nálezů u 2504 následných pacientů. V této studii se prevalence výsledků naznačujících malignitu nebo svědčících pro malignitu mezi sledovanými skupinami (AIT s uzly, Gravesova nemoc s uzly, uzlová struma bez AIT a uzlová struma s pozitivními protilátkami) nelišila<sup>251</sup>. Stejně jako Castagna<sup>251</sup> jsme analyzovali cytologické a histologické vzorky ve stejné skupině pacientů – naší výhodou je velký soubor pacientů. Analýza vzorků FNAC u 5314 pacientů neukázala žádný rozdíl mezi rizikem TC u pacientů s AIT a pacientů bez AIT (OR, 0,88 respektive 0,89).*



*U pacientů s vyššími hladinami TSH je zvýšené riziko PTC, již v rámci normálních hodnot*<sup>201</sup>. To platí i pro pacienty s AIT, kteří podstoupili tyreoidektomii<sup>195,196</sup>. V jiné studii se nicméně hladiny TSH u pacientů s AIT, kteří podstoupili tyreoidektomii nelišily u pacientů s PTC a benigními nálezy<sup>197</sup>. Pacienti léčení tyroxinem pro uzlovou strumu mají nižší výskyt malignit<sup>5</sup>. Pozitivní vztah výše TSH a výskytu TC je dobře popsán v review<sup>255</sup>. Zdá se, že význam má především výše TSH, který působí jako růstový faktor štítné žlázy – vyšší hladiny TSH byly nalezeny u 27 % pacientů s maligní, 16 % s nespecifickou a jen u 11 % s benigní cytologií<sup>198</sup>.

V naší studii jsme rozdělili pacienty podle hladiny TSH – prahem byla hodnota 0,4 mIU/l. Na rozdíl od ostatních studií jsme nenalezli žádný statistický rozdíl mezi incidencí suspektních/maligních FNAC či histologicky prokázaným TC mezi pacienty s AIT s normální hladinou TSH a pacienty s AIT s nízkou hladinou TSH. Tento nález byl publikován nedávno<sup>148</sup>, ale v našich sériích je počet histologicky verifikovaných pacientů s AIT nízký. U pacientů s nodulární strumou, ale ne u pacientů s AIT, bylo riziko TC nižší u pacientů s nízkým TSH než u pacientů s normálním TSH (10.9% vs. 22.6).

*U pacientů s pozitivitou tyreoidálních protilátek je nutno diferencovat anti TPO a anti Tgl.* Vztah mezi tyreoidálními protilátkami a malignitou není jednoznačný. Boelaert<sup>201</sup> nenalezl žádný vztah mezi pozitivitou anti TPO a rizikem TC po korekci na hladinu TSH. Podle dalších studií pozitivita protilátek proti tyreoidální peroxidáze také neovlivnila frekvenci malignit<sup>184, 148, 199, 256</sup>. V Papparadisově práci u pacientů s AIT, kteří byli buď eutyroidní nebo léčení vysokou dávkou tyroxinu, se pozitivita anti TPO ve vztahu k TC ukázala jako ochranný faktor<sup>200</sup>. Oproti tomu ve studii Boiho<sup>195</sup>, přítomnost autoprottilátek (autoři nespecifikovali, zda anti Tgl, anti TPO či obě) byla asociována se zvýšenou pravděpodobností cytologického nálezu FN/SFN u pacientů pod 53 let. (OR, 2,29). Wong<sup>257</sup> zjistil, že u předchozího benigního výsledku FNAC byly častější maligní nádory (histologicky verifikované) u pacientů s pozitivními protilátkami oproti skupině pacientů s negativními protilátkami (OR, 2,16).

Co se týká protilátek proti thyreoglobulinu, Chen<sup>186</sup> jako první ukázal vazbu mezi anti Tgl pozitivitou a TC (OR, 1,61). Pozitivita anti Tgl byla asociována s mírně vyšším rizikem TC i v dalších studiích,<sup>148 184,186,199,201</sup> nicméně nepřítomnost této asociace byla také zaznamenána<sup>257</sup>.

V našich souborech jsme nenalezli žádnou vazbu mezi anti TPO, anti Tgl a rizikem TC.

## 8 ZÁVĚR

### 8.1 První část studie

Retrospektivní hodnocení pomocí TBSRTC by nezlepšilo diagnostiku malignity na pracovišti FNHK ve srovnání s původním systémem.

- 1) Reklasifikovali jsme soubor cytologií podle systému TBSRTC;
- 2) V rámci reklasifikovaného souboru jsme zjistili, že zastoupení jednotlivých kategorií odpovídalo doporučení v kategorii ND a výsledkům dalších studií v ostatních kategoriích, u kterých nebyly stanoveny doporučované hodnoty. Zastoupení kategorie AUS/FLUS (8,4 %) bylo jen mírně vyšší, než doporučených 7 %, což je ale v souladu s dalšími studiemi. Riziko malignity jsme v kategorii ND zaznamenali vyšší díky selekčnímu zkreslení. U ostatních kategorií odpovídalo doporučeným hodnotám, s výjimkou kategorie SM a M, kde bylo mírně nižší, pravděpodobně díky tomu, že v praxi jsou podezřelé nálezy klasifikovány raději jako horší. Dalším důvodem může být relativně nízká frekvence malignity v celém souboru zřejmě při časté indikaci FNAC;
- 3) Doporučil-li cytopatolog u kategorie AUS/FLUS operaci, bylo větší riziko výskytu malignity, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Statisticky významná ale byla vyšší pravděpodobnost výskytu neoplázií;
- 4) Po subtypizaci kategorie AUS/FLUS jsme zjistili, že nukleární atypie byly asociovány s vyšším výskytem malignity (21 %), naopak zastoupení adenomů bylo nejvyšší v podskupině s architekturními atypiami;
- 5) Opakování punkce u kategorie AUS/FLUS místo přímé operace uchránilo polovinu pacientů před operací. V našem souboru nález benigní cytologie při opakované cytologii po prvním nálezu cytologie zařazené jako AUS/FLUS dosti spolehlivě vylučoval malignitu.

## 8.2 Druhá část studie

- 1) Na velkém souboru pacientů jsme nezjistili v cytologických nálezech žádnou asociaci mezi AIT a TC;
- 2) V histopatologických pooperačních nálezech jsme naopak zjistili významně vyšší incidenci TC u pacientů s AIT, tato diskrepance je evidentně způsobena selekčním bias při indikaci k operaci u nemocných s AIT a uzlem;
- 3) V celém souboru byla incidence malignity nižší při hladině TSH pod 0,4 mIU/l. U pacientů s AIT jsme nenalezli asociaci nízkých hladin TSH a sníženého rizika TC, přestože je tato vazba dokumentována u pacientů s uzlovou strumou bez AIT;
- 4) Anti TPO ani anti TgI protilátky neměly žádný vliv na riziko malignity.

## 9 POUŽITÁ LITERATURA

- [1.] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167-214, 2009
- [2.] Salabe GB: Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother* 55:39-53, 2001
- [3.] Kondo T, Ezzat S, Asa SL: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 6:292-306, 2006
- [4.] Biondi B, Filetti S, Schlumberger M: Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 1:32-40, 2005
- [5.] Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al: Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer* 16:1251-60, 2009
- [6.] Xu S, Chen G, Peng W, et al: Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules? *J Endocrinol* 218:125-33, 2013
- [7.] Čáp J, Ryška J: *Aspirační cytologie štítné žlázy* (ed 1), NUCLEUS HK, 2003
- [8.] de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, et al: Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 150:1422-7, 1990
- [9.] Chung SY, Kim EK, Kim JH, et al: Sonographic findings of metastatic disease to the thyroid. *Yonsei Med J* 42:411-7, 2001
- [10.] Jayaram G, Kaur A: Cystic thyroid nodules harboring malignancy: a problem in fine needle aspiration cytodiagnosis. *Acta Cytol* 33:941-2, 1989
- [11.] Muller N, Cooperberg PL, Suen KC, et al: Needle aspiration biopsy in cystic papillary carcinoma of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 144:251-3, 1985
- [12.] Rosen IB, Provias JP, Walfish PG: Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. *Surgery* 100:606-13, 1986
- [13.] Fadda G, Muie A, Rufini V, et al: Cystic Medullary Thyroid Carcinoma: Report of a Case with Morphological and Clinical Correlations. *Endocr Pathol* 11:373-377, 2000

- [14.] Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL, et al: Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol* 176:751-4, 2001
- [15.] Singh B, Shaha AR, Trivedi H, et al: Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 126:1070-6; discussion 1076-7, 1999
- [16.] MacDonald L, Yazdi HM: Fine needle aspiration biopsy of Hashimoto's thyroiditis. Sources of diagnostic error. *Acta Cytol* 43:400-6, 1999
- [17.] Caleo A, Vigliar E, Vitale M, et al: Cytological diagnosis of thyroid nodules in Hashimoto thyroiditis in elderly patients. *BMC Surg* 13 Suppl 2:S41, 2013
- [18.] Li LX, Wu X, Hu B, et al: Localized subacute thyroiditis presenting as a painful hot nodule. *BMC Endocr Disord* 14:4, 2014
- [19.] Hardoff R, Baron E, Sheinfeld M, et al: Localized manifestations of subacute thyroiditis presenting as solitary transient cold thyroid nodules. A report of 11 patients. *Clin Nucl Med* 20:981-4, 1995
- [20.] Brook I: Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67:447-51, 2003
- [21.] Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al: Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 20:247-55, 2010
- [22.] Brook I: Microbiology and management of intra-abdominal infections in children. *Pediatr Int* 45:123-9, 2003
- [23.] Zhang P, Tian X: Recurrent neck lesions secondary to pyriform sinus fistula. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015
- [24.] Manchanda A, Patel S, Jiang JJ, et al: Thyroid: an unusual hideout for sarcoidosis. *Endocr Pract* 19:e40-3, 2013
- [25.] Ergin AB, Nasr CE: Thyroid cancer & sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 31:239-43, 2014
- [26.] Baloch ZW, Livolsi VA: Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 117:143-50, 2002

- [27.] Holzer S, Reiners C, Mann K, et al: Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group. *Cancer* 89:192-201, 2000
- [28.] Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 89:202-17, 2000
- [29.] Szczepanek-Parulska E, Szkudlarek M, Majewski P, et al: Thyroid nodule as a first manifestation of Hodgkin lymphoma-report of two cases and literature review. *Diagn Pathol* 8:116, 2013
- [30.] Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, et al: Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 3:93-9, 1993
- [31.] Lam KY, Lo CY: Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Arch Pathol Lab Med* 122:37-41, 1998
- [32.] Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, et al: Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer* 79:574-8, 1997
- [33.] Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al: Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 295:1011-22, 2006
- [34.] Papadopoulou F, Efthimiou E: Thyroid cancer after external or internal ionizing irradiation. *Hell J Nucl Med* 12:266-70, 2009
- [35.] Peterson E, De P, Nuttall R: BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS One* 7:e29177, 2012
- [36.] Chen D, Qi W, Zhang P, et al: Expression of the estrogen receptor alpha, progesterone receptor and epidermal growth factor receptor in papillary thyroid carcinoma tissues. *Oncol Lett* 10:317-320, 2015
- [37.] Skaba R, Dvorakova S, Vaclavikova E, et al: The risk of medullary thyroid carcinoma in patients with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 22:991-5, 2006
- [38.] Hemminki K, Eng C, Chen B: Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5747-53, 2005

- [39.] Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, et al: Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. *PLoS One* 8:e59709, 2013
- [40.] Corrias A, Mussa A: Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 5 Suppl 1:57-69, 2013
- [41.] Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al: The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:481-93, 1977
- [42.] Hegedus L: Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764-71, 2004
- [43.] Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al: Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 181:683-7, 1991
- [44.] Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al: Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 154:1838-40, 1994
- [45.] Woestyn J, Afschrift M, Schelstraete K, et al: Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography. *Br J Radiol* 58:1179-82, 1985
- [46.] Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 15:1270-80, 1955
- [47.] Tan GH, Gharib H: Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 126:226-31, 1997
- [48.] Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al: Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 23:449-55, 2013
- [49.] Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al: American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 12:63-102, 2006
- [50.] Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, et al: Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 187:1349-56, 2006
- [51.] Razek AA, Sadek AG, Kombar OR, et al: Role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:563-8, 2008

- [52.] 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* 33:51-6, 2010
- [53.] Catalano O, Nunziata A, Chiofalo M, et al: Colour- and power-Doppler imaging findings in thyroid cancer and related neck metastases. Presented at the ECR 2007, Vienna, 2007
- [54.] Papini E, Pacella CM, Hegedus L: Diagnosis of endocrine disease: thyroid ultrasound (US) and US-assisted procedures: from the shadows into an array of applications. *Eur J Endocrinol* 170:R133-46, 2014
- [55.] Mandel SJ: Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 10:246-52, 2004
- [56.] Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al: Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 247:762-70, 2008
- [57.] Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al: Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 155:27-31, 2006
- [58.] Kim EK, Park CS, Chung WY, et al: New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 178:687-91, 2002
- [59.] Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al: The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1253-63, 2014
- [60.] Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM: Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 23:1455-64, 2004
- [61.] Dawes DL: Papillary Carcinoma of the Thyroid Gland. <http://www.radpod.org/2011/07/14/papillary-carcinoma-of-the-thyroid-gland/>, Dr Laughlin Dawes, 2011
- [62.] Kim HY, Ryu WS, Woo SU, et al: Primary papillary thyroid carcinoma previously treated incompletely with radiofrequency ablation. *J Cancer Res Ther* 6:310-2, 2010
- [63.] Langer J: The Epidemic of Thyroid Nodules: Which Should Undergo Fine Needle Aspiration ? .



<http://www.slideshare.net/u.surgery/the-epidemic-of-thyroid-nodules-which-should-under-go-fine-needle-aspiration>, SlideShare, 2009

- [64.] T. González de la Huebra Labrador AHH, C. Santos Montón, J. F., Ojeda Esparza DCC, O. Padilla Campo; Salamanca/ES: The Thyroid Nodule: From the Ultrasound Image to the Anatomopathological Diagnosis Presented at the ECR 2014, 2014
- [65.] Ghajarzadeh M, Sodagari F, Shakiba M: Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 202:W379-89, 2014
- [66.] Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, et al: [Elastosonography of thyroid lesions]. *J Radiol* 89:35-9, 2008
- [67.] Giuffrida D, Gharib H: Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 99:642-50, 1995
- [68.] Martin HE, Ellis EB: Biopsy by Needle Puncture and Aspiration. *Ann Surg* 92:169-81, 1930
- [69.] Baloch ZW, Tam D, Langer J, et al: Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol* 23:425-9, 2000
- [70.] Rausch P, Nowels K, Jeffrey RB, Jr.: Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique. *J Ultrasound Med* 20:79-85, 2001
- [71.] Hatada T, Okada K, Ishii H, et al: Evaluation of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules. *Am J Surg* 175:133-6, 1998
- [72.] Samir AE, Vij A, Seale MK, et al: Ultrasound-guided percutaneous thyroid nodule core biopsy: clinical utility in patients with prior nondiagnostic fine-needle aspirate. *Thyroid* 22:461-7, 2012
- [73.] Oertel YC, Oertel JE: Thyroid cytology and histology. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 14:541-57, 2000
- [74.] Goellner JR, Gharib H, Grant CS, et al: Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol* 31:587-90, 1987
- [75.] Cramer H: Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: an appraisal. *Cancer* 90:325-9, 2000

- [76.] Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM: Fine-needle aspiration biopsy cytology of the thyroid. Its value and limitations in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *Pathol Annu* 26 Pt 1:63-91, 1991
- [77.] Holleman F, Hoekstra JB, Ruitenbergh HM: Evaluation of fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of thyroid nodules. *Cytopathology* 6:168-75, 1995
- [78.] Abu-Nema T, Ayyash K, Tibblin S: Role of aspiration biopsy cytology in the diagnosis of cold solitary thyroid nodules. *Br J Surg* 74:203, 1987
- [79.] Hsiao SJ, Nikiforov YE: Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer* 21:T301-13, 2014
- [80.] Kratky J, Vitkova H, Bartakova J, et al: Thyroid nodules: pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. *Physiol Res* 63 Suppl 2:S263-75, 2014
- [81.] Nikiforova MN, Ciampi R, Salvatore G, et al: Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas. *Cancer Lett* 209:1-6, 2004
- [82.] Nikiforov YE: Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 135:569-77, 2011
- [83.] Suarez HG, du Villard JA, Severino M, et al: Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene* 5:565-70, 1990
- [84.] Placzkowski KA, Reddi HV, Grebe SK, et al: The Role of the PAX8/PPARgamma Fusion Oncogene in Thyroid Cancer. *PPAR Res* 2008:672829, 2008
- [85.] Hansford JR, Mulligan LM: Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *J Med Genet* 37:817-27, 2000
- [86.] Handkiewicz-Junak D, Czarniecka A, Jarzab B: Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: Current status and future directions. *Mol Cell Endocrinol* 322:8-28, 2010
- [87.] Poller DN, Stelow EB, Yiangou C: Thyroid FNAC cytology: can we do it better? *Cytopathology* 19:4-10, 2008
- [88.] Ludvíková M, Kholová I: Přehled dosavadních zkušeností s mezinárodní klasifikací tenkojehlové aspirační cytologie štítné žlázy Bethesda 2010. *Česká a slovenská patologie* 50, No. 3, p. 155-160 2014

- [89.] Walts AE, Bose S, Fan X, et al: A simplified Bethesda System for reporting thyroid cytopathology using only four categories improves intra- and inter-observer diagnostic agreement and provides non-overlapping estimates of malignancy risks. *Diagn Cytopathol* 40 Suppl 1:E62-8, 2012
- [90.] Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al: Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 111:508-16, 2007
- [91.] Wang HH: Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol* 34:67-76, 2006
- [92.] Yang J, Schnadig V, Logrono R, et al: Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 111:306-15, 2007
- [93.] Poller DN, Ibrahim AK, Cummings MH, et al: Fine-needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 90:239-44, 2000
- [94.] Pagni F, Prada M, Goffredo P, et al: 'Indeterminate for malignancy' (Tir3/Thy3 in the Italian and British systems for classification) thyroid fine needle aspiration (FNA) cytology reporting: morphological criteria and clinical impact. *Cytopathology* 25:170-6, 2014
- [95.] Kakudo K, Kameyama K, Miyauchi A, et al: Introducing the reporting system for thyroid fine-needle aspiration cytology according to the new guidelines of the Japan Thyroid Association. *Endocr J* 61:539-52, 2014
- [96.] Fadda G, Rossi ED: The 2014 Italian Reporting System for Thyroid Cytology: Comparison with the National Reporting Systems and Future Directions. *Journal of Basic & Clinical Medicine* 2015, 4(2):46-51, 2014
- [97.] Dušková J: Nový systém pro sjednocené hodnocení tenkojehlových aspiračních biopsií štítné žlázy – Bethesda 2010. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství* roč. 47-56, č. 1, s. 8-14., 2011
- [98.] Ludvíková M: Tenkojehlová aspirační cytologie štítné žlázy – poznámky ke standardizované mezinárodní klasifikaci Bethesda 2010, CEVA [online] 26. březen 2013, poslední aktualizace 26. březen 2013 [cit. ]. Dostupný z WWW: <http://www.ceva-edu.cz/mod/data/view.php?d=13&rid=218>, 2013
- [99.] Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al: The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 5:6, 2008

- [100.] McLachlan SM, Rapoport B: Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev* 35:59-105, 2014
- [101.] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR: Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 13:391-7, 2014
- [102.] Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, et al: Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 23:142-50, 2013
- [103.] Volpe R: Thyroiditis: current views of pathogenesis. *Med Clin North Am* 59:1163-75, 1975
- [104.] Argatska AB, Nonchev BI: Postpartum thyroiditis. *Folia Med (Plovdiv)* 56:145-51, 2014
- [105.] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526-34, 2000
- [106.] Prussmann J, Prussmann W, Recke A, et al: Co-occurrence of autoantibodies in healthy blood donors. *Exp Dermatol* 23:519-21, 2014
- [107.] Unnikrishnan AG, Kalra S, Sahay RK, et al: Prevalence of hypothyroidism in adults: An epidemiological study in eight cities of India. *Indian J Endocrinol Metab* 17:647-52, 2013
- [108.] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al: Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 14:174-80, 2015
- [109.] Zamrazil V: Vliv věku na štítnou žlázu. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 1:46-52, 2001
- [110.] Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, et al: The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol* 176:293-304, 2003
- [111.] Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, et al: Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E127-31, 2014
- [112.] Friedrich N, Schwarz S, Thonack J, et al: Association between parity and autoimmune thyroiditis in a general female population. *Autoimmunity* 41:174-80, 2008
- [113.] Effraimidis G, Wiersinga WM: Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 170:R241-52, 2014

- [114.] Belin RM, Astor BC, Powe NR, et al: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 89:6077-86, 2004
- [115.] Caturegli P, De Remigis A, Ferlito M, et al: Anatabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis. *Endocrinology* 153:4580-7, 2012
- [116.] Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, et al: Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol* 167:483-90, 2012
- [117.] Romeo J, Warnberg J, Nova E, et al: Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *Br J Nutr* 98 Suppl 1:S111-5, 2007
- [118.] Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, et al: Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol Sci* 15:12895-912, 2014
- [119.] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al: Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 364:1920-31, 2011
- [120.] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1263-8, 2007
- [121.] van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al: Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD010223, 2013
- [122.] Effraimidis G, Badenhoop K, Tijssen JG, et al: Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 167:43-8, 2012
- [123.] Feng M, Li H, Chen SF, et al: Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine* 43:318-26, 2013
- [124.] Zaccarelli-Marino MA: Chronic autoimmune thyroiditis in industrial areas in Brazil: a 15-year survey. *J Clin Immunol* 32:1012-8, 2012
- [125.] Arena S, Latina A, Baratta R, et al: Chronic lymphocytic thyroiditis: could it be influenced by a petrochemical complex? Data from a cytological study in South-Eastern Sicily. *Eur J Endocrinol* 172:383-9, 2015

- [126.] Eschler DC, Hasham A, Tomer Y: Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 41:190-7, 2011
- [127.] Tanda ML, Piantanida E, Lai A, et al: Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res* 41:436-42, 2009
- [128.] Tomer Y, Huber A: The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 32:231-9, 2009
- [129.] Blackard JT, Kong L, Huber AK, et al: Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid* 23:863-70, 2013
- [130.] Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, et al: Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:117-21, 2008
- [131.] Desailoud R, Hober D: Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 6:5, 2009
- [132.] Torino F, Barnabei A, Paragliola R, et al: Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid* 23:1345-66, 2013
- [133.] Weetman A: Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:693-702, 2009
- [134.] Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, et al: Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 35:340-8, 2012
- [135.] Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleso R: Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res* 6:3, 2013
- [136.] Zamrazil V: Hypothyreóza (ed 1.). Prague, Maxdorf, 2007 pp. 24-26
- [137.] Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 29:76-131, 2008
- [138.] Blum m, Collet t, Krebs D, et al: Subklinische Hypothyreose. *Schweiz Med Forum* 13(39):772-775, 2013
- [139.] Límanová Z, Zamrazil V, Němec J: Nemoci štítné žlázy (ed 1.), Galén, 1995 pp. 90
- [140.] Kahaly GJ: Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 161:11-20, 2009
- [141.] Radetti G: Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev* 26:158-70, 2014

- [142.] Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N: Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly* 144:w14058, 2014
- [143.] Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al: 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2:215-28, 2013
- [144.] Hennessey JV, Espaillet R: Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc* 63:1663-73, 2015
- [145.] Monzani A, Prodam F, Rapa A, et al: Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol* 168:R1-R11, 2013
- [146.] Jiskra J: Štítná žláza a těhotenství. *Postgraduální medicína* 05/2014, 2014
- [147.] Límanová Z, Jiskra J, Springer D: Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility. *Klin Biochem metab*, 2013, . *Klinická biochemie a metabolismus* 21: 41-64., 2013
- [148.] Dusek I, Muzik j, Kubasek m, et al: Epidemiology of Malignant Tumours in the Czech Republic 2015, pp
- [149.] Oh CM, Jung KW, Won YJ, et al: Age-Period-Cohort Analysis of Thyroid Cancer Incidence in Korea. *Cancer Res Treat* 47:362-9, 2015
- [150.] Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al: International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 20:525-31, 2009
- [151.] Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, et al: Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 85:1335-9, 2001
- [152.] Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, et al: Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes Control* 11:163-70, 2000
- [153.] Yu GP, Li JC, Branovan D, et al: Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid* 20:465-73, 2010
- [154.] Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, et al: Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. *Mod Pathol* 9:816-20, 1996

- [155.] Lukas J, Drabek J, Lukas D, et al: The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 157:266-75, 2013
- [156.] Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, et al: Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55:805-28, 1985
- [157.] Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM: Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 56:531-8, 1985
- [158.] Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, et al: High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori* 76:255-7, 1990
- [159.] Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, et al: Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 34:2072-6, 1974
- [160.] Tunca F, Sormaz IC, Iscan Y, et al: Comparison of histopathological features and prognosis of classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*, 2015
- [161.] Davidson HC, Park BJ, Johnson JT: Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 118:2161-5, 2008
- [162.] Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E: Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol* 5:51-6, 2011
- [163.] LiVolsi VA: Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 24 Suppl 2:S1-9, 2011
- [164.] Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, et al: The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 144:1070-7; discussion 1077-8, 2008
- [165.] Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al: Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5723-9, 2005
- [166.] Guo K, Wang Z: Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 7:5393-403, 2014



- [167.] Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, et al: Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29:747-9, 2003
- [168.] DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71:414-24, 1990
- [169.] Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75:714-20, 1992
- [170.] Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al: Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 26:879-85, 2002
- [171.] Jung TS, Kim TY, Kim KW, et al: Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 54:265-74, 2007
- [172.] Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:926-32, 2006
- [173.] Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, et al: Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 49:764-70, 2008
- [174.] Hod N, Hagag P, Baumer M, et al: Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med* 30:387-90, 2005
- [175.] Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, et al: Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 12:121-34, 2002
- [176.] Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al: Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 47:1587-91, 2006
- [177.] Wilson PC, Millar BM, Brierley JD: The management of advanced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16:561-8, 2004

- [178.] Kim JH, Leeper RD: Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 60:2372-5, 1987
- [179.] Fallahi P, Mazzi V, Vita R, et al: New therapies for dedifferentiated papillary thyroid cancer. *Int J Mol Sci* 16:6153-82, 2015
- [180.] Dailey ME, Lindsay S, Skahen R: Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 70:291-7, 1955
- [181.] Jankovic B, Le KT, Hershman JM: Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 98:474-82, 2013
- [182.] Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, et al: Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 76:2312-8, 1995
- [183.] Fiore E, Rago T, Scutari M, et al: Papillary thyroid cancer, although strongly associated with lymphocytic infiltration on histology, is only weakly predicted by serum thyroid auto-antibodies in patients with nodular thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 32:344-51, 2009
- [184.] Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al: Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer* 18:429-37, 2011
- [185.] Imam S, Paparodis R, Sharma D, et al: Lymphocytic profiling in thyroid cancer provides clues for failure of tumor immunity. *Endocr Relat Cancer* 21:505-16, 2014
- [186.] Chen YK, Lin CL, Cheng FT, et al: Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study. *Br J Cancer* 109:2496-501, 2013
- [187.] Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T: Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 312:601-4, 1985
- [188.] Ito K, Maruchi N: Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 2:1119-21, 1975
- [189.] Muller I, Pinchera A, Fiore E, et al: High prevalence of breast cancer in patients with benign thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 34:349-52, 2011
- [190.] Maruchi N, Annegers JF, Kurland LT: Hashimoto's thyroiditis and breast cancer. *Mayo Clin Proc* 51:263-5, 1976

- [191.] Yamashita N, Maruchi N, Mori W: Hashimoto's thyroiditis: a possible risk factor for lung cancer among Japanese women. *Cancer Lett* 7:9-13, 1979
- [192.] Anil C, Goksel S, Gursoy A: Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid* 20:601-6, 2010
- [193.] Anand A, Singh KR, Kushwaha JK, et al: Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis: An Association Less Understood. *Indian J Surg Oncol* 5:199-204, 2014
- [194.] Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al: The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 168:343-9, 2013
- [195.] Boi F, Lai ML, Marziani B, et al: High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 153:637-42, 2005
- [196.] Ye ZQ, Gu DN, Hu HY, et al: Hashimoto's thyroiditis, microcalcification and raised thyrotropin levels within normal range are associated with thyroid cancer. *World J Surg Oncol* 11:56, 2013
- [197.] Kim KW, Park YJ, Kim EH, et al: Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck* 33:691-5, 2011
- [198.] Medenica S, Radojevic N, Stojkovic M, et al: Autoimmunity and thyrotropin level in developing thyroid malignancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19:2824-9, 2015
- [199.] Azizi G, Keller JM, Lewis M, et al: Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 21:845-52, 2014
- [200.] Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, et al: Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid* 24:1107-14, 2014
- [201.] 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* 91:4295-301, 2006
- [202.] Cunha LL, Marcello MA, Ward LS: The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer* 21:R85-R103, 2014
- [203.] Ehlers M, Schott M: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab* 25:656-64, 2014

- [204.] Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, et al: The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:702-8, 2010
- [205.] Zeng RC, Jin LP, Chen ED, et al: Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF mutation status in papillary thyroid cancer. *Head Neck*, 2015
- [206.] Noureldine SI, Tufano RP: Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 27:21-5, 2015
- [207.] Zhang Y, Dai J, Wu T, et al: The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 140:1021-6, 2014
- [208.] Huang BY, Hseuh C, Chao TC, et al: Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol* 22:144-9, 2011
- [209.] Lun Y, Wu X, Xia Q, et al: Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148:396-402, 2013
- [210.] Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, et al: The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol* 33:1-5, 2008
- [211.] Park HJ, Moon JH, Yom CK, et al: Thyroid "atypia of undetermined significance" with nuclear atypia has high rates of malignancy and BRAF mutation. *Cancer Cytopathol* 122:512-20, 2014
- [212.] Krane JF, Vanderlaan PA, Faquin WC, et al: The atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance:malignant ratio: a proposed performance measure for reporting in The Bethesda System for thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol* 120:111-6, 2012
- [213.] VanderLaan PA, Renshaw AA, Krane JF: Atypia of undetermined significance and nondiagnostic rates in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology are inversely related. *Am J Clin Pathol* 137:462-5, 2012
- [214.] Vanderlaan PA, Krane JF, Cibas ES: The frequency of 'atypia of undetermined significance' interpretations for thyroid fine-needle aspirations is negatively correlated with histologically proven malignant outcomes. *Acta Cytol* 55:512-7, 2011

- [215.] Park JH, Yoon SO, Son EJ, et al: Incidence and malignancy rates of diagnoses in the Bethesda system for reporting thyroid aspiration cytology: an institutional experience. *Korean J Pathol* 48:133-9, 2014
- [216.] Sarkis LM, Norlen O, Aniss A, et al: The Australian experience with the Bethesda classification system for thyroid fine needle aspiration biopsies. *Pathology* 46:592-5, 2014
- [217.] Kiernan CM, Broome JT, Solorzano CC: The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single-center experience over 5 years. *Ann Surg Oncol* 21:3522-7, 2014
- [218.] Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 56:333-9, 2012
- [219.] Ohori NP, Schoedel KE: Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol* 55:492-8, 2011
- [220.] Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, et al: Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of "follicular lesion of undetermined significance": A five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol* 37:710-4, 2009
- [221.] 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* 134:450-6, 2010
- [222.] Faquin WC, Baloch ZW: Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagn Cytopathol* 38:731-9, 2010
- [223.] Olson MT, Clark DP, Erozan YS, et al: Spectrum of risk of malignancy in subcategories of 'atypia of undetermined significance'. *Acta Cytol* 55:518-25, 2011
- [224.] Broome JT, Solorzano CC: The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance on the rate of malignancy in thyroid fine-needle aspiration: evaluation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Surgery* 150:1234-41, 2011
- [225.] Wu HH, Rose C, Elsheikh TM: The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol* 40:399-403, 2012
- [226.] Nagarkatti SS, Faquin WC, Lubitz CC, et al: Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine-needle aspiration biopsy. *Ann Surg Oncol* 20:60-5, 2013

- [227.] Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al: Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 120:342-50, 2012
- [228.] Chen JC, Pace SC, Chen BA, et al: Yield of repeat fine-needle aspiration biopsy and rate of malignancy in patients with atypia or follicular lesion of undetermined significance: the impact of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Surgery* 152:1037-44, 2012
- [229.] Dincer N, Balci S, Yazgan A, et al: Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 24:385-90, 2013
- [230.] Wong LQ, LiVolsi VA, Baloch ZW: Diagnosis of atypia/follicular lesion of undetermined significance: An institutional experience. *Cytojournal* 11:23, 2014
- [231.] Renshaw AA: Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration? *Am J Clin Pathol* 134:788-92, 2010
- [232.] 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* 161:933-7, 2009
- [233.] Shi Y, Ding X, Klein M, et al: Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer* 117:298-304, 2009
- [234.] Marchevsky AM, Walts AE, Bose S, et al: Evidence-based evaluation of the risks of malignancy predicted by thyroid fine-needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol* 38:252-9, 2010
- [235.] Singh RS, Wang HH: Eliminating the "Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance" category from the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 136:896-902, 2011
- [236.] Horne MJ, Chhieng DC, Theoharis C, et al: Thyroid follicular lesion of undetermined significance: Evaluation of the risk of malignancy using the two-tier sub-classification. *Diagn Cytopathol* 40:410-5, 2012
- [237.] Renshaw AA: Subclassification of atypical cells of undetermined significance in direct smears of fine-needle aspirations of the thyroid: distinct patterns and associated risk of malignancy. *Cancer Cytopathol* 119:322-7, 2011

- [238.] Collins BT, Collins LE: Assessment of malignancy for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration biopsy evaluated by whole-slide image analysis. *Am J Clin Pathol* 139:736-45, 2013
- [239.] Nishino M, Wang HH: Should the thyroid AUS/FLUS category be further stratified by malignancy risk? *Cancer Cytopathol* 122:481-3, 2014
- [240.] Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, et al: Value of ultrasound and cytological classification system to predict the malignancy of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocr Pathol* 22:66-73, 2011
- [241.] Jing X, Knoepp SM, Roh MH, et al: Group consensus review minimizes the diagnosis of "follicular lesion of undetermined significance" and improves cytohistologic concordance. *Diagn Cytopathol* 40:1037-42, 2012
- [242.] Kocjan G, Cochand-Priollet B, de Agustin PP, et al: Diagnostic terminology for reporting thyroid fine needle aspiration cytology: European Federation of Cytology Societies thyroid working party symposium, Lisbon 2009. *Cytopathology* 21:86-92, 2010
- [243.] Ott RA, McCall AR, McHenry C, et al: The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg* 53:442-5, 1987
- [244.] Eisenberg BL, Hensley SD: Thyroid cancer with coexistent Hashimoto's thyroiditis. Clinical assessment and management. *Arch Surg* 124:1045-7, 1989
- [245.] Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al: Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 71:874-8, 2005
- [246.] Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, et al: Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimotos thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2409-14, 2013
- [247.] Replinger D, Bargren A, Zhang YW, et al: Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 150:49-52, 2008
- [248.] Rago T, Di Coscio G, Ugolini C, et al: Clinical features of thyroid autoimmunity are associated with thyroiditis on histology and are not predictive of malignancy in 570 patients with indeterminate nodules on cytology who had a thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:363-9, 2007

- [249.] Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, et al: Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens)* 9:312-7, 2010
- [250.] Giagourta I, Evangelopoulou C, Papaioannou G, et al: Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results. *Head Neck* 36:531-5, 2014
- [251.] Castagna MG, Belardini V, Memmo S, et al: Nodules in autoimmune thyroiditis are associated with increased risk of thyroid cancer in surgical series but not in cytological series: evidence for selection bias. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3193-8, 2014
- [252.] Grani G, Calvanese A, Carbotta G, et al: Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology. *Head Neck*, 2013
- [253.] Matesa-Anic D, Matesa N, Dabelic N, et al: Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat* 48:9-12, 2009
- [254.] Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, et al: Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. *Endocrine* 36:486-90, 2009
- [255.] McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al: Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2682-92, 2012
- [256.] Wong SL, Grodski S, Yeung MJ, et al: Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer. *ANZ J Surg*, 2013