

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



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

Libuše Srbová

Návrh autoreferátu disertační práce

Doktorský studijní program Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2016

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Libuše Srbová, Endokrinologický ústav Praha

Školitel: Prof. MUDr. Jan Čáp, CSc., IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN
Hradec Králové

Návrh oponentů: Doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., III. interní klinika, FN a LF Olomouc

Doc. MUDr. Jan Jiskra, PhD., 3. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne.....
v od hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci
Garant studijního programu

Obsah

1. Souhrn.....	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky.....	6
4. Cíle disertační práce.....	7
5. Materiál a metodika.....	8
6. Výsledky.....	9
7. Diskuse.....	15
8. Závěry.....	19
9. Použitá literatura.....	20
10. Přehled publikační činnosti autora	22

1. Souhrn

Úvod:

S nárůstem diagnostiky stoupá i počet nalezených tyreoidálních uzlů. Základním vyšetřovacím postupem je sonografie v kombinaci s tenkojehlovou biopsií. Od r. 2010 se na některých pracovištích používá Bethesda klasifikace, jejíž součástí je i určení dalšího postupu. Dalším častým onemocněním štítné žlázy je autoimunitní tyreoiditis. Podle některých starších prací je uzel v terénu tyreoiditidy suspektní z malignity, současné názory jsou kontroverzní. Rozdílné údaje se objevují především v závislosti na tom, zda jsou analyzována data z cytologických nebo operačních nálezů.

Cíl:

Cílem naší práce bylo reklasifikovat výsledky biopsií štítnice podle klasifikace Bethesda u pacientů, kteří následně podstoupili tyreoidektomii a určit maligní potenciál jednotlivých kategorií. U kategorie cytologicky nejasných nálezů pak zjistit, zda doporučení patologa k operaci, druh cytologických atypií a výsledky opakovaných biopsií měly vliv na výskyt maligních nálezů. V druhé části jsme zjišťovali, jak přítomnost autoimunitní tyreoiditidy ovlivňuje riziko výskytu karcinomu štítnice. Zvláště jsme porovnávali cytologické i histologické nálezy a dále přítomnost protilátek a vliv výše tyreotropinu (TSH).

Pacienti a metody:

První část studie zahrnovala 1310 cytologických nálezů od pacientů, kteří pak následně postoupili tyreoidektomii. Nálezy byly retrospektivně zařazeny podle Bethesda klasifikace. U druhé části studie byl soubor rozšířen na 6411 cytologických nálezů, byly hodnoceny i uzly neoperovaných pacientů. Přítomnost autoimunitní tyreoiditidy jsme určili podle přítomnosti aspoň 2 ze 3 kritérií: pozitivní protilátky, typický sonografický nález, TSH vyšší než normální hodnoty. TSH byl označen jako nízký při hladině nižší než 0,4 mIU/l a normální při vyšších hodnotách.

Výsledky:

Výsledky reklasifikace se v jednotlivých kategoriích mírně odlišovaly proti doporučení. U kategorie nejasných výsledků byla při doporučení patologa k operaci vyšší pravděpodobnost neoplázie (folikulární adenomy i karcinomy), ale ne malignity. Nukleární atypie byly spojeny s vyšším výskytem malignity, architekturální s vyšším výskytem adenomů. Opakování punkce u kategorie neurčitých nálezů místo přímé operace uchránilo polovinu pacientů před operací. U pacientů s tyreoiditidou nebyl nalezen vyšší výskyt karcinomu štítnice v cytologických nálezech, v histologických ano. Nízké hladiny tyreotropinu snižovaly riziko malignity. Přítomnost protilátek neměla vliv na riziko malignity.

Závěry:

Bethesda klasifikace by nezlepšila diagnostiku malignity na pracovišti FNHK ve srovnání s původním systémem.

Přítomnost autoimunitní tyreoiditidy v našem souboru není rizikovým faktorem pro karcinom štítnice.

Klíčová slova: Uzel štítné žlázy, klasifikace Bethesda, karcinom štítné žlázy, autoimunitní tyreoiditis

2. Summary

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

Introduction:

Improved diagnostics led to an increased number of detected thyroid nodules. Sonography and fine needle thyroid biopsy has become the basic method for thyroid nodules evaluation. Since 2010 the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology is used in some centres. Another common thyroid disease is autoimmune thyroiditis. According to some older studies a nodule in a patient with thyroiditis has a higher risk of malignancy. Current opinions dispute these findings. The difference in data appears to depend primarily on whether cytological or surgical findings are analysed.

Objective:

The aim of our study was to reclassify thyroid biopsy results according to the Bethesda categories in patients who underwent thyroidectomy and to determine the malignant potential of the individual categories. We then determined in equivocal cytological findings whether the recommendations for surgery, the type of cytologic atypia and the results of repeated biopsies had an impact on the incidence of malignant findings. Another objective was to identify how autoimmune thyroiditis affects the risk of thyroid cancer, particularly by comparing cytological and histological findings, as well as the presence of antibodies and thyreotropin (TSH) levels.

Patients and methods:

The first part of the study involved 1.310 cytological findings from patients who subsequently underwent thyroidectomy. The findings were retrospectively classified according to the Bethesda system. In the second part, the cohort was expanded to over 6.411 cytological findings and the nodules of non-operated patients were included in the evaluation. The autoimmune thyroiditis diagnosis was confirmed by the presence of at least 2 of 3 criteria: positive antibodies, typical sonography and higher than normal TSH value. TSH was designated as low at a level of less than 0.4 mIU/L and normal at higher levels.

Results:

After reclassification, the results in the individual categories differed slightly from the recommendations. For borderline results, when surgery was recommended by the pathologist, there was higher probability of neoplasia (follicular adenomas and carcinomas) but not malignancy. Nuclear atypia was associated with a higher incidence of malignancy, architectural atypia with a higher incidence of adenomas. Repeat biopsies rather than immediate intervention spared half of the patients in the borderline category from surgery. In patients with thyroiditis a higher incidence of thyroid cancer was detected in the cytological but not the histological findings. Low levels of TSH and the presence of antibodies did not decrease the risk of malignancy.

Conclusion:

The Bethesda classification would not improve the diagnosis of malignancy in our centre, compared to the original system. In our cohort the presence of autoimmune thyroiditis was not found to be a risk factor for thyroid cancer.

Key words : Thyroid nodule, Bethesda classification, thyroid carcinoma, autoimmune thyroiditis

3. Úvod do problematiky

- **Uzly štítné žlázy, vyšetřování a klasifikace**

Uzly štítné žlázy patří mezi časté patologie štítné žlázy, vyskytují se u 19 – 67 % náhodně sonograficky vyšetřených. Jen asi 5 % uzlů je maligních. K posouzení jejich rizikovosti je třeba zhodnotit klinické parametry (rychlost vzniku, hmatnost, přítomnost uzlin, rodinnou anamnézu, dědičné syndromy), sonografické známky malignity (ohraničení a okraje, echogenitu, mikrokalcifikace, cévní zásobení, případně extratyreoidální šíření a infiltraci uzlin), přínosné je elastografické vyšetření. Základní vyšetřovací metodou zůstává tenkojehlová biopsie a cytologické vyšetření. Nesuspektní uzly vyšetřujeme při velikosti alespoň 1 rozměru nad 10 mm. K správnému zhodnocení cytologie jsou třeba údaje o iradiaci, suspekci na tyreoiditidu, terapii tyreostatiky, výskytu karcinomu štítné žlázy v rodinné a dalších nádorových onemocnění v osobní anamnéze. Cytologické vyšetření může být doplněno imunocytochemií, zjišťuje se především přítomnost kalcitoninu, chromograninu A, tyreoglobulinu případně parathormonu. Molekulárně genetické vyšetření se rutinně neužívá, v budoucnu ale snad doplní vyšetření u nejasných nálezů. U nejčastějšího papilárního karcinomu jsou zjišťovány mutace BRAF, RAS a RET/PTC. Hodnocení cytologických nálezů mohou být popisná, kategorizační systémy jsou významné pro evidenci a porovnávání nálezů interinstitucionálně i mezinárodně¹. Celosvětově unifikovaná klasifikace není zavedena. Problematické bývá zařazení folikulární proliferace – zahrnující benigní i maligní procesy – a dále nálezy nejasného významu. Na základě konference v r. 2007 byl sestaven klasifikační systém „The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology“ (TBSRTC) s 6 kategoriemi². Česká republika nemá vlastní hodnotící systém, někteří patologové doporučovali přijetí TBSRTC jako národního standardu³. V endokrinologické ambulanci hradecké nemocnice se používá popisné hodnocení, u neurčitěho výsledku se postupuje podle klinického nálezu a doporučení cytopatologa.

- **Autoimunitní tyreoiditis (AIT) a papilární karcinom štítné žlázy (PTC)**

Jedná se chronický autoimunitní zánět štítné žlázy způsobený difúzní lymfocytární infiltrací parenchymu. Je nejčastější příčinou hypotyreózy, která se však nemusí vyvinout ve všech případech. Prevalence onemocnění AIT je odhadována na 5 %, podle studií na dvojčatech je podíl genetické dispozice odhadován na 70 %, zbytek připadá na zevní faktory. AIT se často vyskytuje izolovaně, mohou být přítomna i další autoimunitní onemocnění, někdy v rámci autoimunitního polyglandulárního syndromu. Kritéria pro diagnózu AIT nejsou jednoznačně určena. Můžeme

k ní dospět na základě nálezu snížené funkce štítnice (není podmínkou), pozitivních autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO) a tyreoglobulinu (anti Tgl) (výskyt cca u 90 % AIT) a typického nálezu na sonografii. Terapie AIT není kauzální, léčíme jen hormonální deficit.

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 obyvatel⁴. 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. PTC často zakládá metastázy v druhostranném laloku štítnice, může se šířit i přes pouzdro štítnice. Metastazuje až v 30 % do krčních lymfatických uzlin, někdy i kontralaterálně. U dětí se poměrně často vyskytují plicní metastázy. PTC má velmi dobrou kurabilitu, míra přežití za 25 let od diagnózy je vyšší než 95 %⁵. Terapií je totální tyreoidektomie, odstranění lymfatických uzlin se provádí jen při suspektním preoperačním nebo operačním nálezu. Následná terapie radiojódem ¹³¹I ničí drobné zbytky tkáně, zároveň se při scintigrafickém vyšetření odhalí možné metastázy. Zevní radioterapie je indikována výjimečně, v posledních letech byly částečně uvedeny do klinické praxe inhibitory tyrozinkinázy, s antiangiogenním efektem (axitinib, motesanib, sorafenib, sunitinib), zatím vyhrazené pro pacienty nereagující na jinou léčbu.

4. Cíle disertační práce

V první části se snažíme zjistit, zda by zavedení nové klasifikace cytologií štítné žlázy TBSRTC doporučené v r. 2011 také Českou patologickou společností, změnilo diagnostiku a léčbu tyreoidálních uzlů ve srovnání s hodnocením zavedeném ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, ve kterém se u pacientů s neurčitými či podezřelými cytologickými nálezy postupuje podle klinických nálezů a doporučení cytopatologa. Naším cílem bylo sledovat, jak se v našem souboru lišilo zastoupení jednotlivých cytologických kategorií TBSRTC a výskyt maligních nálezů od výsledků popisovaných v jiných studiích a zda požadavek opakované biopsie u nejasného výsledku cytologie přinesl snížení počtu operací. Dále jsme chtěli u nejasných výsledků nálezy subklasifikovat podle cytologických typů, zkoumat jejich maligní potenciál a ověřit, zda doporučení operace patologem v rámci původního systému hodnocení přineslo vyšší procento maligních nálezů. Soubor cytologií zahrnoval výsledky jen těch pacientů, kteří absolvovali biopsii a následně podstoupili tyreoidektomii.

Dalším cílem práce bylo zjistit vztah mezi přítomností AIT a karcinomu štítnice. Dílčí úkoly byly tyto: Porovnat výsledky cytologických nálezů biopsií uzlů a následně výsledků histologie

u operovaných pacientů s AIT oproti pacientům bez AIT. Dále zjistit rozdíly mezi rizikem malignity u pacientů s nižším TSH v porovnání s pacienty normálním TSH u pacientů s AIT a bez AIT a ukázat, zda lze prokázat závislost mezi přítomností protilátek anti TPO a výsledky pooperační histologie.

5. Materiál a metodika

Zdrojem dat byl soubor cytologických nálezů z biopsií štítné žlázy odebraných pacientům na endokrinologické ambulanci IV. interní kliniky hradecké nemocnice, 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 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 1310 výsledků FNAC (fine needle aspiration cytology), poměr žen a mužů byl 6:1. Prošli jsme jednotlivé cytologické nálezy a zařadili je retrospektivně podle kategorií TBSRTC. V nejasných případech vzorky znovu prohlédl patolog a rozhodl, do jaké kategorie 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. Mikrokarcinomy byly 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 a Fisherův test.

V druhé části studie 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, poměr žen a mužů byl stejný. AIT jsme určili podle přítomnosti aspoň 2 ze 3 kritérií: pozitivní tyreoidální protilátky, typický sonografický nálezn, TSH vyšší než normální hodnoty. U cytologických nálezů byla použita klasifikace zařazující výsledky do 3 kategorií: Nález nedostatečný, nálezn benigní a nálezn zahrnující: malignitu, podezření na malignitu, nejasný nálezn 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. Histopatologické vyšetření bylo uskutečněno po operaci (hemityreoidektomie nebo totální tyreoidektomie). Výsledky histologie byly klasifikovány jako benigní nebo maligní (folikulární karcinom, papilární

karcinom, anaplastický karcinom, medulární karcinom, lymfom nebo metastatické tumory). Mikrokarcinomy byly rovněž zahrnuty mezi benigní léze. Celkem 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 Tgl byly měřeny pomocí komerčních testů. TSH byl označen jako nízký při TSH nižším než 0,4 mIU/l, protilátky jako pozitivní při anti TPO > 50 mIU/l a anti – Tgl > 300 mIU/l. Byl spočítán poměr šancí pro přítomnost PTC při současném nálezů AIT, pozitivitě Anti Tgl a anti TPO a nízkém TSH. 95 % intervaly spolehlivosti byly určeny s využitím online biostatistického softwaru. Pro výpočty jsme použili Fisherův exaktní test a chí kvadrát test. Za statisticky významnou jsme považovali oboustrannou p hodnotu testu ≤ 0.05 .

6. Výsledky

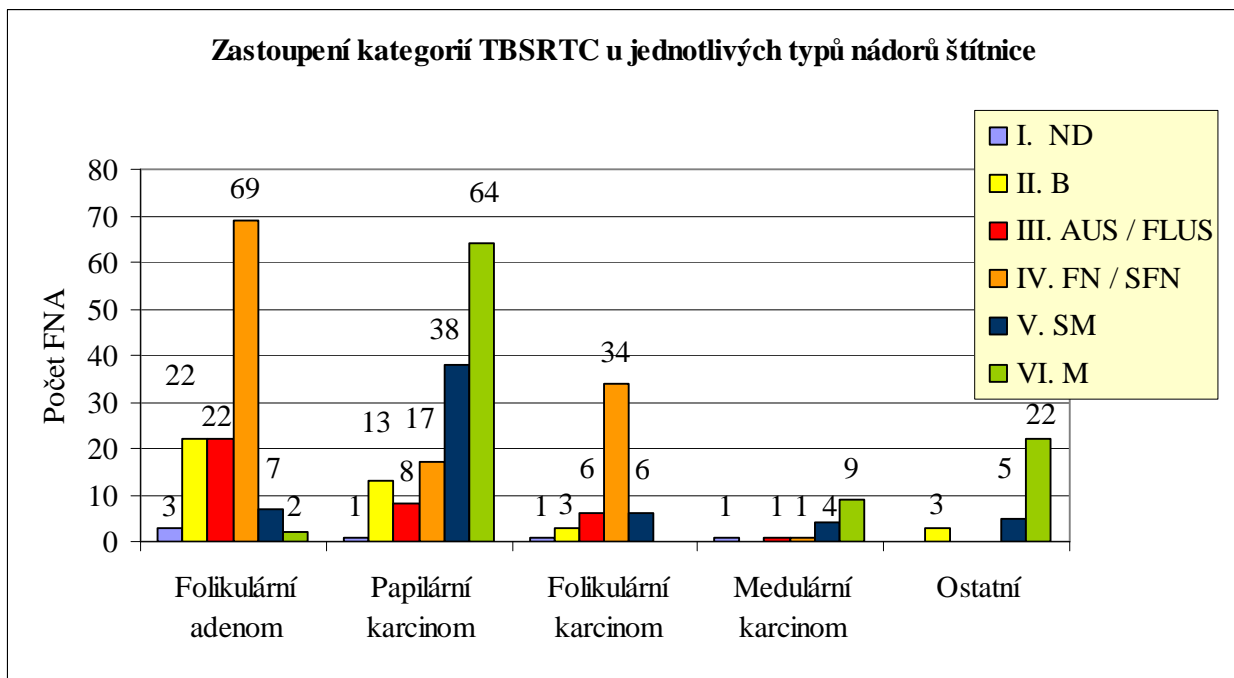
Výsledky retrospektivní klasifikace aspirační cytologie uzlů štítné žlázy a jejich korelace s definitivním histologickým nálezem. Posouzení Bethesda klasifikace ve vztahu k zlepšení přesnosti diagnostiky

- **Zastoupení nálezů a výskyt malignit v kategoriích TBSRTC**

Výskyt nediagnosticských (ND) nálezů byl 4,0 %, benigních (B) 55,7 %, neurčitých (AUS/FLUS) 8,4 %, folikulární proliferace či suspekce na ni (FN/SFN) 16,8, podezření na malignitu (SM) 7,1 % a malignity (M) 7,8 %. Pozitivní prediktivní hodnoty pro výskyt malignit/neoplázií (%) byly v kategorii ND 5,7/11,3, B 2,6/5,6, AUS/FLUS 14,4/34,2, FN/SFN 23,6/55,0, SM 57,0/64,5, M 92,2/94,2.

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 ($p < 0,001$).

Obrázek č.1. Zastoupení kategorií TBSRTC u jednotlivých typů nádorů štítnice



- **Vliv doporučení patologa u kategorie AUS/FLUS**

Doporučil li cytopatolog u kategorie AUS/FLUS opakování punkce, byl výskyt malignit/neoplasií (%) 11,2/21,1.

Byla li doporučena rovnou operace, byl výskyt malignit/neoplasií (%) 20,0/57,5.

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) ($p < 0,001$).

- **Vliv typu cytologických atypií na výskyt maligních nálezů u kategorie AUS/FLUS**

Kategorie AUS/FLUS byla rozdělena do 4 skupin podle cytologických subtypů, tak jak navrhol Park⁶. Výskyt malignit/neoplázií (%) byl u nukleárních atypií 20,9/27,9, u architekturálních 12,1/54,5, u nálezů Hurtleho buněk 6/22,6 a ostatních 14,4/34,2.

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 neoplázií byl mezi „architekturálními atypii“ a rozdíly mezi prvními třemi subkategoriemi byly statisticky významné ($p = 0,013$).

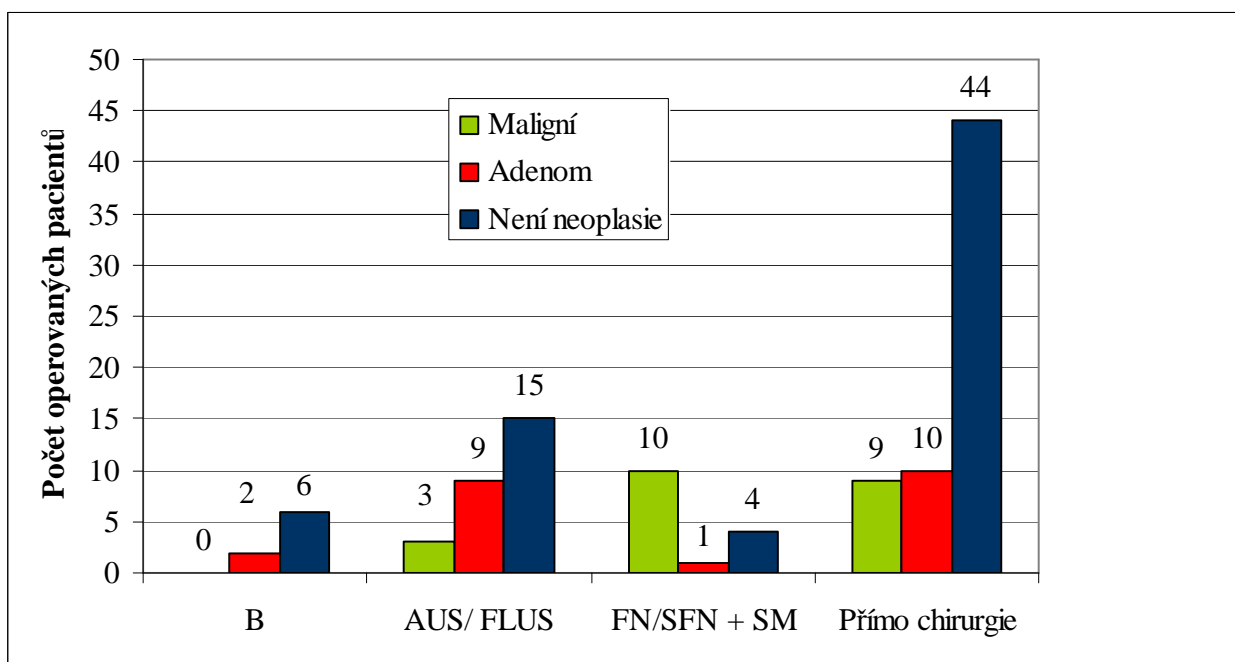
- **Vliv výsledků opakovaných biopsií na výskyt maligních nálezů.**

Při zařazení nálezu do kategorie ND nebo AUS/FLUS není běžně indikována operace, takže tito pacienti byli odesláni k operaci na základě klinických a sonografických charakteristik -jsou tedy vysoce selektováni.

Celkem 73 pacientů podstoupilo druhou biopsii po té, co byl první výsledek 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, u ostatních nebyl diagnostikován žádný tumor v průběhu více než dvou let sledování. Dalších 53 pacientů podstoupilo po první nedignostické punkci operaci rovnou, bez opakování biopsie, vzhledem k suspektním klinickým nebo sonografickým známkám nebo velikosti strupy. U 3 z nich (5,7%) pak byla nalezena malignita.

Celkem 102 pacientů podstoupilo druhou biopsii po té, co výsledek první byl AUS/FLUS, 63 pacientů bylo operováno přímo, bez opakování biopsie. Benigní výsledek u opakované punkce jsme našli u 49 pacientů, z toho bylo operováno jen 8 pacientů a u žádného z nich nebyla nalezena malignita. Zbývajících 40 z 41 pacientů bylo sledováno déle než 2 roky a u žádného z nich nebyla nalezena malignita. Suspektní výsledek byl u více než poloviny opakovaných punkcí, 79 % podstoupilo operaci. U opakovaného nálezu AUS/FLUS byl výsledek maligní u 7,9% operovaných, u FN/SFN u 66,7 % operovaných. Celkový výskyt malignit byl u opakovaných punkcí 13,3 % a 14,3 % ve skupině, která podstoupila operaci rovnou.

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



Vliv autoimunitní tyreoiditidy na frekvenci výskytu diferencovaného TC

- **Výsledky cytologických nálezů podle přítomnosti AIT.**

V době biopsie mělo 601 (11,9%) pacientů s klinicky diagnostikovanou AIT sonografický nález uzlů; pomocí FNAC u nich byla maligní/suspektní cytologie nalezena u 87 (14,5%) (OR 0,86). U pacientů bez klinické diagnózy AIT byly maligní/suspektní výsledky přítomny u 722 z 4408 (16,3 %) (OR 0,88).

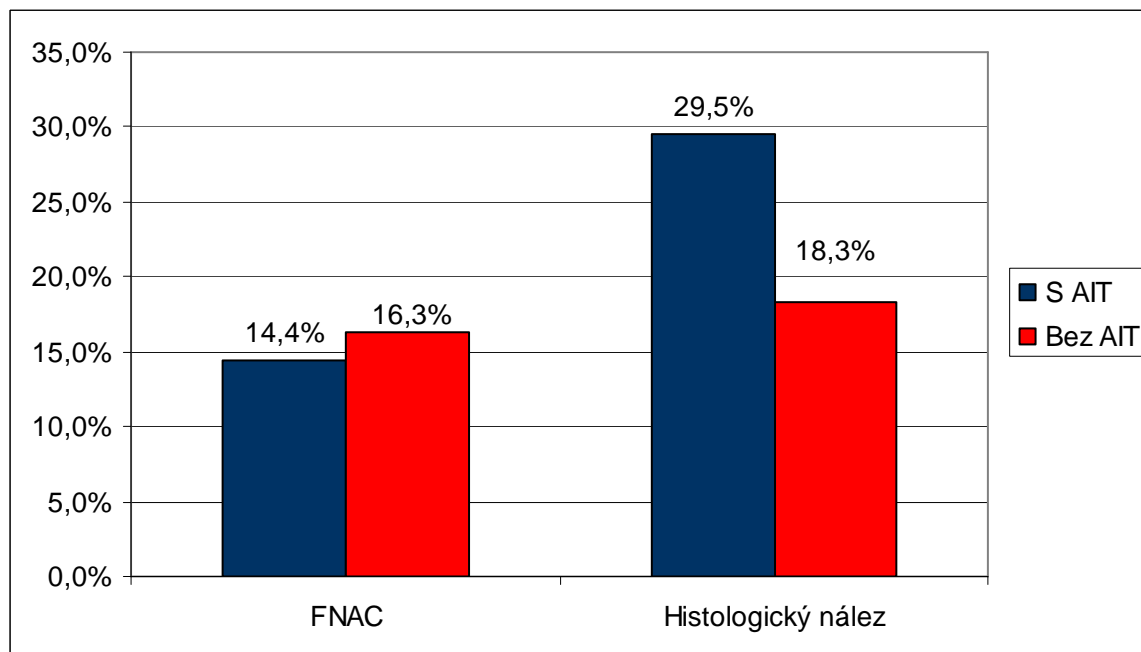
Riziko nálezů maligní/suspektní cytologie se nelišilo mezi pacienty s klinickou diagnózou AIT ($p = 0,23$) a bez klinické diagnózy AIT ($p = 0,26$).

- **Výsledky histologických nálezů podle přítomnosti AIT.**

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 ($p = 0,009$).

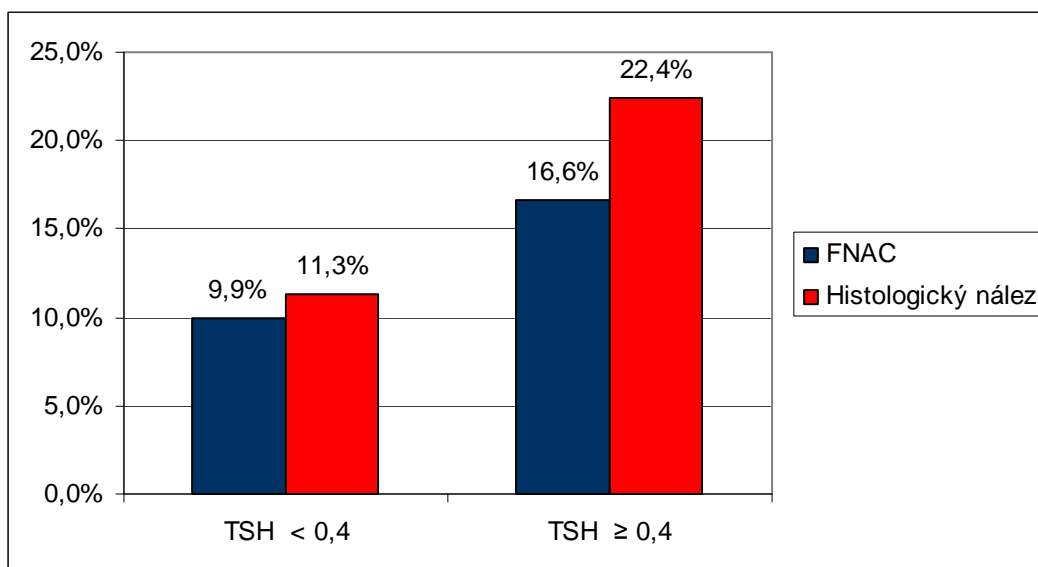
Obrázek č. 3 : Výskyt maligních nálezů (%) dle výsledků z FNAC a a histologie u pacientů s AIT a u pacientů s ostatními diagnózami



- **Výsledky cytologických a histologických nálezů podle výše 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 TSH (≥0,4 mIU/l). 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.

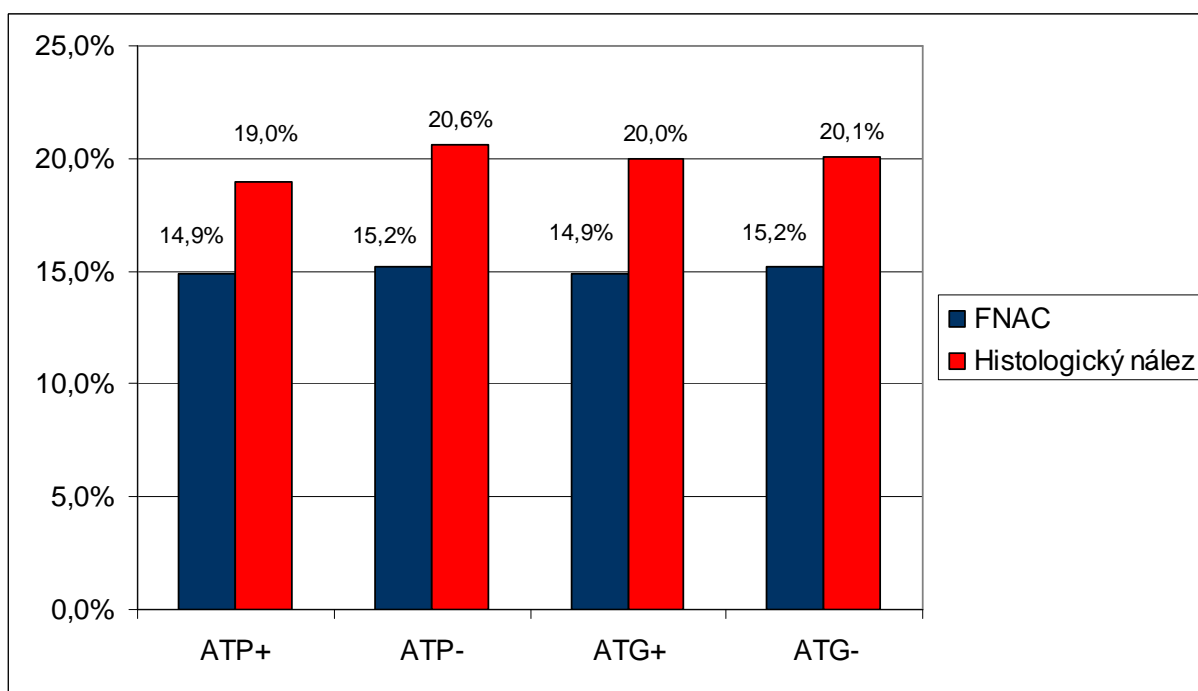
Obrázek č. 4. Výskyt maligních nálezů (%) dle výsledků z FNAC a a histologie u pacientů s nízkým a normálním TSH



- **Výsledky cytologických a histologických nálezů podle pozitivity protilátek**

U cytologických nálezů bylo 14,9 % malignit u pacientů s pozitivními protilátkami anti TPO či anti Tgl a 15,2 % s negativními. U histologických nálezů bylo 19,0/20,6 % malignit u pacientů s pozitivními/negativními anti TPO a 20/20,1 % u pacientů s pozitivními/negativními anti Tgl.

Obrázek : 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. Diskuse

- **První část studie**

Po zveřejnění klasifikace TBSRTC ověřovalo více autorů frekvenci a riziko malignity jednotlivých kategorií, nejčastěji byla používána retrospektivní klasifikace. Zařazení do jednotlivých kategorií není nezávislou proměnou⁷⁻⁹ a na rozdíl od výskytu malignit v jednotlivých kategoriích nebylo v klasifikaci TBSRTC procentuálně navrženo. V naší studii bylo zastupení 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 publikovaných prací¹⁰⁻¹³, v kategorii ND naše hodnoty odpovídají požadavku, že procento nehodnotitelných nálezů nemá převyšovat 10 %¹⁴. Riziko malignity bylo v naší studii v kategorii ND vyšší, než doporučené¹⁴, zřejmě v důsledku výběru suspektních pacientů. V dalších kategoriích se v naší práci riziko malignity shodovalo s doporučeným, jen v kategorii SM a M bylo mírně nižší, důvodem mohla být skutečnost, že v praxi jsou podezřelé nálezy klasifikovány raději jako horší a také 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 %¹⁴, v uveřejněných pracích ale její zastoupení kolísá od 0,7¹⁵ do 28,4 %¹⁶, výskyt malignit v této kategorii vykazuje také velikou variabilitu - od 6 do 48 %¹⁵. V našem souboru jsme do kategorie AUS/FLUS retrospektivně zařadili 8,4 % FNAC, výskyt malignity byl 14,4 %, což je blízko horní hranici výskytu navržené Balochem¹⁴, ale v souhlasu s ostatními studii, u kterých je také častější vyšší výskyt malignity, možná díky tomu, že pacienti se suspektními nálezy byli častěji odesíláni k operaci. U cytologického nálezu AUS/FLUS je podle TBSRTC doporučeno opakování biopsie. 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 punkce¹⁷. Dle Wonga po první punkci hodnocené jako AUS/FLUS byl nález benigní v 86,8 % a jen v 9,9 % opětovně zařazený jako AUS/FLUS¹⁸. V našem souboru byl u opakované punkce nález benigní u 83 pacientů (86 %) a dosti spolehlivě vylučoval malignitu. V případě suspektního nálezu byla malignita nalezena

u 31 % operovaných, u pacientů operovaných rovnou bez opakování punkce jen u 14,3 % .

Opakovaná punkce místo přímé operace uchránila tedy polovinu pacientů před operací

U kategorie AUS/FLUS bylo navrženo více postupů, které ji zpřesňují či dále třídí. Přínosná se jeví subklasifikace této kategorie podle cytologického nálezu, kdy přítomnost nukleární atypie¹⁹⁻²¹ nebo přítomnost vyššího nukleo/cytoplasmatického poměru²² byly asociovány s vyšším rizikem malignity. V našem souboru byla tato podskupina asociována s výskytem malignity 21 %, naopak zastoupení adenomů bylo nejvyšší v podskupině s architekturálními atypii. Vzhledem k zmíněné značné variabilitě používání kategorie AUS/FLUS bylo doporučeno, aby si každá instituce ověřila vlastní frekvenci malignit v této kategorii²³, při vyšším výskytu malignit by pak měla být zvážena nutnost opakování punkce oproti možnosti rovnou provést operaci²⁴. 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. Rozhodování musí být u každého pacienta individuální. U kategorie FN/SFN je doporučována hemityreoidektomie, zatímco u kategorie AUS/FLUS je první volbou opakování punkce¹⁴. 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 55,0 %, 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 55,0 % 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 zavedení klasifikace cytologií štítné žlázy pomocí TBSRTC by na našem pracovišti 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. Systém klasifikace včetně TBSRTC je nicméně užitečný pro vzájemnou komunikaci mezi zdravotníky a zdravotnickými zařízeními a to i mezinárodně.

• Druhá část studie

Vztah mezi AIT a karcinomem tyreoidy byl poprvé navržen v r. 1955²⁵ 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. V posledním desetiletí se objevily výsledky analyzující také cytologické nálezy, které jsou reprezentativnější pro typickou populaci pacientů s AIT²⁶. V systematickém přehledu publikovaném Jankovic²⁶ byl mezi studii založenými na výsledcích FNAC a mezi studii zkoumajícími histologické nálezy pozorován významný rozdíl. Zatímco nálezy z biopsií nevykazovaly pozitivní korelaci mezi AIT a PTC, u studií založených na výsledcích pooperační histologie byla korelace pozitivní.

Problémem hodnocení může být i definice AIT. PTC je často doprovázen významnou lymfocytární infiltrací bez ostatních známek typických pro AIT²⁷, nejspíše v důsledku odpovědi poškozených folikulů na nádorové antigeny, pacienti s uzlovou strumou mohou zase mít vyšší hladinu protilátek jako projev fokální tyreoiditidy, která neprogreduje do hypotyreózy²⁸.

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. 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 nálezní podporují. 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 buňky²⁹. Působení lymfocytů, ostatních imunokompetentních buněk a jimi produkováných 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 i molekulárně genetické studie. PTC u pacientů s AIT se zdá být méně agresivní³⁰, s menší rekurencí³⁰ a s lepší prognózou³¹. Některé studie tento vztah nenalezly³². Obecně ale prognóza závisí spíše na věku a stadiu než na přítomnosti AIT. Sledování výskytu TC u pacientů s AIT – a naopak – se může lišit podle typu zadání studie, viz úvod této kapitoly. U pacientů longitudinálně sledovaných s AIT jsou výsledky rozporuplné. U pacientů, kteří podstoupili tyreoidektomii s nálezem TC, je ve většině studií u pacientů s AIT vyšší výskyt TC než u pacientů bez AIT³³. Naše nálezy toto potvrzují, v histologických nálezech byla prevalence TC 29,5%. Protože ale rozhodnutí o operaci je většinou založené na suspektních cytologických nálezech, jakákoliv demonstrace souvislosti mezi AIT a PTC v chirurgických studiích je silně ovlivněna vážným selekčním bias^{26,34}. U pacientů vyšetřovaných FNAC pro uzelné štítnici vykazují práce také kontroverzní výsledky. Některé studie ukazují pozitivní souvislost mezi AIT a TC^{28,35,36}, zatímco jiné studie ne^{34,37-41}. V systematické review cytologických studií²⁶- 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) 0,69²⁶. V našem souboru 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 hodnot⁴². To platí i pro pacienty s AIT, kteří podstoupili tyreoidektomii^{35,43}, ne ale ve všech studiích³⁶. Pozitivní vztah výše TSH a výskytu TC je dobře popsán v review⁴⁴. I v našem souboru byla incidence malignity při nízkém TSH nižší. Na rozdíl od ostatních prací jsme však nenalezli žádný statistický rozdíl mezi incidencí suspektních/maligních FNAC či histologicky prokázaným TC mezi pacienty s AIT s nízkou hladinou TSH. U pacientů s pozitivitou tyreoidálních protilátek není vztah k TC jednoznačný, podle studií pozitivita anti TPO neovlivnila frekvenci malignit^{4,45}, v jiné práci se u léčených či eutyroidních pacientů s AIT ukázala jako ochranný faktor⁴⁶. Oproti tomu ve studii Boiho³⁵ byla přítomnost autoprotilátek asociována se zvýšenou pravděpodobností cytologického nálezu FN/SFN u pacientů pod 53 let. Pozitivita anti Tgl byla asociována s mírně vyšším rizikem TC^{4,28,42,45,47}, nicméně nepřítomnost této asociace byla také zaznamenána⁴⁸. V našich souborech jsme nenalezli žádnou vazbu mezi anti TPO, anti Tgl a rizikem TC.

8. Závěry

- 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 studii.
- U kategorie AUS/FLUS bylo větší riziko výskytu malignit i neoplázií v případě, že cytopatolog doporučil operaci, rozdíl ale byl statisticky významný jen v případě neoplázií, ne malignit. Nukleární atypie byly asociovány s vyšším výskytem malignity (21 %), naopak zastoupení adenomů bylo nejvyšší v podskupině s architekturními atypii. Opakování punkce u kategorie AUS/FLUS místo přímé operace uchránilo polovinu pacientů před operací. Byla-li v druhé punkci cytologie benigní, nález dosti spolehlivě vylučoval malignitu.
- Zavedení klasifikace cytologií štítné žlázy pomocí TBSRTC by v našem zařízení 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.
- Na velkém souboru pacientů jsme nezjistili v cytologických nálezech žádnou asociaci mezi AIT a TC, 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.
- 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.
- Anti TPO ani anti TgI protilátky neměly žádný vliv na riziko malignity.

9. Použitá literatura

1. Poller DN, Stelow EB, Yiangou C: Thyroid FNAC cytology: can we do it better? *Cytopathology* 19:4-10, 2008
2. 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
3. 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
4. Dusek I, Muzik J, Kubasek M, et al: Epidemiology of Malignant Tumours in the Czech Republic 2015, pp
5. LiVolsi VA: Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 24 Suppl 2:S1-9, 2011
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 56:333-9, 2012
14. 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
15. Otori 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
16. 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
17. 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
18. Wong LQ, LiVolsi VA, Baloch ZW: Diagnosis of atypia/follicular lesion of undetermined significance: An institutional experience. *Cytojournal* 11:23, 2014
19. 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

20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R: Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 70:291-7, 1955
26. 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
27. 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
28. 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
29. Ehlers M, Schott M: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab* 25:656-64, 2014
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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

39. 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
40. Matesa-Anic D, Matesa N, Dabelic N, et al: Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat* 48:9-12, 2009
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. Azizi G, Keller JM, Lewis M, et al: Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 21:845-52, 2014
46. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, et al: Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid* 24:1107-14, 2014
47. 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
48. Wong SL, Grodski S, Yeung MJ, et al: Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer. *ANZ J Surg*, 2013

10. Přehled publikační činnosti autora

- **Původní vědecké publikace v časopisech s impact faktorem**

SRBOVÁ, L., GABALEC, F., RYSKA, A. a CAP, J. Results of retrospective classification of thyroid FNAs according to the Bethesda system: would this have improved accuracy? *Cytopathology*. 2015, roč. 26, č. 4, s. 231-237. (IF=1,48)

GABALEC, F., SRBOVÁ, L., NOVA, M., HOVORKOVA E., HORNYCHOVA, H., RYSKA, A., CAP, J. Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. *Endokrynologia Polska*. 2016, roč. 67, č.1, s. 48-53. (IF = 0,99)

- **Ostatní publikace v časopisech s impact faktorem (přehledové články, editoriały, kasuistiky)**

Autorka uvedenou publikaci do časopisu s impact faktorem neodeslala.

- **Původní vědecké práce v časopisech bez IF**

SRBOVÁ, L., ČÁP, J. Vliv věku na substituční dávku tyroxinu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2016, přijato k otištění v čísle 2.

CEEVÁ, V., ČEPKOVÁ, J., SRBOVÁ, L., GABALEC, F. Význam profylaktické terapie kortikoidy u nemocných s Gravesovou - Basedowovou chorobou léčených radiojódem – retrospektivní analýza. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2015, roč. 18, č. 2, s. 75-79.

- **Monografie, kapitoly v monografiích**

STÁRKA, L. et al. Kapitola „Thyreopatie a vnější vlivy“ in : *Pokroky v endokrinologii*. Praha: Maxdorf, 2006, s. 345-358.

STÁRKA, L. et al. Kapitola „Alopecie“ in : *Aktuální endokrinologie*. Praha: Maxdorf, 1999, s.513-521.

- **Ostatní publikace v časopisech bez IF**

SRBOVÁ, L., BRAUNEROVÁ, R. Spontánně vzniklý hematom na krku u pacientky s onemocněním štítné žlázy. *Kazuistiky v diabetologii*. 2012, roč. 10, č. 1, s. 30–32.

SRBOVÁ, L. Lymfocytární hypofysitida. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2009, č. 12, roč. 12, č. 1, s. 23-28.

SRBOVÁ, L. Alopecie z pohledu endokrinologa. *Referátový výběr z dermatovenerologie*. 2006, Roč. 48, č. 2, s. 14-20

SRBOVÁ, L. Hirsutismus a akne u pacientky s hypotyreózou. *Kazuistiky v diabetologii*. 2004, roč. 2, č. 3, s. 50 – 51.

- **Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních**

SRBOVÁ, L. Hodnocení cytologie štítné žlázy, seminář Endokrinologického ústavu, 14.2.2014, Praha.

PŘIBYLOVÁ, R., DĚDOURKOVÁ Š., HLAVIČKOVÁ, L., SRBOVÁ L., Zajímavý případ pacienta s obezitou na kombinovaném podkladě, *Obezitologie a bariatrie*, 17.10.2014, Olomouc

SRBOVÁ, L. Polyglandulární autoimunitní syndrom – screening diabetu 1.typu, *Diabetologické dny*, 18.4.2013, Luhačovice

SRBOVÁ, L. Hodnocení biopsie štítné žlázy po zavedení Bethesda klasifikace, *Endokrinologické dny*, 11.10.2013, Plzeň

SRBOVA, L. , BRAUNEROVA R., The cause of haematoma on the anterior neck, *European Congress of Endocrinology*, 27.4.-1.5.2013, Kodaň, *Endocrine Abstracts* (2013) 32 P1072

SRBOVÁ, L. Homosexuálové a tělesná váha, *Obezitologie a bariatrie*, 1.-3.11.2012, Praha

SRBOVA, L. A surprising diagnosis in a man with high testosterone levels, *European Congress of Endocrinology*, 5.-9.5.2012, Florencie, *Endocrine Abstracts* (2012) 29 P1068

SRBOVA, L., NIKOLOV, H., CAP, J. Detection of Antipituitary antibodies using human and primate pituitary glands in patients with autoimmune thyroid disease and diabetes mellitus type 1,

European Congress of Endocrinology, 30.4.-4.5. 2011, Rotterdam, *Endocrine Abstracts* (2011) 26 P240

SRBOVÁ, L. Hlad po jídle u pacientky s vyšší postprandiální glykemií, *Obezitologie a bariatrie*, 6.-8.10.2011, Ostrava

SRBOVÁ, L. , BRAUNEROVÁ R. Spontánně vzniklý hematom na krku u pacientky s onemocněním štítné žlázy, *Endokrinologické dny*, 20.-22.10.2011., Brno

SRBOVÁ, L. Kallmanův syndrom - kasuistika, seminář Endokrinologického ústavu, 11.6.2010, Praha

HLAVATÝ, P., KALOUSKOVÁ, P., KOPECKÝ, J., FLACHS, P., TVRZICKÁ, E., STAŇKOVÁ, B., VECKA, M., NEDVÍDKOVÁ, J., SRBOVÁ, L., HLAVATÁ, K., ZAMRAZILOVÁ, H., ŽÁK, A., HILL, M. a KUNEŠOVÁ, M. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on adiponectin level in moderately obese women. In: *Central European Congress on Obesity: from nutrition to metabolic syndrome*. Praha: s.n., 2008, s. 67. ISBN: 978-80-254-2733-0.

SRBOVÁ, L. Ultrazvuk orbit u endokrinní oftalmopatie: přehled současného využití a hodnocení, *Endokrinologické dny s mezinárodní účastí*, 20.-22.10. 2005, Olomouc.

SRBOVÁ, L. Sonografická regrese uzlu s dodatečně histologicky prokázaným karcinomem, *Hradecký postgraduální kurz v endokrinologii*, 18.-20. 5. 2006, Hradec Králové

SRBOVÁ, L. Thyreopatie a zevní vlivy, seminář Endokrinologického ústavu, 15.10. 2004, Praha

SRBOVÁ, L. Alopecie, seminář Endokrinologického ústavu, 21.2.1997, Praha