

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Irena Winnová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví B0914P360004

Irena Winnová

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví B0914P360004

**CYTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A JEHO
KORELACE S HISTOPATOLOGICKÝM NÁLEZEM**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Bc. Natálie Klubičková

PLZEŇ 2024

Na této stránce je vloženo zadání bakalářské práce.

Na této stránce je vloženo zadání bakalářské práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 30.01.2024.

.....

vlastnoruční podpis

Poděkování

Děkuji MUDr. Bc. Natálii Klubíčkové za odborné vedení mé bakalářské práce, za trpělivý a vstřícný přístup a praktické rady. Dále bych ráda poděkovala Fakultní nemocnici Plzeň za poskytnutí všech potřebných dat.

Abstrakt

Příjmení a jméno: Winnová Irena

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Cytologické vyšetření štítné žlázy a jeho korelace s histopatologickým
nálezem

Vedoucí práce: MUDr. Bc. Natálie Klubíčková

Počet stran – číslované: 28

Počet stran – nečíslované: 15

Počet příloh: 0

Počet titulů použité literatury: 9

Klíčová slova: cytologické vyšetření štítné žlázy, histopatologie, screening, klasifikace Bethesda, cytologie

Souhrn:

Bakalářská práce řeší problematiku vyšetření štítné žlázy pomocí cytologických a histopatologických metod. V teoretické části je popsána anatomie štítné žlázy, její histologická stavba a správná funkce. V dalších kapitolách je zaměřeno na patologii štítné žlázy, kde je zmínka o hyperplazii, zánětech, nádorech a cystách. Je zde také uvedena léčba, cytologická klasifikace Bethesda, cytologické metody a imunohistochemie. V praktické části se nachází zpracovaná data s údaji o počtu cytologických a histologických vyšetření za rok 2021. Hlavní cíl je objasnit korelaci mezi cytologickými a histopatologickými metodami při vyšetření štítné žlázy. Z dat vyplývá, že by se prvně měl udělat plošný screening v rámci cytologického vyšetření a při podezření na onemocnění doplnit histopatologickým vyšetřením pro upřesnění diagnózy.

Abstract

Surname and name: Winnová Irena

Department: Department of paramedical science, medical diagnostics studies and public health

Title of thesis: Cytological examination of the thyroid gland and its correlation with histopathological findings

Consultant: MUDr. Bc. Natálie Klubíčková

Number of pages – numbered: 28

Number of pages – unnumbered: 15

Number of appendices: 0

Number of literature items used: 9

Keywords: cytological examination of the thyroid gland, histopathology, screening, Bethesda classification, cytology

Summary:

The bachelor's thesis deals with the issue of thyroid gland examination using cytological and histopathological methods. The theoretical part describes the anatomy of the thyroid gland, its histological structure and proper function. In other chapters, the focus is on the pathology of the thyroid gland, where hyperplasia, inflammation, tumors and cysts are mentioned. Treatment, Bethesda cytology classification, cytology methods and immunohistochemistry are also listed here. The practical part contains processed data with data on the number of cytological and histological examinations for the year 2021. The main goal is to clarify the correlation between cytological and histopathological methods in the examination of the thyroid gland. It follows from the data that a general screening should first be done as part of a cytological examination, and if the disease is suspected, it should be supplemented with a histopathological examination to clarify the diagnosis.

Předmluva

Spolu s vedoucí této práce jsme vybraly téma „Cytologické vyšetření štítné žlázy a jeho korelace s histopatologickým nálezem“. V práci jsou porovnány dvě metody vyšetření štítné žlázy a diskutována jejich souvislost a využití ve screeningu nádorových lézí štítné žlázy.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ	12
SEZNAM TABULEK	13
SEZNAM ZKRATEK	14
ÚVOD.....	15
TEORETICKÁ ČÁST	16
1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA	16
1.1 Normální stavba a funkce štítné žlázy	16
1.2 Tepenné zásobování štítné žlázy	17
1.2.1 Arteria thyroidea inferior	17
1.2.2 Arteria thyroidea superior	18
1.3 Žilní a lymfatická drenáž štítné žlázy	18
1.4 Hormony štítné žlázy a jejich funkce	18
1.5 Příštítná tělíska a brzlík	18
1.5.1 Příštítná tělíska	18
1.5.2 Brzlík	19
2 PATOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	19
2.1 Poruchy funkce štítné žlázy	20
2.1.1 Hyperfunkce	20
2.1.2 Hypofunkce	20
2.2 Hyperplázie.....	20
2.2.1 Folikulární nodulární nemoc štítné žlázy	20
2.2.2 Graves-Basedowova choroba	21
2.3 Záněty	21
2.3.1 Chronická autoimunitní thyroditida	21
2.3.2 Ostatní záněty	22
2.4 Nádory	22
2.4.1 Benigní	22
2.4.2 NIFTP	23
2.4.3 Maligní	23
2.5 (Pseudo)cystické změny a pravé cysty	26
2.6 Diagnostika a léčba.....	26
3 CYTOLOGICKÁ KLASIFIKACE BETHESDA	28
3.1 I. Nediagnostický nebo nedostatečný vzorek	28
3.2 II. Benigní nález	28
3.3 III. Atypie neurčeného významu a folikulární léze neurčeného významu AUS/FLUS	28

3.4	IV. Folikulární neoplázie nebo Podezření z folikulární neoplázie FN/SFN.....	29
3.5	V. Podezření z malignity	29
3.6	VI. Maligní	29
	CYTOLOGICKÉ METODY.....	30
3.7	Přímý nátěr na sklo	30
3.8	Cytospin.....	30
3.9	Cytoblok	30
3.10	Barvení preparátů	31
	IMUNOHISTOCHEMIE	31
	PRAKTICKÁ ČÁST	33
	CÍL A ÚKOLY PRÁCE.....	33
	VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY	33
	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU.....	33
	METODIKA PRÁCE	34
	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ	34
	Výsledky výzkumných cílů	34
	Cytologická vyšetření	34
	Vztah mezi cytologickým a histologickým vyšetřením	36
	Senzitivita a specifická cytologického vyšetření.....	38
	DISKUZE.....	40
	ZÁVĚR.....	42
	SEZNAM LITERATURY.....	43

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Počet vyšetření v jednotlivých kategoriích pacientů.....	35
Graf 2: Poměr mezi cytologickými vyšetřeními a cytologickými nálezy a věkem pacientů.....	36

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Počet cytologických vyšetření uzavřených v jednotlivých kategoriích, věk a procentuální podíl žen.....	34
Tabulka 2: Počty cytologických a následných histologických vyšetření a podíl souhlasných diagnóz v jednotlivých cytologických kategoriích.....	36
Tabulka 3: Shoda cytologického a histologického vyšetření.....	38
Tabulka 4: Specificita a senzitivita cytologického testování štítné žlázy.....	39

SEZNAM ZKRATEK

FNAB – tenkojehlová aspirační biopsie

MGG – barvení dle Maye-Grünwalda-Giemsy

NHP – negativní prediktivní hodnota

NIFTP – Neinvazivní folikulární nádor štítné žlázy s papilárními jadernými rysy

PAP – barvení dle Papanicolaua

PTE – parciální thyroidektomie

TSH – thyroideu stimulující hormon

TTE – totální thyroidektomie

ÚVOD

Štítná žláza se hodí jako předmět tohoto výzkumu, jelikož se při vyšetření používá jak cytologické, tak histologické vyšetření. Během bakalářské práce jsme se zabývaly problematikou cytologického, na něj navazujícího histologického vyšetření a jejich korelací.

V teoretické části se zabýváme stavbou a funkcí normální a patologicky změněné štítné žlázy. V patologické části je uveden přehled o zánětech, nádorech, cystách a následné léčbě. Dále je popsána cytologická klasifikace Bethesda a zmíněny cytologické a imunohistochemické metody.

V praktické části používám jako podklad data a záznamy o provedených vyšetřeních štítné žlázy za rok 2021 pocházející z Fakultní nemocnice Plzeň. Tato data jsou zpracována do tabulek a grafů a porovnána. Dále je diskutována shoda mezi výsledky cytologického a histologického vyšetření lézí štítné žlázy.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

1.1 Normální stavba a funkce štítné žlázy

Za fyziologických podmínek váží štítná žláza 18 až 40 g. Velikost se udává podle laloků, které nepřesahují 4-5 cm x 2,5-3 cm x 1-1,5 cm. Štítnou žlázu najdeme na úrovni krčních obratlů C5-Th1. Za štítnou žlázou se nachází průdušnice, kterou štítná žláza objímá z přední a z bočních stran. Štítná žláza sestává z pravého a levého laloku, které jsou ve středu propojeny isthmem. Horní okraje obou laloků naléhají na prstencovou chrupavku a spodní okraj štítné chrupavky hrtanu.

Značně velký může být přídatný pyramidový lalok neboli Lalouettův lalok. Jedná se o pruh tkáně štítné žlázy, který dosahuje k jazylce či až k bázi jazyka. Představuje pozůstatek embryonálního vývoje žlázy, neboť její primordium sestupuje od kořene jazyka až před horní část průdušnice. Existují také zmínky o svalech spojující jazylku s pyramidovým lalokem nebo isthmem štítné žlázy. Dále na štítné žláze lze někdy identifikovat tuberculum Zuckerkandli, což je různě velký výběžek tkáně žlázy při okraji laloku. Nachází se posterolaterální, v blízkosti úponu závěsného ligamenta připojujícího štítnou žlázu k průdušnici.

Histologicky se ve štítné žláze nachází kubický epitel tvořený buňkami s eozinofilní cytoplazmou a okrouhlým jádrem, které se nazývají thyreocyty. Tyto buňky pocházejí z vnitřního zárodečného listu endodermy. Buňky jsou uspořádány tak, že tvoří váčky neboli folikuly, na jejichž obvodu jsou thyreocyty obklopené bazální membránou. Apikální část buněčné stěny s mikroklyky směřuje do středu folikulů. Folikuly dosahují různých velikostí, někdy až 200 mikrometrů. Několik folikulů dohromady (20-50), tvoří lobuly, které jsou zásobené jednotlivými arterioly.

Folikuly mají uvnitř v lumen hmotu, která se nazývá koloid a která je při základním histopatologickém barvení hemoatxylinem a eosinem homogenní a lehce eozinofilní. Koloid obsahuje prekurzory hormonů štítné žlázy (thyreoglobulin). Na zevní ploše thyreocytů probíhá vychytávání jodu z krve, zvaný též iodine-trapping. Jod se z krve koncentruje a poté se ukládá v podobě jodovaných aminokyselinových zbytků thyreoglobulinu - monojodthyrosinu a diiodthyrosinu. Následně dochází ke konjugaci těchto zbytků a po endocytóze zpět do thyreocytů k proteolytickému odštěpení od thyreoglobulinu. Tak vznikají volné hormony

štítné žlázy thyroxin a trijodthyronin, které jsou na zevní straně thyreocytů uvolňovány do krevního oběhu.

Ve štítné žláze se dále nacházejí též ostrůvky parafolikulárních buněk, někdy též zvaných C-buněk, které tvoří hormon kalcitonin. Embryonálním původem jsou parafolikulární buňky z ultimobranchiálního tělíska. Kalcitonin lze prokázat imunohistochemicky a hraje významnou roli při regulaci metabolismu vápníku a fosforu. Parafolikulární buňky jsou mezi thyreocyty vmezeřeny a nedosahují svým apexem ke koloidu, přiléhají však k bazálním membránám folikulu.

Folikuly mezi sebou mají intersticiální vazivo, ve kterém se nacházejí arterioly a venuly. Vně folikulů nalézáme též lymfocyty převážně B linie a jejich zárodečná centra. Štítná žláza je pokryta řídkým vazivem a samotná žláza je umístěna mezi listy fascie krku. Vazivo pouzdra štítné žlázy přechází v septa oddělující jednotlivé lalůčky žlázy, pouzdro tak nelze od žlázy oddělit bez poškození integrity folikulů. V oblasti prvního a ojedinele i druhého chrupavčitého prstence průdušnice a nad prstencovou chrupavkou je vazivový pruh, který se pevně upíná k pouzdrům štítné žlázy. Mezi isthmem a přední částí průdušnice se nachází kompaktnější vazivo, které je původem z povrchové fascie a kterým se upíná isthmus k průdušnici. Při povrchu žlázy jsou malé periglandulární lymfatické uzliny patřící do skupiny pretracheálních a prelaryngeálních uzlin (Zámečník, 2019).

1.2 Tepenné zásobování štítné žlázy

Štítnou žlázu zásobují dvě tepny – arteria thyreoidea inferior a arteria thyreoidea superior. Další céva, která se u některých lidí podílí na zásobování je variantní arteria thyreoidea ima (Zámečník 2019).

1.2.1 Arteria thyreoidea inferior

Tato céva vychází z truncus thyrocervicalis, větve podklíčkové tepny, z kterého dále odstupují arteria suprascapularis a arteria transversa colli. Odstup arteria thyreoidea inferior probíhá v trigonum scalenovertbrale. Vrchol trigona je vymezen obratlem C6, spodní hranici tvoří kupula pleury, laterálně je m. scalenus anterior, mediálně m. longus colli a ventrálně m. sternocleidomastoideus. Mediálně od trigona nacházíme štítnou žlázu, tracheu a jícen (Mačák, 2022).

1.2.2 Arteria thyreoidea superior

Odstupuje z arteria carotis externa jako její první větev pod velkým rohem jazyky. Probíhá kraniálně a anteromediálně, ale poté se otáčí distálně a zásobuje významnou část štítné žlázy a přilehlou kosterní svalovinu. Významnou větví této tepny je arteria laryngea superior. Arteria thyreoidea superior se větví na ramus ventralis a dorsalis (Mačák, 2022).

1.3 Žilní a lymfatická drenáž štítné žlázy

Žilní drenáž zajišťují tři hlavní párové žíly: vena thyreoidea superior, vena thyroidea media a vena thyroidea inferior. Ve stavbě žilního zásobení existuje značná variabilita, namísto vena thyroidea inferior je někdy přítomen nepárový venózní plexus thyroideus impar.

Štítná žláza obsahuje četné lymfatické cévy. Bohatá lymfatická drenáž je důležitá při metastázách nádorových onemocnění štítné žlázy (Mačák, 2022).

1.4 Hormony štítné žlázy a jejich funkce

Štítná žláza produkuje dva hlavní hormony – trijodthyronin (T3), který je hlavním hormonem působícím v tkáních, a thyroxin (T4), který je z většiny v tkáních dejodizován na T3. Thyroidální hormony mohou indukovat nebo reprimovat expresi proteinů zvýšením nebo snížením genové transkripce. Pro správné vyžrávání tkání a vývoj CNS jsou thyroidální hormony důležité zejména v prenatálním období a v raném dětství.

Sekrece thyroidálních hormonů je regulována pomocí hypothalamo-hypofyzo-thyroidální osy. V hypothalamu je detekována potřeba zvýšení nebo snížení produkce thyroidálních hormonů, což vede k signalizaci směrem do hypofýzy, která následně zvyšuje či snižuje svou produkci hormonu stimulujícího thyroideu (TSH). TSH se váže na receptory v thyrocytech a stimuluje produkci hormonů štítné žlázy. Při snížení hladiny TSH se snižuje i produkce hormonů ve štítné žláze. Nízké hladiny thyroidálních hormonů v krvi zpětnově aktivují centra v hypothalamu a následně vedou k aktivaci syntézy a sekrece TSH tak, aby hladiny thyroidálních hormonů odpovídala potřebám organismu (Koss, 2006).

1.5 Příštítná tělíska a brzlík

1.5.1 Příštítná tělíska

Většina lidí má čtyři malá příštítná tělíska, která se nachází zezadu na štítné žláze. Počet a lokalizace příštítných tělísek jsou však velmi variabilní. Tělíska jsou obalena pouzdrzem z kolagenního vaziva. Mikroskopicky jsou tělíska tvořena hlavními a oxyfilními buň-

kami, s věkem přibývají též buňky tukové a příštítná tělíska se mohou zmožením tukové tkáně mírně zvětšovat.

Příštítná tělíska produkují hormon parathormon, který je důležitý pro zpětnou resorpci vápníku v ledvinách a také pro zvýšenou absorpci jak vápníku, tak fosfátů ze střeva (Zámečník, 2019).

1.5.2 Brzlík

Brzlík je primární lymfatický orgán lokalizovaný na krku a zasahující až do oblasti hrudníku. Je funkční a plně vyvinutý u dětí, během dospívání involvuje a v dospělosti je z velké části nahrazen vazivovou a tukovou tkání. Získávají zde imunokompetenci a autotoleranci T lymfocyty. Je složený ze dvou nestejně velkých laloků. Povrch brzlíku je pokrytý tenkou vazivovou blánou, která přechází ve vazivová septa dělící laloky na primární a sekundární lalůčky.

Parenchym brzlíku se dělí na kůru a dřeň. Kůra má tmavší zbarvení, je v ní velké množství T-lymfocytů, které se množí a diferencují. Do dřene odcházejí z kůry pouze funkční lymfocyty, nefunkční zanikají apoptózou za účasti makrofágů.

Dřeň je světlejší, je v ní menší koncentrace T-lymfocytů. Nachází se v ní Hassalova tělíska, jejichž velikost i počet s věkem roste.

Tkáň brzlíku může být u některých pacientů jako varianta přítomna uvnitř štítné žlázy či v její těsné blízkosti. Patologické procesy brzlíku pak probíhají v lokalizaci štítné žlázy, což může komplikovat diagnostický proces (Zámečník, 2019).

2 PATOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Patologické procesy mohou probíhat v normálně uložené štítné žláze nebo v ektopicky uložených zbytcích po migraci základu štítné žlázy během embryonálního vývoje. Tyto ektopické okrsky mohou být lokalizovány v kořeni jazyka, laterálně i mediálně na krku nebo v krčních lymfatických uzlinách, popřípadě ve stěně ostatních krčních orgánů (Zámečník, 2019).

2.1 Poruchy funkce štítné žlázy

2.1.1 Hyperfunkce

Při této poruše štítná žláza produkuje více hormonů, než je normální. Zvýšená funkce postihuje přibližně 2 % populace, častěji ženy. Působením hormonů se všeobecně zvyšuje metabolismus v těle, konkrétně vedou ke zrychlení srdeční akce a hypertenzi, zvýšení

dýchací frekvence, k pocení a nesnášenlivosti tepla, třesu končetin. Pacienti mohou být úzkostní, nespaví a nervózní, mluví třesoucím se hlasem, mají upřený pohled. U žen se může vyskytovat porucha menstruačního cyklu a u mužů porucha potence. Dochází k úbytku hmotnosti a pacienti častěji pociťují hlad, kvůli zvýšenému bazálnímu metabolismu. Dalším problémem mohou být oči, kdy dochází k exoftalmu neboli nadměrnému vystupování očních bulbů z očnic (Zámečník, 2019).

2.1.2 Hypofunkce

Při poruše tvorby hormonů se projevují komplexní změny metabolismu. Pokud je nedostatek thyroideálních hormonů (nebo hormony zcela chybí) v dětství, nastává nevratné somatické poškození s mentální retardací a nedostatečným růstem. V dospělosti pacienti trpí celkovým zpomalením metabolismu s únavou, spavostí či depresí, nabírají na váze, jsou zimomřiví, u mužů může být přítomna impotence, u žen poruchy menstruačního cyklu. Může docházet též ke vzniku myxedému, tedy tuhého otoku především na končetinách, a k suchosti kůže. I u hypothyreózy je častěji postiženo ženské pohlaví (Zámečník, 2019).

2.2 Hyperplázie

Pokud se štítná žláza zvětší u žen nad 18 ml a u mužů na 22 ml, označujeme tento jev jako struma. Struma bez bližší specifikace znamená hyperplázii, ale lze ji rozdělit podle příčiny zvětšení – rozlišuje se struma difúzní a nodózní. Podle poměru koloidu a parenchymu štítné žlázy lze rozlišit dva typy hyperplastické strumy, a to strumu parenchymální a koloidní. Při nedostatečném příjmu jodu v potravě, může vzniknout struma prostá, která se velmi často projevuje hypofunkcí štítné žlázy (Zámečník, 2019).

2.2.1 Folikulární nodulární nemoc štítné žlázy

Názvem folikulární nodulární nemoc označujeme hyperplastické změny štítné žlázy s nodulární transformací jejího parenchymu. Pod toto označení spadají různé dříve uváděné benigní jednotky, jako například nodózní koloidní struma, koloidní a hyperplastické uzly a benigní folikulární uzly. Vlivem aktivace hypothalamo-hypofyzo-thyroidální osy vzniká koloidní struma. Ženy bývají touto nemocí postiženy více než muži. Jedním z důvodů vzniku

může být nedostatečný příjem jodu ve stravě, dále může vznikat na podkladě enzymatické poruchy v syntéze thyreoidálních hormonů nebo působením strumigenů, tedy látek blokuji-
cích metabolismus thyreocytů. Na stimulaci TSH štítná žláza reaguje proliferací, hyperplázie
je původně difúzní, záhy se však vlivem odlišné reaktivity populací thyreocytů na stimulaci
TSH a regresivními změnami přeměňuje na nodózní, s přítomností různě velkých uzlů tkáně
štítné žlázy.

Funkce štítné žlázy postižené koloidní strumou může být normální, snižená a může
se stát dokonce i toxickou. I rozvinutá struma může být dlouho pouze stacionárním nálezem
a pozdější růst uzlů může být důsledkem regresivních změn (prokrvácení, cystické změny)
(Zámečník, 2019).

2.2.2 Graves-Basedowova choroba

Jedná se o jedno z nejčastějších autoimunitních onemocněních, které je příčinou en-
dogenní hyperthyreózy až thyreotoxikózy. Vznik této nemoci nebyl dosud objasněný, ale
dochází při ní k tvorbě více typů autoprotilátek proti TSH receptoru, které tento receptor
akti-vují a způsobují tak hyperfunkci a proliferaci thyreocytů se vznikem povětšinou difúzní
strumy. Přibližně u třetiny nemocných autoprotilátky proti TSH receptoru navozují zároveň
i proliferaci retrobulbárního tuku se vznikem exoftalmu. Výjimečně vzniká u pacientů na
holeních též tzv. pretibiální myxedém. Nemoc často doprovází i další autoimunitní choroby
(Zámečník 2019).

2.3 Záněty

2.3.1 Chronická autoimunitní thyroditida

Jedná se o autoimunitní onemocnění, které postihuje častěji ženy, může se rozvinout
už u dětí. Nazývá se též Hashimotova thyroditida. U pacientů jsou prokazovány autoproti-
látky proti thyreoglobulinu, thyreoperoxidáze a dalším součástím thyreocytů, zároveň lze
pro-kázat i autoreaktivní T-lymfocyty. Během onemocnění dochází k destrukci tkáně štítné
žlázy někdy provázené fibrotizací, na rozdíl od Graves-Basedowovy choroby zde nemají
protilátky stimulující účinek. Setkat se však můžeme i se stavy kombinovanými, s přítom-
ností i stimulujících autoprotilátek, s tzv. hashitoxikózou.

Nemoc probíhá několik let a část pacientů se může spontánně uzdravit. Může mít
dlouho subklinický průběh nebo se projevit přechodně zvýšenou funkcí nebo strumou. Kla-
sickým příznakem je ale hypofunkce, kvůli ztrátě funkčního parenchymu. Lidé trpící touto
nemocí mají také vyšší riziko vzniku primárního lymfomu štítné žlázy (Zámečník 2019).

2.3.2 Ostatní záněty

Mezi další záněty řadíme subakutní granulomatózní thyrooiditidu, která je vyvolána pravděpodobně virovou infekcí. Projevuje se bolestivým zduřením štítné žlázy a většinou spontánně odezní. Dále sem patří chronická sklerózující thyrooiditida neboli Reidelova struma. Jedná se o fibrotizující zánět, přičemž jizvení přestupuje i na okolní struktury krku, hlavně na krční cévy. Postižený úsek žlázy je téměř celý nahrazen tuhým vazivem a řídkou lymfoplazmocytární celulizací (Zámečnick, 2019).

2.4 Nádory

Nádory štítné žlázy jsou z endokrinních orgánů nejčastější. Většina z nich je benigní, epitelové histogeneze, solitární. Mimo benigních epitelových nádorů se setkáváme s karcinomy a lymfomy (Zámečnick, 2019).

2.4.1 Benigní

Benigní nádory nemetastazují a rostou většinou pomaleji, v rádech několika let. Růst ovšem může být povzbuzen různými faktory, například změnou hormonálních hladin, naopak zpomalit růst může u žen menopauza. Benigní nádory jsou většinou složené z vysoce diferencovaných nádorových buněk, někdy jsou morfologicky dokonce obtížně rozpoznatelné od nenádorových lézí (Zámečnick, 2019).

2.4.1.1 Folikulární adenom

Folikulární adenom je opouzdřený uzel, nejčastěji se vyskytující solitárně v jinak normální štítné žláze. Obvykle nabývá průměru 1-3 cm a makroskopicky je na řezu šedobílé barvy. Mikroskopicky je tvořen thyreocyty bez významných nádorových atypií, dle velikosti folikulů lze folikulární adenom dělit na normofolikulární, makrofolikulární a mikrofolikulární neboli fetální. Další variantou je adenom trabekulární, většinou kombinovaný s oblastmi s folikulární úpravou. Některé adenomy mohou též obsahovat oblasti s papilární architekturou bez atypií typických pro papilární karcinom štítné žlázy, rovněž zpravidla kombinované s oblastmi folikulárními. Časté jsou regresivní a degenerativní změny, jako například krvácení, cystická přeměna, fibrotizace, edém stromatu, kalcifikace, a dokonce i přítomnost metaplastické kosti, dále depozice cholesterolových krystalů a až bizarní reaktivní změny thyreocytů. Existují též diagnosticky obtížnější vzácné varianty folikulárního adenomu, jako například světlobuněčný adenom, adenom z buněk vzhledu pečetního prstene, lipoadenom, vřetenobuněčný adenom a adenochondrom. Folikulární adenomy jsou většinou eufunkční (Zámečnick, 2019).

2.4.1.2 Onkocytární adenom

Jedná se o opouzdřený benigní nádor, který je tvořen z většiny tzv. onkocyty. Onkocyty mají bohatou jemně granulární eosinofilní cytoplazmu obsahující zmnožené mitochondrie a kulatá jádra s jemným chromatinem a patrnými jádérky. Fokálně mohou být jádra zvětšená a mírně hyperchromní, mitotická aktivita je však nízká. Častý nález je přítomnost regresivních změn, které vznikají spontánně nebo jsou následkem předchozích aspiračních cytologií. Může se projevit jako toxický adenom, který se projevuje hyperthyreózou, ale většinou bývá eufunkční (Zámečník, 2019).

2.4.2 NIFTP

Neinvasivní folikulární nádor štítné žlázy s papilárními jadernými rysy je neinvazivní tumor s diferenciací směrem folikulárních thyroideálních buněk, který je kompletně ohraničený vazivovým pseudopouzdem, vykazuje folikulární architekturu a jaderné charakteristiky typické pro papilární karcinom (zvětšení a překrývání jader, nepravidelnosti jaderné obálky, jaderné zářezy a pseudoinkluze, projasnění chromatinu). Má velmi nízký metastatický potenciál. Diagnózu nelze stanovit pomocí cytologického vyšetření, protože je nutné zhodnotit eventuální přítomnost invaze do okolí, což umožňuje jen vyšetření histopatologické (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2022).

2.4.3 Maligní

Maligní nádory mají potenciál metastazovat a rostou většinou rychleji, v řádu měsíců až roků. Mají obecně nižší stupeň diferenciace, a to v celém spektru, od nádorů dobře diferencovaných, po nádory výrazně anaplastické a nediferencované, primitivního vzhledu. Málo diferencované nádory mívají vysokou proliferativní aktivitu a jsou značně agresivní (Zámečník, 2019).

2.4.3.1 Papilární karcinom

Je to nejčastější typ karcinomu štítné žlázy. Spadá pod maligní nádory vycházející z folikulárních buněk a vykazuje specifické jaderné charakteristiky. Vyskytuje se v každém věku, představuje naprostou většinu zhoubných nádorů štítné žlázy v dětství, nejčastěji jsou však postiženy ženy středního věku. Nádory, nepřesahující svým maximálním rozměrem 1 cm se označují jako mikrokarcinomy, i v této fázi však již mohou metastazovat, převážně lymfatickou cestou.

V patogenezi se uplatňují převážně somatické aktivační mutace genů *BRAF* a *RAS* a fúze genu *RET*. Zvýšené riziko vzniku papilárního karcinomu mají pacienti po expozici

radioaktivnímu záření, některým chemikáliím a také pacienti s vysokým příjmem jodu. Papilární karcinom může být také součástí některých syndromů, například syndromu familiární adenomatózní polypózy.

Makroskopicky mají karcinomy většinou bělavou barvu a horší ohraničení s infiltrativními okraji, některé tumory jsou cystické. Buňky karcinomu obsahují tzv. matnicová jádra, která jsou zneokrouhlená, větší než jádra v nenádorových buňkách, mají zhrubělé a tmavé kontury a v centru matné projasnění. Jádra se také mohou překrývat, v některých jsou patrné jaderné pseudoinkluze vznikající vchlípením části cytoplazmy do jádra. Souhrně se tyto charakteristiky jader papilárního karcinomu označují jako papilární atypie či papilární jaderné rysy. Papilární architektura je častá, není však podmínkou diagnózy, některé případy mohou mít úpravu například folikulární, solidní či trabekulárně. Ve stromatu bývají přítomny kalcifikace a četná psamomatózní tělíka (Zámečník, 2019).

2.4.3.2 Folikulární karcinom

Zastupuje pouze asi 5-15 % karcinomů štítné žlázy a postihuje především dospělé pacienty. Velká část folikulární karcinomů vzniká na podkladě bodových mutací genů *RAS*, méně časté jsou fúze genu *PPARG*. Existují i případy folikulárního karcinomu vznikající v rámci některých syndromů (*PTEN* syndrom, *DICER1* syndrom, Wernerův syndrom, Carneyho komplex). Vyšší výskyt se uvádí v oblastech, kde je deficit jodu.

Makroskopicky a pomocí zobrazovacích metod se folikulární karcinom jeví jako dobře ohraničený a je téměř nemožné ho rozlišit od folikulárního adenomu. I mikroskopicky je obraz značně podobný folikulárnímu adenomu, buňky nemusí vykazovat příliš výrazné nádorové atypie, při pečlivém vyšetření pseudokapsuly obklopující nádor však lze prokázat invazi skrz ni a případně i angioinvazi. Folikulární karcinom pak dle nálezu lze dělit do tří kategorií se zhoršující se prognózou, a to minimálně invazivní bez angioinvaze, minimálně invazivní s angioinvazí a nejagresivnější široce invazivní folikulární karcinom (Zámečník, 2019).

2.4.3.3 Anaplastický karcinom

Jedná se o agresivní zhoubný nádor, který se vyskytuje častěji ve vyšším věku. Časně metastazuje a rychle prorůstá do okolí, úmrtí nastává většinou do několika měsíců. Vzniká de novo nebo dediferenciací převážně z papilárního karcinomu, vzácněji z folikulárního karcinomu. Kromě mutací detekovaných u výše zmíněných karcinomů se zde uplatňují i další aberace, například mutace genu *TP53*. Makroskopicky je tumor tuhý, neohraničený, s

patrnými hemoragiemi a nekrózami. Mikroskopicky jsou patrné výrazné jaderné atypie a vysoká mitotická aktivita, existují různé morfologické varianty, jako například anaplastický karcinom epitelioidní, vřetenobuněčný, obrovskobuněčný, rhabdoidní či malobuněčný (Zámečník, 2019).

2.4.3.4 Medulární karcinom

Jako jediný vychází z C-buněk neboli parafolikulárních buněk, které produkují kalcitonin. Zastupuje přibližně 5-10 % karcinomů štítné žlázy. Sporadický medulární karcinom bývá solitární, až v jedné čtvrtině případů se však vyskytuje v rámci dědičného syndromu mnohočetné endokrinní neoplázie 2 vznikajícího na podkladě zárodečné aktivační mutace genu *RET*, kdy mohou být přítomny medulární karcinomy vícečetné, multifokální. I sporadické případy vznikají z většiny na podkladě mutace genu *RET*, v tomto případě se však jedná o mutace somatické. Medulární karcinom mírně častější u žen, sporadické případy kolem 50 let věku, familiární syndromické u pacientů v druhé a třetí dekádě.

Mikroskopicky může medulární karcinom vykazovat značně variabilní morfolologii, typické je uspořádání v solidních hnízdech či trabekulách, buňky mají většinou polygonální tvar, jemně zrnitou amfofilní cytoplazmu a jemný chromatin v okrouhlých jádrech bez nápadných jadérek. Ve stromatu je často přítomen amyloid hormonálního původu (jedná se o chybně konformovaný kalcitonin produkovaný nádorovými buňkami), který lze detekovat speciálním barvením Kongo červení a imunohistochemicky (Zámečník, 2019).

2.4.3.5 Lymfomy a metastázy

Lymfomy mohou vznikat primárně ve štítné žláze, nebo ji postihují sekundárně v rámci diseminace jinde lokalizovaných primárních lymfomů. Primární lymfomy jsou prakticky vždy non-Hodgkinské lymfomy, nejčastěji B-lymfom MALT. Stejně jako v jiných tkáních může při delším trvání méně agresivních lymfomů dojít k transformaci v agresivní lymfom DLBCL, který však může být diagnostikován i již iniciálně, tedy jako netransformovaný, od počátku onemocnění agresivní lymfom. Primárními lymfomy jsou především ohroženi pacienti s autoimunitními thyroiditidami.

Sekundární metastazující nádory mohou představovat diferenciatně diagnostický problém, poruchu funkce štítné žlázy většinou nezpůsobí. Díky dobrému prokrvení štítné žlázy jsou poměrně časté. Nejvíce zastoupené nádory, které metastazují do štítné žlázy, jsou karcinomy plic, ledvin a prsu, lymfomy a melanomy (Zámečník, 2019).

2.5 (Pseudo)cystické změny a pravé cysty

Dutina, která má vlastní výstelku a je naplněna tekutinou se nazývá cysta. Pseudocysta je dutina bez vlastní výstelky, odpovídající například abscesu, nekrotickému ložisku nebo ohraničené oblasti prokrvácení. Cysty mohou být solitární či mnohočetné, pokud je orgán cystami zcela prostoupen a deformován, jedná se o tzv. cystickou degeneraci. Cysty se od nádorů liší tím, že u nich nenacházíme autonomní růst. I pravé nádory ale mohou mít cystický vzhled.

Ve štítné žláze se můžeme setkat s pravými cystami především vývojového původu, jedná se například u cysty lymfoepiteliální, cysty branchiálního a ultimobranchiálního původu a cystické zbytky ductus thyroglossus. Při traumatické implantaci epitelu do tkáně štítné žlázy přichází v úvahu cysta implantační. V případě strumy mohou dilatované folikly nabývat až charakteru koloidní cysty, celá štítná žláza může pak být prostoupena těmito cystami. Můžeme se setkat také s pseudocystami regresivního původu, které vznikají především ložiskovým krvácením do tkáně strumy, tato ložiska se následně ohraničí nespecifickou granulační tkání a novotvořeným vazivem (Zámečník, 2019).

2.6 Diagnostika a léčba

V podstatě všechny orgánové systémy jsou ovlivňovány hormony štítné žlázy. Prvním krokem k léčbě je stanovení správně diagnózy a je tedy nutná pečlivá anamnéza. Štítná žláza je dobře dostupná palpaci, zvětšená štítná žláza může být i viditelná na krku pacientů. K detekci se používá ultrazvuk, při plánování operačních zákroků lze použít i další modalitty jako CT a MR. Při vyšetření štítné žlázy lze využít různé varianty radionuklidových vyšetření (nukleární medicína). Rovněž se provádí relativně málo invazivní vyšetření zvané tenkojehlová aspirační biopsie (FNAB, někdy též tenkojehlová aspirační cytologie – FNAC), kterým můžeme získat materiál na cytologické vyšetření. Dle výsledků tohoto vyšetření a klinické korelace se pak plánuje další léčba, která může spočívat v chirurgickém zákroku různého rozsahu anebo jen dalším sledování pacienta s eventuálním provedením dalšího vyšetření pomocí FNAB.

Při hyperthyreóze se podávají thyreostatika, léky, které snižují produkci hormonů. Zároveň je někdy pro zpomalení tepové frekvence nutné podávat betablokátory, zpočátku se podá vyšší dávka, která se postupně snižuje. Při hypothyreóze se nejčastěji podává levothyroxin, což je analog T₄. T₃ se podává pouze pokud je nedostatečná odpověď na léčbu

levo-thyroxinem. Podává se nízká dávka a postupně se titruje podle potřeb pacienta, je nutné dlouhodobé sledování.

Optimalizace hladiny thyreoidálních hormonů v těhotenství je důležitá pro správný vývoj plodu. Neléčení může způsobit mnoho komplikací v těhotenství a být také příčinou porušeného vývoje centrální nervové soustavy u embrya, plodu i novorozence.

Co se týče chirurgické léčby lézí štítné žlázy, lze odstranit část štítné žlázy při parciální thyroidektomii, nebo celý orgán při totální thyroidektomii. Při částečném odstranění se odebere například pouze jeden lalok nebo jen ohraničený benigní nádor. Celá štítná žláza se odstraňuje při difuzních procesech a maligních nádorech. Thyroidektomie se indikuje podle klinického nálezu a stavu pacienta, biochemického rozboru, nálezu na zobrazovacích metodách a dle výsledku případně provedeného cytologického vyšetření. Po odstranění je nutno substituovat thyreoidální hormony, jinak vzniká hypothyreóza. Pokud nelze odstranit štítnou žlázu chirurgicky, lze ji odstranit radioablaací podáním radioaktivního jodu.

Oddělení patologie poskytuje v rámci vyšetření lézí štítné žlázy několik možností. Základními možnostmi jsou vyšetření histologická a cytologická, v některých indikovaných případech lze dále provést vyšetření molekulárně genetické. K histologickému vyšetření se používají preparáty, které se vyhotovují z tence nakrájených vzorků tkáně fixované formaldehydem. Tyto preparáty se barví různými metodami, základním barvením je barvení hematoxylinem a eosinem. Následně je možno hodnotit nejen vzhled jednotlivých buněk, tak jejich zapojení do okolní tkáně.

Při cytologickém vyšetření je prohlédnuto většinou mnohem méně materiálu než při histologickém vyšetření. Cytologie umožňuje pouze hodnocení jednotlivých buněk nebo jejich menších skupin, není dobře patrná stavba hodnocené tkáně. Proto je cytologické vyšetření užíváno spíše jako screeningová metoda, zatímco pro finální diagnózu včetně zhodnocení pokročilosti procesu v případě zhoubných nádorů je nutné provést histologické vyšetření.

3 CYTOLOGICKÁ KLASIFIKACE BETHESDA

3.1 I. Nediagnostický nebo nedostatečný vzorek

Prvním krokem cytologického vyšetření je zhodnocení kvality a kvantity daného vzorku. Za dostatečné množství diagnostických thyreocytů je považováno alespoň 6 skupin po deseti buňkách. V některých případech lze však při využití klinické korelace vzorek považovat za diagnostický, i když thyreocyty v dostatečném množství přítomny nejsou. Jedná se nejčastěji o vzorky z koloidních uzlů s hojným denzním, mozaikovitě zasychajícím koloidem a fakultativní přítomností makrofágů – tyto vzorky jsou klasifikovány jako kategorie II (viz 3.2).

Za nediagnostické tak jsou považovány vzorky, které obsahují jen cystickou tekutinu a krevní elementy, případně vzorky s pokročilou cytolýzou či zhmožděním buněk, které zcela znemožňují jejich hodnocení. Hodnocení může také znemožnit úplné překrytí vzorků krví či bílkovinnými sraženinami (Dušková, 2019).

3.2 II. Benigní nález

Cytologické vzorky v této kategorii jsou dostatečně buněčné a hodnotitelné. Obsahují klastry thyreocytů bez nádorových atypií, přítomny mohou být také útržky koloidu. V některých případech jsou součástí vzorku také makrofágy pohlcující koloid, útržky lymfatických folikulů a jiné zánětlivé buňky. Do této kategorie řadíme nálezy odpovídající folikulární nodulární nemoci štítné žlázy (koloidní a hyperplastické uzly), Hashimotově thyroditidě a případně i jiným zánětlivým onemocněním štítné žlázy. Riziko toho, že bude při následném histologickém vyšetření resekatu zjištěna malignita, je maximálně 3 % (Dušková, 2019).

3.3 III. Atypie neurčeného významu a folikulární léze neurčeného významu AUS/FLUS

Do této kategorie jsou řazeny vzorky s buněčnými a jadernými atypiami, které však nedosahují takové závažnosti, aby mohly být zařazeny do kategorie V. či VI. Kategorie folikulární léze neurčeného významu je dále charakterizována přítomností četných mikrofolikulárně uspořádaných klastrů atypických buněk. Riziko toho, že bude při následném histologickém vyšetření resekatu zjištěna malignita, je až 30 % (Dušková, 2019).

3.4 IV. Folikulární neoplázie nebo Podezření z folikulární neoplázie

FN/SFN

Vzorky v této kategorii obsahují četné mikrofolikly složené z thyreoocyty. Vzhledem k tomu, že jediným rozdílem mezi folikulárním adenomem a folikulárním karcinomem může být v některých případech jen mikroinvaze skrz vazivové pseudopouzdro, kterou lze prokázat jen důkladným histologickým vyšetřením, nedokáže cytologické vyšetření benigní a maligní léze spolehlivě rozlišit a používá se tak označení „folikulární neoplázie“. Dále se při hodnocení v této kategorii uvádí, zda thyreoocytární klastry vykazují onkocytární morfologii (objemná jemně granulární cytoplazma, kulatá jádra s patrnými jádérky). Riziko toho, že bude při následném histologickém vyšetření resekátu zjištěna malignita, je až 40 % (Dušková, 2019).

3.5 V. Podezření z malignity

Kategorie V. by měla být použita, pokud jsou prokázány buňky pocházející s vysokým podezřením z papilárního, medulárního či jiného karcinomu nebo lymfomu, je-jich kvantita či kvalita však není dostatečná pro zařazení vzorku do kategorie VI. Riziko toho, že bude při následném histologickém vyšetření resekátu zjištěna malignita, je až 75 % (Dušková, 2019).

3.6 VI. Maligní

Tato kategorie je užívána, pokud cytomorfologický nález zcela jasně odpovídá malignitě, ideálně s podporou doplňujících vyšetření k určení typu malignity, například vyšetření imunohistochemických (detekce kalcitoninu u medulárního karcinomu) nebo molekulárně-genetických (detekce mutací *BRAF* či *RAS* u papilárního karcinomu). Při následném histologickém vyšetření resekátu je malignita téměř vždy potvrzena (Dušková, 2019).

CYTOLOGICKÉ METODY

3.7 Přímý nátěr na sklo

Při jednom odběru je většinou zhotoveno více přímých nátěrů na podložní sklo, počet skel se odvíjí od množství odebraného materiálu. Kapka aspirované tekutiny je aplikovaná na očištěné podložní sklo a roztažená na jeho celou plochu (za použití druhého podložního skla či pomocí kartáčku apod.). Následuje fixace a barvení. Zbylý materiál zachycený v jehle odběrové stříkačky lze vymýt pomocí fyziologického roztoku, takto získané buňky pak lze dále zpracovat ve formě cytospinu nebo cytobloku (Čáp, 2003; Clark, 2005; Koss, 2006).

3.8 Cytospin

Především v případě cystických lézí, u nichž lze většinou snadno aspirovat větší objem materiálu, lze použít část odebraného punktátu na zhotovení přímých nátěrů a zbytek je použit pro cytocentrifugaci a následně zhotovení cytospinových preparátů nebo cytobloků. Cytospin se vyrábí pomocí systému tvaru trychtýře, do kterého se aplikuje odebraný materiál. Nadbytečná bezbuněčná tekutina je nasávána filtračním papírem, který je součástí systému, zatímco buňky jsou pomocí působící odstředivé síly koncentrovány v tenké vrstvě v jedné oblasti (tvaru kruhu) na podložním skle. Následně je eobarven. Nevýhodou této metody je, že se odplavuje řídký koloid a může dojít k umělému narušení architektiky buněčných shluků (Čáp, 2003; Clark, 2005).

3.9 Cytoblok

Principem cytologického vyšetření z cytobloku jsou parafínem zalité bloky zpracované obdobně jako preparáty histologické, materiál je však získán pomocí tenkojehlové aspirace.

Aspirovaný materiál ve fixační tekutině se odstředí centrifugou za vzniku buněčného koncentrátu, další kroky již odpovídají standardnímu zpracování histologických preparátů: materiál je fixován, odvodněn a zalit do parafínu v blocích, poté se bloky krájí na tenké řezy a natahují se na podložní sklíčko. Následuje odparafinování a barvení, montování a překrytí krycím sklem (Čáp, 2003).

3.10 Barvení preparátů

K cytologickému vyšetření se využívá několik typů barvení, cytologie štítné žlázy nemají jednoznačný doporučovaný způsob barvení. Časté je použití fixace ethanolem a barvení dle Papanicolaou (PAP). Tato metoda je výhodná pro hodnocení vzhledu jader, nerovností jaderné obálky, struktury chromatinu a jadérek. Nevýhodou je horší vizualizace koloidu a změn cytoplazmy thyreocytů. Další možností je barvení dle Maye-Grünwalda-Giemsy (MGG), které dobře zobrazuje cytoplazmu a koloid. Především u cytobloků je upřednostňováno standardní barvení hematoxylinem-eosinem jako u histologických řezů (Čáp, 2003).

IMUNOHISTOCHEMIE

Imunohistochemie je technika histologického barvení, při které se prokazuje přítomnost konkrétní molekuly pomocí specifických protilátek. Nejvíce se v patologii používá nepřímé imunochemické barvení, jehož princip spočívá v tom, že na tkáňový řez se navážou nejprve neznačené primární protilátky, které se specificky vážou na detekovaný antigen. Dále se přidají sekundární protilátky reagující s protilátkami primárními, s navázaným enzymem, který pomocí chemické reakce přeměňuje přidaný bezbarvý substrát na precipitující barevný produkt, které v tkáňovém řezu zůstává v okolí protilátkového komplexu. Barevná reakce je následně vidět ve světelném mikroskopu. Tato metoda je citlivější než přímá imunohistochemie a je tedy vhodná pro vzorky s nižší koncentrací detekovaného antigenu. Při přímé imunohistochemii se používá jednoduchý způsob detekce pomocí enzymem značené protilátky přímo se vážící na detekovaný antigen.

V patologii štítné žlázy se používá několik do jisté míry specifických markerů. Pro potvrzení thyroideálního původu studované tkáně (například v případě metastáz, ektopické tkáně štítné žlázy) je vhodná imunohistochemická detekce pomocí protilátek reagujících s thyroglobulinem (TG), thyroideálním transkripčním faktorem 1 (TTF-1) či PAX8. Thyroglobulin je specifický pro folikulární buňky štítné žlázy, zatímco TTF-1 barví buňky folikulární i parafolikulární a také buňky plic, PAX8 je marker tkáně štítné žlázy, ledvin, urogenitálního traktu a též některých součástí ženské rozmnožovací soustavy. Pro buňky parafolikulární je specifický marker kalcitonin, jedná se totiž o hormonální produkt těchto buněk (1.1). Pro odlišení benigních a maligních lézí štítné žlázy se používá panel protilátek detekujících cytokeratin 19, galektin-3 a HBME-1 (Crescenzi, 2023).

Imunohistochemické barvení lze využívat jak u histopatologického vyšetření, kdy se protilátky aplikují na standardně zpracované řezy fixované formaldehydem a zalité v parafínu, tak u vyšetření cytologického. Pokud jsou z materiálu dodaného k cytologickému vyšetření vyrobeny cytobloky, probíhá výroba imunohistochemických preparátů obdobně jako u standardního histopatologického vyšetření. O imunohistochemický průkaz je možné se pokusit též odbarvením nátěrů na sklech a aplikací protilátek na ten-to materiál, ve Fakultní nemocnici Plzeň se však tato metoda nepoužívá, protože výsledek je nespolehlivý (Liu, 2015).

PRAKTICKÁ ČÁST

CÍL A ÚKOLY PRÁCE

Hlavním cílem této práce je porovnat a zjistit souvislost mezi cytologickým a histologickým vyšetřením

Dílčí cíle:

1. Porovnání počtu a použitých metod vyšetření štítné žlázy za rok 2021.
2. Ověřit konkordanci cytologických a histologických vyšetření štítné žlázy.

VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY

1. Jaké jsou počty cytologických vyšetření uzavřených v jednotlivých kategoriích dle systému Bethesda?
2. Jaké jsou charakteristiky pacientů v jednotlivých Bethesda kategoriích?
3. Jaké byly závěry následně provedených histologických vyšetření thyroideálních resektátů?

CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Analyzovala jsem data poskytnuta Fakultní nemocnicí Plzeň. Jsou to soubory dat obsahující informace o cytologických a histologických vyšetřeních provedených na Šiklově ústavu patologie, obsahující data o pohlaví a věku pacientů, počtu vyšetření, cytologickém nálezu a nálezu následně provedené histologie. Data o cytologických vyšetřeních byla získána z databáze nemocničního systému Medicalc na začátku roku 2022, do studie byla zahrnuta jen vyšetření provedená v roce 2021. Data o následných histologických vyšetřeních byla shromážděna během roku 2022 a aktualizována v březnu 2024, do studie tak byla zahrnuta všechna histologická vyšetření následující po vyšetřeních cytologických, a to od roku 2021 do března 2024.

METODIKA PRÁCE

Získaná data jsou zpracována do grafů a tabulek za pomoci Microsoft Excel. Data jsme získaly ze statistických záznamů nemocničního informačního systému Medicalc.

ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

Výsledky výzkumných cílů

Cytologická vyšetření

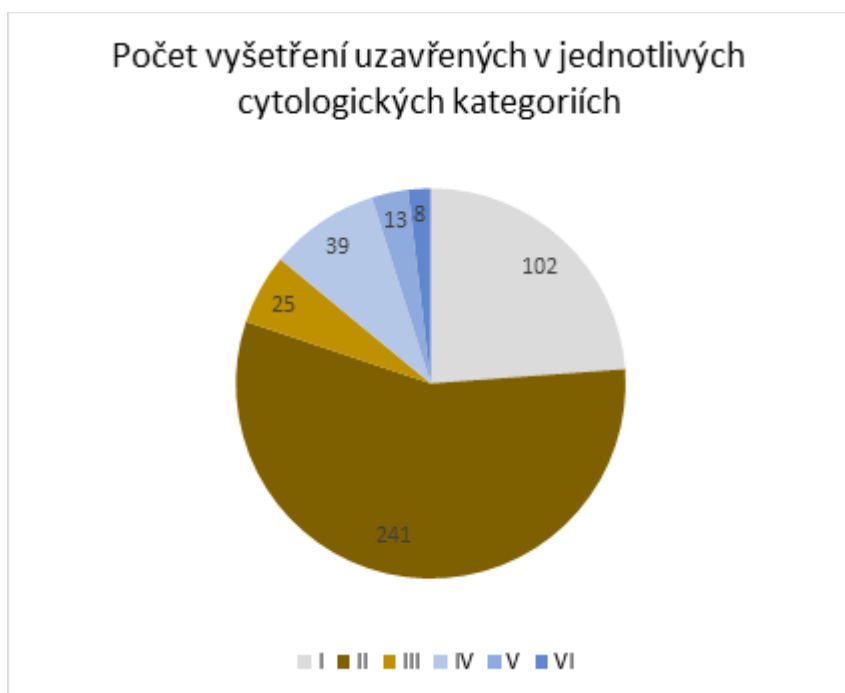
Tabulka 1: Počet cytologických vyšetření uzavřených v jednotlivých kategoriích, věk a procentuální podíl žen.

Kategorie	Počet	Podíl z celkového počtu	Průměrný věk	Podíl žen
I	102	23,8 %	57,5	82,4 %
II	241	56,3 %	54,4	85,9 %
III	25	5,8 %	57,4	72 %
IV	39	9,1 %	55,9	71,8 %
V	13	3,0 %	52,7	84,6 %
VI	8	1,9 %	65,1	50 %
celkem	428	100 %	55,6	82,2 %

Zdroj: vlastní

V roce 2021 bylo ve Fakultní nemocnici Plzeň celkem provedeno 428 cytologických vyšetření. Z toho počtu bylo následně proveden chirurgický zákrok a histologické vyšetření u 108 pacientů, přičemž u 36 pacientů se jednalo o parciální thyroidektomii a u 71 pacientů byla odstraněna celá štítná žláza. Osmnáct vyšetření bylo s časovým odstupem opakováno. V 13 případech se jednalo o vyšetření řazená do kategorie I, v 7 případech opakovaných vyšetření nebylo možné ani nový materiál hodnotit, v 5 případech opakovaně odebraný materiál odpovídal kategorii II a v 1 případě kategorii IV. Ve 2 případech byla opakovaným vyšetřením potvrzena kategorie II, zatímco v 1 případě bylo druhé cytologické vyšetření hodnoceno jako kategorie IV. V posledním 1 případě bylo původní cytologické vyšetření uzavřeno jako kategorie III, další provedené vyšetření pak odpovídalo kategorii II. Ve 4 případech byly punktovány a cytologicky hodnoceny 2 různé léze najednou.

Graf 1: Počet vyšetření v jednotlivých kategoriích



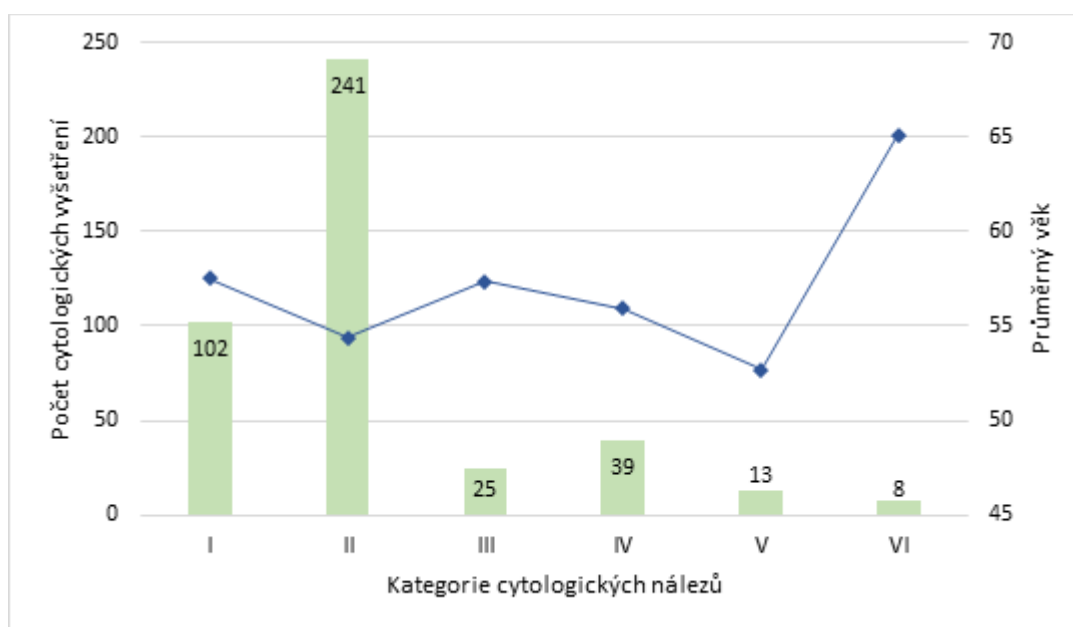
Zdroj: vlastní

Nejvíce zastoupenou kategorií (56,3 % vyšetření) cytologických nálezů byla kategorie II, druhou nejpočetnější (23,8 % vyšetření) byla kategorie I. Ostatní čtyři kategorie byly méně zastoupeny, podíl na celkovém počtu vyšetření byl méně než 10 %.

Průměrný věk pacientů byl 55,6 let. Zatímco průměrný věk v kategoriích I-V byl blízko celkovému průměru, v kategorii VI (jistě maligní) byl průměrný věk o přibližně deset let vyšší, a to 65,1 let.

Cytologické vyšetření štítné žlázy bylo častěji provedeno u žen, celkový podíl žen ve všech kategoriích byl 82,2 %. Výrazně častěji byly zastoupeny ženy v kategoriích I-V, v kategorii VI byl podíl pohlaví pacientů vyrovnaný (50 %).

Graf 2: Poměr mezi cytologickými vyšetřeními a cytologickými nálezy a věkem pacientů



Zdroj: vlastní

Vztah mezi cytologickým a histologickým vyšetřením

Tabulka 2: Počty cytologických a následných histologických vyšetření a podíl souhlasných diagnóz v jednotlivých cytologických kategoriích

Kategorie	Počet cytologických vyšetření	Počet následných histologických vyšetření	Podíl vyšetření s následnou histologií	Shoda cytologie – histologie
I	102	14	13,7 %	nelze hodnotit
II	241	33	13,7 %	78,8 %
III	25	14	56 %	85,7 %
IV	39	29	74,4 %	69 %
V	13	11	84,6 %	72,7 %
VI	8	7	87,5 %	85,7 %
celkem	428	108	25,2 %	76,6 %

Zdroj: vlastní

S rostoucími cytologickými kategoriemi se zvyšuje podíl vyšetření, u kterých je následně provedeno vyšetření histologické, zatímco u kategorií I a II byla resekce s histologickým vyšetřením provedena u méně než 1/5 pacientů, v kategoriích V a VI je chirurgicky

lčena většina pacientů. Celkově je histologické vyšetření provedeno u přibližně ¼ pacientů po dříve provedeném cytologickém vyšetření.

Za shodu cytologického a histologického vyšetření byl považován histologický nález histologicky nenádorových zánětlivých nebo hyperplastických lézí v resekátech dříve cytologicky řazených do kategorie II a zároveň histologický nález neoplázie v resekátech řazených předchozím cytologickým vyšetřením do kategorií III-VI. Folikulární neoplastické léze byly hodnoceny jako shoda, pokud bylo přechozí cytologické vyšetření kategorizováno jako IV.

K nálezům spadajících do cytologické kategorie I se nelze vyjádřit (cytologické vyšetření je v těchto případech nehodnotitelné). Incidentálně nalezené neoplastické léze, které nebyly dříve hodnoceny cytologicky, nebyly hodnoceny jako neshodné. Nejvyšší shoda mezi cytologickým a histologickým vyšetřením byla u kategorie III a VI – 85,7 %. Nejnižší shody bylo dosaženo u kategorie IV – 69 %. Celková shoda mezi vyšetřeními ve všech kategoriích byla 76,6 %.

U kategorie I bylo u celkem 14 pacientů provedeno následné histologické vyšetření. U 6 z těchto pacientů (42,9 %) byl histologicky zjištěn závažný nález – zhoubný nádor (v 5 případech šlo o papilární karcinom, v 1 případě o folikulární karcinom), u ostatních pacientů byla zjištěna nenádorová onemocnění štítné žlázy. Ve 4 případech histologické vyšetření prokázalo incidentálně zastižený, v předchozích cytologických vyšetřeních nehodnocený, zhoubný nádor (v 3 případech šlo o papilární karcinom u kategorie II, v 1 případě o papilární karcinom u kategorie IV) – cytologicky byly v těchto případech hodnoceny jiné léze štítné žlázy, které byly patrné při klinickém vyšetření, zatímco tyto incidentálně nalezené karcinomy klinicky patrné nebyly.

Za závažnou neshodu lze považovat nález papilárního karcinomu v ložisku řazeném předchozím cytologickým vyšetřením do kategorie II. V 5 případech byla folikulární neoplázie nesprávně kategorizována jako II, ve 2 z těchto případů se jednalo o folikulární karcinom.

Senzitivita a specifická cytologického vyšetření

Pro vyhodnocení senzitivity a specifickosti cytologického vyšetření štítné žlázy byla použita následující pravidla:

1. Mezi neoplázie byly počítány jak benigní adenomy, tak maligní nádory, a to především vzhledem k nemožnosti rozlišení biologické povahy folikulárních lézí na základě cytologického vyšetření.
2. Cytologická vyšetření uzavřená jako nehodnotitelná (kategorie I) a případná histologická vyšetření provedená u těchto pacientů nebyla hodnocena
3. Byla vyloučena vyšetření, kde byla v resekátu incidentálně prokázána neoplázie, která nebyla dřívějším cytologickým vyšetřením hodnocena. Předchozí cytologické vyšetření se u těchto pacientů zaměřovalo na jinou lézi ve štítné žláze, nikoli na následně nalezený tumor.

Tabulka 3: Shoda cytologického a histologického vyšetření

	Cytologické kategorie III-VI	Cytologická kategorie II
Histologicky potvrzená neoplázie	39	6
Histologicky bez neoplázie	22	24

Zdroj: vlastní

Ideální vyšetřovací metoda má stoprocentní senzitivitu a specifitu, je tedy schopná naprosto spolehlivě rozpoznat a označit nemocného pacienta a zároveň neoznačit pacienta, který je zdravý. Senzitivita je schopnost metody rozpoznat ve vzorku detekovanou vlastnost nebo analyt, vyjadřuje úspěšnost, s níž test zachytí přítomnost sledované nemoci. Specifita vyjadřuje schopnost testu přesně vybrat případy, u nichž zkoumaná nemoc není přítomna, tedy míru pravděpodobnosti, že osoba s negativním testem je doopravdy zdravá. Úplné specifity a senzitivity reálně používané metody nedosahují.

Pro výpočet těchto hodnot využíváme následující pojmy a vzorce:

$$Prevalence = \frac{\text{počet existujících případů v daný okamžik}}{\text{velikost ohrožené populace v daný okamžik}}$$

$$Senzitivita\ testu = \frac{\text{správně pozitivní}}{\text{správně pozitivní} + \text{falešně negativní}}$$

$$\text{Specifita testu} = \frac{\text{správně negativní}}{\text{správně negativní} + \text{falešně pozitivní}}$$

Dále byla vypočítána prediktivní hodnota pozitivního a negativního výsledku testu (pozitivní a negativní prediktivní hodnota), tedy pravděpodobnost, že je nemoc opravdu přítomna, je-li výsledek testu pozitivní, respektive nemoc není přítomna, je-li výsledek testu negativní. Přesnost metody pak udává pravděpodobnost, že test poskytuje správné výsledky ve zkoumané populaci.

4. *Tabulka 4: Specifita a senzitivita cytologického testování štítné žlázy*

prevalence neoplázie štítné žlázy (odhad)	5 %
senzitivita	86,7 %
specifita	47,8 %
pozitivní prediktivní hodnota	8 %
negativní prediktivní hodnota	98,6 %
přesnost testu	49,7 %

Zdroj: vlastní

Prevalence neoplastických lézí štítné žlázy je v evropské populaci odhadem 5 %. Většinu představují benigní léze – adenomy, karcinomy jsou vzácnější. Senzitivita cytologického vyšetření štítné žlázy ve FN Plzeň v roce 2021 byla 86,7 %, specifita byla 47,8 %. Pozitivní prediktivní hodnota byla nízká, a to 8 %, zatímco negativní prediktivní hodnota byla velmi vysoká – 98,6 %. Přesnost testu byla 49,7 %.

DISKUZE

Ve Fakultní nemocnici Plzeň bylo v roce 2021 provedeno celkem 428 cytologických vyšetření štítné žlázy. Téměř $\frac{1}{4}$ vyšetření nebyla hodnotitelná. Nejčastěji byl diagnostický materiál hodnocen jako náležející do kategorie II, která odpovídá benigním (nenádorovým, zánětlivým a hyperplastickým) lézím, což odpovídá i rozložení lézí štítné žlázy příslušného biologického chování v populaci. Kategorie V a VI, tedy podezření na malignitu a maligní, byly zastoupeny vzácně. Relativně častá byla také vyšetření v kategorii IV, většinou totiž dle následného histologického vyšetření odpovídají folikulárním adenomům, které nejsou zcela raritní. Nízké zastoupení kategorie III svědčí o maximální snaze patologů užívání této kategorie limitovat a poskytnout klinickým lékařům rozhodnější závěr vždy, když je to možné; kategorie III (atypie nejasného významu) totiž může v následném histologickém vyšetření odpovídat jak neoplastickým, tak nenádorovým lézím, a v diagnostickém procesu tedy nepřináší příliš užitečných informací o povaze léze.

Věkový průměr u všech cytologických vyšetření byl 55,6 let, obdobné byly průměry i v kategoriích I-V, zatímco v kategorii VI byl věk o přibližně deset let vyšší. To odpovídá tomu, že zhoubné nádory štítné žlázy, ač je jejich výskyt možný i u mladších pacientů a dětí, jsou častější u pacientů vyššího dospělého a staršího věku. Léze štítné žlázy jsou častěji nalézány u žen, čemuž odpovídá i to, že bylo cytologické, a případně i následné histologické vyšetření častěji prováděno u žen.

U 108 pacientů byla následně provedena parciální nebo totální thyroidektomie s histologickým vyšetřením resektátu, přičemž chirurgický zákrok byl proveden u většiny pacientů s cytologickým vyšetřením v kategoriích IV-VI – jedná se o závažné, jistě nebo potenciálně maligní nálezy, u kterých je chirurgická léčba většinou první volbou. Přesto u některých pacientů histologické vyšetření nebylo v nemocničním systému nalezeno. Někteří z těchto pacientů se rozhodli chirurgický zákrok nepodstoupit, někteří pacienti mohli zvolit pro výkon jiné zdravotnické zařízení, o čemž vzhledem k nepropojenosti informačních systémů jednotlivých zdravotnických zařízení nemáme údaje. U některých pacientů nebylo možné zákrok provést kvůli přidruženým závažným komorbiditám, které činí chirurgický výkon v celkové anestezii příliš nebezpečným.

U cytologické kategorie III byla resekce provedena u přibližně poloviny pacientů, v této kategorii je třeba více zvažovat též klinický nález a nález na zobrazovacích metodách. Pokud klinický lékař nález vyhodnotí jako nezávažný a nesuspektní z přítomnosti závažného

onemocnění štítné žlázy, je u těchto pacientů doporučeno spíše další sledování bez chirurgické léčby.

U kategorie II je resekce doporučena spíše vzácněji, většinou pokud žláza dorůstá velkých rozměrů a působí útlak okolních struktur, případně při farmakologicky neovlivitelné hyperthyreóze. I v této kategorii však byly ve 3 případech v roce 2021 histologicky nakonec prokázány zhoubné nádory – cytologické vyšetření je ze své podstaty metodou orientační, méně přesnou, a ne zcela spolehlivou ve všech případech.

Téměř u poloviny histologicky hodnocených lézí dříve cytologicky kategorizovaných jako I byl prokázán zhoubný nádor. Proto je u pacientů s cytologickým závěrem kategorie I nutné další sledování a případné zopakování vyšetření, což v roce 2021 nastalo v 13 případech.

Senzitivita cytologického vyšetření štítné žlázy ve FN Plzeň v roce 2021 byla 86,7 %, tedy poměrně vysoká, zatímco specificita byla nižší, a to 47,8 %. Zatímco pozitivní prediktivní hodnota byla pouze 8 %, prediktivní hodnota negativního testu byla velmi vysoká – 98,6 %. Hodnoty odpovídají relativně dobře fungujícímu screeningovému testu, který je schopen označit za pozitivní většinu skutečně nemocných pacientů. Vysoká prediktivní hodnota negativního testu naznačuje, že téměř všichni pacienti s negativním výsledkem skutečně neoplastické onemocnění štítné žlázy nemají. Test ale není příliš specifický, za pozitivní označí i velké množství pacientů, kteří neoplastické onemocnění štítné žlázy nemají. Tito pacienti pak mohou být zbytečně zatíženi chirurgickou léčbou, která nebyla v některých těchto případech zcela nezbytná. Data jsou však do jisté míry ovlivněna tím, že se histologické vyšetření provádí především u pacientů, kteří mají suspektní cytologický nález, a chybí tedy větší vzorek pacientů, kteří měli cytologický nález negativní.

Hlavním cílem bylo zjistit provázanost cytologických a histopatologických metod používaných při vyšetření štítné žlázy. Tyto metody na sebe velmi úzce navazují, a právě díky kombinaci těchto metod je zachycena většina pacientů s neoplázií štítné žlázy. Cytologie díky své vysoké senzitivitě zachytí většinu podezřelých lézí a histologie je díky vyšší specificitě schopná odlišit léze cytologicky falešně pozitivní.

ZÁVĚR

Bakalářská práce s názvem „Cytologické vyšetření štítné žlázy a jeho korelace s histopatologickým nálezem” je rozdělena na část teoretickou a část praktickou.

Teoretická část je zaměřena na fyziologii a patologii štítné žlázy, zmíněná je také léčba patologických lézí štítné žlázy. Dále je pojednáno o metodách, které se používají pro cytologické a histopatologické vyšetření štítné žlázy a je popsána cytologická klasifikace lézí štítné žlázy.

Praktická část je zaměřena na zodpovězení výzkumných otázek a zpracování získaných dat. Cílem bylo zhodnotit shodu mezi cytologickým a histologickým vyšetřením štítné žlázy, kde se ukázalo, že cytologický screening je citlivý a zachytí většinu pacientů s neoplázií. Data prokázala poměrně vysokou senzitivitu (86,7 %), zatímco specifická příliš vysoká není (47,8 %), cytologické vyšetření tedy podobně jako jiné screeningové metody označí za pozitivní i značný podíl pacientů, kteří ve skutečnosti neoplázií štítné žlázy nemají. Celkem bylo v roce 2021 cytologicky vyšetřeno 428 pacientů, u 107 pacientů byla štítná žláza v období od roku 2021 do března roku 2024 celkově nebo parciálně odstraněna. Nejvyšší shody s následným histologickým vyšetřením bylo dosaženo u cytologických kategorií II a VI, nejméně shodná byla diagnosticky obtížná kategorie IV (69 %), která odpovídá folikulárním lézím. V cytologické kategorii II prokázalo následné histologické vyšetření ve třech případech nerozpoznaný zhoubný nádor, v ostatních případech neshody se jednalo o benigní adenomy, tedy nálezy menšího klinického významu. U malignit prokázaných incidentálně v materiálu z resekce nelze absenci jejich průkazu v cytologickém materiálu hodnotit jako selhání cytologické metody vyšetření, neboť se jedná o léze klinicky němé, nerozpoznané na zobrazovacích metodách a prakticky nediagnosticskovatelné až do doby histologického vyšetření resekátu – při cytologickém vyšetření je v těchto případech hodnocena jiná oblast štítné žlázy.

SEZNAM LITERATURY

1. ZÁMEČNÍK, Josef et al. Patologie: učebnice pro lékařské fakulty. Praha: LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1
2. KOSS, Leopold C. et al. Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Vyd. 5. Filadelfie: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. ISBN 0-7817-1928-3
3. DUŠKOVÁ, Jaroslava. Aktuální otázky tenkojehlové aspirační biopsie štítné žlázy. Česko-Slovenská patologie. 2019,55(1):13-23
4. MAČÁK, Jirka a Mačáková, Jana. Patologie: 3., doplněné a přepracované vydání. Vyd. 3. Praha: Grada, 2022. ISBN: 978-80-271-3507-3
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2024 Feb 12]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.
6. LIU, Haiyan a LIN, Fan. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. Immunohistochemistry in thyroid pathology. Archives of pathology & laboratory medicine. 2015;139(1):67-82
7. CRESCENZI, Anna a BALOCH, Zubair. Immunohistochemistry in the pathologic diagnosis and management of thyroid neoplasms. Front Endocrinol (Lausanne). 2023,14:1198099
8. CLARK, Douglas P a FAQUIN, William C. Thyroid Cytopathology. Vyd. 1. New York: Springer Science+Business Media, 2005. ISBN 0-387-23304-0
9. ČÁP, Jan a RYŠKA, Aleš. 2003. Aspirační cytologie štítné žlázy. Hradec Králové: NUCLEUS HK, 2003. ISBN 80-86225-32-1.