

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Pavel Vančo, Dis.

## **Terapie karcinomů štítné žlázy**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2022

.....  
podpis

Mé poděkování patří především MUDr. Yvoně Klementové za cenné rady, za velkou trpělivost, množství cenných a inspirativních rad, podnětů, doporučení a připomínek při zpracování této bakalářské práce.

# ANOTACE

**Typ závěrečné práce:** Bakalářská práce

**Téma práce:** Léčba pacientů s karcinomem štítné žlázy

**Název práce:** Terapie karcinomů štítné žlázy

**Název práce v AJ:** Treatment of Thyroid Cancer

**Datum zadání:** 2021-11-30

**Datum odevzdání:** 2022-04-30

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Vančo Pavel, Dis.

**Vedoucí práce:** MUDr. Yvona Klementová

**Oponent práce:** MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

## Abstrakt v ČJ:

Cílem přehledové bakalářské práce bylo sumarizovat aktuální publikované poznatky, které se zabývají způsoby, pomocí kterých jsme schopni léčit různé druhy karcinomů štítné žlázy. Všechny relevantní dokumenty, využitě pro tvorbu teoretických východisek, byly dohledány ve veřejně dostupných elektronických vědeckých databázích EBSCO, Medvik, ProQuest a Science Direct. Cíl práce je rozveden a blíže specifikován do čtyř dílčích cílů. První cíl je zaměřen na souhrn obecných poznatků, které se týkají karcinomů štítné žlázy. Druhý cíl spočívá v popisu rizikových faktorů, které přispívají ke vzniku a rozvoji karcinomů štítné žlázy. Třetím cílem je popsat diagnostiku a terapii diferencovaných a nediferencovaných karcinomů štítné žlázy. A posledním cílem je sumarizace dostupných poznatků, které jsou specifické pro léčbu dětských a dospívajících pacientů. Dohledané poznatky zmíněné v bakalářské práci mohou pomoci zdravotnickým pracovníkům, absolventům a studentům programu radiologická asistence lépe porozumět a pochopit na jakém principu se zakládají jednotlivé terapeutické metody. Studenti by dále mohli tyto informace využít při studiu, ke zdokonalení svých stávajících znalostí nebo jako přípravu na výkon odborné praxe.



**Abstrakt v AJ:**

The objective of this thesis was summarizing the current published resources that deal with the ways in which we are able to treat different types of thyroid cancer. All relevant documents establishing of theoretical background were found in electronic information databases such as EBSCO, Medvik, ProQuest and Science Direct. The aim of the thesis is further elaborated and specified into four main sub-objectives. The first objective is focused on the summary of the knowledge related to the thyroid cancer. The second objective is to describe the risk factors that contribute to the occurrence and development of thyroid carcinomas. The third objective is to describe the treatment of differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. And the last objective is to summarize the available knowledge specific to the treatment of pediatric and adolescent patients. Results of the research mentioned in the thesis can help medical staff, graduates and students of radiology programs to better understand and comprehend the principles behind the various therapeutic methods. Furthermore, students can use this information in their studies, to improve their existing knowledge or as preparation for professional practice.

**Klíčová slova v ČJ:** nádor, karcinom, štítná žláza, radioterapie, operační terapie, hormonální terapie, chemoterapie, terapie radiojódem, radioaktivní jod <sup>131</sup> I

**Klíčová slova v AJ:** tumor, cancer, thyroid, radiotherapy, surgery, hormone therapy, chemotherapy, radioiodine therapy, radioactive iodine <sup>131</sup> I

**Rozsah:** 43 stran / 1 příloha

# OBSAH

ÚVOD.....	7
1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI .....	9
2 KARCINOMY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY .....	11
3 RIZIKOVÉ FAKTORY .....	15
4 DIAGNOSTIKA KARCINOMŮ .....	18
5 TNM KLASIFIKACE.....	21
6 LÉČEBNÉ STRATEGIE .....	22
6.1 Terapie diferencovaných karcinomů.....	22
6.2 Terapie medulárního a anaplastického nádoru .....	29
7 SPECIFIKA TERAPIE U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH.....	32
8 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ .....	33
ZÁVĚR.....	34
REFERENČNÍ SEZNAM.....	36
SEZNAM ZKRATEK.....	40
SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A PŘÍLOH .....	41
PŘÍLOHY .....	42

## ÚVOD

Všechny karcinomy štítné žlázy zaujímají v obecné onkologii celkem zvláštní postavení. Jejich výskyt není všeobecně příliš častý, zhruba jen 1–1,5 %, avšak v endokrinologii se jedná o nejčastější malignitu. I přes svůj poněkud vzácný výskyt patří ve věku od 15 do 45 let mezi pětici nejčastějších nádorových onemocnění. Jedná se o skupinu tumorů, která je zajímavá nejenom svým biologickým chováním, ale i z hlediska histopatologie, epidemiologie, anatomie či morfologie. Tyto karcinomy vycházejí z tkáně, jejíž endokrinní aktivita je poměrně vysoká, tím pádem si alespoň v určité míře zachovávají svou schopnost vychytávat radioaktivní jod  $^{131}\text{I}$ . Této jejich vlastnosti se využívá v léčbě více než 60 let. Ve štítné žláze se mohou objevit karcinomy dobře diferencované nebo anaplasticky změněné, které nemají schopnost vychytávat radiojod. Dále se zde také mohou objevit medulární karcinomy, které však vycházejí z buněk parafolikulárních a jejich schopnost akumulovat radiojod je ve většině případů značně omezená (Vlček, 2011, s. 324).

Během posledních 30 let jsou zdokumentovány změny ve výskytu nově diagnostikovaných karcinomů. V 70. letech minulého století na našem území převládal folikulární karcinom, a to především z důvodu jodového deficitu. Dnes však dochází k nárůstu především papilárních karcinomů o velikosti do 2 cm. Prevalence má u nás i ve světě vzestupnou tendenci a k výraznému nárůstu došlo především mezi lety 1989 a 2005. Ze všech 184 sledovaných zemí se Česká republika nachází na 14. místě v záchytu tyreoidálních malignit. Srovnání výskytu zhoubných novotvarů v ČR a v dalších státech je podrobně znázorněn v tabulce č. 4 v příloze. Incidence je u nás zhruba 30–60/1 000 000. Mortalita je však naštěstí poměrně nízká a kolísá mezi 0,2–1,2 u mužů a 0,4–2,8 u žen. Obecně tak platí, že morbidita je podstatně vyšší než mortalita. Zvýšený výskyt je dobře patrný ve východní Evropě, především na území Ukrajiny, kde se zvýšený výskyt dává do spojení s výbuchem jaderné elektrárny v Černobylu v roce 1986 (Adam et al., 2010, s. 117).

Při léčbě karcinomů štítné žlázy využíváme celou škálu komplexních terapeutických postupů, jejichž výběr se odvíjí především od histologického typu tumoru. Využíváme chirurgickou léčbu, následující kurativní nebo adjuvantní terapii radiojodem, radioterapii (zevní ozáření a intersticiální ozáření), chemoterapii, hormonální terapii nebo kombinaci zmíněných léčebných metod. Různou kombinací těchto postupů, jsme tak schopni docílit maximálního možného léčebného účinku.

Na základě výše zmíněné problematiky je možné si položit hned několik základních otázek: Jaké aktuální a moderní způsoby léčby můžeme při terapiích karcinomů štítné žlázy využít? K jakým možnostem terapie přistupujeme u různých histologických typů karcinomů štítné žlázy? Jaká jsou specifika a rozdíly terapie karcinomů u dětských a dospívajících pacientů?

Cílem této přehledové bakalářské práce bylo sumarizovat veškeré validní a aktuální dohledatelné články a publikace, které se týkají karcinomů štítné žlázy. Hlavní zaměření práce spočívalo v popsaní všech dostupných možností terapie, které se v praxi využívají. Cíl práce byl dále rozveden a specifikován do čtyř dílčích cílů:

- I. sumarizovat veškeré aktuální a validní publikované poznatky, které se týkají obecné povahy karcinomů štítné žlázy,
- II. definovat veškeré rizikové faktory, které svým působením přispívají ke vzniku a rozvoji karcinomů štítné žlázy,
- III. sumarizovat veškeré validní poznatky, které se týkají diagnostiky a následné léčby diferencovaných a nediferencovaných karcinomů štítné žlázy,
- IV. sumarizovat veškeré poznatky, které se týkají specifík terapie u dětí.

Před tvorbou této bakalářské práce, pro stanovení cílů a k zodpovězení položených otázek byly prostudovány následující vstupní knihy a publikace:

- ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. Praha: Galén, c2010. ISBN 978-80-7262-648-9.
- KOPEČKOVÁ, Kateřina. Nádory štítné žlázy. Praha: Mladá fronta, 2019. Aeskulap. ISBN 978-80-204-5155-2.
- NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta, 2012. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2663-5.
- ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, c2007, s. 111- 121. ISBN 978-80-7262-469-0.
- ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie v praxi. Čtvrté aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. 353 stran. ISBN 978-80-86793-34-4.

# 1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

V následující kapitole je podrobně popsána rešeršní činnost, pomocí které byly vyhledávány veškeré validní elektronické zdroje pro tvorbu této bakalářské práce.

## ALGORITMUS REŠERŠNÍ ČINNOSTI



### VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: nádor, karcinom, štítná žláza, radioterapie, operační terapie, hormonální terapie, chemoterapie, terapie radiojódem

Klíčová slova v AJ: tumor, cancer, thyroid, radiotherapy, surgery, hormone therapy, chemotherapy, radioiodine therapy

Jazyk: český, anglický

Období: 2011–2021

Další kritéria: recenzovaná periodika, plné texty




### DATABÁZE

Medvik, ProQuest, EBSCO, Science Direct



Nalezeno 156 článků



### VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA

- duplicitní články
- články nesplňující kritéria
- kvalifikační práce
- články neodpovídající tématu

## SUMARIZACE POUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

Medvik – 10

EBSCO – 5

ProQuest – 4

Science Direct – 1

## SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

Solen Medical Education – Onkologie	3 články
Vnitřní lékařství	3 články
Nukleární medicína	2 články
Rozhledy v chirurgii	2 články
Cancer Research Campaign	1 článek
Department of Radiation Oncology	1 článek
Endocrinology and Metabolism	1 článek
Journal of Endocrinological Investigation	1 článek
Lékařské listy	1 článek
Postgraduální medicína	1 článek
Praktický lékař	1 článek
Radiation Oncology Journal	1 článek
Society for Endocrinology	1 článek
Therapeutic Advances in Endocrinology	1 článek



Pro tvorbu teoretických východisek bylo  
použito 20 článků a 8 knih

## 2 KARCINOMY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Karcinomy štítné žlázy (TC) představují poměrně mnohotvárnou skupinu, která může zahrnovat tumory od téměř neškodných až po vysoce agresivní a smrtící. Jedná se o nehomogenní skupinu nádorů s různými biologickými, morfologickými a anatomickými charakteristikami a s velkou šíří biologické aktivity. Tyto druhy nádorů všeobecně vznikají maligní transformací z tzv. folikulárních případně parafolikulárních buněk (Adam et al., 2010, s. 117). Na základě výše zmíněné transformace tyto zhoubné tumory dále dělíme na skupinu epitelových a neepitelových nádorů. V onkologii se nejčastěji setkáváme se čtveřicí karcinomů: papilární ca. - PTC, folikulární ca. - FTC, medulární ca. - MTC a anaplastický ca. - ATC. První dva zmíněné karcinomy jsou odvozené od tyreocytů a vždy jsou klasifikované jako diferencované. Medulární karcinom vzniká z buněk parafolikulárních. Posledním druhem je karcinom anaplastický, který vzniká dediferenciací a je klasifikován jako nediferencovaný (Šafránek et al., 2016, s. 394). Většina těchto nádorů vychází z tkáně, která je endokrinně aktivní, to znamená že si zachovávají svou schopnost vytvářet příslušné hormony a také závislost na tyreotropním hormonu produkovaným adenohypofýzou. Co je důležité je vědět také to, že se ve štítné žláze mohou objevit i sarkomy, lymfomy či metastázy pocházející od jiných malignit (Vlček, 2011, s. 324).

Karcinom štítné žlázy má oproti jiným nádorům celkem dobrou prognózu vyléčení a nízkou mortalitu (0,5/100 000 obyvatel), s výjimkou anaplastického karcinomu, u kterého je mortalita násobně vyšší (Šafránek et al., 2016, s. 394). V naší populaci tvoří TC zhruba 1–2 % všech nádorů. V dřívějších letech byl výskyt o něco nižší zhruba 0,5–1 %. I přes malou incidenci je karcinom štítné žlázy nejčastějším nádorem endokrinních žláz, mortalita je však poměrně nízká a kolísá mezi 0,2–1,2 u mužů a 0,4–2,8 u žen. Obecně tak platí, že morbidita je podstatně vyšší než mortalita. Častější výskyt je především u žen, u kterých je zaznamenán velký nárůst především v posledních pěti letech (Hlaváčková, 2020, s. 100). Táborská (2014, s. 44) také ve své práci uvádí, že u gravidních žen je TC druhým nejčastěji diagnostikovaným tumorem hned po karcinomu prsu. Autoři Vlček a Nováková (2016, s. 117) dodávají, že u žen se jedná o 5. nejčastější tumor. Ti také současně připouštějí, že by se tumor mohl v následujících letech stát 3. nejčastěji diagnostikovaným tumorem u žen. Incidence TC má vzestupnou tendenci, kterou můžeme sledovat i v globálním měřítku. Ve Spojených státech se během posledních 30 let incidence zvýšila o více než 300 %.

Podle výzkumu doktora Vlčka (2013, s. 2) bylo v roce 2008 na celém světě zachyceno více než 213 000 nových případů karcinomu štítné žlázy. Na území Evropské unie bylo zachyceno 33 600 případů a v České republice šlo o číslo 934 nových případů. Na základě získaných podkladů doktor Vlček předpokládá významný nárůst nových případů rakoviny štítné žlázy a očekává záchyt více než 1000 nových případů ročně.

Na nárůstu výskytu případů má vliv hned několik různých faktorů, především se jedná o časnější a přesnější diagnostiku, při které se využívá sonografického vyšetření a také cílené aspirační biopsie. Další faktory, které se různou mírou podílejí na nárůstu případů, jsou rizikové faktory životního prostředí, tj. vyšší expozice obyvatelstva nebezpečným ionizujícím zářením a také působení různých druhů karcinogenních látek (Táborská, 2014, s. 44).

## **Papilární karcinom**

Papilární karcinom (PTC) představuje nejčastější malignitu štítné žlázy a tvoří zhruba 40–80 % všech karcinomů thyroidei. Biologická agresivita nebývá vysoká, z tohoto důvodu má PTC nejlepší prognózu a k úplnému uzdravení dospěje velká část nemocných pacientů. Doba přežití se u každého stadia onemocnění liší, u I. a II. stadia je doba pětiletého přežití nejvyšší – téměř 100 %, u III. stadia 71–93 % a u IV. stadia je to zhruba 50 % (Jurečková, 2016, s. 181). Tumor nejčastěji postihuje pacienty ve 4.–6. decenniu, to však neznamená, že by se nádor nemohl objevit ani u dětí a dospívajících. U juniorů je PTC nejčastějším histologickým typem tumoru a postihuje 60–97 % dospívajících pacientů. U této věkové skupiny se také častěji vyskytují metastázy, u 7–30 %, zatímco u dospělých je to pouze 2–9 %. Z výzkumu také vyplívá, že u prepubertálních dětí bývá karcinom agresivnější, než je tomu u dospělé populace (Bendlová et al., 2016, s. 541).

PTC se nejčastěji šíří lymfatickými cestami a metastazuje do regionálních mízních uzlin, především v nadklíčkové oblasti a podél jugulárních žil. Tyto metastázy jsou nejčastěji lokalizovány v plicích (49 %), kostech (25 %), játrech nebo v mozku. Mezi hlavní nepříznivé rizikové faktory, které mohou přispívat k rozvoji diseminovaného onemocnění, jsou věk více než 40 let, mužské pohlaví nebo lokoregionálně pokročilé onemocnění (Jurečková, 2016, s. 181). Nádor nejčastěji zůstává omezený pouze na oblast štítné žlázy, ale může také dojít k infiltraci dýchacích cest, hltanu, jícnu, kůže nebo svalů (Adam et al., 2010, s. 118).



## **Folikulární karcinom**

Folikulární karcinom (FTC) představuje zhruba 10–15 % thyreoidálních malignit a v oblastech, ve kterých je v populaci deficit jodu, dokonce 25–40 %. Tumor se častěji vyskytuje u žen v 5.–6. decenniu (Adam et al., 2002, s. 270). Bendlová (2016, s. 541) uvádí, že u dospívajících je FTC poměrně vzácný. Také dodává, že u nich mnohem častěji dochází k metastazování krevní cestou do plic a kostí, než do lymfatických uzlin jako je tomu u dospělých.

Ve většině případů nedochází k tvorbě objemného nádoru, zato se tumor může projevit časným metastazováním již při malé velikosti primárního tumoru. V porovnání s PTC má mnohem větší tendenci k tvorbě vzdálených metastáz, především v kostech a plicích. Častější je také invaze do krevních cest. Metastázy nádoru dobře akumulují radiojod (Adam et al., 2010, s. 118).

## **Medulární karcinom**

Medulární karcinom (MTC) je poměrně vzácný tumor tvořící zhruba 5–7 % malignit štítné žlázy. Oproti výše zmíněným nádorům MTC vychází z parafolikulárních C-buněk, z tohoto důvodu je prognóza a léčba odlišná. MTC neakumuluje radiojod a vyznačuje se zcela odlišnými histochemickými vlastnostmi a histologickou strukturou. Prognóza je spíše příznivá, 75 % pacientů přežívá více než 10 let. Předpokládaná doba přežití v období 5 let je v I. stadiu celých 100%, v II. stadiu téměř 98 %, ve III. stadiu zhruba 81 %. Ve IV. stadiu však dochází k rapidnímu zhoršení prognózy a pětileté přežití je pouze 28 %. U dospívajících pacientů představuje pouze 2 % a zahrnuje především dědičný MTC (Jurečková, 2016, s. 182). Bartz (2021, s. 1) ve svém výzkumu předkládá informace o zvyšujícím se počtu diagnostikovaných MTC, jejichž počet se během posledních 30 let rapidně zvýšil z 0,14 na 0,21 na 100 000 obyvatel. Tumor se vyskytuje v různých formách, ve formě familiární, sporadické či v rámci syndromu MEN 2 (tj. syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2). Sporadická forma tvoří zhruba 75 % všech MTC, zatímco syndrom MEN 2 tvoří zbývajících 25 % (Kim et al., 2021, s. 514).

K metastazování dochází asi u čtvrtiny nemocných. Na rozdíl od ostatních karcinomů štítné žlázy MTC často vytváří metastázy v játrech, dále také v plicích a kostech. V pokročilém stadiu onemocnění se také mohou objevovat neutichající průjemy, které mohou být při diagnostice značně zavádějící. Dalším příznakem je také objev zánětlivé příměsi a makrofágů (Adam et al., 2010, s. 118).

## **Anaplastický karcinom**

Anaplastický karcinom štítné žlázy (ATC) je jedním z nejagresivnějších nádorů, se kterým se můžeme setkat. Jedná se o vzácný tumor, který tvoří méně než 5 % všech nádorů štítné žlázy (Park et al., 2018, s.103). Podle Maniakase (2020, s. 1397) je toto číslo dokonce menší než 2 %. I přes jeho malý výskyt však způsobuje až 40 % všech úmrtí. Předpokládaná doba přežití pacienta s touto formou tumoru je odhadována jen na zhruba 3–6 měsíců, a to právě z důvodu vysoké agresivity tohoto nádoru. Výzkum, který provedl Are (2006, s. 453), tuto dobu stanovil na rozmezí od 4 do 12 měsíců. Fan (2019, s. 444) ve své publikaci uvádí, že pravděpodobnost dožití 1 roku je zhruba 20 %. American Joint Committee on Cancer (AJCC) přisuzuje tomuto typu nádoru stupeň IV dle TNM (Classification of Malignant Tumours) bez ohledu na jeho velikost, regionální lymfatické uzliny a přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz (Park et al., 2018, s. 103–104). Onemocnění se často vyskytuje až ve vyšším věku u seniorů, především u těch, u kterých byla dříve diagnostikována struma. Z tohoto důvodu je každá rychle rostoucí struma podezřelá z anaplastického karcinomu štítné žlázy. K vysokému procentu úmrtí také přispívá to, že tumor bývá často diagnostikován až v pokročilém stadiu, ve kterém je léčba komplikovaná. Sekundární anaplastické karcinomy jsou často méně agresivní (Adam et al., 2010, s. 119).

Majorita ATC se projevuje rychlým zvětšením anteriorní části krku, napadá sousední orgány a tkáně, jako jsou například hrtan, průdušnice, jícen, krevní cévy a svaly. Dochází k lokální invazi do trachey s následnou penetrací do lumina. Tato invaze nakonec ve výsledku vede k rozvoji dalších komplikací jako jsou dušnost, paralýza hlasivkových vazů, dysphagie, tj. obtížné polykání jídla, dyspenie a ve výsledku i smrt. Nejenom lokální invaze tumoru může způsobovat závažné zdravotní problémy, ale také vzdálené metastázy mohou způsobovat další komplikace (Park et al., 2018, s. 103–104). Metastazování je potvrzeno u téměř celé jedné poloviny pacientů. Nejčastěji postiženými orgány jsou plíce, kosti a mozek (Fan et al., 2019, s. 444). Léčba tohoto typu nádoru je značně komplikovaná, a to především z toho důvodu, že pacienti často trpí rozsáhlými obstrukcemi horních cest dýchacích způsobených lokálním expanzivním růstem nádorové masy (Park et al., 2018, s. 104). Kromě vysoké agresivity a poměrně malého výskytu nádoru je jeho dalším znakem, že ze zhruba 35 % perzistujících dobře diferencovaných karcinomů může vzniknout anaplastický karcinom (Jurga, Lodovít, 2000, s.800).

### 3 RIZIKOVÉ FAKTORY

Tak jako u značné části onkologických diagnóz, je i zde prokázána přímá souvislost mezi rozvojem onemocnění a vlivem etiologických a patogenetických souvislostí. V současné době se karcinomy štítné žlázy řadí mezi nádory s nejrychleji rostoucí incidencí. Zatímco v roce 1990 tyto nádory zaujímaly 14. místo, dnes se již nacházejí na 4. místě. Tento masivní nárůst můžeme pozorovat jak v Evropě, tak i v ostatních částech světa (Nováková, Křenek, 2015, s. 195). Marcello et al. (2014, s. 235) ve svém článku uvádí několik výjimek jako je Švédsko, Dánsko, Nizozemsko a centrální část Afriky. Domnívá se, že hlavní příčinou malého výskytu onemocnění v těchto evropských oblastech jsou především životní styl a vyspělost poskytované zdravotnické péče. Co se týká Afriky, tak na vině je především nedostatečná dostupnost, vybavenost a kvalita zdravotní péče.

V České republice je růstový trend také patrný, od roku 1980 se výskyt tohoto typu nádoru zvýšil více než 4krát. V odborné literatuře probíhají diskuze mezi lékaři o tom, zda je za vyšším výskytem rakoviny štítné žlázy její intenzivnější vyšetřování (především ultrasonografie), než tomu bylo v minulých letech, anebo se doopravdy jedná o zvýšenou incidenci tohoto onemocnění (Nováková, Křenek, 2015, s. 195). Marcello et al. (2014, s. 235) ve svém článku uvádí, že naše se znalosti v oblasti rizikových faktorů během posledních desetiletí příliš nezměnily. I přes to, že dokážeme dokonale popsat biologii či základní dráhy karcinogeneze, tak se stále nacházíme v časovém období před 30–40 lety. Mezi prokazatelné faktory, které se více či méně podílejí na vzniku onemocnění, řadíme následující faktory. Ze skupiny exogenních faktorů se jedná především o expozici ionizujícímu záření, příjem jodu, život v oblastech se zvýšenou vulkanickou aktivitou, stravovací návyky, životní styl, kouření, působení virů a xenobiotika. Do druhé skupiny, tj. endogenních faktorů, řadíme rodinnou anamnézu, nodozity ve štítné žláze, metabolismus (tělesná hmotnost, inzulin, thyrostimulační hormon), autoimunitní onemocnění a reprodukční faktory (Nováková, Křenek, 2015, s. 655–657).

V současné době je také přikládán stále větší význam faktorům jako je znečištění životního prostředí chemickými látkami, které se používají v průmyslu a zemědělství. Tyto látky, známe také jako tzv. endokrinní disruptory (hormonálně aktivní látky), svou činností zasahují do normálních funkcí, vedou ke změnám správné činnosti celého endokrinního systému a ovlivňují funkce endogenních hormonů (Vlček, 2013, s. 2).

## Exogenní faktory

Prokázaným rizikovým faktorem je ionizující záření, které zvyšuje riziko vzniku karcinomu o 5 až 50 %. Tento vztah mezi vznikem nádoru a radiací byl poprvé zpozorován v roce 1950. Následovalo několik studií, které se touto problematikou zabývaly. Za zvyšující se radiologickou zátěží stojí především zobrazovací metody, které využívají ionizující záření. Podle několika průzkumů může být karcinom štítné žlázy detekovatelný až u 15 % pacientů, kteří podstoupili předcházející zevní ozáření krku. Za posledních 25 let se efektivní dávka téměř zdvojnásobila (z přibližně 3 mSv/rok na 6 mSv/rok). Za vysoce rizikový se také považuje nízký věk expozice (Nováková, Křenek, 2015, s. 655–657). Petruželka (2003, s. 195) uvádí, že existuje pouze jediný prokázaný rizikový faktor, a tím je právě zvýšená expozice ionizujícímu záření v průběhu dospívání. U zhruba 7 % osob, které byly ozářeny dávkou alespoň 2 Gy a vyšší, dochází během života ke vzniku zhoubného nádoru. U této skupiny pacientů nejčastěji dochází ke vzniku papilárního adenokarcinomu.

Existuje několik zdokumentovaných případů, kdy radioaktivní spad způsobil vzestup výskytu karcinomů, a to především v dětské populaci. Výbuch atomové bomby v Japonsku v roce 1945, radioaktivní kontaminace Marshallových ostrovů v roce 1954 či výbuch jaderné elektrárny v Černobylu v roce 1986 (Marcello et al. 2014, s. 235).

Dalším faktorem ovlivňující prevalenci onemocnění je příjem jodu. Vztah mezi jodem a onkologickým onemocněním je však stále předmětem mnoha diskuzí. Je ale prokázáno, že příjem jodu ovlivňuje vznik různých histologických typů nádorů. Nedostatek jodu je často spojován se zvýšeným rizikem vzniku folikulárního karcinomu, zatímco zvýšený příjem jodu může vést spíše ke vzniku papilárního karcinomu. Bylo pozorováno, že v zemích, ve kterých dochází k jodidové profylaxi, se zásadním způsobem mění poměr mezi FTC a PTC ve prospěch papilárních ca.

Kouření, stravovací návyky a životní styl mají zásadní význam pro vznik nejenom novotvarů štítné žlázy. U brukvovité zeleniny (zelí, kapusta, květák...) byla prokázána pozitivní asociace s rizikem rozvoje karcinomu štítné žlázy. Spojitost také existuje se zvýšenou konzumací některých druhů masa, především masa drůbežního a vepřového. Souvislost s kouřením nebyla prokázána. Výzkum, který provedlo Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí, poskytlo výsledky, které byly značně zavádějící a matoucí. Nebyly tak jasně stanovené důsledky vlivu mnoha toxických látek obsažených v cigaretovém kouři na vznik DTC (Nováková, Křenek, 2015, s. 656).

## Endogenní faktory

V roce 2006 proběhla ve Švédsku studie, ve které došlo ke zhodnocení vlivu rodinné anamnézy na výskyt papilárních a folikulárních karcinomů. Studie se zúčastnilo 999 pacientů, u kterých byl diagnostikovaný diferencovaný karcinom štítné žlázy. Bylo prokázáno, že u příbuzných prvního stupně je riziko rozvoje rakoviny 6krát vyšší, než tomu bylo v kontrolní skupině (Nováková, Křenek, 2015, s. 658). Adam (2010, s. 117) uvádí, že toto riziko pro pokrevní příbuzné je až 8krát větší než pro zdravou populaci. Současně uvádí, že pozitivní rodinnou anamnézu lze najít u asi 3 % pacientů. Podobná studie se uskutečnila i v Německu, a to v letech 1950–2009, kdy bylo sledováno 11 206 pacientů, u kterých byl diagnostikován karcinom štítné žlázy. Bylo tak potvrzeno klinicky významné riziko rozvoje karcinomu u rodinných příslušníků (Nováková, Křenek, 2015, s. 658).

Nedostatek jodu nebo neléčená hypotyreóza vedou ke zvýšení hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Bylo prokázáno, že u pacientů s vyššími hodnotami TSH, je násobně vyšší riziko vzniku papilárního karcinomu. Na základě tohoto zjištění byl proveden výzkum početné skupiny, která čítala 20 055 pacientů bez léčby a 7 859, kteří byli léčeni L-tyroxinem. Autor došel k závěru, že pacienti, kteří byli léčeni L-tyroxinem, který současně snižoval hladinu TSH, došlo k rapidnímu snížení manifestace PTC (Nováková, Křenek, 2015, s. 658).

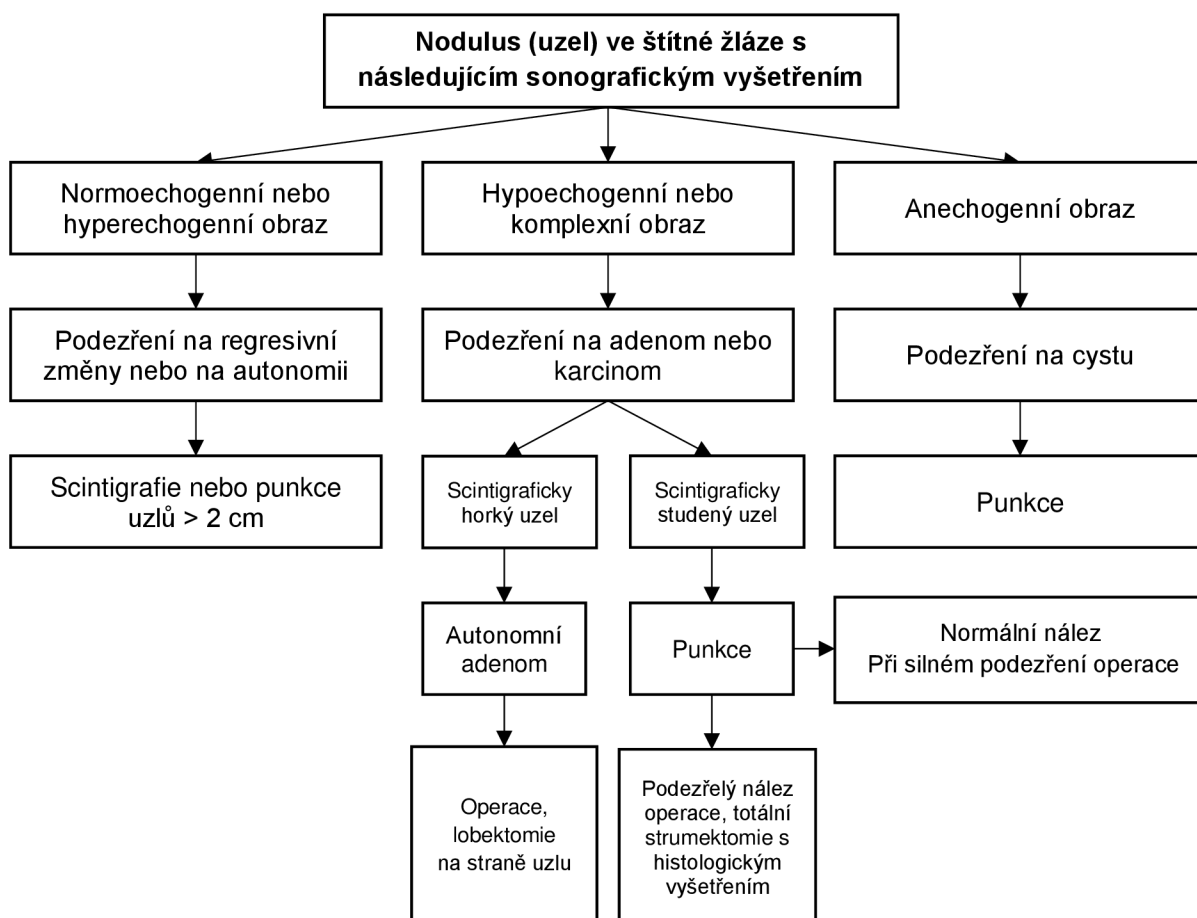
Jak bylo zmíněno výše, tak TC se častěji vyskytuje u žen než u mužů. Na základě tohoto faktu byl stanoven předpoklad, že ženské hormony v etiologii hrají významnou roli. Tento fakt dále prozkoumala tzv. EPIC kohorta (European Prospective Investigation into Cancer). Výsledkem této studie bylo, že neexistují žádné významné nebo pouze zanedbatelné asociace mezi rizikem vzniku TC a počtem těhotenství, věkem první menstruace, věkem počátku menopauzy či kojením. Vztah však byl nalezen ve vztahu s neplodností, typem menopauzy (chirurgická vs přirozená), používanou orální kontracepcí a délkou její používání. I přesto, že u některých faktorů byl vztah nalezen, nelze tyto výsledky interpretovat jako významné. Výsledky výzkumu tak nepodporují silnou roli reprodukčních faktorů (Marcello et al. 2014, s. 235).

Dalším vnitřním faktorem mohou být i některé druhy nezahoubných onemocnění. Byla pozorována souvislost mezi karcinomem a Graves-Basedowou chorobou či Hashimotovou tyreoiditidou. Tato pozorování však ve výsledku přináší pouze sporné a nepřesvědčivé výsledky (Adam et al., 2010, s. 117).

## 4 DIAGNOSTIKA KARCINOMŮ

Benigní i maligní nádory se v zásadě vždy projevují jako mnohočetné nebo solitární hmatné uzly ve štítné žláze. Uzly se však v populaci vyskytují poměrně často, a to u 4–7 % dospělé populace. Hlavním problémem diagnostiky karcinomů je to, že kromě histologického vyšetření, není vyšetření, které by dokázalo jednoznačně rozlišit benigní nebo maligní uzel. I přes poměrně častý výskyt uzlů je však důležité vědět i to, že jejich nádorová etiologie je poměrně řídká. I v dnešní době zůstává základní diagnostickou metodou palpační vyšetření oblasti krku. Pro správné určení nádoru dále využíváme ultrasonografii a pro doplnění také tenkojehlovou aspirační cytologii (FNAC). Dále využíváme i dalších metod, jako je scintigrafické vyšetření, výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance (Adam et al., 2010, s. 119).

Při rozhodování o nejvhodnějším léčebném postupu je vždy nutné znát to, o jaký histologický typ se jedná a také jeho samotný rozsah. Pro volbu správné terapie můžeme využít tzv. diagnostický algoritmus uvedený na obr. 1.



Obrázek 1 Diagnostický algoritmus karcinomu štítné žlázy (Adam et al., 2000, s. 271)

## **Palpace**

Palpace hraje vždy důležitou roli při vyšetření objemu štítné žlázy. Avšak je důležité mít na paměti, že pouze zhruba jen jedna polovina strum může být palpačně identifikovatelná v raných stadiích. O to více komplikované je vyšetření u dětí a dospívajících jedinců, u kterých je vyšetření často nepřesné. Ve studii provedené Gutekunstou bylo zjištěno, že zkušený lékař je schopen palpací odhalit zvětšení u zhruba 61 % dětí ve věku 6 až 11 let. Při sonografickém vyšetření potom bylo zvětšení odhaleno u 80 % jedinců. Současně nebyla nalezena shoda mezi oběma postupy ve zhruba 30 % případů (Kopečková, 2019, s. 43).

## **Sonografie**

Sonografie je jednou ze základních zobrazovacích metod, se kterou se setkáváme již od poloviny 60. let minulého století. Hlavní výhodou této metody je její neinvazivnost a také zde odpadá nutnost předchozí přípravy pacienta. Při diagnostice TC se využívají sondy s frekvencí 7,5–10 MHz s dosahem v tkáni do hloubky 4–5 cm. Díky sonografii jsme schopni dokonale popsat jednotlivé struktury v oblasti krku (rozlišení mezi cystou, cystickým tumorem či solidním tumorem), dokážeme upřesnit jeho lokalizaci a lze určit vztah štítné žlázy vůči okolním cévám (vena jugularis interna a arteria carotis communis) (Kopečková, 2019, s. 43).

Za potencionálně podezřelé se považují všechny solitární hypoechogenní noduly, jejichž velikost přesahuje více než 2 cm. Avšak nález izoechogenního nebo hyperechogenního nodulu nevyklučuje přítomnost karcinomu. Všechny uzliny o velikosti více než 1 cm jsou indikovány pro vyšetření pomocí aspirační biopsie tenkou jehlou pod sonografickou kontrolou. Při vyšetření posuzujeme symetrii obou laloků, jejich objemy, změny struktury, uložení jícnu a průdušnice (Adam et al., 2002, s. 270–271).

## **Scintigrafie**

Scintigrafické vyšetření se již dnes nepoužívá k posouzení biologické povahy uzlu, a to hlavně díky dostupnosti tenkojehlové aspirační cytologie. Dříve byly studené uzly (nevychytávající izotopickou látku) považované za neoplastické, od této představy je již dnes opuštěno. Platí, že pokud uzel akumuluje radiofarmakum, je téměř vždy benigní. V případě záchytu studeného uzlu je nezbytné podrobnější cytologické vyšetření. Samotná scintigrafie se dnes tedy používá pouze pro potvrzení hyperfunkčních uzlů, pro detekci retrosternální strumy a k detekci metastáz v těle pacienta (Adam et al., 2010, s. 120).

## **Cytologické vyšetření**

Pro stanovení diagnózy karcinomu je naprosto nejdůležitější aspirační biopsie, a to hlavně z důvodů její vysoké spolehlivosti (přesnost 90–95 %), senzitivity a specifčnosti. Současně je toto vyšetření naprosto bezpečné, jednoduché, snadno reprodukovatelné, nevyžaduje anestezii a z tohoto důvodu je možné vyšetření provádět i ambulantně. Pro interpretaci nálezů se využívá tzv. klasifikace Bethesda (systém pro hlášení tyreoidálních cytopatologií). V tomto systému jsou uzly klasifikovány do tříd od Bethesda I až po Bethesda VI podle stupně závažnosti. Uzly Bethesda I jsou klasifikovány jako nedignostické nálezy, které musí být znovu revidovány. Uzly Bethesda II jsou benigní, vyžadují však klinickou kontrolu a kontrolu pomocí UZ. Uzly Bethesda III jsou definovány jako atypie s nejasným významem. U uzlů Bethesda IV (folikulární neoplazie) nelze jednoznačně identifikovat to, zda se jedná o karcinom nebo folikulární adenom. Vždy je indikováno histologické ověření a operace. Uzly Bethesda V (suspektní malignity) a uzly Bethesda VI (nález maligní) jsou indikovány pro totální tyreoidektomie (Kopečková, 2019, s. 43).

## **Laboratorní vyšetření**

Z laboratorních vyšetření je zásadní stanovení hladiny tyreoglobulinu v séru, jehož zvýšení může být vodítkem při detekci TC. Jeho zvýšená hladina může poukazovat na recidivu nádoru, případně na výskyt metastáz v těle. Tato metoda však nikdy nezaručuje stoprocentní výsledky, neboť i jasně prokázaný karcinom může mít normální hodnoty tyreoglobulinu (Jurga, Lodovit, 2000, s. 800).

Další laboratorní metoda spočívá ve stanovení hodnot iCT – imunoreaktivního kalcitoninu v séru MTC. Ke stanovení hodnoty kalcitoninu dochází buď přímo nebo po stimulaci kalcielem a pentagastrinem (Adam et al., 2010, s. 120).

## **Výpočetní tomografie a magnetická rezonance**

Samotná výpočetní tomografie nemá při vyšetřování štítné žlázy velký význam a při přítomnosti thyreopatií se běžně nevyužívá, a to především kvůli malé výpovědní hodnotě. Jediné využití tak spočívá v zobrazení tumoru, který je uložený retrosternálně nebo pokud zobrazujeme pokročilá stadia nádoru. Významnou nevýhodou je i to, že podání jodové kontrastní látky způsobuje blokaci při léčbě radiojodem <sup>131</sup>I, a to na poměrně dlouhou dobu. Z tohoto důvodu je nutné podání radiojodu posunout o 2 – 3 měsíce. Stejný význam platí i pro vyšetření magnetickou rezonancí, kde ovšem odpadá riziko při podání jodové kontrastní látky (Adam et al., 2010, s. 120).



## 5 TNM KLASIFIKACE

Klinické stadium karcinomu se stanovuje na základě zásad TNM klasifikace. Klinický staging je založen především na základě klinického vyšetření (tj. vyšetření provedené lékařem a vyšetření s využitím zobrazovacích metod) a na základě vyšetření samotného nádoru, který patolog odebral při operaci či pitvě.

Karcinomy štítné žlázy jsou děleny na diferencované a nediferencované. Mezi diferencované řadíme papilární, folikulární, medulární a Hürtlův karcinom a mezi nediferencované spinocelulární a gigantocelulární anaplastické karcinomy, viz příloha 1 (Adam et al., 2010, s. 121). Autoři Šlampa a Petera (2007, s. 114) uvádějí klasifikaci pro diferencované a medulární karcinomy v tabulce č. 1.

Tabulka 1 TNM klasifikační systém nádoru štítné žlázy

<b>T – Primární tumor</b>	
TX	Primární nádor nelze zhodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
T1	Nádor menší než 2 cm v největším rozměru, omezen na štítnou žlázu
T1a	Nádor menší než 1 cm v největším rozměru, omezen na štítnou žlázu
T1b	Nádor větší než 1 cm, ne však více než 2 cm
T2	Nádor větší než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru, omezen na štítnou žlázu
T3	Nádor větší než 4 cm, omezen na štítnou žlázu, eventuálně minimální šíření mimo štítnou žlázu (např. m. sternothyroideus)
T4a	Nádor se šíří mimo pouzdro štítné žlázy, postihuje okolní měkké tkáně tj.: larynx, jícen, trachea, n. laryngeus recurrens
T4b	Nádor obrůstá a. carotis, postižení prevertebrální fascie
<b>N – Regionální mízní uzliny</b>	
NX	Regionální uzliny nelze hodnotit
N0	Regionální uzliny bez metastáz
N1	Metastázy v regionálních mízních uzlinách
N1a	Metastázy v pretracheální a paratracheální oblasti, včetně prelaryngeálních a mízních uzlin
N1b	Metastázy v jiných jednostranných, oboustranných nebo druhostranných krčních či horních mediastinálních mízních uzlinách
<b>M – vzdálené metastázy</b>	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy

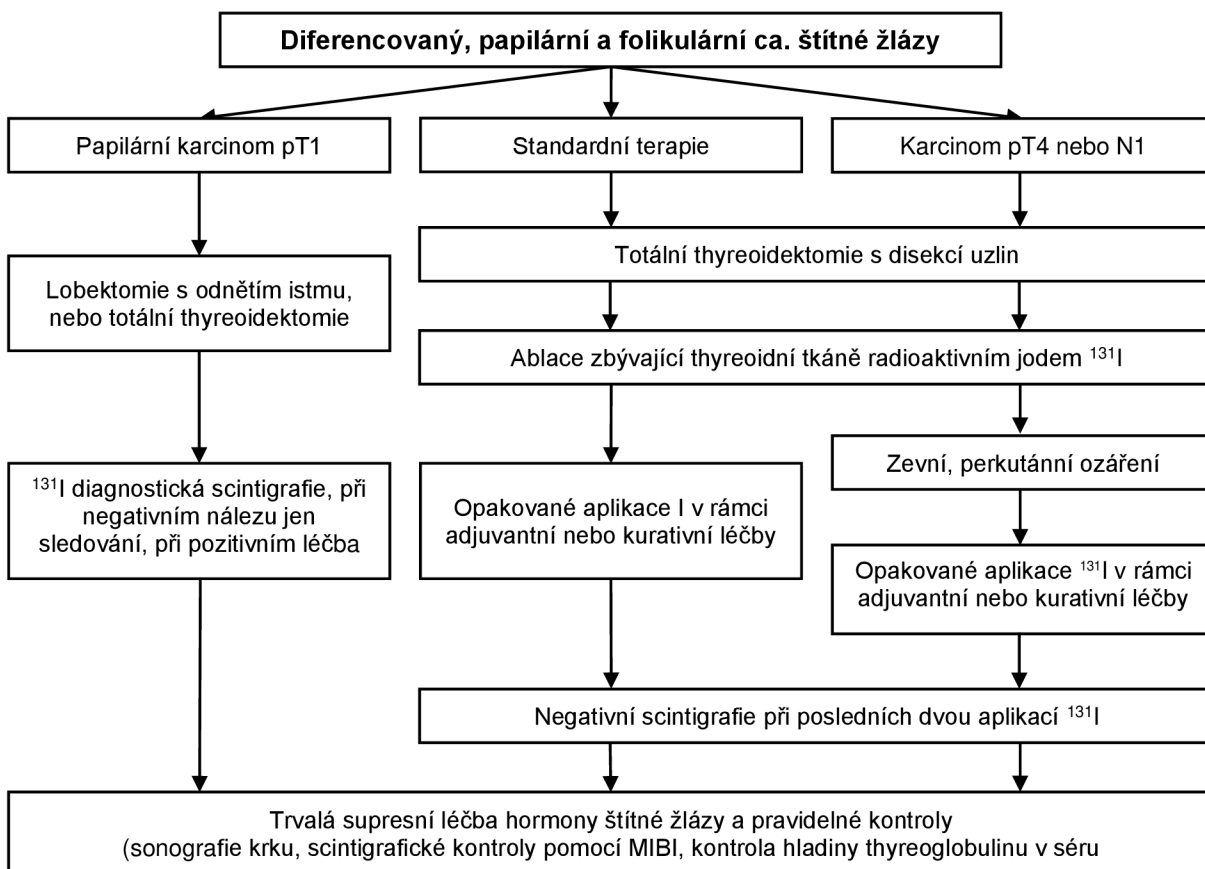
Zdroj: Šlampa a Petera, 2007, s.114

## 6 LÉČEBNÉ STRATEGIE

Při léčbě karcinomů štítné žlázy můžeme využít celou škálu komplexních terapeutických postupů: chirurgickou léčbu, terapii radiojodem, radioterapii (zevní ozáření a intersticiální ozáření), chemoterapii nebo hormonální terapii. Primární metodou léčby je vždy chirurgický výkon. Při léčbě také využíváme specifických biologických vlastností karcinomů, především jejich schopnosti akumulace jodu, ale také odpovědi na thyerostimulační hormon (TSH). Tyto vlastnosti nám tak umožňují využití léčby radiojodem a hormonální suprese, u kterých byly prokázány dobré výsledky v adjuvantním podání. Ve specifických indikacích se k léčbě karcinomů připojuje také zevní radioterapie (Vlček et al., 2016, s. 117–118).

### 6.1 Terapie diferencovaných karcinomů

Základním způsobem léčby je vždy chirurgické řešení. Na základě povahy tumoru následuje kurativní nebo adjuvantní léčba radiojodem  $^{131}\text{I}$  (papilární a folikulární ca.). Jednotlivé kroky terapie diferencovaných karcinomů jsou přehledně rozpracovány ve schématu na obrázku 2 (Adam et al., 2002, s. 270).



## Operační terapie

Chirurgická terapie je vždy indikována interdisciplinárním týmem, jehož součástí jsou specialisté z různých medicínských oborů (onkolog, anesteziolog, endokrinolog, endokrinochirurg nebo specialista nukleární medicíny...). Samotný chirurgický výkon s sebou nese celou řadu rizik, kterým se nedokážeme plně vyhnout. Mezi tato rizika můžeme zařadit poranění nervů probíhajících v blízkosti štítné žlázy (nervus recurrens) a následnou paralýzu hrtanu, která se manifestuje dušností, dušením a změnou hlasu. Při odstraňování uzlin může také dojít k poškození dalších nervů, jako jsou například nervus accessorius (při blokových disekcích), n. vagus nebo n. phrenicus (Kopečková, 2019, s. 82). Adam et al. (2010, s. 122) dále přidává poškození příštítných tělísek s následnou hypoparathyreozu a zvýšenou nervosvalovou dráždivostí (tetanie). Dle dat National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tento nežádoucí účinek doprovází jen zhruba 3 % operací.

Autoři Šlampa a Petera (2007, s. 115) rozdělují výkony do čtyř základních skupin: totální výkony, netotální výkony, diagnostické výkony (vyjmutí pouze malého vzorku) a přidružené výkony (výkony na okolních orgánech). Autoři však považují totální thyreoidektomii (TTE) za základní chirurgický postup. Hlavní důvody jsou následující: častý výskyt mikrometastáz v druhostranném laloku (60–90 % případů), snížení počtu lokálních recidiv na 11 %, delší doba přežití ve spojení s aplikací radiojodu a vyhledávání metastáz či recidiv pomocí stanovení hladiny thyreoglobulinu (jeho hladina musí být menší než 10MIU/l).

Podle pravidel NCCN se pro terapii mikrokarcinomů a karcinomů do velikosti 10 mm využívají vždy méně radikální chirurgické výkony (totální lobektomie). Pro tyto případy je však stanovena jedna hlavní podmínka – nepřítomnost rizikových faktorů, jako jsou genetické predispozice nebo předcházející ozáření štítné žlázy. Chirurg provádí totální lobektomii na straně, na které byl tumor diagnostikován a současně provádí i chirurgické odstranění istmu. Jako další léčba je poté indikována pouze supresní léčba hormony štítné žlázy. V případech, kdy tumor přesahuje velikost 1 cm je vždy indikována TTE se současnou disekcí krčních uzlin. Jako jednoznačná indikace pro TTE jsou tumory ve stadiích, ve kterých již dochází ke vzniku vzdálených metastáz. I zkušený chirurg nikdy nedokáže dokonale odstranit štítnou žlázu, často jsou po operaci zanechány malé zbytky, a to především v oblasti postranních horních rohů. Z tohoto tedy vyplývá, že pokud zákrok není dostatečně radikální je vždy indikována reoperace (Kim et al., 2021, s 516).

## Terapie radioaktivním jodem

Kořeny terapie karcinomů štítné žlázy za pomoci radioaktivního jodu sahají až do 40. let minulého století, kdy se  $^{131}\text{I}$  začal využívat pro lékařské účely. Radionuklid  $^{131}\text{I}$  doprovází  $\beta$  rozpad, který se dále rozpadá na  $^{131}\text{Xe}$  a současně dochází k emisi  $\beta$  a  $\gamma$  záření. Částice  $\beta$  mají různé maximální energie, 660 keV, 334 keV a 248 keV, průměrná energie činí 191 keV. Maximální energie pro záření  $\gamma$  je 364 keV. Pro  $^{131}\text{I}$  je fyzikální poločas rozpadu stanoven na 8,02 dne (Uhrinová, 2020, s. 35).

K této terapii nejčastěji saháme po provedeném chirurgickém zákroku (TTE), při kterém jsou často ponechány zbytky tkáně. Časté je reziduum v oblasti hlasivkového nervu a lobus pyramidalis. Jedna z hlavních rolí radioablace tedy spočívá v destrukci všech ponechaných zbytků bez ohledu na to, zda se jedná o normální tkáň nebo nádorovou. Radioablace je založená na těchto předpokladech: pooperační terapie snižuje množství recidiv a mortalitu a radioablace umožňuje detekci recidivy na základě stanovení hladiny Tg. Základním předpokladem pro zahájení terapie je zachování akumulární schopnosti nádorové tkáně. Radiojod je indikován u nemocných s diferencovanými karcinomy v následujících případech:

- chirurgický výkon není radikální,
- tumory T2–T4,
- invaze do okolních tkání T3/T4,
- lokalizované uzlinové metastázy N1,
- vzdálené metastázy M1,
- vzestup hladiny Tg,
- nárůst antiTG protilátek.

Při supresní terapii je hladina TSH nízká a vychytávání jodu v tkáni minimální. Z tohoto důvodu dochází při léčbě ke stimulaci TSH, který zvyšuje vychytávání jodu nejenom tyreoidálními buňkami, ale také v pozůstatcích karcinomu a jeho metastázách. Této stimulace může být dosaženo dvěma způsoby: endogenní stimulací (vysazení hormonů štítné žlázy, při čemž se hladina TSH dostane nad úroveň 30 mU/l) nebo exogenní stimulací (podávání rhTSH) (Kopečková, 2019, s. 82).

Vlček (2011, s. 330) dělí nemocné do tří skupin podle histologického nálezu a operačního protokolu: skupina s velmi nízkým rizikem, skupina s nízkým rizikem a skupina s vysokým rizikem. První skupina není indikována k radioablaci (radikální operace, dobrá histologie, nádor  $\leq 1$  cm, N0, M0, nedochází k metastazování do okolí).

U druhé skupiny je možná indikace s použitím vysoké ( $\geq 3,7$  GBq) nebo nízké (1,1 GBq) aktivity (méně radikální zákrok než totální, nepříznivá histologie, věk méně než 18 let). Pro poslední skupinu je indikována jistá radioablace za použití vysoké aktivity  $\geq 3,7$  GBq (neúplné resekce, vzdálené metastázy, vysoké riziko recidivy).

Samotná terapie začíná po uplynutí doby 5–6 týdnů od provedené TTE. Pacient je přijat na oddělení nukleární medicíny, kde podstupuje ultrazvukové vyšetření, odběry krve a je mu podána malá dávka radiojodu pro provedení tzv. akumulčního testu. Následující den probíhá měření podané aktivity (zhruba 0,5 MBq). Pokud akumulace přesáhne 5 až 10 % je pacient indikován k reoperaci, z důvodu velkého množství rezidua po zákroku. Pokud akumulace dosahuje méně než 5 % je pacientovi podána léčebná dávka buď ve formě kapslí nebo roztoku. Dávka se pohybuje v rozmezí mezi 3,7 až 4,4 GBq. V případě recidivy onemocnění je podána dávka 5,5–7,4 GBq a při přítomnosti metastáz dávka činí 8 GBq. Všeobecně platí, že dávka by nikdy neměla překročit 11 GBq (Uhrinová, 2020, s. 35).

Pacient vždy musí během léčby dodržovat režimová opatření. Důležitá je zvýšená hygiena, protože radiojod je uvolňován dechem, slinami, potem, močí a stolicí. Důležitá je také dostatečná hydratace, časté sprchování a převlékání. Pacient se může volně pohybovat po oddělení až po poklesu aktivity pod hodnotu 390 MBq/cm<sup>2</sup>. Při ukončení hospitalizace je požadována dávka nižší než 250 MBq/cm<sup>2</sup>, aby byla splněna kritéria radiační ochrany. Po příchodu domů by měl pacient alespoň 10 dnů dodržovat režimová opatření. Neměl by tak být v kontaktu s ostatními osobami v domácnosti, především s dětmi a těhotnými. Měl by se vyhýbat místům, ve kterých dochází k velkému hromadění lidí, tj. veřejná doprava, divadla, nákupní centra. Dále se výrazně doporučuje, aby se odložily pokusy o těhotenství u mužů alespoň o 4 měsíce a u žen minimálně o jeden rok (Uhrinová, 2020, s. 35–36).

Podání radiojodu s sebou nese celou řadu rizik. Jednou z takových komplikací je radiační tyreoiditis, nevolnost a zvracení (radiační gastritida). Možná je také sialoadenitida (zánět slinných žláz), které však můžeme předejít dostatečnou hydratací. Vzácně může také dojít k rozvoji xerostomie, tj. nepříjemnému pocitu sucha v ústech. Při léčbě byla také zpozorována hypospermie, ta se však projevuje jen po omezenou dobu. Mezi pozdní účinky řadíme zvýšené riziko vzniku leukemie, především u těch jedinců, kteří byli léčeni vysokými dávkami (více než 22 GBq). Dále také maligní nádory močového měchýře. Radiační fibróza se může projevit u nemocných s difúzními metastázami v plicích (Kopečková, 2019, s. 102).

## Radioterapie

Radioterapie má v některých případech své důležité místo, avšak nelze všeobecně říci, že představuje stěžejní způsob terapie. Podle Kopečkové (2019, s. 112) zatím nebyly provedeny randomizované klinické výzkumy, které by přesně definovaly roli RT při terapii. Autoři Šlampa a Petera (2007, s. 120) uvádějí následující indikace pro provedení radioterapie:

- inoperabilní tumory, které vůbec neakumulují  $^{131}\text{I}$  nebo jen minimálně,
- rozsáhlý bulky nádor v mediastinu, který nelze plně vyléčit pouze  $^{131}\text{I}$ ,
- reziduální bulky nádor v blízkosti krku, jícnu, průdušnice,
- pooperační ozáření nádorů T4a nebo N+, především u starších pacientů,
- kostní metastázy, pokud nedochází k akumulaci radiojodu,
- mozkové metastázy, pokud nedochází k akumulaci radiojodu,
- jaterní metastázy podle stupně akumulace radiojodu,
- lokální recidivy nebo výskyt metastáz i po terapii  $^{131}\text{I}$ ,
- útlak nebo riziko útlaku okolních orgánů a struktur,
- paliativní péče.

Ve výzkumu provedeném Kimem bylo zjištěno, že při zařazení RT došlo ke zlepšení lokální a regionální kontroly. Studie byla provedena na vzorku pacientů, u kterých byl diagnostikován karcinom prorůstající mimo štítnou žlázu a metastazující do lymfatických a spádových uzlin. V lokální kontrole bylo zjištěno zlepšení o 95,2 % a u regionální o 67,5 % (Šlampa et al., 2007, s. 120). Kopečková (2019, s. 125) přidává řadu dalších studií, ve kterých byl vliv radioterapie zkoumán. Studie, na které se podílelo 13 kanadských pracovišť, prokázala zlepšení lokální kontroly po adjuvantní radioterapii. Výsledky Německé klinické studie prokázaly zlepšení lokální kontroly u nemocných s nádory T4 a s nádory se vzdálenou diseminací. Další retrospektivní studie se zabývala vztahem terapie radioaktivním jodem  $^{131}\text{I}$  a po ní následující RT. V závěru studie bylo konstatováno, že zde existuje signifikantní benefit, a to především u pacientů starších více než 40 let. U pacientů s invazivním papilárním karcinomem došlo ke snížení regionální i lokální recidivy. Naproti těmto studiím však stojí výzkum provedený Tsangem (Tsang et al., 1998, s. 375) v Princess Margaret Hospital v Torontu. Tento výzkum provedený na souboru 207 pacientů s PTC a FTC neprokázal výrazné zlepšení lokální ani regionální kontroly a současně uvádí, že nedošlo ani k významným změnám specifických hodnot mortality.

Při RT bývá cílový objem (CTV) zaměřen pouze na oblast nádoru nebo jeho lůžka s okolním bezpečnostním lemem. Vhodné je také ozařování spádových lymfatických uzlin, tj. horní mediastinální, oboustranné krční a nadklíčkové uzliny (Šlampa et al., 2007, s. 120). Kopečková (2019, s. 125) tyto informace dále podrobněji rozvádí. Rozděluje dva základní klinické cílové objemy podle stupně rizika – cílový objem vysokého rizika (high risk CTV) a cílový objem standardního rizika (standard risk CTV). V případě „high risk CTV“ se jedná o oblast zvýšeného rizika reziduální choroby (například pozitivní okraje nebo extrakapsulární a extraglandulární šíření metastáz). „Standard risk CTV“ představuje střední riziko postižení, tj. elektivní RT uzlinových oblastí. Běžně se do cílového objemu zahrnuje lůžko po provedené totální thyreoidektomii, uzliny VI a VII a krční uzliny na úrovni II až V.

Doporučená dávka při radioterapii „high risk CTV“ je stanovena na 66–70 Gy, při terapii „standard risk CTV“ je dávka nižší, zhruba 50–56 Gy. Denní dávka činí 2 Gy. Šlampa (2007, s. 120) uvádí podobné hodnoty. Pro pooperační RT je doporučena dávka 40–50 Gy po dobu 4 až 5 týdnů. Na oblast reziduálního nádoru je stanovena nižší dávka 5–10 Gy za týden. V některých případech, kdy nádor nevyčytává <sup>131</sup>I nebo v případech neoperabilního přetrvávajícího nádoru je zvolena zvýšená dávka v rozmezí 64–70 Gy. Pro terapii se dnes běžně využívá technika IMRT (technika s modulovanou intenzitou), fotonové záření X 6 MV (lineárními urychlovač LINAC). Pro kontrolu nastavení a pro redukci nepřesností nastavení je také používána technika IGRT (obrazem řízená radioterapie). U techniky IMRT byly prokázány její dozimetrické výhody při její homogenní distribuci dávky. Při ozařování štítné žlázy se však nelze plně vyhnout dávkovému zatížení okolních rizikových orgánů. Mezi tyto orgány řadíme především jícen, tracheu, příušní žlázy, míchu, dutinu ústní a konstriktor hltanu.

Kopečková (2019, s. 125) předkládá výzkum, ve kterém bylo zkoumáno ozáření pouze cílového nádoru a pozitivních uzlin oproti ozáření cílového nádoru a všech uzlin. Z výsledků výzkumu vyplívá, že v prvním případě došlo k recidivě u 55 % pacientů, zatímco v druhém případě došlo k recidivě jen u 8 % pacientů. Tato studie také prokázala vyšší riziko recidivy v horních mediastinálních uzlinách, pokud nedošlo k jejím předchozímu ozáření. Šlampa (2007, s. 120) dodává techniku samotného ozařování, při kterém leží pacient na zádech s rukama podél těla a se zakloněnou hlavou. Samotný záklon hlavy musí být dostatečný, aby cílový objem sahal kraniálně k mastoideálním výběžkům až po mentum nebo výše.

## **Chemoterapie**

Chemoterapie nemá při léčbě diferencovaných nádoru velký význam a pro malou účinnost se příliš neprosadila. Hlavní její indikací jsou nemocní pacienti, kteří již vyčerpali ostatní terapeutické možnosti. Toto se týká především těch, u kterých nedošlo k odpovědi při léčbě radiojodem (tumory neakumulují jod), tuto léčbu netolerují nebo je přímo kontraindikována (Šlampa et al., 2007, s. 116). Podle Kopečkové (2019, s. 125) je první možností volby doxorubicin. Dle studií dochází k odpovědi ve 30 až 40 %. Ani kombinace doxorubicinu a cisplatin nepřinesla o moc lepší výsledky oproti monoterapii pouze s doxorubicinem (jen 15 % odpovědi). V provedené studii byl zkoumán vztah mezi karboplatinou a epirubicinem na souboru 9 pacientů. U šesti pacientů došlo ke stabilizaci s průměrnou dobou trvání 10 měsíců. Jak Kopečková dodává, tak v této studii byl použit pouze malý soubor pacientů a na prokázání účinku terapie by byl zapotřebí mnohem rozsáhlejší. Šlampa (2007, s. 116) dodává další látky, které se při terapii mohou využít: bleomycin, cisplatin, dacarbazin nebo etoposid. Doktor Klener (2002, s. 557) přidává ještě adriablastin, se kterým bylo dosaženo celkem dobrých výsledků. Jeho využívá spočívá především při monoterapii v dávce 60 mg/m<sup>2</sup> jednou za 2 až 3 týdny.

## **Hormonální terapie**

Hlavní role hormonální terapie spočívá především v jejím substitučním účinku při totálních thyreoidektomiích, avšak na její léčebný účinek musí být brán též zřetel. K supresi TSH se využívá thyroxin, který potlačuje růst reziduálních buněk nádoru. Využívají se však vyšší dávky, než jako tomu je u klasické substituční terapie (Klener 2002, s. 557). Podle Šlumpy (2007, s. 116) dochází při útlumu tvorby TSH ke zpomalení nebo v některých případech i k úplnému zastavení růstu nádoru. U pacientů bez hormonální suprese dochází dvakrát častěji k recidivám, než je tomu u pacientů s hormonální terapií. Dávka preparátu se řídí hladinou TSH, jež by měla být ideálně suprimována (< 0,01 mIU/l). Pacient je tedy ve stavu subklinické hyperthyreózy, což je vlastně tížený stav. Mezi odborníky se vedou diskuze, ve kterých se zabývají dobou podávání supresní dávky. Nejčastěji to je po dobu 5 až 10 let. Pokud během tohoto období nedojde k opětovnému návratu onemocnění, je indikována dávka substituční. Délka supresní terapie se řídí také snášenlivostí pacienta a závažností samotného onemocnění. Po dobu léčby musí být pacienti pod dozorem, a to především kvůli zvýšenému riziku vzniku osteoporózy a kardiovaskulární intolerance.



## 6.2 Terapie medulárního a anaplastického nádoru

Při terapii MTC a ATC využíváme kombinaci léčebných postupů: operační terapii, chemoterapii, radioterapii a biologickou léčbu. Kombinací těchto postupů, jsme tak schopni docílit maximálního léčebného účinku. Primární součástí léčby však zůstává radikální operace, která prodlužuje dobu přežití (Bavor et al., 2012, s. 551).

### Operační terapie

Chirurgický výkon je všeobecně považován za základní způsob léčby při terapii medulárních karcinomů. Vždy je indikována totální tyreoidektomie, a to především kvůli komplikacím při eradikaci zbytků tkáně štítné žlázy (Kopečková, 2019, s. 93). Šlampa (2007, s. 116) dodává, že hyperplastické C-buňky ponechané v těchto zbytcích mohou v budoucnu sloužit jako podklad pro vznik karcinomu. Toto riziko se však týká především familiárních typů MTC. Při léčbě metastáz se všeobecně využívají především blokové disekce, případně selektivní blokové disekce. Na některých pracovištích se provádí i disekce horního mediastina. TTE je v některých případech indikována i v dětském věku, a to především u dětí, které jsou nositelem mutací RET onkogenu. Tyreoidektomie se provádí ve věku 5–6 let při výskytu forem Non-MEN a MEN 2A. V případě agresivní verze MEN 2B se výkon ideálně provádí již ve věku 6 až 12 měsíců.

Prognóza je velmi dobrá, ale to jenom v případech, kdy je nádor omezen pouze na štítnou žlázu. Po samotném chirurgickém výkonu je indikována substituční hormonální terapie a zevní ozáření. Nemocní jsou i nadále pravidelně kontrolováni a je sledována hladina vápníku, hormonů štítné žlázy a kalcitoninu. Pacienti chodí na pravidelné kontroly každé tři měsíce v prvním roce a v následujících letech již jen dvakrát za rok (Kopečková, 2019, s. 93).

I v případě anaplastického nádoru může být indikována chirurgická léčba. Ta je však možná jen u těch pacientů, u kterých je možné provést radikální výkon. Musí být dodrženy následující podmínky: nádor nesmí prorůst do okolí a nádor nesmí metastazovat. Pokud jsou splněny tyto podmínky, je nádor považovaný za resekabilní. Mnohem častější je však provedení paliativního chirurgického výkonu, jehož hlavním cílem je především udržení volných horních cest dýchacích (tracheotomie) (Šlampa et al., 2007, s. 116). Kopečková (2019, s. 95) dodává, že debulking tumoru je považován za základ terapie. Hlavním cílem je odstranění mechanického působení na dýchací a polykací cesty.

## Radioterapie

Radioterapie má při léčbě medulárního karcinomu pouze omezenou roli. Zevní ozáření se tak používá především v paliativní léčbě. Adjuvantní terapie je však v určité míře schopná snížit četnost lokálních recidiv. NCCN doporučuje radioterapii s dávkou 40 Gy (Adam et al., 2000, s. 276). Podle Kopečkové (2019, s. 112) v současné době neexistují žádné validní randomizované klinické studie. Některé provedené studie prokazují alespoň mírné zlepšení lokální kontroly po radioterapii. Univerzita v Texasu (Anderson Cancer Center) provedla výzkum, ve kterém bylo ozářeno 34 pacientů střední dávkou 60 Gy. 87 % pacientů se dožilo alespoň 5 let bez lokální recidivy. Více než 5 let se dožilo 62 % pacientů a celkové přežití bylo 56 %. Na druhou stranu v další studii Samman zjistil, menší přežití s pooperační RT oproti pacientům neozářeným. Kombinace RT a systémové terapie je také účinná při terapiích metastatických chorob.

Radioterapie je v případě ATC indikována především jako paliativní výkon, který zpomaluje růst nádorové masy u operativně obtížně řešitelných onemocnění. Zevní aktinoterapie se také v některých výjimečných resekovatelných případech indikuje jako adjuvance po provedeném chirurgickém zákroku. Nejčastěji se využívá hyperfrakciováný akcelerovaný režim, který je rozložen do 5 dnů v týdnu, kdy se ozařuje dvakrát denně dávkou 1,25 Gy. Celková dávka tedy činí 40 Gy. ATC není obecně považovaný za chemosenzitivní, avšak bylo prokázáno, že tento způsob léčby potencuje aktinoterapii. Běžně je indikován doxorubicin nebo cisplatina, kdy dochází k terapeutické odpovědi u zhruba 20 % nemocných (Bavor et al., 2012, s. 551). Kopečková (2019, s. 113) předkládá výsledky Švédské studie, ve které byl zkoumán vztah mezi podáváním doxorubicinu a hyperfrakciované RT s následujícím chirurgickým zákrokem. Bylo zjištěno, že u 28 ze 39 pacientů bylo dosaženo lokální kontroly a u 33 nedošlo k recidivě. Výsledky však nemohou být interpretovány jako významné, a to z toho důvodu, že kvůli vzdálené diseminaci byla průměrná doba přežití pouze 4,5 měsíce. Obdobná studie byla provedena i ve Francii, která byla oproti předcházející podstatně slibnější. Kromě doxorubicinu byla podávána navíc i cisplatina před i po RT. Bylo zjištěno, že lokální kontrola ve zkoumané skupině pacientů byla signifikantně vyšší. 8 ze 30 pacientů přežilo více než 45 měsíců. Jak již bylo dříve zmíněno, ATC je vysoce agresivní a šance na dlouhodobé přežití je poměrně malá, a tak i v případě této studie bylo 20 úmrtí způsobeno vzdálenými metastázami. RT je také v současné době využívána při terapii metastatických onemocnění, především při postižení skeletu nebo mozku.

## Chemoterapie

Chemoterapie nemá při léčbě medulárního karcinomu žádný významný efekt a výsledky terapie jsou spíše nepřesvědčivé. Tomu napomáhají i chabé a nejednoznačné výsledky některých provedených klinických studií, které byly prováděny pouze na malých souborech pacientů. Toto je však způsobeno především poměrně nízkou incidencí a vysokou agresivitou onemocnění. Při terapii se využívají bleomycin, cisplatina, cyclophosphamid nebo dacarbazin. Odpověď se pohybuje v rozmezí od 10–30%. K výrazným změnám nedochází ani při použití kombinace cytostatik, a tak je CHT indikována především s paliativním záměrem (Šlampa et al., 2007, s. 117). Nocera et al. (2000, s. 716–717) provedl mezi lety 1994 a 1999 studii, ve které bylo zkoumáno 20 pacientů ve věku 30 až 79 let s MTC. Bylo využito kombinace dacrabazinu-doxorubicinu-fluorouracilu-streptozocinu. Tento soubor byl sledován 23 měsíců a u některých pacientů během této doby nedošlo k významné progresi onemocnění. U pěti pacientů došlo k odpovědi. U dalších tří pacientů došlo alespoň k částečné odpovědi po 3, 2, a 3 cyklech chemoterapie a účinek trval alespoň 18 měsíců. Během doby trvání celého výzkumu zemřelo celkem 7 pacientů.

V terapii anaplastického karcinomu nehraje chemoterapie také významnou roli. Jak bylo již dříve zmíněno, tak hlavní využití chemoterapie spočívá především v kombinaci se zevním ozářením, kdy dochází k jeho potenciaci. Jako paliativní způsob léčby je chemoterapie spíše sporadická a méně častá. Samostatná chemoterapie jako monoterapie je nedostačující. Proběhlo tak několik studií, ve kterých se zkoumala CHT jako samostatná terapie. Výsledky těchto studií neprokázaly její velkou roli a pouze u malé části pacientů došlo alespoň k částečné odpovědi a u téměř žádného k úplné (Are at al., 2006, s. 458). Ahuja a Erns (1987, s. 305–307) ve svém výzkumu stanovili, že odpověď na doxorubicin je přibližně 22,1 %. Tyto výsledky získali ze studie, která probíhala na souboru 8 pacientů. Obdobné výsledky byly zjištěny i při použití bleomycinu, etoposidu nebo cisplatiny.

Při léčbě se dnes nejčastěji používá adriamycin (10mg/m<sup>2</sup>), bleomycin, vincristin a jejich kombinace. Nejčastější jsou kombinace adriamycin-cisplatina nebo adriamycin-bleomycin-cisplatina, u kterých dochází k odpovědi u zhruba 35 % pacientů (Šlampa et al., 2007, s. 117). Kopečková (2019, s. 128) uvádí, že se během posledních 30 let léčba ATC příliš nezměnila ani neposunula. Poukazuje také na data z některých klinických studií, ve kterých byl zkoumán vliv cisplatiny a doxorubicinu. Jako další možné kandidáty na terapii uvádí paklitaxel s karboplatinou.

## 7 SPECIFIKA TERAPIE U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

Růst incidence nádorových onemocnění se netýká pouze dospělé populace, ale také dětí a adolescentů. Global Cancer Observatory uvádí incidenci u této věkové skupiny 0,1–1,1 na 100 000 obyvatel s každoročním růstem zhruba o 3 %. Tak jako u dospělých, je i zde patrná nerovnost mezi chlapci a dívkami. Zatímco v prepubertálním období je tento poměr 1:3, tak v období dospívání je tento rozdíl již 1:6. Nejčastěji vyskytujícím se nádorem je PTC, asi 90 % případů. FTC tvoří méně než 10 % a výskyt MTC a ATC je velmi vzácný (Kopečková, 2019, s. 131–132).

Významným rizikovým faktorem u dětí je ionizující záření, a to především kvůli zvýšené citlivosti štítné žlázy během dospívání (především do 5 let). V roce 1986 došlo k havárii v Černobylské jaderné elektrárně a současně došlo k rapidnímu zvýšení výskytu karcinomů štítné žlázy, více než 73krát oproti předcházejícím rokům. První případy se objevily po 4 letech a nejvyšší výskyt byl pozorován po 10 letech. K obdobnému zvýšení výskytu TC došlo i v roce 2011 při nehodě jaderné elektrárny v Japonské Fukušimě (Bendlová et al., 2016, s. 41).

Obdobně jako u dospělých je i zde důležitá interdisciplinární spolupráce mezi odborníky. Součástí týmu je vždy chirurg, pediatr, onkolog, nukleární onkolog a dětský endokrinolog. U dětí se upřednostňuje především chirurgická terapie a provádí se buď totální tyreoidektomie nebo hemotyreoidektomie (mikrokarcinomy do velikosti 10 mm). Při podezření na napadení uzlin chirurg provede selektivní krční blokovou disekci. Při operaci se mohou vyskytnout rizika podobná jako u dospělých. Zkušenosti a dovednosti chirurga jsou naprosto zásadní. Běžně se využívá mikrochirurgické instrumentarium kvůli malé velikosti příštítných tělísek a jejich uložení. Komplikace také mohou doprovázet odstranění metastatických uzlin z blízkosti zvratného nervu. Po provedené operaci následuje provedení akumulčního testu a léčba radiojodem na pracovištích nukleární medicíny (Kopečková, 2019, s. 135).

Bendlová (2016, s. 41) uvádí nové skupiny léků cílené terapie, které mohou být využity v případech výskytu radiorefrakterních DTC (nevychytávají radiojod). Jedná se především o monoklonální protilátky (monoclonal bodies mAB) a inhibitory tyrozinkináz (TKI). V buňkách se nacházejí signální cesty, které se mohou v některých případech aktivovat a udržovat tak nádorové buňky naživu. I přes cílenost této léčby, může být tedy plně neúčinná. Nutné je také zmínit cytostatiku léků, což se u dětí může projevovat průjmami, zvracením, únavou nebo hypertenzí.

## 8 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ

Bakalářská práce se zabývá rozbořem různých druhů terapie diferencovaných a nediferencovaných karcinomů štítné žlázy. Stejně tak předkládá základní formy diagnostiky a nejdůležitější informace týkající se jejich histologické struktury. Navíc jsou uvedené i informace o léčbě dětských a dospívajících pacientů. Získané a sumarizované poznatky by mohly být přínosem především pro studenty a absolventy oboru radiologický asistent, na onkologických odděleních, na klinikách nukleární medicíny, případně na různých pracovištích následné či hospicové péče. Studenti by mohli tyto informace použít při studiu, ke zdokonalení svých stávajících znalostí nebo jako přípravu na výkon odborné praxe na onkologických pracovištích.

V práci je zmíněno množství jak českých, tak i zahraničních klinických a retrospektivních studií a výzkumů. Významnou limitací některých studií byl malý vzorek pacientů, který byl zkoumán. To je způsobeno jak malou incidencí, tak i vysokou agresivitou některých forem tohoto onemocnění. Výsledkem zmíněného nedostatku jsou závažné potíže s potvrzením některých hypotéz. Provedené výzkumy často poskytují výsledky, které jsou značně zavádějící a matoucí. V některých případech si dokonce protiřečí a výsledky jiných popírají. Větší vzorek by tak mohl poskytnout validnější informace. V některých studiích soubor čítal méně než 20 nemocných, takže jejich vypovídající hodnota je značně diskutabilní. Ve studii zkoumající chemoterapii ATC bylo dokonce zastoupeno pouze 8 pacientů. Za další limitaci můžeme považovat i dobu, ve které byly některé tyto studie provedeny. Několik z nich proběhlo již ve druhé polovině minulého století a novější výzkumy od té doby vytvořeny nebyly. To ale však nutně nemusí znamenat, že by poskytované informace nebyly pravdivé a platné. Jak je v práci několikrát zmíněno, tak se naše znalosti v mnoha oblastech příliš nezměnily a některé informace jsou staré již několik desítek let. I přes to, že dokážeme dokonale popsat biologii, fyziologii či základní dráhy karcinogeneze, tak se mnohdy stále nacházíme v časovém období před více než 30–40 lety.

Vzhledem k malému výskytu karcinomů štítné žlázy, jen asi 1–2 %, nebyl do nedávné doby kladen příliš velký význam na jejich výzkum. Jak ale v posledních desetiletích vidíme, tak jejich incidence má vzestupnou tendenci a je pravděpodobné, že v blízké budoucnosti bude jejich výskyt mnohem běžnější, jak v dospělé populaci, tak i v dětské a dospívající. Otázka terapie těchto nádorů tak bude hrát čím dál důležitější roli a je bezesporu důležité se této problematice více a podrobněji věnovat.

## ZÁVĚR

Karcinomy štítné žlázy jsou závažným onemocněním, které i přes poměrně malý výskyt, představuje nejčastější onemocnění v endokrinologii. Jedná se o onemocnění, se kterým se budeme bezesporu v blízké budoucnosti setkávat častěji a častěji. Cílem této předkládané bakalářské práce bylo sumarizovat, uspořádat a zpracovat veškeré validní a aktuální dohledatelné články a publikace, které se týkají problematiky anatomie, histologie, diagnostiky a terapie diferencovaných a nediferencovaných karcinomů štítné žlázy. Hlavní cíl práce byl dále rozveden a blíže specifikován do čtyř dílčích cílů, které budou zhodnoceny v následujících řádcích.

Prvním stanoveným dílčím cílem bylo předložit a sumarizovat veškeré aktuální a validní publikované poznatky, které se týkají obecných vlastností karcinomů štítné žlázy. Touto problematikou se dopodrobna zabývá kapitola s názvem „Karcinomy štítné žlázy“. Jsou zde popsány obecné poznatky o karcinomech, epidemiologie, etiologické faktory, biologické chování nádoru a příznaky nemoci. V této části jsou také uvedeny všechny typy TC: papilární, folikulární, medulární a Hürtlův karcinom, spinocelulární a gigantocelulární anaplastický karcinom. Tento dílčí cíl byl splněn.

Druhým stanoveným dílčím cílem bylo definovat veškeré možné rizikové faktory, které svým působením přispívají ke vzniku a rozvoji karcinomů štítné žlázy. Tak jako u ostatních onkologických diagnóz, je i zde prokázána přímá souvislost mezi rozvojem onemocnění a vlivem etiologických a patogenetických souvislostí. Celá řada jak endogenních i exogenních faktorů se různou mírou podílí na vzniku onemocnění. Především se jedná o expozici ionizujícímu záření, příjem jodu, životní styl, rodinnou anamnézu a nodozity ve štítné žláze. I tento dílčí cíl byl splněn a veškeré informace se nacházejí v kapitole s názvem „Rizikové faktory“.

Třetím cílem bylo sumarizovat veškeré aktuální a validní publikované poznatky, které se týkají diagnostiky a léčby diferencovaných a nediferencovaných karcinomů štítné žlázy. První část tohoto dílčího cíle byla popsána v kapitole s názvem „Diagnostika karcinomů“. Základem vyšetření zůstává i v dnešní době palpační vyšetření krku a následné sonografické vyšetření. Diagnostika je dále doplněna o cytologické vyšetření, kdy se zkoumá odebraný vzorek získaný tenkojehlovou biopsií z uzlu. Dále jsou v této kapitole uvedeny metody, jako je například výpočetní tomografie, magnetická rezonance a scintigrafie. Svou opodstatněnou roli má také laboratorní vyšetření spočívající ve stanovení imunoreaktivního kalcitoninu v séru.

Jak již z názvu této bakalářské práce vyplývá, tak hlavním tématem jsou různé metody terapie, které jsou rozpracovány v kapitole s názvem „Léčebné strategie“. Jsou zde uvedené léčebné postupy, které jsou rozdělené podle histologického typu tumoru na diferencované a nediferencované. V případě diferencovaných ca. (papilární a folikulární ca.) je základním způsobem léčby vždy chirurgické řešení. Na základě povahy tumoru následuje kurativní nebo adjuvantní léčba radiojodem  $^{131}\text{I}$ . Při terapii MTC a ATC se využívá kombinace různých terapeutických postupů: operační terapie, chemoterapie, radioterapie a biologické léčby. Kombinací těchto postupů, jsme tak schopni docílit maximálního léčebného účinku. I tento třetí dílčí cíl byl splněn.

Čtvrtým a posledním cílem bylo sumarizovat veškeré poznatky, které se týkají specifika terapie u dětí a adolescentů. Tento cíl byl splněn v kapitole nazvané „Specifika terapie u dětí a dospívajících“. Výskyt onemocnění je značně variabilní a závisí jak na pohlaví, tak i na věku. Je známo, že s vyšším věkem stoupá incidence, a že u žen je onemocnění diagnostikováno častěji. U dětí je toto v zásadě podobné. Tak jako u dospělých, je i zde patrná nerovnost mezi chlapci a dívkami. Zatímco v prepubertálním období je tento poměr 1:3, tak v období dospívání je tento rozdíl již 1:6. Incidence je uváděna v rozmezí 0,1–1,1 s průměrným růstem o zhruba 3 % ročně. Tento dílčí cíl by splněn a byly dodány veškeré potřebné informace a poznatky.

V bakalářské práci jsou překládány veškeré dohledané informace, které splňují veškeré stanovené hlavní i dílčí cíle, které jsou uvedeny v úvodu. Jak bylo zmíněno i v předcházející kapitole, tak veškeré dostupné dohledané poznatky mohou pomoci především absolventům a studentům programu radiologická asistence lépe porozumět a pochopit na jakém principu se zakládají jednotlivé terapeutické metody a jaké jsou vlastně rozdíly mezi jednotlivými histologickými typy karcinomů štítné žlázy. Uvedené výsledky studií mohou být rovněž použity dalšími studenty nebo výzkumnými pracovníky z nejrůznějších oborů. Informace mohou být také publikovány v odborných periodikách, aby došlo ke zvýšení povědomí a problematice karcinomů štítné žlázy, případně jiných malignit.

## REFERENČNÍ SEZNAM

### Elektronické zdroje

AHUJA, S. a H. ERNST. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation* [online]. 1987, 10(3), 303-310 [cit. 2022-01-12]. ISSN 0391-4097. Dostupné z: doi:10.1007/BF03348135

BARTZ-KURYCKI, Marisa A., Omowunmi E. OLUWO a Lilah F. MORRIS-WISEMAN. Medullary thyroid carcinoma: recent advances in identification, treatment, and prognosis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* [online]. 2021, 12 [cit. 2021-11-17]. ISSN 2042-0188. Dostupné z: doi:10.1177/20420188211049611

BAVOR, P., J. NEUMANN, S. SMUTNÝ a P. VLČEK. [Anaplastic carcinoma of the thyroid gland]. *Rozhledy v chirurgii: měsíčník Československé chirurgické společnosti* [online]. 2012, 91(10), 550 - 553 [cit. 2021-11-01]. ISSN 00359351.

BAVOR, P., Jan NEUMANN, Svatopluk SMUTNÝ a Petr VLČEK. Anaplastický karcinom štítné žlázy. *Rozhledy v chirurgii*. 2012, 91(10), 550-553. [cit. 2021-11-01]. ISSN 0035-9351. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/rozhledy-v-chirurgii/2012-10/anaplasticky-karcinom-stitne-zlazy-39215>

BENDLOVÁ, Běla, Vlasta SÝKOROVÁ, Eliška VÁCLAVÍKOVÁ, Josef VČELÁK, Rami KATRA, Pavla SÝKOROVÁ, Petr VLČEK a Šárka DVOŘÁKOVÁ. Nádory štítné žlázy u dětí a dospívajících a jejich molekulárně genetická podstata. *Vnitřní lékařství*. [online]. 2016, 62(Suppl 3), 44. [cit. 2021-11-01]. ISSN 0042-773X. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2016-suppl-3/nadory-stitne-zlazy-u-deti-a-dospivajicich-a-jejich-molekularne-geneticka-podstata-59241>

HLAVÁČKOVÁ, Marie. Karcinomy štítné žlázy. *Praktický lékař*. [online]. 2020, 100(2), 100-102. [cit. 2021-11-01]. ISSN 0032-6739. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2020-2-9/karcinomy-stitne-zlazy-122395>

JUREČKOVÁ, Andrea. Karcinomy štítné žlázy z pohledu onkologa – systémová léčba. *Onkologie*. [online]. 2016, 10(4), 181-184. [cit. 2021-11-01]. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>



KIM, Mijin a Bo Hyun KIM. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinology and Metabolism* [online]. 2021, 36(3), 514-524 [cit. 2021-11-17]. ISSN 2093-596X. Dostupné z: doi:10.3803/EnM.2021.1082

MARCELLO MA, Malandrino P, ALMEIDA JF, MARTINS MB, CUNHA LL, BUFALONE, PELLEGRITI G, WARD LS. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocr Relat Cancer*. [online]. 2014 [cit. 2021-11-17]. doi: 10.1530/ERC-14-0131. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24948559.

NOCERA M, BAUDIN E, PELLEGRITI G, CAILLEUX AF, MECHELANY-CORONE C, SCHLUMBERGER M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *Br J Cancer*. [online]. 2000 [cit. 2022-01-17]. doi: 10.1054/bjoc.2000.1314. PMID: 10952773; PMCID: PMC2363532.

NOVÁKOVÁ, Dana, Martin KŘENEK, Květuše VOŠMIKOVÁ a Petr VLČEK. Rizikové faktory vzniku karcinomu štítné žlázy. *Vnitřní lékařství*. [online]. 2015, 61(7-8), 655-659. [cit. 2022-01-17]. ISSN 0042-773X. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2015-7-8/rizikove-faktory-vzniku-karcinomu-stitne-zlazy-55686>

PARK, Jong Won, Seo Hee CHOI, Hong In YOON, Jeongshim LEE, Tae Hyung KIM, Jun Won KIM a Ik Jae LEE. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiation Oncology Journal* [online]. 2018, 36(2), 103-113 [cit. 2021-10-3]. ISSN 2234-1900. Dostupné z: doi:10.3857/roj.2018.00045

ŠAFRÁNEK, J., V. TŘEŠKA, T. SKALICKÝ, et al. Thyroid carcinoma, ten-years file. *Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti* [online]. 2016, 95(11), 394 - 397 [cit. 2021-11-01]. ISSN 00359351.

TÁBORSKÁ, Kateřina. Diferencované karcinomy štítné žlázy. *Nukleární medicína*. [online]. 2014, 3(3), 44. [cit. 2021-11-01]. ISSN 1805-1146.

TSANG, R.W., BRIERLEY, J.D., SIMPSON, W.J., PANZARELLA, T., GOSPODAROWICZ, M.K. and SUTCLIFFE, S.B. (1998), The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, [online]. 82: 375-388. [cit. 2021-28-01]. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980115\)82:2<389:AID-CNCR19>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980115)82:2<389:AID-CNCR19>3.0.CO;2-V)

UHRINOVÁ, Simona. Terapie karcinomů štítné žlázy pomocí jodu 131I. Nuclear Medicine / Nukleární Medicína [online]. 2020, 9(2), 34-36 [cit. 2022-02-11]. ISSN 18051146.

VLČEK, Petr a Dana NOVÁKOVÁ. Karcinomy štítné žlázy – současné léčebné postupy. Vnitřní lékařství. [online]. 2016, 62(Suppl 3), 120. [cit. 2022-02-11]. ISSN 0042-773X. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2016-suppl-3/karcinomy-stitne-zlazy-soucasne-lecebne-postupy-59260>

VLČEK, Petr. Diferencovaný karcinom štítné žlázy - nový pohled na jeho léčbu. Onkologie. [online]. 2011, 5(6), 329-332. [cit. 2022-02-11]. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

VLČEK, Petr. Karcinom štítné žlázy. Přehled diagnostiky a léčby. Postgraduální medicína. 2013, 15(1), 78-82. [cit. 2021-12-15]. ISSN 1212-4184. Dostupné také z: <http://zdravi.euro.cz/archiv/postgradualni-medicina/covers>

VLČEK, Petr. Karcinomy štítné žlázy - slovo úvodem. Onkologie. [online]. 2011, 5(6), 324. [cit. 2021-11-11]. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

## **Knižní zdroje**

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. Praha: Galén, c2010. ISBN 978-80-7262-648-9.

ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-7169-792-3.

Geryk, Edvard et al. Srovnání výskytu zhoubných novotvarů: Česká republika a vybrané státy = Comparison of cancer incidence: Czech Republic and selected countries. 1. vyd. Praha: Galén, ©2004. 55 s. ISBN 80-7262-254-4.

Jurga, Ľudovít. Klinická onkológia a rádioterapia. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000. 1030 s. ISBN 80-88908-71-X.

Klener, Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002. 686 s. ISBN 80-7262-151-3.

KOPEČKOVÁ, Kateřina. Nádory štítné žlázy. Praha: Mladá fronta, 2019. Aeskulap. ISBN 978-80-204-5155-2.

PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK. Klinická onkologie. Praha: Karolinum, 2003. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0395-0.

ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

## SEZNAM ZKRATEK

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Předožadní (anterioposteriorní)
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastický karcinom štítné žlázy
Bq	Becquerel
CT	Výpočetní tomografie
CTV	Klinický cílový objem (clinical target volume)
EORTC	The European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer
FNAB	Aspirační biopsie tenkou jehlou
FNAC	Tenkojehlová aspirační cytologie
FTC	Folikulární karcinom štítné žlázy
Gy	Gray
Hz	Hertz
iCT	Imunoreaktivní kalcitonin
IGRT	Dynamický targeting (Image guided radiotherapy)
IMAT	Rotační terapie se současnou modulací intenzity
IMRT	Modulovaná intenzita svazku záření (Intensity modulated radiotherapy)
mAB	Monoklonální protilátky
MEN	Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie
mIU/l	Milli-international units per liter
MTC	Medulární karcinom štítné žlázy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOR	Národní onkologický registr
PA	Zadopřední (posteroanteriorní)
PTC	Papilární karcinom štítné žlázy
RT	Radioterapie
TC	Karcinom štítné žlázy
TG	Tyreoglobulin
TKI	Inhibitory tyrozinkináz
TNM	Klasifikace nádorů (tumor, node, metastasi)
TSH	Thyreotropní hormon
TTE	Totální thyreodektomie

## SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A PŘÍLOH

### Tabulky:

Tabulka 1 TNM klasifikační systém nádoru štítné žlázy .....	22
Tabulka 2 Nejčastější nádory štítné žlázy .....	42
Tabulka 3 Rozdělení nádorů štítné žlázy do stadií .....	42
Tabulka 4 Srovnání výskytu zhoubných novotvarů (ČR a vybrané státy).....	43

### Obrázky:

Obrázek 1 Diagnostický algoritmus karcinomu štítné žlázy .....	18
Obrázek 2 Schéma terapie diferencovaného ca. štítné žlázy.....	22
Obrázek 3 Srovnání výskytu zhoubných novotvarů (ČR a vybrané státy) .....	43

### Přílohy:

Příloha 1 Tabulky a grafy karcinomů štítné žlázy .....	42
--	----

# PŘÍLOHY

## Příloha 1 – Tabulky a grafy karcinomů štítné žlázy

Tabulka 2 Nejčastější nádory štítné žlázy

<b>Diferencované karcinomy (80–90 %)</b>		
<b>Výchozí tkáň</b>		
Epitel folikulu	Papilární karcinom	60–70 %
	Folikulární karcinom Varianta onkocytární (Hürtlův karcinom)	20–30 %
Parafolikulární tkáň	Medulární karcinom	5–10 %
Lymfatická tkáň	Lymfom	
Vaskulární tkáň	Hemangioendoteliom	
<b>Nediferencované nádory (5 %)</b>		
Karcinomy anaplastické	Spinocelulární, Gigantocelulární	5 %

Zdroj: Adam et al., 2002, s. 270

Tabulka 3 Rozdělení nádorů štítné žlázy do stadií

<b>Diferencované karcinomy u pacientů mladších 45 let:</b>			
Stadium I	jakékoliv T	jakékoliv N	M0
Stadium II	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
<b>Diferencované karcinomy u pacientů starších 45 let, medulární ca.</b>			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0,N1	M0
Stadium IVB	T4b	jakékoliv N	M0
Stadium IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
<b>Anaplastický a nediferencovaný karcinom (vždy stadium IV)</b>			
Stadium IVA	T4a	jakékoliv N	M0
Stadium IVB	T4b	jakékoliv N	M0
Stadium IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

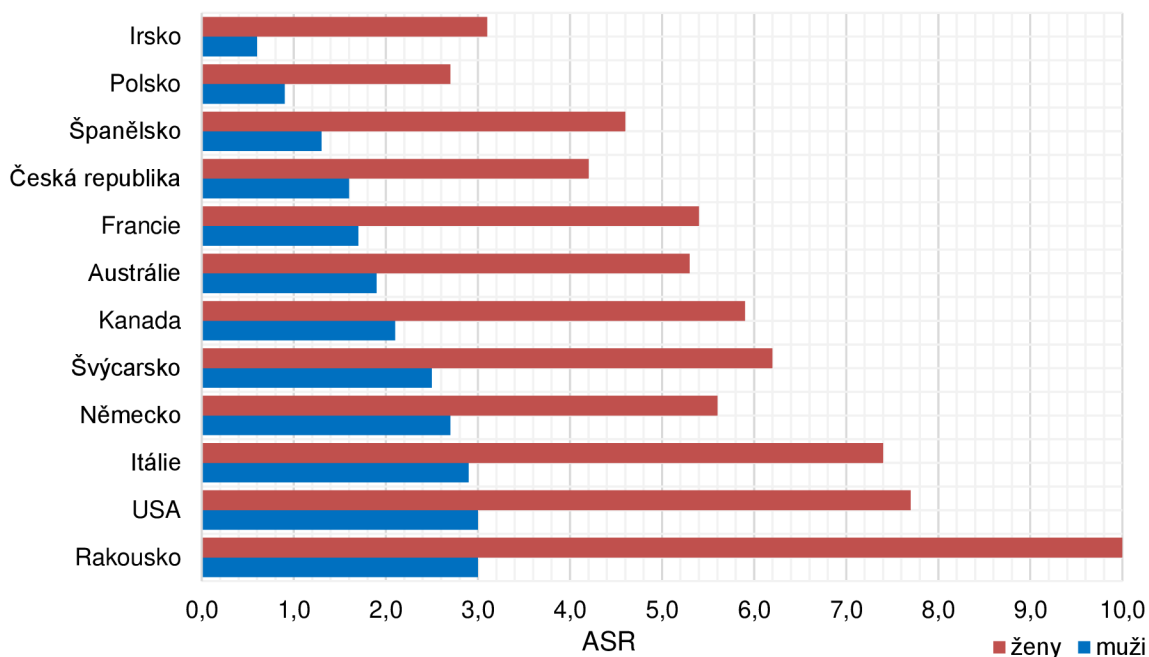
Zdroj: Šlampa et al., 2007, s. 2114

Poznámka: T – primární tumor, N – regionální mízní uzliny, M – vzdálené metastázy

Tabulka 4 Srovnání výskytu zhoubných novotvarů (ČR a vybrané státy)

Stát	Věk 0 – 85 +		Věk 36 – 64	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
Rakousko	3,0	10,0	5,0	16,3
USA	3,0	7,7	4,6	11,5
Itálie	2,9	7,4	3,8	9,7
Německo	2,7	5,6	3,8	7,1
Švýcarsko	2,5	6,2	2,9	6,2
Kanada	2,1	5,9	3,2	8,9
Austrálie	1,9	5,3	3,0	7,6
Francie	1,7	5,4	2,8	8,2
Česká republika	1,6	4,2	2,4	5,3
Španělsko	1,3	4,6	1,8	6,8
Polsko	0,9	2,7	1,3	4,0
Irsko	0,6	3,1	0,5	2,9

Zdroj: Geryk et al., 2004, s. 45



Obrázek 3 Srovnání výskytu zhoubných novotvarů (ČR a vybrané státy) (Geryk et al., 2004, s. 44)  
Poznámka: ASR – (Age Standardized Rate) relativní počty na 100 000 osob