

# ŠTANDARDNÉ POSTUPY V MANAŽMENTE KARCINÓMU ŠTÍTNEJ ŽLÁZY V ONKOLOGICKOM ÚSTAVE SV. ALŽBETY V BRATISLAVE

Ján Podoba<sup>1</sup>, Róbert Králik<sup>2</sup>, Františka Borovičová<sup>3</sup>, Eva Takácsová<sup>3</sup>, Eva Weismanová<sup>4</sup>, Štefan Galbavý<sup>5</sup>, Elena Bolješíková<sup>6</sup>, Dagmar Sorkovská<sup>7</sup>, Peter Hnilica<sup>1</sup>, Vladimír Straka<sup>2</sup> a Juraj Kaušitz<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie klinickej endokrinológie, OÚsA, Bratislava

<sup>2</sup> Klinika onkologickej chirurgie LFUK a OÚsA, Bratislava

<sup>3</sup> Klinika nukleárnej medicíny LFUK a OÚsA, Bratislava

<sup>4</sup> Oddelenie lekárskej genetiky UVL LFUK a OÚsA, Bratislava

<sup>5</sup> Oddelenie patológie OÚsA, Bratislava

<sup>6</sup> Klinika radiačnej onkológie SZU a OÚsA, Bratislava

<sup>7</sup> Interná klinika VŠZaSP a OÚsA, Bratislava

<sup>8</sup> Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Karcinóm štítnej žľazy je relatívne zriedkavé onkologické ochorenie. Predstavuje skupinu rôznych malígných epiteliálnych nádorov, z čoho vyplývajú odlišné terapeutické postupy a neraz rozdielna prognóza. Epidemiologicky najvýznamnejší diferencovaný karcinóm má priaznivú prognózu. Pri dobrom interdisciplinárnom manažmente dosahuje až 90 % pacientov trvalú remisiu ochorenia. V roku 2006 sa na základe dlhodobých výsledkov rôznych terapeutických postupov podarilo vytvoriť európsky aj americký konsenzus v liečbe diferencovaného karcinómu. Aj na Slovensku je potrebné štandardizovať diagnostické a terapeutické postupy v manažmente tohto ochorenia.

**Kľúčové slová:** karcinóm štítnej žľazy, skrining, diagnostika, liečba, monitorovanie, tyreoglobulín, rekombinantný ľudský tyreotropín.

**STANDARDIZED PROCEDURES IN THE MANAGEMENT OF THYROID CANCER IN ST. ELIZABETH CANCER INSTITUTE IN BRATISLAVA**  
Thyroid cancer is an uncommon oncological disease. It represents a group of various malignant epithelial tumors with different therapeutic procedures and diverse prognosis. Epidemiologically most significant is differentiated thyroid cancer with a favourable prognosis. Due to a good interdisciplinary management up to 90% of patients reach permanent remission of the disease. On the basis of long-term results of different therapeutic procedures european and american consensus for the treatment of differentiated thyroid cancer was created in 2006. In Slovakia it is also necessary to standardize diagnostic and therapeutic procedures in the management of this disease.

**Key words:** thyroid cancer, screening, diagnostics, treatment, follow up, thyroglobulin, recombinant human thyrotropin

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (3): 152–163

## Úvod

Karcinóm štítnej žľazy predstavuje pomerne heterogénnu skupinu malígných epiteliálnych nádorov. V poslednom desaťročí sa získali mnohé nové poznatky týkajúce sa jeho etiopatogenézy, čo má dopad najmä na skrining a záchyt familárnej formy medulárneho karcinómu, ako aj na diagnostiku niektorých karcinómov vychádzajúcich z folikulárnych buniek. Vzástol význam patologického nálezu pre výber liečebných postupov a odhad prognózy pacientov. Vyhodnotenie dlhodobých výsledkov rôznych a často odlišných terapeutických postupov vo svete umožnilo zjednotiť názory na liečbu diferencovaného karcinómu štítnej žľazy a vytvoriť v roku 2006 európsky a americký konsenzus. Štandardné postupy v manažmente karcinómu štítnej žľazy v Onkologickom ústave sv. Alžbety (OÚsA) sú skĺbením dlhoročných skúseností a tradície v liečbe tohto ochorenia s aktuálnymi všeobecne akceptovanými diagnostickými a terapeutickými postupmi.

## Klasifikácia

Malígne nádory štítnej žľazy vychádzajú v prevažnej väčšine z folikulárnych buniek. Malá časť vzniká z parafolikulárnych C-buniek. Ďalšie typy malígných nádorov, rovnako aj metastázy do štítnej žľazy, sú veľmi zriedkavé (tabuľka 1).

Súčasná klasifikácia malígných epiteliálnych nádorov vychádzajúcich z folikulárnych buniek je založená na stupni diferenciácie buniek a ich architektúrnom usporiadaní. Delia sa na diferencovaný (papilárny a folikulárny), málo diferencovaný (vrátane inzulárneho) a anaplastický karcinóm (1, 2).

**Papilárny karcinóm** predstavuje približne 80 % karcinómov štítnej žľazy v krajinách s dostatočným príjmom jódu. Ženy sú postihnuté trikrát častejšie ako muži, najčastejšie je postihnutá veková skupina 25 – 45 ročných žien. Ochorenie sa prejavuje nebolestivým uzlom v niektorom laloku štítnej žľazy. Krčná lymfadenopatia, ako prvá manifestácia ochorenia, nie je zriedkavá. Papilárny karcinóm býva často bilaterál-

Tabuľka 1. Klasifikácia malígných nádorov štítnej žľazy.

Bunka pôvodu karcinómu	Typ karcinómu
Folikulárna	papilárny (70 – 80 %) – varianty folikulárny (10 %) – varianty málo diferencovaný (inzulárny) anaplastický (2 – 5 %)
Parafolikulárna	medulárny (5 – 10 %)
Lymfoidná	lymfómy (2 – 5 %)
Väzivo	sarkómy
Metastázy	melanóm, karcinóm obličky, prsníka, pľúc, GITu

ny a multifokálny. Histologicky sú bunky usporiadané do papilárnych štruktúr. Mnohé typické cytologické črty možno nájsť aj pri histologickom vyšetrení (zárezy na jadrách, pseudoinklúzie). Pomerne často má papilárny karcinóm perifokálny lem z mononukleárov. Metastázuje predovšetkým lymfogénne. Postihnutie

Tabuľka 2. Varianty diferencovaného karcinómu.

Typ karcinómu	Variant
papilárny	klasický folikulárny z vysokých buniek z cylindrických buniek solídny difúzne sklerotizujúci onkocytárny kribriformný inzulárny
folikulárny	minimálne invazívny široko invazívny Hurthleho

regionálnych lymfatických uzlín nie je zriedkavé už v čase klinického vyšetrenia pre uzlovú strumu, alebo sa zistí pri chirurgickom výkone. Hematogénny rozsev a pľúcne metastázy sú zriedkavé, zisťujú sa najmä u detí. Hlavné histologické typy papilárneho karcinómu uvádza tabuľka 2 (1, 2, 3).

Rastie záchyt karcinómov, ktoré sa zistili v resektách štítnych žliaz exstirpovaných z neoncologických indikácií (Basedowova choroba, benígne uzly, atď). Ide o lézie obvyčajne menšie ako 1 cm, ktoré sa nazývajú okultný papilárny karcinóm alebo papilárny mikrokarcinóm. Vzhľadom na zriedkavé metastázovanie (približne 8 %) a veľmi dobrú prognózu sa odporúča v ich liečbe konzervatívny postup bez podania rádiojódu. Malé papilárne karcinómy sa zisťujú v 6 – 36 % pitevných nálezov (1, 2, 4, 5).

**Folikulárny karcinóm** predstavuje 10 % karcinómov štítnej žľazy v krajinách s normálnym príjmom jódu. V období jódového deficitu bol dominujúcim karcinómom. V porovnaní s papilárnym karcinómom je jeho maximum výskytu posunuté o dekádu vyššie. Tento karcinóm býva zvyčajne solitárny. K základným histologickým typom patria minimálne a široko invazívny typ, ako aj Hürthleho karcinóm (tabuľka 2). Folikulárny karcinóm metastázuje hematogénne, metastázy postihujú najmä pľúca a kosti. Pre Hürthleho karcinóm je typické, že nevychytáva rádiojódu (1, 2).

**Málo diferencovaný (inzulárny) karcinóm** predstavuje podľa niektorých autorov samostatnú nádorovú kategóriu, podľa iných ide o agresívny variant papilárneho alebo folikulárneho karcinómu. Pre jeho agresívny priebeh, zlú prognózu a charakteristické histopatologické črty si vyžaduje osobitnú pozornosť. Tumory sú veľké (viac ako 5 cm), rýchlo metastázujú do regionálnych uzlín, súčasne vytvárajú aj vzdialené metastázy v pľúcach a kostiach. Päťročné prežívanie je 40 %.

**Anaplastický karcinóm** je veľmi agresívna malignita s obmedzenou diferenciáciou folikulárných buniek. Vyskytuje sa predovšetkým u starších ľudí. Prejavuje sa rýchlo rastúcimi krčnými tumoróznymi masami, často s mechanickým syndrómom a prerastaním okolitých štruktúr. Cytológia ukáže bohato bunkové nátery a výraznú bunkovú pleomorfii. Pri histologickom

vyšetrení sú časté nekrózy a hemorágie. Nádor rýchlo metastázuje aj napriek komplexnej liečbe (1, 2).

**Medulárny karcinóm (MTC)** je pomerne zriedkavou formou karcinómu štítnej žľazy, predstavuje menej ako 10 % tejto malignity. V 25 – 30 % prípadov ide o familiárny medulárny karcinóm (FMTC) v rámci syndrómu mnohopočetnej endokrinné neoplázie (MEN). Väčšina pacientov má však sporadickú formu. V tomto prípade sa tumor nachádza obvyčajne na rozhraní hornej a strednej tretiny laloka z laterálnej strany. Sporadický karcinóm je obvyčajne solitárny s centrálnou fibróznou stromou. Bunky vytvárajú lobuly, trabekuly a siete, ktoré sú v prevažnej väčšine prípadov od seba oddelené depozitmi amyloidu (približne 80 %). Maligne bunky môžu mať rôzny vzhľad, jadrá bývajú veľké, oválne alebo pretiahnuté. Diagnosticky je pozitívna imunohistochemia na kalcitonín (CT), CEA, prípadne CD 57, chromogranín a synaptofyzín. MTC môže mať rôzne histologické črty: môže byť solídny, pseudopapilárny, malobunkový, folikulárny, onkocytárny, skvamocelulárny, môže byť podobný karcinoidu, paragangliómu, neuroblastómu a hyalinizujúcemu trabekulárnemu adenómu. Aby sa neurobila chybná diagnóza, zásadne sa má robiť imunohistochemické farbenie na dôležité nádorové markery (1, 2).

FMTC spôsobujú germinatívne mutácie RET protoonkogénu. Ide o autozomálne dominantne dedičné ochorenie s 50 % rizikom vzniku u potomstva. Najprv vzniká hyperplázia C-buniek, neskôr mikrokarcinómy a nakoniec klinicky manifestné ochorenie. Familiárny karcinóm býva bilaterálny alebo multifokálny. MTC metastázuje lymfogénne aj hematogénne. V porovnaní s diferencovaným karcinómom má horšiu prognózu.

Familiárna forma medulárneho karcinómu (FMTC) je súčasťou syndrómu mnohopočetnej endokrinné neoplázie typu 2 (MEN 2). MEN 2 predstavuje tri podskupiny, ktoré sa líšia klinickými prejavmi: 1. MEN 2A (kombinácia MTC, feochromocytómu a primárnej hyperparatyreózy, 2. MEN 2B (MTC, feochromocytóm, neurinómy jazyka a bukálnej sliznice, marfanoidný habitus, megakolon) a 3. FMTC. Medulárny karcinóm je najagresívnejší v prípade syndrómu MEN 2B, s klinickými prejavmi ochorenia už v prvej dekáde života. Najmenej agresívnou formou je FMTC, s neskoršou manifestáciou ako pri MEN 2A a 2B.

Zriedkavo sa vyskytnú aj zmiešané karcinómy – medulárny karcinóm spolu s karcinómom vychádzajúcim z folikulárných buniek. Imunohistochemia je pozitívna aj na tyreoglobulín, aj na kalcitonín. Tieto nádory sú obvyčajne agresívne a metastázujú lymfogénne aj hematogénne (1, 2).

### Epidemiológia

Karcinóm štítnej žľazy predstavuje približne 1,1 – 1,9 % maligných nádorov. Je však najčastejším

karcinómom endokrinného systému (viac ako 90 %). Ženy sú postihnuté trikrát častejšie ako muži. Má dobrú prognózu, na čom sa podieľa najmä epidemiologicky najvýznamnejší diferencovaný karcinóm. Zomiera naň asi 6 % pacientov, pričom rozdiely medzi pohlaviami sa vyrovnávajú. Pri včasnej diagnostike a správnej liečbe diferencovaného karcinómu je celková mortalita ešte nižšia. Incidencia karcinómu štítnej žľazy za posledné 3 dekády značne stúpla vo svete aj na Slovensku. Napríklad v USA u mužov vzrástla z 2,3 na 4,2/100 000/rok a u žien z 5,9 na 11,7/100 000/rok. Na vzostupe výskytu karcinómu štítnej žľazy sa môže podieľať rádioaktívny spad pri testovaní atómových bômb a pri haváriách jadrových reaktorov, znečisťovanie životného prostredia, ale aj zlepšená diagnostika, čo sa odráža najmä vo zvýšení záchytu malých karcinómov. Stabilný podiel úmrtí napriek zvýšenému výskytu karcinómu podporuje toto druhé vysvetlenie (1, 2).

### Etiológia

Všetky karcinómy sú spôsobené abnormalitami génov. Môže ísť o mutácie tumor supresorových génov, aktiváciu onkogénov, poruchu reparačných mechanizmov DNA, alebo ich kombináciu. Rakovina štítnej žľazy je spôsobená faktormi, ktoré spôsobujú poruchy génov riacich rast a proliferáciu buniek a ich schopnosť invadovať. Radiácia je jedným z najdôležitejších faktorov, ktoré spôsobujú poškodenie génov (1, 2).

Genetické poruchy sú najlepšie preskúmané na familiárnej forme medulárneho karcinómu. Jeho príčinou je germinatívna mutácia RET protoonkogénu. Produkt tohto génu – RET proteín – je transmembránový proteín, ktorého extracelulárna časť vytvára receptor a intracelulárna časť má tyrozínkinázovú aktivitu. Nachádza sa na neuroendokrinných bunkách vrátane parafolikulárných C-buniek. Väzba ligandu na RET receptor spôsobí dimerizáciu dvoch receptorových molekúl a aktiváciu tyrozín kinázy, čím nastáva prenos mitogénneho stimulu do bunky.

RET protoonkogén sa skladá z 21 exónov. Väčšina mutácií postihuje exóny 10 (kodóny 609, 611, 618 a 620) a 11 (kodón 630 a 634). Tieto mutácie sa vyskytujú u pacientov s MEN 2A syndrómom a familiárnym medulárnym karcinómom. Bodová mutácia RET génu v týchto miestach spôsobí zmenu v extracelulárnej časti proteínu, a tým umožní dimerizáciu receptorov aj bez väzby ligandu. Nastáva konštitučná aktivácia tyrozín kinázy. Enzým je trvalo aktívny. Pri syndróme MEN 2B bývajú bodové mutácie obvyčajne v exóne 16 (kodón 918), čo postihuje priamo tyrozínkinázový segment molekuly a indukuje fosforyláciu alternatívnych substrátov. Mutácie RET protoonkogénu vyústia do hyperplázie C-buniek a ich malignej transformácie (1, 2).

Aj v papilárných karcinómoch sa zisťujú zmeny RET protoonkogénov, ktoré spôsobujú stratu extracelulárnej komponenty RET proteínu. Táto býva

nahradená produktom fúzovaných génov alebo chromozómových translokácií. Výsledkom sú onkogény nazvané RET-PTC-1, RET-PTC-2, atď. Fúzované gény vytvárajú diméry, čím dochádza k aktivácii proteínkinázy. RET-PTC-1 býva asociovaný s klasickým papilárnym karcinómom, RET-PTC-3 so solídnym trabekulárnym papilárnym karcinómom (1, 2).

V poslednom období sa zistili mutácie BRAF génu u 38 % papilárných a 83 % anaplastických karcinómov. RAF kináza je súčasťou RAS – RAF – MAPK signalizácie, ktorá hrá centrálnu úlohu v regulácii bunkového rastu, delenia a proliferácie. Z viacerých izoform je B-typ (BRAF) najdôležitejším aktivátorom MAPK signalizácie. Prítomnosť BRAF mutácie znamená aj horšiu prognózu pacienta s papilárnym karcinómom (2, 6, 7). V diferencovaných a anaplastických karcinómoch sa zistili aj bodové inaktivačné mutácie a delécie tumor supresorového génu p53. V 10 – 15 % klasických papilárných karcinómov sa zistia mutácie génu TRK. Vo folikulárných karcinómoch sa objavila translokácia vytvárajúca fúziu génu PAX-8 a génu PPAR gamma. Aktivačné mutácie RAS protoonkogénu sa vyskytujú vo folikulárných adenómoch a karcinómoch, ako aj v anaplastických karcinómoch, sú však zriedkavé v papilárných karcinómoch. Mutácie génu TSH receptora spôsobujú konštitučnú aktiváciu receptora a sú príčinou vzniku autonómneho adenómu (1, 2).

Zvyšuje sa aj záchyt familiárných papilárných karcinómov, ktoré sa chovajú agresívnejšie ako sporadické karcinómy. Zatiaľ sa nepodarilo identifikovať mutovaný gén.

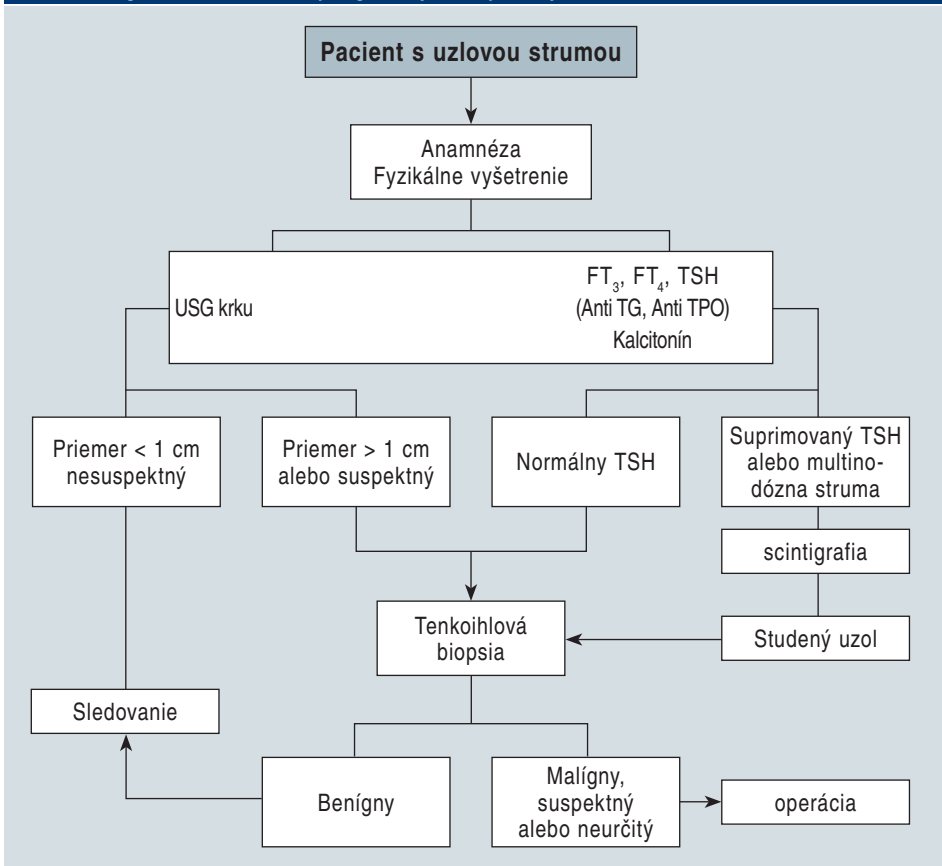
Existuje veľké množstvo dôkazov, že radiácia môže spôsobiť rakovinu štítnej žľazy, ako aj prsníka, kostnej drene, kostí a pľúc. Môže ísť o žiarenie využívané v medicíne, predovšetkým terapeutická externá iradiácia, alebo profesionálne ožiarenie. Pri havárii atómových reaktorov dochádza k úniku rádioaktívneho jódu (1, 2).

**Klinický obraz, diagnostika a diferenciálna diagnóza**

Karcinóm štítnej žľazy sa vo väčšine prípadov prejavuje ako uzlová struma (uzol v štítnej žľaze). Klinicky manifestné tyreoidálne uzly sú pomerne časté, postihujú 4 – 7 % populácie, avšak iba malý podiel je spôsobený malignitou. Vzhľadom na diametrálne odlišné terapeutické postupy je potrebné oddiferencovať malígnu strumu od ostatných príčin uzlovej strumy. Základnou otázkou, ktorú musí lekár zodpovedať u každého pacienta s klinicky manifestnou uzlovou strumou, je otázka malignity (1, 2).

V krajinách s efektívnou jódomovou profylaxiou (vrátane Slovenska) vymizla endemická struma, a tým významne poklesol aj výskyt uzlovej strumy. V podmienkach jódomového deficitu boli hlavnou príčinou častej uzlovej strumy hyperplastické uzly. Malígne

Obrázok 1. Algoritmus diferenciálnej diagnostiky uzlovej strumy.



uzly boli relatívne zriedkavé. Pri ústupe uzlovej strumy z nedostatku jódu je v súčasnosti malignita oveľa častejšou príčinou uzlov ako v minulosti. Riziko malignity v solitárnej uzlovej strume je 5 – 10 %, u detí a mladých dospelých ešte vyššie. Preto je v súčasnosti potrebné ku každej uzlovej strume pristupovať ako k potenciálnej malignite. Donedávna rozšírený názor, že v multinodóznej strume je oveľa nižšia pravdepodobnosť malignity ako v solitárnom uzle, neplatí. Pacienti s viacuzlovou strumou majú rovnaké riziko malignity ako pacienti so solitárnym uzlom (1, 2).

Príčinou benígnych uzlov sú adenómy, pseudocysty, cysty, adenomatózna struma (hyperplastické uzly) a zo zápalov najmä autoimunitná tyreoiditída.

Väčšina uzlov, či už malígne alebo benígnej povahy, je asymptomatická. Pacient si uzol zistí sám, alebo ho na strumu upozorní jeho okolie, alebo sa odhalí pri lekárskej prehliadke. Dlho nediagnostikované veľké uzly môžu spôsobiť mechanický syndróm, deglutinačné a dýchacie ťažkosti. Podozrenie na malignitu (niekedy hraničiace s istotou) býva v prípade rýchleho rastu, tvrdej konzistencie a hrboľatého povrchu uzla, jeho nepohyblivosti, prítomnosti krčnej lymfadenopatie a zachrípnutia. Pri takomto klinickom obraze už ide o pokročilé štádiá ochorenia, s ktorými sa v súčasnosti stretávame zriedka. Malígny uzol sa vo veľkej väčšine prípadov dlho (často aj niekoľko rokov) klinicky ničím nelíši od benígnej uzlovej strumy. Aj keď sú známe faktory, ktoré zvyšujú riziko malignity v uzle a nútia lekára uvažovať týmto smerom (tabuľka 3), z klinického aspektu sa vo

Tabuľka 3. Zvýšené riziko malignity v uzle.

Rodinná anamnéza rakoviny štítnej žľazy
Iradičná liečba, rádioaktívny spad
Tvrдый uzol
Novovzniknutý uzol u osoby < 20 a > 60 rokov
Uzol s lymfadenopatiou
Paréza n. recurrentis

väčšine prípadov nemožno vyjadriť k biologickej povahy uzla. Bolesť a palpačná bolestivosť malígneho uzla sú výnimočné. Malígna struma sa môže manifestovať krčnou lymfadenopatiou (približne v 5 %), zachrípnutím pri paréze n. recurrentis a pri prerastaní do dýchacích ciest, alebo vzdialenými metastázami (1, 2).

**Vyšetrenie pacienta** s uzlovou strumou (obrázok 1) (1, 2, 5) začína **anamnézou**, ktorej ťažiskom je rodinná anamnéza rakoviny štítnej žľazy a anamnéza rádioterapie na oblasť krku, či profesionálne ožiarenia. Pri fyzikálnom vyšetrení sa inšpekciou, najmä však **palpáciou**, zisťuje počet, veľkosť, konzistencia, povrch, ohraničenie a bolestivosť uzlov, ich pohyblivosť a prítomnosť lymfadenopatie. Po fyzikálnom vyšetrení nasleduje **ultrasonografické (USG)**, ktoré je v morfologickej diagnostike tyreopatií nezastupiteľné (2, 8, 9). Jeho prínos je zhrnutý v tabuľke 4. Napriek tomu, že existujú určité USG charakteristiky, ktoré poukazujú na možnosť malignity uzla (solídny obyčajne hypoechogénny uzol s nehomogénnou echoštruktúrou, neostré zvlnené okraje, chýbanie „halo“ lemu, prítomnosť psamómov, centrálné prekrvenie pri dopple-



**Tabuľka 4. Prínos USG v diferenciálnej diagnostike uzlovej strumy.**

Oddiferencovanie solídnej a cystickej zložky uzla
Detekcia multinodularity
Detekcia okultného karcinómu pri krčnej metastatickej lymfadenopatii
Monitorovanie dynamiky uzla pri supresívnej liečbe
Odlíšenie príčiny rýchlo rastúceho uzla (solídny, hemorágia, zápal)
Cielená tenkoihlová biopsia
Monitorovanie pacientov po iradiačnej liečbe (oblasť krku)
Monitorovanie pacientov po liečbe karcinómu štítnej žľazy

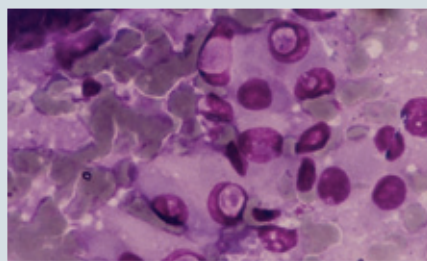
rovskom vyšetrení), ich chýbanie nevyklučuje malignitu. USG vyšetrenie má obmedzený význam pri určení diagnózy malignity v individuálnom prípade (9, 10).

**CT vyšetrenie** sa indikuje pri veľkých mnohouzlových a najmä retrosternálnych strumách, pri podozrení na kompresiu priedušnice a pažeráka. V prípade masívne metastázujúceho karcinómu sa indikuje **MRI**, ktoré umožní posúdiť aj infiltráciu priedušnice, pažeráka a ciev, ako aj mediastálnu lymfadenopatiu (1, 2, 9).

V poslednom období sa prehodnotil význam **scintigrafického vyšetrenia**, ktoré malo donedávna dominantné postavenie v morfologickej (a čiastočne aj funkčnej diagnostike) tyreopatii. S ústupom endemickej uzlovej strumy sa zaznamenal aj významný pokles incidencie autonómnych adenómov (scintigraficky horúcich uzlov). V súčasnosti sa pri scintigrafii zisťuje iba 5 % horúcich a 10 % teplých uzlov. V 85 % ide o studené uzly. Pri indikácii scintigrafie u eutyreózneho pacienta možno teda a priori očakávať studený uzol s 85 % pravdepodobnosťou. Horúce uzly sú extrémne zriedkavo maligné a aj studené sú v 80 % prípadov benígne. Scintigrafia má nízku špecifitu pri odhade malignity uzla a skúsení endokrinológovia ju prestávajú indikovať pri diferenciálnej diagnostike uzlovej strumy s eutyreózou (2, 9). Hlavnou indikáciou scintigrafie je tyreotoxikóza s uzlovou strumou, s cieľom potvrdiť/vylúčiť toxický adenóm.

Súčasne s morfologickou diagnostikou prebieha aj **vyšetrenie funkcie** štítnej žľazy, ktoré spočíva vo vyšetrení koncentrácie voľného tyroxínu ( $fT_4$ ) a tyreotropínu (TSH). Štandardne sa dopĺňa vyšetrenie auto-protitílátok (anti TPO, anti TG). Aj keď sa tyreoglobulín (TG) využíva ako onkomarker v dlhodobom sledovaní pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy po totálnej tyreoidektómii a po liečbe rádiojódom, pri uzlovej strume vyšetrenie jeho koncentrácie v sére nemá diferenciálne diagnostický prínos. TG sa fyziologicky vylučuje do krvi pri sekrécii hormónov štítnej žľazy. Jeho koncentrácia stúpa pri akejkolvek tyreopatii, napríklad pri netoxickej benígnej uzlovej strume, pri tyreoiditídach. Najvyššie koncentrácie v krvi dosahuje pri ochoreniach so zvýšenou činnosťou štítnej žľazy (basedrowská tyreotoxikóza). Pre diferenciálnu diagnostiku

**Obrázok 2. Cytologický nález typický pre papilárny karcinóm, intranukleárne pseudoinklúzie („vtačie oči“).**



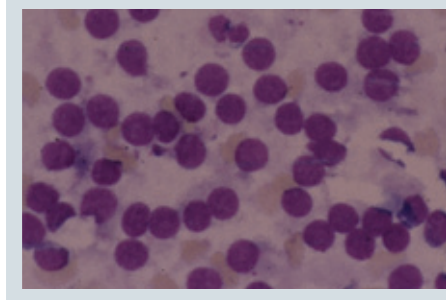
má skôr význam vyšetrenie koncentrácie kalcitonínu (CT), ktorý je citlivým onkomarkerom medulárneho karcinómu a jeho pozitivita sa zachytí v pomere 1 : 200 uzlov (1, 2, 5). Parafolikulárne C-bunky sú aj producentom markeru CEA. Preto pri zvýšených hodnotách tohto markera treba myslieť aj na možnosť MTC.

Rozhodujúcim vyšetrením v diferenciálnej diagnostike uzlovej strumy je **aspiračná cytodiagnostika. Tenkoihlovú biopsiu** možno po predchádzajúcom USG vyšetrení vo väčšine prípadov dobre hmatných nodozít urobiť priamo. Ultrazvukom kontrolovaná biopsia sa vykonáva v nasledovných prípadoch: 1. hlboko uložené uzly, najmä u obéznych osôb, 2. malé nehmatné uzly (incidentalómy) spojené s vysokým rizikom malignity, 3. nepalpovateľná lymfadenopatia. Pri viacuzlovej strume treba vykonať biopsiu z viacerých dostupných uzlov. Donedávna sa kládol dôraz na vykonanie biopsie z dominantného uzla (uzlov), v súčasnosti sa pri výbere uzla na biopsiu uprednostňujú skôr USG kritériá – hypoechogenita a nehomogénna echoštruktúra uzla (1, 2, 5, 11, 12, 13, 14). Pri farbení náterov sa najčastejšie používa *May – Grünwald – Giemsovo farbenie* (MGG) alebo *farbenie na jadierka podľa Papanicolaou*.

**Cytologické nálezy** z papilárnych karcinómov sú bohaté na bunky, nátery neraz obsahujú papilárne štruktúry. Jadrá sú často uložené husto pri sebe, prekrývajú sa, prítomný je značný stupeň anizokaryózy, polymorfie jadier, časté sú zárezy a jadrové pseudoinklúzie (invaginácie cytoplazmy do jadra) (obrázok 2). V cytologických náteroch možno nájsť aj obrovské mnohojadrové bunky a psamómové telieska. Sú to nekrotické tumorózne bunky, ktoré podľahli koncentrickej lamelárnej kalcifikácii. Pozitívna prediktívna hodnota tenkoihlovej biopsie s cytologickým vyšetrením je pre papilárny karcinóm pri optimálnom odbere a spracovaní materiálu veľmi vysoká. Sľubným genetickým markerom vhodným pre diferenciálnu diagnostiku benígneho uzla a papilárneho karcinómu sa stal gén BRAF. Mutácia BRAF T1799A (exón 15) sa dokázala v 45 – 50 % papilárnych karcinómov, avšak v žiadnom benígnom uzle. Genetické vyšetrenie sa robí z aspirovaného materiálu získaného tenkoihlovou biopsiou (1, 2, 6, 7).

Cytologické vyšetrenie odobratého materiálu z folikulárnych karcinómov ukáže mikrofolikulárnu štruktúru,

**Obrázok 3. Benígný (normálny) cytologický nález.**



ktorá sa nedá odlíšiť od folikulárneho adenómu. Napriek pokrokom v molekulárnej biológii sa nepodarilo vyvinúť metódu, ktorou by sa dal cytologicky spoľahlivo oddiferencovať folikulárny adenóm od karcinómu. Presné odlíšenie umožní až histologické vyšetrenie. Dôkazom karcinómu sú kapsulárna a vaskulárna invázia.

Cytologický obraz medulárneho karcinómu je pomerne typický. Nátery sú bunečnaté, bunky sú pomerne veľké, majú bohatú cytoplazmu. Červené granulácie jej dávajú niekedy vzhľad plameňa. Jadrá sú veľké, oválne, obyčajne excentricky uložené, hyperchrómné s jemne hrudkovitým chromatínom (1, 2).

Väčšina cytológov triedi výsledok vyšetrenia do **piatich kategórií**: maligný, suspektný, atypický alebo neurčitý (neurčiteľný), benígný a nedostatočný (nereprezentatívny). Pri nedostatočnom odbere materiálu na cytologické vyšetrenie je potrebné biopsiu zopakovať. Prvé tri kategórie vyžadujú operačné riešenie a histologické potvrdenie diagnózy. Ak je cytologický nález benígný, postupuje sa zvyčajne konzervatívne. Cytologické vyšetrenie má vysokú pozitívnu prediktívnu hodnotu v prípade papilárneho karcinómu. Slabinou cytologie je, že sa často nedá rozlíšiť folikulárny adenóm od folikulárneho karcinómu a folikulárneho variantu papilárneho karcinómu. Problematické je aj hodnotenie pseudocystických degenerovaných uzlov. V prípade uzlinového syndrómu je potrebné cytologické vyšetrenie dostupnej uzliny a stanovenie TG (prípadne CT) v preplachu biopstickej ihly. Dôkaz metastáz určuje jednoznačne rozsah operačného výkonu (1, 2, 5, 12).

Diagnostický a terapeutický postup u detí a gravidných žien sa nelíši, s výnimkou vykonania izotopového vyšetrenia u gravidných.

Zavedením USG vyšetrení do bežnej klinickej praxe sa objavil nový diferenciálno-diagnostický problém – **incidentalómy** štítnej žľazy. Tieto drobné nehmatné uzly (s priemerom do 10 mm) sa náhodne zisťujú u 15 – 40 % pacientov vyšetrených pre netyreoidálne problémy alebo pri preventívnych vyšetreniach. Pri autopsiách sa potvrdzujú v 30 – 60 % s výskytom malignity do 4 %. Vzhľadom k tomu, že pravdepodobnosť malignity je veľmi malá a odber reprezentatívneho materiálu na cytologické vyšetrenie je aj pri USG cielej biopsii problematický, odporúča sa tieto nálezy iba sledovať. Biopsia sa indikuje pri zvýšenom riziku malignity a pri progresii uzla (1, 2, 9, 14). Protipólom

je názor, že aj uzly s priemerom menším ako 10 mm je potrebné vyšetriť cytologicky. Zástancovia tohto postupu ho zdôvodňujú tým, že riziko malignity v malých ložiskách je približne rovnaké ako vo väčších uzloch a každý karcinóm sa vyvinul z pôvodne malého uzlíčka. Racionálnym postupom je zlatá stredná cesta. Ak je uzlíček ľahko dostupný USG cieľenej biopsii, čo je predpokladom odberu reprezentatívneho materiálu (štíhly pacient, uzol väčší ako 5 mm uložený skôr vo ventrálnej partiách tkaniva štítnej žľazy), možno sa pokúsiť o biopsiu. Ak sú prítomné niektoré USG charakteristiky, ktoré sa častejšie vyskytujú pri malignitách, je dôvod pre vykonanie biopsie o to väčší. Ak je uzlíček uložený príliš hlboko alebo v tesnom kontakte s cievmi, možno zvoliť sledovanie v polročných intervaloch.

**Definitívne slovo** v diferenciálnej diagnostike uzlovej strumy má však až **histologické vyšetrenie**. **Operačný výkon** na štítnej žľaze indikuje po komplexnom vyšetrení zásadne **endokrinológ**, ktorý určuje aj jeho predbežný rozsah. Ak výsledok cytologického vyšetrenia jednoznačne potvrdzuje malignitu, ako to býva v niektorých prípadoch papilárneho karcinómu, môže sa priamo indikovať totálna tyreoidektómia. Vo väčšine prípadov sa však indikuje **lobektómia** na strane uzla a istmektómia. Ďalší postup závisí od výsledku rýchleho peroperačného a/alebo definitívneho histologického vyšetrenia. Pri peroperačnom potvrdení malignity sa vykoná totálna tyreoidektómia s resekciami centrálného krčného kompartmentu. Pri uzlinových metastázach sa resekcie aj laterálny kompartment. Ak sa malignita potvrdí až definitívnym histologickým vyšetrením, do týždňa sa vykoná lobektómia na druhej strane (dokončenie tyreoidektómie) a resekcia kompartmentov. Pri negatívnom histologickom výsledku sa kontralaterálny lalok ponecháva (1, 2, 5, 14).

Aj keď je **peroperačné histologické vyšetrenie** nádorov štítnej žľazy problematické, napriek tomu by sa malo robiť aspoň na pracoviskách, kde sa koncentruje operatíva pacientov s uzlovou strumou. Toto vyšetrenie v mnohých prípadoch zjednoduší a zefektívni operačný postup. Zníži sa najmä počet (re)operácií, a tým aj výskyt možných operačných komplikácií.

## Liečba karcinómu štítnej žľazy

### Diferencovaný karcinóm

Liečba diferencovaného karcinómu spočíva na troch pilieroch, ktorými sú operačný výkon, liečba rádiojódom a dlhodobá supresívna a substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi.

### Chirurgická liečba

Ak sa na základe cytologického vyšetrenia indikuje operácia, je potrebné **predoperačne vykonať USG vyšetrenie**. Chirurg by mal dostať presnú informáciu o veľkosti, lokalizácii a ohraničení uzla (uzlov)

a o prípadnom prerastaní tumoru do okolia. Papilárny karcinóm má v čase určenia diagnózy a operácie vytvorené uzlinové metastázy u 20–50 % pacientov. Predoperačné zistenie krčnej lymfadenopatie a jej závažnosti pomocou USG predurčí chirurgický prístup a jeho rozsah. Malignu povahu lymfadenopatie je vhodné dopredu potvrdiť. Pri dostatočne veľkých uzlinách sa vykoná USG cieľená tenkoihlová biopsia s cytologickým vyšetrením. Okrem toho sa vyšetrí TG v preplachu bioptickej ihly (5, 15). Je výhodné, keď **endokrinológ detailne zakreslí chirurgovi celý USG nález**.

Ďalšie predoperačné zobrazovacie vyšetrenia (CT, MRI, PET) sa paušálne neodporúčajú a vo väčšine prípadov ich ani netreba vykonávať. Sú však bezpodmienečne potrebné v osobitných prípadoch lokálne pokročilých karcinómov s infiltráciou okolitých štruktúr (priedušnica, pažerák, cievy), pri rozsiahlom lymfogénnom metastázovaní a pri vzdialených metastázach. V prípade cytologického a laboratórneho podozrenia na medulárny alebo anaplastický karcinóm sa CT krku a mediastína indikuje vždy (5). Pri podozrení na malignitu štítnej žľazy nie je vhodné pri CT vyšetrení podávať kontrastné látky. Ich použitie znemožní včasnú pooperačnú liečbu rádiojódom, ktorú treba odsunúť minimálne o 3 mesiace.

Chirurgický výkon začína lobektómiou na strane podozrivého uzla a istmektómiou. Pri peroperačne histologicky dokázanom karcinóme sa vykoná **totálna tyreoidektómia (TTE)**. Ak sa diagnóza karcinómu potvrdí až pri definitívnom histologickom vyšetrení, čo v slovenských podmienkach predstavuje polovicu prípadov, pôvodnú lobektómiu na strane uzla je potrebné rozšíriť na TTE, najlepšie ihneď (do týždňa) – tzv. dvojkroková tyreoidektómia. Subtotálna strumektómia alebo lobektómia sú nedostatočné operačné výkony. **Argumenty pre TTE** sú nasledovné:

1. Papilárny karcinóm býva multifokálny a až 54 % pacientov má ložisko karcinómu aj v kontralaterálnom laloku.
2. Znižuje výskyt recidív a znižuje mortalitu.
3. Umožňuje efektívnu liečbu rádiojódom a zvyšuje šancu na jej úspech.
4. Umožňuje využiť TG v dlhodobom sledovaní pacientov.

Na rozdiel od iných malignít s rozsiahlymi metastázami sa pri diferencovanom karcinóme štítnej žľazy má odstrániť celý primárny tumor aj s uzlinovými metastázami a celá štítina žľaza, pretože vzdialené metastázy môžu priaznivo odpovedať na liečbu rádiojódom. Pri menej radikálnom výkone sa šanca na úspech tejto liečby znižuje (1, 2, 5, 15).

Menší operačný výkon – lobektómia na strane uzla sa akceptuje iba v prípadoch dobre diferencovaného mikrokarcinómu (priemer do 10 mm), bez uzlinových či vzdialených metastáz. Niektorí autori však aj v tomto prípade indikujú TTE a liečbu rádiojódom (4, 5, 15).

Uzlinové metastázy sú časté už v čase operácie, pričom pri inšpekcii nemusia mať uzliny abnormálny vzhľad. Odporúča sa preto **disekcia centrálného kompartmentu (CK) s lymfatickými uzlinami en bloc**, aj keď sa predoperačne či peroperačne nezistilo podozrenie na uzlinové metastázy. Tento výkon v rukách skúseného chirurga nezvyšuje morbiditu a umožní exaktné určenie štádia choroby. Pri histologickom vyšetrení je potrebné, aby patológ vyšetril všetky extirpované uzliny a určil, v koľkých z nich sú prítomné metastázy (16, 17, 18).

Európske aj americké guidelines dávajú chirurgovi voľnosť pri rozhodovaní, či popri TTE vykoná aj preventívnu disekciu CK. Niektorí autori (napr. českí) tento výkon dokonca zamietajú (19). **V OÚsA resekcia CK predstavuje štandardný operačný postup**, ktorý umožní nielen presné určenie TNM štádia a jemu zodpovedajúcu adekvátnu liečbu, ale v prípade histologického dôkazu metastáz znižuje výskyt recidív a počet následných reoperácií (18). Resekcia CK sa v OÚsA vykonáva spolu s lobektómiou aj v prípade cytologického podozrenia na malignitu ešte pred získaním výsledku rýchlej histológie. Ak sa totiž malignita potvrdí až definitívnym histologickým vyšetrením, chirurg sa pri reoperácii (dokončení TTE) už nemusí vracieť k CK na strane maligného uzla, čím sa opäť znižuje riziko pooperačných komplikácií.

Ak sa predoperačne alebo peroperačne potvrdia uzlinové metastázy v laterálnom kompartmente (LK), vykoná sa aj jeho resekcia. Disekcia krčných kompartmentov (hlavne laterálnych) sa riadi aj T štádiom (pozri TNM klasifikáciu nižšie). Pri štádiu T1 a T2 sa vykonáva TTE s resekciami CK, v štádiu T3 sa vykonáva aj resekcia LK na strane tumoru a resekcia infiltrovaného svalu. Pri štádiu T4 sa k TTE, disekcii CK a LK a resekcii infiltrovaného svalu pridáva aj *shaving* trachey a resekcia pažeráka v prípade ich postihnutia. Pri štádiu N1 sa k TTE a disekcii CK pridáva aj LK na strane postihnutých lymfatických uzlín. Pri Hürthleho karcinóme sa *en bloc* vykoná TTE s resekciami CK a s resekciami predných krčných svalov. Pri medulárnom karcinóme s priemerom < 1 cm a koncentráciou CT < 100 pg/ml sa vykonáva TTE s resekciami CK, v ostatných prípadoch aj disekcia oboch laterálnych kompartmentov (5, 16, 17, 18).

Podmienkou pre úspešnú liečbu rádiojódom je ponechanie čo najmenšieho zbytku tkaniva štítnej žľazy, čo sa dokáže jeho nízkou akumulátnou schopnosťou. Po tyreoidektómii sa ešte pred liečbou rádiojódom robí scintigrafické vyšetrenie malou dávkou <sup>131</sup>I (10–100 uCi). Akumulácia rádiojódu by nemala presiahnuť 10 % podanej diagnostickej dávky rádiofarmaka. Vhodná je aj USG kontrola operačného výkonu. Ak sa zistia významné rezidua alebo ponechané uzlinové metastázy, indikuje sa kompletizácia totálnej tyreoidektómie a disekcia daného kompartmentu (2, 5, 15).

V 90. rokoch sa v OÚSA úspešne využívala reoperácia pomocou scintilačného detektora po podaní diagnostickej dávky rádiojódu. Detektor umožnil lokalizovať zvyšky akumulujúceho tkaniva po prvej neúspešne uskutočnenej tyreoidektómii alebo najsť metastázy v teréne zmenenom predchádzajúcimi výkonmi. So zlepšovaním techniky prvooperujúcich, predovšetkým prechodom od takmer totálnej k totálnej tyreoidektómii, ako aj zlepšením techniky pri sekundárnych výkonoch v OÚSA, operácie pomocou detektora stratili postupne svoj význam a indikujú sa iba výnimočne v prípadoch dostatočne akumulujúcich zvyškov, ktoré sa nedajú vizualizovať CT či MRI vyšetrením (20).

**Komplikácie operačného výkonu** sú v rukách skúseného chirurga zriedkavé. Ich výskyt závisí od veľkosti tumoru, rozsahu a počtu operačných výkonov. Trvalá paréza *nervus laryngeus recurrens* sa vyskytne pri jednoduchých operáciách v 2 %, pri zložitých reoperáciách v 10 %. Je to dané zlepšením operačnej techniky, pri ktorej **vizualizácia a preparácia *nervus laryngeus recurrens* je *conditio sine qua non***. Prechodná dysfónia je častejšia, spontánne ustupuje do 1 – 6 mesiacov. Prechodná pooperačná hypoparatyreóza je tiež relatívne častá, výskyt trvalej poklesol na približne 10 % vďaka ponechávaniu alebo reimplantácii prištítnych teliesok.

**Chirurgická liečba predstavuje v poradí prvú a zároveň najdôležitejšiu terapeutickú modalitu. Dôkladne vykonaná totálna tyreoidektómia s disekciou centrálného a podľa potreby aj laterálneho kompartmentu vytvára podmienky pre úspech liečby rádiojódom, pre minimalizáciu recidív a normálne prežívanie pacientov.** Potrebné je však zdôrazniť, že **operácie karcinómu štítnej žľazy a najmä reoperácie** (dokončenie totálnej tyreoidektómie s disekciou krčných kompartmentov) **musí vykonávať chirurg s erudíciou a dostatočnými skúsenosťami s operatívou karcinómu štítnej žľazy.**

Keďže **prognóza aj terapeutické intervencie závisia od histologického nálezu**, je veľmi dôležité, aby **správa patológa obsahovala dostatočnú informáciu**, ktorá umožní klinikovi čo najpresnejšie určiť štádium ochorenia, ktoré vychádza z **TNM klasifikácie** (tabuľka 5).

**Bioptický nález** musí obsahovať:

**a) makroskopické údaje**

- typ vzorky (lobektómia, istmektómia, subtotálna tyreoidektómia, totálna tyreoidektómia),
- hmotnosť, tvar (rozmery v mm), farbu a konzistenciu,
- povrch (hladký, uzlovitý), pri uzlovitom povrchu počet uzlov, veľkosť a vzhľad (cystické, kalcifikované, hemoragické, nekrotické), opuzdrenosť alebo invazivita, vzdialenosť od resekcijného okraja,
- na reze vzťah lézie k ostatnému tkanivu štítnej žľazy, prítomnosť prištítnych teliesok, lymfatic-

**Tabuľka 5. TNM klasifikácia a určenie štádia diferencovaného karcinómu štítnej žľazy (AJCC, 6. vydanie, 2002)**

<b>T1</b>	Priemer primárneho tumoru ≤ 2 cm	
<b>T2</b>	Priemer primárneho tumoru > 2 a ≤ 4 cm	
<b>T3</b>	Priemer primárneho tumoru > 4 cm	
<b>T4a</b>	Tumor akekoľvek veľkosti presahujúci kapsulu štítnej žľazy a invadujúci okolité tkanivá (svaly, tracheu, ezofagus, n. laryngeus)	
<b>T4b</b>	Tumor invadujúci prevertebrálnu fasciu alebo a. carotis	
<b>TX</b>	Veľkosť primárneho tumoru neurčená, avšak bez extratyreoidálnej invázie	
<b>NO</b>	Uzlinové metastázy neprítomné	
<b>N1a</b>	Metastázy v pre-, paratracheálnych a prelaryngeálnych uzlinách	
<b>N1b</b>	Unilaterálne, bilaterálne, kontralaterálne alebo mediastinálne lymfatické metastázy	
<b>NX</b>	Uzliny neexistujúce	
<b>M0</b>	Vzdialené metastázy neprítomné	
<b>M1</b>	Vzdialené metastázy prítomné	
<b>MX</b>	Vzdialené metastázy nevyšetrené	
<b>Štádium</b>	vek < 45 rokov	vek > 45 rokov
<b>Štádium I</b>	akékoľvek T, akékoľvek N, M0	T1, N0, M0
<b>Štádium II</b>	akékoľvek T, akékoľvek N, M1	T2, N0, M0
<b>Štádium III</b>		T3, N0, M0 alebo T1-3, N1a, M0
<b>Štádium IVa</b>		T4a, N0, M0, alebo T4a, N1a, M0 alebo T 1-4a, N1b, M0
<b>Štádium IVb</b>		T4b, akékoľvek N, M0
<b>Štádium IVc</b>		akékoľvek T a N, M1

kých uzlín a vzťah k ostatným tkanivovým štruktúram (sval, tukové tkanivo).

**b) mikroskopické údaje:**

- histologický typ  
papilárny mikrokarinóm,  
papilárny karcinóm – opúzdrený typ, – konvenčný typ, – folikulárny variant, – variant s onkocytárnymi bunkami, – variant s vysokými bunkami, papilárny adenokarcinóm, folikulárny karcinóm – s minimálnou inváziou, – široko invadujúci, folikulárny adenokarcinóm dobre diferencovaný, adenokarcinóm z Hürthleho buniek, inzulárny karcinóm, nediferencovaný karcinóm, anaplastický karcinóm, medulárny karcinóm, medulárny karcinóm s amyloidom, zmiešaný medulárno – papilárny a medulárno – folikulárny karcinóm, mukoeoidný karcinóm, mucinózny karcinóm, mucín – produkujúci adenokarcinóm),
- veľkosť lézie v mm a lokalizácia,
- multifokalita (pri zaradovaní do pT klasifikácie sa ráta najväčšia lézia),
- prítomnosť alebo neprítomnosť puzdra lézie,
- angioinvazivita (áno/nie),
- vzťah lézie k puzdru štítnej žľazy, prerastanie (áno/nie),
- mikroskopický vzhľad okolitého tyreoidálneho tkaniva,
- stav lymfatických uzlín (celkový počet vyšetrených uzlín/počet uzlín s metastázami), priemer najväčšej uzliny, prítomnosť prieniku metastázy za kompartment lymfatickej uzliny (áno/nie) (1, 2).

**Záver histologického vyšetrenia** má obsahovať aj **vyjadrenie k prognóze**. Dôležitým negatívnym prognostickým faktorom je aj dôkaz mutácie BRAF v histologickom materiáli (6, 7).

**Určenie klinického štádia a rizikovej skupiny**

Dôkladná správa o priebehu operácie a obsažné histologické vyšetrenie sú podkladom pre určenie **pooperačného klinického štádia ochorenia** (tabuľka 5). Toto umožňuje **stratifikovať riziko recidív**, ktoré určuje spôsob liečby a dlhodobého sledovania pacientov. Na základe TNM klasifikácie a určenia štádia sa vytvorili **tri rizikové skupiny pacientov** v iniciálnej fáze terapie (tabuľka 6) (2, 5, 15, 21).

**Tabuľka 6. Rizikové skupiny pacientov v iniciálnej fáze liečby.**

<b>Veľmi nízke riziko</b>	Unifokálny T1 N0M0, bez propagácie za kapsulu štítnej žľazy
<b>Nízke riziko</b>	T1 N0M0, T2 N0M0, multifokálny T1 N0M0
<b>Vysoké riziko</b>	T3, T4, akékoľvek T N1, akékoľvek T M1

**Liečba rádiojódom**

Liečba rádiojódom (<sup>131</sup>I) (tabuľka 6) sa podáva na špecializovaných lôžkových **oddeleniach nukleárnej medicíny** a môže sa začať najskôr 6 týždňov po operácii alebo reoperácii, ak akumulácia po podaní malej diagnostickej dávky nie je vyššia ako 10 %.

Pred podaním rádiojódu majú pacienti dodržať aspoň 3 mesiace **nízko jódomú diétu**. V praxi to znamená nekonzumovať najmä morské ryby, niektoré minerály,



ani multivitaminové tablety obsahujúce jód. Pretože jód sa dokáže vstrebať cez kožu, nesmú sa používať dezinfekčné roztoky s jeho obsahom. V prípade kontaminácie jódom (napr. RTG kontrastné médiá) sa podanie rádiojódu musí posunúť o 3 mesiace. Je veľmi výhodné, ak sa pred každým terapeutickým podaním rádiojódu vyšetruje **jodúria**, ktorá je ukazovateľom saturácie organizmu týmto stopovým prvkom (1, 2, 5, 15, 21).

Každý pacient je pred liečbou informovaný o jej priebehu, o zásadách, ktoré musí dodržiavať pred, počas a po liečbe, o možných nežiaducich účinkoch. Ženy vo fertílom veku sú poučené o absolútnej nevhodnosti otehotnenia v priebehu liečby a do 2 rokov po jej ukončení. Pred každým podaním <sup>131</sup>I sa vyšetruje sérová hladina hCG. Všetci pacienti podpisujú **informovaný súhlas**.

Aby bola ablácia reziduálneho tyreoidálneho tkaniva (tyreoeliminácia) rádiojódom efektívna, potrebné je dosiahnuť **dostatočnú stimuláciu reziduí tyreotropínom (TSH)**. Koncentrácia TSH v sére pred podaním tyreoelimitačnej dávky <sup>131</sup>I má dosiahnuť minimálne 30 mU/l. Tento stav možno dosiahnuť dvomi spôsobmi. Prvým je navodenie **hlbokej hypotyreózy (endogénna stimulácia)**, ktorá vzhľadom na biologický polčas tyroxínu v krvi nastáva až 6 týždňov po TTE. Ak okolnosti umožnia podať ablačnú dávku <sup>131</sup>I relatívne zavčasu po tyreoidektómii (do 6 – 8 týždňov), substitučná liečba tyroxínom sa vôbec nezačne. Aby pacienti nemali celé toto pomerne dlhé obdobie prejavy hypotyreózy, môžu sa nastaviť 4 týždne na trijódtyronín (3 – 4 x 20 ug), pričom 2 týždne pred tyreoelimináciou sa preruší aj táto liečba. Pre krátky biologický polčas trijódtyronínu stačia 2 týždne na navodenie hlbokej hypotyreózy. Ak pacienti pred liečbou rádiojódom dostávali tyroxín, táto liečba sa prerušuje 6 týždňov pred hospitalizáciou na Klinike nukleárnej medicíny, pacienti berú 4 týždne trijódtyronín s následnou 2 týždňovou prestávkou. Podávanie trijódtyronínu s cieľom minimalizovať trvanie hypotyreózy je v OÚsA štandardne používaným postupom.

Druhou možnosťou ako dosiahnuť TSH stimuláciu, je podať **rekombinantný ľudský TSH (rhTSH)**. Výhodou tohto postupu je, že sa nevysadzuje liečba tyroxínom a pacienti nemajú symptómy hypotyreózy. Dva dni za sebou sa podá i. m. injekcia 0,9 mg rhTSH (exogénna stimulácia) a rádiojód sa podáva 24 hodín po druhej injekcii. Aj keď viaceré práce ukázali, že výsledok tyreoeliminácie po rhTSH bol rovnaký ako po endogénnej stimulácii, stimulácia rhTSH sa zatiaľ neodporúča u vysoko rizikových pacientov. Tesne pred podaním rádiojódu sa vyšetruje koncentrácia TSH a TG. V prípade exogénnej stimulácie rhTSH sa TG vyšetruje na tretí deň po druhej injekcii (1, 2, 5, 15, 22, 23).

Prvé liečebné podanie <sup>131</sup>I po tyreoidektómii sa nazýva **tyreoeliminácia alebo ablácia**, ktorej úlohou je deštruovať akékoľvek tyreoidálne tkanivo v lôžku

štítnej žľazy, pokiaľ tam nejaké zostalo. Ide najmä o likvidáciu zvyškov normálneho tkaniva, ktoré má oveľa vyššiu akumuláciu schopnosť ako nádorové tkanivo. Tyreoelimináciu možno zdôvodniť nasledovne: 1. liečba reziduálnych pooperačných drobných (mikroskopických) tumorózných ložísk rádiojódom znižuje výskyt recidív a mortalitu, 2. vysoká aktivita <sup>131</sup>I umožňuje prostredníctvom citlivej poterapeutickej scintigrafie odhaliť predtým nediagnostikované metastázy, 3. ablácia reziduálneho normálneho tyreoidálneho tkaniva umožňuje včasné detekovanie recidívy pomocou TG a prípadne celotelovej scintigrafie a umožňuje jej liečbu <sup>131</sup>I (5, 15, 21).

Medzi odborníkmi existuje konsenzus, že skupina s veľmi nízkym rizikom neprofítuje z podania rádiojódu. Táto skupina nie je indikovaná na pooperačnú tyreoelimitačnú liečbu. Plne indikovaná na liečbu je skupina s vysokým rizikom (tabuľka 6), kde pooperačné podanie rádiojódu znižuje výskyt recidív a predlžuje prežívanie. Podávajú sa vysoké dávky rádiojódu po prolongovanom prerušení supresívnej liečby tyroxínom. Pre skupinu s nízkym rizikom konsenzus neexistuje. Niektorí autori sa prikláňajú k ablačnej liečbe, iní sú zdržanlivejší (5, 15, 21, 24). V OÚsA táto skupina pacientov liečbu rádiojódom dostáva.

Dávka rádiojódu pri tyreoeliminácii sa pohybuje od 2960 – 4440 MBq (80 – 120 mCi), pri závažných stavoch sa podáva ešte vyššia dávka. Pri exogénnej stimulácii rhTSH sa odporúča podať 100 mCi (1, 2, 5, 15, 23). Deti dostávajú nižšie dávky, ktoré sa upravujú podľa veku a hmotnosti. <sup>131</sup>I sa podáva p. o. prevažne v kapsulách. Podanie kapsuly je z rádiologického hľadiska bezpečnejšie a komfortnejšie ako aplikácia kvapalnej formy. Znižuje sa riziko povrchovej aj vnútornej kontaminácie osôb.

Na piaty až siedmy postablačný deň sa vykonáva celotelová scintigrafia, ktorá môže odhaliť rezidua tyreoidálneho tkaniva v lôžku, rezidua karcinómu alebo doteraz nediagnostikované metastázy. V takomto pozitívnom prípade sa prehodnocuje štádium choroby a pacient sa objedná na ďalšiu (terapeutickú) dávku rádiojódu, ktorá sa podá tri až štyri mesiace po tyreoeliminácii. Liečba l-tyroxínom sa začína alebo obnovuje (pokiaľ bola prerušená) na druhý alebo tretí deň po podaní ablačnej dávky rádiojódu (5, 15, 21, 23). Pacient sa prepúšťa z Kliniky nukleárnej medicíny až po poklese rádioaktivity v tele na prípustnú radiačno – hygienickú normu (príkion dávkového ekvivalentu < 20 uSv/hod). Hospitalizácia trvá zvyčajne 7 dní po podaní rádiojódu.

Ak sa pri poablačnej celotelovej scintigrafii zistí významné akumulujúce ložisko na krku alebo vzdialené metastázy (napr. pľúcne), o 3 – 4 mesiace sa po opätovnom prerušení supresívnej hormonálnej liečby podáva druhá dávka rádiojódu (100 – 150 mCi). Nazýva sa aj prvou terapeutickou dávkou, pretože jej cieľom je po predchádzajúcej ablacii pooperačných reziduí normál-

neho tkaniva štítnej žľazy likvidovať zvyšky nádoru na krku, ako aj metastázy. V liečbe <sup>131</sup>I sa pokračuje v polročných intervaloch do vymiznutia akumulujúcich ložísk (negatívna poterapeutická scintigrafia) a do dosiahnutia nemerateľných hodnôt endogénne stimulovaného TG pred podaním terapie (1, 2, 5, 15, 21).

V prípade negatívnej scintigrafie a zvýšenej koncentrácie TG sa pokračuje v liečbe rádiojódom dovtedy, kým majú hladiny TG klesajúcu tendenciu. U takýchto pacientov možno predpokladať prítomnosť viacerých mikroložísk tyreocytov vychytávajúcich rádiojód, avšak nedetekovateľných zobrazovacími metódami. Pri vzostupe TG počas liečby <sup>131</sup>I (zväčša pri negatívnej scintigrafii) sa pátra po metastázach.

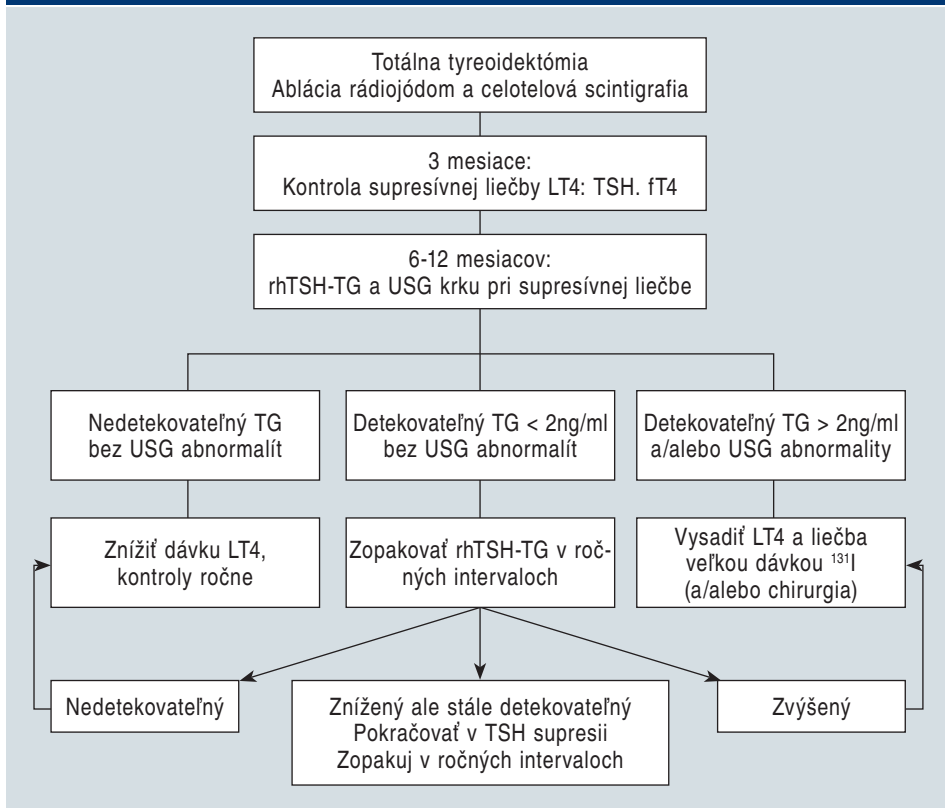
V prípade perzistujúceho ochorenia neexistuje jednoznačne definovaný horný limit pre celkovú kumulatívnu dávku rádiojódu, aj keď sa vo väčšine prípadov dosiahne remisia dávku do 22 GBq (600 mCi). Pri dávkach presahujúcich celkovo 1000 mCi treba zhodnotiť funkčný stav kostnej drene, pečene a pľúc. Ak napriek opakujúcej sa terapii rádiojódom nedochádza k remisii, nádor postupne prestane vychytávať rádiojód a prípadne stúpa hladina TG, zvažuje sa pri lokalizovanom ochorení externá rádioterapia (2, 5, 15, 21).

Hoci je podávanie rádiojódu **bezpečnou terapeutickou metódou**, zriedka sa môžu vyskytnúť včasné alebo neskoré **komplikácie**. Riziko ich vzniku koreluje s veľkosťou individuálnej aj kumulatívnej dávky. Preto je potrebné, aby benefit opakovaných dávok vysoko prevyšoval potenciálne riziká. Pravdepodobne neexistuje dávka, ktorá by bola úplne bezpečná. Rovnako však neexistuje maximálna kumulatívna dávka, ktorá by sa nasmela aplikovať v odôvodnených situáciách (5).

Môžu sa vyskytnúť celkové príznaky z ožiarenia, ktoré sa prejavujú v prvých dňoch po liečebnej aplikácii <sup>131</sup>I zvracaním, nechutenstvom, únavou, bolesťami hlavy a prechodným poklesom počtu lymfocytov. Niektorí pacienti udávajú poruchy chuti. Relatívne častejšie sialoadenitíde sa predchádza dostatočným príjmom tekutín, podávaním citrónovej šťavy a žuvaním pilokarpínových žuvačiek (15).

Radiačná expozícia močového mechúra a gonád sa tiež znižuje dostatočnou hydratáciou. Prechodná oligomenorea a amenorea v trvaní 4 – 10 mesiacov sa vyskytne u 20 – 27 % pacientok. Dlhotrvajúca infertilita je zriedkavá. Pozorovala sa aj hypospermia, zvyčajne prechodná. Ak sa u mladých mužov plánuje opakovaná terapia rádiojódom (kumulatívna dávka > 400 mCi), je vhodné uskladnenie spermií v spermobanke. Konceptia zo strany muža by nemala nastať skôr ako 4 mesiace po liečbe. Graviditu sa odporúča odložiť o rok (niektoré pracoviská 2 roky) po definitívnom ukončení liečby <sup>131</sup>I. V takomto prípade sa potraty a malformácie plodov nevyskytujú častejšie ako v ostatnej ženskej populácii (5).

Obrázok 4. Diagram postupu pri sledovaní pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy (európsky konsenzus).



Z neskorých komplikácií sa u dlho prežívajúcich pacientov opísalo veľmi nízke riziko sekundárnych malignít a leukémie pri kumulatívnych dávkach > 600 mCi. Nedokázal sa benefit špeciálneho, či intenzívnejšieho skríningu malignít u týchto pacientov oproti bežne zaužívaným populačným skríningom (5).

**Absolútnou kontraindikáciou liečby rádiojódom je gravidita a laktácia.** Relatívnou je chronická renálna insuficiencia v štádiu dialyzačnej liečby a leukopénia < 2,5 G/l (5, 15).

#### Supresívna hormonálna liečba

Cieľom supresívnej liečby po iniciálnej terapii je upraviť hypotyreózu a zabrániť TSH dependentnému rastu prípadného reziduálneho tumoru. V liečbe sa zásadne používa l-tyroxín. Trijódtyrónín má vyhradenú indikáciu iba na krátkodobé podávanie pred liečbou rádiojódom. Na začiatku liečby sa má podať dávka tyroxínu, ktorá zabezpečí pokles TSH v sére na hodnotu  $\leq 0,1$  mU/l. Dávka tyroxínu, ktorou sa dosiahne takáto supresia, je individuálna. Pohybuje sa v rozpätí 100 – 225 ug/d. Nie sú dôkazy, že intenzívnejšia supresia (TSH < 0,05) zlepšuje prognózu pacientov. TSH a fT4 sa majú kontrolovať 3 mesiace po začatí liečby. Dávka tyroxínu sa upravuje podľa výsledku TSH, ktorý sa skontroluje za ďalšie 3 mesiace. Dostatočná supresia je nevyhnutná u pacientov s perzistujúcim ochorením. Po dosiahnutí remisie ochorenia sa u vysoko rizikových pacientov odporúča supresia TSH  $\leq 0,1$  mU/l ešte 3 – 5 rokov, kým u pacientov s nízkym rizikom možno dávku tyroxínu redukovať tak, aby sa koncentrácia

TSH pohybovala v rozpätí nízkych normálnych hodnôt (0,5 – 1,0 mU/l). Preparáty syntetického tyroxínu sa užívajú raz denne, zásadne ráno nalačno, optimálne hodinu pred jedlom (1, 2, 5, 15, 25).

#### Dlhodobé sledovanie pacientov

V dlhodobom sledovaní pacientov sa využíva určenie koncentrácie TG v sére (po stimulácii), USG krku, poterapeutická (veľká dávka) alebo diagnostická (malá dávka 5 – 25 mCi) celotelová scintigrafia s rádiojódom. U pacientov s metastázami (aj predpokladanými), ktoré nevychytávajú rádiojódom, sa dopĺňa CT (krk, hrudník, brucho). Na tomto mieste je potrebné podotknúť, že i keď predoperačne je USG najviac využívanou zobrazovacou metódou, pri pooperačných stavoch na krku jej výťažnosť klesá. „Negatívny“ USG nález nemusí znamenať remisiu ochorenia. Perzistujúce maligne tkanivo alebo recidíva môžu byť lokalizované za priedušnicou, za pažerákom alebo v hlbokých štruktúrach krku, kde USG diagnostika zlyhá. Ak (predpokladané) metastázy nevychytávajú <sup>131</sup>I, okrem CT a MRI možno doplniť <sup>18</sup>F-FDG – PET, scintigrafiu s <sup>99m</sup>Tc – sestamibi a scintigrafiu s <sup>99m</sup>Tc – tetrafosmínom (1, 2, 5, 15). V lokalizačnej diagnostike nádorových mäs, ktoré sa dediferencovali a prestali vychytávať rádiojódom, má najvyššiu citlivosť fúzia obrazov CT/MRI s PET (26).

Najcennejším markerom v dlhodobom sledovaní pacientov s diferencovaným karcinómom je TG. Význam tejto metódy stúpol najmä po zavedení vysoko citlivých diagnostických metód do laboratórnej

praxe. Koncentrácia TG v sére u pacientov po totálnej tyreoidektómii a ablácii rádiojódom by mala byť nemerateľná pri supresívnej liečbe, ako aj pri stimulácii endogénnym alebo exogénnym TSH. Vzostup TG pri stimulácii znamená perzistenciu alebo recidívu, vzostup pri dobrej supresii znamená pokročilé štádium karcinómu s metastázami (1, 2, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Za najspolahlivejšiu metódu sledovania pacientov sa v súčasnosti považuje kombinácia vyšetrenia TG po stimulácii rhTSH (rhTSH-TG) a USG krku (33). **Diagnostická alebo terapeutická scintigrafia sa indikuje pri vzostupe stimulovaného TG.**

Na obrázku 4 je znázornený postup pri dlhodobom sledovaní pacientov (európsky konsenzus prijatý v roku 2006). Šesť až dvanásť mesiacov po ablačnej liečbe sa vyšetruje rhTSH-TG. Ak rhTSH-TG nie je detektovateľný a pri USG krku sa nezistí lokálna recidíva či uzlinové metastázy, pacient sa považuje za vyliečeného. Ďalšie podanie rádiojódom sa neindikuje a dávka l-tyroxínu sa znižuje. Pri výraznejšom vzostupe rhTSH-TG (> 2 ng/ml) sa indikuje liečba rádiojódom s poterapeutickou celotelovou scintigrafiou po predchádzajúcom prerušení supresívnej liečby, alebo pri dôkaze resekovateľných metastáz sa indikuje chirurgický výkon (5, 15).

**V OÚSa** sa postupuje v liečbe **dôraznejšie**. Každý pacient po ablačnej liečbe dostáva s odstupom 3 – 4 mesiacov terapeutickú dávku rádiojódom, pričom sa vyšetří endogénne stimulovaná koncentrácia TG a poterapeutická scintigrafia. Keď je koncentrácia TG nemerateľná a na scintigrafii sa neobjaví akumulujúce ložisko, u pacienta sa predpokladá remisia a ďalšia liečba rádiojódom sa neindikuje. Ak sa tieto parametre nedosiahli, pacient dostáva ďalšiu liečbu rádiojódom až do normalizácie stimulovaného TG a poterapeutickej celotelovej scintigrafie. Pri počte terapeutických dávok (kumulatívnej dávke <sup>131</sup>I) sa zohľadňuje aj rizikovosť (tabuľka 6) a histologický typ diferencovaného karcinómu (tabuľka 2). Tento postup, t. j. minimálne jedno podanie terapeutickej dávky rádiojódom navyše (oproti európskemu konsenzu), sa s vysokou pravdepodobnosťou podieľa na oveľa nižšom výskyte recidív a úmrtí u nás, v porovnaní s údajmi vo svetovej literatúre.

RhTSH sa využíva predovšetkým v ambulantnom monitorovaní pacientov (rhTSH – TG) a pri liečbe rádiojódom u pacientov, u ktorých nedochádza k dostatočnej elevácii endogénneho TSH po vysadení supresívnej liečby. Koncentrácia stimulovaného TG v sére sa stanovuje vždy pri podozrení na recidívu ochorenia a u každého pacienta do dvoch rokov po ukončení liečby rádiojódom. Pri negatívnom výsledku v druhom prípade sa toto vyšetrenie opakuje o 5 rokov.

#### Externá rádioterapia a chemoterapia

Tieto metódy sa používajú zriedka. Externá rádioterapia sa používa ako iniciálna liečba primárne nere-



kovateľných nádorov, pri ponechaní veľkých inoperabilných rezíduí, u lokálne pokročilých nádorov (T4) u osôb starších ako 45 rokov, v liečbe neresekovateľných recidív a progredujúcich karcinómov, ktoré nevyčytávajú rádiojódom (dediferenciácia). Využíva sa aj v liečbe kostných symptomatických metastáz, ktoré nevyčytávajú rádiojódom, ako aj mozgových metastáz, ak sa neindikuje neurochirurgický výkon. Nezanedbateľnou indikáciou je útlak dôležitých štruktúr alebo orgánov, vrátane syndrómu hornej dutej žily.

Najčastejšie sa používa štandardná dávka aj frakcionácia žiarenia, 5x2 Gytýždenne. Pooperačná tumorózná dávka žiarenia je 40 – 50 Gy, v prípade reziduálneho tumoru s možnosťou doplnkovej dávky na rezíduum 5 – 10 Gy. Inoperabilné alebo jódom neakumulujúce tumory si vyžadujú vyššiu dávku 64 – 70 Gy. V liečbe sa používajú 6 – 10 MeV X lúče, alebo <sup>60</sup>Co.

Podkladom pre plánovanie a výpočet dávky je CT. Najčastejšou radiačnou technikou je technika dvoch protifaľných polí s nerovnakým váhovaním, označovaná ako mini – mantle technika. Ventrálne pole zachytáva celý krk s bilaterálnou lymfatickou drenážou, supraklavikuly a horné mediastínium. Horné mediastínium je dosytené zo zadného malého poľa (1, 2, 5, 15).

**Chemoterapia** sa podáva iba **výnimočne** v prípadoch nediferencovaných karcinómov, pri progresívnej chorobe, ktorá sa nedá ovplyvniť chirurgicky ani rádioterapiou (1, 2, 5, 15). Benefit tejto liečby je limitovaný chemorezistenciou. Väčšinou ide o paliatívnu liečbu s krátko trvajúcou liečebnou odpoveďou (do 25 % prípadov). Zriedkavo sa dosiahne kompletná remisia ochorenia. U dediferencovaných karcinómov štítnej žľazy sa používajú rovnaké cytostatiká ako pri anaplastickom karcinóme (pozri nižšie) (34, 35).

### Liečba metastáz

Metastázy odhalené pri dlhodobom sledovaní pacientov sú najčastejšie prejavom perzistujúceho ochorenia, ktoré nebolo úplne eradikované iniciálnou liečbou. V prípade lokálnej recidívy karcinómu a krčných uzlinových metastáz sa pri neprítomnosti vzdialených metastáz odporúča chirurgický výkon. Liečba rádiojódom sa používa pri celkom drobných nálezoch na krku a ako liečba doplnujúca chirurgický výkon. Pľúcne mikrometastázy sa majú liečiť rádiojódom v 6 – 12 mesačných intervaloch (100 – 300 mCi) až do remisie ochorenia, alebo kým metastázy vychytávajú radiofarmakum. Makronodulárne pľúcne metastázy sa tiež liečia rádiojódom, pokiaľ ho vychytávajú. Pri kostných metastázach sa má vykonať kompletná resekcia v prípade izolovaných symptomatických metastáz, inak sa podáva rádiojódom. Ak sa kostné metastázy nachádzajú v lokalizácii, kde prípadný akútny opuch

(po TSH stimulácii alebo liečbe rádiojódom) môže spôsobiť silné bolesti, fraktúru alebo neurologické komplikácie, preferuje sa externá rádioterapia s podaním kortikoidov. Pri metastázach do mozgu sa bez ohľadu na ich schopnosť vychytávať rádiojódom indikuje neurochirurgický výkon. Ak tento nie je možný, alebo sa dokázu množopčetné metastázy, pristupuje sa k externej rádioterapii (1, 2, 5, 15).

### Nové obzory v liečbe diferencovaného karcinómu

Vo väčšine prípadov sa dosiahne remisia ochorenia kombináciou chirurgickej liečby, rádiojódom a hormonálnej supresie. U malého (avšak nezanedbateľného) podielu pacientov ochorenie progreduje. Potrebný je vývoj ďalších terapeutických postupov. V rámci klinických štúdií sa podávajú inhibitory onkogénov (inhibitory tyrozín kinázy, RAS a RAF kinázy), modulatory bunkového rastu a apoptózy (COX2 inhibitory, retinoidy), inhibitory angiogenézy a imunomodulatory. Cieľom génovej terapie je obnova funkčnosti p53, tumor supresorového génu, u pacientov s anaplastickým karcinómom (5). Vo viacerých centrách sa pri pokročilom dediferencovanom karcinóme, ktorý stratil schopnosť akumulovať rádiojódom, podáva kyselina cis-retinová v dávke 1,2 mg/kg/deň približne 2 mesiace pred podaním terapeutického dávky rádiojódom. U tretiny pacientov sa dosahuje obnovenie schopnosti vychytávať rádiojódom (36).

### Prognóza

Prognóza pacientov s papilárnym karcinómom je všeobecne veľmi dobrá. Je to dané relatívne miernou biologickou povahou tohto nádoru a relatívne neskorým metastázovaním vo väčšine prípadov. Navyše, lymfogénne metastázy sa dajú diagnostikovať ľahšie a rýchlejšie ako hematogénne. Pri komplexnej liečbe a dobrom dlhodobom manažmente sa dá dosiahnuť remisia ochorenia až v 90 % prípadov. Prognóza závisí od klinického štádia v čase určenia diagnózy. Podobne ako pri iných typoch malignít, čím skôr sa ochorenie zistí, tým je prognóza lepšia. Opäť je potrebné zdôrazniť nevyhnutnosť dôsledného vyšetrenia uzlových strúm. Pri určovaní štádia ochorenia, a tým aj prognózy, sa vo všetkých klasifikáciách kladie dôraz na vek pacienta v čase určenia diagnózy (tabuľka 5). Mladší pacienti majú lepšiu prognózu.

Čo sa týka histologických variantov papilárneho karcinómu, najlepšiu prognózu má klasický. U ostatných sa rizikovosť a prognóza zhoršujú v poradí, v akom sú uvedené v tabuľke 2. Tieto vyžadujú aj prísnejší dlhodobý manažment.

Folikulárny karcinóm má tiež celkovo dobrú prognózu, avšak horšiu v porovnaní s papilárnym. Najhoršiu prognózu má Hürthleho variant, ktorý

v mnohých prípadoch nevyčytáva rádiojódom (1, 2, 5, 15).

Aj keď je prognóza diferencovaného karcinómu veľmi dobrá, hlavne americké literárne zdroje uvádzajú recidívu až v 20 – 30 % pacientov v priebehu 20 rokov po iniciálnej liečbe. Toto vysoké číslo zrejme vyplýva z donedávna nejednotných postupov v liečbe diferencovaného karcinómu štítnej žľazy. Možno predpokladať, že vďaka európskemu aj americkému konsenzu (z roku 2006) sa výskyt recidív zníži. Uvedené údaje poukazujú na potrebu dôsledného trvalého sledovania pacientov aj napriek celkovo dobrej prognóze.

### Liečba medulárneho karcinómu

Ťažiskom liečby je radikálne chirurgické odstránenie tumoru s celou štítnou žľazou (totálna tyreoidektómia) aj s lokálnymi a uzlinovými metastázami. Ostatná liečba (rádioterapia a chemoterapia) je iba doplnková a oveľa menej účinná. Prognóza chorých s MTC závisí od rozsahu ochorenia a od radikálnosti totálnej tyreoidektómie. Nevyhnutné je revidovať lymfatický systém na krku a v hornom mediastíne. Pri medulárnom karcinóme s priemerom < 1 cm a koncentráciou CT < 100 pg/ml sa vykonáva TTE s disekciou CK, v ostatných prípadoch aj disekcia oboch laterálnych kompartmentov.

Výsledok chirurgickej liečby, ktorý je pre prognózu rozhodujúci, závisí od vstupného štádia (TNM klasifikácia). Pokiaľ je nádor lokalizovaný iba v štítnej žľaze, neprerastá jej puzdro a nie sú prítomné lokálne ani vzdialené metastázy (T1N0M0), je prognóza relatívne dobrá, najmä pri FMTC (s výnimkou MEN 2B).

Pooperačne sa kontroluje hladina kalcitonínu (CT) a karcinoembryonálneho antigénu (CEA). Pri úspešnom kompletnom odstránení nádoru v štádiu T1N0M0 klesne hladina CT na normálne hodnoty. V klinickom štádiu T4, pri histologickom dôkaze uzlinových metastáz a zvýšenej pooperačnej hladine CT sa podáva externá rádioterapia na oblasť krku a oblasť spádových lymfatických uzlín. Sledovanie dynamiky CT a CEA je ťažiskom v ďalšom manažmente pacientov s MTC (1, 2, 37).

Pri náleze vzdialeného metastatického ložiska sa indikuje jeho exstirpácia. Pri lokoregionálnych recidívach neriešiteľných chirurgicky sa podáva rádioterapia. Paliatívna rádioterapia sa aplikuje v podobných indikáciách ako u progredujúcich diferencovaných karcinómov. Diseminované metastázy možno ovplyvniť aj podaním liečebnej dávky <sup>131</sup>I-MIBG (3700 – 7400 MBq). Liečba sa vykonáva v zahraničí a možno ju opakovať.

Chemoterapia MTC je paliatívna. Pri metastatickom alebo lokálne pokročilom karcinóme sa používajú rôzne cytostatické režimy. Najčastejšie

podávanými cytostatikami v sólo terapii alebo v kombinácii sú: doxorubicín (DOXO), dakarbazín (DTIC), streptozocín (u nás nie je dostupný) a 5-fluorouracil (5-FU). Liečebná odpoveď je krátkotrvajúca (38). O prínose ďalších cytostatík, ako sú cisplatina (cDDP), karboplatina (CBDCA), etoposid (VP-16), taxány a gemcitabín, zatiaľ nie sú jednoznačné informácie. V klinických štúdiách fázy II sa skúšajú liečebné protokoly v kombinácii cDDP/CBDCA s taxánmi (paklitaxel, docetaxel). V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie, ktoré skúmajú efekt nových biologických liekov: inhibítorov angiogenézy, protilátok proti rastovým faktorom (napr. EGF), inhibítorov tyrozínkinázy a multikinázových inhibítorov (sunitinib, sorafenib). Skúma sa aj labetuzumab – monoklonálna protilátka anti CEA, ktorá má priamy protinádorový efekt a súčasne zvyšuje senzitivitu nádorových buniek na DTIC (34, 35).

Po vyčerpaní možností klasickej onkologickej liečby niektorí autori odporúčajú analógy somatostatínu (oktreotid a lanreotid) samostatne alebo v kombinácii s interferónom. Somatostatínové analógy priaznivo ovplyvňujú najmä imperatívne hnačky (39, 40). V terminálnych fázach pokročilého metastatického ochorenia sa vyvíja často paraneoplastický Cushingov syndróm (ektopická tvorba ACTH) s ťažkou hypokaliémiou, opuchmi, svalovou atrofiou, slabosťou a rôznymi prejavmi imunodeficitu. Hyperkortizolizmus možno aspoň dočasne priaznivo ovplyvniť vysokými dávkami ketokonazolu (Nizoral 4 – 6 tbl/deň).

Všetci pacienti po totálnej tyreoidektómii pre MTC dostávajú hormonálnu substitučnú liečbu l-tyroxínom. Nie je potrebná supresia TSH, pretože nejde o TSH dependentné ochorenie.

Prognóza pacientov s MTC je horšia ako u pacientov s diferencovaným karcinómom. Medulárny karcinóm má oveľa väčší metastatický potenciál. Prognóza závisí od vstupného nálezu (podľa TNM klasifikácie) a úspešnosti operácie. V T1N0M0 štádiu je dobrá. Prognóza sporadických foriem je horšia ako pri familiárnom variante s výnimkou MEN 2B.

### Skríning MTC

Diagnostika FMTC sa v poslednom desaťročí zlepšila pomocou metód molekulárnej genetiky. U každého novo registrovaného pacienta s histologicke overenou diagnózou MTC je potrebné vykonať genetické vyšetrenie. V prípade pozitívneho nálezu mutovaného RET génu je potrebné pozvať na vyšetrenie pokrvných príbuzných prvej línie (rodičia, súrodenci a deti), ktorým sa okrem klinického a USG vyšetrenie štítnej žľazy odoberie vzorka krvi na stanovenie CT, CEA a na genetické vyšetrenie. Zistení nositeľa mutovaného génu sa odosielajú na profylaktickú tyreoidektómiu, v rodinách s MEN 2A už vo veku 5 – 6 ro-

kov, s MEN 2B v troch rokoch. Rodinných príslušníkov, u ktorých sa patologický gén nezistí, nie je potrebné dispenzarizovať (1, 2, 37).

### Liečba anaplastického karcinómu

Vzhľadom na rýchlu progresiu a metastázovanie tohto mimoriadne agresívneho, no našťastie veľmi zriedkavého karcinómu, sú terapeutické možnosti limitované. Snahou chirurga by malo byť vykonať čo najradikálnejší výkon.

Po kuratívnej alebo častejšie debulkujúcej resekcie sa štandardne odporúča liečba doxorubicínom v nízkych dávkach konkomitantne s rádioterapiou. Hyperfrakčná rádioterapia v kombinácii s uvedenou rádiosenzibilizačnou dávkou DOXO môže na krátku dobu zlepšiť lokálnu kontrolu u 80 % pacientov s mediánom prežívania jeden rok. Ojedinelé kazuistiky uvádzajú dlhodobé prežívanie, keď sa použili režimy s cDDP a CBDCA v kombinácii s paklitaxelom. V liečbe metastatického anaplastického karcinómu sa používajú cytostatické režimy: sóloterapia s DOXO, alebo DOXO s cDDP, fluoropirimidíny. Terapeutická odpoveď je malá. Prebiehajú klinické štúdie s multikinázovými inhibítormi a s CA4P (inhibítor angiogenézy) buď v monoterapii alebo v kombinácii s DOXO, CBDCA a rádioterapiou so sľubnými výsledkami.

Prognóza je veľmi zlá, medián prežitia je 6 mesiacov. Prežívanie pacientov s incidentálnymi anaplastickými karcinómami ohraničenými iba na štítnu žľazu býva dlhšie, viac ako 5 rokov (1, 2, 5, 34, 35).

### Interdisciplinárna spolupráca v manažmente karcinómu štítnej žľazy

V manažmente diferencovaného karcinómu štítnej žľazy je potrebná kvalitná interdisciplinárna spolupráca a komunikácia. Vzhľadom na priebeh ochorenia, relatívne dobrú prognózu a málo používané liečebné metódy „klasickej“ onkológie (rádio- a chemoterapia), má dominantné postavenie v tíme špecialistov endokrinológ. Má rozhodujúcu úlohu v diagnostike a určení spôsobu liečby, kedy sa opiera o závery erudovaného patológa. Je nezastupiteľný v dlhodobom sledovaní pacientov, kde je jeho úlohou nielen optimálne nastavenie hormonálnej liečby, ale najmä včasné odhaľovanie recidív ochorenia. Endokrinológ významne dopĺňajú v konkrétnych fázach liečby chirurg a špecialista v odbore nukleárna medicína. Od skúseností chirurga a jeho schopnosti vykonať dostatočne radikálny výkon závisí úspech celého tímu. Lekárom, v ktorého starostlivosti je pacient najdlhšie po endokrinológovi, je špecialista pre nukleárnu medicínu. Jeho úlohou je dosiahnuť remisiu ochorenia po predchádzajúcej tyreoidektómii. V dlhodobom manažmente pacientov s diferencova-

ným karcinómom je preto mimoriadne dôležitá dobrá spolupráca endokrinológa a špecialistu v odbore nukleárna medicína.

V prípade medulárneho karcinómu je situácia odlišná. Záleží od štádia ochorenia v čase diagnózy a iniciálnej chirurgickej liečby. Po úspešnom chirurgickom výkone v štádiu T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> a normalizácii koncentrácie CT pacient môže zostať v dispenzarizácii endokrinológa, ktorý riadi hormonálnu liečbu a pátra po prípadnej recidíve. Pri pokročilejších štádiách ochorenia však preberá ťažisko starostlivosti o pacienta onkológ – rádioterapeut a prípadne chemoterapeut.

Pri anaplastickom karcinóme, ako aj pri pokročilých štádiách ostatných karcinómov, prechádza pacient do starostlivosti „klasického“ onkológa.

### Záver

Karcinóm štítnej žľazy je pomerne zriedkavé onkologické ochorenie. Jeho incidencia a prevalencia však plynule stúpajú, na čom sa podieľa aj zlepšenie diagnostiky a liečby. Diferencovaný karcinóm (a epidemiologicky najvýznamnejší papilárny karcinóm) má dobrú prognózu. Prevažná väčšina pacientov (do 90 %) sa vďaka komplexnej liečbe dostáva skôr či neskôr do dlhobodej remisie ochorenia. Podiel na tom majú aj novšie postupy v terapii a dlhodobom sledovaní pacientov. Pri predoperačnom vyšetrení je potrebné zdôrazniť potrebu podrobného USG vyšetrenia celého krku. V chirurgickej liečbe má okrem totálnej tyreoidektómie obrovský význam resekcia centrálného kompartmentu. Skúsenosť chirurga, jeho dostatočná radikalita a dôsledný operačný postup podľa výsledkov predoperačných zobrazovacích vyšetrení má nielen rozhodujúci vplyv na úspech liečby, ale aj na počet reoperácií. V liečbe rádiójodom sa ustúpilo od jeho podávania skupine pacientov s veľmi nízkym rizikom recidívy. Pri dlhodobom monitorovaní pacientov, pri určení remisie, alebo perzistencie či recidívy ochorenia, predstavuje veľký prínos zavedenie citlivých metód určenia koncentrácie TG a najmä rTSH-TG. Skríning FMTC znamená záchyt pacientov v predklinickom štádiu s možnosťou prevencie tohto závažného ochorenia.

Pre dosiahnutie optimálnych výsledkov v manažmente pacientov s karcinómom štítnej žľazy je potrebná kvalitná interdisciplinárna spolupráca.

*Redakčne nerecenzovaný článok.*

doc. MUDr. Ján Podoba, CSc.

Oddelenie klinickej endokrinológie, Onkologický ústav sv. Alžbety  
Heydukova 10, 812 07 Bratislava  
e-mail: podoba.jmz@stonline.sk

## Literatúra

1. Mc Dougall IR. Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease. London Springer – Verlag 2006. 397 s.
2. Wartofsky L, Van Nostrand D (Eds). Thyroid Cancer. A Comprehensive Guide to Clinical Management. Totowa: Humana Press 2006. 709 s.
3. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson LD, Katabi N, Shaha A, Tuttle RM, Ghossein RA. Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 2006; 107(6): 1255–1264.
4. Cheema Y, Olson S, Elson D and Chen H. What is the Biology and Optimal Treatment for Papillary Microcarcinoma of the Thyroid? *J Surg Research* 2006; 134: (160–162).
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI and Tuttle RM (The American Thyroid Association Guidelines Taskforce): Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006; 16 (2): 1–33.
6. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larrin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH, Hui P, Umbricht ChB, Basaria S, Ewertz M, Tufano AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D and Ladenson PW: BRAF Mutation Predicts a poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (12): 6373–6379.
7. Salvatore G, Giannini R, Faviana P, Caleo A, Migliaccio M, Fagin JA, Nikiforov YE, Troncone G, Palombini L, Basolo F and Santoro M: Analysis of BRAF Point Mutation and RET/PTC Rearrangement Refines the Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (10): 5175–5180.
8. Podoba J: Ultrasonografické vyšetrenie štítnej žľazy a prístitných teliesok. V: Kováč A a kol: Abdominálna ultrasonografia. Osveta, Martin 1995, s.345–358.
9. Hegehdus L, Bennedbaek FN.: Nonisotopic Techniques of Thyroid Imaging. In: Braverman LE, Utiger RB (Eds). *Werner & Ingbar's THE THYROID. A Fundamental and Clinical Text*. 9th edition. Philadelphia, Baltimore, NY, Lippincott. Williams & Wilkins 2005; 373–386.
10. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V and Pacella CM. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 1941–1946.
11. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, DuPasquier Fediaevsky L, Delbot T, Le Guillouzic D, Menegaux F, Guillausseau C, Hoang C, Turpin G and Aurengo A. Indications and Limits of Ultrasound-Guided Cytology in the Management of Nonpalpable Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 24–28.
12. Čáp J, Ryška A. Aspirační cytologie štítné žlázy. *Odolena Voda: Nukleus HK* 2003. 178 s.
13. Raab SS, Vrbin CM, Grzybicki DM, Sudilovsky D, Balassanian R, Zarbo RJ and Meier FA: Errors in Thyroid Gland Fine-Needle Aspiration. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 873–882.
14. Podoba J. Eufunkčná struma. V: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J (Eds): *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava: AEP 2004. s 219–228.
15. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
16. Gimm O, Dralle H. Lymphadenektomie beim Schilddrussen- und Nebenschilddrüsenskarzinom. *Chirurg* 2007; 78(3): 182–193.
17. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central Lymph Node Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg* 2007; 31: 895–904.
18. Králik R, Straka V, Chválny P, Mračna P, Sabol M, Marek V. Centrálna krčná disekcia lymfatických uzlín v liečbe diferencovaného karcinómu štítnej žľazy – naše skúsenosti. *Zborník abstraktov. XXX. Endokrinologické Dny s mezinárodnou účasťou, Špinderův Mlýn, ČR, 4. – 6. 10. 2007*, 72 s.
19. Němec J, Zamrazil V, Ráček P, Chytrý P, Langer P. Nádory štítné žľazy. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J (Eds). *Všeobecná a klinická endokrinológia*, AEP Bratislava 2004: 275–281.
20. Repáň M, Králik R, Záhorec R. Radiačne navigované reoperácie štítnej žľazy pre diferencovaný karcinóm. *Rozhl chir.* 2004; 83(5): 217–222.
21. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Franco FS, Smit J and Wiersinga W. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 551–659.
22. Berg G, Lindstedt G, Suurkula M and Jansson S. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 44–52.
23. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M and Reiners C: Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin 2in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (3): 926–932.
24. Hay ID. Selective Use of Radioactive Iodine in the Postoperative Management of Patients With Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006; 94: 692–700.
25. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T and Maxon HR. Thyrotropin Suppression and Disease Progression in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8 (9): 737–744.
26. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, Wahl R, Tufano RP. The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Management of Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma. *The Laryngoscope* 2005; 115: 237–243.
27. Ladenson PW. Strategies for Thyrotropin Use to Monitor Patients with Treated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 1999; 9 (5): 429–433.
28. Haugen BR, Pacini F, Reiners Ch, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, deGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD and Ridgway Ch. A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant or Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 3877–3885.
29. Haugen BR, Ridgway Ech, McLaughlin BA, Mc Dermott MT. Clinical Comparison of Whole-Body Radioiodine Scan and Serum Thyroglobulin After Stimulation with Recombinant Human Thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12 (1): 37–43.
30. Kloos RT and Mazzaferri EL. A Single Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5047–5057.
31. Cohen O, Dabhi S, Karasik A and Zwas SZ. Compliance with follow-up and the informative value of diagnostic whole-body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma given recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 285–290.
32. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW and Pinchera A. A consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1433–1441.
33. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L and Pinchera A: Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Combined with Neck Ultrasonography Has the Highest Sensitivity in Monitoring Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (8): 3668–3673.
34. Bloomston M, Shah MH. Uncommon Cancers of the Thyroid. In: Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH, Meropol NJ, Moots PL, Rose PG, Mayer IA (Eds). *Textbook of Uncommon Cancer*. 3rd ed, J Wiley & Sons Ltd, Chichester 2006: 165–173.
35. Pfister DG, Matushansky I. Treatment of Radioactive Iodine – Resistant Thyroid Cancer: Current Options and Future Directions. In: Govindan R (Ed). *American Society of Clinical Oncology Educational Book, American Society of Clinical Oncology, VA Alexandria* 2007: 353–358
36. Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Roher H-D. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104 (suppl 4), 13–15.
37. Podobová M, Altanerová V. Medulárny karcinóm štítné žľazy. In: Kaušitz J, Altaner Č (Eds). *Onkológia. Veda Bratislava* 2003: 525–529.
38. Nocera M, Baudin E, Pellegritti G: Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin – streptozocin and 5 FU dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br J Cancer* 2000; 83: 715–718.
39. Lupoli G, Cascone E, Arlotta F, Vitale G, Celentano L, Salvatore M, Lombardi G. Treatment of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma with a Combination of Recombinant Interferon  $\alpha$ -2b and Octreotide. *Cancer* 1996; 78(5): 114–1118.
40. Lupoli GA, Fonderico F, Fittipaldi MR, Colarusso S, Panico A, Cavallo A, Di Micco L, Lupoli G. The role of somatostatin analogs in the management of medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (8): 72–74.