

Karcinomy štítné žlázy – současné léčebné postupy

Petr Vlček, Dana Nováková

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

V posledních desetiletích dochází celosvětově k nárůstu incidence diferencovaných karcinomů štítné žlázy, hlavně papilárních karcinomů. Jedná se především o záchyt malých nádorů velikosti do 2 cm. Příčiny nárůstu těchto karcinomů jsou jednak zvýšené počty vyšetřování štítné žlázy, ale i skutečný nárůst tohoto onemocnění. Předmětem odborné diskuse na toto téma je hlavně posouzení závažnosti nově diagnostikovaných nádorů, volba léčebné strategie a volba následného sledování pacientů. Vzhledem k tomu, že velká část nádorů je zachycena v počátečním stadiu a vzhledem k úspěšnosti nynějších možností léčby, je prognóza karcinomu štítné žlázy obvykle dobrá. Navzdory velkému nárůstu incidence mortalita u tohoto typu karcinomu, v zemích s dobrou individualizovanou léčbou, klesá. Předkládáme literární přehled k dané tematice.

Klíčová slova: karcinom štítné žlázy – pooperační sledování – radiojod – stratifikace rizika recidivy

Thyroid carcinomas – current therapeutic procedures

Summary

Incidence of differentiated thyroid carcinomas, especially papillary carcinomas, in recent decades worldwide increase. This is especially the detection of small tumor sizes up to two centimeters. Causes of the increase of these cancers are either increased number of thyroid investigations, but also the actual increase of this disease. The subject of expert discussion on this topic is mainly assessment of the severity of newly diagnosed tumors, the choice of treatment strategy and choice of follow-up of patients. Given that a large part of tumor detected in an early stage and due to the success of the current treatment options for the prognosis of thyroid cancer is usually good. Despite the large increase of the incidence, mortality for this type of cancer, in countries with good individualized treatment, decreases. We present a review of literature on the topic.

Key words: thyroid carcinoma – post-operation monitoring – radioiodine – stratification of the risk of relapse

Karcinomy štítné žlázy

Karcinomy štítné žlázy (TC) představují 1–2 % všech lidských nádorů, jde o 7. nejčastější zhoubný nádor. Celosvětově je TC onemocněním, jehož incidence je mezi nádorovými onemocněními nejrychleji rostoucí. Ve Spojených státech se v posledních 30 letech incidence TC zvýšila o více než 300 %, u žen jde o 5. nejčastější nádor. Očekává se, že do roku 2019 se rakovina štítné žlázy může stát 3. nejčastější rakovinou diagnostikovanou u žen [13]. Rakovina štítné žlázy vykazuje široké spektrum klinických onemocnění od indolentních nádorů s nízkou úmrtností, ve většině případů, až po velmi agresivní malignitu, anaplastický karcinom štítné žlázy.

Na nárůstu incidence se podílejí hlavně nové případy diferencovaných karcinomů štítné žlázy (DTC), a to malých papilárních karcinomů štítné žlázy (PTC) [4]. I přes velký nárůst incidence TC je mortalita na toto onemocnění klesající, vzhledem k tomu, že nově dostupné možnosti léčby výrazně zlepšily dlouhodobé přežívání pacientů, zvláště jestliže je TC diagnostikován včas, v době, kdy se jedná

o onemocnění lokalizované pouze na štítnou žlázu. V diagnostice i léčbě je pro dobrý výsledek léčby nezbytný individuální přístup u jednotlivých pacientů.

Klinický obraz je dosti typický. Nález uzlů ve štítné žláze je častým nálezem. V případě nálezů uzlů ve štítné žláze se jedná u více než 90 % o malé, nehmátelné benigní léze, jde o klinicky nevýznamné nádory. U některých pacientů se však jedná o nehmátelné nebo hmatné léze, které jsou maligní, s rozdílnými histologickými nálezy. Cílem endokrinologů je tedy vyšetřování uzlíků štítné žlázy a stanovení, zda jde o maligní nádor, a dále určit kdy přistoupit k radikální léčbě.

Hledání příčin nárůstu incidence TC

Štítná žláza patří k velmi často vyšetřovaným orgánům. Časté vyšetřování souvisí s nárůstem incidence TC, takzvané „overdiagnosis“, která byla poprvé popsána Welchem et al v roce 2010 [28]. Incidence TC se liší v jednotlivých zemích. Bylo potvrzeno, že incidence v jednotlivých zemích je ve vztahu k tomu, jak často se provádí sledování štítné žlázy,

zda je zařazeno do pravidelného screeningu. Např. v Jižní Koreji, kde je sonografické vyšetření nabízeno pacientům jako součást jiného schváleného screeningového programu, byl u žen po zavedení screeningu zaznamenán nápadný nárůst incidence ve věkové skupině 50–59 roků na 35/100 000. Před jeho zavedením byla incidence 12/100 000. Vlivu zdravotních systémů na incidenci TC v jednotlivých zemích se věnovala práce Lee et al z roku 2012 [12], práce Van den Bruela et al z Belgie z roku 2013 [26] nebo letošní práce Italů a Francouzů [25]. Zvýšená detekce malých TC je umožněna také novými možnostmi zobrazování, jako je výpočetní tomografie, zobrazování magnetickou rezonancí či využití radioizotopů, zejména F-fluordeoxyglukózy při pozitronové emisní tomografii. Všechny tyto zobrazovací metody umožňují zachytit již subklinická onemocnění. Nárůst karcinomů štítné žlázy však nemůžeme přikládat pouze „overdiagnosis“, jde o skutečný nárůst nových případů. Podle italských autorů je zvýšený výskyt rakoviny štítné žlázy dán s největší pravděpodobností kombinací zjevného zvýšení v důsledku citlivějších diagnostických postupů, ale i skutečným nárůstem, pravděpodobně díky zvýšené expozici obyvatelstva zářením a dalšími, dosud neznámými karcinogeny [20].

Diagnostika diferencovaného karcinomu štítné žlázy

Klíčovou roli při určování, zda je zapotřebí provést biopsii tenkou jehlou, hraje velikost uzlíků ve štítné žláze a jejich charakteristiky při sonografickém vyšetření štítné žlázy. V České republice byla zavedena sonografie krku a štítné žlázy do rutinní klinické praxe endokrinologů již koncem 80. let minulého století. Prof. Zamrazil se, z pozice vedoucího tehdejší subkatedry endokrinologie při IPVZ Praha, zásadním způsobem podílel na zavedení sonografie do vzdělávacích studijních plánů oboru endokrinologie. Díky tomu se podařilo v ČR proškolení lékaře a součástí endokrinologické specializace je nyní mezi endokrinology dokonale znalost ultrasonografie a tenkojehlové biopsie.

Mezi nálezy, které vedou k podezření z malignity, patří hypoechogenita, homogenní vnitřní struktura, nepravidelné okraje, mikrokalcifikace delší než šířší rozměr léze. Také průkaz extratyreoidálního rozšíření nebo krční lymfadenopatie patří k suspektním nálezům. V případě nálezu solitárního malého uzlíku pod 10 mm v průměru může být cytologické vyšetření odloženo, je však nezbytné důsledné sonografické monitorování jeho velikosti.

V úvahu je také nezbytné brát další průvodní klinické známky, které nás i při negativním cytologickém vyšetření musí vést k větší bdělosti. Jde o delší bolestivost na krku, kašel, změnu hlasu, anamnestický údaj o předchozím ozáření krku v dětství nebo informace o výskytu rakoviny štítné žlázy u rodinných příslušníků. V těchto případech je tenkojehlová biopsie plně indikovaná bez ohledu na sonografické známky, které nebudí jednoznačně podezření na malignitu a je nutné zvážit i biopsii u menších lézí.

Při posuzování rizika malignity, pro vyslovení naléhavosti provedení chirurgického zákroku na štítné žláze,

se v současné době držíme systému Bethesda [10]. Klasifikace Bethesda zahrnuje 6 diagnostických kategorií, jak benigní nálezy (kategorie 2 zahrnuje benigní uzlíky, které mohou být pouze sledovány pravidelnými sonografickými kontrolami) až po uzlíky, které jsou vysloveně maligní (diagnostické kategorie 6) nebo mají zvýšený potenciál být maligní (diagnostické kategorie 5). V těchto případech je indikována již úplná totální tyreoidektomie [10]. Pokud jsou výsledky cytologie nedíagnostické (diagnostické kategorie 1), měla by být v časovém odstupu provedena kontrolní biopsie uzlu. Neurčitě výsledky (diagnostické kategorie 3 a 4, druhá naznačuje vyšší pravděpodobnost malignity) lze řešit chirurgicky, obvykle jednostranným výkonem, nebo pomocí pečlivého sledování, v závislosti na klinických rizikových faktorech, sonografickém nálezů a přání pacienta.

U sporných nálezů je v současné době věnována velká pozornost možnostem molekulární genové diagnostiky při rozlišování diagnostických kategorií 3 a 4. Možnosti vyšetřování metodami molekulární diagnostiky byly opakovaně popsány [21,24]. Této tématice je věnován i článek v tomto čísle časopisu.

Léčebné postupy

V posledních letech se mění přístup k řešení nově diagnostikovaných TC. Je diskutováno, kdy zahájit léčbu, při jaké velikosti nádoru, zda volit chirurgický zákrok a léčbu radiojodem ¹³¹I. Možnost potenciální nadbytečné léčby u PTC vedla nejen v USA, ale i u nás k diskusím mezi odborníky. Jsou revidovány dosavadní léčebné přístupy, vhodnost a účinnost stávajících léčebných a screeningových strategií. Koncem roku 2015 Americká tyreoidální asociace (ATA) [10] vydala revidované pokyny pro sledování dospělých pacientů s uzlíky ve štítné žláze a s diferencovaným karcinomem štítné žlázy. Mezi hlavní změny, oproti doporučením z roku 2009 [6], patří zvýšená prahová velikost pro vyšetřování uzlů štítné žlázy aspirací tenkou jehlou, lobektomie štítné žlázy jako alternativa k úplnému odstranění štítné žlázy u pacientů s nízkým rizikem nádorů (velikosti 1–4 cm) se zvážením dalšího sledování pacientů s PTC. Pro další léčebný postup, u pacientů s DTC, jsou doporučovány konkrétní klinické parametry, které zahrnují velikost a lokalizaci primárního nádoru, věk a průvodní onemocnění pacienta [10].

Jak již bylo řečeno, diferencované karcinomy štítné žlázy jsou nejčastějším zhoubným onemocněním štítné žlázy, představují více než 95 % případů. Pocházejí z folikulárních buněk epitelu štítné žlázy. Mezi dobře diferencované karcinomy štítné žlázy patří papilární a folikulární karcinom štítné žlázy i Hurthleho karcinom štítné žlázy. Nejčastějším, a současně i prognosticky nejpriznivějším, zůstává i v dnešní době papilární karcinom štítné žlázy.

Naproti tomu anaplastický karcinom štítné žlázy, což je vzácná forma karcinomu štítné žlázy (méně než 1 %), patří mezi nádory vysloveně zhoubné. Jde obvykle o nádor, který se projevuje rychle rostoucím zvětšováním krku, poměrně záhy zakládá vzdálené metastázy, nejčastěji do plic, kostí a mozku. Anaplastický karcinom často vzniká či

může koexistovat s diferencovaným karcinomem štítné žlázy, ale může k němu dojít také de novo.

Ve štítné žláze se také vyskytují i neuroendokrinní tumory vycházející z C buněk. Jde o tzv. medulární karcinom štítné žlázy (MTC), který je méně častý (5 % všech karcinomů štítné žlázy). Vzniká z parafolikulárních neuroendokrinních buněk štítné žlázy. Nejčastěji se projevuje jako ojedinělý uzlík ve štítné žláze, u starších pacientů. Často metastazuje do krčních lymfatických uzlin, častěji je výskyt i vzdálených kostních, jaterních a plicích metastáz.

Chirurgické přístupy

Rozhodnutí pro primární chirurgickou léčbu je založeno na předoperačním posouzení rizik, která získáme z klinických dat, z výsledků vyšetření na zobrazovacích metodách a z cytologického nálezu. Rozsah výkonu, či zda je chirurgický výkon vůbec nezbytný, závisí na lokalizaci, případném extratyreoidálním šíření, stupni angioinvasze, multifokalitě procesu či současném výskytu nádorové infiltrace lymfatických uzlin (terapeutické chirurgie). V případě zvýšeného rizika výskytu karcinomu štítné žlázy u rizikových skupin (v souvislosti s výsledkem molekulárně-genetického vyšetření u nemocných a jejich pokrevných příbuzných, typicky u familiárních forem MTC) i při dosud neidentifikovatelném ohnisku choroby, jsou chirurgické výkony prováděny (profylaktické chirurgické zákroky). V současné době je kladen důraz na individuální přístup k jednotlivým případům, na hodnocení rizik (stratifikace), na základě nich se pak přistupuje k případnému chirurgickému výkonu. Současné léčebné přístupy v USA (dle doporučení ATA z 2015) jsou konzervativnější, než tomu bylo v minulosti. Lobektomie štítné žlázy se stává léčebnou volbou pro unifokální nádory menší než 4 cm, bez známek extratyreoidálního rozšíření nebo bez nálezu nádorem infiltrovaných lymfatických uzlin. Výsledky z několika velkých databází [1,16] ukázaly, že jednostranné a dvoustranné resekce jsou spojeny s podobným dlouhodobým přežitím. V těchto případech je celkové přežití ovlivněno přítomností okultních metastáz lymfatických uzlin. Četnost komplikací spojených s lobektomií jsou zhruba poloviční, než jsou hlášeny po totální tyreoidektomii [9]. Při nálezu malých, neinvazivních, klinicky nevýznamných nádorů je riziko recidiv nízké, proto lze přijmout lobektomii s peroperační revizí centrálního prostoru za výkon dostačující. Dlouhodobým sledováním těchto nemocných by mělo dojít k včasnému odhalení případné recidivy a nemělo by tak dojít ke kratšímu přežití této skupiny pacientů [14,17]. U pečlivě vybraných pacientů s papilárním mikrokarcinomem (≤ 1 cm) bez známek krčních metastáz do lymfatických uzlin, se může stát léčba chirurgická pouze alternativou pro bioptické ověření závažnosti stavu. Na tomto místě je však nutné zdůraznit, že při neradikálním chirurgickém výkonu je rezignováno na doléčení radiojodem, které při větším objemu tyreoidální tkáně nemůže být provedeno, čímž se na druhou stranu vzdáváme možnosti objektivizace nálezu případných drobných metastatických uzlin, které scintigrafií lze prokázat. Stejně tak nemůžeme pomoci produktem tyreocytů

– tyreoglobulinu – monitorovat průběh onemocnění při dlouhodobém sledování nemocných.

Chirurgický výkon zůstává léčbou volby u pokročilých karcinomů větších velikostí, s agresivnějším histologickým nálezem, extratyreoidální propagací, při současném výskytu uzlinového syndromu či nálezu vzdálených metastáz.

Pooperační léčba

Krátce po operaci se na základě odhadu rizika (chirurgické a patologické nálezy) rozhoduje o tom, zda je nezbytné doléčení radiojodem podáním tyreoblační aktivity při námi navozené endogenní hypotyreóze. Při rozhodování se opíráme o klasifikační TNM systém. Zařazení nemocných podle TNM klasifikace bylo navrženo tak, aby bylo možno předpovídat mortalitu [18]. Je však méně účinná pro odhad pravděpodobnosti pooperačního přetrvávání nebo opětovného výskytu onemocnění, které je vhodnější pro dlouhodobé sledování. ATA řešila v roce 2009 potřebu zlepšit odhad rizika recidivy, byl vypracován nový systém, který rozděluje nemocné do skupin s vysokým, středním a nízkým rizikem pro vznik recidivy. Tento systém se zdá být spolehlivým ukazatelem průběhu onemocnění diferencovaného karcinomu štítné žlázy a umožňuje vybrat nemocné pro léčbu radiojodem [5,23]. V roce 2015 ATA navrhla revizi systému, která navíc zahrnuje další klinické a patologické rysy umožňující přesnější odhady rizika vzniku recidivy.

Pooperační podání radioaktivního jodu

Rozhodnutí o podání radioaktivního jodu po operaci je často odůvodňováno nutností odstranění zbytkové tkáně štítné žlázy. Toto zdůvodnění je nyní zpochybněno. V posledních 2 desetiletích se použití diagnostické celotělové ^{131}I scintigrafie výrazně snižuje. Spolehá se výlučně na sonografii krku [9,22], která je nejen citlivější, ale také ekonomicky výhodnější. Má i méně nepříznivých účinků.

Sonografie krku v kombinaci se stanovením sérové hladiny tyreoglobulinu je nejcitlivější metodou pro detekci přetrvávající lokální nemoci a podle výsledků vyšetření se přizpůsobuje i následná diagnostická a léčebná strategie.

Radiojod je obhajován jako adjuvantní léčba, jejímž cílem je zlepšit dlouhodobé výsledky tím, že díky ionizujícímu ozáření tyreocytů jsou zničena okultní mikroskopická ložiska nádorových buněk ve zbytku štítné žlázy nebo jinde v těle. Tento postup byl jednoznačně podporován v posledních desetiletích. Nežádoucí účinky související s podáváním radioaktivního jodu nejsou velké, ale existují, ať již jde o nezbytnost vysazení tyreoidálních hormonů před léčbou radiojodem, což obvykle vede ke krátkodobé pracovní neschopnosti; popisováno je i možné zvýšení rizika sekundárních nádorů. V roce 2015 byl publikován článek Střednědobé a dlouhodobé nepříznivé účinky léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy radiojodem – systematický přehled [7]. Jde o systematické zhodnocení literatury, která se věnovala riziku středně a dlouhodobých nepříznivých účinků terapie ^{131}I u pacientů s diferencovanými karcinomy štítné

žlázy (DTC). Výsledky tohoto přehledu prokázaly, že léčba ^{131}I pro DTC může mít významné negativní účinky, které se zdají být závislé na dávce. Tyto nežádoucí účinky léčby musí být zváženy při výběru terapie ^{131}I u pacientů s DTC.

Současná doporučení pro léčbu radiojodem vedou k individualizaci a optimalizaci dávek, na základě zhodnocení individuálního rizika, přičemž je snahou využít co nejnížší aktivity radiojodu potřebné k zajištění úspěšné léčby. Kontroverze použití ^{131}I řešili autoři článku Současné spory v počáteční pooperační terapii radioaktivním jodem pro nádory štítné žlázy: komplexní přehled [3]. Předmětem publikace byly pooperační postupy u pacientů po tyreoidektomii pro diferencované karcinomy štítné žlázy (DTC), které zahrnovaly ablaci nebo terapii radioaktivním jodem. Před rokem 2000 byla doporučena pooperační aktivita 100 mCi (3 700 MBq) pro ablací zbytků, 150 mCi (5 500 MBq) při řešení lokoregionálního uzlinového metastatického onemocnění, a 175–200 mCi (6 500–7 400 MBq) pro vzdálené metastázy. Nová doporučení se zasazují o snížení dávky, aby se omezily nepříznivé účinky ^{131}I včetně dysfunkce slinných žláz a rizika vzniku sekundární malignity. Významná diskuse vznikla ohledně užívání ^{131}I , a to zejména u DTC pacientů s nízkým rizikem. Tato debata zahrnuje definici pacienta s nízkým rizikem, výběr dávky ^{131}I a zda je či není potřeba ^{131}I u všech pacientů.

Radioaktivní jod je tedy vhodný k identifikaci pacientů s metastazujícím onemocněním, které je citlivé na radioaktivní jod, a umožňuje destrukci těchto ložisek. Bohužel, poměrně mnoho pacientů se stává v průběhu léčby na radioaktivní jod refrakterními. U pacientů, u nichž radiojod selhává, je nezbytné hledat možnost cílené molekulární léčby pomocí inhibitorů tyrozinkináz, což je léčebná metoda nová a nemáme dosud velké sestavy úspěšně takto léčených pacientů.

Význam TSH při léčbě

Cirkulující TSH stimuluje proliferaci v normálních tyreocytech a ve většině nádorových buněk štítné žlázy [2]. Hormonální terapie TSH supresivními dávkami se z tohoto důvodu využívají k potlačení případné růstové aktivity buněk štítné žlázy. Tento přístup významně snižuje recidivu a úmrtnost [15].

Snížení TSH na méně než 0,1 mU/l může u pacientů s vysokým rizikem zlepšit klinické výsledky [11]. Rizikem je však subklinická hypertyreóza vyvolaná výraznou supresí TSH, které vede k rozvoji osteoporózy u žen po menopauze. Může také způsobit anginu pectoris u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a u starších pacientů fibrilaci síní. Léčba má být proto individuální se zvážením možných rizik léčby.

Dlouhodobé sledování a hodnocení individuálního rizika

V odstupu 6–12 měsíců po komplexní vstupní léčbě, zahrnující chirurgický výkon a doléčení radiojodem, je posuzován a hodnocen aktuální zdravotní stav nemocného ve vztahu k riziku recidivy, na základě odpovědi na pri-

mární léčbu [10]. Je nezbytné kontrolní vyšetření, které zahrnuje stanovení hladiny tyreoglobulinu, sonografické vyšetření krku a případně další funkční vyšetření (scintigrafii, CT, PET/CT). Výsledky jsou nezbytné pro plánování dalších kontrol v následujících letech, protože 77 % recidiv se manifestuje během prvních 5 let po operaci [8]. Na základě uvedeného kontrolního vyšetření je pak naplánován další individuální plán kontrol tak, aby bylo minimalizováno riziko možných recidiv. U většiny pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy (včetně u těch, u nichž byl počáteční staging vysoce rizikový pro přetrvávání nebo recidivu onemocnění) může tímto aktivním přístupem dojít k převedení do skupiny s nižším rizikem recidiv. Monitorování může být pak méně intenzivní, než se původně předpokládalo. V kontrolních programech se opíráme i o využití rekombinantního humánního TSH (Thyrogen), který je vhodnou alternativou k endogennímu měsíčnímu vysazení tyreoidální hormonální léčby před vyšetřením tyreoglobulinu a radiojodovou scintigrafií.

Závěr

Léčebný postup u pacientů s karcinomem štítné žlázy je v ČR v posledních letech revidován, a to jak na základě zahraniční odborné literatury, publikací výsledků klinických studií, i na základě zkušeností na našem pracovišti. V roce 2015 jsme v tomto časopisu publikovali článek Návrh optimálního léčebného postupu v léčbě nízkorizikového karcinomu štítné žlázy [27], ve kterém byly zveřejněny výsledky grantového úkolu, který byl řešen na našem pracovišti v letech 2011–2014. V evidenci naší kliniky přibývá ročně v posledních letech více než 600 pacientů s karcinomem štítné žlázy. Při správně zvoleném individuálním léčebném postupu má většina našich pacientů velmi dobrou šanci na přežití a na dobrou kvalitu života.

Literatura

1. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2011; 33(5): 645–649. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hed.21504>>.
2. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1(1): 32–40.
3. Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT et al. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(6): R473–R484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/ERC-14-0286>>.
4. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; pii: S0140–6736(16)30172–6. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)>.
5. Castagna MG, Maino F, Cipri C et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(3): 441–446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0466>>.
6. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19(11): 1159–1165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0274>>.

7. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(10): 925–934.
8. Durante C, Montesano T, Tortolano M et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 636–642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3401>>.
9. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G et al. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3844–3852. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3846-8>>.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>>.
11. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16(12): 1229–1242.
12. Lee TJ, Kim S, Cho HJ et al. The incidence of thyroid cancer is affected by the characteristics of a healthcare system. *J Korean Med Sci* 2012; 27(12): 1491–1498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2012.27.12.1491>>.
13. Lubitz CC, Sosa JA. The changing landscape of papillary thyroid cancer: Epidemiology, management, and the implications for patients. *Cancer* 2016 Aug 12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30201>>.
14. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 2014; 38(1): 68–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-013-2224-1>>.
15. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1447–1463.
16. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E et al. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(11): 1055–1061. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archoto.2010.181>>.
17. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 2012; 151(4): 571–579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2011.08.016>>.
18. Orlov S, Orlov D, Shayttag M et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2009; 31(6): 782–788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hed.21020>>.
19. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG et al. 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(3): 3668–3673.
20. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013; 2013: 96521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212>>.
21. Sykorova V, Dvorakova S, Ryska A et al. BRAFV600E mutation in the pathogenesis of a large series of papillary thyroid carcinoma in Czech Republic. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(5): 318–324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3275/6722>>.
22. Tortolano M, Crocetti U, D'Aloiso L et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(1): 19–24.
23. Tuttle RM, Tala H, Shah J et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20(12): 1341–1349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0178>>.
24. Vaclavikova E, Halkova T, Kodetova D et al. Search for new genetic biomarkers in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas using next generation sequencing. *Anticancer Res* 2015; 35(4): 2029–2036.
25. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375(7): 614–617. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1604412>>.
26. Van den Bruel A, Francart J, Dubois C et al. Regional variation in thyroid cancer incidence in Belgium is associated with variation in thyroid imaging and thyroid disease management. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(19): 4063–4071. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1705>>.
27. Vlček P, Nováková D, Vejvalka J et al. Draft of the best medical treatment in patients with low-risk thyroid cancer. *Vnitř Lék* 2015; 61(9): 769–777.
28. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(9): 605–613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djq099>>.

prof. MUDr. Petr Vlček, CSc.

✉ petr.vlcek@fnmotol.cz

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 30. 8. 2016

Přijato po recenzi 15. 9. 2016