

Novinky v léčbě karcinomu štítné žlázy – pohled endokrinologa

Petr Vlček

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

Karcinom štítné žlázy patří k vzácným nádorům, vyskytuje se asi u 1 % populace. Léčba DTC vyžaduje multidisciplinární přístup zahrnující těsnou spolupráci endokrinologa, chirurga, patologa, specialisty pro nukleární medicínu a onkologa. DTC se léčí chirurgicky, radioaktivním jodem (RAI) a supresní hormonální léčbou levothyroxinem. Většina pacientů s DTC má velmi dobrou prognózu. Pokud se však stane DTC vůči radiojodu refrakterní, pak je prognóza špatná. V posledních letech se výrazně začaly uplatňovat poznatky z genetiky v cílené systémové léčbě v klinické praxi a možnost ovlivnit průběh nemoci u RAI-refrakterních pacientů pomocí inhibitorů tyrosinkináz (TKI): sorafenibu a lenvatinibu u DTC a kabozantinibu a vandetanibu MTC. Multidisciplinární tým řeší otázku včasného načasování zahájení léčby TKI, posuzuje rychlost progresu onemocnění a zda již nádor dosáhl inflekčního bodu: došlo ke zdvojnásobení velikosti měřeného ložiska v průběhu 1 roku, kdy je třeba již okamžitě zahájit systémovou léčbu. V současné době máme v ČR 6 center pro léčbu lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu štítné žlázy pomocí TKI, na která se lze obrátit k poskytnutí komplexní péče o tyto nemocné.

Klíčová slova: radiojod, RAI-refrakterní karcinomy štítné žlázy, tyrozinkinázové inhibitory, multidisciplinární péče, inflekční bod.

News in the treatment of thyroid cancer – view of an endocrinologist

Thyroid cancer is a rare tumor, occurring in about 1 % of the population. DTC treatment requires a multidisciplinary approach involving close collaboration between the endocrinologist, surgeon, pathologist, nuclear medicine specialist, and oncologist. DTCs are treated with surgical, radioactive iodine (RAI) and levothyroxine suppressive hormone therapy. Most patients with DTC have a very good prognosis. However, if the DTC becomes refractory to radioiodine, then the prognosis is poor. In recent years, the knowledge of genetics has been significantly applied in targeted systemic treatment in clinical practice. We now have the opportunity to influence the course of the disease in RAI-refractory patients using tyrosine kinase inhibitors (TKIs): sorafenib and lenvatinib in DTC and cabozantinib and vandetanib MTC. The multidisciplinary team addresses the issue of early timing of initiation of TKI, assesses the rate of disease progression and whether the tumor has reached the point of inflection: the size of the lesion has doubled within 1 year, and systemic treatment should be started immediately. At present, we have in Czech Republic 6 centers for the treatment of locally advanced or metastatic thyroid carcinoma using TKI, which can be approached to provide comprehensive care for these patients.

Key words: radioiodine, RAI-refractory thyroid carcinomas, tyrosine kinase inhibitors, multidisciplinary care, inflection point.

Úvod

Karcinom štítné žlázy patří k vzácným nádorům, přestože v endokrinologii je nejčastější malignitou, vyskytuje se asi u 1 % populace. V posledních letech došlo k vysokému nárůstu nově diagnostikovaných diferencovaných karcinomů štítné žlázy (DTC), a to převážně málo pokročilých papilárních karcinomů štítné žlázy. Léčba

DTC vyžaduje multidisciplinární přístup zahrnující těsnou spolupráci endokrinologa, chirurga, patologa, specialisty pro nukleární medicínu a onkologa. V současné době máme možnost senzitivního měření hladin nádorových markerů (tyreoglobulinu a kalcitoninu), standardně dostupné je sonografické vyšetření a zobrazovací metody nukleární medicíny (zejména hybridní

zobrazení pomocí SPECT/CT a PET/CT), které umožňují přesnější detekci zhoubných ložisek.

Klasifikace nádorů a léčebné možnosti

Diferencované karcinomy štítné žlázy jsou papilární (PTC), folikulární (FTC) či karcinom z Hürthleho buněk a tvoří více než 90 % přípa-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Vlček, CSc., MHA, petr.vlcek@fnmotol.cz

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 182–186

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 25. 5. 2020

dů rakoviny štítné žlázy. Většina pacientů s DTC se léčí chirurgicky, radioaktivním jodem (RAI) a supresní hormonální léčbou levothyroxinem. Většina pacientů, kteří podstoupí tuto léčbu karcinomu štítné žlázy, mají velmi dobrou prognózu. U pacientů s lokalizovaným DTC je desetileté přežití 98 %. U pacientů s DTC se mohou rovněž vyvinout vzdálené metastázy v průběhu nemoci, ale ty mohou být přítomny již v době diagnózy (1–23 % nemocných). Nejčastěji metastazuje DTC do plic, kostí, mozku, vzácně do jater a kůže (1).

Zásadní význam pro rutinní monitorování pacientů s karcinomem štítné žlázy má sonografie ve vyhledávání krčních metastatických uzlin. Ultrazvukem lze prokázat metastatické uzliny milimetrových rozměrů, které jsou palpačně nehmátné (2).

Prognózu onemocnění ovlivňují i další faktory. Závisí na věku pacienta, na histologickém nález, lokalizaci a velikosti vzdáleného metastatického postižení, jakož i na tom, zda je vydatná či chybějící akumulace radiojodem. Nově byl prokázán vliv určitých genových mutací na prognózu. U mladších pacientů (< 55 let) s mikrokarcinomy (< 1 cm) i při nález metastatického postižení plic, bývá 10leté přežití 95 %, zatímco starší pacienti s nálezem mikroložiskových plicních metastáz nebo vícečetných kostních metastáz mají 10leté přežití kolem 14 %. Průběh metastatického DTC bývá u většiny pacientů obvykle pozvolný, avšak u některých jedinců je průběh onemocnění od samého počátku onemocnění rychlý a agresivní. U některých pacientů se vzdálenými metastázami, kde byl zpočátku průběh onemocnění klidný, může náhle dojít ke vzplanutí a progresivnímu růstu karcinomu (3).

Radiojod se využívá jako adjuvantní léčba u nově diagnostikovaných nemocných s DTC již téměř 70 let. Po chirurgem provedené totální tyreoidektomii je ablační terapií radiojodem eliminována zbytková tkáň štítné žlázy, a tím je umožněno sledovat pacienta pomocí tyreoglobulinu jako tumormarkeru (pacient po totální tyreoidektomii a eliminaci zbytků štítné žlázy má prakticky nulovou hladinu tyreoglobulinu). Terapie radiojodem cíleně na maligní tkáň DTC se podává u pacientů, u nichž je prokázána přítomnost patologické radiojod akumulující tkáně. Nejnovější doporučení ATA (Americká tyreoidální asociace) směřují k omezení podávání radiojodu u osob s nízkým rizikovým potenciálem

onemocnění, aby se zabránilo nestochastickým vedlejším účinkům, jako je např. sialadenitida. U vysoce rizikových pacientů má léčba radiojodem naopak klíčový význam pro přežití a pro omezení návratu onemocnění (4).

Podstatou léčebného ozáření štítné žlázy při výše uvedené ablaci reziduální tkáně štítné žlázy je odevzdat do akumulující tkáně optimální, maximální dávku při co nejmenším celotělovém ozáření. Tato absorbovaná dávka závisí na řadě faktorů: na velikosti štítné žlázy, na distribuci a akumulaci radiojodu ve štítné žláze, na efektivním poločasu a citlivosti parenchymu štítné žlázy na záření. Při všech těchto propočtech vycházíme z předpokladu homogenního ozáření folikulárních buněk a jejich dostatečné radiosenzitivitě. Ke stanovení akumulace a efektivního poločasu před terapeutickou aplikací se provádí akumulační test, který lze provádět již 24 hodin po per os aplikaci známě diagnostické aktivity 110 MBq ¹³¹I. Lokální distribuci ¹³¹I zjišťujeme scintigrafickým vyšetřením. K posouzení velikosti a hmotnosti zbytků štítné žlázy vycházíme dnes ze sonografického měření objemu pooperačních zbytků tyreoidální tkáně (5). U nádorů závisí radiosenzitivita na jejich histologické formě. U vysoce diferencovaných papilárních a folikulárních karcinomů je podstatně vyšší radiosenzitivita než u nádorů anaplastických, kde léčba RAI selhává (6).

Pokud se však stane nádor štítné žlázy vůči radiojodu přirozeně refrakterní, pak je prognóza velmi špatná. U nemocných s metastatickým DTC, kde je zachována akumulační schopnost radiojodu bývá 10leté přežití až 60 %, zatímco u neakumulujících ložisek přežití výrazně klesá.

Radiojod refrakterní karcinom štítné žlázy

RAI-refrakterní karcinomy štítné žlázy jsou poměrně vzácné s odhadovaným výskytem do čtyřech případů na milion obyvatel a u 5 % pacientů s aktivní rakovinou. Tato skupina nemocných má horší prognózu a desetileté přežití této skupiny nemocných se pohybuje mezi 40 až 42 %, medián přežívání je mezi 2,5 až 3,5 roky. Nádory nejčastěji metastazují do plic, méně do skeletu a u pětiny nemocných jsou přítomny simultánně jak plicní, tak kostní metastázy. Primárně metastatická choroba je diagnostikována asi u 50 % nemocných a během prvních 5 let od diagnózy nádory metastazují u více jak 80 % pacientů (7).

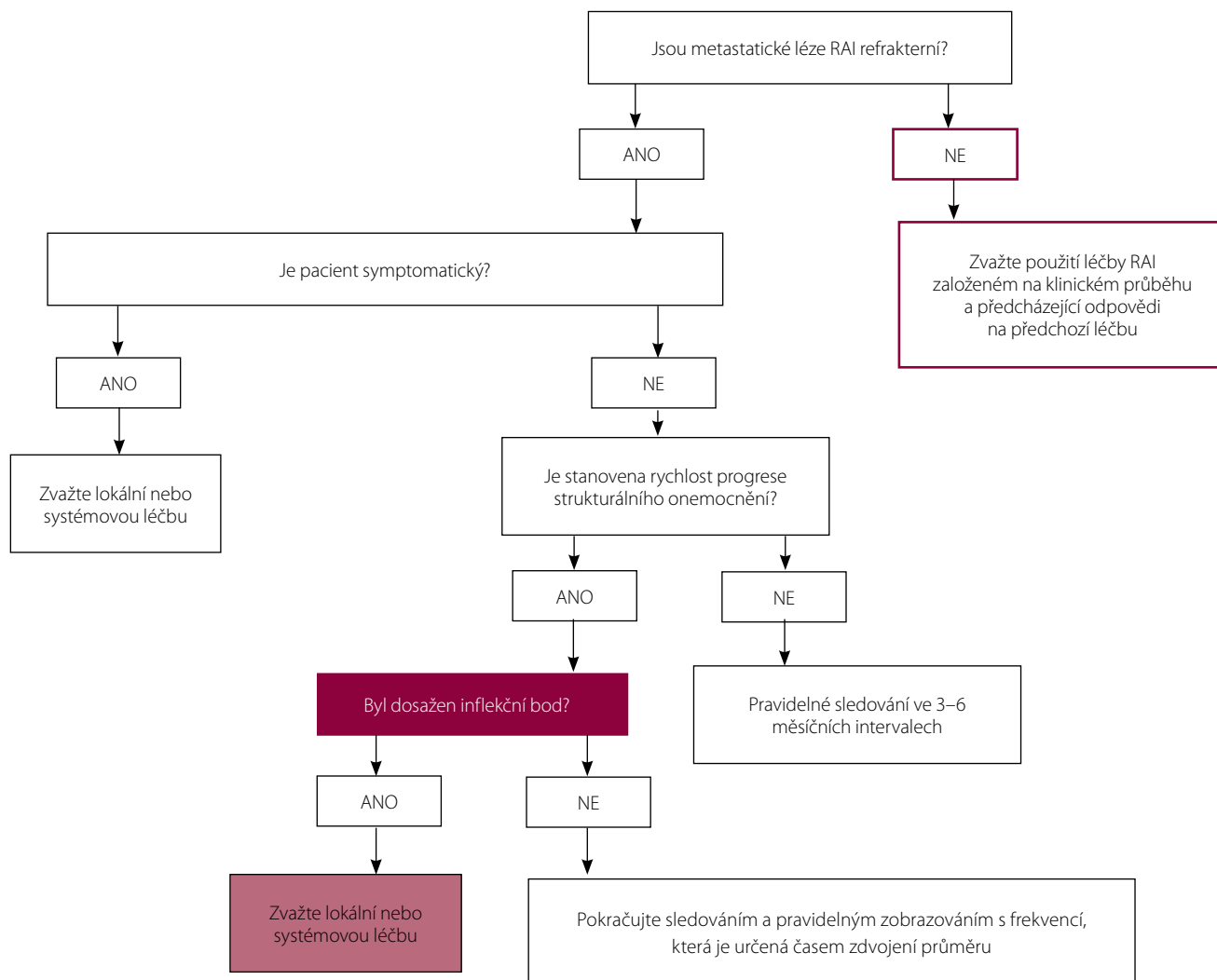
Dediferenciace DTC je doprovázena ztrátou schopnosti natrium-jodidového symportéru (NIS) aktivně vychytávat jod z krve. Špatně diferencovaná nádorová ložiska se ztrátou schopnosti vychytávat radiojod vykazují paralelní vývoj pozitivitu ve vychytávání ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG) při PET/CT vyšetření. Radiojodová refrakterita se vyskytuje častěji u starších pacientů a s velkou nádorovou masou, rovněž u špatně diferencovaných subtypů nádoru, např. z Hürthleových buněk či tzv. tall cells tumorů (8).

V současné době se za radiojod refrakterní onemocnění považují pacienti s nádory bez vychytávání jodu v minimálně jedné měřitelné lézi nebo u kterých dochází k progresi choroby do 12 měsíců od poslední terapeutické aplikace radiojodu nebo v průběhu své nemoci obdrželi více jak 22,2 GBq kumulativní dávky radiojodu bez výraznějšího léčebného efektu. Některé autority doporučují, že do této klasifikace by měli být zahrnuti i pacienti, kteří mají neresekovatelný primární nádor DTC. V těchto případech, pokud není indikace zcela jednoznačná, může být možným ukazatelem progresu doba zdvojnásobení hladiny tyreoglobulinu či růstová progresie ložisek při radiologickém zobrazení na výpočetní tomografii či magnetické rezonanci (9). Významným nástrojem k hodnocení vývoje radiojod-refrakterních lézí DTC je ¹⁸F-FDG PET/CT.

Zvláštní místo mezi karcinomy štítné žlázy zaujímá medulární karcinom štítné žlázy (MTC). Je to z toho důvodu, že MTC nemá svůj původ v tyreoidálních buňkách, ale jde o vzácný nádor vycházející z parafolikulárních buněk, označovaných podle hormonální produkce proteohormonu kalcitoninu také jako C-buňky. Mají původ v neuroektodermu, odkud v embryonálním období putují do tkáně štítné žlázy.

MTC tvoří kolem 5 % všech tyreoidálních malignit a vyskytuje se v každém věku s maximem ve 4.–6. deceniu života. MTC probíhá buď jako onemocnění sporadické (70–75 %), nebo familiární (25–30 %). Familiární MTC (FMTC) se dědí jakožto autozomálně dominantní a v současné době jsou již známa i místa, kde se nachází příslušná mutace v řetězci DNA. Familiární MTC může probíhat jako izolované postižení více členů rodiny tímto karcinomem nebo může být součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplázie (MEN) typu 2 A či 2 B.

Obr. 1. Diagnostický algoritmus v péči o RAI-refrakterní nemocné s DTC



MEN 2 zahrnuje tyto klinické varianty:

- MEN 2 A: s predispozicí k medulárnímu karcinomu štítné žlázy, primární hyperparatyreóze a feochromocytomu (nejčastější varianta – 95 % případů MEN 2),
- MEN 2 B: kromě přítomnosti MTC a feochromocytomu je typickým nálezem výskyt mnohočetných slizničních neurinomů a marfanoidní habitus.

Familiární formy jsou charakterizovány zárodečnou bodovou mutací RET protoonkogenu na 10. chromozomu.

Základní zobrazovací metodou pro diagnostiku MTC je sonografické vyšetření krku, případně doplněné punkcí tenkou jehlou a cytologickým vyšetřením vzorku. Užitečné je i laboratorní vyšetření kalcitoninu, karcinoembryonálního antigenu (CEA) a chromograninu A, kde zvýšené hladiny potvrzují podezření na MTC. Ostatní konvenční zobrazovací metody mají význam u pokročilých případů onemocnění, zejména

se vzdálenými metastázami (počítačová tomografie hrudníku a břicha, scintigrafie skeletu). V případě podezření na mozkové metastázy MTC využíváme vyšetření magnetickou rezonancí (10).

U generalizovaného MTC, kde chirurgická léčba již není možná, je nezbytné provedení scintigrafie pomocí ¹²³I-MIBG [metajodobenzylguanidin]. Výhodou toho vyšetření je to, že při potvrzení vychytávání radiofarmaka do metastatických ložisek, lze podat terapeutický ¹³¹I-MIBG, který díky beta složce záření radiojodu ¹³¹I umožní léčebně ozářit tato akumulující ložiska nádoru. U pacientů s vysokou hladinou kalcitoninu, při negativních předchozích vyšetřeních, je nutné doplnit o zatím u nás hůře dostupnou metodu PET/CT s využitím ¹⁸F-DOPA (F-dihydroxyfenylalaninu), která má vysokou afinitu k neuroendokrinním tumorům (11).

Úspěšnost léčby nemocných s MTC je velmi závislá na radikálním chirurgickém výkonu. Je prokázáno, že nedostatečný, neradikální zákrok

zásadním způsobem ovlivňuje další prognózu onemocnění. Proto se vždy snažíme o co nejradikálnější totální tyreoidektomii (TTE). Při současném postižení regionálních spádových krčních lymfatických uzlin je TTE rozšířena o modifikovanou blokovou krční disekci.

U generalizovaného nádorového onemocnění MTC s negativní scintigrafií ¹²³I-MIBG je dnes již indikována přímo cílená systémová léčba a od dříve rutinně prováděné chemoterapie, pro její nízkou léčebnou odpověď, se upouští (10).

Léčba RAI-refrakterního DTC a MTC

V posledních letech se v klinické praxi začaly výrazně uplatňovat poznatky z genetiky v cílené systémové terapii, a to ovlivnit nepříznivý průběh nemoci u radiojod-refrakterních pacientů pomocí inhibitorů tyrosinkináz (TKI). Tato cílená systémová léčba dává totiž možnost selektivního zacílení terapeutických genů do nádorových buněk aplikací tkáňově specifických promotorů,

čímž dochází ke snížení mimonádorové toxicity. Jde o skupinu léčiv, jež ovlivňují kinázovou aktivitu vazbou na ATP kapsu kinázy v soutěži s buněčným adenosintrifosfátem (ATP) a tím brání autofosforylaci receptoru, blokuji kinázovou aktivitu a signální transdukcii (12).

V současné době mají onkologové v léčbě radiojod-refrakterních již několik registrovaných léčiv: v případě DTC je k dispozici *sorafenib* a *lenvatinib* a u MTC se používá *kabozantinib* a *vandetanib*. Terapeutický limit pro terapii TKI je díky toxicitám poměrně častý. Většina nežádoucích účinků je společná i pro jiné TKI, jako je průjem, únava, anorexie, kožní reakce rukou a nohou a hypertenze. Většina nežádoucích účinků je mírných až středně závažných. Se závažnými nebo život ohrožujícími toxicitami se setkáváme u méně než 10 % případů. Častější jsou těžké kožní reakce na nohách a rukou (20,3 % pacientů léčených sorafenibem) a závažné hypertenze (41,8 % pacientů léčených lenvatinibem).

Metastatická ložiska karcinomu štítné žlázy mohou mít dlouhou dobu asymptomatického průběhu. V lokální léčbě solitárních metastatických ložisek, které nevychytávají radiojod, lze použít exstirpace ložisek, externí radiační terapii či radiofrekvenční ablaci. Avšak tam, kde není chirurgické odstranění metastáz realizovatelné, je nezbytné udržovat nemocné na supresních dávkách hormonů štítné žlázy, při nízkých hladinách TSH až téměř v nedetekovatelné koncentraci (TSH pod 0,1 mIU/l).

Klíčovým bodem v léčbě pacientů s DTC je správné stanovení radiojodové refraktivity nemoci. Toto rozhodnutí je pro další osud nemocného zásadní. Provádí ho specialista pro nukleární medicínu, který musí prokázat, že jeho léčebné možnosti byly vyčerpány. Na scintigrafickém vyšetření chybí jakákoliv akumulace v ložiskách, které jsou vidět při CT vyšetření či jiné zobrazovací metodě (10).

Po stanovení RAI-refraktivity přebírá další úlohu již přímo multidisciplinární tým (MDT). Jde o tým specialistů z oblasti endokrinologie a onkologie, kteří se systematicky věnují této skupině nemocných. Cílem tohoto MDT je rozhodnout, zda pacienta lze jen dále sledovat a vyčkávat nebo indikovat již systémovou léčbu. Důvodem je nepromeškat ideální čas k systémové nebo jiné vhodné léčbě a umožnit tak pacientovi dosáhnout maximálního přežití bez progresu a celkového přežití (13) (obrázek 1).

MDT řeší otázku, zda metastatická RAI-refrakterní ložiska jsou stacionární či v progresi, zda je pacient asymptomatický nebo rizikový z pohledu vývoje symptomů kvůli lokalizaci onemocnění. Je nezbytné pravidelně posuzovat rychlost progresu onemocnění a velikost nádorového referenčního ložiska a zda již nádor dosáhl v průběhu svého růstu velikosti nad 1 cm v největším svém průměru. Pokud nádor dosáhne svého inflexního bodu: dojde-li ke zdvojnásobení velikosti měřeného ložiska v průběhu za 4 roky, pak je třeba okamžitě zahájit systémovou léčbu. U medulárního karcinomu s radiologicky měřitelnou progredující lézí se systémovou léčbou neváháme. Zahájení systémové terapie pouze na základě progresu laboratorních nálezů, zvýšeného kalcitoninu u medulárního karcinomu či tyreoglobulinu u diferencovaných karcinomů, není doporučováno. Výjimku představují velké nádorové masy a lokalizace nádoru, kdy při následné progresi může dojít ke komplikacím (např. trachea, mícha, mozek). Před zahájením systémové léčby u DTC i MTC je tedy nutné přihlídnout k velikosti léze a progresi v čase. Pokud se jedná pouze o jedno velké ložisko, je na zvážení i lokální terapie, jako je cílené ozáření či radiofrekvenční ablace či chirurgické řešení. Systémovou terapii bychom měli zvažovat u lézí velikosti 1–2 cm s progresí o více jak 30 % během 12 měsíců a při vzniku nových lézí. Léze menší než 1 cm bez progresu či s pomalou progresí lze pouze sledovat. Standardizované zobrazování (CT či MRI) se opakuje každých 6 měsíců s využitím hodnotících kritérií RECIST 1.1 (9, 10).

Pacienti, kteří byli zahrnuti do hlavních klinických studií s TKI, měli v předcházejícím období za posledních 12 až 14 měsíců radiologicky měřitelnou progresi onemocnění. Ačkoliv tato kritéria jsou užitečná pro výběr pacientů vhodných pro systémovou léčbu TKI v rutinní praxi pravděpodobně sama nestačí k určení, zda je jednotlivý pacient vhodným kandidátem na léčbu. Klinik musí u těchto pacientů stratifikovat rizika. Důkazy při určování toho, kdo by měl dostávat systémovou terapii TKI, kteří by měli být předáni k lokální excizi a kteří by měli být pečlivě sledováni s pozorným čekáním, se stále vyvíjejí.

Významným faktorem při rozhodování o terapii je rovněž celkový zdravotní stav nemocného, jeho komorbidita. Je třeba též pečlivě edukace nemocného stran nežádoucích účinků terapie. O smysluplnosti systémové léčby může přesvědčit nemocného i průkaz dynamiky klesajících hladin tyreoglobulinu či kalcitoninu.

TKI mají řadu nežádoucích účinků. Je proto nezbytné provádět časté klinické kontroly, zejména během prvních měsíců léčby pro zjištění a zvládnutí časných vedlejších účinků. Pacienti by měli být důkladně poučeni, aby co nejdříve informovali lékaře o jakýchkoliv nežádoucích účincích, aby bylo možné zahájit odpovídající podpůrnou léčbu. Pacienti jsou proto léčeni a sledováni onkology, kteří mají velké zkušenosti v řešení těchto nežádoucích situací.

V případě progresu nemoci je léčba TKI obvykle onkology ukončena, je zde však riziko další růstové progresu nádorových ložisek. Je

Obř. 2. Přehled onkologických pracovišť v České republice pro léčbu pomocí TKI nemocných s DTC a MTC

Praha

MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
katerina.kopeckova@fnmotol.cz / 606 461 717

Brno

MUDr. Andrea Jurečková

Klinika komplexní onkologické péče MOU
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

MUDr. Dagmar Brancíková, Ph.D.

Interní hematologická onkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 601 10 Brno
brancikova.dagmar@fnbrno.cz / 532 232 384
(u DTC pouze pojištěnci OZP, ČPZP, VoZP, ZP MV, ZPŠ)

Hradec Králové

prim. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Nový Hradec Králové
milan.vosmik@fnhk.cz / 495 833 175

Olomouc

MUDr. Hana Švébišová, Ph.D.

Onkologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
hana.svebisova@fnol.cz / 588 444 295

Plzeň

MUDr. Hana Korunková

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
korunkova@fnplzen.cz / 377 105 511, 377 105 551

České Budějovice

prim. MUDr. Václav Janovský

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice
onkologie@nemcb.cz / 387 875 001
(pouze pacienti s DTC)



proto nezbytný individuální přístup ke každému pacientovi při rozhodování o ukončení léčby.

Závěr

Současné možnosti ovlivnění RAI-refrakterních karcinomů štítné žlázy pomocí TKI nám otevírají novou etapu léčby a péče o tyto pacienty. Na tomto místě je třeba znovu zdůraznit,

že zásadní roli sehrává MDT skládající se z endokrinologů, specialistů pro nukleární medicínu, radiologů a onkologů, kteří společnými silami jsou schopni nabídnout našim pacientům naději na delší celkové přežití a přežití bez progresu nemoci.

V současné době ponechávat pacienta s radiojod refrakterním karcinomem štítné žlázy pouze u ambulantního endokrinologa, bez další konzultace s příslušným specializovaným cent-

rem, lze považovat za zcela nevhodný postup. Nemocnému jde o čas a vyčkávaní až do objevení se symptomů mu výrazně snižuje dobu na přežití.

V současné době máme v ČR 6 center pro léčbu lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu štítné žlázy pomocí TKI, na která se lze obrátit k poskytnutí komplexní péče o tyto nemocné (obrázek 2).

LITERATURA

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19: 1167–1214.
2. Vlček P. Rakovina štítné žlázy-současné diagnostické a léčebné možnosti. Přehled nejen pro laickou veřejnost. Praha: nakl. Mladá fronta, 2012: s. 56.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
4. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013; 23: 273–279.
5. Jin Y, Ruan M, Cheng L, Fu H et al. Radioiodine Uptake and Thyroglobulin-Guided Radioiodine Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Prospective, Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Thyroid*. 2019 Jan; 29(1): 101–110.
6. Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015; 4: 44–51.
7. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocr Metab*. 2006; 91: 2892–2899.
8. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1468–1472.
9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). Paper presented at: ASCO; 02/06/2014, 2014.
10. Kopečková K et al. Nádory štítné žlázy. Praha: Mladá fronta, 2019: 144 s.
11. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jan; 47(1): 61–77.
12. Tuttle RM, et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017; 31(3): 295–305.
13. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88: 529–537.