

Mini-invazivní ablační techniky u tyreoidálních uzlů

Autoři: Tereza Grimmichová, Jan Jiskra

Schváleno dne 6. 2. 2024 členy Pracovní skupiny pro mini-invazivní techniky
v terapii tyreoidálních uzlů (bez titulů podle abecedy):

Astl Jaromír, Grimmichová Tereza, Jiskra Jan, Kaván Jan, Smutný Svatopluk.

Schváleno členy výboru České endokrinologické společnosti ČLS JEP dne 26. 3. 2024.

Mini-invazivní ablační techniky (MIT) uzlů štítné žlázy se stávají alternativou k tradičnímu operačnímu řešení pro určité skupiny pacientů. Cílem ablace benigních uzlů štítné žlázy je redukce objemu a zlepšení mechanických příznaků včetně kosmetického efektu (Sinclair et al. 2023). Principem ablačních technik je vyvolání koagulační nekrózy v tkáni buď chemicky (podáním ethanolu), termicky zvýšením teploty buněk na 50-100 °C [radiofrekvenční, mikrovlnná, laserová ablace (Neodymium-YEG)] nebo kombinací tepelného a mechanického poškození (HIFU - fokusovaný ultrazvuk vysoké intenzity) (Che et al. 2015, Baek et al. 2011, Simon et al. 2005, Haar a Coussios 2007). Přehled MIT a jejich indikací a kontraindikací je v tabulce 1.

Z termických ablací (TA) je nejdéle využívaná radiofrekvenční ablace (RFA), což je střídavý proud o vysoké frekvenci (200-1200 kHz) a výkonu 5-80 W. Používají se monopolární nebo bipolární elektrody velikosti 18-19 G o délce 7-10 cm s vnitřně chlazenou jehlou (0,5 % NaCl o teplotě blízko 0 °C) k udržení optimální teploty s aktivním hrotem 3-15 mm. Elektroda se volí dle velikosti a uložení uzlů. Monopolární elektroda musí být uzemněna. Relativní kontraindikací RFA je přítomnost kardiostimulátoru, kochleárního implantátu a jiných kovových materiálů. V těchto případech lze použít bipolární elektrodu nebo zvolit jinou techniku (Che et al. 2015, Baek et al. 2011). Další metodou je mikrovlnná ablace (MWA), jejíž podstatou je elektromagnetická vlna o frekvenci 900-2500 MHz. Technickou výhodou mikrovlnné ablace je možnost dosáhnout vyšší teploty v uzlu, čím může být ablační zóna více homogenní při celkově kratší délce samotného výkonu. Techniky termální ablace u uzlů štítné žlázy používají tzv. moving-shot technique, kdy se mění poloha antény dle uložení a velikosti uzlu, u MWA navíc dochází k postupným výbojům trvajícím 5-10 sekund z důvodu bezpečnosti samotného výkonu (Simon et al. 2005, Sinclair et al. 2023).

Další techniky TA (laserová ablace a HIFU) jsou využívány méně. Doporučený postup u benigních eufunkčních tyreoidálních uzlů je na obrázku 1.

Tabulka 1. Přehled a rámcové indikace a kontraindikace mini-invazivních ablačních technik u tyreoidálních uzlů dle doporučení ETA a ATA

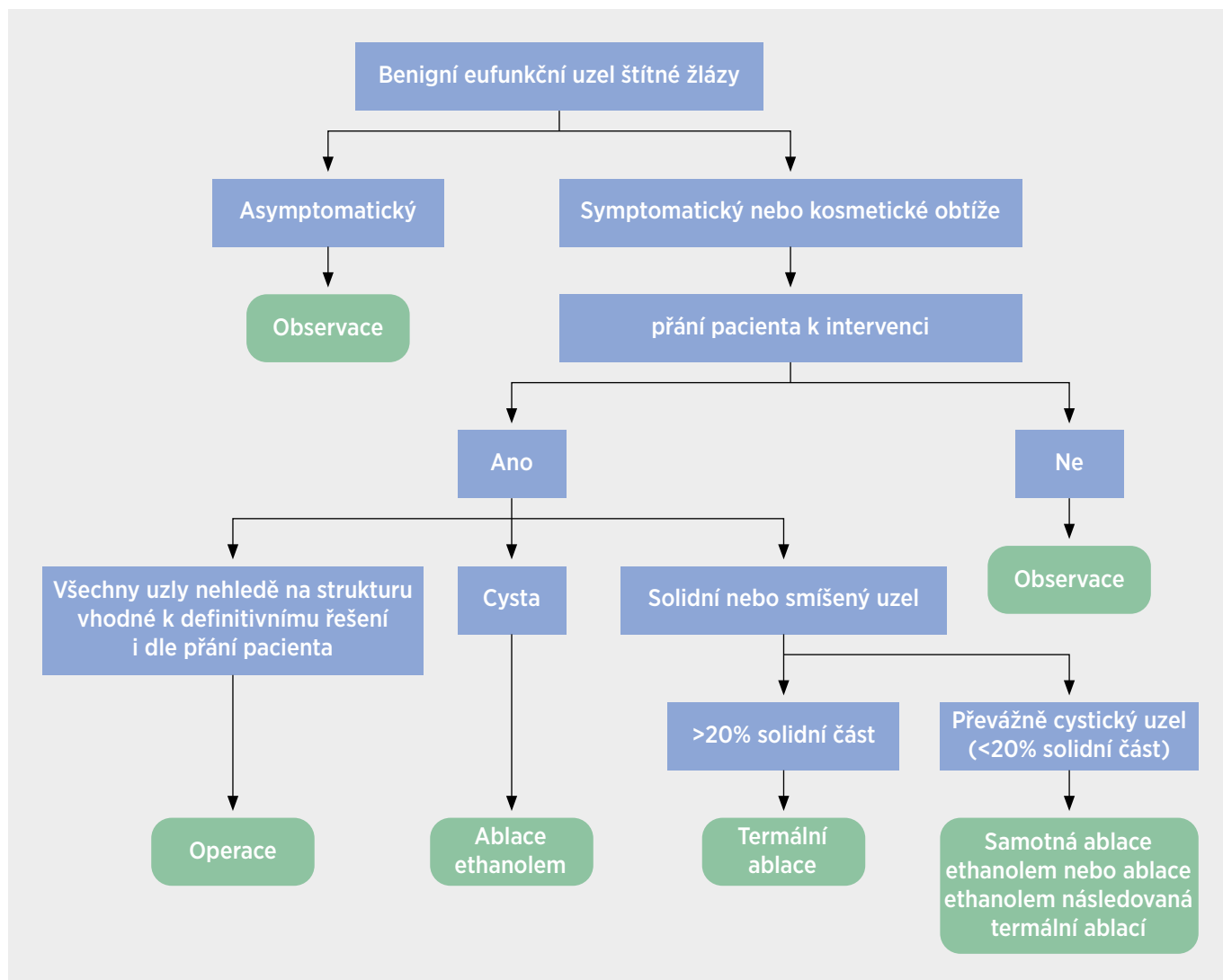
Druh techniky	Indikace	Kontraindikace
<u>Ablace 95-99 % ethanolem (EA)</u>	Symptomatické cystoidy a dominantně cystické smíšené uzly benigního charakteru dle UZ a cytologie (Bethesda II nebo I)	<p>Absolutní kontraindikace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FNAC Bethesda III nebo IV bez ohledu na výsledek molekulárního vyšetření (prospektivní studie nejsou v tuto chvíli ukončené) • FNAC V nebo VI při velikosti >1,0 cm (>1,5 cm dle ATA), nebo při podezření na extratyreoidální invazi (přímo či patologické LU), nebo při pozitivním výsledku molekulárního vyšetření, nebo při výsledku FNAC svědčícím pro jiný než diferencovaný tyreoidální karcinom • pozitivní výsledek kalcitoninu v krvi • léčba oblasti, kterou není možné vizualizovat sonograficky <p>Relativní kontraindikace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzly ≤1,0 cm (≤1,5 cm dle ATA) s UZ a výsledkem FNAC Bethesda V nebo VI, které svědčí pro papilární karcinom u mladších pacientů, kde nejsou obavy z chirurgického výkonu • UZ nebo klinické podezření z malignity (netýká se uzlů pod indikací č. 2) • mnohočetné uzly • komprese trachey či pozitivní Pembertonovo znamení u velké strumy (riziko peri/postprocedurálního edému či hematomu a zhoršení průchodnosti dýchacích cest) • substernální propagace • známá kontralaterální paréza hlasivky • těhotenství (Ize zvážit bipolární RFA nebo MWA) • pacemaker (kardiostimulátor, Ize zvážit bipolární RFA nebo MWA) • koagulopatie či nemožnost přerušit antiagregační či antikoagulační léčbu
<p><u>Termické ablace (TA):</u></p> <p>Radiofrekvenční (RFA)</p> <p>Mikrovlnná (MWA)</p> <p>Laserová (LA)</p> <p>Fokusovaný ultrazvuk vysoké intenzity (HIFU)</p>	<p><u>1) Hlavní indikace:</u></p> <p>Symptomatické solidní uzly či dominantně solidní smíšené uzly benigního charakteru dle cytologie a UZ</p> <p><u>2) Vedlejší individuálně zvažovaná indikace:</u></p> <p>Uzly ≤1,0 cm (≤1,5 cm dle ATA) s UZ a výsledkem FNAC Bethesda V nebo VI, které svědčí pro papilární karcinom, jako alternativa postupu „active surveillance“ u pacientů, kde rizika operačního výkonu převyšují benefity (pokud je dostupné molekulárně genetické vyšetření z FNAC, je vhodné vyloučit pacienty s pozitivním nálezem agresivních mutací (např. TERT, TP53, AKT1, PIK3CA, PTEN, RET fúzní geny apod.)</p>	

Podmínky, které musí být splněny pro všechny mini-invazivní techniky:

- mechanické či kosmetické potíže nebo autonomní uzel se subklinickou/manifestní hypertyreózu při selhání/nedostupnosti terapie 131I (netýká se uzlů pod indikací č. 2)
- dle UZ nízké až středně rizikový uzel dle TIRADS (kategorie ≤4)
- pro EA: alespoň 1 výsledek FNAC Bethesda II nebo I u cystoidů a alespoň 1-2 benigní výsledky FNAC (Bethesda kategorie II) u solidně cystických uzlů
- pro TA: alespoň 1-2 benigní FNAC (Bethesda kategorie II) dle UZ charakteru
- nepřítomnost známého rizikového faktoru tyreoidální malignity
- pacient je podrobně informován o technice, rizicích a předpokládaných výsledcích výkonu a alternativních možnostech léčby

FNAC: aspirační cytologie tenkou jehlou, UZ: ultrazvuk, ETA: European Thyroid Association, ATA: American Thyroid Association, TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

Obrázek 1. Doporučený postup u benigních eufunkčních tyreoidálních uzlů
(upraveno podle Sinclair et al. 2023)



Ablace ethanolem

Pro cystické uzly a převážně cystické uzly (solidní tkáň tvoří < 20 %) je při opakovaném plnění cysty vedoucí k mechanickým či kosmetickým potížím doporučena ablace 95-99 % ethanolem (EA). Výkon má různé modifikace, v případě potřeby jej lze provádět v lokální anestezii, vlastní výkon však není bolestivější než běžná aspirační biopsie (cytologie) tenkou jehlou (FNAC). Po iniciální evakuaci tekutiny lze v cystoidu ponechat jehlu pro následnou aplikaci ethanolu, nebo je možné provést opakovaný vpich stejným punkčním kanálem. Při odsávání je vhodné ponechat určité množství tekutiny v cystoidu, aby nedošlo k nechtěnému propíchnutí pouzdra a následně byl ethanol s jistotou aplikován do cystoidu. Před podáním ethanolu se může při nejisté poloze jehly aplikovat a vzápětí reaspirovat malé množství (cca 0,5-1 ml) fyziologického roztoku. Většinou se aplikuje objem ethanolu odpovídající cca 20-50 % celkového objemu odsáté tekutiny z cysty. Po 10-45 minutách je možné ethanol odsát nebo jej lze ponechat (Orloff et al. 2022, Papini et al. 2020). Podle našich zkušeností

dochází při odstátí k větší redukci objemu cystoidů a je menší riziko úniku ethanolu do okolí. Hlavním rizikem výkonu je aplikace ethanolu mimo cystoid nebo jeho únik do okolí, vzácně difuze do okolních tkání a struktur. To je bolestivé a může to vést k poškození kritických struktur. Pokud pacient při výkonu začne udávat bolest nebo pálení může se jednat o únik ethanolu mimo cystoid a je nutné aplikaci přerušit a popřípadě ethanol reaspirovat. V souboru 200 pacientů s cystoidy či převážně cystickými uzly léčených ablací ethanolem ve Fakultní nemocnici Olomouc a 39 pacientů léčených ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze se u dvou pacientů (1 %) vyskytla přechodná dysfonie, která se upravila během 2 týdnů. Kromě přechodné mírné bolestivosti (u 29 %) se jiné závažné komplikace z poškození okolních struktur neobjevily (Halenka et al. 2013, Halenka et al. 2023). U smíšených uzlů (cystická a solidní část) je možné kombinovat podání ethanolu s technikami TA (Sinclair et al. 2023). U cystoidů či smíšených dominantně cystických uzlů je častý nediagnostický výsledek cytologie (Bethesda I), což není kontraindikace výkonu, pokud má léze benigní charakter dle UZ. U velkých cystoidů s viskózním obsahem je někdy k odsátí nutné použít silnější jehly, nebo lze před aplikací ethanolu aplikovat fyziologický roztok s jehož pomocí se může podařit viskózní obsah odsát.

Termické ablace

Termická ablace (TA) může být 1. volbou u symptomatických, solidních, eufunkčních a benigních uzlů štítné žlázy. Většinou se jedná o uzly velikosti >2-3 cm, ale záleží na poloze uzlu. Uzly větší než 20-30 ml nedosahují takové redukce objemu, někdy je nutné výkon opakovat. U uzlů UZ kategorie TIRADS 3 a 4 jsou podmínkou pro TA nejméně dva benigní výsledky FNAC, u uzlů kategorie TIRADS 2 nebo se jedná o horký uzel, stačí jeden benigní výsledek cytologie (Sinclair et al. 2023, Papini et al. 2022).

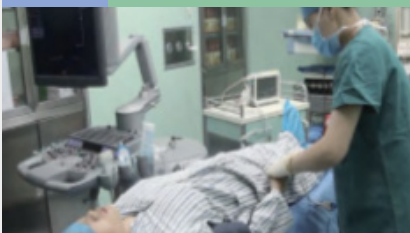
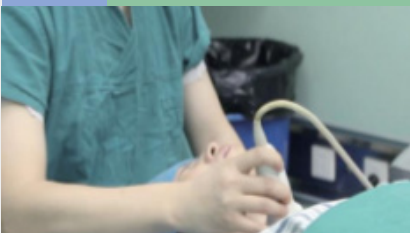
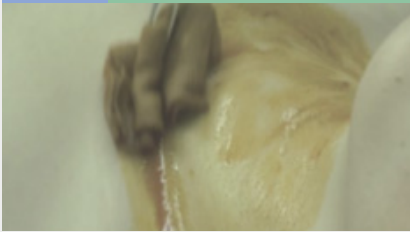
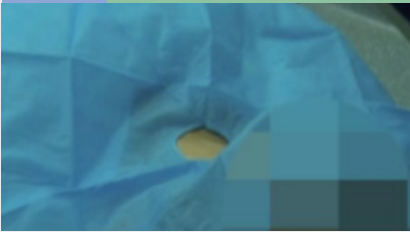
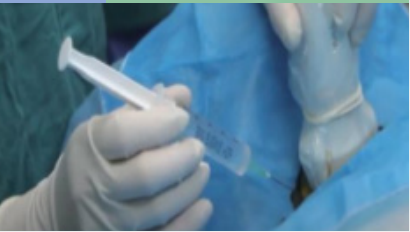
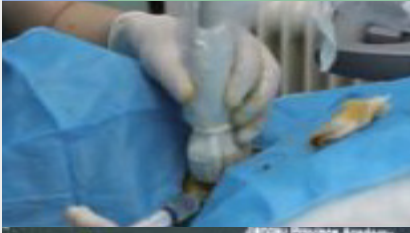

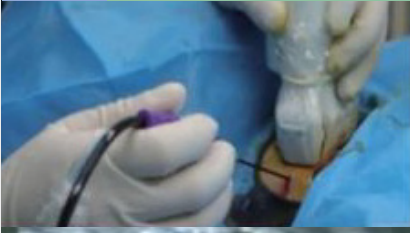


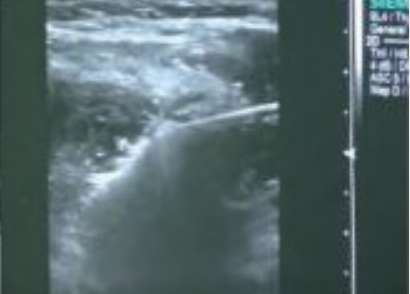
TA je možnou alternativou pro dominantní uzel v terénu eufunkční polynodózní strumy, když nelze operovat z důvodu odmítnutí operačního výkonu či příliš vysokého operačního rizika. Dále může být TA 2. - 3. volbou (po operačním řešení nebo terapii I¹³¹I) pro horké uzly štítné žlázy způsobující subklinickou či manifestní hypertyreózu, optimálně do velikosti uzlů <10-12 ml. K dosažení eufunkce je nutné zmenšení objemu minimálně o 80 %. U horkých uzlů se po výkonu může přechodně prohloubit hypertyreóza, ke spontánnímu zklidnění dochází za 2-4 týdny po výkonu. Symptomaticky lze podávat betablokátory, jen vzácně jsou nutná tyreostatika (jedná se o destrukční typ hypertyreózy). Pokud pacient již tyreostatika užívá, tak se léčba nepřerušuje a laboratorní kontrola funkce štítné žlázy má proběhnout do měsíce po výkonu (Sinclair et al. 2023; Orloff et al. 2022).

TA lze také zvážit u malých uzlů ≤1,0 cm (≤1,5 cm dle ATA) s UZ obrazem a výsledkem FNAC, které svědčí pro nízko-rizikový papilární karcinom (Bethesda V nebo VI) bez extrathyroidální propagace, jako alternativa postupu „active surveillance“ u pacientů, kde rizika operačního výkonu převyšují benefity. Pokud je dostupné molekulárně genetické vyšetření z FNAC, je vhodné vyloučit pacienty s pozitivním nálezem agresivních mutací (např. TERT, TP53, AKT1, PIK3CA, PTEN, RET fúzní geny apod.) (Bulanova et al. 2023). Další indikací je být dodatečná léčba u diferencovaných tyreoidálních karcinomů při radiorefrakterním postižení lymfatických krčních uzlin při nemožnosti/odmítnutí chirurgického výkonu (Orloff et al. 2022, Mauri et al. 2021, Yan et al. 2020). Vždy je nutné zvážit individuální případ a konsensuálně a s rozvahou zvolit nejvhodnější léčebnou modalitu.

Příprava pacienta a vlastní výkon

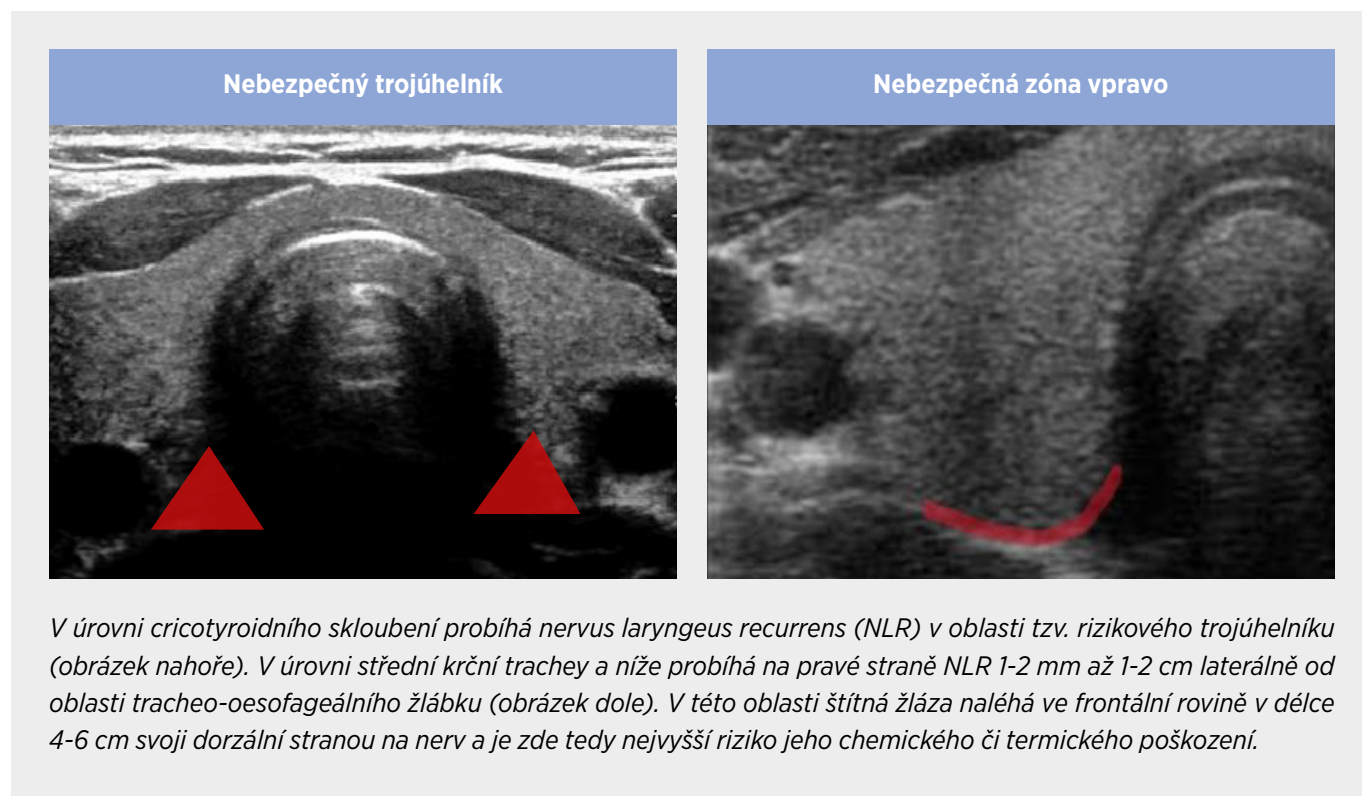
Po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika daného pacienta je nutné před TA přerušit event. antikoagulační a antiagregační terapii dle platných doporučení pro výkony s nízkým rizikem krvácení. Léčbu je možné v případě nekomplikovaného průběhu obnovit den po výkonu. V den výkonu pacient přichází nalačno, je možné užít pro zklidnění malou dávku anxiolytik p.o. Pacient je uložen do supinační polohy se zakloněnou hlavou, během výkonu je monitorována saturace kyslíkem a podle potřeby krevní tlak a pulz. Výkon probíhá za sterility kautel a v lokální anestezii, která je dostatečná a optimální pro monitoraci stavu pacienta (pacient komunikuje s personálem a může hlásit event. vzniklé bolesti, chrapot nebo jiné obtíže) (Obrázek 2).

Obrázek 2. Jednotlivé kroky termické ablace uzlů štítné žlázy
(převzato se souhlasem ECO medical company)

Krok 1 Poloha na zádech se zakloněnou hlavou		Krok 2 Příprava před výkonem	 <ul style="list-style-type: none">• Sonografická kontrola uzlu štítné žlázy• Zvolení přístupu k uzlu štítné žlázy• Nastavení parametrů ablace		
Krok 3 Dezinfekce kůže		Krok 4 Příprava operačního pole		Krok 5 Lokální anestezie	
Krok 6 Hydrodisekce	 	Krok 7 Termická ablace pod sonografickou kontrolou	 	Krok 8 Hyperechogenní ložiska po termické ablaci	 

Při vlastním výkonu se většinou volí transisthmický přístup, který je bezpečnější stran event. poranění okolních struktur, zejména zvratného nervu, který probíhá mezi štítnou žlázou a tracheou (obrázek 3). Při těsném kontaktu ablované oblasti s kritickými strukturami jako je nervově-cévní svazek, jícen, trachea, n. vagus a krční sympatická ganglia se provádí hydrodisekce. Roztok 5 % glukózy se aplikuje mezi štítnou žlázu a danou strukturu k její ochraně. Kromě toho lze za určitých okolností provést během výkonu i ablaci přírodní tepny uzlu, čímž je možné docílit větší a stálější redukce objemu.

Obrázek 3. Průběh nervus laryngeus recurrens, nebezpečné zóny označeny červenými trojúhelníky (obrázek vlevo) a červenou zónou (obrázek vpravo) (upraveno podle Sinclair et al. 2023).



Po výkonu se pacient sleduje minimálně po dobu 30 minut, v případě potřeby déle. Následujících 24 hodin se má vyvarovat ponoření oblasti krku do vody a na 2-3 dny omezit fyzickou aktivitu. Po odeznění efektu lokální anestezie může být oblast krku bolestivá, oteklá, což může přetrvávat až týden po výkonu. Doporučuje se oblast krku chladit a používat běžná analgetika. Při závažnějším průběhu, teplotách, bolesti, zhoršení příznaků, otoku se mohou krátkodobě použít i kortikoidy (Sinclair et al. 2023, Orloff et al. 2022).

Výsledky termických ablací

Nejvíce dat a metaanalýz je k dispozici pro RFA, nicméně výsledky pro MWA jsou obdobné. Průměrně lze očekávat redukci objemu benigních uzlů štítné žlázy o cca 60-65 % za prvních 6 měsíců a až o 90 % za 36 měsíců. Nicméně efekt závisí na velikosti uzlu a lepších výsledků je dosaženo při ablacích menších uzlů (Papini et al. 2020, Sinclair et al. 2023). Sonografické kontroly po výkonu probíhají za 1-3 měsíce, 6 měsíců a dále 1x ročně. Studie s dlouhodobým sledováním pacientů (maximálně 10 let) ukazují přetrvávající redukci objemu uzlů štítné žlázy u 59-91,9 % uzlů. Úspěch ablačních technik závisí na zkušenosti operátora a na radikalitě výkonu. K opětovnému růstu může docházet u 5-40 % uzlů, obvykle s odstupem 3-5 let, a to častěji u uzlů lokalizovaných v oblastech blízkých kritickým strukturám, což lze částečně eliminovat využitím hydrodisekce. Kromě horkých uzlů není po výkonu nutné pravidelně sledovat funkci štítné žlázy, hypotyreóza se rozvine velmi vzácně a spíše se jedná o progresi autoimunitní tyreoiditidy (Sinclair et al. 2023).

Rizika termických ablací

Komplikace ablačních výkonů se udávají v rozmezí 0-38 %, pokud jsou zahrnuty veškeré komplikace včetně bolesti při/po výkonu. Pokud se vyjme bolest, tak se komplikace udávají od 0 do 11,7 %. Závažné komplikace, jako je poranění zvrtného nervu (NLR), definované jako přechodné či trvalé změny hlasu, se vyskytly u 1,44 % výkonů. Místa nebezpečná stran možného poranění NLR jsou na obrázku 3. Vzácně může dojít i k poranění dalších kritických struktur jako je nervově-cévní svazek, jícen, trachea, n. vagus a krční sympatická ganglia. Při podezření na poranění těchto struktur se doporučuje aplikovat do oblasti vychlazenou 5% glukózu. Na poškození NLR může upozornit kašel, který se objeví při pití. Při poškození jícnu či trachey se může rozvinout podkožní emfyzém či zánětlivé komplikace v oblasti krku. Závažné krvácení, které vyžaduje chirurgické ošetření, je vzácné (1,35 %), většinou stačí běžná komprese. Vzácnou, ale závažnou komplikací je ruptura uzlu. Může se vyskytnout 2 týdny až 3 měsíce po výkonu. Pacienta je nutné sledovat, je doporučena symptomatická léčba, ke zvážení jsou antibiotika a při vážném mechanickém syndromu je nutné akutní chirurgické ošetření. Dalšími riziky TA mohou být opětovný růst uzlu (viz výše) a přehlédnutí malignity (Sinclair et al. 2023, Orloff et al. 2022). Při selhání MIT s nutností následného chirurgického výkonu může být zvýšené riziko operačních komplikací, nicméně klinických zkušeností je málo a validní data nejsou k dispozici (Dobrinja et al. 2015). Dojde-li při TA k poškození okolních struktur, lze očekávat zvýšené jizvení v oblasti NLR a příštích tělísek s rizikem jejich poškození při event. následné operaci (analogie zvýšeného rizika komplikací při opakovaném chirurgickém výkonu). V takových případech je nezbytné event. následné operace provádět s kontinuální peroperační neuromonitorací NLR.

Obdobně jako u chirurgického výkonu je použití MIT technik vždy podmíněno důkladným písemným a ústním poučením pacienta o efektivitě metody, jejich rizicích a možných alternativních postupech, a podepsáním informovaného souhlasu. Před výkonem je vhodné individuálně zvážit provedení laryngoskopie k vyloučení již přítomné parézy NLR.

Závěr

MIT uzlů štítné žlázy jsou efektivní a bezpečné techniky pro léčbu vybraných uzlů štítné žlázy. Jejich výsledky jsou ověřené řadou klinických studií a jejich principy, možné indikace a rizika jsou součástí platných doporučených postupu ETA a ATA. Jedná se o vhodnou alternativu k tradičním chirurgickým postupům pro určité skupiny pacientů. Vzhledem k technologickému vývoji se dá předpokládat, že se jejich indikace budou dále rozšiřovat. V České republice je s těmito výkony zatím minimum zkušeností a nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Z iniciativy České endokrinologické společnosti ČLS JEP byla ustavena pracovní skupina složená ze zástupců všech zainteresovaných odborných společností jejíž úkolem bude dále upřesňovat vhodné indikace a podmínky k provádění těchto výkonů a zahájit jednání s plátcem k zajištění jejich úhrady.

Literatura

1. Sinclair CF, Baek JH, Hands KE, Hodak SP, Huber TC, Hussain I, Lang BH, Noel JE, Papaleontiou M, Patel KN, Russ G, Russell J, Spiezia S, Kuo JH. General Principles for the Safe Performance, Training, and Adoption of Ablation Techniques for Benign Thyroid Nodules: An American Thyroid Association Statement. *Thyroid* 2023; 33:1150-1170.
2. Che Y, Jin S, Shi C, Wang L, Zhang X, Li Y, Baek JH. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. *Am J Neuroradiology* 2015; 36: 1321-5.
3. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* 2011; 12:525-40.
4. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; 25: S69-83.
5. Haar GT, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia* 2007; 23: 89-104.
6. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 2020 9: 172-185.
7. Papini E, Crescenzi A, D'Amore A, Deandrea M, De Benedictis A, Frasoldati A, Garberoglio R, Guglielmi R, Pio Lombardi C, Mauri G, Elisa Miceli R, Puglisi S, Rago T, Salvatore D, Triggiani V, Van Doorne D, Mitrova Z, Saulle R, Vecchi S, Basile M, Scoppola A, Paoletta A, Persichetti A, Samperi I, Cozzi R, Grimaldi F, Boniardi M, Camaioni A, Elisei R, Guastamacchia E, Nati G, Novo T, Salvatori M, Spiezia S, Vallone G, Zini M, Attanasio R. Italian Guidelines for the Management of Non-Functioning Benign and Locally Symptomatic Thyroid Nodules. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2023; 23: 876-885.
8. Orloff LA, Noel JE, Stack BC Jr, Russell MD, Angelos P, Baek JH, Brumund KT, Chiang FY, Cunnane MB, Davies L, Frasoldati A, Feng AY, Hegedüs L, Iwata AJ, Kandil E, Kuo J, Lombardi C, Lupo M, Maia AL, McIver B, Na DG, Novizio R, Papini E, Patel KN, Rangel L, Russell JO, Shin J, Shindo M, Shonka DC Jr, Karcioğlu AS, Sinclair C, Singer M, Spiezia S, Steck JH, Steward D, Tae K, Tolley N, Valcavi R, Tufano RP, Tuttle RM, Volpi E, Wu CW, Abdelhamid Ahmed AH, Randolph GW. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association. *Head Neck* 2022; 44: 633-660.
9. Halenka M, Karásek D, Fryšák Z. Léčba objemných komplexních cyst štítné žlázy sklerotizací absolutním alkoholem jako alternativa chirurgického řešení u polymorbidních pacientů. *Interní Med.* 2013; 15: 280-282.
10. Halenka M, Munteanu H, Obereigner R, Dohnal R, Karasek D, Schovaneck J. Ethanol ablation of thyroid cysts in the young with a focus on efficacy and quality of life. *Eur Thyroid J* 2023; 12: e230085.
11. Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, Cazzato RL, Czarniecka A, Dudeck O, Fugazzola L, Netea-Maier R, Russ G, Wallin G, Papini E. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. *Eur Thyroid J* 2021; 10: 185-197.
12. Yan L, Lan Y, Xiao J, Lin L, Jiang B, Luo Y. Long-term outcomes of radiofrequency ablation for unifocal low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a large cohort study of 414 patients. *Eur Radiol* 2020; 31:685-694.
13. Bulanova Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, Lancova L, Lastuvka P, Katra R, Bavor P, Kodetova D, Chovanec M, Drozenova J, Matej R, Astl J, Hlozek J, Hrabal P, Vcelak J, Bendlova B. RET fusion genes in pediatric and adult thyroid carcinomas: cohort characteristics and prognosis. *Endocr Relat Cancer* 2023; 30:e230117.
14. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, Soares P, Solymosi T, Papini E. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023; 12: e230067.
15. Dobrinja C et al. Surgical and Pathological Changes after Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol* 2015; 2015:576576.

MERCK

Grafický návrh podpořila společnost Merck spol. s r.o.