

Министарство здравља Републике Србије  
Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе  
Српско тироидно друштво

ВОДИЧ ЗА ПОСТУПАК СА ТИРОИДНИМ ЧВОРОВИМА  
ВОДИЧ ЗА ДИФЕРЕНТОВАН ТИРОИДНИ КАРЦИНОМ

Београд

2013.

## Радна група за израду водича

Проф. др Божо Трбојевић, руководилац радне групе, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Проф. др Милош Жарковић, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Проф. др Јасмина Ћирић, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Асистент др Биљана Белеслин, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Доц др Ђуро Маџут, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Др Славица Ћирић, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Проф. др Радан Џодић, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Проф. др Александар Диклић, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Проф. др Иван Пауновић, Медицински Факултет, Универзитет у Београду Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

Проф. др Јасна Михаиловић, Технички факултет „Михајло Пупин“ у Зрењанину, Универзитет у Новом Саду, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица

Проф. др Светлана Спремовић-Рађеновић, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

Проф. др Светислав Татић, Институт за патологију, Медицински Факултет, Универзитет у Београду

Проф. др Марија Хавелка, Институт за патологију, Медицински Факултет, Универзитет у Београду

Проф. др Вера Артико, Медицински Факултет, Универзитет у Београду, Центар за нуклеарну медицину, Клинички центар Србије, Београд

Проф. др Светлана Игњатовић, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Центар за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд

Др Драган Миљуш, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд

## Рецензенти

Академик Драган Миџић

Доц др Владан Живаљевић

Доц. др Горан Станковић

## Садржај

- 1.0. Циљ водича
  - 2.0. Дефиниција тироидног нодуса
    - 2.1. Учесталост тироидних нодуса
    - 2.2. Трагање за тироидним чворовима
    - 2.3. Препоручени ниво здравствене заштите у поступку са тироидним чворовима
  - 3.0. Дијагностички поступци и утврђивање природе тироидног нодуса
    - 3.1. Утврђивање природе нодуса
    - 3.2. Физикални налаз
    - 3.3. Оцена тироидне функције
    - 3.4. Мерење тироглобулина у серуму.
    - 3.5. Мерење калцитонина у серуму.
  - 4.0. Ултразвук врата
    - 4.1. Употребна вредност ултразвучног прегледа врата
    - 4.2. Ултразвучне особености сугестивне за злоћудну природу нодуса
  - 5.0. Преглед штитасте жлезде радионуклидним скеном
  - 6.0. Аспирацијска пункција танком иглом (УТИ)
  - 7.0. Принципи цитопатолошке интерпретације узорка пункције тироидног нодуса танком иглом
    - 7.1. Неадекватан узорак
    - 7.2. Сумњив (неодређен) налаз
    - 7.3. Употреба молекуларних маркера
    - 7.4. Бенигни цитопатолошки налаз
    - 7.5. Малигни цитопатолошки налаз
  - 8.0. Полинодозна (мултинодозна) штитаста жлезда
  - 9.0. Супресија раста нодуса левотироксином
  - 10.0. Тироидни нодус у трудница
  - 11.0. Тироидни чворови у деце
  - 12.0. Остала допунска испитивања
  - 13.0 Клиничке индикације за оперативно лечење тироидних нодуса
  - 14.0 Евакуација цистичних нодуса
  - 15.0 Термална аблација
- Литература

## Водич за поступак са чвором у штитастој жлезди

### 1.0. Циљ водича

Намера је да се обезбеде смернице за све који учествују у поступку са оболелима од нодозне струме.

Сажетак препорука за поступак са тироидним чвором/ чворовима је прилагођен за употребу у најширем кругу лекара примарне здравствене заштите, породичне медицине, специјалиста интерне медицине у секундарној здравственој заштити а намењен је и свим специјалистима и ужим специјалистима у терцијарном нивоу здравствене заштите. У нашој средини проспективне студије овог проблема нису спроведене тако да се препоруке заснивају на анализи ретроспективних студија, великом броју експертских ставова и према расположивој литератури.

У циљу постизања прегледног и у пракси употребљивог водича, у припреми се нарочито водило рачуна да се:

- дефинише тироидна нодозна болест
- одабере одговарајући редослед поступака у дијагнози и утврђивању природе једног или више чворова (нодуса) у штитастој жлезди.
- усмери избор и редослед поступака у лечењу, зависно од структурне и биолошке природе чвора
- утврде поступци за безбедно праћење особа са бенигним тироидним чворовима
- оцене поступци са тироидним нодусом/ чворовима у трудница и деце

### 2.0. Дефиниција тироидног чвора

Чвор у штитастој жлезди (тироидни нодус) је ограничена промена грађе тироидне жлезде. Неке ограничене промене грађе, чворови, могу да се издвоје палпацијом али се не виде ултразвуком или другим поступцима визуализације (1). Много чешће је да се ултразвуком и другим поступцима слиовног приказивања открију једна или више ограничених промена у тироидној жлезди које се не палпирају. Лезије које се случајно открију у тироидном ткиву поступцима предузетим у циљу испитивања других структура врата називају се тироидни инциденталомии. Непалпабилни чворови имају исти степен опасности за злоћудну природу као и палпабилни исте величине (2). Уобичајено је да се приступа испитивању нодуса > 10 мм највећег пречника пошто они могу да буду клинички значајни тироидни малигнитет. Испитивању нодуса ≤ 10 мм пречника се приступа само ако постоји додатни разлог за сумњу на малигнитет (породична или лична анамнеза тироидног малигнитета, анамнеза зрачења врата, ултразвучне особености нодуса, придружена лимфаденопатија) (3).

Тироидни чворови не представљају једну болест већ су клиничко испољавање великог броја различитих тироидних болести (4). Нетуморски чворови се могу наћи у особа са тироидном хиперплазијом, са запаљенским или аутоимунским тироидним болестима, грануломима,

хеморагијским или колоидним цистама. Унутар ткива жлезде чворови се могу појавити као појединачни или вишеструки. Код вишеструких нодуса, један чвор може показивати клиничку доминацију у смислу раста, димензија и особености функције. Опасност од малигнитета је слична између појединачног хипофункцијског нодуса и сличног нодуса у полинодозној струми. Основни циљ дијагнозног приступа у тироидном нодусу је разликовање бенигну од малигну чворова и, у случају малигне болести, избор одговарајућег оперативног и постоперативног лечења (5).

### 2.1. Учесталост тироидних нодуса

Преваленца тироидних нодуса се оцењује на 4 до 7% у општој популацији када се испитују палпацијом. Ова учесталост значајно расте ако се посебно посматра популација жена и нарочито у старијем животном добу, преко 60 година. Када се у истраживању користе технике визуализације учесталост расте на преко 50% популације која се испитује ултразвуком док се у аутопсијским серијама описује налаз једног или више тироидних нодуса у до 67% узастопно обдукованих особа умрлих због нетироидне болести (6,7,8).

Годишња инциденца тироидних нодуса у свету се веома разликује зависно од снабдевања јодом у популацији, демографских особености популације, поступака у истраживању и укупног квалитета здравствене службе (9).

### 2.2. Трагање за тироидним чворовима

Тироидни чворови и струма су чести и уобичајено се откривају случајно, ултразвучним прегледом врата из других разлога. Већина, преко 95%, овако откривених нодуса су бенигни (10). Због тога је неопходно да се у примарној здравственој заштити постигне висок степен познавања проблема, способност издвајања случајева које треба упутити на даље испитивање и који је степен хитности даљег испитивања. Преглед штитасте жлезде треба да буде обавеза сваког лекара примарне здравствене заштите. Ако се клиничким прегледом постави сумња на постојање тироидног/ тироидних нодуса, пацијент се упућује ендокринологу ради даљег поступка (8,10).

Болничко испитивање природе тироидног чвора најчешће није потребно. Посебно прилагођене дијагностичке јединице са одговарајућим условима за дијагностику тироидне грађе и функције су пожељне.

### 2.3. Препоручени ниво здравствене заштите у поступку са тироидним чворовима (11)

#### Препорука 1.

#### 2.3.1. Пацијенти са тироидним чворовима који се могу збрињавати у примарној заштити

а. Пацијенти са чворовима који се годинама не мењају и који немају друге особености сумњиве за злоћудну природу (особа је одрасла, нема анамнезе излагања зрачењу у детињству и адолесценцији, нема породичне анамнезе тироидног канцера, нема палпабилне цервикалне лимфаденопатије). Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**

б. Пацијенти са непалпабилним асимптомским нодусом <10 мм пречника случајно откривеним прегледом врата без других особености које упућују на злоћудну природу. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

#### 2.3.2. Пацијенти који се упућују на даље испитивање али без посебне хитности

а. Пацијенти са чворовима и промењеним тестовима тироидне функције (ТТФ). Ови се пацијенти упућују ендокринологу, тироидни канцер је у овој групи веома редак. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **1**

б. Пацијенти са анамнезом изненадног бола и отока у предњој ложи врата (вероватна крварећа циста или запаљење). Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

в. Пацијенти са отоком у штитастој жлезди који је нагло настао или убрзано расте у току одређеног времена. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**

2.3.3. Симптоми који упућују на убрзано трагање:

а. Необјашњива промуклост са појавом струме Ниво доказа **Б**, степен препоруке **1**.

б. Тироидни чворови у деце. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **1**.

в. Цервикална лимфаденопатија са отоком у тироидној жлезди (обично дубоки цервикални или супраклавикуларни регион). Ниво доказа **Б**, степен препоруке **1**.

г. Безболна тироидна маса која брзо расте у току неколико седмица (ретка појава тироидног канцера, виђа се у анапластичном карциному или лимфому). Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

2.3.4. Симптоми због којих је потребно непосредно упућивање (истог дана)

а. Стридор удружен са отоком тироидне жлезде. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **1**

2.3.5. Ко упућује коме?

Препорука 2.

а. Пацијент се упућује ендокринологу који по потреби ангажује и лекаре других специјалности (хирург, специјалиста нуклеарне медицине, ОРЛ и сл). Ниво доказа **Ц** степен препоруке **2**

б. Пацијенти са хипер или хипотироидизмом и нодозном струмом могу имати и тироидну неоплазму и треба их упутити ендокринологу. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**

в. Тражење ултразвучног прегледа или испитивања изотопима на нивоу опште праксе може да успори дијагнозу канцера и стога се не препоручује (4) Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **1**.

3.0. Дијагностички поступци и утврђивање природе тироидног нодуса

Најважнији дијагностички поступци у оцени тироидног (тироидних) нодуса су (11):

- утврђивање структурне природе нодуса

- утврђивање функцијске активности нодуса

3.1. Утврђивање природе чвора

Корисни подаци из анамнезе су: како је откривен чвор/ чворови, када је откривен, да ли је био или је болан, да ли расте, да ли постоје пратећи симптоми и знаци, да ли је особа лечена или се лечи због промене тироидне грађе или функције, да ли је у породици било болести штитасте жлезде, уже географско порекло пацијента (4). Пошто је основни циљ поступка са тироидним

нодусом благовремено откривање тироидног малигнитета, посебно се постављају питања значајна за злоћудну природу нодуса. Подаци из анамнезе сугестивни за малигнитет су зрачење целог тела за трансплантацију коштане сржи, излагање радијацији у детињству и адолесценцији, породична анамнеза канцерских синдрома (*Cowden* ов синдром, фамилијарна полипоза, *Carney* јев комплекс, мултипла ендокрина неоплазија), изразито брз раст нодуса и појава промуклости (12).

### 3.2. Физикални налаз

Примењује се потпун и целовит преглед пацијента са посебно пажљивом инспекцијом и палпацијом врата, дубоких вратних лимфних нодуса и свих других нодуса у врату, посебно супраклавикуларних. Физикални знаци сугестивни за злоћудну природу нодуса су парализа гласних набора, непокретност, причвршћеност лимфних чворова за околна ткива, тврдина и нејасна ограниченост нодуса и фиксираност нодуса за подлогу.

#### Препорука 3.

а. Сваком пацијенту са нодозном струмом треба узети исцрпну анамнезу и обавити педантан и потпуни преглед, са посебним освртом на структуре врата и главе (3,4,11). Ниво доказа А, степен препоруке **1**.

### 3.3. Испитивања која се обављају до одлуке о коначном поступку

#### 3.3.1. Оцена рада штитасте жлезде

Мерење тиростимулишућег хормона, тиротропина (ТСХ) у серуму је почетни поступак у оцени функције нодозне струме. Уколико се добије снижена вредност ТСХ, урадити скинтиграфију штитасте жлезде техницијумом или радиоактивним јодом (3). Рутинско мерење тироидних хормона није економски оправдано. Тироидни хормони се користе у праћењу могућег лечења функцијских тироидних чворова (4).

#### Препорука 4.

а. Сваком пацијенту са нодозном струмом треба одредити ТСХ у серуму као иницијални тест у оцени тироидне функције. Ниво доказа А, степен препоруке **1**.

### 3.4. Мерење тироглобулина у серуму.

Тироглобулин у серуму је у сразмери са масом и радом штитасте жлезде.

#### Препорука 5.

а. Рутинско мерење тироглобулина у преоперативној оцени тироидног нодуса се не препоручује. Ниво доказа Б, степен препоруке **2б**.

### 3.5. Мерење калцитонина у серуму.

У више ретроспективних и неким проспективним студијама оцењивана је вредност одређивања калцитонина у испитивању тироидног нодуса (13,14). Рутинска оцена калцитонина у серуму може да открије хиперплазију Ц хелија (Цћ) или медуларни карцином (МТЦ) у ранијем стадијуму и опште преживљавање може да буде продужено. Неопходно је да се искључе остали разлози за пораст калцитонина (Табела 1). Ако су вредности калцитонина само умерено

повишене, треба урадити калцијумски тест (ив примена 2,5 мг калцијума по килограму телесне тежине у брзој инфузији, калцитонин одредити пре, 3, 5, и 10 минута по инфузији). Вредности од  $\geq 500$  нг/мл калцитонина у серуму после стимулације калцијумом оправдавају оперативно одстрањивање штитасте жлезде (15). Вредност поступка је умањена малим али познатим бројем калцитонин негативних тумора Ц ћелија (16).

Препорука 6.

а. Калцитонин треба одредити код првобитног испитивања сваког болесника са чворастом струмом. Ако је базална вредност изнад дозвољених граница после искључења узрока изван Ц ћелија урадити калцијумски тест. Нормалан калцитонин не искључује тумор Ц ћелија. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

Табела 1. Стања са повишеним калцитонином осим Цћ и МТЦ

Инхибитори протонске пумпе

Хронични тироидитис (несигурно)

Псеудохипопаратироидизам А1

Хронична бубрежна инсуфицијенција

Интерференца са антителима

3.6. Због све веће учесталости хроничног тироидитиса који се клинички често испољава као псеудонодозна струма са УЗ хипоехогеним псеудочворовима, често се јављају тешкоће у диференцијалној дијагнози природе добијених налаза. Одређивање тироидних аутоантитела, посебно антитела према тироидној пероксидази (ТПОАт) је врло корисно ако постоји сумња на аутоимунски тироидитис. Антитела према тироглобулину су далеко мање специфична и имају мањи клинички значај. Због тога, одређивање тироидних аутоантитела, посебно антитела према тироидној пероксидази треба урадити само ако постоји сумња на аутоимунски тироидитис.

4.0. Ултразвук врата

Данас је ултразвук врата и посебно штитасте жлезде поступак од велике вредности у откривању, оцени и праћењу тироидног/ тироидних нодуса и треба га применити и ако се присуство нодуса утврди палпацијом (17). Ултразвучни преглед има вредност у оцени опасности од природе чвора, прецизном утврђивању броја и величине нодуса, оцени лимфаденопатије и ултразвуком вођеној пункцији танком иглом (18). Ултразвук поуздано открива изглед и величину доминантног нодуса и других, непалпабилних чворова (19). Користан је у аспирацији цистичних промена у жлезди (20).

4.1. Употребна вредност ултразвучног прегледа врата

Ултразвучни преглед штитасте жлезде треба да одговори на следећа питања: Да ли нодус/и одговара/ју палпабилној/им промени/нама? Које су тачне димензије нодуса? Да ли нодус има доброћудне или сумњиве УЗ особине? Да ли постоји сумњива лимфаденопатија врата? Да ли је нодус и у којој сразмери цистичан? Да ли је нодус смештен постериорно у штитастој жлезди? Две последње особености указују да убод треба урадити под контролом ултразвуком.



Поред палпабилних могу се наћи и чворови који се не палпирају али се виде ултразвуком. Због тога је ултразвучни преглед штитасте жлезде и лимфних нодуса врата оправдан и када нема палпабилних промена ако постоје клинички разлози са сумњу (анамнеза, пол, узраст, географско порекло).

#### 4.2. Ултразвучне особености које указују на могућу злоћуду природу нодуса

Ултразвучне особености сугестивне за злоћудну природу нодуса су: хипоехогеност, неправилна ивица, одсуство засенчења око ивице нодуса, микрокалцификације, интранодозна хиперваскуларност и регионална лимфаденопатија. Удруженост ових ултразвучних особености може да има велику вероватноћу предвиђања малигнитета.

Поред особености нодуса у штитастој жлезди ултразвук је веома важан у оцени лимфних нодуса врата. Физикални налаз сумњиве аденопатије врата оправдава ултразвучни преглед и лимфних нодуса и штитасте жлезде због значајне могућности локалних метастаза непознатог папиларног тироидног карцинома.

Осим наведених разлога ултразвучни преглед се обавља и у циљу добијања прецизних димензија промена и ради бољег праћења могућих промена у току трајања болести. Поједине УЗ особености нодуса су врло убедљиве за одређену (доброћудну или злоћудну) природу нодуса. Прецизна локализација нодуса ултразвуком је од користи код избора поступка УТИ (вођена или не ултразвуком, избор пречника и дужине игле, аспирација или пункција).

Неке ехографске особености су убедљиве за доброћудну природу нодуса. Потпуно цистични чворови, иако ретки, (<2% свих нодуса), врло вероватно нису малигни. Микроцистични чворови са преко 50% цистичног волумена нодуса су 99.7% доброћудне природе.

Еластографија је поступак у развоју који обећава боље ултразвучно разликовање малигних од бенигну нодуса (19,21). Важно је да ултразвучни налаз обавезно садржи податке о броју и положају нодуса у штитастој жлезди, величини, изгледу, облику, ивицама, садржају (нарочито ако има калцификација) и ехогености, изгледу и васкуларизацији непосредне околине и васкуларизацији самог нодуса.

#### Препорука 7.

а. Дијагностички ултразвучни преглед треба урадити у свих особа са сумњом на постојање тироидног/ тироидних нодуса, доказаном нодозном струмом или случајно нађеним нодусом другим прегледом врата. Ниво доказа **А**, степен препоруке **1**.

б. Цистични, калцификовани и сливени чворови (у полинодозној струми) нису подобни за УЗ еластографски преглед. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

в. Ултразвучни преглед се не препоручује као прегледни (*screening*) тест у популацији нити као рутински поступак у особа са нормалним клиничким налазом и без података из анамнезе о опасности за тироидни канцер. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2б**.

#### 5.0. Преглед штитасте жлезде радионуклидним скеном

Тироидни радионуклидни скен је једина техника која омогућава *in vivo* оцену функције тироидног нодуса и открива подручја аутономије у тироидној жлезди. Иако је увођење тироидног ултразвука ограничило употребу скентискена, овај тест је још увек користан да

потврди funkciјску природу нодуса када је ТСХ низак. У деце (ретко у одраслих) овај поступак се користи у трагању за измештеним (ектопичним) тироидним ткивом и другим поремећајима развоја штитасте жлезде. (22,23).

Препорука 8.

а. Сцинтиграфију нодозне струме у одрасле особе радити ако је утврђен снижен ТСХ или постоји сумња на ретростернални положај полинодозне струме. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

6.0. Аспирацијска пункција танком иглом (УТИ)

Убод штитасте жлезде танком иглом је најпоузданији поступак у утврђивању биолошке природе нодуса и због тога је обавезни део испитивања и оцене чвора у штитастој жлезди (24). Клиничка употребљивост УТИ зависи од добијања употребљивог материјала и захтева блиску сарадњу клиничара и патолога. Вредност УТИ је значајно умањена лажно негативним (око 5%) и лажно позитивним (око 5%) налазима поред око 10 до 20% неодговарајућих узорака и налаза (25).

Убод може да уради ендокринолог, цитопатолог, интерниста, хирург, радиолог или специјалиста нуклеарне медицине. Свако ко се бави пункцијом треба да буде посебно обучен у центрима са већим искуством у овој интервенцији. Убод танком иглом не треба да раде особе које обављају мање од 50 интервенција годишње (26).

Ако је нодус палпабилан пункција танком иглом се ради без контроле ултразвуком. Код нодуса већих од 10 мм ради се један убод на сваких 10 мм и из једног убода се праве два размаза. Контрола на месту узимања се не препоручује (24).

Ако је потребна пункција под контролом ултразвуком (нодус  $\leq 10$  мм, тешко доступан палпацији) избећи контаминацију гелом (24).

Тироидну цитологију треба да ради патолог са специјалним интересом у тироидној цитологији и који је део мултидисциплинарног тима. Увек проценити слагање цитологије са дефинитивним ХП налазом (27,28,29).

Сви захтеви за УТИ морају да садрже потпун клинички опис са свим детаљима о појави, току и изгледу промене као и месту узимања узорка.

Ако је аспирирана циста треба навести количину, изглед и друге особине аспирираног садржаја.

У аспирираном садржају је могуће одређивање маркера и супстанци које су корисне за дефинитивну оцену природе промене (тироглобулин, калцитонин, БРАФ онкоген). Обавезно навести количину и врсту солвенса којим је узорак разблажен (30).

УТИ се користи и за испитивање сумњивих лимфних чворова са истим принципима поступка као и код тироидног нодуса. Увећање лимфног нодуса, одсуство хилуса, цистичне промене и микрокалцификације значајно подижу степен сумње на метастазе у лимфне чворове. Округао изглед и појачана прокрвљеност су чешћи али мање осетљив налаз. Такве лимфне чворове треба обавезно пунктирати без обзира на величину.

Рутински убоди се не препоручује за све тироидне чворове  $\leq 10$  мм пречника. Иако су већина микропапиларних карцинома случајни налаз, подгрупа од 5 до 10 мм пречника може да има

клинички значај. Ту спадају микронодуси удружени са промењеним лимфним чворовима. Због тога је потребно да се код налаза микронодуса пажљиво ултразвуком оцене лимфни чворови средњег и бочних простора врата. Ако се нађу лимфни чворови сумњивог, измењеног изгледа, треба урадити пункцију сваког сумњивог лимфног нодуса под контролом ултразвуком. У том случају потребно је да се одреди тироглобулин у испирку пунктата. Остале околности у којима се препоручује пункција субцентиметарских нодуса су: породична анамнеза папиларног тироидног карцинома; анамнеза јонизујућег зрачења у детињству и адолесценцији; анамнеза претходне хемитироидектомије са дефинитивним налазом тироидног канцера. Мешовити цистично солидни чворови и доминантно цистични чворови са > 50% цистичне компоненте се пунктирају под контролом ултразвуком да би се узео узорак из солидне компоненте. Пражњење циста се може вршити под контролом ултразвуком посебно ако се пацијент жали на болну струму (24, 31,32,33)

Препорука 9.

а. Пункција тироидног нодуса танком иглом је обавезна у поступку и оцени тироидног нодуса. Ниво доказа **A**, степен препоруке **1**.

б. У циљу побољшања ефикасности поступка узети узорке са сваког центиметра растојања у нодусу, аспирирати сваки нодус у полинодозној струми, цитолошки испитати и течни садржај цистичних нодуса. Ниво доказа **B**, степен препоруке **1**.

в. Индикације за понављање пункције су:

праћење нодуса са бенигним налазом у претходној пункцији, увећање нодуса, рецидивне цисте, чворови преко 40 мм пречника и ако је прва пункција дала неадекватан узорак. Не понављати пункцију пре истека од најмање месец дана од претходне. Ниво доказа **C**, степен препоруке **1**.

г. Ултразвучно вођена пункција танком иглом се препоручује за суспектне непалпабилне чворове, доминантно цистичне чворове или чворове постављене постериорно у тироидном лобусу. Ниво доказа **A**, степен препоруке **2a**.

д. Пункција непалпабилних УЗ виђених нодуса је индикована само ако постоје две или више ултразвучних особености сумњивих за малигнитет. Ниво препоруке **B**, ниво доказа **2a**

ђ. Пункција лимфног/лимфних нодуса врата вођена ултразвуком је веома важна ако чворови имају најмање две од напред описаних карактеристика. Ниво доказа **B**, ниво препоруке **1**.

е. У испирку пунктата лимфног/ лимфних нодуса врата одредити Тг. Ниво доказа **C**, степен препоруке **2a**.

Узимање исечка се ретко препоручује и може да поремети даљи поступак са пацијентом.

7.0. Принципи цитопатолошке интерпретације узорка пункције тироидног нодуса танком иглом

Узорак добијен пункцијом танком иглом може бити задовољавајући или не задовољава. Задовољавајући (дијагностички, адекватан) мора да садржи најмање шест група добро очуваних тироидних епителних ћелија са најмање 10 ћелија у групи. Недијагностички или незадовољавајући узорак са недовољним бројем ћелија се може добити пункцијом ацелуларног садржаја цисте, великог садржаја крви, лошом техником прављења размаза или неуспехом да се усиса ћелијски садржај (24).

Уобичајено се резултати цитопатолошког прегледа сврставају у 4 категорије: бенигни, малигни, сумњиви (неодређен, фоликуларна лезија) и неадекватни.

#### 7.1. Неадекватан узорак

Препорука 10.

(а) Ако је прва пункција дала неадекватан узорак, поновити поступак после најмање месец дана паузе, под контролом ултразвуком. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **1**.

(б) Ако су клиничке и УЗ особености нодуса сумњиве за злоћудну природу, упутити хирургу ако се поновљеном пункцијом не добије адекватан узорак. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **1**.

#### 7.2. Сумњив (неодређен) налаз

Неодређен цитолошки налаз (фоликуларне лезије, атипичне ћелије без других знакова запаљења). Неодређени налаз фоликуларне лезије је у 15 до 30% случајева малигнитет. Пошто се узорком пункције не може одредити однос према крвном суду или према капсули, није могуће цитолошким прегледом направити разлику између фоликуларног карцинома и фоликуларног аденома. Због тога сваког пацијента са неодређеним цитолошким налазом треба послати на операцију, пожељно уз биопсију *ex tempore* (БЕТ) (34,35).

Препорука 11.

Пацијента са неодређеним цитолошким налазом, посебно фоликуларне лезије, треба упутити на оперативно лечење. Ниво доказа **А**, степен препоруке **2а**.

#### 7.3. Употреба молекуларних маркера

Неколико великих проспективних студија је потврдило употребљивост генетских маркера да поправе дијагностичку поузданост неодређених цитопатолошких налаза пункције тироидног нодуса (БРАФ, РАС, РЕТ/ПТЦ) и протеинских маркера (галектин-3, ТПОАт, ХБМЕ1, ДПДП и сл) (36).

Препорука 12.

Употреба молекуларних маркера ( БРАФ, РАС, РЕТ/ПТЦ, Пах8-ППАРγ, галектин-3, ТПОАт, ХБМЕ1, ДПДП) може бити од користи у пацијената са неодређеним цитолошким налазом пункције нодуса. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **1**.

#### 7.4. Бенигни цитопатолошки налаз

Ако се пункцијом нодуса добије бенигни цитопатолошки налаз а клинички нема компресивних сметњи, пацијент се прати клиничким и ултразвучним контролама. Убод се понавља само ако постоје клиничке или ултразвучне промене нодуса које оправдавају понављање (37). Тироидне чворове са бенигним цитопатолошким налазом треба пратити због могућности лажно негативног налаза који се у највећем броју серија креће до 5% и већи је код већих нодуса (>4 цм пречника). Други разлог за праћење је могућ раст бенигног нодуса са појавом компресивних сметњи, дегенеративних промена у нодусу са крварењем, појава запаљења у нодусу као и појава других нодуса који нису постојали у време иницијалног испитивања (38).

Раст нодуса није сам по себи доказ малигнитета али јесте индикација за понављање пункције. Значајним се сматра повећање једне димензије за више од 5 мм, односно повећање волумена за више од 15% или пораст највећег дијаметра за најмање 20%. (38).

За мешовите, солидно цистичне чворове индикација за понављање пункције је пораст солидног дела нодуса. У последњим серијама саопштава се нешто већи број лажно негативних налаза пункције без (1–3%) него са вођењем ултразвуком (0.6%). Оцена величине нодуса палпацијом је знатно непоузданија од мерења ултразвуком, због чега се препоручује праћење ултразвуком да би се откриле клинички значајне промене величине нодуса (38).

Препорука 13.

а. Препоручује се да се тироидни чворови са бенигним цитопатолошким налазом прате клиничким прегледом и ултразвуком 6–18 месеци после прве пункције. Ако су величина/ волумен нодуса стабилни, < од 50% промене волумена или <20% повећање најмање две димензије солидног нодуса или солидног дела мешовитог нодуса, наредне контроле су у дужим интервалима од најмање 3 године. Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

б. Ако постоје докази раста нодуса палпацијом или ултразвуком поновити пункцију под контролом ултразвуком. Ниво доказа **A**, степен препоруке **2a**.

в. Цитолошки бенигни цистични чворови се прате у краћим временским интервалима због честе појаве поновног нагомилавања течности цисте аспириране пункцијом. Ако се цисте понављају после вишеструких пражњења (> 3) разматрати оперативно лечење, првенствено хемитироидектомију. Ниво доказа **B**, степен препоруке **2b**.

#### 7.5. Малигни цитопатолошки налаз

Као малигни, најчешће се добија налаз папиларне неоплазме, знатно ређе налаз медуларног тироидног карцинома, анапластичног карцинома, лимфома или метастазе другог тумора у штитасту жлезду.

Препорука 14.

Пацијента са налазом малигне лезије у пунктату нодуса треба одмах упутити на оперативно лечење. Ниво доказа **A**, степен препоруке 1.

#### 8.0. Полинодозна (мултинодозна) штитаста жлезда

Опасност од малигне природе неког од нодуса у полинодозно измењеној штитастој жлезди је иста као код појединачног нодуса исте величине. Не препоручује се пункција само највећег, доминантног или ултразвучно сумњивог нодуса јер је могућ превид малигнитета (3,39). Ако је ТСХ низак треба урадити сцинтиграфију полинодозне штитасте жлезде у циљу оцене функцијске активности нодуса

Препорука 15.

а. Ако постоји више чворова  $\geq 10$  мм, урадити пункцију сваког од њих по принципима за појединачни чвор. Ниво доказа **A**, степен препоруке **2a**.

б. Пункцију под контролом ултразвуком треба урадити у свим чворовима који су постављени постериорно, непалпабилни или имају УЗ карактеристике сумњиве на малигнитет. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

#### 9.0. Супресија раста нодуса левотиоксином

Подаци из више контролисаних студија и метаанализа нису потврдили вредност примене левотироксина у циљу смањења величине нодуса у областима са довољним снабдевањем јодом каква је и наша земља. Упркос супресивним дозама тироксина које изазивају субклиничку тиротоксикозу, смањење волумена нодуса преко 50% постиже се само у до 17% случајева (39,40).

#### Препорука 16.

Супресивне дозе левотироксина у циљу смањења величине тироидних нодуса се не препоручују. Ниво доказа **А**, степен препоруке **2а**.

#### 10.0. Тироидни нодус у трудница

До сада нема популацијских студија учесталости и природе тироидног нодуса у трудница тако да није познато да ли је у овој популацији већа учесталост малигнух нодуса. Приступ истраживању и поступку са нодусом/ чворовима у трудница је веома сличан поступку у општој популацији са изузетком забране коришћења радиоактивних нуклида и сваког извора зрачења.

Ако у труднице са чвором/ чворовима ТСХ остане супримиран и после првог триместра, пункција нодуса се може одложити до после порођаја и престанка дојења. Тада је могуће урадити скинтиграфију ради оцене функцијске природе нодуса (3, 41,42).

#### Препорука 17.

Поступак са нодусом у труднице је исти као у осталих са забраном примене извора јонизујућег зрачења. Ниво доказа **А**, степен препоруке **1**.

#### 11.0. Тироидни чворови у деце

Тироидни чворови су ређа појава у деце него у одраслих. Оцењена преваленца у популацији деце и адолесцената од 11 до 18 година износила је 20 на 1000 са инциденцом од 7 на 1000 деце годишње (3).

#### Препорука 18.

Дијагностички и терапијски приступ тироидном нодусу (солитарној или полинодозној струми) исти је у деце као и у одраслих (клиничка оцена, серумски ТСХ, УС, УТИ) Ниво доказа **А**, степен препоруке **2а**.

#### 12.0. Остала допунска испитивања

Може се приступити и другим испитивањима која нису уобичајена у редовном поступку.

Ако се сумња на истовремени аутоимунски тироидитис могу се одредити и тироидна аутоантитела. Магнетна резонанца или МСЦТ су индиковани ако није могуће са сигурношћу одредити границе промене, ако је промена фиксирана или ако пацијент има хемоптизије. Важно је да се не користе једна контрастна средства која могу да спрече каснију употребу

радиоактивног јода. Магнетна резонанца са гадолинијумом даје добре информације без каснијих сметњи у преузимању јода у било ком делу преосталог тироидног ткива (43). Оцена кривуље проток волумен је корисна ако постоји сумња на опструкцију горњег респираторног пута.

### 13.0 Клиничке индикације за хируршки поступак са тироидним нодусом

Претходно је наведено да се сваки нодус са малигним налазом цитолошког прегледа или сумња на фоликуларну и оксифилну лезију упућује на оперативно лечење када се добија и материјал за дефинитивни ХП или имунохистохемијски налаз.

Следеће околности представљају разлог за хируршко лечење тироидног нодуса коме преоперативно није утврђена малигна природа: поремећај дисања и изразито скраћење удаха, отежано дисање у напору и код подизања руку изнад главе, поремећај гутања, осећај притиска и израженог стежања у грлу, значајна промуклост, бол у тироидној ложи, нагли раст отока у тироидној ложи, несигурност и незадовољство пацијента због наружујуће промене на врату (39).

Важно је да се са сигурношћу утврди да су симптоми изазвани чворовима или струмом а не неким другим процесом као што су срчана или плућна болест, болести једњака или други тумори врата, средогруђа или плућа. Ако тироидни нодус показује знатне промене запремине или ултразвучних особености упркос бенигном налазу пункције танком иглом треба узети у обзир оперативно лечење (44). Симптоматска унинодозна или полинодозна струма може се лечити терапијском дозом радиојода или операцијом после одговарајуће припреме.

### 14.0 Евакуација цистичних лезија и апликација етанола или других коагулишућих/ каустичних агенаса

Перкутана дренажа цистичних лезија може да доведе до њиховог ишчезавања или значајног смањења. Упркос повољним почетним резултатима, касније је утврђено да је степен рецидива неприхватљиво велики и да постоји ризик од превида малигнитета у доминантно цистичној лезији (45). Проспективне студије су показале да је апликација етанола и, у мањој мери, хипертоничних раствора соли ефикаснија од самосталне евакуације цисте у погледу успешног смањења брзине поновне акумулације течности. Смањење запремине праћено је повлачењем осећаја притиска. Рецидиви цистичне акумулације су ређи и у полинодозној цистичној струми али је обично потребно више понављаних апликација етанола.

Запажено је и клиничко смањење солидних нодуса који су испољили слабије везивање на сцинтискени али је ризик од превида малигнитета у оваквим лезијама значајан. Нежељене последице апликације етанола и каустика су осим ризика за превид малигнитета изразита болност интервенције, могућност инфекције или стерилног запаљења са екстремним отоком који може да угрози дисајни пут, крварење и некроза околног ткива.

### 15.0 Термална аблација

Радиофреквентна термална аблација (РТА) за смањење већих тироидних нодуса данас представља подручје од све већег интереса (46,47). Поступак је заснован на апликацији таласа високе фреквенце и обавља се у локалној анестезији или значајној седацији. Због извесних методолошких недостатака као и због малог броја студија овог поступка, за сада се не препоручује за рутинску употребу у поступку са тироидним нодусом.

Перкутана ласер аблација вођена ултразвуком је много безбеднији и једноставнији поступак. Користи знатно мање електрода (до 4) и због тога је минимално инвазивна процедура. У највећег броја болесника довољно је једна до три процедуре да би се постигао успех: значајно смањење волумена нодуса без поновног раста. Ова интервенција се обавља у локалној анестезији и потврђена је њена сигурност и клиничка употребљивост (46, 47). Због потенцијалних компликација овај поступак смеју да обављају само обучене и искусне особе

Препорука 19.

а. Коагулација цистичног или претежно цистичног нодуса етанолом је корисна у третману нодуса потврђено бенигне природе. Поступак се не препоручује за солидне чворове чак и ако су хиперфункцијски нити за чворове у полинодозној струми. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**

б. Ласерска аблација се може применити у третману тироидних нодуса који изазивају компресивне сметње или козметичке ефекте у особа које не прихватају или нису подобне за оперативно лечење. Поступак ограничити само за специјализоване центре. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **2а**.

в. Радиофреквентна абација нодуса се не препоручује за рутинску примену. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **2а**.

Литература

1. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ: Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696–700.
2. Hagag P, Strauss S, Weiss M: Role of ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:989–995.
3. Cooper D, Doherty G.D., Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri, EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M., Sherman SI, Steward DL, Tuttle, M: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Thyroid 2009.,19, 11,1167
4. Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E: Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence based approach. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004 31 1443–1449.
5. 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 *European Journal of Endocrinology* 2006; 154 787–803
6. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L: Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *Journal of Clinical Ultrasound* 1992; 20, 37–42.
7. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD: Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Archives of Internal Medicine* 1994 154 1838–1840.
8. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1955; 15 1270–1280.
9. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13 803–810.
10. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB et al: Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237 794–800.
11. British Thyroid Association and Royal College of Physicians. 2007 Guidelines for the management of thyroid cancer, 2nd Edition. [www.british-thyroid-association.org](http://www.british-thyroid-association.org).
12. Trbojevic B, Ciric J, Beleslin B, Žarkovic M: Mogućnosti u predoperativnoj dijagnozi tiroidnog maligniteta. *Medicinski glasnik* 2004. 11; 6
13. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F: Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89 163–16
14. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B: Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82 338–341
15. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR: Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:57–67.



16. Sand M, Gelos M, Sand D, Bechara FG, Bonhag G, Welsing E, Mann B: Serum calcitonin negative Medullary thyroid carcinoma World Journal of Surgical Oncology 2006, 4:97
17. Marqusee E, Benson, CBMD; Frates, MC; Doubilet, PM, Reed Larsen, P; Cibas, ES; Mandel SJ: Usefulness of Ultrasonography in the Management of Nodular Thyroid Disease Ann Intern Med. 2000; 133:696-700.
18. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M: An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management J Clin Endocrinol Metab 2009; 90: 1748–1751.
19. Rago T, Vitti P: Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules Best Practice & Research Clinical Endocrinology Metabolism 2008, 22, 6, 913–928,
20. Bastin S, Bolland MJ, Croxson MS: Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2009; 53, 177–187
21. Emerson CH: Can Thyroid Ultrasound and Related Procedures Provide Diagnostic Information About Thyroid Nodules: A Look at the Guidelines Thyroid 2011; 21, 3, 211-213
22. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30, 2:291–313.
23. Tollin SR, Fallon EF, Mikhail M: The utility of thyroid nuclear imaging and other studies in the detection and treatment of underlying thyroid abnormalities in patients with endogenous subclinical thyrotoxicosis. Clin Nucl Med 2000; 25 (5): 341–7.
24. Gharib H, Papini E: Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36, 707–735
25. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. Mayo Clin Proc 1994; 69 (1):44–9.
26. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. Acta Cytol 1987;31(5):587–90.
27. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid:the problem of suspicious cytologic findings. Ann Intern Med 1984; 101 (1): 25–8.
28. Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, et al. “Suspicious” thyroid cytologic findings: Outcome in patients without immediate surgical treatment. Mayo Clin Proc 1993;68(4):343–8.
29. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, et al. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. Thyroid 2001;11(12):1147–51
30. Trbojević B, Nedeljković-Beleslin B Importance of hormones and proteins determination in the material obtained by fine-needle aspiration Journal of Medical Biochemistry, 2010, 29, 4, 237-244.
31. Caruso D, Mazzaferrri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Endocrinologist 1991;1:1194–202.
32. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. Endocr Pract 2003;9 (2):128–36.
33. Jeffrey PB, Miller TR. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. Pathology (Phila) 1996;4(2):319–35.
34. Oertel YC: Cytopathology Reports from Fine Needle Aspirations of the Thyroid Gland: Can They Be Improved? Thyroid 2007,17, 1, 33-35
35. Yan Peng, Wang HH: A Meta-Analysis of Comparing Fine-Needle Aspiration and Frozen Section for Evaluating Thyroid Nodules Diagn. Cytopathol. 2008; 36: 916–920
36. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhaowen Zhu, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN Molecular Testing for Mutations in Improving the Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Thyroid Nodules J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 2092–2098,
37. Orlandi, A. Puscar, E. Capriata, H. Fideleff: Repeated Fine-Needle Aspiration of the Thyroid in Benign Nodular Thyroid Disease: Critical Evaluation of Long-Term Follow-Up Thyroid 2005, 15, 3, 274-278
38. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, HayJD, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey BR, Langer Reed Larsen J, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN :Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement Radiology 2005; 237:794–800
39. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. N Engl J Med 2004;351 (17): 1764–71
40. Gharib H, Mazzaferrri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. Ann Intern Med 1998;128(5):386–94.
41. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS: Management of thyroid nodules in pregnancy. Arch Intern Med. 1996; 156(20):2317-20
42. Lazarus J: Epidemiology and Prevention of Thyroid Disease in Pregnancy Thyroid 2002, 12, 10, 861-865
43. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG: The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. Radiol Clin North Am. 2000 Sep; 38(5):1105-29.
44. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. Eur Radiol.2009;19:1923-1931.
45. Verde G, Papini E, Pacella CM, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41:719-724.
46. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. Thyroid. 2009;19:219-225.
47. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules: One versus three treatments. Thyroid. 2006;16:763-768.

## ВОДИЧ ЗА ДИФЕРЕНТОВАНИ ТИРОИДНИ КАРЦИНОМ (ДТК)

### 1.0. Потреба за водичем за ДТК

Упркос напретку здравствене неге, дијагностичких поступака и хируршких техника, малигне болести остају међу водећим узроцима смрти свуда у свету. Иако ДТК спада у релативно мање агресивне епителне туморе у човека, он носи извесну и незанемарљиву опасност од морбидитета, терапијског морбидитета и морталитета.

### 1.1. Сврха водича

Намера је да се обезбеди водич за све који учествују у поступку дијагностике и лечења ДТК.

### 1.2. Основни циљеви водича су:

1. да побољша, поједностави и уједначи дијагностичке поступке у пацијената са сумњом или доказаним ДТК,
2. да побољша и уједначи приступ болеснику са ДТК, убрза процес припреме за хируршко лечење, обезбеди адекватно и благовремено хируршко лечење и поступак после хируршког лечења ДТК,
3. да поправи исход лечења ДТК и да обезбеди бољи квалитет живота особе лечене од ДТК.

Тироидни карцином, иако редак хумани малигнитет (око 1% од свих малигнух болести човека) најчешћи је малигнитет ендокриног органа. Иако су тироидни чворови честа појава у популацији (4 до 7% становништва има један или више нодуса који се откривају палпацијом), малигно је само до 5%. Инциденца тироидног малигнитета, нарочито диферентованог у последње време показује значајан пораст (1). Због тога је важан уједначен дијагнозни и терапијски приступ тироидним чворовима уопште и тироидном малигнитету посебно.

Разлике у епидемиолошким извештајима из различитих земаља у Европи и свету не одражавају само стварну разлику у инциденци и преваленци тироидног малигнитета већ и разлике у начину, приступу, могућностима и интересу у различитим срединама да се добију тачни епидемиолошки подаци (2). Уједначена мерила за утврђивање учесталости зависе од уједначених дијагнозних поступака а прогноза у великој мери зависи од приступа и поступака у лечењу због чега је значајно да се и они уједначе на највишем нивоу квалитета. Због тога се нарочито инсистира на постизању највиших стандарда у

- прехируршком испитивању тироидних чворова;
- хируршком лечењу тироидног карцинома и нодуса где је то индиковано;
- примени тумор-нодус- метастаза (ТНМ) и осталих прогнозних система;
- постоперативном праћењу оперисаних (сцинтиграфија целог тела, клиничко и ултразвучно праћење и одређивање тироглобулина);
- успостављање протокола за рано и позно праћење
- откривање и лечење локалних, регионалних и удаљених метастаза и рецидива болести.

## 2.0. Дефиниција диферентованог тироидног карцинома

Диферентован тироидни карцином је малигни тумор епителних, фоликуларних, тироидних ћелија које су задржале неке особености здравих фоликуларних ћелија: способност да везују јод, да производе тироглобулин и да одговарају на дејство тиротропина (ТСХ). У ову групу спадају папиларни тироидни карцином (ПТК) са варијантама које се разликују не само хистолошким изгледом већ и клиничким понашањем и фоликуларни тироидни карцином (ФТК) са подгрупом Хиртле овог (*Hürthle*) тироидног карцинома (карцином онкоцитних ћелија) (3). Малигни тумори порекла других тироидних епителних ћелија (парафоликуларних, Ц, *clear* ћелија) или тумори који немају описане способности диферентованог тироидног тумора (потпуно дедиферентоване ћелије у анапластичном тироидном карциному) се веома разликују са становишта епидемиологије, клиничког тока и понашања и у великој мери у погледу поступака испитивања (дијагнозе) и постоперативног праћења и лечења. Због тога су њима посвећени посебни водичи.

## 3.0. Инциденца диферентованог тироидног карцинома

Инциденца тироидног канцера изгледа да је у сталном порасту. Диферентовани тироидни канцер је најчешћи тироидни малигнитет и у различитим серијама достиже и до 95% свих тироидних малигнух тумора. Од тога ПТК обухвата око 85% свих случајева док око 10% припада ФТК и до 3% су оксифилни (онкоцитни) или Хиртле ови тумори (3). Неке хистолошке варијанте ПТК имају лошију прогнозу (високоћелијска варијанта, колумнарни тип и дифузна склеротишућа варијанта) (5,6). Супротно, минимално инвазивни папиларни тироидни канцер се хистолошки одликује микроскопским продирањем тумора у капсулу без захватања судова и нема значајан морталитет. Инвазивније форме ФТК се одликују појачаном судовном инвазијом и инвазијом ванжлезданог ткива или израженом некрозом у тумору (7). Други, слабије диферентовани агресивни тумори, хистолошки су трабекуларни, инсуларни и солидни подтипови. Иако је ПТК најчешћи тироидни малигнитет, његово учешће је релативно мање у крајевима са мањим снабдевањем јодом где реципрочно расте учесталост ФТК али никада не достиже учесталост папиларног карцинома (8).

## 3.1. Трагање за диферентованим тироидним карциномом

Нема прихваћеног програма трагања за откривање тироидног канцера у општој популацији. Трагање је могуће код фамилијарних форми тумора, медуларног и папиларног са специфичним онкогеним мутацијама. Испитивана је улога наследне основе папиларног, фоликуларног и анапластичног тироидног карцинома и потенцијална прогнозна вредност неких гена као што су РЕТ, ТРК, рас, БРАФ и p53. Тестирање ових гена захтева услове и опрему који нису доступни у редовном раду (9, 10,11).

Следеће особености се сматрају чиниоцима опасности за појаву тироидног канцера (12-22):

- ендемска струма
- анамнеза терапијског зрачења главе и врата у детињству и адолесценцији
- анамнеза опасне близине неком од инцидената са ослобађањем радиоактивних материја, посебно радиоактивног јода, у детињству и адолесценцији
- Хронични тироидитис (опасност од лимфома)

- породична или лична анамнеза тироидног аденома
- *Cowden* ов синдром (макроцефалија, отежано учење, трепљаст језик, бенигне или малигне болести дојке)
- породична аденоматозна полипоза
- фамилијарни тироидни канцер.

Препорука 1.

Иако трагање за тироидним канцером у популацији није могуће, у сваком појединачном случају треба да се узме анамнеза тироидног канцера у породици а у одговарајућим случајевима треба узети у обзир и генетско испитивање. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

#### 4.0 Дијагностички и терапијски поступци

Најважнији дијагностички и терапијски поступци односе се на:

- а. преоперативну оцену природе тироидног (тироидних) нодуса
- б. тумор-нодус-метастазе (ТНМ) и друге прогнозне системе;
- в. хируршко лечење;
- г. послеоперативни поступак и апликацију радиоактивног јода.

Послетирапијско праћење се посебно осврће на:

- а. улогу дијагностичког скена целог тела (СЦТ), мерење тироглобулина (Тг), анти-Тг антитела (ТгАт) и ултразвук врата
- б. протоколе за непосредно и дуготрајно праћење после операције ДТК и
- в. поступак са локалним и удаљеним метастазама (22).

Предоперативна оцена природе тироидног нодуса је детаљно обрађена у Водичу за тироидне чворове.

Најчешће испољавање тироидног канцера је новооткривени палпабилни тироидни нодус или пораст величине претходно познатог тироидног нодуса. Највећи број особа које се јаве са оваквим променама имају доброћудну болест. С друге стране, прогноза тироидног малигнитета је добра у највећег броја пацијената. Због тога се препоручује да се пацијент не упућује на лечење док се не утврди тачна или врло вероватна природа промене.

Диферентовани тироидни карцином, нарочито ПТК, захвата лимфне чворове врата у до 50% оболелих, зависно од стандарда патолошких техника које су коришћене (23). Промене у лимфним чворовима врата могу да се нађу и пре него што се открије примарни тумор у штитастој жлезди. Учесталост микрометастаза достиже и 90% зависно од употребљене технике трагања. Клинички значај микрометастаза у поређењу са макрометастазама није са сигурношћу оцењен. Преоперативни преглед врата ултразвуком открива цервикалну аденопатију у 20–31% случајева ДТК што може да утиче на хируршки приступ у више од 20% пацијената. Ипак,

преоперативно се открива само 50% промена које се нађу у лимфним чворовима за време операције (24). Ултразвучне особености сумње на метастазе у лимфним чворовима су:

- губитак масног хилуса,
- округао уместо овалног изгледа,
- хипоехогеност,
- цистичне промене,
- калцификације и
- периферна васкуларност (25).

Нема појединачне особености сугестивне за метастазе ДТК у лимфни чвор. Неки од специфичнијих критеријум су дужина краће осе >5мм (96%), налаз цистичних подручја (100%), налаз хиперехогених тачкастих промена које представљају или колоид или калцификације (100%) и периферна васкуларизација (82%). Од свих критеријума довољну осетљивост има само периферна васкуларност (86%). Сви остали критеријуми имају осетљивост испод <60%. Због тога се не може користити само један од наведених критеријума за идентификацију лимфних нодуса захваћених малигнитетом. Највећа сензитивност се приписује губитку хилуса али овај налаз има малу специфичност (29%) (179). Метастазе су вероватније у лимфним чворовима 3., 4. и 6. простора него у 2. простору врата. Провера малигнитета у ултразвучно сумњивим лимфним чворовима врата ради се ултразвучно вођеном пункцијом са одређивањем тироглобулина у испирку пунктата. Поуздано утврђивање стадијума је значајно за одлуку о третману и за прогнозу ДТК (26,27). За разлику од већине других тумора, метастазе ДТК се могу успешно третирати применом радиоактивног јода.

Пошто је ултразвучни преглед поступак који значајно зависи од особе која обавља преглед, некада се могу користити и други поступци визуализације (ЦТ, НМР) али је њихова осетљивост у откривању метастаза у лимфним чворовима мала (30–40%) (28).

Препорука 2.

а. Преоперативни ултразвучни преглед штитасте жлезде и лимфних нодуса врата, централног и нарочито латералних простора се препоручује за све особе које се упућују на операцију због цитолошког налаза малигнитета у пункцији. Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

б. Ултразвуком вођена пункција чвора у штитастој жлезди и сумњивих лимфних нодуса се препоручује ако се очекује да би налаз малигнитета променио поступак. Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

в. У том случају треба одредити и тироглобулин у испирку пунктата. Ниво доказа **C** степен препоруке **2a**.

г. Стандардна примена поступака као што су ЦТ, НМР, ПЕТ или скинтиграфија штитасте жлезде у преоперативном поступку са ДТК се не препоручује. Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

## 5. Прогнозни чиниоци

Дуготрајни исход у болесника успешно лечених од диферентованог тироидног карцинома је обично повољан. Опште десетогодишње преживљавање уз адекватно лечење у одраслих је од 80–90%. Ипак, око 5–20% болесника испољава локалне или регионалне рецидиве а између 10 до 15% има удаљене метастазе. Девет процената особа са тироидним карциномом умире од те болести (22).

### 5.1. Системи оцењивања

У циљу оцене опасности у особа са ДТК је развијено више система оцењивања. Они омогућавају много поузданију прогнозу и боље одлуке о лечењу. У најчешћој употреби су методологије које користе ТНМ: оцену величине Тумора, метастазе у лимфне Нодусе и присуство удаљених Метастаза. (29)

АМЕС: Узрост (*Age*) код појаве, Метастазе, проширеност (*Extent*), величину примарног тумора (*Size*).

МАЦИС: Метастазе, узрост (*Age*), потпуност хируршког лечења (*Completness*), Инвазију изван штитасте жлезде и величину тумора (*Size*).

ЕОРТЦ: Методологија *European Organisation for Research and Treatment of cancer*  
АГЕС: Узрост (*Age*) код појаве тумора, степен (*Grade*), обим (*Extent*) и величину примарног тумора (*Size*).

ТНМ систем је прихваћен у свету и редовно се ажурира. Остали прогнозни системи се користе углавном у установама где су објављени и нису стекли широку прихваћеност и употребу (30).

### 5.2. Примена ТНМ система у ДТК

Применом ТНМ система могу се издвојити три групе пацијената (30,31,32):

- врло мала опасност: жаришни Т1 (<10 мм) Н0М0, нема ширења изван тироидне капсуле;
- мала опасност: Т1 (>10 мм) Н0М0 или Т2Н0М0 или мултифокални Т1Н0М0;
- велика опасност: сваки Т3 и Т4 или сваки Т, Н1 или сваки М1.

Главни чиниоци који утичу на велику опасност су старији узрост, мушки пол, слабија диферентованост, хистолошки изглед, величина тумора, вантироидна инвазија и метастазно ширење (33). На прогнозу утиче и лечење тумора.

### 5.3. Узрост

Узрост у време дијагнозе је један од најзначајнијих прогнозних чинилаца у особа са диферентованим тироидним карциномом. Опасност од рецидива и смртног исхода расте са узрастом, посебно после 40. године живота. Деца испод 10 година имају такође већу опасност од поновног јављања тумора него старија деца и адолесценти (34).

### 5.4. Пол

Мушки пол је био оцењен као независни чинилац опасности али не у свим студијама (35).

## 5.5. Хистологија

Прогноза папиларног тироидног карцинома је боља од прогнозе фоликуларног тироидног карцинома; када се искључи утицај узраста и величине тумора у време дијагнозе, стопе преживљавања су упоредиво сличне. У случају ПТК лошија прогноза је повезана са одређеним хистолошким типовима и са степеном ћелијске диферентованости и васкуларне инвазије. “Изразито инвазиван“ и “васкуларна инвазија” су особености фоликуларног карцинома повезане са лошијом прогнозом. Слабо диферентован фоликуларни канцер (инсуларни карцином) и онкоцитни фоликуларни (Hürthle) карцином су такође са лошијим исходом (36)

## 5.6. Обим тумора

Опасност од поновне појаве (рецидива) тумора и већег морталитета сразмерна је величини примарног тумора (37). Захватање ткива изван штитасте жлезде, метастазе у лимфне чворове и удаљене метастазе су значајни чиниоци лоше прогнозе (38).

## 6.0 Време предвиђено за поступак са оболелим од тироидног канцера

### Препорука 3

Особа са сумњом на тироидни малигнитет мора да за највише 14 дана буде обрађена у установи секундарне здравствене заштите. У овом нивоу здравствене заштите за највише 30 дана мора бити донета одлука о лечењу. За највише 60 дана од првог виђења са лекаром поводом промене у штитастој жлезди, мора се утврдити природа промене, донети одлука о лечењу и мора се приступити првом потпуном лечењу (22). Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

У случају тироидног чвора, време “одлуке за лечење” је време од када је донета одлука за оперативно лечење коју је пацијент прихватио. Датум првог потпуног лечења је датум операције (или лобектомије или тоталне тироидектомије) (22)

## 7.0 Лечење ДТК

### 7.1 Хируршко лечење диферентованог тироидног карцинома

Операција је основни и најважнији вид лечења диферентованог тироидног карцинома.

Циљ оперативног лечења тироидног канцера је на првом месту уклањање канцерског ткива у потпуности или у највећој мери ако потпуно уклањање није могуће. Уклањање локалних расејања у лимфне чворове уобичајено се обавља у истом оперативном акту. Поред тога, операцијом се добија ткиво за дефинитивну хистопатолошку дијагнозу, поуздано утврђивање стадијума болести и адекватно разврставање у прогнозне категорије. Операцијом се болесник припрема за евентуалну аблативну дозу радиоактивног јода и оптимално праћење мерењем тироглобулина у серуму (39,40,41).

#### 7.1.1. Циљеви основне терапије ДТК су (41):

а. Отклањање примарног тумора у целости са свим локалним и регионалним ширењима у лимфне чворове врата. Потпуност хируршке ресекције је значајна компонента процене исхода. Метастазе у лимфне чворове представљају најчешће место заостајања и рецидива болести.

б. Поуздана оцена стадијума болести. Пошто стадијум болести у време лечења утиче на прогнозу болести, поступке у лечењу и праћењу, поуздани постоперативни стадијум је важан за поступак са болесником.

в. Олакшавање постоперативног третмана радиоактивним јодом где је потребно. Уклањање целокупног ткива штитасте жлезде је веома важно за особе које ће примити аблативну дозу радиојода. Обимнија операција са уклањањем целокупног тироидног ткива смањује опасност од перзистентног тумора у контралатералном делу жлезде.

г. Омогућава дуготрајно лабораторијско праћење и визуализацију болесника. Ако је заостало резидуално тироидно ткиво, не може се користити тироглобулин у праћењу исхода лечења нити се може користити визуализација радиоактивним јодом.

д. Смањење морбидитета везаног за лечење. Искуство хирурга у највећој мери утиче на овај циљ.

7.1.2. Хируршки поступци за лечење примарног тумора могу бити (22):

а. лобектомија са истмектомијом

б. скоро потпуна тироидектомија којом се оставља мање од 1 грам тироидног ткива око повратног живца и

в. потпуна (тотална) тироидектомија којом се потпуно уклања целокупно видљиво тироидно ткиво.

Препорука 4.

а. У скоро свим околностима неопходно је да се идентификује и сачува повратни гркљански живац (*n. laryngeus recurrens*). Трајно оштећење повратног живца треба да буде <5% свих болесника оперисаних од тироидног карцинома. Обострана оштећења су врло ретка. Повреде повратног живца су чешће после поновљених операција у тироидној ложи. Туморска инфилтрација може да буде узрок поремећају функције нерва. Код малих тумора и без инфилтрације повратног живца нема повећане опасности за његову повреду у тоталној тироидектомији уз услов да се нерв адекватно идентификује и сачува. Повреда спољашње гране повратног живца узрокује промену квалитета гласа (42). Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

б. Паратироидне жлезде се морају сачувати у највећем броју случајева. Треба имати на уму значајну варијабилност броја ових органа и не ослањати се на претпоставку да их обавезно има четири. Ако се повреди или постоји сумња да ће се повредити њихова васкуларизација, треба их ексцидирати и реимплантирати под фасцију мишића. (49, 50) Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

в. Дисекција лимфних нодуса у централном, 6. простору, врата носи повећани ризик за хипопаратироидизам (43) Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

7.3. Припрема за оперативно лечење (22)

Стационарна здравствена установа у којој се могу обављати операције тироидног канцера мора да има хирурге посебно обучене и са искуством у операцијама штитасте жлезде.



## Препорука 5.

а. Потребно је да пацијент буде обавештен од стране ендокринолога о природи његове болести, терапијским могућностима, жељеним и нежељеним последицама и постоперацијском току и лечењу. Хирург који ће оперисати пацијента пружа краћу информацију о обиму операције, непосредном постоперативном опоравку и значају оперативног лечења. Посебно се болесник обавештава о специфичним компликацијама тироидне хирургије. Пацијент затим даје писани пристанак на предложену процедуру. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

б. У уобичајеној припреми није потребна профилактична примена хепарина. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **И**.

в. У болесника са могућим или доказаним тироидним малигнитетом пре приступа операцији неопходна је пажљива и потпуна оцена гласних набора (*plicae vocales*). Ако се утврди поремећај функције (пареза или парализа) вокалних набора, урадити ЦТ или НМР врата (22). Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

г. Ултразвучни преглед врата је обавезан и веома користан у планирању операције. Описан је посебно (44,45). Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

д. Одређивање ТСХ је једини тест тироидне функције који треба урадити у преоперативној припреми (46). У особа са повишеним ТСХ или у којих постоји анамнеза тироидитиса могу се урадити и антитела према тироидној пероксидази (55). Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**

ђ. Калцитонин се одређује у првој процени тироидног нодуса (46) и ако је био нормалан нема потребе да се понавља код припреме за лечење диферентованог тироидног карцинома. Потребно је знати стања у којима долази до пораста калцитонина без поремећаја парафоликуларних ћелија и имати на уму да постоје медуларне неоплазме тироидне жлезде без пораста калцитонина. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

е. Одређивање тироглобулина, тироидних хормона и антитела није ни стручно нити економски оправдано (22,41,46). Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

Ако је серумски калцијум нормалан нема потребе да се преоперативно одређује парат хормон у крви (47). Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**

## 8. 0. Обим оперативног лечења папиларног или фоликуларног микрокарцинома

Изузев појединачног, добро диферентованог тироидног канцера испод 10 мм пречника без доказа локалних или удаљених метастаза и без анамнезе претходног зрачења, стандардна процедура је потпуна (тотална или скоро тотална) тироидектомија. Поред веће сигурности лечења она омогућава постоперативну процедуру апликације радиојода и даље праћење. Операција мањег обима није препоручљива. Када је болесник поново упућен пошто је већ урађена операција ограниченог обима, предлаже се реоперација са употпуњавањем обима ресекције, нарочито ако је тумор био велики, мултифокалан, са ширењем изван тироидне капсуле и/ или васкуларном инвазијом, доказима удаљених метастаза, анамнезом зрачења врата или неповољном хистологијом (39).

Болесници са папиларним или фоликуларним микрокарциномом (тумором чији је највећи дијаметар  $\leq 10$  мм) имају екстремно мали ризик за смртни исход од тог канцера ( $< 0.1\%$ ) (48,49,50)

#### Препорука 6.

Лобектомија је прихватљив начин лечења диферентованог микрокарцинома ако нема других фактора ризика (пол, животно доба, породична анамнеза, анамнеза зрачења врата) и нема доказа

- инвазије тироидне капсуле
- васкуларне инвазије
- мултифокалности
- контралатералне болести
- метастаза (41,51) Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

9.0. Оперативно лечење промена са неодређеном цитологијом, цитологијом сумњивом на папиларни карцином или сумњом на “фоликуларну” лезију.

У променама са неодређеним цитолошким налазом (најчешће “фоликуларна” лезија) опасност од малигне природе болести је око 20%. Опасност је већа ако је тумор већи, (>40 мм), ако се описују атипичне особениости (целуларни плеоморфизам), ако постоји породична анамнеза тироидног карцинома или анамнеза јонизујуће радијације у детињству и адолесценцији. Опасност од малигне природе у солидном нодусу са поновљеним неодређеним налазом цитологије није позната али се оцењује на 5– 10% (52-55).

#### Препорука 7.

а. У пацијента са изолованим солидним нодусом без додатних фактора ризика и са неодређеним цитолошким налазом минимални оперативни поступак је лобистмектомија лобуса у коме је нодус. Ниво доказа **B** степен препоруке **2a**.

б. Због великог ризика од малигнитета у особе са великим тироидним нодусом (>40 мм) и неодређеном цитологијом, препоручује се тотална или скоро тотална тироидектомија. Ниво доказа **B**, степен препоруке **1**.

в. Болеснике са билатералним чворовима < 40 мм и неодређеним налазом цитологије треба лечити скоро тоталном тироидектомијом. Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

10. Операција тумора са малигним налазом у цитолошком прегледу

Ако је примарни тумор > 10 мм, са чворовима и у супротном режњу, ако постоје регионалне или удаљене метастазе, лична анамнеза зрачења врата у детињству, анамнеза тироидног карцинома у првостепених сродника, треба урадити тоталну или скоро тоталну тироидектомију. Старији узраст (>45 година) представља разлог за препоруку скоро тоталне тироидектомије чак и ако је тумор мањи од 10 – 15 мм, због веће учесталости рецидива у овој групи (56,57).

#### Препорука 8.

У пацијената са тумором >10 мм, почетни хируршки поступак је потпуна (тотална) или скоро тотална тироидектомија изузев ако постоје јасне контраиндикације за ову операцију (58). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

## 11.0 Оперативно лечење папиларног карцинома

### Препорука 9.

а. Пацијенти са ПТК  $\leq 10$  мм и без доказа захватања локалних лимфних нодуса (пТ1)

могу се лечити лобистмектомијом и супресијом левотироксином (59). Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

б. Болесници са тумором  $\geq 10$  мм, мултифокалним туморима, интратироидним метастазама, ширењем изван штитасте жлезде, фамилијарном болешћу, анамнезом зрачења врата у детињству, клинички приметним расејањем у чворовима лече се потпуном, тоталном тироидектомијом (60) Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

в. Ако се дијагноза ПТК постави после лобистмектомије, када је потребно употпуњавање операције, контралатерална лобектомија се обавља у року од 2 месеца од постављања дијагнозе (60). Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

д. Потпуну тироидектомију са дисекцијом б. групе лимфних нодуса треба обавити у особа са примарним тумором без клиничког захватања лимфних нодуса са најмање једним од следећих критеријума: мушки пол, узраст  $> 45$  година, тумор  $\geq 40$  мм пречника, екстракапсуларно или екстратироидно ширење тумора (61,62,63) Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

е. Клиничке промене лимфних чворова б. простора откривене на операцији лече се дисекцијом. Ако су чворови имали клинички сумњиве особености пре операције или се биопсијом *ex tempore* (БЕТ) у току операције утврди расејање у лимфне чворове, препоручује се селективна, модификована ресекција врата (простори од 2a–5б) са очувањем помоћног нерва, стерноклеидомастоидног мишића и унутрашње југуларне вене (64-69). Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

## 12.0 Операција фоликуларног карцинома

### Препорука 10

Цитопатолошки налаз убода танком иглом не може да утврди разлику између фоликуларног аденома и фоликуларног карцинома.

а. Налаз “фоликуларне лезије” оправдава најмање лобектомију као најмањи обим хируршке процедуре. На тај начин се добија адекватан материјал за хистолошку дијагнозу (70) Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

б. БЕТ залеђеног узорка није од користи ако је цитопатолошка дијагноза узорка добијеног убодом танком иглом фоликуларна лезија (71) Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

в. Ако ХП налаз узорка добијеног операцијом покаже фоликуларни аденом или хиперпластични нодус, даља терапија није потребна. Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

г. Фоликуларни карцином  $\leq 10$  мм пречника, са минималном капсуларном инвазијом може се лечити лобистмектомијом (72). Ниво доказа **C** степен препоруке **1**.

д. Фоликуларни карцином који показује инвазију капсуле или крвног суда мора да се лечи тоталном тироидектомијом (73). Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

ђ. Пацијенти са ФТК  $\geq 40$  мм пречника лече се тоталном или скоро тоталном тироидектомијом (74). Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

е. Онкоцитни фоликуларни (*Hürthle*) карцином може да има агресивније понашање од осталих хистолошких типова ДТК. *Hürthle* ови тумори слабије везују јод и обавезно се лече тоталном тироидектомијом. Слабије реагују на супресију ТСХ али се она ипак примењује (75). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

### 13. 0. Операција локално одмакле малигне болести

#### Препорука 11.

а. Ако се преоперативно открију знаци захватања повратног живца треба учинити сваки напор да се тумор одстрани са нерва/ нерава. У болесника са унилатералним захватањем нерава и екстензивним вантироидним ширењем болести нерв се жртвује да би се постигао максимални успех лечења (76). Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

б. Ако није могуће у потпуности уклонити тумор без оштећења нерва, оставља се најмања могућа маса туморског ткива која ће се уништити радиоактивним јодом после које може да следи спољашње зрачење (77). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

в. Ако је тироидни канцер захватио ваздушни и дигестивни пут и/ или један или оба повратна живца може се приступити делимичној ексцизији трахеалног зида и/ или једњака (78). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

д. Ако није могуће радикално хируршко лечење одмакле болести или нема сагласности пацијента може се приступити терапији радиоактивним јодом (79). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

### 14. 0 Дисекција лимфних нодуса (80-86)

14.1. Метастазе у регионалне лимфне чворове у време дијагнозе папиларног карцинома се налазе у 20–90% пацијената и у нешто мањој сразмери у фоликуларном карциному. Иако већи број студија није нашао клинички значај метастаза папиларног карцинома у лимфне чворове, новије студије налазе да присуство метастаза у лимфним чворовима врата у особа  $>45$  година, налазом удаљених метастаза и код већих тумора значајно повећава опасност од неповољног исхода болести (180). Опасност од регионалног рецидива тумора је већа ако постоје метастазе у локалне лимфне чворове, посебно ако су метастазе вишеструке и са екстракапсуларним продирањем из нодуса.

14.2. Метастазе у централне лимфне чворове (б. простор) се тешко откривају преоперативно али и инспекцијом током операције. Дисекција централног простора, било терапијска или профилактична, праћена је малим морбидитетом. Пажљивим прегледом могу се наћи метастазе у профилактички уклоњеним чворовима када се мења и ТНМ класификација болесника (из Н0 у Н1а).

#### Препорука 12.

а. Терапијска дисекција лимфних нодуса централног простора (ВИ) врата треба да прати тоталну или скоро тоталну тироидектомију. Ниво доказа **A** степен препоруке **2a**.

б. Профилактичка дисекција централног простора врата (ипсилатерална или обострана) препоручује се у болесника са ПТК иако нема клиничких знакова захваћености лимфних нодуса посебно ако је примарни тумор узнапредовао (Т3 или Т4). Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

ц. Скоро тотална или тотална тироидектомија без дисекције централног простора врата може бити довољна за мале (Т1 или Т2), неинвазивне ПТК, без клиничких доказа захватања лимфних нодуса и за већину ФТК. Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

д. Лимфни чворови бочних (2.–5.) простора, 7. нивоа (предњи медијастинум) и ретко првог простора могу такође бити седиште метастаза ДТК. Хируршка ресекција може да смањи ризик у болесника у којих су ови лимфни чворови били сумњиви клиничким прегледом, ултразвуком, пункцијом нодуса или мерењем тироглобулина у пунктату лимфних нодуса. Препоручује се *en bloc* дисекција врата уместо уклањања појединачних лимфних нодуса. Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

Препорука 13.

Препоручује се терапијска дисекција лимфних нодуса бочних простора врата у болесника у којих је пункцијом утврђено присуство метастаза тироидног канцера. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

15.0 Постоперативни поступак

15.1. Постоперативна примена радиоактивног јода (22, 41, 87)

1. Лечење радиоактивним јодом резидуалних постоперативних микроскопских фокуса може да смањи стопу рецидива и вероватно и смртност (22).

2. Аблација резидуалног нормалног тироидног ткива може да олакша благовремено откривање рецидива тумора мерењем тироглобулина или скинтинском целог тела (41).

3. Велика активност <sup>131</sup>I омогућава веома осетљив посттерапијски скен целог тела, 3 до 5 дана после аблативне дозе, када може да се открије претходно непрепознат тумор (41).

15.2. Избор пацијената за аблативну дозу радиојода

а. Група са врло малом опасношћу (Т1аН0М0): Болесници са жаришним микрокарциномом (≤10 мм) који се не шири изван тироидне капсуле, нема анамнезних података да је пацијент био изложен радијацији, повољна хистологија и без метастаза у лимфне чворове. Није доказан повољан ефекат радиојодне аблације и она се не препоручује за ову групу пацијената (31,88,89).

б. Група са малом опасношћу (Т1бН0М0, Т2Н0М0, Т1мН0М0): За сада нема договора о вредности аблације радиојодом (95,96,97). За сваког пацијента ове подгрупе треба конзилијарно проценити потребу за апликацијом аблативне дозе.

в. Група са великом опасношћу (Т3, Т4, сваки Н1, сваки М1, пацијенти са доказаном перзистентном болешћу или са опасношћу за перзистентну болест)

Доказано је да постоперативна аблација радиојодом смањује стопу рецидива и можда продужава преживљавање; она помаже и рано откривање трајне болести. Индикувана је примена велике дозе радиојода после продуженог искључења тироидних хормона (90-94).

Уколико постоперативно заостало туморско ткиво (локорегионално и/или удаљене метастазе) не накупља радиојод, аблативна доза радиојода се не примењује.

#### Препорука 14.

а. Нема индикација за аблацију <sup>131</sup>I (мала опасност од рецидива или морталитета везаног за канцер). Потребно је да се испуне сви доле наведени критеријуми да би се одустало од аблативне терапије радиојодом:

- потпуна операција,
- повољна хистологија,
- унифокални тумор, ≤10 мм пречника, N0, M0, или минимално инвазивни ФТК, без васкуларне инвазије мањи од 20 мм пречника,
- нема ширења изван тироидне капсуле (22,41,87,97). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

#### б. Сигурне индикације

Било који од наредних критеријума представља индикацију за аблацију радиојодом:

- удаљене метастазе,
- непотпуно уклањање тумора или тироидног ткива,
- потпуно уклањање тумора али је ризик од рецидива и морталитета висок (ширење тумора изван тироидне капсуле, метастазе у локорегионалне или удаљене лимфне чворове) (98). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

#### в. Вероватне индикације

Листа индикација која следи односи се на пацијенте који не припадају двема наведеним групама. Свака од наредних категорија је “могућа” или “вероватна” индикација за аблативну дозу радиојода:

- мање од тоталне тироидектомије (из оперативне листе, налаза патолога, налаз ултразвуком),
- стање лимфних нодуса није оцењено током операције,
- величина тумора >10 мм али <40 мм пречника,
- тумори <10 мм са неповољном хистологијом (високоћелијски, колумнарни, дифузносклеротишући ПТК, инвазивни или слабије диферентовани ФТК),
- мултифокални тумори <10 мм (97). Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

#### 16. 0 Припрема и поступак за уклањање остатка тироидног ткива радиојодом (99-109)

Припрему обавља специјалиста нуклеарне медицине или ендокринолог првенствено у комбинованој установи опремљеној за оцену и потпуно разматрање разлога за интервенцију, заштиту и последице током и после поступка. Одређивање и апликацију аблативне дозе врши искључиво специјалиста нуклеарне медицине са лиценцом. Припрема, апликација и боравак по апликацији до отпуста обавезни су у посебно опремљеном простору према важећим законским

прописима. Отпуст болесника је могућ тек када је измерена радиоактивност у пацијенту  $< 0.4$  ГБq. Мора се обезбедити писани престанак пацијента и нега од стране специјализоване сестре.

Препорука 15.

а. Пре апликације  $^{131}\text{I}$  пацијент мора бити на дијети са смањеним уносом јода и морају се искључити сви извори контаминације јодом (лекови, контрастна средства). Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

б.  $^{131}\text{I}$  се може дати само у центрима који су потпуно опремљени и поседују све дозволе уз редовну контролу опреме и кадра. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

в.  $^{131}\text{I}$  се може дати у току 3 до 4 недеље од тироидектомије и у том периоду се не даје терапија тироксином. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

г. Ефикасна аблација радиојодом захтева адекватну стимулацију тиротропином која се постиже искључењем тироидних хормона у току 3–4 недеље. Серумски ТСХ треба да буде  $>30$  мИУ/Л у време када се  $^{131}\text{I}$  апликује. Ниво доказа **А** степен препоруке **2а**.

д. Успешна аблација постоперативних остатака нормалног тироидног ткива радиојодом се постиже применом израчунате дозе активности после индивидуалне дозиметрије или, у последње време, фиксном дозом од 3,7 GBq (100 mCu). Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

ђ. Ако постоји сумња у потпуност оперативног лечења може се урадити преаблативни скен да би се оценила величина остатка тироидног ткива.  $^{123}\text{I}$  и  $^{99\text{Tc}}$  имају предност у преаблативном скенирању јер се смањује могућност утицаја на везивање аблативне дозе  $^{131}\text{I}$ . Ако се нађе велики остатак тироидног ткива, размислити о поновној операцији пре аблативне дозе. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

е. Преаблативни скен се може пропустити без губитка информације. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **2а**

ж. Трудноћа се мора искључити пре аблативне терапије радиојодом. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

з. Дојење се прекида најмање 4 недеље, пожељно 8 недеља пре аблативне дозе  $^{131}\text{I}$  и не наставља се после. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

и. У мушкараца размислити потребу чувања узорка сперме, нарочито у младих пацијената за које се очекује примена више од 2 дозе. Довољна хидрација у време лечења и неколико дана касније обезбеђује често пражњење мокраћне бешике и на тај начин смањује ризик за утицај на сперматозоиде. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

и. Непосредно пре примене аблативне дозе треба измерити тироглобулин у серуму. Ниска вредност Тг у тим околностима је повољан налаз. Ниво доказа **Б** степен препоруке **2б**.

ј. Постаблативни скен се обавља 3–5 дана после давања радиојода. Он је веома користан ако је везивање (фиксација) радиојода  $< 2\%$  дате активности. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

к. Тироксин се уводи наредног дана по учињеној скинтиграфији целог тела. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

л. Пре отпуштања болесника мора се измерити укупна ретинирана доза у болеснику ради испуњавања услова заштите од радиоактивног зрачења. Ниво доказа **A** степен препоруке **2б**.

Опасност од секундарног малигнитета после терапије радиојодом изгледа већи него што се раније мислило. Због тога је потребно да се одлука о примени аблативне дозе донесе за сваког пацијента појединачно, ценећи све околности од значаја за одлуку. При том се нарочито узима у обзир присуство локалних и удаљених метастаза, потпуност ексцизије, узраст, степен инвазивности и хистолошки подтип тумора и придружени коморбидитет.

#### 16.1. Мере опреза

а. Трудноћа: Препоручује се најмање шест месеци паузе од аблативне дозе радиојода до концепције (апсорбована доза у фетус не сме да пређе 1 мГу). Фертилитет није поремећен али постоји нешто већи ризик од поремећаја ношења трудноће која се зачне пре истека од годину дана после велике аблативне дозе радиојода.

б. Препоручује се да мушкарци који су примили аблативну дозу радиојода избегавају постизање очинства најмање 4 месеца по апликацији.

#### 16.2. Аблативне дозе радиојода

##### Препорука 16.

а Садашња препорука дозе за аблацију постоперативних остатака нормалног тироидног ткива је 3.7 GBq. Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

б. У болесника са постоперативним остацима туморског ткива, регионалним и/или удаљеним познатим метастазама користе се веће активности (5,55–7,4 GBq). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

#### 16.3. Праћење после примене аблативне дозе 131J

##### Препорука 17.

а. Пошто је пацијент примио аблативну дозу 131И остаје у јединици изолације у условима прописаним позитивним прописима. Пацијент се отпушта тек после оцене медицинског физичара и пошто је потписао изјаву о ограничењу контаката по отпусту. У време отпуста активност 131 J мора бити испод 33mCi.

За израчунавање дате активности:  $1\text{ mCi} = 37\text{ GBq}$  односно  $1\text{ GBq} = 0.027\text{ mCi}$ . У време отпуста, обично после три дана боравка, већ је почета терапија тироксином. Пацијент носи отпусну листу изабраном лекару (22,41,87,97). Ниво доказа **B** степен препоруке **2а**.

б. Три до десет дана после 131J треба урадити постаблативни скен целог тела (110). Ниво доказа **A** степен препоруке **2а**.

ц. Пацијент треба да се контролише после 2–3 месеца за оцену и дотеривање супресивне дозе левотироксина и да се успостави протокол за праћење тироглобулина у циркулацији (87). Ниво доказа **B** степен препоруке **2а**.

#### 16.4. Повољне последице аблације употребом 131 J су:



- ерадикација свих тироидних ћелија међу којима и евентуална микроскопска жаришта болести и на тај начин смањење опасности од могуће поновне локалне или удаљене појаве тумора (111)

- могуће продужење преживљавања

- повећање осетљивости и поузданости праћења Тг и можда раније откривање појаве рецидива тумора или метастаза (112)

- охрабрење болесника да је безбедан ако се трајно добија налаз ниског тироглобулина

#### 16.5. Нежељене последице аблативне дозе (113-123)

Могуће ране појаве после аблације тироидног ткива радиојодом

- Поремећај чула укуса и сијалоденитис који се може ублажити обилним уношењем течности.

- Могућа је мука која се ублажава антиеметцима

- Нелагодност и оток врата (ретко)

Последице су чешће ако постоје велики остаци тироидног ткива. Обично је довољно дати аналгетика, ретко су потребне мале дозе стероида.

- Радијациони циститис, радијациони гастритис и крварење и оток у секундарним депозитима се ретко виђају код дате активности од 3 GBq или мање.

#### 16.6. Могуће позне последице аблације тироидног ткива радиојодом

- Сува уста и поремећај укуса.

- Сијалоденитис и поремећај сузних жлезда.

- Инциденца леукемије и секундарног канцера у даљем току живота је мала и појављује се у око 0.5% пацијената. Опасност од леукемије расте са већим кумулативним дозама (већим од 18.5 GBq) и када се користи додатно спољашње зрачење. Пацијенти са већим кумулативним дозама <sup>131</sup>I имају већу вероватноћу да развију секундарни малигнитет (бешика, колоректални канцер, дојка, плувачне жлезде). Због тога укупна кумулативна доза треба да буде најмања могућа.

- У болесника са дифузним метастазама у плућима који су примили понављане дозе може се развити фиброза плућа.

- Опасност од поремећаја ношења може да траје и преко годину дана после <sup>131</sup>I

- Могућа је појава инфертилитета у мушкарца.

Неопходно је да болесник буде обавештен о свим повољним и неповољним ефектима аблације радиојодом.

#### 17.0 Дијагностички скен (131, 74–150 GBq)

##### 17.1. Индикације за дијагностички скен после аблације <sup>131</sup>I (90)

Дијагностички скен се обавља да би се оценила ефикасност хируршке и аблативне терапије и потреба за поновном терапијом радиојодом (98).

Нови подаци показују да пацијенти са малим ризиком могу бити праћени само одређивањем серумског Тг (после искључења интерференце у огледу) у условима под стимулацијом ТСХ, без радиоактивног скена који је обично од мале користи у овим случајевима. Ако се не ради дијагностички скен, обавезно урадити ултразвучни преглед врата у циљу оцене могућег локорегионалног рецидива (41,98)

У свим осталим случајевима треба урадити дијагностички скен радиојодом (у заједници са мерењем стимулисаног тироглобулина) (98)

17.2. Индикације за понављање дијагностичког скена после аблације радиојодом (41,110)

Препорука 18.

а. Понављање радиојодног скена и ултразвучне контроле су потребни у особа са високим ризиком и са ТгАт која интерферишу са одређивањем Тг; у њих је могућа употреба и других видова визуализације (ЦТ или НМР). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

б. У осталих група болесника нема потребе да се скен радиојодом понавља ако нема знакова прогресије болести као што су раст серумског Тг, клинички или радиолошки докази перзистентног тироидног ткива. У тим случајевима скен се понавља пошто се тироидни хормони искључе ради пораста ТСХ. Рекомбинантни хумани тиротропин (рхТСХ) се примењује само ако постоје сигурне контраиндикације за искључење терапије тироксином (121). Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

17.3. Време за дијагностички скен радиојодом

Понављање дијагностичког скентискена целог тела по правили не треба радити пре истека од 6-12 месеци после аблативне дозе. У изузетним случајевима врло агресивне болести поступак се може обавити после 4 месеца (22).

Препорука 19

а. Дијета сиромашна јодом се спроводи око 2 недеље пре приступања скенирању (22) Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

б. Серумски ТСХ и Тг се мере на дан скенирања пре него што се примени обележивачка доза радиојода. За постизање оптималне слике потребно је да ТСХ буде >30 мИУ/Л (98) Ниво доказа **B** степен препоруке **1**.

ц. Ако се поновљеним дијагностичким скеном утврди абнормално везивање радиојода даје се друга аблативна доза, обично 3.7–5.5 GBq. Посттерапијски скен урадити после 3–10 дана јер је знатно сигурнија дијагностичка процедура него дијагностички скен радиојодом који користи мале (74-150 MBq) активности <sup>131</sup>I (98,58). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

д. Пацијент наставља са терапијом левотиоксином пошто добије објашњење о налазу скенирањем. Доза тироксина је иста као и пре скенирања. Левотироксин почети дан после аблативне дозе или после дијагностичког скена целог тела. Код особа са ишемијском болешћу срца враћање левотиоксина се спроводи са потребном пажњом. Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

## 18.0 Ултразвучни преглед врата

Ултразвук је осетљив поступак за откривање резидуалне болести у тироидној ложи врата и метастаза у лимфне чворове; његова осетљивост је много већа од палпације врата. Ова техника се рутински користи у праћењу у највећем броју центара. Ретко, ултразвук може да укаже на перзистентну или рекурентну болест у одсуству пораста тироглобулина али је чешће да укаже на место болести када је дошло до пораста тироглобулина. Ултрасонографија има посебну улогу када је мерење ироглобулина у серуму несигурно или немогуће због интерференце у серуму или већег остатка тироидног ткива после операције. Ултразвучни преглед је поступак са великом осетљивошћу за откривање цервикалних метастаза ДТК. Мерење тироглобулина у испирку пунктата лимфног нодуса урађеног под контролом ултразвуком има значајну вредност у утврђивању метастаза ДТК у лимфне чворове врата. Због неминовне контаминације крвљу из циркулације потребна је опрезност у оцени добијеног налаза тироглобулина у пунктату (178).

Препорука 20.

После операције ( и аблативне дозе РаИ ако је примењена) треба урадити ултразвучни преглед педње и бочних ложа врата. Преглед се обавља после најмање 6 месеци од терапијских интервенција и понавља се периодично зависно од степена опасности за рецидив тумора и концентрације (мерљивости ) Тг. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **1**.

## 19.0 Спољашње зрачење

Додатно постоперативно спољашње зрачење је веома ретко потребно у ДТК. Оно вероватно може да смањи локални рецидив у особа са ризиком од резидуалне болести у којих поновна операција није могућа (124).

Спољашња радиотерапија се пажљиво планира и користе се тродимензионалне технике са одговарајућом пажњом да се спречи радијациони мијелитис (124,125)

Радиотерапија са прилагођеним интензитетом може да има предности над конвенционално планираном радиотерапијом, нарочито ако се третирају регионални лимфни чворови и чворови у тироидној ложи. Употреба радиотерапије са прилагођеним интензитетом у више положаја може теоријски да повећа опасност од секундарног малигнитета у особа са дуготрајним преживљавањем (126,127).

Препорука 21

Основне индикације за додатну радиотерапију спољашњим зрачењем су (126,127):

а. Макроскопски доказ локалне инвазије тумора и претпоставка да постоје макроскопски или микроскопски остаци болести, посебно ако резидуални тумор не концентрише јод. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

б. Екстензивна болест, пТ4, у болесника преко 60 година са значајним екстранодалним ширењем чак и ако после операције нема доказа резидуалне болести. Ниво доказа **А**, степен препоруке **1**.

Препорука 22.

Спољашње зрачење великим дозама је индиковано код:

а. нересектабилних тумора који не концентришу радиојод. Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

б. нересектабилних великих тумора као додатак лечењу радиоактивним јодом. Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

в. у већини случајева метастаза у костима које се не могу хируршки одстранити, као додатак уз радиојодну терапију и када метастаза накупља радиоактивни јод. Само радиоактивни јод обично није у стању да потпуно уништи метастазе у костима. Ниво доказа **A** степен препоруке **2а**.

## 20.0. Послелетерапијско праћење

Рутинско праћење обухвата клиничку оцену метаболичког стања и испитивање врата и других релевантних система. Појава масе на врату или било где у телу треба да покрене даља испитивања која могу да обухвате и пункцију танком иглом (22, 41).

### 20.1. Поремећај стварања гласа (128-130)

#### Препорука 23

а. Поремећај фонације може настати због повреде спољашњег или повратног ларинкског живца. Испитивање поремећаја фонације је оправдано ако траје преко 2 седмице од интервенције (128,129). Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

б. Пацијент се упућује специјалисти који може да обави директну и индиректну ларингоскопију (130) Ниво доказа **B**, степен препоруке **1**.

### 20.2. Поступак са хипокалцемијом (131-144)

После тоталне тироидектомије надокнада калцијума је потребна у око 30% пацијената. После три месеца, мање од 10% пацијената треба даљу суплементацију калцијумом.

#### Препорука 24.

а. Серумски калцијум се проверава дан после операције и сваког дана док се калцијум у серуму не нормализује. Опадање калцијума у серуму у прва 24 сата од операције указује на потребу за суплементацијом калцијума. Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

б. Ако се хипокалцемија развије почети суплементацију оралном надокнадом 1500 мг елементарног калцијума дневно, после оброка. Доза се прилагођава према одговору. Ретко је потребна интравенска примена калцијум глуконата. Блага, асимптомска хипокалцемија не захтева суплементацију већ само праћење. Ниво доказа **A** степен препоруке **1**.

в. Пошто калцијум омета ресорпцију тироксина упутити пацијента да прву дневну дозу калцијума узме најмање 4 сата после узимања тироксина. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **2а**.

д. Ако се хипокалцемија не поправи суплементацијом, увести витамин Д. У болесника без обољења бубрега може се користити једнохидроксилни провитамин Д. Само особама са редукцијом бубрежне масе треба дати дихидроксилни препарат витамина Д. Тиме се знатно смањује опасност од јатрогене хиперкалцемије. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **2а**.

г. Блага хипокалцемија је добар подстицај за успостављање паратиroidне функције и због тога суплементацијом калцијума треба одржавати његов ниво у серуму у доњим границама референтних вредности. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

д. Хипопаратиroidизам после тоталне тироидектомије је обично пролазан, нарочито ако је рађена аутоотрансплантација паратиroidних жлезда. Због тога је потребно поред калцијума пратити и ниво парат хормона у крви. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

ђ. Комбинација хипотиroidизма и хипопаратиroidизма се теже подноси и зато постепено укидање калцијума и витамина Д треба спроводити тек када се успостави еутиroidно стање. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

е. Ако хипопаратиroidизам остане трајно, давати најмању дозу суплементације калцијумом и витамином Д да би се калцијум одржавао у доњим нормалним границама како би се избегла хиперкалциурија. У стабилним случајевима препоручује се контрола калцијума два пута годишње. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

### 20.3. Дуготрајна супресија серумског тиротропина

Ћелије ДТК имају способност да реагују на ТСХ који може да стимулише њихов раст. Због тога се у постоперативном периоду ТСХ одржава испод нормалних вредности (145-155). Циљ супресивне терапије тироксином је спречавање раста резидуалних канцерских ћелија. Овај поступак је индикуван само код особа оперисаних од диферентованог тироидног карцинома. Пожељно је да се постигне концентрација ТСХ у серуму  $\leq 0.1$  мУ/л. Нема доказа да спуштање ТСХ испод овог нивоа има боље резултате. Ниво ТСХ се одређује најраније 3 месеца после почетка терапије. Дневна доза тироксина се потом дотерује смањењем или повећањем за 25 мцг/дан и ТСХ се прати у интервалима од три месеца. Када се постигне одговарајућа доза, даље праћење је на 6 до 12 месеци.

У болесника за које се сматра да су постигли потпуну ремисију у било ком периоду праћења нема потребе да се одржава супресија ТСХ и супресивна терапија се замењује супституцијом.

#### Препорука 25

а. ТСХ-супресивна терапија (серумски ТСХ  $\leq 0.1$  мУ/л) је обавезна у болесника са доказима трајне болести (чак и ако постоји само детектабилни Тг без других доказа трајне болести). У особа са великом опасношћу и постигнутом ремисијом после лечења, супресивна терапија се препоручује 3–5 година. У особа са малом опасношћу стопа рецидива је мала (<1%) и доза тироксина се подешава да ТСХ буде између 0.1 и 0.5 мУ/л. Ниво доказа **А** степен препоруке **2а**.

б. Праћење оперисаног болесника на супресивној терапији и прилагођавање дозе тироксина обавља ендокринолог. Болеснике лечене операцијом и аблативном дозом радиојода прати ендокринолог или специјалиста нуклеарне медицине у установи где је обављено постоперацијско лечење. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

Тироксин се узима под стриктним околностима: празан стомак, само са водом и најмање 30 минута после узете дозе не узимати било какве течности, лекове или храну. Ниво доказа **Ц** степен препоруке 2а.

в. Нежељене последице субклиничке тиротоксикозе испољавају се у главном срчаним компликацијама и губитком кости. Ретроспективне студије су показале да су ове појаве

ограничене ако се лечење прати пажљиво. У старијих особа и у особа са познатим обољењем срца треба избегавати супресију ТСХ испод 0.1 мУ/Л. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

г. У трудноћи може бити потребно дотеривање дозе зависно од промене нивоа ТСХ. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

#### 21.0. Праћење нивоа тироглобулина и ТгАт

Тироглобулин је искључиво производ тироидних фоликуларних ћелија. Ћелије ДТК имају способност да производе Тг и производња је већа под стимулацијом тиротропином. Због тога, ако није учињена потпуна тироидектомија са постоперативном аблацијом сваког остатка тироидног ткива, није могуће направити разлику у пореклу тироглобулина- из нормалног или туморског ткива. Ако је у потпуности спроведена процедура уклањања сваког остатка тироидног ткива, појава тироглобулина је веома сугестивна за резидуалну болест (локалну, регионалну или удаљене метастазе).

Вредности концентрације Тг у серуму преко којих постоји сумња на рецидив/ перзистентну болест се разликују зависно од методе и присуства тироглобулинских антитела у серуму. Сматра се да нема тироглобулина (не постоји нормално или туморско тироидно ткиво) када је Тг мањи од 1 микрограм/Л у условима повишеног ТСХ ( $ТСХ \geq 30\text{мУ}$ ) када се Тг одређује имунометријском (ИМА) методом. Пораст серумског Тг током праћења је најсугестивнији за прогресију или рецидив ДТК.

#### Препорука 26

а. Ендогена ТгАт и други неидентификовани чиниоци могу да интерферишу са мерењем серумског Тг. Због тога је обавезно паралелно са одређивањем Тг одредити и ниво ТгАт у серуму. Повишен ниво ТгАт може да утиче на лажно повећање или смањење вредности измереног Тг зависно од методе за одређивање Тг. Када се одређује ИМА методом, присуство ТгАт га лажно смањује, а ако се одређује радиоимунолошки (РИА) лажно га повећава. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

б. ТгАб треба мерити квантитативним поступком, истовремено са мерењем серумског Тг. Ако су ТгАт мерљива, треба их регуларно пратити у шестомесечном интервалу заједно са мерењем тироглобулина. Ако су негативна, треба их контролисати у годишњем интервалу. ТгАт се могу користити као сурогат маркер ако није могуће одређивање Тг. Ниво доказа **А** степен препоруке **2а**.

в. Прво мерење Тг и ТгАт не треба радити пре истека 3 месеца од тироидектомије и апликације аблативне дозе радиојода. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

г. Обично није потребно чешће мерење Тг од једном у три месеца, уобичајено једном у 6 месеци; за пацијенте у ремисији на супресивној дози левотироксином довољно је проверавати Тг једном годишње. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

д. Пошто секреција Тг зависи од ТСХ, истовремено са мерењем Тг треба одредити и ТСХ у серуму. Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**

ђ. Није потребна стимулација тиротропином ако је Тг мерљив у серуму. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

е. Болесници у којих је Тг перманентно мерљив док су на супресивној терапији левотироксином или показује пораст у току периода праћења треба да се додатно провере за перзистентну/ рекурентну злоћудну болест. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

ж. У рутинском праћењу Тг се мери док је особа на супресивној терапији тироксином. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

#### 21.1. Мерење тиоглобулина после стимулације тиротропином

Дијагнозна осетљивост мерења Тг у серуму се повећава ако је концентрација ТСХ у серуму повишена. Рецидив или напредовање тумора ће се приметити раније ако се утврди пораст Тг после стимулације тиротропином. Тироглобулин треба мерити када је  $ТСХ \geq 30$  мУ/Л и обично се истовремено ради и сцинтиграфија целог тела.

У особа са малим ризиком које немају мерљив ТСХ на супресивној терапији обично немају пораст Тг после стимулације тиротропином. Истовремено урађен СЦТ у ових пацијената потврђује овакво становиште. Такве пацијенте даље треба пратити мерењем Тг на супресивној терапији и са ниском ТСХ.

Стимулација тиротропином се постиже или укидањем примене тирокина ограничен период времена или апликацијом рекомбинантног хуманог ТСХ.

#### Препорука 27.

а. Мерење Тг под стимулацијом тиротропином (са или без СЦТ) треба обавити 6 до 12 месеци после операције и аблације радиојодом. Појединачна немерљива вредност Тг уз повишен ТСХ и без интерференце у методи са великом вероватноћом указује да се не очекује рецидив. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

б. Серумски Тг стимулисан тиротропином може бити мерљив у малој концентрацији после тоталне тироидектомије и аблације радиојодом. То може да значи рецидив али је чешће последица остатка здравог тироидног ткива. Ако је пацијент са ниским ризиком, поновити ТСХ стимулисано мерење Тг за 6 до 12 месеци. У већини случајева се налази постепено опадање измереног Тг када се наставља са уобичајеним праћењем без стимулације тиротропином. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

в. Ако стимулисани Тг остане трајно мерљив или расте, приступа се даљем испитивању узрока. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

#### 22.0. Улога радиојодног скена целог тела у рутинском праћењу особа лечених од ДТК

После тоталне тироидектомије и аблације евентуалних остатака тироидног ткива радиоактивним  $^{131}\text{I}$ , дијагностички скен целог тела има релативно малу сензитивност у откривању резидуалне или рекурентне болести у поређењу са мерењем серумског тироглобулина.

#### Препорука 28

а. Појединачни скен целог тела треба урадити 6 до 12 месеци после аблације радиојодом (али не пре 6 месеци) изузев особама са веома малим ризиком. Ако је скен негативан понављање скена целог тела није потребно ако се не појави потреба на основу праћења серумског Тг (22,41). Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

б. Ако се користи рхТСХ за обављање скена целог тела препорука је да се прати протокол:

- Ампула рхТСХ (0.9 мг) се даје дубоко интрамускуларно 1. и 2. дана

- Трећег дана се даје обележивачка доза 131I (око 150 MBq).

- Скен се ради петог дана. Минимум времена скенирања треба да буде 30 минута или минимум 140,000 импулса у минути.

- Тироглобулин у серуму се мери петог дана. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

в. Пацијенти са малим ризиком, са немерљивим стимулиранимТг, не треба даље рутински да раде скен целог тела ако Тг остаје немерљив. Индикован је преглед врата ултразвуком 6 до 12 месеци после тироидектомије. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

### 23.0. Рекурентни или перзистентни диферентовани тироидни карцином

Рано откривање рекурентне болести може да помогне излечењу и продужењу преживљавања, посебно ако је болест операбилна или преузима радиојод. Удаљене метастазе се јављају у 5–23% болесника са ДТК, у главном у костима и плућима.

#### Препорука 29.

Ако се открије абнормална маса у врату или на другом месту треба да се уради пункција са цитолошким прегледом и друге интервенције. Ниво доказа **А** степен препоруке **1**.

### 23.1. Рецидив у тироидној ложи и цервикалним лимфним чворовима

#### Препорука 30

а. Хируршка реevaluација је препоручени поступак после чега најчешће следи примена радиоактивног јода 131. Ниво доказа **А**, степен препоруке **2Б**.

б. Рецидив ДТК у врату који се не може контролисати операцијом или аблацијом радиоактивним јодом може да се палијативно третира великим дозама спољашњег зрачења. Ако се очекује дуже преживљавање обично су потребне радикалне дозе спољашњег зрачења (50–66 Gy) у дневним фракцијама и пажљиво припремљеним планирањем технике. Ниво доказа **Б** степен препоруке **1**.

ц. Код сумње на метастазе ДТК у цервикалне лимфне чворове, урадити пункцију са одређивањем Тг у испирку пунктата. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

### 23.2. Метастазе у плућима и другим меким ткивима

Ове метастазе обично нису погодне за оперативно лечење и треба их лечити јодом 131. Ретко се после понављане терапије метастаза ДТК у плућима описује појава дифузне фиброзе. Опасност од фиброзе је мања ако се користи мања активност, испод 2.96 GBq (80 mCi). Нема максималне кумулативне дозе 131I за болеснике са перзистентним обољењем. Ипак, укупне кумулативне активности дате пацијенту веће од 22,2GBq повезане су са значајним повећањем ризика од секундарних малигнитета и других озбиљних компликација (фиброза плућа). За сваког таквог пацијента треба индивидуално конзилијарно проценити корист од даљих понављања радиојодне терапије и могућих ризика.



### Препорука 31.

а. Ако дисеминовани тумор преузима радиојод могуће је очекивати успех терапије радиојодом. Препоручено лечење је понављана примена радиојода; активности се крећу од 3.7–10.1 *GBq* у интервалима од 3–9 месеци, уобичајено 5.5 *GBq* сваких 4–6 месеци све док се више не региструје везивање радионуклида. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

б. Позни нежељени ефекти терапије радиојодом се смањују ако интервали између третмана нису краћи од 6–12 месеци. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

в. Уобичајено се користе фиксне (емпиријске) дозе иако су описани и дозиметријски поступци. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

Пре сваке примене <sup>131</sup>I мора се потврдити нормалан број крвних ћелија; у поремећајима реналне функције доза се редукује.

### 23.3. Метастазе у костима

Распрострањене метастазе у костима обично не могу да се лече само радиојодом. Ако постоји солитарна или ограничен број коштаних метастаза које не реагују на <sup>131</sup>I треба применити спољашње зрачење са или без ресекције или емболизације. Спољашње зрачење је веома важно у лечењу компресије због вертебралних метастаза.

За одлуку о терапијском поступку у пацијента са коштаним метастазама ДТК важно је да се утврди 1) да ли постоји опасност од патолошких фрактура посебно у костима које носе тежину; 2) опасност од неуролошких поремећаја због вертебралних лезија; 3) интензитет бола; 4) способност лезија да прихватају радиојод и 5) могуће нежељене последице велике дозе активности примењене за распрострањене лезије у костима.

### Препорука 32.

а. Потпуно хируршко уклањање изолованих симптоматских метастаза ДТК у костима праћено је бољим преживљавањем. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **2а**.

б. Радиојодна терапија коштаних метастаза се примењује само ако лезије преузимају радиојод. Чак и у том случају, радиојод самостално не може да доведе до потпуног повлачења промене. Доза се даје емпиријски (100–200 мЦи) или израчуната. Ниво доказа **Б**, степен препоруке **1**.

в. Ако се коштане метастазе ДТК нађу на местима где би оток могао да изазове додатне тегобе и сметње (преломе, неуролошке компликације) уз радиојод се могу дати и кортикостероиди да би се смањио оток и реактивно запаљење. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **2а**.

д. Болне лезије које се не могу оперисати треба да се лече спољашњим зрачењем, радиојодом ако су јод авидне, интраартеријском емболизацијом или радиофреквентном аблацијом и периодично бисфосфонатима. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

### 23.4. Церебралне метастазе

Метастазе ДТК у мозак се обично јављају у старијих особа. Најбољи начин лечења је хируршко отклањање праћено спољашњим зрачењем

Препорука 33.

а. Изоловане метастазе ДТК у мозгу треба лечити оперативно. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **2б**.

б. Метастазе ДТК у ЦНС које нису приступачне хируршком лечењу третирају спољашњим зрачењем. Приступити са највећим могућим циљањем код примене зрачења. Зрачење целог мозга или кичмене мождине се примењује ако постоје мултипле метастазе. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **2б**.

23. 5. Остала места метастазирања

Препорука 34.

У одабраним случајевима и ако је број метастаза ограничен може се приступити радиофреквентној аблацији. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

23.5. Непозната места метастазирања

Препорука 35.

Ако се запажа пораст Тг у серуму али без промена у скену целог тела (Тг+, скен -) препоручује се:

а. Проверити да ли је скинтискен јодом 131 заиста негативан и искључити лажно позитиван Тг. Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

б. Проверити контаминацију јодом. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **И**

Уобичајено се ако је потврђен стварни пораст Тг уз негативан скинтискен

а) не приступа интервенцији све док је пацијент без симптома Ниво доказа **Б** степен препоруке **2а**.

б) спроводе се други поступци за откриће рекурентне болести. Ниво доказа **Ц**, степен препоруке **1**.

в) емпиријски се апликује радиојод. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

Ако се примењује могућност под б) потребно је претходно:

а. Ултразвучни преглед врата (са или без пункције), или цервикомедијастинумски НМР.

б. Ако је ултразвучни преглед негативан, урадити ЦТ плућа без контраста у трагању за микрометастазама. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

в. Ако је ЦТ негативан искључити секундарне депозите у костима било са 99мТс

бисфосфонатним скеном или, ако је индиковано другим агенсима као што је 99мТц МИБИ Ниво доказа **Ц** степен препоруке **2а**.

г. Ако су сви поступци негативни разматрати скенирање са 18ФДГ-ПЕТ, 201Таллијум или 99мТц тетrafosмин, да би се потврдила потенцијално лечива болест. 18ФДГ-ПЕТ има већу осетљивост у откривању дедиферентоване рецидивне болести. Искључење тироксина или

давање рхТСХ повећава осетљивост скенирања 18ФДГ-ПЕТ. Пацијенти са позитивним 18ФДГ-ПЕТ скеном имају значајно мање трогодишње преживљавање у поређењу са 18ФДГПЕТ скен негативним особама. 18ФДГ-ПЕТ може да открије рекурентну болест која је оперативна. Ако болест није оперативна, палијативно покушати са великом дозом екстерног зрачења. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

г. У неким случајевима тироглобулин позитивних скен негативних особа позитиван је *In* октреотид скен. Нема довољно података о употреби аналога соматостатина у лечењу онкоцитног фоликуларног (*Hürthle*) карцинома и дедиферентованог ПТК. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **И**

д. Ако су сви поступци негативни размислити терапијску примену 131I ако Тг настави да расте. Остали услови које треба размислити су

- категорија ризика којој болесник припада и

- брзина раста тироглобулина. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

У тим случајевима урадити посттретмански скен (3–10 дана после терапије радиојодом) јер претходно невидљиве метастазе сада могу постати видљиве.

е. Комбинација скен позитивног Тг негативног налаза је веома ретка. У таквим случајевима треба проверити могућност лажно позитивног налаза пре одлуке о примени терапије радиојодом. Ниво доказа **Ц** степен препоруке **1**.

#### 24.0. Палијативна нега

Палијативна нега није потребна великој већини болесника са ДТК пошто је стопа излечења велика. Ипак у малог броја са рецидивном болешћу у завршном стадијуму потребне су мере палијативне неге.

Велике дозе спољашњег зрачења су могуће у болесника са добрим општим стањем чије је очекивано преживљавање преко 6 месеци. Спољашње зрачење има улогу у палијацији симптома изазваних великим лимфним чворовима, крварењем у тумору, појави стридора, компресије горње шупље вене и дисфагије. Стридор и страх од угушења су веома чести и могу се ублажити фармаколошким мерама, палијативном хирургијом и саветовањем.

#### 24.1. Палијативна хемиотерапија

Палијативна хемиотерапија може да се примени у терминалној болести где оперативно лечење није могуће, нити примена 131I или спољашње зрачење. Агенси који се користе су доксорубицин и цисплатин али нема довољно података о дуготрајним резултатима.

#### Препорука 36.

У терминалном дисеминованом стадијуму одмаклог ДТК, ако нису могући остали видови лечења, може се покушати хемиотерапија. Уобичајено се користи доксорубицин и цисплатин. Ниво доказа **Ц**, ниво препоруке 2б.

## Литература

1. Guo-Pei Yu, J Chun-Lun Li, Branovan D, McCormick S, Schantz SP: Thyroid Cancer Incidence and Survival in the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Race/ Ethnicity Groups Thyroid 2010., 20, 5, 465-473.
2. Nagataki S, Nyström E: Epidemiology and Primary Prevention of Thyroid Cancer. *Thyroid* 2002;12,10, 889-896
3. DeLellis et al, editors: Tumours of Endocrine Organs – Pathology & Genetics. WHO classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2004
4. Toms JR (ed). Cancer Stats monograph 2004. Cancer incidence, survival and mortality in the UK and EU.London: Cancer Research UK, 2004.
5. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M,Codegone A, Torchio B, Papotti MG: Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular,and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients.*Cancer* 2004, 100:950–957
6. Dong-Jun Lim, Ki-Hyun Baek, Youn-Soo Lee, Woo-Chan Park, Mee-Kyoung Kim, Moo-Il Kang, Hae-Myung Jeon, Jong-Min Lee, Bong Yun-Cha, Kwang-Woo Lee, Ho-Young Son, Sung-Koo Kang Clinical, Histopathological, and Molecular Characteristics of Papillary Thyroid Microcarcinoma *Thyroid*, 2007. 17,9,: 883-888
7. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, De Vathaire F, Schlumberger M: Poorly Differentiated Follicular Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and Relevance of Histological Classification *Thyroid*. 2007;17,7, 639-646
8. Bacherstier E, Riccabona G, Totosch G, Kemmler W, Oberaigner R. Moncayo M: Incidence and Clinical Characteristics of Thyroid Carcinoma After Iodine Prophylaxis in an Endemic Goiter Country *Thyroid*.1997;7,5,733-741
9. Bojunga J, Kusterer K, Schumm-Draeger PM, Usadel KH: Polymerase Chain Reaction in the Detection of Tumor Cells: New Approaches in Diagnosis and Follow-Up of Patients with Thyroid Cancer *Thyroid*. December 2002: 12,12,1097-1107.
10. Trbojević B, Nedeljković-Beleslin B Importance of hormones and proteins determination in the material obtained by fine-needle aspiration *Journal of Medical Biochemistry*, 2010, 29, 4, 237-244.
11. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YEP: BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002., 88:5399–5404
12. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure of external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259–77.
13. Winship T, Rosvoll RV. Thyroid carcinoma in childhood: final report on a 20 year study. *Clin Proc Child Hosp Dis* 1970;26:327–48.
14. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncogen*1993;4:25–52
15. Preston-Martin S, Berenstein L, Pike MC, Maldonado AA, Henderson BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987;55:191–5.
16. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601–4.
17. Horner MJ, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse S, Feuer E, Huang L, Mariotto A, Miller B, Lewis D, Eisner M, Stinchcomb D, Edwards B (eds) 2009 SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/csr/> 1975\_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site.
18. Vriens M, Suh I, Moses W, Kebebew E 2009 Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 19:1343–1349.
19. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia M, Cama A, Olschwang S: Germline mutations of the APC gene in patients with FAP associated thyroid carcinoma. Results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000., 85:286–292.
20. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon K, Daniels G, Chung D Prevalence of thyroid cancer familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007., 5:367–373
21. Melanie L. Richards Familial Syndromes Associated with Thyroid Cancer in the Era of Personalized Medicine *Thyroid* 2010, 20, 7, 707-713
22. British Thyroid Association and Royal College of Physicians 2007 Guidelines for the management of thyroid cancer, 2nd Edition. [www.british-thyroid-association.org](http://www.british-thyroid-association.org).
23. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A: Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World Surg* 2004., 28:498–501.
24. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003., 237 399–407.
25. Baskin HJ, Duick DS, Levine RA: *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Second Edition, 2008 Springer Science+Business Media, LLC
26. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim B, Shong YK Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004., 60:21–28
27. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E 2007 The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 100:29–35.
28. Mazzaferri EL: An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999., 9:421–427.

29. Wada N, Nakayama H, Suganuma N, Masudo Y, Rino Y, Masuda M, Imada T: Prognostic Value of the Sixth Edition AJCC/UICC TNM Classification for Differentiated Thyroid Carcinoma with Extrathyroid Extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 215–218.
30. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3553–62
31. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:313–319.
32. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar FJarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sa´nchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM. Follow-up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004., 150:105–112.
33. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004;14:453–8.
34. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE: Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995, 95:46–49.
35. Urken ML. [Prognosis and management of invasive well-differentiated thyroid cancer](#). *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43 (2):301-28)
36. Sobin et al, editors: TNM Classification of Malignant Tumours, Seventh edition, Wiley-Blackwell., 2009
37. Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Do the prognoses of papillary and follicular thyroid carcinomas differ? *Am J Surg* 1984;148:168–73.
38. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005. 103:2269–2273
39. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB: Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery* 2001., 130:921–930.
40. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 2000., 6:469–476.
41. Coope DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid* 2009, 19, 11, 1167-1214
42. Gregory W. Randolph. The Importance of Pre- and Postoperative Laryngeal Examination for Thyroid Thyroid 2010., 20:5, 453-458.
43. Lee YS, Kim SW, Kim SW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Chung KW. 2007 Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 31:1954–1959.
44. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E: The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007., 100:29–35.
45. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK: Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006., 91:3411–3417
46. Pacini F, Sabra MM, Tuttle RM: Clinical Relevance of Thyroglobulin Doubling Time in the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2011., 21, 7, 691-692.
47. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006., 154:787–803
48. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2009., 144: 980–987.
49. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009., 19:1043–1048.
50. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR: Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002., 26:879–885.
51. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007., 246:375–381.
52. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH: False negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004, 14:207–215.
53. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. 1993 Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 13:699–709.
54. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994., 116:1054–1060.
55. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS: Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid* 2001, 11:271–277.
56. Gregory W. Randolph, Elizabeth N. Pearce: Surgery of Well Differentiated Thyroid Carcinoma: The pendulum swings back in the central neck. *Endocrine Practice* 2010, 1:-1, 1-16.
57. Nam Seop Lee, Ja Seong Bae, So-Ryeong Jeong, Chan Kwon Jung, Dong Jun Lim, Woo Chan Park, Jeong Soo Kim, Seung Nam Kim: Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Journal of the Korean Surgical Society* 2010, 78:2, 82.
58. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. 2004 Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:145–148.

59. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H : Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003., 29:747–749.
60. Ito Y, Miyauchi A: Thyroidectomy and Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Thyroid Research* 2011, 1-6.
61. [Jung Hyun Yoon, Ji Youn Kim, Hee Jung Moon, Ji Hyun Youk, Eun Joo Son, Eun-Kyung Kim, Kyung Hwa Han and Jin Young Kwak](#) Contribution of Computed Tomography to Ultrasound in Predicting Lateral Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma *Annals of Surgical Oncology* 2011, [18, 6](#), 1734-1741,
62. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M et al., Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy, *World Journal of Surgery*, 2010. 34, 6, 1285–1290,.
63. Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H, Cady B,: Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillarythyroid cancer, *World Journal of Surgery*, 1994., 18, 4, 559–568,.
64. D. Simon, P. E. Goretzki, J. Witte, and H. D. R"oher, Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated6 *Journal of Thyroid Research* thyroid carcinoma, *World Journal of Surgery*, 1996. 20; 7,860–866,.
65. M. D. Shah, F. T. Hall, S. J. Eski, I. J. Witterick, P. G. Walfish, and J. L. Freeman, Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection, *Laryngoscope*, 2003,113;12,2102–2107.
66. Ito Y, Jikuzono F, Higashiyama T et al., Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe, *World Journal of Surgery*, 2006., 30; 10, 1821–1828,.
67. Ito Y , Miyauchi A,: Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma, *World Journal of Surgery*, 2008., 32; 5, 729–739,.
68. Ito Y,Higashiyama T, Takamura Y et al., Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection, *World Journal of Surgery*, 2007., 31; 11, 2085–2091,.
69. Davidson HC, Park BJ, Johnson JT, Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis,*Laryngoscope*, 2008.,118, 12, 2161–2165,.
70. Li Volsi VA, Baloch ZW Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions. *Endocrinol Patho* 2005., 16:285–293.
71. Ting-I. Lee, Hong-Jyi Yang, Shih-Yi Lin, Mei-Tze Lee, Hong-Da Lin, Lewis E. Braverman, Kam-Tsun Tang: The Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy and Frozen Section in Patients with Thyroid Cancer *Thyroid*. 2002,12,7: 619-626.
72. Sampson E, Brierly JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW: Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007., 110:1451–1456.
73. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST,Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW,Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd: Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. NationalThyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998, 83:1012–1021.
74. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW: Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006., 91:313–319
75. N. Besic, M. Hocevar, J. Zgajnar, R. Petric, G. Pilko Aggressiveness of Therapy and Prognosis of Patients with Hürthle Cell Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2006 16,1,: 67-72
76. Shun Yu Chi, Bernhard Lammers, Hinrich Boehner, Peter Pohl, Peter E. Goretzki Is It Meaningful to Preserve a Palsied Recurrent Laryngeal Nerve? *Thyroid*,2008,18,3,: 363-366
77. Sippel RS, Chen H: Controversies in the Surgical Management of Newly Diagnosed and Recurrent/Residual Thyroid Cancer *Thyroid*. 2009:,19,12, 1373-1380
78. Sleimuller T, Klopp J, Wenking S, Neuhaus P: Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999., 384:50–53
79. 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, Reiners C: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:926–932.
80. Gimm O, Rath FW, Dralle H: Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998., 85:252–254.
81. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 2002, 26:1013–1016.
82. White ML, Gauger PG, Doherty GM: Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007, 31:895–904.
83. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005, 71:731–734.
84. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE:The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008, 144:1070–1077; discussion 1077–1078.
85. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M: Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis.*J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:5723–5729.

86. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA; Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 134:536–538.
87. Takami H, Ito Y, Okamoto Y, Yoshida A: Therapeutic Strategy for Differentiated Thyroid Carcinoma in Japan Based on a Newly Established Guideline Managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World Journal of Surgery* 2011. 35: 1, 111-121.
88. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunotte F Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. 2004, *J Nucl Med* 45:988–994.
89. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L 2004 Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5362– 5368.
90. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:175–178.
91. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2002 Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 12:707–711.
92. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS 1998 Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 82:740–753.
93. Prendiville S, Burman KD, Ringel MD, Shmookler BM, Deeb ZE, Wolfe K, Azumi N, Wartofsky L.: REVISED ATA THYROID CANCER GUIDELINES 1205 Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000., 122:352–357.
94. Akslen LA, Livolsi VA: Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000, 88:1902–1908.
95. Luc G.T. Morris, Ashok R. Shaha, R. Michael Tuttle, Andrew G. Sikora, Ian Ganly Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Matched-Pair Analysis of Survival *Thyroid* 2010: 20, 2, 153-158.
96. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK: Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90:1440–1445.
97. Luster et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35:1941-1959)
98. Franzius C, Dietlein M, Biermann M, Fruhwald M, Linden T, Bucszy P, Reiners C, Schober O Procedure guideline for radioiodine therapy and 131iodine whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 2007, 46:224–231.
99. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI: Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19:1043–1048
100. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J: Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* 2007, 94:571–577
101. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI: Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006, 16: 1229–1242.
102. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Straus S, Goldstein DP An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008, 37:457–480.
103. Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2004, 139:390–394; discussion 393–394
104. [Frederik A. Verburg](#), [Michael Lassmann](#), [Uwe Mäder](#), [Markus Luster](#), [Christoph Reiners](#) and [Heribert Hänscheid](#) The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered 131I activity in thyroid cancer patients [European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging](#) 2011, 38,4, 673-680,
105. [Glenn D. Flux](#), [Masud Haq](#), [Sarah J. Chittenden](#), [Susan Buckley](#), [Cecilia Hindorf](#), [Kate Newbold](#), [Clive L. Harmer](#) A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer [European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging](#) 2011,37,2, 270-275,
106. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat D, Goldstein DP: Dietary Iodine Restriction in Preparation for Radioactive Iodine Treatment or Scanning in Well-Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review Dietary Iodine Restriction in Preparation for Radioactive Iodine Treatment or Scanning in Well-Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid* 2010. 20:10, 1129-1138.
107. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005, 12:773–803.
108. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, Chen IW: Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983 8:123–126.
109. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP: A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69:479–490.
110. Silberstein EB: Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 48:1043–1046.

111. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA: Efficacy of low and high 131I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 2004, 25:1077–1081.
112. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK: Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996, 77:2574–2580.
113. Creutzig H: High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? *Eur J Nucl Med* 12:500–502. 254. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O: Comparison of 1073MBq and 3700MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991, 32:252–254.
114. Doi SA, Woodhouse NJ: Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 52:765–773.
115. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA: 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:28–38.
116. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Schriever DC, Tward JD: The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:504–515.
117. C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M: Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003, 89:1638–164
118. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe' M, Paoletti C, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar M, Couette JE, de Vathaire F: 2008 Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer, radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 49: 845–852.
119. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C: 2002 Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 56:755–758.
120. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A: Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (131I) whole body scan: comparison of patients treated with high (131I) activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:4092–4097.
121. Tuttle RM, Leboeuf R: Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008, 37:419–435.
122. Mandel SJ, Mandel L: 2003 Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 13:265–271.
123. Iyher NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I: Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. March 22, 2011 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/cncr.26070.
124. Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS: Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1006–1012.
125. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J: External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003, 15:337–341.
126. Terekakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RJ, Patel SG, Pfister DG, Shaha AR, Lee NY: Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 73:795–801. 277.
127. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N: Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:418–427.
128. Gregory W, Randolph J: The Importance of Pre- and Postoperative Laryngeal Examination for Thyroid Surgery The Importance of Pre- and Postoperative Laryngeal Examination for Thyroid Surgery. *Thyroid* 2010, 20:5, 453-458.
129. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Hubalewska-Dydejczyk A, Richter P, Nowak W: Clinical Value of Intraoperative Neuromonitoring of the Recurrent Laryngeal Nerves in Improving Outcomes of Surgery for Well-Differentiated Thyroid Cancer *Polish Journal of Surgery*. Apr 2011, 83,4: 196-203.
130. Randolph GW. The Importance of Pre- and Postoperative Laryngeal Examination for Thyroid Surgery The Importance of Pre- and Postoperative Laryngeal Examination for Thyroid Surgery. *Thyroid* 2010, 20:5, 453-458.
131. [Jong-Lyel Roh](#), [Jin-Man Kim](#) and [Chan Il Park](#): Central Compartment Reoperation for Recurrent/Persistent Differentiated Thyroid Cancer: Patterns of Recurrence, Morbidity, and Prediction of Postoperative Hypocalcemia [Annals of Surgical Oncology](#). 2010, 18, 5, 1312-1318,
132. Mitra I, Nichani JR, Yap B, Homer JJ. Effect of central compartment neck dissection on hypocalcaemia incidence after total thyroidectomy for carcinoma. *The Journal of Laryngology & Otology* 2010, 125,5, 1-5.
133. Bozec A, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Sudaka A, Peyrottes I, Ettore F, Haudebourg J, Bussière F, Benisvy D, Marcy PY, Sadoul JL, Hofman P, Lassale S, Vallicioni J, Demard F, Santini J.: Clinical impact of cervical lymph node involvement and central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 368 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 May 24. [Epub ahead of print]
134. Vasher M, Goodman A, Politz D, Norman J: Postoperative calcium requirements in 6,000 patients undergoing outpatient parathyroidectomy: easily avoiding symptomatic hypocalcemia. *J Am Coll Surg*. 2010, 211(1):49-54. Epub 2010 May 26.
135. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer*. 2009, 15; 115(2):251-8
136. Stepansky A, Gold-Deutch R, Poluksht N, Hagag P, Benbassat C, Mor A, Aharoni D, Wassermann I, Halpern Z, Halevy I: Intraoperative parathormone measurements and postoperative hypocalcemia. *A. Isr Med Assoc J*. 2010, 12(4):207-10
137. Wirowski D, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE: Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery: Importance of postoperative hypocalcemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2011, 108(8):133;
138. Schäffler A.: Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Nov; 107(47):827-34. Epub 2010 Nov 26.



139. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, Bath JM, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg.* 2010 Mar;34 (3):532-7
140. Steen S, Rabeler B, Fisher T, Arnold D. Predictive factors for early postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2009 ;22(2):124-7.
141. Pfeleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009 Mar;91(2):140-6
142. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;4(3):665-72. Epub 2009 Mar 4
143. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg.* 2007 ;245(4):604-10.
144. Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg.* 2002 ;236(5):564-9
145. Carter WB, Tourtelot JB, Savell JG, Lilienfeld H. New treatments and shifting paradigms in differentiated thyroid cancer management. *Cancer Control.* 2011 Apr;18(2):96-103
146. Cooper DS. TSH suppressive therapy: an overview of long-term clinical consequences. *Hormones (Athens).* 2010;9(1):57-9
147. Piccardo A, Arecco F, Morbelli S, Bianchi P, Barbera F, Finessi M, Corvisieri S, Pestarino E, Foppiani L, Villavecchia G, Cabria M, Orlandi F. Low thyroglobulin concentrations after thyroidectomy increase the prognostic value of undetectable thyroglobulin levels on levothyroxine suppressive treatment in low-risk differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33(2):83-7. Epub 2009 Jul 28.
148. Pelizzo MR, Merante Boschini I, Toniato A, Pagetta C, Casal Ide E, Mian C, Rubello D. Diagnosis, treatment, prognostic factors and long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol.* 2008 ;33(4):359-79.
149. Rosário PW, Borges MA, Valadão MM, Vasconcelos FP, Rezende LL, Padrão EL, Barroso AL, Purisch S. Is adjuvant therapy useful in patients with papillary carcinoma smaller than 2 cm? *Thyroid.* 2007;17(12):1225-8.
150. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Gross MD, Al-Nahhas A, Rubello D. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med.* 2007;32(6):440-4.
151. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, Colato C, Zucchelli GC. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(3):434-41. Epub 2007 Jun 6
152. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR 3rd. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998, 8:737-744.
153. Biondi B, Cooper DS: Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer. *Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects in Differentiated Thyroid Cancer.* *Thyroid* 2010. 20:2, 135-146.
154. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002, 34:554-564.
155. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS: Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:5566-5575.
156. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat F, Koscielny S, Taieb D, Toubreau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejoux C, Brenot-Rossi I, Torlontano M, Tenenbaum F, Bardet S, Bussiere F, Girard JJ, Morel O, Schneegans O, Schlienger JL, Prost A, So D, Archambaud F, Ricard M, Benhamou E: Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:2487-2495.
157. Ross HA, Netea-Maier RT, Schakenraad E, Bravenboer B, Hermus AR, Sweep FC: Assay bias may invalidate decision limits and affect comparability of serum thyroglobulin assay methods: an approach to reduce interpretation differences. *Clin Chim Acta* 2008, 394:104-109.
158. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourehchi V: 2007 Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:82-87.
159. Mazzaferri EL: Will highly sensitive thyroglobulin assays change the management of thyroid cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 67:321-323.
160. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A: 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
161. Spencer CA: New insights for using serum thyroglobulin (Tg) measurement for managing patients with differentiated thyroid carcinomas. *Thyroid Int* 2003, 4:1-14.
162. Mazzaferri E: Empirically Treating High Serum Thyroglobulin Levels, *J Nucl Med* 2005;46:1079-1088
163. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003, 13:57-67.

164. Zophel K, Wunderlich G, Smith BR: Serum thyroglobulin measurements with a high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay: is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2003, 13:861–865.
165. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J 1973 Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 52:1320–1327
166. Massart CCJ, Bordenave L: False-positive results corrected by the use of heterophilic antibody-blocking reagent in thyroglobulin immunoassays. *Clin Chim Acta* 388:211–213.
167. Giovanella LKF, Ceriani L, Tozzoli R Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2009, 47:952–954.
168. Männistö T, Surcel HM, Bloigu A, Ruokonen A, Hartikainen AL, Järvelin MR, Pouta A, Väärasmäki M, Suvanto-Luukkonen E: The effect of freezing, thawing, and short- and long-term storage on serum thyrotropin, thyroid hormones, and thyroid autoantibodies: implications for analyzing samples stored in serum banks. *Clin Chem* 2007, 53:1986–1987.
169. Spencer CA, Lopresti JS: Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, 4:223–233.
170. D Frilling A, Görge R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M, Broelsch CE: Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000, 128:1067–1074.
171. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt D, Michels JJ, Reznik Y, Henry-Amar M: Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008, 158:551–560.
172. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC: Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003, 98:356–362.
173. Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW: Radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radio* 2004, 59:803–811.
174. Levy EG, Fatourech V, Robbins R, Ringel MD: Practice made perfect. Thyroglobulin-positive, radioiodine-negative thyroid cancer. *Thyroid* 2001, 11:599–602
175. Bordigoni L, Blin D, Magnan PE, Giudicelli R, Fuentes P Ectatic tumoral thrombosis of the superior vena cava revealing thyroid cancer]. *Ann Radiol (Paris)*. 1992; 35(7-8):559-63.
176. Muresan M, Olivier P, Lecle're J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, Zarnegar R, Weryha G 2008 Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 15:37–49.
177. Zanotti-Fregonara P, Hindie E, Faugeron I, Moretti L, Ravasi L, Rubello D, Toubert M 2008 Update of the diagnosis and therapy of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 33:1–15.
178. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2002 Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 12:707–711
179. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M 2007 Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3590–3594.
180. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD 2005 The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 71:731–734.