



Submitted: 21.03.2022
Accepted: 21.03.2022
Early publication date: 26.04.2022

Endokrynologia Polska
DOI: 10.5603/EPA.2022.0028
ISSN 0423-104X, e-ISSN 2299-8306
Volume/Tom 73; Number/Numer 2/2022

Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update

Barbara Jarząb¹, Marek Dedeckus², Andrzej Lewiński^{3,4}, Zbigniew Adamczewski⁵, Elwira Bakuła-Zalewska⁶, Agata Bałdys-Waligórska⁷, Marcin Barczyński⁸, Magdalena Biskup-Frużyńska⁹, Barbara Bobek-Billewicz¹⁰, Artur Bossowski¹¹, Monika Buziak-Bereza¹², Ewa Chmielik⁹, Agnieszka Czarniecka¹³, Rafał Czepczyński¹⁴, Jarosław Ćwikła¹⁵, Katarzyna Dobruch-Sobczak¹⁶, Janusz Dzięcioł¹⁷, Aneta Gawlik¹⁸, Jacek Gawrychowski¹⁹, Daria Handkiewicz-Junak¹, Jerzy Harasymczuk²⁰, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹², Joanna Janusziewicz-Caulier², Michał Jarząb²¹, Krzysztof Kaczka²², Michał Kalembski¹, Grzegorz Kamiński²³, Małgorzata Karbownik-Lewińska^{4,24}, Andrzej Kawecki²⁵, Aneta Kluczevska-Galka¹, Agnieszka Kolasinska-Ćwikła²⁶, Magdalena Kołton¹, Aleksander Konturek⁸, Beata Kos-Kudła²⁷, Agnieszka Kotecka-Blicharz¹, Aldona Kowalska^{28,29}, Jolanta Krajewska¹, Andrzej Kram³⁰, Leszek Królicki³¹, Aleksandra Kukulska¹, Michał Kusiński³², Krzysztof Kuzdał³², Dariusz Lange³³, Aleksandra Ledwon¹, Ewa Małecka-Tendera¹⁸, Przemysław Mańkowski²⁰, Bartosz Migda³⁴, Marek Niedziela³⁵, Małgorzata Oczko-Wojciechowska³⁶, Dariusz Polnik³⁷, Lech Pomorski²², Marek Ruchała¹⁴, Konrad Samborski¹, Anna Skowrońska-Szcześniak³⁸, Agata Stanek-Widera³³, Ewa Stobiecka⁹, Zoran Stojčev³⁹, Magdalena Suchorępka-Simek⁹, Anhelli Syrenicz⁴⁰, Ewelina Szczepanek-Parulski¹⁴, Małgorzata Trofimiuk-Müldner¹², Andrzej Tysarowski⁴¹, Andrzej Wygoda⁴², Klaudia Zajkowska², Ewa Zembala-Nożyńska⁹, Agnieszka Żyłka²

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; ²Department of Oncological Endocrinology and Nuclear Medicine, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ³Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Łódź, Łódź, Poland; ⁴Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Łódź, Poland; ⁵Department of Nuclear Medicine, Medical University of Łódź, Poland; ⁶Department of Pathology and Laboratory Diagnostics, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ⁷Andrzej Frycz Modrzewski Kraków University, Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Endocrinology and Internal Medicine, Poland; ⁸Department of Endocrine Surgery, Third Chair of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland; ⁹Tumor Pathology Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; ¹⁰Radiology and Diagnostic Imaging Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland; ¹¹Department of Paediatrics, Endocrinology, and Diabetology with a Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland; ¹²Chair and Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland; ¹³The Oncologic and Reconstructive Surgery Clinic, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology Gliwice Branch, Gliwice, Poland; ¹⁴Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland; ¹⁵Department of Cardiology and Internal Medicine; School of Medicine, University of Warmia and Mazury Olsztyn, Poland; ¹⁶Department of Radiology II, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ¹⁷Department of Human Anatomy, Medical University of Białystok, Poland; ¹⁸Department of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Śląsia, Poland; ¹⁹Department of General and Endocrine Surgery, Medical University of Śląsia, Katowice, Poland; ²⁰Department of Pediatric Surgery, Traumatology & Urology, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznań, Karol Jonscher Teaching Hospital, Poland; ²¹Breast Cancer Unit, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland; ²²Department of General and Oncological Surgery, Chair of Surgical Clinical Sciences, Medical University, Łódź, Łódź, Poland; ²³Department of Endocrinology and Radioisotope Therapy, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland; ²⁴Chair and Department of Oncological Endocrinology, Medical University of Łódź, Łódź, Poland; ²⁵Head and Neck Cancer Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ²⁶Department of Oncology and Radiotherapy, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ²⁷Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumors, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Śląsia, Katowice, Poland; ²⁸Collegium Medicum Jan Kochanowski University Kielce, Poland; ²⁹Endocrinology Clinic, Holycross Cancer Center, Kielce, Poland; ³⁰Pathology Department, West Pomeranian Oncology Center, Szczecin, Poland; ³¹Nuclear Medicine Department, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ³²Department of Endocrine, General and Vascular Surgery, Medical University of Łódź, Poland; ³³University of Technology, Faculty of Medicine, Katowice, Poland; ³⁴Diagnostic Ultrasound Lab, Department of Pediatric Radiology, Medical Faculty, Medical University of Warsaw, Poland; ³⁵Department of Oncology and Breast Diseases, CMKP, Warsaw, Poland; ³⁶Department of Genetic and Molecular Diagnostics of Cancer, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland; ³⁷Department of Pediatric Surgery and Organ Transplantation, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; ³⁸Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland; ³⁹Department of Oncology and Breast Diseases, CMKP, Warsaw, Poland; ⁴⁰Department of Endocrinology, Metabolic and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; ⁴¹Cancer Molecular and Genetic Diagnostics Department, Maria Skłodowska-Curie — National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ⁴²Radiation and Clinical Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology Gliwice Branch, Gliwice, Poland

 Prof. Barbara Jarząb MD PhD, Nuclear Medicine and Endocrine Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute, Gliwice Branch, Wybrzeże AK 15, 44-102 Gliwice, Poland, tel. +48 32 278 93 39; e-mail: barbara.jarzab@io.gliwice.pl

Abstract

The guidelines Thyroid Cancer 2022 are prepared based on previous Polish recommendations updated in 2018. They consider international guidelines — American Thyroid Association (ATA) 2015 and National Comprehensive Cancer Network (NCCN); however, they are adapted according to the ADAPTE process. The strength of the recommendations and the quality of the scientific evidence are assessed according to the GRADE system and the ATA 2015 and NCCN recommendations.

The core of the changes made in the Polish recommendations is the inclusion of international guidelines and the results of those scientific studies that have already proven themselves prospectively.

These extensions allow de-escalation of the therapeutic management in low-risk thyroid carcinoma, i.e., enabling active surveillance in papillary microcarcinoma to be chosen alternatively to minimally invasive techniques after agreeing on such management with the patient. Further extensions allow the use of thyroid lobectomy with the isthmus (hemithyroidectomy) in low-risk cancer up to 2 cm in diameter, modification of the indications for postoperative radioiodine treatment toward personalized approach, and clarification of the criteria used during postoperative L-thyroxine treatment.

At the same time, the criteria for the preoperative differential diagnosis of nodular goiter in terms of ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy have been clarified, and the rules for the histopathological examination of postoperative thyroid material have been updated. New, updated rules for monitoring patients after treatment are also presented.

The updated recommendations focus on ensuring the best possible quality of life after thyroid cancer treatment while maintaining the good efficacy of this treatment. (*Endokrynol Pol* 2022; 73 (2): 174–229)

Key words: *thyroid cancer; nodular goiter; fine-needle aspiration biopsy; papillary thyroid microcarcinoma; active surveillance; active follow-up; indications for hemithyroidectomy; radioiodine treatment; L-thyroxine*

Table of contents

Materials and methods.....	175
Part I Thyroid cancer diagnostics	178
Part II General principles adopted in the treatment and follow-up of thyroid cancer.....	193
Part III Management of papillary thyroid microcarcinoma	196
Part IV Surgical treatment of thyroid carcinoma.....	196
Part V Histopathological examination of postoperative thyroid material	203
Part VI Postoperative risk stratification.....	207
Part VII Postoperative radioiodine (RAI) treatment of differentiated thyroid carcinomas	208
Part VIII L-thyroxine treatment in thyroid cancer	211
Part IX Dynamic risk stratification.....	212
Part X Follow-up of thyroid cancer and borderline thyroid tumors	215
Part XI Thyroid cancer recurrence/persistent disease	216
Part XII Radiotherapy and chemotherapy in thyroid cancer.....	217
Part XIII Molecularly targeted therapy in thyroid cancer	218
Part XIV Management of medullary thyroid carcinoma	220
Part XV Management of anaplastic thyroid carcinoma and thyroid lymphoma.....	226
Part XVI Quality of life in thyroid carcinoma	228

Materials and methods applied in the process of preparing Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients

1. The creation of authors' group

In view of the 2016 publication of the American Thyroid Association (ATA) guidelines on adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma, there was a need to compare the existing Polish recommendations with them and to harmonize them in case of identified discrepancies.

Therefore, the Chair of the Scientific Committee of the Thyroid Cancer 2022 Conference has issued an invitation to the Presidents and Boards of Thyroid Cancer Scientific Societies to send three representatives of their respective Society to the Scientific Committee that will prepare new, up-to-date Recommendations. Presidents of the following Societies: Polish Society of Endocrinology, Society of Polish Surgeons, Polish Society of Pediatric Surgeons, Polish Society of Pathologists, Polish Society of Oncological Endocrinology, Polish Thyroid Association, Polish Society of Oncology, Polish Society of Radiation Oncology, Polish Society of Nuclear Medicine, Polish Society of Clinical Oncology, Polish Society of Ultrasound, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Polish Society of Human Genetics selected delegates and on May 19, 2021, the Scientific Committee was constituted, which undertook the task of preparing Polish Recommendations update. At the same time, it was decided that this work will be done jointly with the Expert Panel of the National Oncological Strategy, chaired by Professor Marek Dedecjus, particularly since most members of this Panel were members of the Scientific Committee of the Thyroid Cancer 2022 Conference. It was also decided that following the update of the adult recommendations, an update of the guidelines for children and adolescents would be undertaken, with authors drawn from the current group.

2. Who are the recommendations addressed to?

The guidelines are addressed to physicians of all specialties who are involved in the differentiation of benign and malignant goiter in adult patients and the diagnosis and treatment of thyroid cancer, as well as to other physicians who want to learn what are the current recommendations, i.e., to endocrinologists, surgeons, including endocrine surgeons and oncologic surgeons, nuclear medicine specialists and internists, general practitioners, family medicine physicians and nurses cooperating with physicians in this field. The recommendations may also serve interested patients

and their families and constitute the basis for determining the policy of financing medical services.

3. What scientific evidence are Polish recommendations based on?

In view of the careful analysis of scientific evidence conducted by the authors of the ATA guidelines, prepared in 2015, and in view of the analysis of scientific evidence conducted by the National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) in 2021, the authors of the Polish recommendations decided that it is necessary to update Polish recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients and to evaluate the evidence presented and to respond to it taking into account the specific Polish conditions – both epidemiological and legal. We felt that recommendations issued by other scientific societies, including the European Thyroid Association (ETA), European Society for Medical Oncology (ESMO), European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Society of Radiologists, American Society of Hematology, and American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), should also be analyzed. Simultaneously, we reviewed new data published between 2015 and 2021 as needed, relying on the PubMed database and including English-language literature. Members of the team were asked to submit Polish publications relating to the diagnosis and treatment of thyroid cancer, which we also considered in preparing the recommendations.

4. The adopted method for updating the Polish recommendations

It was agreed that we followed the AGREE II protocol in preparing evidence-based recommendations, and we based on the existing 2018 Polish recommendations. An Initiative Group was also established. It presented a number of inconsistencies between the Polish recommendations and the ATA 2015 guidelines, as well as the NCCN guidelines. It was decided that the ADAPTE protocol would be used for adaptation to Polish conditions. We believed that in some cases by transferring the universally accepted findings of international bodies on the issue of classification, we would limit ourselves to assessing the strength of recommendation (SoR) but not the quality of evidence (QoE).

It was agreed that the selected experts would draw up and present to the whole Team scientific arguments for

changing the Polish recommendations towards the direction proposed by ATA and NCCN, and the discussions would be held by teleconference. As of December 1, 2021, 12 teleconferences have been organized. After discussing a given topic and presenting a proposal for a new recommendation by the Expert, each time, a survey was conducted among the Team members, in which they could express their opinion on the new recommendation. After the acceptance of the most important recommendations by the majority of team members, thematic subgroups were formed, which in parallel proceeded to work on a given part of the manuscript and on the assessment of the strength and quality of scientific evidence on which the recommendation was based.

The agreement was received from all authors on the content of the recommendation and acceptance of the prepared manuscript.

5. Evaluation of the strength of recommendation and the quality of evidence

In selecting the method of assessing the strength of recommendations and quality of scientific evidence,

we analyzed the methods used by NCCN and ATA. The method used by NCCN was adopted, as recommended by AOTMiT (Agency for Health Technology Assessment and Tarif System) (Tab. 1–2). However, since recommendations on diagnosis and treatment of thyroid cancer mainly refer to diagnostic procedures — including their applied classifications of results, as well as therapeutic interventions (including diagnostic interventions), which consist of surgical, cytologic, and nuclear-medical procedures, the Team decided to make an additional choice of assessing the strength of recommendation and quality of evidence according to ATA, which was used in previous Polish recommendations. A detailed description of the criteria used by ATA is presented in Tables 3–6. The Team of Authors of Polish recommendations has also decided to limit itself to providing only the strength of recommendation in relation to diagnostic tests and their classification proposed by recognized international bodies, as it does not require our assessment of the quality of scientific evidence.

Table 2. Quality of evidence according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Society of Medical Oncology (ESMO) [372], based on the National Oncological Strategy guidelines [382]

1	Recommendation based on high-quality evidence and a uniform or high-level consensus among the expert group
2A	Recommendation based on lower-level evidence and a uniform or high-level consensus among the expert group
2B	Recommendation based on lower-level evidence and a moderate-level consensus among the expert group
3	Recommendation based on any level of evidence to which the expert group could not reach consensus

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses well-constructed randomized trials without significant heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or trials with demonstrated significant heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without a control group, case reports, expert opinions

Table 3. Interpretation of recommendations for therapeutic interventions based on the strength of evidence adapted from the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines (modified) [1]

	Strength of recommendation (SoR)	Benefits/risk balance	Implications
1	Strong SoR 1	The benefits definitely outweigh the risks	PATIENTS — Therapeutic intervention, recommended by a strong recommendation, has an unequivocal benefit for most patients PHYSICIANS — Therapeutic intervention should be used in most patients
2	Weak SoR 2	The benefits balance the risks	PATIENTS — Therapeutic intervention recommended with a weak recommendation may be effective in many patients, but the decision may depend on individual circumstances PHYSICIANS — Therapeutic intervention may be effective in many patients, but the decision should be made on an individual basis, taking into account patient preference and indications
3	No recommendation SoR 3	The benefit-risk balance cannot be defined	No evidence-based decision can be made

Table 4. Interpretation of recommendations for treatment interventions based on strength (SoR) and quality of evidence (QoE) adapted from the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines (modified) [1]

Strength of recommendations (SoR)/quality of evidence (QoE)	Definition of the quality of evidence	Implications
1 Strong — SoR 1		
+++ High QoE	RCTs without significant limitations or very strong evidence from observational studies	Can be used in most patients and in most circumstances
++ Moderate	RCTs with significant limitations or relatively strong evidence from observational studies	Can be used in most patients and in most circumstances
+ Low	Observational studies, case reports	Recommendation may be revised if new high-quality scientific evidence becomes known
2 Weak — SoR 2		
+++ High QoE	RCTs without significant limitations or very strong evidence from observational studies	Optimal management may vary depending on circumstances or patient characteristics
++ Moderate	RCTs with significant limitations or relatively strong evidence from observational studies	Optimal management may vary depending on circumstances or patient characteristics
+ Low	Observational studies, case reports	Other alternative treatments may also be appropriate
3 No recommendation — SoR 3		
Insufficient	Evidence is contradictory or of poor quality or lacks scientific evidence	At the physician's discretion, you can discuss this course of action with the patient, but you cannot recommend either for or against

RCT — randomized controlled trial

Table 5. Interpretation of recommendations for diagnostic interventions adapted from the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines (modified) [1]

Strength of recommendation (SoR)	Importance of the diagnostic test result relative to the risk incurred and the patient burden associated with the test	Implications
1 Strong SoR 1	Obtaining information through an intervention is very important for further treatment and clearly outweighs the risk and burden to the patient	PATIENTS — a test with a strong recommendation is unequivocally useful for diagnosing the disease and treatment plan, and a benefit far outweighs the risk and burden for the patient PHYSICIANS — the physician should offer the intervention recommended by a strong recommendation to most patients because the gain from an adequate diagnosis of the disease and an adequate treatment plan far outweighs the risk and burden to the patient
2 Weak SoR 2	Obtaining information through an intervention/test is balanced with risk and burden to the patient	PATIENT — a test with a weak recommendation warrants consideration because it may become useful for proper diagnosis of the disease and adequate planning of its treatment, and this gain balances the risk and burden for the patient PHYSICIANS — a physician may offer a patient a test recommended with a weak recommendation because the benefit of an adequate diagnosis of the disease and an adequate treatment plan outweighs the risk and burden to the patient
3 No recommendation SoR 3	There are no clear data to compare diagnostic benefit versus risk and burden to the patient	No basis for evidence-based decisions

Table 6. Interpretation of recommendations for interventions/diagnostic tests based on strength and quality adapted from the 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines [1]

Strength of recommendation (SoR)/quality of evidence (QoE)	Description of the methodological quality of the supporting evidence	Interpretation
1 Strong — SoR 1		
+++ High QoE	Evidence is based on one or more well-designed nonrandomized studies (observational — cross-sectional or cohort) or on systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (which do not demonstrate limitations according to EBM criteria)	The test or intervention can be used in most patients and in most circumstances
++ Moderate	Evidence is based on nonrandomized studies (observational — cross-sectional or cohort) or on systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (with certain limitations according to EBM criteria)	The test or intervention can be used in most patients and in most circumstances
+ Low	Evidence is based on nonrandomized studies (observational — cross-sectional or cohort) or on systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (with one or more important limitations according to EBM criteria)	The test or intervention can be used in most patients and in most circumstances, but the recommendation may change if new high-quality scientific evidence is available
2 Weak — SoR 2		
+++ High QoE	Evidence is based on one or more well-designed nonrandomized studies (observational — cross-sectional or cohort) or on systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (which do not demonstrate limitations according to EBM criteria)	The use of a test or intervention is strongly dependent on the patient's circumstances or societal value
++ Moderate	Evidence is based on nonrandomized studies (observational — cross-sectional or cohort) or on systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (with certain limitations according to EBM criteria)	The use of a test or intervention is strongly dependent on the patient's circumstances or societal value
+ Low	Evidence is based on nonrandomized studies (observational — cross-sectional or cohort) or on systematic reviews/meta-analyses of such observational studies (with one or more important limitations according to EBM criteria)	Other alternative management may be equally reasonable
3 No recommendation — SoR 3		
	Evidence is contradictory or of poor quality or lacks scientific evidence to generalize	A test or intervention cannot be recommended, either for or against

EBM — evidence-based medicine

Part I

Thyroid cancer diagnostics

1. Ultrasound (US) is the primary imaging test for diagnosing cancer and other thyroid diseases. Indications for thyroid ultrasound [1–4]:

1.1. Nodular goiter or palpable thyroid nodule.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6

1.2. Enlargement of the thyroid gland without a palpable nodule.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6

1.3. Focal thyroid lesion detected by ultrasound performed for other indications or by another imaging study.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6

1.4. Suspected other thyroid disease.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

1.5. Carrying a *RET* mutation and/or calcitonin levels above normal [5].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL MTC

1.6. History of neck exposure to ionizing radiation [6–8].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

- 1.7. Cervical lymph node enlargement not associated with infection.
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6 [1]
2. Other useful diagnostic tests for nodular goiter include:
- 2.1. In all cases of nodular goiter, the assessment of thyroid stimulating hormone (TSH). If the TSH result is abnormal, evaluation of serum free thyroxine (fT4) or fT4 and free triiodothyronine (fT3).
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 - 2.2. Anti-thyroid peroxidase antibody level (anti-TPO) and/or other anti-thyroid antibodies according to the center's experience.
SoR 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
 - 2.3. Serum calcitonin measurement is not recommended in all cases of nodular goiter [5].
SoR 2A QoE: III
SoR: 2 QoE: +
- However, serum calcitonin measurement is helpful in:
- 2.3.1. In clinically suspected medullary thyroid carcinoma (MTC) and in *RET* mutation carriers.
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL MTC [5]
 - 2.3.2. To rule out MTC before planned thyroid surgery (see section 3.3.1).
SoR 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: + ATA GL MTC [5]
 - 2.4. ^{99m}Tc thyroid scintigraphy is useful if TSH levels are near the lower limit or below normal in a patient with nodular goiter [9].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: ++
 - 2.5. Elastography is not required for routine US evaluation of focal thyroid lesions. If elastography is available, it may be helpful in qualification for fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and monitoring after FNAB (Tab. 7–9) [1–3, 10].

Table 7. Features of B-mode imaging, vascular options (color and power Doppler), and sonoelastography ultrasound of a focal thyroid lesion [9, 10, 373–375]

		Focal lesion:
	Cystic	<ul style="list-style-type: none"> • well defined margins • with acoustic enhancement present (in case of small lesions < 3 mm it may be invisible) • without visible vascularization in CD/PD mode
Structure	Spongiform	A focal lesion consisting of tiny cystic spaces separated by thin septa, at least 50% of the lesion volume without visible vessels or microcalcifications
	Mixed cystic-solid	A focal lesion with liquid and solid component: <ul style="list-style-type: none"> • solid-cystic — when solid component predominates • cystic-solid — when the liquid component predominates
	Solid	Focal lesion entirely solid or solid lesion with single small fluid spaces
Echogenicity (in relation to normal parenchyma* of the thyroid gland and/or the submandibular salivary gland; in case of hypoechoic lesions to thyroid parenchyma)	Anechoic	No internal echoes in the lesion (fluid-filled)
	Normal/isoechoic	Echogenicity comparable to that of the surrounding parenchyma*
	Hyperechoic	Echogenicity superior to surrounding parenchyma*
	Hypoechoic	Echogenicity is lower compared to surrounding parenchyma*, but not compared to the infrathyroid muscles or sternoclavicular muscle
	Markedly hypoechoic	Echogenicity comparable or lower to the infrathyroid muscles or sternoclavicular muscle
	Mixed echogenicity (the dominant echogenicity should be given)	Echogenicity being a combination of the 2–5 defined above; dominant component (e.g., predominantly hypoechoic lesion; or heterogeneous normal/isoechoic lesion) should be given
Margins	Well-defined/regular	There is an even, clear demarcation/border/edge between the focal lesion and the surrounding parenchyma over its entire surface
	Ill-defined	In cases where the demarcation/border/edge between the lesion and surrounding parenchyma cannot be determined
	Irregular	Lack of an even demarcation/border/edge between the focal lesion and the surrounding parenchyma

Table 7. Features of B-mode imaging, vascular options (color and power Doppler), and sonoelastography ultrasound of a focal thyroid lesion [9, 10, 373–375] — cont.

Margins	Angular	Sharp irregularities of the edge/border of the lesion can be seen forming sharp angles
	Microlobulated	The edge/border of the lesion is formed by repetitive small protrusions/lobules
	Spiculated	The edge/border of the lesion is formed by radial spiculations
"Halo"	Thin	Thin ("hair-like") sonolucent black outline around the focal lesion; often, vessels are imaged in its projection on CD/PD
	Thick	Broad hypoechoic "halo" (may be incomplete), often not identified with vessels on CD/PD
Shape	Ovoid	The anteroposterior dimension is smaller than the transverse dimension on the transverse and longitudinal planes
	Round	Three dimensions in a spatial arrangement (two orthogonal planes) are comparable
	Irregular	Not oval, not round
Orientation of the lesion (relative to the skin surface)	Parallel	The anteroposterior dimension is smaller than the transverse and longitudinal dimension (wider than taller)
	Nonparallel	The anteroposterior dimension is greater than the transverse and/or longitudinal dimension (higher than wider)
Calcifications	Macrocalcifications (> 1mm)	Spot bright echoes > 1 mm in dimension if small may or may not cause an acoustic shadow
	Microcalcifications (< 1mm)	Spot bright echoes of < 1 mm in dimension if they do not form clusters most often do not cause an acoustic shadow
	Ring-shaped calcification	Calcification is round in shape (the continuity of the calcification should be assessed; it often gives an acoustic shadow)
Thickened colloid	Comet tail artifact	Spot bright echoes with long comet tail artifact present (> 1 mm) seen in the fluid component
Extrathyroidal invasion	Shaping of the gland and capsule	Outlining of the gland capsule may change the shape of the lobe (compared with the opposite side)
	Extrathyroidal invasion	Solid tissue part crossing the capsule of the gland
Vascularity	No vascularity	No visible vessels in the lesion when the CD option is properly set (maximum velocity on the scale to about 2–5 cm/s; gain at the noise limit)
	Peripheral	Vessels localize to the periphery of the lesion at the appropriate CD option setting (maximum velocity on the scale to approximately 2–5 cm/s; gain at the noise limit)
	Mixed	Vessels visible in the periphery and central part of the lesion at the appropriate CD option setting (maximum velocity on the scale to about 2–5 cm/s; gain at the noise limit) (It may be added with predominantly peripheral or central vascularization)
	Central	Vessels localize within the lesion at the appropriate CD option setting (maximum velocity on the scale to approximately 2–5 cm/s; gain at the noise limit)
Elasticity/stiffness of the lesion	Deformable	Asteria 1 (SE), SR < 1.5 (SE) E mean < 28 kPa (SWE)
	Partially deformable	Asteria 2.3 (SE), SR 1.5–4.9 (SE) E mean 29–31 kPa (SWE)
	Completely non-deformable	Asteria 4 (SE), SR > 5 (SE) E mean > 32 kPa (SWE)

CD — color Doppler; PD — power Doppler; SE — strain elastography; SWE — shear wave elastography, E — young modulus; SR — strain ratio

I. Strain elastography (SE) — static

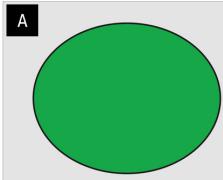
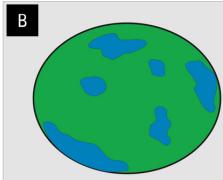
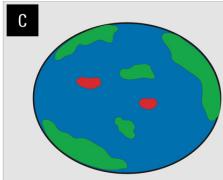
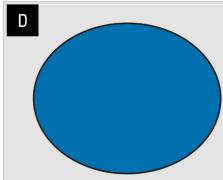
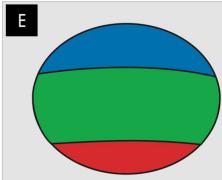
a) The Asteria (Tab. 8) scale is recommended for semi-qualitative assessment

b) The semiquantitative assessment uses the SR index (strain ratio) — The strain ratio of the lesion to the surrounding healthy gland parenchyma, if there is no healthy parenchyma surrounding the lesion, the ROI (region of interest) can be placed in the surrounding muscles in the neck

II. Shear wave elastography (SWE) — dynamic

Quantitative evaluation, the average value of the Younge modulus is given (E mean), which numerically quantifies the deformability

Table 8. Asteria score [376]

Score (Figure)	Characteristics
1 (A)	The entire nodule shows even elasticity
2 (B)	Elasticity in large portion of the nodule
3 (C)	No elasticity in large portion of the nodule
4 (D)	No elasticity in the entire nodule
A	
B	
C	
D	
E	

Green, red colors describe deformable ("soft") parts. The blue color represents non-deformable elements ("hard"). Score 2* — so-called BGR (blue-green-red) — a typical pattern for the liquid component of a nodule (E)

Table 9. Limitations to the use of sonoelastography [10]

Limitations to the use of sonoelastography in thyroid nodules
Paratracheal location
Nodule diameter > 3 cm
Profound nodule: depth > 4 cm
Macrocalcifications

- SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 2.6. Nuclear Magnetic resonance (MRI), computed tomography (CT), and positron emission tomography (PET) with ¹⁸fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) are not recommended for the differential diagnosis of focal thyroid lesions.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++ ATA GL R18 [1]
3. The malignancy risk in a focal thyroid lesion is evaluated based on clinical and sonographic features:
- 3.1. The clinical features of increased risk of malignancy are as follows:
- 3.1.1. Presence of lymph node metastases or distant metastases [9, 11].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 3.1.2. History of head and neck exposure to ionizing radiation [6–8].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 3.1.3. History of familial MTC [5].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 3.1.4. Enlargement of a focal lesion is not synonymous with its malignant nature, but its rapid growth (within a few weeks) points to significant suspicion of anaplastic thyroid carcinoma
- and requires urgent endocrine-oncologic consultation [12].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: + ++
- 3.1.5. Presence of a hard, immobile, fixed nodule.
SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 3.1.6. Nodule diameter > 4 cm.
SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 3.1.7. The appearance of a thyroid nodule before the age of 14.
SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 3.1.8. The appearance of a thyroid nodule after the age of 70.
SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 3.1.9. Recurrent laryngeal nerve palsy, especially unilateral one.
SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 3.2. Sonographic risk features – any focal lesion found on US should be subjected to ultrasound-based malignancy risk stratification [2, 3].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: + ++
- The authors recommend using for this purpose EU-TIRADS-PL score, a modified EU-TIRADS score (Tab. 7, 10–12) [13].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
4. Thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB):
- 4.1. Focal thyroid lesions are eligible for FNAB based on the EU-TIRADS-PL score [14].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: +

Table 10. Risk-modifying features in EU-TIRADS 3 and 4 categories [9]

Increasing risk	Reducing risk
Macrocalcifications	Cystic liquid component
Chaotic vascular pattern	The presence of the comet tail artifact
Central vascularity	Peripheral vascularity
Segmental/irregular thick halo	Thin halo
Reduced elasticity	Normal elasticity

4.2. The risk of thyroid cancer is similar in patients with multiple thyroid lesions and patients with a single focal thyroid lesion [15,16].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.3. FNAB is required in a thyroid lesion regardless of its diameter if thyroid cancer lymph node or distant metastases are diagnosed, serum calcitonin is

elevated, or carrying of a germline RET mutation predisposing to MTC is confirmed [5, 17].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.4. FNAB of multiple thyroid lesions [18, 19]:

4.4.1. If the foci are multiple, each one should be subjected to ultrasound risk assessment according to the EU-TIRADS-PL score [9, 20].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.4.2. Optimal management involves selecting lesions for FNAB in order of highest to lowest ultrasound malignancy risk according to the EU-TIRADS-PL score [9].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

4.4.3. It is advisable to puncture the focal lesion with the highest risk of malignancy according to the EU-TIRADS-PL score and all foci requiring FNAB. Obtaining a “benign lesion” result from

Table 11. Parts of correct ultrasound description of the thyroid gland [9]

Part of the examination	Characteristics	Notes
General information		
Location of the thyroid gland	Typical, ectopic	
Structure of the thyroid gland	Normal bi-lobed, hypoplasia/aplasia of any of the lobes, presence/absence of isthmus	
Evaluation of the neck in the midline — along the course of the thyroglossal duct to identify/exclude anatomical/developmental variants	E.g., pyramidal lobe, anterior neck cyst, ectopic thyroid parenchyma at the base of the tongue	3 dimensions should be given: width [mm] × thickness [mm] × length [mm]
Dimensions	3 dimensions should be given for each lobe: width [mm] × thickness [mm] × length [mm] and volume, if any, for each lobe and the entire gland	
Tracheal evaluation	Assess tracheal position in cross-section: assessment of left/right displacement	Potential compression due to enlargement of the gland
Evaluation of the thyroid parenchyma		
Echogenicity	Normoechoic (normal)/hypoechoic	Normoechoic — higher than neck muscles (submarginal, sternoclavicular, and mastoid muscles), similar to normal submandibular salivary gland Hypoechogenic — equal to or inferior to neck muscles (i.e., as above)
Echostructure	Homogeneous/non-homogeneous	If focal lesions are present, the definition specifies the structure outside the lesions
Vascularization	Normal (well-defined large vessels — upper and lower thyroid vessels — and individual small vessels in their central and subcapsular part) Scanty (weakly visible vessels at the poles of the lobes, usually without visible vessels in the central part) Increased (numerous wide vessels are visible — especially in the central part of the lobes and at the poles)	Set the color Doppler at low maximum speed values of approx. 2–5 cm/s and the gain at the noise limit; for the classical power Doppler option, the settings are for the gain at the noise limit



Table 11. Parts of correct ultrasound description of the thyroid gland [9] — cont.

Part of the examination	Characteristics	Notes
Evaluation of the focal lesions		
Spatial location (concerning the long and short axis of the lobe)	<p>In the long axis of the lobe dividing it into 3 parts:</p> <ul style="list-style-type: none"> • upper pole • middle part • lower pole <p>In the short axis in relation to the gland capsule or anatomical structures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anterior part • lateral (or lateral/carotid) • posterior capsule • medially (or paratracheally) • centrally (in the absence of a position tendency to any of the above) • on the border of the isthmus and the lobe <p>In case of large lesions, it is acceptable to specify, e.g., the lesion fills the lower pole of the left/right lobe</p>	<p>In case of multiple focal lesions, risk stratification according to EU-TIRADS-PL classification should be performed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TR5 — high-risk lesions • TR4 — intermediate-risk lesions • TR3 — low-risk lesions • TR2 — non-suspicious lesions <p>For: TR5 lesions: all lesions found should be described, including location, morphologic appearance, and 3 dimensions</p> <p>For TR4 and TR3 lesions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • can often be multiple (describe as groups of lesions — “common denominator”) • the location of the largest lesion in each lobe • morphological description of the ultrasound image of each individual lesion • dimensions for the largest lesion should be given <p>For TR2 lesions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • location of the largest lesion in the lobe should be indicated • it is acceptable to provide a maximum dimension for the indicated changes
B-mode lesion morphology	<p>Structure</p> <p>Echogenicity</p> <p>Margins</p> <p>Any other additional B-mode image features found during the study (Tab. 7)</p> <p>3 dimensions (excluding cystic and spongiform lesions)</p>	
Color or power Doppler	See Table 7	
Sonoelastography (if available)	Stiffness of the lesion in relation to the surrounding parenchyma (in case of its absence to the infrathyroid muscles or sternoclavicular muscle) — applies to static sonoelastography, in dynamic — quantitative evaluation	

Table 12. EU-TIRADS-PL classification. The authors of the recommendation recommend using the numerical EU-TIRADS-PL classification. Only in the EU-TIRADS-PL 5 category, it is recommended to list all the features conditioning membership in this category. Modified based on EU-TIRADS guidelines [9]

EU-TIRADS-PL category	Ultrasonographic features	Risk of malignancy	Indications for biopsy and/or further ultrasound monitoring
1	No nodules	Close to 0%	Ultrasound follow-up depending on clinical risk factors
2	Pure cysts	Close to 0%	FNAB not recommended (exception: therapeutic biopsy in symptomatic patients, e.g., cyst drainage); ultrasound follow-up depending on clinical risk factors
	Spongiform nodules		
3	Normal/isoechoic or hyperechoic		
	Ovoid or round shape		
	Smooth margins	2–4%	FNAB \geq 20 mm
	No features of category 5		
4	Hypoechoic		
	Ovoid or round shape	6–17%	FNAB \geq 15 mm
	Smooth margins		
	No features of category 5		

Table 12. EU-TIRADS-PL classification. The authors of the recommendation recommend using the numerical EU-TIRADS-PL classification. Only in the EU-TIRADS-PL 5 category, it is recommended to list all the features conditioning membership in this category. Modified based on EU-TIRADS guidelines [9] — cont.

EU-TIRADS-PL category	Ultrasonographic features	Risk of malignancy	Indications for biopsy and/or further ultrasound monitoring
5	Presence of at least one of the following features: <ul style="list-style-type: none">• marked hypoechogenicity• irregular shape• non-parallel orientation• irregular margins• microcalcifications• extrathyroidal invasion*	> 26%*	FNAB ≥ 5 mm*

*Modifications in comparison with the EU-TIRADS classification are marked; FNAB — fine-needle aspiration biopsy

- all such selected nodules can be considered as excluding a significant risk of malignancy with a reasonable probability [1, 9, 18–20].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 4.5. If the foci are multiple with a similar sonographic appearance and do not show high-risk sonographic features of malignancy (EU-TIRADS-PL 3 or 4), FNAB of only the largest lesion is acceptable [9, 21].
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: ++
- 4.6. In the diffuse echostructural lesions, indications for FNAB are relative, and FNAB may be limited to a single lesion [9].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +
- 4.7. Indications for FNAB following the detection of a nodule on other imaging studies:
- 4.7.1. Nodules detected in the thyroid gland on ultrasound, CT, or MRI for other indications should be eligible for FNAB according to the rules outlined in sections 3 and 4 [9].
 SoR 2B QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++
- 4.7.2. Areas of increased glucose uptake detected by ¹⁸F-FDG PET/CT and hot spot(s) by ^{99m}TcMIBI scintigraphy (e.g., cardiac SPECT) should undergo ultrasound evaluation and, if a focal thyroid lesion is confirmed, FNAB is recommended [22]. However, the clinical context should be considered.
 SoR 2B QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +
5. FNAB of a focal thyroid lesion may be abandoned if no clinical risk factors are identified [9, 13] and:
- 5.1. The nodule is anechoic or presents a spongiform appearance (EU-TIRADS-PL 2).
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++

- 5.2. EU-TIRADS-PL 3 nodule is < 20 mm in diameter.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 5.3. EU-TIRADS-PL 4 nodule is < 15 mm in diameter.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 5.4. EU-TIRADS-PL 5 nodule is < 5 mm in diameter.
 SoR 2B QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +
- 5.5. Focal lesion demonstrates autonomic function on thyroid scintigraphy (so-called hot nodule).
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
6. Cytological classification of lesions subjected to FNAB should be based on the National Cancer Institute (NCI) guidelines, referred to The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC) called “Bethesda classification” in these recommendations (Tab. 13) [1, 23].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R9
7. FNAB — execution and technique:
- 7.1. FNAB always requires ultrasound-guidance.
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: ++ ATA GL R8, R10 [1]
- 7.2. Written informed consent is required for FNAB.
- 7.3. FNAB technique:
- 7.3.1. FNAB should be performed using a needle with a diameter between 0.4–0.6 mm. In exceptional cases, a needle with a larger external diameter may be used (cyst drainage) [24–26].
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++
- 7.3.2. A nodule > 20 mm should be biopsied in a manner that allows the collection of material from different areas of the lesion [1].
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++

Table 13. Proposed terminology for fine-needle aspiration biopsy (FNAB) diagnoses based on 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [23, 83, 377, 378]

Bethesda Category	Recommended terminology	Risk of malignancy considering NIFTP as postoperative outcome	Cancer risk in Polish patients	Cytological diagnoses included in a particular category and other comments
I	Nondiagnostic or unsatisfactory	5–10%	5–10%*	Clinical context should be considered
II	Benign	0–3%	< 1%*	Nodular goiter Thyroiditis, including chronic inflammations Hyperplastic nodule Colloid nodule (lots of colloid, sufficient cellularity) Cytological findings suggest colloid nodules (lots of colloids, insufficient cellularity) Thyroid cyst
III	Atypia of undetermined significance (AUS) or Follicular lesion of undetermined significance (FLUS)	6–18%	2.4–5.2%	This category should be used in rare cases when it is not possible to state a precise cytological diagnosis
IV	Follicular neoplasm or Suspicious for a follicular neoplasm	10–40%	19%	At least 25% of lesions belonging to this category are not neoplastic tumors (hyperplastic nodules, inflammation). This category should not be diagnosed when nuclear features of papillary thyroid cancer are present
V	Suspicious for malignancy	45–60%	75%	This category involves: <ul style="list-style-type: none">• papillary thyroid cancer• medullary thyroid cancer• lymphoma• metastatic carcinoma• anaplastic thyroid cancer/vascular sarcoma due to the presence of necrotic tissues• hyalinizing trabecular tumor
VI	Malignant	94–96%	95–100%*	This category involves: <ul style="list-style-type: none">• papillary thyroid cancer• medullary thyroid cancer• lymphoma• metastatic carcinoma• anaplastic thyroid cancer/vascular sarcoma

*No Polish data available, the table shows data according to NCI. AUS — atypia of undetermined significance; FLUS — follicular lesion of undetermined significance; NCI — National Cancer Institute; NIFTP — noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

7.3.3. The purpose of FNAB is to collect cellular material. After FNAB is performed, the presence of the material should be checked on the slide. Cellular material is visible as granules. Caution: do not allow to dry out the smear used for subsequent hematoxylin and eosin (H-E) staining.

7.3.4. If a repeat FNAB is performed because of a previous non-diagnostic biopsy, a rapid on-site examination (ROSE) is recommended, and the quantity and quality of the collected material should be checked [27].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R10 [1]

7.3.5. If the ROSE method is not available, a minimum of three separate punctures of the same nodule are indicated [28].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

7.3.6. In case of H-E staining it is recommended to fix the preparation in alcohol (96% ethanol). It is permissible to use fixatives in atomizer or spray, keeping in mind the risk of aggrega-

- tion and dispersion of material on the edges of the slide.
8. Information, which should be provided in the FNAB referral form (Dz.U. 2017, poz. 2435):
 - 8.1. Name, first name, professional license number and signature of the physician referring for FNAB.
 - 8.2. The name of the health care provider whose physician orders and refers for FNAB.
 - 8.3. Patient's first and last name and address.
 - 8.4. Patient's personal identification number (PESEL).
 - 8.5. Patient's sex and age.
 - 8.6. Initial clinical diagnosis.
 - 8.7. Lesion location and diameter.
 - 8.8. Data related to patient history (any primary cancer, exposure to neck irradiation, concomitant thyroid disorders).
 - 8.9. Information related to administered treatment, if relevant to interpretation of cytological results.
 - 8.10. Data on any previous FNAB (date, lesion location, diagnosis).
 9. FNAB of suspected lymph nodes:
 - 9.1. If a thyroid nodule is accompanied by a suspicious lymph node on US examination, its FNAB has to be performed [9, 29].

SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
 - 9.2. Features raising suspicion of lymph node metastasis: microcalcifications, increased echogenicity of the cortex of a lymph node, litho-cystic appearance, round shape, absence of fatty hilum, peripheral or diffusely increased vascularization with irregular pattern, reduced elasticity of the node (in case of multiple abnormal nodes) [10, 29, 30].

SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 - 9.3. Determination of thyroglobulin and/or calcitonin in the needle washout is helpful in the cytologic diagnosis of sonographically suspicious lymph nodes [9, 31].

SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
 10. FNAB is subjected to qualitative and quantitative assessment. Quantitative evaluation of FNAB shall be performed only on material of satisfactory quality. The following grades of quantitative assessment should be used:
 - 10.1. Diagnostic material: at least six groups of cells containing at least ten well-preserved follicular cells. It is necessary to consider the clinical context when preparing this assessment [23].
 - 10.2. Diagnostic material, in spite of its poor cellularity, (ex. cyst liquid, thyroid inflammation) [23].
 - 10.3. Non-diagnostic material due to lack of or a small number of follicular cells (< 60) [23].

11. Clinical and radiological context:
- 11.1. Solid thyroid nodules:
 - 11.1.1. Diagnosis of cellular features indicating suspicion of malignancy in a cytological smear must be given in the final FNAB report, even if the number of cells is small [23].

SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
 - 11.1.2. A lesion with a large colloid amount — the presence of a large colloid amount is reliable proof of a tumor being benign, so FNAB may be diagnostic despite its poor cellularity [23].

SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
 - 11.2. If FNAB of the cyst has been performed, a sparse or absent number of follicular cells is the expected cytologic picture. In combination with a clear ultrasound image, the diagnosis of thyroid cyst can be made in this case [23].

SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
 12. Recommended diagnostic terminology — it is recommended that six classes of cytological diagnosis be used, according to the Bethesda Classification (Tab. 13) [23]:

SoR: 1

 - 12.1. Nondiagnostic biopsy, Bethesda category I:
 - 12.1.1. The FNAB result is defined as non-diagnostic if it does not fulfil representativeness criteria (*section 10*) considering the clinical-radiological context (*section 11*) [23].
 - 12.1.2. Non-diagnostic FNAB may be related to three causes [23]:
 - 12.1.2.1. Inadequate cellularity.
 - 12.1.2.2. Lack of follicular cells.
 - 12.1.2.3. Incorrect sample fixation and storage.

SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
 - 12.2. Benign nodule, Bethesda category II — this term represents the final diagnosis of nodular goiter, thyroiditis (acute, subacute, and autoimmune), a single hyperplastic, or a colloid nodule. The risk of malignancy is minimal [32].

SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 - 12.3. Follicular lesion of undetermined significance, Bethesda category III:
 - 12.3.1. Follicular lesion of undetermined significance is an equivocal diagnosis requiring correlation with clinical data and sonographic appearance during subsequent FNAB. This diagnosis should be stated as rarely as possible [23].
 - 12.3.2. It is an exclusion category that encompasses those cytologic images that do not meet the

eligibility criteria for “suspicious for a follicular neoplasm” or “suspicious for malignancy” [23].

12.3.3. Classification in this category may also result from sample limitations (low cellularity, blood admixture, fixation errors) when cell characteristics do not clearly indicate benign nature or even raise concerns about the malignant risk of the nodule [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4. A diagnosis of the Bethesda III category should be completed with one of the subcategories: AUS (atypia of undetermined significance), FLUS (follicular lesion of undetermined significance), AUS/FLUS, Hurthle cell atypia (AUS and/or FLUS), atypia unspecified:

12.3.4.1. The subcategory “cellular atypia” (AUS) describes smears with cell structure abnormalities and is characterized by strong nuclear polymorphism, cellular polymorphism, nuclear heterochromasia, single nuclear grooves and clearances, and macronucleosis (in previously untreated lesions). This subcategory refers primarily to smears with cellular features suggestive of papillary thyroid carcinoma [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.2. The subcategory “atypia of cellular arrangements” (FLUS) is characterized by poor cellularity of an aspirate, variable acidophilicity of the cytoplasm, the presence of numerous rosettes, and a scant colloid background [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.3. Features of the above two subcategories may appear together, in which case we refer to them as “atypia of cells and their arrangements” (AUS/FLUS) [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.4. The subcategories described above may involve Hurthle cells, in which case they should be referred to as “Hurthle-cell atypia” and/or “Hurthle-cell arrangements” (atypia of Hurthle cells and/or their arrangements — AUS and/or FLUS) [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.5. In addition, the subcategory “indeterminate atypia” was distinguished to describe atypia of an unspecified nature [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.4. Suspicious for a follicular neoplasm, Bethesda category IV:

12.4.1. The diagnostic criteria are summarized in Table 14.

12.4.2. This diagnosis may correspond to the final histopathological diagnoses of follicular adenoma, high cellularity nodular hyperplasia, non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP), or lymphocytic thyroiditis (in which features of disrupted cell structure are often found). On the other hand,

Table 14. Cytologic criteria for Bethesda categories III and IV [23]

Feature	Category III	Category IV
Hypercellular aspirate (subjective)	Rather yes	Yes
Prominent population of small arrangement (groups, nests, rosettes)	Yes	Yes
Sheets of follicular cells	Might be seen	No or single
Colloid in background	Might be seen	No or trace
Foamy macrophages	Might be present	No or single
Anisocytosis/anisokaryosis	No or little	No
Lymphocytes/plasmatic cells	No or few	No
Oncocytes	Does not matter	If > 75% cells, suspect Hürthle cell neoplasm Oncocytes must obligatorily contain nuclei Anisocytosis of oncocytes acceptable Oncocytes in spatial arrangements
Indications for surgery	No	Yes, after confirmation of the diagnosis by a second pathologist
Indications for repeated FNAB	Yes	No

FNAB — fine-needle aspiration biopsy

category IV on FNAB may correspond to the histopathological diagnosis of follicular carcinoma, Hurthle-cell carcinoma, follicular and oxyphilic variant of papillary thyroid carcinoma [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.4.3. It is recommended to use the term "Bethesda category IV" due to the difficulty in appropriate Polish translation.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.4.4. The Category IV diagnosis should be completed by cell type, as this category includes both lesions defined as "suspicious for a follicular neoplasm" and "suspicious for a Hurthle-cell follicular neoplasm" [33].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

12.4.5. In cases where NIFTP is suspected due to the atypia of cell nuclei and the presence of follicular arrangements, and the lack of papillary structures and pseudoinclusions, the diagnosis should be completed with the comment "NIFTP cannot be excluded" [32].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

12.4.6. A category IV diagnosis should be made in cases where the pathologist anticipates the need for surgical procedures to obtain material and make a final histopathological diagnosis [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

12.4.7. Considering this diagnosis, the risk of cancer should be evaluated individually together with clinical-epidemiological factors [23].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.4.8. If category IV on FNAB is an indication for surgery, confirmation of the diagnosis by a second pathologist is useful.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.5. Suspicious for malignancy, Bethesda category V:

12.5.1. Such a statement means that some features of malignant tumors are present but not all that would allow a diagnosis of malignancy [33].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.5.2. Suspicious for papillary carcinoma most commonly corresponds to its follicular variant and, in rare cases, to NIFTP [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.5.3. Suspicion for MTC should be accompanied by serum calcitonin assessment or immunocytochemical testing for calcitonin in the cells of the smear. Basal Ct > 100 ng/L allows MTC to be diagnosed with a high probability [33, 34].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.5.4. Suspicion for lymphoma or metastasis of another cancer to the thyroid gland should lead to more detailed cyto and/or histologic diagnostics. Repeating FNAB using flow cytometry, FNAB with cytoblock evaluation, core or surgical biopsy should be considered [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.6. Malignant tumor, Bethesda category VI:

12.6.1. This category involves the diagnosis of papillary thyroid cancer, anaplastic thyroid cancer, or metastatic carcinoma [33].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

12.6.2. MTC diagnosis and localization of primary focus of metastasis from other cancer and lymphoma require more detailed diagnostics [33].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

13. FNAB report should contain:

13.1. Information related to the nodule location and its features enabling its identification and/or a photo.

13.2. Information concerning FNAB representativeness, both qualitative and quantitative [23].

13.3. Description of cytological examination of each nodule assessed.

13.4. A diagnostic conclusion that classifies FNAB findings to one of six Bethesda categories (Tab. 13, see section 12) [33].

13.5. It is recommended that a comment be attached to the FNAB report [23].

14. FNAB reliability and limitations:

14.1. Differentiation between follicular carcinoma and adenoma based on cytological examination is not possible [33].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

14.2. Because there is always a risk of a false negative result of FNAB, clinicians should evaluate the presence of clinical features of malignancy indicating surgical treatment [35].

SoR 2B QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++ ATA GL R23 [1]

14.3. The risk of a false positive result is 1% [36].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

14.4. Complementing FNAB with immunocytochemical staining is recommended in selected cases in centers with adequate facilities (Tab. 15).

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

15. Contraindications to FNAB:

15.1. Absolute [32]:

15.1.1. Serious hemorrhagic diathesis.

15.1.2. Purulent skin lesions.

15.1.3. Lack of patient cooperation.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

15.2. Relative:

15.2.1. The use of anticoagulants (Tab. 16). According to the published data, thyroid FNAB is considered a low-risk bleeding procedure, generally not requiring discontinuation of anticoagulant therapy [29, 37–42].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.2.1.1. Vitamin K antagonists K (VKA): acenocoumarol, warfarin — the use of acenocoumarol and warfarin is not a contraindication to FNAB [29, 38, 39], especially if a 0.4–0.6 mm needle is used and the INR is within the therapeutic range. Current anticoagulant treatment guidelines recommend continuing VKA therapy and optimizing local hemostasis [43]. Switching to low-molecular-weight

heparin may be considered when there are additional factors that increase the risk of bleeding, e.g., thrombocytopenia with coexisting high thromboembolic risk (e.g., during the first three months after ischemic stroke or pulmonary embolism, artificial mitral valve, superior vena cava syndrome in the course of cancer, severe thrombophilia [44].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.2.1.2. Low molecular weight heparin (enoxaparin, dalteparin, nadroparin) — the use of low molecular weight heparin is not a contraindication to FNAB. At least an 8–12-hour break after administration of heparin is necessary.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.2.1.3. Oral anticoagulants that are not vitamin K antagonists (novel oral anticoagulants — NOAC; direct oral anticoagulants — DOAC; target specific oral anticoagulants — TSOAC).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.2.1.3.1. Direct inhibitor of coagulation factor IIa (thrombin) — dabigatran. Dabigatran use requires discontinuation prior to FNAB. The duration of dabigatran discontinuation

Table 15. Immunohistochemical markers used in the differentiation of focal thyroid lesions. Based on World Health Organisation (WHO) Classification of Tumors of Endocrine Organs 2017r, 4th Edition [162]

Tumor	Antibody														
	Thyroglobulin	Calcitonin	TTF1	Napsin A	p63	PAX8	GATA-3	SOX10	HMB 45	CDX 2	CK 5/6	RCC	CD 10	PTH	Ki-67
Renal carcinoma	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+
Lung adenocarcinoma	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Squamous cell carcinomas	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Squamous cell carcinomas (of the head and neck region)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Breast cancer	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Melanoma	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
Colorectal adenocarcinoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Papillary and follicular thyroid carcinoma	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Medullary thyroid carcinoma	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Anaplastic thyroid carcinoma	-	-	+/-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	> 30%
Parathyroid neoplasms	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+

Table 16. Guidelines for modification of anticoagulant treatment before planned thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNAB)

Class	Drug name	Management before thyroid FNAB
Vitamin K antagonists	Acenocoumarol, warfarin	No withdrawal is necessary. Consider switching to low molecular weight heparin in selected cases
NOACs		
Direct thrombin inhibitors	Dabigatran	Withdraw ≥ 24–48 h before FNAB depending on GFR: <ul style="list-style-type: none"> • > 80 mL/min — withdraw ≥ 24 h • 50–80 mL/min — withdraw ≥ 36 h • 30–50 mL/min — withdraw ≥ 48 h • < 30 mL/min — no data
Direct factor Xa inhibitors	Fondaparinux, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Withdraw ≥ 24 h before FNAB
Low molecular weight heparin	Enoxaparin, dalteparin, nadroparin	Last dose 8–12 h before FNAB
Antiplatelet drugs		
ASA at a dose of up to 300 mg/day	ASA	There is no need for withdrawal
Other antiplatelet drugs	Clopidogrel, ticlopidine, ticagrelor, prasugrel, cilostazol	FNAB may be performed if absolutely indicated, and no drug withdrawal is possible for cardiac reasons
NSAIDs other than ASA	Ibuprofen, diclofenac, naproxen, meloxicam, nimesulide, celecoxib, and others	There is no need for withdrawal

ASA — acetylsalicylic acid; GFR — glomerular filtration rate; NOACs — non-vitamin K oral anticoagulants; NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs

depends on creatinine clearance: with the normal renal function, it should be 24 hours, with reduced renal filtration capacity, a longer (≥ 36 –48 hours) discontinuation may be necessary (Tab. 16) [45, 46].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.3.2. Direct Factor Xa inhibitors — fondaparinux, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. It is recommended to discontinue these medications 24 hours prior to FNAB [45, 46].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.4. Anti-platelet and anti-inflammatory drugs — there are no contraindications to FNAB if acetylsalicylic acid in doses up to 0.3 g or other non-steroidal anti-inflammatory drugs are taken.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.5. Other antiplatelet drugs: ticlopidine, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, cilostazol. If drug discontinuation is contraindicated for cardiovascular reasons, thyroid FNAB is allowed in a patient on antiplatelet drugs if absolutely indicated. Switching to low-molecular-weight heparin is not justified because of the different mechanisms of action.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.6. Currently, there are no published data to determine the risk of bleeding in patients on dual antiplatelet therapy. Because of the potentially higher thromboembolic risk, if treatment is discontinued, these patients should be advised by their treating physician regarding possible treatment modification before FNAB.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

16. FNAB complications:

16.1. Transient:

16.1.1. Hematoma (prevention — compression of FNAB site following biopsy. If deeply located lesions are aspirated, 30-minute observation is recommended).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.1.2. Pain and edema (prevention — ice compress, paracetamol).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.1.3. Syncope.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.2. Serious complications — extremely rare:

16.2.1. Recurrent laryngeal nerve palsy (the absolute risk is 0.036%) — dysphonia and dysphasia typically develop on the second day after FNAB, and recovery takes up to four months.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 16.2.2. Hemorrhage or hematoma requiring surgery.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 16.2.3. Infection (rare even in patients with immune deficiency), increased risk in patients infected with HIV or with diagnosis of diabetes mellitus, tuberculosis, atopic dermatitis.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
- 16.2.3.1. Staphylococcal infection. If skin hygiene is poor, the skin should be thoroughly disinfected.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
17. Further follow-up after non-diagnostic FNAB:
- 17.1. Solid nodule or solid nodule with cystic degeneration (EU-TIRADS-PL 3) — a clinically benign lesion with non-diagnostic FNAB results requires ultrasound monitoring and subsequent FNAB depending on clinical and/or sonographic risk [6, 9, 11, 47].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: ++
- 17.2. Solid nodule or solid nodule with cystic degeneration (EU-TIRADS-PL 4 lub 5) — if diagnostic material was not obtained during the first FNAB, repeat FNAB is indicated. During FNAB of a solid-cystic lesion, the solid part should be biopsied [9, 48].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: ++ ATA GL R10 [1]
- 17.3. The interval between non-diagnostic and second FNAB:
- 17.3.1. This interval could be shorter than three months if clinical or sonographic features suggest an increased risk of malignancy (EU-TIRADS-PL 5) or an incorrect FNAB procedure is highly probable [6, 9, 11, 47].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 17.3.2. In the vast majority of cases, where the clinical risk is not high (EU-TIRADS-PL 3/4), repeated FNAB may be performed after 6–12 months [49].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: ++
18. Two non-diagnostic FNABs in a solid nodule (EU-TIRADS-PL ≥ 3) [48]:
- 18.1. Surgery depending on clinical and ultrasound risk features should be considered [9, 11].
SoR: 2B QoE: III
SoR: 2 QoE: ++
- 18.2. A repeated FNAB at another center should be considered if conservative management is chosen.
SoR: 2B QoE: III
SoR: 2 QoE: ++
- 18.3. In the case of two non-diagnostic FNABs with clinical suspicion of poorly differentiated cancer or undifferentiated (anaplastic) carcinoma, core biopsy should be considered at a center adequately prepared to perform such a biopsy.
SoR 2B QoE: III
SoR: 2 QoE: ++
- 18.4. If a maximum nodule diameter is < 1 cm and no increase in clinical and sonographic risk features is observed during follow-up, further monitoring is recommended.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
19. Further follow-up after the diagnosis of a benign nodule on FNAB (category II).
- 19.1. Benign FNAB result does not unequivocally negate surgery.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 19.2. Follow-up of EU-TIRADS-PL 3-5 solid and solid-cystic nodule benign on FNAB [23, 50].
- 19.3. A solid focal lesion diagnosed as benign on FNAB requires clinical and ultrasound monitoring every 6–18 months [50].
SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +
- 19.3.1. Repeated FNAB during follow-up is not required unless there are no clinical or ultrasound doubts [50].
SoR 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +
- 19.3.2. If there is no correlation between the cytologic and sonographic findings, repeated FNAB can help ensure the diagnosis [51].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 19.3.3. Conservative management is acceptable, even if a significant nodule growth is observed if the repeated FNAB gives a benign result [52].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
20. Further management after the diagnosis of follicular lesion of undetermined significance (Bethesda category III) on FNAB [23, 50, 53]:
- 20.1. Conservative management — Bethesda III focal lesion requires clinical and sonographic monitoring every six months. Repeated FNAB to be considered after 6–12 months.
SoR 2A QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 20.1.1. Accelerated repeated FNAB at an interval of 3–6 months could be indicated if the lesion shows sonographic malignancy risk features (see section 3.2) or the FNAB result provides the

information about abnormal cellular structure raising suspicion of malignancy. In case of a similar result of repeated FNAB (category III), surgical management should be considered.

SoR 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

20.2. Surgery is an optimal management recommended in nodules > 4 cm, as well as in smaller focal lesions, if they grow significantly or if there are other clinical or sonographic risk features [54].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

21. Further management after the diagnosis of "suspicious for a follicular neoplasm" (Bethesda category IV) in FNAB [23, 53]:

21.1. Conservative management [23]:

21.1.1. If clinical and sonographic risk features are absent in small lesions (up to 1 cm), further clinical and ultrasound monitoring should be considered.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

21.1.2. If a Bethesda category IV focal lesion is qualified for conservative management, clinical and ultrasound monitoring is indicated every 6 months. If there is an increase in sonographic and/or clinical risk features, subsequent FNAB is indicated.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

21.2. Surgery [23]:

21.2.1. Confirmation of a Bethesda category IV diagnosis by a second pathologist is useful before surgical treatment is undertaken. If such confirmation is obtained, repeat FNAB will not add anything to the diagnosis, especially if performed after a short time.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

21.2.2. Surgical treatment is intended to resolve diagnostic uncertainties, particularly when clinical or ultrasound risk features coexist. It is the optimal route to establish the final diagnosis (diagnostic-therapeutic surgery).

SoR 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R19, R20 [1]

21.2.3. If the FNAB result is "suspicious of a Hurthle-cell neoplasm", surgical treatment is recommended [55]. This recommendation does not refer to nodules < 1 cm, in which optimal management has not been established.

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

21.3. Radioiodine (RAI) — if a Bethesda category IV focal lesion proves to be an autonomic nodule on scintigraphy, RAI treatment may be recommended [9].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

22. Further management after the diagnosis „suspicious for malignancy (Bethesda category V) on FNAB:

22.1. Surgery is recommended, regardless of the presence of sonographic risk features. In some cases, so-called "active surveillance" of the lesion is acceptable (see Part III) [1, 56, 57].

SoR 2B QoE: II

SoR: 2 QoE: +++

22.2. Confirmation of FNAB diagnosis by a second pathologist before surgery is undertaken is necessary.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

23. Malignant neoplasm (Bethesda category VI):

23.1. Surgery is recommended, regardless of the presence of sonographic risk features. In some cases, so-called "active surveillance" of the lesion is acceptable (see Part III) [1, 56, 57].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

23.2. Confirmation of FNAB diagnosis by a second pathologist before surgery is undertaken is necessary.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

24. Core needle biopsy:

24.1. Core needle biopsy is not a routine procedure for the diagnosis of thyroid cancer and should be reserved for centers with immediate treatment options in case of complications.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

24.2. Core needle biopsy of the thyroid gland yields histological material for a wide immunohistochemistry (Tab. 15).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

24.3. Core needle biopsy may be an alternative to surgical biopsy in the diagnosis of anaplastic carcinoma and lymphoma, differentiation of inflammatory tumors and metastases to the thyroid gland [58].

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

25. Recommendations for preoperative molecular diagnosis of focal thyroid lesions are given in Part V.

Part II

General principles adopted in the treatment and follow-up of thyroid cancer

1. Therapeutic decisions in thyroid cancer should be made within a multidisciplinary tumor board (MTB). The treatment of thyroid cancer should optimally be carried out within the dedicated Thyroid Cancer Unit/Endocrine Cancer Unit of the reference center. The treatment of difficult, clinically complex cases must take place in such a unit.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2. Postoperative staging of thyroid cancer is done according to the TNM classification of the most recent

update. Currently, it is based on the 8th Edition of the UICC TNM Classification of Malignant Tumors published in 2017 (Tab. 17 and 18).

SoR 2A

SoR: 1

3. The authors adopt the 2015 ATA risk stratification system [1] for differentiated thyroid cancer (papillary or follicular) (Tab. 19).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 ATA GL R48

4. Similarly, a response to treatment should be classified according to the principles proposed by the 2015 ATA GL [1, 59] (Tab. 20).

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

Table 17. 2017 TNM AJCC/UICC Classification, Eight edition

T — primary tumor

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1a	Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3	Tumor > 4 cm limited to the thyroid or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles
T3a	Tumor > 4 cm limited to the thyroid
T3b	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension into strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid or omohyoid muscles)
T4	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension into major neck structures
T4a	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b	Tumor of any size with gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels

Note! T feature applies to all primary thyroid cancers, including undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer

N — regional lymph nodes

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No evidence of lymph node metastases
N0a	One or more cytologically or histologically confirmed benign lymph node (nonmetastatic)
N0b	No clinical or radiologic evidences of locoregional lymph node involvement
N1	Metastasis to regional lymph nodes
N1a	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, prelaryngeal) or level VII (mediastinal) lymph nodes
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral (level I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes

M — distant metastases

M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

AJCC — American Joint Committee on Cancer; TNM — tumor, node and metastasis; UICC — Union for International Cancer Control

Table 18. 2017 TNM AJCC/UICC Classification, Eighth edition — clinical stages

Stage	T	N	M
Papillary, follicular, oxyphilic, and poorly differentiated thyroid carcinoma			
Age at diagnosis < 55 years			
Stage I	Any T	Any N	M0
Stage II	Any T	Any N	M1
Papillary, follicular, oxyphilic, and poorly differentiated thyroid carcinoma			
Age at diagnosis ≥ 55 years			
Stage I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stage II	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0
Stage III	T4a	Any N	M0
Stage IV A	T4b	Any N	M0
Stage IV B	Any T	Any N	M1
Medullary thyroid carcinoma			
Stage I	T1a, T1b	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0
Stage III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stage IV A	T1, T2, T3 T4a	N1b Any N	M0
Stage IV B	T4b	Any N	M0
Stage IV C	Any T	Any N	M1
Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma			
Stage IV A	T1, T2, T3a	N0	M0
Stage IV B	T1, T2, T3a T3b, T4a, T4b	N1 Any N	M0
Stage IV C	Any T	Any N	M1

AJCC — American Joint Committee on Cancer, TNM — tumor, node and metastasis, UICC — Union for International Cancer Control

Table 19. Risk-stratification system for papillary and follicular thyroid carcinomas according to the 2015 ATA [1] and 2019 European Society of Medical Oncology (ESMO) [56] criteria

	PTC with all of the features listed below:
	<ul style="list-style-type: none"> • no lymph node and distant metastases • all macroscopic tumor resected • no extrathyroidal invasion • lack of aggressive histologic subtype (e.g., tall cell, columnar cell, hobnail variant) • no RAI uptake outside the thyroid bed on WBS after postoperative treatment — if it is given • no vascular invasion • clinically N0 or ≤ 5 lymph node micrometastases < 2 mm in the longest diameter
Low-risk cancer	Intrathyroidal well-differentiated FTC with capsular invasion, no vascular invasion, or < 4 foci of vascular invasion
	Intrathyroidal papillary microcarcinoma, uni or multifocal, also with the presence of the <i>BRAFV600E</i> mutation
Intermediate-risk cancer	<p>Microscopic extrathyroidal invasion</p> <p>Aggressive histological subtype</p> <p>PTC with vascular invasion</p> <p>RAI uptake outside the thyroid bed observed in posttreatment WBS after postoperative RAI treatment</p> <p>Multifocal PTMC z extrathyroidal extension and the presence of the <i>BRAFV600E</i> mutation</p> <p>Oxyphilic (Hurthle-cell) thyroid carcinoma</p> <p>Clinically N1 or > 5 metastatic lymph nodes < 3 cm</p>



Table 19. Risk-stratification system for papillary and follicular thyroid carcinomas according to the 2015 ATA [1] and 2019 European Society of Medical Oncology (ESMO) [56] criteria — cont.

High-risk cancer	Widely invasive FTC (> 4 foci of vascular invasion),
	Poorly differentiated thyroid carcinoma
	Gross extrathyroidal extension
	Incomplete tumor resection (R1 or R2 surgery)
	Increased postoperative serum Tg level suggesting distant metastases
	Metastatic lymph nodes one or more > 3 cm
	The presence of extranodal extension
	Distant metastases

FTC — follicular thyroid carcinoma; NO — no lymph node metastases; N1 — lymph node metastases present; PTMC — papillary thyroid microcarcinoma; PTC — papillary thyroid carcinoma; RAI — radioiodine; WBS — whole-body scan

Table 20. Classification of treatment response in differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients according to the treatment provided [1, 59, 244]

	Total thyroidectomy and postoperative RAI therapy	Total thyroidectomy	Lobectomy
Excellent response	Negative imaging studies and Tg suppressed < 0.2 ng/mL	Negative imaging studies and Nonstimulated Tg < 0.2 ng/mL	Negative imaging studies or Stable nonstimulated Tg < 30 ng/mL
	or Tg stimulated < 1 ng/mL and Undetectable anti-Tg	or Stimulated Tg < 2 ng/mL and Undetectable anti-Tg	and Undetectable anti-Tg
		Negative imaging studies and Nonstimulated Tg > 5 ng/mL	Negative imaging studies and Nonstimulated Tg > 30 ng/mL
Incomplete biochemical response	Nonstimulated Tg ≥ 1 ng/mL or Stimulated Tg ≥ 10 ng/mL or Rising anti-Tg level	Stimulated Tg > 10 ng/mL or Increasing Tg concentration over time determined with comparable TSH concentrations or Rising anti-Tg level	or Increasing Tg concentration over time determined with comparable TSH concentrations or Rising anti-Tg level
Incomplete structural response	Presence of persistent disease on imaging studies regardless of Tg and anti-Tg levels		
Indeterminate response	Inconclusive imaging findings or Faint uptake in the thyroid bed on RAI scanning or Detectable non-stimulated Tg, but < 1 ng/mL or Detectable stimulated Tg, but < 10 ng/mL or Stable or decreasing anti-Tg levels in the absence of persistent disease on imaging studies	Inconclusive imaging findings or Faint uptake in the thyroid bed on RAI scanning or Nonstimulated Tg 0.2–5 ng/mL or Tg stimulated 2–10 ng/mL or Stable or decreasing anti-Tg levels in the absence of persistent disease on imaging studies	Inconclusive imaging findings or Stable or decreasing anti-Tg levels in the absence of persistent disease on imaging studies

RAI — radioiodine; Tg — thyroglobulin; anti-Tg — anti thyroglobulin antibodies

Part III

Management of papillary thyroid microcarcinoma

- For the preoperative diagnosis of stage cT1aN0M0 papillary carcinoma in a single focal lesion ≤ 1 cm in the largest dimension, surgery may be waived if it is a low-risk lesion [60–68] (Tab. 21), and the patient agrees to such a management.

SoR 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- The rules to be followed for eligibility are shown in the Table 21 and Figure 1.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

If the patient, along with the physician, decided to have surgical treatment for a papillary thyroid microcarcinoma, the recommended extent of surgery treatment is lobectomy.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- In case of progression (an increase of the nodule size by ≥ 3 mm or occurrence of lymph node metastases), it is necessary to refer the patient for surgical treatment, which extent depends on the advancement of the disease [63, 69–71].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- Active surveillance should be carried out in a center with appropriate facilities for at least one year. After that time, the patient may be referred for further follow-up by an endocrinologist in the place of residence or remain at the reference center.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- The protocol of active surveillance includes ultrasound examinations every six months for the first two years then once a year [63, 69–71].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +

- Once a papillary thyroid microcarcinoma is identified, the patient has to be informed of alternative management options:

6.1. Surgery — hemithyroidectomy (see Part IV, section 2.5.2).

6.2. Active surveillance (see sections 1–6 above).

6.3. The use of minimally invasive techniques (see Part IV, section 2.5.3).

6.4. The decision on the choice of management should be made together with the patient.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

Part IV

Surgical treatment of thyroid carcinoma

- Preoperative diagnostics [1]:

1.1. The examinations necessary to prepare the patient for surgical treatment in case of diagnosis or suspicion of malignancy:

1.1.1. History and physical examination.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

1.1.2. Neck ultrasound of:

— the thyroid

— lymph nodes

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R32

1.1.3. Ultrasound-guided FNAB of:

— focal thyroid lesions

— suspicious lymph nodes (see Part I, section 9.2)

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

1.1.4. Serum TSH evaluation to exclude functional thyroid disturbances.

Table 21. Eligibility criteria for active surveillance in low-risk papillary carcinoma cT1aN0M0 [69, 379]

Eligibility criteria for active surveillance	Eligibility criteria for surgery
1. Thyroid nodule ≤ 1 cm	1. Multifocality
2. Solitary nodule	2. Subcapsular location
3. Well-defined margins	3. Suspicion for extrathyroidal extension
4. Surrounded by ≥ 2 mm normal thyroid parenchyma	4. Suspicion for RLN or tracheal invasion
5. No evidence of extrathyroidal extension	5. Lymph node or distant metastases
6. No lymph node and distant metastases	6. Suspicion for aggressive histological subtype
7. Age > 18 years	7. Age ≤ 18 years

RLN — the recurrent laryngeal nerve

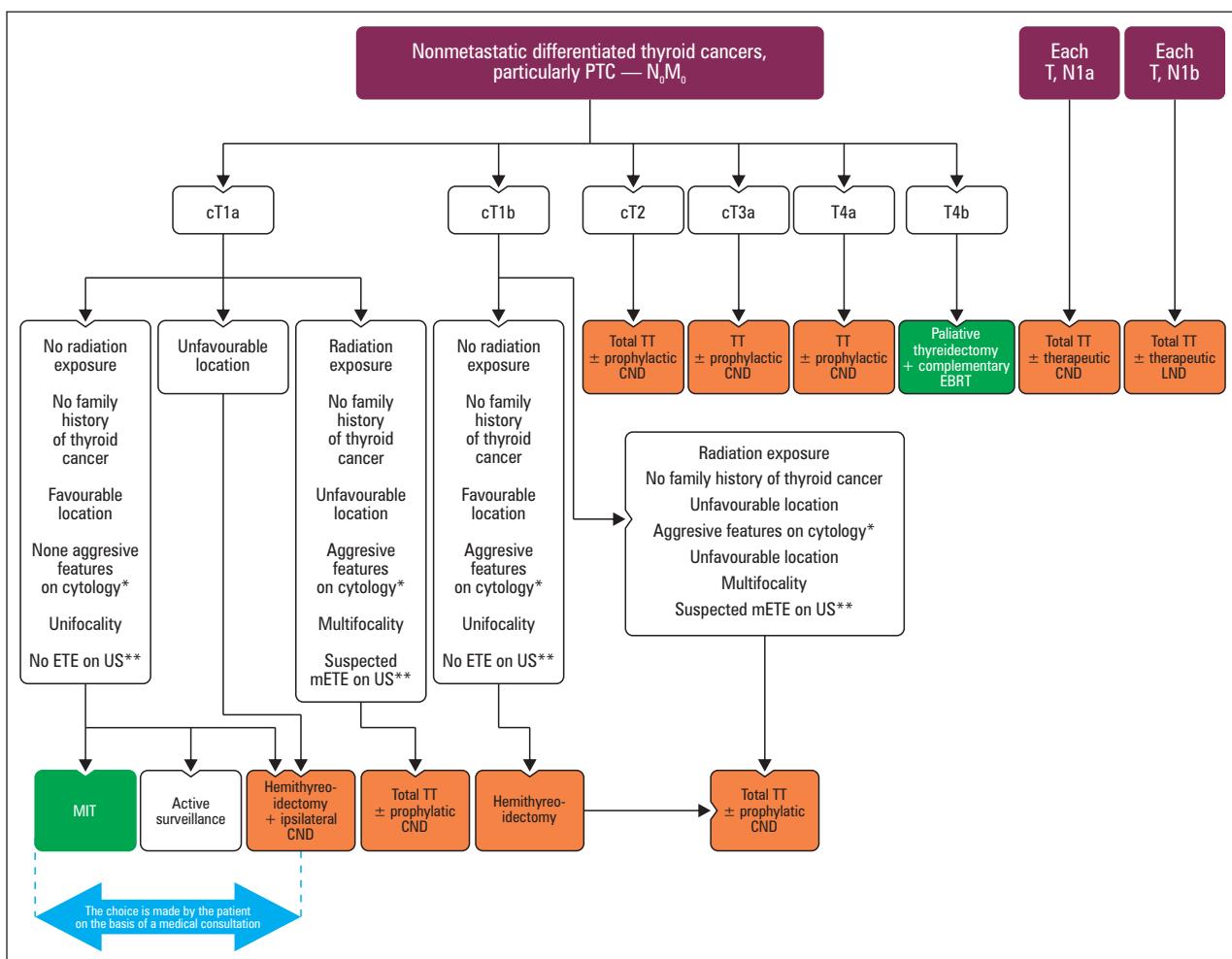


Figure 1. Surgical management scheme in patients with a diagnosis or suspicion of thyroid cancer, depending on the preoperative assessment of the risk of cancer recurrence, according to the European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines [56], modified. *Aggressive features on cytology, encompass each suspicion towards adverse PTC variants or poorly differentiated, medullary; **ETE — extra thyroidal extension; TT — total thyroidectomy; CND — central node dissection; MIT — minimally invasive techniques; EBRT — external beam radiotherapy

NOTE: In patients treated with levothyroxine for suppressive purposes, low TSH is only an effect of ongoing treatment and requires a reduction in the dose of L-thyroxine. Surgery is possible without a delay and treatment required in patients with overt hyperthyroidism

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.1.5. The assessment of serum total calcium concentration.

SoR 2A QoE: III

SoR: 2 QoE: +++

1.1.6. The assessment of serum calcitonin concentration (see Part I, section 2.3).

SoR 2B QoE: III

SoR: 2 QoE: +

1.1.7. Chest X-ray (posterior and lateral).

SoR 2A QoE: III

SoR: 2 QoE: +++

1.1.8. Laryngological examination to assess vocal cord function.

SoR 2A QoE: II

SoR: 2 QoE: ++ +

1.2. Tests useful in the differential diagnosis and staging of thyroid malignancies [1, 72, 73]:

1.2.1. CT scan of the neck and upper mediastinum if there is doubt about the resectability of thyroid cancer (e.g., stage cT4).

NOTE: For differentiated carcinomas, a non-contrast CT scan is indicated if scintigraphy or RAI treatment will be performed within the next 6 weeks

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: + ATA GL R33

- 1.2.2. CT scan is not a routine preoperative examination indicated in all cases of thyroid cancer.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.2.3. Evaluation of the presence of distant metastases on other imaging studies only if indicated.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.2.4. For MTC, preoperative clinical exclusion of adrenal pheochromocytoma.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.3. The role of serum calcitonin evaluation (*see Part I* [5, 74]):
- 1.3.1. Calcitonin testing is required for suspected MTC if the patient meets at least one criterion:
 — positive family history;
 — nodular goiter in a patient with pheochromocytoma;
 — history of persistent nondiagnosed diarrhea;
 — MTC suspicion in cytology;
 — suspicious for a follicular neoplasm in cytology (Bethesda category IV), particularly oxyphilic one.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 1.3.2. Calcitonin testing in a patient scheduled for thyroid surgery minimizes the risk of undiagnosed MTC [74].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.3.3. The authors of these guidelines propose this recommendation as a compromise solution in the face of conflicting views: the ETA position recommending calcitonin determination in all cases of nodular goiter [75] and the ATA position treating indication for this test as an undenvined one [1].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 1.3.4. If calcitonin level exceeds 100 ng/l, this result is almost unequivocally indicative of MTC. However, differentiation with rare cases of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma, especially lung cancer, is necessary [75, 76].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 1.3.5. For calcitonin levels between 10–100 ng/L, the risk of a false positive should be considered in the context of MTC diagnosis [75–77].
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
2. Thyroid surgery in patients diagnosed with thyroid carcinoma or suspicion of thyroid carcinoma:

- 2.1. General principles (Fig. 1) [1, 56, 57, 78, 79]:
- 2.1.1. The most important part of the surgical strategy is careful preoperative cancer diagnostics in every case of thyroid surgery (*see Part I*).
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R33
- 2.1.2. Surgery of the thyroid gland without prior FNAB may be undertaken only in exceptional cases.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +
- 2.1.3. If FNAB prior to surgery was negative for cancer and the suspicion of malignancy persists, diagnostic surgery should be considered. Intraoperative examination of identified focal lesions or thyroid nodules may be helpful but is not mandatory.
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 2.1.4. Surgical management should be guided by the principle of the increasing extent of surgery with increased risk of malignant neoplasm and increasing clinical stage of malignant neoplasm.
 SoR 2A QoE: II
 SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R35
- 2.1.4.1. The surgeon who prepares for thyroid surgery, during which the risk of malignancy cannot be excluded, must be guided by the principle of avoiding complications, particularly hypoparathyroidism.
 SoR 2A QoE: II
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.1.4.2. Thyroid resection due to cancer has to be performed by an experienced surgeon in specialized centers with adequate surgical experience and diagnostic facilities, optimally within a separate Thyroid Unit.
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 2.1.5. Visualization of the recurrent laryngeal nerve during surgery is recommended. It is also important to preserve the external branch of the superior laryngeal nerve during tissue preparation near the superior pole of the thyroid gland.
 SoR 2A QoE: II
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.1.6. Intraoperative electrostimulation of the nerve (with or without neuromonitoring) may be used to help identify the nerve and assess its function.
 SoR 2A QoE: II
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.1.7. During surgery, efforts should be made to preserve properly vascularized parathyroid glands.
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++

- 2.1.8. Modern infrared parathyroid detection methods can be used to facilitate intraoperative parathyroid identification and preservation *in situ*.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +
- 2.2. Surgical management in cases suspicious for a follicular neoplasm on FNAB (Bethesda category IV) [80,81]:
- 2.2.1. If there is a suspicion for a follicular neoplasm on cytologic examination (including an oxyphilic neoplasm), further preoperative cytologic differentiation between benign and malignant tumors is not possible. If possible, preoperative molecular testing of the lesion (called a molecular biopsy) may be considered for a broader assessment of malignancy risk.
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.2.2. The principle of operating on all nodules/focal lesions with a cytologic diagnosis "suspicious for a follicular neoplasm", proposed by the American guidelines, cannot be literally implemented in Poland because of its epidemiologic situation: the past period of iodine deficiency in the 1980s–1990s has now resulted in an increased incidence of benign thyroid nodules previously defined in FNAB as follicular nodules, which according to the currently proposed nomenclature corresponds to the diagnosis of "suspicion for a follicular neoplasm". The published Polish data indicated that the risk of cancer in Bethesda category IV ranged from 8.2% to 19% [82, 83].
 SoR 2B QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +
- 2.2.3. In focal lesions with a cytologic diagnosis of "follicular lesion of undetermined significance" or "suspicious for a follicular neoplasm" that are autonomous nodules on RAI or ^{99m}Tc scintigraphy, the risk of malignancy is low, and therefore there is no absolute indication for surgery.
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: ++
- 2.2.4. In small nodules/focal lesions (< 2 cm in diameter) with a cytologic diagnosis of "suspicious for a follicular neoplasm" that are well controlled by continuous follow-up and, if necessary, by subsequent biopsy, it is acceptable to waive surgical treatment because of the low clinical risk, as far as calcitonin levels are not indicative of MTC.
 SoR 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 2.2.5. Surgical treatment is necessary for oxyphilic nodules (recommended diagnosis: suspicious for a Hurthle-cell neoplasm) because the risk of malignancy is higher in these nodules, especially if they are > 1 cm in diameter.
 SoR 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 2.2.6. For the diagnosis "suspicious of a follicular neoplasm", the minimal extent of surgery includes, in a single nodule, complete excision of one lobe with the isthmus. Its extension to the second lobe (near-total or total excision) depends on the individual assessment of the risk of malignancy and the presence of focal lesions in the second lobe.
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 2.2.6.1 If the diagnosis "suspicious for follicular neoplasm" is made in a case of nodular goiter located in only one lobe of the thyroid where only a single focal lesion is suspected, loboisthmectomy may be considered. Alternatively, complete excision of the involved thyroid lobe with the isthmus and subtotal excision of the other thyroid lobe is acceptable.
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 2.3. If "suspicious for a follicular neoplasm" is diagnosed in one nodule of multinodular goiter, complete resection of the involved lobe should be performed, whereas on the other side, the extent depends on the indication. If focal lesions are also found, efforts should be made to minimize the residual thyroid gland left so that if thyroid cancer is diagnosed postoperatively, postoperative RAI treatment can be undertaken.
 SoR 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 2.4. For a cytologic diagnosis of a "follicular lesion of undetermined significance" (see Part I), surgical treatment is not mandatory but may be clinically indicated.
 SoR 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 2.4.1. As mentioned above, it is necessary to assess serum calcitonin level if follicular lesions are diagnosed (both "follicular lesion of undetermined significance" and "suspicious for a follicular neoplasm" and especially "suspicious for a Hurthle-cell neoplasm"), particularly if surgery is planned to be abandoned (because some of these lesions could be MTC).
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 2.5. Thyroid surgery in patients with cytologic diagnosis/suspicion of cancer:

2.5.1. Total/near-total thyroidectomy is a standard surgical treatment [1, 56, 57, 78, 79].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

2.5.2. Unilateral lobectomy with isthmectomy is an acceptable surgical procedure in patients who are preoperatively diagnosed with papillary carcinoma in a single focal lesion measuring ≤ 2.0 cm, stage cN0, if there is no obvious indication for bilateral surgery, and the treatment team has obtained the patient's consent for such procedure [84–96].

SoR 2A QoE: III

SoR: 2 QoE: +++

2.5.3. The development of modern technologies — minimally invasive ablative techniques (MIT) using laser light (LA), radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), or high-frequency ultrasound ablation (HIFU) — makes it possible to apply them to ablate appropriately selected benign and malignant focal thyroid lesions. In selected cases of both primary thyroid carcinomas (papillary carcinoma cT1aN0M0), structural local and/or nodal recurrences, and single distant metastases, the use of LA or RFA may be considered [97–104].

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

2.5.4. In patients with thyroid carcinoma, minimally invasive techniques may be considered in cases with significant comorbidities, at increased surgical risk, older age, after multiple surgical procedures, or if the patient refuses surgery or active surveillance. The decision should be made by a multidisciplinary team together with the patient after the careful presentation of the advantages and limitations of the method.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

2.6. Completion thyroidectomy [105–108]:

2.6.1. Completion thyroidectomy should be considered for thyroid cancer diagnosed after surgery of lesser extent than total or near-total thyroid resection (with exceptions given below). The decision should be made by a multidisciplinary tumor board.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: + ATA GL R38, R39 [1]

2.6.2. The principle of completion thyroidectomy may be omitted if low-risk cancer was diagnosed in patients in whom total unilateral lobectomy with isthmectomy or total unilateral lobectomy with isthmectomy and subtotal resection of contralateral lobe or subtotal bilateral resection were performed in the following cases:

2.6.2.1. Unifocal papillary thyroid carcinoma ≤ 2 cm in diameter (pT1), if neither lymph node metastases nor distant metastases are diagnosed.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

2.6.2.2. Well-differentiated carcinoma with a higher T feature (pT2) if the residuals of both thyroid lobes assessed by ultrasound are no larger than 1 mL on each side and the available data indicate full radicalness of the surgery and low-risk carcinoma.

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

2.6.2.3. Higher cancer stage if available clinical data indicate that radical surgery is not feasible or will not benefit the patient (particularly in poorly differentiated and undifferentiated carcinomas).

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2.6.3. Exception from total thyroidectomy may refer to minimally invasive follicular cancer < 1 cm in diameter (pT1a), diagnosed after lobectomy or subtotal thyroidectomy if distant or lymph node metastases are not found. The beneficial impact of completion thyroidectomy on long-term outcomes has not been unequivocally proved in such cases. The extent of necessary surgery should be defined individually by a multidisciplinary tumor board. The decision should be shared with the patient.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

2.7. The assessment of the completeness of surgery:

2.7.1. If the extent of surgery is not unequivocal, the assessment of its completeness is based on joint interpretation of postsurgical histopathology, ultrasound, postsurgical neck RAI, and Tg level. All examinations should be performed no earlier than 1–2 months after surgery. TSH stimulation is necessary for neck scan and Tg level assessment [109].

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.7.2. Surgery may be considered as near-total thyroidectomy if the volume of remnant tissue in neck sonography does not exceed 1 mL at each side. The evaluation of the completeness of surgery by the use of neck ultrasound should include neck lymph nodes.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +++

2.7.3. The assessment of RAI uptake and postsurgical thyroid scan, performed after TSH stimulation,

are useful in defining the extent of thyroid surgery. However, it is not an absolute criterion of its completeness. In a patient in whom total thyroidectomy was performed, RAI uptake after rhTSH stimulation is usually less than 1%. For endogenous TSH stimulation (3–4-week break in L-thyroxine treatment), the expected RAI uptake is < 5%, whereas RAI uptake < 2% is reliable proof of total thyroid resection. Nevertheless, a higher RAI uptake with a small volume of thyroid remnants on ultrasound is not an indication for reoperation. Completion thyroidectomy may be considered in cases given in section 4.5. Such a decision should be made by the multidisciplinary tumor board.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: + ATA GL R38

3. Lymph node surgery in primary thyroid cancer:

3.1. Central neck lymph node dissection [1]:

3.1.1. The evaluation of central cervical neck lymph nodes should involve group VI lymph nodes (central neck compartment) — prelaryngeal, pretracheal, paratracheal, and parathyroidal ones. Central lymph node dissection diminishes the risk of cancer relapse and significantly reduces postoperative serum Tg level. The 2015 ATA GL does not recommend such a procedure in low-risk thyroid cancer. With a view to reducing the risk of postoperative complications, the authors of the guidelines accept this position.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

3.2. Whenever involvement of this compartment or lateral neck lymph nodes occurs, surgery is a therapeutic procedure and is definitely indicated at each stage of primary tumor. If there are no features of nodal involvement in the central neck compartment, surgery is a prophylactic one [110, 111].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R36 [1]

4. Prophylactic surgery may be limited to central ipsilateral lymph node dissection (performed on the side of the confirmed cancer lesion) [112–115].

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

4.1. 2015 ATA GL accept resignation from a routine prophylactic (elective) central neck dissection [110, 111, 116]:

4.1.1. In low-risk papillary thyroid carcinoma, staged cT1b (particularly if primary tumor diameter is ≤ 1 cm), if there are no features of nodal involvement on preoperative neck ultrasound and during intraoperative evaluation [105–111].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.1.2. In minimally invasive follicular thyroid carcinoma, if a diagnosis is known preoperatively (presence of distant metastases) and intraoperative assessment of central lymph node gives no suspicion of metastases [1].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.1.3. The relationship between prophylactic central neck dissection and the frequency of permanent postsurgical side-effects speaks for the limitation of the number of indications [1, 110, 124, 125].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

4.2. Lateral cervical lymph node dissection in differentiated thyroid cancers:

4.2.1. Uni- or bilateral lateral neck lymph node dissection as a modified procedure (without dissection of the jugular vein, sternocleidomastoid muscle, and XI nerve) is indicated if lymph node metastases are confirmed by a positive FNAB (with or without Tg assessment) or intraoperative biopsy) [1, 126–132].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R37 [1]

4.2.2. Selective resection of metastatic lymph nodes ("berry picking") instead of modified lateral lymph node dissection in differentiated thyroid cancer is not optimal management and should not be performed [1, 126–132].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

4.2.3. Intraoperative biopsy of lateral lymph nodes is indicated for exclusion of lymph node metastases. If positive, modified lateral lymph node dissection is indicated [126, 129, 131–136].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.2.4. Postoperative histopathological diagnosis of lymph node micrometastases in ≤ 5 neck lymph nodes (< 2 mm in the greatest dimension) is not an indication for secondary lymph node dissection in differentiated thyroid cancers if there are no other clinically overt metastases and postoperative RAI treatment is available [1, 123, 137].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.2.5. The presence of central neck lymph node involvement does not require a lateral neck lymph node dissection if there are no lateral lymph node metastases [1, 123, 137].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.3. The extent of cervical lymph node dissection in medullary thyroid carcinoma:

4.3.1. The extent of lymph node dissection in hereditary MTC depends on the primary tumor diameter, serum calcitonin concentration, and the type of RET mutation — its detailed description is given elsewhere in these recommendations (see Part XIV) [138].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.3.2. Central neck lymph node dissection as a general rule is routine treatment in MTC except for patients in whom surgery is carried out at a very early stage of the disease. Unilateral lymph node dissection on the primary tumor side is always recommended if there is an enlargement of lymph nodes suggesting metastases or if they are found on FNAB. Elective surgery is also considered if the primary focus exceeds 1 cm in diameter and calcitonin level is high. In advanced MTC with a high calcitonin level, bilateral neck lymph node dissection should be considered.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.3.3. In a case of prophylactic thyroidectomy, performed in proto-oncogene *RET* mutation carriers, indications for elective lymphadenectomy depend on the type of germinal *RET* mutation (i.e., type of hereditary cancer) and age when the surgery is performed as well as on the current calcitonin level [138].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.4. The extent of lymph node dissection in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinoma:

4.4.1. Elective lymph node dissection is recommended in poorly differentiated and undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma. However, usually, the advancement of disease unequivocally suggests lymph node involvement, and the extent of surgery depends on whether these tumors are resectable or not. In undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer, a Jawdynski-Crile lateral neck dissection may be necessary.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.5. Surgery of mediastinal lymph nodes in differentiated thyroid carcinoma:

4.5.1. Mediastinal lymph nodes are operated on in the case of confirmed metastases or if suspected lymph nodes are present. There is no indication for elective mediastinal lymph node dissection and a preoperative CT scan.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

5. Multiple organ surgery:

5.1. Multiple organ surgery may be carried out in differentiated thyroid cancers if there is infiltration of adjacent structures (larynx, esophagus, blood vessels) and if complete resection (so-called R0 resection) is possible. In undifferentiated cancer confirmed in histopathology, the infiltration of adjacent organs requires a combined therapy.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6. Complications after surgery of thyroid carcinoma:

6.1. The most common complications after surgery are recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism [139–143].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.1.1. Both complications may be transient or permanent. The frequency of permanent complications is an important measure of a particular center's experience. However, it is also related to the stage of the disease [141, 142, 144–146].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.1.2. A center's experience with frequent central and lateral neck lymphadenectomy rather than total thyroid resection is more critical to reduce the overall incidence of complications [110, 124, 125].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

6.2. Recurrent laryngeal nerve palsy [143, 147]:

6.2.1. The laryngological examination should be performed before and after each operation to assess vocal fold function and indications for treatment of possible complications (vocal fold palsy/impairment).

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.2.2. If vocal cord paralysis is diagnosed, phoniatric rehabilitation is necessary, and if this complication is permanent, remedial surgery may be considered.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.2.3. Bilateral vocal fold palsy may require tracheostomy immediately after surgery.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.3. Hypoparathyroidism [139, 148–150]:

6.3.1. The rules referring to the treatment of hypoparathyroidism follow the guidelines of the European Society of Endocrinology (ESE) [151].

6.3.2. In the immediate postoperative period, monitoring of serum ionized (or corrected) calcium is necessary to assess parathyroid function.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.3.3. Parathormone (PTH) determination in the immediate postoperative period is necessary to predict the risk of hypoparathyroidism [139].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.4. If hypoparathyroidism persists for more than a few days after surgery, its severity should be assessed by more detailed tests — in addition to calcium levels, PTH and phosphate levels should be reevaluated.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

6.3.5. Transient hypoparathyroidism usually recovers in 1–6 months; however, it may disappear even later, after 1–2 years. For this reason, assessment of indications for treatment continuation should be repeated six months, a year, and two years after the operation [139, 150, 152].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.6. Efforts should be made to maintain ionized (or corrected) calcium concentrations at or slightly below the lower range of normal so that clinical signs of calcium deficiency are not present. Calciumuria should be maintained within the normal range for gender. Serum phosphate and magnesium concentrations should also be within the normal range, and the calcium-phosphate index should remain below 4.4 mmol²/L² (55 mg²/dL²).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.7. The treatment of hypoparathyroidism involves the use of calcium supplementation and active vitamin D analogs. Simultaneously, vitamin D supplementation in a daily dose 400–800 IU is recommended [151, 153].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

6.3.8. Hypoparathyroidism's biochemical monitoring should consist of assessing ionized (or corrected) calcium, phosphorus, magnesium, and creatinine every few months (e.g., every 3–6 months). Biochemical control should be performed for up to 2 weeks if therapy is changed. Calcium level in a daily urine collection may be determined less frequently (e.g., every 1–2 years).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

6.3.9. For hyperphosphatemia and/or elevated calcium-phosphate index, a low-phosphate diet and/or adjustment of calcium and vitamin D supplementation may be considered. For hypercalciuria, a sodium-restricted diet, reduction in calcium supplementation, and/or addition of a thiazide diuretic has to be considered.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.10. Because the use of active vitamin D analogs does not provide adequate 25-OH-D3 concentrations at the tissue level, efforts should be made to equalize 25-OH-D3 above a serum concentration of 30 ng/mL using vitamin D supplementation.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.11. PTH evaluation allows distinguishing between hypoparathyroidism and other reasons for hypocalcemia. Normal PTH level is an indication to decrease substitution doses gradually.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

Part V

Histopathological examination of postoperative thyroid material

1. Guidelines for the preparation of histopathological examination after thyroid surgery [154]:

1.1. Management:

1.1.1. Measure and weigh the surgical specimen.

1.1.2. Mark the surface and cut line of the slide with ink if possible before fixation of the surgical specimen.

1.1.3. Orient the surgical specimens topographically and cut parallel slice 5 mm each.

1.1.4. Check for parathyroid glands in the surrounding tissues.

1.2. Description of the gross surgical specimen:

1.2.1. Type of surgery (lobectomy, isthmectomy, subtotal thyroid resection, total thyroidectomy, etc.).

1.2.2. Weight, shape, color, and consistency of the specimen.

1.2.3. Mark in ink the margins of the surgical incision.

1.2.4. Describe the appearance of the cut surface of the surgical specimen (smooth/nodular, number of nodules and their characteristics: diameter, appearance, color, solid/cystic, presence of calcifications, hemorrhages, necrosis, lobulation,

- demarcation from surrounding parenchyma, distance from the surgical incision line).
- 1.2.5. Photographic documentation may be considered.
- 1.3. Collection of sections for microscopic examination:
- 1.3.1. For diffuse lesions: three sections from each lobe and one from the isthmus.
 - 1.3.2. For a solitary encapsulated nodule up to 5 cm in diameter: take sections that cover the entire circumference of the nodule; for larger nodules, take one additional section for each additional 1 cm of the lesion; most sections should include the tumor margin and surrounding parenchyma.
 - 1.3.3. For nodular goiter: one slice from each nodule (up to a maximum of 5 nodules per lobe), containing its slice with adjacent thyroid parenchyma.
 - 1.3.4. For suspected papillary carcinoma: take the whole thyroid, including carefully marking the surgical incision lines.
 - 1.3.5. For suspicion of cancer other than papillary carcinoma: three sections from the tumor, three from the tumor-free thyroid tissue, and one section from the surgical incision line closest to the tumor.
 - 1.3.6. Take a parathyroid sample if parathyroid glands are present in the specimen.
 - 1.3.7. Count and collect whole lymph nodes, describing their location.
 - 1.3.8. Identify other anatomical structures present (ex. thymus) and take them whole for histopathological evaluation.
2. Intraoperative histopathological examination [155, 156]:
- 2.1. The decision on whether or not to perform an intraoperative examination should be made on an individual basis.
 - 2.2. If the pathology department is able to evaluate fresh specimens, the pathologist should perform grossing of the surgical specimen. If suspicious lesions are found, a microscopic examination of frozen sections (using cryostat) should be performed.
 - 2.3. The intraoperative histopathological examination allows for distinction between non-neoplastic goiter and papillary, medullary, and undifferentiated thyroid carcinoma.
 - 2.4. The intraoperative histopathological examination of the lymph nodes allows for the diagnosis of lymph node metastases and appropriate qualification for lymphadenectomy [157, 158].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.5. Intraoperative examination at the suspicion of cancer allows assessment of diagnostic useful-

ness of surgical specimen and may serve to verify surgical margins [159].

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

- 2.6. If the surgeon suspects an anaplastic component during surgery for a previously diagnosed differentiated cancer, intraoperative verification of the diagnosis should be considered [160].

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

- 2.7. For intraoperative diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma, it is necessary to perform imprint cytology of the cross-sectional surface of the tumor, as it enables the identification of very characteristic nuclear features of the cells (grooves and intranuclear inclusions). In the differential diagnosis of well-demarcated tumors, it is necessary to consider NIFTP [161].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

3. Histopathological examination should involve:

- 3.1. A precise assessment of thyroid cancer type and subtype, tumor diameter, and TNM staging (Tab. 17 and 18).
 - 3.2. Detailed description of the lymph nodes (see section 3.5.4).
 - 3.3. The diagnosis should fulfill the World Health Organization's (WHO 2017) accepted histopathological classification of thyroid tumors (Tab. 22) [162].
- SoR: 1 QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++

Table 22. 2017 World Health Organization (WHO) classification of thyroid tumors [162]

Follicular adenoma	8330/0
Hyalinizing trabecular tumor	8336/1
Other encapsulated follicular patterned thyroid tumors	
Follicular tumors of uncertain malignant potential	8335/1
Well differentiated tumor of uncertain malignant potential	8348/1
Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1
Papillary thyroid carcinoma (PTC)	
Papillary carcinoma	8260/3
Follicular variant of PTC	8340/3
Encapsulated variant of PTC	8343/3
Papillary microcarcinoma	8341/3
Columnar cell variant of PTC	8344/3
Oncocytic variant of PTC	8342/3



Table 22. 2017 World Health Organization (WHO) classification of thyroid tumors [162] — cont.

Follicular thyroid carcinoma (FTC)	8330/3
FTC, minimally invasive	8335/3
FTC, encapsulated angioinvasive	8339/3
FTC, widely invasive	8330/3
Hürthle (oncocytic) cell tumors	
Hürthle cell adenoma	8290/0
Hürthle cell carcinoma	8290/3
Poorly differentiated thyroid carcinoma	8337/3
Anaplastic thyroid carcinoma	8020/3
Squamous cell carcinoma	8070/3
Medullary thyroid carcinoma	8345/3
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8346/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3
Mucinous carcinoma	8480/3
Ectopic thymoma	8580/3
Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation	8588/3
Intrathyroid thymic carcinoma	8589/3
Paraganglioma and mesenchymal/stromal tumors	
Paraganglioma	8693/3
Peripheral nerve sheath tumors (PNSTs)	
— schwannoma	9560/0
— malignant PNST	9540/3
Benign vascular tumors	
— hemangioma	9120/0
— cavernous hemangioma	9121/0
— lymphangioma	9170/0
Angiosarcoma	9120/3
Smooth muscle tumors	
— leiomyoma	8890/0
— leiomyosarcoma	8890/3
Solitary fibrous tumors	8815/1
Hematolymphoid tumors	
Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Rosai-Dorfman disease	
Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Primary thyroid lymphoma	
Germ cell tumors	
Benign teratoma	9080/0
Immature teratoma	9080/1
Malignant teratoma	9080/3
Secondary tumors	

3.4. The conclusion of the histopathological report should include Tumor–Node–Metastasis (TNM) classification according to the Eighth Edition of

Union for International Cancer and American Joint Committee on Cancer criteria (AJCC/UICC) (Tab. 17 and 18) [163].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

3.5. The following issues should be involved in the histopathological report [163, 164]:

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

3.5.1. Type of surgical specimen (consistent with the extent of the procedure performed) with the information referred to its fixation, condition (any damage, intended or not), and topography.

3.5.2. Histopathological diagnosis with a microscopic subtype of and the following data on:

- tumor location, tumor size (three dimensions necessary), and grossing;

- the appearance of the parenchyma outside the tumor;

- presence and condition of the tumor capsule;

- presence and extent of angioinvasion (number of involved vessels: up to four and more than four vessels) [165–168];

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +

- extrathyroid extension divided into a minimal invasion, i.e., surrounding soft tissues and sternothyroid, sternohyoid and omohyoid muscles, and gross invasion — i.e., when cancer infiltrates subcutaneous fatty tissue, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve [169–174];

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- the radicalness of surgery, including surgical margins, marked with ink with unequivocal information on whether they are infiltrated or not [175–177];

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- multifocality;

- pathological lesions in the thyroid, outside the tumor.

3.5.3. Parathyroid glands: if present, the number of parathyroid glands and information about any abnormalities.

3.5.4. The number of all lymph nodes, the number of involved nodes, the diameter of lymph node metastases. Lesions < 2 mm in diameter should be defined as micrometastases. The information on whether cancer cells exceed the nodal capsule should be provided [178–185].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 3.5.5. Description of extrathyroidal tissues.
- 3.6. In addition, the report should include the data on:
- 3.6.1. Mitotic and/or proliferative activity as determined with Ki-67 antibody [164].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
 - 3.6.2. The presence and extent of necrosis in the tumor expressed as a percentage [164].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
 - 3.6.3. The presence of squamous metaplasia and clear cell changes [186].
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +
 - 3.6.4. The presence and type of tumor calcification, stromal changes (such as diffuse fibrosis) [186–188].
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +
 - 3.6.5. Immunohistochemical findings.
- 3.7. Immunohistochemistry plays an important role in the diagnosis of thyroid neoplasms. It should be assumed that in some types of tumors, it is indispensable [189, 190]:
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
 - 3.7.1. If MTC is suspected, immunohistochemical tests for calcitonin, chromogranin, and Tg are mandatory. MTC stratification into low-risk and high-risk prognostic groups requires Ki-67 proliferative activity additionally and/or mitotic index/2 mm² and evaluation of the tumor for the presence of necrotic foci [191–193].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +

- 3.7.2. Tg and Ki-67 immunostaining should be performed if poorly differentiated thyroid cancer is suspected [162, 194].
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +
- 3.7.3. Vascular invasion in doubtful cases should be verified by immunostaining for endothelial cell markers (e.g., CD 34, CD31) [162].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 3.8. Whenever anaplastic carcinoma and differentiated carcinoma coexist, the percentage of each component should be determined. For this purpose, it is advisable to perform Tg, TTF-1, and PAX8 immunostaining (Tab. 23) [160, 162, 195–197].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
- 3.9. In view of the recent 2017 WHO classification of Thyroid Tumors, Fourth edition (Tab. 22) and the recognition of NIFTP as a neoplasm that metastasizes only in extremely rare cases (practically benign), we recommend making this postoperative diagnosis according to the criteria proposed by the WHO [162, 198–200].
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +
- 3.9.1. NIFTP diagnosis is not possible on the basis of preoperative FNAB.
 - 3.9.2. The criteria excluding the diagnosis of NIFTP, i.e., the presence of papillae and/or nucleolar inclusions, should be strictly followed.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
 - 3.9.3. The diagnosis of NIFTP should be confirmed by a negative result of immunohisto-

Table 23. A panel of immunohistochemical markers, used for suspected anaplastic thyroid cancer (ATC) and the expected expression for other thyroid cancers [58]

Marker	DTC	PDTc	ATC	MTC	SCC	Lymphoma
Pan cytokeratin	+++	+++	+++-	+++	+++	-
Thyroglobulin	+++	+/-	-	-	-	-
TT-1	+++	-/+	-/+	+/-	-	-
BRAF ^{V600E}	+/-	-/+	-/+	-	-	-
PAX8	+++	+++	+/-	+/-	+/-	
Ki-67	< 5%	5–30%	> 30%	< 20%	> 30%	Diversely
Chromogranin	-	-	-	+++	-	-
Calcitonin	-	-	-	+++-	-	-
CEA	-	-	-	+++	-	-
p53	- (rarely +)	-/+	+/-	-	+/-	+/-
CD 45	-	-	-	-	-	+++

DTC — differentiated thyroid carcinoma; PDTc — poorly differentiated thyroid cancer; MTC — medullary thyroid cancer; SCC — squamous cell carcinoma

- chemistry or molecular analysis of the BRAF mutation.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
- 3.9.4. NIFTP diagnosis has to be confirmed by another pathologist.
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
- 3.10. Difficult cases in which there is disagreement about the diagnosis of cancer or its microscopic type routinely evaluated by pathologists working under the Polish Group for Endocrine Tumors, a scientific section of the Polish Society of Endocrinology.
4. Genetic testing is a valuable addition to cytologic, histologic, and clinical diagnosis. Genetic testing in thyroid cancer may refer to:
- 4.1. The evaluation of germline changes in peripheral blood for hereditary cancers:
- SoR: 1 QoE: I
SoR: 1 QoE: +++
- 4.1.1. All confirmed MTC cases in whom the presence of germline RET gene mutations should be evaluated to exclude hereditary cancer [5].
- SoR: 1 QoE: I
SoR: 1 QoE: +++
- 4.2. The assessments of prognostic somatic alteration in histological specimens:
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: ++
- 4.2.1. The evaluation of the BRAF gene status, useful in differentiating borderline tumors (including NIFTP) [201].
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
- 4.2.2. In differentiated thyroid carcinomas, the presence of mutant BRAF protein can be assessed by immunohistochemistry, but a positive or equivocal test result needs to be verified by molecular methods that can confirm the presence of activating alterations (mutations) at codon 600 of the BRAF gene [58].
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
- 4.3. The evaluation of somatic prognostic changes in cytological and histopathological specimens [202, 203]:
- SoR: 1 QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 4.3.1. Genetic testing of cytologic samples (molecular biopsy) improves the diagnostic performance of FNAB in Bethesda Class III, IV, and V thyroid lesions, reducing the rate of unnecessary diagnostic surgery.
- SoR: 1 QoE: III
SoR: 1 QoE: ++
- 4.3.2. Such a study is highly recommended in centers with adequate facilities and experience in molecular testing.
- 4.3.3. The principle must be followed that the patient has to be fully informed of the relevance of the results of such tests, and their interpretation has to be carried out by the physician.
- 4.4. The evaluation of somatic genetic variants in the tumor to identify molecularly targeted treatment options:
- 4.4.1. In advanced thyroid carcinomas originating from the follicular cell, it is reasonable to evaluate the following molecular markers in the tumor cells [56, 58, 204, 205]:
- 4.4.1.1. Subtype and prognosis markers, including BRAF, pTERT, RAS family genes (NRAS, KRAS, HRAS).
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
- 4.4.1.2. Predictive markers for selecting a drug that aims at a molecular target, including:
- 4.4.1.2.1. Mutations of fusions of the RET gene.
- SoR: 2A QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 4.4.1.2.2. NTRK and ALK gene rearrangements.
- SoR: 2A QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 4.4.1.2.3. BRAF mutations in anaplastic thyroid cancer. Pathogenic alterations of the BRAF gene are evaluated in histological and cytological specimens. They can also be assessed in liquid biopsy at the ctDNA level. Molecular biology techniques are recommended to perform such tests.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 4.4.2. For advanced sporadic MTC, it is necessary to evaluate somatic pathogenic variants in the RET gene in the tumor tissue [206, 207].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++

Part VI

Postoperative risk stratification

- Postoperative risk stratification is based on TNM and 2015 ATA classification [1] (see Part II, sections 2 and 3, and Tab. 17–19).
SoR: 1

Part VII

Postoperative radioiodine (RAI) treatment of differentiated thyroid carcinomas

The general rule applies in RAI treatment: the patient should receive comprehensive information on the purpose of therapy, its course, including rules of radiological protection, possible consequences, and contraindications. The patient's consent to this treatment is necessary [208].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE+++

1. The aims of RAI treatment [1]:

- 1.1. To destroy thyroid remnants after surgery (ablation of thyroid remnants).
- 1.2. Sterilization of the remaining cancer microfoci in the thyroid bed and lymph nodes (adjuvant therapy).
- 1.3. Sterilization of distant micrometastases.
- 1.4. Treatment of distant metastases.

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R5

2. Indications for RAI treatment (Fig. 2) [1, 209]:

2.1. Indications for RAI treatment may be considered only in DTC patients.

SoR: 1 QoE:III

SoR: 1 QoE:+++

2.2. Types of postoperative RAI treatments — due to differences in the interpretation of individual types of radioactive iodine treatment, presented below in sections 2.2.1–2, the consensus of international scientific societies decided not to distinguish these types and to use only the term "postoperative treatment" with radioactive iodine (^{131}I). The authors of these guidelines have adopted this principle; nevertheless, it was decided to retain the definitions of the different types of treatment presented below for clarification:

2.2.1. Adjuvant RAI therapy concerns the patients showing no signs of persistent disease after radical surgery; however, possible cancer micrometastases are assumed. By definition, it does not apply to patients with overt distant metastases or inoperable locoregional disease [210].

SoR: 2A QoE:IV

SoR: 1 QoE:+++

2.2.2. Adjuvant therapy is considered as both a type of oncologic treatment and ablation of the re-

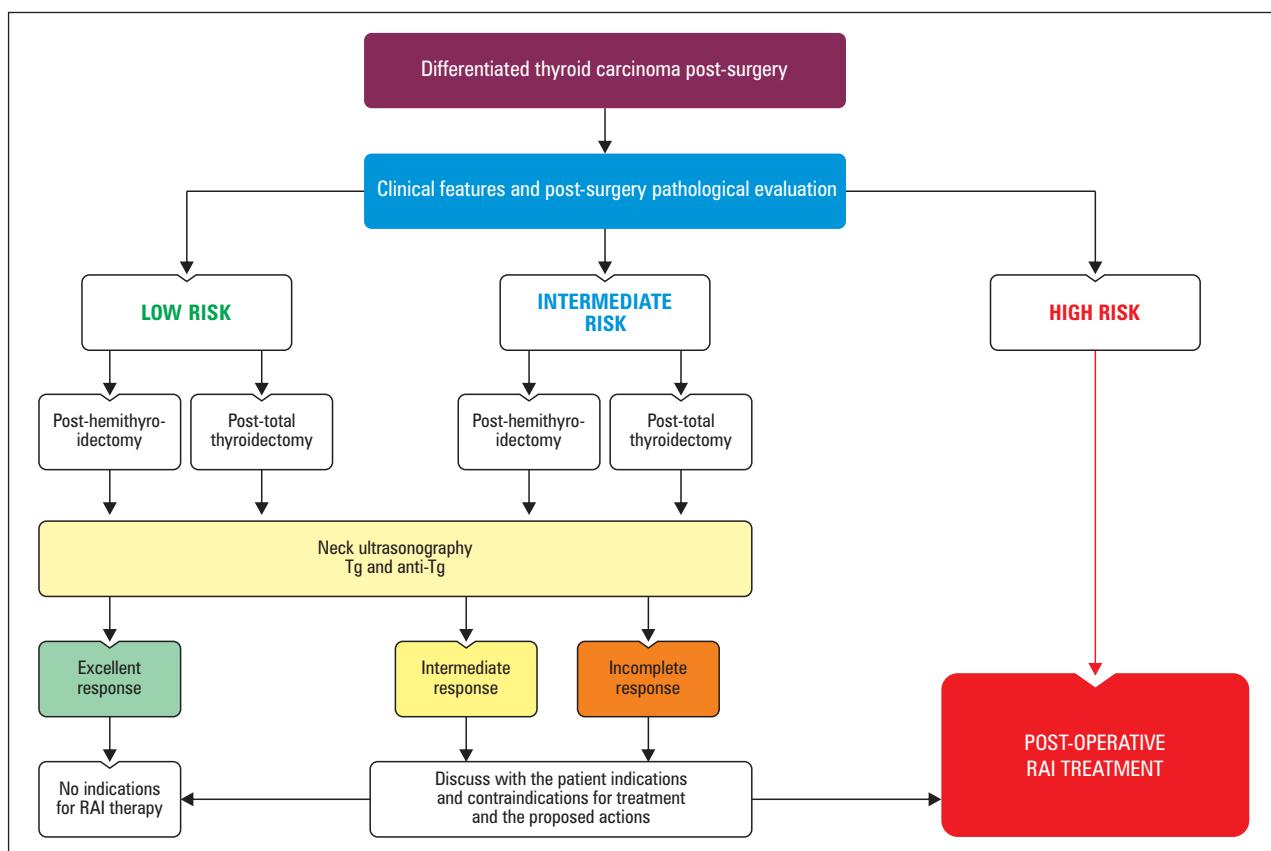


Figure 2. Eligibility scheme for postoperative radioiodine (RAI) treatment

sidual thyroid gland. These treatments differ in their goal of therapy:

2.2.2.1. Ablation of thyroid remnants after surgical treatment might be considered in low-risk cancer. An essential consequence of this treatment is that it allows accurate monitoring of the further course of the disease based on Tg levels [1, 211] and anti-thyroglobulin (anti-Tg) antibodies, but the decision should be made on an individual basis, after discussion with the patient and presenting him with all the advantages and disadvantages.

SoR: 2A QoE:IV

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R51

2.2.2.2. Adjuvant treatment aims at the sterilization of possible cancer micrometastases that are not detected by other examinations [109].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3. Indications for RAI postoperative treatment in low-risk DTC patients — in this group of patients, RAI treatment may be abandoned [212, 213], unless postoperative diagnosis reveals an increased risk of tumor recurrence [214].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4. The assessment of the effect of surgical treatment includes: ultrasound, the measurement of stimulated Tg levels (Tg levels < 10 ng/mL are considered optimal [109]) and diagnostic RAI whole-body scan (WBS) (no uptake outside the thyroid lobe is expected):

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.1. One should add that in low-risk cancer, the use of diagnostic scintigraphy should be individualized.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.2. In stage pT1amN0-x, ultrasound and Tg assessment on thyroxine (LT4) treatment is sufficient for postoperative evaluation.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

5. In low-risk cancer, postoperative RAI treatment may be considered: (1) in patients with lymph node micrometastases [215, 216], (2) in patients above 55 years of age [217], (3) in multifocal tumors > 1 cm or BRAF-mutated cancers (if mutation status is known) [218], (4) in tumors > 4 cm.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

6. Indications for postoperative RAI therapy in intermediate-risk patients:

6.1. In this group, postoperative RAI treatment is indicated in the majority of patients.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

6.2. Postoperative RAI therapy may be abandoned in young patients (younger than 55 years of age) whose only indication for RAI therapy is minimal extrathyroidal extension [217].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

7. In high-risk patients, postoperative RAI treatment is indicated in all cases unless contraindicated.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

8. RAI treatment may also be an adjunct to incomplete thyroid resection if a patient who has previously undergone non-radical surgery has contraindications to or does not consent to completion thyroidectomy.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

9. RAI activities used in postoperative treatment:

9.1. The range of RAI activity used in postoperative treatment is most commonly between 1.1–3.7 GBq (30–100 mCi).

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

9.1.1. Lower RAI activities should be used in low-risk patients, following the rule that activity administered once should not be lower than 1.1 GBq (30 mCi) [219].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

9.1.2. If the risk of DTC micrometastases is high, the use of higher RAI activities, i.e., 3.7–5.5 GBq (100–150 mCi), may be justified, particularly in high-risk patients.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

10. Indications for RAI treatment of distant metastases in DTC [220]:

10.1. Treatment of metastatic DTC may be carried out with radical or palliative intent.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

10.2. Radical treatment is possible in those DTC patients who are found to have metastases that accumulate RAI to a sufficient degree for the dose of absorbed ionizing energy to have a sterilizing effect; this includes micrometastases and metastases non-exceeding 1 cm in diameter, all of which show RAI avidity.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

10.3. Palliative treatment may be considered in DTC patients with the inoperable primary tumor, inoperable local recurrence, or presence of distant metastases with RAI uptake insufficient to allow a sterilizing effect of ionizing energy. RAI treatment may then reduce the tumor size and slow cancer progression as well as alleviate disease symptoms (ex. pain).

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

10.4. If a patient is diagnosed with distant metastases that do not show RAI uptake on post-therapeutic WBS, but significant iodine uptake is found in the thyroid bed, it is necessary to destroy the thyroid remnants before definitive assessment of RAI uptake of the metastases; the recommended RAI activity is ≥ 3.7 GBq.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

11. Qualification for RAI therapy:

11.1. The patient should be informed about the aim of treatment, its course, including the principles of radiological protection, possible consequences, and contraindications.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

11.2. Before RAI treatment for DTC, its goal should be defined, and the following qualifying examinations should be performed:

— neck ultrasound;

— serum Tg and anti-Tg measurement;

— hematology;

— diagnostic WBS is not necessary prior to RAI treatment.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

11.3. Imaging studies performed if metastases are suspected [221]:

11.3.1. CT or MRI imaging of selected areas. Please note that the interval between iodine contrast studies and RAI treatment should not be shorter than 6–8 weeks [222, 223].

11.3.2. Bone scan if bone metastases are suspected (most often ^{99m}Tc -MDP bone scintigraphy or ^{18}F -NaF PET/CT).

11.3.3. FDG-PET/CT in selected cases [224].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12. Guidelines for stable iodine prior to RAI treatment:

12.1. There is no indication for routine urinary iodine concentration measurement before RAI treatment.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

12.2. Urinary iodine excretion testing may be necessary if stable iodine contamination is suspected.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

12.3. Data on the impact of a low-iodine diet on RAI treatment outcomes — currently, there is no iodine deficiency in Poland (according to studies in school children), the application of restrictions on iodine intake/exposure to iodine (algae, seafood, vitamin preparations, and iodine-containing disinfectants) for about one week should be sufficient

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

13. Contraindications to RAI treatment — absolute contraindications include pregnancy (in fertile females, pregnancy has to be excluded by a pregnancy test) and breastfeeding (the interval between completion of breastfeeding and RAI treatment should be at least six weeks). The patient should not return to breastfeeding after RAI treatment [225].

SoR: 1 QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

14. Course of RAI treatment:

14.1. RAI treatment is conducted in licensed centers.

SoR: 1 QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

14.2. Administration of recombinant human TSH (rhTSH) is the preferred method of TSH stimulation during postoperative RAI treatment.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

14.3. Treatment after L-thyroxine withdrawal is a second choice option used if rhTSH stimulation is not feasible [1, 226–229]. Admission to treatment is conditional on achieving TSH levels ≥ 30 mIU/L.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: + ATA GL R54

15. When to carry out postoperative RAI treatment?

15.1. The optimal time to perform it is a minimum of 4 weeks after completion of surgical treatment (optimally up to 3 months after surgery) when the wound has healed, postoperative edema has subsided, Tg levels have decreased, and early postoperative complications have resolved.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

15.2. However, treatment between 3–12 months after surgery is also sufficient [230].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.3. If more than 12 months have passed since surgical treatment and the patient shows no evidence of persistent disease (biochemically or structur-

- ally) despite not receiving RAI after surgery, the indication for follow-up treatment becomes questionable.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
16. Post-treatment WBS — the administered RAI treatment must be completed with WBS (the so-called post-treatment WBS) to determine the presence of RAI-avid foci in the patient's body.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
17. Patient information after the completion of RAI treatment:
- 17.1. After the completion of RAI treatment, the patient should receive full information resulting from the conducted examinations, answering the following questions:
- whether the studies performed indicate the persistence of residual disease;
 - how to interpret neck RAI uptake, if present;
 - if no persistent disease is found, what risk category for recurrence does the patient qualify for;
 - when and where follow-up examinations are to be done.
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 17.2. After RAI treatment, the patient should receive full information on how to behave at home to avoid contamination and whether and for how long to avoid contact with other people, especially children, and pregnant women. On average, a period of 1–2 weeks is sufficient for postoperative treatment.
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
18. Dosimetry of RAI treatment — currently, there are no established principles for dosimetry planning of RAI treatment, and there is no developed, universally accepted method for individual selection of treatment activity ensuring an optimal dose of ionizing energy capable of sterilizing cancer foci without excessive side effects on healthy body organs. Therefore, pre-therapeutic dosimetry is not obligatory
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 2 QoE: +
19. Complications after RAI treatment and how to avoid them:
- 19.1. When the cumulative activity of 18.5 GBq (500 mCi) is exceeded, the rationale for further treatment should be considered, taking into account the increased risk of secondary cancer induction.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 19.2. Contraception is recommended for 6–12 months in women and 4–6 months in men after RAI therapy.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++

Part VIII

L-thyroxine treatment in thyroid cancer

1. L-thyroxine treatment in DTC patients [1]:
 - 1.1. Hormonal treatment with L-thyroxine is an important part of combined DTC treatment.

SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 - 1.2. The goal of L-thyroxine therapy in DTC patients is:
 - 1.2.1. Supplementation of existing hormonal deficiencies (replacement therapy — achieving TSH levels 0.5–2.0 mU/L).

SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++

 - 1.2.2. Reduction of the risk of relapse due to TSH being a growth factor for cancer cells. Suppressive treatment (complete suppression — achieving TSH levels < 0.1 mU/L; mild suppression — achieving TSH levels 0.1–0.5 mU/L) is currently indicated only in high-risk patients or in patients who do not demonstrate excellent treatment response.

SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 - 1.3. L-thyroxine treatment is also used in patients with low-risk thyroid cancer who have undergone lobectomy [231–234]:
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.3.1. In patients with risk factors for hypothyroidism, such as high TSH before surgery, the presence of anti-thyroid antibodies (especially anti-TPO), and features of chronic thyroiditis on histopathological examination, appropriately higher doses of l-thyroxine should be used [232, 233].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
2. Indications for TSH suppression:
 - 2.1. Complete TSH suppression (< 0.1 mU/L) is necessary [235–238]:
 - 2.1.1. In patients with persistent, clinically apparent DTC symptoms.

SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

2.1.2. In patients with incomplete biochemical response according to ATA – i.e., patients with no structural disease, but elevated stimulated Tg levels ($> 10 \text{ ng/ml}$) and/or elevated Tg levels on thyroxine suppression ($> 1 \text{ ng/mL}$), or increased level of anti-Tg antibodies.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

2.1.3. Complete TSH suppression is indicated in patients who are at high risk of recurrence and have no contraindications to suppressive therapy, or the benefits of therapy outweigh the risks of suppressive therapy [239].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

2.2. Evidence for the safety of abandoning suppressive therapy has been published in low-risk patients [235, 237, 240, 241]. The resignation from suppressive therapy is acceptable:

2.2.1. In pT1aN0M0 patients.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.2.2. In patients staged pT1b-T2N0M0, radically treated with excellent response to treatment, L-thyroxine replacement doses should be given. Mild suppression (TSH 0.1–0.5 mIU/L) is also acceptable, but the decision should be personalized.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.2.3. In these patients, in whom an excellent treatment response has been confirmed by all possible methods, including a low stimulated serum Tg level in the absence of anti-Tg antibodies, and whose remission has been maintained for at least five years, substitution therapy may be used.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.3. In all patients who have undergone DTC treatment, increases in TSH levels above 2.0 mIU/L should be avoided except for short periods when TSH stimulation is necessary for follow-up.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

2.4. In patients receiving complete suppressive therapy, the addition of a beta-antagonist or angiotensin-converting enzyme inhibitor should be considered to prevent myocardial hypertrophy.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

3. Dosage of L-thyroxine:

3.1. The dose of L-thyroxine is determined individually and administered once a day, fasting, at least 30 minutes before a meal. Although the l-thyroxine

forms registered in Poland are treated as equivalent, there are some minor differences in their bioavailability, and therefore one drug should not be exchanged for another without justification and conscious medical decision, as this may affect precise control of target TSH levels.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.2. If the L-thyroxine dose requires modification, small dose changes are acceptable (in general, not higher than 25 µg daily), and subsequent assessment of TSH level should be done in 6–8 weeks.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.3. Serum TSH level should be measured every 3–6 months, using a third-generation assay, in the morning before L-thyroxine dose intake. The interval between tests can be varied according to risk stratification.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.4. In patients treated with chronic suppressive doses of L-thyroxine, calcium therapy may be considered under the control of calcemia and PTH levels, while vitamin D should be administered according to the recommendations formulated for the general population, usually 2000 IU/d.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

4. L-thyroxine treatment in other types of thyroid cancer:

4.1. Patients diagnosed with MTC, poorly differentiated, and ATC require substitutive L-thyroxine doses only.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

Part IX

Dynamic risk stratification

1. Dynamic risk stratification is conducted according to principles adopted by the ATA in 2015 (see Part II, Tab. 20) [1, 59, 242–244]:

1.1. Depending on the results obtained, the treatment response may be classified as excellent, incomplete biochemical, incomplete structural, or indeterminate (Tab. 20).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.2. Excellent response to primary treatment is achieved in 74–94.5% of patients diagnosed with

- low-risk cancer, 36–61% of intermediate-risk patients, and 0–21% of high-risk patients [244].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.3. Incomplete biochemical treatment response is found in 3–11% of low-risk patients diagnosed, 16–22% of intermediate-risk patients, and 18–24% of high-risk patients [244].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.4. Incomplete structural treatment response is found in 1–2% of low-risk patients, 3.5–19% of patients with intermediate-risk cancer, and 24–67% of high-risk patients [244].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.5. Progression to structural disease is found in 8–17% of patients with incomplete biochemical treatment response [242, 245].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.6. At the final follow-up, 56–68% of patients with indeterminate biochemical response show no evidence of disease, while 19–27% have persistent abnormal Tg values without structural lesions, and only 8–17% develop a structural disease over 5–10 years follow-up [242, 246, 247].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.7. An indeterminate response concerns 12–29% of ATA low-risk patients, 8–23% of ATA intermediate-risk patients, and 0–4% of ATA high-risk patients [242, 246].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
2. Evaluation of the efficacy of the combined treatment:
- 2.1. In patients who do not show an increase in Tg levels during L-thyroxine treatment, evaluation of treatment efficacy should be performed 6–18 months after postoperative RAI treatment [56].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.2. DTC remission can be diagnosed if the patient, after total thyroidectomy and postoperative RAI treatment, shows an excellent response, i.e., no evidence of disease on imaging studies or an increase in Tg ≥ 1 ng/mL on TSH stimulation in the absence of anti-Tg antibodies.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.3. Trace of RAI uptake in the thyroid bed is not conclusive of unsuccessful ablation or an indication for subsequent RAI treatment if:
 — other tests do not indicate persistent disease;
 — stimulated Tg levels are < 1 ng/mL;
 — no thyroid remnants are found on ultrasound.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
3. Follow-up of patients with excellent treatment response. The criterion for maintenance of remission after completion of primary treatment is the combined finding of a negative neck ultrasound and a stimulated Tg level ≤ 1 ng/mL in the absence of anti-Tg antibodies and other features of persistent or recurrent disease [1, 29, 244, 248–250] (Tab. 20):
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R49
- 3.1. The frequency of examinations is specified below, but at least one confirmatory test should be performed 3–5 years after initial confirmation of DTC remission.
 SoR: 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 3.2. WBS is currently not routinely performed to follow-up the subsequent course of the disease in patients with excellent treatment response:
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 3.2.1. However, the authors of these recommendations believe that there is no need to resign from performing WBS simultaneously with the evaluation of treatment efficacy by determination of stimulated Tg concentration because if an increase in Tg concentration is found, information about the existence and location of RAi-avid foci is obtained.
 SoR: 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 3.2.2. In a patient who has an excellent treatment response in the first post-treatment evaluation and is asymptomatic in the subsequent course of the disease, Tg control does not require TSH stimulation.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 3.3. There is no evidence for the safety of the above-described scheme in high-risk patients who show an excellent response to treatment.
 SoR: 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
4. Follow-up of patients with incomplete biochemical treatment response:
- 4.1. Evaluation of Tg concentration dynamics at 6-month intervals.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++

- 4.2. Neck US at 6-month intervals.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 4.3. If Tg levels are increasing, imaging studies (primarily neck ultrasound and chest CT scan).
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 4.4. If these tests fail to localize the cancer focus, RAI treatment may be considered, but only for stimulated Tg > 100 ng/mL.
SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
5. Interpretation of serum Tg results in a DTC patient [251, 252]:
- 5.1. Since the decisive criterion for the search for a recurrence of disease, while monitoring the DTC course is the rise in Tg levels over time, efforts should be made to have these tests performed at a single center and by a single method.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 5.1.1. Optimally, methods standardized to Certified Reference Material 457 (CRM 457) should be used. Each laboratory should also characterize the functional sensitivity of its Tg determination method. The available super-sensitive methods for the determination of Tg are the methods of choice [249, 253].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 5.2. Tg monitoring should be accompanied by anti-Tg antibody testing [254–258], which should be performed at least once a year:
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: ++
- 5.2.1. In the presence of anti-Tg antibodies, low Tg levels cannot be a fully reliable criterion for treatment response.
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 5.3. Interpretation of Tg level should refer to earlier Tg results, anti-Tg antibody level, current and previous TSH levels, and the extent of previous surgery and RAI treatment.
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +++
- 5.4. Ultra-sensitive methods for serum Tg evaluation are recommended (functional sensitivity 0.1 ng/mL) [249].
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 5.5. In the first 5 years after completion of primary treatment in patients with excellent response and in the absence of other risk factors, the cycle of Tg

- testing every 12 months should be maintained and later these intervals may be longer [259].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 5.6. If the patient did not undergo total thyroidectomy and/or RAI therapy, the serum Tg level might be higher than 1 ng/ml, and only increasing Tg levels may raise suspicion of cancer progression [260–262]. These tests should be performed at intervals at least as in section 5.5, and more frequently if indicated.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 5.7. Tg concentration cannot be the only test to monitor remission in DTC patients. In addition to the history and physical examination, it should be accompanied by at least a neck ultrasound, performed at a similar time period [263].
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
6. Principles of the follow-up of a DTC patient who is found to have anti-Tg antibodies:
- 6.1. Neck ultrasound is the primary monitoring study in patients with thyroid cancer after radical surgery in whom the presence of anti-Tg antibodies makes reliable Tg level measurements and its interpretation impossible. One should remember that medical history and physical examinations are necessary to determine the indications for other imaging studies.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
7. Neck ultrasound in the evaluation of DTC treatment efficacy and follow-up [29, 264, 265] — neck ultrasound should be performed every 6–12 months for the first 5 years, then intervals may be less frequent. If recurrence is suspected, the intervals should be shorter. The finding of focal lesions in the thyroid bed and/or lymph node enlargement is an indication for FNAB, especially if the examination of the cervical lymph nodes reveals features that increase the likelihood of metastasis (round shape, loss of hilar architecture, heterogeneity, cystic degeneration, calcifications [29]) (see also Part I, Section 9.2):
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 7.1. If the suspicious lymph node is < 1 cm in size in the short diameter, an observational strategy can be accepted, and FNAB performed if it continues to grow [29].
SoR: 2B QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 7.2. Tg testing in FNAB washouts may be helpful in the diagnosis of nodal metastasis [266].

- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 7.3. Normal Tg level does not exclude lymph node metastasis [263].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
8. RAI whole-body scan:
- 8.1. Radioisotopic studies (especially neck and whole-body scintigraphy) are useful for a first assessment of the effectiveness of RAI treatment but are not mandatory:
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 8.1.1. RAI scans be waived if studies performed during RAI treatment indicated a very low risk of recurrence in a patient with a low DTC stage who underwent radical surgery.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 8.1.2. If an increase in Tg is observed (tested during L-thyroxine treatment or during TSH stimulation), neck and whole-body scintigraphy is necessary to detect and localize RAI-avid foci and determine indications for RAI treatment.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 8.1.3. Routine periodic WBS for continued monitoring of patients in remission is not necessary, as the risk of detecting RAI-avid recurrence without a prior rise in Tg levels is low.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
9. Imaging and functional studies:
- 9.1. CT and/or MRI are performed if recurrence is suspected due to increased Tg levels or other indications. However, it should be remembered that contrast-enhanced CT impairs the RAI uptake in cancer foci for approximately 6–8 weeks.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 9.2. With an increase in Tg levels, a lung CT scan should be performed first.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 9.3. Suspicion of bone metastases based on history or physical examination or additional tests performed is an indication for bone scintigraphy.
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 9.4. ¹⁸FDG PET-CT is useful in the localization of local recurrence and distant metastases of thyroid cancer, especially in patients in whom an increase in Tg concentration is not accompanied by the detection of focal changes on classical imaging examinations or on RAI WBS [224, 267, 268]:
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 9.4.1. ¹⁸FDG PET-CT can be performed both during TSH stimulation (exo- and endogenous) and without stimulation. However, some published data indicate a higher sensitivity if it is performed during TSH stimulation.
SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
- 9.4.2. Indications for the study are a stimulated Tg level > 10 ng/mL and a short Tg doubling time < 2 years under TSH suppression.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
- 9.4.3. ¹⁸FDG PET-CT should also be considered before planned surgical treatment of lymph node metastases and distant metastases to assess the stage of the disease.
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 9.4.4. Negative result of ¹⁸FDG PET-CT does not exclude DTC metastases [224].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

Part X

Follow-up of thyroid cancer and borderline thyroid tumors

1. In DTC, the risk of recurrence in DTC is highest during the first 5 years, but must be considered throughout the patient's life. Therefore, the patients require ongoing follow-up at a treatment center every 5 to 10 years [269].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
2. The optimal approach is to conduct follow-up at the center previously providing primary treatment.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
3. Low-risk patients showing an excellent treatment response can be followed by a local endocrinologist after five years. If there is a suspicion of cancer recurrence, the patient should be referred to the center [270] with the capacity for further diagnosis and treatment if relapse is suspected.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +

4. Postoperative monitoring of patients with low-risk thyroid cancer is performed by local endocrinology or oncology centers. The list of centers conducting such monitoring is presented on the websites of the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Oncological Endocrinology, and the Polish Society of Oncology, which will establish cooperation for this purpose. The center should apply to the appropriate Society and provide all required data.
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
5. Qualification of the patients to a low-risk group is based on TNM, the 2015 ATA risk stratification system [1], and dynamic risk stratification (*see Part II and Tab. 20*) [59, 242, 271, 272].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
6. Qualifying patients for the low-risk group, it is necessary to assess whether the extent of surgical treatment is appropriate to the postoperative histopathological diagnosis.
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
7. Follow-up scheme for patients diagnosed with intermediate-risk cancer depends on achieved response to treatment (*see Part IX*).
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
8. There are no reliable data regarding the follow-up scheme for high-risk patients. According to the authors of the Recommendations, the schedule of visits should be made individually together with the patient.
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +
9. The follow-up of DTC patients is based on [1, 273]:
 - physical examination;
 - the evaluation of postoperative complications and adequate clinical management;
 - periodic neck US every 6–24 months, depending on the dynamic risk stratification;
 - periodic serum Tg evaluation every 6–24 months;
 - periodic serum TSH evaluation to check the adequacy of L-thyroxine treatment;
 - RAI WBS and imaging studies depending on clinical indications.
 SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
10. The follow-up of borderline thyroid tumors (FT-UMP; WDT-UMP; NIFTP) is based on [274]:
 - physical examination;
 - the evaluation of postoperative complications and adequate clinical management;
 - periodic neck US every 12–36 months;

— periodic serum Tg evaluation every 12–36 months;
— periodic serum TSH evaluation to check the adequacy of L-thyroxine treatment.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

Part XI

Thyroid cancer recurrence/persistent disease

1. Differentiated thyroid cancer [275]:

1.1. Management of the locoregional recurrence:

1.1.1. The mainstay of therapy for local/locoregional recurrence is surgery. RAI treatment is applied if indicated.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.1.2. In inoperable, RAI-refractory recurrences, in the absence of iodine sensitivity, showing progression despite previous treatment, teletherapy is used [273], or other local treatment options may be considered, e.g., radiofrequency thermoablation, or ultrasound-guided percutaneous ethanol injection [104].

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

1.2. RAI treatment of metastatic/local DTC recurrence:

1.2.1. For the treatment of distant metastases, RAI therapy is usually given after the L-thyroxine withdrawal [1].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R53

1.2.2. Treatment of distant metastases with thyrotropin alfa should be used in patients who have contraindications to L-thyroxine withdrawal or in whom endogenous stimulation cannot be achieved.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

1.3. Management of distant metastases:

1.3.1. RAI treatment is the 1st line of treatment. It is indicated if all the cancer foci show RAI avidity or the RAI-refractory foci can be treated with local methods.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +++

1.3.2. For of a single metastasis, local treatment [surgery or external beam radiotherapy (EBRT)] should be considered if resection is feasible and other metastases have been excluded with a high probability [103]. Stereotactic radiothera-

py with radical intent should be considered for oligometastatic disease:

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

1.3.2.1. In the central nervous system metastases, surgery or EBRT is the mainstay of treatment. Additional radiotherapy to the tumor bed may be considered. For RAI-avid lesions, RAI treatment may be considered.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

1.4. Palliative treatment of metastases involves teleradiotherapy [276] or other symptomatic therapeutic options may be considered, including laser ablation for tumor intratracheal and intrabronchial infiltration, percutaneous interventional techniques: transarterial embolization and chemoembolization, radiofrequency current thermoablation, cementoplasty for bone metastases [100, 104, 277].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2. Poorly differentiated thyroid cancer [275]:

2.1. Management of local recurrences:

2.1.1. The mainstay of treatment is surgery. RAI treatment is used if indicated. For inoperable lesions that are RAI-resistant to or in the case of progression, teleradiotherapy and other local treatments, discussed in section 1.3 may be applied.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.2. Management of distant metastases:

2.2.1. Surgery should be considered for the treatment of a single metastasis if resection is possible and other metastases have been excluded with high probability. For oligometastatic disease, stereotactic radiotherapy with radical intent may be considered.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.2.2. For multiple metastases, although less effective than in DTC, RAI therapy is the first-line treatment.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2.2.3. Palliative treatment of metastases involves teleradiotherapy or other symptomatic therapeutic options may be considered, including laser ablation for tumor intratracheal and intrabronchial infiltration, percutaneous interventional techniques: transarterial embolization and chemoembolization, radiofrequency current thermoablation, cementoplasty for bone metastases [104, 278].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

Part XII

Radiotherapy and chemotherapy in thyroid cancer

1. Radiotherapy [275]:

1.1. Teleradiotherapy to the neck and mediastinal region is indicated [275, 276]:
 — in undifferentiated thyroid carcinoma;
 — after non-radical surgery in DTC when completed surgery or RAI treatment is not possible;
 — should be considered after non-radical surgery in MTC.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

1.2. Adjuvant teleradiotherapy:

1.2.1. In radically operated DTC, there is generally no indication for adjuvant teleradiotherapy. It may be considered in locoregionally advanced cases after R1/R2 surgery [276, 279].

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

1.2.2. In MTC, complementary radiotherapy after a radical surgery has not been proven effective.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

1.2.3. It may be considered in MTC patients with lymph node metastases who do not have normalized calcitonin levels after surgery or in patients after R1/R2 non-radical surgery as long as there are no data signaling the presence of distant metastases [280].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.3. Conducting teleradiotherapy:

1.3.1. Radical teleradiotherapy typically uses doses of 50–60 Gy in the lymph drainage area and 68–70 Gy for the tumor/thyroid bed [276, 281, 282].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.3.2. Dose-intensity modulated conformal radiotherapy is recommended [283–287].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

1.3.3. Palliative teleradiotherapy is used in inoperable thyroid cancer [288–290]. In special cases, an attempt at radical treatment may be considered, with doses as in adjuvant therapy.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.3.4. Palliative teleradiotherapy for metastases, including analgesic teleradiotherapy, is used in

thyroid cancer according to the principles applied in other cancers [288, 290, 291].

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

1.3.5. Small primary tumors, if surgery is not possible, can be treated with external beam radiation using a stereotactic technique [292].

SoR: 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2. Pharmacological treatment:

2.1. L-thyroxine treatment is a DTC hormonal treatment (*see Part VIII*).

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

2.2. In patients with bone metastases, consider the inclusion of intravenous bisphosphonates, initially monthly, then the time between doses can be extended to 3 months or denosumab in patients with contraindications to bisphosphonates.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

3. Chemotherapy [275]:

3.1. There is no scientifically proved indication for chemotherapy in DTC.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

3.2. Poorly differentiated carcinoma is a rare tumor, so there is no standardized treatment regimen to date. Available options include EBRT, RAI therapy (taking into account the possibility of preserving the partial RAI uptake of the cancer cells), and chemotherapy, but due to the lack of randomized trials, treatment options depend mainly on the experience of individual centers. Chemotherapy may be considered for progressive and/or symptomatic disease in the absence of other treatment options or inability to be included in clinical trials. Data on cytotoxic treatment are scarce. Of the various drugs, anthracyclines and platinum compounds appear to be the most effective, with an average response rate of 30% in various series. Unfortunately, the responses are short term [293–300].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2B QoE: +

Table 24. Radioiodine (RAI)-refractoriness criteria [380]

1. No RAI uptake in cancer foci on qualifying scintigraphy
2. No RAI uptake in cancer foci on prior post-therapy scintigraphy
3. RAI uptake in some but not all cancer foci
4. Disease progression despite RAI uptake in all cancer foci
5. Presence of persistent disease despite several RAI treatment cycles, high FDG uptake in cancer foci, aggressive histological subtype

FDG — fluorodeoxyglucose

Part XIII

Molecularly targeted therapy in thyroid cancer

1. Differentiated thyroid cancer [275]:

1.1. Molecularly targeted therapy (tyrosine kinase inhibitors; TKIs) is recommended for patients with advanced unresectable disease or in cases of multiple metastases refractory to RAI [296] (Tab. 24) who meet Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) for measurable disease and progression at 12 months before treatment start (indications for therapy are summarized in Tab. 25) [1, 56, 57, 104].

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

1.2. TKI therapy does not lead to a cure of the disease [301, 302].

SoR: 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

1.3. The decision to start TKIs should be made by a multidisciplinary team and should take into account the potential benefits and risks associated with the patient's condition, comorbidities (Tab. 26), and possible side effects (Tab. 27). Examinations that should be performed prior to eligibility for TKI therapy and during treatment are summarized in Table 28. Before using TKIs, local treatment options should be considered.

SoR: 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

1.4. Sorafenib [301] or lenvatinib [302] can be used as first-line treatment. Sorafenib is currently reimbursed in Poland under the drug program, lenvatinib is not reimbursed [also under the Rescue Access to Drug Technology (RDTL)]. The dosage of both drugs is shown in Table 29.

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

Table 25. Eligibility criteria for tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with advanced thyroid cancer [1, 56, 104]

1. RAI-refractoriness (applies to DTC and PDTC)
2. Advanced, inoperable locoregional disease not eligible for local treatment or the presence of multiple distant metastases
3. Measurable disease according to RECIST (e.g., RECIST 1.1)
4. Disease progression according to RECIST (e.g., RECIST 1.1) within 14 months prior to treatment start

DTC — differentiated thyroid carcinoma; PDTC — poorly differentiated thyroid carcinoma; RAI — radioiodine; RECIST — Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Table 26. Comorbidities limiting the use of tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer. Based on 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines [1]

1. Current or recent history of the intestinal disease (diverticulitis, inflammatory bowel disease, history of surgery)
2. Liver diseases
3. Coagulation disorders, a recent history of bleeding (e.g., gastrointestinal bleeding, hemoptysis)
4. A recent cardiovascular event (acute coronary syndrome, stroke)
5. Advanced heart failure (EF < 40%)
6. History of QTC prolongation or a significant ventricular arrhythmia
7. Poorly controlled hypertension
8. Recent radiotherapy (up to 4 weeks)
9. Recent major surgery (up to 4 weeks)
10. Poor general condition, cachexia
11. Previously untreated CNS metastases
12. History of suicide attempt

CNS — central nervous system; EF — ejection fraction; QTC — corrected QT interval (ECG)

1.5. Lenvatinib [302] or cabozantinib [303] may be used for second-line treatment. Both drugs are not reimbursed in Poland. Cabozantinib in this indication has only been registered in the United States.

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: + + +

1.6. Selective inhibitors targeting RET fusions (Selpercatinib, Pralsetinib) or NTRK (Larotrectinib) may be used in patients who have demonstrated appropriate molecular targets in cancer cells [206, 207, 304, 305].

Table 28. Tests required before initiating tyrosine kinase inhibitor therapy and during the treatment. Based on 2015 American Thyroid Association (ATA) 2015 guidelines [1]

1. Laboratory tests: hematology, bilirubin, transaminases, alkaline phosphatase, creatinine, LDH, amylase, lipase, electrolytes, calcium, magnesium, urinalysis, 24-hour urine protein, TSH, thyroglobulin, thyroglobulin antibodies, pregnancy test (for women of childbearing age)
2. ECG
3. Blood pressure measurement
4. Echocardiography
5. Imaging studies (CT, MRI, bone scan — optional)
6. Necessary oral sanitation before starting therapy

CT — computed tomography; ECG — electrocardiogram; TSH — thyroid-stimulating hormone; LDH — lactate dehydrogenase; MRI — magnetic resonance imaging

SoR: 1 QoE: V

SoR: 1 QoE: + +

1.7. Adverse effects of TKI therapy should be classified and monitored according to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events; <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>):

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: + + +

1.7.1. If grade G3 or G4 toxicity occurs, the drug should be discontinued immediately. Therapy can be resumed at a reduced dose of the drug only when the toxicity resolves or decreases to grade G1 (for lenvatinib) [302] or G2 (for sorafenib) [301]. In justified cases, the drug should be discontinued.

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: + + +

Table 27. Management in the most common adverse reactions to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) [1, 381]

Diarrhea	Loperamid, Reasec
Hypertension	Regular blood pressure monitoring, antihypertensive medications (ACEIs, beta-blockers, vascular channel blockers, sartans, diuretics) NOTE! In patients with a diagnosis of hypertension, several days before starting therapy with sorafenib, lenvatinib, or cabozantinib, doses of antihypertensive drugs should be increased
Skin toxicity (including hand-foot skin reaction)	Avoid sun exposure, emollients, urea-based creams, cotton gloves, comfortable shoes, topical steroids, antihistamines
Mucositis	Adequate diet (avoiding hot and strongly cooled foods, strongly spiced foods, foods that can injure the mucous membranes, alcohol), adequate hydration, oiling the mucous membranes (olive oil)
Abnormal liver tests	Regular monitoring of liver function tests, especially at the beginning of therapy
Cardiac disturbances	ECG monitoring (including QTC assessment), periodically echo, adequate management of comorbidities
Hypocalcemia	Continuous monitoring of calcium levels, supplementation (especially for patients treated with sorafenib and cabozantinib)
Pancreatitis	Monitoring of serum amylase and lipase levels
A general principle	In case of severe side effects, temporary discontinuation of the drug and dose reduction (whenever grade G3 or G4 symptoms have occurred)

ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ECG — electrocardiogram; QTC — corrected QT interval (ECG)

Table 29. Dosing of molecularly targeted drugs for the treatment of differentiated (DTC), poorly differentiated thyroid cancer (PDTC), and anaplastic thyroid cancer (ATC) [206, 207, 301, 303, 304, 362]

Drug name	Drug form	Dosage	Notes
Sorafenib (Nexavar)	Tablets 200 mg	2 × 400 mg p.o.	
Lenvatinib (Lenvima)	Tablets 10 mg Tablets 4 mg	1 × 24 mg p.o.	
Cabozantinib (Cabometyx);	Tablets 60 mg Tablets 40 mg Tablets 20 mg	1 × 60 mg p.o.	
Selpercatinib (Retsevmo)	Capsules 80 mg Capsules 40 mg	BWT ≥ 50 kg 2 × 160 mg p.o. BWT < 50 kg 2 × 120 mg p.o.	
Pralsetinib (Gavreto)	Capsules 100 mg	1 × 400 mg p.o.	No registration in the European Union for thyroid cancer
Larotrectinib (Vitrakvi)	Capsules 100 mg Capsules 25 mg	2 × 100 mg p.o.	
Dabrafenib (Tafinlar)	Capsules 75 mg Capsules 50 mg	2 × 150 mg p.o.	
Trametinib (Mekinist)	Tablets 2 mg Tablets 0.5 mg	1 × 2 mg	Combined treatment

BWT — body weight; p.o. — orally

1.8. TKI therapy should be continued as long as the patient benefits from the treatment or until unacceptable toxicity.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

1.9. In the absence of other therapeutic options, TKI may be continued even in the case of radiological progression if the therapy has clinical benefit, is well tolerated, and the patient agrees to this treatment [104].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

1.10. Molecularly targeted therapies should be conducted in centers with experience in TKI treatment and monitoring adverse effects.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2. Poorly differentiated thyroid carcinoma [275]:

2.1. Sorafenib [301] or lenvatinib [302] can be used as first-line treatment. Neither of these drugs is reimbursed by the National Health Fund. Sorafenib is available under the RDTL. Lenvatinib is currently not reimbursed under the RDTL.

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

2.2. Lenvatinib [302] or cabozantinib [303] may be used for second-line treatment. Both drugs are not reimbursed in Poland. Cabozantinib in this indication has only been registered in the United States.

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

2.3. Selective inhibitors targeting *RET* fusions (Selpercatinib, Pralsetinib) or *NTRK* (Larotrectinib) may be used in patients who have demonstrated appropriate molecular targets in cancer cells [206, 207, 304, 305].

SoR: 1 QoE: V

SoR: 1 QoE: ++

2.4. Other recommendations for DTC (sections 1.1, 1.2, 1.3, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10) apply to PDTC.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

Part XIV

Management of medullary thyroid carcinoma

1. MTC management substantially differs from that of DTC for the following reasons:

1.1. A high percentage of hereditary disease and the possibility of DNA diagnostics, including detection of genetic predisposition in family members resulting in the need for prophylactic surgery [306].

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

1.2. The high specificity and sensitivity of the calcitonin evaluation, which allows using this test

in MTC diagnosing, determining the extent of surgical treatment required, the early detection of MTC recurrence/progression, and the prognosis of MTC course [5].

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- 1.3. Broader use of elective lymphadenectomy than in DTC, an indication for it depends on serum calcitonin concentration [307, 308].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.4. High risk of pheochromocytoma in patients with hereditary MTC [309–313].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2. MTC diagnosis:

- 2.1. The MTC diagnosis on FNAB is difficult because it requires immunocytochemistry with anti-calcitonin antibodies or confirmation of elevated serum calcitonin level.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 2.2. The MTC diagnosis may be based on serum calcitonin testing and is highly probable if calcitonin level exceeds 100 ng/L [75, 314].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 2.3. Calcitonin stimulation test allows differentiation in doubtful cases and improves the efficiency of preoperative MTC diagnosis and its follow-up [75, 76, 315].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 2.4. The measurement of calcitonin concentration in the FNAB needle washout is helpful in MTC diagnosis.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3. DNA testing in MTC:

- 3.1. DNA testing should be performed in every MTC patient, even in the absence of history and physical examination data suggesting hereditary disease [316, 317].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.2. Scope of testing and risk of carrier detection:

- 3.2.1. The test involves analysis of *RET* protooncogene mutations in the patient's germline DNA (peripheral blood is the test material) and should be performed in an accredited center [306, 317, 318]. In centers with NGS testing, this method is optimal for detecting *RET* mutations.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.2.2. A negative full DNA test excludes the hereditary form with approximately 95% probability.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 3.2.3. A positive DNA test result warrants screening of family members [306].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 3.2.4. Both the detection of an asymptomatic mutation carrier and a negative result in a family member should be confirmed in a further blood sample taken independently.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 3.2.5. Patients with a negative history of an inherited form have an approximately 10% probability of testing positive for a genetic predisposition [316].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4. Management in families with the *RET* gene mutation carriers:

- 4.1. Hereditary MTC occurs as a symptom of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) [319]. This name should be regarded as the official one in Polish. The formerly used names are not applicable nowadays. In typical MEN 2A and MEN 2B, MTC coexists with a pheochromocytoma. The risk of pheochromocytoma is up to 50% [5, 309, 320–322].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 4.2. In a family of a patient with hereditary MTC, the risk of MTC in a first-degree relative is 50% [306].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 4.3. In families with MEN2A/FMTC, testing for *RET* mutation carrying should be done in relatives and especially in children starting at the age of 2–3 years, necessarily before the age of 5 [5, 317].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

- 4.4. DNA testing in MEN2B families should be performed as soon as possible, optimally within the first year of life [5].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 4.5. Depending on the location of the *RET* mutation and the associated risk of an aggressive MTC, ATA guidelines [5] recommend classifying the patient into one of the following risk groups: HST (highest risk), H (high risk, high), or MOD (moderate risk) (see Tab. 30).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

Table 30. Diagnostic and therapeutic management depending on the localization of germline mutation in the RET protooncogene. Based on [5, 325]

	ATA-HST (RET 918)	ATA-H (RET 634, 883)	ATA-MOD
DNA test	Immediately after birth	2–3 years of age	Up to 5 years of age
Or: immediately after a mutation is detected in a family member			
Basal serum calcitonin	In all family members, in parallel with DNA testing, every 6–12 months in unoperated RET mutation carriers		
Calcitonin stimulation test	First time after detection of the RET mutation, then every 6–12 months		
Thyroid ultrasound	First time after detection of the RET mutation, then every 6–12 months		
Prophylactic thyroidectomy	In the 1 st year of life	Before or at 5 years of age	The decision to operate depends on calcitonin levels either surgery in childhood
Screening for pheochromocytoma*	From the age of 11, on average 1 × per year	From the age of 11, on average 1 × per year	From the age of 16, on average 1 × per year
Adrenal imaging studies	Only in case of abnormal biochemical test results		
Serum calcium assessment		From the age of 11, on average 1 × per year	From the age of 16, on average 1 × per year

*Screening for pheochromocytoma include determination of free metanephrine or normetanephrine in the serum or their methoxy derivatives in the daily urine collection. ATA — American Thyroid Association; ATA-HST — highest risk group of aggressive medullary thyroid cancer (MTC) in MEN2 syndrome; ATA-H — high-risk group of aggressive MTC; ATA-MOD — an intermediate-risk group for aggressive MTC

5. Diagnostic management in RET mutation carriers [5]
 - complete diagnostics to evaluate the current stage of disease in RET mutation carriers should involve:
 - basal and stimulated serum calcitonin concentration;
 - neck ultrasound;
 - FNAB if focal thyroid lesions are present;
 - abdomen ultrasound;
 - biochemistry to exclude pheochromocytoma;
 - serum calcium assessment.

SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
6. Prophylactic thyroidectomy in RET mutation carriers:
 - 6.1. Prophylactic total thyroidectomy should be considered in asymptomatic RET mutation carriers [5, 323, 324]. It has been assumed that prophylactic surgery is better protection against MTC development than continuous serum calcitonin monitoring.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 7. Prophylactic total thyroidectomy is recommended [5]:
 - 7.1. Within the first year of life of immediately after RET mutation detection in MEN 2B syndrome (In this syndrome, DNA testing is necessary within the first year of life; ATA HST group).
 - 7.2. At or before 5 years of age in MEN 2A syndrome (ATA H group) (Tab. 30).
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
8. In patients with RET mutations causing later MTC development (ATA MOD group), it is acceptable to postpone prophylactic surgery beyond the age of 5 years if the patient/parents have been fully informed of and accept the risks of such postponement, baseline calcitonin levels are normal, there are no focal changes on thyroid ultrasound, and the family history indicates a relatively benign disease course [5].
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
NOTE! Because there is no clear evidence of a familiar MTC occurrence in carriers of the RET codon 791 mutation, indications for prophylactic thyroidectomy in this group should be very cautious [325–328].
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
9. In RET mutation carriers who have not yet undergone prophylactic thyroidectomy, annual stimulated calcitonin testing (in Poland, a test with intravenous calcium is used) provides earlier information about MTC development than baseline calcitonin testing [329].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 9.1. A normal increase in serum calcitonin concentration after intravenous calcium administration should not exceed 30 ng/L.
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 9.2. An increase in calcitonin levels to > 100 ng/L after calcium stimulation is interpreted as a positive

- result. However, this result does not uniquely confirm MTC diagnosis (because it may result from C-cell hyperplasia). Nevertheless, in *RET* mutation carriers, it is a clear indication for thyroid surgery [75–77].
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 9.3. Intravenous calcium administration may be an alternative to the pentagastrin test [77, 330].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
10. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome:
- 10.1. The indications for testing for pheochromocytoma depend on the type of the *RET* mutation [5, 309, 312].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 10.2. Detection of pheochromocytomas is based on biochemical testing indicated annually from age 11 in MEN2B and MEN2A RET 634 and RET 630 and from age 16 in carriers of the other types of *RET* mutations [5, 312] (Tab. 30).
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 10.3. Screening abdominal CT is not necessary for MTC patients unless there are no signs of pheochromocytoma and biochemical tests are negative. However, in a patient referred for surgery for MTC, it should be considered [312].
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 10.4. Treatment of pheochromocytoma is based on surgery, optimally cortical-sparing adrenalectomy [331–333].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 10.5. If pheochromocytoma and MTC coexist, adrenal surgery should be performed first to avoid exacerbation of pheochromocytoma symptoms.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
11. Surgical treatment of pheochromocytoma [334]: Pheochromocytoma surgery should be preceded by at least two-week pharmacological pretreatment [331].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 11.1. For pheochromocytoma resection, cortical-sparing adrenalectomy should be undertaken, especially if a second adrenal gland is operated on, in a patient with prior unilateral adrenalectomy [331–333].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 11.2. If bilateral adrenalectomy is required, the patient should be carefully instructed in substitution therapy. One should remember that in hereditary MTC presenting as MEN 2 syndrome, a significant proportion of deaths are associated with adrenal complications — hypertensive crisis or adrenal insufficiency.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
12. Diagnosis and treatment of hyperparathyroidism in MEN 2A syndrome:
- 12.1. Indications for testing for hyperparathyroidism depend on the type of *RET* mutation [335, 336]:
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 12.1.1. In MEN2A, annual serum calcium testing is primarily warranted in carriers of *RET* 634 and *RET* 630 mutations and may be performed less frequently in carriers of other *RET* mutations.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 12.1.2. The treatment of hyperparathyroidism in the course of MEN2A syndrome should follow generally accepted rules. One should remember that hyperparathyroidism is often caused by parathyroid hyperplasia; therefore, the risk of unsuccessful surgery is higher than in the case of a single adenoma [337].
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
13. Surgery in clinically apparent MTC:
- 13.1. If MTC is clinically overt (thyroid nodule with a positive FNAB result), thyroid surgery should always be a total thyroidectomy accompanied by central neck lymphadenectomy in both hereditary and sporadic MTC.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 13.2. The decision on lateral neck dissection depends on the diagnosis of lymph node metastases and serum calcitonin level [138].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 13.3. There is no clear indication for lateral neck dissection if there are no enlarged lateral neck lymph nodes, and at the same time, a preoperative calcitonin level is < 200 ng/L [138].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 13.4. If serum calcitonin concentration is > 400 ng/L, the results of abdominal CT should be known to the surgeon planning the extent of local surgery [307].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

13.5. One should add that the ATA guidelines specify serum calcitonin concentration of 150 ng/L as the lower limit for these indications.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

14. Surgery in early detected MTC:

14.1. If the reason for surgery is an increased calcitonin level in a patient with nodular goiter, total thyroidectomy is recommended.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15. If a small, < 10 mm MTC lesion has been incidentally detected after less than total thyroidectomy, postoperative basal and stimulated calcitonin levels are normal, and DNA testing for the RET mutation is negative, resignation from completion thyroidectomy may be considered if no other risk factors are present.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16. Prophylactic surgical treatment in *RET* mutation carriers:

16.1. The indications for prophylactic thyroid resection described in section 7 should take into account the combined interpretation of DNA testing (type of *RET* mutation), current calcitonin levels, and the patient's current age and family history. Therefore, surgical treatment, which in general in thyroid cancer should be performed in specialized centers, in this particular indication should be carried out in centers with extensive experience in this field.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

16.2. Timely prophylactic total thyroid resection (see section 7) may be performed without central neck dissection if baseline calcitonin levels are normal and there is no evidence of lymph node involvement.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

16.3. If at the age of 5 years, a carrier of a mutation predisposing to MEN2A does not show an increase in basal Ct, a calcium stimulation test is useful to determine whether surgery can be postponed. However, the type of the *RET* mutation should also be considered.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

16.4. If prophylactic surgery has not been performed at the optimal age, as defined in sections 4–7, and basal calcitonin level is normal, repeating a calcium stimulation test once a year reduces the risk of missing the optimal time for surgery.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

17. Postoperative evaluation and follow-up in MTC patients:

17.1. Postoperative serum calcitonin assessment:

17.1.1. Normalization of postoperative calcitonin level or undetectable calcitonin level is the best indicator of the completeness of the surgery and favorable prognostic factor [315].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

17.1.2. Although the authors of these recommendations are aware that some American specialists consider calcium stimulation test unnecessary, the experience of many European centers supports its use in patients with normal basal calcitonin concentration. A negative result (some authors believe that optimally no increase in calcitonin should be observed) is a reliable prognostic factor.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

17.1.3. Note that in some calcitonin assays, if calcitonin concentration is above 300–500 ng/l, serum dilution is required to obtain a reliable result.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

17.1.4. Estimation of serum calcitonin doubling time is recommended due to its prognostic and predictive value [338, 339].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

17.2. Further MTC follow-up involves:

- serum calcitonin evaluation;
- neck ultrasound;
- serum carcinoembryonic antigen (CEA) evaluation;
- imaging studies, only if serum calcitonin level exceeds 150 ng/L or rather > 400 ng/L [340].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

18. Management in asymptomatic increase in serum calcitonin level:

18.1. At calcitonin concentration < 150 ng/L, CT, MRI, or PET/ CT scans are not justified as they cannot detect cancer foci.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

18.2. If calcitonin levels rise > 400–1000 ng/L, the chance of localizing a cancer focus increases [340–342].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 18.3. Even at calcitonin levels of 150–1000 ng/L, there is a risk of false-negative results when attempting to locate a cancer focus.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 18.4. Central neck dissection (if not previously performed) and/or elective lateral neck dissection may be considered at an asymptomatic increase of calcitonin level.
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
- 18.5. However, one should be aware that the most common cause of an increase in serum calcitonin levels are liver micrometastases.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19. Management in recurrent MTC:**
- 19.1. Surgery is the basic treatment of local and locoregional recurrence.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.2. If distant metastases accompany local/locoregional recurrence, the indications for neck/mediastinal surgery are equivocal.
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 19.3. MTC spread rarely involves a single metastatic lesion; therefore, surgical treatment of metastatic disease, particularly of liver metastases, is generally not justified.
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 19.4. Adjuvant radiotherapy is indicated only in the case of non-radical surgery at the micro- or macroscopic level. Palliative radiotherapy is often used in bone and brain metastases, less often for other locations [280, 292]. This issue is discussed in Section XIII.
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
- 19.5. Classical chemotherapy is not applicable in MTC as the first-line systemic treatment.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.6. Chemotherapy may be considered a second-line treatment for patients with disease progression during TKI therapy [57].
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 19.7. Radioisotope therapy with different radiopharmaceuticals selectively taken up by cancer cells is usually a palliative treatment [342–344].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.8. The antiproliferative effect of somatostatin analogs in MTC has not been demonstrated [345, 346].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9. Treatment with the molecularly targeted drugs (tyrosine kinase inhibitors) is recommended for MTC patients with an advanced, unresectable disease that meets RECIST criteria for progression [5, 57]:
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.1. Vandetanib or cabozantinib may be used for first-line treatment. Both drugs are registered in Poland. Currently (March 2022), in Poland, only vandetanib is reimbursed under the drug program. Cabozantinib is not reimbursed by the National Health Fund (NFZ) but can be applied for under the Rescue Access to Drug Technology (RDTL) [5, 347–351].
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.2. Vandetanib — 300 mg once a day [347]. In patients with clinically significant comorbidities, starting therapy at a lower dose of 150 mg/d may be considered [349].
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.3. Cabozantinib — 140 mg once a day [350].
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.4. Selective RET inhibitors (Selretacitinib, Pralsetinib) can be used in patients who have demonstrated appropriate molecular targets in cancer cells [206, 207]. These drugs are currently available in Poland only in clinical trials.
- SoR: 1 QoE: V
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.5. Other recommendations for DTC (see Part XIII, sections 1.1, 1.2, 1.3, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10) apply to MTC.
20. Molecular diagnostics to evaluate the presence of somatic mutations in MTC cells:
- 20.1. Assessment of somatic mutations is not currently a part of routine diagnostic management in all MTC patients. However, it may be considered in patients with advanced disease in whom systemic therapy directed at molecular targets is planned.
- SoR: 1 QoE: I
SoR: 1 QoE: +++
- 20.2. Somatic RET mutations occur in approximately 50% of MTC patients in the Polish population, while RAS mutations in approximately 27% [352].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

- 20.3. The presence of the *RET* M918T mutation in tumor cells is a negative prognostic factor associated with an aggressive disease course [353–355].
 SoR: 1 QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++
- 20.4. In patients treated with cabozantinib, the presence of the *RET* M918T mutation in tumor cells is a predictor associated with improved response to therapy and prolonged overall survival [350, 351, 356].
 SoR: 1 QoE: II
 SoR: 1 QoE: +++
- 20.5. The presence of the *RET* V804 mutation is associated with primary resistance to vandetanib [357].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++

Part XV

Management of anaplastic thyroid carcinoma and thyroid lymphoma

1. Anaplastic thyroid carcinoma (undifferentiated thyroid carcinoma):
 - 1.1. This is one of the most aggressive solid tumors with a poor prognosis. A patient with suspected anaplastic carcinoma should be promptly transferred to a center with combined treatment options including surgery, radiation therapy, possible chemotherapy, and molecularly targeted therapy.
 SoR: 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++
 - 1.2. Differential diagnosis includes poorly differentiated thyroid carcinoma, laryngeal squamous cell carcinoma, sarcoma, and lymphoma — immunohistochemical staining is needed.
 SoR: 2A QoE: II
 SoR: 1 QoE: +++
 - 1.3. Whenever possible, the molecular profile of the anaplastic carcinoma should be analyzed to make possible molecularly targeted therapy (*BRAF*, *RAS*, *TP53* mutations, *RET*, *NTRK*, and *ALK* rearrangements). However, one should notice that the decision regarding the treatment regimen in anaplastic cancer must be made quickly.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
 - 1.4. As soon as the diagnosis is confirmed, it is necessary to evaluate the disease stage using available imaging methods, including FDG-PET/CT, the

most sensitive imaging modality. Staging should not delay the initiation of treatment.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.5. Total thyroidectomy with bilateral lymph node dissection may be considered in patients without distant metastases, but radical tumor resection is rarely possible. Extensive surgical treatment including laryngectomy, esophagectomy, and major vessel resection or cytoreductive (decompressive) surgery is not recommended because it does not improve overall survival while significantly reducing the quality of life.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.6. In patients staged IVa and IVb, after radical surgery and in good general condition, the use of radiotherapy may improve overall survival.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.7. Concomitant use of radio- and chemotherapy, particularly with radiation-sensitive drugs, may improve cause-dependent survival, but, because of the significant deterioration in quality of life, this treatment should be considered in selected cases.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.8. In patients with inoperable ATC, external beam radiotherapy and chemotherapy are used as palliative treatments. Most of the data on chemotherapy are from retrospective studies or small single-center prospective studies. The therapeutic effects have been unsatisfactory, with low response rates reported with significant toxicity. Recommended regimens include monotherapy with taxanes, platinum derivatives, doxorubicin, or combination therapy (e.g., carboplatin/paclitaxel, docetaxel/doxorubicin) given weekly or every 3–4 weeks. Chemotherapy may be considered for local control of unresectable stage IVB disease (preferably weekly administration of radiosensitizing chemotherapy). Doxorubicin has been used in the past because of its radiosensitizing effects, but more recently, taxanes, or platinum derivatives, have been used and appear to be more effective. Radiotherapy can be given either with chemotherapy in monotherapy or in combination [56, 197, 358–361]. Chemotherapy regimens are shown in Table 31.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++

Table 31. *Chemotherapy regimens in anaplastic thyroid cancer (ATC). Based on 2021 the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [57]*

Paclitaxel/carboplatin	Paclitaxel 50 mg/m ² (100 mg/m ² if M1), carboplatin AUC 2 i.v. or Paclitaxel 135–175 mg/m ² , carboplatin AUC 5–6 i.v.	Every week Every 3–4 weeks
Docetaxel/doxorubicin	Docetaxel 60 mg/m ² i.v., doxorubicin 60 mg/m ² i.v. (+ pegfilgrastim) or Docetaxel 20 mg/m ² i.v., doxorubicin 20 mg/m ² i.v.	Every 3–4 weeks Every week
Paclitaxel	30–60 mg (90 mg, if M1)/m ² i.v.	Every week
Cisplatin	135–200 mg/m ² i.v. (if M1)	Every 3–4 weeks
Doxorubicin	30–40 mg/m ² i.v. or 60–75 mg/m ² i.v. or 20 mg/m ² i.v.	Every week Every 3 weeks Every week

p.o. — orally; i.v. — intravenously; M1 — distant metastases

1.9. Selective inhibitors targeting the BRAF mutation (Dabrafenib and Trametinib), RET fusion (Selercatinib, Pralsetinib), or NTRK (Larotrectinib) may be used in patients who have demonstrated appropriate molecular targets in cancer cells [206, 207, 304, 305, 362] (Tab. 32).

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +++

2. Diagnosis and treatment of thyroid lymphoma:

2.1. The diagnosis of primary MALT lymphoma requires tests that exclude secondary thyroid involvement in the course of generalized lymphoma, such as ultrasound, CT or MRI [363].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

2.2. In primary thyroid lymphoma, the indication for surgery is not clearly established and surgery does not improve the distant prognosis.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

2.3. Radio and chemotherapy are often the mainstays of treatment, and postoperative indications depend on the stage and grade of malignancy.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

Table 32. *Molecularly targeted therapy regimens in anaplastic thyroid cancer (ATC) based on 2021 the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [57]*

Drug name	Molecular target	Dosage
Dabrafenib/trametinib	BRAF ^{V600E}	Dabrafenib 150 mg p.o. + Trametinib 2 mg p.o.
Larotrectinib	NTRK fusion	100 mg p.o.
Entrectinib	NTRK fusion	600 mg p.o.
Pralsetinib	RET fusion	400 mg p.o.
Selercatinib	RET fusion	120 mg p.o. (< 50 kg) or 160 mg p.o. (≥ 50kg)
Pembrolizumab	TMB-H	200 mg i.v. or 400 mg i.v.

p.o. — orally; i.v. — intravenously; TMB-H — high tumor mutation burden

Part XVI

Quality of life in thyroid carcinoma

1. The assessment of the quality of life (QoL) in patients with thyroid disease or specifically thyroid cancer is performed using dedicated and linguistically validated questionnaires [364–371]:

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 1.1. Assessing QoL using dedicated and linguistically validated questionnaires is costless.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.2. Currently, only the questionnaire assessing QoL in patients with benign thyroid diseases (ThyPROpl) is available in Polish. It is a validated language version of the original ThyPRO questionnaire. Although ThyPROpl is dedicated to the assessment of QoL in benign thyroid diseases, its use in the evaluation of QoL in patients with thyroid cancer may be a helpful tool.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

- 1.3. Following completion of the linguistic validation process of the questionnaire assessing QoL in patients with thyroid cancer (EORTC QLQ-THY34), currently being conducted by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), it is recommended to consider the use of this tool in patients with thyroid cancer.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

- 1.4. The use of other questionnaires assessing QoL (with a validated Polish version available), developed for example, for patients with cancer (Quality of Life of Cancer Patients; EORTC QLQ-C30) or with head and neck cancer (Head & Neck Cancer; EORTC QLQ-HN43) may also be considered.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

- 1.5. The use of a questionnaire assessing QoL should be individualized according to the potential benefits of such a survey (initial assessment before treatment and monitoring during and after treatment, frequency of measurement). The decision to implement this tool should take into account that the likelihood of reduced QoL in patients with thyroid cancer is particularly increased in the following situations:

- 1.5.1. Total thyroidectomy associated with increased risk of postoperative hypoparathyroidism and recurrent laryngeal nerve injury.

1.5.2. The use of RAI, associated with long-term complications such as nasolacrimal duct stenosis, decreased bone marrow function, gonadal insufficiency, and dry mouth.

1.5.3. Periodic endogenous TSH stimulation, associated with symptoms of hypothyroidism.

1.5.4. Use of L-thyroxine at doses that cause TSH suppression, associated with symptoms of thyrotoxicosis (chronic adverse effects mainly on the cardiovascular system and bones).

1.5.5. The use of tyrosine kinase inhibitors, associated with a variety of side effects (e.g., hypertension, gastrointestinal symptoms, skin lesions).

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

- 1.6. Rehabilitation, psychological care, and psychotherapy—an essential part of thyroid cancer management is adequate emotional and social support for patients during and after the completion of their oncological therapy, including full psychosocial recovery. Centers in which thyroid cancer is treated should offer specialized psycho-oncological and psychiatric care whenever necessary. Development of psychotherapy programs aimed at rehabilitation and complete return to the social roles held by patients prior to their treatment is recommended.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

Conflict of interest

BJ: employment—MSCNRIO Gliwice, consulting—EwoPharma, Sobi—Advisory Board member, honoraria—AstraZeneca, AMGEN, Bayer Health Care, Eisai, Exelixis, Ipsen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Oxigene, Pfizer, Elli Lilly, research funding—AstraZeneca, Bayer Health Care, Eisai, Exelixis, Ipsen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Pfizer, Elli Lilly, clinical trials—AstraZeneca, Bayer Health Care, Eisai, Exelixis, Ipsen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Pfizer, Elli Lilly, participation in guideline development—*Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology (2021)*, *2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*, *European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium (2019)*, intellectual property—publications, congress abstracts, lectures, patent application EPO 21460001.7-1111; **MD:** employment (NIO-PIB), ownership interests (private practice), clinical research (Exelixis—Cosmic, ZETA); **AL:** employment—Medical University of Lodz, Polish Mother's Memorial Hospital—Research Institute; **ZA:** employment—CSK Łódź, ICZMP Łódź, ownership interests—ADA-MED sp. z o.o.; **EBZ:** employment—Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology (MSCNRIO), Warsaw, Poland, Masovian specialist hospital in Ostrołęka, CMP Medical Center in Warsaw, Diagnostyka-Consillo in Warsaw; **MB:** ownership interests—KOBAMED S.C., participation in guideline development—International Neuromonitoring Study Group, Member of Steering Committee; **MBF:** intellectual property (publications, abstracts); **AB:** employment—POLTREG in Gdańsk due to T reg therapy in DTI, other relationships—lectures funded by IBSA, NovoNordisk, Sandoz, Pfizer, Ipsen; **EC:** employment—specialist

medical practice; **EC:** ownership interests — specialist medical practice Ewa Chmielik; **AC:** employment — Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology Gliwice Branch, Gliwice, Poland — individual employment agreement, participation in guideline development — *European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions*; **RC:** employment — Clinical Hospital, Affidea Polska, ownership interests — specialist medical practice; **JD:** employment — Academic Center of Pathomorphological and Genetic-Molecular Diagnostics; **AG:** employment — GCZD, Clinical Hospital no 6, Katowice, leadership — Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, GCZD, Clinical Hospital no 6, Katowice, research funding — ESPE Large Grant, statutory works SUM; **JG:** employment — owner of specialist medical practice; **DHJ:** travel grants (Sanofi); **MJ:** employment — MSCNRIO Gliwice, individual medical practice; honoraria — Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Exact Sciences, Gilead; Guidelines: *Recommendations on diagnostic and therapeutic management in malignant neoplasms — Endocrine neoplasms; Systemic treatment of patients with solid tumors during SARS-CoV-2 pandemic — comprehensive recommendations of the Polish Society of Medical Oncology*; patent application EPO 21460001.7-1111; **JJC:** employment — NIO-PIB; honoraria — Exelixis; **KK:** employment — Central Clinical Hospital of the Medical University of Łódź — surgeon, Krzysztof Kaczka Medical Centre Kamedy — surgeon, Alfa-Medical Silesia North — Hospital in Częstochowa — surgeon; consulting — advisory role in the project: *Development of the platform for growing of 3D tumor lines of solid tumors* together with Mabion SA in Konstantynów Łódzki, ownership interests — Krzysztof Kaczka Medical Centre Kamedy — surgeon, Bioton, SA in Warszawa — flowchart shares; honoraria — travel grant Asensus Surgical, NC Durham North Carolina; research funding — advisory role in the project: Development of the platform for growing of 3D tumor lines of solid tumors; clinical research — *Role of microRNAs in the diagnosis of the thyroid cancer*, Grant-Medical University of Łódź; **GK:** employment — Military Institute of Medicine; **MKL:** employment — Medical University of Łódź, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute; **AK:** employment — NZOZ Onkolmed; medical consulting, clinical research, consulting and lectures for BMS, Merck, MSD, Sanofi Aventis; consulting — advisory boards of MSD, BMS, Merck; honoraria — MSD, Merck, BMS, GSK, Sanofi; **MK:** employment — AkaiMed Endocrinology Clinic Gliwice, Endocrinology Clinic Gliwice Sikornik; honoraria — Sympomed, Novartis; **AK:** employment — KOBAMED

S.C.; **AKB:** employment — MSCNRIO Gliwice; patent application EPO 21460001.7-1111; **AKo:** employment — Holycross Cancer Centre in Kielce; **JK:** employment — NIO-PIB, individual medical practice, consulting — Bayer Health Care, Ewo-Pharma, Exelixis, Loxo; honoraria — Bayer Health Care, Sanofi, Ipsen; Clinical trials phase II and III in Thyroid Cancer: Eisai, Exelixis, Lilly, Sanofi-Genzyme; guidelines — *Choroby tarczycy w ciąży: zalecenia postępowania Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 2021*; patent application EPO 21460001.7-1111; **AKr:** employment — West Pomeranian Cancer Center, Szczecin, Poland; consulting — Head of Department of Pathology; **LK:** clinical research — SAFER; **MKu:** employment — Hospital, Medical University; **KK:** employment — Head of Department, leadership — Head of Department, ownership interests — outpatient clinic; **DL:** employment — histopathology laboratory; leadership — lab manager; ownership interests; **ALe:** employment — National Research Institute, Gliwice Branch; clinical research — subinvestigator; **PM:** employment — Clinical Hospitals PUM; participation in guideline development — PAPs creation of guidelines for specialisation; **BM:** employment — Mazowiecki Szpital Bródnowski in Warsaw; **MN:** consulting — one-off training for NovoNordisk employees on diagnosis and treatment of short stature, including growth hormone deficiency (XI 2020, remote webinar); **MOW:** employment — Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, patent application EPO 21460001.7-1111; **MR:** employment — Medical University, Clinical Hospital; leadership — Head of Department of Endocrinology; ownership interests — specialist medical practice; **KS:** honoraria — subinvestigator XL184-401, XL184-311, J2G-MC-JZJG, D4200C00097, D4200C0058; **ASS:** employment — Department of Internal Medicine and Endocrinology, WUM; **ASW:** employment — National Research Institute of Oncology Gliwice; **ES:** employment — specialist medical practice; patent application EPO 21460001.7-1111; **ESP:** employment — Medical University, Clinical Hospital, ownership interests — specialist medical practice; **MTM:** employment — University Hospital in Krakow, specialist medical practice, Luxmed; ownership interests — Synthesis Therapy Centre; participation in the development of guidelines *PTE Guidelines Management of thyroid diseases in pregnancy, 2021*; co-author; **AT:** employment — NIO-PIB Warszawa, **KZ:** employment — Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology; **AŻ:** employment — NIO-PIB Warszawa; clinical research — Exelixis

The following authors did not declare any conflict of interests: **ABW, BBB, MBB, JĆ, KDS, JH, AHD, AKĆ, AKG, BKK, MK, AKu, EMT, DP, LP, ZS, MSS, AS, EZN, AW**

References

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1): 1–133, doi: [10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020), indexed in Pubmed: [26462967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462967/).
2. Dobruch-Sobczak KS, Krauze A, Migda B, et al. Integration of Sono-elastography Into the TIRADS Lexicon Could Influence the Classification. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 127, doi: [10.3389/fendo.2019.00127](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00127), indexed in Pubmed: [30915032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915032/).
3. Szczepanek-Parulska E, Woliński K, Stangierski A, et al. Comparison of diagnostic value of conventional ultrasonography and shear wave elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy. *PLoS One*. 2013; 8(11): e81532, doi: [10.1371/journal.pone.0081532](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081532), indexed in Pubmed: [24312313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24312313/).
4. Borowczyk M, Woliński K, Więckowska B, et al. Sonographic Features Differentiating Follicular Thyroid Cancer from Follicular Adenoma-A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5), doi: [10.3390/cancers13050938](https://doi.org/10.3390/cancers13050938), indexed in Pubmed: [33668130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668130/).
5. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6): 567–610, doi: [10.1089/thy.2014.0335](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335), indexed in Pubmed: [25810047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810047/).
6. Ron E, Lubin J, Shore R, et al. Thyroid Cancer after Exposure to External Radiation: A Pooled Analysis of Seven Studies. *Radiat Res*. 1995; 141(3): 259, doi: [10.2307/3579003](https://doi.org/10.2307/3579003), indexed in Pubmed: [22870979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870979/).
7. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev*. 2010; 31(5): 756–773, doi: [10.1210/er.2010-0003](https://doi.org/10.1210/er.2010-0003), indexed in Pubmed: [20650861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650861/).
8. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995. *Radiat Res*. 2012; 178(2): AV43–AV60, doi: [10.1667/rirav05.1](https://doi.org/10.1667/rirav05.1), indexed in Pubmed: [22870979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870979/).
9. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017; 6(5): 225–237, doi: [10.1159/000478927](https://doi.org/10.1159/000478927), indexed in Pubmed: [29167761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167761/).
10. Säftiou A, Gilja OH, Sidhu PS, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med*. 2019; 40(4): 425–453, doi: [10.1055/a-0838-9937](https://doi.org/10.1055/a-0838-9937), indexed in Pubmed: [31238377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238377/).
11. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, 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(3): 794–800, doi: [10.1148/radiol.2373050220](https://doi.org/10.1148/radiol.2373050220), indexed in Pubmed: [16304103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304103/).
12. Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa DeYcaza A, et al. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 85(1): 122–131, doi: [10.1111/cen.12975](https://doi.org/10.1111/cen.12975), indexed in Pubmed: [26562828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26562828/).
13. Dobruch-Sobczak K, Adamczewski Z, Szczepanek-Parulska E, et al. Histopathological Verification of the Diagnostic Performance of the EU-TIRADS Classification of Thyroid Nodules—Results of a Multicenter Study Performed in a Previously Iodine-Deficient Region. *J Clin Med*. 2019; 8(11), doi: [10.3390/jcm8111781](https://doi.org/10.3390/jcm8111781), indexed in Pubmed: [31731455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731455/).
14. Woliński K, Szkudlarek M, Szczepanek-Parulska E, et al. Usefulness of different ultrasound features of malignancy in predicting the type of thyroid lesions: a meta-analysis of prospective studies. *Pol Arch Med Wewn*. 2014; 124(3): 97–104, doi: [10.20452/pamw.2132](https://doi.org/10.20452/pamw.2132), indexed in Pubmed: [24473342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24473342/).
15. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9): 3411–3417, doi: [10.1210/jc.2006-0690](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0690), indexed in Pubmed: [16835280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16835280/).
16. Dobruch-Sobczak K, Migda B, Krauze A, et al. Prospective analysis of inter-observer and intra-observer variability in multi ultrasound descriptor assessment of thyroid nodules. *J Ultrason*. 2019; 19(78): 198–206, doi: [10.15557/jou.2019.0030](https://doi.org/10.15557/jou.2019.0030), indexed in Pubmed: [31807325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31807325/).
17. Feldkamp J, Führer D, Luster M, et al. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113(20): 353–359, doi: [10.3238/arztebl.2016.0353](https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0353), indexed in Pubmed: [27294815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294815/).
18. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018; 319(9): 914–924, doi: [10.1001/jama.2018.0898](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898), indexed in Pubmed: [29509871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509871/).
19. Kim MJ, Kim EK, Park SI, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *Radiographics*. 2008; 28(7): 1869–86; discussion 1887, doi: [10.1148/rug.280805033](https://doi.org/10.1148/rug.280805033), indexed in Pubmed: [19001645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001645/).
20. Woliński K, Szczepanek-Parulska E, Stangierski A, et al. How to select nodules for fine-needle aspiration biopsy in multinodular goitre. Role of conventional ultrasonography and shear wave elas-
- tography - a preliminary study. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2): 114–118, doi: [10.5603/EP2014.0016](https://doi.org/10.5603/EP2014.0016), indexed in Pubmed: [24802734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802734/).
21. Barroeta J, Wang H, Shiina N, et al. Is Fine-Needle Aspiration (FNA) of Multiple Thyroid Nodules Justified? *Endocr Pathol*. 2006; 17(1): 61–66, doi: [10.1385/ep:17:1:61](https://doi.org/10.1385/ep:17:1:61), indexed in Pubmed: [16760581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760581/).
22. Scappaticcio L, Piccardo A, Treglia G, et al. The dilemma of F-FDG PET/CT thyroid incidentaloma: what we should expect from FNA. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021; 73(3): 540–549, doi: [10.1007/s12020-021-02683-4](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02683-4), indexed in Pubmed: [33761104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761104/).
23. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27(11): 1341–1346, doi: [10.1089/thy.2017.0500](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500), indexed in Pubmed: [29091573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091573/).
24. Shin JHo, Han SW, Lee HL, et al. Whirling technique for thyroid fine needle aspiration biopsy: a preliminary study of effectiveness and safety. *Ultrasonography*. 2021; 40(1): 147–157, doi: [10.14366/usg.20031](https://doi.org/10.14366/usg.20031), indexed in Pubmed: [32660212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660212/).
25. Lee J, Kim BK, Sul HJ, et al. Negative pressure is not necessary for using fine-needle aspiration biopsy to diagnose suspected thyroid nodules: a prospective randomized study. *Ann Surg Treat Res*. 2019; 96(5): 216–222, doi: [10.4174/atr.2019.96.5.216](https://doi.org/10.4174/atr.2019.96.5.216), indexed in Pubmed: [31073511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073511/).
26. Moss WJ, Finegersh A, Pang J, et al. Needle Biopsy of Routine Thyroid Nodules Should Be Performed Using a Capillary Action Technique with 24- to 27-Gauge Needles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018; 28(7): 857–863, doi: [10.1089/thy.2017.0643](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0643), indexed in Pubmed: [29742978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742978/).
27. Jiang D, Zang Y, Jiang D, et al. Value of rapid on-site evaluation for ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration. *J Int Med Res*. 2019; 47(2): 626–634, doi: [10.1177/030006051807060](https://doi.org/10.1177/030006051807060), indexed in Pubmed: [30463462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463462/).
28. Michael CW, Kameyama K, Kitagawa W, et al. Rapid on-site evaluation (ROSE) for fine needle aspiration of thyroid: benefits, challenges and innovative solutions. *Gland Surg*. 2020; 9(5): 1708–1715, doi: [10.21037/gs-2019-catp-23](https://doi.org/10.21037/gs-2019-catp-23), indexed in Pubmed: [33224848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33224848/).
29. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(3): 147–159, doi: [10.1159/000354537](https://doi.org/10.1159/000354537), indexed in Pubmed: [24847448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847448/).
30. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol*. 2019; 112: 14–21, doi: [10.1016/j.ejrad.2019.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.01.006), indexed in Pubmed: [3077203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3077203/).
31. Jiang H, Hsiao P. Clinical application of the ultrasound guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma literature review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020; 36(4): 236–243, doi: [10.1002/kjm2.12173](https://doi.org/10.1002/kjm2.12173), indexed in Pubmed: [31909556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909556/).
32. Ali S, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. Springer New York LLC, New York 2018.
33. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1159–1165, doi: [10.1089/thy.2009.0274](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0274), indexed in Pubmed: [19888858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888858/).
34. Woliński K, Rewaj-Łosyk M, Ruchala M. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas — a systematic review and meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(4): 314–318, doi: [10.5603/EP2014.0043](https://doi.org/10.5603/EP2014.0043), indexed in Pubmed: [25185855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185855/).
35. Wang CCC, Friedman L, Kennedy GC, et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*. 2011; 21(3): 243–251, doi: [10.1089/thy.2010.0243](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0243), indexed in Pubmed: [21190442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21190442/).
36. Linhares SM, Handelsman R, Picado O, et al. Fine needle aspiration and the Bethesda system: Correlation with histopathology in 1,228 surgical patients. *Surgery*. 2021; 170(5): 1364–1368, doi: [10.1016/j.surg.2021.05.016](https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.05.016), indexed in Pubmed: [34134896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34134896/).
37. Lyle MA, Dean DS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants. *Thyroid*. 2015; 25(4): 373–376, doi: [10.1089/thy.2014.0307](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0307), indexed in Pubmed: [25584817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584817/).
38. Abu-Yousef MM, Larson JH, Kuehn DM, et al. Safety of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of neck lesions in patients taking anti-thrombotic/anticoagulant medications. *Ultrasound Q*. 2011; 27(3): 157–159, doi: [10.1097/RUQ.0b013e31822b5681](https://doi.org/10.1097/RUQ.0b013e31822b5681), indexed in Pubmed: [21873852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873852/).
39. Khadra H, Kholmatov R, Monlezun D, et al. Do anticoagulation medications increase the risk of haematoma in ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid lesions? *Cytopathology*. 2018; 29(6): 565–568, doi: [10.1111/cyt.12608](https://doi.org/10.1111/cyt.12608), indexed in Pubmed: [29969159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969159/).
40. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018; 2(22): 3257–3291, doi: [10.1182/bloodadvances.2018024893](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893), indexed in Pubmed: [30482765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482765/).

41. Grandone E, Barcellona D, Colaizzo D, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients on oral anti-coagulants. *J Endocrinol Invest.* 2017; 40(7): 785–786, doi: [10.1007/s40618-017-0610-5](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0610-5), indexed in Pubmed: [28213643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28213643/).
42. Duketis, J. Perioperative management of patients receiving anticoagulants - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants> (Feb 3, 2022).
43. Zawińska K, Bala M, Błędowski P, et al. [Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. 2012 update]. *Pol Arch Int Med.* 2012; 122(Suppl. 2): 1–76, doi: [10.20452/pamw.1566](https://doi.org/10.20452/pamw.1566), indexed in Pubmed: [23385605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23385605/).
44. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism — recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiol.* 2017; 23(2): 35–71, doi: [10.5603/aa.2017.0008](https://doi.org/10.5603/aa.2017.0008).
45. Kasprzak J, Dąbrowski R, Barylski M, et al. Dostępne antykoagulanty nowej generacji — aspekty praktyczne. Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiol.* 2016; 11(5): 377–393, doi: [10.5603/fc.2016.0064](https://doi.org/10.5603/fc.2016.0064).
46. Witkowski M, Witkowska M, Smolewski P. The latest recommendations on the use of new oral anticoagulants in routine practice. *Postep Hig Med Dosw.* 2016; 70: 43–55, doi: [10.5604/17322693.1194114](https://doi.org/10.5604/17322693.1194114).
47. Jarząb B, Dedećius M, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 74–107, doi: [10.5603/EP2016.0011](https://doi.org/10.5603/EP2016.0011), indexed in Pubmed: [26884119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884119/).
48. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(11): 4924–4927, doi: [10.1210/jc.2002-020865](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020865), indexed in Pubmed: [12414851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12414851/).
49. Słowińska-Klencka D, Woźniak-Osela E, Popowicz B, et al. Repeat FNA Significantly Lowers Number of False Negative Results in Patients with Benign Nodular Thyroid Disease and Features of Chronic Thyroditis. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 967381, doi: [10.1155/2014/967381](https://doi.org/10.1155/2014/967381), indexed in Pubmed: [24812559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812559/).
50. Garber JR, Papini E, Frasoldati A, et al. American Association of Clinical Endocrinology And Associazione Medici Endocrinologi Thyroid Nodule Algorithmic Tool. *Endocr Pract.* 2021; 27(7): 649–660, doi: [10.1016/j.eprac.2021.04.007](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.007), indexed in Pubmed: [34090820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090820/).
51. Rosário PW, Calsolari MR. Thyroid nodules with highly suspicious ultrasoundographic features, but with benign cytology on two occasions: is malignancy still possible? *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(4): 402–404, doi: [10.1590/2359-3997000000176](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000176), indexed in Pubmed: [27533616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533616/).
52. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2003; 138(4): 315–318, doi: [10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00010), indexed in Pubmed: [12585829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12585829/).
53. Koteka-Blicharz A, Pfeifer A, Czarniecka A, et al. Thyroid nodules with indeterminate cytopathology: a constant challenge in everyday practice. The effectiveness of clinical decisions using diagnostic tools available in Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(12), doi: [10.20452/pamw.16117](https://doi.org/10.20452/pamw.16117), indexed in Pubmed: [34633157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34633157/).
54. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014; 24(5): 832–839, doi: [10.1089/thy.2013.0317](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0317), indexed in Pubmed: [24341462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24341462/).
55. Yazgan A, Balcı S, Dincer N, et al. Hürthle cell presence alters the distribution and outcome of categories in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cytopathology.* 2014; 25(3): 185–189, doi: [10.1111/cyt.12093](https://doi.org/10.1111/cyt.12093), indexed in Pubmed: [24024935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024935/).
56. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(12): 1856–1883, doi: [10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400), indexed in Pubmed: [31549998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549998/).
57. Haddad R, Bischoff L, Bernet V, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Thyroid Carcinoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf (Apr 4, 2021).
58. Bilezikian JC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021; 31(3): 337–386, doi: [10.1089/thy.2020.0944](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0944), indexed in Pubmed: [33728999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728999/).
59. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(7): 2692–2700, doi: [10.1210/jc.2015-4290](https://doi.org/10.1210/jc.2015-4290), indexed in Pubmed: [27023446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27023446/).
60. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010; 34(1): 28–35, doi: [10.1007/s00268-009-0303-0](https://doi.org/10.1007/s00268-009-0303-0), indexed in Pubmed: [20020290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20020290/).
61. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014; 24(1): 27–34, doi: [10.1089/thy.2013.0367](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0367), indexed in Pubmed: [24001104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001104/).
62. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010; 34(6): 1222–1231, doi: [10.1007/s00268-009-0359-x](https://doi.org/10.1007/s00268-009-0359-x), indexed in Pubmed: [20066418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20066418/).
63. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 143(10): 1015–1020, doi: [10.1001/jamaoto.2017.1442](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1442), indexed in Pubmed: [28859191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859191/).
64. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, et al. Active Surveillance for T1b-N0M0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019; 29(1): 59–63, doi: [10.1089/thy.2018.0462](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0462), indexed in Pubmed: [30560718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560718/).
65. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, et al. Active Surveillance in Papillary Thyroid Microcarcinomas is Feasible and Safe: Experience at a Single Italian Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3), doi: [10.1210/clinmg/dgz113](https://doi.org/10.1210/clinmg/dgz113), indexed in Pubmed: [31652318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652318/).
66. Cho SeJ, Suh CH, Baek JH, et al. Active Surveillance for Small Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019; 29(10): 1399–1408, doi: [10.1089/thy.2019.0159](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0159), indexed in Pubmed: [31368412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31368412/).
67. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery.* 2020; 167(1): 46–55, doi: [10.1016/j.surg.2019.03.040](https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.03.040), indexed in Pubmed: [31526581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526581/).
68. Krajewska J. Czy przyszedł już czas na aktywny nadzór w mikroraku brodawkowatym tarczycy? In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 19–42.
69. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(3): 307–315, doi: [10.1016/j.ejso.2017.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.004), indexed in Pubmed: [28343733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343733/).
70. Moon JH, Kim JiH, Lee EK, et al. Study Protocol of Multicenter Prospective Cohort Study of Active Surveillance on Papillary Thyroid Microcarcinoma (MAeSTro). *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018; 33(2): 278–286, doi: [10.3803/EnM.2018.33.2.278](https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.278), indexed in Pubmed: [29947183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947183/).
71. Sawka AM, Ghai S, Tomlinson G, et al. A protocol for a Canadian prospective observational study of decision-making on active surveillance or surgery for low-risk papillary thyroid cancer BMJ Open. 2018; 8(4): e020298, doi: [10.1136/bmjjopen-2017-020298](https://doi.org/10.1136/bmjjopen-2017-020298), indexed in Pubmed: [29654030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654030/).
72. Czarniecka A, Dedećius M. Jak przedoperacyjnie przewidzieć raka brodawkowatego tarczycy niskiego ryzyka (low-risk PTC)? In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 43–49.
73. Ledwon A. Postępowanie w planowaniu leczenia raka tarczycy — jak przewidzieć raka niskiego ryzyka? In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022.
74. Schuetz M, Beheshti M, Oezer S, et al. Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto's thyroiditis. *Anticancer Res.* 2006; 26(1B): 723–727, indexed in Pubmed: [16739344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16739344/).
75. Fugazzola L, Di Stefano M, Censi S, et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(3): 587–597, doi: [10.1007/s40618-020-01356-9](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01356-9), indexed in Pubmed: [32656666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656666/).
76. Fugazzola L. Baseline and stimulated calcitonin: Thresholds for the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019; 80(3): 191–192, doi: [10.1016/j.ando.2019.04.007](https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.04.007), indexed in Pubmed: [31053250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053250/).
77. Mian C, Perrino M, Colombo C, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1656–1664, doi: [10.1210/jc.2013-4088](https://doi.org/10.1210/jc.2013-4088), indexed in Pubmed: [24552221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552221/).
78. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020; 271(3): e21–e93, doi: [10.1097/SLA.00000000000003580](https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000003580), indexed in Pubmed: [32079830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079830/).
79. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid.* 2019; 29(1): 7–26, doi: [10.1089/thy.2017.0129](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0129), indexed in Pubmed: [30484394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30484394/).
80. Słowińska-Klencka D, Woźniak E, Wojtaszek M, et al. Low malignancy risk of thyroid follicular lesion of undetermined significance in patients from post-endemic areas. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168(4): 621–630, doi: [10.1530/EJE-12-0993](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0993), indexed in Pubmed: [23341072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341072/).
81. Słowińska-Klencka D, Wojtaszek-Nowicka M, Sporny S, et al. Analysis of clinical significance of equivocal thyroid cytology with a special consideration for FLUS category — five years of new classification of FNA results. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 23–34, doi: [10.5603/EP2016.0004](https://doi.org/10.5603/EP2016.0004), indexed in Pubmed: [26884112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884112/).
82. Słowińska-Klencka D, Wojtaszek-Nowicka M, Sporny S, et al. The predictive value of sonographic images of follicular lesions — a comparison with nodules unequivocal in FNA — single centre prospective study.

- BMC Endocr Disord. 2016; 16(1): 69, doi: [10.1186/s12902-016-0151-5](https://doi.org/10.1186/s12902-016-0151-5), indexed in Pubmed: [27903245](#).
83. Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Zembala-Nożyńska E, et al. Suspicious for follicular neoplasm or follicular neoplasm? The dilemma of a pathologist and a surgeon. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 17–22, doi: [10.5603/EP2016.0003](https://doi.org/10.5603/EP2016.0003), indexed in Pubmed: [26884111](#).
 84. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, et al. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136(11): 1055–1061, doi: [10.1001/archoto.2010.181](https://doi.org/10.1001/archoto.2010.181), indexed in Pubmed: [21079156](#).
 85. Matsuz K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014; 38(1): 68–79, doi: [10.1007/s00268-013-2224-1](https://doi.org/10.1007/s00268-013-2224-1), indexed in Pubmed: [24081532](#).
 86. Rajjoub SR, Yan H, Calcaterra NA, et al. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers. *Surgery.* 2018; 163(5): 1134–1143, doi: [10.1016/j.surg.2017.12.026](https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.12.026), indexed in Pubmed: [29426618](#).
 87. Czarniecka A, Zeman M, Wozniak G, et al. Therapeutic Strategy in Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma - Long-Term Results of the First Single-Center Prospective Non-Randomized Trial Between 2011 and 2015. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 718833, doi: [10.3389/fendo.2021.718833](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.718833), indexed in Pubmed: [34552559](#).
 88. Czarniecka A, Dedecjus M. Wskazania do optymalizacji zakresu leczenia chirurgicznego chorych na zróżnicowane raki tarczycy (DTC) oraz wskazania do interwencji niechirurgicznej. In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022; 7–17.
 89. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012; 151(4): 571–579, doi: [10.1016/j.surg.2011.08.016](https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.08.016), indexed in Pubmed: [22001636](#).
 90. Shibata M, Inaiishi T, Ichikawa T, et al. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(1): 81–89, doi: [10.1007/s10434-004-1165-1](https://doi.org/10.1007/s10434-004-1165-1), indexed in Pubmed: [15827782](#).
 91. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014; 260(4): 601–5; discussion 605, doi: [10.1097/SLA.0000000000000925](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000925), indexed in Pubmed: [25203876](#).
 92. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. *Int J Surg.* 2017; 38: 143–148, doi: [10.1016/j.ijsu.2016.09.083](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.09.083), indexed in Pubmed: [27677707](#).
 93. Song E, Han M, Oh HS, et al. Lobectomy Is Feasible for 1-4 cm Papillary Thyroid Carcinomas: A 10-Year Propensity Score Matched-Pair Analysis on Recurrence. *Thyroid.* 2019; 29(1): 64–70, doi: [10.1089/thy.2018.0554](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0554), indexed in Pubmed: [30375260](#).
 94. Bosset M, Bonjour M, Castelnou S, et al. Long-Term Outcome of Lobectomy for Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2021; 10(6): 486–494, doi: [10.1159/000510620](https://doi.org/10.1159/000510620), indexed in Pubmed: [34956920](#).
 95. Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, et al. The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020; 9(7), doi: [10.3390/jcm9072316](https://doi.org/10.3390/jcm9072316), indexed in Pubmed: [32708218](#).
 96. McDow AD, Saucke MC, Marka NA, et al. Thyroid Lobectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A National Survey of Low- and High-Volume Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(7): 3568–3575, doi: [10.1245/s10434-021-09898-9](https://doi.org/10.1245/s10434-021-09898-9), indexed in Pubmed: [33939048](#).
 97. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, et al. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2020; 9(4): 172–185, doi: [10.1159/000508484](https://doi.org/10.1159/000508484), indexed in Pubmed: [32903999](#).
 98. Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al. Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSTR) and Korean Society of Radiology. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2018; 19(4): 632–655, doi: [10.3348/kjr.2018.19.4.632](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.632), indexed in Pubmed: [29962870](#).
 99. Zhang M, Luo Y, Zhang Y, et al. Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for Treating Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Prospective Study. *Thyroid.* 2016; 26(11): 1581–1587, doi: [10.1089/thy.2015.0471](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0471), indexed in Pubmed: [27445090](#).
 100. Tong M, Li S, Li Y, et al. Efficacy and safety of radiofrequency, microwave and laser ablation for treating papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2019; 36(1): 1278–1286, doi: [10.1080/02656736.2019.1700559](https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1700559), indexed in Pubmed: [31826684](#).
 101. Cho Sej, Baek SMi, Lim HK, et al. Long-Term Follow-Up Results of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: More Than 5-Year Follow-Up for 84 Tumors. *Thyroid.* 2020; 30(12): 1745–1751, doi: [10.1089/thy.2020.0106](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0106), indexed in Pubmed: [32375570](#).
 102. Kim Jh, Yoo WS, Park YJ, et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Treatment of Locally Recurrent Thyroid Cancers Smaller than 2 cm. *Radiology.* 2015; 276(3): 909–918, doi: [10.1148/radiol.15140079](https://doi.org/10.1148/radiol.15140079), indexed in Pubmed: [25848897](#).
 103. Kałużna M, Gołąb M, Czepczyński R, et al. Diagnosis, treatment, and prognosis in patients with liver metastases from follicular thyroid carcinoma (FTC). *Endokrynol Pol.* 2016; 67(3): 332–347, doi: [10.5603/EPa2016.0040](https://doi.org/10.5603/EPa2016.0040), indexed in Pubmed: [26884308](#).
 104. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radio-iodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2019; 8(5): 227–245, doi: [10.1159/000502229](https://doi.org/10.1159/000502229), indexed in Pubmed: [31768334](#).
 105. DiMarco AN, Wong MS, Jayasekara J, et al. Risk of needing completion thyroidectomy for low-risk papillary thyroid cancers treated by lobectomy. *BJS Open.* 2019; 3(3): 299–304, doi: [10.1002/bjs5.50137](https://doi.org/10.1002/bjs5.50137), indexed in Pubmed: [31183445](#).
 106. Sawant R, Hulse K, Sohrabi S, et al. The impact of completion thyroidectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(7): 1171–1174, doi: [10.1016/j.ejso.2019.03.018](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.018), indexed in Pubmed: [30910458](#).
 107. Shaha AR, Patel KN, Michael Tuttle R. Completion thyroidectomy—Have we made appropriate decisions? *J Surg Oncol.* 2021; 123(1): 37–38, doi: [10.1002/jso.26234](https://doi.org/10.1002/jso.26234), indexed in Pubmed: [33098667](#).
 108. Shaha AR, Michael Tuttle R. Completion thyroidectomy—indications and complications. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(7): 1129–1131, doi: [10.1016/j.ejso.2019.03.028](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.028), indexed in Pubmed: [30935727](#).
 109. Krajewska J, Jarząb M, Czarniecka A, et al. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) - stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 2–11, doi: [10.5603/EP2016.0001](https://doi.org/10.5603/EP2016.0001), indexed in Pubmed: [26884109](#).
 110. Czarniecka A, Jarząb M, Krajewska J, et al. Prognostic value of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) according to the local advancement and range of surgical excision. *Thyroid Res.* 2010; 3(1): 8, doi: [10.1186/1756-6614-3-8](https://doi.org/10.1186/1756-6614-3-8), indexed in Pubmed: [21034453](#).
 111. Czarniecka A, Poltorak S, Sacher A, et al. Ocena wyników leczenia chorych na nisko zaawansowanego raka brodawkowatego tarczycy w stopniu zaawansowania klinicznego cT1N0M0 leczonych w ramach prospektynego badania klinicznego. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(Suppl A): A34–A35.
 112. Králík R, Grigerová M, Takácsová E, et al. Diagnostic ipsilateral central neck dissection may reduce undertreatment of initially low-risk papillary thyroid cancer. *Neoplasma.* 2021; 68(2): 447–453, doi: [10.4149/ne_2020_200825N910](https://doi.org/10.4149/ne_2020_200825N910), indexed in Pubmed: [33231087](#).
 113. Calò PG, Lombardi CP, Podda F, et al. Role of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid cancer: assessment of the risk of regional recurrence. *Updates Surg.* 2017; 69(2): 241–248, doi: [10.1007/s13304-017-0438-8](https://doi.org/10.1007/s13304-017-0438-8), indexed in Pubmed: [28409443](#).
 114. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al. Ipsilateral Central Neck Dissection Plus Frozen Section Examination Versus Prophylactic Bilateral Central Neck Dissection in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(7): 2302–2308, doi: [10.1245/s10434-015-4383-9](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4383-9), indexed in Pubmed: [25652046](#).
 115. Kim BoY, Choi N, Kim SW, et al. Randomized trial of prophylactic ipsilateral central lymph node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(2): 569–576, doi: [10.1007/s00405-019-05702-3](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05702-3), indexed in Pubmed: [31664515](#).
 116. Czarniecka A, Poltorak S, Sacher A, et al. Surgical strategy in low advanced differentiated thyroid cancer staged T1N0M0 — results of a pilot feasibility study. *Eur Thyroid J.* 2014; 3: 104.
 117. Wang Z, Xiang J, Gui Z, et al. Unilateral Tnm T1 And T2 Papillary Thyroid Carcinoma With Lateral Cervical Lymph Node Metastasis: Total Thyroidectomy or Lobectomy? *Endocr Practice.* 2020; 26(10): 1085–1092, doi: [10.4158/ep-2020-0125](https://doi.org/10.4158/ep-2020-0125), indexed in Pubmed: [32576035](#).
 118. Li X, Zhang H, Zhou Yu, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in the cervical region in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2021; 19(1): 138, doi: [10.1186/s12957-021-02247-w](https://doi.org/10.1186/s12957-021-02247-w), indexed in Pubmed: [33941214](#).
 119. Liang K, He L, Dong W, et al. Risk factors of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: a study of 529 patients. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 807–811, doi: [10.12659/MSM.890182](https://doi.org/10.12659/MSM.890182), indexed in Pubmed: [24831428](#).
 120. Zhang Q, Wang Z, Meng X, et al. Predictors for central lymph node metastases in cN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases. *Asian J Surg.* 2019; 42(4): 571–576, doi: [10.1016/j.asjsur.2018.08.013](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.08.013), indexed in Pubmed: [30348606](#).
 121. Liu C, Xiao C, Chen J, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 622, doi: [10.1186/s12885-019-5835-6](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5835-6), indexed in Pubmed: [31238891](#).
 122. Ma B, Wang Yu, Yang S, et al. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016; 28: 153–161, doi: [10.1016/j.ijssu.2016.02.093](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.02.093), indexed in Pubmed: [26944586](#).

123. Zhu J, Zheng J, Li L, et al. Application of Machine Learning Algorithms to Predict Central Lymph Node Metastasis in T1-T2, Non-invasive, and Clinically Node Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Med* (Lausanne). 2021; 8: 635771, doi: [10.3389/fmed.2021.635771](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635771), indexed in Pubmed: [33768105](#).
124. Ahn JH, Kwak JH, Yoon SG, et al. A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2022; 171(1): 182–189, doi: [10.1016/j.surg.2021.03.071](https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.03.071), indexed in Pubmed: [34391573](#).
125. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013; 100(3): 410–418, doi: [10.1002/bjs.8985](https://doi.org/10.1002/bjs.8985), indexed in Pubmed: [23188784](#).
126. Czarniecka A. Limfadenektomia szyjna w raku tarczycy. In: Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i leczenie. Medipage, Warszawa 2014: 202–203.
127. Bova A, Farrukh M, Di Gioia A, et al. Surgical Skills and Technological Advancements to Avoid Complications in Lateral Neck Dissection for Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers* (Basel). 2021; 13(14), doi: [10.3390/cancers13143379](https://doi.org/10.3390/cancers13143379), indexed in Pubmed: [34298595](#).
128. Lombardi D, Taboni S, Paderno A, et al. Lateral neck dissection for aggressive variants of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2019; 25(4): 328–334, doi: [10.4158/EP-2018-0503](https://doi.org/10.4158/EP-2018-0503), indexed in Pubmed: [30995431](#).
129. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(3): 332–337, doi: [10.1016/j.ejso.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.06.004), indexed in Pubmed: [28687430](#).
130. Miller JE, Al-Attar NC, Brown OH, et al. Location and Causation of Residual Lymph Node Metastasis After Surgical Treatment of Regionally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018; 28(5): 593–600, doi: [10.1089/thy.2017.0434](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0434), indexed in Pubmed: [29562827](#).
131. Czarniecka A. Limfadenektomia szyjna w raku tarczycy. In: Gawrychowski J, Jarząb B, ed. Choroby tarczycy i przytarczyc: diagnostyka i leczenie. Medipage, Warszawa 2014: 200–203.
132. Czarniecka A, Barczyński M, Dedecius M, Kuzdak K. Nowa strategia leczenia operacyjnego chorych na raka tarczycy. In: Jarząb B, Jeziorski A, ed. Nowe strategie leczenia raka tarczycy. Biblioteka Chirurga Onkologa. Via Medica, Gdańsk 2019: 48–67.
133. Gembenjäger E, Perren A, Seifert B, et al. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 197(2): 182–190, doi: [10.1016/s1072-7515\(03\)00421-6](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(03)00421-6), indexed in Pubmed: [12892795](#).
134. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, et al. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2004; 136(6): 1183–1191, doi: [10.1016/j.surg.2004.06.045](https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.045), indexed in Pubmed: [15657574](#).
135. Ito Y, Tomoda C, Urano T, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2004; 28(5): 498–501, doi: [10.1007/s00268-004-7192-z](https://doi.org/10.1007/s00268-004-7192-z), indexed in Pubmed: [15085396](#).
136. Kang BC, Roh JL, Lee JH, et al. Candidates for limited lateral neck dissection among patients with metastatic papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2014; 38(4): 863–871, doi: [10.1007/s00268-013-2361-6](https://doi.org/10.1007/s00268-013-2361-6), indexed in Pubmed: [24337241](#).
137. Feng JW, Yang XH, Wu BQ, et al. Predictive factors for central lymph node and lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(11): 1482–1491, doi: [10.1007/s12094-019-02076-0](https://doi.org/10.1007/s12094-019-02076-0), indexed in Pubmed: [30879178](#).
138. Machens A, Dralle H. Surgical Treatment of Medullary Thyroid Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2015; 204: 187–205, doi: [10.1007/978-3-319-22542-5_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22542-5_9), indexed in Pubmed: [26494390](#).
139. Godlewski P, Benke M, Stachlewska-Nasfeter E, et al. Risk factors of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid cancer: a prospective study. *Endokrynol Pol*. 2020; 71(2): 126–133, doi: [10.5603/EPa2020.0006](https://doi.org/10.5603/EPa2020.0006), indexed in Pubmed: [32154569](#).
140. Lorek AJ, Steinhof-Radwańska K, Zarębski W, et al. The prevalence of hypoparathyroidism after thyroid surgery depending on the diagnosis, the extent of the procedure, and the presence of parathyroid glands in the postoperative examination. *Endokrynol Pol*. 2021; 72(5): 586–587, doi: [10.5603/EPa2021.0080](https://doi.org/10.5603/EPa2021.0080), indexed in Pubmed: [34647611](#).
141. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, et al. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(12): 3844–3852, doi: [10.1245/s10434-014-3846-8](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3846-8), indexed in Pubmed: [24943236](#).
142. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, et al. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surgery*. 2013; 154(6): 1346–52; discussion 1352, doi: [10.1016/j.surg.2013.04.068](https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.068), indexed in Pubmed: [24238052](#).
143. Gunn A, Oyekunle T, Stang M, et al. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid Surgery: An Analysis of 11,370 Patients. *J Surg Res*. 2020; 25(5): 42–49, doi: [10.1016/j.jss.2020.05.017](https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.05.017), indexed in Pubmed: [32540579](#).
144. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, et al. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136(12): 1191–1198, doi: [10.1001/archoto.2010.212](https://doi.org/10.1001/archoto.2010.212), indexed in Pubmed: [21173367](#).
145. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope*. 2013; 123(8): 2056–2063, doi: [10.1002/lary.23923](https://doi.org/10.1002/lary.23923), indexed in Pubmed: [23737403](#).
146. Stavrakis AI, Ituarte PHG, Ko CY, et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007; 142(6): 887–99; discussion 887, doi: [10.1016/j.surg.2007.09.003](https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.09.003), indexed in Pubmed: [18063073](#).
147. Nouraei SAR, Allen J, Kaddour H, et al. Vocal palsy increases the risk of lower respiratory tract infection in low-risk, low-morbidity patients undergoing thyroideectomy for benign disease: A big data analysis. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42(6): 1259–1266, doi: [10.1111/coa.12913](https://doi.org/10.1111/coa.12913), indexed in Pubmed: [28616266](#).
148. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, et al. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2018; 105(10): 1313–1318, doi: [10.1002/bjs.10843](https://doi.org/10.1002/bjs.10843), indexed in Pubmed: [29663312](#).
149. Almquist M, Hallgrímsson P, Nordenström E, et al. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg*. 2014; 38(10): 2613–2620, doi: [10.1007/s00268-014-2622-z](https://doi.org/10.1007/s00268-014-2622-z), indexed in Pubmed: [24791907](#).
150. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Surgery*. 2020; 167(1): 124–128, doi: [10.1016/j.surg.2019.06.056](https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.056), indexed in Pubmed: [31570150](#).
151. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1–20, doi: [10.1530/EJE-15-0628](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628), indexed in Pubmed: [26160136](#).
152. Jurecka-Lubieniecka B, Paliczka E, Czarniecka A, et al. [Hypoparathyroidism after surgery on thyroid cancer: is there a delayed chance for recovery after a prolonged period of substitutive therapy?]. *Endokrynol Pol*. 2006; 57(5): 501–508, indexed in Pubmed: [17133315](#).
153. Khan A, Koch C, Uum SV, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(3): P1–P22, doi: [10.1530/eje-18-0609](https://doi.org/10.1530/eje-18-0609), indexed in Pubmed: [30540559](#).
154. Załącznik: Wymagania organizacyjne, sprzętowe i kadrowe (personel lekarski i nielekarski) dla jednostek patomorfologii. http://pol-pat.pl/pliki/files/wytyczne_i_standard/wytyczne/04_wytyczne_fresc.pdf (Feb 5, 2022).
155. Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary? *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(2): 282–286, doi: [10.1097/PAS.0b013e318267aeef](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318267aeef), indexed in Pubmed: [23282969](#).
156. Grisales J, Sanabria A. Utility of Routine Frozen Section of Thyroid Nodules Classified as Follicular Neoplasm. *Am J Clin Pathol*. 2020; 153(2): 210–220, doi: [10.1093/ajcp/aqz152](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz152), indexed in Pubmed: [31732728](#).
157. Jozaghli Y, Richardson K, Anand S, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 42: 48, doi: [10.1186/1916-0216-42-48](https://doi.org/10.1186/1916-0216-42-48), indexed in Pubmed: [24025621](#).
158. Kaczka K, Luks B, Jasion J, et al. Sentinel lymph node in thyroid tumors - own experience. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013; 17(2): 184–189, doi: [10.5114/wo.2013.34623](https://doi.org/10.5114/wo.2013.34623), indexed in Pubmed: [23788988](#).
159. Prajapati OmP, Verma AK, Sabaretnam M. Intraoperative frozen section for the evaluation of extrathyroidal extension in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 2015; 39(7): 1855, doi: [10.1007/s00268-014-2920-5](https://doi.org/10.1007/s00268-014-2920-5), indexed in Pubmed: [25566976](#).
160. Odate T, Oishi N, Kawai M, et al. Progression of Papillary Thyroid Carcinoma to Anaplastic Carcinoma in Metastatic Lymph Nodes: Solid/Insular Growth and Hobnail Cell Change in Lymph Nodes Are Predictors of Subsequent Anaplastic Transformation. *Endocr Pathol*. 2021; 32(3): 347–356, doi: [10.1007/s12022-021-09674-1](https://doi.org/10.1007/s12022-021-09674-1), indexed in Pubmed: [33761111](#).
161. Najah H, Tresallet C. Role of frozen section in the surgical management of indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg*. 2019; 8(Suppl 2): S112–S117, doi: [10.21037/gs.2019.04.07](https://doi.org/10.21037/gs.2019.04.07), indexed in Pubmed: [31475098](#).
162. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J, (eds). WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. IARC, Lyon 2017.
163. Amin M, Edge S, Greene F, et al, (eds). AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer International Publishing, New York 2017.
164. Ghossein R, Barletta JA, Bullock M, et al. Data set for reporting carcinoma of the thyroid: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol*. 2021; 110: 62–72, doi: [10.1016/j.humpath.2020.08.009](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.08.009), indexed in Pubmed: [32920035](#).
165. Xu B, Wang L, Tuttle RM, et al. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol*. 2015; 46(12): 1789–1798, doi: [10.1016/j.humpath.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.015), indexed in Pubmed: [26482605](#).

166. Cao J, Hu JL, Chen C, et al. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol*. 2016; 69(10): 872–877, doi: [10.1136/jclinpath-2015-203547](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203547), indexed in Pubmed: [27010434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010434/).
167. Wreesmann VB, Nixon JJ, Rivera M, et al. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(5): 503–508, doi: [10.1089/thy.2015.0052](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0052), indexed in Pubmed: [25748079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748079/).
168. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. *Endocr J*. 2013; 60(5): 637–642, doi: [10.1507/endocrj.ej12-0419](https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0419), indexed in Pubmed: [23327839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327839/).
169. Ito Y, Tomoda C, Urano T, et al. Minimal Extrathyroid Extension Does Not Affect the Relapse-Free Survival of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Measuring 4 cm or Less over the Age of 45 Years. *Surg Today*. 2005; 36(1): 12–18, doi: [10.1007/s00595-005-3090-8](https://doi.org/10.1007/s00595-005-3090-8), indexed in Pubmed: [16378187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16378187/).
170. Jin BJ, Kim MK, Ji YB, et al. Characteristics and significance of minimal and maximal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2015; 51(8): 759–763, doi: [10.1016/j.oraloncology.2015.05.010](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.010), indexed in Pubmed: [26093388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093388/).
171. Hay I, Johnson T, Thompson G, et al. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery*. 2016; 159(1): 11–21, doi: [10.1016/j.surg.2015.05.046](https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.046), indexed in Pubmed: [26514317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514317/).
172. Tam S, Amit M, Boonsripitayanan M, et al. Effect of Tumor Size and Minimal Extrathyroidal Extension in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018; 28(8): 982–990, doi: [10.1089/thy.2017.0513](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0513), indexed in Pubmed: [29936892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936892/).
173. Amit M, Boonsripitayanan M, Goepfert RP, et al. Extrathyroidal Extension: Does Strap Muscle Invasion Alone Influence Recurrence and Survival in Patients with Differentiated Thyroid Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(11): 3380–3388, doi: [10.1245/s10434-018-6563-x](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6563-x), indexed in Pubmed: [30022274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022274/).
174. Wong KS, Lorch JH, Alexander EK, et al. Prognostic Significance of Extent of Invasion in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019; 29(9): 1255–1261, doi: [10.1089/thy.2019.0263](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0263), indexed in Pubmed: [31397224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31397224/).
175. Lang BH, Shek TWH, Wan KY. Does microscopically involved margin increase disease recurrence after curative surgery in papillary thyroid carcinoma? *J Surg Oncol*. 2016; 113(6): 635–639, doi: [10.1002/jso.24194](https://doi.org/10.1002/jso.24194), indexed in Pubmed: [26843438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843438/).
176. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Kwon JS, et al. Microscopic Positive Tumor Margin Does Not Increase the Risk of Recurrence in Patients with T1-T2 Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(5): 1446–1451, doi: [10.1245/s10434-015-4998-x](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4998-x), indexed in Pubmed: [26628431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628431/).
177. Wang LY, Ghossein R, Palmer FL, et al. Microscopic Positive Margins in Differentiated Thyroid Cancer Is Not an Independent Predictor of Local Failure. *Thyroid*. 2015; 25(9): 993–998, doi: [10.1089/thy.2015.0141](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0141), indexed in Pubmed: [26122000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26122000/).
178. Urken ML, Mechanick JI, Sarlin J, et al. Pathologic reporting of lymph node metastases in differentiated thyroid cancer: a call to action for the College of American Pathologists. *Endocr Pathol*. 2014; 25(3): 214–218, doi: [10.1007/s12022-013-9282-7](https://doi.org/10.1007/s12022-013-9282-7), indexed in Pubmed: [24292975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292975/).
179. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, et al. Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression. *Thyroid*. 2013; 23(9): 1099–1105, doi: [10.1089/thy.2013.0027](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0027), indexed in Pubmed: [23421588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23421588/).
180. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. *Cancer*. 1999; 86(5): 842–849, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990901\)86:5<842::aid-cncr21>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<842::aid-cncr21>3.0.co;2-x).
181. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012; 22(11): 1144–1152, doi: [10.1089/thy.2012.0043](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0043), indexed in Pubmed: [23083442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083442/).
182. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, et al. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2015; 37(9): 1336–1343, doi: [10.1002/hed.23747](https://doi.org/10.1002/hed.23747), indexed in Pubmed: [24821456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821456/).
183. Alper I, Wenig BM, Dewey EH, et al. Size distribution of metastatic lymph nodes with extranodal extension in patients with papillary thyroid cancer: a pilot study. *Thyroid*. 2015; 25(2): 238–241, doi: [10.1089/thy.2014.0392](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0392), indexed in Pubmed: [25422987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422987/).
184. Rowe ME, Ozbek U, Machado RA, et al. The Prevalence of Extranodal Extension in Papillary Thyroid Cancer Based on the Size of the Metastatic Node: Adverse Histologic Features Are Not Limited to Larger Lymph Nodes. *Endocr Pathol*. 2018; 29(1): 80–85, doi: [10.1007/s12022-018-9518-7](https://doi.org/10.1007/s12022-018-9518-7), indexed in Pubmed: [29396810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396810/).
185. Du E, Wenig BM, Su HK, et al. Inter-Observer Variation in the Pathologic Identification of Extranodal Extension in Nodal Metastasis from Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016; 26(6): 816–819, doi: [10.1089/thy.2015.0551](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0551), indexed in Pubmed: [27089928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27089928/).
186. Rosai J, DeLelis C. Tumors of the thyroid and parathyroid gland. In: *Tumors of the thyroid and parathyroid gland*. American Registry of Pathology: Maryland, Silver Spring 2014.
187. Koperek O, Scheuba C, Cherenko M, et al. Desmoplasia in medullary thyroid carcinoma: a reliable indicator of metastatic potential. *Histopathology*. 2008; 52(5): 623–630, doi: [10.1111/j.1365-2559.2008.03002.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03002.x), indexed in Pubmed: [18370959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18370959/).
188. Koperek O, Asari R, Niederle B, et al. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology*. 2011; 58(6): 919–924, doi: [10.1111/j.1365-2559.2011.03791.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03791.x), indexed in Pubmed: [21477259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477259/).
189. Higgins SE, Barletta JA. Applications of Immunohistochemistry to Endocrine Pathology. *Adv Anat Pathol*. 2018; 25(6): 413–429, doi: [10.1097/PAP.0000000000000209](https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000209), indexed in Pubmed: [30157042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157042/).
190. Chmielik E. Guzy tarczycy o nieznanym potencjał złośliwości. In: Jarząb B, ed. *Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 129–142.
191. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40(1): 96–104, doi: [10.1200/JCO.21.01329](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01329), indexed in Pubmed: [34731032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34731032/).
192. Fuchs TL, Nassour AJ, Glover A, et al. A Proposed Grading Scheme for Medullary Thyroid Carcinoma Based on Proliferative Activity (Ki-67 and Mitotic Count) and Coagulative Necrosis. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44(10): 1419–1428, doi: [10.1097/PAS.0000000000001505](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001505), indexed in Pubmed: [32452872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452872/).
193. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. *Mod Pathol*. 2020; 33(9): 1690–1701, doi: [10.1038/s41379-020-0532-1](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0532-1), indexed in Pubmed: [32313184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313184/).
194. Walczyk A, Kopczyński J, Gaśior-Perczak D, et al. Histopathology and immunohistochemistry as prognostic factors for poorly differentiated thyroid cancer in a series of Polish patients. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0229264, doi: [10.1371/journal.pone.0229264](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229264), indexed in Pubmed: [32092093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092093/).
195. Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid*. 2020; 30(10): 1505–1517, doi: [10.1089/thy.2020.0086](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0086), indexed in Pubmed: [32284020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284020/).
196. Ngo TNM, Le TTB, Le T, et al. Primary Versus Secondary Anaplastic Thyroid Carcinoma: Perspectives from Multi-institutional and Population-Level Data. *Endocr Pathol*. 2021; 32(4): 489–500, doi: [10.1007/s12022-021-09692-z](https://doi.org/10.1007/s12022-021-09692-z), indexed in Pubmed: [34559383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559383/).
197. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021; 31(3): 337–386, doi: [10.1089/thy.2020.0944](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0944), indexed in Pubmed: [33728999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728999/).
198. Chmielik E. Przedwizyjona forma raka brodawkowatego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonalowania nowej generacji-analiza patologiczno-molekularna. PGNE, Gliwice 2019.
199. Zajkowska K, Kopczyński J, Góźdź S, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a problematic entity. *Endocr Connect*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1530/EC-19-0566](https://doi.org/10.1530/EC-19-0566), indexed in Pubmed: [32061158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061158/).
200. Kucharczko A, Kopczyński J, Kowalik A, et al. Are molecular tests necessary to diagnose NIFTP? *Genes Cancer*. 2021; 12: 39–50, doi: [10.1863/genesandcancer.213](https://doi.org/10.1863/genesandcancer.213), indexed in Pubmed: [33884105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33884105/).
201. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol*. 2018; 4(8): 1125–1126, doi: [10.1001/jamaonc.2018.1446](https://doi.org/10.1001/jamaonc.2018.1446), indexed in Pubmed: [29902314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29902314/).
202. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(1): 70–77, doi: [10.1001/jamaonc.2020.5935](https://doi.org/10.1001/jamaonc.2020.5935), indexed in Pubmed: [33300952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33300952/).
203. Hier J, Aviñor G, Pusztašzeri M, et al. Molecular testing for cytologically suspicious and malignant (Bethesda V and VI) thyroid nodules to optimize the extent of surgical intervention: a retrospective chart review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 50(1): 29, doi: [10.1186/s40463-021-00500-6](https://doi.org/10.1186/s40463-021-00500-6), indexed in Pubmed: [33910629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33910629/).
204. Lubitz CC, Sadow PM, Daniels GH, et al. Progress in Treating Advanced Thyroid Cancers in the Era of Targeted Therapy. *Thyroid*. 2021; 31(10): 1451–1462, doi: [10.1089/thy.2020.0962](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0962), indexed in Pubmed: [33860688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860688/).
205. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted Therapy for Advanced Thyroid Cancer: Kinase Inhibitors and Beyond. *Endocr Rev*. 2019; 40(6): 1573–1604, doi: [10.1210/er.2019-00007](https://doi.org/10.1210/er.2019-00007), indexed in Pubmed: [31322645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322645/).
206. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registration, phase 1/2 study. *Lancet Diab Endocrinol*.

- 2021; 9(8): 491–501, doi: [10.1016/S2213-8587\(21\)00120-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00120-0), indexed in Pubmed: [34118198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118198/).
207. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in -Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020; 383(9): 825–835, doi: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651), indexed in Pubmed: [32846061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846061/).
208. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35(10): 1941–1959, doi: [10.1007/s00259-008-0883-1](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1), indexed in Pubmed: [18670773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18670773/).
209. Handkiewicz-Junak D. Wskazania do pooperacyjnego leczenia jodem promieniotwórczym w raku tarczycy. In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 67–80.
210. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(18): 1663–1673, doi: [10.1056/NEJMoa1108586](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108586), indexed in Pubmed: [22551127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551127/).
211. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022; 11(1), doi: [10.1530/ETJ-21-0046](https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046), indexed in Pubmed: [34981741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981741/).
212. Schwartz C, Bonnetaud F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5): 1526–1535, doi: [10.1210/jc.2011-2512](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2512), indexed in Pubmed: [22344193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22344193/).
213. Leboulleux S, Bournaud C, Chouquet C, et al. Estimabl2: Is There a Need for Radioiodine Ablation in Low Risk Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Patients?: Results From the French Randomized Phase III Prospective Trial on 776 Patients (NCT 01837745). *J Endocrinol Soc.* 2021; 5(Suppl_1): A875–A875, doi: [10.1210/jendo/bvab048.1788](https://doi.org/10.1210/jendo/bvab048.1788).
214. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid.* 2019; 29(4): 461–470, doi: [10.1089/thy.2018.0597](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597), indexed in Pubmed: [30900516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30900516/).
215. Lee YM, Park JH, Cho JW, et al. The definition of lymph node micro-metastases in pathologic N1a papillary thyroid carcinoma should be revised. *Surgery.* 2019; 165(3): 652–656, doi: [10.1016/j.surg.2018.09.015](https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.015), indexed in Pubmed: [30385127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385127/).
216. Bardet S, Ciappuccini R, Quak E, et al. Prognostic value of microscopic lymph node involvement in patients with papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(1): 132–140, doi: [10.1210/jc.2014-1199](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1199), indexed in Pubmed: [25303481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25303481/).
217. Kauffmann RM, Hamner JB, Ituarte PHG, et al. Age greater than 60 years portends a worse prognosis in patients with papillary thyroid cancer: should there be three age categories for staging? *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 316, doi: [10.1186/s12885-018-4181-4](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4181-4), indexed in Pubmed: [29566662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566662/).
218. Joseph KR, Edirmanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018; 50: 121–125, doi: [10.1016/j.ijss.2017.12.035](https://doi.org/10.1016/j.ijss.2017.12.035), indexed in Pubmed: [29337178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337178/).
219. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(1): 44–51, doi: [10.1016/s2213-8587\(18\)30306-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30306-1), indexed in Pubmed: [30501974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501974/).
220. Pacini F. Which patient with thyroid cancer deserves systemic therapy and when? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31(3): 291–294, doi: [10.1016/j.beem.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.08.001), indexed in Pubmed: [28911725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911725/).
221. Schlumberger M, Leboulleux S. Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 22, doi: [10.12703/P7-22](https://doi.org/10.12703/P7-22), indexed in Pubmed: [25750740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25750740/).
222. Nimmons GL, Funk GF, Graham MM, et al. Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan: implications for radioactive iodine use. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139(5): 479–482, doi: [10.1001/jamaoto.2013.2552](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.2552), indexed in Pubmed: [23599025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599025/).
223. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, et al. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *J Surg Res.* 2015; 193(2): 731–737, doi: [10.1016/j.jss.2014.07.065](https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.065), indexed in Pubmed: [25193578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193578/).
224. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, et al. The role of FDG-PET in localization of recurrent lesions of differentiated thyroid cancer (DTC) in patients with asymptomatic hyperthyroglobulinemia in a real clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(5): 379–385, doi: [10.1530/EJE-16-0360](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0360), indexed in Pubmed: [27511823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511823/).
225. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27(3): 315–389, doi: [10.1089/thy.2016.0457](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457), indexed in Pubmed: [28056690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056690/).
226. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(18): 1674–1685, doi: [10.1056/NEJMoa1109589](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109589), indexed in Pubmed: [22551128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551128/).
227. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(18): 1663–1673, doi: [10.1056/NEJMoa1108586](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108586), indexed in Pubmed: [22551127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551127/).
228. Bartenstein P, Calabuig EC, Maini CL, et al. High-risk patients with differentiated thyroid cancer T4 primary tumors achieve remnant ablation equally well using rHTSH or thyroid hormone withdrawal. *Thyroid.* 2014; 24(3): 480–487, doi: [10.1089/thy.2013.0157](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0157), indexed in Pubmed: [24040896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24040896/).
229. Leenhardt L, Leboulleux S, Bournaud C, et al. Recombinant Thyrotropin vs Levothyroxine Withdrawal in 131I Therapy of N1 Thyroid Cancer: A Large Matched Cohort Study (ThyNod). *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(4): 1020–1028, doi: [10.1210/jc.2018-01589](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01589), indexed in Pubmed: [30398518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398518/).
230. Krajewska J, Jarząb M, Kukulska A, et al. Postoperative Radioiodine Treatment within 9 Months from Diagnosis Significantly Reduces the Risk of Relapse in Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 53(5): 320–327, doi: [10.1007/s13139-019-00608-8](https://doi.org/10.1007/s13139-019-00608-8), indexed in Pubmed: [31723361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723361/).
231. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): 2243–2255, doi: [10.1210/jc.2012-1063](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1063), indexed in Pubmed: [22511795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511795/).
232. Xiao L, Wu J, Jiang L, et al. Is thyroid hormone supplementation avoidable for patients with low-risk papillary thyroid cancer after thyroid lobectomy? A two-center observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022; 96(3): 413–418, doi: [10.1111/cen.14580](https://doi.org/10.1111/cen.14580), indexed in Pubmed: [34398464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34398464/).
233. Lee SJ, Song CM, Ji YB, et al. Risk factors for hypothyroidism and thyroid hormone replacement after hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2021; 406(4): 1223–1231, doi: [10.1007/s00423-021-02189-7](https://doi.org/10.1007/s00423-021-02189-7), indexed in Pubmed: [33970335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33970335/).
234. Barczyński M, Konturek A, Golkowski F, et al. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of unilateral thyroid lobectomy with or without postoperative levothyroxine treatment. *World J Surg.* 2010; 34(6): 1232–1238, doi: [10.1007/s00268-010-0439-y](https://doi.org/10.1007/s00268-010-0439-y), indexed in Pubmed: [20130863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20130863/).
235. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 76(4): 586–592, doi: [10.1111/j.1365-265.2011.04272.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-265.2011.04272.x), indexed in Pubmed: [22059804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22059804/).
236. McGriff NJ, Csako G, Gourgios L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002; 34(7-8): 554–564, doi: [10.1080/078538902321117760](https://doi.org/10.1080/078538902321117760), indexed in Pubmed: [12553495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12553495/).
237. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006; 16(12): 1229–1242, doi: [10.1089/thy.2006.16.1229](https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1229), indexed in Pubmed: [17199433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199433/).
238. Pujo P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(12): 4318–4323, doi: [10.1210/jcem.81.12.8954034](https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954034), indexed in Pubmed: [8954034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8954034/).
239. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010; 20(2): 135–146, doi: [10.1089/thy.2009.0311](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0311), indexed in Pubmed: [20151821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151821/).
240. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(7): 2610–2615, doi: [10.1210/jc.2006-2566](https://doi.org/10.1210/jc.2006-2566), indexed in Pubmed: [17426094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426094/).
241. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(10): 4576–4583, doi: [10.1210/jc.2010-0161](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0161), indexed in Pubmed: [20660039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660039/).
242. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010; 20(12): 1341–1349, doi: [10.1089/thy.2010.0178](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0178), indexed in Pubmed: [21034228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034228/).
243. Kowalska A, Walczak A, Palyga I, et al. The Delayed Risk Stratification System in the Risk of Differentiated Thyroid Cancer Recurrence. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153242, doi: [10.1371/journal.pone.0153242](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153242), indexed in Pubmed: [27078258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27078258/).
244. Krajewska J, Chmielik E, Jarząb B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(11): R387–R402, doi: [10.1530/ERC-17-0270](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0270), indexed in Pubmed: [28821573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821573/).
245. Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer

- patients. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(3): 441–446, doi: [10.1530/EJE-11-0466](https://doi.org/10.1530/EJE-11-0466), indexed in Pubmed: [21750043](#).
246. Vaismor F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(1): 132–138, doi: [10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04342.x), indexed in Pubmed: [22248037](#).
247. Vaismor F, Tala H, Grewal R, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011; 21(12): 1317–1322, doi: [10.1089/thy.2011.0232](https://doi.org/10.1089/thy.2011.0232), indexed in Pubmed: [2136267](#).
248. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6): 1703–1709, doi: [10.1210/jc.2010-2695](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2695), indexed in Pubmed: [21450986](#).
249. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(5): 394–404, doi: [10.1097/MED.0000000000000092](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000092), indexed in Pubmed: [25122493](#).
250. Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(1): 61–74, doi: [10.1111/j.1365-2265.2004.02060.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02060.x), indexed in Pubmed: [15212646](#).
251. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2754–2763, doi: [10.1210/jc.2012-1533](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1533), indexed in Pubmed: [22639291](#).
252. Lamartina L, Montesano T, Trulli F, et al. Papillary thyroid carcinomas with biochemical incomplete or indeterminate responses to initial treatment: repeat stimulated thyroglobulin assay to identify disease-free patients. *Endocrine*. 2016; 54(2): 467–475, doi: [10.1007/s12020-015-0823-3](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0823-3), indexed in Pubmed: [26668060](#).
253. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of Seven Serum Thyroglobulin Assays in the Follow-Up of Papillary and Follicular Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7): 2487–2495, doi: [10.1210/jc.2006-0723](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0723), indexed in Pubmed: [17426102](#).
254. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(4): 1121–1127, doi: [10.1210/jcem.83.4.4683](https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4683), indexed in Pubmed: [9543128](#).
255. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(8): 3702–3704, doi: [10.1210/jc.2004-0986](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0986), indexed in Pubmed: [15292292](#).
256. Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, et al. Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with 131I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid*. 2016; 26(4): 525–531, doi: [10.1089/thy.2015.0445](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0445), indexed in Pubmed: [26831821](#).
257. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, et al. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): 4589–4599, doi: [10.1210/jc.2014-1203](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1203), indexed in Pubmed: [25226290](#).
258. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27(5): 701–712, doi: [10.1016/j.beem.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.07.003), indexed in Pubmed: [24094640](#).
259. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, et al. Undetectable Sensitive Serum Thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 Patients with Follicular Cell-Derived Thyroid Cancer: Results of rhTSH Stimulation and Neck Ultrasonography and Long-Term Biochemical and Clinical Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2714–2723, doi: [10.1210/jc.2011-3017](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3017), indexed in Pubmed: [22639286](#).
260. Durante C, Montesano T, Attard M, et al. PTC Study Group. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2748–2753, doi: [10.1210/jc.2012-1123](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1123), indexed in Pubmed: [22679061](#).
261. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(5): 689–693, doi: [10.1530/EJE-13-0386](https://doi.org/10.1530/EJE-13-0386), indexed in Pubmed: [23939918](#).
262. Ritter A, Mizrahi A, Bachar G, et al. Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(6), doi: [10.1210/clin-endocrinol/dga152](https://doi.org/10.1210/clin-endocrinol/dga152), indexed in Pubmed: [32219303](#).
263. Krajewska J, Czarniecka A, Jarząb B, et al. [Relapse of differentiated thyroid carcinoma in low-risk patients]. *Endokrynol Pol*. 2006; 57(4): 386–391, indexed in Pubmed: [17006841](#).
264. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148(1): 19–24, doi: [10.1530/eje.0.1480019](https://doi.org/10.1530/eje.0.1480019), indexed in Pubmed: [12534353](#).
265. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003; 97(1): 90–96, doi: [10.1002/cncr.11031](https://doi.org/10.1002/cncr.11031), indexed in Pubmed: [12491509](#).
266. Gubala E, Olczyk T, Olczyk A, et al. [Indications for surgery of thyroid cancer based on bioplate molecular examination]. *Endokrynol Pol*. 2006; 57(4): 396–402, indexed in Pubmed: [17006843](#).
267. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4): 1310–1316, doi: [10.1210/jc.2008-1747](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1747), indexed in Pubmed: [19158200](#).
268. Almeida LS, Araújo ML, Santos AO, et al. Head-to-head comparison of F-18 FDG PET/CT in radioiodine refractory thyroid cancer patients with elevated versus suppressed TSH levels a pilot study. *Heliyon*. 2020; 6(3): e03450, doi: [10.1016/j.heliyon.2020.e03450](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03450), indexed in Pubmed: [32154413](#).
269. Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *American J Med*. 1994; 97(5): 418–428, doi: [10.1016/0002-9343\(94\)90321-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90321-2), indexed in Pubmed: [7977430](#).
270. Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *Eur J Endocrinol*. 2020; 182(5): D1–D16, doi: [10.1530/EJE-19-0960](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0960), indexed in Pubmed: [32197235](#).
271. Lamartina L, Leboulleux S, Terroir M, et al. An update on the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(11): R597–R610, doi: [10.1530/ERC-19-0294](https://doi.org/10.1530/ERC-19-0294), indexed in Pubmed: [31484161](#).
272. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, et al. Controversies in the Management of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Endocr Rev*. 2017; 38(4): 351–378, doi: [10.1210/er.2017-00067](https://doi.org/10.1210/er.2017-00067), indexed in Pubmed: [28633444](#).
273. Krajewska J, Samborski K. Monitorowanie chorego po leczeniu pierwotnym raka tarczycy niskiego ryzyka. In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 51–66.
274. Kotek-Blicharz A, Krajewska J. Postepowanie z chorymi na guzy tarczycy o nieustalonym/niepewnym potencjalnie złośliwości. In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 161–165.
275. Krajewska J, Handkiewicz-Junak D. Postępy w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy. In: Jarząb B. ed. Rak tarczycy. Aktualne metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 81–118.
276. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2012; 22(3): 254–262, doi: [10.1016/j.semradonc.2012.03.010](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.03.010), indexed in Pubmed: [22687950](#).
277. Mauri G, Cova L, Tondolo T, et al. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(7): E1203–E1207, doi: [10.1210/jc.2013-1140](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1140), indexed in Pubmed: [23666969](#).
278. Xue F, Li D, Hu C, et al. Application of intensity-modulated radiotherapy in unresectable poorly differentiated thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8(9): 15934–15942, doi: [10.18632/oncotarget.12785](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12785), indexed in Pubmed: [27776342](#).
279. Chow SM, Yau S, Kwan CK, et al. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer*. 2006; 13(4): 1159–1172, doi: [10.1677/erc.1.01320](https://doi.org/10.1677/erc.1.01320), indexed in Pubmed: [17158761](#).
280. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, et al. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in local recurrence risk in medullary thyroid carcinoma. *Endocrine Connect*. 2020; 9(1): 1–8, doi: [10.1530/ec-19-0387](https://doi.org/10.1530/ec-19-0387), indexed in Pubmed: [31778360](#).
281. Kim T, Chung KW, Lee Y, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol*. 2010; 5: 69, doi: [10.1186/1748-717x-5-69](https://doi.org/10.1186/1748-717x-5-69), indexed in Pubmed: [20687967](#).
282. Schuck A, Biermann M, Pixberg MK, et al. Acute toxicity of adjuvant radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. First results of the multicenter study differentiated thyroid carcinoma

- (MSDS). Strahlenther Onkol. 2003; 179(12): 832–839, doi: [10.1007/s00066-003-1158-1](https://doi.org/10.1007/s00066-003-1158-1), indexed in Pubmed: [14652672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14652672/).
283. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74(4): 1083–1091, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.023), indexed in Pubmed: [19095376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095376/).
284. Lee EK, Lee YJ, Jung YS, et al. Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(3): 1009–1017, doi: [10.1210/jc.2014-3242](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3242), indexed in Pubmed: [25581596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581596/).
285. Sun XS, Guevara N, Fakhry N, et al. [Radiation therapy in thyroid cancer]. Cancer Radiother. 2013; 17(3): 233–43; quiz 255, doi: [10.1016/j.canrad.2012.12.003](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.12.003), indexed in Pubmed: [23763764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23763764/).
286. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2014; 26(1): 45–50, doi: [10.1097/CCO.0000000000000027](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000027), indexed in Pubmed: [24225415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225415/).
287. Goffredo P, Robinson TJ, Youngwirth LM, et al. Intensity-modulated radiation therapy use for the localized treatment of thyroid cancer: Nationwide practice patterns and outcomes. Endocrine. 2016; 53(3): 761–773, doi: [10.1007/s12020-016-0937-2](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0937-2), indexed in Pubmed: [27025947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025947/).
288. So K, Smith RE, Davis SR. Radiotherapy in well-differentiated thyroid cancer: is it underutilized? ANZ J Surg. 2016; 86(9): 696–700, doi: [10.1111/ans.13374](https://doi.org/10.1111/ans.13374), indexed in Pubmed: [26573999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573999/).
289. Hamilton SN, Tran E, Berthelet E, et al. The role of external beam radiation therapy in well-differentiated thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2017; 17(10): 905–910, doi: [10.1080/14737140.2017.1361324](https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1361324), indexed in Pubmed: [28750593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750593/).
290. Mazzarotto R, Cesario MG, Lora O, et al. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. Biomed Pharmacother. 2000; 54(6): 345–349, doi: [10.1016/S0753-3322\(00\)80061-x](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(00)80061-x), indexed in Pubmed: [10989971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10989971/).
291. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37(2): 497–509, xi, doi: [10.1016/j.ecl.2008.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.001), indexed in Pubmed: [18502393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502393/).
292. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, et al. Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer. BMC Endocr Disord. 2021; 21(1): 160, doi: [10.1186/s12902-021-00832-4](https://doi.org/10.1186/s12902-021-00832-4), indexed in Pubmed: [34372848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34372848/).
293. Shimaoka K, Schoenfeld DA, Dewys WD, et al. A Randomized Trial of Doxorubicin Versus Doxorubicin Plus Cisplatin in Patients With Advanced Thyroid Carcinoma. Cancer. 1985; 56(9): 2155–2160, doi: [10.1002/1097-0142\(19851101\)56:9<2155::aid-cncr2820560903>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2155::aid-cncr2820560903>3.0.co;2-e), indexed in Pubmed: [3902203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3902203/).
294. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest. 1987; 10(3): 303–310, doi: [10.1007/BF03348135](https://doi.org/10.1007/BF03348135), indexed in Pubmed: [3624802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3624802/).
295. De Besi P, Busnardo B, Toso S, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. J Endocrinol Invest. 1991; 14(6): 475–480, doi: [10.1007/BF03346846](https://doi.org/10.1007/BF03346846), indexed in Pubmed: [1723086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1723086/).
296. Hoskin PJ, Harmer C. Chemotherapy for thyroid cancer. Radiother Oncol. 1987; 10(3): 187–194, doi: [10.1016/s0167-8140\(87\)80004-x](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(87)80004-x).
297. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78(4): 826–829, doi: [10.1210/jcem.78.4.8157706](https://doi.org/10.1210/jcem.78.4.8157706), indexed in Pubmed: [8157706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8157706/).
298. Pacini F, Vitti P, Martino E, et al. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. Drugs Exp Clin Res. 1984; 10: 911–914.
299. Asakawa H, Kobayashi T, Komoike Y, et al. Chemosensitivity of anaplastic thyroid carcinoma and poorly differentiated thyroid carcinoma. Anticancer Res. 1997; 17(4A): 2757–2762, indexed in Pubmed: [9252711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9252711/).
300. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Shah JP, et al. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. Thyroid. 2019; 29(3): 311–321, doi: [10.1089/thy.2018.0509](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0509), indexed in Pubmed: [30747050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747050/).
301. Brose M, Nutting C, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014; 384(9940): 319–328, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60421-9), indexed in Pubmed: [24768112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768112/).
302. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015; 372(7): 621–630, doi: [10.1056/NEJMoa1406470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470), indexed in Pubmed: [25671254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671254/).
303. Brose M, Robinson B, Sherman S, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(8): 1126–1138, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00032-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00032-6), indexed in Pubmed: [34237250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237250/).
304. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018; 378(8): 731–739, doi: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448), indexed in Pubmed: [29466156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/).
305. Hong D, DuBois S, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020; 21(4): 531–540, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30856-3), indexed in Pubmed: [32105622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105622/).
306. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA. 1996; 276(19): 1575–1579, doi: [10.1001/jama.1996.03540190047028](https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540190047028), indexed in Pubmed: [8918855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918855/).
307. Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2013; 25(1): 20–26, doi: [10.1097/CCO.0b013e328359ff1f](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328359ff1f), indexed in Pubmed: [23079930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079930/).
308. Machens A, Dralle H. Surgical Treatment of Medullary Thyroid Cancer. Recent Results Cancer Res. 2015; 204: 187–205, doi: [10.1007/978-3-319-22542-5_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22542-5_9), indexed in Pubmed: [26494390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494390/).
309. Castinetti F, Maia AL, Peczkowska M, et al. The penetrance of MEN2 pheochromocytoma is not only determined by mutations. Endocr Relat Cancer. 2017; 24(8): L63–L67, doi: [10.1530/ERC-17-0189](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0189), indexed in Pubmed: [28649091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649091/).
310. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, et al. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(11): E1813–E1819, doi: [10.1210/jc.2013-1653](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1653), indexed in Pubmed: [24030942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24030942/).
311. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Phaeochromocytoma. Lancet. 2005; 366(9486): 665–675, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67139-5), indexed in Pubmed: [16112304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112304/).
312. Koteka-Blicharz A, Hasse-Lazar K, Jurecka-Lubieniecka B, et al. Occurrence of phaeochromocytoma tumours in RET mutation carriers — a single-centre study. Endokrynol Pol. 2016; 67(1): 54–58, doi: [10.5603/EP2016.0008](https://doi.org/10.5603/EP2016.0008), indexed in Pubmed: [26884116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884116/).
313. Amodru V, Taieb D, Guerin C, et al. MEN2-related pheochromocytoma: current state of knowledge, specific characteristics in MEN2B, and perspectives. Endocrine. 2020; 69(3): 496–503, doi: [10.1007/s12020-020-02332-2](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02332-2), indexed in Pubmed: [32388798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388798/).
314. Lorenz K, Elwerr M, Machens A, et al. Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin. Langenbecks Arch Surg. 2013; 398(3): 403–409, doi: [10.1007/s00423-013-1049-6](https://doi.org/10.1007/s00423-013-1049-6), indexed in Pubmed: [23408061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408061/).
315. Machens A, Dralle H. Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening. Eur J Endocrinol. 2016; 175(3): 219–228, doi: [10.1530/EJE-16-0325](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0325), indexed in Pubmed: [27334331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334331/).
316. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. J Clin Oncol. 2001; 19(5): 1374–1380, doi: [10.1200/JCO.2001.19.5.1374](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1374), indexed in Pubmed: [11230481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11230481/).
317. Fugazzola L, De Leo S, Perrino M. The optimal range of RET mutations to be tested: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid Res. 2013; 6 Suppl 1: S8, doi: [10.1186/1756-6114-6-S1-S8](https://doi.org/10.1186/1756-6114-6-S1-S8), indexed in Pubmed: [23514012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514012/).
318. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature. 1994; 367(6461): 375–376, doi: [10.1038/367375a0](https://doi.org/10.1038/367375a0), indexed in Pubmed: [7906866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7906866/).
319. Lewinski A, Jarząb B, Płaczkiewicz-Jankowska E. Zespoli wielogruźcowe. In: Gajewski P, Budaj A, Leśniak W, et al. ed. Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 1513–1520.
320. Romei C, Mariotti S, Fugazzola L, et al. ItaMEN network. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. Eur J Endocrinol. 2010; 163(2): 301–308, doi: [10.1530/EJE-10-0333](https://doi.org/10.1530/EJE-10-0333), indexed in Pubmed: [20516206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516206/).
321. Castinetti F, Waguespack S, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(3): 213–220, doi: [10.1016/s2213-8587\(18\)30336-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30336-x), indexed in Pubmed: [30660595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660595/).
322. Jarząb B, Oczko-Wojciechowska M, Krajewska J, Czarniecka A. Rak rdzeniasty tarczyczny — od biologii molekularnej do decyzji lekarskiej. In: Jarząb B. ed. Nowe strategie leczenia raka tarczycy. Via Medica, Gdańsk 2019: 92–103.
323. Włoch J, Wygoda Z, Wiench M, et al. Profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy u nosicieli mutacji w protoonkogenie RET powodujących dziedzicznego raka rdzeniastego. Pol Przegl Chir. 2001; 73: 569–585.
324. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med. 2005; 353(11): 1105–1113, doi: [10.1056/NEJMoa043999](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043999), indexed in Pubmed: [16162881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162881/).
325. Oczko-Wojciechowska M, Hasse-Lazar K, Samborski K, Krajewska J. Dziedziczny rak rdzeniasty tarczyczny: postępy diagnostyki DNA i interpretacja wyników badań. In: Jarząb B. ed. Rak tarczyczny. Aktualne

- metody diagnostyki i leczenia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2022: 183–185.
326. Toledo RA, Hatahara R, Lourenço DM, et al. Comprehensive assessment of the disputed RET Y791F variant shows no association with medullary thyroid carcinoma susceptibility. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(1): 65–76, doi: [10.1530/ERC-14-0491](https://doi.org/10.1530/ERC-14-0491), indexed in Pubmed: [25425582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425582/).
327. Elisei R, Tacito A, Ramone T, et al. Twenty-Five Years Experience on RET Genetic Screening on Hereditary MTC: An Update on The Prevalence of Germline RET Mutations. *Genes (Basel)*. 2019; 10(9), doi: [10.3390/genes10090698](https://doi.org/10.3390/genes10090698), indexed in Pubmed: [31510104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31510104/).
328. Maciel RMB, Camacho CP, Assumpção LVM, et al. Genotype and phenotype landscape of MEN2 in 554 medullary thyroid cancer patients: the BrasMEN study. *Endocr Connect*. 2019; 8(3): 289–298, doi: [10.1530/EC-18-0506](https://doi.org/10.1530/EC-18-0506), indexed in Pubmed: [30763276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763276/).
329. Jarzab B, Szpak-Ulczok S, Włoch J, et al. Timing and criteria for prophylactic thyroidectomy in asymptomatic RET carriers - the role of Ct serum level. *Thyroid Res*. 2013; 6 Suppl 1: S9, doi: [10.1186/1756-6614-6-S1-S9](https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S1-S9), indexed in Pubmed: [23514096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514096/).
330. Colombo C, Verga U, Mian C, et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(3): 905–913, doi: [10.1210/jc.2011-2033](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2033), indexed in Pubmed: [22170709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22170709/).
331. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6): 648–655, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70154-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70154-8), indexed in Pubmed: [24745698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745698/).
332. Hasse-Lazar K, Zeman M, Kotecka-Blicharz A, et al. Laparoscopic cortical-sparing adrenal surgery in pheochromocytomas associated with hereditary neoplasia syndromes. *Endokrynl Pol*. 2020; 71(6): 518–523, doi: [10.5603/EPa2020.0075](https://doi.org/10.5603/EPa2020.0075), indexed in Pubmed: [33125693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125693/).
333. Neumann HPH, Tsay U, Bancos I, et al. International Bilateral-Pheochromocytoma-Registry Group. Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(8): e19898, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2019.8898](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8898), indexed in Pubmed: [31397861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31397861/).
334. Uslar T, San Francisco IF, Olmos R, et al. Clinical Presentation and Perioperative Management of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A 4-Decade Experience. *J Endocr Soc*. 2021; 5(10): bvab073, doi: [10.1210/jendo/bvab073](https://doi.org/10.1210/jendo/bvab073), indexed in Pubmed: [34377881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34377881/).
335. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'étude des Tumeurs à Calcitonine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(2): 487–491, doi: [10.1210/jcem.83.2.4529](https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4529), indexed in Pubmed: [9467562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9467562/).
336. Larsen LV, Mirebeau-Prunier D, Imai T, et al. Primary hyperparathyroidism as first manifestation in multiple endocrine neoplasia type 2A: an international multicenter study. *Endocr Connect*. 2020; 9(6): 489–497, doi: [10.1530/EC-20-0163](https://doi.org/10.1530/EC-20-0163), indexed in Pubmed: [32375120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375120/).
337. Alevizaki M. Management of hyperparathyroidism (PHP) in MEN2 syndromes in Europe. *Thyroid Res*. 2013; 6 Suppl 1: S10, doi: [10.1186/1756-6614-6-S1-S10](https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S1-S10), indexed in Pubmed: [23514325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514325/).
338. Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczok S, et al. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. *Thyroid Res*. 2010; 3(1): 10, doi: [10.1186/1756-6614-3-10](https://doi.org/10.1186/1756-6614-3-10), indexed in Pubmed: [21047422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21047422/).
339. Yeh T, Yeung M, Sherman E, et al. Structural Doubling Time Predicts Overall Survival in Patients with Medullary Thyroid Cancer in Patients with Rapidly Progressive Metastatic Medullary Thyroid Cancer Treated with Molecular Targeted Therapies. *Thyroid*. 2020; 30(8): 1112–1119, doi: [10.1089/thy.2019.0579](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0579).
340. Castinetti F, Taieb D. Positron Emission Tomography Imaging in Medullary Thyroid Carcinoma: Time for Reappraisal? *Thyroid*. 2021; 31(2): 151–155, doi: [10.1089/thy.2020.0674](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0674), indexed in Pubmed: [33191866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33191866/).
341. Czepczyński R, Parisella MG, Kosowicz J, et al. Somatostatin receptor scintigraphy using 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34(10): 1635–1645, doi: [10.1007/s00259-007-0479-1](https://doi.org/10.1007/s00259-007-0479-1), indexed in Pubmed: [17530247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17530247/).
342. Hayes AR, Crawford A, AlRiyami K, et al. Metastatic Medullary Thyroid Cancer: The Role of 68Gallium-DOTA-Somatostatin Analogue PET/CT and Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(12): e4903–e4916, doi: [10.1210/clinem/dgab588](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab588), indexed in Pubmed: [34379772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379772/).
343. Kayano D, Kinuya S. Current Consensus on I-131 MIBG Therapy. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 52(4): 254–265, doi: [10.1007/s13139-018-0523-z](https://doi.org/10.1007/s13139-018-0523-z), indexed in Pubmed: [30100938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100938/).
344. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosfah R, et al. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 579, doi: [10.1186/s12885-021-08257-x](https://doi.org/10.1186/s12885-021-08257-x), indexed in Pubmed: [34016077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016077/).
345. Vainas I, Koussis C, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004; 23(4): 549–559, indexed in Pubmed: [15743023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15743023/).
346. Díez JJ, Iglesias P. Somatostatin analogs in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(9): 773–778, doi: [10.1007/BF03345511](https://doi.org/10.1007/BF03345511), indexed in Pubmed: [12398235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12398235/).
347. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(2): 134–141, doi: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040), indexed in Pubmed: [22025146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025146/).
348. Kreissl MC, Bastholt L, Elisei R, et al. Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(24): 2773–2781, doi: [10.1200/JCO.19.02790](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02790), indexed in Pubmed: [32584630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584630/).
349. Hu MI, Elisei R, Dedecjus M, et al. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(2): 241–250, doi: [10.1530/ERC-18-0258](https://doi.org/10.1530/ERC-18-0258), indexed in Pubmed: [30557850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30557850/).
350. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3639–3646, doi: [10.1200/JCO.2012.48.4659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659), indexed in Pubmed: [24002501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002501/).
351. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2813–2819, doi: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479), indexed in Pubmed: [29045520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045520/).
352. Oczko-Wojciechowska M, Pfeifer A, Rusinek D, et al. The prevalence of somatic RAS mutations in medullary thyroid cancer — a Polish population study. *Endokrynl Pol*. 2015; 66(2): 121–125, doi: [10.5603/EP2015.0018](https://doi.org/10.5603/EP2015.0018), indexed in Pubmed: [25931041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931041/).
353. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer*. 2009; 100(11): 1777–1783, doi: [10.1038/sj.bjc.6605056](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605056), indexed in Pubmed: [19401695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19401695/).
354. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(3): 682–687, doi: [10.1210/jc.2007-1714](https://doi.org/10.1210/jc.2007-1714), indexed in Pubmed: [18073307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073307/).
355. Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience*. 2019; 20: 324–336, doi: [10.1016/j.isci.2019.09.030](https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.030), indexed in Pubmed: [31605946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605946/).
356. Sherman SI, Clary DO, Elisei R, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer*. 2016; 122(24): 3856–3864, doi: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252), indexed in Pubmed: [27525386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525386/).
357. Carlomagno F, Guida T, Anaganti S, et al. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene*. 2004; 23(36): 6056–6063, doi: [10.1038/sj.onc.1207810](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207810), indexed in Pubmed: [15184865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184865/).
358. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012; 22(11): 1104–1139, doi: [10.1089/thy.2012.0302](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0302), indexed in Pubmed: [23130564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23130564/).
359. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014; 24(2): 232–240, doi: [10.1089/thy.2013.0078](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0078), indexed in Pubmed: [23721245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23721245/).
360. Shimaoka K, Schoenfeld D, Dewys W, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985; 56(9): 2155–2160, doi: [10.1002/1097-0142\(19851101\)56:9<2155::aid-cncr2820560903>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2155::aid-cncr2820560903>3.0.co;2-e), indexed in Pubmed: [3902203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3902203/).
361. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid*. 2000; 10(7): 587–594, doi: [10.1089/thy.2000.10.587](https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.587), indexed in Pubmed: [10958311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958311/).
362. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(1): 7–13, doi: [10.1200/JCO.2017.73.6785](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.6785), indexed in Pubmed: [29072975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072975/).
363. Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, et al. Thyroid lymphoma: recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist*. 2013; 18(9): 994–1003, doi: [10.1634/theoncologist.2013-0036](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0036), indexed in Pubmed: [23881987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881987/).
364. Büttner M, Hinz A, Singer S, et al. Quality of life of patients more than 1 year after surgery for thyroid cancer. *Hormones (Athens)*. 2020; 19(2): 233–243, doi: [10.1007/s42000-020-00186-x](https://doi.org/10.1007/s42000-020-00186-x), indexed in Pubmed: [32201929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201929/).

365. Büttner M, Locati LD, Pinto M, et al. Quality of Life in Patients With Hypoparathyroidism After Treatment for Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12), doi: [10.1210/clinem/dgaa597](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa597), indexed in Pubmed: [32918085](#).
366. Sawicka-Gutaj N, Watt T, Sowiński J, et al. ThyPROpl — The Polish version of the thyroid-specific quality of life questionnaire ThyPRO. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(4): 367–380, doi: [10.5603/EP2015.0047](https://doi.org/10.5603/EP2015.0047), indexed in Pubmed: [26323475](#).
367. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et al. EORTC Quality of Life Group. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer.* 2019; 107: 153–163, doi: [10.1016/j.ejca.2018.11.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.024), indexed in Pubmed: [30576971](#).
368. Singer S, Jordan S, Locati LD, et al. EORTC Quality of Life Group, the EORTC Head and Neck Cancer Group, and the EORTC Endocrine Task Force. The EORTC module for quality of life in patients with thyroid cancer: phase III. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(4): 197–207, doi: [10.1530/ERC-16-0530](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0530), indexed in Pubmed: [28223365](#).
369. Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, et al. EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck.* 2019; 41(6): 1725–1737, doi: [10.1002/hed.25609](https://doi.org/10.1002/hed.25609), indexed in Pubmed: [30636188](#).
370. van Velsen EFS, Massolt ET, Heersema H, et al. Longitudinal analysis of quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181(6): 671–679, doi: [10.1530/EJE-19-0550](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0550), indexed in Pubmed: [31639771](#).
371. Yang S, Xu X. Anxiety and quality of life among papillary thyroid cancer patients awaiting final pathology results after surgery. *Endocrine.* 2022, doi: [10.1007/s12020-022-02996-y](https://doi.org/10.1007/s12020-022-02996-y), indexed in Pubmed: [35113335](#).
372. ESMO Standard Operating Procedures (SOPs) for Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO Magnitude of Clinical Benefit (ESMO-MCBS) and ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) scores. ESMO Guidelines Committee (GLC). <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf> (Mar 7, 2022).
373. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS) Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015; 12(12 Pt A): 1272–1279, doi: [10.1016/j.jacr.2015.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2015.07.011), indexed in Pubmed: [26419308](#).
374. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017; 14(5): 587–595, doi: [10.1016/j.jacr.2017.01.046](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046), indexed in Pubmed: [28372962](#).
375. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol.* 2017; 43(1): 4–26, doi: [10.1016/j.ultra-smedbio.2016.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ultra-smedbio.2016.06.022), indexed in Pubmed: [27570210](#).
376. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid.* 2008; 18(5): 523–531, doi: [10.1089/thy.2007.0323](https://doi.org/10.1089/thy.2007.0323), indexed in Pubmed: [18466077](#).
377. Stanek-Widera A, Biskup-Fruzyńska M, Zembala-Nożyńska E, et al. Clinical importance of follicular lesion of undetermined significance (diagnostic category III according to Bethesda System) diagnosed in fine needle aspiration biopsy. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(1): 12–16, doi: [10.5603/EP2016.0002](https://doi.org/10.5603/EP2016.0002), indexed in Pubmed: [26884110](#).
378. Stanek-Widera A, Biskup-Fruzyńska M, Zembala-Nożyńska E, et al. The diagnosis of cancer in thyroid fine needle aspiration biopsy. Surgery, repeat biopsy or specimen consultation? *Pol J Pathol.* 2016; 1: 19–23, doi: [10.5114/pjp.2016.59225](https://doi.org/10.5114/pjp.2016.59225), indexed in Pubmed: [27179270](#).
379. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, et al. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid.* 2016; 26(1): 144–149, doi: [10.1089/thy.2015.0178](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0178), indexed in Pubmed: [26414743](#).
380. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25(4): R209–R223, doi: [10.1530/ERC-17-0542](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0542), indexed in Pubmed: [29371330](#).
381. Krajewska J, Paliczka-Cieslik E, Jarzab B. Managing tyrosine kinase inhibitors side effects in thyroid cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017; 12(2): 117–127, doi: [10.1080/17446651.2017.1300526](https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1300526), indexed in Pubmed: [30063430](#).
382. Walewski J, Dziurda D, Bidziński M, et al. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory J Oncol.* 2022; 72(1): 44–50, doi: [10.5603/NJO.2022.0005](https://doi.org/10.5603/NJO.2022.0005).



Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych — Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Jarząb B., Dedeccus M., Lewiński A. et al. *Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients — Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update.* Endokrynol Pol 2022; 73 (2): 173–239. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 230–239

Barbara Jarząb¹, Marek Dedeccus², Andrzej Lewiński^{3,4}, Zbigniew Adamczewski⁵, Elwira Bakuła-Zalewska⁶, Agata Bałdys-Waligórska⁷, Marcin Barczyński⁸, Magdalena Biskup-Frużyńska⁹, Barbara Bobek-Billewicz¹⁰, Artur Bossowski¹¹, Monika Buziak-Bereza¹², Ewa Chmielik⁹, Agnieszka Czarniecka¹³, Rafał Czepczyński¹⁴, Jarosław Ćwikła¹⁵, Katarzyna Dobruch-Sobczak¹⁶, Janusz Dzięcioł¹⁷, Aneta Gawlik¹⁸, Jacek Gawrychowski¹⁹, Daria Handkiewicz-Junak¹, Jerzy Harasymczuk²⁰, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹², Joanna Januszewska-Caulier², Michał Jarząb²¹, Krzysztof Kaczka²², Michał Kalembski¹, Grzegorz Kamiński²³, Małgorzata Karbownik-Lewińska^{4,24}, Andrzej Kawecki²⁵, Aneta Kluczecka-Gałka¹, Agnieszka Kolasińska-Ćwikła²⁶, Magdalena Kolton¹, Aleksander Konturek⁶, Beata Kos-Kudła²⁷, Agnieszka Kotecka-Blicharz¹, Aldona Kowalska^{28,29}, Jolanta Krajewska¹, Andrzej Kram³⁰, Leszek Królicki³¹, Aleksandra Kukulska¹, Michał Kusiński³², Krzysztof Kuzdak³², Dariusz Lange³³, Aleksandra Ledwon¹, Ewa Małecka-Tendera¹⁸, Przemysław Mańkowski²⁰, Bartosz Migda³⁴, Marek Niedziela³⁵, Małgorzata Oczko-Wojciechowska³⁶, Dariusz Polnik³⁷, Lech Pomorski²², Marek Ruchała¹⁴, Konrad Samborski¹, Anna Skowrońska-Szcześniak³⁸, Agata Stanek-Widera³³, Ewa Stobiecka⁹, Zoran Stojčev³⁹, Magdalena Suchorzecka-Simek⁹, Anhelli Syrenicz⁴⁰, Ewelina Szczepanek-Parulska¹⁴, Małgorzata Trofimiuk-Müldner¹², Andrzej Tysarowski⁴¹, Andrzej Wygoda⁴², Klaudia Zajkowska², Ewa Zembala-Nożyńska⁹, Agnieszka Żyłka²

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach; ²Klinika Endokrynologii i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie; ³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź; ⁴Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź; ⁵Zakład Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ⁶Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie; ⁷Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Kraków; ⁸Klinika Chirurgii Endokrynologicznej, III Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków; ⁹Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach; ¹⁰Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach; ¹¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymostku, Białystok; ¹²Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków; ¹³Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach; ¹⁴Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań; ¹⁵Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski; ¹⁶Zakład Radiologii II, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie; ¹⁷Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Białymostku; ¹⁸Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice; ¹⁹Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; ²⁰Katedra i Klinika Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital Kliniczny im. K. Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; ²¹Centrum Diagnostyki i Leczenia Chorób Piersi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach; ²²Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ²³Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa; ²⁴Katedra i Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ²⁵Klinika Nowotworów Głowy i Sztyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie; ²⁶Klinika Onkologii i Radioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie; ²⁷Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnich, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; ²⁸Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce; ²⁹Klinika Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach; ³⁰Zakład Patomorfologii, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin; ³¹Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ³²Klinika Chirurgii Endokrynologicznej, Ogólnej i Naczyniowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; ³³Wydział Lekarski, Wyższa Szkoła Techniczna w Katowicach; ³⁴Pracowania Diagnostyki Ultrasonograficznej, Zakład Radiologii Pediatrycznej, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ³⁵Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; ³⁶Zakład Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach; ³⁷Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa; ³⁸Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ³⁹Klinika Onkologii i Chorób Piersi CMKP, Warszawa; ⁴⁰Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin; ⁴¹Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów Pracowni Wdrażania i Walidacji Molekularnych Technik Diagnostycznych, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie; ⁴²I Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

 Prof. Barbara Jarząb MD PhD, Nuclear Medicine and Endocrine Oncology Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute, Gliwice Branch, Wybrzeże AK 15, 44-102 Gliwice, Poland, tel. +48 32 278 93 39; e-mail: barbara.jarzab@io.gliwice.pl

Abstract

Rekomendacje „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych 2022” przygotowano na bazie wcześniejszych rekomendacji polskich, ostatnio aktualizowanych w roku 2018. Uwzględniają one rekomendacje międzynarodowe — rekomendacje American Thyroid Association (ATA 2015) oraz rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ale są one adaptowane według protokołu ADAPTE do sytuacji polskiej. Moc rekomendacji i jakość dowodów naukowych oceniano według systemu GRADE, zgodnie z rekomendacjami ATA 2015 oraz NCCN.

Istota zmian dokonanych w polskich rekomendacjach polega na włączeniu do nich rekomendacji międzynarodowych oraz rezultatów tych badań naukowych, które już sprawdziły się prospektywnie. Rozszerzenia te pozwalają na deescalację postępowania leczniczego w raku tarczycy niskiego ryzyka, czyli dopuszczenia aktywnego nadzoru w mikroraku brodawkowatym, do wyboru z zastosowaniem technik małoinwazyjnych po uzgodnieniu takiego postępowania z chorym. Dalsze rozszerzenia dopuszczają zastosowanie wycięcia płyta tarczycy z cieśnią gruczołu (hemithyreoidektomii) w raku niskiego ryzyka o średnicy do 2 cm, modyfikację wskazań do leczenia pooperacyjnego jodem promieniotwórczym (^{131}I) pod kątem personalizacji leczenia oraz uściślenie kryteriów stosowanych w czasie pooperacyjnego leczenia L-tyroksyną.

Jednocześnie uściślono kryteria przedoperacyjnej diagnostyki różnicowej wola guzkowego w aspekcie badań ultrasonograficznych oraz biopsji aspiracyjnej cienkoiglowej (BACC), a także zaktualizowano zasady opracowania histopatologicznego materiału pooperacyjnego tarczycy. Przedstawiono także nowe, zaktualizowane zasady monitorowania chorych po zakończonym leczeniu.

Zaktualizowane rekomendacje koncentrują się na zapewnieniu jak najlepszej jakości życia po leczeniu raka tarczycy, z zachowaniem dobrej skuteczności tego leczenia.

Słowa kluczowe: rak tarczycy; wole guzkowe; biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; mikrorak brodawkowaty tarczycy; aktywny nadzór; aktywna obserwacja; wskazania do hemithyreoidektomii; leczenie radiojodem; L-tyroksyna

Table of contents

Materiał i metody	242
Część I Diagnostyka raka tarczycy.....	246
Część II Zasady ogólne przyjęte przy leczeniu i monitorowaniu raka tarczycy	261
Część III Postępowanie w mikroraku brodawkowatym tarczycy.....	263
Część IV Leczenie operacyjne raka tarczycy.....	265
Część V Badanie patomorfologiczne materiału pooperacyjnego tarczycy	272
Część VI Pooperacyjna ocena ryzyka nawrotu	277
Część VII Leczenie pooperacyjne zróżnicowanych raków tarczycy izotopem jodu promieniotwórczego (^{131}I).....	277
Część VIII Leczenie L-tyroksyną w raku tarczycy	281
Część IX Dynamiczna ocena ryzyka.....	282
Część X Monitorowanie raka tarczycy i guzów o nieustalonym potencjale złośliwości.....	285
Część XI Nawrót raka tarczycy/choroba przetrwała.....	286
Część XII Radioterapia i chemioterapia w raku tarczycy	287
Część XIII Leczenie ukierunkowane na cele molekularne w raku tarczycy	288
Część XIV Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy	291
Część XV Postępowanie w raku anaplastycznym i chłoniaku tarczycy.....	297
Część XVI Jakość życia w raku tarczycy	299

Materiał i metody stosowane w procesie przygotowania rekomendacji polskich towarzystw naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych 2022”

1. Utworzenie zespołu autorskiego

Wobec ukazania się w 2016 roku Rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA, *American Thyroid Association*), poświęconych dorosłym pacjentom z guzkami tarczycy i rakiem zróżnicowanym tarczycy, zaistniała potrzeba porównania z nimi dotyczących polskich rekomendacji i ich harmonizacji w razie stwierdzonych niezgodności.

W związku z tym przewodnicząca Komitetu Naukowego Konferencji „Rak Tarczycy 2022” wystosowała zaproszenie do Prezesów i Zarządów Towarzystw Naukowych zajmujących się rakiem tarczycy o wydelegowanie trzech przedstawicieli danego towarzystwa do Komitetu Naukowego, który będzie przygotowywał nowe, aktualne Rekomendacje. Prezesi następujących towarzystw: Polskiego Towarzystwa Endokrynowicznego, Towarzystwa Chirurgów Polskich, Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Polskiego Towarzystwa Patologów, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka wytypowali delegatów i 19 maja 2021 roku ukonstytuował się Komitet Naukowy, który podjął się zadania przygotowania polskich Rekomendacji. Jednocześnie zdecydowano, że praca ta będzie się odbywać wspólnie z Zespołem Ekspertów Narodowej Strategii Onkologicznej, któremu przewodniczył prof. Marek Dedecjus, tym bardziej, że większość członków tego zespołu stanowili PT członkowie Komitetu Naukowego Konferencji „Rak Tarczycy 2022”. Zdecydowano także, że po aktualizacji Rekomendacji dla dorosłych, zostanie podjęta aktualizacja rekomendacji dla dzieci i młodzieży, a ich autorzy zostaną wyłonieni z obecnej grupy.

2. Do jakich odbiorców adresowane są rekomendacje?

Rekomendacje adresowane są do lekarzy wszystkich specjalności, którzy zajmują się różnicowaniem wola

łagodnego i złośliwego u chorych dorosłych oraz diagnostyką i leczeniem raka tarczycy, a także do pozostałych lekarzy, którzy chcą się dowiedzieć, jakie są najnowsze zalecenia w tym zakresie, czyli do endokrynologów, chirurgów, w tym chirurgów endokrynologicznych oraz chirurgów onkologicznych, specjalistów medycyny nuklearnej oraz internistów, lekarzy pierwszego kontaktu, lekarzy medycyny rodzinnej i pielęgniarek współpracujących z lekarzami w tym zakresie. Rekomendacje mogą również służyć zainteresowanym pacjentom i ich rodzinom, a także stanowić podstawę dla ustalania zasad finansowania świadczeń lekarskich w tym zakresie.

3. Na jakich dowodach naukowych oparto polskie rekomendacje?

Wobec starannej analizy dowodów naukowych przeprowadzonej przez PT Autorów rekomendacji ATA, przygotowanych w 2015 roku, a także wobec analizy dowodów naukowych przeprowadzonej przez *National Comprehensive Cancer Center Network* (NCCN) — narodową sieć ośrodków zajmujących się kompleksowym leczeniem raka w Stanach Zjednoczonych — aktualizowanej na 2021 rok, autorzy polskich rekomendacji uznali, że należy aktualizować polskie rekomendacje do diagnostyki i leczenia chorych dorosłych, przeanalizować przedstawione dowody i ustosunkować się do nich z uwzględnieniem specyficznych polskich warunków — zarówno epidemiologicznych, jak i prawnych. Uznaliśmy, że należy także uwzględnić rekomendacje wydane przez inne towarzystwa naukowe, w tym przez *European Thyroid Association* (ETA), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *Society of Radiologists*, *American Society of Hematology* oraz *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE). Jednocześnie, w sytuacjach tego wymagających, przeanalizowaliśmy istniejące nowe piśmiennictwo opublikowane w latach 2015–2021, opierając się na bazie Pubmed i uwzględniając piśmiennictwo w języku angielskim. Członków Zespołu poproszono o przesłanie publikacji polskich, odnoszących się do diagnostyki i leczenia raka tarczycy, które także uwzględniliśmy w przygotowaniu rekomendacji.

4. Przyjęty sposób aktualizacji polskich rekomendacji

Ustalono, że przy przygotowaniu rekomendacji opartych na dowodach naukowych będziemy postępować według protokołu AGREE II, a materiałem, na którym będziemy bazować, będą dotychczas obowiązujące polskie rekomendacje z 2018 roku. Powołano też Grupę Inicjatywną, która przedstawiła liczne niezgodności między polskimi rekomendacjami a rekomendacjami ATA 2015, a także rekomendacjami NCCN. Zdecydowano, że przy adaptacji do polskich warunków zostanie wykorzystany protokół ADAPTE. Uważaliśmy, że przekazując przyjęte powszechnie ustalenia międzynarodowych gremiów w kwestii klasyfikacji, w niektórych przypadkach ograniczymy się oceny mocy rekomendacji (*SoR, strength of recommendation*), a nie będziemy oceniać jakości dowodów (*QoE, quality of evidence*). Podobnie postąpiliśmy w kwestii zalecanego nazewnictwa w języku polskim, a także zalecanego przez nas sposobu postępowania.

Ustalono, że wybrani eksperci opracują i przedstawią całemu Zespołowi argumenty naukowe dotyczące zmiany polskich rekomendacji w kierunku propozowanym przez ATA i NCCN, a obrady będą odbywać w trybie telekonferencji. Do 1 grudnia 2021 roku odbyto 12 takich spotkań. Po omówieniu danego tematu i przedstawieniu przez Eksperta propozycji nowej rekomendacji każdorazowo wśród członków Zespołu przeprowadzano ankietę, w której mogli się oni wypowiedzieć, czy akceptują nowe zalecenia. Po uzyskaniu akceptacji najważniejszych rekomendacji przez większość członków zespołu utworzono podzespoły tematyczne, które równolegle przystąpiły do pracy nad sformułowaniem danej części manuskryptu i nad oceną mocy i jakości dowodów naukowych, na których opiera się dana rekomendacja.

Od wszystkich autorów otrzymano zgodę na treść rekomendacji i akceptację przygotowanego manuskryptu.

5. Ocena mocy rekomendacji i jakości dowodów

Przy wyborze sposobu oceny mocy rekomendacji i jakości dowodów naukowych analizowano przydatność sposobu zastosowanego i proponowanego przez NCCN oraz sposobu stosowanego przez ATA. Przyjęto, zgodnie z zaleceniem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), sposób rekomendowany przez NCCN (tab. 1–2). Ponieważ jednak rekomendacje

Tabela 1. Siła zaleceń zgodnie z National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [57] zmodyfikowana według wytycznych Narodowej Strategii Onkologicznej [382]

	Zalecenia oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
1	Zalecenia oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2A	Zalecenia oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2B	Zalecenia oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego
3	Zalecenia oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

Tabela 2. Jakość dowodów zgodnie z National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i European Society of Medical Oncology (ESMO) [373], przedstawiona na podstawie wytycznych Narodowej Strategii Onkologicznej [382]

	Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT, randomized control trial) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogenności
I	Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogennością
II	Prospektywne badania kohortowe
III	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
IV	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

w sprawie diagnostyki i leczenia raka tarczycy dotyczą głównie procedur diagnostycznych — w tym stosowanych klasyfikacji ich wyników, a także interwencji leczniczych (obejmujących również interwencje diagnostyczne), na które składają się procedury chirurgiczne, cytologiczne, a także nuklearno-medyczne — Zespół zdecydował się na dodatkowy wybór oceny mocy rekomendacji i jakości dowodów według ATA, który stosowano w poprzednich polskich rekomendacjach. Szczegółowy opis kryteriów stosowanych przez ATA podano w tabelach 3–6. Zespół Autorów polskich rekomendacji podjął też decyzję, aby w odniesieniu do badań diagnostycznych i ich klasyfikacji proponowanej przez uznane gremia międzynarodowe ograniczyć się tylko do podania siły rekomendacji, ponieważ nie wymaga ona naszej oceny jakości dowodów naukowych.

Tabela 3. Interpretacja rekomendacji dotyczących interwencji terapeutycznych oparta na sile dowodów opracowana na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) (zmodyfikowana) [1]

Ocena siły rekomendacji	Bilans korzyści do ryzyka	Implikacje
1 Mocna SoR 1	Korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko	CHORZY — interwencja terapeutyczna zalecana mocną rekomendacją przynosi jednoznaczny korzyść dla większości chorych LEKARZE — interwencja terapeutyczna powinna być zastosowana u większości chorych
2 Słaba SoR 2	Korzyści równoważą ryzyko	CHORZY — interwencja terapeutyczna zalecana słabą rekomendacją może okazać się skuteczna u wielu chorych, ale decyzja może zależeć od indywidualnych okoliczności LEKARZE — interwencja terapeutyczna może być skuteczna u wielu chorych, ale decyzja powinna być podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem preferencji chorego i wskazań
3 Bez rekomendacji SoR 3	Nie można określić bilansu korzyści do ryzyka	Nie można podjąć decyzji opartej na dowodach

SoR (strength of recommendation) — moc rekomendacji

Tabela 4. Interpretacja rekomendacji dotyczących interwencji leczniczych oparta na sile i jakości dowodów według rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) (zmodyfikowana) [1]

Sila rekomendacji/jakość dowodów	Opis jakości dowodów	Implikacje
1 Mocna — SoR 1		
+++ Wysoka jakość dowodów	RCT bez istotnych ograniczeń lub bardzo silny dowód z badań obserwacyjnych	Może być zastosowana u większości chorych i w większości okoliczności
++ Umiarkowana	RCT z istotnymi ograniczeniami lub dość silny dowód z badań obserwacyjnych	Może być zastosowana u większości chorych i w większości okoliczności
+ Niska	Badania obserwacyjne, opisy przypadków	Rekomendacja może się zmienić, jeśli pojawią się nowe dowody naukowe wysokiej jakości
2 Słaba — SoR 2		
+++ Wysoka jakość dowodów	RCT bez istotnych ograniczeń lub bardzo silny dowód z badań obserwacyjnych	Optymalne postępowanie może różnić się w zależności od okoliczności lub chorego
++ Umiarkowana	RCT z istotnymi ograniczeniami lub dość silny dowód z badań obserwacyjnych	Optymalne postępowanie może różnić się w zależności od okoliczności lub chorego
+ Niska	Badania obserwacyjne, opisy przypadków	Inne, alternatywne postępowanie może także okazać się adekwatne
3 Bez rekomendacji — SoR 3		
Niewystarczająca	Dowody są sprzeczne lub słabej jakości, albo brak dowodów naukowych	Według uznania lekarza można przedyskutować takie postępowanie z chorym, ale nie można rekomendować ani za, ani przeciw

RCT (randomized controlled trial) — randomizowane kontrolowane badania kliniczne

Tabela 5. Interpretacja rekomendacji dotyczących interwencji diagnostycznych opracowana na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) (zmodyfikowana) [1]

Ocena siły rekomendacji	Znaczenie wyniku testu diagnostycznego względem poniesionego ryzyka i obciążenia chorego związanego z danym testem	Implikacje
1 Mocna SoR 1	Uzyskanie informacji za pomocą interwencji jest bardzo istotne dla dalszego postępowania leczniczego i wyraźnie przewyższa względem ryzyka i obciążenia dla chorego	CHORZY — test zaleczany mocną rekomendacją jest jednoznacznie przydatny dla rozpoznawania choroby i zaplanowania jej leczenia, zysk ten znacznie przewyższa ryzyko i obciążenie, jakie ponosi chory dla jego wykonania LEKARZE — lekarz powinien zaproponować większości chorych interwencję zalecaną mocną rekomendacją, ponieważ zysk wynikający z adekwatnej diagnozy choroby i adekwatnego planu leczenia znacznie przewyższa ryzyko i obciążenie, jakie ponosi chory dla jej wykonania

Tabela 5. Interpretacja rekomendacji dotyczących interwencji diagnostycznych opracowana na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) (zmodyfikowana) [1] — c.d.

Ocena siły rekomendacji	Znaczenie wyniku testu diagnostycznego względem poniesionego ryzyka i obciążenia chorego związanego z danym testem	Implikacje
2 Słaba SoR 2	Uzyskanie informacji za pomocą interwencji/testu jest zrównoważone z ryzykiem i obciążeniem dla pacjenta	CHORZY — test zaleczany słabą rekomendacją wymaga rozważenia, ponieważ może on stać się przydatny dla właściwego rozpoznania choroby i adekwatnego zaplanowania jej leczenia, a zysk ten równoważy ryzyko i obciążenie, jakie chory ponosi dla jego wykonania LEKARZE — lekarz może zaproponować choremu test zaleczany słabą rekomendacją, ponieważ zysk wynikający z adekwatnej diagnozy choroby i adekwatnego planu leczenia równoważy ryzyko i obciążenie, jakie ponosi chory dla jego wykonania
3 Bez rekomendacji SoR 3	Nie ma jasnych danych pozwalających na porównanie zysku diagnostycznego względem ryzyka i obciążenia dla chorego	Brak podstaw do podjęcia decyzji opartych na dowodach

SoR (strength of recommendation) — moc rekomendacji

Tabela 6. Interpretacja rekomendacji dotyczących interwencji/badań diagnostycznych oparta na sile i jakości opracowana na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) (zmodyfikowana) [1]

Sila rekomendacji/ jakość dowodów	Opis metodologicznej jakości dowodów wspierających	Interpretacja
1 Mocna — SoR 1		
+++ Wysoka jakość dowodów	Dowody oparte na jednych lub kilku dobrze zaplanowanych badaniach nierandomizowanych (obserwacyjnych — przekrojowych lub kohortowych) lub też na przeglądach systematycznych/metaanalizach takich badań obserwacyjnych (które nie wykazują ograniczeń według kryteriów EBM)	Test lub interwencja może być zastosowana u większości chorych i w większości okoliczności
+ + Umiarkowana	Dowody oparte na badaniach nierandomizowanych (obserwacyjnych — przekrojowych lub kohortowych) lub też na przeglądach systematycznych/metaanalizach takich badań obserwacyjnych (z uwzględnieniem ich pewnych ograniczeń według kryteriów EBM)	Test lub interwencja może być zastosowana u większości chorych i w większości okoliczności
+ Niska	Dowody oparte na badaniach nierandomizowanych (obserwacyjnych — przekrojowych lub kohortowych) lub też na przeglądach systematycznych/metaanalizach takich badań obserwacyjnych (z jednym lub kilkoma ważnymi ograniczeniami według kryteriów EBM)	Test lub interwencja może być zastosowana u większości chorych i w większości okoliczności, ale rekomendacja może się zmienić, jeśli pojawią się nowe dowody naukowe wysokiej jakości
2 Słaba — SoR 2		
+++ Wysoka jakość dowodów	Dowody oparte na jednych lub kilku dobrze zaplanowanych badaniach nierandomizowanych (obserwacyjnych — przekrojowych lub kohortowych) lub też na przeglądach systematycznych/metaanalizach takich badań obserwacyjnych (które nie wykazują ograniczeń według kryteriów EBM)	Zastosowanie testu lub interwencji jest zależne w silnym stopniu od okoliczności związanych z danym pacjentem lub od ich wartości społecznej
+ + Umiarkowana	Dowody oparte na badaniach nierandomizowanych (obserwacyjnych — przekrojowych lub kohortowych) lub też na przeglądach systematycznych/metaanalizach takich badań obserwacyjnych (z jednym lub kilkoma ważnymi ograniczeniami według kryteriów EBM)	Zastosowanie testu lub interwencji jest zależne w silnym stopniu od okoliczności związanych z danym pacjentem lub od ich wartości społecznej
+ Niska	Dowody oparte na badaniach nierandomizowanych (obserwacyjnych — przekrojowych lub kohortowych) lub też na przeglądach systematycznych/metaanalizach takich badań obserwacyjnych (z jednym lub kilkoma ważnymi ograniczeniami według kryteriów EBM)	Inne, alternatywne postępowanie może być równie uzasadnione
3 Bez rekomendacji — SoR 3	Dowody są sprzeczne lub słabej jakości, albo brak dowodów naukowych pozwalających na ich uogólnienie	Nie można testu lub interwencji rekomendować, ani za, ani przeciw

SoR (strength of recommendation) — moc rekomendacji; EBM (evidence-based medicine) — medycyna oparta na dowodach

Część I

Diagnostyka raka tarczycy

1. Badanie ultrasonograficzne (USG) jest podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce raka i innych chorób tarczycy. Wskazania do USG tarczycy obejmują [1–4]:
 - 1.1. Wole guzkowe lub wyczuwalny palpacyjnie guzek w rejonie tarczycy.
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6
 - 1.2. Powiększenie tarczycy bez wyczuwalnego guzka.
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6
 - 1.3. Zmiana ogniskowa tarczycy wykryta w USG wykonanym z innych wskazań lub w innym badaniu obrazowym.
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6
 - 1.4. Podejrzenie innej choroby tarczycy.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
 - 1.5. Nosicielstwo mutacji RET i/lub stężenie kalcitoniny powyżej normy [5].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL MTC
 - 1.6. Ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie [6–8].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
 - 1.7. Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, które nie wiąże się z infekcją.
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R6
2. Inne przydatne badania diagnostyczne w wolu guzkowym stanowią:
 - 2.1. W każdym przypadku wola guzkowego stężenie hormonu tyreotropowego (TSH). W razie nieprawidłowego wyniku TSH ocena stężenia wolnej tyroksyny (fT4) lub fT4 i wolnej trijodotyroniny (fT3) w surowicy.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 - 2.2. Przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie (anti-TPO) i/lub inne przeciwciała przeciwtyrczycowe według doświadczenia ośrodka.
SoR 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
 - 2.3. Oznaczenie kalcitoniny nie jest rekommendowane w każdym przypadku wola guzkowego [5].
SoR 2A QoE: III
SoR: 2 QoE: +

Natomiast oznaczenie kalcitoniny w surowicy przydatne jest:

- 2.3.1. Przy klinicznym podejrzeniu raka rdzeniastego i u nosicieli mutacji RET [5].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL MTC
- 2.3.2. Do wykluczenia raka rdzeniastego tarczycy przed planowaną operacją tarczycy [5].
SoR 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: + ATA GL MTC
- 2.4. Scyntygrafia tarczycy z wykorzystaniem izotopu technetu 99mTc (^{99m}Tc) jest przydatna, jeżeli stężenie TSH jest blisko dolnej granicy lub poniżej normy u chorego z wolem guzkowym [9].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: ++
- 2.5. Elastografia nie jest wymagana przy rutynowej ultrasonograficznej ocenie zmian ogniskowych w tarczycy. Jeśli elastografia jest dostępna, może być przydatna w kwalifikacji do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) i monitorowaniu po BACC (tab. 7–9) [1–3, 10].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 2.6. Badania rezonansu magnetycznego (MRI), tomografii komputerowej (TK) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem ¹⁸fluorodeoxyglukozy (¹⁸FDG) nie są zalecane w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych tarczycy [1].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++ ATA GL R18
3. Ryzyko złośliwości zmiany ogniskowej w tarczycy ocenia się na podstawie cech klinicznych i ultrasonograficznych.
 - 3.1. Cechy kliniczne zwiększonego ryzyka złośliwości są następujące:
 - 3.1.1. Obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych [9, 11].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
 - 3.1.2. Ekspozycja okolicy głowy i szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie [6–8].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
 - 3.1.3. Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy w wywiadzie [5].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
 - 3.1.4. Powiększenie się zmiany ogniskowej nie jest jednoznaczne z jej złośliwym charakterem, jednak jej szybki wzrost (w czasie kilku tygodni) stanowi poważne podejrzenie raka anaplastycznego tarczycy i wymaga pilnej konsultacji endokrynologiczno-onkologicznej [12].

Tabela 7. Cechy obrazu B-mode, opcji naczyniowych (kolorowego i power Dopplera) i sonoelastografii USG zmiany ogniskowej tarczycy [9, 10, 374–376]

Cecha	Charakterystyka i definicja	
Budowa	Płynowa	Zmiana ogniskowa: • dobrze odgraniczona • z obecnością wzmocnienia akustycznego (w przypadku małych zmian < 3 mm może być ono niewidoczne) • bez widocznego unaczynienia w opcji CD/PD
	Gąbczasta	Zmiana ogniskowa składająca się z licznych drobnych przestrzeni płynowych, zajmujących co najmniej 50% objętości zmiany oddzielonych cienkimi przegrodami, bez widocznych naczyń i mikrozwapnień
	Lito-płynowa	Zmiana ogniskowa, w której występują komponent płynowy oraz lity: • lito-płynowa — gdy przewaga litego komponentu • płynowo-lita — gdy przewaga płynowego komponentu
Echogeniczność (w odniesieniu do prawidłowego miąższu* tarczycy i/lub ślinianki podżuchwowej w przypadku hipoechogenicznego miąższu tarczycy)	Lita	Zmiana ogniskowa całkowicie lita lub zmiana lita z obecnymi pojedynczymi drobnymi przestrzeniami płynowymi
	Bezechowa	Brak ech wewnętrznych w zmianie (wypełniona płynem)
	Normo-/izoechogeniczna	Echogeniczność porównywalna z echogenicznością otaczającego miąższu*
	Hiperechogeniczna	Echogeniczność wyższa w porównaniu z otaczającym miąższem*
	Hipoechoigeniczna	Echogeniczność niższa w porównaniu z otaczającym miąższem*, ale nie w stosunku do mięśni podgnykowych lub mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego
	Głęboko hipoechogeniczna	Echogeniczność równa lub niższa w porównaniu do mięśni podgnykowych lub mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego
Brzegi/granice	Mieszana echogeniczność (podaje się dominującą echogeniczność)	Echogeniczność będąca kombinacją 2–5; należy podać dominującą komponentę (np. zmiana w przewadze hipoechogeniczna lub niejednorodna normo-/izoechogeniczna)
	Dobrze odgraniczone/równe	Widoczne jest równe, wyraźne przejście/granica/brzeg pomiędzy zmianą ogniskową a otaczającym miąższem na całej jej powierzchni
	Niezdefiniowane/zatarte	W przypadkach braku możliwości określenia przejścia/brzegu/granicy pomiędzy zmianą a otaczającym miąższem
„Halo”	Nierówne	Brak równego przejścia/granicy/brzegu pomiędzy zmianą ogniskową a otaczającym miąższem
	Kątowe	Widoczne są ostre uwypuklenia brzegu/granicy zmiany tworzące ostre kąty
	Mikrolubularne (mikroplacikowe)	Brzeg/granica zmiany jest utworzona przez powtarzające się drobne uwypuklenia/lobulacje
	Spikularne (kolczyste)	Brzeg/granica zmiany jest utworzona przez radialne wypustki
Kształt	Cienkie	Cienka („hair-like”) hipoechogeniczna otoczka/obwódka wokół zmiany ogniskowej; często w jej rzucie obrazują się naczynia w obrazowaniu CD/PD
	Grube	Szerokie hipoechogeniczne „halo” (może być niekompletne), często nie identyfikuje się z naczyniami w obrazowaniu CD/PD
Orientacja zmiany (względem powierzchni skóry)	Owalny	Wymiar przednio-tylny jest mniejszy niż poprzeczny na przekroju poprzecznym i podłużnym
	Okrągły	Trzy wymiary w układzie przestrzennym (dwóch prostopadłych płaszczyznach) są porównywalne
	Nieregularny	Nie ovalny, nie okrągły
	Równoległa	Wymiar przednio-tylny jest mniejszy niż poprzeczny na przekroju poprzecznym i podłużnym (szerszy niż wyższy)
	Nierównoległa	Wymiar przednio-tylny jest większy niż poprzeczny na przekroju poprzecznym i/lub podłużnym (wyższy niż szerszy)



Tabela 7. Cechy obrazu B-mode, opcji naczyniowych (kolorowego i power Dopplera) i sonoelastografii USG zmiany ogniskowej tarczycy [9, 10, 374–376] — c.d.

Cecha	Charakterystyka i definicja	
Zwapnienia	Makrozwapnienia ($> 1 \text{ mm}$)	Punktowe jasne echo o wymiarze $> 1 \text{ mm}$, gdy są małe mogą, ale nie muszą, powodować cienia akustycznego
	Mikrozwapnienia ($< 1 \text{ mm}$)	Punktowe jasne echo o wymiarze $< 1 \text{ mm}$, jeśli nie tworzą skupisk, najczęściej nie powodują cienia akustycznego
	Zwapnienie obrączkowe	Zwapnienie kształtem zbliżone jest do okrągłego (należy ocenić ciągłość zwapnienia; często daje cień akustyczny)
Zagęszczony koloid	Artefakt ogona komety	Punktowe jasne echo z obecnym długim artefaktem ogona komety ($> 1 \text{ mm}$) widoczne w komponencie płynowym
Ekspansja pozatarczycowa	Modelowanie kształtu gruczołu i torebki	Uwypuklenie zarysu torebki gruczołu, może zmieniać kształt płyta (należy porównać ze stroną przeciwną)
	Naciek pozatarczycowy	Lity element tkankowy przekraczający torebkę gruczołu
	Brak	Brak widocznych naczyń w zmianie przy odpowiednim ustawieniu opcji CD (prędkość maksymalna na skali do ok. 2–5 cm/s; wzmacnienie na granicy szumu)
Unaczynienie	Obwodowe	Naczynia lokalizują się na obwodzie zmiany przy odpowiednim ustawieniu opcji CD (prędkość maksymalna na skali do ok. 2–5 cm/s; wzmacnienie na granicy szumu)
	Mieszane	Naczynia widoczne na obwodzie i w części centralnej zmiany przy odpowiednim ustawieniu opcji CD (prędkość maksymalna na skali do ok. 2–5 cm/s; wzmacnienie na granicy szumu) (Można dodać z przewagą unaczynienia obwodowego lub centralnego)
	Centralne	Naczynia lokalizują się wewnętrz zmiany przy odpowiednim ustawieniu opcji CD (prędkość maksymalna na skali do ok. 2–5 cm/s; wzmacnienie na granicy szumu)
Odkształcalność/sztynwość	Ulegające odkształceniu	Asteria 1 (SE), SR $< 1,5 \text{ (SE)}$ E mean $< 28 \text{ kPa (SWE)}$
	Częściowo ulegające odkształceniu	Asteria 2,3 (SE), SR 1,5–4,9 (SE) E mean 29–31 kPa (SWE)
	Catkowicie nieulegające odkształceniu	Asteria 4 (SE), SR $> 5 \text{ (SE)}$ E mean $> 32 \text{ kPa (SWE)}$

SE (strain elastography) — sonoelastografia odkształceń względnych; SWE (shear wave elastography) — sonoelastografia fali poprzecznej; E — moduł Younge'a; SR (strain ratio) — stosunek odkształcenia zmiany do otaczającego miąższa zdrowego gruczołu. CD (color Doppler) — doppler kodowany kolorem; PD — power Doppler

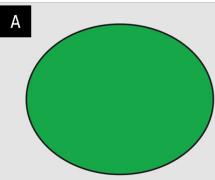
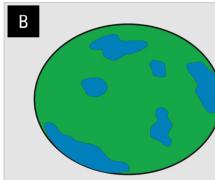
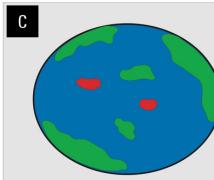
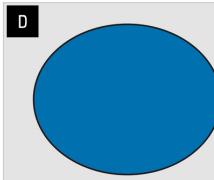
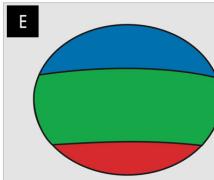
I. Sonoelastografia odkształceń względnych (SE) — statyczna:

- a) w ocenie półjakościowej zaleca się stosowanie skali Asteria (tab. 8);
- b) w ocenie półilościowej stosuje się wskaźnik SR, w przypadku braku zdrowego miąższa w otoczeniu zmiany, można ROI (region of interest) umieścić w otaczających mięśniach na szyi.

II Sonoelastografia fali poprzecznej (SWE) — dynamiczna:

Ocena ilościowa, podawana jest wartość średnia modułu Younge'a (E mean), który w sposób liczbowy określa odkształcalność

Tabela 8. Skala Asteria [377]

Stopień (ryc.)	Charakterystyka
1 (A)	Cała zmiana ulega odkształceniu
2 (B)	Zachowana jest odkształcalność w większej części zmiany
3 (C)	Brak jest odkształcalności w większej części zmiany
4 (D)	Brak jest odkształcalności w całej zmianie
A	
B	
C	
D	
E	

Kolory zielony, czerwony opisują elementy ulegające odkształceniu (tzw. „miękkie”). Kolor niebieski opisuje elementy nieulegające odkształceniu (tzw. „twarde”). Stopień 2* — tzw. BGR (blue-green-red) — wzorzec typowy dla zmian płynowych (E)

Tabela 9. Ograniczenia do stosowania sonoelastografii [10]

Ograniczenia do stosowania sonoelastografii w guzkach tarczycy	
Lokalizacja przytchawicza	
Wielkość > 3 cm	
Głębokość położenia zmiany > 4 cm	
Obecność makrozwapień	
SoR 2A QoE: III	
SoR: 1 QoE: +++	
3.1.5. Obecność guzka twardego, nieruchomego, zrośniętego z otoczeniem.	
SoR 2A QoE: V	
SoR: 1 QoE: ++	
3.1.6. Średnica guzka > 4 cm.	
SoR 2A QoE: V	
SoR: 1 QoE: ++	
3.1.7. Pojawienie się guzka tarczycy przed 14. rż.	
SoR 2A QoE: V	
SoR: 1 QoE: ++	
3.1.8. Pojawienie się guzka tarczycy po 70. rż.	
SoR 2A QoE: V	
SoR: 1 QoE: ++	
3.1.9. Porażenie nerwów krtaniowych wstecznych, szczególnie jednostronne.	
SoR 2A QoE: V	
SoR: 1 QoE: ++	
3.2. Ultrasonograficzne cechy ryzyka — każda zmiana ogniskowa stwierdzona podczas badania USG powinna zostać poddana stratyfikacji ryzyka złośliwości na podstawie USG [2, 3].	
SoR 2A QoE: III	
SoR: 1 QoE: +++	

Autorzy rekomendacji zalecają stosowanie w tym celu zmodyfikowanej skali EU-TIRADS — EU-TIRADS-PL (tab. 7, 10–12) [13].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

4. BACC tarczycy:

4.1. Zmiany ogniskowe tarczycy są kwalifikowane do BACC na podstawie skali EU-TIRADS-PL [14].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

4.2. Ryzyko raka tarczycy jest zbliżone u osób z mnogimi ogniskami w tarczycy i u chorych z pojedynczą zmianą ogniskową [15, 16].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.3. Zmiana ogniskowa wymaga BACC niezależnie od średnicy, jeśli stwierdzono przerzuty raka tarczycy do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe, podwyższone stężenie kalcytoniny lub nosicielstwo mutacji *RET* predysponującej do raka rdzeniastego tarczycy [5, 17].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

Tabela 10. Cechy modyfikujące ryzyko w kategorii 3 i 4 według EU-TIRADS [9]

Zwiększające ryzyko	Zmniejszające ryzyko
Obecność makrozwapień	Komponenta płynowa
Nieuporządkowany rysunek naczyniowy	Obecność jasnych ech z obecnością artefaktu ogona komety
Centralny wzorzec unaczynienia	Obwodowe unaczynienie
Odcinkowe/nierregularne grube halo	Cienkie halo
Zmniejszona odkształcalność	Prawidłowa odkształcalność

Tabela 11. Elementy prawidłowego opisu badania USG gruczołu tarczowego [9]

Element badania	Charakterystyka	Uwagi
Informacje ogólne		
Położenie gruczołu	Typowe, ektopowe	
Budowa gruczołu	Prawidłowa dwupłatowa, hipoplazja/aplazja któregoś z płatów, obecność/brak cieśni	
Ocena szyi w linii pośrodkowej — wzdułż przebiegu przewodu tarczowo-szyjnego celem stwierdzenia/wykluczenia wariantów anatomicznych/rozwojowych	Np. płat piramidowy, torbiel przednia szyi, ektopowy miąższ tarczycy w nasadzie języka	Należy podać jego 3 wymiary: szerokość [mm] × grubość [mm] × długość [mm]
Wymiary	Należy podać 3 wymiary dla każdego z płatów: szerokość [mm] × grubość [mm] × długość [mm] i ewentualnie objętość dla każdego z płatów i całego gruczołu	
Ocena tchawicy	Należy ocenić położenie tchawicy w przekroju poprzecznym: ocena przemieszczenia na stronę lewą/prawą	Potencjalne zmiany uciskowe wynikające z powiększenia gruczołu

Tabela 11. Elementy prawidłowego opisu badania USG gruczołu tarczowego [9] — c.d.

Element badania	Charakterystyka	Uwagi
Ocena miąższa tarczycy		
Echogeniczność	Normoechogeniczna (prawidłowa)/hipoechoeniczna	Normoechogeniczna — wyższa od mięśni szyi (mm. podgrynkowe, m. mostkowo-obojczykowo-sutkowy), zbliżona do echogeniczności prawidłowej ślinianki podżuchwowej
Echostruktura	Jednorodna/(homogenna)/niejednorodna	Hipoechoeniczna — równa lub niższa w porównaniu z mięśniami szyi (j.w.)
Unaczynienie	Prawidłowe (widoczne są dobrze duże naczynia — tarczowe górne i dolne — oraz pojedyncze drobne ich odgałęzienia w części centralnej i podtorebkowo) Skąpe (słabo zaznaczone naczynia przy biegunach płatów, najczęściej bez widocznych naczyń w części centralnej) Wzmożone (widoczne liczne szerokie naczynia — szczególnie w części centralnej płatów oraz przy biegunach)	W przypadku występowania zmian ogniskowych definicja określa strukturę poza zmianami Należy ustawić CD przy niskich wartościach prędkości maksymalnej ok. 2–5 cm/s oraz wzmacnienie na granicy szumu; w przypadku klasycznej opcji PD ustawienia dotyczą wzmacniania na granicy szumu
Ocena zmian ogniskowych		
Lokalizacja przestrzenna (w odniesieniu do osi długiej i krótkiej płata)	W osi długiej płata, dzieląc go na trzy części: <ul style="list-style-type: none">• biegun górny• część środkową• biegun dolny W osi krótkiej w odniesieniu do torebki gruczołu lub struktur anatomicznych: <ul style="list-style-type: none">• część przednia• boczna (lub bocznie/przy naczyniach szyjnych)• tylny zarys torebki• przyśrodkowo (lub przytchawiczo)• centralnie (w przypadku braku tendencji położenia do którejkolwiek z powyższych)• na granicy cieśni i płata W przypadku dużych zmian dopuszczalne są określenia, np. „zmiana całkowicie wypełnia dolny biegun płata lewego/prawego”	W przypadku licznych zmian ogniskowych należy przeprowadzić stratyfikację ryzyka zgodnie z klasyfikacją EU-TIRADS-PL: <ul style="list-style-type: none">• TR5 — zmiany Wysokiego Ryzyka (WR)• TR4 — zmiany Pośredniego Ryzyka (PR)• TR3 — zmiany Niskiego Ryzyka (NR)• TR2 — zmiany niepodejrzane W przypadku zmian WR: <ul style="list-style-type: none">• należy opisać wszystkie stwierdzone zmiany, w tym lokalizację, opis morfologiczny oraz 3 wymiary każdej zmiany W przypadku zmian PR i NR: <ul style="list-style-type: none">• często mogą być mnogie (opisać jako grupy zmian — „wspólny mianownik”)• lokalizacja największych z nich w każdym z płatów• opis morfologiczny obrazu USG każdej zmiany z osobna• podać 3 wymiary dla wskazanych największych zmian W przypadku zmian PR i NR: <ul style="list-style-type: none">• często mogą być mnogie (opisać jako grupy zmian — „wspólny mianownik”)• lokalizacja największych z nich w każdym z płatów• opis morfologiczny obrazu USG każdej zmiany z osobna• podać 3 wymiary dla wskazanych największych zmian W przypadku zmian niepodejrzanych: <ul style="list-style-type: none">• wskazać lokalizację największych z nich w płatach• dopuszczalne jest podanie maksymalnego wymiaru dla wskazanych zmian
Morfologia zmian w B-mode	Budowa Echogeniczność Brzegi/granice Wszystkie inne dodatkowe cechy obrazu B-mode stwierdzone podczas badania (tab. 7) 3 wymiary (z wyłączeniem zmian płynowych/gąbczastych)	
Kolorowy lub power Doppler	Unaczynienie zgodnie z tabelą 7	
Sonoelastografia (jeśli jest dostępna)	Sztwność zmiany w odniesieniu do otaczającego miąższa (w przypadku jego braku do mm. podgrynkowych lub m. mostkowo-obojczykowo-sutkowego) — dotyczy sonoelastografii statycznej, w dynamicznej — ocena ilościowa	

4.4. BACC mnogich zmian tarczycy [18, 19]:

4.4.1. Jeżeli ogniska są mnogie, każde osobno podlega ultrasonograficznej ocenie ryzyka zgodnie ze skalą EU-TIRADS-PL [9, 20].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.4.2. Optymalne postępowanie zakłada dokonywanie wyboru zmian do BACC w kolejności od najwyższej do najniższej ultrasonograficznego ryzyka złośliwości według EU-TIRADS-PL [9].

Tabela 12. Klasyfikacja EU-TIRADS-PL. Autorzy rekomendacji zalecają stosowanie numerycznej klasyfikacji EU-TIRADS-PL. Tylko w kategorii EU-TIRADS-PL 5 zalecane jest wymienienie wszystkich cech warunkujących przynależność do tej kategorii. Zmodyfikowano na podstawie wytycznych EU-TIRADS [9]

Kategoria EU-TIRADS-PL	Rodzaj zmian	Ryzyko złośliwości	Wskazania do wykonania biopsji i/lub dalszego monitorowania w USG
1	Bez zmian ogniskowych	Bliskie 0%	Kontrola USG w zależności od czynników ryzyka klinicznego
2	Zmiany ogniskowe bezechowe (pływowe) Zmiany o strukturze gąbczastej	Bliskie 0%	BACC niezalecana (wyjątek: biopsja terapeutyczna u chorych objawowych, np. opróżnienie torbieli); kontrola USG w zależności od czynników ryzyka klinicznego
3	Normo-/izoechogeniczne lub hiperechogeniczne Kształt ovalny lub okrągły Równe brzegi/granice Bez cech kategorii 5	2–4%	BACC \geq 20 mm
4	Hipoechoigeniczne Kształt ovalny lub okrągły Równe brzegi/granice Bez cech kategorii 5	6–17%	BACC \geq 15 mm
5	Obecność co najmniej jednej z cech poniżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none">• głęboka hipoechoigeniczność• kształt nieregularny• orientacja nierównoległa• nierówne brzegi/granice• mikrozwarczenia• ekspansja pozatarczycowa*	> 26%*	BACC \geq 5 mm*

*oznaczono modyfikacje w porównaniu do klasyfikacji EU-TIRADS. BACC — biopsja aspiracyjna cienkoiglowa celowana

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

4.4.3. Wskazane jest nakłucie zmiany ogniskowej z największym ryzykiem złośliwości według EU-TIRADS-PL i wszystkich ognisk wymagających BACC. Uzyskanie wyniku „zmiana łagodna” ze wszystkich tak wybieranych ognisk można traktować jako wykluczenie istotnego ryzyka złośliwości z zadowalającym prawdopodobieństwem [1, 9, 18–20].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.5. Jeżeli ogniska są mnogie i podobne ultrasonograficznie oraz nie wykazują ultrasonograficznych cech wysokiego ryzyka złośliwości (EU-TIRADS-PL 3 lub 4), dopuszczalne jest wykonanie biopsji tylko największej zmiany [9, 21].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: ++

4.6. Przy rozlanym charakterze zmian echostruktury wskazania do BACC mają charakter względny i BACC może się ograniczyć do punktowania jednego miejsca [9].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

4.7. Wskazania do BACC po wykryciu ogniska w innych badaniach obrazowych:

4.7.1. Ogniska wykryte w tarczycy w USG, TK lub MRI wykonanym z innych wskazań powinny być kwalifikowane do BACC zgodnie z regułami przedstawionymi w punktach 3 i 4 [9].

SoR 2B QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

4.7.2. Obszary wzmozonego wychwytu glukozy wykryte w PET-TK z użyciem ¹⁸F-FDG oraz ognisko/ogniska gorące w badaniu scyntygraficznym z zastosowaniem ^{99m}TcMIBI (np. SPECT serca) powinny być poddane ocenie USG, a w przypadku potwierdzenia zmiany ogniskowej — badaniu BACC [22]. Należy jednak przy tym uwzględnić kontekst kliniczny.

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

5. Od BACC zmiany ogniskowej tarczicy można odstąpić, gdy nie stwierdza się klinicznych czynników ryzyka oraz [9, 13]:

5.1. Zmiana jest bezechowa lub o strukturze gąbczastej (kategoria 2 EU-TIRADS-PL).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 5.2. Zmiana EU-TIRADS-PL 3 o średnicy < 20 mm.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 5.3. Zmiana EU-TIRADS-PL 4 o średnicy < 15 mm.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 5.4. Zmiana EU-TIRADS-PL 5 o średnicy < 5 mm
SoR 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
- 5.5. Zmiana ogniskowa wykazuje w scyntygrafii tarczycy czynność autonomiczną (tzw. guzek gorący).
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
6. Klasyfikację cytologiczną punktowanych zmian ogniskowych należy prowadzić według zaleceń National Cancer Institute (NCI) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC), które w niniejszych rekomendacjach nazywano „klasyfikacją Bethesda” (tab. 13) [1, 23].
SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R9
7. Przeprowadzenie i technika BACC [1]:
7.1. BACC zawsze wymaga monitorowania ultrasonograficznego.
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: ++ ATA GL R8, R10

Tabela 13. Proponowana terminologia rozpoznania w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) oparta na 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [23, 83, 378, 379]

Kategoria według Bethesda	Rekomendowana terminologia według Bethesda	Ryzyko raka, uwzględniając NIFTP w rozpoznaniach pooperacyjnych	Ryzyko raka u polskich chorych	Rozpoznania wchodzące w skład kategorii i inne uwagi
I	Biopsja niediagnostyczna lub niesatyfakcyjająca	5–10%	5–10%*	Należy uwzględnić kontekst kliniczny
II	Zmiana łagodna	0–3%	< 1%*	Wole guzkowe, zapalenia tarczycy, w tym przewlekle, guzek hiperplastyczny w wolu (guzek rozrostowy), guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu i wystarczająca liczba komórek) Obraz sugeruje guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu bez wystarczającej liczby komórek) Torbiel tarczycy
III	Atypia o nieokreślonym znaczeniu/zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (AUS/FLUS) wraz z podaniem szczegółowego podtypu	6–18%	2,4–5,2%	Ta kategoria powinna być używana tylko w rzadkich przypadkach, kiedy nie jest możliwe uścielenie rozpoznania cytologicznego
IV	Nowotwór pęcherzykowy lub podejrzenie nowotworu pęcherzykowego	10–40%	19%	Co najmniej 25% zmian w tej kategorii nie okazuje się rozrostem nowotworowym (guzki hiperplastyczne, zapalenie). Kategoria nie jest stosowana, jeżeli są widoczne cechy charakterystyczne dla jąder raka brodawkowatego
V	Podejrzenie złośliwości	45–60%	75%	Rozpoznanie obejmuje podejrzenie: <ul style="list-style-type: none">• raka brodawkowatego• raka rdzeniastego• chłoniaka• przerzutu do tarczycy• raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego ze względu na obecność martwych tkanek• guza beleczkowego szkliwującego
VI	Nowotwór złośliwy	94–96%	95–100%*	Rozpoznanie obejmuje: <ul style="list-style-type: none">• raka brodawkowatego• raka rdzeniastego• chłoniaka• przerzutu do tarczycy• raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego

*Brak polskich danych, w tabeli podano dane według oceny National Cancer Institute (NCI). AUS (*atypia of undetermined significance*) — atypia komórkowa; FLUS (*follicular lesion of undetermined significance*) — atypia układów komórkowych; NIFTP (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*) — nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z jądrowymi cechami raka brodawkowatego tarczycy

- 7.2. Do wykonania BACC konieczna jest pisemna zgodą chorego.
- 7.3. Technika wykonania BACC:
- 7.3.1. BACC powinna być wykonana przy użyciu igły o średnicy od 0,4–0,6 mm. W wyjątkowych wypadkach dopuszczalne jest wykorzystanie igły o większej średnicy zewnętrznej (opróżnianie torbieli) [24–26].
- SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 7.3.2. Zmiana ogniskowa > 20 mm powinna być bioptowana w sposób umożliwiający pozyskanie materiału z różnych jej obszarów [1].
- SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 7.3.3. Celem BACC jest uzyskanie materiału komórkowego. Po wykonanej BACC należy sprawdzić obecność materiału na szkiełku. Materiał komórkowy widoczny jest w postaci ziarnistości. Uwaga: nie należy dopuścić do wysuszenia rozmazu przeznaczonego później do barwienia hematoksyliną i eozyną (H-E).
- 7.3.4. Jeśli ponowną BACC przeprowadza się z powodu wcześniejszej biopsji niediagnostycznej, zaleca się wykonanie szybkiego barwienia (ROSE, *rapid on-site examination*) i sprawdzenie ilości i jakości pozyskanego materiału [1, 27].
- SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R10
- 7.3.5. W przypadku braku możliwości szybkiej oceny ROSE wskazane jest wykonanie minimum trzech oddzielnych nakłuć tego samego guzka [28].
- SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 7.3.6. W przypadku barwienia H-E zaleca się utrzymać preparat w alkoholu (96-procentowy etanol). Dopuszczalne jest stosowanie utrwalaczy w atomizerze lub sprayu, pamiętając o ryzyku zbryclinga i rozpraszania materiału na brzegach szkiełka.
8. Informacje wymagane na skierowaniu na BACC (Dz.U. 2017, poz. 2435):
- 8.1. Nazwisko, imię i numer prawa wykonywania zasługi oraz podpis kierującego na BACC.
- 8.2. Nazwa podmiotu wykonującego działalność leczniczą, którego lekarz zleca i kieruje na badanie.
- 8.3. Nazwisko, imię i adres chorego.
- 8.4. Numer PESEL chorego.
- 8.5. Płeć i wiek chorego.
- 8.6. Wstępne rozpoznanie kliniczne.
- 8.7. Lokalizacja i rozmiar ogniska podejrzanego.
- 8.8. Dane z wywiadu (w tym dotyczące innych nowotworów pierwotnych, ekspozycji na promieniowanie, współistniejących chorób tarczycy).
- 8.9. Informacja o leczeniu, jeśli może mieć znaczenie dla badania lub interpretacji cytologicznej.
- 8.10. Informacja o wcześniejszych BACC (data, lokalizacja punktowanego ogniska, rozpoznanie).
9. BACC podejrzanych węzłów chłonnych:
- 9.1. Jeżeli zmianie ogniskowej tarczycy towarzyszy w badaniu USG podejrzany węzel chłonny na szty, należy wykonać jego BACC [9, 29].
- SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 9.2. Cechy nasuwające podejrzenie przerzutu do węzła chłonnego: mikrozwarcenia, podwyższona echogeniczność warstwy korowej, lito-torbielowy charakter, okrągły kształt, brak wnęki tłuszczowej, unaczynienie odtorebkowe o niewielkim wzorcu, zmniejszona odkształcalność węzła (w przypadku licznych nieprawidłowych węzłów) [10, 29, 30].
- SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 9.3. Oznaczenie stężenia tyreoglobulinu (Tg) i/lub kalcytoniny w popłuczynach z igły z bioptatu jest pomocne w diagnostyce cytologicznej podejrzanych sonograficznie węzłów chłonnych [9, 31].
- SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
10. BACC podlega ocenie jakościowej i ilościowej. Ocenę ilościową BACC przeprowadza się tylko w materiale o zadowalającej jakości. Należy stosować następujące stopnie oceny ilościowej:
- 10.1. Materiał diagnostyczny: co najmniej sześć grup zawierających przynajmniej po 10 dobrze zachowanych komórek pęcherzykowych. Konieczne jest uwzględnienie kontekstu klinicznego w tej ocenie [23].
- 10.2. Materiał diagnostyczny mimo skąpej liczby komórek tarczycy, np. płyn z torbieli, zapalenie tarczycy [23].
- 10.3. Materiał niediagnostyczny z powodu braku lub niewystarczającej liczby komórek pęcherzykowych (< 60) [23].
11. Kontekst kliniczno-radiologiczny.
- 11.1. Zmiany ogniskowe lite:
- 11.1.1. Wykrycie w rozmazie zaburzeń struktury komórkowej nasuwających podejrzenie złośliwości musi być zawarte w rozpoznaniu, nawet jeśli liczba komórek jest skąpa [23].
- SoR 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 11.1.2. Zmiana ogniskowa z dużą zawartością koloidu — obecność dużej ilości koloidu przemawia za łagodnym charakterem zmiany, dlatego BACC może w tych przypadkach być

diagnostyczna mimo skąpej liczby komórek pęcherzykowych tarczycy [23].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: ++

11.2. Jeżeli wykonano BACC torbieli, skąpa liczba komórek pęcherzykowych lub ich brak jest oczekiwanyym obrazem cytologicznym. W połączeniu z jednoznacznym obrazem USG można w tym wypadku postawić rozpoznanie torbieli tarczycy [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12. Zalecana terminologia diagnostyczna — zaleca się zastosowanie sześciu kategorii rozpoznań według klasyfikacji Bethesda (tab. 13) [23]:

SoR: 1

12.1. Biopsja niediagnostyczna, kategoria I według klasyfikacji Bethesda:

12.1.1. Biopsja jest określona jako niediagnostyczna, jeżeli nie spełnia kryteriów reprezentatywności (pkt 10) z uwzględnieniem kontekstu kliniczo-radiologicznego (pkt 11) [23].

12.1.2. Biopsja niediagnostyczna może wynikać z trzech przyczyn [23]:

12.1.2.1. Niewystarczającej liczby pobranych komórek

12.1.2.2. Braku komórek pęcherzykowych

12.1.2.3. Błędów utrwalania i przechowywania

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.2. Zmiana łagodna, kategoria II według klasyfikacji Bethesda — termin ten odpowiada ostatecznemu rozpoznaniu rozrostu guzkowego, zapalenia tarczycy (ostre, podostre i autoimmunizacyjne), pojedynczego guzka hiperplastycznego i guzka koloidowego. Ryzyko złośliwości takiego guzka jest minimalne [32].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.3. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona, kategoria III według klasyfikacji Bethesda:

12.3.1. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona to rozpoznanie niejednoznaczne, które wymaga korelacji z obrazem klinicznym i ultrasonograficznym w czasie kolejnej BACC. Tę kategorię należy stosować jak najrzadziej, tylko w razie konieczności [23].

12.3.2. Jest to kategoria z wykluczeniem, w której zauważa się przede wszystkim takie obrazy cytologiczne, które nie spełniają kryteriów kwalifikujących do kategorii „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” lub „podejrzenie złośliwości” [23].

12.3.3. Zakwalifikowanie do tej kategorii może też wynikać z ograniczeń próbki (niska komórkowość, domieszka krwi, błędy utrwalania), kiedy

cechy komórek nie wskazują jednoznacznie na ich łagodny charakter lub wręcz budzą niepokój co do ryzyka złośliwego charakteru guzka [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4. Rozpoznanie „kategoria III” powinno być uzupełnione o jedną z podkategorii: atypia komórek (AUS, *atypia of undetermined significance*), atypia układów komórkowych (FLUS, *follicular lesion of undetermined significance*), atypia komórek i ich układów (AUS/FLUS), atypia z komórek Hurthle'a (AUS lub/i FLUS), atypia nieokreślona.

12.3.4.1. Podkategoria „atypia komórek” (AUS) opisuje rozmazy z nieprawidłowościami dotyczącymi struktury komórek i cechuje ją silny polimorfizm jądrowy, polimorfizm komórkowy, heterochromazja jądrowa, pojedyncze bruzdy i przejaśnienia jądrowe, makronukleozę (w zmianach wcześniejszej niepoddawanych leczeniu). Podkategoria ta odnosi się głównie do rozmażów z cechami komórek sugerującymi raka brodawkowatego [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.2. Podkategoria „atypia układów komórkowych” (FLUS) cechuje się skąpokomórkowym aspiratem, zmienną kwasochlonnością cytoplazmy, obecnością licznych układów rozetkowych i ubogim w koloid tłem [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.3. Cechy dwóch powyższych podkategorii mogą pojawić się razem i wówczas określa się je jako „atypię komórek i ich układów” (AUS/FLUS) [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.4. Podkategorie opisane powyżej mogą dotyczyć komórek Hurthle'a i wówczas należy je określić jako „atypię komórek i/lub atypię układów komórkowych” z komórek Hurthle'a” (atypia komórek Hurthle'a i/lub ich układów — AUS i/lub FLUS) [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.3.4.5. Ponadto wyróżniono podkategorię „atypia nieokreślona” opisującą atypię o trudnym do sprecyzowania charakterze [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.4. Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego, kategoria IV według klasyfikacji Bethesda:

12.4.1. Kryteria rozpoznania podsumowano w tabeli 14.

Tabela 14. Kryteria cytologiczne kategorii III i IV według Bethesda [23]

Cecha	Kategoria III	Kategoria IV
Aspirat bogatokomórkowy (cecha subiektywna)	Raczej tak	Tak
Dominacja małych układów przestrzennych (grupy, gniazda, układy rozetkowe)	Tak	Tak
Platy komórek pęcherzykowych	Mogą być widoczne	Nie lub pojedyncze
Koloid w tle	Może być widoczny	Nie lub śladowy
Makrofagi piankowate	Mogą być obecne	Nie lub pojedyncze
Anizocytoza/anizokarioza	Nie lub niewielka	Nie
Limfocyty/komórki plazmatyczne	Nie lub nieliczne	Nie
Onkocyty	Bez znaczenia	Jeżeli > 75% komórek, podejrzenie nowotworu z komórek Hürthle'a Onkocyty obligatoryjnie muszą zawierać jąderka Dopuszczalna anizocytoza onkocytów Układy przestrzenne onkocytów dowolne
Wskazania do leczenia operacyjnego	Nie	Tak, po potwierdzeniu rozpoznania przez drugiego patologa
Wskazania do powtórnej BACC	Tak	Nie

BACC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana

12.4.2. Rozpoznanie to może odpowiadać ostatecznym rozpoznaniom histopatologicznym gruczolaka pęcherzykowego, guzka rozrostowego o wysokiej komórkowości, nieinwazyjnego nowotworu pęcherzykowego z jądrowymi cechami raka brodawkowatego tarczycy (NIFTP, *non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*) czy limfocytarnemu zapaleniu tarczycy (w których często stwierdza się cechy zaburzonej struktury komórki). Jednocześnie kategoria IV w BACC może odpowiadać histopatologicznej diagnozie raka pęcherzykowego, raka z komórek Hurthle'a oraz wariantu pęcherzykowego i oksyfilnego raka brodawkowatego tarczycy [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.4.3. Rekomenduje się używanie określenia „kategoria IV według klasyfikacji Bethesda”, ze względu na niepokojący wydźwięk dosłownego tłumaczenia polskiego rozpoznania opisowego „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.4.4. Rozpoznanie „kategoria IV” powinno być uzupełnione o typ komórki, gdyż ta kategoria obejmuje zarówno zmiany określone jako „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”, jak i „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego z komórek Hurthle'a” [33].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

12.4.5. W przypadkach podejrzenia NIFTP ze względu na atypię jąder komórkowych i obecność układów pęcherzykowych i jednoczesnym braku układów brodawkowatych i pseudoinkluzji rozpoznanie powinno być wzbogacone komentarzem „nie można wykluczyć NIFTP” [32].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.4.6. Rozpoznanie „kategoria IV” powinno być stawiane w przypadkach, w których patolog przewiduje konieczność postępowania operacyjnego w celu uzyskania materiału i postawienia ostatecznego rozpoznania histopatologicznego [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

12.4.7. Przy tym rozpoznaniu ryzyko złośliwości musi być oceniane indywidualnie, uwzględnieniem kontekstu klinicznego-epidemiologicznego [23].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.4.8. Jeżeli kategoria IV w BACC stanowi wskazanie do leczenia operacyjnego, przydatne jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.5. Podejrzenie złośliwości, kategoria V według klasyfikacji Bethesda:

12.5.1. Takie rozpoznanie oznacza, że stwierdzono niektóre cechy morfologiczne nowotworu

złośliwego, ale nie są spełnione wszystkie kryteria pozwalające na postawienie takiego rozpoznania [33].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

12.5.2. Podejrzenie raka brodawkowatego najczęściej dotyczy jego wariantu pęcherzykowego oraz, w rzadkich przypadkach NIFTP [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.5.3. Podejrzenie raka rdzeniastego sformułowane w BACC wskazuje na konieczność oznaczenia stężenia kalcytoniny w surowicy krwi lub wykonania badania immunocytochemicznego na obecność kalcytoniny w komórkach rozmazu cytologicznego. Stężenie podstawowe kalcytoniny > 100 ng/l pozwala z wysokim prawdopodobieństwem rozpoznać raka rdzeniastego tarczycy [33, 34].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.5.4. Podejrzenie chłoniaka lub przerzutu innego nowotworu do tarczycy powinno prowadzić do pogłębienia diagnostyki cyto- i/lub histologicznej. Należy rozważyć powtórzenie BACC, wykonanie BACC z wykorzystaniem cytometrii przepływowej, wykonanie BACC z ocznąą cytobloku, wykonanie biopsji gruboigłowej lub przeprowadzenie biopsji chirurgicznej [23].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.6. Nowotwór złośliwy, kategoria VI według klasyfikacji Bethesda:

12.6.1. Kategoria ta obejmuje rozpoznanie raka brodawkowatego tarczycy, raka anaplastycznego tarczycy i przerzutu innego nowotworu złośliwego do tarczycy [33].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

12.6.2. Rozpoznanie raka rdzeniastego, określenie punktu wyjścia przerzutu innego nowotworu i rozpoznanie chłoniaka wymagają rozszerzenia diagnostyki cyto- i/lub histologicznej [33].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

13. Wynik BACC musi zawierać:

13.1. Informację o lokalizacji i cechach bioptowych guzków, umożliwiającą ich identyfikację i/lub zdjęcie.

13.2. Informację o ocenie reprezentatywności BACC, zarówno jakościowej, jak i ilościowej [23].

13.3. Opis badania cytologicznego każdej z badanych zmian ogniskowych.

13.4. Wniosek diagnostyczny z zakwalifikowaniem do jednej z sześciu kategorii rozpoznań (tab. 13, patrz też pkt 12) [33].

13.5. Wskazane jest dołączenie komentarza do raportu z BACC [23].

14. Wiarygodność diagnostyczna i ograniczenia BACC:

14.1. Rozgraniczenie raka pęcherzykowego i gruczołaka pęcherzykowego jest w badaniu cytologicznym niemożliwe [33].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: + + +

14.2. Ponieważ przy wykonaniu BACC zawsze istnieje ryzyko wyniku fałszywie ujemnego, lekarz klinyczysta powinien ocenić kliniczne cechy złośliwości skłaniające do leczenia operacyjnego [35].

SoR 2B QoE: IV

SoR: 1 QoE: + + ATA GL R 23 [1]

14.3. Ryzyko wyniku fałszywie dodatniego wynosi 1% [36].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: + +

14.4. Uzupełnienie BACC o barwienie immunocytochemiczne zaleca się w wybranych przypadkach w ośrodkach dysponujących odpowiednim zapleczem (tab. 15).

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

15. Przeciwwskazania do BACC:

15.1. Bezwzględne [32]:

15.1.1. Ciężka skaza krwotoczna.

15.1.2. Ropne ogniska skóry szyi.

15.1.3. Brak współpracy i zgody chorego.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

15.2. Względne:

15.2.1. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych (tab. 16). W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa BACC tarczycy uznaje się za procedurę o niskim ryzyku krwawienia, niewymagającą z reguły przerwania leczenia przeciwzakrzepowego [29, 37–42].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: + +

15.2.1.1. Antagoniści witaminy K (VKA): acenocumarol, warfaryna. Przyjmowanie acenocumarolu i warfaryny nie stanowi przeciwskażenia do BACC [29, 38, 39], szczególnie jeżeli stosuje się igłę o średnicy 0,4–0,6 mm a INR znajduje się w zakresie terapeutycznym. Obowiązujące wytyczne leczenia przeciwzakrzepowego zalecają raczej kontynuację leczenia VKA w okresie okołozabiegowym i optymalizację miejscowej hemostazy [43]. Przejście na

Tabela 15. Oznaczenia immunohistochemiczne stosowane w różnicowaniu zmian ogniskowych tarczycy (na podstawie WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs 2017, 4th Edition) [162]

Rodzaj nowotworu	Przeciwciało														
	Tyroglobulina	Kalcitonina	TTF1	Napsin A	p63	PAX8	GATA-3	SOX10	HMB 45	CDX 2	CK 5/6	RCC	CD 10	PTH	Ki-67
Rak nerki	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+
Gruczolakorak płuca	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Raki płaskonabłonkowe	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Raki płaskonabłonkowe (guzy regionu głowy i szyi)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Raki piersi	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Czerniak	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
Gruczolakorak jelita grubego	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Rak brodawkowaty i pęcherzykowy tarczycy	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Rak rdzeniasty tarczycy	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Rak anaplastyczny tarczycy	-	-	+/-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	> 30%
Nowotwory przytarczyc	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+

Tabela 16. Zalecenia dotyczące modyfikacji leczenia przeciwrzepliwego przed planowaną biopsją aspiracyjną cienkoigłową celowaną (BACC) tarczycy

Grupa leków	Reprezentanci	Postępowanie przed BACC tarczycy
Antagoniści witaminy K	Acenokumarol, warfaryna	Nie ma konieczności odstawienia. Rozważyć przejście na heparynę drobnocząsteczkową w wyselekcjonowanych przypadkach
NOAK		
Bezpośrednie inhibitory trombiny	Dabigatran	Odstawić ≥ 24–48 h przed BACC w zależności od GFR: • > 80 ml/min — odstawić ≥ 24 h • 50–80 ml/min — odstawić ≥ 36 h • 30–50 ml/min — odstawić ≥ 48 h • < 30 ml/min — brak danych
Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa		
	Fondaparynuks, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban	Odstawić ≥ 24 h przed BACC
Heparyna drobnocząsteczkowa		
	Enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna	Ostatnia dawka leku 8–12 h przed BACC
Leki przeciwplotkowe		
ASA w dawce do 300 mg/dobę	Kwas acetylosalicylowy	Nie ma konieczności odstawienia
Inne leki przeciwplotkowe	Klopidoget, tiklopidyna, tikagrelor, prasugrel, cilostazol	Dopuszcza się wykonanie BACC, jeśli bezwzględnie wskazana i brak możliwości odstawienia leku ze względów kardiologicznych
NLPZ inne niż ASA	Ibuprofen, diklofenak, naproksen, meloksykam, nimesulid, celekoksyb i inne	Nie ma konieczności odstawienia

ASA (acetylsalicylic acid) — kwas acetylosalicylowy; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuzkowej; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; NOAC (novel oral anticoagulants) — doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K

heparynę drobnocząsteczkową można rozważyć, gdy istnieją dodatkowe czynniki zwiększące ryzyko krwawienia, np. małopłytko-

wość przy współistnieniu dużego ryzyka zakaźno-zatorowego (np. w czasie pierwszych 3 miesięcy po udarze niedokrwennym

mózgu lub zatorze płucnym, przy sztucznej zastawce mitralnej, zespołe żyły głównej górnej w przebiegu choroby nowotworowej, ciężkich postaciach trombofilii) [44].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.2.1.2. Heparyna drobnocząsteczkowa (enok-saparyna, dalteparyna, nadroparyna) — stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej nie stanowi przeciwskazania do BACC. Konieczne jest zachowanie przerwy wynoszącej minimum 8–12 godzin od podania heparyny.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.2.1.3. Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K [nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC), bezpośrednie doustne koagulanty (DOAC), swoiste doustne antykoagulanty (TSOAC)]:

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15.2.1.3.1. Bezpośredni inhibitor czynnika krzepnięcia IIa (trombiny) — dabigatran. U pacjentów stosujących dabigatran konieczne jest jego odstawienie przed wykonaniem BACC. Okres zaprzestania przyjmowania dabigatraru zależy od klimatu kreatyniny: przy prawidłowej funkcji nerek powinien wynosić 24 godziny, przy zmniejszonej zdolności filtracyjnej nerek konieczna może być dłuższa (≥ 36 –48 godzin) przerwa w stosowaniu leku (tab. 16) [45, 46]

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.3.2. Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa — fondaparynuks, rywaroksaban, apiksabán, edoksaban. Zaleca się przerwanie przyjmowania tych leków na 24 godziny przed wykonaniem BACC [45, 46].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.4. Leki przeciwpłytkowe i przeciwzapalne — nie ma przeciwskazań do BACC w wypadku przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w dawkach do 0,3 g oraz innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.5. Inne leki przeciwpłytkowe: tiklopidyna, klopidogrel, tikagrelor, prasugrel, cilostazol. Jeżeli ze względów kardiologicznych przeciwskazane jest odstawienie leku, to w razie bezwzględnych wskazań dopuszcza się BACC tarczycy u chorego stosującego

leki przeciwpłytkowe. Przejście na heparynę drobnocząsteczkową nie jest uzasadnione ze względu na odmienny mechanizm działania.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

15.2.1.6. Obecnie brakuje danych w piśmiennictwie określających ryzyko krwawienia u chorych stosujących podwójną terapię przeciwpłytkową. Z uwagi na potencjalnie wyższe ryzyko zakrzepowo-zatorowe w przypadku przerwania leczenia pacjenci ci powinni uzyskać zalecenia lekarza prowadzącego dotyczące ewentualnej modyfikacji leczenia przed wykonaniem BACC.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

16. Powikłania po BACC:

16.1. Powikłania przemijające:

16.1.1. Krwiak (zapobieganie: uciśnięcie miejsca biopsji bezpośrednio po jej wykonaniu. Przy biopsji zmian głębokich rekomenduje się 30-minutową obserwację).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.1.2. Ból i obrzęk (okład z lodu, paracetamol).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.1.3. Omdlenie.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.2. Powikłania poważne — niezwykle rzadkie:

16.2.1. Porażenie nerwu krtaniowego wstecznego (ryzyko 0,036%) — dysfonia i dysfazja rozwija się typowo w drugim dniu po BACC, ustępuje po upływie do 4 miesięcy.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.2.2. Krwotok lub krwiak wymagający interwencji chirurgicznej.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16.2.3. Zakażenie (rzadkie nawet u chorych z niedoborem odporności), zagrożeni pacjenci: z HIV, cukrzycą, gruźlicą, ale także z atopowym zapaleniem skóry.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

16.2.3.1. Infekcje gronkowcowe. Jeśli stan higieniczny skóry nie jest zadowalający, należy szczególnie dokładnie odkroić skórę.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

17. Dalsze postępowanie po uzyskaniu niediagnostycznego wyniku BACC:

- 17.1. Zmiana ogniskowa lita lub lito-płynowa (EU-TIRADS-PL 3) — zmiana klinicznie łagodna, z niediagnostycznym wynikiem BACC, wymaga monitorowania ultrasonograficznego oraz kolejnej BACC w zależności od ryzyka klinicznego i/lub ultrasonograficznego [6, 9, 11, 47].
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: ++
- 17.2. Zmiana ogniskowa lita lub lito-płynowa (EU-TIRADS-PL 4 lub 5) — jeżeli w pierwszej BACC nie uzyskano materiału diagnostycznego, wskazana jest ponowna BACC. Podczas BACC zmiany lito-płynowej należy dążyć do nakłucia części litej [9, 48].
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: ++ ATA GL R10 [1]
- 17.3. Odstęp między niediagnostyczną BACC a ponowną BACC:
- 17.3.1. Odstęp ten może wynosić mniej niż 3 miesiące, jeśli są obecne kliniczne lub ultrasonograficzne cechy wskazujące na podwyższone ryzyko złośliwości (EU-TIRADS-PL 5) lub podejrzenie suboptymalnego wykonania BACC [6, 9, 11, 47].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 17.3.2. W przeważającej części przypadków, w których ryzyko kliniczne i ultrasonograficzne nie jest wysokie (EU-TIRADS-PL 3/4), kolejną BACC można przeprowadzić po upływie 6–12 miesięcy [49].
 SoR 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: ++
18. Dalsze postępowanie po dwukrotnie uzyskanym wyniku „biopsja niediagnostyczna” w ognisku litym (EU-TIRADS-PL ≥ 3) [48]:
- 18.1. Należy rozważyć leczenie operacyjne w zależności od klinicznych i ultrasonograficznych cech ryzyka [9, 11].
 SoR 2B QoE: III
 SoR: 2 QoE: ++
- 18.2. Decydując się na postępowanie zachowawcze, należy rozważyć wykonanie kolejnej BACC w innym ośrodku.
 SoR 2B QoE: III
 SoR: 2 QoE: ++
- 18.3. W przypadku dwóch biopsji niediagnostycznych przy klinicznym podejrzeniu nowotworu nisko-zróżnicowanego lub raka niezróżnicowanego (anaplastycznego) należy rozważyć biopsję grubo-igłową w ośrodku odpowiednio przygotowanym do wykonania takiej biopsji.
 SoR 2B QoE: III
 SoR: 2 QoE: ++
- 18.4. Jeśli ognisko ma maksymalną średnicę < 1 cm i podczas monitorowania nie obserwuje się narastania cech ryzyka klinicznego i ultrasonograficznego, zaleca się dalsze monitorowanie kliniczne i ultrasonograficzne.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
19. Dalsze postępowanie kliniczne po rozpoznaniu zmiany łagodnej w BACC (kategoria II):
- 19.1. Uzyskanie wyniku BACC „zmiana łagodna” nie przesądza definitywnie o braku konieczności leczenia operacyjnego.
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 19.2. Monitorowanie litej i lito-torbielowej zmiany ogniskowej EU-TIRADS-PL 3-5, łagodnej w BACC [23, 50].
- 19.3. Zmiana ogniskowa lita, którą w BACC rozpoznano jako łagodną, wymaga monitorowania klinicznego i ultrasonograficznego co 6–18 miesięcy [50].
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 19.3.1. Powtórzenie BACC w toku dalszej obserwacji nie jest wymagane, jeśli nie ma wątpliwości klinicznych i ultrasonograficznych [50].
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 19.3.2. W przypadku braku korelacji wyniku cytoplogicznego i ultrasonograficznego powtórzenie BACC pozwala na upewnienie się co do rozpoznania [51].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 19.3.3. Nawet przy znaczącym wzroście guzka dopuszczalne jest postępowanie zachowawcze, jeżeli ponownie uzyskano łagodny wynik BACC [52].
 SoR 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
20. Dalsze postępowanie po rozpoznaniu w BACC zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej (kategoria III) [23, 50, 53]:
- 20.1. Postępowanie zachowawcze — zmiana ogniskowa kategorii III wymaga monitorowania klinicznego i ultrasonograficznego co 6 miesięcy, ponowną BACC można rozważyć po 6–12 miesiącach.
 SoR 2A QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 20.1.1. Przyspieszona ponowna BACC w odstępie 3–6 miesięcy może być wskazana, jeżeli zmiana wykazuje obecność ultrasonograficznych cech ryzyka złośliwości (patrz pkt 3.2) lub w wyniku BACC zawarta jest informacja o zaburzeniach

struktury komórkowej nasuwających podejrzenie złośliwości. W przypadku podobnego wyniku w powtórny badaniu (kategoria III) należy rozważyć postępowanie operacyjne.

SoR 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

20.2. Leczenie operacyjne jest zalecanym optymalnym postępowaniem w guzkach > 4 cm oraz w mniejszych zmianach ogniskowych, w razie ich znaczącego wzrostu lub występowania innych nasisłonych cech ryzyka klinicznego lub ultrasonograficznego [54].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

21. Dalsze postępowanie po uzyskaniu w BACC rozpoznania „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” (kategoria IV) [23]:

21.1. Postępowanie zachowawcze [23, 53]:

21.1.1. W małych zmianach ogniskowych kategorii IV (do 1 cm), przy nieobecności cech ryzyka klinicznego i ultrasonograficznego, należy rozważyć dalsze monitorowanie kliniczne i ultrasonograficzne.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

21.1.2. Jeżeli zmiana ogniskowa kategorii IV jest zakwalifikowana do postępowania zachowawczego, monitorowanie kliniczne i ultrasonograficzne jest wskazane co 6 miesięcy. Jeżeli dochodzi do wzrostu czynników ryzyka ultrasonograficznego i/lub klinicznego, wskazana jest kolejna BACC.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

21.2. Leczenie operacyjne [23]:

21.2.1. Przed podjęciem leczenia operacyjnego przydatne jest potwierdzenie rozpoznania kategorii IV przez drugiego patologa. Jeżeli uzyskano takie potwierdzenie, ponowna BACC nie wniesie nic do rozpoznania, szczególnie jeśli będzie wykonana w krótkim odstępie czasowym.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

21.2.2. Leczenie operacyjne ma na celu rozstrzygnięcie wątpliwości diagnostycznych, szczególnie gdy współistnieją kliniczne lub ultrasonograficzne cechy ryzyka, i jest optymalną drogą ustalenia charakteru zmiany ogniskowej (operacja diagnostyczno-terapeutyczna) [1].

SoR 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R19, R20

21.2.3. Jeżeli w BACC postawiono podejrzenie nowotwu z komórek Hurthle'a, wskazane jest leczenie operacyjne [55]. Rekomendacja ta nie

dotyczy guzków < 1 cm, w których optymalne postępowanie nie jest określone.

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

21.3. Leczenie jodem promieniotwórczym (¹³¹I)

Jeżeli zmiana ogniskowa kategorii IV okazuje się guzkiem autonomicznym w scyntygrafii, można zalecić leczenie ¹³¹I [9].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

22. Dalsze postępowanie po stwierdzeniu podejrzenia nowotwu złośliwego w BACC (kategoria V):

22.1. Zalecanym postępowaniem jest leczenie operacyjne, niezależnie od obecności ultrasonograficznych cech ryzyka. W szczególnych przypadkach dopuszczalna jest tzw. „aktywna obserwacja” zmiany (patrz Część III) [1, 56, 57].

SoR 2B QoE: II

SoR: 2 QoE: + + +

22.2. Przed podjęciem leczenia operacyjnego wskazane jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

23. Nowotwór złośliwy (kategoria VI):

23.1. Zalecanym postępowaniem jest leczenie operacyjne, niezależnie od obecności ultrasonograficznych cech ryzyka. W szczególnych przypadkach dopuszczalna jest tzw. „aktywna obserwacja” zmiany (patrz Część III) [1, 56, 57].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

23.2. Przed podjęciem leczenia operacyjnego wskazane jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

24. Biopsja gruboigłowa

24.1. Biopsja gruboigłowa nie jest postępowaniem rutynowym w diagnostyce raka tarczycy i powinna być zarezerwowana dla ośrodków dysponujących możliwością natychmiastowego leczenia w razie wystąpienia powikłań.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

24.2. Biopsja gruboigłowa tarczycy pozwala na uzyskanie materiału histologicznego do szerokiego panelu badań immunohistochemicznych (tab. 15).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

24.3. Biopsja gruboigłowa może stanowić alternatywę do biopsji chirurgicznej w diagnostyce raka anaplastycznego, chłoniaka, różnicowania guzów zapalnych oraz przerzutów do tarczycy [58].

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

25. Zalecenia odnośnie przedoperacyjnej diagnostyki molekularnej zmian ogniskowych w tarczycy omówiono w Części V.

Część II

Zasady ogólne przyjęte przy leczeniu i monitorowaniu raka tarczycy

- Podejmowanie decyzji terapeutycznych w raku tarczycy powinno się odbywać w ramach zespołu wielodyscyplinarnego (MTB, *multidisciplinary tumor board*). O ile to jest możliwe, optymalną formą postępowania jest leczenie raka tarczycy w ramach

wyodrębnionej organizacyjnie, wyspecjalizowanej jednostki tarczycowej (*Thyroid Cancer Unit/Endocrine Cancer Unit*) ośrodka referencyjnego. Leczenie przypadków trudnych, złożonych klinicznie, musi się odbywać w takiej jednostce.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

- Pooperacyjna ocena zaawansowania raka tarczycy jest prowadzona według klasyfikacji TNM z podaniem roku ostatniej aktualizacji. Obecnie obowiązuje ósma aktualizacja AJCC/UICC z 2017 roku (tab. 17 i 18).

SoR 2A

SoR: 1

- Autorzy przyjmują do rekomendacji polskich klasyfikacji ATA 2015 [1] raka rzóżnicowanego tarczycy (brodawkowatego lub pęcherzykowego) opartą na ryzyku nawrotu (tab. 19).

Tabela 17. Klasyfikacja TNM (tumour, node and metastasis) American Joint Committee on Cancer i Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 2017, 8 edycja

Cecha T — guz pierwotny

Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz średnicy do 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1a	Guz średnicy ≤ 1 cm, ograniczony do tarczycy
T1b	Guz średnicy > 1 cm, do ≤ 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T2	Guz o średnicy > 2 cm, do ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T3a	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3b	Guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego ograniczonego do mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T4	Guz każdej wielkości naciekający podskórą tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przesyłek lub nerw krtaniowy wsteczny, powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tężnice szyjne
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórą tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przesyłek lub nerw krtaniowy wsteczny
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tężnice szyjne

Uwaga: cecha T dotyczy wszystkich pierwotnych raków tarczycy, w tym nierzóżnicowanego (anaplastycznego) raka tarczycy

Cecha N — regionalne węzły chłonne

Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N0a	Co najmniej jeden węzel chłonny cytologicznie lub histologicznie rozpoznany jako łagodny (nieprzerzutowy)
N0b	Brak klinicznych i radiologicznych cech zajęcia regionalnych węzłów chłonnych
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych grupy VI (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe) lub do węzłów górnego śródpiersia
N1b	Przerzuty w innych węzłach chłonnych szyjnych bocznych jednostronne, obustronne, po stronie przeciwej do ogniska pierwotnego (grupa I, II, III, IV lub V) lub w węzłach chłonnych zagardłowych

Cecha M — przerzuty odległe

M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

Tabela 18. Klasyfikacja (tumour, node and metastasis) American Joint Committee on Cancer i Union for International Cancer Control 2017, 8 edycja — stopnie zaawansowania klinicznego

Stopień	T	N	M
Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskoróżnicowany; wiek < 55 rż.			
Stopień I	Każde T	Każde N	M0
Stopień II	Każde T	Każde N	M1
Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskoróżnicowany; wiek ≥ 55. rż.			
Stopień I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stopień II	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0
Stopień III	T4a	Każde N	M0
Stopień IVA	T4b	Każde N	M0
Stopień IVB	Każde T	Każde N	M1
Rak rdzeniasty			
Stopień I	T1a, T1b	N0	M0
Stopień II	T2, T3	N0	M0
Stopień III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stopień IVA	T1, T2, T3 T4a	N1b Każde N	M0
Stopień IVB	T4b	Każde N	M0
Stopień IVC	Każde T	Każde N	M1
Rak nieróżnicowany (anaplastyczny)			
Stopień IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
Stopień IVB	T1, T2, T3a T3b, T4a, T4b	N1 Każde N	M0
Stopień IVC	Każde T	Każde N	M1

Tabela 19. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowatego lub pęcherzykowego tarczicy według rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) [1] i European Society of Medical Oncology (ESMO 2019) [56]

	Rak brodawkowy ze wszystkimi cechami wymienionymi poniżej:
	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecne przerzuty do węzłów chłonnych i odległe • w ocenie makroskopowej guz wycięty w całości • nieobecny naciek pozatarczycowy • brak agresywnego typu histologicznego (np. podtyp wysokokomórkowy, kolumnowo-komórkowy, z komórek hufnalowych) • nieobecne gromadzenie ^{131}I poza lożą tarczicy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu — o ile je zastosowano • nieobecna inwazja naczyniowa • węzły chłonne — klinicznie N0 lub ≤ 5 mikroprzerzutów do węzłów chłonnych, < 2 mm w największym wymiarze <p>Wewnętrzny tarczycowy dobrze zróżnicowany rak pęcherzykowy z inwazją torebski — bez inwazji naczyń lub < 4 ognisk inwazji naczyniowej</p> <p>Wewnętrzny tarczycowy mikrorak brodawkowy jedno- lub wieloogniskowy, również z obecnością mutacji $BRAF^{V600E}$</p>
	Mikroskopowy naciek pozatarczycowy
	Agresywny podtyp histologiczny
	Rak brodawkowy z inwazją naczyń
Rak niskiego ryzyka	Obecne gromadzenie ^{131}I na szyi poza lożą tarczicy w scyntygrafii poterapeutycznej po pooperacyjnym leczeniu ^{131}I
Rak pośredniego ryzyka	Wieloogniskowy mikrorak brodawkowy z naciekiem pozatarczycowym i obecnością mutacji $BRAF^{V600E}$
	Rak oksyfilny
	Klinicznie N1 lub > 5 zajętych węzłów chłonnych < 3 cm

Tabela 19. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowatego lub pęcherzykowego tarczycy według rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) [1] i European Society of Medical Oncology (ESMO 2019) [56] — c.d.

Rak wysokiego ryzyka	Rak pęcherzykowy z rozległą inwazją naczyń (> 4 ognisk inwazji naczyniowej) Niskoróżnicowany rak tarczycy Rozległy naciek pozatarczycowy Niecałkowite wycięcie guza (operacja R1 lub R2) Przerzuty odległe Wysokie pooperacyjne stężenie Tg sugerujące przerzuty odległe Obecne przerzutowe węzły chłonne > 3 cm w największym wymiarze Obecność nacieku pozawęzłowego (<i>extranodal extension</i>)
-----------------------------	--

¹³¹I — radiojod; Tg — tyreoglobulin

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 ATA GL R48

4. Odpowiedź chorego na leczenie również powinna być klasyfikowana według zasad przyjętych przez ATA w 2015 roku [1, 59] (tab. 20).

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

Część III

Postępowanie w mikroraku brodawkowatym tarczycy

1. W przypadku przedoperacyjnego rozpoznania raka brodawkowatego w stopniu zaawansowania cT1aN0M0 w pojedynczej zmianie ogniskowej o średnicy ≤ 1 cm w największym wymiarze można odstąpić od leczenia operacyjnego, o ile jest to zmiana niskiego ryzyka i kwalifikuje się do aktywnego nadzoru (*active surveillance*) [60–68] (tab. 21), a chory wyrazi zgodę na takie postępowanie.

SoR 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: + ++

„Aktywny nadzór” jest dosłownym tłumaczeniem angielskiego terminu *active surveillance*. Niektórzy Autorzy preferują termin „aktywna obserwacja”. Obydwa te terminy są używane w niniejszych Rekomendacjach zamiennie.

2. Zasady, którymi należy się kierować przy kwalifikacji, przedstawiono w tabeli 21 oraz na rycinie 1.
SoR 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
Jeżeli chory wraz z lekarzem zdecydują się na leczenie operacyjne mikroraka tarczycy, rekomendowanym zakresem leczenia operacyjnego jest lobektomia z cieśnią [1].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: + ++
3. W przypadku stwierdzenia progresji (wzrost wielkości guzka ≥ 3 mm lub wystąpienie przerzutów do węzłów chłonnych) konieczne jest skierowanie chorego do leczenia operacyjnego o zakresie zależnym od zaawansowania choroby [63, 69–71].
SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: + ++
4. Aktywny nadzór powinien być prowadzony w ośrodku dysponującym możliwościami jego prowadzenia przez okres co najmniej roku. Po tym

Tabela 20. Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w zależności od przeprowadzonego leczenia [1, 59, 244]

Doskonała odpowiedź	Całkowite wycięcie tarczycy i pooperacyjne leczenie ¹³¹ I	Całkowite wycięcie tarczycy	Lobektomia
	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Tg supresja $< 0,2$ ng/ml lub Tg stymulowana < 1 ng/ml oraz Nieoznaczalne stężenie anty-Tg	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Niestymulowana Tg $< 0,2$ ng/ml lub Stymulowana Tg < 2 ng/ml oraz Nieoznaczalne stężenie anty-Tg	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz Stabilna niestymulowana Tg < 30 ng/ml oraz Nieoznaczalne stężenie anty-Tg

Tabela 20. Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w zależności od przeprowadzonego leczenia [1, 59, 244] — c.d.

	Całkowite wycięcie tarczycy i pooperacyjne leczenie ^{131}I	Całkowite wycięcie tarczycy	Lobektomia
		Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz
	Prawidłowe wyniki badań obrazowych oraz	Niestymulowana Tg $> 5 \text{ ng/ml}$ lub Tg stymulowana $> 10 \text{ ng/ml}$ lub Rosnące stężenie anty-Tg	Niestymulowana Tg $> 30 \text{ ng/ml}$ lub Rosnące stężenie Tg w czasie oznaczana przy porównywalnych stężeniach TSH lub Rosnące stężenie anty-Tg
Niepełna odpowiedź biochemiczna	Niestymulowana Tg $> 1 \text{ ng/ml}$ lub Tg stymulowana $> 10 \text{ ng/ml}$ lub Rosnące stężenie anty-Tg	Tg stymulowana $> 10 \text{ ng/ml}$ lub Rosnące stężenie Tg w czasie oznaczana przy porównywalnych stężeniach TSH lub Rosnące stężenie anty-Tg	Rosnące stężenie Tg w czasie oznaczana przy porównywalnych stężeniach TSH lub Rosnące stężenie anty-Tg
Niepełna odpowiedź strukturalna	Obecność przetrwalej choroby w badaniach obrazowych niezależnie od stężenia Tg i anty-Tg		
	Niejednoznaczne wyniki badań obrazowych lub	Niejednoznaczne wyniki badań obrazowych lub	Niejednoznaczne wyniki badań obrazowych lub
	Niewielki wychwyt ^{131}I w loży tarczycy lub	Niewielki wychwyt ^{131}I w loży tarczycy lub	Niewielki wychwyt ^{131}I w loży tarczycy lub
Nieokreślona odpowiedź	Wykrywalna niestymulowana Tg, ale $< 1 \text{ ng/ml}$ lub Wykrywalna stymulowana Tg, ale $< 10 \text{ ng/ml}$ lub Stabilne lub obniżające się stężenie anti-Tg przy braku cech przetrwalej choroby w badaniach obrazowych	Niestymulowana Tg $0,2\text{--}5 \text{ ng/ml}$ lub Tg stymulowana $2\text{--}10 \text{ ng/ml}$ lub Stabilne lub obniżające się stężenie anti-Tg przy braku cech przetrwalej choroby w badaniach obrazowych	Stabilne lub obniżające się stężenie anti-Tg przy braku cech przetrwalej choroby w badaniach obrazowych

^{131}I — radiojod; anti-Tg — przeciwciała przeciwko tyroglobulinie; Tg — tyroglobulina; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyretropowy

Tabela 21. Kryteria kwalifikacji do aktywnego nadzoru w raku brodawkowatym niskiego ryzyka cT1aN0M0 [69, 380]

Kryteria kwalifikacji do aktywnego nadzoru	Kryteria kwalifikacji do leczenia operacyjnego
1. Guzek tarczycy o średnicy $\leq 1\text{ cm}$ 2. Pojedyncze ognisko 3. Wyraźne granice 4. Guzek otoczony $\geq 2 \text{ mm}$ marginesem zdrowej tkanki tarczycowej 5. Brak cech inwazji pozatarczycowej 6. Brak przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych 7. Wiek > 18 lat	1. Wieloogniskowość 2. Lokalizacja przy torebce tarczycy 3. Podejrzenie nacieku pozatarczycowego 4. Podejrzenie nacieku tchawicy lub nerwu krtaniowego wstecznego 5. Przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe 6. Podejrzenie agresywnego podtypu histologicznego 7. Wiek ≤ 18 lat

czasie na dalszą obserwację można skierować chorygo do endokrynologa w miejscu zamieszkania lub prowadzić nadzór w ośrodku referencyjnym.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

5. Protokół aktywnego nadzoru obejmuje wykonywanie badań ultrasonograficznych co 6 miesięcy

przez pierwsze 2 lata następnie 1 raz w roku [63, 69–71].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +

6. Po stwierdzeniu mikroraka brodawkowatego należy poinformować o alternatywnych metodach postępowania:

- 6.1. Operacja — hemityreoidektomia (*patrz Część IV, pkt 2.5.2*).
 - 6.2. Aktywny nadzór (*patrz pkt 1–6 powyżej*).
 - 6.3. Zastosowanie technik minimalnie inwazyjnych (*patrz Część IV, pkt 2.5.3*).
 - 6.4. Decyzję o wyborze sposobu postępowania lekarz powinien podjąć wspólnie z chorym.
- SoR 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++

Część IV

Leczenie operacyjne raka tarczycy

1. Zakres diagnostyki przed leczeniem operacyjnym [1]:

- 1.1. Badania niezbędne dla przygotowania chorego do leczenia operacyjnego w przypadku rozpoznania lub podejrzenia nowotworu złośliwego tarczycy:

1.1.1. Wywiad i badanie kliniczne.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

1.1.2. Badanie USG szyi:

— tarczycy;

— węzłów chłonnych.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R32

1.1.3. BACC prowadzona pod kontrolą USG:

— zmian ogniskowych w tarczycy;

— podejrzanych węzłów chłonnych (*patrz też Część 1, pkt 9.2*).

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

1.1.4. Badanie TSH w celu wykluczenia zaburzeń czynności tarczycy.

UWAGA: u chorych leczonych L-tyroksyną w celu supresyjnym niskie stężenie TSH jest efektem prowadzonego leczenia i wymaga tylko zmniejszenia dawki L-tyroksyny. Operacja jest możliwa bez opóźnienia i leczenia wymaganego dla chorych z jawną nadczynnością tarczycy.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.1.5. Oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy.

SoR 2A QoE: III

SoR: 2 QoE: +++

1.1.6. Oznaczenie stężenia kalcytoniny w surowicy krwi (*patrz też Część I, pkt 2.3*).

SoR 2B QoE: III

SoR: 2 QoE: +

- 1.1.7. Badanie RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach.

SoR 2A QoE: III

SoR: 2 QoE: +++

- 1.1.8. Badanie laryngologiczne w celu oceny funkcji fałdów głosowych.

SoR 2A QoE: II

SoR: 2 QoE: +++

- 1.2. Badania przydatne w rozpoznaniu różnicowym i ocenie zaawansowania nowotworów złośliwych [1, 72, 73]:

- 1.2.1. Badanie TK szyi i górnego śródpiersia, w przypadku wątpliwości dotyczących resekcjonalności raka tarczycy (np. w stadium cT4).

UWAGA: W przypadku raków zróżnicowanych wskazane jest badanie TK bez kontrastu, jeżeli w ciągu kolejnych 6 tygodni ma być wykonywana scyntigrafia lub prowadzone leczenie ¹³¹I.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: + ATA GL R33

- 1.2.2. Badanie TK nie jest rutynowym badaniem przedoperacyjnym wskazanym w każdym przypadku raka tarczycy.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.2.3. Ocena obecności przerzutów odległych w innych badaniach obrazowych zalecana jest tylko w razie wskazań.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.2.4. W przypadku raka rdzeniastego tarczycy przedoperacyjne należy wykluczyć współistnieśnie guza chromochłonnego nadnerczy.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.3. Rola badania stężenia surowiczego kalcytoniny (*patrz też Część I*) [5, 74].

- 1.3.1. Badanie stężenia kalcytoniny jest niezbędne w przypadku podejrzenia raka rdzeniastego tarczycy, jeśli pacjent spełnia co najmniej jedno kryterium:

— dodatni wywiad rodzinny;

— wole guzkowe u chorego z guzem chromochłonnym;

— uporczywa niewyjaśniona biegunka w wywiadzie;

— podejrzenie raka rdzeniastego tarczycy w badaniu cytologicznym;

— podejrzenie nowotworu pęcherzykowego w badaniu cytologicznym (kategoria IV wg Bethesda), zwłaszcza nowotworu oksyfilnego.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

1.3.2. Oznaczenie stężenia kalcytoniny u chorego kwalifikowanego do operacji tarczycy redukuje maksymalnie ryzyko nieroznalezienia raka rdzeniastego tarczycy [74].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.3.3. Autorzy niniejszych rekomendacji proponują to zalecenie jako rozwiązanie kompromisowe wobec sprzecznych stanowisk: stanowiska ETA zalecającego oznaczanie kalcytoniny w każdym przypadku wola guzkowego [75] i stanowiska ATA, które traktuje to badanie jako badanie o nieudowodnionej przydatności [1].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

1.3.4. Jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 100 ng/l, wynik ten niemal jednoznacznie wskazuje na raka rdzeniastego tarczycy. Niemniej, konieczne jest różnicowanie z rzadkimi przypadkami raka neuroendokrynnego wydzielającego kalcytoninę, szczególnie raka płuc [75, 76].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

1.3.5. Przy stężeniach kalcytoniny w przedziale 10–100 ng/l należy brać pod uwagę ryzyko wyniku fałszywie dodatniego w kontekście rozpoznania raka rdzeniastego tarczycy [75–77].

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2. Operacje tarczycy u chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem raka:

2.1. Zasady ogólne (ryc. 1) [1, 56, 57, 78, 79]:

2.1.1. Najważniejszym elementem strategii chirurgicznej jest staranna diagnostyka przedoperacyjna w kierunku raka w każdym przypadku operacji tarczycy (patrz Część I).

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R33

2.1.2. Podejmowanie leczenia operacyjnego tarczycy bez wcześniejszej BACC może być dopuszczalne tylko w wyjątkowych sytuacjach.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

2.1.3. Jeżeli BACC poprzedzająca leczenie operacyjne nie dawała podstaw do rozpoznania raka, a utrzymuje się podejrzenie nowotworu złośliwego, wskazane jest rozważenie operacji diagnostycznej. Badanie śródoperacyjne stwierdzanych zmian ogniskowych lub guzów tarczycy może być pomocne, niemniej nie jest badaniem obligatoryjnym.

SoR 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.1.4. W leczeniu operacyjnym należy się kierować zasadą zwiększenia rozległości operacji przy wzroście ryzyka nowotworu złośliwego oraz przy rosnącym zaawansowaniu klinicznym nowotworu złośliwego (ryc. 1).

SoR 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R35

2.1.4.1. Chirurg przygotowujący się do operacji tarczycy, w czasie której nie może wykluczyć ryzyka nowotworu złośliwego, powinien kierować się zasadą unikania powikłań, przede wszystkim niedoczynności przytarczyc.

SoR 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

2.1.4.2. Zabieg wycięcia tarczycy z powodu raka powinien być wykonywany przez doświadczonego chirurga w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących odpowiednim doświadczeniem operacyjnym i zapleczem diagnostycznym, optymalnie w ramach wyodrębnionej organizacyjnie jednostki tarczycowej.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2.1.5. W trakcie operacji zalecana jest wizualizacja nerwu krtaniowego wstecznego. Należy także dążyć do zachowania gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego w trakcie preparowania tkanek w okolicy bieguna górnego tarczycy.

SoR 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

2.1.6. Można korzystać ze śródoperacyjnej elektrostymulacji nerwu (z neuromonitoringiem lub bez) w celu ułatwienia identyfikacji nerwu i oceny jego czynności.

SoR 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

2.1.7. W trakcie operacji należy dążyć do zachowania prawidłowo unaczynionych przytarczyc.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

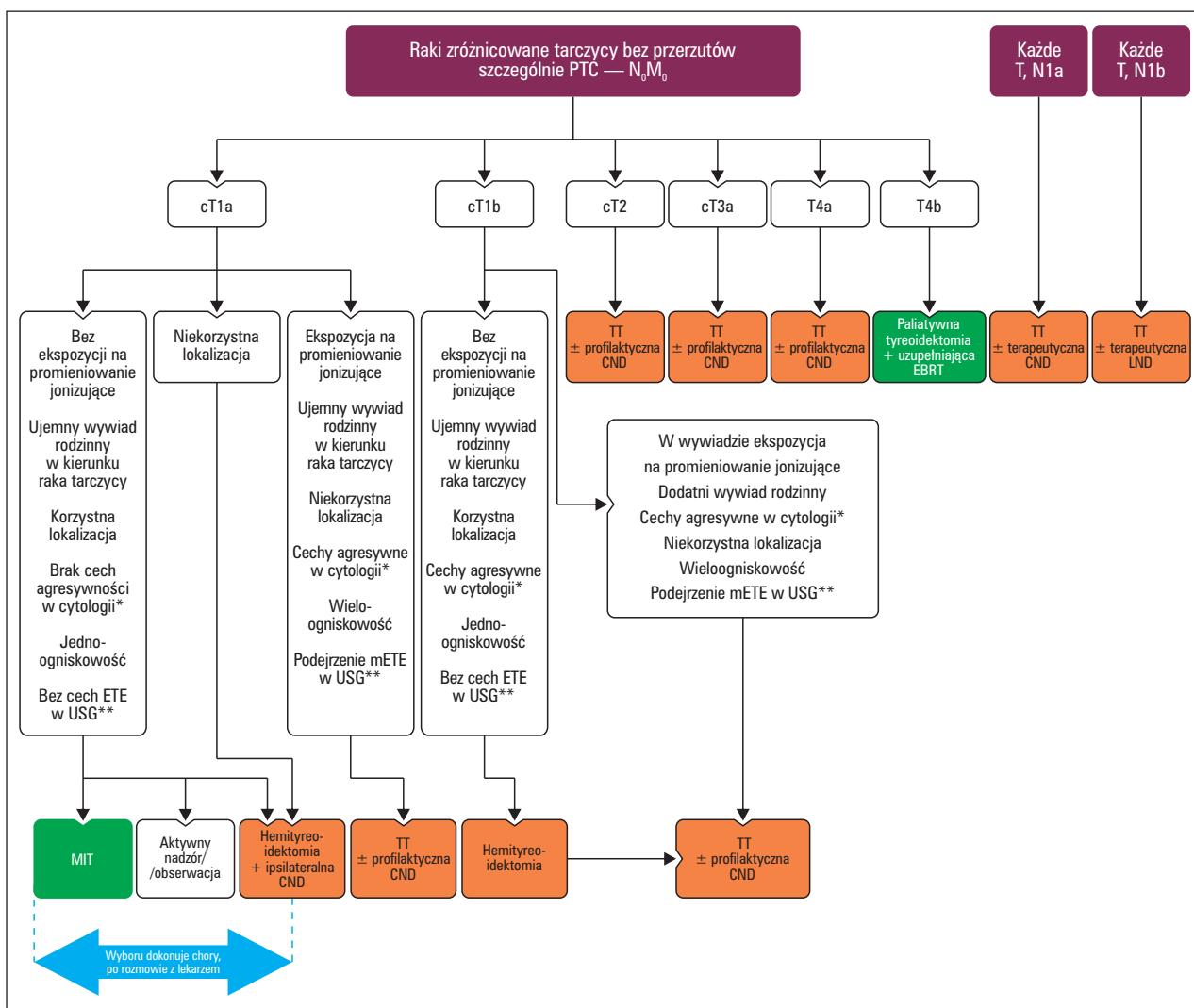
2.1.8. W celu ułatwienia śródoperacyjnej identyfikacji i zachowania przytarczyc *in situ* można korzystać z nowoczesnych metod detekcji przytarczyc w podczerwieni.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

2.2. Postępowanie operacyjne przy podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego w BACC (kategoria IV wg Bethesda) [80, 81]:

2.2.1. W przypadku podejrzenia nowotworu pęcherzykowego w badaniu cytologicznym (w tym nowotworu pęcherzykowego oksyfilnego) nie ma możliwości dalszego przedoperacyjnego



Rycina 1. Schemat postępowania operacyjnego u chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem raka tarczycy, w zależności od przedoperacyjnej oceny ryzyka nawrotu raka, według European Society of Medical Oncology (ESMO) [56], zmodyfikowany. *Cechy agresywne w cytologii oznaczają każde podejrzenie w kierunku niekorzystnych wariantów raka brodawkowatego, raka rdzeniastego, raka nisko- lub niezróżnicowanego; **ETE (extra thyroidal extension) — naciekanie tkanek okolicznych; TT (total thyroidectomy) — całkowe wycięcie tarczycy; CND (central node dissection) — centralna limfadenektomia; MIT (minimally invasive techniques) — techniki minimalnie inwazyjne; EBRT (external beam radiotherapy) — napromieniowanie z pól zewnętrznych; LND (lateral node dissection) — boczna limfadenektomia

cytologicznego różnicowania guza łagodnego i złośliwego. O ile to jest możliwe, dla szerszej oceny ryzyka złośliwości można rozważyć wykonanie przedoperacyjnego badania molekularnego zmiany (tzw. biopsji molekularnej).

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

2.2.2. Zasada operowania wszystkich guzków/zmian ogniskowych, w których postawiono rozpoznanie cytologiczne „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”, proponowana w rekomendacjach amerykańskich, nie może być dosłownie realizowana w Polsce ze względu na jej sytuację epidemiologiczną: przebyty okres niedoboru

jodu w latach 80.–90. spowodował obecnie zwiększenie częstości występowania niezłośliwych guzków tarczycy, które w BACC były wcześniej określane jako guzki pęcherzykowe, co według aktualnie proponowanego nazewnictwa odpowiada rozpoznaniu „podejrzenie nowotwu pęcherzykowego”. Opublikowane polskie dane wskazywały, że ryzyko raka w kategorii IV według klasyfikacji Bethesda wynosiło od 8,2% do 19% [82, 83].

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

2.2.3. W zmianach ogniskowych, w których postawiono rozpoznanie cytologiczne „zmiany

pecherzykowej bliżej nieokreślonej” lub „podejrzenia nowotworu pecherzykowego”, które mają charakter guzków autonomicznych w scyntygrafii z użyciem ^{131}I lub $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ryzyko złośliwości jest niewielkie i dlatego nie ma w tej sytuacji bezwzględnych wskazań do leczenia operacyjnego.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

2.2.4. W niewielkich guzkach/zmianach ogniskowych (< 2 cm średnicy), w których postawiono rozpoznanie cytologiczne „podejrzenia nowotworu pecherzykowego”, dobrze kontrolowanych przez stałą obserwację, a w razie potrzeby przez kolejną biopsję, dopuszczalne jest odstąpienie od leczenia operacyjnego ze względu na małe ryzyko kliniczne, o ile stężenie kalcytoniny nie wskazuje na raka rdzeniastego tarczycy.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.2.5. Leczenie operacyjne jest konieczne w guzkach oksyfilnych (rekomendowane rozpoznanie: podejrzenie nowotworu z komórek Hurthle'a), gdyż ryzyko złośliwości jest w nich wyższe, a szczególnie jeżeli mają średnicę > 1 cm.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.2.6. Przy rozpoznaniu „podejrzenie nowotworu pecherzykowego” minimalny zakres operacji obejmuje w guzku pojedynczym całkowite wycięcie jednego płata z cieśnią, a jego rozszerzenie na drugi płat (prawie całkowite lub całkowite wycięcie drugiego płata tarczycy) zależy od indywidualnej oceny ryzyka nowotworu złośliwego oraz obecności zmian ogniskowych w drugim płacie

SoR 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.2.6.1 Jeżeli diagnozę „podejrzenie nowotworu pecherzykowego” postawiono w przypadku wola guzkowego, zlokalizowanego tylko w jednym płacie tarczycy, w którym podejrzenie dotyczy tylko pojedynczej zmiany ogniskowej, można rozważyć całkowite lub prawie całkowite usunięcie tego płata z cieśnią tarczycy. Alternatywnie, dopuszczalne jest całkowite wycięcie zajętego płata tarczycy z cieśnią oraz subtotalne wycięcie drugiego płata tarczycy.

SoR 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2.3. Przy podejrzeniu nowotworu pecherzykowego w jednym z guzków wola wieloguzkowego należy wykonać całkowite wycięcie zajętego płata, a po

drugiej stronie zakres zależy od wskazań. Jeżeli stwierdza się również zmiany ogniskowe, należy dążyć do zminimalizowania pozostawionych resztek tarczycy, tak aby w razie pooperacyjnego rozpoznania raka tarczycy możliwe było podjęcie pooperacyjnego leczenia ^{131}I .

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.4. Przy rozpoznaniu cytologicznym „zmiana pecherzykowa bliżej nieokreślona” (patrz Część I) leczenie operacyjne nie jest obligatoryjne, ale może wynikać ze wskazań klinicznych.

SoR 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.4.1. Jak już wspomniano powyżej, pożądane jest oznaczenie stężenia kalcytoniny we krwi w przypadku zmian pecherzykowych (zarówno przy rozpoznaniu „zmiana pecherzykowa bliżej nieokreślona”, jak i „podejrzenie nowotworu pecherzykowego”, a szczególnie w przypadku „podejrzenia nowotworu z komórek Hurthle'a”), zwłaszcza jeżeli planuje się odstępstwo od operacji (ze względu na fakt, że niektóre z nich mogą być rakiem rdzeniastym tarczycy).

SoR 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.5. Operacje tarczycy u chorych z cytologicznym rozpoznaniem/podejrzeniem raka:

2.5.1. Podstawą leczenia operacyjnego jest całkowita/prawie całkowita tyreoidektomia [1, 56, 57, 78, 79].

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

2.5.2. Całkowite wycięcie jednego płata tarczycy z cieśnią jest dopuszczalnym postępowaniem chirurgicznym u chorych, u których zdiagnozowano przedoperacyjnie raka brodawkowatego w pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach $\leq 2,0$ cm, w stadium cN0, kiedy nie ma ewidentnych wskazań do operacji obustronnej, a zespół leczący uzyskał zgodę pacjenta na takie postępowanie [84–96].

SoR 2A QoE: III

SoR: 2 QoE: +++

2.5.3. Rozwój nowoczesnych technologii — zabiegów z zakresu minimalnie inwazyjnych technik ablacyjnych (MIT) z wykorzystaniem światła lasera (LA), fali elektromagnetycznej (RFA, MWA) czy fali ultradźwiękowej o wysokiej częstotliwości (HIFU) — umożliwia zastosowanie ich do ablacji odpowiednio wyselekcyjowanych łagodnych i złośliwych zmian ogniskowych tarczycy. W wybranych przypadkach pierwotnych raków tarczycy (rak brodawkowy cT1aN0M0),

nawrotów strukturalnych miejscowych lu-
b/i węzłowych oraz pojedynczych przerzutów
odległych można rozważyć zastosowanie LA
czy RFA [97–104].

SoR 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

2.5.4. U chorych na nowotwory złośliwe tarczycy MIT można brać pod uwagę u chorych z obciążonym wywiadem medycznym, z grupy podwyższonego ryzyka operacyjnego, w starszym wieku, po wielokrotnych zabiegach chirurgicznych lub jeżeli chory odmówi leczenia operacyjnego czy aktywnej obserwacji. Decyzja powinna zostać podjęta przez zespół wielodyscyplinarny wspólnie z chorym, po dokładnym przedstawieniu zalet oraz ograniczeń metody.

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

2.6. Wtórne operacje tarczycy [105–108]:

2.6.1. Całkowite wtórne wycięcie tarczycy należy rozważyć w przypadku raka tarczycy rozpoznanego po operacji o mniejszym zakresie niż całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy (z wyjątkami określonymi poniżej). Decyzję powinien podejmować zespół wielodyscyplinarny [1].

SoR 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: + ATA GL R38, R39

2.6.2. Od zasady całkowitego wtórnego wycięcia tarczycy można odstąpić, jeżeli rozpoznanie raka tarczycy niskiego ryzyka postawiono u chorego, u którego wykonano wcześniej operację całkowitego wycięcia płata z cieśnią, całkowitego wycięcia płata z cieśnią oraz prawie całkowitego wycięcia drugiego płata tarczycy lub subtotalnego wycięcia obu płatów tarczycy w następujących sytuacjach:

2.6.2.1. Jednoogniskowego raka brodawkowatego o średnicy do 2 cm (pT1), jeżeli nie ma przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych.

SoR 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: + + +

2.6.2.2. Raka wysokozróżnicowanego o wyższym zaawansowaniu cechy T (pT2), jeżeli pozostałości obydwu płatów oceniane w badaniu USG nie mają większej objętości niż 1 ml po każdej stronie, a dostępne dane wskazują na pełną radykalność operacji oraz raka niskiego ryzyka.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: + +

2.6.2.3. Raka o wyższym zaawansowaniu, jeżeli dostępne dane kliniczne wskazują, że prze-

prowadzenie operacji radykalnej nie jest możliwe lub nie przyniesie korzyści choremu (szczególnie w rakach nisko- i niezróżnicowanych).

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2.6.3. Wyjątek od zasady całkowitego wycięcia tarczycy może dotyczyć minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego o średnicy do 1 cm (pT1a), stwierdzonego po całkowitym wycięciu płata lub subtotalnym wycięciu tarczycy, któremu nie towarzyszą przerzuty odległe lub węzłowe. Nie udowodniono jednoznacznie poprawy rokowania odległego po wtórnym wycięciu tarczycy w tym przypadku i zakres koniecznego leczenia operacyjnego powinien zostać ustalony indywidualnie przez zespół wielodyscyplinarny w uzgodnieniu z chorym.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

2.7. Ocena radykalności przeprowadzanego leczenia operacyjnego:

2.7.1. Jeżeli zakres operacji nie jest jednoznaczny, ocena radykalności zabiegu opiera się na łącznej interpretacji pooperacyjnego badania histopatologicznego, badania USG, pooperacyjnej scyntygrafii szyi z użyciem ^{131}I oraz badania stężenia Tg. Badania chorego powinny być wykonane nie wcześniej niż 1–2 miesiące po operacji — scyntygrafia szyi i ocena stężenia Tg po stymulacji TSH [109].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.7.2. Przeprowadzoną operację można uznać za prawie całkowite wycięcie tarczycy, jeżeli pozostałości obydwu płatów oceniane w badaniu USG nie mają większej objętości niż 1 ml po każdej stronie. Ocena radykalności leczenia operacyjnego przeprowadzana za pomocą badania USG powinna obejmować także ocenę węzłów chłonnych szyjnych.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: + + +

2.7.3. Ocena jodochwytności i pooperacyjna scyntygrafia tarczycy, wykonane w warunkach stymulacji TSH, są pomocne w ocenie zakresu wykonanej operacji zróżnicowanego raka tarczycy, ale nie mogą stanowić bezwzględnego kryterium jej radykalności. U chorego po operacji całkowitego wycięcia tarczycy jodochwytność po stymulacji egzogennym TSH (po podaniu rhTSH) jest na ogół mniejsza niż 1%. W warunkach stymulacji endogennym TSH (3–4-tygodniowa przerwa w stosowaniu tyroksyny) należy oczekiwać

jdochwytności mniejszej niż 5% a jdochwytność mniejsza niż 2% jest dobrym dowodem całkowitego wycięcia tarczycy. Niemniej, wyższa jdochwytność przy małej objętości pozostałoego miąższa gruczołowego w USG nie jest wskazaniem do reoperacji. Wtórne całkowite wycięcie tarczycy można rozważyć w sytuacjach opisanych w punkcie 2.6. Decyzję taką należy podjąć w postępowaniu konsyliarnym [1].

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: + ATA GL R38

3. Operacje na układzie chłonnym w pierwotnym raku tarczycy:

3.1. Operacja centralnych węzłów chłonnych szyi [1]:

3.1.1. Ocena węzłów centralnych szyi z powodu raka tarczycy powinna obejmować węzły grupy VI, przedziału środkowego szyi — przedkrtańowe, przedtchawicze, okołotchawicze i okołotarczycowe. Operacja centralnych węzłów chłonnych szyi zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i wpływa na znaczące zmniejszenie pooperacyjnego stężenia Tg. Rekomendacje ATA nie zalecają jej jednak w raku niskiego ryzyka. Mając na względzie obniżenie ryzyka powikłań pooperacyjnych, Autorzy Rekomendacji akceptują takie stanowisko.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

3.2. Jeżeli są cechy zajęcia tej grupy węzlowej lub węzłów bocznych szyi, operacja ma charakter interwencji leczniczej i jest bezwzględnie wskazana przy każdym zaawansowaniu guza pierwotnego. Jeżeli nie ma cech zajęcia tej grupy węzlowej lub węzłów bocznych szyi, operacja ma charakter operacji profilaktycznej [110, 111].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R36

4. Operację profilaktyczną można ograniczyć do limfadenektomii centralnej ipsilateralnej jednostronnej (wykonywanej po stronie potwierdzonegoogniska raka) [112–115].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

4.1. Rekomendacje ATA dopuszczają odstępstwie od rutynowej profilaktycznej (elektywnej) operacji centralnych szyjnych węzłów chłonnych [110, 111, 116]:

4.1.1. W raku brodawkowatym niskiego ryzyka, w stadium klinicznym do cT1b (szczególnie w rakach o średnicy ≤ 1 cm), gdy nie ma cech przerzutów do węzłów chłonnych w przedoperacyjnym USG i w ocenie śródoperacyjnej [105–111].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.1.2. W raku pęcherzykowym wysokozróżnicowanym, jeżeli rozpoznanie jest znane przedoperacyjnie (obecność przerzutów odległych), a śródoperacyjna ocena węzłów tego przedziału nie nasuwa podejrzenia przerzutów [1].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.1.3. Za ograniczeniem wskazań do profilaktycznej limfadenektomii centralnej w niskozaawansowanym raku brodawkowatym tarczycy przemawia jej związek ze zwiększoną częstością trwałych powikłań pooperacyjnych [1, 110, 124, 125].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

4.2. Operacja bocznych węzłów chłonnych szyi w rachach zróżnicowanych:

4.2.1. Jedno- lub obustronna operacja węzłów bocznych szyi jako zmodyfikowana (bez wycięcia żyły szyjnej, mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i nerwu XI) limfadenektomia szyjna w pełnym zakresie jest wskazana po potwierdzeniu obecności przerzutu na podstawie przedoperacyjnej BACC z oceną zawartości Tg lub bez niej, lub na podstawie biopsji śródoperacyjnej [1, 126–132].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R37

4.2.2. W raku zróżnicowanym tarczycy wycięcie wybranych, zajętych przerzutowo węzłów chłonnych, zamiast wykonania pełnej limfadenektomii bocznej, jest postępowaniem nieoptimalnym i nie powinno mieć miejsca [1, 126–132].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

4.2.3. Śródoperacyjna otwarta biopsja węzłów bocznych szyi może służyć do wykluczenia przerzutów do bocznego układu chłonnego. Jeżeli jej wynik jest dodatni, stanowi wskazanie do limfadenektomii bocznej po tej stronie [126, 129, 131–136].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.2.4. W rakach zróżnicowanych pooperacyjne mikroskopowe rozpoznanie mikroprzerzutów węzlowych w ≤ 5 węzłach chłonnych szyi (< 2 mm w największym wymiarze) nie stanowi wskazania do wtórnej limfadenektomii, jeżeli nie ma innych jawnych klinicznie przerzutów i istnieje możliwość leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym ^{131}I [1, 123, 137].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 4.2.5.** Wykazanie przerzutów w węzłach śródskórnych szyi nie wymaga operacji węzłów chłonnych bocznych, jeżeli nie ma cech ich zajęcia [1, 123, 137].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 4.3.** Zakres limfadenektomii w raku rdzeniastym tarczycy:
- 4.3.1.** W dziedzicznym raku rdzeniastym zakres limfadenektomii zależy od wielkości guza, stężenia kalcitoniny i typu mutacji *RET* i został szczegółowo opisany w dalszej części rekomendacji (patrz Część XIV) [138].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 4.3.2.** Ogólnie można przyjąć, że limfadenektomię centralną w raku rdzeniastym wykonuje się rutynowo poza przypadkami operowanymi w bardzo wczesnym stadium rozwoju raka. Limfadenektomia boczna po stronie guza jest wskazana zawsze, jeżeli powiększone węzły chłonne wskazują na obecność przerzutów lub są one rozpoznane w BACC. Często rozważa się ją też elektynie, jeżeli ognisko pierwotne przekracza 1 cm średnicy, a stężenie kalcitoniny jest wysokie. W zaawansowanym raku rdzeniastym z wysokim stężeniem kalcitoniny należy rozważyć rutynową obustronną limfadenektomię sztywną boczną.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 4.3.3.** W przypadku operacji profilaktycznego wycięcia tarczycy, wykonywanych u nosicieli mutacji protoonkogenu *RET*, wskazania do elektynowej limfadenektomii zależą od typu mutacji germinalnej *RET* (czyli od postaci raka dziedzicznego) oraz od wieku, w którym jest wykonywana operacja, a także od aktualnego stężenia kalcitoniny [138].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 4.4.** Zakres limfadenektomii w raku niskozróżnicowanym i niezróżnicowanym.
- 4.4.1.** W rakach niskozróżnicowanym i niezróżnicowanym (anaplastycznym) wskazana jest elektynowa limfadenektomia. Niemniej, na ogół zaawansowanie choroby jednoznacznie wskazuje na zajęcie węzłów, a na zakres operacji wpływa także resekcjonalność przerzutów. W raku niezróżnicowanym (anaplastycznym) konieczna może być limfadenektomia sposobem Jawdyńskiego-Crile'a.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 4.5.** Operacja węzłów chłonnych śródpiersia w rakach zróżnicowanych:
- 4.5.1.** Węzły chłonne śródpiersia wycinają się w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia przerzutów w tej lokalizacji. Nie ma wskazań do operacji elektynowych ani też konieczności przedoperacyjnego wykonywania TK klatki piersiowej.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 5.** Operacje wielonarządowe:
- 5.1.** W rakach zróżnicowanych operacje wielonarządowe można wykonywać w przypadku stwierdzenia nacieku sąsiednich narządów (tchawica, przełyk, naczynia krwionośne), jeżeli istnieje szansa kompletnego wycięcia guza (tzw. resekcja R0). W raku niezróżnicowanym, potwierdzonym histopatologicznie, stwierdzenie nacieku sąsiednich narządów wymaga leczenia skojarzonego.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 6.** Powikłania po leczeniu operacyjnym raka tarczycy:
- 6.1.** Do najczęstszych powikłań po leczeniu operacyjnym należą porażenie nerwu krtaniowego wstecznego i niedoczynność przytarczyc [139–143].
 SoR: 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++
- 6.1.1.** Oba powikłania mogą mieć charakter przemijający lub trwały. Częstość powikłań trwałych jest ważnym miernikiem doświadczenia ośrodka, niemniej, jest też związana z zaawansowaniem choroby [141, 142, 144–146].
 SoR: 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: ++
- 6.1.2.** Dla zmniejszenia ogólnej częstości powikłań bardziej istotne jest doświadczenie ośrodka w częstym wykonywaniu limfadenektomii centralnej i bocznej aniżeli zabiegu całkowitego wycięcia tarczycy [110, 124, 125].
 SoR: 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 6.2.** Porażenie nerwu krtaniowego wstecznego [143, 147]:
- 6.2.1.** Badanie laryngologiczne powinno się wykonać przed każdą operacją i po niej w celu oceny funkcji fałdów głosowych i wskazań do leczenia ewentualnych powikłań (porażenia/niedowładu fałdu/ów głosowych).
 SoR: 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++
- 6.2.2.** W razie stwierdzenia porażenia konieczna jest rehabilitacja foniatryczna, a w trwałych powikłaniach — rozważenie operacji łagodzących.
 SoR: 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +++

6.2.3. Obustronne porażenie fałdów głosowych może wymagać tracheostomii bezpośrednio po operacji.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.3. Niedoczynność przytarczyc [139, 148–150]:

6.3.1. Zasady leczenia niedoczynności przytarczyc podano za rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ESE) [151].

6.3.2. W bezpośredniem okresie pooperacyjnym konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia zjonizowanego (lub skorygowanego) w surowicy krwi dla oceny funkcji przytarczyc.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

6.3.3. Oznaczenie stężenia parathormonu (PTH) w bezpośredniem okresie pooperacyjnym jest konieczne, aby prognozować ryzyko niedoczynności przytarczyc [139].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.4. Jeżeli niedoczynność przytarczyc trwa dłużej niż kilka dni po operacji, jej nasilenie powinno się ocenić, wykonując rozszerzone badania — poza stężeniem wapnia, należy ponownie oznaczyć stężenie PTH i fosforu nieorganicznego w surowicy krwi.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

6.3.5. Przemijająca niedoczynność przytarczyc trwa na ogólny 1–6 miesięcy, ale może ustąpić nawet po dłuższym okresie, po 1–2 latach. Z tego powodu ocenę wskazań do kontynuacji leczenia należy ponowić po upływie 6 miesięcy, roku i dwóch lat od operacji [139, 150, 152].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.6. Należy dążyć do utrzymania stężenia wapnia zjonizowanego (lub skorygowanego) w dolnym zakresie normy lub nieco poniżej, tak aby nie występowały objawy kliniczne niedoboru wapnia. Kalciuria powinna być utrzymywana w zakresie normy właściwej dla płci. W zakresie normy powinno znajdować się również stężenie fosforu nieorganicznego i magnezu, a iloczyn wapniowo-fosforanowy powinien być poniżej $4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.7. W leczeniu niedoczynności przytarczyc należy stosować suplementy wapnia oraz aktywne analogi witaminy D. Jednocześnie rekomenduje się suplementację witaminą D3 w dawce dobowej 400–800 IU [151, 153].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

6.3.8. Biochemiczne monitorowanie niedoczynności przytarczyc powinno polegać na oznaczaniu stężenia wapnia zjonizowanego (lub skorygowanego), fosforu, magnezu i kreatyniny co kilka miesięcy (np. co 3–6 miesięcy). W przypadku zmiany terapii kontrolę stężenia wapnia należy przeprowadzić do 2 tygodni. Stężenie wapnia w dobowej zbiórce moczu można oznaczać rzadziej (np. co 1–2 lata).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

6.3.9. W przypadku hiperfosfatemii i/lub podwyższonego iloczynu wapniowo-fosforanowego można rozważyć dietę niskofosforanową i/lub korektę substytucji wapnia i witaminy D. W przypadku hiperkalciurii należy rozważyć dietę o obniżonej zawartości sodu, zmniejszenie suplementacji wapniem i/lub dołączenie diuretyku tiazydowego.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.10. Ponieważ stosowanie aktywnych analogów witaminy D nie zapewnia adekwatnego stężenia 25-OH-D3 na poziomie tkankowym, należy dążyć do wyrównania 25-OH-D3 powyżej stężenia surowicznego 30 ng/ml, stosując suplementację witaminą D.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6.3.11. Monitorowanie stężenia PTH pozwala odróżnić niedoczynność przytarczyc od innych przyczyn hipokalcemii. Jeżeli stężenie PTH jest prawidłowe, to stanowi wskazanie do stopniowego zmniejszania dawek suplementacyjnych.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

Część V

Badanie patomorfologiczne materiału pooperacyjnego tarczycy

1. Wytyczne do przygotowania badania histopatologicznego po operacji tarczycy [154]:

1.1. Postępowanie:

1.1.1. Zmierz i zważ materiał pooperacyjny.

1.1.2. Oznacz tuszem powierzchnię i linię odcięcia preparatu w miarę możliwości przed utrwaleniem materiału pooperacyjnego.

- 1.1.3. Zorientuj topograficznie materiał operacyjny i potnij go na plastry grubości 5 mm.
- 1.1.4. Sprawdź, czy nie ma przytarczyc w otaczających tarczycy tkankach.
- 1.2. Opis makroskopowy:
- 1.2.1. Rodzaj wykonanej operacji (wycięcie płyta, wycięcie cieśni, subtotalne wycięcie tarczycy, całkowite wycięcie tarczycy itp.).
- 1.2.2. Masa, kształt, barwa i konsystencja materiału operacyjnego.
- 1.2.3. Oznacz tuszem granice cięcia chirurgicznego.
- 1.2.4. Opisz wygląd powierzchni przekroju (gładka/guzowata, liczba guzków i ich charakterystyka: średnica, wygląd, kolorystyka, lite/torbielowe, obecność zwieńczeń, wylewy krwi, martwica, otorebkowanie, odgraniczenie od otaczającego miąższu, odległość od linii cięcia chirurgicznego).
- 1.2.5. Ewentualne sporządzenie dokumentacji fotograficznej.
- 1.3. Pobranie wycinków do badania mikroskopowego:
- 1.3.1. Dla zmian rozlanych: trzy wycinki z każdego płyta i jeden z cieśni.
- 1.3.2. Dla pojedynczego, otorebkowanego guzka o średnicy do 5 cm: wycinki obejmujące cały obwód zmiany, w przypadku guzków większych pobierz dodatkowo po jednym wycinku na każdy dodatkowy 1 cm zmiany, większość wycinków powinna zawierać obrzeże guza i otaczający go miąższ.
- 1.3.3. Dla wola guzkowego: po jednym wycinku z każdego guzka (maksymalnie do 5 guzków z każdego płyta), zawierającym jego fragment z przylegającym miąższem tarczycy.
- 1.3.4. Przy podejrzeniu raka brodawkowatego: pobierz całą tarczyce, w tym oznaczając starannie linie cięcia chirurgicznego.
- 1.3.5. Dla podejrzenia raka innego niż brodawkowy: trzy wycinki z guza, trzy z tarczycy niezmienionej nowotworowo i jeden wycinek z linii cięcia chirurgicznego najbliższej nowotworowi.
- 1.3.6. Pobierz przytarczyce, jeśli są obecne w materiale operacyjnym.
- 1.3.7. Policz i pobierz w całości węzły chłonne, opisując ich lokalizację.
- 1.3.8. Opisz inne ujawnione makroskopowo struktury (np. grasicę) i pobierz je w całości do badania mikroskopowego.
2. Patomorfologiczne badanie śródoperacyjne [155, 156]:
- 2.1. Decyzja o konieczności lub braku potrzeby prowadzenia badania śródoperacyjnego powinna być podejmowana indywidualnie.
- 2.2. Jeśli zakład patologii dysponuje możliwością oceny materiału świeżego, patomorfolog powinien dokonać makroskopowej oceny wyciętego narządu. W przypadku wykrycia zmian makroskopowo podejrzanych, trzeba wykonać badanie mikroskopowe na kriostacie.
- 2.3. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne pozwala na różnicowanie wola nienowotworowego i raków: brodawkowatego, rdzeniastego i niezróżnicowanego.
- 2.4. Badanie śródoperacyjne węzłów chłonnych pozwala na rozpoznanie przerzutów do węzłów chłonnych i odpowiednią kwalifikację do limfadenektomii [157, 158].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.5. Badanie śródoperacyjne przy podejrzeniu nowotwu pozwala ocenić przydatność diagnostyczną materiału histologicznego oraz może służyć weryfikacji marginesów operacyjnych [159].
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
- 2.6. W przypadku, gdy chirurg podczas operacji rozpoznanego wcześniej raka zróżnicowanego podejrza istnienie komponenty raka anaplastycznego należy rozważyć śródoperacyjną weryfikację rozpoznania [160].
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +
- 2.7. Dla śródoperacyjnej diagnostyki typu pęcherzykowego raka brodawkowatego tarczycy konieczne jest cytologiczne badanie odbitkowe powierzchni przekroju guza, można wtedy ujawnić bardzo charakterystyczne cechy jądrowe komórek tego nowotworu (bruzdy i wakuole wewnętrzjądrowe). W diagnostyce różnicowej w przypadku guzów dobrze odgraniczonych konieczne jest uwzględnienie NIFTP [161].
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
3. Badanie histopatologiczne musi zawierać:
- 3.1. Dokładne określenie typu i podtypu raka tarczycy oraz dane o rozmiarach guza i klasyfikację pTNM (tab. 17 i 18).
- 3.2. Szczegółowy opis węzłów chłonnych (patrz pkt 3.5.4).
- 3.3. Rozpoznanie musi mieścić się w przyjętej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO 2017) histopatologicznej klasyfikacji guzów tarczycy (tab. 22) [162].
- SoR: 1 QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 3.4. Wniosek z badania histopatologicznego powinien zawierać kwalifikację pTNM zgodnie z wytyczny-

Tabela 22. Klasyfikacja guzów tarczycy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2017) [162]

Gruczolak pęcherzykowy	8330/0
Szkliwiający guz beleczkowy	8336/1
Inne otorebkowane guzy tarczycy o budowie pęcherzykowej	
Guz pęcherzykowy o niepewnym potencjale złośliwości	8335/1
Dobrze zróżnicowany guz o niepewnym potencjale złośliwości	8348/1
Nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy tarczycy o jądrach komórkowych przypominających raka brodawkowatego	8349/1
Rak brodawkowaty tarczycy (RBT)	
Rak brodawkowy	8260/3
Postać pęcherzykowa RBT	8340/3
Postać otorebkowana RBT	8343/3
Mikrorak brodawkowy	8341/3
Postać kolumnowokomórkowa RBT	8344/3
Postać oksyfilna RBT	8342/3
Rak pęcherzykowy tarczycy	8330/3
Rak pęcherzykowy z minimalną inwazją	8335/3
Rak pęcherzykowy otorebkowany z angioinwazją	8339/3
Rak pęcherzykowy szeroko naciekający	8330/3
Guzy z komórek Hürthle'a (oksyfilnych)	
Gruczolak z komórek Hürthla	8290/0
Rak z komórek Hürthla	8290/3
Rak niskozróżnicowany tarczycy	8337/3
Rak anaplastyczny tarczycy	8020/3
Rak płaskonablonkowy	8070/3
Rak rdzeniasty tarczycy	8345/3
Mieszany rak rdzeniasty i z komórek pęcherzykowych	8346/3
Rak śluzowo-płaskonablonkowy	8430/3

**Tabela 22. Klasyfikacja guzów tarczycy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2017) [162] — c.d.**

Rak śluzowo-płaskonablonkowy włókniejący z eozynofilią	8430/3
Rak śluzowy	8480/3
Grasiczak ektopiczny	8580/3
Guz wrzecionowatokomórkowy z grasiczopodobnym różnicowaniem	8588/3
Wewnętrzttarczycowy rak grasicy	8589/3
Przywojak i guzy mezenchymalne/podścieliskowe	
Przywojak	8693/3
Nowotwory osłonek nerwów obwodowych	
— nerwiak osłonkowy	9560/0
— złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych	9540/3
Łagodne nowotwory naczyniowe	
— naczyniak	9120/0
— naczyniak jamisty	9121/0
— naczyniak chłonny	9170/0
Naczyniakomięsak	9120/3
Nowotwory mięśni gładkich	
— mięśniak gładkokomórkowy	8890/0
— mięśniakomięsak gładkokomórkowy	8890/3
Odosobniony guz włóknisty	8815/1
Nowotwory układu chłonnego	
Histiocytoza z komórek Langerhansa	9751/3
Choroba Rosai-Dorfman	
Mięsak z folikularnych komórek dendrytycznych	9758/3
Pierwotny chłoniaki tarczycy	
Nowotwory zarodkowe	
Potworniak łagodny	9080/0
Potworniak niedojrzały	9080/1
Potworniak złośliwy	9080/3
Nowotwory przerzutowe	

mi American Joint Committee on Cancer i Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 2017, 8 edycja; TNM — tumour, node and metastasis] 2017) (tab. 17 i 18) [163].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

3.5. W związku z tym w raporcie patomorfologicznym trzeba uwzględnić następujące elementy [163, 164]:

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

3.5.1. Rodzaj materiału operacyjnego (zgodny z zakresem przeprowadzonego zabiegu) wraz z informacją na temat jego utrwalenia, stanu (uszkodzenia zamierzone i niezamierzone) i oznaczeń topograficznych.

3.5.2. Rozpoznanie histopatologiczne z określeniem podtypu mikroskopowego zmiany oraz dane na temat:

- lokalizacji guza, wymiarów guza (konieczne trzy wymiary) i wyglądu makroskopowego;
- wyglądu miąższu poza guzem;
- obecności i stanu torebki guza;
- obecności i skali angioinwazji (liczba zajętych naczyń: do czterech i powyżej czterech naczyń) [165–168];

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +

- naciekania tkanek otaczających tarczycę z podziałem na naciek minimalny, czyli otaczających tkanek miękkich i mięśni mostkowo-tarczowych, mostkowo-gnykowych oraz łopatkowo-

- gnykowych oraz rozległy, tzn. gdy rak nacieka podskórą tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny [169–174];
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- radykalności zabiegu, w tym stanu marginesów oznaczonych tuszem z jednoznacznym określeniem, czy są wolne czy zajęte [175–177];
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
 - wielogniskowości zmian guzowatych;
 - zmian patologicznych w utkaniu tarczycy poza guzem.
- 3.5.3. Przytarczyce: obecność, liczba i ewentualne zmiany w przytarczycach.
- 3.5.4. Liczba wszystkich węzłów chłonnych, liczba węzłów zajętych, średnica przerzutów w węzłach chłonnych z określeniem mikroprzerzutów dla ogniska o średnicy do 2 mm, określenie czy komórki raka przekraczają torebkę węzła [178–185].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 3.5.5. Opis tkanek pozatarczycowych.
- 3.6. Dodatkowo raport powinien uwzględnić następujące elementy:
- 3.6.1. Aktywność mitotyczną i/lub proliferacyjną oznaczoną z użyciem przeciwciała Ki-67 [164].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
- 3.6.2. Obecność i rozległość martwicy w guzie wyrażone procentowo [164].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
- 3.6.3. Obecność metaplasji płaskonablonkowej i zmian jasnoróżowych [186].
 SoR: 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 3.6.4. Obecność i typ zwieńczeń w guzie, zmiany w jego podścielisku (np. rozległe włóknienie) [186–188].
 SoR: 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 3.6.5. Wyniki badań immunohistochemicznych.
- 3.7. Odczyny immunohistochemiczne odgrywają istotną rolę w diagnostyce nowotworów tarczycy. Należy przyjąć, że w niektórych typach guzów są one nieodzowne [189, 190].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
- 3.7.1. W przypadku podejrzenia raka rdzeniastego należy obowiązkowo wykonać odczyny immunohistochemiczne: na kalcytoninę, chromograninę i Tg. Zakwalifikowanie raka rdzeniastego do grupy prognostycznej niskiego i wysokiego ryzyka wymaga dodatkowo wykonania oznaczenia aktywności proliferacyjnej Ki-67 i/lub indeksu mitotycznego/2 mm² i oceny guza pod względem obecności ognisk martwicy [191–193].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
- 3.7.2. W przypadku podejrzenia niskoróżnicowanego raka tarczycy należy wykonać odczyn na Tg i antygen Ki-67 [162, 194].
 SoR: 2A QoE: III
 SoR: 1 QoE: +
- 3.7.3. Naciekanie naczyń przez komórki nowotworowe w przypadkach wątpliwych powinno być weryfikowane poprzez wykonanie odczynu na markery komórek śródblonka (np. CD 34, CD31) [162].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 3.8. W każdym przypadku współistnienia raka anaplastycznego i raka zróżnicowanego należy percentowo określić zawartość każdej komponenty. W tym celu wskazane jest wykonanie badań immunohistochemicznych Tg, tarczycowego czynnika transkrypcyjnego 1 (TTF-1) i czynnika PAX8 (tab. 23) [160, 162, 195–197].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
- 3.9. W związku z ostatnią klasyfikacją WHO z 2017 roku IV edycja (tab. 22) o uznaniu guza NIFTP za nowotwór tylko w skrajnie rzadkich przypadkach dający przerzuty (praktycznie łagodny) rekomenduje się stawianie tego rozpoznania pooperacyjnego zgodnie z kryteriami zaproponowanym przez WHO [162, 198–200].
 SoR: 2A QoE: V
 SoR: 1 QoE: +
- 3.9.1. Rozpoznanie NIFTP nie może być postawione przedoperacyjnie na podstawie cytologicznej oceny BACC.
- 3.9.2. Kryteria wykluczające rozpoznanie NIFTP, tzn. obecność brodawek i/lub inkluzji jąder komórkowych, powinny być ścisłe przestrzegane.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
- 3.9.3. Rozpoznanie NIFTP należy potwierdzić negatywnym wynikiem badania immunohistochemicznego lub oznaczenia mutacji BRAF.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +
- 3.9.4. Przy rozpoznaniu NIFTP wskazane jest potwierdzenie przez drugiego patologa.
 SoR: 2B QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +

Tabela 23. Panel markerów immunohistochemicznych stosowany przy podejrzeniu raka anaplastycznego oraz oczekiwana ekspresja w przypadku innych nowotworów tarczycy [58]

Marker	DTC	PDTC	ATC	MTC	SCC	Chłoniak
Pan cytokeratyna	+++	+++	+++-	+++	+++	-
Tyreoglobulina	+++	+/-	-	-	-	-
TT-1	+++	-/+	-/+	+/-	-	-
BRAFV600E	+/-	-/+	-/+	-	-	-
PAX8	+++	+++	+/-	+/-	+/-	
Ki-67	< 5%	5–30%	> 30%	< 20%	> 30%	Różnie
Chromogranina	-	-	-	+++	-	-
Kalcitonina	-	-	-	+++-	-	-
CEA	-	-	-	+++	-	-
p53	- (rzadko +)	-/+	+/-	-	+/-	+/-
CD 45	-	-	-	-	-	+++

- 3.10. Przypadki trudne, w których istnieją rozbieżne zdania co do rozpoznania raka lub jego typu mikroskopowego, są konsultowane regularnie przez patologów zrzeszonych w sekcji naukowej Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) — Polskiej Grupie ds. Nowotworów Endokrynnych.
4. Badanie genetyczne jest cennym uzupełnieniem diagnostyki cytologicznej, histologicznej i klinicznej. Badanie genetyczne w raku tarczycy może dotyczyć:
- 4.1. Oceny zmian germinalnych we krwi obwodowej w przypadku nowotworów dziedzicznych.
- SoR: 1 QoE: I
SoR: 1 QoE: +++
- 4.1.1. We wszystkich zdiagnozowanych przypadkach raka rdzeniastego tarczycy należy ocenić obecność zmian germinalnych genu *RET* w celu wykluczenia dziedzicznych postaci nowotworu [5].
- SoR: 1 QoE: I
SoR: 1 QoE: +++
- 4.2. Oceny somatycznych zmian prognostycznych w materiale histologicznym:
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: ++
- 4.2.1. Badanie statusu genu *BRAF* jest przydatne w różnicowaniu guzów granicznych (w tym NIFTP) [201].
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
- 4.2.2. W rakach zróżnicowanych ocena obecności zmutowanego białka *BRAF* może być wykonana metodą immunohistochemiczną, ale dodatni lub niejednoznaczny wynik badania wymaga weryfikacji za pomocą metod biologii molekularnej, które umożliwiają ocenę obecności

zmian aktywujących (mutacji) występujących w kodonie 600 genu *BRAF* [58].

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

- 4.3. Oceny somatycznych zmian prognostycznych w materiale cytologicznym i histopatologicznym [202, 203]:

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- 4.3.1. Genetyczne badanie materiału cytologicznego (biopsja molekularna) poprawia wydolność diagnostyczną BACC tarczycy w zmianach kategorii III, IV i V według Bethesda, zmniejszając odsetek zbędnych operacji diagnostycznych.

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- 4.3.2. Badanie szczególnie zaleca się w ośrodkach dysponujących odpowiednim zapleczem aparaturowym i doświadczeniem w badaniach molekularnych.

- 4.3.3. Należy przestrzegać zasad, zgodnie z którymi chory musi być w pełni poinformowany o znaczeniu wyników tych badań, a ich interpretacja musi się odbywać przez lekarza.

- 4.4. Oceny somatycznych wariantów genetycznych w guzie w celu oceny określenia możliwości leczenia celowanego molekularnie:

- 4.4.1. W zaawansowanych rakach tarczycy wywołujących się z komórki pęcherzykowej zasadna jest ocena w guzie następujących markerów molekularnych [56, 58, 204, 205]:

- 4.4.1.1. Markerów podtypu i rokowania, m.in. *BRAF*, *pTERT*, geny z rodziny RAS (*NRAS*, *KRAS*, *HRAS*).

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

4.4.1.2. Markerów predykcyjnych dla wyboru leku ukierunkowanego na dany wariant genetyczny, w tym:

4.4.1.2.1. Mutacji oraz fuzji genu *RET*.

SoR: 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

4.4.1.2.2. Rearanżacji z udziałem genów *NTRK* oraz *ALK*.

SoR: 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

4.4.1.2.3. Mutacji *BRAF* dla raka anaplastycznego. Zmiany patogenne genu *BRAF* wykonywane są na materiale histologicznym i cyto logicznym, ale mogą być również oceniane w płynnej biopsji na poziomie ctDNA. Do wykonania badania zaleca się wykorzystanie technik biologii molekularnej.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.4.2. W przypadku zaawansowanego sporadycznego raka rdzeniastego tarczycy konieczna jest ocena somatycznych wariantów patogennych w genie *RET* w utkaniu nowotworu [206, 207].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

Część VI

Pooperacyjna ocena ryzyka nawrotu

- Pooperacyjną ocenę ryzyka nawrotu prowadzi się na podstawie klasyfikacji TNM i klasyfikacji ATA 2015 [1] (patrz Część II pkt 2 i 3 oraz tab. 17–19)

SoR: 1

Część VII

Leczenie pooperacyjne zróżnicowanych raków tarczycy izotopem jodu promieniotwórczego (^{131}I)

W leczeniu ^{131}I obowiązuje ogólna zasada: chory powinien otrzymać wyczerpującą informację o celu leczenia, jego przebiegu, w tym zasadach ochrony radiologicznej, możliwych konsekwencjach leczenia i przeciwwskazaniach do niego. Konieczna jest zgoda chorego na to leczenie [208].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

- Cele leczenia ^{131}I [1]:

1.1. Zniszczenie resztek tarczycy pozostały po leczeniu operacyjnym (ablacja resztowej tarczycy).

1.2. Sterylizacja pozostałych mikroognisk raka w loży tarczycy i węzłach chłonnych (leczenie uzupełniające).

1.3. Sterylizacja mikroprzerzutów odległych.

1.4. Leczenie przerzutów odległych.

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R5

2. Wskazania do leczenia ^{131}I (ryc. 2) [1, 209]:

2.1. Wskazania do leczenia ^{131}I mogą być rozważane tylko u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy.

SoR: 1 QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

2.2. Rodzaje pooperacyjnego leczenia ^{131}I — ze względu na różnice w interpretacji poszczególnych rodzajów leczenia ^{131}I , przedstawionych poniżej, w punktach 2.2.1–2, konsensus międzynarodowych towarzystw naukowych zdecydował, aby nie wyróżniać tych rodzajów i używać jedynie określenia „leczenie pooperacyjne” ^{131}I . Zasada ta została przyjęta przez Autorów niniejszych rekomendacji, niemniej jednak zdecydowano, aby dla wyjaśnienia pozostawić definicje poszczególnych rodzajów leczenia, przedstawione poniżej.

2.2.1. Leczenie uzupełniające ^{131}I dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej, niemniej zakłada się możliwość istnienia mikrorozsiewu. Z definicji nie dotyczy ono chorych z jawnymi przerzutami odległymi lub nieoperacyjną chorobą lokoregionalną [210].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

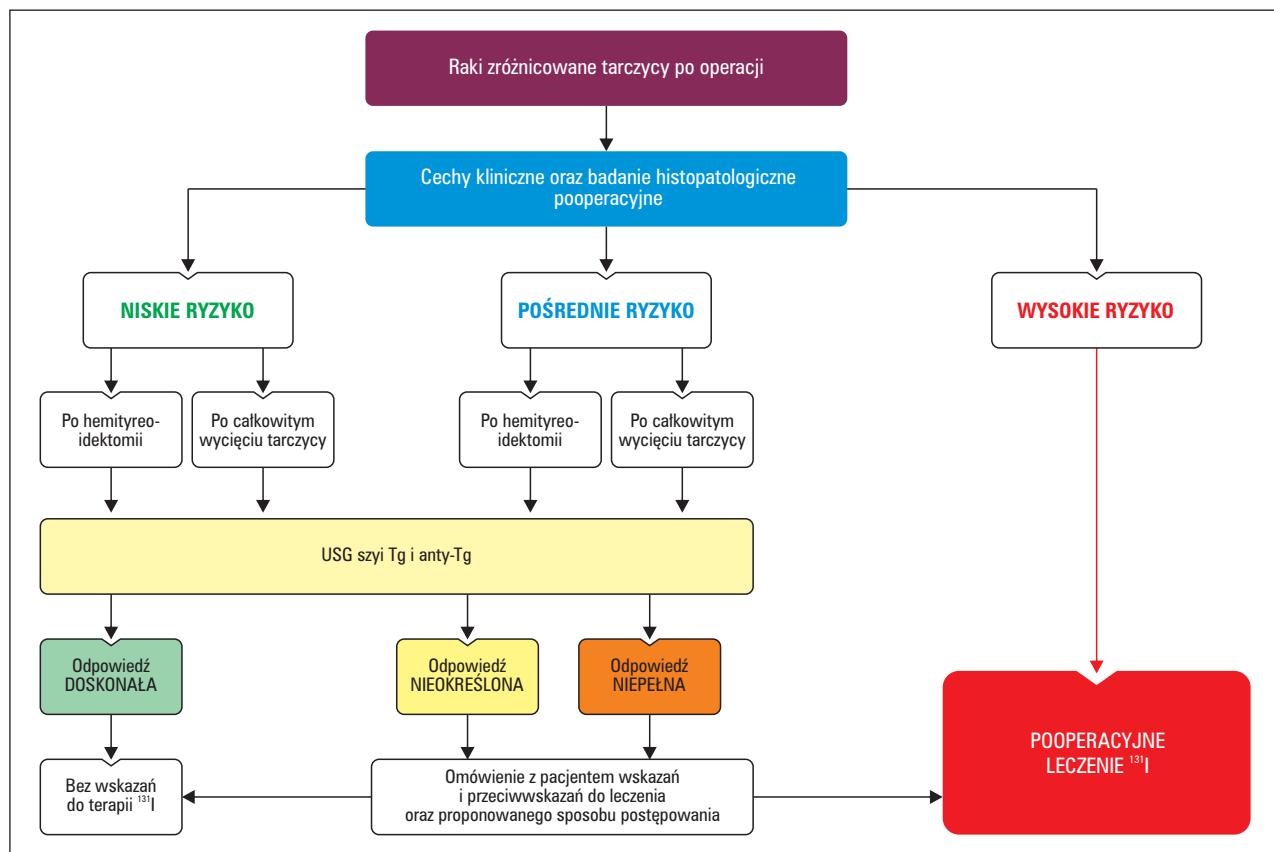
2.2.2. Leczenie uzupełniające to zarówno typ leczenia onkologicznego, jak i ablacja resztowej tarczycy. Postępowania te różnią się celem terapii.

2.2.2.1. Ablacja resztowej tarczycy pozostałej po leczeniu operacyjnymi może być rozważona w raku niskiego ryzyka. Ważnym skutkiem tego leczenia jest umożliwienie dokładnego monitorowania dalszego przebiegu choroby na podstawie stężenia Tg [1, 211] i przeciwiał przeciwko tyroglobulinie (anty-Tg), jednak decyzję należy podjąć indywidualnie, po rozmowie z chorym i po przedstawieniu mu wszystkich zalet i wad.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R5

2.2.2.2. Leczenie uzupełniające zakłada w swoim celu sterylizację ewentualnych mikroognisk



Rycina 2. Schemat postępowania kwalifikacyjnego do pooperacyjnego leczenia jodem promieniotwórczy. Tg — tyreoglobulina; anty-Tg — przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie

raka, których nie stwierdza się, wykonując inne badania [109].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3. Wskazania do leczenia pooperacyjnego ^{131}I chorych niskiego ryzyka.

W tej grupie chorych można odstąpić od leczenia izotopowego [212, 213], o ile diagnostyka pooperacyjna nie wykaże zwiększonego ryzyka nawrotu choroby nowotworowej [214].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4. Ocena efektu leczenia operacyjnego obejmuje: badanie USG, ocenę stężenia stymulowanej Tg (za optymalny wynik uznaje się stężenie $\text{Tg} < 10 \text{ ng/ml}$ [109]) oraz scyntygrafię diagnostyczną ^{131}I (oczuje się braku gromadzenia radioznacznika poza lożą tarczycy).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

4.1. Należy dodać, że w raku niskiego ryzyka zastosowanie scyntygrafia diagnostycznej powinno być indywidualizowane.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

4.2. W stopniu zaawansowania pT1amN0-x do prowadzenia oceny pooperacyjnej wystarczy wykonanie USG oraz ocena stężenia Tg w warunkach leczenia tyroksyną (LT4).

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

5. W raku niskiego ryzyka pooperacyjne leczenie ^{131}I można rozważyć u chorych:

— z mikroprzerzutami do węzłów chłonnych [215, 216]

— po 55. rż. [217];

— w guzach $> 1 \text{ cm}$ ze współistniejącą wielogniskowością lub mutacją BRAF (jeśli status mutacji jest znany) [218];

— w guzach powyżej 4 cm.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

6. Wskazania do leczenia pooperacyjnego ^{131}I chorych pośredniego ryzyka:

6.1. W tej grupie leczenie pooperacyjne ^{131}I jest wskazane u większości chorych.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

6.2. Odstąpienie od leczenia uzupełniającego można rozważyć u młodych chorych (poniżej 55. rż.),

- u których jedynym wskazaniem do leczenia izotopowego jest minimalne przekraczanie torebki tarczycy [217].
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
7. U chorych z grupy wysokiego ryzyka leczenie ^{131}I jest wskazane w każdym przypadku, o ile nie ma przeciwwskazań do jego przeprowadzenia.
- SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: ++
8. Leczenie ^{131}I może stanowić także uzupełnienie operacji niecałkowitego wycięcia tarczycy, o ile u chorego operowanego wcześniej nieradykalnie istnieją przeciwwskazania do wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy lub nie wyraża on na nie zgody.
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
9. Aktywności ^{131}I stosowane w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym:
- 9.1. Zakres aktywności ^{131}I stosowanych w pooperacyjnym leczeniu mieści się najczęściej w granicach 1,1–3,7 GBq (30–100 mCi).
- SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 9.1.1. Niższe aktywności ^{131}I powinny być stosowane u chorych z grupy niskiego ryzyka, z zachowaniem zasady, że aktywność podana jednorazowo nie może być mniejsza niż 1,1 GBq (30 mCi) [219].
- SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 9.1.2. Jeżeli ryzyko mikrorozsiewu raka jest duże, zastosowanie wyższych aktywności ^{131}I , tzn. 3,7–5,5 GBq (100–150 mCi), może być uzasadnione, szczególnie w raku wysokiego ryzyka.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
10. Wskazania do leczenia ^{131}I rozsiewu uogólnionego zróżnicowanego raka tarczycy [220]:
- 10.1. Leczenie rozsiewu zróżnicowanego raka tarczycy może być prowadzone z intencją radykalną lub paliatywną.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 10.2. Leczenie radykalne jest możliwe u tych chorych na zróżnicowane raki tarczycy, u których stwierdza się obecność przerzutów gromadzących ^{131}I w wystarczającym stopniu, aby dawka pochłoniętej energii jonizującej mogła mieć działanie sterylizujące; dotyczy to mikroprzerzutów oraz przerzutów, z których żaden nie przekracza 1 cm średnicy i wszystkie są jodochwytnie.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 10.3. Leczenie paliatywne wskazane jest u chorych na zróżnicowane raki tarczycy z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową miejscową lub obecnością przerzutów odległych gromadzących ^{131}I w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętej energii mogła mieć działanie sterylizujące. Leczenie ^{131}I może wówczas zmniejszyć objętość guza i spowolnić rozwój nowotworu oraz złagodzić objawy choroby (np. ból).
- SoR: 1 QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 10.4. Jeśli u chorego wykryto przerzuty odległe, które nie wykazują jodochwytności w scyntygrafii poterapeutycznej, a jednocześnie stwierdza się znaczącą jodochwytność w loży tarczycy, konieczne jest zniszczenie resztkowego gruczołu tarczowego przed ostateczną oceną jodochwytności przerzutów; zalecana aktywności terapeutyczna ^{131}I wynosi $\geq 3,7 \text{ GBq}$.
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 2 QoE: ++
11. Kwalifikacja do leczenia ^{131}I :
- 11.1. Chory powinien otrzymać wyczerpującą informację o celu leczenia, jego przebiegu, w tym zasadach ochrony radiologicznej, możliwych konsekwencjach leczenia i przeciwwskazaniach do niego.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 11.2. Przed podjęciem leczenia ^{131}I raka tarczycy należy przeprowadzić badania kwalifikujące chorego do tego leczenia i określić jego cele. W każdym przypadku są potrzebne:
- badanie USG szyi;
 - oznaczenie stężenia Tg i anty-Tg;
 - badanie morfologii krwi;
 - scyntygrafia diagnostyczna ^{131}I nie jest konieczna przed leczeniem izotopowym.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 11.3. Badania obrazujące wykonywane w razie podejrzenia przerzutów [221]:
- 11.3.1. Badanie TK lub MRI wybranych okolic. Należy pamiętać, że odstęp między badaniami z kontrastem jodowym i leczeniem ^{131}I nie powinien być krótszy niż 6–8 tygodni [222, 223].
- 11.3.2. Badanie scyntygraficzne w kierunku przerzutów do kości (na ogół scyntygrafia z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ lub PET-TK z użyciem $^{18}\text{F-NaF}$).
- 11.3.3. Badanie PET-TK z użyciem $^{18}\text{F-FDG}$ w wybranych przypadkach [224].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

12. Zalecenia dotyczące jodu stabilnego przed leczeniem ^{131}I :
- 12.1. Nie ma wskazań do rutynowego pomiaru stężenia jodu w moczu przed leczeniem ^{131}I .
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 12.2. Badanie wydalania jodu z moczem może być konieczne w przypadku podejrzenia kontaminacji jodem stabilnym.
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 12.3. Dane dotyczące wpływu diety niskojodowej na wyniki leczenia ^{131}I :
W Polsce (według badań w populacji dzieci szkolnych) nie ma obecnie niedoboru jodu, zastosowanie ograniczeń w spożyciu jodu/ekspozycji na jod (glony, owoce morza, preparaty witaminowe i środki dezynfekujące zawierające jod) na okres około 1 tygodnia powinno być wystarczające.
SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
13. Przeciwwskazania do leczenia ^{131}I .
Przeciwwskazania bezwzględne obejmują ciążę (u pacjentek płodnych należy ją wykluczyć, wykonując test ciążowy) oraz karmienie piersią (odstęp między zakończeniem karmienia piersią i leczeniem izotopowym powinien wynieść co najmniej 6 tygodni). Po zakończonym leczeniu ^{131}I pacjentka nie powinna wracać do karmienia piersią po tej ciąży [225].
SoR: 1 QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
14. Przebieg leczenia ^{131}I :
- 14.1. Leczenie raka tarczycy ^{131}I prowadzą uprawnione ośrodki.
SoR: 1 QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 14.2. Podanie rhTSH stanowi preferowaną metodę stymulacji TSH w trakcie leczenia pooperacyjnego ^{131}I .
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 14.3. Leczenie po przerwie w przyjmowaniu L-tiroksyny jest rozwiązaniem drugiego wyboru, stosowanym w przypadku niemożliwości zastosowania stymulacji rhTSH [1, 226–229]. Warunkiem dopuszczenia do leczenia jest osiągnięcie stężenia TSH $\geq 30 \text{ mIU/L}$.
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: + ATA GL R54
15. Kiedy przeprowadzać uzupełniające leczenie ^{131}I ?
- 15.1. Optymalny czas do przeprowadzenia pooperacyjnego leczenia ^{131}I to minimum 4 tygodnie po zakończonym leczeniu operacyjnym (optymalnie

- do 3 miesięcy po leczeniu operacyjnym), gdy zagoiła się rana, ustąpił obrzęk pooperacyjny, obniżyło się stężenie Tg oraz ustąpiły wczesne powikłania pooperacyjne.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 15.2. Niemniej, terapia w okresie od 3 do 12 miesięcy po zabiegu operacyjnym również jest leczeniem wystarczającym [230].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 15.3. Jeżeli od leczenia operacyjnego upłynęło więcej niż 12 miesięcy, a u chorego nie stwierdza się cech przetrwałe choroby (biochemicznie lub strukturalnie), mimo że nie otrzymał ^{131}I po operacji, wskazania do przeprowadzenia leczenia uzupełniającego stają się wątpliwe.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
16. Scyntygrafia poterapeutyczna.
Przeprowadzone leczenie ^{131}I musi być zakończone wykonaniem scyntygrafii całego ciała (tzw. scyntygrafii poterapeutycznej) w celu stwierdzenia obecności ognisk jodochwytnych w ciele chorego.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
17. Informacja dla chorego po zakończonym leczeniu ^{131}I :
- 17.1. Po zakończonym leczeniu ^{131}I chory powinien otrzymać pełną informację wynikającą z przeprowadzonych badań odpowiadającą na następujące pytania:
— czy przeprowadzone badania wskazują na utrzymywanie się resztkowej choroby nowotworowej?
— jeżeli stwierdzana jest jodochwytność na szyi, jak ją interpretować?
— jeżeli nie stwierdza się przetrwałej choroby nowotworowej, do jakiej kategorii ryzyka nawrotu kwalifikuje się chory?
— kiedy i gdzie przewidywane są badania kontrolne?
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 17.2. Po leczeniu ^{131}I chory powinien otrzymać pełną informację, jak powinien zachowywać się w domu, żeby uniknąć skażenia, oraz czy i jak długo powinien unikać kontaktu z innymi osobami, szczególnie z dziećmi i kobietami w ciąży. Przeciętnie w leczeniu pooperacyjnym okres 1–2 tygodni jest wystarczający.
SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: ++

18. Dozymetria leczenia ^{131}I .

Obecnie nie ma ustalonych reguł dozymetrycznego planowania leczenia ^{131}I oraz brakuje wypracowanej, powszechnie akceptowanej metody indywidualnego wyboru aktywności leczniczej zapewniającej optymalną dawkę energii jonizującej, zdolnej wysterylizować ogniska raka bez nadmiernych skutków ubocznych dla zdrowych narządów ciała. Z tegi powodu dozymetria przed leczeniem ^{131}I nie jest obligatoryjna.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: +

19. Powikłania leczenia ^{131}I i zalecenia dla ich uniknięcia:

19.1. Przy przekroczeniu skumulowanej aktywności 18,5 GBq (500 mCi) należy rozważyć przesłanki przemawiające za dalszym leczeniem, uwzględniając wzrastające ryzyko indukcji nowotworu.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

19.2. Po terapii ^{131}I antykoncepcja jest wskazana przez 6–12 miesięcy u kobiet i przez 4–6 miesięcy u mężczyzn.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.3. Leczenie L-tyroksyną jest również stosowane u chorych z rakiem tarczycy niskiego ryzyka, u których wykonano lobektomię [231–234].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.3.1. U chorych z czynnikami ryzyka niedoczynności tarczycy, takimi jak wysokie stężenie TSH przed operacją, obecność przeciwciał przeciwtańtarczycowych (szczególnie anty-TPO) oraz cechy przewlekłego zapalenia tarczycy w badaniu patomorfologicznym, powinno się stosować odpowiednio wyższe dawki L-tyroksyny [232, 233].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

2. Wskazania do supresji TSH.

2.1. Pełna supresja TSH ($< 0,1 \text{ mU/L}$) jest konieczna z następujących wskazań [235–238]:

2.1.1. U chorych z utrzymującymi się jawnymi objawami choroby nowotworowej.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.1.2. U chorych z niepełną odpowiedzią biochemiczną według ATA, czyli u chorych, u których nie ma cech jawnej choroby, ale stymulowane stężenie Tg jest podwyższone ($> 10 \text{ ng/ml}$) i/lub stężenie Tg podczas leczenia supresyjnego jest podwyższone ($> 1 \text{ ng/ml}$) lub wzrasta stężenie przeciwciał anty-Tg.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

2.1.3. Pełna supresja TSH jest wskazana u osób, u których ryzyko wznowy jest wysokie i nie ma przeciwskazań do stosowania leczenia supresyjnego lub korzyści z terapii równoważą ryzyko związane z zastosowanym leczeniem supresyjnym [239].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

2.2. Dowody na bezpieczeństwo rezygnacji z leczenia supresyjnego opublikowano u chorych z grupy niskiego ryzyka [235, 237, 240, 241]. Rezygnacja z leczenia supresyjnego dopuszczalna jest:

2.2.1. U chorych z zaawansowaniem pT1aN0M0.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.2.2. U chorych z zaawansowaniem pT1b–T2N0M0 leczonych radykalnie, u których stwierdzono doskoną odpowiadź na leczenie. U tych chorych należy stosować substytucyjne dawki L-tyroksyny. Dopuszczalne jest także stosowanie niepełnej supresji (TSH 0,1–0,5 mIU/L),

Część VIII

Leczenie L-tyroksyną w raku tarczycy

1. Leczenie tyroksyną chorych na zróżnicowane raki tarczycy [1]:

1.1. Leczenie hormonalne L-tyroksyną stanowi istotny element leczenia skojarzonego zróżnicowanego raka tarczycy

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.2. Celem leczenia L-tyroksyną chorych na zróżnicowanego raka tarczycy jest:

1.2.1. Uzupełnienie istniejących niedoborów hormonalnych (leczenie substytucyjne — osiągnięcie stężenia TSH 0,5–2,0 mU/L).

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

1.2.2. Zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynikającego z faktu, że TSH jest czynnikiem wzrostowym dla komórek raka. Leczenie supresyjne (pełna supresja — osiągnięcie stężenia TSH $< 0,1 \text{ mU/L}$; niepełna supresja — osiągnięcie stężenia TSH 0,1–0,5 mU/L) obecnie jest wskazane jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka lub u chorych, u których nie uzyskano doskonalej odpowiedzi na leczenie.

przy czym decyzja ta powinna być spersonalizowana.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.2.3. U tych chorych, u których doskonałą odpowiedź na leczenie potwierdzono wszystkimi możliwymi metodami, w tym wykazano niskie stymulowane stężenie Tg i brak przeciwciał anty-Tg i stwierdza się utrzymywanie remisji przez co najmniej 5 lat, można zastosować leczenie substytucyjne.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.3. U wszystkich chorych, którzy przebyli leczenie z powodu raka tarczycy, należy unikać wzrostu stężenia TSH powyżej 2,0 mIU/l za wyjątkiem krótkich okresów, kiedy stymulacja TSH jest niezbędna dla przeprowadzenia badań kontrolnych.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

2.4. U chorych, u których stosuje się pełne leczenie supresyjne, w celu zapobiegania przerostowi mięśnia sercowego należy rozważyć dołączenie leku β -antagonistycznego lub inhibitora konwertazy angiotensyny.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

3. Dawkowanie L-tyroksyny:

3.1. Dawkę L-tyroksyny ustala się indywidualnie i podaje się jednorazowo na czczo co najmniej 30 minut przed posiłkiem. Mimo że poszczególne preparaty zarejestrowane w Polsce są traktowane jako równorzędne, istnieją pewne niewielkie różnice w ich biodostępności i dlatego nie powinno się bez uzasadnienia i świadomej decyzji lekarskiej zamieniać jednego z nich na drugi, gdyż może to wpływać na precyzyjną kontrolę docelowego stężenia TSH.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.2. Jeżeli dawka L-tyroksyny wymaga modyfikacji, należy dokonywać niewielkich zmian w dawkowaniu (na ogół nie więcej niż o 25 µg dziennie), a kolejne badanie stężenia TSH planować za 6–8 tygodni.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.3. Kontrolę stężenia TSH należy wykonywać optymalnie co 3–6 miesięcy, przy pomocy testu III generacji, rano, przed przyjęciem kolejnej dawki L-tyroksyny. Odstępy między badaniami można różnicować, uwzględniając stratyfikację ryzyka

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

3.4. U chorych leczonych przewlekle supresyjnymi dawkami L-tyroksyny można rozważyć wdro-

żenie leczenia wapniem pod kontrolą kalcemii i stężenia PTH, natomiast witaminę D należy podawać według zaleceń sformułowanych dla populacji ogólnej, zwykle 2000 IU/d.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

4. Leczenie L-tyroksyną w innych typach raka tarczycy:

4.1. Chorzy na raka rdzeniastego, niskoróżnicowanego i anaplastycznego wymagają jedynie substytucyjnych dawek L-tyroksyny.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

Część IX

Dynamiczna ocena ryzyka

1. Dynamicznej oceny ryzyka dokonuje się według zasad przyjętych przez ATA w 2015 roku (patrz też Część II, tab. 20) [1, 59, 242–244].

1.1. Zależnie od uzyskanych wyników odpowiedź na leczenie pierwotne może być określona jako: doskonała, niepełna biochemiczna, niepełna strukturalna lub nieokreślona (tab. 20).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.2. Doskonałą odpowiedź na leczenie pierwotne uzyskuje się u 74–94,5% chorych z rozpoznaniem raka niskiego ryzyka, 36–61% chorych, u których ryzyko jest pośrednie i u 0–21% chorych, u których jest ono wysokie [244].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.3. Niepełną biochemiczną odpowiedź na leczenie stwierdza się u 3–11% chorych z rozpoznaniem raka niskiego ryzyka, u 16–22% chorych, u których ryzyko jest pośrednie oraz u 18–24% chorych, u których jest ono wysokie [244].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.4. Niepełną strukturalną odpowiedź na leczenie stwierdza się u 1–2% chorych z rozpoznaniem raka niskiego ryzyka, u 3,5–19% chorych, u których ryzyko jest pośrednie i u 24–67% chorych, u których jest ono wysokie [244].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.5. Progresję do choroby strukturalnej obserwuje się u 8–17% chorych z niepełną biochemiczną odpowiedzią na leczenie [242, 245].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.6. Ostatecznie 56–68% chorych z niepełną biochemiczną odpowiedzią na leczenie nie wykazuje objawów choroby (NED, *no evidence of disease*), podczas gdy u 19–27% utrzymują się nieprawidłowe wartości Tg bez zmian strukturalnych, a tylko u 8–17% rozwija się choroba strukturalna w ciągu 5–10 lat obserwacji [242, 246, 247].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 1.7. Nieokreślona odpowiedź występuje u 12–29% chorych z grupy niskiego ryzyka, 8–23% chorych z grupy średniego ryzyka i 0–4% chorych z grupy wysokiego ryzyka [242, 246].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
2. Ocena skuteczności przeprowadzonego leczenia skojarzonego:
- 2.1. U chorych, u których nie występuje wzrost stężenia Tg w czasie leczenia L-tyroksyną, ocenę skuteczności leczenia należy wykonać 6–18 miesięcy po pooperacyjnym leczeniu ^{131}I [56].
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.2. Remisję zróżnicowanego raka tarczycy można stwierdzić, jeżeli u chorego po operacji całkowitego wycięcia tarczycy i pooperacyjnym leczeniu ^{131}I występuje doskonała odpowiedź na leczenie, czyli nie stwierdza się cech choroby w badaniach obrazowych ani wzrostu stężenia $\text{Tg} \geq 1 \text{ ng/ml}$ w trakcie stymulacji TSH, a badanie to jest w pełni wiarygodne ze względu na nieobecność anty-Tg.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 2.3. Śladowe gromadzenie ^{131}I w loży tarczycy nie jest jednoznaczne z nieskuteczną ablacją, ani nie stanowi wskazania do kolejnego leczenia ^{131}I , jeżeli:
- inne badania nie wskazują na przetrwałą chorobę nowotworową;
 - stymulowane stężenie Tg nie przekracza 1 ng/ml;
 - nie stwierdza się obecności kikutów tarczycy w badaniu USG.
- SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
3. Monitorowanie chorych, u których stwierdzono doskonałą odpowiedź na leczenie.
- Kryterium utrzymywania remisji stwierdzonej po zakończeniu leczenia pierwotnego jest łączne stwierdzenie ujemnego wyniku badania USG szyi i stężenia stymulowanej $\text{Tg} \leq 1 \text{ ng/ml}$ przy nieobecności anty-Tg oraz przy braku innych cech przetrwałej lub nawrotowej choroby nowotworowej [1, 29, 244, 248–250] (tab. 20).
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R49
- 3.1. Częstość badań określono poniżej, niemniej co najmniej jedno badanie potwierdzające należy wykonać w okresie 3–5 lat po pierwszym potwierdzeniu remisji.
 SoR: 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 3.2. Scyntygrafia całego ciała nie jest obecnie wykonywana rutynowo dla monitorowania dalszego przebiegu choroby u chorych z doskonałą odpowiedzią na leczenie.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 3.2.1. Niemniej, autorzy niniejszych rekomendacji uważają, że nie ma potrzeby rezygnowania z wykonywania scyntygrafii całego ciała równocześnie z badaniem ocenяjącym skuteczność leczenia przez oznaczenie stymulowanego stężenia Tg, gdyż w razie stwierdzenia wzrostu stężenia Tg otrzymuje się informację o istnieniu i lokalizacji ognisk jodochwytnych.
 SoR: 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
- 3.2.2. U chorego, u którego w pierwszej ocenie wykonanej po zakończeniu leczenia rozpoznało doskonałą odpowiedź na leczenie i dalszy przebieg choroby był bezobjawowy, kontrola stężenia Tg nie wymaga stymulacji TSH.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 3.3. Brakuje dowodów potwierdzających bezpieczeństwo powyżej opisanego schematu u chorych z grupy wysokiego ryzyka, u których uzyskano doskonałą odpowiedź na leczenie.
 SoR: 2B QoE: V
 SoR: 2 QoE: +
4. Monitorowanie chorych, u których uzyskano niepełną biochemiczną odpowiedź na leczenie:
- 4.1. Ocena dynamiki stężenia Tg w odstępach 6-miesięcznych.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 4.2. Badanie USG szyi w odstępach co 6 miesięcy.
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: ++
- 4.3. W razie wzrostu stężenia Tg badania obrazowe (przede wszystkim USG szyi i TK klatki piersiowej).
 SoR: 2A QoE: IV
 SoR: 1 QoE: +++
- 4.4. Jeżeli powyższe badania nie pozwolą na lokalizację ogniska raka, można rozważyć leczenie radiojodem, jednak tylko przy wzroście stymulowanej $\text{Tg} > 100 \text{ ng/ml}$.
 SoR: 2B QoE: IV
 SoR: 2 QoE: +

5. Interpretacja wyników stężenia Tg w surowicy krwi u chorego na zróżnicowanego raka tarczycy [251, 252].
- 5.1. Ponieważ decydującym kryterium dla poszukiwania wznowy choroby podczas monitorowania przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy jest narastanie stężenia Tg w czasie, należy dołożyć starań, aby badania te odbywały się w jednym ośrodku i z zastosowaniem jednej, tej samej metody.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 5.1.1. Optymalnie, należy używać metod standaryzowanych wobec standardu międzynarodowego CRM 457. Każde laboratorium powinno też scharakteryzować czułość funkcjonalną stosowanej przez siebie metody oznaczania Tg. Dostępne superczułe metody oznaczania Tg należą do metod z wyboru [249, 253].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 5.2. Monitorowaniu stężenia Tg winno towarzyszyć badanie przeciwciał anty-Tg [254–258], które należy wykonywać nie rzadziej niż raz na rok.
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: ++
- 5.2.1. W przypadku stwierdzenia obecności przeciwciał anty-Tg niskie stężenie Tg nie może być w pełni wiarygodnym kryterium odpowiedzi na leczenie.
- SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 5.3. Interpretacja stężenia Tg winna uwzględniać wcześniejsze stężenia Tg, stężenie przeciwciał anty-Tg, aktualne i wcześniejsze stężenie TSH oraz wcześniejszy zakres operacji i leczenia ^{131}I .
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 1 QoE: +++
- 5.4. Rekomendowane są ultraczułe metody oznaczania Tg (czułość funkcjonalna 0,1 ng/ml) [249].
- SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 5.5. W pierwszych 5 latach po zakończeniu leczenia pierwotnego u chorych z doskonałą odpowiedzią na leczenie i przy nieobecności innych czynników ryzyka należy zachować cykl badania stężenia Tg co 12 miesięcy, w kolejnych latach odstępy te mogą być dłuższe [259].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 5.6. U chorego, który nie przebył całkowitego wycięcia tarczycy i/lub leczenia jodem promieniotwórczym, stężenie Tg może być wyższe niż 1 ng/ml i jedynie narastanie stężenia Tg może nasuwać

podejrzenie progresji raka [260–262]. Badania te należy wykonywać w odstępach co najmniej jak w punkcie 5.5, a w razie wskazań częściej.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 5.7. Stężenie Tg nie może być jedynym badaniem monitorującym remisję u chorych na raka tarczycy. Oprócz wywiadu i badania przedmiotowego powinno mu towarzyszyć co najmniej badanie USG szyi, wykonywane w podobnym rytmie czasowym [263].

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: + ++

6. Zasady monitorowania chorego na zróżnicowanego raka tarczycy, u którego stwierdza się obecność przeciwciał anty-Tg.

- 6.1. USG szyi jest głównym badaniem monitorującym u chorych na raka tarczycy po operacji radykalnej, u których obecność anty-Tg uniemożliwia wiarygodne oparcie się na badaniu stężenia Tg. Należy jednak pamiętać, że obowiązuje wywiad i badanie przedmiotowe, na których podstawie ustala się wskazania do innych badań obrazowych.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: + ++

7. USG szyi w ocenie skuteczności leczenia i w monitorowaniu zróżnicowanego raka tarczycy [29, 264, 265].

Badanie USG szyi powinno być wykonywane co 6–12 miesięcy przez pierwszych 5 lat, potem odstępy mogą być rzadsze. W razie podejrzenia wznowy odstępy powinny być krótsze. Stwierdzenie zmian ogniskowych w loży tarczycy i/lub powiększenia węzłów chłonnych jest wskazaniem do BACC, szczególnie jeżeli w badaniu węzłów chłonnych sztywnych występują cechy zwiększające prawdopodobieństwo obecności przerzutu (okrągły kształt, brak wnęki, heterogenność, zwyrodnienie torbielowe, obecność zwęglień [29]) (patrz też Część I pkt 9.2)

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: + ++

- 7.1. Jeżeli podejrzany węzeł chłonny ma rozmiar < 1 cm w osi krótkiej, można przyjąć strategię obserwacyjną i wykonać BACC dopiero w razie jego dalszego wzrostu [29].

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 7.2. Badanie Tg w popłuczynach z BACC może być pomocne w rozpoznaniu przerzutu węzlowego [266].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 7.3. Prawidłowe stężenie Tg we krwi nie wyklucza przerzutowego charakteru węzła [263].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
8. Scyntygrafia ^{131}I :
- 8.1. Badania izotopowe (szczególnie scyntygrafia szyi i całego ciała) są przydatne dla pierwszej oceny skuteczności leczenia izotopowego, ale nie są obligatoryjne.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 8.1.1. Można od nich odstąpić, jeżeli badania wykonane w czasie leczenia ^{131}I wskazywały na bardzo niskie ryzyko wznowy u chorego z niskim zaawansowaniem raka, operowanego radykalnie.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 8.1.2. W razie stwierdzenia wzrostu stężenia Tg (badanej w czasie leczenia L-tyroksyną lub podczas stymulacji TSH) scyntygrafia szyi i całego ciała jest niezbędna dla wykrycia i lokalizacji ognisk jodochwytnych i określenia wskazań do leczenia ^{131}I .
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 8.1.3. Rutynowe okresowe wykonywanie scyntygrafii całego ciała dla dalszego monitorowania chorych w remisji nie jest konieczne, gdyż ryzyko wykrycia jodochwytnego nawrotu bez wcześniejszego wzrostu stężenia Tg jest niewielkie.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
9. Badania obrazowe i funkcjonalne:
- 9.1. Badanie TK i/lub MRI wykonywane jest przy podejrzeniu nawrotu wynikającym ze wzrostu stężenia Tg lub innych przesłanek. Należy jednak pamiętać, że wykonanie badania TK z kontrastem upośledza jodochwytność ognisk raka na okres około 6–8 tygodni.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 9.2. Przy wzroście stężenia Tg w pierwszej kolejności wykonuje się badanie TK płuc.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 9.3. Podejrzenie przerzutów do kości wynikające z wywiadu lub badania przedmiotowego, czy też wykonanych badań dodatkowych jest wskazaniem do scyntygrafii kości.
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 9.4. Badanie PET-TK z użyciem ^{18}F -FDG jest przydatne w lokalizacji wznowy miejscowej i przerzutów

odległych raka tarczycy, przede wszystkim u chorych, u których wzrostowi stężenia Tg nie towarzyszy wykrycie zmian ogniskowych w klasycznych badaniach obrazujących ani w scyntygrafii jodowej całego ciała [224, 267, 268].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

9.4.1. Badanie można wykonywać zarówno w czasie stymulacji TSH (egzo- i endogennej), jak i bez stymulacji. Niektóre dane z piśmiennictwa wskazują jednak na wyższą czułość badania wykonanego podczas stymulacji.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

9.4.2. Wskazaniem do wykonania badania jest stężenie stymulowanej Tg $> 10 \text{ ng/ml}$ oraz krótki czas podwojenia Tg $< 2 \text{ lata}$ w warunkach supresji TSH.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

9.4.3. Wykonanie badania należy również rozważyć przed planowanym leczeniem chirurgicznym przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych w celu oceny nasilenia rozsiewu.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

9.4.4. Ujemny wynik PET/TK nie wyklucza rozsiewu raka zróżnicowanego tarczycy [224].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

Część X

Monitorowanie raka tarczycy i guzów o nieustalonym potencjale złośliwości

1. W rakach zróżnicowanych tarczycy ryzyko nawrotu raka jest największe w ciągu pierwszych 5 lat, niemniej należy się z nim liczyć przez całe życie pacjenta i dlatego chorzy wymagają stałej kontroli w ośrodku leczącym co 5–10 lat [269].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
2. Optymalne rozwiązanie zakłada prowadzenie badań kontrolnych w ośrodku prowadzącym wcześniej leczenie pierwotne.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
3. Chorzy z grupy niskiego ryzyka, u których uzyskano doskonałą odpowiedź na leczenie, po upływie 5 lat mogą być monitorowani przez endokrynologa w miejscu zamieszkania [270] i w razie podejrzenia

nawrotu choroby kierowani do ośrodka dysponującego możliwością dalszej diagnostyki i leczenia.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

4. Monitorowanie pooperacyjne chorych na raka tarczycy niskiego ryzyka prowadzą lokalne ośrodki endokrynologiczne lub onkologiczne. Lista ośrodków prowadzących takie monitorowanie przedstawiona jest na stronach Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, które w tym celu nawiążą współpracę. Ośrodek powinien się zgłosić do odpowiedniego towarzystwa i podać wszystkie wymagane dane.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

5. Kwalifikację chorych do grupy niskiego ryzyka prowadzi się na podstawie TNM, kryteria ATA 2015 [1] oraz dynamicznej stratyfikacji ryzyka (*patrz Część II oraz tab. 20*) [59, 242, 271, 272].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

6. W kwalifikacji chorych do grupy niskiego ryzyka konieczna jest ocena, czy zakres leczenia operacyjnego jest adekwatny do pooperacyjnego rozpoznania histopatologicznego.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

7. Schemat monitorowania chorych z rozpoznaniem raka pośredniego ryzyka uzależniony jest uzyskanej odpowiedzi na leczenie (*patrz Część IX*).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

8. Brakuje wiarygodnych danych odnośnie schematu monitorowania chorych z grupy wysokiego ryzyka. Zdaniem autorów Rekomendacji decyzja w zakresie schematu wizyt i wykonywanych badań powinna być podejmowana indywidualnie i po uzgodnieniu z chorym.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

9. W monitorowaniu raka tarczycy stosuje się [1, 273]:
 - badanie przedmiotowe;
 - ocenę powikłań pooperacyjnych i podjęcie adekwatnego postępowania klinicznego;
 - okresowe badania USG co 6–24 miesięcy, w zależności od dynamicznej stratyfikacji ryzyka;
 - okresową ocenę stężenia Tg w surowicy krwi co 6–24 miesiące;
 - okresową ocenę stężenia TSH w surowicy w celu sprawdzenia adekwatności dawki L-tyroksyny;
 - scyntygrafię ^{131}I i badania obrazowe w zależności od wskazań klinicznych.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

10. W monitorowaniu guzów granicznych (FT-UMP; WDT-UMP; NIFTP) stosuje się [274]:
 - badanie przedmiotowe;

- ocenę powikłań pooperacyjnych i podjęcie adekwatnego postępowania klinicznego;

- okresowe badania USG co 12–36 miesięcy;

- okresową ocenę stężenia Tg w surowicy krwi do 12–36 miesięcy;

- okresową ocenę stężenia TSH w surowicy w celu sprawdzenia adekwatności dawki L-tyroksyny.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

Część XI

Nawrót raka tarczycy/choroba przetrwała

1. Zróżnicowany rak tarczycy [275].

- 1.1. Leczenie wznowy lokoregionalnej:

1.1.1. Podstawą terapii wznowy miejscowej/lokoregionalnej jest leczenie operacyjne. Leczenie ^{131}I stosuje się, o ile są do niego wskazania.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.1.2. W razie nieresekcyjności, przy braku jedochwytności oraz w przypadku progresji występującej mimo wcześniejszego leczenia, stosuje się teleradioterapię [276] lub można rozważyć inne metody leczenia miejscowego, np. termoablację prądem o częstotliwości radiowej (*radiofrequency ablation*), przezskórную infekcję etanolu pod kontrolą USG [104].

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

- 1.2. Leczenie radioizotopowe rozsiewu/wznowy miejscowej zróżnicowanego raka tarczycy:

1.2.1. W przypadku leczenia przerzutów odległych terapię jodem ^{131}I prowadzi się najczęściej po przerwie w stosowaniu L-tyroksyny [1].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++ ATA GL R53

1.2.2. Leczenie przerzutów odległych z użyciem tyreotropiny alfa należy stosować u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do odstawnienia L-tyroksyny, lub u których nie można uzyskać endogennej stymulacji TSH.

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: +++

- 1.3. Leczenie przerzutów odległych:

1.3.1. Leczenie ^{131}I stanowi pierwszą linię leczenia. Jest wskazane, jeżeli wszystkie ogniska raka wyka-

zują jodochwytność lub ogniska niejodochwytnie można leczyć za pomocą metod miejscowych.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +++

1.3.2. W przypadku pojedynczego przerzutu należy rozważyć leczenie miejscowe [operacyjne lub radioterapię z pól zewnętrznych (EBRT)], jeżeli jego resekcja jest możliwa i z wysokim prawdopodobieństwem wykluczono inne przerzuty [103]. W przypadku choroby oligometastatycznej należy rozważyć zastosowanie radioterapii stereotaktycznej z intencją radykalną.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

1.3.2.1. W przerzutach do ośrodkowego układu nerwowego leczenie operacyjne lub EBRT stanowi podstawę terapii. Można rozważyć dodatkowo radioterapię na obszar loży guza. W przypadku zmian jodochwytnych można rozważyć leczenie ^{131}I .

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

1.4. W leczeniu paliatywnym przerzutów stosuje się teleradioterapię [276] lub można rozważyć inne metody leczenia objawowego, w tym: ablację laserową w przypadku nacieku nowotworowego wewnątrz światła tchawicy lub oskrzeli, przezskórne techniki interwencyjne (*percutaneous interventional techniques*): przeszczepniczą embolizację i chemoembolizację, termoablację prądem o częstotliwości radiowej, cementoplastykę przerzutów do kości [100, 104, 277].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2. Niskozróżnicowany rak tarczycy [275].

2.1. Leczenie nawrotu lokoregionalnego:

2.1.1. Podstawę leczenia stanowi leczenie operacyjne. Leczenie ^{131}I stosuje się, o ile są do niego wskazania. W przypadku zmian nieoperacyjnych, opornych na ^{131}I lub w razie progresji można zastosować teleradioterapię i inne metody leczenia miejscowego omówione w punkcie 1.4.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.2. Leczenie przerzutów odległych:

2.2.1. W leczeniu pojedynczego przerzutu należy rozważyć leczenie operacyjne, jeżeli jego resekcja jest możliwa i z wysokim prawdopodobieństwem wykluczono inne przerzuty. W przypadku choroby oligometastatycznej można rozważyć zastosowanie radioterapii stereotaktycznej z intencją radykalną.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2.2.2. W przypadku mnogich przerzutów, mimo mniejszej skuteczności niż w zróżnicowanym raku tarczycy, leczenie pierwszej linii stanowi terapia ^{131}I .

SoR: 2B QoE: V

SoR: 1 QoE: +

2.2.3. W leczeniu paliatywnym przerzutów stosuje się teleradioterapię oraz inne metody leczenia objawowego, w tym: ablację laserową w przypadku nacieku nowotworowego wewnątrz światła tchawicy lub oskrzeli, przezskórne techniki interwencyjne (*percutaneous interventional techniques*), w tym przeszczepniczą embolizację i chemoembolizację, termoablację prądem o częstotliwości radiowej, cementoplastykę przerzutów do kości [104, 278]

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

Część XII

Radioterapia i chemioterapia w raku tarczycy

1. Teleradioterapia [275].

1.1. Teleradioterapia na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana [275, 276]:

- w niezróżnicowanym raku tarczycy;
- po operacji nieradykalnej w raku zróżnicowanym, gdy nie jest możliwa operacja wtórna ani leczenie jodem promieniotwórczym;
- powinna być rozważona po operacji nieradykalnej w raku rdzeniastym.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

1.2. Teleradioterapia uzupełniająca:

1.2.1. W rakach zróżnicowanych operowanych radykalnie na ogół nie ma wskazań do teleradioterapii uzupełniającej. Można ją rozważyć w przypadkach zaawansowanych lokoregionalnie po operacji typu R1/R2 [276, 279].

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

1.2.2. W raku rdzeniastym nie udowodniono skuteczności uzupełniającej radioterapii po operacji radykalnej.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: +

1.2.3. Można ją rozważyć u chorych z przerzutami raka rdzeniastego tarczycy do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się, lub u chorych

po operacji nieradykalnej R1/R2, o ile nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych [280].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.3. Prowadzenie teleradioterapii:

1.3.1. W teleradioterapii radykalnej stosuje się zazwyczaj 50–60 Gy w obszarze odpływu chlonki i 68–70 Gy na obszar loży guza/tarczycy [276, 281, 282].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.3.2. Zaleca się zastosowanie radioterapii konformalnej z modulowaną intensywnością dawki [283–287].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

1.3.3. Teleradioterapię paliatywną stosuje się w nieoperacyjnym raku tarczycy [288–290]. W szczególnych przypadkach można rozważyć próbę leczenia radykalnego, dawkami jak w terapii uzupełniającej.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

1.3.4. Teleradioterapię paliatywną przerzutów, w tym teleradioterapię przeciwbólową w raku tarczycy stosuje się według zasad wskazanych w innych nowotworach [288, 290, 291].

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

1.3.5. Małe guzy pierwotne, jeżeli zabieg operacyjny nie jest możliwy, można leczyć promieniami z zewnątrz techniką stereotaktyczną [292].

SoR: 2A QoE: V

SoR: 2 QoE: +

2. Leczenie farmakologiczne:

2.1. Leczenie L-tyroksyną jest hormonalnym leczeniem raków zróżnicowanych tarczycy (patrz Część VIII).

SoR: 2A QoE: III

SoR: 1 QoE: ++

2.2. U chorych z przerzutami do kości należy rozważyć włączenie dożylnych bisfosfonianów, początkowo co miesiąc, następnie czas pomiędzy podaniami można wydłużyć do 3 miesięcy, lub denosumab u chorych z przeciwwskazaniemi do bisfosfonianów.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

3. Chemiczna terapia [275]:

3.1. Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

3.2. Rak niskozróżnicowany jest nowotworem rzadkim, dotychczas brakuje więc wystandardowanego schematu leczenia. Dostępne opcje obejmują EBRT, radiojodoterapię (uwzględniając możliwość zachowania częściowej jodochwytliwości komórek raka) oraz chemioterapię, jednak z uwagi na brak badań randomizowanych, metody leczenia zależą głównie od doświadczenia poszczególnych ośrodków. Chemioterapię można rozważyć w przypadku postępującej i/lub objawowej choroby przy braku innych opcji terapeutycznych czy braku możliwości włączenia do badań klinicznych. Dane dotyczące leczenia cytotoksycznego są niewielkie. Spośród różnych leków najskuteczniejsze wydają się antracykliny i związki platyny — średni odsetek odpowiedzi w różnych seriach wynosi 30%. Niestety, odpowiedzi są częściowe i krótkotrwałe [293–300].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

Część XIII

Leczenie ukierunkowane na cele molekularne w raku tarczycy

1. Zróżnicowany rak tarczycy [275]:

1.1. Terapię z zastosowaniem leków celowych molekularnie [inhibitatory kinaz tyrozynowych (TKI, tyrosine kinase inhibitor)] rekomenduje się u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą lub w przypadkach mnogich przerzutów opornych na leczenie jodem promieniotwórczym [301] (tab. 24) spełniających kryteria choroby mierzalnej i progresji według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) w okresie 14 miesięcy (wskazania do terapii podsumowano w tab. 25) [1, 56, 57, 104].

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

Tabela 24. Kryteria oporności na radiojod [301]

- Brak gromadzenia radiojodu w ogniskach raka w scyntygrafii kwalifikującej do leczenia
- Brak gromadzenia radiojodu w ogniskach raka we wcześniejszej scyntygrafii poterapeutycznej
- Gromadzenie radiojodu w części ognisk raka, ale nie we wszystkich
- Progresja choroby pomimo gromadzenia radiojodu we wszystkich ogniskach raka
- Obecność przetrwałej choroby mimo przeprowadzenia kilku cykli leczenia radiojodem, wysoki wychwyt fluorodeoksylukozy (FDG) w ogniskach raka, agresywny podtyp histologiczny

Tabela 25. Kryteria kwalifikacji do terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod [1, 56, 104]

1. Oporność na radiojod (dotyczy zróżnicowanego i niskozróżnicowanego raka tarczycy)
2. Zaawansowana, nieoperacyjna choroba lokoregionalna niekwalifikująca się do leczenia miejscowego lub obecność mnogich przerzutów odległych
3. Obecność choroby mierzącej wg kryteriów radiologicznych (np. RECIST 1.1)
4. Progresja wg kryteriów radiologicznych (np. RECIST 1.1) w ciągu 14 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia

Tabela 26. Schorzenia towarzyszące ograniczające możliwość zastosowania leków celowanych molekularnie w zaawansowanym raku tarczycy. Na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) [1]

1. Obecna lub niedawno przebyta choroba jelit (zapalenie uchyłków, choroby zapalne jelit, przebyte leczenie operacyjne)
2. Choroby wątroby
3. Zaburzenia krzepnięcia, niedawno przebyte krwawienia (np. krwawienie z przewodu pokarmowego, krwioplucie)
4. Niedawno przebyty incydent sercowo-naczyniowy (ostry zespół wieńcowy, udar)
5. Zaawansowana niewydolność serca (EF < 40%)
6. Wydłużenie QTc lub istotna arytmia komorowa w wywiadzie
7. Źle kontrolowane nadciśnienie
8. Niedawno przebyta radioterapia (do 4 tygodni)
9. Niedawno przebyty duży zabieg operacyjny (do 4 tygodni)
10. Zły stan ogólny, wyniszczenie
11. Upprzednio nieleczone przerzuty do OUN
12. Próba samobójcza w wywiadzie

EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; QTc (corrected QT interval) — skorygowany odstęp QT

Tabela 27. Postępowanie w najczęstszych objawach niepożądanych leków celowanych molekularnie [1, 381]

Biegunka	Loperamid, Reasec
Nadciśnienie	Regularna kontrola ciśnienia, leki przeciwnadciśnieniowe (ACEI, beta-blokery, blokery kanałów wapniowych, sartany, diuretyki) Uwaga! U chorych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego kilka dni przed rozpoczęciem terapii sorafenibem, lenwatynibem lub kabozantynibem należy zwiększyć dawkę leków przeciwnadciśnieniowych
Zmiany skórne (w tym zespół ręka–stopa)	Unikanie ekspozycji słonecznej, emolenty, kremy na bazie mocznika, bawełniane rękawiczki, wygodne obuwie, steroidy miejscowo, leki przeciwhistaminowe
Zmiany o typie mucositis	Odpowiednia dieta (unikanie potraw gorących i mocno schłodzonych, mocno przyprawionych, potraw mogących zrańić śluzówkę, alkoholu), odpowiednie nawodnienie, natłuszczanie śluzówek (oliwa z oliwek)
Zaburzenia funkcji wątroby	Regularne monitorowanie prób wątrobowych, zwłaszcza na początku terapii
Zaburzenia kardiologiczne	Monitorowanie EKG (w tym także ocena QTc), okresowo echokardiografia, odpowiednie leczenie schorzeń towarzyszących
Hipokalcemia	Stale monitorowanie stężenia wapnia, suplementacja (szczególnie dotyczy chorych leczonych sorafenibem i kabozantynibem)
Zapalenie trzustki	Monitorowanie stężenia amylazy i lipazy
OGÓLNA ZASADA	W razie wystąpienia nasiłonych objawów niepożądanych czasowe odstawienie leku i redukcja dawki (zawsze, gdy wystąpiły objawy w stopniu G3 lub G4)

ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; EKG — elektrokardiogram; QTc (corrected QT interval) — skorygowany odstęp QT; UKG — USG serca

Tabela 28. Badania wymagane przed rozpoczęciem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych i w trakcie monitorowania leczenia. Na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ATA 2015) [1]

1. Badania laboratoryjne: morfologia, bilirubina, transaminazy, fosfataza alkaliczna, kreatynina, LDH, amylaza, lipaza, elektrolity, wapń, magnez, badanie ogólne moczu, białko w dobowej zbiórce moczu, TSH, Tg, przeciwciała anty-Tg, test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym)
2. EKG
3. Pomiar ciśnienia tętniczego
4. UKG
5. Badania obrazowe (TK, MR, scyntigrafia kością — opcjonalnie)
6. Konieczna sanacja jamy ustnej przed rozpoczęciem terapii

anty-Tg — przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie; EKG — elektrokardiogram; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; MR — rezonans magnetyczny; Tg — tyreoglobulina; TK — tomografia komputerowa; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyretropowy; UKG — echokardiografia

w tym wskazaniu uzyskał jedynie rejestrację w Stanach Zjednoczonych.

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

1.6. Selektywne inhibitory nakierowane na fuzję RET (selperkatynib, pralsetynib) lub NTRK (larotrektynib) mogą być stosowane u chorych, u których wykazano odpowiednie cele molekularne w komórkach raka [206, 207, 305, 306].

SoR: 1 QoE: V

SoR: 1 QoE: ++

1.7. Objawy niepożądane terapii lekami celowanymi molekularnie powinny być klasyfikowane i monitorowane według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: + + +

1.7.1. W przypadku wystąpienia toksyczności w stopniu G3 lub G4 należy natychmiast przerwać stosowanie leku. Do terapii można powrócić w zredukowanej dawce leku dopiero wtedy, kiedy toksyczność ustąpi lub zmniejszy się do stopnia G1 (w przypadku lenwatynibu) [303] lub G2 (w przypadku sorafenibu) [302]. W uzasadnionych przypadkach należy lek całkowicie odstawić.

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: + + +

1.8. Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie powinna być prowadzona tak długo, jak długo chory odnosi korzyść z leczenia lub do nasilenia nieakceptowalnej toksyczności.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +

1.9. W przypadku braku innych opcji terapeutycznych można kontynuować stosowanie leków celowanych molekularnie nawet w przypadku progresji radiologicznej, o ile terapia przynosi korzyść kliniczną, jest dobrze tolerowana i chory wyraża zgodę na takie postępowanie [104].

Tabela 29. Dawkowanie leków celowanych molekularnie stosowanych w leczeniu zróżnicowanego, niskozróżnicowanego i niezróżnicowanego raka tarczycy [206, 207, 302, 304, 305, 363]

Nazwa leku	Postać	Dawkowanie	Uwagi
Sorafenib (Nexavar)	Tabletki 200 mg	2 × 400 mg p.o.	
Lenwatynib (Lenvima)	Tabletki 10 mg Tabletki 4 mg	1 × 24 mg p.o.	
Kabozantynib (Cabometyx)	Tabletki 60 mg Tabletki 40 mg Tabletki 20 mg	1 × 60 mg p.o.	
Selperkatynib (Retsevmo)	Kapsułki 80 mg Kapsułki 40 mg	BWT ≥ 50 kg 2 × 160 mg p.o. BWT < 50 kg 2 × 120 mg p.o.	
Pralsetynib (Gavreto)	Kapsułki 100 mg	1 × 400 mg p.o.	Nie ma rejestracji w Unii Europejskiej do raka tarczycy
Larotrektynib (Vitrakvi)	Kapsułki 100 mg Kapsułki 25 mg	2 × 100 mg p.o.	
Dabrafenib (Tafinlar)	Kapsułki 75 mg Kapsułki 50 mg	2 × 150 mg p.o.	
Trametytynib (Mekinist)	Tabletki 2 mg Tabletki 0.5 mg	1 × 2 mg	Leczenie skojarzone

mc. — masa ciała; p.o. (*per os*) — doustnie

- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
- 1.10. Terapia lekami celowanymi molekularnie powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu działań niepożądanych.
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
2. Niskozróżnicowany rak tarczycy [275]:
- 2.1. W leczeniu pierwszej linii można zastosować sorafenib [302] lub lenwatynib [303]. Żaden z tych leków nie jest refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Sorafenib jest dostępny w ramach RDTL. Lenwatynib obecnie nie podlega refundacji w ramach RDTL.
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 2.2. W leczeniu drugiej linii można zastosować lenwatynib [303] lub kabozantynib [304]. Obydwa leki nie są refundowane w Polsce. Kabozantynib w tym wskazaniu uzyskał jedynie rejestrację w Stanach Zjednoczonych.
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 2.3. Selektywne inhibitory nakierowane na fuzję RET (selperkatynib, pralsetynib) lub NTRK (larotretynib) mogą być stosowane u chorych, u których wykazano odpowiednie cele molekularne w komórkach raka [206, 207, 305, 306].
- SoR: 1 QoE: V
SoR: 1 QoE: ++
- 2.4. Pozostałe zalecenia dotyczące zróżnicowanego raka tarczycy (*pkt 1.1, 1.2, 1.3, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10*) znajdują zastosowanie w odniesieniu do niskozróżnicowanego raka tarczycy.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +
- 1.2. Wysoką swoistość i czułość oznaczania kalcytoniny, pozwalającą na zastosowanie tego badania zarówno w wykrywaniu raka, precyzowaniu rozległości niezbędnego leczenia operacyjnego, wczesnym wykrywaniu wznowy/progresji raka, jak i prognozowaniu jego przebiegu [5].
- SoR: 1 QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 1.3. Szersze stosowanie elektywnej limfadenektomii niż w rakach zróżnicowanych i kierowanie się stężeniem kalcytoniny przy wskazaniach do jej stosowania [308, 309].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.4. Wysokie ryzyko współistnienia guza chromochłonnego u chorych na dziedziczną postać choroby [310–314].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
2. Rozpoznanie raka rdzeniastego:
- 2.1. Rozpoznanie raka rdzeniastego w BACC jest utrudnione ze względu na fakt, że wymaga badania immunocytochemicznego z przeciwciałami przeciw kalcytoninie lub potwierdzenia obecności podwyższzonego stężenia kalcytoniny we krwi.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.2. Rozpoznanie raka rdzeniastego może opierać się na badaniu kalcytoniny we krwi i jest bardzo prawdopodobne, jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 100 ng/l [75, 315].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.3. Wykonanie testu stymulacji kalcytoniny pozwala na różnicowanie przypadków wątpliwych i zwiększa skuteczność diagnostyki przedoperacyjnej raka rdzeniastego oraz jego monitorowania [75, 76, 316].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.4. Badanie stężenia kalcytoniny w popłuczynach z igły biopsjalnej wspomaga rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
3. Diagnostyka DNA w raku rdzeniastym tarczycy:
- 3.1. U każdego chorego z rozpoznanym rakiem rdzeniastym tarczycy należy wykonać badanie DNA, nawet w przypadku braku danych z wywiadu i badania przedmiotowego wskazujących na istnienie raka dziedzicznego [317, 318].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

Część XIV

Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy

1. Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy wykazuje wiele odrębności w porównaniu z rakami zróżnicowanymi ze względu na:
- 1.1. Dużą komponentę dziedziczną i możliwość diagnostyki DNA, w tym wykrywania predyspozycji dziedzicznej u członków rodziny i związaną z tym konieczność wykonywania operacji profilaktycznych [307].
- SoR: 1 QoE: III
SoR: 1 QoE: +++

- 1.2. Wysoką swoistość i czułość oznaczania kalcytoniny, pozwalającą na zastosowanie tego badania zarówno w wykrywaniu raka, precyzowaniu rozległości niezbędnego leczenia operacyjnego, wczesnym wykrywaniu wznowy/progresji raka, jak i prognozowaniu jego przebiegu [5].
- SoR: 1 QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 1.3. Szersze stosowanie elektywnej limfadenektomii niż w rakach zróżnicowanych i kierowanie się stężeniem kalcytoniny przy wskazaniach do jej stosowania [308, 309].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.4. Wysokie ryzyko współistnienia guza chromochłonnego u chorych na dziedziczną postać choroby [310–314].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
2. Rozpoznanie raka rdzeniastego:
- 2.1. Rozpoznanie raka rdzeniastego w BACC jest utrudnione ze względu na fakt, że wymaga badania immunocytochemicznego z przeciwciałami przeciw kalcytoninie lub potwierdzenia obecności podwyższzonego stężenia kalcytoniny we krwi.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.2. Rozpoznanie raka rdzeniastego może opierać się na badaniu kalcytoniny we krwi i jest bardzo prawdopodobne, jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 100 ng/l [75, 315].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.3. Wykonanie testu stymulacji kalcytoniny pozwala na różnicowanie przypadków wątpliwych i zwiększa skuteczność diagnostyki przedoperacyjnej raka rdzeniastego oraz jego monitorowania [75, 76, 316].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 2.4. Badanie stężenia kalcytoniny w popłuczynach z igły biopsjalnej wspomaga rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
3. Diagnostyka DNA w raku rdzeniastym tarczycy:
- 3.1. U każdego chorego z rozpoznanym rakiem rdzeniastym tarczycy należy wykonać badanie DNA, nawet w przypadku braku danych z wywiadu i badania przedmiotowego wskazujących na istnienie raka dziedzicznego [317, 318].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

- 3.2. Zakres badań i ryzyko ujawnienia nosicielstwa:**
- 3.2.1.** Badanie obejmuje analizę mutacji protoonkogenu *RET* w DNA chorego (materiał do badania stanowi krew obwodowa) i powinno być wykonane w akredytowanym ośrodku [307, 318, 319]. W ośrodkach dysponujących badaniem NGS metoda ta jest optymalna w wykrywaniu mutacji *RET*.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 3.2.2.** Wynik ujemny pełnego badania DNA wyklucza postać dziedziczną z około 95-procentowym prawdopodobieństwem.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 3.2.3.** Dodatni wynik badania DNA daje podstawę do badań przesiewowych u członków rodziny [307].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 3.2.4.** Zarówno wykrycie bezobjawowego nosicielstwa mutacji, jak i wynik ujemny u członka rodziny chorego powinno się potwierdzić w kolejnej, pobranej niezależnie próbce krwi.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 3.2.5.** U chorych z ujemnym wywiadem w kierunku postaci dziedzicznej istnieje około 10-procentowe prawdopodobieństwo, że wynik badania w kierunku predyspozycji genetycznej okaże się dodatni [317].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 4. Postępowanie w rodzinach nosicieli mutacji *RET*:**
- 4.1.** Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy występuje jako objaw zespołu mnogich nowotworów gruczołów wewnętrznodzielniczych MEN 2 [320]. Tę nazwę należy traktować jako oficjalną w języku polskim. Stosowane dawniej nazwy (np. mnoga gruczolakowość wewnętrznodzielnica) nie znajdują obecnie zastosowania. W typowym MEN 2A i MEN 2B rak rdzeniasty współistnieje z guzem chromochłonnym, ujawniającym się w rodzinie, ryzyko wynosi do 50% [5, 310, 321–323].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 4.2.** W rodzinie chorego na dziedziczną postać raka rdzeniastego tarczycy ryzyko choroby u krewnych pierwszego stopnia wynosi 50% [307].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 4.3.** W rodzinach z MEN2A należy przeprowadzać badania nosicielstwa mutacji *RET* u krewnych,

- a szczególnie u dzieci, począwszy od ich 2.–3. rż., koniecznie przed 5. rż. [5, 318].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
- 4.4.** W rodzinach MEN2B należy przeprowadzić badanie nosicielstwa mutacji u dzieci jak najszybciejsze, optymalnie przed ukończeniem 1. rż. [5].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: + ++
- 4.5.** Zależnie od lokalizacji mutacji *RET* i związanego z tym ryzyka agresywnego przebiegu raka rdzeniastego tarczycy Rekomendacje ATA [5] zalecają kwalifikację chorych do jednej z trzech następujących grup ryzyka: HST (*highest*) — najwyższe ryzyko, H (*high*) — wysokie ryzyko lub MOD (*moderate*) — umiarkowane ryzyko (tab. 30).
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: + ++
- 5. Postępowanie diagnostyczne u nosicieli mutacji *RET* [5]:**
- U nosicieli mutacji *RET* należy przeprowadzić pełne badania w celu oceny aktualnego zaawansowania choroby:
- badanie stężenia kalcytoniny we krwi podstawowego i stymulowanego;
 - badanie USG szyi;
 - BACC w przypadku zmian ogniskowych w tarczycy;
 - badanie USG jamy brzusznej;
 - diagnostyka biochemiczna w kierunku guza chromochłonnego;
 - badanie stężenia wapnia w surowicy.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: + ++
- 6. Operacja profilaktycznego wycięcia tarczycy u nosicieli mutacji *RET*:**
- 6.1.** U bezobjawowych nosicieli mutacji *RET* należy rozważyć operację profilaktyczną całkowitego wycięcia tarczycy [5, 324, 325]. Przyjęto, że operacja profilaktyczna u nosicieli mutacji *RET* stanowi lepsze zabezpieczenie przed rozwojem choroby nowotworowej niż stałe monitorowanie stężenia kalcytoniny w surowicy.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: + ++
- 7. Operacja profilaktycznego całkowitego wycięcia tarczycy jest wskazana [5]:**
- 7.1.** W 1. rż. lub natychmiast po wykryciu mutacji w MEN 2B (w tym zespole badanie DNA jest konieczne w ciągu 1. rż.; grupa HST wg ATA).
- 7.2.** Przed ukończeniem 5. rż. lub w 5. rż. w zespole MEN 2A (grupa H) (tab. 30).
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++

Tabela 30. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zależności od lokalizacji mutacji germinalnej w protoonkogenie RET. Na podstawie: [5, 326]

	ATA-HST (RET 918)	ATA-H (RET 634, 883)	ATA-MOD
Badanie DNA	Zaraz po urodzeniu	2.–3. rż.	Do 5. rż.
		Lub: jak najszybciej, po wykryciu mutacji u członka rodziny	
Badanie podstawowego stężenia kalcytoniny	U wszystkich członków rodziny równolegle do badania DNA, co 6–12 miesięcy u nieoperowanych nosicieli mutacji RET		
Próba stymulacyjna	Po raz pierwszy po wykryciu mutacji RET, następnie co 6–12 miesięcy		
USG tarczycy	Po raz pierwszy po wykryciu mutacji RET, następnie co 6–12 miesięcy		
Profilaktyczna tyreoidektomia	W 1. rż.	Do 5. lub w 5. rż.	Decyzja o operacji w zależności od stężenia kalcytoniny albo w dzieciństwie
Badania przesiewowe w kierunku guza chromochłonnego*	Od 11. rż., przeciętnie 1 × w roku	Od 11. rż., przeciętnie 1 × w roku	Od 16. rż., przeciętnie 1 × w roku
Badania obrazowe nadnerczy	Tylko w przypadku nieprawidłowych wyników badań biochemicznych		
Badanie stężenia wapnia w surowicy		Od 11. rż., przeciętnie 1 × w roku	Od 16. rż., przeciętnie 1 × w roku

*Badania biochemiczne w kierunku guza chromochłonnego obejmują oznaczenie wolnej metanefryny lub normetanefryny w surowicy krwi lub ich metoksypochodne w dobowej zbiórce moczu. ATA (American Thyroid Association) — Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe; ATA-HST — grupa o najwyższym ryzyku agresywnego przebiegu raka rdzeniastego; ATA-H — grupa o wysokim ryzyku agresywnego przebiegu raka rdzeniastego, ATA-MOD — grupa o pośrednim ryzyku agresywnego przebiegu raka rdzeniastego

8. U chorych z mutacjami RET powodującymi późniejszy rozwój raka rdzeniastego tarczycy (grupa MOD wg ATA) możliwe jest przesunięcie operacji profilaktycznej powyżej 5. rż., o ile chory/rodzice chorego zostali w pełni poinformowani o ryzyku związanym z takim przesunięciem i je zaakceptowali, a podstawowe stężenie kalcytoniny jest prawidłowe, nie ma zmian ogniskowych w USG tarczycy i historia rodziny wskazuje na stosunkowo łagodny przebieg choroby [5].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

UWAGA! Ze względu na brak jednoznacznych dowodów wskazujących na rodzinne występowanie raka rdzeniastego tarczycy u nosicieli mutacji RET w kodonie 791 wskazania do profilaktycznego usunięcia tarczycy w tej grupie należy traktować bardzo ostrożnie [326–329].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

9. U nosicieli mutacji RET, u których nie wykonano jeszcze profilaktycznego wycięcia tarczycy, coroczne wykonywanie badania stymulowanej kalcytoniny (w Polsce wykonuje się test z dożylnym podaniem soli wapnia) wcześniej informuje o rozwoju choroby niż badanie podstawowego stężenia kalcytoniny [330].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

9.1. Prawidłowo wzrost stężenia kalcytoniny po dożylnym podaniu soli wapnia nie przekracza 30 ng/l.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

9.2. Wzrost stężenia kalcytoniny do wartości > 100 ng/l po stymulacji wapniem interpretowany jest jako wynik dodatni, nie jest jednak jednoznaczny z rozpoznaniem raka rdzeniastego (może być efektem hiperplazji komórek C). Niemniej, u nosicieli mutacji RET stanowi jednoznaczne wskazanie do operacji tarczycy [75–77].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

9.3. Dożylnie podanie soli wapnia jest alternatywą do próby pentagastrynowej [77, 331].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

10. Wykrywanie i leczenie guzów chromochłonnych w zespole MEN2:

10.1. Wskazania do badań w kierunku guza chromochłonnego zależą od typu stwierdzonej mutacji RET [5, 310, 313].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

10.2. Podstawą wykrywania guzów chromochłonnych są badania biochemiczne. Wskazane jest ich wykonywanie corocznie u pacjentów od 11. rż. w przypadku MEN2B oraz MEN2A RET 634 i RET 630 oraz od 16. rż. u nosicieli pozostałych mutacji [5, 313] (tab. 30).

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

10.3. Przesiewowe badanie TK brzucha nie jest konieczne u chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy, jeśli nie ma objawów guza chromochłonnego, a wyniki badań biochemicznych są ujemne. Nienajmniej, u chorego kierowanego do operacji z powodu raka rdzeniastego tarczycy należy rozważyć celowość takiego badania [313].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

10.4. Terapia guzów chromochłonnych polega na leczeniu operacyjnym, optymalnie wykonuje się wyłuszczenie guza z zachowaniem zdrowego miąższu nadnerczy [332–334].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

10.5. Jeżeli u chorego współistnieje guz chromochłonny i rak rdzeniasty tarczycy, najpierw należy przeprowadzić operację nadnerczy, aby uniknąć zaostrenia objawów guza chromochłonnego.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

11. Leczenie operacyjne guza chromochłonnego [335]: Operację guza chromochłonnego powinno poprzedzać co najmniej dwutygodniowe farmakologiczne leczenie przygotowujące [332].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

11.1. Przy resekcji guzów chromochłonnych, należy dążyć do wyłuszczenia oszczędzającego korę nadnerczy, zwłaszcza jeśli operowane jest drugie nadnercze, u chorego po uprzedniej resekcji kontralateralnego nadnercza [332–334].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

11.2. Jeżeli konieczna jest obustronna adrenalektomia, choremu należy dokładnie przekazać zasady terapii substytucyjnej. Należy pamiętać, że w dziedzicznym raku rdzeniastym, przebiegającym jako zespół MEN 2, znaczący odsetek zgonów wiąże się z powikłaniami nadnerczowymi — przeaniem nadciśnieniowym lub niewydolnością kory nadnerczej.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12. Wykrywanie i leczenie nadczynności przytarczyc w zespole MEN2:

12.1. Wskazania do badań w kierunku nadczynności przytarczyc zależą od typu stwierdzonej mutacji RET [336, 337].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

12.1.1. W MEN2A coroczne badania stężenia wapnia w surowicy są uzasadnione przede wszystkim u nosicieli mutacji RET 634 i RET 630, u nosicieli

pozostałych mutacji mogą być wykonywane rzadziej.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

12.1.2. Leczenie nadczynności przytarczyc w MEN 2A odbywa się na ogólnie przyjętych zasadach. Należy jednak pamiętać, że przyczyną często jest hiperplazja przytarczyc i ryzyko niepowodzenia leczenia operacyjnego jest większe niż przy operacji pojedynczego gruczolaka [338].

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

13. Leczenie operacyjne jawnego klinicznego raka rdzeniastego tarczycy:

13.1. Jeżeli rak rdzeniasty jest jawnym klinicznym (guzek tarczycy z dodatnią BACC), operacja tarczycy powinna być zawsze całkowitą tyreodektomią, której towarzyszy limfadenektomia centralna, zarówno w raku dziedzicznym, jak i sporadycznym.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

13.2. Wykonanie limfadenektomii bocznej zależy od ujawnienia przerzutów oraz od stężenia kalcytoniny we krwi [138].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

13.3. Nie ma jednoznacznych wskazań do limfadenektomii bocznej, jeżeli nie ma powiększonych węzłów chłonnych bocznych szyi i jednocześnie przedoperacyjne stężenie kalcytoniny jest mniejsze niż 200 ng/l [138].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

13.4. Planując radykalność zabiegu miejscowego, chirurg powinien dysponować TK jamy brzusznej w celu oceny przerzutów odległych, jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 400 ng/l [308].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

13.5. Należy dodać, że rekomendacje ATA precyzują te wskazania w zależności od granicznego stężenia kalcytoniny równego 150 ng/l.

SoR: 2B QoE: IV

SoR: 2 QoE: ++

14. Leczenie operacyjne we wczesnym raku rdzeniastym tarczycy:

14.1. Jeżeli operację tarczycy przeprowadzono z powodu wykrycia zwiększonego stężenia kalcytoniny u chorego z wolem guzkowym, powinna to być operacja całkowitego wycięcia tarczycy.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

15. Jeżeli niewielkie (< 10 mm) ognisko raka rdzeniastego tarczycy wykryto przypadkowo po operacji mniej

niż całkowitego wycięcia tarczycy, a pooperacyjne podstawowe i stymulowane stężenie kalcyoniny jest prawidłowe i wynik badania DNA w kierunku *RET* jest ujemny, można rozważyć odstępstwie od całkowitego wtórnego wycięcia tarczycy, jeżeli nie ma innych czynników ryzyka.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

16. Profilaktyczne leczenie operacyjne nosicieli mutacji *RET*:

16.1. Wskazania do profilaktycznego wycięcia tarczycy, opisane w punkcie 7 powinny uwzględniać łączną interpretację badania DNA (typ mutacji *RET*), aktualnego stężenia kalcyoniny i aktualnego wieku chorego oraz historii choroby jego rodziny. Z tego względu leczenie operacyjne, które z zasady w raku tarczycy powinno się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach, w tym konkretnym wskazaniu powinno być przeprowadzone w ośrodkach dysponującymi dużym doświadczeniem w tym zakresie.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

16.2. Profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy wykonywane o czasie (*patrz pkt 7*) może być przeprowadzone bez limfadenektomii centralnej, jeżeli podstawowe stężenie kalcyoniny jest prawidłowe i nie ma cech zajęcia węzłów chłonnych.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

16.3. Jeżeli u nosiciela mutacji predysponującej do MEN2A w wieku 5 lat nie stwierdza się wzrostu stężenia podstawowego kalcyoniny, wykonanie próby stymulacji wapniem jest przydatne dla określenia, czy można odsunąć operację w czasie, ale powinno także uwzględnić typ mutacji *RET*.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

16.4. Jeżeli operacji profilaktycznej nie przeprowadzono w wieku optymalnym, określonym w punktach 4–7, a podstawowe stężenie kalcyoniny jest prawidłowe, coroczne powtarzanie próby wapniowej zmniejsza ryzyko przeoczenia optymalnego terminu dla jej podjęcia.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

17. Ocena pooperacyjna i monitorowanie chorych na raka rdzeniastego tarczycy:

17.1. Pooperacyjna ocena stężenia kalcyoniny:

17.1.1. Normalizacja pooperacyjnego stężenia kalcyoniny lub niewykrywalne jej stężenie są najlepszym dowodem radykalności przeprowadzonej operacji i korzystnym czynnikiem rokowniczym [316].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

17.1.2. Jakkolwiek autorzy rekomendacji są świadomi, że część specjalistów amerykańskich uważa wykonywanie próby stymulacji wapniem za niepotrzebne, to doświadczenie wielu ośrodków europejskich przemawia za jej przeprowadzeniem u chorych z prawidłowym podstawowym stężeniem kalcyoniny. Ujemny wynik próby (niektórzy autorzy uważają, że optymalnie nie powinno obserwować się żadnego wzrostu kalcyoniny) jest dobrym czynnikiem rokowniczym.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

17.1.3. Należy pamiętać, że w niektórych zestawach do oznaczania kalcyoniny powyżej stężenia 300–500 pg/ml konieczne jest rozcieńczanie surowicy dla uzyskania wiarygodnego pomiaru stężenia kalcyoniny.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

17.1.4. Należy dążyć do wyznaczenia czasu podwojenia stężenia kalcyoniny we krwi, które ma wartość rokowniczą i predykcyjną [339, 340].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

17.2. Na dalsze monitorowanie składa się:

— badanie stężenia kalcyoniny;

— badanie USG szyi;

— badanie stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA),

— badania obrazowe tylko w razie wzrostu stężenia kalcyoniny powyżej 150 ng/l lub raczej powyżej 400 ng/l [341].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

18. Postępowanie przy bezobjawowym wzroście stężenia kalcyoniny we krwi:

18.1. Przy stężeniu kalcyoniny nieprzekraczającym 150 ng/l nie ma uzasadnienia dla wykonywania badań TK, MRI lub PET, gdyż nie są one w stanie wykryć ogniska nowotworowego.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

18.2. Przy wzroście stężenia kalcyoniny powyżej 400–1000 ng/l zwiększa się szansa lokalizacji ogniska nowotworowego [341–343].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

18.3. Także przy stężeniach 150–1000 ng/l należy liczyć się z ryzykiem wyniku fałszywie ujemnego przy próbie lokalizacji ogniska nowotworowego.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 18.4. Przy bezobjawowym wzroście stężenia kalcytoniny we krwi można rozważyć limfadenektomię szyjną centralną (jeżeli wcześniej jej nie wykonywano) i/lub elektynową limfadenektomię boczną.
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: ++
- 18.5. Należy jednak mieć na względzie, że najczęstszą przyczyną wzrostu stężenia kalcytoniny we krwi są mikroprzerzuty do wątroby.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
19. Postępowanie w nawrotowym raku rdzeniastym tarczycy:
- 19.1. Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i loko-regionalnego jest leczenie operacyjne.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.2. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny.
- SoR: 2A QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 19.3. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i leczenie operacyjne przerzutów (szczególnie przerzutów do wątroby) jest na ogólnie nieuzasadnione.
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 19.4. Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub mikroskopowo nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku przerzutów do kości i mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach [280, 292]. Zagadnienie to omówiono szerzej w Części XIII
- SoR: 2B QoE: IV
SoR: 2 QoE: +
- 19.5. Klasyczna chemioterapia nie znajduje zastosowania w raku rdzeniastym tarczycy jako w leczenie systemowe pierwszej linii.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.6. Chemicoterapię można rozważyć jako leczenie drugiej linii u chorych, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie terapii TKI [57].
- SoR: 2B QoE: V
SoR: 2 QoE: +
- 19.7. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka ma na ogół charakter paliatywny [343–345].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.8. Nie udowodniono skuteczności analogów somatostatyny dla stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego tarczycy [346, 347].
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9. Terapia z zastosowaniem leków celowych molekularnie jest rekommendowana u chorych na raka rdzeniastego tarczycy z zaawansowaną, nie-resekcjonową chorobą spełniającą kryteria progresji według RECIST [5, 57].
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.1. W leczeniu pierwszej linii może być stosowany wandetanib lub kabozantynib. Obydwa leki są zarejestrowane w Polsce. Obecnie w Polsce jedynie wandetanib jest refundowany w ramach programu lekowego. Kabozantynib, zarejestrowany w Polsce, nie jest refundowany przez NFZ, ale można wnioskować o zgodę na refundację leku w ramach RDTL (stan na marzec 2022 r.) [5, 348–352].
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.2. Wandetanib — 300 mg jeden raz na dobę [348]. U chorych z istotnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi można rozważyć rozpoczęcie terapii od niższej dawki 150 mg/d. [350].
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.3. Kabozantynib — 140 mg jeden raz na dobę [351].
- SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.4. Selektywne inhibitory nakierowane na mutacje RET (selperkatynib, pralsetynib) mogą być stosowane u chorych, u których wykazano odpowiednie cele molekularne w komórkach raka [206, 207]. Leki te są obecnie dostępne w Polsce jedynie w ramach badań klinicznych.
- SoR: 1 QoE: V
SoR: 1 QoE: +++
- 19.9.5. Pozostałe zalecenia dotyczące zróżnicowanego raka tarczycy (patrz Część XIII, punkty 1.1, 1.2, 1.3, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10) znajdują zastosowanie w odniesieniu do raka rdzeniastego tarczycy.
20. Diagnostyka molekularna w celu oceny obecności mutacji somatycznych w komórkach raka rdzeniastego tarczycy:
- 20.1. Ocena mutacji somatycznych nie jest obecnie elementem rutynowego postępowania diagnostycznego u wszystkich chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Można ją jednak rozważyć u chorych z zaawansowaną postacią choroby, u których

- planowane jest leczenie systemowe nakierowane na cele molekularne.
- SoR: 1 QoE:I
SoR: 1 QoE+++:
- 20.2. Somatyczne mutacje *RET* występują u około 50% chorych na sporadyczną postać raka rdzeniastego tarczycy w populacji polskiej, natomiast mutacje *RAS* — u około 27% [353].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 20.3. Obecność mutacji *RET M918T* w komórkach guza jest negatywnym czynnikiem prognostycznym, związanym z agresywnym przebiegiem choroby [354–356].
SoR: 1 QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
- 20.4. U chorych leczonych kabozantynibem obecność mutacji *RET M918T* w komórkach guza jest czynnikiem predykcyjnym związanym z lepszą odpowiedzią na leczenie i wydłużeniem przeżycia całkowitego [351, 352, 357].
SoR: 1 QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
- 20.5. Obecność mutacji *RET V804* wiąże się z pierwotną opornością na wandetanib [358].
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

Część XV

Postępowanie w raku anaplastycznym i chłoniaku tarczycy

1. Rak anaplastyczny (nieróżnicowany rak tarczycy):
 - 1.1. Jest to jeden z guzów litych o najbardziej agresywnym przebiegu i złym rokowaniu. Pacjent z podejrzeniem raka anaplastycznego powinien zostać niezwłocznie skierowany do ośrodka dysponującego możliwością skojarzonego leczenia z zastosowaniem chirurgii, radioterapii, ewentualnej chemioterapii i terapii ukierunkowanej na cele molekularne.
SoR: 2A QoE: III
SoR: 1 QoE: +++
 - 1.2. Diagnostyka różnicowa obejmuje niskorzóżnicowanego raka tarczycy, raka płaskonablonkowego krtani, mięsaka i chłoniaka — konieczne jest zastosowanie markerów immunohistochemicznych.
SoR: 2A QoE: II
SoR: 1 QoE: +++
 - 1.3. O ile to możliwe, należy ustalić profil molekularny raka anaplastycznego w zakresie umożliwiającym

- podjęcie próby leczenia celowanego molekularnie (mutacje *BRAF*, *RAS*, *TP53*, rearanżacje *RET*, *NTRK* i *ALK*). Należy jednak uwzględnić, że w raku anaplastycznym decyzja dotycząca trybu leczenia musi być podjęta szybko.
- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.4. Niezwłocznie po potwierdzeniu diagnozy konieczne jest ustalenie stopnia zaawansowania choroby z wykorzystaniem dostępnych metod obrazowych, w tym FDG-PET/CT, będącego badaniem o największej czułości. Staging nie powinien opóźniać rozpoczęcia leczenia.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.5. Całkowite wycięcie tarczycy z obustronną limfadenektomią można rozważyć u chorych bez przeszutów odległych, jednak radykalne usunięcie nowotworu rzadko jest możliwe. Nie zaleca się przeprowadzenia rozległego leczenia operacyjnego obejmującego usunięcie krtani, przełyku i dużych naczyń ani operacji cytoredukcyjnych (odbarczających), ponieważ nie poprawia to ogólnego przeżycia chorych, jednocześnie zmniejszając istotnie jakość życia.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.6. U chorych w stadium IVa i IVb, po operacji radykalnej i w dobrym stanie ogólnym, zastosowanie radioterapii może poprawić przeżycie ogólne.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.7. Jednoczesne zastosowanie radio- i chemioterapii, szczególnie z użyciem leków zwiększających wrażliwość na promieniowanie, może poprawić przeżycie zależne od przyczyny, jednak — z uwagi na znaczące pogorszenie jakości życia — leczenie to powinno być rozważane w wybranych przypadkach.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++
- 1.8. U chorych z nieoperacyjnym rakiem anaplastycznym tarczycy w leczeniu paliatywnym znajduje zastosowanie EBRT oraz chemioterapia. Większość danych dotyczących leczenia chemioterapią pochodzi z badań retrospektywnych lub niewielkich badań prospektywnych pojedynczych ośrodków, a efekty terapeutyczne były niezadowalające: odnotowano niski odsetek odpowiedzi przy znacznej toksyczności. Zalecane schematy obejmują monoterapię taksonami, pochodnymi platyną lub doksorubicyną lub leczenie skojarzone (np. karboplatyna/paklitaksel, docetaksel/doksorubicyna) podawane co tydzień lub co 3–4

tygodnie. Zastosowanie chemioterapii można rozważyć do kontroli miejscowej nieresekcyjnej choroby w stadium IVB (najlepiej cotygodniowe podawanie radiouczulającej chemioterapii). W przeszłości wykorzystywano doksorubicynę ze względu na jej działanie radiouczulające, jednak ostatnio stosuje się taksany lub pochodne platyny, które wydają się skuteczniejsze. Leczenie skojarzone z radioterapią może być prowadzone zarówno z chemioterapią w monoterapii, jak i w połączeniu [56, 197, 359–362]. Schematy chemioterapii przedstawiono w tabeli 31.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

1.9. Selektywne inhibitory nakierowane na mutację *BRAF* (dabrafenib i trametinib), fuzję *RET* (selperkatynib, pralsetynib) lub *NTRK* (larotrektynib) mogą być stosowane u chorych, u których wykazano odpowiednie cele molekularne w komórkach raka [206, 207, 305, 306, 363] (tab. 32).

SoR: 2A QoE: II

SoR: 1 QoE: + ++

2. Rozpoznanie i leczenie pierwotnego chłoniaka tarczycy:

2.1. W rozpoznaniu pierwotnego chłoniaka tarczycy z grupy MALT konieczne są badania wykluczające wtórne zajęcie tarczycy w przebiegu chłoniaka uogólnionego, jak USG, TK lub MRI [364].

Tabela 31. Schematy chemioterapii w raka anaplastycznym tarczycy na podstawie rekomendacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021) [57]

Paklitaksel/karboplatyna	Paklitaksel 50 mg/m ² (100 mg/m ² , gdy M1), karboplatyna AUC 2 i.v. lub Paklitaksel 135–175 mg/m ² , karboplatyna AUC 5–6 i.v.	Co tydzień Co 3–4 tygodnie
Docetaksel/doksorubicyna	Docetaksel 60 mg/m ² i.v., doksorubicyna 60 mg/m ² i.v. (+ pegfilgrastim) lub Docetaksel 20 mg/m ² i.v., doksorubicyna 20 mg/m ² i.v.	Co 3–4 tygodnie Co tydzień
Paklitaksel	30–60 mg (90 mg, gdy M1)/m ² i.v.	Co tydzień
Cisplatyna	lub 135–200 mg/m ² i.v. (gdy M1)	Co 3–4 tygodnie
Doksorubicyna	30–40 mg/m ² i.v. 60–75 mg/m ² i.v.	Co tydzień Co 3 tygodnie
	lub 20 mg/m ² i.v.	Co tydzień

i.v. (intravenously) — dożylnie; AUC (area under curve) — pole pod krzywą

Tabela 32. Schematy terapii celowanej molekularnie w raku anaplastycznym. Na podstawie rekomendacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021) [57]

Lek	Cel molekularny	Dawkowanie
Dabrafenib/trametinib	<i>BRAF</i> ^{V600E}	Dabrafenib 150 mg p.o. + Trametinib 2 mg p.o.
Larotrektynib	Fuzja <i>NTRK</i>	100 mg p.o.
Entrektynib	Fuzja <i>NTRK</i>	600 mg p.o.
Pralsetynib	Fuzja <i>RET</i>	400 mg p.o.
Selperkatynib	Fuzja <i>RET</i>	120 mg p.o. (< 50 kg) lub 160 mg p.o. (≥ 50kg)
Pembrolizumab	TMB-H	200 mg i.v. lub 400 mg i.v.

p.o. (per os) — doustnie; i.v. (intravenously) — dożylnie

- SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 2.2. W pierwotnym chłoniaku tarczycy wskazania do leczenia operacyjnego nie są jednoznacznie ustalone, a operacja nie poprawia rokowania odległego.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: ++
- 2.3. Radio- i chemioterapia często stanowią podstawę leczenia, a pooperacyjne wskazania do nich zależą od zaawansowania i stopnia złośliwości guza.
SoR: 2A QoE: IV
SoR: 1 QoE: +++

Część XVI

Jakość życia w raku tarczycy

1. Oceny jakości życia (QoL, *quality of life*) dokonuje się przy użyciu dedykowanych i walidowanych językowo kwestionariuszy oceniających QoL u pacjentów z chorobami tarczycy lub specyficznie z rakiem tarczycy [365–372].

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: ++

- 1.1. Ocena QoL przy użyciu dedykowanych i walidowanych językowo kwestionariuszy jest bezkosztowa.

SoR: 2A QoE: IV

SoR: 1 QoE: +++

- 1.2. W języku polskim dostępny jest obecnie jedynie kwestionariusz oceniający QoL u pacjentów z łagodnymi chorobami tarczycy (ThyPROpl). Stanowi on walidowaną językowo wersję oryginalnego kwestionariusza ThyPRO. Mimo że ThyPROpl dedykowany jest dla oceny QoL w łagodnych chorobach tarczycy, to jego wykorzystanie w ocenie QoL u pacjentów z rakiem tarczycy może stanowić tymczasem użyteczne narzędzie.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: +

- 1.3. Po zakończeniu procesu językowej walidacji kwestionariusza oceniającego QoL u pacjentów z rakiem tarczycy (EORTC QLQ-THY34), przeprowadzanej obecnie przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), zaleca się rozważenie wykorzystania tego narzędzia u pacjentów z rakiem tarczycy.

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

- 1.4. Można rozważyć również wykorzystanie innych kwestionariuszy oceniających QoL (z dostępna polską walidowaną wersją), opracowanych na przykład dla pacjentów z chorobami nowotworowymi (*Quality of Life of Cancer Patients*; EORTC QLQ-C30) lub z nowotworami głowy i szyi (*Head and Neck Cancer*; EORTC QLQ-HN43).

SoR: 2B QoE: V

SoR: 2 QoE: ++

- 1.5. Stosowanie kwestionariusza oceniającego QoL powinno być indywidualizowane w zależności od potencjalnych korzyści płynących z takiego badania (ocena wstępna przed zastosowaniem leczenia i monitorowanie w trakcie leczenia i po nim, częstość pomiaru). Podjęcie decyzji o wdrożeniu tego narzędzia powinno uwzględniać fakt, że prawdopodobieństwo obniżenia QoL u pacjentów z rakiem tarczycy jest szczególnie zwiększone w następujących sytuacjach:

- 1.5.1. Wykonanie całkowitej tyreoidektomii związanej z podwyższonym ryzykiem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc i uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego.

- 1.5.2. Zastosowanie jodu promieniotwórczego związane z odległymi powikłaniami, takimi jak zwężenie przewodu nosowo-żłowego, obniżenie funkcji szpiku kostnego, niedoczynność gonad czy uczucie suchości w jamie ustnej.

- 1.5.3. Okresowa stymulacja endogennym TSH związana z wystąpieniem objawów niedoczynności tarczycy.

- 1.5.4. Stosowanie L-tyroksyny w dawkach powodujących supresję TSH, związane z objawami tyreotoksykozy (przewlekły niekorzystny wpływ głównie na układ krążenia i kości).

- 1.5.5. Stosowanie TKI, związane z występowaniem różnorodnych efektów ubocznych (np. nadciśnienie tętnicze, objawy ze strony przewodu pokarmowego, zmiany skórne).

SoR: 1 QoE: II

SoR: 1 QoE: +++

- 1.6. Rehabilitacja i opieka psychologiczna i psychoterapeutyczna.

Istotnym elementem postępowania u chorych leczonych z powodu raka tarczycy jest zapewnienie im odpowiedniej opieki w zakresie funkcjonowania emocjonalnego i społecznego w trakcie leczenia onkologicznego i po jego zakończeniu, w tym stworzenie odpowiednich warunków do pełnej psychospołecznej rehabilitacji chorych. Ośrodki prowadzące leczenie raka tarczycy powinny podjąć kroki w celu zapewnienia pacjentom

opieki psychologicznej profilowanej w zakresie psychoonkologii, a w razie potrzeby także opieki psychiatrycznej. Wskazane jest tworzenie programów psychoterapii pozwalających po leczeniu na rehabilitację i powrót do roli społecznej.

SoR: 2A QoE: V

SoR: 1 QoE: +

Deklaracja konfliktu interesów

BJ: zatrudnienie — NIO-PIB Gliwice, doradztwo — EwoPharma i Sobi — członek Advisory Board, honoraria — AstraZeneca, AMGEN, Bayer Health Care, Eisai, Exelixis, Ipsen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Oxigene, Pfizer, Elli Lilly, finansowanie badań — AstraZeneca, Bayer Health Care, Eisai, Exelixis, Ipsen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Pfizer, Elli Lilly, badania kliniczne — AstraZeneca, Bayer Health Care, Eisai, Exelixis, Ipsen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Pfizer, Elli Lilly, udział w opracowywaniu wytycznych *Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology* (2021), 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium (2019), własność intelektualna — publikacje, streszczenia, wykłady, zgłoszenie patentowe EPO 21460001.7-1111; **MD:** zatrudnienie (NIO-PIB), interesy dotyczące własności — gabinet prywatny, badania kliniczne — Exelixis-Cosmic, ZETA; **AL:** zatrudnienie (Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki); **ZĄ:** zatrudnienie (CSK Łódź, ICZMP Łódź), interesy dotyczące własności — ADA-MED sp. z o.o.; **EBZ:** zatrudnienie (Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy im. M. Skłodowskiej Curie w Warszawie, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Ostrołęce, Centrum Medyczne CMP Ursynów w Warszawie, Diagnostyka — Consillo w Warszawie); **MB:** interesy dotyczące własności — KOBAMED S.C., udział w opracowywaniu wytycznych *International Neuromonitoring Study Group* (Członek Komitetu Sterującego); **MBF:** własność intelektualna — publikacje, doniesienia zjazdowe; **AB:** zatrudnienie (POLTREG w Gdańsku) — dotyczy terapii kom. T regulowanymi w DT1, inne powiązania — wykłady sponsorowane IBSA, NovoNordisk, Sandoz, Pfizer, Ipsen; **EC:** zatrudnienie — specjalistyczna praktyka lekarska), interesy dotyczące własności — gabinet prywatny; **AC:** zatrudnienie — Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy im. M. Skłodowskiej Curie, Oddział w Gliwicach, udział w opracowywaniu wytycznych European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. **RC:** zatrudnienie — Szpital Kliniczny, Affidea Polska, interesy dotyczące własności — gabinet prywatny; **JD:** zatrudnienie — Akademicki Ośrodek Diagnostyki Patomorfologicznej i Genetyczno-Molekularnej; **AG:** zatrudnienie — GCZD, Szpital Kliniczny nr 6, Katowice, role kierownicze — Kierownik Katedry i Kliniki Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, SUM GCZD, Szpital Kliniczny nr 6, Katowice, finansowanie badań — ESPE Large Grant, prace statutowe w ramach SUM; **JG:** zatrudnienie — właściciel Przychodni Wielospecjalistycznej; **DHJ:** honoraria — Sanofi, Ipsen; **MJ:** zatrudnienie — NIO-PIB, honoraria — Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, Exact Sciences, Gilead; rekomendacje (udział w opracowywaniu) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — Nowotwory układu wewnętrzwydzielniczego, Leczenie systemowe chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2 — kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej*, zgłoszenie patentowe EPO 21460001.7-1111; **JJC:** zatrudnienie — NIO-PIB, honoraria, badania kliniczne — Exelixis; **KK:** zatrudnienie — Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi, Krzysztof Kaczka Centrum Medyczne

Kamedi, Szpital Alfa-Medica Silesia — North w Częstochowie, interesy dotyczące własności — Centrum Medyczne Kamedi (właściciel), Biotom SA (udziały akcyjne), honoraria — granty podróżne Asensus Surgical, NC Durham North Carolina USA, finansowanie badań — rozwój platformy do wprowadzanie linii nowotworowych 3D z guzów litych wspólnie z Mabion SA w Konstantynowie Łódzkim, badania kliniczne — *Rola cząsteczek micoRNA w diagnostyce raków tarczycy*, grant UM w Łodzi; **GK:** zatrudnienie — Wojskowy Instytut Medyczny; **MKL:** zatrudnienie — Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; **AKa:** zatrudnienie — NZOZ Onkolmed, konsultacje medyczne, prowadzenie badań klinicznych, doradztwo i wykłady dla BMS, Merck, MSD, Sanofi Aventis, doradztwo — udział w komitetach doradczych (*advisory boards*) — MSD, BMS, Merck, honoraria — za prowadzenie badań medycznych MSD, Merck, BMS, GSK, Sanofi, finansowanie badań — MSD, Merck, BMS, GSK, Sanofi; **MKO:** zatrudnienie — Poradnia Endokrynologiczna AkaiMed Gliwice, Poradnia Endokrynologiczna Gliwice Sikornik, honoraria — Sym-pomed, Novartis; **AKon:** zatrudnienie — KOBAMED s.c.; **AKB:** zatrudnienie — NIO-PIB, zgłoszenie patentowe EPO 21460001.7-1111; **AKow:** zatrudnienie — Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach; **AKr:** zatrudnienie — Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin; Kierownik Zakładu Patologii, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin; **JK:** zatrudnienie — NIO-PIB Gliwice, doradztwo — Bayer HealthCare, Ewopharma, Exelixis, Loxo, honoraria — Bayer Health Care, Sanofi-Genzyme, Ipsen; honoraria, badania kliniczne — Eisai, Exelixis, Lilly, Sanofi-Genzyme, udział w opracowaniu *Wytyczne PTE Postępowanie w przypadku chorób tarczycy w ciąży, 2021 rok*, zgłoszenie patentowe EPO 21460001.7-1111; **LK:** honoraria, badania kliniczne — SAFER; **MK:** zatrudnienie — Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny; **KK:** zatrudnienie — Kierownik Oddziału, role kierownicze — Kierownik Oddziału, interesy dotyczące własności — poradnia lekarska; **DL:** zatrudnienie — Pracownia Patomorfologiczna, role kierownicze — Kierownik Pracowni, interesy dotyczące własności — udziały własnościowe Pracowni Patomorfologicznej; **ALed:** zatrudnienie — Narodowy Instytut Onkologii, Oddział w Gliwicach, badania kliniczne — współbadacz; **PM:** zatrudnienie — Szpitale Kliniczne UMP, udział w opracowywaniu wytycznych Polskiego Towarzystwa Chirurgii Dziecięcej opracowanie wytycznych specjalizacji; **BM:** zatrudnienie — Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie; **MN:** doradztwo — NovoNordisk (jednorazowe szkolenie dla pracowników firmy w zakresie diagnozowania i leczenie niskorośności, w tym niedoboru hormonu wzrostu, XI 2020, zdalne webinarium); **MOW:** zatrudnienie — Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, zgłoszenie patentowe EPO 21460001.7-1111; **MR:** zatrudnienie — Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny, role kierownicze — ordynator Oddziału Endokrynologii, interesy dotyczące własności — Specjalistyczny Gabinet Lekarski; **KS:** badania kliniczne — współbadacz w badaniach XL184-401, XL184-311, J2G-MC-JZJG, D4200C00097, D4200C0058; **ASS:** zatrudnienie — Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii UCK WUM; **ASW:** zatrudnienie — Narodowy Instytut Onkologii Gliwice; **ES:** zatrudnienie — specjalistyczna praktyka lekarska, zgłoszenie patentowe EPO 21460001.7-1111; **ESP:** zatrudnienie — Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny, interesy dotyczące własności — specjalistyczna praktyka lekarska; **MTM:** zatrudnienie — Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Luxmed, interesy dotyczące własności — Centrum Terapii Synteza, udział w opracowywaniu wytycznych *Wytyczne PTE Postępowanie w przypadku chorób tarczycy w ciąży, 2021 rok*; **AT:** zatrudnienie — NIO-PIB Warszawa; **KZ:** zatrudnienie — Narodowy Instytut Onkologii; **AŻ:** zatrudnienie — NIO-PIB Warszawa, honoraria, badania kliniczne — Exelixis.

Nie deklarują konfliktu interesów: ABW, BBB, MBB, JĆ, KDS, JH, AHD, AKĆ, AKG, MK, BKK, AKu, EMT, DP, LP, ZS, MSS, AS, EZN, AW.