Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

# ТИРОИДНИ НОДУСИ И ДИФЕРЕНТОВАНИ КАРЦИНОМ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

**Београд, 2026**

Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

Национални водич добре клиничке праксе

# ТИРОИДНИ НОДУСИ И ДИФЕРЕНТОВАНИ КАРЦИНОМ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Београд, 2026

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ**
Тироидни нодуси и диферентовани карцином штитасте жлезде

Министарство здравља Републике Србије
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Републичка стручна комисија за ендокринологију

**Издавач:**
Министарство здравља Републике Србије, Београд

**Уредник:**
Проф. др Милош Жарковић
Председник Радне групе за израду водича „Тироидни нодуси и диферентовани карцином штитасте жлезде“

**Лектор:**
Урош Васиљевић

**Дизајн и припрема за штампу:**
Агенција Формат ДОО, Београд

**Штампа:**
Агенција Формат ДОО, Београд

**Тираж:**
100

ISBN 978-86-82424-24-6

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.441(083.1)

ТИРОИДНИ нодуси и диферентовани карцином штитасте жлезде : национални водич добре клиничке праксе / [уредник Милош Жарковић]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2026 (Београд : Агенција Формат). - 88 стр. : илустр. ; 30 cm

Тираж 100. - Стр. 3-4: Предговор / Љубица Ђукановић. - Библиографија: стр. 72-87.

ISBN 978-86-82424-24-6

а) Тироидеа - Болести - Приручници

COBISS.SR-ID 205113865

# ПРЕДГОВОР

Водичи добре клиничке праксе су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља и дијагностиковање и лечење болести.

Националне водиче добре клиничке праксе издаје Министарство здравља Републике Србије, које је крајем 2019. године поверило Председништву Академије медицинских наука Српског лекарског друштва (Академија) да у сарадњи са републичким стручним комисијама организује и руководи израдом водича. Ова одлука Министарства уследила је на предлог Академије чији је један од циљева делатности да активно ради на примени резултата научно-истраживачког рада у пракси и то управо кроз сарадњу са надлежним институцијама. Брзи развој медицинске науке последњих деценија прати изузетно велики број објављених радова са резултатима истраживања из свих области медицине. Један од највећих изазова је управо преношење научних резултата у праксу. Водичи добре клиничке праксе су један од алата који помажу да се то постигне.

Водичи се израђују још од старог века, али принцип да препоруке водича морају да се заснивају на доказима дефинисао је 1990. године Институт за медицину Сједињених Америчких Држава у документу *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. Те доказе на којима се заснивају препоруке аутори водича проналазе у резултатима великих студија које су утврдиле да је нека дијагностичка метода поуздана или нека терапијска метода ефикасна. Препоруке у водичима сажимају те доказе из савремене литературе и дефинишу најповољнији приступ превенцији, дијагностиковању и лечењу појединих болести или стања прилагођен нашим специфичним условима и могућностима. Водичи не замењују клиничко расуђивање лекара, већ служе као подршка у доношењу одлука, поштујући специфичност сваког болесника.

Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују: рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, чланови надлежних републичких стручних комисија и чланови Председништва и Комисије за водиче Академије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича, свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Израда водича и сви кораци у његовој процени и објављивању захтевају како труд, тако и време, а сав тај напор је бескористан ако се водичи не користе. Недавно је Академија спровела анкету међу члановима Српског лекарског друштва да провери да ли су наши лекари заинтересовани за водиче, и то посебно националне, као и да ли их користе. Анализа одговора је показала да 94% анкетираних лекара сматра да су водичи корисни за дијагностиковање болести и лечење болесника, 91% њих користи водиче у пракси, а 75% лекара користи националне водиче. С друге стране, више од половине анкетираних лекара је навело да је обавештавање о новим националним водичима недовољно и да је то главни разлог зашто се водичи не користе. Резултати анкете обавезују на континуирану израду националних водича и на њихово редовно представљање. Стога председништво Академије о сваком новом водичу обавештава лекаре преко подружница Српског лекарског друштва, а Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут" то чини преко мреже својих завода. Водичи се

такође представљају на различитим програмима континуиране медицинске едукације. Верујемо да ће све то допринети да лекари примењују препоруке националних водича и да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић
Комисија за водиче
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

# РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

**Председник**
Проф. др Милош Жарковић
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, УКЦС

**Секретар**
Проф. др Јасмина Ћирић
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, УКЦС

**Чланови**
Проф. др Биљана Недељковић Белеслин
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, УКЦС

Доц. др Мирјана Стојковић
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, УКЦС

Проф. др Владимир Живаљевић
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Клиника за ендокрину хирургију УКЦС

Проф. др Иван Марковић
Универзитет у Београду, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије

Проф. др Јасна Михаиловић
Институт за онкологију Војводине, Служба за нуклеарну медицину, Сремска Каменица
Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет

Доц. др Бранислава Радовић
Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, Медицински факултет

Проф. др Љиљана Мијатовић
Универзитет у Крагујевцу, Медицински факултет
Институт за онкологију и радиологију Србије

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

Проф. др Душко Дунђеровић
Универзитет у Београду, Медицински факултет, Институт за патологију

Др *sc med.* Драган Миљуш
Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”

Др Тијана Радука
Дом здравља „Др. Симо Милошевић“ Чукарица, Београд

Сви чланови радне групе за израду водича доставили су изјаву о сукобу интереса.
Ни један од чланова радне групе није у сукобу интереса који се тичу текста овог водича.

**Захвалница**
Захваљујемо се на значајној помоћи при изради водича:
Доц. др Мерима Горан
Доц. др Марко Бута
Кл. асс. др Нада Сантрач
Кл. асс. др сци. мед. Милан Јовановић

**Рецензенти**
Проф. др Сандра Пекић
Медицински факултет, Универзитет у Београду
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Проф. др Милица Пешић
Медицински факултет, Универзитет у Нишу

Проф. др Зоран Глувић
Медицински факултет, Универзитет у Београду

# САДРЖАЈ

Предговор ....3
Класификација препорука и нивоа доказа ....13
Класе препорука ....13
Нивои доказа ....13
Списак скраћеница ....15
Уводна реч ....17
Збирни преглед препорука ....19
Општи приступ ....19
Мерење калцитонина у серуму ....19
Мерење тиреоглобулина у серуму ....19
Ултразвучни преглед ....19
Индикације за ултразвук штитасте жлезде код одраслих ....19
Палпабилни тироидни нодус или струма ....19
Случајно откривени нодуси (инциденталоми) ....19
Тиреотоксикоза ....19
Хипотиреоза ....19
Диференцијација тиреоидних и нетиреоидних маса у врату ....20
Високоризичне популације ....20
Извођење ултразвучногпрегледа ....20
Број нодуса ....20
Карактеристике нодуса ....20
Ултразвучна процена лимфних нодуса врата ....20
Биопсија танком иглом (иглена биопсија) тироидних нодуса ....20
Молекуларно тестирање ....20
Лабораторијска испитивања ....21
Методе нуклеарне медицине ....21
Друге методе (CT, НМР) ....21
Бенигна промена ....21
Праћење ....21
Термоаблација ....21
Аблација етанолом ....21
Оперативно лечење ....22
Карцином ....22
Процена ризика од смртног исхода (систем UICC/AJCC TNM, 8. издање) ....22
Молекуларни маркери и специфичне форме ....22
Иницијална терапија ....22
Праћење ....22
Термоаблација ....22
Оперативно лечење ....23
Припрема за хируршко лечење ....23
Хируршко лечење нодуса са неодређеном цитологијом, цитологијом сумњивом на „фоликуларну” лезију или папиларни карцином (Бетезда III-V) ....24
Хируршко лечење тумора са цитолошким налазом који указује на малигнитет (Бетезда VI) ....24
Хируршко лечење папиларног и фоликуларног карцинома мањег од 10mm ....24
Хируршко лечење папиларног тироидног карцинома ....25
Хируршко лечење фоликуларног карцинома ....25
Операција локално одмакле малигне болести ....26
Дисекција лимфних нодуса ....26

Терапија радиоактивним јодом (RAI) ....27
Постоперативна стратификација ризика у одлучивању за примену радиојодне терапије....27
Група болесника са малим ризиком ....27
Група болесника са средњим ризиком ....27
Група болесника са високим ризиком ....28
Болесници са високим ризиком од рецидива/резистентне болести ....28
Болесници са средњим ризиком од рецидива/резистентне болести ....28
Болесници са малим ризиком од рецидива/резистентне болести ....28
Активност примењене радиојодне терапије....28
Припрема и поступак за уклањање остатка тироидног ткива радиојодом....29
Законска регулатива ....29
Дијагностички претерапијски сцинтиграм целог тела применом I-131 ....29
Предострожности и компликације лечења ....29
Улога радиојодног скена целог тела у рутинском праћењу особа лечених од ДТК ....30
Снимање ПЕТ/СТ уз примену F-18 FDG....30
Терапија резидуалне, метастатске и RAI-резистентне болести ....30
Праћење ....30
Тиреоглобулин и тиреоглобулинска антитела ....30
УЗ врата, СТ и НМР....30
Супресија ТСХ ....30
Епидемиологија....32
Општи приступ....33
Анамнестички подаци ....33
Физикални налаз ....33
Оцена тироидне функције ....33
Мерење калцитонина у серуму....34
Мерење тиреоглобулина у серуму....34
Ултразвучни преглед....35
Индикације за ултразвук штитасте жлезде код одраслих ....35
Палпабилни тироидни нодус или струма ....35
Случајно откривени нодуси (инциденталоми)....35
Тиреотоксикоза....35
Хипотиреоза ....36
Диференцијација тиреоидних и нетиреоидних маса у врату....36
Високоризичне популације ....36
Извођење ултразвучног прегледа ....36
Број нодуса ....37
Карактеристике нодуса....37
Ултразвучна процена лимфних нодуса врата ....39
Биопсија танком иглом (иглена биопсија) тироидних нодуса ....39
Молекуларно тестирање....40
Лабораторијска испитивања....40
Методе нуклеарне медицине....40
Радиофармаци натријум-јодидног симпортера ....40
Радиофармаци независни од НЈС-а....41
Друге методе (СТ, НМР)....42
Бенигна промена ....42
Праћење ....42
Термоаблација ....43
Аблација етанолом ....43
Оперативно лечење ....43

Карцином ....44
Класификација тироидног карцинома ....44
Стратификација ризика и одређивање стадијума болести ....45
Процена ризика од смртног исхода (систем UICC/AJCC TNM, 8. издање) ....46
Иницијална стратификација ризика од рецидива (ATA систем) ....47
Динамичка стратификација (Процена одговора на терапију) ....48
Молекуларни маркери и специфичне форме ....49
Иницијална терапија ....49
Праћење ....49
Термоаблација ....49
Оперативно лечење ....49
Припрема за хируршко лечење ....50
Хируршко лечење нодуса са неодређеном цитологијом, цитологијом сумњивом на „фоликуларну" лезију или папиларни карцином (Бетезда III-V) ....51
Хируршко лечење тумора са цитолошким налазом који указује на малигнитет (Бетезда VI) ....52
Хируршко лечење папиларног и фоликуларног карцинома мањег од 10mm ....52
Хируршко лечење папиларног тироидног карцинома (ПТК) ....53
Хируршко лечење фоликуларног карцинома ....54
Операција локално одмакле малигне болести ....54
Дисекција лимфних нодуса ....55
Терапија радиоактивним јодом (RAI) ....56
Постоперативна стратификација ризика у одлучивањуза примену радиојодне терапије ....56
Група са малим ризиком ....57
Група са средњим ризиком ....57
Група са високим ризиком ....57
Лечење применом I-131 ....58
Група болесника са малим ризиком ....58
Група болесника са средњим ризиком ....58
Група болесника са високим ризиком ....58
Болесници са високим ризиком од рецидива/резистентне болести ....58
Болесници са средњим ризиком од рецидива/резистентне болести ....59
Болесници са малим ризиком од рецидива/резистентне болести ....60
Активност примењене радиојодне терапије ....61
Припрема и поступак за уклањање остатка тироидног ткива радиојодом ....62
Посттерапијски скен целог тела ....64
Законска регулатива ....65
Дијагностички претерапијски сцинтиграм целог тела применом I-131 ....65
Предострожности и компликације лечења ....66
Улога радиојодног скена целог тела у рутинском праћењу особа лечених од ДТК ....68
Снимање ПЕТ/СТ уз примену F-18 FDG ....69
Терапија резидуалне, метастатске и RAI-резистентне болести ....69
Праћење ....70
Тг и ТгАт ....70
УЗ врата, СТ и НМР ....70
Супресија ТСХ ....70
Литература ....72

# КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕПОРУКА И НИВОА ДОКАЗА

## Степен препорука

| | |
|---|---|
| I | Докази из најмање једног великог рандомизованог контролисаног испитивања доброг методолошког квалитета (низак потенцијал за пристрасност) или мета-анализе добро спроведених рандомизованих испитивања без хетерогености |
| II | Мала рандомизована испитивања или велика рандомизована испитивања са сумњом на пристрасност (нижи методолошки квалитет) или мета-анализе таквих испитивања или испитивања са доказаном хетерогеношћу |
| III | Проспективне кохортне студије |
| IV | Ретроспекитвне кохортне студије и анамнестичке студије |
| V | Студије без контролне групе, прикази случајева, мишљења стручњака |

## Нивои доказа

| | |
|---|---|
| А | Докази из најмање једног великог рандомизованог контролисаног испитивања доброг методолошког квалитета (низак потенцијал за пристрасност) или мета-анализе добро спроведених рандомизованих испитивања без хетерогености |
| Б | Мала рандомизована испитивања или велика рандомизована испитивања са сумњом на пристрасност (нижи методолошки квалитет) или метаанализе таквих испитивања или испитивања са доказаном хетерогеношћу |
| Ц | Проспективне кохортне студије |

# СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

| | |
|---|---|
| АП | Антериорно-постериорно |
| APC | *Adenomatous Polyposis Coli*<br>Аденоматозна полипоза колона |
| ATA | *American Thyroid Association*<br>Америчко тироидно удружење |
| БТИ | Биопсија танком иглом |
| vs | *Versus*<br>Насупрот |
| ДНК | Дезоксирибонуклеинска киселина |
| ДТК | Диферентовани тироидни канцер |
| EANM | *European Association of Nuclear Medicine*<br>Европско удружења за нуклеарну медицину |
| ETA | *European Thyroid Association*<br>Европско тироидно удружење |
| КК | Кранијално-каудално |
| ККС | Комплетна крвна слика |
| ЛМ | Латерално-медијално |
| LT4 | Левотироксин |
| МЕН | Мултипла ендокрина неоплазија |
| ml | Мililитар |
| mm | Милиметар |
| МТА | Максимална толерантна активност |
| МТС | Медулски тироидни канцер |
| MHz | Мегахерц |
| ng | Нанограм |
| NIFTP | *Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features*<br>Неинвазивна фоликуларна тироидна неоплазма са једарним особитостима налик папиларном тироидном карциному |
| NICE | *National Institute for Clinical Excellence*<br>Национални институт за клиничку изврсност |
| НЈС | Натријум-јодидни симпортер |
| нпр | На пример |
| pg | Пикограм |
| ПЕТ | Позитронска емисиона томографија |
| ПТК | Папиларни тироидни карцином |
| ПХ | Патохистолошки |
| SEER | *Surveillance, Epidemiology, and End Results*<br>Програм за надзор, епидемиологију и крајње исходе |

| | |
|---|---|
| Тг | Тиреоглобулин |
| ТгАт | Тиреоглобулинска антитела |
| тј | То јест |
| ТН | Тироидни нодус |
| TNM | Тумор-нодус-метастаза |
| ТПОАт | Антитело на тироидну пероксидазу |
| ТСХрАт | ТСХ рецепторско антитело |
| FAP | *Familial Adenomatous Polyposis*<br>Породична аденоматозна полипоза |
| ФДГ | Флуородеоксиглукоза |
| FT4 | Слободни тироксин |
| FT3 | Слободни тријодтиронин |
| ФТК | Фоликуларни тироидни карцином |
| cm | Центиметар |
| ЦП | Цитопатолошки |
| CT | *Computed Tomography*<br>Компјутеризована томографија |

# УВОДНА РЕЧ

Тироидни нодуси представљају један од најчешћих налаза у медицинској пракси. Савремене ултразвучне методе омогућавају њихово откривање код великог дела одрасле популације, а огромна већина тих промена бенигна је и не захтева лечење. Стога основни изазов више није само откривање тироидног нодуса, већ правилна процена његовог клиничког значаја, препознавање малигнитета и избегавање непотребних дијагностичких и терапијских поступака.

Пред вама је ново издање националног водича „Тироидни нодуси и диферентовани карцином штитасте жлезде", настало са циљем да здравственим радницима пружи свеобухватан, стручан и практичан оквир за дијагностику, процену ризика и лечење и праћење болесника са тироидним нодусима и диферентованим карциномом штитасте жлезде.

Последњих година ова област медицине доживљава изузетно брз развој. Стандардизација ултразвучне процене ризика, напредак цитолошке и молекуларне дијагностике, све шира примена минимално инвазивних терапијских поступака и развој циљане системске терапије значајно су изменили начин на који приступамо овим болесницима. Дигитална анализа слике и вештачка интелигенција отварају нове могућности за још прецизнију процену ризика, али истовремено захтевају критичку процену њихове стварне клиничке вредности.

Савремени приступ све више се заснива на индивидуализацији лечења према ризику. Активно праћење пажљиво одабраних болесника, мање опсежна хирургија, селективнија примена радиоактивног јода и персонализована терапија узнапредовале болести одражавају настојање да се постигне оптималан исход уз што мањи ризик од прекомерног лечења.

Овај водич је резултат мултидисциплинарног рада стручњака из различитих области. Препоруке су формулисане у складу са принципима медицине засноване на доказима, уз ослањање на релевантне међународне смернице и најбоља доступна научна сазнања, али и уз уважавање организације, могућности и ресурса здравственог система Републике Србије.

Један од основних циљева водича је да допринесе стандардизацији клиничке праксе, рационалном коришћењу дијагностичких и терапијских ресурса и мултидисциплинарном доношењу одлука, уз активно учешће болесника у избору терапијске стратегије.

У области која се овако брзо развија ниједан водич не може бити коначан документ. Његова вредност зависиће и од редовног усклађивања са новим научним сазнањима, технологијама и променама у клиничкој пракси.

Уверени смо да ће овај водич бити поуздан ослонац здравственим радницима и допринети квалитетнијем, уједначенијем и рационалнијем збрињавању болесника са тироидним нодусима и диферентованим карциномом штитасте жлезде.

Проф. др Милош Жарковић
Председник Радне групе

# ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА

## Општи приступ

### Мерење калцитонина у серуму

**Препорука 1.** У случају гранично повишеног базалног калцитонина може се размотрити калцијумски стимулациони тест. На медулски тироидни канцер (МТС) указују базалне вредности калцитонина >30pg/mL код жена и >34pg/mL код мушкараца, односно стимулисане вредности >79pg/mL код жена и >466pg/mL код мушкараца.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

### Мерење тиреоглобулина у серуму

**Препорука 2.** Мерење тиреоглобулина (Тг) и тиреоглобулинских антитела (ТгАт) у серуму не препоручује се приликом иницијалне процене тироидних нодуса.
*Ниво доказа I, степен препоруке Д*

## Ултразвучни преглед

### Индикације за ултразвук штитасте жлезде код одраслих

**Препорука 3.** Не препоручује се ултразвучни скрининг особа без повишеног ризика за настанак карцинома штитне жлезде ако немају симптоме и клинички налаз.
*Ниво доказа I, степен препоруке Д*

### Палпабилни тироидни нодус или струма

**Препорука 4.** УЗ преглед штитасте жлезде је обавезан код свих одраслих особа са палпабилним нодусом или струмом.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

### Случајно откривени нодуси (инциденталоми)

**Препорука 5.** Код случајно откривених нодуса (СТ, МР, ПЕТ, каротидни УЗ) индикован је циљани ултразвук штитасте жлезде.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

### Тиреотоксикоза

**Препорука 6.** Код пацијената са тиреотоксикозом ултразвук је индикован због диференцијалне дијагнозе.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

### Хипотиреоза

**Препорука 7.** Изолована лабораторијска хипотиреоза није индикација за ултразвук.
*Ниво доказа I, степен препоруке Д*

**Препорука 8.** УЗ је оправдан код сумње на Хашимотов тиреоидитис или код присуства фокалне лезије на клиничком прегледу.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

### Диференцијација тироидних и нетироидних маса у врату

**Препорука 9.** Ултразвук је индикован код предњих и латералних маса врата ради разликовања тиреоидних нодуса од лимфаденопатије, тиреоглосне цисте или других цервикалних лезија.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

### Високоризичне популације

**Препорука 10.** Ултразвук треба урадити:
- код особа са претходним зрачењем главе и врата;
- код особа са постојањем породичних форми тироидног карцинома;
- код постојања тироидног карцинома у првом наследном реду.

*Ниво доказа I, степен препоруке A*

## Извођење ултразвучног прегледа

### Број нодуса

**Препорука 11.** У случају полинодозно измењене штитасте жлезде, потребно је прегледати сваки нодус појединачно и установити да ли поседује суспектне карактеристике које га кандидују за иглену биопсију.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

### Карактеристике нодуса

**Препорука 12.** Треба јасно описати ултразвучне карактеристике нодуса користећи ултразвучни лексикон Европског тироидног удружења (ETA).
*Ниво доказа III, степен препоруке Б*

### Ултразвучна процена лимфних нодуса врата

**Препорука 13.** У склопу ултразвучног прегледа штитасте жлезде потребно је извршити и преглед лимфних нодуса врата.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

### Биопсија танком иглом (иглена биопсија) тироидних нодуса

**Препорука 14.** Индикације за биопсију танком иглом (БТИ) су засноване на класификацији нодуса TIRADS.
*Ниво доказа 1, степен препоруке A*

**Препорука 15.** Биопсија хиперфункционих тироидних нодуса се обавља само ако су сумњиви на малигнитет. У случају ниског серумског ТСХ, са или без повишених слободних тироидних хормона, потребно је најпре урадити сцинтиграфију.
*Ниво доказа 1, степен препоруке A*

### Молекуларно тестирање

**Препорука 16.** Ако су молекуларни тестови доступни, треба размотрити њихову употребу нодуса штитне жлезде категорија Бетезда III и IV.
*Ниво доказа 2, степен препоруке A*

### Лабораторијска испитивања

**Препорука 17.** Код свих пацијената са тироидним нодусима треба одредити ТСХ и слободни Т4 у крви.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 18.** Код свих пацијената са тироидним нодусима треба одредити калцитонин у крви (2,29,47–50).
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

### Методе нуклеарне медицине

**Препорука 19.** Сцинтиграфију нодозне струме применом [99mTc]Tc-MIBI треба радити код сумње на токсични аденом код особа са сниженим ТСХ, у ретростерналној струми и код сумње на ектопично тироидно ткиво. Сцинтиграфију нодуса са [99mTc]Tc-MIBI треба размотрити код болесника са инконклузивним цитолошким налазом ради искључења малигнитета.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 20.** Сцинтиграфија помоћу радиофармака који су независни од НЈС-а не захтева посебну припрему. Томографске и хибридне технике снимања треба размотрити код ретростерналне пропагације струме, а радиофармаке независне од НЈС-а код одабраних случајева са нејасним налазима.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

### Друге методе (CT, НМР)

**Препорука 21.** CT или НМР треба користити само за процену веома великих или ретростерналних струма.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

## Бенигна промена

### Праћење

**Препорука 22.** Доказано бенигне нодусе без других сумњивих карактеристика треба пратити од три до пет година.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

### Термоаблација

**Препорука 23.** Велики нодуси који сметају пацијенту могу се лечити термоаблацијом, уз договор са пацијентом и мултидисциплинарним тимом (60–62).
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

### Аблација етанолом

**Препорука 24.** Терапија избора код великих циста је аблација етанолом (61,62).
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

### Оперативно лечење

**Препорука 25.** Код пацијената са тироидним нодусом, оперативно лечење долази у обзир када цитолошки налаз који указује на малигнитет, код нодуса са неодређеним цитолошким налазом (Бетезда III и IV) који имају суспектне ултразвучне карактеристике, код нодуса већих димензија, или код нодуса који изазивају компресивне симптоме и оних са бенигним цитолошким и ултразвучним карактеристикама уз присутну значајну симптоматологију.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 26.** Ако тироидни нодус показује знатне промене запремине или ултразвучних карактеристика упркос бенигном налазу пункције танком иглом, треба узети у обзир оперативно лечење (65).
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 27.** У случају бенигних промена ограничених на један тироидни лобус, операција избора је хемитироидектомија (лобектомија/лобоистмектомија). Код билатералних промена, опције лечења су тотална или скоро тотална тироидектомија.
*Ниво доказа V, степен препоруке Б*

## Карцином

### Процена ризика од смртног исхода (систем TNM UICC/AJCC, 8. издање)

**Препорука 28.** За процену ризика од смртног исхода користи се систем TNM UICC/AJCC.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

### Молекуларни маркери и специфичне форме

**Препорука 29.** Код свих тумора високог степена треба радити генетска испитивања ради одређивања оптималне терапије.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

## Иницијална терапија

### Праћење

**Препорука 30.** Активни надзор може бити адекватна стратегија за неке пацијенте са папиларним карциномом мањим од 10mm.
*Ниво доказа III, степен препоруке В*

### Термоаблација

**Препорука 31.** Перкутана аблација под контролом ултразвука може бити разматрана као алтернатива хируршком лечењу и активном надзору.
*Ниво доказа III, степен препоруке В*

**Оперативно лечење**

**Препорука 32.** Током операције је потребно покушати, када год је то могуће, да се идентификује и сачува доњи ларингеални нерв (*n. laryngeus recurrens*). Трајно оштећење овог нерва треба да буде мање од 5%. Обострана оштећења су врло ретка, а повреде су чешће после поновљених операција у тироидној ложи. Туморска инфилтрација може бити узрок поремећаја функције нерва. Код малих тумора, без инфилтрације нерва, нема повећаног ризика за његову повреду приликом тоталне тироидектомије, под условом да се нерв адекватно идентификује и сачува читавим током. При подвезивању горње васкуларне тироидне петељке потребно је избећи повреду спољашње гране горњег ларингеалног нерва која доводи до парализе крикотироидног мишића, а самим тим промене квалитета гласа и немогућности постизања високих тонова (82). У циљу смањења учесталости повреде ова два нерва, поред визуелне идентификације, препоручује се употреба апарата за интраоперативни неуромониторинг.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

**Препорука 33.** Очување паратироидних жлезда треба да буде приоритет при свакој хируршкој интервенцији, имајући у виду значајну варијабилност броја и положаја ових органа. Ако се паратироидно ткиво повреди или деваскуларизује, треба га ексцидирати, уситнити и имплантирати у мишићно ткиво, најбоље у стерноклеидомастоидни мишић (83,84).
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 34.** Дисекција лимфних нодуса у централној регији врата повезана је са повећаним ризиком од хипопаратироидизма (85).
*Ниво доказа III, степен препоруке A*

**Припрема за хируршко лечење**

**Препорука 35.** Потребно је да лекар који поставља иницијалну дијагнозу (ендокринолог, хирург или други специјалиста) информише пацијента о природи болести, терапијским могућностима, жељеним и нежељеним исходима лечења и прогнози. Хирург пружа додатне информације о значају хируршког лечења, обиму операције, непосредном постоперативном току, очекиваном опоравку и повратку уобичајеним активностима. Пацијент мора бити информисан о могућим специфичним компликацијама хирургије штитасте жлезде и дати писмени пристанак на предложено лечење.
*Ниво доказа III, степен препоруке A*

**Препорука 36.** У уобичајеној преоперативној припреми није потребна профилактична примена хепарина.
*Ниво доказа III, степен препоруке A*

**Препорука 37.** Код пацијената који ће бити подвргнути операцији штитасте жлезде преоперативно је важно начинити пажљиву процену мобилности гласних жица (*plicae vocales*). Ако се утврди поремећај у смислу њихове парезе или парализе, потребно је додатно обавити компјутеризовану томографију или магнетну резонанцу врата и испитати узрок оштећења нерва.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

**Препорука 38.** Ултразвучни преглед врата је обавезан и веома користан за постављање дијагнозе, процену цервикалних лимфних чворова и одређивање проширености болести, а самим тим и планирање опсега операције (65,86).
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Препорука 39.** Одређивање тиреостимулишућег хормона (ТСХ) је основни тест за процену тироидне функције и треба га урадити у преоперативној припреми (87). Код особа са повишеним ТСХ или оних код којих постоји анамнеза тиреоидитиса могу се урадити и антитела на тироидну пероксидазу, а код пацијената са сниженим ТСХ и ТСХ рецепторска антитела (88).
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 40.** Калцитонин се одређује у иницијалној евалуацији тироидног нодуса (83) и ако је био нормалан, нема потребе да се понавља код припреме за лечење диферентованог карцинома штитасте жлезде (ДТК).
*Ниво доказа III, степен препоруке А*

**Препорука 41.** Ако је серумски калцијум у референтним границама, нема потребе да се преоперативно одређује паратхормон у крви (89).
*Ниво доказа III степен препоруке А*

**Хируршко лечење нодуса са неодређеном цитологијом, цитологијом сумњивом на „фоликуларну" лезију или папиларни карцином (Бетезда III-V)**

**Препорука 42.** Код пацијената са изолованим солидним нодусом неодређеног цитолошког налаза и без додатних фактора ризика, минимални хируршки поступак подразумева лобектомију/лобоистмектомију ради уклањања нодуса од интереса.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 43.** Због великог ризика од малигнитета, код особа са великим тироидним нодусом (>40mm) и неодређеном цитологијом препоручује се хируршко лечење, и то минимално лобектомија/лобоистмектомија.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 44.** Код пацијената са билатералним чворовима величине до 40mm са неодређеним налазом цитологије треба извршити тоталну, или, уколико је то технички небезбедно, скоро тоталну тироидектомију.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Хируршко лечење тумора са цитолошким налазом који указује на малигнитет (Бетезда VI)**

**Препорука 45.** Код пацијената који имају тумор већи од 10mm са цитолошким налазом који указује на малигнитет, уз постојање нодуса у супротном режњу, метастаза, сродника са тироидним карциномом или зрачењем врата у личној анамнези, почетни хируршки поступак је тотална или скоро тотална тироидектомија, изузев ако не постоје јасне контраиндикације за ову операцију (95).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Хируршко лечење папиларног и фоликуларног карцинома мањег од 10mm**

**Препорука 46.** Лобектомија је прихватљив начин лечења диферентованог карцинома мањег од 10mm у одсуству фактора ризика попут позитивне породичне анамнезе, претходног зрачења врата у личној анамнези, као и одсуству неповољних патохистолошких карактеристика (78,80) као што су агресивне варијанте тумора, инвазија тироидне капсуле, васкуларна инвазија, мултифокалност (присуство више туморских фокуса у режњу), мултицентричност (присуство више туморских фокуса у оба режња) или постојања лимфонодалних или удаљених метастаза.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Хируршко лечење папиларног тироидног карцинома**

**Препорука 47.** Пацијенти са папиларним тироидним карциномом (ПТК) ≤ 20mm, без видљиве екстратироидне екстензије (cT1) и без лимфонодалних метастаза (cN0M0) могу се лечити лобектомијом/лобоистмектомијом и супресијом левотироксином осим ако не постоје билатерални тумори или други фактори ризика за уклањање супротног режња (97).
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 48.** Пацијенти са ПТК ≥ 20mm, мултифокалним или билатералним туморима, екстратироидним ширењем, клинички видљивим метастазама у лимфним чворовима или удаљеним метастазама, као они са позитивном породичном анамнезом или претходним зрачењем врата, лече се тоталном тироидектомијом, што омогућава примену радиоактивног јода и боље праћење пацијента мерењем нивоа серумског тиреоглобулина (98).
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 49.** Ако се дијагноза ПТК већег од 20mm или агресивнијег подтипа постави након лобектомије/лобоистмектомије, ако је потребно комплетирање хируршког лечења (тотализација тироидектомије) контралатерална лобектомија се обавља у року од 2 до 6 месеци од постављања дијагнозе (99). Пацијент треба да буде информисан о могућности конверзије у тоталну тироидектомију или потреби за накнадном допунском тотализацијом тироидектомије.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 50.** Тоталну тироидектомију са профилактичном дисекцијом лимфних нодуса VI регије врата (ипсилатерална или обострана) треба начинити код пацијената који имају туморе величине 20mm и веће, или код екстратироидног ширења (99,98,100).
Ниво доказа I, степен препоруке А

**Препорука 51.** Макроскопски измењени лимфни чворови регије VI врата који се открију током операције уклањају се дисекцијом. Ако на основу преоперативног ултразвучног прегледа постоје високо суспектни лимфни нодуси у латералним регијама врата, или су лимфонодалне метастазе доказане цитолошким или биохемијским прегледом (одређивање тиреоглобулина из пунктата), или се интраоперативном *ex tempore* анализом утврди дисеминација у лимфне нодусе, препоручује се модификована радикална дисекција врата (регије IIа–Vб).
*Ниво доказа II, степен препоруке 1.*

**Хируршко лечење фоликуларног карцинома**

**Препорука 52.** Налаз „фоликуларне лезије" (Бетезда IV) оправдава лобектомију као најмањи обим хируршке процедуре. На тај начин се добија адекватан материјал за постављање хистолошке дијагнозе (101).
*Ниво доказа II, степен препоруке А.*

**Препорука 53.** Интраоперативна (*ex tempore*) патохистолошка верификација залеђеног узорка није од користи ако је цитопатолошка дијагноза узорка добијеног убодом танком иглом фоликуларна лезија (102).
*Ниво доказа II, степен препоруке А.*

**Препорука 54.** Ако хистопатолошки налаз узорка добијеног операцијом покаже фоликуларни аденом или хиперпластични нодус, даља терапија није потребна.
*Ниво доказа II, степен препоруке В.*

**Препорука 55.** Фоликуларни карцином величине ≤ 20mm са минималном капсуларном инвазијом може се лечити лобектомијом/лобоистмектомијом (103,104).
*Ниво доказа III, степен препоруке А*

**Препорука 56.** Тотална тироидектомија се препоручује за лечење фоликуларног карцинома било које величине који показује већу инвазију капсуле или крвног суда (105).
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Препорука 57.** Онкоцитни (Хиртлеов, Hürthle) карцином може се понашати агресивније од осталих хистолошких типова ДТК. Ови тумори слабије везују јод и обавезно се лече тоталном тироидектомијом. Слабије реагују на супресију ТСХ, али се она ипак примењује (106,107).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Операција локално одмакле малигне болести**

**Препорука 58.** Ако постоје знаци захватања доњег ларингеалног живца, треба учинити сваки напор да се тумор одстрани са нерва пажљивом дисекцијом, нарочито уколико је нерв био функционалан пре операције па чак и уколико је био парализован, односно потребно је одмерити корист од жртвовања нерва у односу на хистопатолошке карактеристике тумора. Уколико се ради о екстензивном екстратироидном ширењу болести са мултиплим инфилтрацијама, нерв се може жртвовати да би се постигао максимални успех лечења (108).
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Препорука 59.** Када не постоји корист од ресекције нерва, оставља се најмања могућа маса туморског ткива која ће бити уништена радиоактивним јодом, после чега може да следи спољашње зрачење (108,109).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 60.** Ако је тироидни карцином захватио ваздушни и/или дигестивни пут и/или један или оба доња ларингеална живца, препоручује се хируршко лечење у виду избријавања тумора са трахеје и/или једњака када постоји површна инвазија, односно делимична ексцизија зида трахеје и/или једњака или ресекција зида трахеје са анастомозом или ларингофарингоезофагектомија када постоји дубља интралуминална инвазија (110).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 61.** Ако није могуће радикално хируршко лечење одмакле болести или нема сагласности пацијента, може се приступити другим видовима лечења попут спољашњег зрачења и системске терапије (110).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 62.** Ако радикално хируршко лечење није могуће, код узнапредовалих ДТК који значајно компромитују дисајни пут треба размотрити обезбеђивање дисајног пута трахеостомијом. Ако пацијент није у стању да гута храну, саветује се извођење нутритивне гастростоме или пласирање стента.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

***Дисекција лимфних нодуса***

**Препорука 63.** Терапијска дисекција лимфних нодуса централне регије врата изводи се код клинички потврђених метастаза уз тоталну односно скоро тоталну тироидектомију.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Препорука 64.** Профилактичка дисекција (ипсилатерална или обострана паратрахеална) централне регије врата препоручује се код узнапредовалих (Т3 или Т4) ПТК, чак и када нема клиничких знакова захваћености лимфних нодуса.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 65.** Тотална односно скоро тотална тироидектомија без дисекције централне регије врата може бити довољна за мале (Т1 или Т2), неинвазивне ПТК и оне без клиничких доказа захваћености лимфних нодуса, као и за већину ФТК.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 66.** Терапијска дисекција латералне регије врата изводи се увек када постоји клиничка сумња (клинички преглед, ултразвук или компјутеризована томографија) или цитолошки доказ о захваћености латералних лимфних нодуса (БТИ или мерење тиреоглобулина у пунктату). Препоручује се модификована радикална дисекција врата (регије IIа – Vб) уместо уклањања појединачних лимфних нодуса. Када год постоји индикација за латералну дисекцију врата, поред тоталне тироидектомије изводи се централна дисекција (регија VI) с обзиром на очекивани образац метастазирања.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 67.** Профилактичка латерална дисекција врата код пацијената са ДТК не препоручује се код пацијената са ДТК.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

## Терапија радиоактивним јодом (RAI)

### Постоперативна стратификација ризика у одлучивању за примену радиојодне терапије

**Препорука 68.** У постоперативном периоду, приликом доношења одлуке о радиојодној терапији неопходна је стратификација болесника на основу ризика (ризик од смртности и ризик од рецидива/перзистентне болести), налаза хирурга, хистопатолошког налаза, нивоа тиреоглобулина и ултрасонографског налаза врата.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

### Група болесника са малим ризиком

**Препорука 69.** Радиојодна аблација се не примењује рутински код болесника са малим ризиком на рецидив. Одлуку о примени I-131 треба доносити појединачно за сваког пацијента, на основу присуства индивидуалних фактора ризика. Терапија I-131 није индикована код болесника са pT1 без присуства локорегионалних или удаљених метастаза и без лоших хистолошких типова. Уколико се радиојодна аблација ипак примењује, препоручује се давање доза I-131 малих активности, од 1,1 до 1,85 GBq.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

### Група болесника са средњим ризиком

**Препорука 70.** Давање радиојодне терапије се препоручује код болесника са pT1-pT3N1M0 и T3N0M0. За адјувантну терапију се даје доза I-131 активности од 1,85 до 3,7 GBq, а за лечење локорегионалне болести мали волумен I-131 са активношћу од 3,7 до 5,6 GBq.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Група болесника са високим ризиком**

**Препорука 71.** Рутинска примена радиојода се препоручује код ових болесника при чему се користи доза I-131 активности од 5,6 до ≥7,4 GBq. За лечење узнапредовале локорегионалне болести и/или удаљених метастаза малог волумена даје се доза I-131 активности од 5,6 до 7,4 GBq. За терапију дифузних удаљених метастаза даје се доза I-131 активности ≥7,4 GBq на основу дозиметријских мерења.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Болесници са високим ризиком од рецидива/резистентне болести**

**Препорука 72.** Радиојодна терапија (I-131) препоручује се код болесника са ДТК високог ризика, нарочито код локорегионално узнапредовале болести (pT3–pT4), метастаза у регионалним лимфним чворовима, удаљених метастаза и неповољних хистопатолошких карактеристика. Највећа корист од примене I-131 показана је управо у овој групи, са побољшањем преживљавања специфичног за болест и укупног преживљавања, посебно код болесника са удаљеним метастазама.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Болесници са средњим ризиком од рецидива/резистентне болести**

**Препорука 73.** Одлуку о примени I-131 код болесника средњег ризика треба индивидуализовати према клиничким и патохистолошким факторима ризика, узимајући у обзир да су за прецизније дефинисање користи неопходни резултати великих проспективних рандомизованих студија.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Болесници са малим ризиком од рецидива/резистентне болести**

**Препорука 74.** Рутинска примена I-131 код болесника са малим ризиком се не препоручује. Примену I-131 треба размотрити код болесника са неповољним хистолошким карактеристикама, непотпуном хируршком ресекцијом, повишеним постоперативним тиреоглобулином или сумњивим/позитивним ултразвучним налазом врата. Код папиларних микрокарцинома без додатних фактора ризика постоперативна терапија I-131 није индикована.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Активност примењене радиојодне терапије**

**Препорука 75.** За радиојодну аблацију треба користити дозе I-131 мале активности, од 1,11 до 1,85 GBq.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 76.** За адјувантну терапију применом I-131 користи се доза активности од 1,85 до 3,7 GBq.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 77.** Препорука за радиојодну терапију познате болести: доза I-131 активности од 3,7 до 5,6 GBq за локорегионалну болест малог волумена; доза активности од 5,6 до 7,4 GBq I-131 за лечење узнапредовале локорегионалне болести и/или удаљених метастаза малог волумена; доза активности од ≥ 7,4 GBq за лечење дифузних удаљених метастаза уз дозиметријска мерења.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Припрема и поступак за уклањање остатка тироидног ткива радиојодом**

**Препорука 78.** Две недеље пре апликације радиојодне терапије пацијент треба да држи јодну дијету, односно дијету са смањеним уносом соли.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 79.** Припрема пацијента за довођење у стање хипотиреозе је обавезна укидањем ендогеним или егзогеним путем.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Препорука 80.** Посттерапијски скен целог тела се обавезно ради 3-7 дана након сваке апликоване радиојодне терапије. Препорука је да се посттерапијски скен ради на уређају SPECT/CT када код је то могуће.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Законска регулатива**

**Препорука 81.** Пре отпуштања болесника мора се измерити укупна задржана доза у болеснику да би се испунили услови заштите од радиоактивног зрачења. Пацијент се отпушта из терапијског блока када је измерена радиоактивност у пацијенту мања од 0,4 GBq уз писмена и усмена упутства о режиму живота у наредних 14 дана.
*Ниво доказа V, степен препоруке Б*

**Дијагностички претерапијски сцинтиграм целог тела применом I-131**

**Препорука 82.** Дијагностички претерапијски скен целог тела се не препоручује у рутинској пракси и може се пропустити без губитка информација.
*Ниво доказа V, степен препоруке Б*

**Предострожности и компликације лечења**

**Препорука 83.** Пре давања радиојодне терапије, код жена мора бити искључена трудноћа. Дојење се прекида на 4 до 8 недеља. Ране компликације лечења применом I-131 су благе и пролазне. Најважнија је хидратација болесника у првих 48-72 сата након апликације јода.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 84.** Код мушкараца размотрити потребу чувања узорка сперме, нарочито код млађих пацијената за које се очекује примена више од две дозе. Довољна хидратација у време лечења и неколико дана касније обезбеђује често пражњење мокраћне бешике и тако смањује ризик од утицаја на сперматозоиде.
*Ниво доказа III, степен препоруке Б*

**Улога радиојодног скена целог тела у рутинском праћењу особа лечених од ДТК**

**Препорука 85.** Радиојодни скен целог тела се ради годину дана након радиојодне терапије да би се испитао њен успех. Код болесника ниског ризика са недетектабилним Тг, негативним ТгАт и негативним Уз налазом, дијагностички скен целога тела није индикован. Он је индикован у болесника са високим и средњим ризиком. Скен се врши администрацијом I-123 или дозе I-131 мале активности од 111 MBq.
*Ниво доказа II, степен препоруке А.*

### Снимање ПЕТ/СТ уз примену F-18 FDG

**Препорука 86.** ПЕТ/СТ је индикован за идентификацију и локализацију јодно неавидне болести, пре свега код болесника са повишеним тиреоглобулином и негативним дијагностичким и/или посттерапијским сцинтиграмом целог тела. Позитиван ПЕТ/СТ налаз указује на агресивнији ток болести и неповољнију прогнозу код метастатског ДТК.
*Ниво доказа IV, степен препоруке А.*

### Терапија резидуалне, метастатске и RAI-резистентне болести

**Препорука 87.** Терапију резидуалне, метастатске и RAI-резистентне болести треба спроводити у терцијарним центрима са искуством у лечењу карцинома штитасте жлезде.
*Ниво доказа V, степен препоруке А*

## Праћење

### Тиреоглобулин и тиреоглобулинска антитела

**Препорука 88.** Препоручује се одређивање постоперативног нивоа серумског Тг 6–12 недеља након тоталне тироидектомије. При даљем праћењу пацијената саветује се одређивање Тг на сваких 6-12 месеци.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 89.** Мерење серумског Тг код пацијената након лобектомије се не препоручује.
*Ниво доказа 2, степен препоруке Д*

### УЗ врата, СТ и НМР

**Препорука 90.** Ултразвучни преглед врата обавезно треба обавити 6-12 месеци након иницијалне оперативне терапије, а од налаза зависи даља учесталост ултразвучног праћења.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 91.** Ако су вредности Тг и/или ТгАт изнад опсега одличног постоперативног одговора и индикована је примена RAI, пре тога треба обавити ултразвучни преглед. Само ултразвучно се могу пратити и сумњиви лимфни нодуси <8–10mm у најкраћој димензији ако не расту или угрожавају виталне структуре (као што су рекурентни ларингеални нерв, трахеја, једњак или велики крвни судови). За веће лимфне нодусе се саветује БТИ (236,237).
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 92.** Када нивои Тг (или ТгАт) порасту након тоталне тироидектомије због ДТК а ултразвук врата не покаже структурну болест, треба спровести додатну визуализацију ради процене уобичајених метастатских места (нпр. плућа и костију). У тим случајевима размотрити ПЕТ/СТ уз примену F18 FDG.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

### Супресија ТСХ

**Препорука 93.** Одржавати серумске вредности ТСХ од 0,5-2mU/L код ниско ризичних пацијената и средње ризичних пацијената са одличним одговором на терапију.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

**Препорука 94.** Веће дозе левотироксина којима се постиже блага супресија ТСХ (ниво ТСХ од 0,1 до 0,5mU/L) се саветују код високоризичних пацијената са одличним терапијским одговором (негативна визуелизација и супримиране вредности тиреоглобулина), као и код пацијената са непотпуним биохемијским одговором на терапију.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

**Препорука 95.** Супресија ТСХ (ниво ТСХ <0,1) се препоручује код пацијената са структурним резидуумом или непотпуним биохемијским одговором ако су млађе животне доби или имају низак ризик од компликација јатрогене тиреотоксикозе.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

# ТИРОИДНИ НОДУСИ И ДИФЕРЕНТОВАНИ КАРЦИНОМ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

## Епидемиологија

Тироидни нодуси (ТН) су дискретне лезије у штитастој жлезди које се ултразвучно разликују од околног тироидног паренхима (1,2). ТН су чести, и у зависности од начина откривања (палпација, ултразвук или обдукција), процењена преваленција ТН у општој популацији света износи између 34% и 66% (1,3). Учесталост ТН у општој популацији варира од земље до земље. Процењена глобална преваленција ТН код одраслих особа износи 67% (3,4).

Старији узраст, женски пол, прекомерна телесна тежина и гојазност, метаболички синдром и недостатак јода повезани су са повећаном преваленцијом тироидних чворова (5–7). Иако висока преваленција ТН указује на значајано оптерећење болешћу, већина ТН је бенигна (90%) и клинички безначајна (8,9). ТН су ређи код деце и адолесцената, али ако се ТН детектује у овом узрасту већа је вероватноћа да ће бити малигни (10). Широка примена осетљивих техника дијагностике доприноси све већој учесталости новооткривених тироидних чворова (3,6,10).

Рак штитасте жлезде је најчешћи малигни тумор ендокриног система, који је у већини случајева излечив. Процењује се да са дијагнозом тироидног карцинома (ТК) постављеном током протеклих пет година у свету живи приближно 2,9 милиона људи (11,12). Широм света, 2022. године евидентирано је 820.000 новооболелих и 47.500 умрлих особа од ТК (11,12). Са стандардизованим стопама инциденције од 9,1 на 100.000 становника и морталитета од 0,4 на 100.000 становника, ТК представља седми по реду. узрок оболевања, односно, 24. по реду узрок умирања међу свим малигним болестима у свету (11). Према просечним стандардизованим стопама ТК, највише вредности инциденције (11,9 на 100.000) и најниже стопе морталитета (0,3 на 100.000) евидентиране су у Северној Америци. Насупрот томе, према просечним стандардизованим стопама ТК најниже вредности инциденције (2,1 на 100.000) и највише стопе морталитета (0,6 на 100.000) забележене су у Африци (11,12).

Глобална инциденција ТК се последњих тридесет година повећава. Процењује се да ће се до 2045. године инциденција од ТК повећати за 30% (11).

ТК се јавља скоро три пута чешће код жена него код мушкараца и може се јавити у било ком узрасту, али се најчешће јавља код људи старости од 30 до 60 година (13). Код неких наследних болести узрокованих генским мутацијама, као што је вишеструка ендокрина неоплазија типа 2, чешће се јавља медуларни карцином, док је код породичне аденоматозне полипозе, Кауденовог (Cowden) синдрома вишеструких хамартома, Карнијевог (Carney) комплекса и Вернеровог (Werner) синдрома повећан ризик од папиларног ТК. Фактори ризика који доприносе настанку ТК су и изложеност јонизујућем зрачењу и исхрана са мањим уносом јода и селена, који се доводе у везу са фоликуларним и папиларним ТК (13,14). Сразмерно порасту индекса телесне масе расте и ризик од ТК (13). Повећан ниво тиреостимулирајућег хормона позитивно корелира са појавом ТК (15–17).

Процењује се да је у Србији приближно 2.000 особа добило дијагнозу ТК током последњих пет година (11,18). Са 423 новооболеле особе, ТК је у 2023. по учесталости био 12. по реду локализација малигних тумора у нашој земљи. Исте године, стандардизована стопа инциденције од ТК у Србији износила је 4,1 на 100.000 становника (18). Евидентиране стандардизоване стопе инциденције у Србији биле су више код жена (5,5 на 100.000), него код мушкараца (2,5 на 100.000). Највећи број (70%) свих нових случајева ТК у нашој земљи дијагностикован је у узрастима од 50 или више година. У периоду од 2014. до 2023. инциденција од ТК у Србији порасла је за 20,6% (18). Највише стандардизоване стопе инциденције од ТК током 2023. евидентиране су у Рашком (10,3 на 100.000) и Средњебанатском округу (9,9 на 100.000), а најниже у Зајечарском (1,3 на 100.000) и Нишавском округу (1,4 на 100.000).

Стандардизоване стопе инциденције од ТК у Европи су се у 2022. кретале од 31,8 на 100.000 на Кипру до 1,1 на 100.000 у Албанији (11,12). Исте године, стандардизована стопа инциденције од ТК у Србији (6,5 на 100.000), била је нижа у односу на просечну стандардизовану стопу инциденције овог карцинома у региону Европе (7,5 на 100.000) (11,18).

Рак штитасте жлезде обухвата широк спектар тумора са различитим прогнозама. Од главних хистолошких типова ТК у САД око 90% су папиларни, 6% фоликуларни, 2% медуларни а 1% анапластични, док ретки ТК чине до 1% (19–21). Од 2014. до 2023. у Србији је регистровано 63,5% папиларних, 24,4% папиларно-фоликуларних, 7,2% фоликуларних, 4,3% медуларних, 0,4% анапластичних и 0,2% осталих ретких диферентованих ТК (18).

У Србији су 2023. од ТК умрле 53 особе, што је у структури умрлих особа од свих малигних тумора износило 0,3%. Од 2014. до 2023. стандардизовани морталитет од ТК је у нашој земљи опао за 13,5% (18).

Током 2023, највише стандардизоване стопе морталитета од ТК у нашој земљи евидентиране су у Пиротском (1,3 на 100.000) и Нишавском округу (0,7 на 100.000), док у Средњебанатском, Поморавском, Борском и Топличком округу није регистрован ниједан смртни исход од ТК [8]. Највиша стандардизована стопа смртности од ТК у 2022. евидентирана је у Аустрији (0,6 на 100.000), а најнижа (0,1 на 100.000) на Малти (11,12). Просечне стандардизоване стопе морталитета од ТК у Европи и у нашој земљи биле су идентичне (0,3 на 100.000) (11,12,18).

Повећање инциденције овог ТК у региону Европе и у нашој земљи вероватно је резултат шире употребе дијагностичког снимања и осетљивијих дијагностичких алата током последњих неколико деценија (19,22).

## Општи приступ

Међу дијагностичким поступцима који се користе у утврђивању природе тироидног нодуса су узимање анамнезе, физикални преглед, лабораторијске анализе, ултразвук врата, радионуклидни скен и аспирациону пункција танком иглом.

## Анамнестички подаци

Анамнестички подаци од значаја су: када и како је откривен нодус, да ли се мењао током времена (пораст нодуса, болност) као и да ли су присутне субјективне тегобе посебно везане за хипертироидизам и хипотироидизам. Потребно је проверити да ли постоје посебни предиспонирајући чиниоци за појаву тироидних нодуса. Зрачење главе и врата у детињству представља ризик за настанак малигнитета, као и екстремне године (мање од 14, више од 60) и позитивна породична анамнеза.

## Физикални налаз

Палпација је клинички поступак од велике вредности у оцени тироидне грађе. Њоме се може утврдити присуство струме и њене карактеристике: да ли је дифузна или (поли)нодозна и која је њена величина, конзистенција, покретљивост и осетљивост и њен однос према кожи и структурама на којима лежи (трахеја). Палпацијом се оцењује и стање лимфних нодуса врата, код којих се описују исте карактеристике као и код струме. Ако је нодус фиксиран и постоји ипсилатерална лимфаденопатија, значајно расте сумња на малигну природу нодуса. Полинодозна струма је ређе малигна али је могућ налаз нодуса различите биолошке природе, као и појава интратироидних метастаза или мултифокалног папиларног карцинома штитасте жлезде.

## Оцена тироидне функције

Тироидна функција се процењује на основу одређивања хормона ТСХ, FT4 и FT3.

Одређивање серумског ТСХ сензитивним есејем треће генерације представља најсигурнији биохемијски маркер. Ако је ТСХ низак/супримован, вредности укупног или слободног Т4 и Т3 ће показати степен тироидне хиперфункције, односно да ли се ради о клиничком или супклиничком хипертироидизму/тиреотоксикози. Да би се проценила етиологија саветује се одређивање ТС-ХрАт (ТСХ рецепторско антитело) за потврду Грејвсове болести, као и одређивање ТПОАт (антитело на тироидну пероксидазу) за дијагнозу тиреотоксичне фазе тироидитиса, најчешће Хашимотовог тироидитиса. У случају повишеног ТСХ саветује се одређивање ТПОАт и ТгАт, који су типични за најчешћи узрок хипотиреозе – Хашимотов тироидитис (23).

## Мерење калцитонина у серуму

Калцитонин је хормон који луче Ц-ћелије штитасте жлезде. Одређивање калцитонина свим пацијентима са нодусом као скрининг за медуларни карцином (МТС) омогућава ранију дијагнозу и потенцијално побољшава прогнозу (24,25). Међутим, значај таквог скрининга је и даље недовољно дефинисан с обзиром на чињеницу да максимално 1 пацијент од 200 којима је одређиван калцитонин ће имати МТС (26). Калцитонин треба увек одредити код следећих пацијената: пацијенти који се спремају за операцију (27); код нодуса са недетерминисаним или сумњивим УЗ карактеристикама (28); увек у случајевима позитивне личне или породичне анамнезе за МТС или мултиплу ендокрину неоплазију типа 2 (МЕН 2)(26). Иако су карактеристичне за МТС повишене вредности калцитонина се могу јавити и у другим стањима као што су хронична бубрежна инсуфицијенција, неуроендокрини тумори, пушење и употреба одређених лекова (нпр. инхибитори протонске пумпе). Уколико су базалне вредности благо повишене, користи се калцијумски стимулациони тест за калцитонин. Граничне базалне вредности калцитонина које би указивале на МТС су >30pg/ml за жене и >34 за мушкарце односно вредности стимулисаног калцитонина > 79 за жене и >466pg/ml за мушкарце (29).

**Препорука 1.** У случају гранично повишеног базалног калцитонина може се размотрити калцијумски стимулациони тест. На медулски тироидни канцер (МТС) указују базалне вредности калцитонина >30pg/mL код жена и >34pg/mL код мушкараца, односно стимулисане вредности >79pg/mL код жена и >466pg/mL код мушкараца.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

## Мерење тиреоглобулина у серуму

Мерење тиреоглобулина (Тг) и тиреоглобулинских антитела (ТгАт) у серуму нема никаквог значаја за иницијалну процену тироидних нодуса (30), тако да се не препоручује. Подаци из клиничких студија и метаанализа (31) су показали да високе преоперативне вредности Тг могу бити предиктор веће сензитивности за постоперативно преживљавање. Међутим, у проспективној, опсервационој студији у којој су праћени пацијенти код којих је учињена тотална тироидектомија, преоперативне вредности серумског Тг нису биле значајни предиктор малигнитета (32). Слично томе, у ретроспективној анализи у коју је укључен 131 пацијент оперисан због бенигне мултинодуларне струме или цитопатолошки недетерминисаних нодуса штитасте жлезде, вредности Тг се нису значајно разликовале од пацијената код којих је хистопатолошки доказана бенигна или малигна природа обољења (33).

**Препорука 2.** Мерење тиреоглобулина (Тг) и тиреоглобулинских антитела (ТгАт) у серуму не пропоручује се приликом иницијалне процене тироидних нодуса.
*Ниво доказа I, степен препоруке Д*

## Ултразвучни преглед

Ултразвук је златни стандард за процену тироидних нодуса у савременој медицини јер представља неинвазивни, економични метод са великом сензитивношћу за откривање лезија штитасте жлезде. Иницијални ултразвук треба да се уради код свих пацијената код којих постоји сумња на нодус у штитастој жлезди или је он откривен инцидентално током других дијагностичких процедура. Циљ иницијалне ултразвучне процене тироидних нодуса је разликовање бенигних нодуса који се могу конзервативно лечити од оних са сумњивим или малигним карактеристикама који захтевају даље лечење. Иглена биопсија (биопсија танком иглом, БТИ) нодуса игра централну улогу у овом процесу, али њено извођење треба да буде селективно, пошто је систематска БТИ свих нодуса без обзира на њихову величину или изглед неекономична и сувишна и може водити непотребној операцији штитасте жлезде (34,35)

**Индикације за ултразвук штитасте жлезде код одраслих**

Не препоручује се ултразвучни скрининг особа без повишеног ризика за настанак карцинома штитне жлезде ако немају симптоме и клинички налаз (36).

**Препорука 3.** Не препоручује се ултразвучни скрининг особа без повишеног ризика за настанак карцинома штитне жлезде ако немају симптоме и клинички налаз.
*Ниво доказа I, степен препоруке Д*

**Палпабилни тироидни нодус или струма**

Ултразвучни (УЗ) преглед штитасте жлезде је обавезан код свих одраслих особа са палпабилним нодусом или струмом. УЗ потврђује присуство нодуса, одређује њихов број, димензије и ултразвучне карактеристике, те омогућава процену регионалних лимфних чворова (37,38).

**Препорука 4.** УЗ преглед штитасте жлезде је обавезан код свих одраслих особа са палпабилним нодусом или струмом.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Случајно откривени нодуси (инциденталоми)**

Код случајно откривених нодуса (СТ, МР, ПЕТ, каротидни УЗ) индикован је циљани ултразвук штитасте жлезде ради потврде да се лезија налази у штитастој жлезди и ради процене ризика малигнитета (37–39).

**Препорука 5.** Код случајно откривених нодуса (СТ, МР, ПЕТ, каротидни УЗ) индикован је циљани ултразвук штитасте жлезде.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Тиреотоксикоза**

Код пацијената са тиреотоксикозом ултразвук је индикован због диференцијалне дијагнозе Грејвсове болести, токсичне нодозне струме, аутономног аденома и тироидитиса (40,37,41).

**Препорука 6.** Код пацијената са тиреотоксикозом ултразвук је индикован због диференцијалне дијагнозе.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Хипотиреоза**

Изолована лабораторијска хипотиреоза није индикација за ултразвук ако не постоји палпабилно увећање штитасте жлезде или нодус. УЗ је оправдан код сумње на Хашимотов тиреоидитис или код присуства фокалне лезије на клиничком прегледу (42,43).

**Препорука 7.** Изолована лабораторијска хипотиреоза није индикација за ултразвук.
*Ниво доказа I, степен препоруке Д*

**Препорука 8.** УЗ је оправдан код сумње на Хашимотов тиреоидитис или код присуства фокалне лезије на клиничком прегледу.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Диференцијација тиреоидних и нетиреоидних маса у врату**

Ултразвук је индикован код предњих и латералних маса врата ради разликовања тиреоидних нодуса од лимфаденопатије, тиреоглосне цисте или других цервикалних лезија (38,42).

**Препорука 9.** Ултразвук је индикован код предњих и латералних маса врата ради разликовања тиреоидних нодуса од лимфаденопатије, тиреоглосне цисте или других цервикалних лезија.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Високоризичне популације**

Ултразвук треба урадити:

- код особа са претходним зрачењем главе и врата;
- код особа са постојањем породичних форми тироидног карцинома; и

код постојања тироидног карцинома у првом наследном реду (42,44).

**Препорука 10.** Ултразвук треба урадити:
- код особа са претходним зрачењем главе и врата;
- код особа са постојањем породичних форми тироидног карцинома;
- код постојања тироидног карцинома у првом наследном реду.

*Ниво доказа I, степен препоруке А*

## Извођење ултразвучног прегледа

Током извођења ултразвучног прегледа треба:

- Установити присуство нодуса и њихов број, локализацију, величину и карактеристике.
- За опис карактеристика тироидних нодуса саветује се коришћење ултразвучног лексикона Европског тироидног удружења (ETA) који је дат у даљем тексту.
- Установити да ли постоји интраторакално ширење нодуса и однос са структурама врата.
- Стратификовати нодусе према некој од класификација TIRADS (препоручујемо EU-TIRADS).
- Испитати присуство сумњивих лимфних нодуса врата.

**Број нодуса**

Показало се да је ризик од малигнитета код полинодозне штитасте жлезде у поређењу са солитарним нодусом штитасте жлезде сличан (45). Код полинодозне струме треба описати све нодусе који имају карактеристике суспектне на малигнитет. Нодуси мањи од пет милиметара се не описују, осим ако нису веома суспектни на малигну промену.

Изузеци од овога су ситуације када постоје конгломерати нодуса у којима се не могу јасно издвојити поједини нодуси и када је немогуће учинити детаљну карактеризацију сваког нодуса. Такође, ако нодуси имају бенигне карактеристике, треба навести њихов положај и величину. При мерењу нодуса се препоручује да се обележе димензије латерално-медијално (ЛМ), антериорно-постериорно (АП) и кранијално-каудално (КК).

**Препорука 11.** У случају полинодозно измењене штитасте жлезде, потребно је прегледати сваки нодус појединачно и установити да ли поседује суспектне карактеристике које га кандидују за иглену биопсију.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

**Карактеристике нодуса**

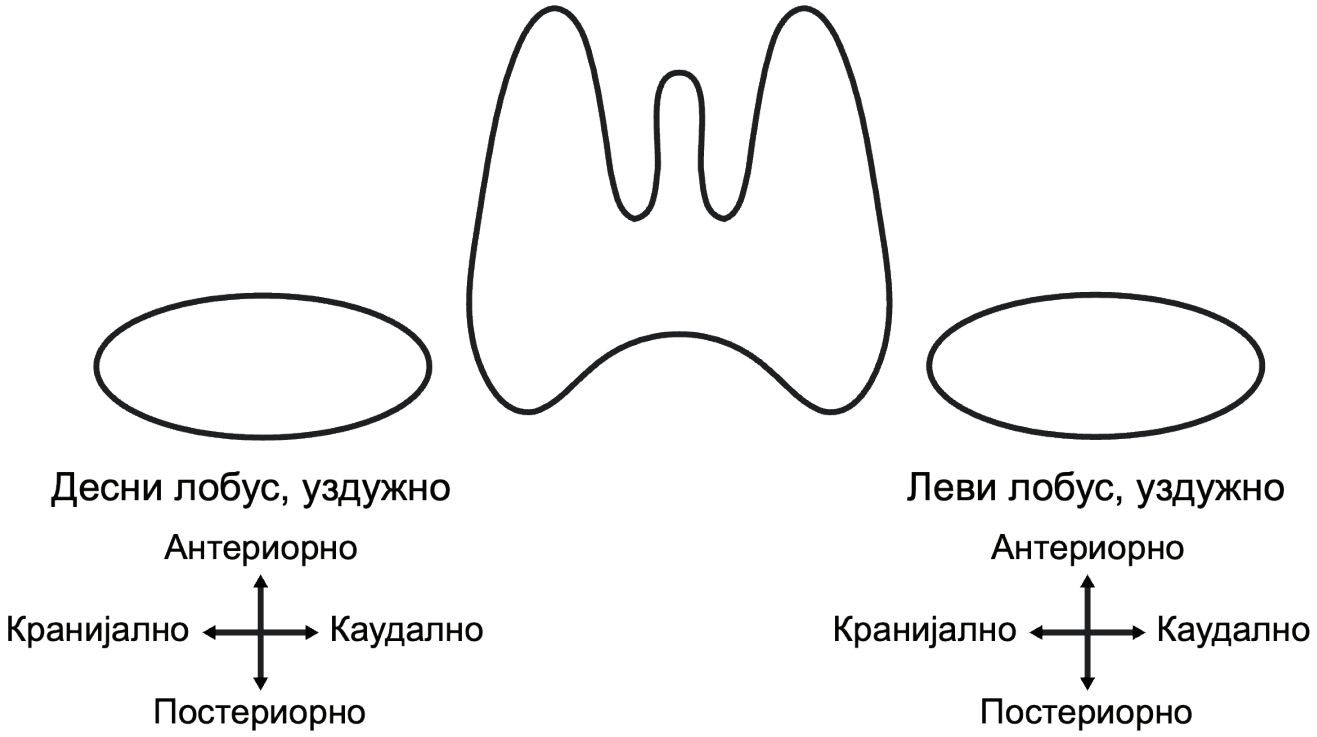
Одређене ултразвучне карактеристике тироидних нодуса могу поставити сумњу на малигнитет и користе се као критеријуми за БТИ. Ови критеријуми имају различиту сензитивност и специфичност, али, нажалост, ниједан од њих сам по себи није довољан за ефикасно одбацивање или потврду малигнитета. Штавише, постоје значајне варијације у интерпретацији ових карактеристика међу особама које изводе ултразвук.

Ултразвуком треба проценити следеће карактеристике нодуса: ограниченост (јасно, нејасно ограничен); изглед ивица (неправилне, нејасне, спикулиране); облик (овалан, вертикално положен, лобулиран); ехогеност; хомогеност паренхима нодуса (хомоген, хетероген); присуство цистичне компоненте (мешовит, спонгиформни); присуство и тип калцификација (на пример тачкасте, као љуска од јајета); васкуларизацију; и присуство или одсуство било какве сумњиве цервикалне лимфаденопатије у централним и латераним регионима врата. Извештај такође треба да садржи и величину нодуса (у три димензије) и његову локацију. Код нодуса који су близу капсуле треба описати и њихов однос према капсули.

У циљу уједначења описа нодуса у штитастој жлезди, саветује се да се користи лексикон ултразвучних налаза ETA (Табела 1 и Слика 1) (38).

Табела 1. Лексикон ултразвучних налаза ЕТА

| |
|---|
| Састав: удео ткива и/или течности у нодусу |
| „Реп комете” (артефакт у виду репа комете): фокалне промене са ехогеним реповима налик комети насталим услед реверберационих артефаката унутар цистичне компоненте |
| Калцификација типа „љуске јајета”: ехогена линија која окружује нодус и даје му изглед јасно ограниченог калцификованог зида, уз изражено постериорно акустично засенчење |
| Ехогеност: колико је ткиво светло на ултразвучном прегледу (у случају да је ехогеност околног тиреоидног ткива смањена, као код Хашимотовог тироидитиса, ехогеност солидне компоненте може се описати у односу на нормалне субмандибуларне пљувачне жлезде) |
| Ехотекстура: описује униформан или неуједначен изглед солидног дела нодуса |
| Хало/обод: сонолуцентни црни руб који окружује нодус; може бити описан као танак или дебео |
| Макрокалцификација: груба и велика калцификација >1mm са постериорним акустичним засенчењем |
| Микрокалцификација: калцификација <1mm, најчешће округлог облика, нема постериорну сенку, замењује се са ехогеним пунктатним фокусима |
| Маргина: описује контуре тиреоидног нодуса<br>• спикуларна: присуство једног или више оштрих углова или спикулација на маргини<br>• микролобулисана: присуство једне или више глатких, фокалних, округлих протрузија на маргини |
| Нодус: чвор; квржица |
| Облик: |
| Васкуларизација: |



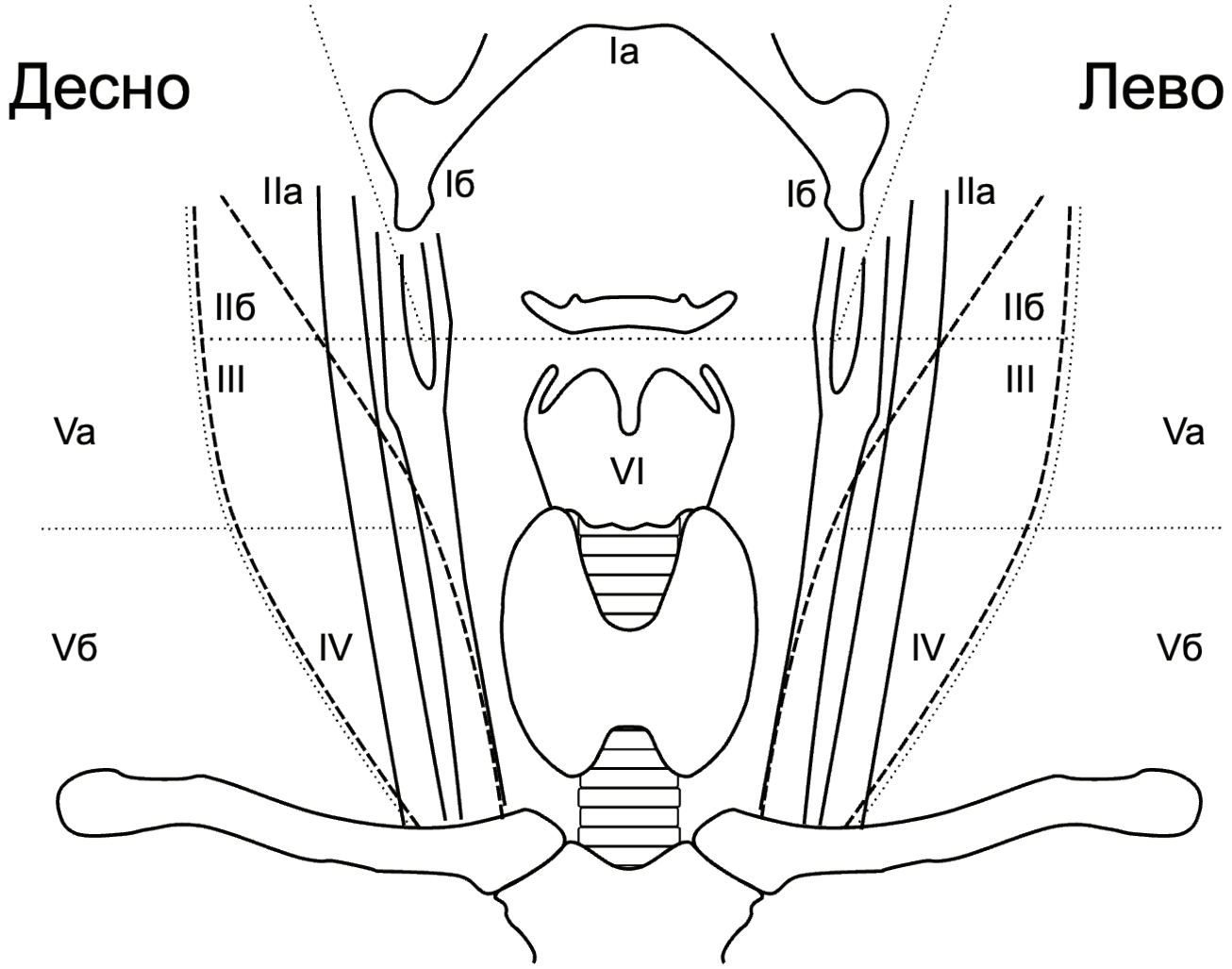

Слика 1. Графички приказ локализација нодуса

**Препорука 12.** Треба јасно описати ултразвучне карактеристике нодуса користећи ултразвучни лексикон Европског тироидног удружења (ETA).
*Ниво доказа III, степен препоруке Б*

**Ултразвучна процена лимфних нодуса врата**

У склопу ултразвучног прегледа штитасте жлезде потребно је прегледати и лимфне нодусе врата код свих пацијената који имају нодусе у штитастој жлезди, нарочито у случају нодуса са карактеристикама сумњивим на малигнитет.

**Препорука 13.** У склопу ултразвучног прегледа штитасте жлезде потребно је извршити и преглед лимфних нодуса врата.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*




Слика 2. Графички приказ локализација лимфних нодуса

**Биопсија танком иглом (иглена биопсија) тироидних нодуса**

Иглена биопсија нодуса танком иглом стандардна је метода за утврђивање биолошке природе нодуса.

БТИ може да уради ендокринолог, цитопатолог, интерниста, хирург, радиолог или специјалиста нуклеарне медицине. Свако ко изводи БТИ треба да буде обучен у центрима са већим искуством у овој интервенцији. БТИ не треба да раде особе које обављају мање од 50 ових интервенција годишње (37). Индикације за БТИ су засноване на класификацији нодуса TIRADS.

**Препорука 14.** Индикације за биопсију танком иглом (БТИ) су засноване на класификацији нодуса TIRADS.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

Осим ако су веома сумњиви на малигнитет, хиперфункциони тироидни нодуси не би требало да буду биоптирани. У случају ниског серумског ТСХ са или без повишених слободних тироидних хормона, потребно је најпре урадити сцинтиграфију (21).

**Препорука 15.** Биопсија хиперфункционих тироидних нодуса се обавља само ако су сумњиви на малигнитет. У случају ниског серумског ТСХ, са или без повишених слободних тироидних хормона, потребно је најпре урадити сцинтиграфију.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Молекуларно тестирање**

Код нодуса штитне жлезде категорија Бетезда III и IV треба размотрити употребу валидираних молекуларних тестова, ако су доступни, ради боље процене ризика, посебно ако налаз теста може променити клиничку одлуку о оперисању пацијента (46,44,2,42).

**Препорука 16.** Ако су молекуларни тестови доступни, треба размотрити њихову употребу нодуса штитне жлезде категорија Бетезда III и IV.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

**Лабораторијска испитивања**

**Препорука 17.** Код свих пацијената са тироидним нодусима треба одредити ТСХ и слободни Т4 у крви.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 18.** Код свих пацијената са тироидним нодусима треба одредити калцитонин у крви (2,29,47–50).
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

**Методе нуклеарне медицине**

Сцинтиграфија штитасте жлезде служи за процену функције штитасте жлезде и детекцију аутономних хиперфункционих нодуса (токсичних аденома) (51,52). Радиофармаци који се користе за визуализацију штитасте жлезде накупљају се у вијабилним тиреоцитима на два основна начина: посредством натријум–јодидног симпортера (НЈС) или независно од НЈС-а, у зависности од перфузије, митохондријске активности и метаболизма глукозе.

**Радиофармаци натријум–јодидног симпортера**

Натријум-јодидни симпортер (НЈС) је трансмембрански протеин на базолатералној мембрани фоликулских ћелија који, користећи градијент натријума одржаван $Na^+/K^+$-АТРазом, уноси један јодидни јон заједно са два јона натријума. На тај начин он омогућава синтезу тиреоидних хормона.

За приказ функције штитасте жлезде користе се радиојодиди обележени изотопима ^123I, ^124I или ^131I и [^99mTc]Tc-пертехнетат. Радиојодиди се органификују у штитастој жлезди, док се пертехнетат преузима посредством НЈС-а, али се не уграђује у тиреоидне хормоне.

У рутинској планарној сцинтиграфији најчешће се користи [^99mTc]Tc-пертехнетат. Према накупљању радиофармака, чвор се описује као:

- хиперфункцијски – накупљање је веће него у околном паренхиму;
- изофункцијски – накупљање је слично околном ткиву; или
- хипофункцијски или афункцијски — накупљање је смањено или одсутно.

Пре прегледа потребно је, у складу са примењеним радиофармаком, обуставити лекове, контрастна средства, суплементе и намирнице богате јодом који могу смањити његово преузимање. Препоручени период обуставе зависи од врсте и трајања изложености.

**Радиофармаци независни од НЈС-а**

У ову групу спадају [99mTc]Tc-сестамиби (MIBI) и [18F]FDG. Они нису специфични радиофармаци пролиферације, већ одражавају митохондријску и метаболичку активност ткива.

[99mTc]Tc-MIBI је липофилни катјон који се задржава претежно у митохондријама. Његово накупљање зависи од перфузије, броја и мембранског потенцијала митохондрија, целуларности и активности транспортних протеина. Снимање се изводи планарном сцинтиграфијом, а по потреби SPECT-ом или SPECT/CT-ом. Пошто преузимање није зависно од НЈС-а, MIBI се може користити и када је преузимање пертехнетата или радиојода смањено, на пример у диференцијалној дијагнози амиодароном изазване тиреотоксикозе.

[18F]FDG је аналог глукозе који приказује појачан метаболизам глукозе. Накупља се у метаболички активном ткиву, укључујући малигне, али и запаљенске промене, те налаз није специфичан за карцином. Снимање се изводи ПЕТ/СТ-ом, а не конвенционалном гама-камером.

Најчешће се изводи применом изотопа 99МТС због његових погодних особина и лаке доступности.

У савременој клиничкој пракси најважније индикације за сцинтиграфију су сумња на токсични аденом, ретростернална струма и сумња на ектопично тироидно ткиво. С обзиром на то да је однос између тироидне аутономије и висине серумског ТСХ условљен јодним статусом популације, праг за индикацију сцинтиграфије може се разликовати између региона (53–55).

У Србији, која је подручје са довољним уносом јода, сцинтиграфија се најчешће индикује код сумње на токсични аденом уколико је ТСХ снижен или близу доње границе референтног опсега. У јодно дефицитним подручјима сцинтиграфија може бити индикована и код пацијената са уредним вредностима ТСХ, нарочито у раној фази аутономије (51–53).

Сцинтиграфија нодозне струме са [99mTc]Tc-MIBI може бити корисна код инконклузивне цитологије, пре свега због релативно високе негативне предиктивне вредности за малигнитет (2,56).

**Препорука 19.** Сцинтиграфију нодозне струме применом [99mTc]Tc-MIBI треба радити код сумње на токсични аденом код особа са сниженим ТСХ, у ретростерналној струми и код сумње на ектопично тироидно ткиво. Сцинтиграфију нодуса са [99mTc]Tc-MIBI треба размотрити код болесника са инконклузивним цитолошким налазом ради искључења малигнитета.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

Сцинтиграфија није неопходна за евалуацију ТН код еутиреоидне нодозне/полинодозне штитасте жлезде.

Припрема пацијента за јодидну/пертехнетатну сцинтиграфију подразумева привремено обустављање лекова и супстанци које могу утицати на преузимање радиофармака.

Табела 2. Припрема пацијента за јодидну/пертехнетатну сцинтиграфију

| Једињење/лек/супстанца | Време обуставе |
|---|---|
| Препарати левотироксина | 1 месец |
| Тиреосупресиви (PTU) | 2 недеље (понекад 3 недеље) |
| Адренокортикостероиди | 2 недеље |
| Бромиди | 1 недеља |
| Сулфонамиди | 1 недеља |
| Амиодарон | најмање 6 месеци (понекад до 12 месеци) |
| Тиоцијатна једињења | 1 недеља |
| Тријодтиронин (Cytomel) | 1 месец |
| Тиреоидни екстракти | 1 месец |
| Минерална вода „Минаква” | 2 месеца |
| Луголов раствор | 1 месец |
| Јодни антисептици | 1 месец |
| Лекови против кашља који садрже јод | 1 месец |
| Неки комбиновани витаминski препарати | 1 месец |
| Препарати алоје | 1 месец |
| Препарати аронијe | 1 месец |
| Водена јодидна радиолошка контрастна средства | 2 месеца |
| Уљана јодидна радиолошка контрастна средства | до 6 месеци |

**Препорука 20.** Сцинтиграфија помоћу радиофармака који су независни од НЈС-а не захтева посебну припрему. Томографске и хибридне технике снимања треба размотрити код ретростерналне пропагације струме, а радиофармаке независне од НЈС-а код одабраних случајева са нејасним налазима.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

Употреба других радиофармака у евалуацији тироидних чворова резервисана је за строго индиковане случајеве, пре свега када постоји сумња на медуларни тироидни карцином код пацијената са високим нивоом калцитонина.

### Друге методе (CT, НМР)

**Препорука 21.** CT или НМР треба користити само за процену веома великих или ретростерналних струма.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

## Бенигна промена

### Праћење

Консензус свих водича је да се ултразвучно праћење тироидних нодуса препоручује (2,37,42). Оптимални интервали и дужина праћења зависе од карактеристика, цитопатолошког (ЦП) налаза и величине нодуса. Цитолошки бенигне нодусе није потребно пратити дуже од четири године (57). Понављање БТИ код бенигних нодуса не доноси додатну дијагностичку корист (58). Једна скорашња велика мета анализа је показала да ни ризик за малигнитет нити тачност БТИ не зависе од величине нодуса (59).

**Препорука 22.** Доказано бенигне нодусе без других сумњивих карактеристика треба пратити од три до пет година.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

**Термоаблација**

**Препорука 23.** Велики нодуси који сметају пацијенту могу се лечити термоаблацијом, уз договор са пацијентом и мултидисциплинарним тимом (60–62).
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Аблација етанолом**

**Препорука 24.** Терапија избора код великих циста је аблација етанолом (61,62).
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Оперативно лечење**

Код пацијената са тироидним нодусом, оперативно лечење долази у обзир у следећим случајевима:

- цитолошки налаз који указује на малигнитет (Бетезда V и VI);
- нодуси са неодређеним цитолошким налазом (Бетезда III и IV) који имају суспектне ултразвучне карактеристике, или су већих димензија, или изазивају компресивне симптоме (63); и
- нодуси са бенигним цитолошким и ултразвучним карактеристикама уз присутну значајну симптоматологију.

Значајна симптоматологија која се узима у обзир при одлуци за хируршко лечење тироидног нодуса код ког не постоји преоперативна сумња на малигнитет обухвата: поремећај дисања; изразито скраћење удаха; отежано дисање у напору и код подизања руку изнад главе; поремећај гутања; осећај притиска или стезања у грлу; промуклост; бол у тироидној ложи; и несигурност и незадовољство пацијента због промене на врату која нарушава изглед (64). Важно је да се са сигурношћу утврди да су симптоми изазвани чворовима или струмом, а не неким другим узрочником, попут болести срца и плућа, болести једњака или других тумора врата, средогруђа или плућа.

**Препорука 25.** Код пацијената са тироидним нодусом, оперативно лечење долази у обзир када цитолошки налаз који указује на малигнитет, код нодуса са неодређеним цитолошким налазом (Бетезда III и IV) који имају суспектне ултразвучне карактеристике, код нодуса већих димензија, или код нодуса који изазивају компресивне симптоме и оних са бенигним цитолошким и ултразвучним карактеристикама уз присутну значајну симптоматологију.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 26.** Ако тироидни нодус показује знатне промене запремине или ултразвучних карактеристика упркос бенигном налазу пункције танком иглом, треба узети у обзир оперативно лечење (65).
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 27.** У случају бенигних промена ограничених на један тироидни лобус, операција избора је хемитироидектомија (лобектомија/лобоистмектомија). Код билатералних промена, опције лечења су тотална или скоро тотална тироидектомија.
*Ниво доказа V, степен препоруке Б*

## Карцином

### Класификација тироидног карцинома

Термин „мултинодуларна струма" је оцењен као дијагностички непрецизан, јер различити патолошки процеси могу резултовати клинички увећаном, мултинодуларном штитастом жлездом. Најчешће стање у овом контексту представља поремећај са вишеструким лезијама фоликуларног епитела изразито хетерогене архитектуре, које могу морфолошки имитирати фоликуларне неоплазме. Иако ове лезије у правилу нису класификоване као неоплазме, наводи се да су оне често клоналне, што објашњава могућност појаве фокуса малигне трансформације (66).

У класификацији тумора из 2022 коју је објавила Светска здравствена организација (СЗО) разликује се више категорија фоликуларних неоплазми штитасте жлезде, при чему се разграничење заснива на хистолошким критеријумима и процени инвазије. Фоликуларне лезије које су бенигне и неизвесног малигног потенцијала чине значајан део нодуларних промена штитасте жлезде. Бенигне фоликуларне неоплазме представљене су фоликуларним аденомом, који се дефинише као добро ограничена, инкапсулирана неоплазма без доказа капсуларне или васкуларне инвазије. Дијагноза се поставља на основу хистолошког прегледа тумора и његове капсуле. Посебно се издваја неинвазивна фоликуларна тироидна неоплазма са једарним особитостима налик папиларном тироидном карциному (NIFTP), уз прецизно дефинисан скуп дијагностичких критеријума који укључују одсуство капсуларне и васкуларне инвазије и одсуство папиларних структура, псамомских тела и туморске некрозе, као и одсуство значајне митотске активности. Поред NIFTP-а, уведене су још две лезије неизвесног малигног потенцијала, и то фоликуларни тумор неизвесног малигног потенцијала и добро диферентовани тумор неизвесног малигног потенцијала (FT-UMP; WDT-UMP). Исправно препознавање ових лезија и извештавање о њима има за циљ смањење ризика од непотребног агресивног лечења и психолошког оптерећења болесника (67).

Папиларни карцином одликују типичне једарне промене. Постоји више хистолошких подтипова који се издвајају на основу специфичних морфолошких карактеристика. Поред класичног подтипа, у класификацији су описани и агресивни подтипови који се разликују од уобичајеног папиларног карцинома, укључујући високоћелијски, стубичасти , солидни и „ексерасти" (*hobnail*) подтип (68).

Фоликуларни карцином штитасте жлезде према класификацији СЗО дефинише се присуством капсуларне и/или васкуларне инвазије. Истакнут је значај идентификације васкуларне инвазије, која се дијагностички потврђује присуством туморских емболуса у крвним судовима, често у близини туморске капсуле, уз адхеренцију туморских ћелија за зид крвног суда или присуство тромба. На основу броја и распрострањености захваћених крвних судова, васкуларна инвазија се у класификационом оквиру описује као ограничена или екстензивна, што представља обавезни део хистолошког описа фоликуларног карцинома (WHO Classification of Tumours Editorial Board).

Онкоцитни тумори штитасте жлезде представљају посебну групу фоликуларно-ћелијских неоплазми које се морфолошки одликују крупним ћелијама са обилном, грануларном еозинофилном цитоплазмом и варијабилним фоликуларним, трабекуларним или солидним обрасцима раста. У класификационом оквиру разликују се онкоцитни аденом и онкоцитни карцином, при чему се дијагноза карцинома заснива на доказаној капсуларној и/или васкуларној инвазији. Молекуларно, ови тумори се карактеришу алтерацијама митохондријалне ДНК и хромозомским губицима, што их издваја од типичних RAS/BRAF вођених диференцираних карцинома. Препознавање онкоцитног фенотипа има дијагностички и класификациони значај у стандардизованом патохистолошком извештавању (69).

У извештавање је уведена и категорија високоградусних диференцираних карцинома штитасте жлезде. Ова категорија обухвата туморе који задржавају хистолошке карактеристике диференцираних карцинома, али испуњавају додатне хистолошке критеријуме високог градуса. Ови тумори дефинишу се присуством туморске некрозе и/или повишене митотске активности, која износи најмање пет митоза на површини од 2mm² (70).

Слабо диференцирани карцином штитасте жлезде описан је у складу са Торинским критеријумима, који остају непромењени. Међу дијагностичким критеријумима су солидни, трабекуларни или инсуларни образац раста, одсуство класичних једарних карактеристика папиларног карцинома, као и присуство најмање једног додатног критеријума, као што су туморска некроза, повишена митотска активност или изувијана једра (71).

Анапластични карцином штитасте жлезде се описује као тумор са израженом ћелијском плеоморфијом, високом митотском активношћу и често присутном туморском некрозом, са различитим хистолошким обрасцима, укључујући вретенасте, епителоидне и гигантске ћелије. Сквамоцелуларни карцином у штитастој жлезди класификује се у оквиру анапластичног карцинома, а не као посебан ентитет (72).

Медуларни карцином штитасте жлезде је неуроендокрини тумор порекла парафоликуларних Ц-ћелија, и може се јавити у спорадичном или наследном облику. Хистолошки, тумор показује различите обрасце раста, укључујући солидне, трабекуларне или гнездасте аранжмане туморских ћелија, а у строми је често присутно таложење амилоида. Цитолошке карактеристике могу варирати, али дијагноза се заснива на препознавању типичне морфологије у комбинацији са одговарајућим имунохистохемијским профилом, укључујући експресију калцитонина и других неуроендокриних маркера. Медуларни карцином штитасте жлезде се први пут формално градира у класификацији СЗО из 2022. Уводи се категорија високоградусног (*high-grade*) медуларног карцинома, који се дефинише присуством туморске некрозе и/или повишене митотске активности, при чему се повишена митотска активност квантификује као пет или више митоза на површини од 2mm² (73).

Класификација тумора штитасте жлезде СЗО из 2022. укључује посебну групу тумора означену као тумори штитасте жлезде типа пљувачних жлезда (*salivary gland-type neoplasms*). У оквиру ове групе су наведени секреторни карцином и муцоепидермоидни карцином.Клинички значај препознавања тумора штитасте жлезде типа пљувачних жлезда лежи првенствено у њиховом јасном разграничењу од диференцираних карцинома штитасте жлезде фоликуларног порекла, који имају другачији биолошки профил и терапијски приступ. Њихова идентификација је од клиничког значаја и због потребе за искључењем метастатског порекла, с обзиром на морфолошку сличност са туморима пљувачних жлезда других локализација (74).

Крибриформно-моруларни карцином штитасте жлезде дефинише се као посебан ентитет на основу карактеристичне хистолошке комбинације крибриформног и моруларног обрасца раста. Крибриформно-моруларни карцином штитасте жлезде показује јасну повезаност са породичном аденоматозном полипозом (FAP) и може се јавити у оквиру синдромског или спорадичног контекста. Ова повезаност заснива се на алтерацијама гена APC и активацији сигналног пута Wнт/β-катенин, уз карактеристичну нуклеарну акумулацију β-катенина у туморским ћелијама (75).

Мутације гена APC доводе се у везу са фоликуларним туморима, укључујући фоликуларни аденом, NIFTP и фоликуларни карцином, и прате доминантно фоликуларну архитектуру лезија различитог степена малигности. Мутација гена BRAF, нарочито BRAF B600E, доводи се у везу са папиларним карциномом и његовим карактеристичним морфолошким обрасцима, а на првом месту са инфилтративним обликом раста.Мутације промотора TERT описане су у туморима са израженијим малигним биолошким потенцијалом, укључујући високоградусне диференциране, слабо диференциране и анапластичне карциноме. Идентификација ових молекуларних промена има значај у класификационом и дијагностичком оквиру, јер се њоме допуњује хистолошка процена и омогућава прецизније разграничење туморских ентитета.

**Стратификација ризика и одређивање стадијума болести**

Процена ризика код пацијената са карциномом штитасте жлезде је мултидимензионалан процес који омогућава персонализацију терапије, избегавање прекомерног лечења код пацијената са ниским ризиком и примену агресивнијег лечења код високоризичних случајева.

**Процена ризика од смртног исхода (систем TNM UICC/AJCC, 8. издање)**
За процену ризика од смртног исхода користи се систем TNM UICC/AJCC (76,77,44).

**Препорука 28.** За процену ризика од смртног исхода користи се систем TNM UICC/AJCC.
*Ниво доказа I, снага препоруке A*

Табела 3. Систем TNM, 8. издање

| | |
|---|---|
| **Категорије примарног тумора (T)** | |
| **TX:** | **Примарни тумор се не може проценити** |
| **T0:** | **Нема доказа о примарном тумору** |
| **T1:**<br>**T1a:**<br>**T1b:** | **Тумор <2cm, ограничен на штитасту жлезду**<br>**Тумор <1cm**<br>**Тумор > 1cm али <2cm** |
| **T2:** | **Тумор > 2cm али < 4cm, ограничен на штитасту жлезду** |
| **T3:**<br>**T3a:**<br>**T3б:** | **Тумор > 4cm ограничен на штитасту жлезду, или са минималним ширењем**<br>**Тумор > 4cm ограничен на штитасту жлезду**<br>**Тумор било које величине са макроскопским ширењем само у *strap* мишиће** |
| **T4:**<br>**T4a:**<br>**T4b:** | **Тумор се макроскопски шири изван *strap* мишића**<br>**Тумор захвата поткожна ткива, ларинкс, трахеју, једњак или *n. reccurens***<br>**Тумор захвата превертебралну фасцију или опкољава каротидну артерију/медијастиналне крвне судове** |
| **Категорије регионалних лимфних чворова (N)** | |
| **NX:** | **Регионални чворови се не могу проценити.** |
| **N0:**<br>**N0a:**<br>**N0b:** | **Нема метастаза**<br>Хистолошки потврђено<br>Клинички/радиолошки без доказа |
| **N1:**<br>**N1a:**<br>**N1b:** | **Метастазе присутне**<br>**Захвата ниво VI или VII (претрахеални, паратрахеални, преларингеални или горњи медијастинум)**<br>**Захвата друге нивое (I-V), ретрофарингеалне или контралатералне чворове** |
| **Удаљене метастазе** | |
| **M0:** | **Нема удаљених метастаза** |
| **M1:** | **Присутне су удаљене метастазе** |

На основу добијених података се одређује стадијум болести. Пацијенти млађи од 55 година класификују се као стадијум I (без удаљених метастаза) или стадијум II (са метастазама). Ако је особа старија од 55 година, стадијуми болести се одређују према следећој табели.

Табела 4. Стадијуми болести код особа старијих од 55 година(папиларни или фоликуларнокарциномом)

| Стадијум | TNM | Опис |
|---|---|---|
| **I** | **T1 N0 или NX M0** | Примарни тумор није већи од 2cm и ограничен је на штитасту жлезду (T1). Карцином се није проширио на регионалне лимфне чворове (N0) нити на удаљене делове тела (M0). |
| | **T2 N0 или NX M0** | Примарни тумор је већи од 2cm, али није већи од 4cm и и даље је ограничен на штитасту жлезду (T2). Карцином се није проширио на регионалне лимфне чворове (N0) нити на удаљене делове тела (M0). |
| **II** | **T1 N1 M0** | Примарни тумор није већи од 2cm и ограничен је на штитасту жлезду (T1). Карцином се проширио на оближње лимфне чворове (N1). Није се проширио на удаљене делове тела (M0). |
| | **T2 N1 M0** | Примарни тумор је већи од 2cm, али није већи од 4cm и и даље је ограничен на штитасту жлезду (T2). Карцином се проширио на оближње лимфне чворове (N1). Није се проширио на удаљене делове тела (M0). |
| | **T3a или T3b, било који N, M0** | Примарни тумор је већи од 4cm, али је и даље ограничен на штитасту жлезду (T3a), или се проширио у инфрахиоидне мишиће око штитасте жлезде (T3b). Карцином може, али и не мора бити проширен на оближње лимфне чворове (било који N). Није се проширио на удаљене делове тела (M0). |
| **III** | **T4a, било који N, M0** | Примарни тумор може бити било које величине, али се проширио изван штитасте жлезде у околна ткива врата, као што су ларинкс (гркљан), трахеја (душник), једњак или нерв ларинкса (T4a). Карцином може, али и не мора бити проширен на оближње лимфне чворове (било који N). Није се проширио на удаљене делове тела (M0). |
| **IVA** | **T4b, било који N, M0** | Примарни тумор може бити било које величине, али се екстензивно проширио изван штитасте жлезде према кичми или у велике оближње крвне судове (T4b). Карцином може, али и не мора бити проширен на оближње лимфне чворове (било који N). Није се проширио на удаљене делове тела (M0). |
| **IVB** | **Било који T, било који N, M1** | Примарни тумор може бити било које величине и може, али и не мора, да се проширио изван штитасте жлезде (било који T) или на оближње лимфне чворове (било који N). Карцином се проширио на удаљене делове тела, као што су плућа, кости или мозак (M1). |

Ако је у питању анапластички карцином, стадијум болести се одређује према следећој табели.

Табела 5. Стадијуми болести код особа оболелих од анапластичног карцинома

| Стадијум | TNM |
|---|---|
| **IVA** | T1,T2,T3a N0 M0 |
| **IVB** | T1,T2,T3a N1 M0 |
| **IVB** | T3b,T4a,T4b N0,N1 M0 |
| **IVC** | Било који T, било који N, M1 |

**Иницијална стратификација ризика од рецидива (ATA систем)**

Након операције, пацијенти са класификују у три категорије ризика од перзистентне болести или рецидива на основу класификације ATA *Risk of Recurrence* из 2025 (44).

Табела 6. Иницијална стратификација ризика од рецидива (систем ATA)

| Категорија ризика | Папиларни карцином и подтипови | Фоликулани карцином и фоликуларна варијанта папиларног карцинома | Онкоцитни карцином |
|---|---|---|---|
| Висок >30% | T3a + микроскопска екстратироидна екстензија, T3b или T4, или било који T уз било шта од следећег: слабо диферентован или високог степена; макроскопски непотпуна ресекција; cN1 ≥3cm; екстранодално ширење; удаљене метастазе (M1) | T3a + микроскопска екстратироидна екстензија, T3b или T4, или било који T уз било шта од следећег: слабо диферентован или високог степена; широко инвазиван; инкапсулирани ангиоинвазивни тумор са екстензивном васкуларном инвазијом ≥4 крвна суда; cN1 ≥3cm; екстранодално ширење; удаљене метастазе (M1) | T3a + микроскопска екстратироидна екстензија, T3b или T4, или било који T уз било шта од следећег: слабо диферентован или високог степена; широко инвазиван; инкапсулирани ангиоинвазивни тумор са екстензивном васкуларном инвазијом ≥4 крвна суда; cN1 ≥3cm; екстранодално ширење; удаљене метастазе (M1) |
| Умерен: Умерен до висок ≥16–30% | T1, T2 или T3a уз било шта од следећег: билатерална мултифокалност >1cm; клинички евидентне латералне метастазе у лимфне чворове (cN1b) <3cm; 2 или више умерених фактора ризика; агресивна хистологија; васкуларна инвазија | T1, T2 или T3a уз било шта од следећег: клинички евидентне латералне метастазе у лимфне чворове (cN1b) <3cm; 2 или више умерених фактора ризика | T1, T2 или T3a уз било шта од следећег: клинички евидентне латералне метастазе у лимфне чворове (cN1b) <3cm; 2 или више умерених фактора ризика |
| Умерен: Низак до умерени 0–15% | T3a, или T1/T2 уз било шта од следећег: унилатерална мултифокалност; микроскопска екстратироидна екстензија; cN1a или pN1a >2mm или >5 лимфних чворова; негативне маргине или само микроскопски позитивна задња маргина | T3a, или T1/T2 уз било шта од следећег: микроскопска екстратироидна екстензија; ограничена васкуларна инвазија <4 суда; cN1a или pN1a >2mm или >5 лимфних чворова; негативне маргине или само микроскопски позитивна задња маргина | T3a, или T1/T2 уз било шта од следећег: микроскопска екстратироидна екстензија; ограничена васкуларна инвазија <4 суда; cN1a или pN1a >2mm или >5 лимфних чворова; негативне маргине или само микроскопски позитивна задња маргина |
| Низак <10% | T1 и T2 (≤4 cm): унифокалан; pN0a, или cN0 и pN1a (≤5 лимфних чворова, сви ≤2mm); негативне маргине или само микроскопски позитивна предња маргина | T1 и T2 (≤4 cm): минимално инвазиван, само капсуларна инвазија; pN0a, или cN0 и pN1a (≤5 лимфних чворова, сви ≤2mm); негативне маргине или само микроскопски позитивна предња маргина | T1 и T2 (≤4 cm): минимално инвазиван, само капсуларна инвазија; pN0a, или cN0 и pN1a (≤5 лимфних чворова, сви ≤2mm); негативне маргине или само микроскопски позитивна предња маргина |

**Динамичка стратификација (Процена одговора на терапију)**

Почетнапроцена ризика се током праћења коригује на на основу сликовних метода и нивоа тиреоглобулина (Tg) и анти-Tg антитела (TgAb):

**Одличан одговор:** Негативни налази сликовних метода и немерљив Tg (уз одсуство антитела).

**Биохемијски некомплетан одговор:** Повишен или растући Tg без видљивих лезија на сликовним методама.

**Структурни некомплетан одговор:** Видљиве лезије на ултразвуку или другим методама.

**Неодређен одговор:** Благо повишен Tg или неспецифични налази на сликовном методама.

**Молекуларни маркери и специфичне форме**

Молекуларни профил: Истовремено постојање мутација BRAF V600E и TERT код диференцованог тироидног карцинома указује на изразито агресиван тумор.

**Препорука 29.** Код свих тумора високог степена треба радити генетска испитивања ради одређивања оптималне терапије.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

## Иницијална терапија

**Праћење**

Активни надзор може бити адекватна стратегија за неке пацијенте са папиларним карциномом мањег од 10mm (78), али је одлуку неопходно донети уз прецизно информисање пацијента о ризицима и користима приступа и праћење спроводити у специјализованом центру.

**Препорука 30.** Активни надзор може бити адекватна стратегија за неке пацијенте са папиларним карциномом мањим од 10mm.
*Ниво доказа III, степен препоруке B*

**Термоаблација**

Перкутана аблација под контролом ултразвука може бити разматрана као алтернатива хируршком лечењу и активном надзору код добро селектованих случајева микрокарцинома или високоризичних пацијената за хируршко лечење (44).

**Препорука 31.** Перкутана аблација под контролом ултразвука може бити разматрана као алтернатива хируршком лечењу и активном надзору.
*Ниво доказа III, степен препоруке B*

**Оперативно лечење**

Операција је основни и најважнији вид лечења ДТК. Циљ оперативног лечења је, на првом месту, уклањање малигног ткива у потпуности или у највећој мери, ако његово потпуно уклањање није могуће. Уклањање метастаза у лимфним чворовима уобичајено се обавља у истом оперативном акту. Хируршка ресекција омогућава постављање дефинитивне хистопатолошке дијагнозе, поуздано утврђивање стадијума болести и адекватно разврставање у прогностичке категорије. Поред тога, болесник се припрема за евентуалну апликацију радиоактивног јода или друге видове лечења, као и оптимално праћење мерењем тиреоглобулина у серуму (64,79,80).

Циљеви хируршког лечења ДТК су (80):

а. Онколошка комплетност операције, односно уклањање примарног тумора у целости са свим локорегионалним метастазама у лимфним чворовима врата. Ово утиче на прогнозу болести и важна је компонента процене исхода, с обзиром да метастазе у лимфним чворовима представљају најчешће место заостајања, односно рецидива болести.

б. Поуздано одређивање стадијума болести који је важан за прогнозу болести и одлуку о лечењу, односно праћењу болесника.

в. Омогућавање постоперативног третмана радиоактивним јодом, ако је то индиковано, за шта је предуслов уклањање целокупног ткива штитасте жлезде.

г. Омогућавање поузданог лабораторијског праћења болесника и визуелизације радиоактивним јодом уклањањем целокупног ткива штитасте жлезде. Ако постоји резидуално тироидно ткиво, тиреоглобулин није поуздан маркер у праћењу исхода лечења, нити се може користити визуализација радиоактивним јодом.

д. Смањење морбидитета везаног за лечење адекватном проценом ризика и онколошке користи бенефита операције. Искуство хирурга и познавање протокола у највећој мери утиче на овај циљ, а коришћење савремених технологија (као што су интраоперативни неуромониторинг и визуелизација паратироидних жлезда) доприносе смањењу ризика.

Опсег хируршког лечења примарног тумора подразумева (81)

а. лобектомију, односно лобоистмектомију (хемитироидектомију);

б. скоро тоталну (*near total*) тироидектомију, којом се оставља мање од једног грама тироидног ткива око уласка доњег ларингеалног нерва у ларинкс; и

в. тоталну тироидектомију, којом се у потпуности уклања тироидно ткиво.

**Препорука 32.** Током операције је потребно покушати, када год је то могуће, да се идентификује и сачува доњи ларингеални нерв (*n. laryngeus recurrens*). Трајно оштећење овог нерва треба да буде мање од 5%. Обострана оштећења су врло ретка, а повреде су чешће после поновљених операција у тироидној ложи. Туморска инфилтрација може бити узрок поремећаја функције нерва. Код малих тумора, без инфилтрације нерва, нема повећаног ризика за његову повреду приликом тоталне тироидектомије, под условом да се нерв адекватно идентификује и сачува читавим током. При подвезивању горње васкуларне тироидне петељке потребно је избећи повреду спољашње гране горњег ларингеалног нерва која доводи до парализе крикотироидног мишића, а самим тим промене квалитета гласа и немогућности постизања високих тонова (82). У циљу смањења учесталости повреде ова два нерва, поред визуелне идентификације, препоручује се употреба апарата за интраоперативни неуромониторинг.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 33.** Очување паратироидних жлезда треба да буде приоритет при свакој хируршкој интервенцији, имајући у виду значајну варијабилност броја и положаја ових органа. Ако се паратироидно ткиво повреди или деваскуларизује, треба га ексцидирати, уситнити и имплантирати у мишићно ткиво, најбоље у стерноклеидомастоидни мишић (83,84).
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 34.** Дисекција лимфних нодуса у централној регији врата повезана је са повећаним ризиком за хипопаратироидизам (85).
*Ниво доказа III, степен препоруке А*

**Припрема за хируршко лечење**

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

**Препорука 35.** Потребно је да лекар који поставља иницијалну дијагнозу (ендокринолог, хирург или други специјалиста) информише пацијента о природи болести, терапијским могућностима, жељеним и нежељеним исходима лечења и прогнози. Хирург пружа додатне информације о значају хируршког лечења, обиму операције, непосредном постоперативном току, очекиваном

опоравку и повратку уобичајеним активностима. Пацијент мора бити информисан о могућим специфичним компликацијама хирургије штитасте жлезде и дати писмени пристанак на предложено лечење.
*Ниво доказа III, степен препоруке А*

**Препорука 36.** У уобичајеној преоперативној припреми није потребна профилактична примена хепарина.
*Ниво доказа III, степен препоруке А*

**Препорука 37.** Код пацијената који ће бити подвргнути операцији штитасте жлезде преоперативно је важно начинити пажљиву процену мобилности гласних жица (*plicae vocales*). Ако се утврди поремећај у смислу њихове парезе или парализе, потребно је додатно обавити компјутеризовану томографију или магнетну резонанцу врата и испитати узрок оштећења нерва.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 38.** Ултразвучни преглед врата је обавезан и веома користан за постављање дијагнозе, процену цервикалних лимфних чворова и одређивање проширености болести, а самим тим и планирање опсега операције (65,86).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 39.** Одређивање тиреостимулишућег хормона (ТСХ) је основни тест за процену тироидне функције и треба га урадити у преоперативној припреми (87). Код особа са повишеним ТСХ или оних код којих постоји анамнеза тироидитиса могу се урадити и антитела на тироидну пероксидазу, а код пацијената са сниженим ТСХ и ТСХ рецепторска антитела (88).
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

*Коментар аутора: Свим пацијентима који су кандидати за хируршко лечење саветује се одређивање комплетног тироидног статуса пре операције.*

**Препорука 40.** Калцитонин се одређује у иницијалној евалуацији тироидног нодуса (83) и ако је био нормалан, нема потребе да се понавља код припреме за лечењедиферентованог карцинома штитасте жлезде (ДТК).
*Ниво доказа III, степен препоруке А*

**Препорука 41.** Ако је серумски калцијум у референтним границама, нема потребе да се преоперативно одређује паратхормон у крви (89).
*Ниво доказа III, степен препоруке А*

*Коментар аутора: Преоперативно одређивање паратхормона може бити од користи за компарацију са постоперативним вредностима као део дијагностичког протокола за рано предвиђање и правовремено збрињавање хипопаратироидизма.*

**Хируршко лечење нодуса са неодређеном цитологијом, цитологијом сумњивом на „фоликуларну" лезију или папиларни карцином (Бетезда III-V)**

Вероватноћа за малигнитет код солидних нодуса са поновљеним цитолошким налазом Бетезда III процењује се на између 5 и 15 одсто. Нодуси са неодређеним цитолошким налазом који указује на „фоликуларну" лезију категорије Бетезда IV имају око 15-30 одсто вероватноће за малигнитет. Ризик је већи код тумора већих од 40mm, тумора са атипичним карактеристикама (целуларни плеоморфизам) и постојање позитивне породичне анамнезе за тироидни карцином или податка о зра-

чењу регије врата у детињству и адолесценцији (88,90–92). Вероватноћа за малигнитет код солидних нодуса са цитолошким налазом Бетезда V процењује се на између 60 и 75 одсто (93).

**Препорука 42.** Код пацијената са изолованим солидним нодусом неодређеног цитолошког налаза и без додатних фактора ризика, минимални хируршки поступак подразумева лобектомију/лобоистмектомију ради уклањања нодуса од интереса.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 43.** Због великог ризика од малигнитета, код особа са великим тироидним нодусом (>40mm) и неодређеном цитологијом препоручује се хируршко лечење, и то минимално лобектомија/лобоистмектомија.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 44.** Код пацијената са билатералним чворовима величине до 40mm са неодређеним налазом цитологије треба извршити тоталну, или, уколико је то технички небезбедно, скоро тоталну тироидектомију.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Хируршко лечење тумора са цитолошким налазом који указује на малигнитет (Бетезда VI)**

Ако је примарни тумор већи од 10mm и са нодусима у супротном режњу, и/или ако постоје регионалне или удаљене метастазе и/или лична анамнеза зрачења врата у детињству и/или податак о постојању тироидног карцинома међу првостепеним сродницима, треба урадити тоталну или скоро тоталну тироидектомију (93,94).

**Препорука 45.** Код пацијената који имају тумор већи од 10mm са цитолошким налазом који указује на малигнитет, уз постојање нодуса у супротном режњу, метастаза, сродника са тироидним карциномом или зрачењем врата у личној анамнези, почетни хируршки поступак је тотална или скоро тотална тироидектомија, изузев ако не постоје јасне контраиндикације за ову операцију (95).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Хируршко лечење папиларног и фоликуларног карцинома мањег од 10mm**

Пацијенти са добро диферентованим папиларним и фоликуларним карцинома мањег од 10mm, без локалних или удаљених метастаза и без податка о претходном зрачењу врата, имају изузетно низак ризик од смртног исхода од тог карцинома (< 0,1%) (83,84,96).

**Препорука 46.** Лобектомија је прихватљив начин лечења диферентованог карцинома мањег од 10mm у одсуству фактора ризика попут позитивне породичне анамнезе, претходног зрачења врата у личној анамнези, као и одсуству неповољних патохистолошких карактеристика (78,80) као што су агресивне варијанте тумора, инвазија тироидне капсуле, васкуларна инвазија, мултифокалност (присуство више туморских фокуса у режњу), мултицентричност (присуство више туморских фокуса у оба режња) или постојања лимфонодалних или удаљених метастаза.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Хируршко лечење папиларног тироидног карцинома (ПТК)**

Тотална или скоро тотална тироидектомија представља стандардну процедуру у лечењу свих ПТК већих од 20mm и карцинома мањих од 10mm са неповољним патохистолошким карактеристикама попут мултифокалности, мултицентричности, капсуларне и васкуларне инвазије, односно удружених са неким од горе наведених фактора ризика. Оваква стратегија, осим веће онколошке безбедности, омогућава и постоперативну апликацију радиоактивног јода и поуздано праћење нивоа серумског тиреоглобулина.

Операција мањег обима (лобектомија/лобоистмектомија) није препоручљива, а код пацијената код којих је иницијално учињена и, сходно патохистолошком налазу, који су кандидати су за тоталну тироидектомију, потребно је начинити реоперацију у циљу комплетирања хируршког лечења – тотализације тироидектомије контралатералном лобектомијом.

**Препорука 47.** Пацијенти са папиларним тироидним карциномом (ПТК) ≤ 20mm, без видљиве екстратироидне екстензије (cT1) и без лимфонодалних метастаза (cN0M0) могу се лечити лобектомијом/лобоистмектомијом и супресијом левотироксином осим ако не постоје билатерални тумори или други фактори ризика за уклањање супротног режња *(97).*
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 48.** Пацијенти са ПТК ≥ 20mm, мултифокалним или билатералним туморима, екстратироидним ширењем, клинички видљивим метастазама у лимфним чворовима или удаљеним метастазама, као они са позитивном породичном анамнезом или претходним зрачењем врата, лече се тоталном тироидектомијом, што омогућава примену радиоактивног јода и боље праћење пацијента мерењем нивоа серумског тиреоглобулина (98).
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 49.** Ако се дијагноза ПТК већег од 20mm или агресивнијег подтипа постави након лобектомије/лобоистмектомије, ако је потребно комплетирање хируршког лечења (тотализација тироидектомије) контралатерална лобектомија се обавља у року од 2 до 6 месеци од постављања дијагнозе (99). Пацијент треба да буде информисан о могућности конверзије у тоталну тироидектомију или потреби за накнадном допунском тотализацијом тироидектомије.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 50.** Тоталну тироидектомију са профилактичном дисекцијом лимфних нодуса регије VI врата (ипсилатерална или обострана) треба начинити код пацијената који имају туморе величине 20mm и веће, или код екстратироидног ширења (99,98,100).
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 51.** Макроскопски измењени лимфни чворови регије VI врата који се открију током операције уклањају се дисекцијом. Ако на основу преоперативног ултразвучног прегледа постоје високо суспектни лимфни нодуси у латералним регијама врата, или су лимфонодалне метастазе доказане цитолошким или биохемијским прегледом (одређивање тиреоглобулина из пунктата), или се интраоперативном *ex tempore* анализом утврди дисеминација у лимфне нодусе, препоручује се модификована радикална дисекција врата (регије IIа–Vб).
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Хируршко лечење фоликуларног карцинома**

Цитопатолошким налазом након биопсије танком иглом не може да се утврди разлика између фоликуларног аденома и фоликуларног карцинома.

**Препорука 52.** Налаз „фоликуларне лезије" (Бетезда IV) оправдава лобектомију као најмањи обим хируршке процедуре. На тај начин се добија адекватан материјал за постављање хистолошке дијагнозе (101).
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

**Препорука 53.** Интраоперативна (*ex tempore*) патохистолошка верификација залеђеног узорка није од користи ако је цитопатолошка дијагноза узорка добијеног убодом танком иглом фоликуларна лезија (102).
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

**Препорука 54.** Ако хистопатолошки налаз узорка добијеног операцијом покаже фоликуларни аденом или хиперпластични нодус, даља терапија није потребна.
*Ниво доказа II, степен препоруке B*

**Препорука 55.** Фоликуларни карцином величине ≤ 20mm са минималном капсуларном инвазијом може се лечити лобектомијом/лобоистмектомијом (103,104).
*Ниво доказа III, степен препоруке A*

**Препорука 56.** Тотална тироидектомија се препоручује за лечење фоликуларног карцинома било које величине који показује већу инвазију капсуле или крвног суда (105).
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Препорука 57.** Онкоцитни (Хиртлеов, Hürthle) карцином може се понашати агресивније од осталих хистолошких типова ДТК. Ови тумори слабије везују јод и обавезно се лече тоталном тироидектомијом. Слабије реагују на супресију ТСХ, али се она ипак примењује (106,107).
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Операција локално одмакле малигне болести**

**Препорука 58.** Ако постоје знаци захватања доњег ларингеалног живца, треба учинити сваки напор да се тумор одстрани са нерва пажљивом дисекцијом, нарочито уколико је нерв био функционалан пре операције па чак и уколико је био парализован, односно потребно је одмерити корист од жртвовања нерва у односу на хистопатолошке карактеристике тумора. Уколико се ради о екстензивном екстратироидном ширењу болести са мултиплим инфилтрацијама, нерв се може жртвовати да би се постигао максимални успех лечења (108).
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

*Коментар аутора: У случају жртвовања нерва, као и код случајне повреде, кад год је могуће треба учинити директну анастомозу нерва, а уколико она није могућа, онда анастомозу са влакном ansa cervicalis.*

**Препорука 59.** Када не постоји корист од ресекције нерва, оставља се најмања могућа маса туморског ткива која ће бити уништена радиоактивним јодом, после чега може да следи спољашње зрачење (108,109).
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Препорука 60.** Ако је тироидни карцином захватио ваздушни и/или дигестивни пут и/или један или оба доња ларингеална живца, препоручује се хируршко лечење у виду избријавања тумора са трахеје и/или једњака када постоји површна инвазија, односно делимична ексцизија зида трахеје и/или једњака или ресекција зида трахеје са анастомозом или ларингофарингоезофагектомија када постоји дубља интралуминална инвазија (110).
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

*Коментар аутора: С обзиром да су ове операције хируршки комплексне и захтевају мултидисциплинарни приступ, потребно је сагледати и опште стање пацијента и присутне друге болести у доношењу одлуке о опсежнијим хируршким ресекцијама. Овакве операције морају бити онколошки оправдане, уз обавезно очување функције дисања и гутања.*

**Препорука 61.** Ако није могуће радикално хируршко лечење одмакле болести или нема сагласности пацијента, може се приступити другим видовима лечења попут спољашњег зрачења и системске терапије (110).
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Препорука 62.** Ако радикално хируршко лечење није могуће, код узнапредовалих ДТК који значајно компромитују дисајни пут треба размотрити обезбеђивање дисајног пута трахеостомијом. Ако пацијент није у стању да гута храну, саветује се извођење нутритивне гастростоме или пласирање стента.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

***Дисекција лимфних нодуса***

Метастазе у регионалним лимфним нодусима се детектују код 20-90% пацијената у време постављања дијагнозе папиларног карцинома, али је њихов клинички значај мањи него што се раније веровало.

Ултразвучни преглед значајно помаже у евалуацији лимфних нодуса и саставни је део преоперативне припреме, а уз клинички преглед служи за процену клиничког T и N стадијума. Сензитивност ултразвука у детекцији метастатскиих лимфних нодуса централне регије врата је нижа у односу на лимфне чворове латералне регије врата.

Опасност од релапса болести је већа ако постоје метастазе у регионалним лимфним чворовима, посебно ако су метастатски лимфни чворови већих димензија, уколико их има више и ако постоји ширење ван капсуле лимфног нодуса. Метастазе у централним лимфним нодусима (регија VI) теже се откривају преоперативно.

Због високог процента супклиничких метастаза у лимфним нодусима, некада се пацијенти профилактичком дисекцијом централне регије врата могу превести у виши стадијум болести (cN0 у pN1a) и на тај начин постају кандидати за додатно лечење радиоактивним јодом. Профилактичке централне дисекције су оправдане у истом акту са тироидектомијом уколико операцију изводи искусан хирург у области тироидне хирургије, због повећаног ризика од повреде доњих ларингеалних нерава и паратиститастих жлезда, а нарочито приликом реоперације, јер њихова идентификација препарисањем кроз ожиљно ткиво може бити отежана (111–121).

**Препорука 63.** Терапијска дисекција лимфних нодуса централне регије врата изводи се код клинички потврђених метастаза уз тоталну односно скоро тоталну тироидектомију.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Препорука 64.** Профилактичка дисекција (ипсилатерална или обострана паратрахеална) централне регије врата препоручује се код узнапредовалих (T3 или T4) ПТК, чак и када нема клиничких знакова захваћености лимфних нодуса.
*Ниво доказа II, степен препоруке А*

**Препорука 65.** Тотална односно скоро тотална тироидектомија без дисекције централне регије врата може бити довољна за мале (T1 или T2), неинвазивне ПТК и оне без клиничких доказа захваћености лимфних нодуса, као и за већину ФТК.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Препорука 66.** Терапијска дисекција латералне регије врата изводи се увек када постоји клиничка сумња (клинички преглед, ултразвук или компјутеризована томографија) или цитолошки доказ о захваћености латералних лимфних нодуса (БТИ или мерење тиреоглобулина у пунктату). Препоручује се модификована радикална дисекција врата (регије IIа – Vб) уместо уклањања појединачних лимфних нодуса. Када год постоји индикација за латералну дисекцију врата, поред тоталне тироидектомије изводи се централна дисекција (регија VI) с обзиром на очекивани образац метастазирања.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 67.** Профилактичка латерална дисекција врата не препоручује се код пацијената са ДТК.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Терапија радиоактивним јодом (RAI)**

Терапија радиоактивним јодом (I-131) је пре више од осам деценија постала саставни део лечења болесника са диферентованим тироидним карциномом (ДТК). Дуги низ година радиојодна терапија се апликовала у свих пацијената након тоталне тироидектомије као обавезни део иницијалног третмана ДТК. Међутим, у последњих десетак година њена улога у лечењу ове болести је значајно измењена.

**Постоперативна стратификација ризика у одлучивањуза примену радиојодне терапије**

Према најновијим препорукама актуелних водича, примена радиоактивног јода се базира на следећим дефиницијама које описују њене три најважније улоге: 1) радиојодна аблација тироидних остатака са циљем да елиминише нормално тироидно ткиво у болесника са малим ризиком; 2) адјувантна терапија са улогом да уништи суспектно (недоказано) туморско ткиво у групи болесника са малим и средњим ризиком (одређеног помоћу хистопатолошких карактеристика) и на тај начин смањи ризик од рецидива болести; 3) терапија постојеће болести са улогом да се лечи перзистента или рекурентна болест код болесника са доказаном метастатском болешћу. Циљеви аблативне радиојодне терапије су иницијално одређивање стадијума болести и обезбеђивање лакшег постоперативног праћења болесника (уз недетектабилну/минимално детектабилну вредност серумског тиреоглобулина, одсуство антитиреоглобулинских антитела, и радиојодни имиџинг – сцинтиграфију целог тела применом I-131) у одсуству неопластичног ткива. Поред ове две улоге, остали циљеви адјувантне терапије су лечење, продужетак преживљавања од основне болести, продужетак преживљавања без прогресије болести и смањење рецидива. Улоге терапије постоје-

ће болести су иницијално одређивање стадијума болести болести, лакше постоперативно праћење болесника, продужетак преживљавања од основне болести, продужетак преживљавања без прогресије болести и куративна и палијативна улога (122,123).

Одлука за давање радиојодне терапије зависи од циља терапије и одређује се на основу процењеног ризика од смртности и ризика за перзистентну/рекурентну болест (122). Најновијом верзијом класификације TNM (8. верзија) процењује се ризик од смртности од основне болести (76). За разлику од ризика од смртности, ризик од рецидива/перзистентне болести је много већи и дефинисан је у три категорије ризика америчке тироидне асоцијације (ATA): група са малим ризиком, група са средњим ризиком и група са високим ризиком.

**Препорука 68.** У постоперативном периоду, приликом доношења одлуке о радиојодној терапији неопходна је стратификација болесника на основу ризика (ризик од смртности и ризик од рецидива/перзистентне болести), налаза хирурга, хистопатолошког налаза, нивоа тиреоглобулина и ултрасонографског налаза врата.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Група са малим ризиком**

У овој групи болесника рецидив се јавља у мање од 5% случајева. У ову групу спадају болесници са:

а) папиларним тироидним карциномом (ПТК), уз испуњене следеће услове: комплетна ресекција макроскопски видљивог тумора; одсуство инвазије у околна локорегионална ткива; одсуство агресивних хистолошких типова (карцином стубичастих ћелија, карцином високих ћелија и hobnail карцином); одсуство васкуларне инвазије; одсуство јод-авидних фокуса изван тироидне ложе на првом посттерапијском сцинтиграму целог тела са I-131, уколико је ова терапија примењена; одсуство удаљених и клинички евидентних метастаза у лимфним чворовима, при чему је дозвољено присуство највише пет патохистолошки доказаних нодалних микрометастаза, свака мања од 2 mm у највећој димензији;
б) интратироидним инкапсулисаним ПТК фоликуларне варијанте или интратироидним добро диферентованим фоликуларним карциномом са капсуларном инвазијом, без васкуларне инвазије или са минималном васкуларном инвазијом (<4 фокуса);
в) интратироидним папиларним микрокарциномом (унифокалним или мултифокалним), без других неповољних карактеристика, са BRAF WT статусом или мутацијом BRAF V600E, уколико је BRAF статус познат.

**Група са средњим ризиком**

У овој групи болесника рецидив се јавља у 5-20% случајева. У ову групу спадају болесници са: а) минималном екстратироидном екстензијом (ETE), тј. микроскопском инвазијом тумора у перитироидна мека ткива; б) туморима са агресивном хистологијом (хистолошки типови: карцином стубичастих ћелија, карцином високих ћелија, карцином типа *hobnail*, дифузно склерозирајући карцином); в) ПТК са васкуларном инвазијом; г) клиничким N1 или >5 патолошких N1 где су сви величине <3cm у највећој димензији; д) присуством јод-авидних фокуса у врату изван тироидне ложе на првом посттерапијском I-131 WBS; и ђ) мултифокалним папиларним микрокарциномом са микроскопском инвазијом тумора у перитироидна мека ткива и BRAFV600E мутацијом (уколико је позната).

**Група са високим ризиком**

У овој групи болесника рецидив се јавља у > 20% случајева. У ову групу спадају болесници са: а) макроскопском инвазијом тумора у перитироидна мека ткива односно опсежном ETE; б) непотпуном ресекцијом тумора; в) патолошким N1 где је било који лимфни чвор ≥ 3cm у највећој

димензији; г) удаљеним метастазама; д) постоперативним серумским тиреоглобулином суспектним на удаљене метастазе; и ђ) фоликуларним тироидним карциномом (ФТК) са ектензивном васкуларном инвазијом (>4 фокуса васкуларне инвазије) (35).

Приликом доношења одлуке о давању радиојодне терапије, поред наведених група ризика на рецидив утичу и постоперативни фактори као што су хируршки извештај, хистопатолошки налаз, вредност постоперативног серумског тиреоглобулина (6 до 8 недеља након операције) и ултрасонографски налаз врата (2 недеље до 2 месеца након операције). Поред тога, важну улогу имају и различита структура здравствене заштите и различит начин лечења између институција и држава (124).

**Лечење применом I-131**

Одлука о терапији применом I-131 зависи од улоге терапије која је одређена на основу процењеног ризика од рецидива/рекурентне болести (122).

**Група болесника са малим ризиком**

**Препорука 69.** Радиојодна аблација се не примењује рутински код болесника са малим ризиком на рецидив. Одлуку о примени I-131 треба доносити појединачно за сваког пацијента, на основу присуства индивидуалних фактора ризика. Терапија I-131 није индикована код болесника са pT1 без присуства локорегионалних или удаљених метастаза и без лоших хистолошких типова. Уколико се радиојодна аблација ипак примењује, препоручује се давање доза I-131 малих активности, од 1,1 до 1,85 GBq.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Група болесника са средњим ризиком**

**Препорука 70.** Давање радиојодне терапије се препоручује код болесника са pT1-pT3N1M0 и T3N0M0. За адјувантну терапију се даје доза I-131 активности од 1,85 до 3,7 GBq, а за лечење локорегионалне болести мали волумен I-131 са активношћу од 3,7 до 5,6 GBq.
*Ниво доказа II, степен препоруке B*

**Група болесника са високим ризиком**

**Препорука 71.** Рутинска примена радиојода се препоручује код ових болесника при чему се користи доза I-131 активности од 5,6 до ≥7,4 GBq. За лечење узнапредовале локорегионалне болести и/или удаљених метастаза малог волумена даје се доза I-131 активности од 5,6 до 7,4 GBq. За терапију дифузних удаљених метастаза даје се доза I-131 активности ≥7,4 GBq на основу дозиметријских мерења.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Болесници са високим ризиком од рецидива/резистентне болести**

Највећи ефекат лечења са I-131 је регистрован у овој групи болесника, онима са локорегионалном узнапредовалом болести и удаљеним метастазама. Јонклас и сарадници су анализом регистра NTCTCSG од 2.936 оболелих од ДТК детектовали продужено преживљавање од основне болести и продужено преживљавање без болести у испитаника са високим ризиком (болесници са узнапредовалом болести, регионалним и/или удаљеним метастазама, у стадијуму 3 и стадијуму 4) који су лечени радиојодном терапијом (125). Кархил и сарадници су неколико година касни-

је анализом регистра NTCTCSG који је обухватао 4.941 болесника и медијаном праћења од 6 година доказали позитиван ефекат радиојодне терапије на укупно преживљавање само у групи болесника са високим ризиком (стадијум 3 и стадијум 4) (126). Сличне податке је добио Поднос у анализи података регистра SEER за рак на 14.545 болесника. Ефекат радиојодне терапије на продужетак укупног преживљавања је забележен само у групи болесника са ПТК са високим ризиком (болесници >45 година, са туморима величине >2cm, са нодалним метастазама у врату и са удаљеним метастазама) (127). У групи болесника са ФТК и удаљеним метастазама примена радиојодне терапије је удвостручила укупно преживљавање оболелих (од 17,6% до 38,3%, p=0,036) (128). Према националном водичу Велике Британије (NICE) из 2022. дата је препорука за радиојодну терапију код болесника стадијума pT3, pT4, са нодалним метастазама, лоше прогностичким хистопатолошким налазом (укључив мултифокалност) и са удаљеним метастазама (препорука са јаким доказима, *strong recommendation*) (129). У студији урађеној на подацима добијеним из базе података Националног регистра за рак о 11.832 болесника 4. стадијума након терапије применом I-131 регистровано је продужено преживљавање болесника са ПТК и ФТК након пет и 10 година у поређењу са болесницима који нису лечени радиојодом. Морталитет болесника са ПТК лечених применом I-131 у поређењу са онима који нису примили I-131 након пет година је био 11% насупрот 22,7% а након 10 година 14% насупрот 25,5%. За болеснике са ФТК лечене применом I-131 након пет година забележен је морталитет од 29,2% а након 10 година од 36,8%, док је морталитет болесника који нису лечени са I-131 износио 45,5% након пет и 51% након 10 година (130).

**Препорука 72.** Радиојодна терапија (I-131) препоручује се код болесника са ДТК високог ризика, нарочито код локорегионално узнапредовале болести (pT3–pT4), метастаза у регионалним лимфним чворовима, удаљених метастаза и неповољних хистопатолошких карактеристика. Највећа корист од примене I-131 показана је управо у овој групи, са побољшањем преживљавања специфичног за болест и укупног преживљавања, посебно код болесника са удаљеним метастазама.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Болесници са средњим ризиком од рецидива/резистентне болести**

Подаци добијени у овој групи болесника показују да терапија применом I-131 има највећи ефекат у болесника са адверзним хистолошким типовима (карцином високих ћелија, дифузно склерозирајући карцином, инсуларни карцином), са нодалним метастазама и код болесника старије животне доби (35). Објављени су подаци о позитивном ефекту адјувантне терапије на укупно преживљавање, преживљавање од основне болести и преживљавање без болести у болесника са нодалним метастазама ≥45 година (NTCTCSG 3. стадијум) (125). Руел и сарадници су на 21.870 болесника са средњим ризиком (≤4cm T1-3N1M0/x, >4cm T3N0M0/x) и медијаном праћења од шест година показали да је адјувантна терапија применом I-131 значајно продужила укупно преживљавање болесника са смањеним ризиком од смртности за 29%. Код болесника млађих од 45 година радиојодна терапија је била удружена са смањеним ризиком од смртности за 36% (131). Занг је анализом 8.601 болесника из регистра SEER са средњим ризиком (T1/T2N1 и T3N0/1) од којих је 67,6% постоперативно примило радиојод, утврдио да радиојодна аблација има ефекат на укупно преживљавање али не и на преживљавање од основне болести (132). У ретроспективној анализи података о 8.297 пацијената средњег ризика са ПТК, од којих је 90,2% примило радиојодну аблацију, Ким и сарадници су добили различите резултате. Наиме, њихови резултати су показали са радиојодна терапија није довела до значајног смањења локорегионалног рецидива, чак ни у групи оболелих са агресивним карактеристикама (позитивни на BRAF, са мултифокалним туморима, туморима >1cm, ETE и регионалним нодалним метастазама) (133). Систематском анализом објављених радова о ефекту радиојода на рецидив у групи болесника са средњим ризиком Ламартина и сарадника добијени су различити резултати. Према анализи 13 публикација, радиојодна терапија није довела до смањења рецидива, док је ефекат терапије применом I-131 потврђен

код осталих 11 студија (134). Да би се дефинисала улога терапије применом I-131 у овој групи болесника, неопходни су резултати проспективних рандомизираних студија спроведених на великом броју испитаника.

**Препорука 73.** Одлуку о примени I-131 код болесника средњег ризика треба индивидуализовати према клиничким и патохистолошким факторима ризика, узимајући у обзир да су за прецизније дефинисање користи неопходни резултати великих проспективних рандомизованих студија.
*Ниво доказа II, степен препоруке Б*

**Болесници са малим ризиком од рецидива/резистентне болести**

Примена радиојодне терапије и њен ефекат код болесника са малим ризиком од рецидива/рекурентне болести још увек су контроверзне теме. Ризик од смртности у овој групи болесника је веома низак (<1%), као и ризик од рецидива/перзистентне болести (2-3%) (37,124). У својој студији, Кархил и сарадници су известили да радиојодна аблација код пацијената са малим ризиком нема ефекат на укупно преживљавање (126). Студија на 1.298 болесника са малим ризиком према смерницама ATA и медијаном праћења од преко 10 година коју су извели Шварц и сарадници није показала ефекат адјувантне терапије на смањење укупног преживљавања од основне болести или преживљавања без болести (135). Јонклас и сарадници су у две проспективне студије NTCTCSG са размаком од 5 година, анализирали болеснике са малим ризиком 1. и 2. стадијума у које спадају болесници <45 година без удаљених метастаза или болесници ≥45 година са тумором <4cm, без ETE и нодалних метастаза. Њихови резултати су такође показали да радиојодна аблација не утиче на укупно преживљавање, преживљавање од основне болести и преживљавање без болести (125,136). Утицај адјувантне радиојодне терапије на смањење смртности од основне болести код болесника са малим ризиком није забележен ни у опсежним систематским анализама литературе, док подаци о ефекту терапије на смањење рецидива нису били доследни (134,137,138). Према националном водичу Велике Британије (NICE), у групи болесника са pT1a и pT1b радиојод би требало примењивати само ако постоје адверзне особине (прогностички лоши хистолошки типови и хируршка P1 ресекција маргина) (препорука на основу високог нивоа доказа), док код болесника категорије T2N0M0 лечење применом I-131 може имати позитиван ефекат (препорука „размотрити", односно *consider*) (130). Најновији консензус Европске тироидне асоцијације о индикацијама за радиојодну терапију код ДТК указује на то да се радиојодна аблација код ниско ризичних болесника примењује на основу индивидуалне процене фактора ризика болесника. Радиојодна аблација не утиче на исход болести и није индикована код микрокарцинома без фактора ризика. Међутим, болесници са малим ризиком са детектабилним постоперативним вредностима серумског тиреоглобулина (2ng/mL на терапији тироксином или преко 5-10ng/mL након стимулације ТСХ) или позитивним ултрасонографским налазом врата имају повећан ризик од рецидива. У овим случајевима, и поред тога што није доказано продужено преживљавање без болести, радиојодна аблација се може размотрити (124).

Још није решено питање ефекта адјувантне терапије применом I-131 на исход болести код папиларних микрокарцинома без присуства особина високог ризика. Неки аутори сматрају да ова терапија има ефекта (139–141), док други наводе да дејства нема (83,142,143). Водич ETA за болеснике са микрокарциномима (туморима ≤1cm, како унифокалним тако и мултифокалним) наводи да постоперативна радиојодна терапија није индикована (124). Пошто код болесника са малим ризиком на рецидив још увек није јасно да ли треба применити радиоактивни јод, неопходне су контролисане рандомизиране проспективне студије да би се одредио статистички значај ефекта ове терапије на рецидив и смртност. У Европи се спроводе две проспективне рандомизиране студије које упоређују радиојодну аблацију у лечених и нелечених болесника са ДТК. Једна је Британска студија *IoN Study* (*Is Ablative Radio-iodine Necessary for Low Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients*) у којој се пореде болесници са малим ризиком и одабрани средње ризични болесници лечени оперативно и радиојодом са онима који су лечени само оперативно (144). У другој

студији, која се спроводи у Француској под називом *ESTIMABL2* (*Differentiated Thyroid Cancer: Is There a Need for Radioiodine Ablation in Low Risk Patients*), упоређују се оболели од ДТК са малим ризиком лечени оперативно (код којих је урађена тотална тироидектомија са или без дисекције врата) и са радиојодом од 1,1 GBq I-131 након стимулације са рекомбинантним хуманим тиреостимулантним хормоном (rhTSH) са болесницима који су лечени само оперативно. Први резултати студије *ESTIMABL2* су анализирани након три године и показали су да радиојодна аблација није потребна код ниско ризичних ДТК болесника. У недавној публикацији истих аутора, резултати пет година од почетка рандимизиране студије су потврдили раније добијене податке који указују да постоперативно давање радиојода није индиковано код ниско ризичних болесника (145,146).

**Препорука 74.** Рутинска примена I-131 код болесника са малим ризиком се не препоручује. Примену I-131 треба размотрити код болесника са неповољним хистолошким карактеристикама, непотпуном хируршком ресекцијом, повишеним постоперативним тиреоглобулином или сумњивим/позитивним ултразвучним налазом врата. Код папиларних микрокарцинома без додатних фактора ризика постоперативна терапија I-131 није индикована.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Активност примењене радиојодне терапије**

**Препорука 75.** За радиојодну аблацију треба користити дозе I-131 мале активности, од 1,11 до 1,85 GBq.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

**Препорука 76.** За адјувантну терапију применом I-131 користи се доза активности од 1,85 до 3,7 GBq.
*Ниво доказа II, степен препоруке B*

**Препорука 77.** Препорука за радиојодну терапију познате болести: доза I-131 активности од 3,7 до 5,6 GBq за локорегионалну болест малог волумена; доза активности од 5,6 до 7,4 GBq I-131 за лечење узнапредовале локорегионалне болести и/или удаљених метастаза малог волумена; доза активности од ≥ 7,4 GBq за лечење дифузних удаљених метастаза уз дозиметријска мерења.
*Ниво доказа I, степен препоруке A*

Одлука о интензитету активности примењног I-131 зависи од улоге радиојодне терапије (122). Постоје два приступа у лечењу ДТК: а) емпиријски метод, који се препоручује за аблативну и адјувантну терапију, и б) дозиметријски метод, који се предлаже за лечење локорегионалне и метастатске болести. Већ дуги низ година је код болесника са малим ризиком присутна дебата не само око примене радиоактивног јода већ и око интензитета дате активности. Потребно је одредити најмању ефективну активност I-131 којом могу да се избегну нежељени ефекти и идентификовати болеснике са ниским ризиком код којих се може избећи давање радиојодне аблације али без утицаја на пораст рецидива или смртности. Две рандомизиране мултицентричне проспективне студије су спроведене у Енглеској (*HiLo*) и Француској (*ESTIMABL1*). Студија HiLo је спроведена у 29 центара у Енглеској са циљем да се одговори на питање да ли је давање мале активности I-131 од 1,1 GBq (30 mCi) подједнако ефикасно као давање велике активности од 3,7 GBq (100 mCi), као и да се утврди делотворност радиојодне аблације након припреме болесника за терапију применом rhTSH и укидањем хормонске терапије. У студију *HiLo* било је укључено 29 центара

у Енглеској са 438 болесника малог/средњег ризика у које су укључени према класификацији TNM од T1-T3, N0, N1, Nx, и M0 са могућим ширењем у околне лимфонодусе али без удаљених метастаза (147). У студију *ESTIMABL1* било је укључено 24 центра који су одабрали 752 болесника са малим ризиком: pT1 (≤1cm)/N1/Nx, pT1 (>1-2cm), било који N и pT2N0 M0 (према класификацији TNM) (148). У обе студије нису нађене статистички значајне разлике у ефикасности радиојодне аблације између анализираних група. Наиме, регистрована је иста ефективност радиојодне аблације након апликације и мале и велике активности, као и након припреме болесника применом rhTSH и након укидања хормонске терапије.

У емпиријском приступу, према препорукама заједничког водича удружења нуклеарне медицине Европе и Америке, за аблацију постоперативних остатака предлаже се ниска активност од 1,11-1,85 GBq I-131. За адјувантно лечење предлаже се активност 1,85-5,6 GBq I-131, а неке установе дају активност до 5,6 GBq I-131. За радиојодну терапију постојеће болести код болесника са локорегионалном болешћу малог волумена препоручена активност је 3,7-5,6 GBq I-131; за лечење узнапредовале локорегионалне болести и/или удаљених метастаза малог волумена активност од 5,6-7,4 GBq I-131; а за лечење дифузних удаљених метастаза активност од ≥ 7,4 GBq I-131 уз дозиметријска мерења (122).

Постоје две методе за индивидуализовану радиојодну терапију на бази дозиметријских мерења: 1) метод на бази дозиметрије коштане сржи (крви), са примарним циљем заштите; и 2) метод на бази дозиметрије туморских лезија, са примарним циљем ефикасности. У пракси први метод предлажу Бену и сарадници; он је заступљенији и више се користи.Овај метод омогућава израчунавање максималне толерантне активности (MTA) односно највеће сигурне дозе која се може апликовати пацијенту без токсичних ефеката на коштану срж као критичног органа. Ово гледиште је засновано на клиничком ставу да штетних ефеката на коштану срж нема ако болесник (односно крв, *blood*) годишње прими мање од 200 cGy. Приликом давања активности већих од 7,4 GBq ретенција у целом телу 48 сати након апликације мора бити мања од 4,44 GBq да се избегне мијелосупресија, односно мања од 2,96 GBq у присуству дифузних плућних метастаза да се избегне плућна фиброза. На овај начин је могућа примена активности већих од 5,6 GBq, па чак и 12,95-18,5 GBq, али и одређивање оних болесника код којих није сигурно давање чак ни активности од 5,6 GBq (149). Комитет за дозиметрију Европског удружења за нуклеарну медицину (EANM) је објавио стандардне процедуре за претерапијску дозиметрију (150). Други метод, дозиметрија туморских лезија, одређује апсорбовану радијациону дозу у жељеном органу, па је тако могуће одредити радијациону апсорбовану дозу у тироидним остацима, нодалним метастазама или удаљеним метастазама (плућа, кости или друге локације) (151).

**Припрема и поступак за уклањање остатка тироидног ткива радиојодом**

> **Препорука 78.** Две недеље пре апликације радиојодне терапије пацијент треба да држи јодну дијету, односно дијету са смањеним уносом соли.
> *Ниво доказа II, степен препоруке Б*

Пре апликације терапије радиоктивног јода I-131 пацијент мора бити на дијети са смањеним уносом јода. Постоји више препорука за прекид уноса повећаног садржаја јода путем хране и лекова, јер присуство јода може довести до смањене ефикасности радиојодне терапије. Унос јода путем хране треба избегавати 1-2 недеље пре радиојодне аблације. Дневни унос јода до 50 μg минимализује интерференцију са накупљањем јода и доводи до ефективније аблације. Јодирану со, млечне производе, јаја и морске плодове треба избегавати, баш као и контрастна средства која садрже јод. Лекове који садрже јод као на пример амиодарон, требало би избегавати према упутству лекара. CT и ПЕТ/CT снимање пре радиојодне терапије требало би примењивати без јодираних контрастних средстава (152–154). Дијета сиромашна јодом је приказана у Табели 7.

Табела 7. Дијета сиромашна јодом

| **Недозвољена храна** |
|---|
| Јодирана со, морска со |
| Морски плодови, риба |
| Млечни производи (млеко, сир, јогурт, путер, сладолед, млечни намази, суротка) |
| Жуманце јајета као и храна која садржи цела јаја |
| Пециво: већина куповног пецива садржи јодирану со (дозвољен је домаћи хлеб направљен са минималном количином соли) |
| Чоколада (због садржаја млека) |
| Сируп, меласа |
| Производи од соје (соја млеко, соја сос, тофу...) |
| Црвени пасуљ |
| Кожица кромпира |
| Пиринач избегавати или га јести у ограниченим количинама |
| Витамини, додаци храни, Oligovit |
| Лекови који садрже јод, црвено, наранџасто или браон обојени лекови (Brufen, Alfa D3, Dilcoran, Rocaltrol 0.5 μg није дозвољен док је Rocaltrol од 0.25 μg дозвољен) |
| Црвено и наранџасто обојени сокови, коктели који садрже ликер од вишања |
| Препоручује се избегавање готових јела, грицкалица и конзервисане, ресторанске и брзе хране с обзиром да је тачан садржај соли у њима непознат |
| **Дозвољена храна** |
| Воће, осим вишања и рабарбаре |
| Поврће, сирово, свеже кувано или смрзнуто, без садржаја соли |
| Ољуштен кромпир |
| Неосољено језграсто воће (кикирики без соли) |
| Беланаце јајета |
| Свеже месо (пилетина, говедина, свињетина, јагњетина, телетина) у количини до 170 грама дневно |
| Житарице и хлеб са малим садржајем соли (до 4 порције производа од житарица на дан) |
| Тестенине са малим садржајем соли |
| Шећер, желе, џем, мед |
| Црна чоколада и какао прах |
| Црни бибер, свежи или осушени зачини |
| Уље (сва уља су дозвољена, чак и сојино уље) |
| **Дозвољене грицкалице и пића** |
| Воће |
| Суво грожђе |
| Сирово поврће |
| Неосољене кокице |
| Кикирики без соли, бадем без соли |
| Воћни сокови и газирана пића (осим црвено или наранџасто обојених) |
| Кола, дијетална (*diet*) кола, црна кафа, пиво, вино, лимунада, воћни сокови (осим црвено или наранџасто обојених пића) |

Ефикасност радиојодне аблације зависи од нивоа тиреостимулантног хормона (ТСХ) у болесника. ТСХ служи за повећање експресије натријум јодидног симпортера (NIS) који омогућава накупљање радиоактивног јода у метастатским лезијама и у резидуалном тиреоидном ткиву, што повећава дијагностичку сензитивност I-131 сцинтиграфије целога тела (J-131 WBS) и апсорбоване радијационе дозе у циљаним лезијама (155,156). Најбоље је да се болеснику одмах након 4-6 недеља од тоталне тироидектомије апликује I-131 без започињања супституционе терапије са

левотироксином (ЛТ4). Међутим, ако је болесник већ на терапији ЛТ4, мора се довести у хипотиреоидно стање стимулисањем ТСХ. Хипотироидно стање прате симптоми који значајно утичу на смањење квалитета живота пацијената и смањење радне способности, те је потребно дати детаљно објашњење о начину живота током тог периода (157). Постоје два главна приступа за стимулацију ТСХ: ендогена и егзогена стимулација. Ендогена стимулација ТСХ се постиже на два начина од којих се најчешће примењује прекид започете супституционе терапије са ЛТ4 четири недеље. Сматра се да оптимални ниво стимулисаног ТСХ износи >30mU/L код метастаског ДТК (158), док се ниже вредности стимулисаног ТСХ сматрају прихватљивим у групи нискоризичних болесника (159). Други начин ендогене стимулације је терапија левотријодтиронином (ЛТ3) која помаже болеснику да скрати време трајања хипотиреозе.Овај препарат се узима по прекиду узимања ЛТ4 у току две недеље а прекида се две недеље пре аблације. Овај начин стимулације ТСХ се добро подноси и узрокује минималне сипмтоме хипотиреозе код пацијената (160). Егзогена стимулација ТСХ се препоручује у болесника неспособних да произведу ТСХ и у следећим стањима: срчаним обољењима, у постпарталном периоду, у хипопитуиаризму, у психичким обољењима и код болесника који нису способни да толеришу продужено стање хипотиреозе. Она подразумева примену рекомбинантног хуманог ТСХ (rhTSH-Thyrogen, Genzyme). Пацијенти настављају са применом супституционе терапије са левотироксином а апликују се две интрамускуларне инјекције од 0,9mg рекомбинантног хуманог ТСХ у размаку од 24 сата. Резултати метаанализе на 1.535 болесника нису показали статистички значајну разлику у постизању успеха радиојодне аблације између групе болесника припремљених са rhTSH и након престанка узимања тироидних хормона (RR=0.97, 95% CI: 0.94-1.01, p=0.1) (161). Овај начин стимулације ТСХ је регистрован за радиојодну аблацију постоперативних остатака и за пацијенте са регионалним метастазама.За болеснике у којих је потребна адјувантна терапија радиојодом још увек нема јасне препоруке-предлаже се да се избор између стимулације прекидом ЛТ4 терапије и примене rhTSH одреди на основу индивидуалног приступа сваком пацијенту. За већину земаља у развоју Тироген представља скуп препарат, али значајно побољшава квалитет живота болесника (123).

Радиоактивни јод се апликује у виду натријум јодида, а може се применити у облику раствора или капсуле.Чешће се примењује у виду капсуле, јер је овај начин једноставан и сигуран за руковање. Пре аблације болесници гладују око 8-12 сати, а препорука је и да се гладовање настави још два сата после давања радиојода да би се избегао могући утицај хране на апсорпцију јода (162).

**Препорука 79.** Припрема пацијента за довођење у стање хипотиреозе је обавезна укидањем ендогеним или егзогеним путем.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Посттерапијски скен целог тела**

Посттерапијски скен целог тела има већу сензитивност у поређењу са дијагностичким (претерапијским) сцинтиграмом целог тела. Посттерапијски скен се изводи 3-7 дана након радиојодне терапије и може детектовати непознате метастазе код 10–26% болесника са високим ризиком (163,164) и код око 2% болесника са малим и средњим ризиком, што доводи до поновног утврђивања стадијума болести (165). Посттерапијски скен целог тела игра важну улогу не само у иницијалном одређивању стадијума болести јод-авидног диферентованог тироидног карцинома, већ и у идентификацији јод-неавидних тумора (166). Посттерапијски скен се може сматрати златним стандардом у поређењу са осталим визуализационим методама. Посттерапијски SPECT/CT (након радиојодне терапије) има већу дијагностичку тачност него планарна сцинтиграфија целог тела јер омогућава прецизну анатомску локализацију и карактеризацију детектованих лезија (167,168), па самим тим омогућава и прецизнији иницијални стејџинг и бољу стратификацију ризика болесника, чиме доводи и до промене терапијског третмана (167,169–172). Посттерапијски скен целог тела је обавезан и мора се извршити код свих болесника након радиојодне терапије (37,122).

**Препорука 80.** Посттерапијски скен целог тела се обавезно ради 3-7 дана након сваке апликоване радиојодне терапије. Препорука је да се посттерапијски скен ради на уређају SPECT/CT када код је то могуће.
*Ниво доказа I, степен препоруке Б*

**Законска регулатива**

Индикацију за терапију радиоактивним јодом и активност I-131 одређује специјалиста нуклеарне медицине са лиценцом, који и даје радиојодну терапију. Припрема, апликација и боравак по апликацији до отпуста обавезни су у посебно опремљеном простору према важећим прописима. Терапија са I-131 се може дати само у центрима који имају Терапијски блок и опрему за посттерапијски сцинтиграм целога тела, као и потребне дозволе за рад. У оквиру овог одељења се налазе једнокреветне собе са зидовима обложеним оловом да се спречи ефекат гама зрака. Купатила су одвојена и постоји посебан мокри чвор одвојен од других делова болничке установе. Постављени су мерни уређаји за контролисање апсорбоване дозе зрачења у току боравка болесника, а постоје и интерфони уз видео надзор за комуникацију пацијента и медицинског особља. Болесницима се пре почетка лечења дају писмена и усмена упутства. За пријем пацијента у терапијски блок потребна је комплетна медицинска документација: отпусно писмо од операције, комплетан патохистолошки (ПХ) налаз са операције (оригинални налаз патолога), уредне вредности комплетне крвне слике (ККС), сагласност интернисте за радиојодну терапију као и потписан пристанак пацијента на терапију радиоактивним јодом. Током боравка у терапијском блоку пацијент је под надзором особља квалификованог за рад са отвореним изворима зрачења, посете нису дозвољене, а пацијент не сме да излази из терапијског блока. Трајање боравка болесника у болници зависи од активности датог радиојода и разликује се од државе до државе (162,173,174). Болесници се отпуштају из болнице када укупна радиоактивност организма опадне испод дозвољеног нивоа (175). Према важећем закону у Србији, отпуст болесника је могућ када је измерена радиоактивност у пацијенту мања од 0,4 GBq (10,8 mCi) уз писмена и усмена упутства о режиму живота у наредних 14 дана (176). У неким земљама, као на пример у САД, радиојодна терапија се примењује и у амбулантним условима а болесници се отпуштају из болнице кући одмах након апликације радиојода. Контаминација укућана преко дозвољених граница није забележена. Овај начин давања радиојодне терапије показао се веома економичним јер се не плаћају иначе високи трошкови лежања у болници. Након амбулантног лечења дозама I-131 од 2,8-5,6 GBq код чланова породице болесника забележена је само минимална радијација (177).

**Препорука 81.** Пре отпуштања болесника мора се измерити укупна задржана доза у болеснику да би се испунили услови заштите од радиоактивног зрачења. Пацијент се отпушта из терапијског блока када је измерена радиоактивност у пацијенту мања од 0,4 GBq уз писмена и усмена упутства о режиму живота у наредних 14 дана.
*Ниво доказа V, степен препоруке Б*

**Дијагностички претерапијски сцинтиграм целог тела применом I-131**

Примена дијагностичког претерапијског сцинтиграма целог тела применом радиоактивног јода након примарне операције још увек је контроверзна. Ово снимање уз коришћење мале дозе јода од 74 до 370 MBq обично се примењује у циљу одређивања величине постоперативних остатака тироидног ткива, а понекад се могу открити и незнане метастазе. У многим центрима у Европи дијагностички претерапијски скен целог тела се више не примењује, и то нарочито након објављивања водича Европског удружења нуклеарне медицине из 2008. године (178). Разлози за то су са једне стране могућност појаве феномена „ошамућености" (*stunning phenomenon*), а са друге стране мали утицај добијених информација на одлуку о давању радиојодне терапије. Податак о проширености болести добија се на посттерапијском снимку применом I-131 који се обаве-

зно ради три до седам дана након сваке радиојодне терапије. Феномен ошамућености настаје када дијагностичка доза I-131 утиче на механизам његове органификације и доводи до смањеног накупљања јода на посттерапијском сцинтиграму целог тела (179–182) и смањене ефикасности терапијске дозе (183–185). Пошто је доказано да мале дозе I-131 не узрокују овај феномен, за извођење дијагностичког сцинтиграма целог тела предлаже се активност од 74 до 185 MBq. Као алтернатива се препоручује примена радиоактивног јода 123 (I-123) који не узрокује настанак феномена „ошамућености" али има нижу сензитивност и вишу цену у односу на I-131 (128,178,185–188).

Међу препорукама Заједничког водича Америчког и Европског удружења за нуклеарну медицину је и претерапијски скен целог тела применом I-131, за који се наводи да је користан и важан за планирање радиојодне терапије за интермедијарну и високоризичну групу ДТК болесника, са напоменом да се, кад год је то могуће, ова дијагностика ради применом интегрисаног мултимодалног имиџинга методом SPECT/CT у циљу боље диференцијације постоперативних тироидних остатака од метастатских лимфних чворова врата (122). Према препоруци најновијег консензуса Европске тироидне асоцијације о индикацијама за радиојодну терапију за ДТК, дијагностички скен се не препоручује у рутинској пракси (124).

**Препорука 82.** Дијагностички претерапијски скен целог тела се не препоручује у рутинској пракси и може се пропустити без губитка информација.
*Ниво доказа V, степен препоруке Б*

**Предострожности и компликације лечења**

Контраиндикације за давање радиојодне терапије су: трудноћа; лактација; хематолошка обољења; малигна обољења гастроинтестиналног тракта; акутна кардиоваскуларна и пулмолошка стања; болесници код којих се не очекује преживљавање дуже од 6 недеља и непокретни болесници; и пацијенти који захтевају туђу негу. Пре давања радиојодне терапије, код жена мора бити искључена трудноћа, уз прилагање негативног теста на трудноћу 48-72 сата пре терапије. Дојење се прекида најмање четири недеље, а пожељно осам недеља пре аблативне дозе I-131 и не наставља се после њене администрације. Неопходна је и писмена сагласност пацијента за терапију. Препоручује се најмање шест месеци паузе од аблативне дозе радиојода до концепције (доза апсорбована у фетус не сме да пређе 1 mGy). Фертилитет није поремећен, али постоји нешто већи ризик од поремећаја у трудноћи која је настала у периоду краћем од годину дана после велике аблативне дозе радиојода. Препоручује се да мушкарци који су примили аблативну дозу радиојода избегавају да постану очеви најмање четири месеца по апликацији (173).

У току планирања терапије радиојодом надлежни лекар треба да буде обазрив ако болесник има бубрежно обољење које може довести до поремећаја укупног радиојодног клиренса. То за последицу има активност радиојода који у организму остаје дуже времена. Код ових болесника требало би спровести дијализу у првих 24 сата након примене радиојода (189).

Радиојодна аблација представља сигуран вид лечења, добро се подноси, а компликације се ретко јављају. Ране компликације су обично благе и пролазне. Акутна упала пљувачних жлезда настаје унутар 48 сати од дате радиојодне терапије код 13-50% болесника и карактерише се болом и отоком (190,191). Ризик од поремећаја функције пљувачних жлезда повећан је при давању већих доза радиоактивног јода (преко 3,7 GBq) за ксеростомију и преко 5,55 GBq за сијалоаденитис (192). Учесталост појаве упале пљувачних жлезда се може смањити на 1-5% дужом стимулацијом пљувачних жлезда дуготрајним испирањем уста водом у трајању од неколико дана (193). Превентивне мере за смањење ефекта упале се састоје у давању довољно течности односно хидратацији болесника и употреби горких бомбона, као и масажом пљувачних жлезда ради стимулисања пљувачке и смањења апсорбоване радијационе дозе (тврде бомбоне од лимуна за сисање или жвакање жвакаће гуме) (192,194,195). Насупрот томе, Јенцен (Jentzen) и сарадници су анализирали дозиметрију пљувачних жлезда помоћу ПЕТ/СТ извршеног уз примену I-124. Они су закључили да сок од лимуна дат кратко након апликације радиојода повећава дозу апсорбовану у пљувачним жлездама (196). Примена стимулатора пљувачних жлезда (сијалогога) је контроверзна с обзиром

на резултате студија које су показале да је њихова примена контрапродуктивна. Тако је регистрован значајан пораст упале пљувачних жлезда од 63,8% код болесника прве групе који су примили сијалогоге током првих 24 сата након радиојодне терапије у односу на 36,8% упала у другој групи испитаника који су сијалогоге примили тек након 24 сата од терапијске дозе I-131; као и значајна разлика у појави ксеростомије од 23,8% у првој групи болесника према 11,2% учесталости ове појаве у другој групи пацијената (197). И поред још увек нерешене дилеме да ли сијалогоге треба примењивати унутар првих 24 сата након дате радиојодне терапије, чврсти докази указују да њихова континуирана примена након дате терапије у трајању од неколико дана значајно смањује радијациону апсорбовану дозу у пљувачним жлездама (193,198). Радијациони тироидитис настаје код болесника са великим постоперативним тироидним остацима и карактерише се јаким боловима и отоком врата а ретко долази до парализе повратног ларингеалног нерва (*n. recurrens*). У циљу смањења симптома дају се аналгетици, а у тежим случајевима и кортиокостероиди (199). Радијациони гастритис и ентеритис се јављају код око 30% болесника и настају због радијационог оштећења слузнице горњег гастроинтестиналног тракта. Манифестују се мучнином и повраћањем, могу настати 2-8 сата након примене јода и обично нестају након 1-3 дана. Проблем повраћања може се решити превентивним давањем оралних антиеметика. Поред тога, кортикостероиди могу бити корисни ако су апликоване велике дозе радиојода (199). Пролазне хематолошке промене у једној или све три крвне лозе су реверзибилне и долази до нормализације крвне слике после три месеца. Парализа гласних жица је ретка компликација и захтева трахеостомију. Код пацијената са метастатском болешћу ретко се може јавити тироидна олуја, и то код болесника са секундарном хипертиреозом услед присуства великих функционих метастаза. Код тих болесника примена тиреостатика и бета блокатора се препоручује пре апликације I-131. Код метастатске болести се могу јавити и локални ефекти као последица радијационе инфламације који се испољавају болом, крварењем и едемом који може настати на месту метастаза. Бол настаје услед присуства функционих метастаза у костима, а крварење и едем мозга услед метастатске болести мозга (162,200). Касне или хроничне компликације радиојодне терапије се могу јавити недељама, месецима или годинама након радиојодне терапије. Граница за настанак трајног стерилитета код људи је 3,5 Gy за тестисе и 2,5 Gy за јајнике. Фертилност младих жена није угрожена (201), али фертилност мушкараца може бити озбиљно смањена због високе радиосензитивности сперматозоида услед радијације из мокраћне бешике, нарочито приликом давања доза од 3,7-5,6 GBq (202). Давање више циклуса радиојодне терапије повећава ризик од олигоспермије за чак и до 50% (203) а број нормално покретних сперматозоида показује конзистентно смањење (204). Зато се пре апликовања терапије мушкарцима којима се дају дозе од 7,4 GBq и веће препоручује похрана сперме у банку сперме. Препоручује се унос велике количине течности, односно хидрирање болесника са преко 4 литра дневног уноса у циљу разблажења радиоактивног јода и повећања елиминације урина, што доводи до смањења радијације из мокраћне бешике на гонаде (203–205). Хронична ксеростомија и хронични болни сијалоаденитис се јављају у око 10% болесника. Акумулација радиоактивног јода у сузним жлездама након терапијске дозе ретко доводи до деструкције сузног ткива и ксерофталмије (190,203). Услед оштећења сузног система и локалне фиброзе секундарно долази до епифоре услед накупљања и ретенције радиоактивног јода у сузним каналима и излучивања радиоактивних суза у нос након апликације доза већих од 5,6 GBq (206). Интраназална акумулација радиоактивног јода може довести и до опструкције назолакрималног канала (207). Апликовање високих активности радиоактивног јода у болесника са плућним метастазама носи ризик од радијационог пнеумонитиса и плућне фиброзе због повећане акумулације радиоактивног јода у плућима. Прогресивна плућна фиброза је регистрована код око 7% деце са плућним метастазама након понављаних терапијских циклуса. У овим случајевима се препоручују дозиметријска мерења у циљу спречавања токсичних ефеката (208–210). Пролазно оштећење коштане сржи настаје без озбиљнијих последица у виду панцитопеније код болесника лечених са већим дозама 5,6-7,4 GBq (211). Дозиметрија је препоручени метод избора код старијих пацијената са проширеним метастатским ДТК који се лече са већим терапијским дозама у циљу превенције озбиљнијих оштећења коштане сржи (149–151). Пошто се радиоактивни јод акумулира у грудима за време

лактације, дојење треба прекинути пре радиојодне терапије. Апликација радиоактивног јода се мора одложити неколико месеци после периода лактације да би се омогућила инволуција ткива након лактације (212–214). Појава других примарних малигнитета као последица радиојодне терапије тема је бројних контроверзи. Минимално праћење болесника за детекцију радијационог узрока малигнитета је најмање 10 година. Други примарни тумори који се јаве у току прве четири године након радиојодне терапије требало би да се сматрају као коинцидентни јер нису повезани са дејством радиоактивног јода (215). Већина аутора није нашла повезаност радиојодне терапије са настанком других малигнитета код оболелих од ДТК (216–219). Објављени подаци показују да радиојодна терапија не повећава ризик од настанка карцинома дојке код болесника лечених радиојодном терапијом (220,221). Насупрот њима, други су регистровали мали пораст инциденце леукемије (222–225) и карцинома пљувачних жлезда (222,226). Анализе појаве других примарних солидних тумора не дају једнообразне податке – регистрован је мали пораст већег броја солидних тумора (222), пораст само карцинома колона (227) или само радиорезистентних тумора (тумори мозга и ткивни тумори) (228).

**Препорука 83.** Пре давања радиојодне терапије, код жена мора бити искључена трудноћа. Дојење се прекида на 4 до 8 недеља. Ране компликације лечења применом I-131 су благе и пролазне. Најважнија је хидратација болесника у првих 48-72 сата након апликације јода.
*Ниво доказа I, степен препоруке А*

**Препорука 84.** Код мушкараца размотрити потребу чувања узорка сперме, нарочито код млађих пацијената за које се очекује примена више од две дозе. Довољна хидратација у време лечења и неколико дана касније обезбеђује често пражњење мокраћне бешике и тако смањује ризик од утицаја на сперматозоиде.
*Ниво доказа III, степен препоруке Б*

**Улога радиојодног скена целог тела у рутинском праћењу особа лечених од ДТК**

После тоталне тироидектомије и радиојодне терапије, дијагностички скен целог тела има релативно малу сензитивност у откривању резидуалне/рекурентне болести у поређењу са мерењем серумског тиреоглобулина (174). Динамска рестратификација ризика од рецидива заснива се на одговору на иницијални третман, што представља и прогностички фактор исхода болести. Она се спроводи 1-2 године, оптимално након годину дана, након иницијалног хируршког третмана и радиојодне терапије. Та рестратификација ризика је индикована само код болесника који су после тоталне тироидектомије примили радиојодну терапију и не спроводи се код пацијената који су имали само лобектомију или тиреоидектомију без радиојодне терапије. Рестратификација обухвата поновну евалуацију стимулисаног тиреоглобулина и имиџинг (ултразвук и сцинтиграм целог тела) (122).

Дијагностички скен целог тела применом I-123 или I-131 мале активности од 111 MBq индикован је код болесника са средњим и високим ризиком. Болесници са малим ризиком који имају недетектабилни Тг, негативна ТгАт и негативан УЗ врата немају индикацију за овај скен. Ако је скен негативан, не понавља се, а ако је позитиван, апликује се додатна радиојодна терапија. Пацијент може да се доведе у стање хипотиреозе укидањем терапије са тироидним хормонима или применом rhTSH. Дијета сиромашна јодом спроводи се око две недеље пре скенирања (37).

Ултразвук служи за детекцију локорегионалних метастаза (перзистентне болести или рецидива) јер може открити промене у тироидној ложи и лимфним чворовима врата.У групи болесника са малим ризиком његова примена је ограничена, и индикован је само у болесника код којих је нестимулисани тиреоглобулин ≥1ng/mL уз негативна ТгАт. Дијагностички скен целог тела применом I-131 има улогу процене одговора на радиојодну терапију, као и улогу у откривању јодно неавидних метастаза у случају повишеног стимулисаног или нестимулисаног Тг и негативног

скена целог тела применом I-131, што представља индикацију за снимање ПЕТ/СТ уз примену F-18 FDG (122).

Критеријуми за динамску стратификацију ризика су: 1) одличан одговор на терапију који се манифестује без клиничких, биохемијских или структурних промена (доказа о болести), негативним имиџингом и супримираним Тг<0,2ng/mL или стимулисаним Тг<1ng/mL; 2) непотпун биохемијски одговор на терапију који се манифестује абнормалним Тг (супримираним Тг>1ng/mL или стимулисаним Тг>10ng/mL) или растућим анти-Тг антителима у одсуству локализоване болести (негативни имиџинг); 3) непотпун структурни одговор на терапију који се манифестује перзистентном или новооткривеном локорегионалном болешћу или удаљеним метастазама (уз било коју вредност Тг); и 4) неодређен одговор на терапију који се манифестује неспецифичним налазима: биохемијским (супримирани Тг=0,2-1ng/mL или стимулисаним Тг=1-10ng/mL или стабилним/опадајућим нивоом анти-Тг антитела) или неспецифичним структурним налазима који не могу поуздано извршити диференцијацију између бенигног и малигног (122).

**Препорука 85.** Радиојодни скен целог тела се ради годину дана након радиојодне терапије да би се испитао њен успех. Код болесника ниског ризика са недетектабилним Тг, негативним ТгАт и негативним Уз налазом, дијагностички скен целога тела није индикован. Он је индикован у болесника са високим и средњим ризиком. Скен се врши администрацијом I-123 или дозе I-131 мале активности од 111 MBq.
*Ниво доказа II, степен препоруке A*

**Снимање ПЕТ/СТ уз примену F-18 FDG**

Овај хибридни имиџинг има индикацију само у идентификацији и локализацији јодно неавидних тумора/метастаза. Најчешће се примењује код болесника са повишеним нивоом тиреоглобулина и негативним дијагностичким и или посттерапијским сцинтиграмом целог тела (118), пошто ПЕТ/СТ служи и као показатељ агресивности тумора, односно може предвидети индолентни или агресивни ток болести. ПЕТ/СТ скен има прогностички значај за преживљавање болесника са метастатским ДТК, тако да позитиван налаз има лош прогностички значај, за разлику од негативног ПЕТ/СТ скена (229,230). Робинс и сарадници су код болесника са метастатским ДТК и позитивним ПЕТ/СТ налазом известили седам пута већи предвиђен ризик од смртности у поређењу са болесницима са негативним ПЕТ/СТ скеном (231).

**Препорука 86.** ПЕТ/СТ је индикован за идентификацију и локализацију јод-неавидне болести, пре свега код болесника са повишеним тиреоглобулином и негативним дијагностичким и/или посттерапијским сцинтиграмом целог тела. Позитиван ПЕТ/СТ налаз указује на агресивнији ток болести и неповољнију прогнозу код метастатског ДТК.
*Ниво доказа IV, степен препоруке A*

**Терапија резидуалне, метастатске и RAI-резистентне болести**

**Препорука 87.** Терапију резидуалне, метастатске и RAI-резистентне болести треба спроводити у терцијарним центрима са искуством у лечењу карцинома штитасте жлезде.
*Ниво доказа V, степен препоруке A*

## Праћење

### Тг и ТгАт

Мерење Тг представља основни параметар за процену одговора на лечење и праћење рецидива карцинома.

Препоручује се одређивање постоперативног нивоа серумског Тг шест до 12 недеља након тоталне тироидектомије током терапије тироидним хормонима или након стимулације ТСХ (232). На основу налаза доноси се одлука о даљем праћењу и лечењу.

У даљем праћењу пацијената саветује се одређивање Тг на сваких шест до 12 месеци (233). Чешћа мерења се саветују за пацијенте са средњим до високим ризиком или високим ризиком.

**Препорука 88.** Препоручује се одређивање постоперативног нивоа серумског Тг 6–12 недеља након тоталне тироидектомије. При даљем праћењу пацијената саветује се одређивање Тг на сваких 6-12 месеци.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 89.** Мерење серумског Тг код пацијената након лобектомије се не препоручује.
*Ниво доказа 2, степен препоруке Д*

### УЗ врата, СТ и НМР

Ултразвучна евалуација тироидне ложе и централних и латералних лимфних жлезда врата је пожељна и препоручена метода визуализационог праћења за већину ДТК. Изводи се високофреквентном сондом (10 MHz) и веома је осетљив у откривању метастаза (32,234,235).

Преглед обавезно треба обавити шест до 12 месеци након иницијалне терапије, а од налаза зависи даља учесталост ултразвучног праћења.

**Препорука 90.** Ултразвучни преглед врата обавезно треба обавити 6-12 месеци након иницијалне оперативне терапије, а од налаза зависи даља учесталост ултразвучног праћења.
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 91.** Ако су вредности Тг и/или ТгАт изнад опсега одличног постоперативног одговора и индикована је примена RAI, пре тога треба обавити ултразвучни преглед. Само ултразвучно се могу пратити и сумњиви лимфни нодуси <8–10mm у најкраћој димензији ако не расту или угрожавају виталне структуре (као што су рекурентни ларингеални нерв, трахеја, једњак или велики крвни судови). За веће лимфне нодусе се саветује БТИ (236,237).
*Ниво доказа 1, степен препоруке А*

**Препорука 92.** Када нивои Тг (или ТгАт) порасту након тоталне тироидектомије због ДТК а ултразвук врата не покаже структурну болест, треба спровести додатну визуализацију ради процене уобичајених метастатских места (нпр. плућа и костију). У тим случајевима размотрити ПЕТ/СТ уз примену F18 FDG.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

### Супресија ТСХ

Поред жељених ефеката супресивне терапије левотироксином, као што су успорење раста и ширења ДТК, супресивне дозе изазивају јатрогену супклиничку тиреотоксикозу која може изазвати и нежељене ефекте, као што су повећани ризици од кардиоваскуларних обољења, остеопорозе

и фрактура, тако да се дужина трајања терапије супресијом ТСХ процењује током времена, узимајући у обзир ризике у односу на користи супресије ТСХ (37).

**Препорука 93.** Одржавати серумске вредности ТСХ од 0,5-2 mU/L код ниско ризичних пацијената и средње ризичних пацијената са одличним одговором на терапију.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

**Препорука 94.** Веће дозе левотироксина којима се постиже блага супресија ТСХ (ниво ТСХ од 0,1 до 0,5mU/L) се саветују код високоризичних пацијената са одличним терапијским одговором (негативна визуелизација и супримиране вредности тиреоглобулина), као и код пацијената са непотпуним биохемијским одговором на терапију.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

**Препорука 95.** Супресија ТСХ (ниво ТСХ <0,1) се препоручује код пацијената са структурним резидуумом или непотпуним биохемијским одговором ако су млађе животне доби или имају низак ризик од компликација јатрогене тиреотоксикозе.
*Ниво доказа 2, степен препоруке А*

# ЛИТЕРАТУРА


1. Mu C, Ming X, Tian Y, Liu Y, Yao M, Ni Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022;12:1029926. doi:10.3389/fonc.2022.1029926 PubMed PMID: 36439513; PubMed Central PMCID: PMC9685339.
2. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. Eur Thyroid J. 2023 Oct 1;12(5):e230067. doi:10.1530/ETJ-23-0067 PubMed PMID: 37358008.
3. Uppal N, Collins R, James B. Thyroid nodules: Global, economic, and personal burdens. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1113977. doi:10.3389/fendo.2023.1113977 PubMed PMID: 36755911; PubMed Central PMCID: PMC9899850.
4. Li Y, Jin C, Li J, Tong M, Wang M, Huang J, et al. Prevalence of Thyroid Nodules in China: A Health Examination Cohort-Based Study. Frontiers in Endocrinology. 2021 May 26;12. doi:10.3389/fendo.2021.676144
5. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec 1;100(12):4434–40. doi:10.1210/jc.2015-3100
6. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. European Journal of Clinical Investigation. 2009 Jul 3;39(8):699–706. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
7. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018 May;14(5):301–16. doi:10.1038/nrendo.2018.18
8. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA. 2018 Mar 6;319(9):914–24. doi:10.1001/jama.2018.0898 PubMed PMID: 29509871.
9. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. 2006 Jul;2(7):384–94. doi:10.1038/ncpendmet0215
10. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Dec;22(6):901–11. doi:10.1016/j.beem.2008.09.019
11. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory [Internet]. 2025. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf
12. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024 Apr 4;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
13. Bogović Crnčić T, Ilić Tomaš M, Girotto N, Grbac Ivanković S. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? Acta Clin Croat. 2020 Jun;59(Suppl 1):66–72. doi:10.20471/acc.2020.59.s1.08 PubMed PMID: 34219886; PubMed Central PMCID: PMC8212601.
14. Ge S, Zhao J, Yao J, Fu H, Tian Y, Shan Y, et al. The association between serum selenium levels and pathological features of papillary thyroid cancer in 284 patients. Frontiers in Endocrinology. 2023 Nov 3;14. doi:10.3389/fendo.2023.1242250
15. Soares MN, Borges-Canha M, Neves C, Neves JS, Carvalho D. The role of Graves' disease in the development of thyroid nodules and thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2023 Jul 12;12(4):e230055. doi:10.1530/ETJ-23-0055 PubMed PMID: 37235699; PubMed Central PMCID: PMC10388649.
16. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jul 2;6(1):52. doi:10.1038/s41572-020-0184-y PubMed PMID: 32616746.

17. Hu X, Wang X, Liang Y, Chen X, Zhou S, Fei W, et al. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Endocrinology. 2022 Jul 12;13. doi:10.3389/fendo.2022.937871
18. Miljuš D, Živković Perišić S, Božić Z. Malignant tumours in republic of Serbia [Internet]. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2024. Available from: https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriURepubliciSrbiji2022.pdf
19. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2022 Jul 1;31(7):1284–97. doi:10.1158/1055-9965.epi-21-1440
20. Ganly I, Makarov V, Deraje S, Dong Y, Reznik E, Seshan V, et al. Integrated Genomic Analysis of Hürthle Cell Cancer Reveals Oncogenic Drivers, Recurrent Mitochondrial Mutations, and Unique Chromosomal Landscapes. Cancer Cell. 2018 Aug; 34(2):256-270.e5. doi:10.1016/j.ccell.2018.07.002
21. Romei C, Elisei R. A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Feb 9;22(4):1726. doi:10.3390/ijms22041726 PubMed PMID: 33572167; PubMed Central PMCID: PMC7915177.
22. Sajisevi M, Caulley L, Eskander A, Du Y (Jennifer), Auh E, Karabachev A, et al. Evaluating the Rising Incidence of Thyroid Cancer and Thyroid Nodule Detection Modes. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2022 Sep 1;148(9):811. doi:10.1001/jamaoto.2022.1743
23. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1764–71. doi:10.1056/NEJMcp031436 PubMed PMID: 15496625.
24. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jan 1;89(1):163–8. doi:10.1210/jc.2003-030550
25. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive Value of Serum Calcitonin Levels for Preoperative Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma in a Cohort of 5817 Consecutive Patients with Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb 1;92(2):450–5. doi:10.1210/jc.2006-1590
26. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. Nat Rev Endocrinol. 2009 Jan;5(1):35–44. doi:10.1038/ncpendmet1023
27. Chambon G, Alovisetti C, Idoux-Louche C, Reynaud C, Rodier M, Guedj AM, et al. The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results from 2733 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):75–81. doi:10.1210/jc.2010-0162 PubMed PMID: 20881258.
28. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Clinical Endocrinology. 2015;82(2):280–5. doi:10.1111/cen.12563
29. Fugazzola L, Di Stefano M, Censi S, Repaci A, Colombo C, Grimaldi F, et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. J Endocrinol Invest. 2021 Mar;44(3):587–97. doi:10.1007/s40618-020-01356-9 PubMed PMID: 32656666; PubMed Central PMCID: PMC7878259.
30. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative Measurement of Serum Thyroglobulin to Predict Malignancy in Thyroid Nodules: A Systematic Review. Horm Metab Res. 2015 Apr;47(04):247–52. doi:10.1055/s-0034-1395517
31. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical Impact of Thyroglobulin (Tg) and Tg Autoantibody Method Differences on the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Oct 1;90(10):5566–75. doi:10.1210/jc.2005-0671
32. Patel A, Shostrom V, Treude K, Lydiatt W, Smith R, Goldner W. Serum Thyroglobulin: Preoperative Levels and Factors Affecting Postoperative Optimal Timing following Total Thyroidectomy. Int J

Endocrinol. 2019;2019:1384651. doi:10.1155/2019/1384651 PubMed PMID: 30915112; PubMed Central PMCID: PMC6402205.
33. Rigbi S, Joshua BZ, Baraf L, Yoel U, Fraenkel M. Thyroglobulin is a poor predictor of differentiated thyroid cancer in patients who undergo surgery for thyroid nodular diseases. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023 Mar 1;280(3):1311–9. doi:10.1007/s00405-022-07678-z
34. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May;87(5):1938–40. doi:10.1210/jcem.87.5.8552 PubMed PMID: 11994320.
35. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. New England Journal of Medicine. 2019 Aug 22;381(8):749–61. doi:10.1056/NEJMra1901214 PubMed PMID: 31433922.
36. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017 May 9;317(18):1882–7. doi:10.1001/jama.2017.4011 PubMed PMID: 28492905.
37. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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:doi: 10.1089/thy.2015.0020
38. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. European Thyroid Journal. 2017;6(5):225–37. doi:10.1159/000478927
39. Abdulrezzak U, Temizer E, Tutus A. The importance of FDG avidity in incidental thyroid nodules on FDG PET/CT. Clin Imaging. 2025 Dec;128:110626. doi:10.1016/j.clinimag.2025.110626 PubMed PMID: 41161066.
40. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. European Thyroid Journal. 2018 Aug 1;7(4):167–86. doi:10.1159/000490384
41. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011 Jun;21(6):593–646. doi:10.1089/thy.2010.0417 PubMed PMID: 21510801.
42. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update. Endocrine Practice. 2016 May;22:1–60. doi:10.4158/ep161208.gl
43. Expert Panel on Neurological Imaging:, Hoang JK, Oldan JD, Mandel SJ, Policeni B, Agarwal V, et al. ACR Appropriateness Criteria® Thyroid Disease. J Am Coll Radiol. 2019 May;16(5S):S300–14. doi:10.1016/j.jacr.2019.02.004 PubMed PMID: 31054756.
44. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, Bischoff L, Bloom G, Brent GA, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2025 Aug;35(8):841–985. doi:10.1177/10507256251363120
45. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract. 2006 Feb;12(1):63–102. doi:10.4158/EP.12.1.63 PubMed PMID: 16596732.
46. Haddad RI. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma - Version 1.2025 — March 27, 2025 [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 6]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
47. Ni J, Tu P, Ling Y. Gender and tumor size-specific calcitonin cutoff value for diagnosing MTC in 10,618 patients with thyroid nodule surgery. Endocrine. 2024 Dec;86(3):1097–109. doi:10.1007/s12020-024-03969-z PubMed PMID: 39037673.

48. Trimboli P, Mian C, Piccardo A, Treglia G. Diagnostic tests for medullary thyroid carcinoma: an umbrella review. Endocrine. 2023 Aug;81(2):183–93. doi:10.1007/s12020-023-03326-6 PubMed PMID: 36877452; PubMed Central PMCID: PMC10293444.
49. Piticchio T, Frasca F, Trimboli P. Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Aug;24(4):685–94. doi:10.1007/s11154-023-09811-7 PubMed PMID: 37254023; PubMed Central PMCID: PMC10404572.
50. Ferrarazzo G, Camponovo C, Deandrea M, Piccardo A, Scappaticcio L, Trimboli P. Suboptimal accuracy of ultrasound and ultrasound-based risk stratification systems in detecting medullary thyroid carcinoma should not be overlooked. Findings from a systematic review with meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2022 Nov;97(5):532–40. doi:10.1111/cen.14739 PubMed PMID: 35419855; PubMed Central PMCID: PMC9790631.
51. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov;46(12):2514–25. doi:10.1007/s00259-019-04472-8 PubMed PMID: 31392371.
52. Schenke SA, Görges R, Seifert P, Zimny M, Kreissl MC. Update on diagnosis and treatment of hyperthyroidism: ultrasonography and functional imaging. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jun;65(2):102–12. doi:10.23736/S1824-4785.21.03333-1 PubMed PMID: 33494588.
53. Schenke SA, Kreissl MC, Grunert M, Hach A, Haghghi S, Kandror T, et al. Distribution of Functional Status of Thyroid Nodules and Malignancy Rates of Hyperfunctioning and Hypofunctioning Thyroid Nodules in Germany. Nuklearmedizin - NuclearMedicine. 2022 Aug 2;61(05):376–84. doi:10.1055/a-1856-4052
54. Treglia G, Trimboli P, Verburg FA, Luster M, Giovanella L. Prevalence of normal TSH value among patients with autonomously functioning thyroid nodule. European Journal of Clinical Investigation. 2015 Jun;45(7):739–44. doi:10.1111/eci.12456
55. Giovanella L, Campennì A, Tuncel M, Petranović Ovčariček P. Integrated Diagnostics of Thyroid Nodules. Cancers. 2024 Jan 11;16(2):311. doi:10.3390/cancers16020311
56. Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, et al. Molecular imaging with 99mTc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015 Dec 23;43(6):1018–26. doi:10.1007/s00259-015-3285-1
57. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK. Determination of the Optimal Time Interval for Repeat Evaluation After a Benign Thyroid Nodule Aspiration. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Feb;99(2):510–6. doi:10.1210/jc.2013-3160 PubMed PMID: 24276452; PubMed Central PMCID: PMC4413457.
58. Mendoza RP, Simon RC, Cipriani NA, Antic T. Diagnostic utility of repeat fine needle aspirations of benign thyroid nodules. Eur Thyroid J. 2024 Feb 23;13(1):e230153. doi:10.1530/ETJ-23-0153 PubMed PMID: 38198295; PubMed Central PMCID: PMC10959051.
59. Cotter A, Jinih M. Thyroid nodule size and risk of malignancy: a systematic review. Discov Oncol. 2025 Jul 1;16:1188. doi:10.1007/s12672-025-02588-y PubMed PMID: 40591129; PubMed Central PMCID: PMC12214072.
60. Han ZY, Dou JP, Zheng L, Xu M, Ren J, Wang H, et al. Chinese guidelines for ultrasound-guided thermal ablation of thyroid nodules (2024 edition). Int J Surg. 2025 Feb 1;111(2):1699–710. doi:10.1097/JS9.0000000000002209 PubMed PMID: 39728668.
61. Papini E, Crescenzi A, D'Amore A, Deandrea M, De Benedictis A, Frasoldati A, et al. Italian Guidelines for the Management of Non-Functioning Benign and Locally Symptomatic Thyroid Nodules. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2023;23(6):876–85. doi:10.2174/1871530323666230201104112 PubMed PMID: 36722479; PubMed Central PMCID: PMC10245801.
62. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. ETJ. 2020;9(4):172–85. doi:10.1159/000508484

63. Schneider DF, Cherney Stafford LM, Brys N, Greenberg CC, Balentine CJ, Elfenbein DM, et al. Gauging The Extent Of Thyroidectomy For Indeterminate Thyroid Nodules: An Oncologic Perspective. Endocrine Practice. 2017 Apr;23(4):442–50. doi:10.4158/ep161540.or
64. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. Surgery. 2001 Dec;130(6):921–30. doi:10.1067/msy.2001.118370
65. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. QJM. 2006 Dec 17;100(1):29–35. doi:10.1093/qjmed/hcl121
66. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocr Pathol. 2022 Mar;33(1):27–63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3 PubMed PMID: 35288841.
67. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, Khanafshar E, Mete O, Sadow PM, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. Modern Pathology. 2018 Jan;31(1):39–55. doi:10.1038/modpathol.2017.130
68. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. Advances in Anatomic Pathology. 2018 May;25(3):172–9. doi:10.1097/pap.0000000000000184
69. Asa SL, Mete O. Oncocytic Change in Thyroid Pathology. Frontiers in Endocrinology. 2021 May 3;12. doi:10.3389/fendo.2021.678119
70. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimpasic T, et al. Frequent Somatic TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer: Higher Prevalence in Advanced Forms of the Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013 Sep 1;98(9):E1562–6. doi:10.1210/jc.2013-2383
71. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: The Turin Proposal for the Use of Uniform Diagnostic Criteria and an Algorithmic Diagnostic Approach. American Journal of Surgical Pathology. 2007 Aug;31(8):1256–64. doi:10.1097/pas.0b013e3180309e6a
72. Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. Thyroid. 2020 Oct 1;30(10):1505–17. doi:10.1089/thy.2020.0086
73. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2022 Jan 1;40(1):96–104. doi:10.1200/jco.21.01329
74. Chambers M, Nosé V, Sadow PM, Tafe LJ, Kerr DA. Salivary-Like Tumors of the Thyroid: A Comprehensive Review of Three Rare Carcinomas. Head and Neck Pathology. 2020 Jun 19;15(1):212–24. doi:10.1007/s12105-020-01193-5
75. Boyraz B, Sadow PM, Asa SL, Dias-Santagata D, Nosé V, Mete O. Cribriform-Morular Thyroid Carcinoma Is a Distinct Thyroid Malignancy of Uncertain Cytogenesis. Endocrine Pathology. 2021 May 21;32(3):327–35. doi:10.1007/s12022-021-09683-0
76. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Chicester: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017. 1 p. (Uicc).
77. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1856–83. doi:10.1093/annonc/mdz400 PubMed PMID: 31549998.
78. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. BMC Cancer. 2015 Apr 30;15(1). doi:10.1186/s12885-015-1352-4
79. Mazzaferri EL. Long-Term Outcome of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: Effect of Therapy. Endocrine Practice. 2000 Nov;6(6):469–76. doi:10.4158/ep.6.6.469

80. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009 Nov;19(11):1167–214. doi:10.1089/thy.2009.0110
81. Dottorini ME, Mansi L. P. Perros (ed), British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer 2nd edition. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2008 Mar 28;35(6):1218–9. doi:10.1007/s00259-008-0763-8
82. Randolph GW. The Importance of Pre- and Postoperative Laryngeal Examination for Thyroid Surgery. Thyroid. 2010 May;20(5):453–8. doi:10.1089/thy.2010.1632
83. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, et al. Recurrence After Treatment of Micropapillary Thyroid Cancer. Thyroid. 2009 Oct;19(10):1043–8. doi:10.1089/thy.2008.0407
84. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary Thyroid Carcinoma Managed at the Mayo Clinic during Six Decades (1940–1999): Temporal Trends in Initial Therapy and Long-term Outcome in 2444 Consecutively Treated Patients. World Journal of Surgery. 2002 Aug;26(8):879–85. doi:10.1007/s00268-002-6612-1
85. Lee YS, Kim SW, Kim SW, Kim SK, Kang H, Lee ES, et al. Extent of Routine Central Lymph Node Dissection With Small Papillary Thyroid Carcinoma. World Journal of Surgery. 2007 Aug 9;31(10):1954–9. doi:10.1007/s00268-007-9171-7
86. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep;91(9):3411–7. doi:10.1210/jc.2006-0690 PubMed PMID: 16835280.
87. Pacini F, Sabra MM, Tuttle RM. Clinical Relevance of Thyroglobulin Doubling Time in the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2011 Jul;21(7):691–2. doi:10.1089/thy.2011.2107.ed1
88. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS. Thyroid Cytology and the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules: Importance of Nuclear Atypia in Indeterminate Specimens. Thyroid. 2001 Mar;11(3):271–7. doi:10.1089/105072501750159714
89. Pacini F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. European Journal of Endocrinology. 2006 Jun 1;154(6):787–803. doi:10.1530/eje.1.02158
90. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-Negative Fine-Needle Aspiration Cytology Results Delay Treatment and Adversely Affect Outcome in Patients with Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2004 Mar;14(3):207–15. doi:10.1089/105072504773297885
91. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid: A 12-Year Experience With 11,000 Biopsies. Clinics in Laboratory Medicine. 1993 Sep;13(3):699–709. doi:10.1016/s0272-2712(18)30434-7
92. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. Surgery. 1994 Dec;116(6):1054–60. PubMed PMID: 7985087.
93. Randolph GW, Pearce EN. Surgery of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: The Pendulum Swings Back in the Central Neck. Endocrine Practice. 2010 Sep;16(5):913–7. doi:10.4158/ep10206.ed
94. Lee NS, Bae JS, Jeong SR, Jung CK, Lim DJ, Park WC, et al. Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. Journal of the Korean Surgical Society. 2010;78(2):82. doi:10.4174/jkss.2010.78.2.82
95. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. Clinical Endocrinology. 2004 Jun 22;61(1):145–8. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02065.x

96. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of Surgery Affects Survival for Papillary Thyroid Cancer. Annals of Surgery. 2007 Sep;246(3):375–84. doi:10.1097/sla.0b013e31814697d9
97. Erdem E, Gülçelik MA, Kuru B, Alagöl H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2003 Nov;29(9):747–9. doi:10.1016/j.ejso.2003.08.006
98. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, et al. Excellent Prognosis of Patients with Solitary T1N0M0 Papillary Thyroid Carcinoma Who Underwent Thyroidectomy and Elective Lymph Node Dissection Without Radioiodine Therapy. World Journal of Surgery. 2009 Dec 30;34(6):1285–90. doi:10.1007/s00268-009-0356-0
99. Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. World Journal of Surgery. 1994 Jul;18(4):559–67. doi:10.1007/bf00353765
100. Yoon JH, Kim JY, Moon HJ, Youk JH, Son EJ, Kim EK, et al. Contribution of Computed Tomography to Ultrasound in Predicting Lateral Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. Annals of Surgical Oncology. 2011 Jan 8;18(6):1734–41. doi:10.1245/s10434-010-1527-9
101. LiVolsi VA, Baloch ZW. Use and Abuse of Frozen Section in the Diagnosis of Follicular Thyroid Lesions. Endocrine Pathology. 2005;16(4):285–94. doi:10.1385/ep:16:4:285
102. Lee TI, Yang HJ, Lin SY, Lee MT, Lin HD, Braverman LE, et al. The Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy and Frozen Section in Patients with Thyroid Cancer. Thyroid. 2002 Jul;12(7):619–26. doi:10.1089/105072502320288492
103. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. Cancer. 2007 Aug 17;110(7):1451–6. doi:10.1002/cncr.22956
104. Buzejic M, Bukumiric Z, Rovcanin B, Jovanovic M, Stojanovic M, Zoric G, et al. Prognostic Factors for Cancer-Specific Survival and Disease-Free Interval in 130 Patients with Follicular Thyroid Carcinoma: Single Institution Experience. Diagnostics. 2024 Dec 14;14(24):2817. doi:10.3390/diagnostics14242817
105. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment. Cancer. 1998 Sep 1;83(5):1012–21. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980901)83:5<1012::aid-cncr28>3.0.co;2-9
106. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, Petric R, Pilko G. Aggressiveness of Therapy and Prognosis of Patients with Hürthle Cell Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2006 Jan;16(1):67–72. doi:10.1089/thy.2006.16.67
107. Oluic B, Paunovic I, Loncar Z, Djukic V, Diklic A, Jovanovic M, et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience. BMC Cancer. 2017 May 25;17(1). doi:10.1186/s12885-017-3370-x
108. Raffaelli M, Voloudakis N, Barczynski M, Brauckhoff K, Durante C, Gomez-Ramirez J, et al. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) consensus statement on advanced thyroid cancer: definitions and management. British Journal of Surgery. 2024 Aug;111(8). doi:10.1093/bjs/znae199
109. Sippel RS, Chen H. Controversies in the Surgical Management of Newly Diagnosed and Recurrent/Residual Thyroid Cancer. Thyroid. 2009 Dec;19(12):1373–80. doi:10.1089/thy.2009.1606
110. Steinmüller T, Klupp J, Wenking S, Neuhaus P. Complications associated with different surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg. 1999 Feb;384(1):50–3. doi:10.1007/s004230050173 PubMed PMID: 10367630.
111. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. Journal of British Surgery. 1998 Feb 1;85(2):252–4. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00510.x

112. Cheah WK, Arici C, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh Q, Clark OH. Complications of Neck Dissection for Thyroid Cancer. World Journal of Surgery. 2002 Aug;26(8):1013–6. doi:10.1007/s00268-002-6670-4
113. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central Lymph Node Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. World Journal of Surgery. 2007 Mar 2;31(5):895–904. doi:10.1007/s00268-006-0907-6
114. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JDI. The Implication of Lymph Node Metastasis on Survival in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. The American Surgeon™. 2005 Sep;71(9):731–4. doi:10.1177/000313480507100907
115. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery. 2008 Dec;144(6):1070–8. doi:10.1016/j.surg.2008.08.034
116. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005 Oct 1;90(10):5723–9. doi:10.1210/jc.2005-0285
117. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2008 May 1;134(5):536. doi:10.1001/archotol.134.5.536
118. Dzodic R. Sentinel Lymph Node Biopsy May Be Used to Support the Decision to Perform Modified Radical Neck Dissection in Differentiated Thyroid Carcinoma. World Journal of Surgery. 2006 Apr 21;30(5):841–6. doi:10.1007/s00268-005-0298-0
119. Raijmakers PGHM, Paul MA, Lips P. Sentinel Node Detection in Patients with Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. World Journal of Surgery. 2008 Jul 2;32(9):1961–7. doi:10.1007/s00268-008-9657-y
120. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. British Journal of Surgery. 2011 Jan 18;98(3):334–44. doi:10.1002/bjs.7425
121. Kaczka K, Celnik A, Luks B, Jasion J, Pomorski L. Sentinel lymph node biopsy techniques in thyroid pathologies--a meta-analysis. Endokrynol Pol. 2012;63(3):222–31. PubMed PMID: 22744629.
122. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. J Nucl Med. 2022 Jun;63(6):15N-35N. PubMed PMID: 35649660.
123. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131 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 Apr;29(4):461–70. doi:10.1089/thy.2018.0597
124. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? Eur Thyroid J. 2022 Jan 1;11(1):e210046. doi:10.1530/ETJ-21-0046 PubMed PMID: 34981741; PubMed Central PMCID: PMC9142814.
125. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Following Initial Therapy. Thyroid. 2006 Dec;16(12):1229–42. doi:10.1089/thy.2006.16.1229
126. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, Jonklaas J, Cooper DS, Brierley JD, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 Sep;100(9):3270–9. doi:10.1210/JC.2015-1346
127. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JDI. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. Journal of Surgical Oncology. 2007 Jun 13;96(1):3–7. doi:10.1002/jso.20656

128. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JDI. Radioactive iodine offers survival improvement in patients with follicular carcinoma of the thyroid. Surgery. 2005 Dec;138(6):1072–6; discussion 1076-1077. doi:10.1016/j.surg.2005.09.021 PubMed PMID: 16360393.
129. National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid cancer: assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [cited 2026 Jan 3]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589159/ PubMed PMID: 36758142.
130. Yang Z, Flores J, Katz S, Nathan CA, Mehta V. Comparison of Survival Outcomes Following Postsurgical Radioactive Iodine Versus External Beam Radiation in Stage IV Differentiated Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2017 Jul;27(7):944–52. doi:10.1089/thy.2016.0650
131. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Is Associated With Improved Survival for Patients With Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 Apr;100(4):1529–36. doi:10.1210/jc.2014-4332
132. Zhang H, Cai Y, Zheng L, Zhang Z, Jiang N. Postoperative radioactive iodine-131 ablation is not necessary among patients with intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma: a population-based study. Hell J Nucl Med. 2017;20(1):3–10. doi:10.1967/s002449910500 PubMed PMID: 28315902.
133. Kim SK, Woo JW, Lee JH, Park I, Choe JH, Kim JH, et al. Radioactive iodine ablation may not decrease the risk of recurrence in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. Endocrine-Related Cancer. 2016 May;23(5):367–76. doi:10.1530/erc-15-0572
134. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 May;100(5):1748–61. doi:10.1210/jc.2014-3882
135. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffé S, et al. Impact on Overall Survival of Radioactive Iodine in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012 May;97(5):1526–35. doi:10.1210/jc.2011-2512
136. Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, et al. Radioiodine Therapy in Patients with Stage I Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2010 Dec;20(12):1423–4. doi:10.1089/thy.2010.0308
137. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The Effectiveness of Radioactive Iodine for Treatment of Low-Risk Thyroid Cancer: A Systematic Analysis of the Peer-Reviewed Literature from 1966 to April 2008. Thyroid. 2010 Nov;20(11):1235–45. doi:10.1089/thy.2009.0455
138. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, et al. An Updated Systematic Review and Commentary Examining the Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation in Well-Differentiated Thyroid Cancer. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2008 Jun;37(2):457–80. doi:10.1016/j.ecl.2008.02.007
139. Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid. The Laryngoscope. 2009 Aug 4;119(10):1983–7. doi:10.1002/lary.20617
140. Mihailovic J, Stefanovic L, Stankovic R. Influence of Initial Treatment on the Survival and Recurrence in Patients With Differentiated Thyroid Microcarcinoma. Clinical Nuclear Medicine. 2013 May;38(5):332–8. doi:10.1097/rlu.0b013e3182872ed2
141. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio MA, Aljohani NJ, Bayoumi Y, Fatani H, et al. Adjuvant Radioactive iodine 131 ablation in papillary microcarcinoma of thyroid: Saudi Arabian experience. Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery. 2015 Jan;44(1). doi:10.1186/s40463-015-0108-0
142. Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive Iodine Therapy Decreases Recurrence in Thyroid Papillary Microcarcinoma. ISRN Endocrinology. 2012 Mar 7;2012:1–6. doi:10.5402/2012/816386

143. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin S, Suh S, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Clinical Endocrinology. 2013 Mar 12;78(4):614–20. doi:10.1111/cen.12034
144. Mallick U, Harmer C, Hackshaw A, Moss L. Iodine or Not (IoN) for Low-risk Differentiated Thyroid Cancer: The Next UK National Cancer Research Network Randomised Trial following HiLo. Clinical Oncology. 2012 Apr;24(3):159–61. doi:10.1016/j.clon.2012.01.001
145. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Zerdoud S, Al Ghuzlan A, Catargi B, et al. Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. New England Journal of Medicine. 2022 Mar 10;386(10):923–32. doi:10.1056/nejmoa2111953
146. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, Lamartina L, Zerdoud S, Do Cao C, et al. Thyroidectomy without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer: 5 years of follow-up of the prospective randomised ESTIMABL2 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2025 Jan;13(1):38–46. doi:10.1016/s2213-8587(24)00276-6
147. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer. New England Journal of Medicine. 2012 May 3;366(18):1674–85. doi:10.1056/nejmoa1109589
148. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. New England Journal of Medicine. 2012 May 3;366(18):1663–73. doi:10.1056/nejmoa1108586
149. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1962 Jan;87:171–82. PubMed PMID: 13867399.
150. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2008 May 20;35(7):1405–12. doi:10.1007/s00259-008-0761-x
151. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. J Nucl Med. 1992 Jun;33(6):1132–6. PubMed PMID: 1597728.
152. Pluijmen MJHM, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AMP, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clinical Endocrinology. 2003 Mar 18;58(4):428–35. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x
153. Lim CY, Kim JY, Yoon MJ, Chang HS, Park CS, Chung WY. Effect of a Low Iodine Diet vs. Restricted Iodine Diet on Postsurgical Preparation for Radioiodine Ablation Therapy in Thyroid Carcinoma Patients. Yonsei Medical Journal. 2015;56(4):1021. doi:10.3349/ymj.2015.56.4.1021
154. ThyCA: Thyroid Cancer Survivors' Association. Low-Iodine Cookbook [Internet]. 2022. Available from: https://thyca.org/wp-content/uploads/Cookbook.pdf
155. Xiao J, Yun C, Cao J, Ding S, Shao C, Wang L, et al. A pre-ablative thyroid-stimulating hormone with 30–70 mIU/L achieves better response to initial radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. Scientific Reports. 2021 Jan 14;11(1). doi:10.1038/s41598-020-80015-8
156. Lawal IO, Nyakale NE, Harry LM, Lengana T, Mokgoro NP, Vorster M, et al. Higher preablative serum thyroid-stimulating hormone level predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. Nuclear Medicine Communications. 2017 Mar;38(3):222–7. doi:10.1097/mnm.0000000000000640
157. Smith CD, Grondin R, LeMaster W, Martin B, Gold BT, Ain KB. Reversible Cognitive, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism. Thyroid. 2015 Jan;25(1):28–36. doi:10.1089/thy.2014.0371

158. Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of patients with thyroid cancer for 131I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. J Nucl Med. 2004 Apr;45(4):567–70. PubMed PMID: 15073251.
159. Vrachimis A, Riemann B, Mäder U, Reiners C, Verburg FA. Endogenous TSH levels at the time of 131I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015 Oct 23;43(2):224–31. doi:10.1007/s00259-015-3223-2
160. Van Nostrand D, Bloom, G, Wartofski, L, editors. Thyroid Cancer: A Guide for Patients. Vol. 15. Toledo, OH: Keystone Press; 2010.
161. Tu J, Wang S, Huo Z, Lin Y, Li X, Wang S. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: A meta-analysis. Radiotherapy and Oncology. 2014 Jan;110(1):25–30. doi:10.1016/j.radonc.2013.12.018
162. Seregni E, Mallia A, Chiesa C, Scaramellini G, Massimino M, Bombardieri E. Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer. Nuclear Medicine Therapy. 2012 Jul 19;133–53. doi:10.1007/978-1-4614-4021-5_8
163. Souza Rosário PW, Barroso ÁL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 Therapy Scanning in Patients With Thyroid Carcinoma Metastases: An Unnecessary Cost or a Relevant Contribution? Clinical Nuclear Medicine. 2004 Dec;29(12):795–8. doi:10.1097/00003072-200412000-00005
164. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1994 Mar;78(3):629–34. doi:10.1210/jcem.78.3.8126134
165. Agate L, Bianchi F, Brozzi F, Santini P, Molinaro E, Bottici V, et al. Less than 2% of the Low- and Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancers Show Distant Metastases at Post-Ablation Whole-Body Scan. European Thyroid Journal. 2018 Dec 13;8(2):90–5. doi:10.1159/000494290
166. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Draganescu C, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. Thyroid. 2021 Jul;31(7):1009–19. doi:10.1089/thy.2020.0826
167. Spanu A, Nuvoli S, Marongiu A, Gelo I, Mele L, De Vito A, et al. The Diagnostic Usefulness of 131I-SPECT/CT at Both Radioiodine Ablation and during Long-Term Follow-Up in Patients Thyroidectomized for Differentiated Thyroid Carcinoma: Analysis of Tissue Risk Factors Ascertained at Surgery and Correlated with Metastasis Appearance. Diagnostics. 2021 Aug 20;11(8):1504. doi:10.3390/diagnostics11081504
168. Mihailović J. Pre-Treatment and Post-Treatment I-131 Imaging in Differentiated Thyroid Carcinoma. Journal of Clinical Medicine. 2024 Mar 29;13(7):1984. doi:10.3390/jcm13071984
169. Ruf J, Lehmkuhl L, Bertram H, Sandrock D, Amthauer H, Humplik B, et al. Impact of SPECT and integrated low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. Nuclear Medicine Communications. 2004 Dec;25(12):1177–82. doi:10.1097/00006231-200412000-00004
170. Tharp K, Israel O, Hausmann J, Bettman L, Martin WH, Daitzchman M, et al. Impact of 131I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2004 Jun 19;31(10). doi:10.1007/s00259-004-1565-2
171. Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, et al. Clinical Relevance of Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography of the Neck and Thorax in Postablation 131I Scintigraphy for Thyroid Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009 Jun 1;94(6):2075–84. doi:10.1210/jc.2008-2313

172. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, Rame JP, Vaur D, Aide N, et al. Postablation 131I scintigraphy with neck and thorax SPECT–CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. European Journal of Endocrinology. 2011 Jun;164(6):961–9. doi:10.1530/eje-11-0156
173. Trbojević B. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: Tiroidni nodusi i diferentovani tiroidni karcinom [Internet]. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013. Available from: http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Novembar/VodicZaDijagnostikovanjeiLecenjeTiroidnihNodusaiDiferentovanogTiroidnogKarcinoma.pdf
174. Mihailovic J. Diferentovani karcinom štitaste žlezde: dijagnostika, lečenje i kontroverze. 1st edn. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2014.
175. Haq M. Non-surgical measurement of thyroid cancer. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick U, Kendall-Taylor P, editors. Practical Management of Thyroid Cancer: A Multidisciplinary Approach. London: Springer-Verlag London Limited; 2006. p. 171–91. (SpringerLink Bücher). doi:10.1007/b136179
176. Pravilnik o primeni jonizujućih zračenja u medicini. Službeni glasnik RS. 2012 Nov 1;2012(1):432.
177. Grigsby PW. Radiation Exposure From Outpatient Radioactive Iodine (<SUP>131</SUP>I) Therapy for Thyroid Carcinoma. JAMA. 2000 May 3;283(17):2272. doi:10.1001/jama.283.17.2272
178. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Oct;35(10):1941–59. doi:10.1007/s00259-008-0883-1 PubMed PMID: 18670773.
179. RAWSON RW, RALL JE, PEACOCK W. LIMITATIONS AND INDICATIONS IN THE TREATMENT OF CANCER OF THE THYROID WITH RADIOACTIVE IODINE*†. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1951 Oct;11(10):1128–42. doi:10.1210/jcem-11-10-1128
180. Jeevanram RK, Shah DH, Sharma SM, Ganatra RD. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patients. International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part B Nuclear Medicine and Biology. 1986 Jan;13(3):277–9. doi:10.1016/0883-2897(86)90108-x
181. PARK HM, PERKINS OW, EDMONDSON JW, SCHNUTE RB, MANATUNGA A. Influence of Diagnostic Radioiodines on the Uptake of Ablative Dose of Iodine-131. Thyroid. 1994 Jan;4(1):49–54. doi:10.1089/thy.1994.4.49
182. Coakley AJ. Thyroid stunning. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 1998 Mar 20;25(3):203–4. doi:10.1007/s002590050217
183. Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med. 1998 Sep;39(9):1546–50. PubMed PMID: 9744340.
184. Lees W, Mansberg R, Roberts J, Towson J, Chua E, Turtle J. The clinical effects of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq 131 I. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2002 Nov 1;29(11):1421–7. doi:10.1007/s00259-002-0945-8
185. Verkooijen RBT, Stokkel MPM, van Isselt JW, Verburg FA. The success of 131I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq 131I. Nuklearmedizin. 2009;48(04):138–42. doi:10.3413/nukmed-0225
186. MANDEL SJ, SHANKAR LK, BENARD F, YAMAMOTO A, ALAVI A. Superiority of Iodine-123 Compared with Iodine-131 Scanning for Thyroid Remnants in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Clinical Nuclear Medicine. 2001 Jan;26(1):6–9. doi:10.1097/00003072-200101000-00002
187. Alzahrani AS, Bakheet S, Al Mandil M, Al-Hajjaj A, Almahfouz A, Al Haj A. 123I Isotope as a Diagnostic Agent in the Follow-Up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Comparison with Post131I Therapy Whole Body Scanning. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001 Nov;86(11):5294–300. doi:10.1210/jcem.86.11.8030

188. Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW. The Utility of I-123 Pretherapy Scan in I-131 Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer. Thyroid. 2012 Mar;22(3):304–9. doi:10.1089/thy.2011.0203
189. Alevizaki C, Molfetas M, Samartzis A, Vlassopoulou B, Vassilopoulos C, Rondogianni P, et al. Iodine 131 treatment for differentiated thyroid carcinoma in patients with end stage renal failure: dosimetric, radiation safety, and practical considerations. HORMONES. 2006 Oct 15;5(4):276–87. doi:10.14310/horm.2002.11193
190. Mendoza A, Shaffer B, Karakla D, Mason ME, Elkins D, Goffman TE. Quality of Life with Well-Differentiated Thyroid Cancer: Treatment Toxicities and Their Reduction. Thyroid. 2004 Feb;14(2):133–40. doi:10.1089/105072504322880373
191. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, et al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hour after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. Annals of Nuclear Medicine. 2004 Jun;18(4):345–9. doi:10.1007/bf02984474
192. Singer MC, Marchal F, Angelos P, Bernet V, Boucai L, Buchholzer S, et al. Salivary and lacrimal dysfunction after radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and Salivary Gland Section joint multidisciplinary clinical consensus statement of otolaryngology, ophthalmology, nuclear medicine and endocrinology. Head & Neck. 2020 Aug 19;42(11):3446–59. doi:10.1002/hed.26417
193. Silberstein EB. Reducing the Incidence of 131I-Induced Sialadenitis: The Role of Pilocarpine. Journal of Nuclear Medicine. 2008 Mar 14;49(4):546–9. doi:10.2967/jnumed.107.049411
194. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, Wexler J, Kulkarni K, Atkins F, et al. Radiopharmacokinetics of Radioiodine in the Parotid Glands After the Administration of Lemon Juice. Thyroid. 2010 Oct;20(10):1113–9. doi:10.1089/thy.2009.0429
195. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Mete M, Wexler J, Wartofsky L. Does lemon juice increase radioiodine reaccumulation within the parotid glands more than if lemon juice is not administered? Nuclear Medicine Communications. 2014 Feb;35(2):210–6. doi:10.1097/mnm.0000000000000034
196. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET(/CT) imaging. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2010 Jul 13;37(12):2298–306. doi:10.1007/s00259-010-1532-z
197. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med. 2005 Feb;46(2):261–6. PubMed PMID: 15695785.
198. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to 131I therapy for well-differentiated thyroid cancer. Oral Diseases. 2010 Oct 28;17(2):154–61. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01726.x
199. Pashnehsaz M, Takavar A, Izadyar S, Zakariaee S, Mahmoudi M, Paydar R, et al. Gastrointestinal side effects of the radioiodine therapy for the patients with differentiated thyroid carcinoma two days after prescription. World Journal of Nuclear Medicine. 2016 Jul;15(03):173–8. doi:10.4103/1450-1147.174703
200. Goldsmith S. Thyroid carcinoma. In: Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, editors. Nuclear oncology: diagnosis and therapy. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 197–219.
201. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med. 1995 Jan;36(1):21–7. PubMed PMID: 7799075.
202. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. Nuclear Medicine Communications. 2014 Aug;35(8):808–17. doi:10.1097/mnm.0000000000000132
203. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C, Moscatelli A, Gavioli S, Santini P, et al. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. Clinical Endocrinology. 2014 Aug 20;82(2):295–9. doi:10.1111/cen.12514

204. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. J Nucl Med. 1994 Sep;35(9):1418–22. PubMed PMID: 8071685.
205. Esquerré-Lamare C, Isus F, Moinard N, Bujan L. Sperm DNA fragmentation after radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. Basic and Clinical Andrology. 2015 Aug 2;25(1). doi:10.1186/s12610-015-0024-1
206. Rosario PW, Calsolari MR. Salivary and Lacrimal Gland Dysfunction After Remnant Ablation with Radioactive Iodine in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Prepared with Recombinant Human Thyrotropin. Thyroid. 2013 May;23(5):617–9. doi:10.1089/thy.2012.0050
207. Ali MJ, Vyakaranam AR, Rao JE, Prasad G, Reddy PVA. Iodine-131 Therapy and Lacrimal Drainage System Toxicity: Nasal Localization Studies Using Whole Body Nuclear Scintigraphy and SPECT-CT. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2017 Jan;33(1):13–6. doi:10.1097/iop.0000000000000603
208. BALL JE, ALPERS JB, LEWALLEN CG, SONENBERG M, BERMAN M, RAWSON RW. RADIATION PNEUMONITIS AND FIBROSIS: A COMPLICATION OF RADIOIODINE TREATMENT OF PULMONARY METASTASES FROM CANCER OF THE THYROID*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1957 Nov;17(11):1263–76. doi:10.1210/jcem-17-11-1263
209. Sisson JC. Practical Dosimetry of 131 I in Patients with Thyroid Carcinoma. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2002 Feb;17(1):101–5. doi:10.1089/10849780252824118
210. Hebestreit H, Biko J, Drozd V, Demidchik Y, Burkhardt A, Trusen A, et al. Pulmonary fibrosis in youth treated with radioiodine for juvenile thyroid cancer and lung metastases after Chernobyl. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2011 May 28;38(9):1683–90. doi:10.1007/s00259-011-1841-x
211. Dong P, Wang L, Huang R, Li L. Bone marrow suppression in pediatric patients with differentiated thyroid cancer following empirical radioiodine therapy. Medicine. 2020 Jul 31;99(31):e21398. doi:10.1097/md.0000000000021398
212. Robinson PS, Barker P, Campbell A, Henson P, Surveyor I, Young PR. Iodine-131 in breast milk following therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med. 1994 Nov;35(11):1797–801. PubMed PMID: 7965159.
213. Jindal S, Gao D, Bell P, Albrektsen G, Edgerton SM, Ambrosone CB, et al. Postpartum breast involution reveals regression of secretory lobules mediated by tissue-remodeling. Breast Cancer Research. 2014 Mar 28;16(2). doi:10.1186/bcr3633
214. Bandaru V, Chennupati S, Nostrand DV, Wexler J, Kulkarni K. Breast uptake on radioiodine scans in patients with well-differentiated thyroid cancer: An education exhibit on identification, patterns, mechanism, significance, and management. Journal of Nuclear Medicine. 2009 May 1;50(supplement 2):1047–1047.
215. Mettler FA, Upton AC. Medical effects of ionizing radiation. 3rd ed., New ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008. 1 p. (ClinicalKey).
216. Souza MC de, Momesso DP, Vaisman F, Vieira Neto L, Martins RAG, Corbo R, et al. Is radioactive iodine- 131 treatment related to the occurrence of non-synchronous second primary malignancy in patients with differentiated thyroid cancer? Archives of Endocrinology and Metabolism. 2016 Feb;60(1):9–15. doi:10.1590/2359-3997000000078
217. Bhattacharyya N, Chien W. Risk of Second Primary Malignancy after Radioactive Iodine Treatment for Differentiated Thyroid Carcinoma. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2006 Aug;115(8):607–10. doi:10.1177/000348940611500806
218. Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson LG, Lindberg S, et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. British Journal of Cancer. 1991 Jul;64(1):159–63. doi:10.1038/bjc.1991.261
219. Verkooijen RBT, Smit JWA, Romijn JA, Stokkel MPM. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. European Journal of Endocrinology. 2006 Dec;155(6):801–6. doi:10.1530/eje.1.02300

220. Vassilopoulou-Sellin R, Palmer L, Taylor S, Cooksley CS. Incidence of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. Cancer. 1999 Feb 1;85(3):696–705. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<696::aid-cncr20>3.0.co;2-4
221. Reiners C, Schneider R, Platonova T, Fridman M, Malzahn U, Mäder U, et al. Breast Cancer After Treatment of Differentiated Thyroid Cancer With Radioiodine in Young Females: What We Know and How to Investigate Open Questions. Review of the Literature and Results of a Multi-Registry Survey. Frontiers in Endocrinology. 2020 Jul 10;11. doi:10.3389/fendo.2020.00381
222. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. British Journal of Cancer. 2003 Oct 28;89(9):1638–44. doi:10.1038/sj.bjc.6601319
223. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second Primary Malignancy Risk After Radioactive Iodine Treatment for Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Thyroid. 2009 May;19(5):451–7. doi:10.1089/thy.2008.0392
224. Verburg FA, Giovanella L, Iakovou I, Konijnenberg MW, Langsteger W, Lassmann M, et al. I-131 as adjuvant treatment for differentiated thyroid carcinoma may cause an increase in the incidence of secondary haematological malignancies: an "inconvenient" truth? European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018 Oct 8;45(13):2247–9. doi:10.1007/s00259-018-4184-z
225. Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Konijnenberg MW, Mihailovic J, Gabina PM, et al. Errare humanum est, sed in errare perseverare diabolicum: methodological errors in the assessment of the relationship between I-131 therapy and possible increases in the incidence of malignancies. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019 Dec 5;47(3):519–22. doi:10.1007/s00259-019-04580-5
226. Marti JL, Jain KS, Morris LGT. Increased Risk of Second Primary Malignancy in Pediatric and Young Adult Patients Treated with Radioactive Iodine for Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015 Jun;25(6):681–7. doi:10.1089/thy.2015.0067
227. de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle M, Francese C, Challeton C, de la Genardiére E, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. British Journal of Cancer. 1997 Mar;75(5):734–9. doi:10.1038/bjc.1997.130
228. Brown AaronP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JonathanD. The Risk of Second Primary Malignancies up to Three Decades after the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Feb 1;93(2):504–15. doi:10.1210/jc.2007-1154
229. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, et al. Prognostic Value of[18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic Scanning in Patients with Thyroid Cancer*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000 Mar 1;85(3):1107–13. doi:10.1210/jcem.85.3.6458
230. Robbins RJ, Larson SM. The value of positron emission tomography (PET) in the management of patients with thyroid cancer. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Dec;22(6):1047–59. doi:10.1016/j.beem.2008.10.001
231. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006 Feb;91(2):498–505. doi:10.1210/jc.2005-1534
232. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid. 1999 Feb;9(2):105–11. doi:10.1089/thy.1999.9.105 PubMed PMID: 10090308.
233. Sun D, Zheng X, He X, Huang C, Jia Q, Tan J, et al. Prognostic value and dynamics of antithyroglobulin antibodies for differentiated thyroid carcinoma. Biomark Med. 2020 Dec;14(18):1683–92. doi:10.2217/bmm-2019-0432 PubMed PMID: 33346697.

234. Lee YJ, Kim DW, Shin GW, Heo YJ, Baek JW, Cho YJ, et al. Appropriate Frequency and Interval of Neck Ultrasonography Surveillance during the First 10 Years after Total Thyroidectomy in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. Frontiers in Endocrinology. 2018 Mar 12;9. doi:10.3389/fendo.2018.00079
235. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):60–3. doi:10.1210/jc.2005-1185 PubMed PMID: 16219716.
236. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. European Journal of Radiology. 2019 Mar;112:14–21. doi:10.1016/j.ejrad.2019.01.006
237. Torres MRDS, Nóbrega Neto SH, Rosas RJ, Martins ALB, Ramos ALC, da Cruz TRP. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? Thyroid. 2014 Jan;24(1):7–18. doi:10.1089/thy.2013.0244 PubMed PMID: 24044517.