



Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma

Revised Guidelines of Polish National Societies Prepared on the initiative of the Polish Group for Endocrine Tumours approved in their final version between November 16th and 28th, 2015 by the Scientific Committee of the V Conference “Thyroid Cancer and other malignancies of endocrine glands” organised between November 14th and 17th, 2015 in Wisła, Poland; called by the following Societies:

Polish Endocrine Society,
Polish Society of Oncology,
Polish Thyroid Association,
Polish Society of Pathologists,
Society of Polish Surgeons,
Polish Society of Surgical Oncology,
Polish Society of Clinical Oncology,
Polish Society of Radiation Oncology,
Polish Society of Nuclear Medicine,
Polish Society of Paediatric Endocrinology,
Polish Society of Paediatric Surgeons,
Polish Society of Ultrasonography

Gliwice–Wisła, 2015

Editors

Barbara Jarzab¹, Marek Dedecjus², Daria Handkiewicz-Junak¹, Dariusz Lange³, Andrzej Lewiński⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Marek Ruchała⁶, Dorota Słowińska-Klencka⁷, Janusz Nauman⁸

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

²Department of Oncological Endocrinology and Nuclear Medicine, Center of Oncology – Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Warsaw

³Department of Tumor Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

⁴Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Polish Mother’s Memorial Hospital — Research Institute, Lodz

⁵Department of Pathology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Department of Patomorphology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior, Warsaw

⁶Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences

⁷Department of Morphometry of Endocrine Glands, Chair of Endocrinology, Medical University, Lodz

⁸Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University, Warsaw

Co-authors

Zbigniew Adamczewski¹, Maciej Baglaj², Agata Baldys-Waligórska³, Marcin Barczyński⁴, Tomasz Bednarczuk⁵, Andrzej Cichocki⁶, Agnieszka Czarniecka⁷, Rafał Czepczyński⁸, Aneta Gawlik⁹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk³, Krystian Jażdżewski¹⁰, Grzegorz Kamiński¹¹, Małgorzata Karbownik-Lewińska¹, Beata Kos-Kudła¹², Andrzej Kułakowski¹³, Krzysztof Kuzdak¹⁴, Katarzyna Łącka⁸, Ewa Małecka-Tendera⁹, Marek Niedziela¹⁵, Lech Pomorski¹⁶, Stanisław Sporny¹⁷, Zoran Stojcev¹⁸, Anhelli Syrenicz¹⁹, Jan Włoch²⁰, Jolanta Krajewska²¹, Sylwia Szpak-Ulczo²¹, Michal Kalemba²¹, Monika Buziak-Bereza³



Polish Group for Endocrine Tumours, Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice, phone: +48 32 278 93 01, e-mail: ewilk@io.gliwice.pl
Head: prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab, phone: +48 32 278 93 01, fax: +48 32 231 35 12, e-mail: bjarzab@io.gliwice.pl
Histopathological audit: dr hab. n. med. Dariusz Lange, phone: +48 32 278 94 01, fax: +48 32 231 35 12, e-mail: dlange@io.gliwice.pl

¹Department of Oncological Endocrinology, Medical University, Lodz

²Department of Pediatric Surgery and Urology, Wrocław Medical University, Wrocław

³Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow

⁴Department of Endocrine Surgery, Third Chair of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Krakow

⁵Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University, Warsaw

⁶Department of Surgical Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center, Institute of Oncology, Warsaw

⁷Department of Oncological and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

⁸Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences

⁹Department of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, School of Medicine in Katowice Medical University of Silesia

¹⁰Genomic Medicine, Medical University, Warsaw

¹¹Department of Endocrinology and Isotope Therapy, Military Institute of Medicine, Warsaw

¹²Department of Pathophysiology and Endocrinology, Division of Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice

¹³Retired professor of oncological surgery

¹⁴Department of Endocrinological, General and Oncological Surgery, Medical University, Lodz

¹⁵Department of Pediatric Endocrinology and Rheumatology, 2nd Chair of Pediatrics, Poznan University of Medical Science, Poznan

¹⁶Department of General and Oncological Surgery, Medical University, Lodz

¹⁷Department of Dental Pathology, Medical University, Lodz

¹⁸Department of General, Vascular and Oncological Surgery, Regional Hospital Slupsk; Department of Oncological Surgery, Medical University of Gdansk, Gdansk

¹⁹Department of Endocrinology, Metabolic Diseases and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

²⁰Private practice, ul. Witosa 10, Katowice

²¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

Declaration

These recommendations are created by the group of delegates of the National Societies, which declare their willingness to participate in the preparation of the revised version of the Polish Guidelines.

The members of the Working Group have been chosen from the specialists involved in medical care of patients with thyroid carcinoma. Directly before the preparation of the Polish national recommendations the American Thyroid Association (ATA) published its own guidelines together with a wide comment fulfilling evidence-based medicine (EBM) criteria. ATA Guidelines are consistent with National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Recommendation. According to the members of the Working Group, it is necessary to adapt them to both the specific Polish epidemiological situation as well as to the rules referring to the Polish health system. Therefore, the Polish recommendations constitute a consensus of the experts' group, based on ATA information. The experts analysed previous Polish Guidelines, published in 2010, and other available

data, and after discussion summed up the results in the form of these guidelines. It should be added that Part II, which constitutes a pathological part, has been available at the website of the Polish Society of Pathologists for acceptance of the members of the Society, and no essential comments have been proposed.

The Members of the Group decided that a subgroup selected from among them would update the Guidelines, according to EBM rules, every year. The Revised Guidelines should help physicians to make reasonable choices in their daily practice; however, the final decision concerning an individual patient should be made by the caring physician responsible for treatment, or optimally by a therapeutic tumour board together with the patient, and should take into consideration the patient's health condition. It should be emphasised that the recommendations may not constitute a strict standard of clinical management imposed on medical staff. The data from clinical trials concerning numerous clinical situations are scarce. In such moments the opinion of the management may differ from the recommendations after considering possible benefits and disadvantages for the patient.

Part I

Diagnostics of thyroid carcinoma

Editors

Dariusz Lange¹, Stanisław Sporny², Daria Handkiewicz-Junak³, Barbara Jarzab³, Andrzej Lewiński⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Marek Ruchała⁶, Dorota Słowińska-Klencka⁷, Janusz Nauman⁸

¹Department of Tumor Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

²Department of Dental Pathology, Medical University, Lodz

³Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

⁴Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Lodz

⁵Department of Patomorphology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior, Warsaw

⁶Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences

⁷Department of Morphometry of Endocrine Glands, Chair of Endocrinology, Medical University, Lodz

⁸Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University, Warsaw

Co-authors

Tomasz Bednarczuk¹, Aneta Gawlik², Alicja Hubalewska-Dydejczyk³, Krystian Jażdżewski⁴, Małgorzata Karbownik-Lewińska⁵, Beata Kos-Kudła⁶, Katarzyna Łacka⁷, Ewa Małecka-Tendera², Marek Niedziela⁸, Anelli Syrenicz⁹, Jolanta Krajewska¹⁰, Sylwia Szpak-Ulczo¹⁰, Michal Kalemba¹⁰, Monika Buziak-Bereza³, Mariusz Klencki¹¹, Wojciech Rzeszutko¹², Maria Rzeszutko¹², Krzysztof Kaczka¹², Ryszard Anielski¹³, Jan Sir¹⁴, Janusz Dziecioł¹⁵, Andrzej Namiot¹⁵, Ewa Zembala-Nożyńska¹⁶, Małgorzata Janicka-Jedyńska¹⁷, Aleksandra Kukulka¹⁰, Aleksandra Blewaska¹⁰, Teresa Wojtala¹⁰, Tomasz Stęchły¹⁰, Ewa Paliczka Cieślak¹⁰, Aleksandra Kropińska¹⁰, Aleksandra Król¹⁰, Tomasz Tomkalski¹⁸, Aldona Woźniak¹⁹

¹Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw

²Department of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, School of Medicine in Katowice Medical University of Silesia

³Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow

⁴Genomic Medicine, Medical University of Warsaw

⁵Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Lodz

⁶Department of Pathophysiology and Endocrinology, Division of Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice

⁷Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznań University of Medical Sciences

⁸Department of Pediatric Endocrinology and Rheumatology, 2nd Chair of Pediatrics, Poznan University of Medical Science, Poznan

⁹Department of Endocrinology, Metabolic Diseases and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

¹⁰Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

¹¹Department of Morphometry of Endocrine Glands, Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz

¹²Department of General and Oncological Surgery, Medical University of Lodz

¹³Third Department of General Surgery, Jagiellonian University, Medical College, Krakow

¹⁴Private Practice, Bydgoszcz

¹⁵Department of Human Anatomy, Medical University of Bialystok, Bialystok

¹⁶Department of Tumor Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

¹⁷Department of Clinical Pathomorphology, Poznan University of Medical Sciences

¹⁸Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Diseases, Lower Silesian Hospital, Wroclaw

¹⁹Department of Clinical Pathology, Poznan University of Medical Sciences

1. Indications for thyroid ultrasound:
 - 1.1. Nodular goitre or palpable thyroid nodule.
 - 1.2. Neck lymph node enlargement not related to infection.
 - 1.3. Thyroid enlargement without any palpable tumour.
 - 1.4. Thyroid lesion detected by sonography performed due to other reasons or by another imaging tool.
 - 1.5. RET germline mutation carrying.
 - 1.6. History of exposure to previous neck radiation.
 - 1.7. Other suspicion of thyroid disease.

- 1.8. Neck ultrasound does not constitute a screening tool.
 - 1.9. Neck ultrasound may be considered as screening tool in obese subjects (BMI > 30 kg/m²).
 - 1.10. Neck ultrasound together with physical examination is sufficient to exclude nodular goitre.
2. Other necessary diagnostic examinations in a nodular goitre are:
 - 2.1. In each case of nodular goitre TSH, fT4.
 - 2.2. TPOAb and other antithyroid antibodies depending on a choice of a particular centre.
 - 2.3. The assessment of serum calcitonin (Ct) concentration is useful in diagnostics of nodular goitre, but due to a low risk of medullary thyroid carcinoma (MTC) it is not recommended in each case. However, it is useful:
 - 2.3.1. When there is a clinical suspicion medullary thyroid carcinoma and in RET mutation carriers.
 - 2.3.2. To exclude medullary thyroid carcinoma before the planned thyroid surgery.
 - 2.4. The assessment of serum thyroglobulin (Tg) is not recommended because it does not provide any essential information in thyroid lesions suspicious for malignancy.
 - 2.5. ^{99m}Tc thyroid scan is recommended only when TSH is near the lower norm limit in a patient with nodular goitre.
 - 2.6. Elastography is not routinely required in the assessment of thyroid lesions; however, it may be helpful in the selection of a thyroid lesion amendable to fine needle aspiration biopsy (FNAB).
 - 2.7. MRI and CT are not routinely used in the evaluation of thyroid nodules.
 - 2.8. FDG-PET is not recommended for a differential diagnostics of thyroid nodules.
 3. The factors of increased malignancy risk in a thyroid lesion, evaluated before FNAB:
 - 3.1. Clinical.
 - 3.1.1. Lymph node and/or distant metastases.
 - 3.1.2. History of previous neck exposure to radiation.
 - 3.1.3. Rapid tumour growth, a hard thyroid nodule fixated to surrounding tissues.
 - 3.1.4. Tumour growth is considered significant if an increase of 20% in each nodule diameter occurs during one year. This statement does not concern nodules < 1 cm. However, it should be added that benign nodules may show a similar growth.
- IMPORTANT! Rapid growth of nodule (in few weeks) may suggest serious risk of anaplastic thyroid cancer development and should be the subject of urgent examination.
- 3.1.5. Tumour > 4 cm in diameter.
 - 3.1.6. Nodule occurrence before 20 year of age.
 - 3.1.7. Nodule occurrence after 60 year of age.
 - 3.1.8. Paresis of recurrent laryngeal nerves, particularly unilateral.
- 3.2. Sonographic.
 - 3.2.1. Neck metastatic lymph nodes.
 - 3.2.2. Infiltration of adjacent neck structures.
 - 3.2.3. Microcalcifications inside a thyroid lesion.
 - 3.2.4. Solid, hypoechogenic tumour pattern.
 - 3.2.5. Tumour shape (taller than it is wider).
 - 3.2.6. Irregular tumour margins.
 - 3.2.7. Increased tumour vascularisation.
4. Indications for FNAB of a thyroid lesion.
 - 4.1. A single thyroid lesion ≥ 1 cm in the greatest diameter, if there are no other nodules showing a higher risk of malignancy, evaluated according to the rules presented in point 3.
 - 4.2. Clinical or sonographical features of malignancy, regardless of lesion diameter (please see 3.1.4).
 - 4.3. If malignancy risk features are present in a lesion < 10 mm, a follow-up with repeated neck ultrasound every 3–6 months, depending on a clinical risk, is acceptable and FNAB may be performed only when tumour size increases ≥ 1 cm.
 - 4.4. Thyroid lesions regardless of their diameter when lymph node or distant metastases from thyroid cancer, high calcitonin concentration or RET mutation carrying are present.
 5. Indications for FNAB in multifocal thyroid lesions meet the following rules.
 - 5.1. The risk of thyroid cancer in a patient with multifocal thyroid lesions and a single thyroid lesion is the same.
 - 5.2. The optimal strategy assumes that a physician performing FNAB chooses the lesions showing the highest malignancy risk that require FNAB as the first.
 - 5.3. If the thyroid lesion shows autonomous appearance on thyroid scan (so-called “hot nodule”) it is acceptable not to perform FNAB because the risk of malignancy is < 2%.
 - 5.4. The risk of malignancy of multiple lesions amendable to FNAB may be excluded when

in all lesions present or in at least four of them FNAB gives a benign result. However, all biopsies should be carried out at 3–6-month intervals, depending on clinical risk.

6. Indications for FNAB after the diagnosis of a thyroid lesion by other imaging modalities.
 - 6.1. Thyroid lesions, incidentally detected in ultrasound done due to other reasons (such as Doppler ultrasound of carotid arteries), are subject to the same rules as presented in point 4.
 - 6.2. Thyroid lesions, detected by CT or MRI, should be preliminarily evaluated by ultrasound, and further management depends on this examination, according to point 4.
 - 6.3. Hot lesions, detected by FDG-PET, should be preliminary evaluated by ultrasound, and further management depends on this examination, according to point 4. However, FNAB of a hot thyroid lesion on FDG-PET is obligatory.
 - 6.4. Hot lesions, detected incidentally by $^{99m}\text{TcMIBI}$ (a heart scan), should be preliminarily evaluated by ultrasound, and further management depends on this examination, according to point 4.
7. When is it advisable to resign from FNAB of a thyroid lesion?
 - 7.1. In lesions ≤ 5 mm in all diameters FNAB is not recommended due to low clinical risk.
 - 7.2. In pure cystic lesions according to sonographic criteria.
 - 7.3. In lesions showing spongiform appearance on ultrasound in at least 50% of the lesion volume.
 - 7.4. In lesions that appear as autonomous on thyroid scan.
8. All thyroid FNABs should be ultrasound-guided.
9. Cytological classification of lesions subjected to FNAB should be based on NCI guidelines, which are referred to as “Bethesda Classification” in these “Recommendations” (Table I).
10. The management at the detection of a thyroid lesions should meet the following criteria:
 - 10.1. If the FNAB result is benign (Bethesda class II) but the lesion shows a high sonographic risk of malignancy (see point 3.2), ultrasound follow-up and repeated FNAB in a period not longer than 3–6 months depending on a clinical risk are indicated.
 - 10.2. If the FNAB result is indeterminate (Bethesda class III) and sonographic factors of malignancy are present (see point 3.2), a repeated FNAB within a three-month interval is indicated depending on a clinical risk. When the second FNAB gives a similar result surgery may be considered (see point 3.1).
 - 10.3. If the FNAB result is classified as Bethesda class IV surgery and histopathological examination should be considered, particularly when clinical or sonographic features of malignancy exist and simultaneously the criteria given in point 7 are not met.
 - 10.4. If the FNAB result is classified as Bethesda class V and sonographic factors coexist, proper surgical treatment should be considered.
 - 10.5. If the FNAB result is classified as Bethesda VI, surgical treatment is recommended.
11. FNAB — how to carry out and technique.
 - 11.1. The requirement for ultrasound-guided FNAB.
 - 11.1.1. Concerns all FNABs.
 - 11.1.2. Ultrasound guidance is not required when general thyroid enlargement with diffuse echostructure alterations without clear lesions are present.
 - 11.1.3. Ultrasound-guided FNAB is always required in a case of repeated FNAB due to a non-diagnostic result of the previous one (for comparison, lesion localisation and date of previous FNAB are required).
 - 11.2. Written informed consent.
 - 11.2.1. Is always required.
 - 11.3. Information that should be provided in the referral form.
 - 11.3.1. First name, last name, and address of the referring physician.
 - 11.3.2. First name and last name of the patient or patient’s identification number.
 - 11.3.3. Patient’s sex and age.
 - 11.3.4. Initial clinical diagnosis.
 - 11.3.5. Lesion location and diameter.
 - 11.3.6. Data related to patient history (any primary cancer, exposure to neck radiation, concomitant thyroid disorders).
 - 11.3.7. Data related to the treatment administered, only if they might influence the interpretation of cytological results.
 - 11.3.8. Data about any previous FNAB (date, location of the lesion).

Table I. Classification of the results of fine needle aspiration biopsy on the basis of NCI recommendations 2008 [1]

Recommended terminology	Accepted terminology	Previous terminology (currently not accepted)	The risk of cancer in Polish patients	Cytological diagnoses included in a particular category and other comments
Nondiagnostic			5–10%*	Clinical context should be considered
Benign	Benign nodule		< 1%*	Nodular goitre Thyroiditis, including chronic inflammations Hyperplastic nodule Colloid nodule (lots of colloid, sufficient cellularity) Cytological findings suggest colloid nodule (lots of colloid, insufficient cellularity) Thyroid cyst
Follicular lesion of undetermined significance			2.4–5.2%	This category should be used in rare cases when it is not possible to state a precise cytological diagnosis
Suspicious for a follicular neoplasm	(SFN) Suspicion for oxyphilic neoplasm (oncocytic)	Follicular neoplasm/tumour Oxyphilic neoplasm/tumour Hurthle tumour	8.2–19%	At least 25% of lesions belonging to this category are not neoplastic tumours (hyperplastic nodules, inflammation). This category should not be diagnosed when nuclear features of papillary thyroid cancer are present
Suspicious for malignancy	Suspicion of cancer		75%	This category involves: — papillary thyroid cancer — medullary thyroid cancer — lymphoma — metastatic carcinoma — anaplastic thyroid cancer/vascular sarcoma due to the presence of necrotic tissues
Malignant	Cancer		95–100%*	This category involves: — papillary thyroid cancer — medullary thyroid cancer — lymphoma — metastatic carcinoma — anaplastic thyroid cancer/vascular sarcoma

*Due to the lack of Polish data these values are based on NCI Guidelines [1]

12. The selection of the lesion for FNAB.

12.1. The selection of the lesion for FNAB is based on ultrasound according to the following rules.

12.1.1. The main criterion is not the lesion diameter but the presence of clinical and sonographic risk factors. See NCI guidelines [1].

12.1.2. As a nodule diameter > 4 cm increases the risk of its malignancy, each nodule fulfilling this criterion is recommended for FNAB.

12.1.3. A large nodule requires at least two biopsies taken from two different locations within a nodule.

12.1.4. A cyst should be drained, and any solid part of it, if present, requires FNAB.

12.2. In a case of multifocal lesions the following rules are obligatory.

12.2.1. If there are multiple lesions in a nodular goitre the order of FNAB depends on the presence of sonographic and clinical criteria of malignancy.

12.2.2. If lesions are multiple, show a similar sonographic appearance, and simultaneously do not demonstrate any malignancy risk features, FNAB of the largest lesion only is acceptable.

12.2.3. It is acceptable to divide FNAB into a few stages, performed within a six-month period, optimally within three months.

12.2.4. In case of diffuse echostructure alterations, indications for FNAB are relative. FNAB may be confined to one location only. According to the NCI, ultrasound-guided FNAB is not required when the thyroid gland is significantly enlarged.

12.3. In the case of neck lymph node enlargement.

- 12.3.1. When a suspicious lymph node accompanies a thyroid nodule it should also undergo FNAB.
- 12.3.2. Sonographic features suspicious for metastatic lymph node are: transversal diameter > 5 mm, loss of hilar architecture, heterogenic echotexture with cystic areas, round shape, peripheral or mixed vascularity, and calcifications.
13. Representativeness of FNAB.
- 13.1. The assessment of the representativeness of a cytological aspirate is obligatory, with reference both to its qualitative and quantitative aspects.
- 13.2. The qualitative evaluation is expressed dichotomously as satisfactory/unsatisfactory and should consider the differences related to the lesion type (*see* point 14).
- 13.3. The following grading of quantitative assessment is recommended.
- 13.3.1. Diagnostic material: at least five groups of cells containing at least 10 well-preserved follicular cells. It is necessary to consider the clinical context when preparing this assessment.
- 13.3.2. Diagnostic material despite poor cellularity (*see* point 14.1)
- 13.3.3. Limited quality of assessment due to the lack of/small number of follicular cells.
- 13.3.4. Cyst liquid only.
14. Clinical-radiological context of FNAB qualitative assessment.
- 14.1. Solid thyroid nodules.
- 14.1.1. With cytological cellular features suspicious for malignancy* (Bethesda, class III). The diagnosis of cells suspicious for malignancy in a cytological smear has to be given in the final FNAB report even if the number of cells is small (*see* point 13.3.2). ***(Please Note:** According to the source data prepared by the NCI there was a statement on “cellular atypia”. However, the authors of the “Recommendations” propose instead using the statement “Changes in cellular structure suspicious for malignancy”).
- 14.1.2. With inflammation.
It should be taken into consideration that the aspirate contains fewer follicular cells, thus the criterion given in point 13.3.1 is not absolutely crucial. Therefore, the criterion given in point 13.3.2 should be fulfilled.
- 14.1.3. With a large colloid amount.
The presence of a large colloid amount is a reliable proof of tumour benignity, so FNAB may be diagnostic despite poor cellularity.
- 14.1.4. With follicular hypertrophy and small colloid amount.
Criterion 13.3.1 is optimal, especially when it is fulfilled in one smear. However, it should be taken into consideration that requirements which are too restrictive with reference to sample cellularity and quality increase the percentage of nondiagnostic FNABs by up to 20%.
- 14.2. Cysts.
- 14.2.1. Pure cyst (sonographic criterion): the risk of cancer 1–4%.
- 14.2.2. The aspiration of a pure cyst is very rarely related to cancer diagnosis. The use of criterion 13.3.4 allows for a clinically useful report. The information “nondiagnostic material to exclude a cystic appearance of cancer” may be added.
- 14.2.3. In our opinion, in such cases FNAB of the solid part of the nodule should be performed.
15. Recommended diagnostic terminology.
It is recommended that six classes of cytological diagnosis be used, according to The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC, called “Bethesda”).
- 15.1. Nondiagnostic FNAB (Bethesda class I).
- 15.1.1. The FNAB result is defined as nondiagnostic if it does not fulfil representativeness criteria (*see* point 13), taking into consideration the clinical-radiological context (*see* point 14).
- 15.1.2. Nondiagnostic FNABs may be related to three causes:
— inadequate cellularity,
— lack of follicular cells,
— incorrect sample fixation and storage.
- 15.2. Benign nodule (Bethesda class II).
This term corresponds to the final diagnosis of nodular goitre, lymphocytic or granulomatous (subacute) thyroiditis, or a single hyperplastic or colloid nodule. The risk of malignancy is minimal.

Table II. Cytological criteria for diagnosis of “follicular lesion of undetermined significance” and “suspicion for a follicular neoplasm”

Feature	Follicular lesion of undetermined significance	Suspicious for a follicular neoplasm
Hypercellular aspirate (subjective)	Rather yes	Yes
Prominent population of small arrangement (groups, nests, rosets)	Yes	Yes
Sheets of follicular cells	Might be seen	No or single
Colloid in background	Might be seen	No or trace
Foamy macrophages	Might be present	No or single
Anisocytosis/anisokaryosis	No or a little	No
Lymphocytes/plasmatic cells	No or single	No
Oncocytes	Non significant	If > 75% of cells — there is a suspicion for an oxyphilic follicular neoplasm Oncocytes have prominent nucleoli Anisocytosis of oncocytes Oncocytes in spatial arrangements
Indication for surgery	No	Yes, after confirmation by a second pathologist
Indication for a repeated FNAB	Yes	Rather no

- 15.2.1. The diagnosis of a “benign nodule” formally involves also the diagnosis of a follicular adenoma; therefore, some centres use the statement “FNAB negative with reference to malignancy” or “non-malignant lesion”. The statement “benign lesion” is preferred in the guidelines.
- 15.2.2. FNAB smear should contain an adequate number of cells. If the number of cells is too small and a repeated FNAB shows mainly colloid and a few cells the appearance of which does not suggest malignancy, we recommend the diagnosis “cytological picture suggests a colloid lesion/nodule”.
- 15.3. Follicular lesion of undetermined significance (Bethesda class III)
- 15.3.1. This diagnosis should be stated as rarely as possible (*see* also point 14.1.1).
- 15.3.2. This diagnostic category may be stated after the exclusion of five remaining Bethesda classes. It involves such cytological findings that do not fulfil qualitative or quantitative criteria “suspicious for a follicular neoplasm”.
- 15.3.3. The criteria that differentiate between categories “follicular lesion of undetermined significance” and “suspicious for a follicular neoplasm” are given in Table II.
- 15.3.4. Follicular lesion of undetermined significance constitutes a substitute diagnosis that requires further correction correlating with the clinical and sonographic features of the lesion during the next FNAB. This repeated FNAB, depending on clinical indications, is usually recommended after a 12-month interval, between 6 and 24 months. It should not be performed earlier unless there are urgent clinical indications or significant nodule diameter (*see* point 3.1.4).
- 15.3.5. An interpretation of follicular lesion of undetermined significance should be particularly cautious when it is diagnosed in a lesion < 1–2 cm.
- 15.3.6. The risk of malignancy, assessed by NCI as 5–10%, ranges in Poland between 2.4% and 5.9% [2, 3]. Therefore, in the authors opinion, this diagnosis should not be interpreted as an increased risk of malignancy and does not constitute *per se* an indication for surgery.
- 15.3.7. Sometimes, the qualification of an FNAB result as a follicular lesion of undetermined significance may be related to the limitations of the sample (low cellularity, blood admixture, wrong sample fixation) when cell features do not unequivocally indicate nodule benignity

- or are even suspected for malignancy. This suspicion should be included in the pathologist's comments. In such cases surgery may be indicated
- 15.4. Suspicious for follicular neoplasm (Bethesda class IV).
 - 15.4.1. The NCI recommends the statement "suspicious for a follicular neoplasm" because 25% of these nodules are not, in fact, neoplasms. Diagnostic criteria are given in Table II.
 - 15.4.2. This class involves lesions previously known as both "follicular/oncocytic neoplasm" or "follicular/oncocytic tumour". It should not involve lesions that show nuclear features of papillary thyroid cancer.
 - 15.4.3. "Suspicious for oncocytic/oxyphilic neoplasm" is diagnosed when the percentage of oxyphilic cells exceeds 75%. It is believed that this diagnosis indicates higher risk of malignancy than a diagnosis of "suspicious for a follicular neoplasm".
 - 15.4.4. The risk of malignancy of a lesion "suspicious for a follicular neoplasm" in Poland is 8.2–19% [2, 4] and depends on the centre. Therefore, the decision concerning surgery may be made with reference to the centre experience.
 - 15.4.5. The diagnosis of "suspicious for a follicular neoplasm" should be stated in cases when the pathologist anticipates the necessity of surgery and final histopathological diagnosis.
 - 15.4.6. Considering this diagnosis, the risk of cancer should be evaluated individually together with clinical-epidemiological factors.
 - 15.4.7. If a diagnosis "suspicious for a follicular neoplasm" constitutes an indication for surgery, it should be confirmed by an another pathologist.
 - 15.4.8. This statement may reflect a final histopathological diagnosis of follicular adenoma, follicular carcinoma, and follicular variant of papillary thyroid carcinoma and its oxyphilic variants. However, it may also indicate a non-neoplastic lesion, such as a hyperplastic tumour, showing a high cellularity or lymphocytic thyroiditis (in which disturbances of cell structure are often present, *see* point 14.1.1). Therefore, the statement "suspicious for a follicular neoplasm", recommended by the NCI [1], is more adequate than "follicular tumour" or "follicular neoplasm" (these statements may be used as clinical terms only, not as a cytological diagnosis).
 - We recommend to use the abbreviation "SFN" or "Bethesda class IV" due to the difficulty in appropriate Polish translation.
 - The diagnosis "suspicious for a follicular neoplasm" also involves a subclass "suspicious for oxyphilic neoplasm", which should be more precisely called "suspicious for oncocytic (oxyphilic) variant of a follicular neoplasm".
 - 15.4.9. In the authors opinion, the statement "Huerthle tumour" should be avoided
 - 15.5. Suspicious for malignancy (Bethesda class V).
 - 15.5.1. Such a statement means that some features of malignant tumours are present but not all that would allow a diagnosis of malignancy. The risk of cancer is 50% according to Medical University in Lodz [2] and 75% according to the data from M. Sklodowska-Curie Memorial Cancer Centre and the Institute of Oncology in Gliwice [5].
 - 15.5.2. Suspicion for papillary thyroid carcinoma most often concerns its follicular variant.
 - 15.5.3. Suspicion for medullary thyroid carcinoma should be accompanied by serum calcitonin assessment (Ct > 100 pg/mL allows diagnosis of medullary thyroid cancer with a high probability).
 - 15.5.4. Suspicion for lymphoma requires a second FNAB and flow cytometry.
 - 15.6. Malignant tumours (Bethesda class VI).
 - 15.6.1. This category involves the diagnosis of papillary thyroid cancer, anaplastic thyroid cancer, and metastatic carcinoma.
 - 15.6.2. MTC diagnosis, localisation of primary focus of a metastasis from other cancer, and lymphoma require immunocytochemistry.
 - 15.6.3. In the diagnosis of Bethesda class VI, the decision about surgery is obvious.
16. FNAB report.
 - The FNAB report should involve.
 - 16.1. Information related to the nodule location and the features enabling its identification.

- 16.2. Information concerning FNAB representativeness, both qualitative and quantitative.
 - 16.3. Description of cytological examination of each assessed nodule.
 - 16.4. Diagnostic conclusion that classifies FNAB findings to one of the six Bethesda classes (*see* point 16).
 - 16.5. Please note: It is recommended that a comment be attached to the FNAB report.
17. Unacceptable diagnostic terminology.
 - 17.1. The following statement should be avoided.
 - 17.1.1. "atypical cells have not been found", "bloody smear", "malignancy features have not been found".
 - 17.1.2. All examples given in point 17.1.1 should unequivocally evaluate whether the FNAB result is benign or nondiagnostic.
 - 17.1.3. One must not use of the statement "FNAB result may arouse suspicion for a follicular tumour".
 - 17.1.4. The statement given in point 17.1.3 does not provide the clinician with sufficient information about whether a pathologist formally diagnoses "suspicious for a follicular neoplasm" or whether there are some data that suggest this diagnosis but are not sufficient to state it. In such cases the pathologist should consider whether or not to state a diagnosis of "follicular lesion of undetermined significance", which is obvious for a clinician because it gives information that the nodule requires further diagnostics. Additional information "suspicion for a follicular neoplasm is not excluded" or "suspicion for a follicular neoplasm was considered but not all criteria are fulfilled" is also acceptable.
18. FNAB reliability and limitations.
 - 18.1. The differentiation between follicular carcinoma and adenoma on the basis of cytological examination is not possible.
 - 18.2. The risk of a false negative result is 1–11% (mean 5%). Physicians should evaluate the presence of clinical features of malignancy indicating surgical treatment.
 - 18.3. This risk is usually related to insufficient sample cellularity, incorrect aspiration, wrong interpretation, or the occurrence of a cystic form of thyroid carcinoma.
 - 18.4. The risk of a false positive result is 1%.
19. Contraindications to FNAB.
 - 19.1. Absolute.
 - 19.1.1. Serious haemorrhagic diathesis.
 - 19.1.2. Purulent skin lesions.
 - 19.1.3. Lack of patient cooperation.
 - 19.2. The use of anticoagulant drugs.
 - 19.2.1. Acenocoumarol and warfarin.

The authors of the recommendations believe, after consultation with specialists, that the use of acenocoumarol and warfarin does not constitute an absolute contraindication to FNAB, especially when a needle 0.4 mm in diameter is used and INR ranges between 2.5 and 3.
 - 19.2.2. Replacement with a low molecular weight heparin may be considered.

Low molecular weight heparin. An eight-hour interval between the last dose of the drug and FNAB is necessary.
 - 19.2.3. Dabigatran (Pradaxa).

A 12-hour interval between the last dose of the drug and FNAB is necessary.
 - 19.2.4. Rivaroxaban (Xarelto).

A 24-hour interval between the last dose of the drug and FNAB is necessary.
 - 19.2.5. Clopidogrel.

If, due to cardiological reasons, drug withdrawal is contraindicated, FNAB may be carried out in a patient using clopidogrel, when there is an absolute indication for FNAB. Replacement with a low molecular weight heparin is not justified due to differences in the mechanisms of action of both drugs.
 - 19.2.6. Acceptable drugs:
 - aspirin with doses < 0.3 g,
 - non-steroidal anti-inflammatory drugs.
20. FNAB complications.
 - 20.1. Transient.
 - 20.1.1. Haematoma (prevention — to press the site of FNAB just after it. When deeply located lesions are aspirated 30-minute observation is recommended).
 - 20.1.2. Pain and oedema (ice compress, paracetamol).
 - 20.1.3. Syncope.
 - 20.1.4. Infection (a rare event in patients with immune deficiency, increased risk in patients infected with HIV or with diagnosis of diabetes mellitus, tuberculosis, atopic dermatitis due to susceptibility for staphylococcal infection). If the

- skin's hygienic condition is poor, the skin should be disinfected with the use of iodine solution.
- 20.2. Serious — extremely rare.
 - 20.2.1. Needle tract implantation from thyroid carcinoma has never been reported with reference to a needle 23 gauge or smaller. These complications concerned mostly a core biopsy.
 - 20.2.2. Recurrent laryngeal nerve palsy (the total risk is 0.036%) — dysphonia and dysphasia typically develop on the second day after FNAB and recovery takes up to four months.
 - 20.2.3. Haemorrhage or haematoma requiring surgery.
 21. Immunocytochemistry.

See NCI comments [1].
 22. Further follow-up after a non-diagnostic FNAB.
 - 22.1. A cyst.

If it is a pure sonographic cyst without a solid part and the first FNAB failed to achieve diagnostic material, a repeated FNAB may be considered within 6–18 months. The risk of cancer is low but not excluded.
 - 22.2. Solid nodule.

A solid nodule, clinically benign with a nondiagnostic FNAB result requires a clinical and/or sonographic follow-up and a repeated FNAB usually within 3–12 months, depending on clinical risk.
 - 22.3. Solid nodule with cystic degeneration.

If the first FNAB is nondiagnostic, a repeated FNAB is indicated within 3–12 months. A solid part should be biopsied.

The ATA consider surgical treatment in a case of nondiagnostic FNAB. The authors of the recommendations propose that in such situations one should lay on clinical risk factors of malignancy (see point 3.1).
 23. Interval between nondiagnostic and the second FNAB.
 - 23.1. This interval should not be shorter than three months unless clinical features speak strongly for a particularly high risk of malignancy (in case of suspicion for poorly differentiated or anaplastic thyroid carcinoma or lymphoma) or an incorrect FNAB procedure.
 - 23.2. In most cases, when the clinical risk is not high, a repeated FNAB may be performed in 6–12 months.
 24. Two nondiagnostic FNABs.
 - 24.1. Two nondiagnostic FNABs in a cyst.

When two FNABs are nondiagnostic in a pure cyst it should be taken into consideration that cancer risk is very small (1%); however, it cannot be definitely excluded.
 - 24.2. Two nondiagnostic FNABs in a solid lesion.
 - 24.2.1. Due to the lack of cancer exclusion and a possible higher probability of its detection the clinical risk as well as surgery should be considered depending on this risk.
 - 24.2.2. In a case of significant lesion growth surgery should be considered unless the clinical context explains the lack of adequate cellularity of the FNAB.
 - 24.2.3. When neither nodule growth nor sonographic risk factors are present surgical treatment is considered with reference to the clinical context and a decision is made together with the patient.
 - 24.2.4. In a lesion < 1 cm in any diameter, which does not show significant growth or clinical risk factors, surgery is not indicated.
 25. Further follow-up after the diagnosis of a benign nodule on FNAB.
 - 25.1. Benign FNAB result does not unequivocally settle against surgery.
 - 25.2. If clinical indications and the results of other examinations together with the patient's preference do not speak for surgery further follow-up should consider that the risk of malignancy in a nodule that has undergone FNAB is significantly lower than in a nodule that has not.
 - 25.3. Follow-up of a nodule benign on FNAB.
 - 25.3.1. A solid tumour benign on FNAB requires a clinical follow-up (physical examination and ultrasound) every 6–18 months.
 - 25.3.2. Repeated FNAB is not required when no clinical doubt exists and the quality of the first FNAB is good. The risk of a false negative result is 3.6% according to Medical University in Lodz [8].
 - 25.3.3. Repeated FNAB in a lesion with echostructure alterations that is recognised as benign confirms the diagnosis and decreases the risk of cancer omission. However, such management when no clinical risk factors, no tumour growth, and no new sonographic risk factors are noticed is generally recommended

- not earlier than 6–12 months after the first FNAB.
- 25.3.4. Indications for a repeated FNAB in 6–12 months may be related to the nodule growth, the presence of clinical risk factors, or lower reliability of the first FNAB due to small lesion diameter or its location in the dorsal part of the thyroid lobe – an increased risk of misguiding the lesion during FNAB.
- 25.3.5. An increase of the nodule does not speak for its malignancy *per se*, but it constitutes an indication for a repeated FNAB (if the tumour growth is significant, see below).
- 25.3.6. The occurrence of new sonographic high-risk factors of malignancy in a benign tumour on the previous FNAB constitutes an indication for a repeated FNAB.
- 25.3.7. The recommendations given in points 25.3.1–6 concern also solid-cystic nodules. A repeated FNAB is indicated when a solid part of the nodule increases.
- 25.3.8. Further follow-up is acceptable after the second benign FNAB result, even when significant nodule growth is observed.
26. Further follow-up after the diagnosis of a follicular lesion of undetermined significance.
- 26.1. The risk of cancer in such lesions is probably not higher than 5%, according to the Polish data, ranging between 2.4% and 5.2% [2, 3].
- 26.2. Follow-up (repeated sonography every 6 months), a repeated FNAB in 6–12 months, not earlier than after 3 months, due to the risk of the presence of repair changes, is recommended.
- 26.3. Surgery is recommended in nodules > 4 cm, in smaller lesions when a significant nodule growth is present or when the second FNAB points to a higher cancer risk.
- 26.4. If a nodule with this diagnosis has an autonomous scintigraphic appearance further follow-up may be recommended and ¹³¹I treatment because the risk of cancer is ≤ 2%.
27. Further follow-up after the diagnosis of a lesion suspicious for a follicular neoplasm.
- 27.1. This diagnosis should be stated only in cases when the necessity of surgical treatment is anticipated to obtain the material and to carry out a final histopathological examination.
- 27.1.1. The diagnosis has to be confirmed by another pathologist.
- 27.1.2. If such confirmation has been achieved, a repeated FNAB does not provide any new essential information, especially when it is performed shortly after the first one.
- 27.1.3. If there is no possibility to consult FNAB result, surgery is acceptable in case of urgent clinical indications.
- 27.2. Indications for surgery when a lesion suspicious for a follicular neoplasm is diagnosed.
- 27.2.1. If the FNAB result is suspicious for a oxyphilic neoplasm (oxyphilic variant of follicular neoplasm), surgery is recommended due to 15% risk of cancer.
- 27.2.2. In follicular neoplasms > 2 cm, especially in nodules > 3–4 cm, surgical treatment constitutes the optimal way to evaluate the nodule character.
- 27.2.3. An intraoperative nodule examination usually does not add any important information.
- 27.2.4. See point 27.4.
- 27.2.5. In nodules < 1–2 cm (and some < 3–4 cm), when there are no risk factors, it is acceptable to resign from surgery. However, careful clinical and sonographic monitoring is necessary.
- 27.3. Surgical treatment should involve the resection of the whole lobe where a nodule suspicious for a follicular neoplasm is located. The extent of surgery in the second lobe depends on the presence of nodules/Lesions within it. If lesions are present in the second lobe, total thyroidectomy should be considered, or at least subtotal resection of this lobe.
- 27.4. If the decision is made to resign from surgery and a nodule is subjected to the further follow-up, a repeated FNAB may be performed not earlier than after 3–12 months, usually after 6 months.
28. Further management after the diagnosis of a malignant neoplasm/suspicion for a malignant neoplasm on FNAB.
- 28.1. Suspicion for malignancy.
- 28.1.1. Surgery is recommended.
- 28.1.2. Confirmation of FNAB diagnosis by a second pathologist is indicated.
- 28.1.3. In the case of suspicion for malignancy intraoperative histopathological examination may be considered.
- 28.2. Malignant neoplasm.
- 28.2.1. Surgery is recommended.

- 28.2.1. Confirmation of FNAB diagnosis by a second pathologist is necessary.
 - 28.2.2. In the case of preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer, thyroid lymphoma, or a metastasis from other cancer diagnostics to evaluate whether the tumour is amendable for surgery and to establish further management is necessary.
29. Indications for FNAB and its interpretation in children.
- 29.1. Children are subject to separate guidelines.
 - 29.2. However, in children surgery is undertaken more often because the risk of tumour malignancy may be higher and also concerns autonomous thyroid nodules.
30. Indications for FNAB and its interpretation during pregnancy.
- 30.1. Indications for FNAB in pregnant and non-pregnant women are the same.
 - 30.1.1. In pregnant women showing a low serum TSH level during the first and the second trimester, it is acceptable to postpone FNAB until after delivery due to the probability of an autonomous nodule with a low risk of malignancy.
 - 30.2. The cytological diagnosis "suspicions for a follicular neoplasm" does not constitute an absolute indication for surgery during pregnancy. Surgery, if it is considered as indicated, may be performed after delivery.
 - 30.3. When a diagnosis of low advanced papillary thyroid carcinoma is stated during pregnancy sonographic tumour monitoring should be undertaken. In the case of an increase of the tumour diameter surgery should be performed in the second trimester, before the 24th week of pregnancy. When sonographic appearance is stable or cancer is diagnosed in the second half of pregnancy surgery may be carried out after delivery.
 - 30.4. When surgery is postponed until after delivery the administration of suppressive L-thyroxine doses may be considered.
 - 30.5. In the case of benign nodule L-thyroxine administration during pregnancy is not recommended.
31. Intraoperative histopathological examination.
- 31.1. Imprint cytology and frozen section are included in intraoperative histopathological examination. If a lab is equipped with the newest generation instrumentation enabling histopathological examination within 48 hours after surgery, it is acceptable not to make the intraoperative examination.
 - 31.2. In the case of a follicular lesion of undetermined significance and a lesion suspicious for a follicular neoplasm intraoperative histopathological examination is not recommended.
32. The role of core biopsy.
- 32.1. Core biopsy does not significantly improve the differentiation between cancer and follicular adenoma.
 - 32.2. Some insufficiency in the accuracy of the FNAB result compared to the core biopsy is compensated for by the simplicity, lower cost, and a lower patient's discomfort related to FNAB.
 - 32.3. Core biopsy may constitute an alternative to FNAB, when there is no other possibility to state diagnosis.
33. The role of FDG-PET in the evaluation of tumour malignancy.
- 33.1. FDG-PET is not recommended in the differential diagnostics of thyroid nodule malignancy.
 - 33.2. However, if FDG-PET performed due to other reasons shows an increased focal tracer uptake in thyroid the risk of malignancy is significant.
34. Molecular diagnostic of thyroid nodules (gene expression profile and sequencing) is acceptable in clinical practice. The patient has to be fully informed about the role of its results.

Part II

Histopathological examination of postoperative thyroid material

Editors

Dariusz Lange¹, Anna Nasierowska-Guttmejer², Stanisław Sporny³

¹Department of Tumor Pathology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

²Department of Patomorphology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior, Warsaw

³Department of Dental Pathology, Medical University, Lodz

Co-authors

Part II was presented to Members of the Polish Society of Pathologists via website of the Society and approved on behalf of them by Prof. Anna Nasierowska-Gutmejer, the Head of the Society.

1. Recommendations related to the preparation of the histopathological specimen after thyroid surgery.
 - 1.1. The management.
 - 1.1.1. Measure and weigh the specimen.
 - 1.1.2. Mark the surface and the cut line with ink before tissue fixation, if it is possible.
 - 1.1.3. Orient the specimen and cut parallel 5 mm slices.
 - 1.1.4. Check whether parathyroid glands are present in the tissue surrounding the thyroid gland.
 - 1.2. General principles of grossing.
 - 1.2.1. Type of surgery (lobectomy, isthmectomy, subtotal thyroid resection, total thyroidectomy).
 - 1.2.2. Weight, shape, colour, and consistency of the specimen.
 - 1.2.3. Cut surface: smooth or nodular, number, size and appearance of nodules, and their characteristics (cystic, solid, calcified, haemorrhagic, necrotic, encapsulated or invasive, distance to line of resection).
 - 1.2.4. Photographic documentation may be considered.
 - 1.3. Sections for histology.
 - 1.3.1. For diffuse lesions: three sections from each lobe and one from isthmus.
 - 1.3.2. For solitary encapsulated lesion up to 5 cm: entire circumference, most of these sections should include tumour capsule and adjacent thyroid tissue, one additional section for each additional centimetre in diameter.
 - 1.3.3. For multinodular thyroid glands: one section of each nodule (up to five nodules) including rim and adjacent normal gland.
 - 1.3.4. For papillary thyroid cancer: the whole thyroid gland with the assessment of resection lines.
 - 1.3.5. For thyroid carcinoma other than papillary: three sections of tumour, three of non-neoplastic gland, one or more from the line of resection.
 - 1.3.6. Take a parathyroid sample if parathyroid glands are present in the specimen.
 - 1.3.7. Collect each lymph node and report their number.
 - 1.3.8. Identify other anatomical structures present (ex. thymus) and take them for histopathological evaluation.
2. Histopathological intraoperative assessment.
 - 2.1. The decision of whether there is the necessity of intraoperative histopathological examination or not should be made individually in each case suspected for malignancy.
 - 2.2. If there is a possibility to evaluate a fresh specimen, the pathologists should carry out grossing of the specimen. In the case of the presence of suspected lesion microscopic frozen sections should be performed.

- 2.3. Intraoperative histopathological examination allows the differentiation between non-neoplastic goitre and papillary, medullary, and undifferentiated thyroid carcinoma.
- 2.4. When there is a suspicion for follicular thyroid carcinoma the decision about the extent of surgery should take into consideration the fact that the final differentiation between follicular thyroid adenoma is possible on the basis of postoperative microscopic study. In the case of follicular cancer tumour capsule infiltration and angioinvasion have to be demonstrated. This is possible using a paraffin embedded specimen.
- 2.5. In the case of follicular variant of papillary thyroid carcinoma imprint cytology of the tumour cut surface is necessary as it enables the identification of very characteristic nuclear features of cancer cells (grooves and intranuclear inclusions).
- 2.6. Although most diagnoses may be unequivocally stated one should remember that the differentiation between lymphoma and poorly differentiated or medullary thyroid cancer requires immunohistochemistry similarly to metastatic tumours from other cancers (such as clear cell renal carcinoma).
3. Histopathological examination.
- 3.1. Histopathological diagnosis must involve a precise assessment of thyroid cancer type and subtype, tumour diameter, and pTN staging.
- 3.2. In the case of lymph node metastases their number and diameter should be given. The information about whether neoplastic infiltration exceeds the nodule capsule and the assessment of the diameter of lesions in extrathyroidal and extranodal tissue should also be provided.
- 3.3. The diagnosis should fulfil WHO histopathological criteria of thyroid tumours excluding newly recognised cancer types with significant clinical impact such as hobnail variant of papillary thyroid cancer (PTC), encapsulated follicular variant of PTC without invasion.
- 3.4. The conclusion of the histopathological report should include TNM classification according to AJCC/UICC criteria (Table III).
- 3.5. The following issues should be involved in the histopathological report.
- 3.5.1. Type of specimen (whether it reflects the extent of surgery) with the information referred to its fixation, condition (any damages, intended or not), and topography.
- 3.5.2. Histopathological diagnosis with a subtype and the data regarding
- tumour localisation,
 - tumour size (three dimensions are necessary) and grossing,
 - tissue located outside the tumour,
 - tumour capsule and its condition,
 - angioinvasion (number of invaded vessels: up to four or above four),
 - infiltration of adjacent tissues with a differentiation between minimal extrathyroidal extension of soft tissues and sternocleidomastoid muscle (T_3) and gross extrathyroidal extension when cancer infiltrates subcutaneous fat tissue, larynx, trachea, oesophagus, or recurrent laryngeal nerve (T_{4a}),
 - radicalness of surgery including surgical margins marked with ink with unequivocal information whether they are infiltrated or not,
 - multifocality,
 - pathological lesions in thyroid, outside the tumour.
- 3.5.3. The presence and number of parathyroid glands and information about any abnormalities, if present.
- 3.5.4. Total number of all lymph nodes and of involved lymph nodes, and the diameter of a metastatic lymph node. Lesions < 2 mm in diameter should be defined as micrometastases. Information about whether cancer cells exceed nodal capsule should be provided.
- 3.5.5. Description of extrathyroidal tissues.
- 3.6. Additionally, the histopathological report may involve the following issues.
- 3.6.1. Grading (not widely accepted in thyroid carcinoma).
- 3.6.2. Mitotic activity.
- 3.6.3. Presence and extent of tumour necrosis.
- 3.6.4. Presence of squamous metaplasia and clear cell changes.
- 3.6.5. Presence and type of tumour calcification, stromal changes (such as diffuse fibrosis).
- 3.6.6. Results of immunohistochemistry.
- 3.7. Immunohistochemistry plays an important role in the diagnostics of thyroid neoplasms. One should accept that in some tumour types they are essential.

Table III. TNM/UICC 2010 classification

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor is found
T1	Tumor size \leq 2 cm in greatest dimension and is limited to the thyroid
T1a	Tumor \leq 1 cm, limited to the thyroid
T1b	Tumor $>$ 1 cm but \leq 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumor size $>$ 2 cm but \leq 4 cm, limited to the thyroid.
T3	Tumor size $>$ 4 cm, limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroidal extension (eg, extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)
T4a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b	Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessel
<i>All anaplastic carcinomas are considered stage IV</i>	
T4a	Intrathyroidal anaplastic carcinoma
T4b	Anaplastic carcinoma with gross extrathyroid extension
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
N1b	Metastases to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
Distant Metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis is present

Table IIIA. TNM/UICC 2010 classification — staging of thyroid cancer

Stage	T	N	M
Differentiated thyroid cancer; age $<$ 45			
I	Any T	Any N	M0
II	Any T	Any N	M1
Differentiated thyroid cancer; age $>$ 45			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1–3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1–3	N1b	M0
IVB	T4a	N1b	M0
	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1
Anaplastic thyroid cancer			
IVA	T4a	Any N	M0
IVB	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1
Medullary thyroid cancer			
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1–T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
IVA	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
IVB	T4a	N1b	M0
	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1

- 3.7.1. In the case of MTC, immunostaining for calcitonin is obligatory.
- 3.7.2. In the case of suspicion for some PTC variants (such as follicular variant) it is worth evaluating cytokeratin 19, CD56, galectin, and HBME-1, but it is not obligatory.
- 3.7.3. In the case of suspicion for poorly differentiated thyroid carcinoma, immunostaining for thyroglobulin and Ki-67 should be performed.
- 3.7.4. Angioinvasion in uncertain cases should be verified by the immunoreactivity for markers of endothelial cells (such as CD34).

- 3.8. In the case of suspicion for poorly differentiated or undifferentiated thyroid carcinoma (anaplastic) the histopathological report should provide information about whether residual DTC is present in the tumour.
- 3.9. Due to difficulties noticed in histopathological diagnosis of thyroid cancer it should be confirmed by a second pathologist from the centre that will treat the patient.
- 3.10. Uncertain cases with divergent opinions referred for cancer diagnosis or its histological variant are routinely examined by pathologists working under the Polish Group for Endocrine Tumours.

Part III

Treatment and follow-up of thyroid cancer

Editors

Barbara Jarzab¹, Marek Dedecjus², Daria Handkiewicz-Junak¹, Andrzej Lewiński³, Marek Ruchała⁴, Janusz Nauman⁵

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

²Department of Oncological Endocrinology and Nuclear Medicine, Center of Oncology – Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Warsaw

³Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Lodz

⁴Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences

⁵Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University, Warsaw

Co-authors

Zbigniew Adamczewski¹, Maciej Baglaj², Agata Baldys-Waligórska³, Marcin Barczyński⁴, Tomasz Bednarczuk⁵, Andrzej Cichocki⁶, Agnieszka Czarniecka⁷, Rafał Czepczyński⁸, Alicja Hubalewska-Dydejczyk³, Grzegorz Kamiński⁹, Andrzej Kułakowski¹⁰, Krzysztof Kuzdak¹¹, Katarzyna Łacka⁸, Lech Pomorski¹², Zoran Stojcev¹³, AnHELLI Syrenicz¹⁴, Jan Włoch¹⁵, Jolanta Krajewska¹⁶, Sylwia Szpak-Ulczok¹⁶, Michal Kalemba¹⁶, Monika Buziak-Bereza³

¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Lodz

²Department of Pediatric Surgery and Urology, Wroclaw Medical University, Wroclaw

³Department of Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow

⁴Department of Endocrine Surgery, Third Chair of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Krakow

⁵Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University, Warsaw

⁶Department of Surgical Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center, Institute of Oncology, Warsaw

⁷Department of Oncological and Reconstructive Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

⁸Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences

⁹Department of Endocrinology and Isotope Therapy, Military Institute of Medicine, Warsaw

¹⁰Retired professor of oncological surgery

¹¹Department of Endocrinological, General and Oncological Surgery, Medical University, Lodz

¹²Department of General and Oncological Surgery, Medical University, Lodz

¹³Department of General, Vascular and Oncological Surgery, Regional Hospital Slupsk; Department of Oncological Surgery, Medical University of Gdansk, Gdansk

¹⁴Department of Endocrinology, Metabolic Diseases and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

¹⁵Private practice, ul. Witosa 10, Katowice

¹⁶Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice

1. The authors accept the ATA classification of differentiated thyroid cancer (papillary or follicular) based on the risk of cancer relapse as part of these recommendations (Table IV) [6].
2. Similarly, the treatment response should be classified according to the rules proposed by the ATA in 2015 (Table V) [6].
3. Extent of diagnostics before surgery.
 - 3.1. Tests, recommended before surgery, necessary in the case of diagnosis or suspicion of thyroid cancer.
 - 3.1.1. Medical history and clinical examination.
 - 3.1.2. Neck ultrasound:
 - thyroid,
 - lymph nodes.

Table IV. Classification of the risk of papillary and follicular thyroid cancer recurrence according to ATA 2015 [6]

Low-risk cancer	Intrathyroidal DTC ≤ 5 lymph node micrometastases (< 0.2 cm)
Intermediate-risk cancer	Aggressive histology Minor extrathyroidal extension Vascular invasion > 5 involved lymph nodes (0.2–3 cm)
High-risk cancer	Gross extrathyroidal extension Incomplete tumour resection Lymph node > 3 cm

Table V. Classification of treatment response of papillary and follicular thyroid cancer according to ATA 2015 [6]

Excellent response	No clinical, biochemical, and structural evidence of disease: — negative imaging — Tg (suppression) < 0.2 ng/mL — Tg (stimulation) < 1 ng/mL
Incomplete biochemical response	Persistent abnormal Tg level in the absence of localisable disease: — negative imaging — Tg (suppression) > 1.0 ng/mL — Tg (stimulation) > 10 ng/mL — rising antiTg Ab
Incomplete structural response	Persistent or newly identified locoregional disease or distant metastases: — structural evidence of disease regardless to Tg and anti-Tg levels
Indeterminate response	Non-specific biochemical or structural findings that cannot be unequivocally classified as benign or malignant: — nonspecific findings on imaging studies — faint RAI uptake in thyroid bed — non-stimulated Tg detectable but Tg < 1.0 ng/mL — stimulated Tg detectable but < 10 ng/mL — Tg Ab stable or declining in the absence of structural and functional disease

- 3.1.3. Ultrasound-guided FNAB — *see* part I of the recommendations.
— of thyroid lesions,
— of suspected lymph nodes.
- 3.1.4. TSH evaluation to exclude thyroid functional disorders.
- 3.1.5. Analysis of serum ionised calcium concentration.
- 3.1.6. Analysis of serum calcitonin concentration (*see* part I, point 2.3).
- 3.1.7. Chest X-ray.
- 3.1.8. Laryngeal examination of vocal cords.
- 3.2. Examinations useful in differentiating diagnostics and staging of cancers:
- 3.2.1. Neck and upper mediastinum CT scan for evaluation of the extent of surgery, in the case of suspicion of cancer at cT4, cN1b, or cM1 stage
Note: In differentiated thyroid cancer CT without contrast is recommended if scintigraphy or ¹³¹I treatment is planned to be carried out within six weeks.
- 3.2.2. CT is not a routine pre-surgery imaging examination indicated in all cases of thyroid cancer.
- 3.2.3. Evaluation of the presence of distant metastases by other imaging examinations only, when indicated.
- 3.2.4. In the case of medullary thyroid cancer presurgical exclusion of the co-existence of adrenal pheochromocytoma.
- 3.3. The role of the evaluation of serum calcitonin concentration (*see* part I, point 2.3 of the recommendations).
- 3.3.1. The analysis of serum calcitonin concentration is recommended in the case of suspicion for medullary thyroid cancer, particularly when the following conditions occur:
— a positive familial history,
— nodular goitre in a patient with pheochromocytoma,
— exhaustive diarrhoea of unknown origin,

- suspicion of medullary thyroid cancer in cytology,
- follicular neoplasm, especially its oxyphilic variant in cytology.

3.3.2. The importance of serum calcitonin level evaluation in a patient qualified to surgery maximally reduces the risk of unrecognised MTC before surgery of goitre.

The authors of these recommendations propose it as a compromising solution towards conflicting ETA and ATA statements: ETA recommendation to assess serum calcitonin in each case of nodular goitre and ATA position according to that there is no proves supporting the usefulness of serum calcitonin evaluation in the case of nodular goitre.

3.3.3. Calcitonin level exceeding 100 pg/mL indicates medullary thyroid cancer. However, it is necessary to differentiate with rare neuroendocrine tumours secreting calcitonin, especially lung cancer.

3.3.4. If calcitonin level ranges between 10 and 100 pg/mL, the risk of a false positive result indicating medullary thyroid cancer should be considered.

4. Surgery in patients with diagnosed or suspected thyroid cancer.

4.1. General rules.

4.1.1. The most important part of surgical strategy is careful and full-profile pre-surgical diagnostics towards cancer in all cases of thyroid surgery (*see* part I of the recommendations).

4.1.2. Surgical treatment without an earlier FNAB may be acceptable only in exceptional cases.

4.1.3. If FNAB preceding surgery was negative or did not give an unequivocal cancer diagnosis but the suspicion of cancer is still strong, intraoperative histopathological examination of suspected tumours may be useful; nevertheless, it is optional.

4.1.4. In surgical treatment of cancer one should follow the rule of an increasing extent of surgery along with the increase of cancer risk and clinical stage of malignant neoplasm.

4.1.4.1. A surgeon preparing to carry out thyroid surgery during which it is not possible to exclude the risk of ma-

lignant goitre should abide by the rule of avoiding complications, especially postoperative hypoparathyroidism.

4.1.5. In the case of cancer and aiming at primary total thyroidectomy there are the following, obligatory rules:

4.1.5.1. Hemithyroidectomy (lobectomy + isthmectomy) may constitute an acceptable surgical approach in patients in whom papillary thyroid cancer is diagnosed preoperatively in a single nodule ≤ 10 mm in diameter, staged cN0, when there are no unequivocal indications for bilateral surgery and the treating team have obtained the patient's consent for such an approach.

4.1.5.2. Total thyroidectomy due to cancer should be performed in fully equipped, highly specialised centres or by a well-experienced surgeon.

4.2. Surgical management when there is a suspicion for a follicular neoplasm on cytology (Bethesda class IV, previous nomenclature: follicular tumour, follicular neoplasm, oxyphilic nodule, oxyphilic cancer).

4.2.1. In the case of suspicion for a follicular neoplasm (including oxyphilic follicular neoplasm) there is no possibility of presurgical cytological differentiation between a benign and malignant nodule.

4.2.2. The principle to operate all nodules which are diagnosed as "suspicious for a follicular neoplasm", proposed by the ATA, cannot be applied in Poland due to its epidemiological conditioning: iodine deficiency in the 1980s and 1990s caused an increased incidence of non-malignant thyroid nodules that were diagnosed as follicular nodules on FNAB, which according to recently proposed nomenclature refers to "suspicion for a follicular neoplasm". Polish published data indicates the risk of cancer in a follicular neoplasm to be 8.2–19%.

4.2.3. In nodules cytologically diagnosed as a "follicular lesion of undetermined significance" and "suspicious for a follicular neoplasm" that show autonomous appearance in thyroid scan, the risk of malignancy is small, and therefore there is no absolute indication for surgery.

4.2.4. In small nodules ($< 1\text{--}2$ cm in diameter) with the cytological diagnosis "suspicion for a follicular neoplasm",

- well-controlled during continuous follow-up, and if indicated by a repeated biopsy, it is accepted to resign from surgery due to a low clinical risk.
- 4.2.5. Surgery is indicated in oxyphilic nodules (currently recommended diagnosis is: "suspicion for an oxyphilic neoplasm"), particularly if they are > 1 cm in diameter, because they show a higher risk of malignancy.
 - 4.2.6. At the diagnosis "suspicion for a follicular neoplasm" in a single nodule the minimal extent of surgery involves hemithyroidectomy with isthmus and its extension to the second lobe (nearly total or total resection of the second thyroid lobe) depends on the individual risk of malignancy and the presence of focal lesions in the second lobe.
 - 4.2.7. If the diagnosis "suspicion for a follicular neoplasm" concerns a single nodule and it is stated in multinodular goitre located only in one lobe, a total or near total resection of this lobe and isthmus may be considered. Alternatively, total resection of that lobe, where a lesion suspicious for a follicular neoplasm is located, isthmus, and subtotal resection of contralateral lobe is acceptable.
 - 4.2.8. When there is suspicion for a follicular or oxyphilic neoplasm in one of the nodules in multinodular goitre bilateral subtotal thyroidectomy is inappropriate. One should follow point 4.2.7.
 - 4.2.9. In the case of follicular lesion of undetermined significance (*see part I*) surgery is not obligatory; however, it may result from clinical indications.
 - 4.2.10. As has been already stated above, calcitonin serum assessment is necessary in follicular lesions (both in a "follicular lesion of undetermined significance" and "suspicious for a follicular neoplasm", particularly in oxyphilic type), especially when surgery is not performed (due to the fact that some of them may be medullary thyroid cancers).
- 4.3. Total thyroidectomy constitutes proper management in the following cases.
 - 4.3.1. As a primary surgery in the case of thyroid cancer diagnosed or suspected on FNAB.
 - 4.3.2. Total secondary thyroidectomy may be considered by a multidisciplinary therapeutic team in each case of thyroid cancer recognised after surgery of extent less than total or subtotal thyroidectomy (with the following exceptions given below).
 - 4.3.3. The principle of secondary total thyroidectomy may be omitted in the following situations if the diagnosis of low-risk cancer was stated in a patient in whom total unilateral lobectomy with isthmus or total unilateral lobectomy with isthmus and subtotal resection of contralateral lobe or subtotal bilateral lobectomy were performed:
 - 4.3.3.1. Unifocal papillary cancer not exceeding 1 cm in diameter (pT_{1a}), if there are no lymph nodes and distant metastases and careful histopathological analysis of postoperative tissue was carried out to exclude multifocal tumour growth.
 - 4.3.3.2. Well-differentiated cancer with higher stage with reference to T feature (T₂), if remnants of both lobes in ultrasound do not exceed 1 mL on each side and available data indicate complete surgical resection and low-risk cancer.
 - 4.3.3.3. More advanced cancer, if available clinical data indicates that the total surgery is impossible (especially in poorly and undifferentiated cancers).
 - 4.3.4. Exception from total thyroidectomy may refer to minimally invasive follicular cancer < 1 cm in diameter (pT_{1a}), diagnosed after total lobectomy or subtotal thyroidectomy, when distant or lymph node metastases were not found. So far, the improvement of long-term outcomes after secondary thyroidectomy has not been confirmed. The extent of necessary surgery should be defined individually by a therapeutic team.
 - 4.4. Radicalness of surgical approach — its assessment in terms of indications to secondary total thyroidectomy.
 - 4.4.1. Secondary total thyroidectomy should not be treated as optimal; however, it may be justified in particular cases only.
 - 4.4.2. Secondary total thyroidectomy should be considered by a therapeutic team, when the extent of primary surgery was less than present indications to total thyroidectomy.
 - 4.4.3. If the extent of surgery is not unequivocal, the assessment of its radicalness

is based on joint interpretation of postsurgical histopathology, ultrasound, postsurgical neck scan, and thyroglobulin level. All examinations should be performed not earlier than 1–2 months after surgery. TSH stimulation is necessary for neck scan and Tg level assessment.

4.4.3.1. Surgery may be considered as near total thyroidectomy if the volume of remnant tissue does not exceed 1 mL at each side. The evaluation of the radicalness of surgery by means of ultrasound should include neck lymph nodes (*see below*).

4.4.4. The assessment of radioiodine (RAI) uptake and postsurgical thyroid scan, performed under TSH stimulation are useful in defining the extent of performed surgery; however, it cannot become the absolute criterion of its radicalness. In a patient in whom total thyroidectomy was performed the uptake after rhTSH stimulation is usually less than 1%. After L-thyroxin withdrawal the expected RAI uptake is < 5%, whereas RAI uptake < 2% is a reliable proof confirming a total thyroid resection. Nevertheless, a higher RAI uptake with small volume of thyroid remnants in ultrasound does not constitute in itself an indication for reoperation.

4.4.5. Secondary total thyroidectomy may be considered when ultrasound shows thyroid remnants significantly larger than 1 mL on each side (the examination should be performed after the recovery of a postsurgical swelling), when the tumour > T₁ was diagnosed, and when intermediate- and high-risk thyroid cancer is diagnosed.

5. The obligatory rules during surgery due to a diagnosis or suspicion of thyroid carcinoma.

5.1. Intraoperative visualisation of laryngeal recurrent nerves is recommended. One should aim to preserve the external branch of the laryngeal superior nerve during the tissue separation near the upper part of thyroid lobe.

5.2. To make the identification of the nerve and evaluation of its function easier one may use electrostimulation (with or without neuromonitoring) intraoperatively.

5.3. During surgery one should aim to preserve parathyroid glands showing a normal vasculature.

6. Surgery of the lymphatic system in the primary thyroid cancer.

6.1. Central neck dissection.

6.1.1. Dissection of central neck lymph nodes due to thyroid cancer should involve group VI of neck lymph nodes — pre-aryngeal, pretracheal, paratracheal and parathyroidal lymph nodes. Such dissection diminishes the risk of cancer relapse and significantly reduces the postoperative Tg level. However, according to ATA guidelines this dissection is not necessary in a low-risk cancer.

6.1.1.1. Whenever the involvement of this compartment or lateral neck lymph nodes occurs, surgery constitutes a therapeutic procedure and is absolutely indicated at each stage of primary tumour.

6.1.1.2. If there are no features of nodal involvement in the central neck compartment the surgery is prophylactic, and according to the ATA it is not recommended in a low-risk cancer.

6.1.2. Prophylactic surgery is not obligatory if the disease stage is low (especially in tumours smaller than 1 cm) and there are no features of nodal involvement on preoperative neck ultrasound and during intraoperative assessment.

6.1.3. The relationship between a prophylactic central neck dissection and the frequency of permanent postsurgical side-effects speaks for the reduction in the number of indications to do it.

6.1.4. According to ATA guidelines a prophylactic (elective) central neck dissection in low-risk patients, including cT2 papillary thyroid cancer, is not an obligatory approach.

6.1.5. Central lymphadenectomy is not routinely necessary in well-differentiated follicular thyroid cancer if the diagnosis was made prior to surgery and the intraoperative assessment of central lymph nodes gives no suspicion of metastases.

6.2. Lateral lymphadenectomy in differentiated thyroid cancers.

6.2.1. Unilateral or bilateral lateral neck lymphadenectomy as a modified procedure

- (without the dissection of jugular vein, sternocleidomastoid muscle, and XI nerve) and a complete lymphadenectomy is indicated when lymph node metastases are confirmed (by a positive FNAB or intraoperative biopsy).
- 6.2.2. Selective resection of metastatic lymph nodes instead of a modified lateral lymphadenectomy in differentiated thyroid cancer is unacceptable.
 - 6.2.3. Intraoperative bilateral biopsy of lateral lymph nodes is indicated for the exclusion of lymph node metastases. If it is negative, stage N_0 can be defined. If the result is positive it constitutes an indication for a modified lateral lymphadenectomy. Such a type of lymphadenectomy is a curative procedure (selective — this name does not refer to a selective dissection of metastatic lymph nodes, which is not recommended in this situation).
 - 6.2.3.1. Postoperative histopathological diagnosis of a single small lymph node metastasis is not an indication to secondary lymphadenectomy, if there are no other clinically apparent metastases and there is an option of adjuvant RAI therapy. Similarly, this approach can be applied in the case of small metastases (< 0.2 cm) in less than five neck lymph nodes.
 - 6.2.3.2. The presence of central lymph node involvement does not require a lateral neck lymphadenectomy if there are no lateral lymph node metastases.
- 6.3. The extent of lymphadenectomy in medullary thyroid carcinoma (MTC).
 - 6.3.1. The extent of lymphadenectomy in hereditary MTC depends on the primary tumour diameter, serum calcitonin concentration, and type of RET mutation, and its detailed description is given in a further part of the recommendations.
 - 6.3.2. Central neck lymphadenectomy, as a general rule, constitutes a routine treatment in MTC except for the patients in whom surgery is carried out at a very early stage of the disease. Unilateral lymphadenectomy at the tumour side is always recommended if there is an enlargement of lymph nodes suggesting metastases or they are found on FNAB. Elective surgery is also considered if the primary focus exceeds 1 cm in diameter and calcitonin level is high. In advanced MTC with a high calcitonin level bilateral neck lymphadenectomy should be considered.
 - 6.3.3. In the case of prophylactic thyroidectomy, performed in proto-oncogene RET mutation carriers, indications for elective lymphadenectomy depend on the type of germinal RET mutation (i.e. a type of hereditary cancer) and age at which the surgery is performed as well as present calcitonin level.
 - 6.4. Extent of lymphadenectomy in poorly differentiated and undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer.
 - 6.4.1. In poorly and undifferentiated (anaplastic) thyroid cancers elective (routine) lymphadenectomy is recommended. However, usually the advancement of disease unequivocally suggests lymph node involvement, and the extent of surgery depends on whether these tumours are resectable or not. In undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer a lateral neck dissection modo Crile may be necessary.
 - 6.5. Surgery of mediastinal lymph nodes.
 - 6.5.1. Mediastinal lymph nodes are operated in the case of confirmed metastases or when suspected lymph nodes are present. There is no indication for elective mediastinal lymph node dissection or for a preoperative CT scan.
7. Multiple organ surgery.
 - 7.1. In differentiated thyroid cancers multiple organ surgery may be carried out when there is an infiltration of adjacent structures (larynx, oesophagus, blood vessels) and complete resection R0 is possible. In undifferentiated cancer confirmed in histopathology the infiltration of adjacent organs requires a combined therapy.
 8. Complications after surgery of thyroid carcinoma.
 - 8.1. The most common complications after surgery are recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism.
 - 8.1.1. Both complications may be transient or permanent. The frequency of permanent side effects constitute an important measure of a particular centre's experience; however, it is also related to the stage of the disease.

- 8.1.2. Central and lateral lymphadenectomy are much more closely related to the general frequency of complications than to total thyroidectomy itself.
- 8.2. Laryngeal recurrent nerve palsy.
- 8.2.1. Laryngological examination to evaluate vocal cords and indications for the treatment of this complication should be performed before and after each surgery.
- 8.2.2. In the case of vocal cord paresis phoniatric voice rehabilitation is necessary, whereas when this complication is permanent a remedial surgery may be considered.
- 8.2.3. Bilateral vocal cord paresis, in general, requires tracheotomy immediately after surgery.
- 8.3. Hypoparathyroidism.
- 8.3.1. Principles related to the treatment of hypoparathyroidism follow the Guidelines of the European Society of Endocrinology (ESE) [7].
- 8.3.2. Strict monitoring of serum ionised (or corrected) calcium level is necessary immediately after surgery, for the evaluation of parathyroid function.
- 8.3.3. PTH assessment immediately after surgery may support the evaluation of the risk of hypoparathyroidism.
- 8.3.4. If hypoparathyroidism lasts longer than a few days after the operation, its intensity should be evaluated by more detailed tests — as well as calcium level it is advisable to assess serum PTH and phosphate levels [7].
- 8.3.5. Transient hypoparathyroidism recovers usually within 1–6 months; however, it may disappear even later, after 1–2 years. Therefore, the assessment of indications for treatment continuation should be repeated 6 months, a year, and 2 years after operation.
- 8.3.6. Serum ionised calcium should be maintained at the lower range of the normal result or slightly below it to avoid clinical symptoms of hypocalcaemia. Calciuria should be maintained within the normal range, respective to sex. Serum phosphate and magnesium concentration should be maintained within the normal range, whereas calcium-phosphate index should remain below $4.4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$).
- 8.3.7. The treatment of hypoparathyroidism involves calcium supplementation and active vitamin D analogues.
- 8.3.8. Biochemical monitoring of hypoparathyroidism should involve analysis of serum ionised (or corrected) calcium, phosphate, magnesium, creatinine every 3–6 months. In the case of treatment modification biochemical analyses should be carried out up to two weeks. Calciuria may be evaluated rarely (every year or two).
- 8.3.9. In the case of hypophosphataemia and/or elevated calcium-phosphate index a low phosphate diet and/or correction of calcium and vitamin D substitution may be considered. Hypercalciuria may require a low-sodium diet, decrease of calcium substitution, and/or administration of thiazide diuretics.
- 8.3.10. As active analogues of vitamin D do not provide an adequate 25-OH-D₃ concentration at tissue level, serum 25-OH-D₃ concentration above 20 ng/mL should be obtained.
- 8.3.11. PTH evaluation allows one to distinguish between hypoparathyroidism and other reasons of hypocalcaemia. Normal PTH level is indication to gradually diminish substitution doses.
9. The evaluation of cancer stage should be updated at subsequent stages of diagnostics and therapy.
- 9.1. According to TNM classification (the year of the last update should be provided). Currently the 7th edition of AJCC/UICC classification from 2010 is obligatory (Table III).
- 9.2. Simultaneously according to ATA classification based on the risk of cancer relapse from 2015 (Table IV).
10. RAI treatment.
- 10.1. The general rule that is obligatory in RAI treatment: the patient should be fully informed about the treatment goal, its course, including radiologic protection procedures, possible consequences, and contraindications. Patient's consent to treatment is required.
- 10.1.1. The aim of RAI treatment:
- to destroy thyroid remnants after surgery (ablation of thyroid remnants),
 - sterilisation of the remaining cancer microfoci localised in the thy-

- roid bed and lymph nodes (adjuvant therapy),
- sterilisation of distant micrometastases (adjuvant therapy).
- 10.1.2. Types of RAI treatment:
- adjuvant therapy (this category also involves thyroid ablation),
 - radical treatment,
 - palliative treatment.
- The first RAI treatment may be used after surgery as thyroid remnant ablation in low-risk patients.
- 10.2. Indications for RAI treatment.
- 10.2.1. Indications for RAI treatment may be considered only in DTC patients.
- 10.2.2. There is no indication for RAI treatment in patients with anaplastic and medullary thyroid cancer.
- 10.3. Adjuvant RAI therapy.
- 10.3.1. Adjuvant RAI therapy concerns patients showing no signs of persistent disease after radical surgical approach; however, possible cancer microdissemination is assumed. Patients with apparent distant metastases are not subjected to RAI adjuvant therapy on principle.
- 10.3.2. The differentiation between adjuvant therapy understood as an oncological treatment and thyroid remnant ablation is necessary.
- 10.3.2.1. Ablation of thyroid remnants after surgery may be considered in low-risk patients. The important value of this treatment is to facilitate of further disease monitoring with the use of thyroglobulin measurements.
- 10.3.2.2. Adjuvant therapy assumes as its goal the sterilisation of possible cancer microfoci that are not detected by other examinations.
- 10.3.3. Postoperative RAI treatment, given as adjuvant treatment, should be considered in all patients with papillary and follicular thyroid cancer staged $pT_3-T_4N_0$ and in all patients staged N_1 regardless of tumour diameter after previous total thyroidectomy.
- 10.3.4. Good previous experience of Polish centres speaks in favour of routine indications to this treatment also in patients staged $T_{1b}-T_2N_0M_0$; however, it is important to remember that its efficacy with reference to overall survival has not been proven so far.
- Authors believe that the insufficient number of clinical trials documenting the efficacy of RAI treatment in low-risk patients results from a conviction about its beneficial effects, which for ethical reasons excludes the undertaking of controlled clinical trials. The decision about RAI treatment should be discussed with the patient.
- In low-risk patients after radical surgery staged $T_{1b}-T_2N_0M_0$ it is acceptable to abandon RAI therapy if they show an excellent treatment response (total thyroidectomy, no lymph node metastases confirmed by an intraoperative histopathological examination), no significant RAI uptake in the thyroid bed, and TSH-stimulated serum Tg level is $< 1-2$ ng/mL.
- 10.3.5. In low-risk patients, staged $pT_{1a}N_0M_0$, who demonstrate a very low risk of cancer relapse, RAI treatment is not necessary.
- 10.3.6. RAI treatment may complement the operation of incomplete thyroidectomy if there are contraindications for secondary total thyroidectomy or if the patient refuses surgery.
- 10.4. Indications for thyroid ablation in a patient with distant metastases.
- If distant metastases showing no RAI uptake in diagnostic whole-body scan are present and simultaneously significant RAI uptake in the thyroid bed is noticed, it is necessary to destroy thyroid remnants by ablative RAI dose administration before the final evaluation of metastases RAI avidity.
- 10.5. RAI activity used for adjuvant treatment.
- 10.5.1. RAI activities applied for ablation range between 1.1 and 3.7 GBq (30–100 mCi). So far there are no convincing data speaking in favour of one, defined dose. The most positive Polish experiences refer to RAI activities of 2.2–3.7 GBq (60–100 mCi).
- 10.5.1.1. Lower RAI activities may be used in low-risk patients complying with the rule that a single administered dose should not be lower than 1.1 GBq (30 mCi).
- 10.5.1.2. The preparation for RAI ablation with the use of thyrotropin alpha is optimal regarding the quality of life.
- 10.5.1.3. If the risk of cancer microdissemination is high, the administration

- of higher RAI activities may be justified, especially in high-risk cancers.
- 10.6. Indication for RAI treatment in disseminated thyroid cancers.
 - 10.6.1. Treatment of disseminated DTC may be carried out with a radical or palliative intention.
 - 10.6.2. Radical treatment is possible in these DTC patients with RAI-avid metastases showing RAI uptake strong enough to respond to sterilising activity of ionising energy — microdissemination or dissemination in which none of the metastases exceed 1 cm in diameter and all of them show iodine uptake.
 - 10.6.3. Palliative treatment may be considered in DTC patients with inoperable primary tumour, inoperable local recurrence, or the presence of distant metastases with iodine uptake insufficient to allow a sterilising effect of ionising energy. Radioiodine may then reduce the tumour size and slow cancer progression as well as alleviate pain.
 - 10.7. Qualification for RAI therapy.

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

 - 10.7.1. Before RAI treatment of thyroid cancer the following, qualifying examinations should be performed and its goal should be defined.

In each case the following are necessary:

 - patient's history and clinical examination,
 - neck ultrasonography,
 - the assessment of Tg and Tg autoantibodies,
 - haematology and total or ionised serum calcium concentration.
 - 10.7.2. Imagine examinations necessary when distant metastases are suspected:
 - CT or MRI of selected areas,
 - whole-body scan to localise bone metastases (usually ^{99m}Tc MDP or ^{18}F PET),
 - FDG FDG-PET-CT scan in selected cases.
 - 10.7.3. The analysis of iodine urinary excretion allows the exclusion of stable iodine contamination.
 - 10.7.3.1. There is no data demonstrating whether, considering the present

iodine supply in Poland, a low-sodium diet is necessary before RAI treatment. However, it should be emphasised that the efficacy of RAI treatment in our country is satisfactory and comparable to European results, despite the fact that this diet has never been recommended. Along with the increase of food iodine supply, such indications may occur.

10.7.3.2. Low-sodium diet may be ordered 1–2 weeks before radioiodine treatment (see www.thyca.org).

- 10.8. Contraindications to RAI treatment.
 - 10.8.1. Absolute contraindications include pregnancy (in fertile female patients pregnancy should be excluded by a pregnancy test) and breastfeeding (time interval between finished breastfeeding and RAI treatment should last at least three weeks).
- 10.9. Course of RAI treatment.
 - 10.9.1. RAI treatment is conducted in authorised centres.
 - 10.9.2. RAI treatment of thyroid cancer is possible only when sufficient stimulation of cancer cells with endogenous or exogenous thyrotropin (rhTSH) can be achieved.
 - 10.9.2.1. Recombinant TSH — thyrotropin alpha allows adjuvant therapy without L-thyroxine withdrawal to be carried out, which secures against side-effects related to hypothyroidism and decreases exposition of healthy tissues to radiation.
 - 10.9.2.2. RAI treatment with Thyrotropin alpha.

Patients do not withdraw L-thyroxine. One package of rhTSH includes two ampules of thyrotropin alpha, 0.9 mg each. On the first day, after the tests already mentioned, the patient receives an intramuscular injection of 0.9 mg of thyrotropin alpha dissolved in 1 mL of attached solvent; the dose is repeated after 24 hours.

RAI treatment is applied after the next 24 hours. Whole-body scan is performed no sooner than three days after RAI administration. Tg concentration test is performed on 2–6th day after the onset of thyrotropin alpha administration. Some centres take the blood sample on the second day, others prefer day

6; however, they are aware of a possible false result after RAI treatment. This decision should be made according to a particular centre's experience.

10.9.2.3. Treatment after interval in thyroxine treatment.

RAI ablation after interval in L-thyroxin administration constitutes in adults the solution of second choice, when stimulation with thyrotropin alpha is impossible. RAI treatment is introduced after 4–6 weeks of thyroxine withdrawal (during the first 2–4 weeks triiodothyronin is administered in doses maintaining euthyrosis, whereas during the last 2 weeks no thyroid hormone is administered). The condition necessary for RAI treatment is serum TSH level ranging between 20 and 30 IU/L.

10.10. When RAI treatment should be carried out.

10.10.1. The optimal time to carry it out is four weeks after completed surgery, when the wound is healed, swelling is reduced, Tg level is lowered, and there are no immediate and transient postsurgical complications.

10.10.2. Nevertheless, RAI therapy up to three months after surgery constitutes a sufficient treatment; however, if this time is longer than one year the treatment is delayed.

10.10.3. If the patient still shows cancer remission one year after surgery, despite the fact that RAI was not administered after surgery, indications for adjuvant therapy become doubtful.

10.11. Post-therapeutic whole-body scan.

The treatment should be finalised with a whole-body scan (a post-therapeutic scan) to evaluate the presence of RAI uptake in the patient's body.

10.12. Information that should be provided after completed RAI treatment.

10.12.1. After completed RAI therapy the patient should be informed about the results of performed tests (neck ultrasonography, TSH level, stimulated serum Tg level, post-therapeutic scan, and others) giving answers to the following questions:

- whether the results suggest persisting disease,
- how to interpret neck uptake, if present,

- if there is no evidence of persistence of disease, what the patient's risk category is,
- where and when follow-up examinations should be done.

10.12.2. After RAI therapy the patient should receive full information regarding whether and for how long to avoid contact with other people, especially with children and pregnant women. On average, 1–2 weeks after adjuvant RAI treatment following radical surgery is enough. It is important to inform the patient about procedures at home to avoid RAI contamination.

10.13. RAI treatment of DTC dissemination or local recurrence.

10.13.1. RAI therapy in disseminated cancer is usually carried out after L-thyroxine withdrawal.

10.13.2. Therapy of metastases with thyrotropin alpha may be conducted under clinical trials held in centres where full monitoring and treatment of possible side-effects as well as the assessment of its outcomes are available.

10.14. Dosimetry of RAI treatment.

10.14.1. Currently, there are no defined principles of dosimetry planning referring to RAI treatment. There are no widely accepted methods of therapeutic dose individualisation that would safely sterilise cancer lesions without excessive side effects targeting healthy organs. Therefore, pre-therapeutic dosimetry is not obligatory.

10.15. Complications after RAI treatment and how to avoid them.

10.15.1. After exceeding a cumulative dose of 18.5 GBq (500 mCi) it is advisable to consider premises speaking in favour of the further treatment, including increasing risk of induction of secondary cancer. It is important to remember that after reaching a cumulative dose of 600 mCi in a case of persistent metastatic disease, thyroid cancer is considered as refractory to RAI treatment.

10.15.2. Contraception is recommended for 6–12 months in women and for 4–6 months in men after RAI therapy.

11. Teleradiotherapy.

11.1. Teleradiotherapy of the neck and mediastinum is recommended.

- in undifferentiated/ anaplastic thyroid cancer,
- after non-radical surgery of DTC, when secondary surgery or radioiodine treatment is not possible,
- it may be considered after non-radical surgery in MTC.

11.2. Adjuvant teleradiotherapy.

- 11.2.1. In radically operated DTC usually there are no indications to adjuvant teleradiotherapy.
- 11.2.2. There is no evidence of the effectiveness of adjuvant teleradiotherapy in MTC after radical surgery.
- 11.2.3. It may be considered in patients with lymph node metastases in whom calcitonin level do not normalise after surgery and there is no data suggesting distant metastases.

11.3. Teleradiotherapy procedures.

- 11.3.1. Radical teleradiotherapy involves the administration of 50–60 Gy on the region neck lymphatic system and 60–66 Gy on thyroid bed/tumour.
- 11.3.2. Conformal radiotherapy with modulated dose intensity is recommended when it is possible in a particular centre.
- 11.3.3. Palliative teleradiotherapy is used in inoperable thyroid cancer.
- 11.3.4. Palliative teleradiotherapy of metastases, including radiotherapy to control pain, is used in thyroid cancer according to the principles applied in other types of cancer.

12. Assessment of the efficacy of combined treatment.

12.1. Evaluation of remission after primary treatment.

- 12.1.1. DTC remission (papillary and follicular thyroid cancer) may be diagnosed if patients after total thyroidectomy and adjuvant RAI therapy do not demonstrate any symptoms of the persistent disease in imaging examinations, or an increase in serum Tg level after TSH stimulation (this test is particularly reliable in the absence of anti-Tg autoantibodies) — to sum up, when the criteria of excellent treatment response are fulfilled.
- 12.1.2. In patients who do not demonstrate an increase in serum Tg level on

L-thyroxine therapy the evaluation may be performed 12 months after adjuvant RAI treatment.

12.1.3. Whole-body scan after RAI administration does not constitute a routine part of the evaluation of DTC remission after primary treatment.

12.1.4. Minimal RAI uptake in thyroid bed is not unequivocal with ineffective ablation, and it does not constitute an indication for another RAI treatment itself if other tests do not show recurrent disease, stimulated Tg does not exceed 1–2 ng/mL, and thyroid remnants are small in ultrasound.

12.1.5. Remission may be estimated with a considerable probability already during adjuvant RAI treatment in patients after radical surgery, in whom RAI uptake is present in the thyroid bed only and stimulated serum Tg is < 1–2 ng/mL after rhTSH administration or 10 ng/mL after endogenous TSH stimulation.

13. Follow-up of patients in whom excellent treatment response is diagnosed.

The criterion of persistent remission, stated after primary treatment, is a combination of negative neck ultrasound and TSH-stimulated serum Tg level < 1 ng/mL and simultaneously the lack of other features of persistent or recurrent disease.

13.1. It seems that at least one examination confirming this condition should be performed 3–5 years after the first diagnosis of DTC remission.

13.2. Whole-body scan is currently not routinely performed in the follow-up of further course of the disease in patients showing the excellent treatment response.

13.2.1. However, the authors of these recommendations believe that there is no reason to resign from whole-body scan together with examination evaluating treatment efficacy with Tg stimulation test, because in a case of serum Tg increase simultaneously the information about the presence of any RAI-avid cancer foci is provided.

13.2.2. In patients in whom the first evaluation after treatment revealed excellent response and a further course of disease is asymptomatic, majority of Tg tests are performed on L-thyroxin therapy without subsequent TSH stimulation.

14. Interpretation of serum Tg results DTC patients.
 - 14.1. As increasing serum Tg constitutes the defined criterion for the detection of DTC recurrence it is important to evaluate this marker in the same center by the same method.
 - 14.1.1. Optimally, for Tg estimation methods standardized to Certified Reference Material 457 (CRM-4570 should be used. Each laboratory should characterize the functional sensitivity of its own Tg analyzing method.
 - 14.2. Tg assessment should be accompanied by the evaluation of Tg antibodies which should be performed at least once a year.
 - 14.2.1. When anti Tg antibodies are present, low serum Tg level cannot be fully reliable criterion of treatment response.
 - 14.3. Interpretation of serum Tg level should refer to earlier Tg results, level of Tg antibodies, present and previous TSH level as well as extent of previous surgery and RAI treatment.
 - 14.4. Ultrasensitive methods of serum Tg evaluation (functional sensitivity of 0,1 ng/mL) are recommended.
 - 14.5. During first 5 years in patients with excellent treatment response it is recommended to maintain Tg evaluation every 6 months, next once a year, and after 10 years Tg level may be checked every 2 years if there are no other risk factors. If there is a suspicion of recurrence, time intervals should be shorter.
 - 14.6. If the patient did not undergo total thyroidectomy and/or RAI therapy, serum Tg level may be higher than 1 ng/mL and only increasing Tg levels may speak for suspicion of cancer progression.
 - 14.7. Tg level should not constitute the only factor monitoring cancer remission in DTC patients. Apart from patient's history and physical examination at least neck ultrasound should be performed in a similar time period.
15. Principles of the follow-up of DTC patients in whom anti Tg antibodies are present.
 - 15.1. Neck ultrasound constitutes the main follow-up examination in patients after radical surgery in whom the presence of antiTg antibodies make not possible reliable Tg level measurements and interpretation.
16. Neck ultrasound in the evaluation of treatment efficacy and follow-up.

Neck ultrasound should be carried out every 6 months during first 5 years and then once a year.

In a case of suspicion of recurrence time intervals should be shorter. The diagnosis of cancer lesions in thyroid bed or enlarged lymph nodes are indications for FNAB, especially when the appearance of neck lymph nodes suggests their metastatic character (transversal diameter > 5 mm, loss of hilar architecture, heterogenic echotexture with cystic areas, round shape, peripheral or mixed vascularity, calcifications).

 - 16.1. If a suspected lymph node is < 1 cm in diameter its follow-up may be accepted and FNAB may be performed in a case of its further growth.
 - 16.2. Tg assessment in the aspirate taken on FNAB may be helpful in a diagnosis of lymph node metastasis.
 - 16.3. Normal serum Tg level does not exclude lymph node metastases.
17. Whole-body scan after RAI administration.
 - 17.1. Isotope examinations (particularly neck and whole-body scans) are usually useful for the first evaluation of RAI treatment efficacy; however, they are not obligatory.
 - 17.1.1. However, if such examinations performed during RAI treatment indicate a very low risk of cancer relapse in low-risk patients after radical surgical approach it is acceptable to resign from diagnostic RAI scans.
 - 17.1.2. In the case of an increase in serum Tg level (evaluated on L-thyroxine therapy or after TSH stimulation) neck and whole-body scans are obligatory to localise RAI-avid cancer foci and to assess indications for RAI treatment.
 - 17.1.3. Routine, periodic whole-body scan in the further follow-up patients, in whom cancer remission is stated, is not necessary as the chance of diagnosing RAI-avid recurrence without earlier increase in serum Tg level is low.
18. CT and MRI.
 - 18.1. CT and/or MRI are performed in the case of suspicion of cancer recurrence on the basis of an increasing serum Tg level or other symptoms. However, one should remember that CT with contrast administration attenuates RAI avidness for at least a two-month period or longer.
 - 18.2. Chest CT scan is performed as the first one in the case of serum Tg increase.
 - 18.3. Suspicion for bone metastases, stated on the basis of the patient's history, physical exami-

nation, or other examination, constitutes an indication for bone scan.

- 18.4. FDG-PET/CT is useful to localise cancer relapse or distant metastases, especially in patients in whom serum Tg increase is not accompanied by the detection of cancer foci by other classical imaging examination and RAI whole-body scan. It should be added that the intensity of glucose metabolism in cancer foci demonstrates a negative prognostic significance and that in some patients an increased glucose metabolism is revealed only after TSH stimulation.
 - 18.5. A negative FDG PET/CT does not exclude DTC dissemination.
19. Treatment with L-thyroxine in DTC patients.
- 19.1. Hormonal therapy with L-thyroxine constitutes an essential part of combined DTC treatment.
 - 19.2. The goal of L-thyroxine therapy in DTC patients is:
 - supplementation of hormonal deficiency (substitutive treatment),
 - reduction of the risk of cancer relapse related to the fact that TSH is a growth factor for cancer cells (suppressive treatment is currently considered only in high-risk patients or in patients who do not demonstrate excellent treatment response).
20. Indications for TSH suppression.
- 20.1. Full TSH suppression (TSH <0.1 mU/L) is necessary due to the following reasons:
 - in patients with clinically apparent DTC,
 - in patients in whom clinically apparent disease is not present but stimulated serum Tg level is elevated (> 1–2 ng/mL).
 In both cases these indications should be balanced with clinical contraindication for L-thyroxine treatment.
 - 20.2. Full TSH suppression may be considered in patients demonstrating a high risk of relapse if there are no contraindications for suppressive treatment.
 - 20.3. Evidence confirming the safety of resignation from L-thyroxine suppressive therapy has been published with reference to the lowest risk group:
 - in patients staged pT_{1a}-N₀M₀,
 - in patients staged pT_{1b}-T₂N₀, radically treated, in whom excellent treatment response has been achieved.

In these patients substitutive L-thyroxine doses should be administered. Incomplete TSH suppression (TSH 0.1–0.4 mU/L) is also acceptable; however, the decision should be personalised.

- 20.4. In these patients, in whom excellent treatment response has been confirmed by all possible methods, among whom low serum Tg level with the absence of anti-Tg antibodies and remission lasts at least five years, substitutive L-thyroxine treatment is acceptable.
 - 20.5. In all patients who undergo DTC treatment an increase of serum TSH level > 2–2.5 mU/L should be avoided except for short periods of TSH stimulation due to control examinations.
 - 20.6. In patients on full TSH suppression the addition of beta-blockers or ACE inhibitors to prevent heart hypertrophy may be considered.
21. Dosage of L-thyroxin.
- The dose of L-thyroxin is established individually and it is given once a day, fasting, 20–30 minutes before food intake.
- 21.1. Despite the fact that all L-thyroxine forms registered in Poland are considered equal there are some differences in their bioavailability, and therefore one drug should not be replaced by another without justification and the physician's informed approval as it may influence precise serum TSH control.
 - 21.2. If L-thyroxine dose requires a modification, small dose changes are acceptable (in general, not higher than by 25 µg daily), and a subsequent assessment of TSH level should be done in 6–8 weeks.
 - 21.3. Serum TSH level should be measured every 3–6 months, with the use of 3rd generation assay, in the morning before the next L-thyroxine dose intake.
 - 21.4. Treatment-related side effects of the cardiovascular system, bones, and others should be monitored and, if indicated, concomitant medications should be administered.
22. L-thyroxine treatment in other types of thyroid cancer.
- Patients diagnosed with MTC, poorly differentiated, and anaplastic thyroid cancer require substitutive L-thyroxin doses only.
23. Thyroid cancer in children.

- Thyroid (papillary) cancer in children and adolescents commonly shows more advanced stages than in adults and simultaneously is characterised by a good prognosis, mostly if the treatment radicalness is sufficient. Thus, the authors of these recommendations chose the Paediatric Working Group and prepared separate guidelines.
24. Cancer recurrence and persistent/progressive disease.
 - 24.1. The risk of cancer relapse in DTC is the highest during the first five years; however, it should be considered that life-long and therefore continuous follow-up in a treatment centre is required. Such follow-up should be carried out 5, 10, and 20 years after the operation.
 - 24.2. The optimal solution assumes the follow-up in the same centre where the primary treatment was performed.
 25. Treatment of locoregional DTC relapse.
 - 25.1. The basic treatment option is surgery. RAI treatment may be used if indicated.
 - 25.2. In the case of non-resectable tumour showing no RAI avidness, which demonstrates progression despite previous treatment, radiotherapy is recommended.
 26. Treatment of distant metastases.
 - 26.1. RAI treatment is indicated if RAI avidness of all metastatic lesions is observed.
 - 26.2. In the case of a single metastasis, surgery should be considered if its resection is possible and other metastases are excluded with a high probability. In a single brain metastasis the decision regarding the operation should be personalised because in the case of difficult surgical approach RAI treatment (if a lesion shows RAI uptake) may be more beneficial. Considering this issue the authors' opinion is in contrast to the European consensus that recommends neurosurgery first.
 - 26.3. Induction of RAI avidness with the use of cis-retinoid acid does not constitute an approved treatment method and should not be used outside clinical trials.
 27. Radiotherapy is used in the palliative treatment of metastases.
 28. Pharmacological treatment of DTC.
 - 28.1. L-thyroxine administration constitutes a hormonal therapy of DTC (*see point 20*).
 - 28.2. There is no evidence supporting the use of chemotherapy in DTC.
 - 28.3. Targeted therapy with the use of tyrosine kinase inhibitors is recommended in DTC patients with locally advanced or disseminated cancer, RAI resistant, demonstrating progression fulfilling Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).
 - 28.3.1. Treatment under randomised clinical trials should be considered as the first line systemic therapy.
 - 28.3.2. Sorafenib or lenvatinib.
 29. Medullary thyroid carcinoma.
 - 29.1. Management in medullary thyroid cancer substantially differs from DTC due to:
 - 29.1.1. High specificity and sensitivity of serum calcitonin (Ct) assessment allowing the use of this marker in MTC diagnostics, planning of the extent of surgery, early detection of MTC relapse/progression, and its prognosis.
 - 29.1.2. Wider use of elective lymphadenectomy, compared to DTC, with dependence on serum Ct concentration.
 - 29.1.3. High percentage of MTC hereditary type and the possibility of DNA analysis to detect a genetic predisposition in family members as well as to carry out prophylactic surgery.
 - 29.1.4. High risk of the coexistence of pheochromocytoma in patients with hereditary MTC.
 - 29.1.5. Other indications and other types of radioisotope treatment.
 30. Diagnosis of MTC.
 - 30.1. Diagnosis of MTC on FNAB is often difficult because it requires immunocytochemistry with the use of anti-Ct antibodies.
 - 30.2. Diagnosis of MTC may be based on serum Ct evaluation, and it is very probable when serum Ct level is > 100 pg/mL.
 - 30.3. Ct stimulation test allows for selection of doubtful cases and increases the effectiveness of MTC preoperative diagnostics and its follow-up.
 - 30.4. The assessment of serum Ct level in the aspirate from FNAB helps to state MTC diagnosis.
 31. DNA diagnostics in MTC.
 - 31.1. DNA test should be performed in each patient diagnosed with MTC even when family history and physical examination do not indicate hereditary MTC.

- 31.2. Diagnostic test and the risk of mutation carrying.
- 31.2.1. DNA test involves an analysis of known RET proto-oncogene mutations in patient's peripheral blood sample, and this should be performed in an accredited centre.
 - 31.2.2. Negative result of a full DNA analysis excludes hereditary MTC with a probability of 95%.
 - 31.2.3. Positive result of DNA analysis constitutes an indication for testing family members.
 - 31.2.4. Both the detection of an asymptomatic gene mutation carrying and a negative DNA test in a family member have to be confirmed by the test of another, independent blood sample.
 - 31.2.5. In patients with a negative family history there is a 10% probability that the DNA test gives a positive result.
32. Management proposed in families of RET gene mutation carriers.
- 32.1. Hereditary MTC occurs as a symptom of multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN 2). In a typical MEN 2A and MEN 2B syndrome MTC coexists with pheochromocytoma showing the risk of occurrence up to 50%. Familial MTC (FMTC) with other endocrinopathies constitutes a particular form of MEN 2A syndrome.
 - 32.2. In a family with hereditary MTC the risk of MTC in a first-degree relative is 50%.
 - 32.3. In families with MEN 2A/FMTC DNA, particularly in children, who have 1st degree of relationship with the RET mutation carrier, testing to detect RET mutation carrying should be performed starting from the second or third year of age, and definitely before the fifth year of age.
 - 32.4. In MEN 2B families DNA analysis should be performed in children as soon as possible, optimally in the first year of life.
33. Diagnostic management in RET mutation carriers.
- 33.1. Complete diagnostics to evaluate current disease stage should be carried out in RET mutation carriers:
 - basal and stimulated serum Ct measurement,
 - neck ultrasound,
 - FNAB in the case of the presence of thyroid lesions,
 - abdominal ultrasound,
 - biochemical diagnostics to exclude pheochromocytoma,
 - serum calcium assessment.
34. Prophylactic total thyroidectomy in RET mutation carriers.
- 34.1. In asymptomatic RET mutations carriers prophylactic total thyroidectomy should be considered. It is accepted that prophylactic surgery constitutes a better protection against MTC development than continuous follow-up of serum Ct level.
35. Prophylactic total thyroidectomy is indicated:
 - just after the detection of RET mutation in MEN 2B syndrome (in this syndrome DNA analysis is obligatory within the first year of life);
 - after the age of five years in MEN 2A syndrome and in FMTC (DNA analysis is performed between two and three years old).
36. In patients with RET mutations causing later MTC onset it is acceptable to postpone prophylactic surgery above five years of age if the patient/parents are fully informed about the risk related to such treatment delay and fully accept it, basal serum Ct level is normal, there are no thyroid lesions in neck ultrasound, and family history confirms a relative mild disease course.
37. In RET mutation carriers in whom prophylactic surgery has not yet been performed, stimulation of serum Ct level performed yearly may diagnose MTC earlier than basal Ct concentration.
- 37.1. Normally, the increase of serum Ct level after pentagastrin administration does not exceed 30 pg/mL.
 - 37.2. An increase in serum Ct level up to 100 pg/mL after pentagastrin stimulation is unequivocally interpreted as a positive result; however, this result is not unequivocal with MTC diagnosis (it may be a result of C-cell hyperplasia). Nevertheless, in RET mutation carriers it constitutes an absolute indication for surgery.
 - 37.3. Intravenous calcium infusion may constitute an alternative to pentagastrin test.
38. Diagnostics and treatment of pheochromocytoma.
- 38.1. Indications for diagnostics of pheochromocytoma depends on the type of RET mutation.
 - 38.2. Diagnostics of pheochromocytoma is based on biochemical tests indicated yearly from the eighth year of age in MEN 2B and in RET

- codon 634 and 630 carriers in MEN 2A syndrome, whereas in carriers of other types of RET mutation it is from the 20th year of age.
- 38.3. Screening abdominal CT is not necessary in MTC patients if there are no clinical symptoms of pheochromocytoma and biochemical tests are negative.
 - 38.4. The treatment of pheochromocytoma is based on surgery; optimally tumorectomy is recommended.
 - 38.5. If pheochromocytoma and MTC coexist, adrenal surgery should be carried out as the first procedure to avoid symptoms of excessive hormone secretion by an adrenal tumour.
39. Surgery for pheochromocytoma.
The operation should be preceded by two-week pharmacological pretreatment.
- 39.1. Tumorectomy should be performed instead of adrenalectomy to preserve the adrenal cortex, especially if the operation concerns the second adrenal gland after previous unilateral adrenalectomy.
 - 39.2. If bilateral adrenalectomy is necessary, the patient should be fully informed about the rules of substitutive therapy. One should remember that in hereditary MTC, in the course of MEN 2 syndrome, a significant percentage of deaths are related to adrenal complications — adrenal crisis or adrenal insufficiency.
40. Diagnostics and treatment of primary hyperparathyroidism in the course of MEN 2 syndrome.
- 40.1. Indications for diagnostics of primary hyperparathyroidism depend on the type of RET mutation.
 - 40.1.1. Yearly serum calcium assessment is particularly indicated in RET codon 634 and codon 630 mutation carriers, whereas in FMTC these assessments may be performed rarely.
 - 40.1.2. The treatment of hyperparathyroidism in the course of MEN 2A syndrome is based on generally accepted rules. One should remember that hyperparathyroidism is often caused by parathyroid hyperplasia, so the risk of unsuccessful surgery is higher than in a case of a single adenoma.
41. Surgery of clinically apparent MTC.
- 41.1. If MTC is clinically apparent (the presence of a thyroid nodule and a positive result of FNAB), thyroid surgery should always involve total thyroidectomy accompanied by central neck dissection, both in hereditary and sporadic MTC.
 - 41.2. The extent of lateral neck lymphadenectomy depends on the presence of lymph node metastases in neck ultrasound and serum Ct level.
 - 41.3. There are no unequivocal indications for lateral neck lymphadenectomy if no enlarged lymph nodes have been found and simultaneously preoperative serum Ct concentration is < 200 pg/mL.
 - 41.4. When planning the radicalness of a local surgery the surgeon should know the result of abdominal CT scan if serum Ct level is > 400 pg/mL.
42. Surgery in early detected MTC.
- 42.1. If the reason for surgery is elevated serum Ct level in a patient with nodular goitre, total thyroidectomy should be carried out.
 - 42.2. If a small MTC lesion < 10 mm has been incidentally diagnosed after the operation of less than total thyroidectomy and postoperatively both basal and stimulated serum Ct levels are within the normal ranges and there are no other risk factors, secondary total thyroidectomy may be not performed.
43. Prophylactic surgery in RET mutation carriers.
- 43.1. Indications for prophylactic thyroidectomy given in point 35 and 36 should consider joint interpretation of DNA analysis (a type of RET mutation), current Ct concentration, the patient's age, and her/his family history. Therefore, surgery that generally in thyroid cancer should be performed in specialised centres, in such specific cases has to be carried out in referral centres highly experienced in that field.
 - 43.2. Prophylactic total thyroidectomy performed in a timely manner (*see* point 35) may be carried out without central neck dissection if basal serum Ct level is normal and there are no symptoms of nodal involvement.
 - 43.3. If at the age of five years a RET mutation carrier predisposing to MEN2A/FMTC does not show any increase in basal serum Ct concentration, pentagastrin stimulation test is useful to assess whether surgery may be postponed; however, a type of RET mutation should be taken into consideration.
 - 43.4. If prophylactic operation has been not performed at the optimal age, given in point 35,

and basal serum Ct level is normal, pentagastrin stimulation test carried out yearly, which decreases the risk of the omission of the optimal time for surgery.

44. Postoperative evaluation and follow-up of MTC patients.

44.1. Postoperative serum Ct assessment.

44.1.1. Normalisation of a postoperative Ct concentration is the best indicator of the radicalness of surgery and a positive prognostic factor.

44.1.2. Although the authors of these Recommendations are aware that some specialists consider the stimulated pentagastrin test as unnecessary, the experience of many European centres, summed up at the ETA-CRN meeting in Lisbon in 2009, speaks in favour of doing this test in patients with a normal basal Ct level. The negative result of pentagastrin stimulation test (some authors believe that no Ct increase is optimal) is a reliable prognostic factor.

44.1.3. One should remember that Ct concentrations > 300–500 pg/mL require serum dilution to achieve a reliable result.

44.1.4. It is recommended that a serum Ct doubling time be estimated, which demonstrates a prognostic and predictive value.

44.2. Further MTC follow-up involves:

- serum Ct evaluation,
- neck ultrasound,
- serum CEA level (only when Ct is elevated),
- imagine tests only when serum Ct level is > 150 pg/mL.

44.3. Management in the case of asymptomatic increase in serum Ct level.

44.3.1. Ct level is a very sensitive marker of tumour mass.

44.3.2. At Ct level < 150 pg/mL there is no justification for imagine tests such as CT, MRI, or PET/CT because they are not able to detect minute cancer foci.

44.3.3. At Ct level of 150–1000 pg/mL one should be aware of a possible false negative result in the localisation of cancer foci by imaging tests.

44.3.4. At the increase of Ct level > 500–1000 pg/mL the chance for the localisation of cancer foci is growing.

44.3.5. In the case of asymptomatic Ct increase central neck dissection may be

considered (if it has not already been performed) and/or elective lateral neck lymphadenectomy.

44.3.6. One should notice that a common reason of the increase in serum Ct level is liver micrometastases.

45. Management in recurrent MTC.

45.1. Surgery constitutes a basic treatment of a local and locoregional recurrence.

45.2. If local/Locoregional recurrence is accompanied by distant metastases, the indications for surgery are relative.

45.3. Disseminated MTC is rarely related to a single metastatic lesion, thus surgical treatment of metastatic disease, particularly liver metastases, is not justified.

45.4. Adjuvant teloradiotherapy is indicated only in the case of non-radical surgery at the micro- or macroscopic level. Palliative teloradiotherapy is often used in bone and brain metastases, and rarely in other metastatic locations.

45.5. Classical chemotherapy may be used in selective patients only.

45.6. Isotope therapy with different radiopharmaceuticals selectively taken up by cancer cells usually constitutes a palliative treatment.

45.7. The effectiveness of somatostatin analogues with reference to MTC stabilisation has not been proven.

45.8. Targeted therapy with the use of tyrosine kinase inhibitors is recommended in MTC patients with locally advanced or disseminated cancer, demonstrating progression fulfilling RECIST criteria.

45.8.1. Treatment under randomised clinical trials should be considered as the first line systemic therapy.

45.8.2. Vandetanib or cabozantinib.

46. Treatment of poorly differentiated and undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer.

46.1. The prognosis in anaplastic thyroid carcinoma is poor. Radical surgery is rarely manageable, radical radiotherapy is not always possible, and the results of chemotherapy are disappointing.

46.2. Pharmacological treatment.

46.2.1. Chemotherapy is based on doxorubicin, or it uses multidrug regimens. However, the superiority of the latter has not been proven. Simultaneous use of radio- and chemotherapy so

far constitutes an experimental treatment.

- 46.2.2. New schemes of chemotherapy and targeted therapy should be applied under clinical trials.

47. Diagnostics and treatment of primary thyroid lymphoma.

- 47.1. In the diagnostics of primary MALT thyroid lymphoma imaging tests such as ultrasound, CT, or MRI are necessary to exclude thyroid involvement in the course of disseminated lymphoma.
- 47.2. Indications for surgery in primary thyroid lymphoma are not unequivocal and surgery does not improve the long-term outcome.
- 47.3. Radio and chemotherapy often constitute the basis of treatment, and postoperative indications for them depend on tumour grade and its advancement

48. Rehabilitation, psychological care, and psychotherapy.

The important issue in patients treated due to thyroid carcinoma is to provide appropriate care with reference to their emotional and sociological being during and after oncological therapy, and to create optimal conditions for complete psychosocial recovery.

Centres carrying thyroid cancer treatment should provide psycho-oncological and psychiatric care, if necessary. It is recommended to create schemes of psychotherapy allowing patients to recover and return to their social role after the treatment.

References

1. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal*. 2008; 5: 6.
2. Słowińska-Klencka D, Wojtaszek-Nowicka M, Sporny S et al. Analysis of clinical significance of equivocal thyroid cytology with a special consideration for FLUS category — five years of new classification of FNA results. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 23–34.
3. Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Zembala-Nożyńska E et al. Clinical importance of follicular lesion of undetermined significance (diagnostic category III according to Bethesda System) diagnosed in fine needle aspiration biopsy. *Endokrynol Pol* 2015; 66 (Suppl. A): A6–7.
4. Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Zembala-Nożyńska E et al. "Suspicious for follicular neoplasm" or "follicular neoplasm"? The dilemma of pathologist and a surgeon. *Endokrynol Pol* 2015; 66 (Suppl. A): A5–6.
5. Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Środa M et al. Correspondence of cytological and histopathological diagnoses in diagnostic category V of Bethesda System: "Suspicious for Malignancy" *Endokrynol Pol* 2015; 66 (Suppl. A): A6.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
7. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Stiges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM, European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173 (2): G1–20.
8. Słowińska-Klencka D, Woźniak-Oseła E, Popowicz B et al. Repeat FNA Significantly Lowers Number of False Negative Results in Patients with Benign Nodular Thyroid Disease and Features of Chronic Thyroiditis. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 967381. DOI: 10.1155/2014/967381.

Polish version

Diagnostyka i leczenie raka tarczycy

Aktualizacja Rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych przygotowana

z inicjatywy Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych zatwierdzona

w wersji ostatecznej w dniach 16–28 listopada 2015 przez Komitet Naukowy V Konferencji „Rak Tarczycy i inne nowotwory złośliwe układu wydzielania wewnętrznego”, organizowanej w dniach 14–17 listopada 2015 w Wiśle. Komitet powołany wspólnie przez wszystkie Towarzystwa:

Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne,
Polskie Towarzystwo Onkologiczne,
Polskie Towarzystwo Tyreologiczne,
Polskie Towarzystwo Patologów
Towarzystwo Chirurgów Polskich,
Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej,
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,
Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej,
Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej,
Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej,
Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych,
Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne

Gliwice–Wiśla, 2015

Redaktorzy

Barbara Jarzab¹, Marek Dedecjus², Daria Handkiewicz-Junak¹, Dariusz Lange³, Andrzej Lewiński⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Marek Ruchała⁶, Dorota Słowińska-Klencka⁷, Janusz Nauman⁸

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁴Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁵Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny, MSW, Warszawa

⁶Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Zakład Morfometrii Gruczołów Dokrewnych, Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁸Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Współautorzy

Zbigniew Adamczewski¹, Maciej Bagłaj², Agata Baldys-Waligórska³, Marcin Barczyński⁴, Tomasz Bednarczuk⁵, Andrzej Cichoński⁶, Agnieszka Czarniecka⁷, Rafał Czepczyński⁸, Aneta Gawlik⁹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk³, Krystian Jażdżewski¹⁰, Grzegorz Kamiński¹¹, Małgorzata Karbownik-Lewińska¹, Beata Kos-Kudła¹², Andrzej Kułakowski¹³, Krzysztof Kuzdak¹⁴, Katarzyna Łacka⁸, Ewa Małecka-Tendera⁹, Marek Niedziela¹⁵, Lech Pomorski¹⁶, Stanisław Sporny¹⁷, Zoran Stojcev¹⁸, Anhelli Syrenicz¹⁹, Jan Włoch²⁰, Jolanta Krajewska²¹, Sylwia Szpak-Ulczo²¹, Michał Kalemba²¹, Monika Buziak-Bereza³



Polska Grupa Nowotworów Endokrynnych, Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–100 Gliwice, tel.: +48 32 278 93 01, e-mail: ewilk@io.gliwice.pl
Przewodnicząca: prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab, tel.: +48 32 278 93 01, faks: +48 32 231 35 12, e-mail: bjarzab@io.gliwice.pl
Audyty histopatologiczne: dr hab. n. med. Dariusz Lange, tel.: +48 32 278 94 01, faks: +48 32 231 35 12, e-mail: dlange@io.gliwice.pl

¹Zakład Endokrynologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego, Łódź

²Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Akademia Medyczna, Wrocław

³Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁴Klinika Chirurgii Endokrynologicznej, III Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁷Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁸Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁹Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁰Zakład Medycyny Genomowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹¹Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

¹²Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹³Emerytowany profesor chirurgii onkologicznej

¹⁴Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹⁵Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

¹⁶Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹⁷Zakład Patomorfologii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹⁸Oddział Chirurgiczny Ogólny, Chirurgii Naczyniowej, Chirurgii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Słupsk

¹⁹Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

²⁰Specjalistyczna Praktyka Lekarska, ul. Witosa 10, Katowice

²¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Oświadczenie

Niniejsze rekomendacje są przygotowane przez zespół składający się z delegatów poszczególnych Towarzystw Naukowych, które zgłosiły gotowość do udziału w pracach nad aktualizacją rekomendacji w powyższym zakresie.

Członków Grupy Roboczej wybrano spośród specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad chorymi na raka tarczycy. W okresie bezpośrednio poprzedzającym pracę Grupy, Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (ATA, *American Thyroid Association*) opublikowało swoje rekomendacje i opatrzyło je szerokim komentarzem uwzględniającym zasady medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Należy też podkreślić, że rekomendacje ATA są zgodne z aktualnymi rekomendacjami National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Członkowie Zespołu uznali, że konieczne jest dostosowanie tych zasad do specyficznej sytuacji epidemiologicznej w Polsce i do zasad funkcjonowania polskiej służby zdrowia. Dlatego niniejsze rekomendacje mają charakter konsensusu ekspertów przygotowanego na podstawie informacji ATA zebranych w oparciu o zasady EBM. Eksperci przeanalizowali wcześniejsze polskie Rekomendacje

przygotowane w 2010 roku i inne dostępne dane i po dyskusji podsumowali jej wyniki w postaci poniższych Zaleceń. Należy dodać, że część II, stanowiąca część patomorfologiczną została przedstawiona do akceptacji na stronie internetowej Członkom Polskiego Towarzystwa Patologów, którzy nie zgłosili istotnych poprawek.

Członkowie Grupy zdecydowali, że wyłoniona spośród nich podgrupa corocznie będzie aktualizować rekomendacje według zasad EBM. Rekomendacje powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu racjonalnych decyzji w codziennej praktyce, ale ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie, a optymalnie przez zespół terapeutyczny, z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem. Należy podkreślić, że rekomendacje nie mają stanowić sztywnego standardu postępowania narzuconego pracownikom opieki medycznej. Dane z badań klinicznych dotyczące postępowania w wielu sytuacjach klinicznych są skąpe. W takich sytuacjach może być uzasadnione postępowanie odmienne od rekomendowanego, po rzetelnym rozpatrzeniu przez lekarza prowadzącego lub zespołu terapeutycznego możliwych korzyści i szkodliwości takiej decyzji.

Część I

Diagnostyka raka tarczycy

Redaktorzy

Dariusz Lange¹, Stanisław Sporny², Daria Handkiewicz-Junak³, Barbara Jarzab³, Andrzej Lewiński⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵, Marek Ruchała⁶, Dorota Słowińska-Klencka⁷, Janusz Nauman⁸

¹Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Zakład Patomorfologii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁴Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁵Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny, MSW, Warszawa

⁶Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Zakład Morfometrii Gruczołów Dokrewnych, Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁸Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Współautorzy

Tomasz Bednarczuk¹, Aneta Gawlik², Alicja Hubalewska-Dydejczyk³, Krystian Jażdżewski⁴, Małgorzata Karbownik-Lewińska⁵, Beata Kos-Kudła⁶, Katarzyna Łacka⁷, Ewa MałECKA-Tendera², Marek Niedziela⁸, Anelli Syrenicz⁹, Jolanta Krajewska¹⁰, Sylwia Szpak-UlczoK¹⁰, Michał Kalemba¹⁰, Monika Buziak-Bereza³, Mariusz Klencki¹¹, Wojciech Rzeszutko¹², Maria Rzeszutko¹², Krzysztof Kaczka¹², Ryszard Anielski¹³, Jan Sir¹⁴, Janusz Dziecioł¹⁵, Andrzej Namioł¹⁵, Ewa Zembala-Nożyńska¹⁶, Małgorzata Janicka-Jedyńska¹⁷, Aleksandra Kukulka¹⁰, Aleksandra Blewaska¹⁰, Teresa Wojtala¹⁰, Tomasz Stęchły¹⁰, Ewa Paliczka Cieślak¹⁰, Aleksandra Kropińska¹⁰, Aleksandra Król¹⁰, Tomasz Tomkalski¹⁸, Aldona Woźniak¹⁹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁴Zakład Medycyny Genomowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁶Klinika Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁷Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁸Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁹Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

¹⁰Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

¹¹Zakład Morfometrii Gruczołów Dokrewnych, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹²Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹³III Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

¹⁴Prywatny Gabinet Lekarski, Bydgoszcz

¹⁵Zakład Anatomii Człowieka, Uniwersytet Medyczny, Białystok

¹⁶Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

¹⁷Zakład Patomorfologia Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

¹⁸Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka — Centrum Medycyny Ratunkowej, Wrocław

¹⁹Katedra Patomorfologii Klinicznej, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego, Poznań

1. Wskazania do USG tarczycy stanowią:
 - 1.1. Wole guzkowe lub wyczuwalny fizykalnie guzek tarczycy.
 - 1.2. Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, które nie wiąże się z infekcją.
 - 1.3. Powiększenie tarczycy bez wyczuwalnego guzka.
 - 1.4. Zmiana ogniskowa tarczycy wykryta w USG wykonanym z innych wskazań lub w innym badaniu obrazowym.
 - 1.5. Nosicielstwo mutacji RET.
 - 1.6. Wywiad ekspozycji szyi na promieniowanie jonizujące.
 - 1.7. Inne podejrzenie choroby tarczycy.
 - 1.8. USG tarczycy nie jest badaniem przesiewowym.
 - 1.9. USG tarczycy można traktować jako badanie przesiewowe u osób otyłych (BMI > 30 kg/m²).
 - 1.10. USG tarczycy powiązane z badaniem fizykalnym jest badaniem wystarczającym dla wykluczenia wola guzkowego.
2. Inne przydatne badania diagnostyczne w wolu guzkowym stanowią:
 - 2.1. W każdym przypadku wola guzkowego: TSH, fT₄.
 - 2.2. AntyTPO i/lub inne przeciwciała przeciw-tarczycowe według doświadczenia ośrodka.
 - 2.3. Oznaczanie kalcytoniny jest użyteczne w diagnostyce wola guzkowego, ale wobec niskiego ryzyka raka rdzeniastego tarczycy nie jest rekomendowane w każdym przypadku. Natomiast oznaczanie kalcytoniny przydatne jest:
 - 2.3.1. Przy klinicznym podejrzeniu raka rdzeniastego i u nosicieli mutacji RET.
 - 2.3.2. Dla wykluczenia raka rdzeniastego tarczycy przed planowaną operacją tarczycy.
 - 2.4. Oznaczenie tyreoglobuliny nie jest rekomendowane, ponieważ nie wnosi istotnej informacji przy podejrzeniu raka tarczycy.
 - 2.5. Scyntygrafia tarczycy ^{99m}Tc jest wskazana tylko, jeżeli TSH jest w dolnej granicy normy u chorego z wolem guzkowym.
 - 2.6. Elastografia nie jest rutynowo wymagana przy ocenie zmian ogniskowych w tarczycy, ale może wspomóc wybór miejsca do BACC.
 - 2.7. Badanie MRI i CT nie są rutynowo stosowane w ocenie guzków tarczycy.
 - 2.8. Badanie FDG-PET nie jest zalecane w diagnostyce różnicowej guzków tarczycy.
3. Cechy wzmożonego ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej tarczycy, oceniane przed wykonaniem BACC, stanowią:
 - 3.1. Kliniczne:
 - 3.1.1. Przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe.
 - 3.1.2. Ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie.
 - 3.1.3. Wyraźny wzrost guzka, guzek twardego, zrośnięty z otoczeniem.
 - 3.1.4. Wzrost guzka uważa się za znaczący, jeżeli przyrasta on o 20% w każdym wymiarze w ciągu roku. Nie dotyczy to guzków < 1 cm. Niemniej, należy dodać, że guzki łagodne mogą rosnąć w tym samym tempie. UWAGA! Szybki wzrost guzka (w czasie kilku tygodni) stanowi poważne podejrzenie raka anaplastycznego tarczycy i wymaga pilnej konsultacji onkologicznej.
 - 3.1.5. Wielkość guzka > 4 cm.
 - 3.1.6. Pojawienie się guzka tarczycy przed 20. rokiem życia.
 - 3.1.7. Pojawienie się guzka tarczycy po 60. roku życia.
 - 3.1.8. Porażenie nerwów krtaniowych szczególnie jednostronne.
 - 3.2. Ultrasonograficzne:
 - 3.2.1. Cechy przerzutowania do węzłów chłonnych szyjnych.
 - 3.2.2. Cechy naciekania okolicznych narządów szyi.
 - 3.2.3. Obecność mikrozwapnień w zmianie ogniskowej tarczycy.
 - 3.2.4. Charakter lity i hipoechogeniczność zmiany ogniskowej.
 - 3.2.5. Kształt zmiany ogniskowej („wysokość > szerokość”).
 - 3.2.6. Nieregularne granice zmiany.
 - 3.2.7. Cechy wzmożonego, chaotycznego przepływu naczyniowego wewnątrz zmiany.
4. Wskazania do BACC zmiany ogniskowej stanowią:
 - 4.1. Zmiana ogniskowa o rozmiarach ≥ 1 cm w największym wymiarze, jeżeli nie ma innych ognisk o wyższym ryzyku złośliwości, ocenianych według zasad wymienionych w punkcie 3.
 - 4.2. Kliniczne lub ultrasonograficzne cechy złośliwości w zmianie ogniskowej niezależnie od jej rozmiarów (*patrz* też pkt. 3.1.4).
 - 4.3. Jeżeli cechy ryzyka złośliwości stwierdzi się w zmianie ogniskowej o wymiarach < 10 mm, można podjąć monitorowanie ultrasonograficzne tej zmiany w badaniach wykonywanych

- co 3–6 miesięcy, w zależności od ryzyka klinicznego, i BACC wykonać dopiero, jeżeli ognisko zwiększy się o ≥ 1 cm średnicy.
- 4.4. Zmiany ogniskowe każdej wielkości jeśli stwierdzono przerzuty raka tarczycy do węzłów chłonnych lub odległe, wysokie stężenie kalcytoniny lub nosicielstwo mutacji RET preysponującej do raka rdzeniastego.
5. Wskazania do BACC w mnogich zmianach ogniskowych tarczycy podlegają następującym zasadom:
 - 5.1. Ryzyko raka tarczycy jest takie samo u chorego, wykazującego mnogie zmiany ogniskowe w tarczycy, jak u chorego ze zmianą ogniskową pojedynczą.
 - 5.2. Optymalne postępowanie zakłada, że dokonujący biopsji tarczycy podejmie się wyboru zmian ogniskowych o najwyższym ryzyku złośliwości, które powinny być bioputowane jako pierwsze.
 - 5.3. Jeżeli zmiana ogniskowa jest scyntygraficznie autonomiczna (tzw. guzek „gorący”) można odstąpić od BACC guzka, gdyż ryzyko złośliwości jest $< 2\%$.
 - 5.4. Ryzyko złośliwości mnogich zmian ogniskowych, które kwalifikują się do BACC można wykluczyć, jeżeli u chorego uzyskano wynik łagodny wszystkich istniejących bioputowanych zmian, gdy taki wynik uzyskano w odniesieniu do co najmniej 4 ognisk, przy czym wszystkie biopsje powinny być wykonane na przestrzeni 3–6 miesięcy, w zależności od ryzyka klinicznego.
 - 5.5. Elastografia może być pomocna w wyborze ogniska do BACC, niemniej, nie jest badaniem obligatoryjnym.
 6. Wskazania do BACC po wykryciu ogniska w innych badaniach obrazowych:
 - 6.1. Ognisko wykryte przypadkowo w tarczycy w badaniu USG wykonanym z innych wskazań (np. badanie dopplerowskie naczyń szyjnych) podlega tym samym regułom, co przedstawione w punkcie 4.
 - 6.2. Ogniska wykryte w CT lub MRI winny być wstępnie ocenione w USG, a dalsze postępowanie uzależnione jest według tej oceny, zgodnie z punktem 4.
 - 6.3. Ogniska gorące wykryte w FDG-PET, powinny być wstępnie ocenione w USG, a dalsze postępowanie uzależnione jest według tej oceny, zgodnie z punktem 4. Niemniej, wykonanie BACC w ognisku, które w PET przedstawia się jako gorące, jest obligatoryjne.
 - 6.4. Ogniska gorące wykryte przypadkowo w badaniu $^{99m}\text{TcMIBI}$ (scyntygrafia serca) powinny być wstępnie ocenione w USG, a dalsze postępowanie uzależnione jest według tej oceny, zgodnie z punktem 4.
 7. Kiedy można zrezygnować z BACC zmiany ogniskowej w tarczycy?
 - 7.1. W zmianach ogniskowych ≤ 5 mm we wszystkich wymiarach, BACC nie jest rekomendowana ze względu na małe ryzyko kliniczne.
 - 7.2. W torbieli prostej według kryteriów USG.
 - 7.3. W zmianach wykazujących obraz gąbczasty w USG w co najmniej 50% objętości.
 - 7.4. W zmianach ogniskowych, wykazujących w scyntygrafii tarczycy czynność autonomiczną.
 8. Wszystkie badania BAC tarczycy powinny być wykonane z monitorowaniem ultrasonograficznym (BACC).
 9. Klasyfikacja cytologiczna punktowanych zmian ogniskowych winna być prowadzona według zaleceń *National Cancer Institute (NCI) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC)*, które w niniejszych rekomendacjach nazywano „klasyfikacją Bethesda” (tab. I).
 10. Postępowanie przy wykryciu zmian ogniskowych w tarczycy, poddanych BACC, podlega następującym zasadom:
 - 10.1. Jeżeli BACC daje wynik określany jako łagodny (klasa II wg klasyfikacji Bethesda), a zmiana wykazuje ultrasonograficznie ryzyko złośliwości (zgodnie z pkt. 3.2.), to wskazane jest monitorowanie ultrasonograficzne zmiany i wykonanie ponownej BACC w czasie nie dłuższym niż 3–6 miesięcy, zależnie od ryzyka klinicznego.
 - 10.2. Jeżeli BACC daje wynik nieokreślony (klasa III wg klasyfikacji Bethesda) i obecne są cechy ultrasonograficzne ryzyka złośliwości (pkt. 3.2.), to wskazane jest wykonanie ponownej BACC w odstępie 3–6 miesięcy w zależności od ryzyka klinicznego. W razie podobnego wyniku można rozważyć postępowanie operacyjne (*patrz* pkt. 3.1).
 - 10.3. Jeżeli BACC daje wynik w klasie IV według klasyfikacji Bethesda, należy rozważyć postępowanie operacyjne i badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego, szczególnie gdy współistnieją kliniczne lub ultrasonograficzne cechy ryzyka, przy nieobecności cech wymienionych w punkcie 7.

Tabela I. Proponowana w niniejszych rekomendacjach terminologia rozpoznań w BAC (na podstawie rekomendacji NCI 2008 [1])

Rekomendowana terminologia wg Bethesda	Akceptowana terminologia	Dawna terminologia (obecnie nieakceptowana)	Ryzyko raka u polskich chorych	Rozpoznania wchodzące w skład kategorii i inne uwagi
Biopsja niediagnostyczna			5–10%*	Należy uwzględnić kontekst kliniczny
Zmiana łagodna	Guzek łagodny		< 1%*	Wole guzkowe Zapalenia tarczycy, w tym przewlekłe Guzek hiperplastyczny w wolu Guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu i wystarczająca liczba komórek) Obraz sugeruje guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu bez wystarczającej liczby komórek) Torbiel tarczycy
Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona			2,4–5,2%	Ta kategoria powinna być używana tylko w rzadkich przypadkach, kiedy nie jest możliwe uściślenie rozpoznania cytologicznego
Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego	(SFN) Podejrzenie nowotworu oksyfilnego (onkocytnego)	Nowotwór/guz pęcherzykowy Nowotwór/guz oksyfilny Guz Hurthle'a	8,2–19%	Co najmniej 25% zmian w tej kategorii nie okazuje się rozrostem nowotworowym (guzki hiperplastyczne, zapalenie) Kategoria nie jest stosowana, jeżeli są widoczne cechy charakterystyczne dla jąder raka brodawkowatego
Podejrzenie złośliwości	Podejrzenie raka		75%	Rozpoznanie obejmuje podejrzenie: — raka brodawkowatego — raka rdzeniastego — chłoniaka — przerzutu do tarczycy — raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego ze względu na obecność martwych tkanek
Nowotwór złośliwy	Rak		95–100%*	Rozpoznanie obejmuje: — raka brodawkowatego — raka rdzeniastego — chłoniaka — przerzut do tarczycy — raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego

*Brak polskich danych, w tabeli podano dane według oceny NCI [1]

- 10.4. Jeżeli BACC daje wynik w klasie V według klasyfikacji Bethesda, to niezależnie, czy współistnieją cechy ultrasonograficzne ryzyka, należy rozważyć właściwe postępowanie operacyjne.
- 10.5. Jeżeli BACC daje wynik w klasie VI według klasyfikacji Bethesda należy wdrożyć leczenie operacyjne.
11. Przeprowadzenie i technika BACC
- 11.1. Wymaganie monitorowania ultrasonograficznego BACC.
- 11.1.1. Dotyczy wszystkich BACC.
- 11.1.2. Dotyczy wszystkich wykrytych zmian ogniskowych, nie jest wymagane przy

uogólnionym powiększeniu tarczycy ze współistniejącymi rozlanymi zaburzeniami echostruktury, w którym nie da się wyodrębnić zmian ogniskowych.

- 11.1.3. Monitorowanie BACC jest zawsze wymagane przy powtórzeniu BACC z powodu niediagnostycznego wyniku poprzedniej BACC (dla porównania konieczne jest podanie lokalizacji zmiany i daty badania).
- 11.2. Pisemna zgoda chorego na BACC.
- 11.2.1. Jest zawsze potrzebna.
- 11.3. Informacje wymagane na skierowaniu na BACC.

- 11.3.1. Nazwisko, imię, adres kierującego na BACC.
- 11.3.1. Nazwisko i imię/identyfikator chorego.
- 11.3.2. Płeć i wiek chorego.
- 11.3.3. Wstępne rozpoznanie kliniczne.
- 11.3.4. Lokalizacja i rozmiar ogniska podejrzanego.
- 11.3.5. Dane z wywiadu (w tym co do innych nowotworów pierwotnych, ekspozycji na promieniowanie, współistniejących chorób tarczycy).
- 11.3.6. Informacja o leczeniu, jeśli może mieć znaczenie dla interpretacji cytologicznej.
- 11.3.7. Informacja o wcześniejszych BACC (data, lokalizacja punktowanego ogniska).
12. Wybór miejsca do BACC
- 12.1. Miejsce BACC ustalone jest za pomocą USG według następujących zasad:
- 12.1.1. Kryterium głównym nie jest wielkość guzka, ale cechy ryzyka złośliwości (kliniczne i ultrasonograficzne). Patrz rekomendacje NCI [1].
- 12.1.2. Ponieważ wielkość guzka > 4 cm zwiększa ryzyko jego złośliwości, każdy guzek spełniający to kryterium powinien być bioputowany.
- 12.1.3. Duży guzek powinien być bioputowany co najmniej 2-krotnie w różnych miejscach.
- 12.1.4. Torbiel powinna być opróżniona, a ewentualnie uwidaczniająca się część lita poddana BACC.
- 12.2. W ogniskach mnogich obowiązują następujące zasady:
- 12.2.1. Jeżeli w wolu wieloguzkowym jest więcej ognisk, kolejność BACC zależy od ultrasonograficznych i klinicznych kryteriów złośliwości.
- 12.2.2. Jeżeli ogniska są mnogie i podobne ultrasonograficznie, a nie wykazują znacznych cech złośliwości, dopuszczalne jest bioputowanie tylko największego ogniska.
- 12.2.3. Dopuszczalne jest podzielenie badania BACC na etapy w czasie do 6 miesięcy, optymalnie do 3 miesięcy.
- 12.2.4. Przy rozlanym charakterze zmian echostruktury wskazania do BACC mają charakter względny i BACC może się ograniczyć do punktowania 1 miejsca. NCI dopuszcza wówczas BACC bez monitorowania USG, jeżeli tarczyca jest wyraźnie powiększona.
- 12.3. Przy powiększeniu węzłów chłonnych szyjnych:
- 12.3.1. Jeżeli guzkowi tarczycy towarzyszy podejrzan węzeł chłonny, należy go też nakłuć.
- 12.3.2. Cechy USG nasuwające podejrzenie przerzutu do węzła chłonnego: wymiar poprzeczny > 5 mm, brak wnęki tłuszczowej, lito-torbielowaty charakter, okrągły kształt, brzeżne lub chaotyczne unaczynienie, zwapnienia.
13. Reprezentatywność BACC.
- 13.1. Ocena reprezentatywności uzyskanego materiału cytologicznego jest niezbędna i musi się odnosić zarówno do aspektu jakościowego, jak i ilościowego.
- 13.2. Ocena jakościowa wyrażana jest dychotomicznie jako zadowolająca/ niezadowolająca i musi uwzględniać różnice związane z typem ogniska (patrz pkt. 14).
- 13.3. Należy stosować następujące stopnie oceny ilościowej:
- 13.3.1. Materiał diagnostyczny: co najmniej 5 grup zawierających przynajmniej po 10 dobrze zachowanych komórek pęcherzykowych. Konieczne uwzględnienie kontekstu klinicznego w tej ocenie.
- 13.3.2. Materiał diagnostyczny mimo skąpej liczby komórek (patrz też pkt. 14.1).
- 13.3.3. Ocena materiału ograniczona przez brak/niewielką liczbę komórek pęcherzykowych.
- 13.3.4. Tylko płyn torbieli.
14. Kontekst kliniczno-radiologiczny oceny ilościowej BACC.
- 14.1. Zmiany ogniskowe lite.
- 14.1.1. Z cytologicznymi cechami struktury komórkowej nasuwającymi podejrzenie złośliwości* (klasa III wg Bethesda). Wykrycie w rozmazie zaburzeń struktury komórkowej nasuwających podejrzenie złośliwości musi być zawarte w rozpoznaniu, nawet jeżeli liczba komórek jest skąpa (patrz pkt. 13.3.2).
*(Uwaga: w oryginalnym tekście NCI jest mowa o atypii, autorzy rekomendacji proponują w zamian określenie „Zaburzenia struktury komórki nasuwające podejrzenie złośliwości”).
- 14.1.2. Z zapaleniem.

Należy wziąć pod uwagę, że w BACC uzyskuje się wtedy mniej komórek pęcherzykowych, nie należy więc bezwzględnie wymagać spełnienia kryterium 13.3.1. W związku z tym właściwe jest zastosowanie uwagi 13.3.2.

14.1.3. Z dużą ilością koloidu.

Obecność dużej ilości koloidu jest wiarygodnym sygnałem łagodności zmiany, dlatego BACC może tu być diagnostyczna mimo niewielkiej liczby komórek.

14.1.4. Z rozrostem pęcherzykowym i niewielką ilością koloidu.

Uwaga 13.3.1. jest optymalna, szczególnie jeżeli jest ona spełniona na jednym rozmazie. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zbyt restrykcyjne wymagania co do liczby i jakości komórek zwiększają odsetek BACC niewystarczającej jakości do 20% i więcej.

14.2. Torbiele.

14.2.1. Torbiel prosta (czysta wg kryterium USG): ryzyko raka 1–4%.

Aspiracja czystej torbieli bardzo rzadko wiąże się z rozpoznaniem raka.

Stosowanie kryterium 13.3.4 pozwala na przekazanie informacji użytecznej klinicznie. Można dodać informację „materiał niediagnostyczny dla pełnego wykluczenia torbielowatej postaci raka”.

14.2.2. Zdaniem autorów rekomendacji, w tych przypadkach należy przede wszystkim dążyć do diagnostycznego nakłucia części litej.

15. Zalecana terminologia diagnostyczna.

Zaleca się używać 6 klas rozpoznań według klasyfikacji Bethesda.

15.1. Biopsja niediagnostyczna, klasa I według klasyfikacji Bethesda.

15.1.1. Biopsja jest określona jako niediagnostyczna, jeżeli nie spełnia kryteriów reprezentatywności (patrz pkt. 13) z uwzględnieniem kontekstu kliniczno-radiologicznego (patrz pkt. 14)

15.1.2. Biopsja niediagnostyczna może wynikać z 3 przyczyn:

- niewystarczającej liczby pobranych komórek,
- braku komórek pęcherzykowych,
- błędów utrwalenia i przechowania.

15.2. Zmiana łagodna, klasa II według klasyfikacji Bethesda.

Termin ten odpowiada ostatecznemu rozpoznaniu rozrostu guzkowego, limfocytarnego lub podostrego zapalenia tarczycy, pojedynczego guzka hiperplastycznego i guzka koloidowego. Ryzyko złośliwości jest minimalne

15.2.1. Rozpoznanie „zmiana łagodna” formalnie obejmuje też rozpoznanie gruczolaka pęcherzykowego, dlatego niektóre ośrodki stosują rozpoznanie „BACC negatywna w kierunku rozpoznania procesu złośliwego” lub „zmiana nienowotworowa”. W rekomendacjach preferujemy rozpoznanie „Zmiana łagodna”.

15.2.2. Rozmaz z BACC powinien zawierać wystarczającą liczbę komórek.

Jeśli jest ich niewiele, a w powtórzonej BACC także uzyskuje się głównie koloid i mało komórek nienasuujących podejrzenia złośliwości, rekomendujemy rozpoznanie: obraz sugeruje zmianę/guzek koloidowy.

15.3. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona, klasa III według klasyfikacji Bethesda.

15.3.1. Ta kategoria rozpoznania winna być stosowana tylko w razie konieczności, jak najrzadziej (patrz też 14.1.1.).

15.3.2. Jest kategorią z wykluczenia, w której zawierają się takie obrazy cytologiczne BACC tarczycy, które nie wypełniają kryteriów ilościowych lub jakościowych kwalifikujących do kategorii podejrzenie nowotworu pęcherzykowego.

15.3.3. Kryteria rozgraniczenia zmian pęcherzykowych bliżej nieokreślonych i podejrzenia nowotworu pęcherzykowego (patrz tab. II).

15.3.4. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona to rozpoznanie zastępcze, które wymaga korekty w korelacji z obrazem klinicznym i ultrasonograficznym w czasie kolejnej BACC. Powtórzenie BACC zależy od wskazań klinicznych, wskazane na ogół po 12 miesiącach, w przedziale 6–24 miesięcy. Nie należy stosować szybkiego powtórzenia BACC, chyba że wymagają tego pilne wskazania kliniczne lub znaczący rozmiar zmiany (patrz pkt. 3.1.4).

15.3.5. Szczególną ostrożność interpretacyjną należy zachować przy rozpoznaniu zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej w niewielkich ogniskach, mniejszych niż 1–2 cm.

Tabela II. Kryteria cytologiczne kategorii „zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona” i „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”

Cecha	Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona	Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego
Aspirat bogatokomórkowy (cecha subiektywna)	Raczej tak	Tak
Dominacja małych układów przestrzennych (grupy, gniazda, układy rozetkowe)	Tak	Tak
Płaty komórek pęcherzykowych	Mogą być widoczne	Nie lub pojedyncze
Koloid w tle	Może być widoczny	Nie lub śladowy
Makrofagi piankowe	Mogą być obecne	Nie lub pojedyncze
Anizocytoza/anizokarioza	Nie lub niewielka	Nie
Limfocyty/komórki plazmatyczne	Nie lub nieliczne	Nie
Onkocyty	Bez znaczenia	Jeżeli > 75% komórek, podejrzenie nowotworu pęcherzykowego oksyfilnego
		Onkocyty obligatoryjnie muszą zawierać jąderka
		Dopuszczalna anizocytoza onkocytów
		Układy przestrzenne onkocytów dowolne
Wskazania do leczenia operacyjnego	Nie	Tak, po potwierdzeniu rozpoznania przez drugiego patologa
Wskazania do powtórnej BACC	Tak	Raczej nie

15.3.6. Ryzyko złośliwości, oceniane przez NCI na 5–10%, w polskich doniesieniach naukowych jest oceniane na 2,4–5,9% [2, 3]. Dlatego, zdaniem autorów niniejszych rekomendacji, rozpoznanie to nie powinno stanowić o zwiększonym ryzyku złośliwości guzka i nie może stanowić *per se* wskazania do leczenia operacyjnego.

15.3.7. Czasem zakwalifikowanie do tej kategorii może wynikać z ograniczeń próbki (niska komórkowość, domieszka krwi, błędy utrwalenia), kiedy cechy komórek nie wskazują jednoznacznie na ich łagodny charakter lub wręcz budzą niepokój co do możliwości złośliwego charakteru guzka. Ten niepokój powinien być zawarty w komentarzu patologa. Wówczas może zaistnieć wskazanie do leczenia operacyjnego.

15.4. Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego, klasa IV według klasyfikacji Bethesda.

15.4.1. NCI zaleca określenie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” ze względu na fakt, że 25% tych guzków nie jest wcale nowotworem. Kryteria rozpoznania podsumowano w tabeli II.

15.4.2. Ta kategoria obejmuje zarówno zmiany określane wcześniej jako „nowotwór pęcherzykowy/oksyfilny” lub „guz pęcherzykowy/oksyfilny”.

Nie powinna natomiast obejmować zmian, w których cechy jądrowe pozwalają rozpoznać raka brodawkowatego.

15.4.3. Podejrzenie nowotworu onkocytarnego/oksyfilnego jest stawiane, jeżeli odsetek komórek oksyfilnych przekracza 75%. Uważa się, że to rozpoznanie oznacza wyższe ryzyko złośliwości niż podejrzenie nowotworu pęcherzykowego.

15.4.4. Przy podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego ryzyko występowania złośliwości w Polsce wynosi, w zależności od ośrodka, od 8,2% do 19% [2, 4]. Dlatego decyzję o operacji można podjąć w zależności od własnego doświadczenia ośrodka.

15.4.5. Rozpoznanie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” powinno być stawiane w przypadkach, w których patolog przewiduje konieczność postępowania operacyjnego dla uzyskania materiału i ostatecznego rozpoznania histopatologicznego.

15.4.6. Przy tym rozpoznaniu ryzyko złośliwości musi być oceniane indywidualnie z uwzględnieniem kontekstu kliniczno-epidemiologicznego.

15.4.7. Jeżeli podejrzenie nowotworu pęcherzykowego w BACC stanowi wskazanie

- do leczenia operacyjnego, przydatne jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa.
- 15.4.8. Rozpoznanie to może odpowiadać ostatecznym rozpoznaniom histopatologicznym gruczolaka pęcherzykowego, raka pęcherzykowego i wariantu pęcherzykowego raka brodawkowego oraz ich wariantów oksyfilnych, jednak obraz ten może być uzyskany także w zmianach nienowotworowych, takich jak guzek rozrostowy o wysokiej komórkowości czy limfocytarne zapalenie tarczycy (w których często stwierdza się cechy zaburzonej struktury komórki) (patrz pkt. 14.1.1.). Dlatego określenie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”, rekomendowane przez NCI [1], jest właściwsze niż określenie „guz pęcherzykowy” lub „nowotwór pęcherzykowy” (te określenia mogą być obecnie stosowane wyłącznie w sensie klinicznym, nie mogą stanowić rozpoznania cytologicznego).
- Rekomendujemy stosowanie skrótu SFN (*suspected follicular neoplasia*) lub określenia klasa IV według klasyfikacji Bethesda ze względu na drażniące i niepokojące chorych brzmienie dosłownego tłumaczenia polskiego.
- Rozpoznanie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” obejmuje także podklasę „podejrzenie nowotworu oksyfilnego”, które dokładniej powinno brzmieć „podejrzenie wariantu onkocytarnego (oksyfilnego) nowotworu pęcherzykowego.
- 15.4.9. Naszym zdaniem należy unikać rozpoznania „Guz Huerthle’a” w stosunku do podejrzenia nowotworu oksyfilnego.
- 15.5. Podejrzenie złośliwości, klasa V według klasyfikacji Bethesda.
- 15.5.1. Takie rozpoznanie oznacza, że ujawniono cechy morfologiczne nowotworu złośliwego, ale nie są spełnione wszystkie kryteria pozwalające na rozpoznanie nowotworu złośliwego. Ryzyko złośliwości wynosi 50% wedle oceny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [2] oraz 75% wedle oceny zespołu z Instytutu Onkologii w Gliwicach [5].
- 15.5.2. Podejrzenie raka brodawkowego najczęściej dotyczy jego wariantu pęcherzykowego.
- 15.5.3. Podejrzeniu raka rdzeniastego powinno towarzyszyć oznaczenie kalcytoniny we krwi (stężenie podstawowe Ct > 100 pg/ml pozwala rozpoznać raka rdzeniastego tarczycy z wysokim prawdopodobieństwem).
- 15.5.4. Podejrzenie chłoniaka złośliwego winno prowadzić do powtórzenia BACC i wykorzystania cytometrii przepływowej.
- 15.6. Nowotwór złośliwy, kategoria VI według klasyfikacji Bethesda.
- 15.6.1. Kategoria obejmuje rozpoznanie raka brodawkowego, anaplastycznego i przerzutu.
- 15.6.2. Rak rdzeniasty, określenie punktu wyjścia przerzutu innego nowotworu i chłoniak wymagają badania immunocytochemicznego.
- 15.6.3. Przy tym rozpoznaniu decyzja o leczeniu operacyjnym jest oczywista.
16. Raport z BACC. Raport z BACC musi zawierać:
- 16.1. Informację o lokalizacji i cechach biopciowanych guzków, umożliwiającą ich identyfikację.
- 16.2. Informację o ocenie reprezentatywności BACC, zarówno jakościowej, jak i ilościowej.
- 16.3. Opis badania cytologicznego każdej z badanych zmian ogniskowych.
- 16.4. Wniosek diagnostyczny z zakwalifikowaniem do jednej z VI klas rozpoznań (patrz pkt. 15).
- 16.5. Uwaga! Wskazane jest dołączenie komentarza do raportu z BACC.
17. Nieakceptowana terminologia diagnostyczna.
- 17.1. Nie należy stosować stwierdzeń:
- 17.1.1. „komórek atypowych nie znaleziono”, „treść krwista”, „cech złośliwości nie wykryto”.
- 17.1.2. We wszystkich przykładach wymienionych w 17.1.1. należy jednoznacznie wypowiedzieć się, czy jest to zmiana łagodna czy biopsja niediagnostyczna.
- 17.1.3. Nie wolno także stosować stwierdzenia „obraz budzi podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”.
- 17.1.4. Stwierdzenie jak 17.1.3. nie daje klinicyście informacji, czy patomorfolog stawia formalnie rozpoznanie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” czy też ma tylko przesłanki w tym kierunku, które nie są wystarczające dla tego rozpoznania cytologicznego. W tych przypadkach patolog powinien raczej zastanowić się czy nie lepiej

postawić rozpoznanie „zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona”, które jest jasne dla klinicysty, gdyż informuje go, że guzek trzeba dalej diagnozować. Dopuszczalne jest dodanie „nie można wykluczyć podejrzenia nowotworu pęcherzykowego” czy „rozważano podejrzenie nowotworu pęcherzykowego, ale nie wszystkie kryteria są spełnione”

18. Wiarygodność diagnostyczna i ograniczenia BACC.

- 18.1. Rozgraniczenie raka pęcherzykowego i gruczolaka pęcherzykowego jest w badaniu cytologicznym niemożliwe.
- 18.2. Ryzyko wyniku fałszywie ujemnego w raku wynosi 1–11%, średnio 5%. Lekarz winien ocenić klinicznie cechy złośliwości skłaniające do leczenia operacyjnego.
- 18.3. Ryzyko to wynika najczęściej z powodu niewystarczającej ilości materiału do oceny, ale także błędu pobrania, błędów interpretacyjnych i występowania torbielowatej postaci raka.
- 18.4. Ryzyko wyniku fałszywie dodatniego wynosi 1%.

19. Przeciwwskazania do BACC.

- 19.1. Bezwzględne.
 - 19.1.1. Ciężka skaza krwotoczna.
 - 19.1.2. Ropne ogniska skóry szyi.
 - 19.1.3. Brak współpracy i zgody chorego.
- 19.2. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych.
 - 19.2.1. Acenokumarol, warfaryna.

Autorzy niniejszych rekomendacji uważają, po zasięgnięciu konsultacji u specjalistów z tego zakresu, że stosowanie acenokumarolu i warfaryny nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do BACC, szczególnie, jeżeli stosuje się igłę o średnicy 0,4 mm przy INR w zakresie 2,5–3.

Można także rozważyć przejście na heparynę drobnocząsteczkową.
 - 19.2.2. Heparyna drobnocząsteczkowa.

Konieczne zachowanie przerwy 8 godzin.
 - 19.2.3. Dabigatran (Pradaxa).

Konieczne zachowanie przerwy 12 godzin.
 - 19.2.4. Rivaroxaban (Xarelto).

Konieczne zachowanie przerwy 24 godziny.
 - 19.2.5. Kłopidogrel.

Jeżeli ze względów kardiologicznych przeciwwskazane jest odstawieniu leku,

to w razie bezwzględnych wskazań dopuszcza się biopsję tarczycy u chorego stosującego kłopidogrel. Przejście na heparynę drobnocząsteczkową nie jest uzasadnione ze względu na odmienny mechanizm działania

19.2.6. Leki dozwolone:

- kwas acetylosalicylowy w dawkach do 0,3 g,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne.

20. Powikłania BACC.

20.1. Przemijające.

- 20.1.1. Krwiak (zapobieganie: uciśnięcie miejsca biopsji bezpośrednio po jej wykonaniu. Przy biopsji zmian głębokich rekomenduje się 30 min. obserwację).
- 20.1.2. Ból i obrzęk (okład z lodu; paracetamol).
- 20.1.3. Omdlenie.
- 20.1.4. Zakażenie (rzadkie nawet u chorych z niedoborem odporności, zagrożeni: pacjenci z HIV, cukrzycą, gruźlicą, ale także z atopowym zapaleniem skóry — infekcje gronkowcowe). Jeśli stan higieniczny skóry nie jest zadowalający, zastosuj jodynę.

20.2. Poważne — niezwykle rzadkie.

- 20.2.1. Nigdy nie opisano implementacji raka wzdłuż toru igły przy igle 23 gauge lub mniejszej. Powyższe powikłanie dotyczyło wcześniej głównie biopsji gruboigłowej.
- 20.2.2. Porażenie nerwu krtaniowego wstecznego (ryzyko 0,036%) — dysfonia i dysfajza rozwija się typowo w drugim dniu po BACC, ustępuje do 4 miesięcy.
- 20.2.3. Krwotok lub krwiak wymagający interwencji chirurgicznej.

21. Immunocytochemia w BACC.

Patrz komentarz NCI [1].

22. Dalsze postępowanie po BACC nie diagnostycznej.

22.1. Torbiel.

Jeżeli jest to torbiel ultrasonograficznie prosta bez części litej, a w pierwszej BACC nie użytkano materiału diagnostycznego, ponowną BACC można rozważyć za 6–18 miesięcy. Ryzyko raka jest bardzo małe, ale nie da się go całkiem wykluczyć.

22.2. Guzek lity.

Lity guzek klinicznie łagodny, z niediagnostycznym wynikiem BACC wymaga monito-

- rowania klinicznego i ultrasonograficznego oraz kolejnej BACC w zależności od ryzyka klinicznego, na ogół za 3–12 miesięcy.
- 22.3. Guzek lity ze zwyrodnieniem torbielowatym. Jeżeli w pierwszej BACC nie uzyskano materiału diagnostycznego, ponowna BACC wskazana za 3–12 miesięcy. Należy dążyć do nakłucia części litej.
W przypadku niediagnostycznej BACC ATA rozważa leczenie operacyjne. Autorzy niniejszych rekomendacji proponują, że należy wówczas oprzeć się o cechy kliniczne ryzyka złośliwości (*patrz* pkt. 3.1).
23. Odstęp między niediagnostyczną BACC a drugą BACC.
- 23.1. Odstęp ten winien wynosić nie mniej niż 3 miesiące, chyba że kliniczne cechy wskazują na szczególnie wysokie ryzyko złośliwości (przy podejrzeniu raka nisko zróżnicowanego lub anaplastycznego lub chłoniaka) lub podejrzenie błędu wykonania jest szczególnie silne.
- 23.2. W przeważającej części przypadków, w których ryzyko kliniczne nie jest wysokie, kolejna BACC może być wykonana za 6–12 miesięcy.
24. Dwie biopsje niediagnostyczne.
- 24.1. Dwie biopsje niediagnostyczne w torbieli.
W prostych torbielach przy dwóch niediagnostycznych BACC należy uwzględnić, że ryzyko raka jest bardzo małe (< 1%), chociaż nie da się go całkiem wykluczyć.
- 24.2. Dwie biopsje niediagnostyczne w ognisku litym.
- 24.2.1. Ze względu na brak wykluczenia raka i możliwe większe ryzyko jego ujawnienia należy rozważyć ryzyko kliniczne i w zależności od niego podjąć decyzję o leczeniu operacyjnym.
- 24.2.2. Przy znaczącym klinicznie wzroście zmiany ogniskowej należy rozważyć leczenie operacyjne, chyba że kontekst kliniczny wyjaśnia brak adekwatnego materiału w BACC.
- 24.2.3. Przy braku wzrostu ogniska i braku ultrasonograficznych cech złośliwości leczenie operacyjne rozważane jest w kontekście ryzyka klinicznego, decyduje wspólnie z pacjentem.
- 24.2.4. Jeśli ognisko < 1 cm w którymkolwiek z wymiarów i nie obserwuje się znaczącego wzrostu oraz cech ryzyka klinicznego, operacja nie jest wskazana.
25. Dalsze postępowanie kliniczne po rozpoznaniu zmiany łagodnej w BACC.
- 25.1. Uzyskanie łagodnego wyniku w BACC nie przesądza definitywnie o braku konieczności leczenia operacyjnego.
- 25.2. Jeżeli wskazania kliniczne i wyniki innych badań, a także preferencja chorego nie prowadzą do interwencji operacyjnej, dalsza obserwacja chorego winna uwzględniać fakt, że ryzyko złośliwości guzka jest wtedy istotnie mniejsze niż w guzku, który nie był nigdy badany cytologicznie i oceniony cytologicznie jako zmiana łagodna.
- 25.3. Monitorowanie litego guzka łagodnego w BACC.
- 25.3.1. Zmiana ogniskowa lita, w której w BACC rozpoznano zmianę łagodną wymaga monitorowania klinicznego (badanie fizykalne lub USG) co 6–18 miesięcy.
- 25.3.2. Powtórzenie BACC w toku dalszej obserwacji nie jest wymagane, jeżeli nie ma wątpliwości klinicznych i jakość pierwszej BACC jest dobra. Ryzyko wyniku fałszywie ujemnego jest oceniane przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi na 3,6% [8].
- 25.3.3. Powtórzenie BACC w ognisku zaburzonej echostruktury, w którym rozpoznano zmianę łagodną, pozwala na upewnienie się co do rozpoznania i zmniejsza ryzyko nierozpoznania raka. Niemniej, takie postępowanie przy braku cech ryzyka klinicznego, wzrostu guzka i pojawienia się nowych cech ryzyka ultrasonograficznego na ogół wskazane jest nie wcześniej niż 6–12 miesięcy od pierwszej BACC.
- 25.3.4. Wskazania do powtórzenia BACC za 6–12 miesięcy mogą wynikać ze wzrostu guzka lub cech ryzyka klinicznego bądź niższej wiarygodności pierwszej BACC na skutek większego ryzyka nietrafienia w zmianę z powodu jej bardzo małych rozmiarów i/lub położenia w tylnej/grzbietowej części płata.
- 25.3.5. Wzrost guzka nie jest *per se* kryterium jego złośliwości, jednak tworzy wskazania do powtórnej BACC (o ile spełnia kryteria wzrostu znaczącego klinicznie, *patrz* niżej).
- 25.3.6. Pojawienie się w guzku łagodnym w poprzednim badaniu cytologicznym nowych cech ultrasonograficznych wysokiego ryzyka złośliwości stanowi mocne wskazanie do ponownej BACC.

- 25.3.7. Zalecenia 25.3.1–6 dotyczą także zmian torbielowato–litych. Kolejna BACC jest wskazana w razie istotnego powiększenia się części litej zmiany torbielowato–litej.
- 25.3.8. Nawet przy znaczącym wzroście guzka dopuszczalne jest postępowanie zachowawcze, jeżeli ponownie uzyskano łagodny wynik BACC.
26. Dalsze postępowanie po rozpoznaniu w BACC zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej.
- 26.1. Ryzyko ujawnienia raka przy tym rozpoznaniu prawdopodobnie nie jest w Polsce wyższe od 5% i jest szacowane w polskich opracowaniach na 2,4–5,2% [2, 3].
- 26.2. Postępowanie zachowawcze (obserwacja i kontrola w USG co 6 miesięcy), ponowna BACC za 6–12 miesięcy, nie wcześniej niż po 3 miesiącach, ze względu na ryzyko zmian wynikających z procesów naprawczych.
- 26.3. Operacja w guzkach > 4 cm, przy guzkach mniejszych w razie znaczącego wzrostu guzka, lub jeżeli w drugiej BACC rozpoznanie z większym ryzykiem raka.
- 26.4. Jeżeli guzek z tym rozpoznaniem okazuje się guzkiem autonomicznym w scyntygrafii, można zalecić dalsze postępowanie zachowawcze i leczenie ¹³¹I, gdyż ryzyko raka w tym guzku wynosi ≤ 2%.
27. Dalsze postępowanie po uzyskaniu w BACC rozpoznania „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”.
- 27.1. Należy ponownie podkreślić, że to rozpoznanie powinno być stawiane tylko w przypadkach, w których przewiduje się konieczność postępowania operacyjnego dla uzyskania materiału i ostatecznego rozpoznania histopatologicznego.
- 27.1.1. Przed podjęciem leczenia operacyjnego przydatne jest potwierdzenie rozpoznania podejrzenia nowotworu pęcherzykowego przez drugiego patologa.
- 27.1.2. Jeżeli uzyskano takie potwierdzenie, ponowna BACC nie wniesie nic do rozpoznania, szczególnie, jeśli będzie wykonana w krótkim odstępie czasowym.
- 27.1.3. Jeżeli nie ma możliwości skonsultowania wyniku cytologicznego, leczenie operacyjne jest dopuszczalne, jeśli wskazania kliniczne są pilne.
- 27.2. Wskazania do leczenia operacyjnego przy podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego w BACC.
- 27.2.1. Jeżeli w BACC postawiono podejrzenie nowotworu oksyfilnego (wariantu oksyfilnego nowotworu pęcherzykowego), leczenie operacyjne jest wskazane ze względu na nie mniej niż 15% ryzyko ujawnienia raka.
- 27.2.2. W guzkach pęcherzykowych > 2 cm, a szczególnie w guzkach > 3–4 cm, leczenie operacyjne jest optymalną drogą ustalenia charakteru guzka.
- 27.2.3. Badanie śródoperacyjne guzka na ogół nic nie wniesie do rozpoznania.
- 27.2.4. *Jak 27.4.*
- 27.2.4. W guzkach < 1–2 cm (i niektórych < 3–4 cm), przy nieobecności cech ryzyka klinicznego, rezygnacja z operacji i podjęcie postępowania zachowawczego są dopuszczalne pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego i ultrasonograficznego.
- 27.3. Leczenie operacyjne powinno zawsze obejmować wycięcie całego płata, w którym podejrzewa się nowotwór pęcherzykowy i obejmować cieśń. Zakres operacji drugiego płata zależy od obecności guzków/zmian ogniskowych w tym płacie. W razie obecności zmian ogniskowych w drugim płacie należy rozważyć całkowite wycięcie tarczycy, a przynajmniej zastosować subtotalne wycięcie drugiego płata.
- 27.4. Jeżeli nie zdecydowano się na leczenie operacyjne i guzek został poddany obserwacji klinicznej, kolejna BACC może być wykonana nie wcześniej niż po upływie 3–12 miesięcy, na ogół po 6 miesiącach.
28. Dalsze postępowanie po rozpoznaniu/podejrzeniu nowotworu złośliwego w BACC.
- 28.1. Podejrzenie złośliwości (klasa V wg klasyfikacji Bethesda).
- 28.1.1. Należy rozważyć leczenie operacyjne.
- 28.1.2. Przed podjęciem leczenia operacyjnego wskazane jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa.
- 28.1.3. W przypadku podejrzenia o złośliwość można rozważyć badanie śródoperacyjne.
- 28.2. Nowotwór złośliwy.
- 28.2.1. Konieczne jest leczenie operacyjne.
- 28.2.2. Przed podjęciem leczenia operacyjnego wskazane jest potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa.
- 28.2.3. Jeżeli przedoperacyjnie rozpoznano raka anaplastycznego, chłoniaka lub

przerzut innego nowotworu, przed podjęciem leczenia operacyjnego konieczna jest dalsza diagnostyka dla określenia jego operacyjności i ustalenia dalszego planu leczenia.

29. Wskazania i interpretacja BACC u dzieci.

- 29.1. Jest przedmiotem odrębnych rekomendacji, przygotowywanych przez specjalnie wyznaczoną grupę.
- 29.2. Niemniej, leczenie operacyjne jest częściej podejmowane u dzieci, gdyż ryzyko złośliwości guzka może być u nich większe i dotyczy także guzków autonomicznych.

30. Wskazania i interpretacja kliniczna BACC u ciężarnych.

- 30.1. Wskazania do BACC są takie same jak u innych kobiet.
 - 30.1.1. U ciężarnych z niskim stężeniem TSH w pierwszym i drugim trymestrze można odłożyć BACC na okres po porodzie z powodu prawdopodobieństwa występowania guzka autonomicznego i niskiego ryzyka raka.
- 30.2. Rozpoznanie cytologiczne „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” nie stanowi bezwzględnego wskazania do leczenia operacyjnego w czasie ciąży. Operacja, jeśli zostanie uznana za wskazaną, może być odłożona do czasu po porodzie.
- 30.3. Przy rozpoznaniu nisko zaawansowanego raka brodawkowatego tarczycy w czasie ciąży należy podjąć jego monitorowanie USG. Przy wzroście guza operację należy wykonać w II trymestrze, przed 24. tygodniem ciąży. Przy stabilnym obrazie USG lub rozpoznaniu raka w drugiej połowie ciąży można z operacją poczekać do porodu.
- 30.4. Przy zachowawczym podejściu do leczenia raka brodawkowatego tarczycy w czasie ciąży można rozważyć podawanie L-tyroksyny.
- 30.5. W przypadku guzków łagodnych supresyjne leczenie L-tyroksyną w czasie ciąży nie jest zalecane.

31. Badanie śródoperacyjne w wolu guzkowym.

- 31.1. Przez badanie śródoperacyjne rozumiemy cytologię odbitkową i badanie mroźkowe (tylko na kriostacie!). Gdy pracownia dysponuje wyposażeniem najnowszej generacji, za pomocą którego rozpoznanie histopatologiczne możliwe jest do 48 godzin po operacji, można rozważyć rezygnację z badania śródoperacyjnego.
- 31.2. W zmianach pęcherzykowych bliżej nieokreślonych i podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego badanie śródoperacyjne nie jest rekomendowane.

32. Rola biopsji gruboigłowej.

- 32.1. Biopsja gruboigłowa nie poprawia znacząco trafności rozgraniczenia raka i gruczolaka pęcherzykowego.
- 32.2. Pewien niedostatek w dokładności (trafności) rozpoznania uzyskiwany w BACC w stosunku do biopsji gruboigłowej jest rekompensowany przez łatwość wykonania BACC, jej niższy koszt i mniejszy dyskomfort pacjenta związany z badaniem.
- 32.3. Biopsja gruboigłowa może stanowić alternatywę w przypadkach, kiedy uzyskanie rozpoznania w inny sposób jest niemożliwe.

33. Rola FDG-PET w ocenie złośliwości raka.

- 33.1. Nie można rekomendować badania FDG-PET dla oceny złośliwości guzka tarczycy.
- 33.2. Niemniej, jeżeli FDG-PET wykonane z innych wskazań wykaże ogniskowo wzmożony wychwyt glukozy w tarczycy, ryzyko złośliwości jest znaczące.

34. Dopuszcza się możliwość wykorzystania badań molekularnych (analizy sekwencji i ekspresji genów) jako metody poszerzającej diagnostykę raka tarczycy. Chory musi być w pełni poinformowany o znaczeniu jej wyników.

Część II

Badanie patomorfologiczne materiału pooperacyjnego tarczycy

Redaktorzy

Dariusz Lange¹, Anna Nasierowska-Guttmejer², Stanisław Sporny³

¹Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny, MSW w Warszawie

³Zakład Patomorfologii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Współautorzy

Treść części II została przedstawiona członkom Polskiego Towarzystwa Patologów na stronie internetowej Towarzystwa i zaakceptowana w imieniu Członków przez jego Przewodniczącą Prof. dr hab. n. med. Annę Nasierowską-Gutmejer.

1. Wytyczne do przygotowania badania histopatologicznego po operacji tarczycy.
 - 1.1. Postępowanie.
 - 1.1.1. Zmierz i zważ materiał pooperacyjny.
 - 1.1.2. Oznacz tuszem powierzchnię i linię odcięcia preparatu w miarę możliwości przed utwaleniem materiału pooperacyjnego.
 - 1.1.3. Zorientuj topograficznie materiał operacyjny i potnij go na plastry grubości 5 mm.
 - 1.1.4. Sprawdź, czy nie ma przytarczyć w otaczających tarczycę tkankach.
 - 1.2. Opis makroskopowy.
 - 1.2.1. Rodzaj wykonanego zabiegu (lobektomia, wycięcie cieśni, subtotalne wycięcie tarczycy, całkowite wycięcie tarczycy etc.).
 - 1.2.2. Masa, kształt, barwa i konsystencja materiału operacyjnego.
 - 1.2.3. Wygląd powierzchni przekroju (gładka/guzowata, liczba guzków i ich charakterystyka: średnica, wygląd, kolorystyka, lite/torbielowate, obecność zwapnień, wylewy krwi, martwica, otorebkowanie, odgraniczenie od otaczającego mięszu, odległość od linii cięcia chirurgicznego).
 - 1.2.4. Ewentualne sporządzenie dokumentacji fotograficznej.
 - 1.3. Pobranie wycinków do badania mikroskopowego.
 - 1.3.1. Dla zmian rozlanych: 3 wycinki z każdego płata i 1 z cieśni.
 - 1.3.2. Dla pojedynczego, otorebkowanego guzka o średnicy do 5 cm: wycinki obejmujące cały obwód zmiany w przypadku guzków większych pobierz dodatkowo po 1 wycinku na każdy dodatkowy 1 cm zmiany, większość wycinków powinna zawierać obrzeże guza i otaczający go mięsz.
 - 1.3.3. Dla wola guzkowego: po 1 wycinku z każdego guzka (maksymalnie do 5 guzków z każdego płata) zawierającym jego fragment z przylegającym mięszem tarczycy.
 - 1.3.4. Dla raka brodawkowatego: pobierz całą tarczycę, w tym oznaczając osobno linie cięcia chirurgicznego.
 - 1.3.5. Dla raka innego niż brodawkowaty: 3 wycinki z guza, 3 z tarczycy niezmięnionej nowotworowo i 1 z linii cięcia chirurgicznego najbliższej nowotworowi.
 - 1.3.6. Pobierz przytarczyce, jeśli są obecne w materiale operacyjnym.
 - 1.3.7. Policz i pobierz w całości węzły chłonne.
 - 1.3.8. Opisz inne ujawnione makroskopowo struktury (np. grasicę) i pobierz je w całości do badania mikroskopowego.
2. Patomorfologiczne badanie śródoperacyjne.
 - 2.1. Decyzja o konieczności lub braku potrzeby przeprowadzenia badania śródoperacyjnego powinna być podejmowana indywidualnie w każdym operowanym przypadku budzącym najmniejsze podejrzenie nowotworu złośliwego.

- 2.2. Jeśli zakład patologii dysponuje możliwością oceny materiału świeżego, patomorfolog winien dokonać makroskopowej oceny wyciętego narządu. W przypadku wykrycia zmian makroskopowo podejrzanych, trzeba wykonać badanie mikroskopowe na kriostacie.
 - 2.3. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne pozwala na różnicowanie wola nienowotworowego i raków: brodawkowego, rdzeniastego i niezróżnicowanego.
 - 2.4. Przy podejrzeniu raka pęcherzykowego decyzyja o zakresie operacji musi być podejmowana z uwzględnieniem faktu, że ostateczne rozróżnienie gruczolaka i raka pęcherzykowego będzie możliwe w pooperacyjnym badaniu mikroskopowym. W guzach pęcherzykowych wymaga wykazania nacieku komórek nowotworowych w torebce guza i inwazji naczyniowej. Jest to w zasadzie tylko możliwe w preparacie histopatologicznym sporządzonym techniką parafinową.
 - 2.5. Dla śródoperacyjnej diagnostyki typu pęcherzykowego raka brodawkowego tarczycy konieczne jest cytologiczne badanie odbitkowe powierzchni przekroju guza, bowiem można wtedy ujawnić bardzo charakterystyczne cechy jądrowe komórek tego nowotworu (bruzdy i wakuole wewnątrzjądrowe).
 - 2.6. Jakkolwiek większość rozpoznań może być ustalona w sposób pewny, to należy pamiętać, że różnicowanie chłoniaków z nisko zróżnicowanymi rakami i rakami rdzeniastymi tarczycy wymaga przeprowadzenia badań immunohistochemicznych, podobnie jak rozpoznanie przerzutów do gruczołu tarczowego (np. raka jasnokomórkowego nerki).
3. Badanie histopatologiczne.
 - 3.1. Rozpoznanie histopatologiczne raka tarczycy musi zawierać dokładne określenie typu i podtypu raka tarczycy oraz musi zawierać dane o rozmiarach guza i klasyfikację pTN.
 - 3.2. W razie obecności przerzutów w węzłach chłonnych trzeba podać także liczbę i średnicę zajętych węzłów chłonnych, podać średnicę zmian przerzutowych w węzłach oraz określić, czy komórki nowotworowe przekraczają ich torebkę, a także ustalić wielkość ognisk nowotworowych w tkance pozatarczycowej i pozawęzłowej.
 - 3.3. Rozpoznanie musi mieścić się w przyjętej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) histopatologicznej klasyfikacji guzów tarczycy z włączeniem nowo wyodrębnionych typów raka o udokumentowanym znaczeniu klinicznym, na przykład *Hobnail variants of PTC, encapsulated follicular variants of PTC without invasion*.
 - 3.4. Wniosek z badania histopatologicznego powinien zawierać kwalifikację pTNM zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC, *Union for International Cancer Control*) (tab. III).
 - 3.5. W związku z tym w raporcie patomorfologicznym trzeba uwzględnić następujące elementy:
 - 3.5.1. Rodzaj materiału operacyjnego (zgodny z zakresem przeprowadzonego zabiegu) wraz z informacją na temat jego utrwalenia, stanu (uszkodzenia zamierzone i niezamierzone) i oznaczeń topograficznych.
 - 3.5.2. Rozpoznanie histopatologiczne z określeniem podtypu mikroskopowego zmiany oraz dane na temat:
 - lokalizacji guza,
 - wymiarów guza (konieczne 3 wymiary) i wyglądu makroskopowego,
 - wyglądu mięszu poza guzem,
 - obecności i stanu torebki guza,
 - obecności i skali angioinwazji (liczba zajętych naczyń: do 4 naczyń i powyżej 4),
 - naciekania tkanek otaczających tarczycę z podziałem na nacieki minimalny, to znaczy otaczających tkanek miękkich i mięśnia mostkowo-tarczowego (T₃) oraz rozległy, gdy rak nacieka podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny (T_{4a}),
 - radykalności zabiegu, w tym stanu marginesów oznaczonych tuszem z jednoznacznym określeniem czy są wolne czy zajęte,
 - wieloogniskowości zmian guzowatych,
 - zmian patologicznych w utkaniu tarczycy poza guzem.
 - 3.5.3. Obecność, liczba i zmiany w przytarczycach.
 - 3.5.4. Liczba wszystkich węzłów chłonnych, liczba węzłów zajętych, średnicę przerzutów w węzłach chłonnym z określeniem mikroprzerzut dla ogniska o średnicy < 2 mm określenie czy komórki raka przekraczają torebkę węzła.
 - 3.5.5. Opis tkanek pozatarczycowych.

Tabela III. Klasyfikacja TNM/UICC 2010

Cecha T — guz pierwotny	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1a	Guz o średnicy ≤ 1 cm, ograniczony do tarczycy
T1b	Guz o średnicy > 1 cm do ≤ 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T2	Guz o średnicy > 2 cm, do ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub guz każdej wielkości z obecnością minimalnego nacieku pozatarczycowego (okołotarczycowa tkanka tłuszczowa lub mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy)
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtańowy wsteczny
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, zamykający tętnice szyjne i naczynia śródpiersia
Rak anaplastyczny tarczycy	
T4a	Położony wewnątrz tarczycowo
T4b	Naciekający tkanki pozatarczycowe
Cecha N — węzły chłonne	
Nx	Węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych obecne w grupie VI
N1b	Przerzuty w węzłach chłonnych bocznych jednostronnie, obustronnie, po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego (grupa I, II, III, IV, V) lub w węzłach chłonnych śródpiersia (grupa VII)
Cecha M — przerzuty odległe	
Mx	Przerzuty odległe nie mogą być ocenione
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

- 3.6. Dodatkowo raport może uwzględniać następujące elementy:
 - 3.6.1. Stopień złośliwości mikroskopowej raka — *grading* (który nie jest powszechnie akceptowany w raku tarczycy i nie należy do standardu).
 - 3.6.2. Aktywność mitotyczną.
 - 3.6.3. Obecność i rozległość martwicy w guzie.
 - 3.6.4. Obecność metaplazji płaskonabłonkowej i zmian jasnokomórkowych.
 - 3.6.5. Obecność i typ zwapnień w guzie, zmiany w jego podścielisku (np. rozległe włóknienie).

Tabela IIIA. Klasyfikacja TNM/UICC 2010 — stopnie zaawansowania klinicznego

Stage	T	N	M
Zróżnicowany rak tarczycy; wiek < 45. roku życia			
Stopień I	Każde T	Każde N	M0
Stopień II	Każde T	Każde N	M1
Zróżnicowany rak tarczycy; wiek > 45. roku życia			
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1–3	N1a	M0
Stopień IVa	T4a	M0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1–3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stopień IVb	T4b	Każde N	M0
Stopień IVc	Każde T	Każde N	M1
Rak anaplastyczny tarczycy			
IVA	T4a	Każde N	M0
IVB	T4b	Każde N	M0
IVC	Każde T	Każde N	M1
Rak rdzeniasty tarczycy			
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1–T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Każde N	M0
IVC	Każde T	Każde N	M1

- 3.6.6. Wyniki badań immunohistochemicznych.
- 3.7. Odczyn immunohistochemiczne odgrywają istotną rolę w diagnostyce nowotworów tarczycy. Należy przyjąć, że w niektórych typach guzów są one nieodzowne:
 - 3.7.1. W przypadku rozpoznania raka rdzeniastego należy obowiązkowo wykonać odczyn przynajmniej na kalcytoninę.
 - 3.7.2. W przypadku podejrzenia niektórych typów raka brodawkowego (np. pęcherzykowy) warto wykonać odczyn na keratynę 19, CD56, galektynę i HBME-1, ale nie jest to obligatoryjne.
 - 3.7.3. W przypadku podejrzenia nisko zróżnicowanego raka tarczycy należy

- wykonać odczynu na tyreoglobulinę i antygen Ki-67.
- 3.7.4. Naciekanie naczyń przez komórki nowotworowe w przypadkach wątpliwych powinno być weryfikowane poprzez wykonanie odczynu na markery komórek śródbłonna (np. CD 34).
- 3.8. W przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego raka tarczycy oraz raka anaplastycznego (niezróżnicowanego) wynik badania histopatologicznego musi zawierać informację, czy w utkaniu tych guzów widoczne są pozostałości zróżnicowanego raka tarczycy.
- 3.9. Ze względu na trudności, jakie łączą się z rozpoznaniem histopatologicznym raka tarczycy, konieczne jest, aby diagnoza została potwierdzona przez drugiego patomorfologa w ośrodku, który podejmuje na tej podstawie dalsze leczenie.
- 3.10. Przypadki trudne, w których istnieją rozbieżne zdania co do rozpoznania raka lub jego typu mikroskopowego, są konsultowane regularnie przez patologów skupionych w Polskiej Grupie ds. Nowotworów Endokrynnych.

Część III

Leczenie i monitorowanie raka tarczycy

Redaktorzy

**Barbara Jarzab¹, Marek Dedecjus², Daria Handkiewicz-Junak¹, Andrzej Lewiński³,
Marek Ruchała⁴, Janusz Nauman⁵**

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁴Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Współautorzy

**Zbigniew Adamczewski¹, Maciej Baglaj², Agata Bałdys-Waligórska³, Marcin Barczyński⁴,
Tomasz Bednarczuk⁵, Andrzej Cichocki⁶, Agnieszka Czarniecka⁷, Rafał Czepczyński⁸,
Alicja Hubalewska-Dydejczyk³, Grzegorz Kamiński⁹, Andrzej Kułakowski¹⁰, Krzysztof Kuzdak¹¹,
Katarzyna Łącka⁸, Lech Pomorski¹², Zoran Stojcev¹³, Anhelli Syrenicz¹⁴, Jan Włoch¹⁵, Jolanta Krajewska¹⁶,
Sylvia Szpak-Ulczok¹⁶, Michał Kalemba¹⁶, Monika Buziak-Bereza³**

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

³Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁴Klinika Chirurgii Endokrynologicznej, III Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁷Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁸Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁹Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

¹⁰Emerytowany profesor chirurgii onkologicznej

¹¹Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹²Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹³Oddział Chirurgiczny Ogólny, Chirurgii Naczyniowej, Chirurgii Onkologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Słupsk

¹⁴Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

¹⁵Specjalistyczna Praktyka Lekarska, ul. Witosa 10, Katowice

¹⁶Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

1. Autorzy przyjmują do rekomendacji polskich klasyfikację ATA 2015 raka zróżnicowanego tarczycy (brodawkowego lub pęcherzykowego) opartą na ryzyku nawrotu (tab. IV) [6].
2. Podobnie, odpowiedź chorego na leczenie winna być klasyfikowana według zasad przyjętych przez ATA w 2015 roku (tab. V) [6].
3. Zakres diagnostyki przed leczeniem operacyjnym.
 - 3.1. Badania niezbędne dla przygotowania chorego do leczenia operacyjnego w przypadku rozpoznania lub podejrzenia nowotworu złośliwego tarczycy.
 - 3.1.1. Wywiad i badanie kliniczne.
 - 3.1.2. Badanie USG szyi:
 - tarczycy,
 - węzłów chłonnych szyjnych.

Tabela IV. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowatego lub pęcherzykowego tarczycy według ATA 2015 [6]

Rak niskiego ryzyka	Wewnątrztrzczycowe położenie guza pierwotnego ≤ 5 mikroprzerzutów do węzłów chłonnych (< 0,2 cm)
Rak pośredniego ryzyka	Agresywny podtyp histologiczny Niewielki naciek pozatrzyczycowy Inwazja naczyń > 5 zajętych węzłów chłonnych (0,2–3 cm)
Rak wysokiego ryzyka	Znaczna inwazja pozatrzyczycowa Niecałkowite wycięcie guza Lub węzeł chłonny > 3 cm

Tabela V. Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie raka brodawkowatego lub pęcherzykowego tarczycy według ATA 2015 [6]

Doskonała odpowiedź	Brak klinicznych, biochemicznych i morfologicznych cech choroby: — prawidłowe wyniki badań obrazowych — Tg (supresja) < 0,2 ng/ml — Tg (stymulacja) < 1 ng/ml
Niepełna odpowiedź biochemiczna	Przetrwale nieprawidłowe stężenie tyreoglobuliny przy braku morfologicznych ognisk choroby: — prawidłowe wyniki badań obrazowych — Tg (supresja) > 1,0 ng/ml — Tg (stymulacja) > 10 ng/ml — rosnące miano przeciwciał antyTg
Niepełna odpowiedź strukturalna	Przetrwiała lub nowo zdiagnozowana choroba lokoregionalna lub przerzuty odległe: — nieprawidłowe wyniki badań obrazowych niezależnie od wartości Tg i miana przeciwciał antyTg
Odpowiedź nieokreślona	Niespecyficzne wyniki badań morfologicznych i biochemicznych, których nie można sklasyfikować jako łagodne lub złośliwe: — niespecyficzne wyniki badań obrazowych — niewielki wychwyty ¹³¹ I w łożu tarczycy — Tg niestymulowana wykrywalna, ale < 1,0 ng/ml — Tg stymulowana wykrywalna, ale < 10 ng/ml — miano przeciwciał antyTg stabilne lub zanikające przy braku morfologicznej choroby

- 3.1.3. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, prowadzona pod kontrolą USG (*patrz* część I rekomendacji):
 - zmian ogniskowych w tarczycy,
 - podejrzanych węzłów chłonnych.
- 3.1.4. Badanie TSH w celu wykluczenia zaburzeń czynnościowych tarczycy.
- 3.1.5. Oznaczenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy.
- 3.1.6. Oznaczenie kalcytoniny w surowicy krwi (*patrz* też część I, pkt. 2.3).
- 3.1.7. Badanie RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach.
- 3.1.8. Badanie laryngologiczne w celu oceny funkcji strun głosowych.

- 3.2. Badania przydatne w rozpoznaniu różnicowym i ocenie zaawansowania nowotworów złośliwych:
 - 3.2.1. Badanie CT szyi i górnego śródpiersia, dla oceny operacyjności, jeżeli istnieje podejrzenie raka w stadium cT4 lub cN1b bądź cM1.
Uwaga: w przypadku raków zróżnicowanych wskazane jest badanie CT bez kontrastu, jeżeli scyntygrafia lub leczenie ¹³¹I będzie prowadzone w ciągu najbliższych 6 tygodni.
 - 3.2.2. Badanie CT nie jest rutynowym badaniem przedoperacyjnym wskazanym w każdym przypadku raka tarczycy.

- 3.2.3. Ocena obecności przerzutów odległych w innych badaniach obrazowych tylko w razie wskazań.
- 3.2.4. W przypadku raka rdzeniastego tarczycy przedoperacyjne wykluczenie współistnienia guza chromochłonnego nadnerczy.
- 3.3. Rola badania stężenia osoczkowego kalcytoniny (*patrz też część II rekomendacji*)
- 3.3.1. Badanie stężenia kalcytoniny jest niezbędne w przypadku podejrzenia raka rdzeniastego tarczycy, tj. kiedy stwierdza się u chorego:
- dodatni wywiad rodzinny,
 - wole guzkowe u chorego z guzem chromochłonnym,
 - uporczywą niewyjaśnioną biegunkę w wywiadzie,
 - podejrzenie w kierunku raka rdzeniastego tarczycy w badaniu cytologicznym,
 - przy rozpoznaniu cytologicznym nowotworu pęcherzykowego, zwłaszcza oksyfilnego.
- 3.3.2. Zalecenie oznaczania kalcytoniny u chorego kwalifikowanego do operacji tarczycy redukuje maksymalnie ryzyko nierozpoznania raka rdzeniastego tarczycy przed operacją wola. Autorzy niniejszych rekomendacji proponują to zalecenie jako rozwiązanie kompromisowe wobec sprzecznych stanowisk: stanowiska ETA zalecającego oznaczanie kalcytoniny w każdym przypadku wola guzkowego i stanowiska ATA, które traktuje to badanie jako badanie o nieudowodnionej przydatności.
- 3.3.3. Jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 100 pg/ml, wynik ten niemal jednoznacznie wskazuje na raka rdzeniastego tarczycy. Niemniej, konieczne jest różnicowanie z rzadkimi przypadkami raka neuroendokrynnego wydzielającego kalcytoninę, szczególnie raka płuc.
- 3.3.4. Przy stężeniach kalcytoniny między 10–100 pg/ml należy brać pod uwagę ryzyko wyniku fałszywie dodatniego pod kątem podejrzenia raka rdzeniastego tarczycy.
4. Operacje tarczycy u chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem raka.
- 4.1. Zasady ogólne.
- 4.1.1. Najważniejszym elementem strategii chirurgicznej jest staranna diagnostyka przedoperacyjna w kierunku raka w każdym przypadku operacji tarczycy (*patrz część I rekomendacji*).
- 4.1.2. Podejmowanie leczenia operacyjnego tarczycy bez wcześniejszej BACC może być dopuszczalne tylko w wyjątkowych sytuacjach.
- 4.1.3. Jeżeli BACC poprzedzająca leczenie operacyjne była ujemna lub nie dawała podstaw do jednoznacznego rozpoznania raka, a utrzymuje się podejrzenie nowotworu złośliwego, badanie śródoperacyjne stwierdzanych guzów tarczycy może być pomocne, niemniej, nie jest badaniem obligatoryjnym.
- 4.1.4. W leczeniu operacyjnym należy się kierować zasadą wzrastającej rozległości operacji przy wzroście ryzyka nowotworu złośliwego oraz przy rosnącym zaawansowaniu klinicznym nowotworu złośliwego.
- 4.1.4.1. Chirurg przygotowujący się do operacji tarczycy, w czasie której nie może wykluczyć ryzyka wola złośliwego, winien kierować się zasadą unikania powikłań, przede wszystkim unikania niedoczynności przytarczyc.
- 4.1.5. W przypadku raka i dążenia do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego obowiązują następujące zasady.
- 4.1.5.1. Całkowite wycięcie płata tarczycy z cieśnią może być dopuszczalnym postępowaniem chirurgicznym u chorych, u których zdiagnozowano przedoperacyjnie raka brodawkowatego w pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach ≤ 10 mm, w stadium cN0, kiedy nie ma ewidentnych wskazań do operacji obustronnej, a zespół leczący uzyskał zgodę pacjenta na takie postępowanie.
- 4.1.5.2. Zabieg całkowitego wycięcia tarczycy z powodu raka powinien być wykonywany przez doświadczonego chirurga lub w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących odpowiednim doświadczeniem operacyjnym i zapleczem diagnostycznym.
- 4.2. Postępowanie operacyjne przy podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego w BACC

- (klasa IV wg klasyfikacji Bethesda, dawne nazwy: guzek pęcherzykowy, nowotwór pęcherzykowy, guzek oksyfilny, nowotwór oksyfilny).
- 4.2.1. W przypadku podejrzenia nowotworu pęcherzykowego w badaniu cytologicznym (w tym nowotworu pęcherzykowego oksyfilnego) nie ma możliwości dalszego przedoperacyjnego cytologicznego różnicowania guza łagodnego i złośliwego.
 - 4.2.2. Zasada operowania wszystkich guzków, w których postawiono cytologiczne rozpoznanie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”, proponowana w rekomendacjach amerykańskich, nie może być dosłownie realizowana w Polsce ze względu na jej sytuację epidemiologiczną: przebyty okres niedoboru jodu w latach 80.–90. spowodował obecnie zwiększenie częstości występowania niezłośliwych guzków tarczycy, które w BACC były wcześniej określane jako guzki pęcherzykowe, co według aktualnie proponowanego nazewnictwa odpowiada rozpoznaniu „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”. Publikowane polskie dane wskazują, że ryzyko raka w guzku pęcherzykowym wynosi około 8,2–19%.
 - 4.2.3. W guzkach z rozpoznaniem cytologicznym „zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej” i „podejrzenia nowotworu pęcherzykowego”, które mają charakter guzków autonomicznych w scyntygrafii, ryzyko złośliwości jest niewielkie i dlatego nie ma w tej sytuacji bezwzględnych wskazań do leczenia operacyjnego.
 - 4.2.4. W niewielkich guzkach (< 1–2 cm średnicy) z rozpoznaniem cytologicznym „podejrzenia nowotworu pęcherzykowego”, dobrze kontrolowanych przez stałą obserwację, a w razie potrzeby przez kolejną biopsję, dopuszczalne jest odstępianie od leczenia operacyjnego ze względu na małe ryzyko kliniczne.
 - 4.2.5. Leczenie operacyjne jest konieczne w guzkach oksyfilnych (obecnie rekomendowane rozpoznanie: podejrzenie nowotworu pęcherzykowego oksyfilnego), szczególnie jeżeli mają średnicę > 1 cm, gdyż ryzyko złośliwości jest w nich wyższe.
 - 4.2.6. Przy rozpoznaniu „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” minimalny zakres operacji obejmuje w guzku pojedynczym całkowite wycięcie płata z cieśnią, a jego rozszerzenie na drugi płat (prawie całkowite lub całkowite wycięcie drugiego płata tarczycy) zależy od indywidualnej oceny ryzyka nowotworu złośliwego oraz obecności zmian ogniskowych w drugim płacie.
 - 4.2.7. Jeżeli diagnozę „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego” postawiono w przypadku wola guzkowego, zlokalizowanego tylko w jednym płacie tarczycy, w którym podejrzenie dotyczy tylko pojedynczej zmiany ogniskowej, można rozważyć całkowite lub prawie całkowite usunięcie tego płata i cieśni tarczycy. Alternatywnie, dopuszczalne jest całkowite wycięcie płata tarczycy z cieśnią po stronie „podejrzenia nowotworu pęcherzykowego” oraz subtotalne wycięcie drugiego płata tarczycy.
 - 4.2.8. Przy podejrzeniu nowotworu pęcherzykowego lub nowotworu pęcherzykowego oksyfilnego w jednym z guzków wola wieloguzkowego podjęcie obustronnego subtotalnego wycięcia tarczycy jest niewłaściwe, należy postępować według punktu 4.2.7.
 - 4.2.9. Przy rozpoznaniu cytologicznym „zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona” (patrz część 1) leczenie operacyjne nie jest obligatoryjne, ale może wynikać ze wskazań klinicznych.
 - 4.2.10. Jak już wspomniano powyżej, pożądane jest oznaczenie stężenia kalcytoniny we krwi w przypadku zmian pęcherzykowych (zarówno przy rozpoznaniu „zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona”, jak i „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”, a szczególnie „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego oksyfilnego”), zwłaszcza jeżeli odstąpiono od operacji (ze względu na fakt, że niektóre z nich mogą być rakiem rdzeniastym tarczycy).
- 4.3. Całkowite wycięcie tarczycy jest postępowaniem właściwym w następujących przypadkach:
 - 4.3.1. Jako operacja pierwotna, w przypadku raka tarczycy rozpoznanego lub podejrzanego przedoperacyjnie na podstawie BACC.

- 4.3.2. Całkowite wtórne wycięcie tarczycy można rozważyć konsyliarnie w przypadku raka tarczycy rozpoznanego po operacji o mniejszym zakresie niż całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy (z wyjątkami określonymi poniżej).
- 4.3.3. Od zasady całkowitego wtórnego wycięcia tarczycy można odstąpić, jeżeli rozpoznanie raka tarczycy niskiego ryzyka postawiono u chorego, u którego wykonano wcześniej operację całkowitego wycięcia płata z cieśnią, całkowitego wycięcia płata z cieśnią oraz prawie całkowitego wycięcia drugiego płata tarczycy lub subtotalnego wycięcia obu płatów tarczycy w następujących sytuacjach:
- 4.3.3.1. Jednoogniskowego raka brodawkowatego o średnicy do 1 cm (pT1_a), jeżeli nie ma przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych i przeprowadzono staranne badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego w celu wykluczenia wzrostu wieloogniskowego.
- 4.3.3.2. Raka wysoko zróżnicowanego o wyższym zaawansowaniu cechy T (T2), jeżeli pozostałości obydwu płatów nie mają w badaniu USG większej objętości niż 1 ml po każdej stronie, a dostępne dane wskazują na pełną radykalność operacji i raka niskiego ryzyka.
- 4.3.3.3. Raka o wyższym zaawansowaniu, jeżeli dostępne dane kliniczne wskazują, że przeprowadzenie operacji radykalnej nie jest możliwe (szczególnie w rakach nisko i niezróżnicowanych).
- 4.3.4. Wyjątek od zasady całkowitego wycięcia tarczycy może też dotyczyć minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego o średnicy do 1 cm (pT1_a), stwierdzonego po całkowitym wycięciu płata lub subtotalnym wycięciu tarczycy, któremu nie towarzyszą przerzuty odległe lub węzłowe. Nie udowodniono jednoznacznie poprawy rokowania odległego po wtórnym wycięciu tarczycy w tym przypadku i zakres koniecznego leczenia operacyjnego powinien zostać ustalony indywidualnie w postępowaniu konsyliarnym.
- 4.4. Ocena radykalności przeprowadzanego leczenia operacyjnego w kontekście wskazań do wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy.
- 4.4.1. Wtórne całkowite wycięcie tarczycy należy traktować jako postępowanie nieoptymalne, uzasadnione jedynie w wybranych przypadkach.
- 4.4.2. Wtórne całkowite wycięcie tarczycy należy rozważyć konsyliarnie, jeżeli istniały wskazania do całkowitego wycięcia tarczycy, a została przeprowadzona operacja o mniejszym zakresie.
- 4.4.3. Jeżeli zakres operacji nie jest jednoznaczny, ocena radykalności zabiegu opiera się na łącznej interpretacji pooperacyjnego badania histopatologicznego, badania USG, pooperacyjnej scyntygrafii szyi oraz badania stężenia tyreoglobuliny. Badania chorego powinny być wykonane nie wcześniej niż 1–2 miesiące po operacji, dla scyntygrafii szyi i oceny stężenia Tg konieczna jest stymulacja TSH.
- 4.3.3.1. Przeprowadzoną operację można uznać za prawie całkowite wycięcie tarczycy, jeżeli w USG objętość pozostawionego resztkowego mięszu nie przekracza 1 ml po każdej stronie. Ocena radykalności leczenia operacyjnego przeprowadzana za pomocą badania USG winna też obejmować ocenę węzłów chłonnych szyjnych (patrz poniżej).
- 4.4.4. Ocena jodochwytności i pooperacyjna scyntygrafia tarczycy, wykonane w warunkach stymulacji TSH, są pomocne w ocenie zakresu wykonanej operacji, ale nie mogą stanowić kryterium bezwzględnej jej radykalności. U chorego operowanego z całkowitym wycięciem tarczycy jodochwytność po rhTSH jest na ogół mniejsza niż 1%. W warunkach stymulacji TSH uzyskanej przez przerwę w stosowaniu tyroksyny należy oczekiwać jodochwytności < 5%, a jodochwytność < 2% jest dobrym dowodem całkowitego wycięcia tarczycy. Niemniej, wyższa jodochwytność przy małej objętości pozostałego mięszu gruczołowego w USG nie jest *per se* wskazaniem do reoperacji.
- 4.4.5. Wtórne całkowite wycięcie tarczycy można rozważyć w razie stwierdzenia

w badaniu USG pozostałości tarczycy wyraźnie większych od 1 ml po każdej stronie (badanie winno być wykonane po ustąpieniu obrzęku pooperacyjnego) i przy rozpoznaniu raka $> T_1$ oraz raka pośredniego i wysokiego ryzyka wznowy.

5. W czasie operacji wykonywanej z powodu rozpoznania i podejrzenia raka tarczycy obowiązują następujące zasady:
 - 5.1. W trakcie operacji zalecana jest wizualizacja nerwu kraniowego wstecznego. Należy także dążyć do zachowania gałęzi zewnętrznej nerwu kraniowego górnego w trakcie preparowania tkanek w okolicy bieguna górnego tarczycy.
 - 5.2. Można korzystać ze śródoperacyjnej elektrostymulacji nerwu (z neuromonitoringiem lub bez) w celu ułatwienia identyfikacji nerwu i oceny jego czynności.
 - 5.3. Należy dążyć do zachowania prawidłowo unaczynionych przytarczyc w trakcie operacji.
6. Operacje na układzie chłonnym w pierwotnym raku tarczycy.
 - 6.1. Operacja centralnych węzłów chłonnych szyi.
 - 6.1.1. Operacja węzłów centralnych szyi z powodu raka tarczycy powinna obejmować węzły grupy VI, przedziału środkowego szyi — przedkraniowe, przedtchawicze, okołotchawicze i około tarczycowe. Taka operacja zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i wpływa na znaczące zmniejszenie pooperacyjnego stężenia tyreoglobuliny, niemniej, rekomendacje ATA uważają ją za niepotrzebną w raku niskiego ryzyka.
 - 6.1.1.1. Jeżeli są cechy zajęcia tej grupy węzłowej lub węzłów bocznych szyi, operacja ma charakter interwencji leczniczej i jest bezwzględnie wskazana przy każdym zaawansowaniu guza pierwotnego.
 - 6.1.1.2. Jeżeli nie ma cech zajęcia tej grupy węzłowej lub węzłów bocznych szyi, operacja ma charakter operacji profilaktycznej i, zdaniem ATA, nie jest wskazana w raku niskiego ryzyka.
 - 6.1.2. Od wykonania operacji profilaktycznej można odstąpić, jeżeli zaawansowanie choroby nowotworowej jest niewielkie (szczególnie w rakach o średnicy do

1 cm) i nie ma cech zajęcia węzłowego w przedoperacyjnym USG i ocenie śródoperacyjnej.

- 6.1.3. Za redukcją wskazań do profilaktycznej limfadenektomii centralnej w nisko zaawansowanym raku brodawkowatym tarczycy przemawia jej związek z częstością trwałych powikłań pooperacyjnych.
- 6.1.4. Rekomendacje ATA pozwalają na odstępnie od profilaktycznej (elektywnej) operacji centralnych węzłów chłonnych w raku niskiego ryzyka, w tym także w raku brodawkowatym w stadium cT2.
- 6.1.5. Centralna limfadenektomia nie jest rutynowo konieczna w raku pęcherzykowym wysoko zróżnicowanym, jeżeli rozpoznanie jest znane przedoperacyjnie, a śródoperacyjna ocena węzłów tego przedziału nie nasuwa podejrzenia przerzutów.
- 6.2. Operacja bocznych węzłów chłonnych szyi w rakach zróżnicowanych.
 - 6.2.1. Jedno- lub obustronna operacja węzłów bocznych szyi jako zmodyfikowana (bez wycięcia żyły szyjnej, mięśnia mostkowo-obojętkowo-sutkowego i nerwu XI) limfadenektomia szyjna w pełnym zakresie jest wskazana po potwierdzeniu obecności przerzutu (po dodatniej przedoperacyjnej BACC lub dodatniej biopsji śródoperacyjnej).
 - 6.2.2. W raku zróżnicowanym tarczycy selektywne wycięcie zajętych przerzutowo węzłów chłonnych, zamiast wykonania limfadenektomii bocznej zmodyfikowanej nie powinno mieć miejsca.
 - 6.2.3. Śródoperacyjna obustronna biopsja chirurgiczna węzłów bocznych szyi jest wskazana dla wykluczenia przerzutów do węzłów bocznych szyjnych. Jeżeli jest ujemna, pozwala na rozpoznanie stadium N_0 ; jeśli jest dodatnia, stanowi wskazanie do zmodyfikowanej limfadenektomii bocznej po tej stronie. Taka limfadenektomia ma wówczas charakter operacji leczniczej (selektywnej — nazwa ta nie oznacza selektywnego wycięcia zajętych węzłów chłonnych, które nie jest polecane w tej sytuacji).
 - 6.2.3.1. Pooperacyjne rozpoznanie mikroskopowe pojedynczego niewielkiego przerzutu węzłowego nie stanowi wskazania do wtórnej limfadenektomii, jeżeli nie ma innych jawnych klinicznie

- przerzutów i istnieje możliwość leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym. Podobnie, jeżeli stwierdzi się mikroprzerzuty (< 0,2 cm) w < 5 węzłach chłonnych szyi.
- 6.2.3.2. Wykazanie przerzutów w węzłach środkowych nie wymaga operacji węzłów chłonnych bocznych, jeżeli nie ma cech ich zajęcia.
- 6.3. Zakres limfadenektomii w raku rdzeniastym tarczycy.
- 6.3.1. W dziedzicznym raku rdzeniastym zakres limfadenektomii zależy od wielkości guza, stężenia kalcytoniny i typu mutacji RET w raku dziedzicznym i został szczegółowo opisany w dalszej części rekomendacji.
- 6.3.2. Ogólnie można przyjąć, że limfadenektomia centralna wykonywana jest w raku rdzeniastym rutynowo poza przypadkami operowanymi w bardzo wczesnym stadium rozwoju raka. Limfadenektomia boczna po stronie guza jest wskazana zawsze, jeżeli powiększone węzły chłonne wskazują na podejrzenie przerzutów lub są one rozpoznane w BACC. Często rozważa się ją też elektywnie, jeżeli ognisko pierwotne przekracza 1 cm średnicy, a stężenie kalcytoniny jest wysokie. W zaawansowanym raku rdzeniastym z wysokim stężeniem kalcytoniny należy rozważyć rutynową obustronną limfadenektomię szyjną boczną.
- 6.3.3. W przypadku operacji profilaktycznego wycięcia tarczycy, wykonywanych u nosicieli mutacji protoonkogenu RET, wskazania do elektywnej limfadenektomii zależą od typu mutacji germinalnej RET (czyli od postaci raka dziedzicznego) oraz od wieku, w którym jest wykonywana operacja, a także od aktualnego stężenia kalcytoniny.
- 6.4. Zakres limfadenektomii w raku nisko zróżnicowanym i niezróżnicowanym.
- 6.4.1. W rakach nisko zróżnicowanym i niezróżnicowanym (anaplastycznym) wskazana jest elektywna limfadenektomia. Niemniej, na ogół zaawansowanie choroby jednoznacznie wskazuje na zajęcie węzłów, a na zakres operacji wpływa także resekcyjność przerzutów. W raku niezróżnicowanym (anaplastycznym) może okazać się konieczna limfadenektomia sposobem Crile'a.
- 6.5. Operacja węzłów chłonnych śródpiersia.
- 6.5.1. Węzły chłonne śródpiersia operuje się w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia przerzutów w tej lokalizacji. Nie ma wskazań do operacji elektywnych ani też konieczności przedoperacyjnego wykonywania CT klatki piersiowej.
7. Operacje wielonarządowe.
- 7.1. W rakach zróżnicowanych operacje wielonarządowe można wykonywać w przypadku stwierdzenia nacieku sąsiednich narządów (tchawica, przelyk, naczynia krwionośne), jeżeli istnieje szansa kompletnego wycięcia guza (tzw. resekcja R0). W raku niezróżnicowanym, potwierdzonym histopatologicznie, stwierdzenie nacieku sąsiednich narządów wymaga leczenia skojarzonego.
8. Powikłania po leczeniu operacyjnym raka tarczycy.
- 8.1. Do najczęstszych powikłań po leczeniu operacyjnym należą porażenie nerwu krtaniowego wstecznego i niedoczynność przytarczyc.
- 8.1.1. Oba powikłania mogą mieć charakter przemijający lub trwały. Częstość powikłań trwałych jest ważnym miernikiem doświadczenia ośrodka, niemniej, jest też związana z zaawansowaniem choroby u leczonych chorych.
- 8.1.2. Dla ogólnej częstości powikłań bardziej istotne jest częste wykonywanie limfadenektomii centralnej i bocznej niż całkowitej tyreoidektomii.
- 8.2. Porażenie nerwu krtaniowego wstecznego.
- 8.2.1. Badanie laryngologiczne powinno się wykonać przed każdą operacją i po niej w celu oceny funkcji strun głosowych i wskazań do leczenia tego powikłania.
- 8.2.2. W razie stwierdzenia porażenia konieczna jest rehabilitacja foniatryczna, a w trwałych powikłaniach rozważenie operacji łagodzących.
- 8.2.3. Obustronne porażenie strun głosowych na ogół wymaga tracheotomii bezpośrednio po operacji.
- 8.3. Niedoczynność przytarczyc.
- 8.3.1. Zasady leczenia niedoczynności przytarczyc podano za rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ESE, *European Society of Endocrinology*) [7].

- 8.3.2. W bezpośrednim okresie pooperacyjnym konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia zjonizowanego (lub skorygowanego) w surowicy krwi dla oceny funkcji przytarczyc.
- 8.3.3. Oznaczenie stężenia PTH w bezpośrednim okresie pooperacyjnym może pomóc prognozować ryzyko niedoczynności przytarczyc.
- 8.3.4. Jeżeli niedoczynność przytarczyc trwa dłużej niż kilka dni po operacji, jej nasilenie powinno się ocenić, wykonując rozszerzone badania — poza stężeniem wapnia, należy oznaczyć także stężenie parathormonu (PTH) i fosforu nieorganicznego w surowicy krwi [7].
- 8.3.5. Przemijająca niedoczynność przytarczyc trwa na ogół 1–6 miesięcy, ale może ustąpić nawet później, po 1–2 latach. Dlatego ocenę wskazań do kontynuacji leczenia należy ponowić po upływie 6 miesięcy, roku i 2 lat od operacji.
- 8.3.6. Należy dążyć do utrzymywania stężenia wapnia zjonizowanego (lub skorygowanego) w dolnym zakresie normy lub nieco poniżej, tak aby nie występowały objawy kliniczne niedoboru wapnia. Kalcjuria powinna być utrzymywana w zakresie normy właściwej dla płci. W zakresie normy powinno znajdować się również stężenie fosforu nieorganicznego i magnezu, a iloczyn wapniowo-fosforanowy powinien być poniżej $4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$).
- 8.3.7. W leczeniu niedoczynności przytarczyc należy stosować suplementy wapnia oraz aktywne analogi witaminy D.
- 8.3.8. Biochemiczne monitorowanie niedoczynności przytarczyc powinno polegać na oznaczaniu stężenia wapnia zjonizowanego (lub skorygowanego), fosforu, magnezu i kreatyniny co kilka miesięcy (np. co 3–6 mies.). W przypadku zmiany terapii kontrolę biochemiczną należy przeprowadzić do 2 tygodni. Wapń w dobowej zbiórce moczu można oznaczać rzadziej (np. co 1–2 lata).
- 8.3.9. W przypadku hiperfosfatemii i/lub podwyższonego iloczynu wapniowo-fosforanowego można rozważyć dietę niskofosforanową i/lub korektę substytucji wapnia i witaminy D. W przypadku hiperkalcjirii należy rozważyć dietę o obniżonej zawartości sodu, obniżenie substytucji wapniem i/lub dołączenie diuretyku tiazydowego.
- 8.3.10. Ponieważ stosowanie aktywnych analogów witaminy D nie zapewnia adekwatnego stężenia 25-OH-D₃ na poziomie tkankowym, należy dążyć do wyrównania 25-OH-D₃ powyżej stężenia surowiczego 20 ng/ml.
- 8.3.11. Oznaczenie stężenia PTH w przebiegu monitorowania pozwala odróżnić niedoczynność przytarczyc od innych przyczyn hipokalcemii, a jeżeli jest prawidłowe, tworzy wskazania do stopniowego zmniejszania dawek substytucyjnych.
9. Ocenę zaawansowania raka tarczycy aktualizuje się na kolejnych etapach diagnostyki i leczenia.
- 9.1. Według klasyfikacji TNM z podaniem roku ostatniej aktualizacji. Obecnie obowiązuje aktualizacja UICC z 2010 (tab. III).
- 9.2. I równoległe na podstawie klasyfikacji ryzyka nawrotu choroby według ATA 2015 (tab. IV).
10. Leczenie jodem promieniotwórczym ¹³¹I.
- 10.1. W leczeniu jodem promieniotwórczym obowiązuje ogólna zasada: chory powinien otrzymać wyczerpującą informację o celu leczenia, jego przebiegu, w tym zasadach ochrony radiologicznej, możliwych konsekwencjach leczenia i przeciwwskazaniach do niego. Zgoda chorego na to leczenie jest wymagana.
- 10.1.1. Cele leczenia jodem promieniotwórczym:
- zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym (ablacja resztkowej tarczycy),
 - sterylizacja pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i węzłach chłonnych (leczenie uzupełniające),
 - sterylizacja mikroprzerzutów odległych (leczenie uzupełniające).
- 10.1.2. Rodzaje leczenia jodem promieniotwórczym:
- leczenie uzupełniające (w tej kategorii mieści się także leczenie ablacyjne),
 - leczenie radykalne,
 - leczenie paliatywne.
- Pierwsze leczenie jodem promieniotwórczym może być zastosowane po operacji jako ablacja resztkowej tarczycy u chorych niskiego ryzyka.

- 10.2. Wskazania do leczenia jodem promieniotwórczym:
- 10.2.1. Wskazania do leczenia ^{131}I mogą być rozważane tylko u chorych na zróżnicowane raki tarczycy.
- 10.2.2. Nie ma wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym u chorych na raka anaplastycznego i rdzeniastego.
- 10.3. Leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym.
- 10.3.1. Leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej niemniej zakłada się możliwość istnienia mikrorozszewu. Z definicji nie dotyczy ono chorych z jawnymi przerzutami odległymi.
- 10.3.2. Konieczne jest rozróżnienie między leczeniem uzupełniającym, rozumianym jako typ leczenia onkologicznego, a ablacją resztkowej tarczycy:
- 10.3.2.1. Ablacja resztkowych komórek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym może być rozważona w raku niskiego ryzyka. Ważnym efektem tego leczenia jest umożliwienie dokładnego monitorowania dalszego przebiegu choroby za pomocą oznaczania tyreoglobuliny.
- 10.3.2.2. Leczenie uzupełniające zakłada w swoim celu sterylizację ewentualnych mikroognisk raka, których nie stwierdza się, wykonując inne badania.
- 10.3.3. Leczenie pooperacyjne jodem promieniotwórczym winno być rozważone u wszystkich chorych na raka brodawkowatego i raka pęcherzykowego tarczycy w stadium pT3-4N0 oraz u wszystkich chorych w stadium pN1, niezależnie od wielkości guza pierwotnego, po wcześniejszej operacji całkowitego wycięcia tarczycy, jako leczenie uzupełniające.
- 10.3.4. Dobre dotychczasowe doświadczenie polskich ośrodków przemawia za rutynowymi wskazaniami do leczenia pooperacyjnego jodem promieniotwórczym także u chorych na raka pT_{1b}-T₂ N₀M₀, niemniej należy zwrócić uwagę, że jednoznacznie nie udowodniono jego skuteczności w zakresie przedłużenia życia.

Zdaniem autorów, niedostateczna liczba badań klinicznych dokumentujących skuteczność leczenia jodem promieniotwórczym w grupie chorych niskiego ryzyka wynika z przekonania o jego korzystnym działaniu, co ze względów etycznych uniemożliwia podjęcie kontrolowanych badań klinicznych. Decyzja o leczeniu jodem promieniotwórczym powinna być uzgodniona z chorym.

U chorych niskiego ryzyka w stadium pT1b-T2N0M0 można odstąpić od leczenia izotopowego po operacji radykalnej, jeżeli wykazują oni doskonałą odpowiedź na leczenie (całkowite wycięcie tarczycy, nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych zweryfikowana w biopsji śródoperacyjnej), jeżeli nie obserwuje się znaczącej jodochwytności w łożu tarczycy, a stężenie tyreoglobuliny po stymulacji TSH jest mniejsze od 1–2 ng/ml.

- 10.3.5. U chorych na raka niskiego ryzyka to znaczy pT1aN0M0, którzy cechują się bardzo małym ryzykiem wznowy, leczenie ^{131}I nie jest konieczne.
- 10.3.6. Leczenie jodem promieniotwórczym może stanowić także uzupełnienie operacji niecałkowitego wycięcia tarczycy, o ile u chorego operowanego wcześniej nieradykalnie istnieją przeciwwskazania do wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy lub nie wyraża on na nie zgody.
- 10.4. Wskazania do ablacji tarczycy u chorego z przerzutami odległymi.
Jeśli u chorego wykryto przerzuty odległe, które nie wykazują jodochwytności w scyntygrafii diagnostycznej, a jednocześnie stwierdza się znaczącą jodochwytność w łożu po usunięciu tarczycy, konieczne jest zniszczenie resztkowego gruczołu przez podanie ablacyjnej dawki jodu promieniotwórczego przed ostateczną oceną jodochwytności przerzutów.
- 10.5. Aktywności jodu promieniotwórczego stosowane w leczeniu uzupełniającym.
- 10.5.1. Zakres aktywności jodu ^{131}I stosowanego w leczeniu ablacyjnym waha się między 1,1 a 3,7 GBq (30–100 mCi). W piśmiennictwie nie ma jak dotąd przekonujących danych, które uzasadniałyby przyjęcie konkretnej dawki stałej. Najwięcej pozytywnych doświadczeń

- czeń polskich zebrano, stosując dawki jodu promieniotwórczego o aktywności 2,2–3,7 GBq (60–100 mCi).
- 10.5.1.1. Niższe aktywności jodu promieniotwórczego mogą być stosowane u chorych z grupy najniższego ryzyka, z zachowaniem zasady, że aktywność podana jednorazowo nie może być mniejsza niż 1,1 GBq (30 mCi).
- 10.5.1.2. Przygotowanie do leczenia ablacyjnego lub uzupełniającego za pomocą tyreotropiny alfa jest optymalne pod względem jakości życia chorego.
- 10.5.1.3. Jeżeli ryzyko mikrorozsiewu raka jest duże, zastosowanie wyższych aktywności jodu promieniotwórczego może być uzasadnione, szczególnie w raku wysokiego ryzyka.
- 10.6. Wskazania do leczenia jodem promieniotwórczym rozsiewu raka tarczycy.
- 10.6.1. Leczenie rozsiewu raków zróżnicowanych tarczycy może być prowadzone z intencją radykalną lub paliatywną.
- 10.6.2. Leczenie radykalne jest możliwe u tych chorych na zróżnicowane raki tarczycy, u których stwierdza się obecność przerzutów gromadzących jod w wystarczającym stopniu, aby dawka pochłoniętej energii jonizującej mogła mieć działanie sterylizujące — mikrorozsiewu raka lub rozsiewu, w którym żaden z przerzutów nie przekracza 1 cm średnicy i wszystkie są jodochwytne.
- 10.6.3. Leczenie paliatywne wskazane jest u chorych na zróżnicowane raki tarczycy z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową miejscową lub obecnością przerzutów odległych gromadzących jod w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętej energii mogła mieć działanie sterylizujące. Podawany jod promieniotwórczy może wówczas zmniejszyć objętość guza i spowolnić rozwój nowotworu oraz złagodzić objawy choroby (ból).
- 10.7. Kwalifikacja do leczenia jodem promieniotwórczym.
- Chory powinien otrzymać wyczerpującą informację o celu leczenia, jego przebiegu, w tym zasadach ochrony radiologicznej, możliwych konsekwencjach leczenia i przeciwwskazaniach do niego.
- 10.7.1. Przed podjęciem leczenia jodem promieniotwórczym raka tarczycy należy przeprowadzić badania kwalifikujące chorego do tego leczenia i określić jego cele.
- W każdym przypadku są potrzebne:
- wywiad i badanie przedmiotowe,
 - badanie USG szyi,
 - oznaczanie stężenia tyreoglobuliny wraz z oceną autoprzeciwciał anty-Tg,
 - badanie morfologii krwi i stężenia wapnia zjonizowanego lub całkowitego.
- 10.7.2. Badania obrazujące konieczne w razie podejrzenia przerzutów:
- badanie CT lub MR wybranych okolic,
 - badanie scyntygraficzne w kierunku przerzutów do kośćca (na ogół scyntygrafia $^{99m}\text{TcMDP}$ lub PET z ^{18}F),
 - badanie FDG-PET-CT w wybranych przypadkach.
- 10.7.3. Badanie wydalania jodu z moczem pozwala na wykluczenie kontaminacji jodem stabilnym.
- 10.7.3.1. Nie istnieją dane, które pozwalałyby ocenić, czy przy obecnym stanie podaży jodu w Polsce niezbędna jest dieta nisko jodowa przed leczeniem radiojodem. Należy jednak podkreślić, że skuteczność leczenia jodem promieniotwórczym jest w Polsce dobra, porównywalna z danymi europejskimi, mimo że dieta ta nie była dotąd zalecana. W miarę dalszego wzrostu dostępności jodu w pożywieniu takie wskazania mogą się pojawić.
- 10.7.3.2. Dieta nisko jodowa może być zalecana na 1–2 tygodnie przed leczeniem jodem promieniotwórczym (*patrz* www.thyca.org).
- 10.8. Przeciwwskazania do leczenia jodem promieniotwórczym.
- 10.8.1. Przeciwwskazania bezwzględne obejmują ciążę (u pacjentek płodnych należy ją wykluczyć, wykonując test ciążowy) oraz karmienie piersią (odstęp między zakończeniem karmienia piersią i leczeniem izotopowym powinien wynieść co najmniej 3 tygodnie).
- 10.9. Przebieg leczenia izotopowego.
- 10.9.1. Leczenie raka tarczycy jodem ^{131}I prowadzi uprawnione ośrodki.
- 10.9.2. Leczenie jodem promieniotwórczym jest w raku tarczycy możliwe tylko

wtedy, gdy zapewni się dostateczną stymulację komórek nowotworowych przez endogenną lub egzogenną tyreotropinę (rhTSH).

10.9.2.1. Rekombinowany TSH — tyreotropina alfa umożliwia prowadzenie leczenia uzupełniającego bez przerywania terapii L-tyroksyną, co zabezpiecza przed wystąpieniem działań niepożądanych związanych z ujawnieniem niedoczynności tarczycy i zmniejsza ekspozycję tkanek zdrowych na promieniowanie jonizujące.

10.9.2.2. Leczenie z zastosowaniem tyreotropiny alfa:

Chory nie przerywa stosowanego leczenia L-tyroksyną. Jedno opakowanie zawiera dwie ampułki tyreotropiny alfa po 0,9 mg każda. W pierwszym dniu, po wykonaniu wymienionych powyżej badań, pacjent otrzymuje domięśniowo 0,9 mg tyreotropiny alfa rozpuszczonej w 1 ml dołączonego rozpuszczalnika; dawkę tę powtarza się po 24 godzinach.

10.9.2.3. Leczenie jodem promieniotwórczym przeprowadza się po kolejnych 24 godzinach. Scyntygrafię całego ciała wykonuje się nie wcześniej niż po 3 dniach od podania jodu. Krew na oznaczenie stężenia tyreoglobuliny pobiera się w 2–6 dniu od rozpoczęcia podawania tyreotropiny alfa. Niektóre ośrodki pobierają krew w drugim dniu, inne decydują się na 6. dzień, chociaż mają świadomość, że badanie Tg po leczeniu radiojodem może być fałszywie dodatnie. Decyzję należy pozostawić według indywidualnego doświadczenia ośrodków.

10.9.2.3. Leczenie po przerwie w stosowaniu tyroksyny:

Leczenie po przerwie w stosowaniu tyroksyny jest u dorosłych chorych leczonych uzupełniająco rozwiązaniem drugiego wyboru, stosowanym tylko w przypadku niemożliwości zastosowania stymulacji alfa-tyreotropiną. Leczenie przeprowadza się po 4–6-tygodniowej przerwie w stosowaniu tyroksyny (w czasie pierwszych 2–4 tygodni podaje się trójiodotyroninę w dawkach utrzymujących eutyreozę, w ciągu ostatnich 2 tygodni chory nie otrzy-

muje żadnego hormonu tarczycy).

Warunkiem dopuszczenia do leczenia jest osiągnięcie stężenia TSH 20–30 U/l.

10.10. Kiedy przeprowadzać leczenie jodem promieniotwórczym.

10.10.1. Optymalny czas do jego przeprowadzenia to minimum 4 tygodnie po zakończonym leczeniu operacyjnym, gdy zagoiła się rana, ustąpił obrzęk pooperacyjny, obniżyło się stężenie tyreoglobuliny oraz ustąpiły bezpośrednie i przejściowe powikłania pooperacyjne.

10.10.2. Niemniej, także terapia do 3 miesięcy po zabiegu operacyjnym jest leczeniem wystarczającym, a jeżeli okres ten przekracza rok od zabiegu operacyjnego, jest to leczenie opóźnione.

10.10.3. Jeżeli po roku od leczenia operacyjnego chory nadal pozostaje w remisji, mimo że nie otrzymał ¹³¹I po operacji, wskazania do przeprowadzenia leczenia uzupełniającego stają się wątpliwe.

10.11. Scyntygrafia poterapeutyczna.

Przeprowadzone leczenie musi być zakończone wykonaniem scyntygrafii poterapeutycznej) w celu oceny ognisk jodochwytnych w ciele chorego.

10.12. Informacja dla chorego po zakończonym leczeniu izotopowym.

10.12.1. Po zakończonym leczeniu izotopowym chory winien otrzymać informacje wynikające z przeprowadzonych badań (USG szyi, stężenie TSH, stymulowane stężenie Tg, scyntygrafia poterapeutyczna, in.) odpowiadające na następujące pytania:

- czy przeprowadzone badania wskazują na utrzymywanie się resztkowej choroby nowotworowej,
- jeżeli stwierdzana jest jodochwytność na szyi, jak ją interpretować,
- jeżeli nie stwierdza się przetrwałej choroby nowotworowej, do jakiej kategorii ryzyka nawrotu kwalifikuje się chory,
- kiedy i gdzie przewidywane są badania kontrolne.

10.12.2. Po leczeniu izotopowym chory powinien otrzymać pełną informację,

- czy i jak długo musi unikać kontaktu z innymi osobami, szczególnie z dziećmi i kobietami w ciąży. Przeciętnie w leczeniu pooperacyjnym okres 1–2 tygodni jest wystarczający. Należy przestrzegać zasady, aby poinformować chorego jak powinien zachowywać się w domu, żeby uniknąć skażenia.
- 10.13. Leczenie izotopowe rozsiewu/wznowy miejscowej zróżnicowanego raka tarczycy.
- 10.13.1. W przypadku leczenia przerzutów, terapia jodem ^{131}I prowadzona jest najczęściej po przerwie w stosowaniu L-tyroksyny.
- 10.13.2. Leczenie przerzutów z użyciem tyotropiny alfa może się odbywać w ramach badań klinicznych, prowadzonych w ośrodkach dysponujących pełną możliwością monitorowania i leczenia powikłań onkologicznych oraz oceny skuteczności przeprowadzonego leczenia.
- 10.14. Dozymetria leczenia izotopowego.
- 10.14.1. Obecnie nie ma ustalonych reguł dozymetrycznego planowania leczenia izotopowego oraz brak jest wypracowanej, powszechnie akceptowanej metody indywidualnego wyboru aktywności leczniczej zapewniającej optymalną dawkę energii jonizującej, zdolnej wysterylizować ogniska raka bez nadmiernych działań niepożądanych dla zdrowych narządów ciała. Dlatego dozymetria przed leczeniem jodem promieniotwórczym nie jest obligatoryjna.
- 10.15. Powikłania leczenia jodem promieniotwórczym i zalecenia dla ich unikania.
- 10.15.1. Przy przekroczeniu skumulowanej aktywności 18,5 GBq (500 mCi) należy rozważyć przesłanki przemawiające za dalszym leczeniem, uwzględniając wzrastające ryzyko indukcji nowotworu wtórnego. Należy uwzględnić, że po przekroczeniu skumulowanej dawki 600 mCi dla przetrwałej choroby przerzutowej traktuje się ją jako oporną na jod promieniotwórczy.
- 10.15.2. Po terapii jodem promieniotwórczym antykoncepcja jest wskazana przez 6–12 miesięcy u kobiet i przez 4–6 miesięcy u mężczyzn.
11. Teleradioterapia.
- 11.1. Teleradioterapia na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana:
- w niezróżnicowanym/anaplastycznym raku tarczycy,
 - po operacji nieradykalnej w raku zróżnicowanym, gdy nie jest możliwa operacja wtórna ani leczenie jodem promieniotwórczym,
 - może być rozważona po operacji nieradykalnej w raku rdzeniastym.
- 11.2. Teleradioterapia uzupełniająca.
- 11.2.1. W rakach zróżnicowanych operowanych radykalnie na ogół nie ma wskazań do teleradioterapii uzupełniającej.
- 11.2.2. W raku rdzeniastym nie udowodniono skuteczności uzupełniającej radioterapii po operacji radykalnej.
- 11.2.3. Można ją rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się, a nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych.
- 11.3. Prowadzenie teleradioterapii.
- 11.3.1. W teleradioterapii radykalnej stosuje się zazwyczaj 50–60 Gy w obszarze odpływu chłonki i 60–66 Gy na obszar łoża guza/tarczycy.
- 11.3.2. W ośrodkach, które dysponują taką możliwością, zalecane jest zastosowanie radioterapii konformalnej z modulowaną intensywnością dawki.
- 11.3.3. Teleradioterapia paliatywna jest stosowana w nieoperacyjnym raku tarczycy.
- 11.3.4. Teleradioterapia paliatywna przerzutów, w tym teleradioterapia przeciwbólowa, jest stosowana w raku tarczycy według zasad stosowanych w innych nowotworach.
12. Ocena skuteczności przeprowadzonego leczenia skojarzonego.
- 12.1. Ocena remisji po zakończeniu leczenia pierwotnego.
- 12.1.1. Remisję raka tarczycy (brodawkowego i pęcherzykowego) można zdiagnozować, jeżeli chory po operacji całkowitego wycięcia tarczycy i leczeniu uzupełniającym jodem promieniotwórczym nie wykazuje cech choroby w badaniach obrazowych ani wzrostu stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH, a badanie to jest w pełni wiarygodne

- ze względu na nieobecność przeciwciał przeciwytyreoglobulinowych — jednym słowem, jeżeli stwierdza się doskonałą odpowiedź na leczenie.
- 12.1.2. U chorych niewykazujących wzrostu stężenia Tg w czasie leczenia L-tyroksyną badanie to należy wykonać około 12 miesięcy po leczeniu uzupełniającym jodem promieniotwórczym.
 - 12.1.3. Scyntygrafia szyi i całego ciała jodem promieniotwórczym nie stanowią istotnego elementu oceny remisji po zakończeniu leczenia pierwotnego.
 - 12.1.4. Śladowe gromadzenie jodu promieniotwórczego w łożu tarczycy nie jest jednoznaczne z nieskuteczną ablacją ani nie stanowi *per se* wskazania do kolejnego leczenia jodem promieniotwórczym, jeżeli inne badania nie wskazują na przetrwałą chorobę nowotworową, a stymulowane stężenie tyreoglobuliny nie przekracza 1–2 ng/ml i pozostałości tarczycy są niewielkie w ocenie USG.
 - 12.1.5. Remisję można prognozować z dużym prawdopodobieństwem już w czasie leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym u chorego po radykalnym leczeniu chirurgicznym, u którego jodochwytność obserwuje się wyłącznie w łożu tarczycy, a stymulowane stężenie Tg nie przekracza 1–2 ng/ml po stymulacji rhTSH lub 10 ng/ml po stymulacji endogennej.
13. Monitorowanie chorych, u których stwierdzono doskonałą odpowiedź na leczenie.

Kryterium utrzymywania remisji stwierdzonej po zakończeniu leczenia pierwotnego jest łączne stwierdzenie ujemnego wyniku badania USG szyi i stężenia stymulowanej tyreoglobuliny < 1 ng/ml przy braku innych cech przetrwałej lub nawrotowej choroby nowotworowej.

 - 13.1. Wydaje się, że co najmniej jedno badanie potwierdzające powinno być wykonane w okresie 3–5 lat po pierwszym potwierdzeniu remisji.
 - 13.2. Scyntygrafia całego ciała nie jest obecnie wykonywana rutynowo dla monitorowania dalszego przebiegu choroby u chorych z doskonałą odpowiedzią na leczenie.
 - 13.2.1. Niemniej, autorzy niniejszych rekomendacji uważają, że nie ma potrzeby rezygnowania z wykonywania scyntygrafii całego ciała równocześnie z badaniem oceniającym skuteczność leczenia przez oznaczenie stymulowanego stężenia Tg, gdyż w razie stwierdzenia wzrostu stężenia Tg otrzymuje się informację o istnieniu i lokalizacji ognisk jodochwytnych.
 - 13.2.2. U chorego, u którego w pierwszej ocenie wykonanej po zakończeniu leczenia rozpoznano doskonałą odpowiedź na leczenie i dalszy przebieg choroby był bezobjawowy, większość kontroli stężenia tyreoglobuliny wykonuje się w czasie leczenia L-tyroksyną bez dalszych stymulacji TSH.
14. Interpretacja wyników badań stężenia tyreoglobuliny w surowicy krwi u chorego na raka tarczycy.
 - 14.1. Ponieważ decydującym kryterium dla wykrycia wznowy choroby podczas monitorowania przebiegu zróżnicowanych raków tarczycy jest narastanie stężenia tyreoglobuliny w czasie, należy dołożyć starań, aby badanie to odbywało się w jednym ośrodku i jedną metodą.
 - 14.1.1. Optymalnie należy używać metod standaryzowanych wobec standardu międzynarodowego CRM 457. Każde laboratorium powinno też scharakteryzować czułość funkcjonalną stosowanej przez siebie metody oznaczania Tg.
 - 14.2. Monitorowaniu stężenia Tg winno towarzyszyć badanie przeciwciał przeciwytyreoglobulinowych, które należy wykonywać nie rzadziej niż raz na rok.
 - 14.2.1. W obecności przeciwciał przeciwytyreoglobulinowych niskie stężenie tyreoglobuliny nie może być w pełni wiarygodnym kryterium odpowiedzi na leczenie.
 - 14.3. Interpretacja stężenia Tg winna uwzględniać wcześniejsze stężenia Tg, stan przeciwciał przeciwytyreoglobulinowych, aktualne i wcześniejsze stężenie TSH oraz wcześniejszy zakres operacji i leczenia jodem radioaktywnym.
 - 14.4. Ultraczułe metody oznaczania tyreoglobuliny (czułość funkcjonalna 0,1 ng/ml) są rekomendowane.
 - 14.5. W pierwszych 5 latach u chorych z doskonałą odpowiedzią na leczenie należy zachować cykl badania stężenia Tg co 6 miesięcy, w kolejnych co rok, a po upływie 10 lat można rozważyć badanie co 2 lata przy nieobecności innych czynników ryzyka. W razie podejrzenia wznowy odstępów powinny być częstsze.

- 14.6. Jeżeli chory nie przeżył całkowitego wycięcia tarczycy i/lub leczenia jodem promieniotwórczym, stężenie Tg może być u niego wyższe od 1 ng/ml i jedynie narastanie stężenia Tg może nasuwać podejrzenie progresji raka.
- 14.7. Stężenie tyreoglobuliny nie może być jedynym badaniem monitorującym remisję u chorych na raka tarczycy. Oprócz wywiadu i badania fizykalnego winno mu towarzyszyć co najmniej badanie USG szyi, wykonywane w podobnym rytmie czasowym.
15. Zasady monitorowania chorego na raka tarczycy, u którego stwierdza się obecność przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych.
- 15.1. USG szyi jest głównym badaniem monitorującym u chorych na raka tarczycy po operacji radykalnej, u których obecność przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych uniemożliwia wiarygodne oparcie się na badaniu stężenia Tg.
16. USG szyi w ocenie skuteczności leczenia i w monitorowaniu.
Badanie USG szyi powinno być wykonywane co 6 miesięcy przez pierwszych 5 lat, a potem co rok. W razie podejrzenia wznowy odstępów powinny być częstsze. Stwierdzenie zmian ogniskowych w łożu tarczycy lub powiększenia węzłów chłonnych jest wskazaniem do BACC, szczególnie jeżeli w badaniu węzłów chłonnych szyjnych stwierdza się cechy nasilające prawdopodobieństwo przerzutu (okrągły kształt, brak wnęki, zwapnienia, heterogenność, zwyrodnienie torbielowate).
- 16.1. Jeżeli podejrzany węzeł chłonny ma rozmiar < 1 cm, można przyjąć strategię obserwacyjną i wykonać BACC dopiero w razie jego dalszego wzrostu.
- 16.2. Badanie Tg w płucach z BACC może być pomocne w rozpoznaniu przerzutu węzłowego.
- 16.3. Prawidłowe stężenie Tg we krwi nie wyklucza przerzutowego charakteru węzła.
17. Scyntygrafia jodem promieniotwórczym.
- 17.1. Badania izotopowe (szczególnie scyntygrafia szyi i całego ciała) są na ogół przydatne dla pierwszej oceny skuteczności leczenia izotopowego, a nie są obowiązkowe.
- 17.1.1. Niemniej, jeżeli badania wykonane w czasie leczenia izotopowego wskazywały na bardzo niskie ryzyko wznowy u chorego z niskim zaawansowaniem raka, operowanego radykalnie, można od nich odstąpić.
- 17.1.2. W razie wykrycia wzrostu stężenia tyreoglobuliny (badanej w czasie leczenia L tyroksyną lub podczas stymulacji TSH) scyntygrafia szyi i całego ciała jest niezbędna dla wykrycia i lokalizacji ognisk jodochwytnych i określenia wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym.
- 17.1.3. Rutynowe okresowe wykonywanie scyntygrafii całego ciała dla dalszego monitorowania chorych w remisji nie jest konieczne, gdyż szansa wykrycia jodochwytneho nawrotu bez wcześniejszego wzrostu stężenia Tg jest niewielka.
18. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny:
- 18.1. Badanie CT i/lub MR wykonywane jest przy podejrzeniu nawrotu wynikającym ze wzrostu stężenia Tg lub innych przesłanek. Niemniej, należy pamiętać, że wykonanie badania CT z kontrastem upośledza jodochwytność ognisk raka na okres co najmniej 2 miesięcy, a nawet dłuższy.
- 18.2. Przy wzroście stężenia Tg w pierwszej kolejności wykonywane jest badanie CT płuc.
- 18.3. Podejrzenie przerzutów do kości wynikające z wywiadu lub badania fizykalnego czy też wykonanych badań dodatkowych jest wskazaniem do scyntygrafii kości.
- 18.4. Badanie FDG-PET-CT jest przydatne w lokalizacji wznowy i przerzutów raka tarczycy, przede wszystkim u chorych, u których wzrostowi stężenia tyreoglobuliny nie towarzyszy wykrycie zmian ogniskowych w klasycznych badaniach obrazujących ani w scyntygrafii jodowej całego ciała. Należy dodać, że u części chorych wzmożony metabolizm glukozy ujawnia się dopiero po stymulacji TSH, a także, że nasilenie metabolizmu glukozy w ogniskach raka ma negatywne znaczenie prognostyczne.
- 18.5. Ujemny wynik FDG-PET-CT nie wyklucza rozsiewu raka zróżnicowanego tarczycy.
19. Leczenie tyroksyną chorych na raki zróżnicowane.
- 19.1. Leczenie hormonalne L-tyroksyną stanowi istotny element leczenia skojarzonego raka tarczycy.
- 19.2. Celem leczenia L-tyroksyną chorych na raka tarczycy jest:
— uzupełnienie istniejących niedoborów hormonalnych (leczenie substytucyjne),

- zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wynikającego z faktu, że TSH jest czynnikiem wzrostowym dla komórek raka (leczenie supresyjne obecnie rozważane jest jedynie u chorych wysokiego ryzyka lub u chorych niewykazujących doskonałej odpowiedzi na leczenie).

20. Wskazania do supresji TSH.

20.1. Pełna supresja TSH ($< 0,1$ m/UL) jest konieczna z następujących wskazań:

- u chorych z utrzymującymi się jawnymi objawami choroby nowotworowej,
- u chorych, u których nie ma cech jawnej choroby, ale stymulowane stężenie tyreoglobuliny jest podwyższone ($> 1-2$ ng/ml).

W obu przypadkach wskazania te powinny być równoważone z przeciwwskazaniami klinicznymi do supresyjnego leczenia L-tyroksyną.

20.2. Pełna supresja TSH może być rozważona u osób, u których ryzyko wznowy jest wysokie, jeżeli nie ma u nich przeciwwskazań do stosowania leczenia supresyjnego.

20.3. Dowody na bezpieczeństwo rezygnacji z leczenia supresyjnego opublikowano u chorych z grupy najmniejszego ryzyka:

- u chorych z zaawansowaniem pT1aN0M0,
- u chorych z zaawansowaniem pT1b-T2N0, leczonych radykalnie, u których stwierdzono doskonałą odpowiedź na leczenie.

U tych chorych należy stosować substytucyjne dawki L-tyroksyny. Dopuszczalne jest także stosowanie niepełnej supresji (TSH $0,1-0,4$ mU/l), przy czym decyzja ta powinna być spersonalizowana.

20.4. U tych chorych, u których doskonałą odpowiedź na leczenie potwierdzono wszystkimi możliwymi metodami, w tym niskim stymulowanym stężeniem tyreoglobuliny w nieobecności przeciwciał przeciw tyreoglobulinie i stwierdza się utrzymywanie remisji przez co najmniej 5 lat, można zastosować leczenie substytucyjne.

20.5. U wszystkich chorych, którzy przebyli leczenie z powodu raka tarczycy, należy unikać wzrostu stężenia TSH powyżej $2-2,5$ mU/l za wyjątkiem krótkich okresów, kiedy stymulacja TSH jest niezbędna dla przeprowadzenia badań kontrolnych.

20.6. U chorych, u których stosuje się pełne leczenie supresyjne, w celu zapobiegania przerostowi serca można rozważyć dołączenie leku beta-

-antagonistycznego lub inhibitora konwertazy angiotensyny.

21. Dawkowanie L-tyroksyny.

Dawkę L-tyroksyny ustala się indywidualnie i podaje się jednorazowo na czczo, na $20-30$ minut przed jedzeniem.

21.1. Mimo że poszczególne preparaty zarejestrowane w Polsce są traktowane jako równorzędne, istnieją pewne niewielkie różnice w ich biodostępności i dlatego nie powinno się bez uzasadnienia i świadomej decyzji lekarskiej zamieniać jednego z nich na drugi, gdyż może to się odbić na precyzyjnej kontroli docelowego stężenia TSH.

21.2. Jeżeli dawka L-tyroksyny wymaga modyfikacji, należy dokonywać niewielkich zmian w dawkowaniu (na ogół nie więcej niż $0,25$ μ g dziennie), a kolejne badanie stężenia TSH planować za $6-8$ tygodni.

21.3. Kontrolę stężenia TSH należy wykonywać co $3-6$ miesięcy, z oznaczeniem testem III generacji, rano, przed przyjęciem kolejnej dawki L-tyroksyny.

21.4. Należy monitorować nasilenie objawów niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, kości i innych, a w razie wskazań wdrożyć odpowiednie leczenie.

22. Leczenie L-tyroksyną w innych typach raka tarczycy.

Chorzy na raka rdzeniastego, nisko zróżnicowanego i anaplastycznego wymagają jedynie substytucyjnych dawek L-tyroksyny.

23. Rak tarczycy u dzieci.

Rak (brodawkowy) tarczycy jest u dzieci i młodzieży często bardziej zaawansowany niż u dorosłych, a jednocześnie charakteryzuje się dobrym rokowaniem, zwłaszcza jeżeli leczenie jest wystarczająco radykalne. W związku z tym autorzy rekomendacji wyodrębnili spośród siebie grupę pediatryczną i przygotowali odrębne rekomendacje.

24. Nawrót raka i przetrwała/progresywna choroba nowotworowa.

24.1. W rakach zróżnicowanych tarczycy ryzyko nawrotu raka jest największe w ciągu pierwszych 5 lat, niemniej należy się z nim liczyć przez całe życie pacjenta i dlatego chorzy wymagają stałej kontroli w ośrodku leczącym. Taka kontrola winna być przeprowadzona w okresie 5 lat, 10 lat i 20 lat po operacji.

- 24.2. Optymalne rozwiązanie zakłada prowadzenie badań kontrolnych w ośrodku prowadzącym wcześniej leczenie pierwotne.
25. Leczenie wznowy lokoregionalnej w rakach zróżnicowanych.
- 25.1. Podstawą terapii wznowy miejscowej/lokoregionalnej jest leczenie operacyjne. Leczenie jodem promieniotwórczym stosuje się, o ile są do niego wskazania.
- 25.2. W razie nieresekcyjności, przy braku jodochwytności oraz w przypadku progresji występującej mimo wcześniejszego leczenia, stosuje się teleradioterapię.
26. Leczenie przerzutów odległych raka tarczycy.
- 26.1. Leczenie jodem promieniotwórczym jest wskazane, jeżeli wszystkie ogniska raka wykazują jodochwytność.
- 26.2. W leczeniu pojedynczego przerzutu należy rozważyć leczenie operacyjne, jeżeli jego resekcja jest możliwa i z wysokim prawdopodobieństwem wykluczono inne przerzuty.
W pojedynczym przerzucie do mózgu decyzja o leczeniu operacyjnym powinna być indywidualizowana, gdyż przy trudnym dostępie do guza bardziej korzystne może być leczenie jodem promieniotwórczym, o ile przerzut jest jodochwytny.
W tym zakresie opinia autorów rekomendacji odbiega od konsensusu europejskiego, który zaleca leczenie neurochirurgiczne jako pierwsze.
- 26.3. Indukcja jodochwytności kwasem retinowym nie jest uznaną metodą leczenia i nie powinno się jej stosować poza badaniami klinicznymi.
27. W leczeniu paliatywnym przerzutów stosuje się teleradioterapię.
28. Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy.
- 28.1. Leczenie L-tyroksyną jest hormonalnym leczeniem raków zróżnicowanych tarczycy (*patrz powyżej pkt. 19*).
- 28.2. Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych.
- 28.3. Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną miejscowo lub rozsianą chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)*
- 28.3.1. W pierwszej kolejności rekomenduje się leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.
- 28.3.2. Sorafenib lub lenvatinib.
29. Rak rdzeniasty tarczycy.
- 29.1. Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy wykazuje wiele odrębności w porównaniu z rakami zróżnicowanymi ze względu na:
- 29.1.1. Wysoką swoistość i czułość oznaczania kalcytoniny, pozwalającą na zastosowanie tego badania zarówno w wykrywaniu raka, precyzowaniu rozległości niezbędnego leczenia operacyjnego, jak i wczesnym wykrywaniu wznowy/progresji raka i prognozowaniu.
- 29.1.2. Szersze stosowanie elektywnej limfadenektomii niż w rakach zróżnicowanych i kierowanie się stężeniem kalcytoniny przy wskazaniach do jej stosowania.
- 29.1.3. Dużą komponentę dziedziczną i możliwość diagnostyki DNA, w tym wykrywania predyspozycji dziedzicznej u członków rodziny i związaną z tym konieczność wykonywania operacji profilaktycznych.
- 29.1.4. Wysokie ryzyko współistnienia guza chromochłonnego u chorych na dziedziczną postać choroby.
- 29.1.5. Inne wskazania i inne typy stosowanej terapii izotopowej.
30. Rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy.
- 30.1. Rozpoznanie raka rdzeniastego w BACC często jest utrudnione ze względu na fakt, że wymaga badania immunocytochemicznego z przeciwciałami przeciw kalcytoninie.
- 30.2. Rozpoznanie raka rdzeniastego może opierać się na badaniu kalcytoniny we krwi i jest bardzo prawdopodobne, jeżeli stężenie Ct > 100 pg/ml.
- 30.3. Wykonanie testu stymulacji Ct pozwala na różnicowanie przypadków wątpliwych i zwiększa skuteczność diagnostyki przedoperacyjnej raka rdzeniastego oraz jego monitorowania.
- 30.4. Badanie stężenia kalcytoniny w popłuczynach z igły biopsyjnej wspomaga rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy.

31. Diagnostyka DNA w raku rdzeniastym tarczycy.
- 31.1. U każdego chorego z rozpoznaniem raka rdzeniastym tarczycy należy wykonać badanie DNA, nawet w przypadku braku danych z wywiadu i badania przedmiotowego wskazujących na istnienie raka dziedzicznego.
 - 31.2. Zakres badań i ryzyko ujawnienia nosicielstwa.
 - 31.2.1. Badanie obejmuje analizę znanych mutacji protoonkogenu RET w DNA chorego (materiał do badania stanowi krew obwodowa) i powinno być wykonane w akredytowanym ośrodku.
 - 31.2.2. Wynik ujemny pełnego badania DNA wyklucza postać dziedziczną z około 95-procentowym prawdopodobieństwem.
 - 31.2.3. Dodatni wynik badania DNA daje podstawę do badań przesiewowych u rodziny.
 - 31.2.4. Zarówno wykrycie bezobjawowego nosicielstwa mutacji, jak i wynik ujemny u członka rodziny chorego powinno się potwierdzić w kolejnej, pobranej niezależnie próbce krwi.
 - 31.2.5. U chorych z ujemnym wywiadem w kierunku postaci dziedzicznej istnieje około 10-procentowe prawdopodobieństwo, że wynik badania w kierunku predyspozycji genetycznej okaże się dodatni.
32. Postępowanie w rodzinach nosicieli mutacji RET.
- 32.1. Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy występuje jako objaw zespołu mnogich nowotworów gruczołów wewnątrzwydzielniczych MEN 2. W typowym MEN 2A i MEN 2B rak rdzeniasty współistnieje z guzem chromochłonnym, ujawniającym się w rodzinie, ryzyko u pojedynczego chorego wynosi do 50%. Rodzinny rak rdzeniasty bez innych endokrynopatii traktowany jest jako szczególna postać zespołu MEN 2A.
 - 32.2. W rodzinie chorego na dziedziczną postać raka rdzeniastego tarczycy ryzyko choroby u krewnych I stopnia wynosi 50%.
 - 32.3. W rodzinach z MEN2A/FMTC należy przeprowadzać badania nosicielstwa mutacji RET u krewnych, a szczególnie dzieci począwszy od ich 2.–3. roku życia, spokrewnionych z nosicielem mutacji RET w I stopniu, koniecznie przed 5. rokiem życia.
 - 32.4. W rodzinach MEN 2B należy przeprowadzić badanie nosicielstwa mutacji u dzieci jak najszybciej, optymalnie przed ukończeniem 1. roku życia.
33. Postępowanie diagnostyczne u nosicieli mutacji RET.
- 33.1. U nosicieli mutacji RET należy przeprowadzić pełne badania w celu oceny aktualnego zaawansowania choroby:
 - badanie stężenia kalcytoniny we krwi podstawowe i stymulowane,
 - USG szyi,
 - BACC w przypadku zmian ogniskowych w tarczycy,
 - USG jamy brzusznej,
 - diagnostykę biochemiczną w kierunku guza chromochłonnego,
 - badanie stężenia wapnia.
34. Operacja profilaktycznego wycięcia tarczycy u nosicieli mutacji RET.
- 34.1. U bezobjawowych nosicieli mutacji RET rozważyć operację profilaktyczną całkowitego wycięcia tarczycy. Przyjęto, że operacja profilaktyczna u nosicieli mutacji RET stanowi lepsze zabezpieczenie przed rozwojem choroby nowotworowej niż stałe monitorowanie stężenia kalcytoniny w surowicy.
35. Operacja profilaktycznego całkowitego wycięcia tarczycy jest wskazana:
 - natychmiast po wykryciu mutacji w MEN 2B (w tym zespole badanie DNA jest konieczne w ciągu 1. rz.);
 - po ukończeniu 5. roku życia w zespole MEN 2A i w rodzinnym raku rdzeniastym (badanie DNA wykonuje się między 3. a 5. rz.).
36. U chorych z mutacjami RET powodującymi późniejszy rozwój raka rdzeniastego tarczycy możliwe jest przesunięcie operacji profilaktycznej powyżej 5. roku życia, o ile chory/rodzice chorego zostali w pełni poinformowani o ryzyku związanym z takim przesunięciem i je zaakceptowali, a podstawowe stężenie kalcytoniny jest prawidłowe, nie ma zmian ogniskowych w USG tarczycy i historia rodziny wskazuje na stosunkowo łagodny przebieg choroby.
37. U nosicieli mutacji RET, u których nie wykonano jeszcze profilaktycznego wycięcia tarczycy, coroczne wykonywanie badania stymulowanej kalcytoniny wcześniej informuje o rozwoju choroby niż badanie podstawowego stężenia kalcytoniny.
- 37.1. Prawidłowo wzrost stężenia Ct po podaniu pentagastryny nie przekracza 30 pg/ml.
 - 37.2. Wzrost stężenia Ct do wartości > 100 pg/ml po stymulacji pentagastryną interpretowany jest jednoznacznie jako wynik dodatni, nie jest

- jednak jednoznaczny z rozpoznaniem raka rdzeniastego (może być efektem hiperplazji komórek C). Niemniej, u nosicieli mutacji RET stanowi jednoznaczne wskazanie do operacji tarczycy.
- 37.3. Alternatywnie do próby pentagastrynowej można przeprowadzać stymulację stężenia Ct przez dożylną podanie soli wapnia.
38. Wykrywanie i leczenie guzów chromochłonnych w zespole MEN 2.
- 38.1. Wskazania do badań w kierunku guza chromochłonnego zależą od typu stwierdzonej mutacji RET.
- 38.2. Wykrywanie guzów chromochłonnych opiera się na badaniach biochemicznych wskazanych corocznie od 8. roku życia w MEN 2B oraz MEN 2A RET 634 i RET 630 oraz od 20. roku życia u nosicieli pozostałych mutacji.
- 38.3. Przesiewowe badanie CT brzucha nie jest konieczne u chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy, jeśli nie ma objawów, a badania biochemiczne są ujemne.
- 38.4. Terapia guzów chromochłonnych polega na leczeniu operacyjnym, optymalnie wykonuje się operację subtotalnej resekcji.
- 38.5. Jeżeli u chorego współistnieje guz chromochłonny i rak rdzeniasty tarczycy, najpierw należy przeprowadzić operację nadnerczy, aby uniknąć zaostrzenia objawów guza chromochłonnego.
39. Leczenie operacyjne guza chromochłonnego.
Operację guza chromochłonnego musi poprzedzać co najmniej 2-tygodniowe leczenie przygotowujące.
- 39.1. Przy resekcji guzów chromochłonnych należy dążyć do wyluszczenia oszczędzającego korę nadnerczy, jeżeli po wycięciu jednostronnym operacja dotyczy drugiego nadnercza.
- 39.2. Jeżeli konieczna jest obustronna adrenalektomia, choremu należy dokładnie przekazać zasady terapii substytucyjnej. Należy pamiętać, że w dziedzicznym raku rdzeniastym, przebiegającym jako zespół MEN 2, znaczący odsetek zgonów wiąże się z powikłaniami nadnerczowymi — przełomem nadciśnieniowym lub niewydolnością kory nadnerczy.
40. Wykrywanie i leczenie nadczynności przytarczyc w zespole MEN 2.
- 40.1. Wskazania do badań w kierunku nadczynności przytarczyc zależą od typu stwierdzonej mutacji RET.
- 40.1.1. Coroczne badania surowiczego stężenia wapnia są uzasadnione przede wszystkim u nosicieli mutacji RET 634 u RET 630, u nosicieli mutacji predysponujących do FMTC mogą być wykonywane rzadziej.
- 40.1.2. Leczenie nadczynności przytarczyc w zespole MEN 2A odbywa się na ogólnie przyjętych zasadach. Należy jednak pamiętać, że przyczyną często jest hiperplazja przytarczyc i ryzyko niepowodzenia leczenia operacyjnego jest większe niż przy operacji pojedynczego gruczolaka.
41. Leczenie operacyjne jawnego klinicznie raka rdzeniastego tarczycy.
- 41.1. Jeżeli rak rdzeniasty jest jawny klinicznie (guzek tarczycy z dodatnią BACC), operacja tarczycy powinna być zawsze całkowitą tyreoidektomią, której towarzyszy limfadenektomia centralna, zarówno w raku dziedzicznym, jak i sporadycznym.
- 41.2. Zakres limfadenektomii bocznej zależy od ujawnienia przerzutów w USG szyi oraz od stężenia kalcytoniny we krwi.
- 41.3. Nie ma jednoznacznych wskazań do limfadenektomii bocznej jeżeli nie ma powiększonych węzłów chłonnych bocznych szyi i jednocześnie przedoperacyjne stężenie kalcytoniny wynosi < 200 pg/ml.
- 41.4. Planując radykalność zabiegu miejscowego, chirurg powinien dysponować CT jamy brzusznej dla oceny przerzutów odległych, jeżeli Ct > 400 pg/ml.
42. Leczenie operacyjne we wczesnym raku rdzeniastym tarczycy.
- 42.1. Jeżeli operację tarczycy przeprowadzono z powodu wykrycia zwiększonego stężenia kalcytoniny u chorego z wolem guzkowym, to powinno dojść do całkowitego wycięcia tarczycy.
- 42.2. Jeżeli niewielkie, < 10 mm, ognisko raka rdzeniastego tarczycy wykryto przypadkowo po operacji mniej niż całkowitego wycięcia tarczycy, a pooperacyjne podstawowe i stymulowane stężenie kalcytoniny jest prawidłowe, można rozważyć odstąpienie od całkowitego wtórnego wycięcia tarczycy, jeżeli nie ma innych czynników ryzyka.
43. Profilaktyczne leczenie operacyjne nosicieli mutacji RET.

- 43.1. Wskazania do profilaktycznego wycięcia tarczycy, opisane w punkcie 35 winny uwzględniać łączną interpretację badania DNA (typ mutacji RET), aktualnego stężenia kalcytoniny i aktualnego wieku chorego oraz historii choroby jego rodziny. Z tego względu leczenie operacyjne, które z zasady w raku tarczycy winno się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach, w tym konkretnym wskazaniu winno być przeprowadzone w ośrodkach referencyjnych dysponujących dużym doświadczeniem w tym zakresie.
- 43.2. Profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy wykonywane o czasie (patrz pkt. 35 i 36) może być przeprowadzone bez limfadenektomii centralnej, jeżeli podstawowe stężenie kalcytoniny jest prawidłowe i nie ma cech zajęcia węzłów chłonnych.
- 43.3. Jeżeli w wieku 5 lat nosiciel mutacji predysponującej do MEN 2A/FMTC nie wykazuje wzrostu stężenia podstawowego Ct, wykonanie próby pentagastrynowej jest przydatne dla określenia, czy można odsunąć operację w czasie, ale winno także uwzględniać typ mutacji RET.
- 43.4. Jeżeli operacji profilaktycznej nie wykonano w wieku optymalnym, określonym w pkt. 35, a podstawowe stężenie Ct jest prawidłowe, coroczne powtarzanie próby pentagastrynowej zmniejsza ryzyko przeoczenia optymalnego terminu dla jej podjęcia.
44. Ocena pooperacyjna i monitorowanie chorych na raka rdzeniastego tarczycy.
- 44.1. Pooperacyjna ocena stężenia kalcytoniny.
- 44.1.1. Normalizacja pooperacyjnego stężenia kalcytoniny jest najlepszym dowodem radykalności przeprowadzonej operacji i korzystnym czynnikiem rokowniczym.
- 44.1.2. Jakkolwiek autorzy rekomendacji są świadomi, że część specjalistów uważa wykonywanie próby pentagastrynowej za niepotrzebne, to doświadczenie wielu ośrodków europejskich, podsumowane na Konferencji ETA-CRN w Lizbonie w 2009 roku, przemawia za wykonaniem tej próby u chorych z prawidłowym podstawowym stężeniem Ct. Ujemny wynik próby (niektórzy autorzy uważają, że optymalnie nie obserwuje się żadnego wzrostu Ct) jest dobrym czynnikiem rokowniczym.
- 44.1.3. Należy pamiętać, że powyżej stężenia 300–500 pg/ml konieczne jest rozcieńczenie surowicy dla uzyskania wiarygodnego pomiaru stężenia Ct.
- 44.1.4. Należy dążyć do wyznaczenia czasu podwojenia stężenia Ct we krwi, które ma wartość rokowniczą i predykcyjną.
- 44.2. Na dalsze monitorowanie składa się:
- badanie stężenia kalcytoniny,
 - USG szyi,
 - badanie stężenia CEA (jeżeli wzrasta stężenie Ct),
 - badania obrazowe tylko w razie wzrostu stężenia Ct > 150 pg/ml.
- 44.3. Postępowanie przy bezobjawowym wzroście stężenia Ct we krwi.
- 44.3.1. Kalcytonina jest bardzo czułym markerem masy komórek nowotworowych.
- 44.3.2. Przy stężeniu < 150 pg/ml nie ma uzasadnienia dla wykonywania badań CT, MR lub PET, gdyż nie są one w stanie wykryć małego ogniska.
- 44.3.3. Przy stężeniach 150–1000 pg/ml należy liczyć się z ryzykiem wyniku fałszywie ujemnego przy próbie lokalizacji ogniska nowotworowego.
- 44.3.4. Przy wzroście stężenia Ct > 500–1000 pg/ml wzrasta szansa lokalizacji ogniska nowotworowego.
- 44.3.5. Przy bezobjawowym wzroście stężenia Ct we krwi można rozważyć limfadenektomię szyjną centralną (jeżeli nie była wcześniej wykonywana) i/lub elektywną limfadenektomię boczną.
- 44.3.6. Należy jednak mieć na względzie, że częstą przyczyną wzrostu stężenia Ct we krwi są mikroprzeruty do wątroby.
45. Postępowanie w nawrotowym raku rdzeniastym tarczycy.
- 45.1. Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego jest leczenie operacyjne.
- 45.2. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny.
- 45.3. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i leczenie operacyjne przerzutów (szczególnie przerzutów do wątroby) jest na ogół nieuzasadnione.
- 45.4. Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub mikroskopowo nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku

- przerzutów do kości i mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach.
- 45.5. Klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w raku rdzeniastym tarczycy.
- 45.6. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka ma na ogół charakter paliatywny.
- 45.7. Nie udowodniono skuteczności analogów somatostatyny dla stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego tarczycy.
- 45.8. Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną miejscowo lub rozsianą chorobą spełniającą kryteria progresji według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).
- 45.8.1. W pierwszej kolejności rekomenduje się leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.
- 45.8.2. Wandetanib lub kabozantynib.
46. Leczenie raka nisko zróżnicowanego i niezróżnicowanego (anaplastycznego) tarczycy.
- 46.1. Rokowanie w raku anaplastycznym tarczycy jest złe. Operacja radykalna jest możliwa rzadko, nie zawsze istnieje możliwość podjęcia radykalnej radioterapii, chemioterapia również nie przynosi zadowalających efektów.
- 46.2. Leczenie farmakologiczne.
- 46.2.1. W leczeniu chemicznym stosuje się monoterapię doksorubicyną lub schematy wielolekowe, nie udowodniono jednak wyższej skuteczności tych ostatnich. Jednoczesne stosowanie radio- i chemioterapii nadal ma status terapii doświadczalnej.
- 46.2.2. Nowe schematy chemioterapii i terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie powinny być prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych.
47. Rozpoznanie i leczenie pierwotnego chłoniaka tarczycy.
- 47.1. W rozpoznaniu pierwotnego chłoniaka tarczycy z grupy MALT konieczne są badania wykluczające wtórne zajęcie tarczycy w przebiegu chłoniaka uogólnionego, jak USG, CT lub MR.
- 47.2. W pierwotnym chłoniaku tarczycy wskazania do leczenia operacyjnego nie są jednoznacznie ustalone, a operacja nie poprawia rokowania odległego.
- 47.3. Radio- i chemioterapia często stanowią podstawę leczenia, a pooperacyjne wskazania do nich zależą od zaawansowania i stopnia złośliwości guza.
48. Rehabilitacja i opieka psychologiczna i psychoterapeutyczna.
- Istotnym elementem postępowania u chorych leczonych z powodu raka tarczycy jest zapewnienie im odpowiedniej opieki w zakresie funkcjonowania emocjonalnego i społecznego w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego, w tym stworzenie optymalnych warunków do pełnej psychospołecznej rekonwalescencji chorych. Ośrodki prowadzące leczenie raka tarczycy winny podjąć kroki dla zapewnienia pacjentom opieki psychologicznej profilowanej w zakresie psychoonkologii, a w razie potrzeby także opieki psychiatrycznej. Wskazane jest tworzenie programów psychoterapii pozwalających na rehabilitację i powrót do roli społecznej chorych po leczeniu.

Piśmiennictwo

- Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP i wsp. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008; 5: 6.
- Słowińska-Klencka D, Wojtaszek-Nowicka M, Sporny S i wsp. Analysis of clinical significance of equivocal thyroid cytology with a special consideration for FLUS category — five years of new classification of FNA results. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 23–34.
- Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Zembala-Nożyńska E i wsp. Clinical importance of follicular lesion of undetermined significance (diagnostic category III according to Bethesda System) diagnosed in fine needle aspiration biopsy. *Endokrynol Pol* 2015; 66 (supl. A): A6–7.
- Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Zembala-Nożyńska E i wsp. “Suspicious for follicular neoplasm” or “follicular neoplasm”? The dilemma of pathologist and a surgeon. *Endokrynol Pol* 2015; 66 (supl. A): A5–6.
- Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Środa M i wsp. Correspondence of cytological and histopathological diagnoses in diagnostic category V of Bethesda System: “Suspicious for Malignancy” *Endokrynol Pol* 2015; 66 (supl. A): A6.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC i wsp. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Stiges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM, European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: G1–20.
- Słowińska-Klencka D, Woźniak-Oseła E, Popowicz B i wsp. Repeat FNA Significantly Lowers Number of False Negative Results in Patients with Benign Nodular Thyroid Disease and Features of Chronic Thyroiditis. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 967381. DOI: 10.1155/2014/967381.