
GHID DE TRATAMENT ȘI URMĂRIRE A CANCERULUI TIROIDIAN DIFERENȚIAT

Ghid de bună practică privind diagnosticul și managementul cancerelor tiroidiene

Elaborat de:

Comisia de Endocrinologie a Colegiului Medicilor din România

Data aprobării: 15.04.2026

SCOPUL GHIDULUI

Acest ghid are ca scop:

- standardizarea practicii clinice în domeniul cancerului tiroidian
 - îmbunătățirea calității actului medical
 - alinierea practicii naționale la ghidurile europene și internaționale în vigoare
 - reducerea variabilității deciziilor terapeutice
 - promovarea medicinei bazate pe dovezi, în vederea creșterii supraviețuirii generale, a îmbunătățirii calității vieții și a evitării tratamentului excesiv, atât chirurgical, cât și sistemic.
-

DOMENIUL DE APLICABILITATE

Ghidul se adresează medicilor din specialitățile:

- endocrinologie
 - oncologie medicală
 - radioterapie
 - chirurgie generală
 - chirurgie oncologică
 - medicină nucleară
-

METODOLOGIA DE ELABORARE

Ghidul a fost elaborat pe baza:

1. Analizei ghidurilor internaționale (Consensul Societății Europene de Tiroidologie - ESE, Ghidului Societății Americane de Tiroidologie - ATA, Ghidurile Societății Europene de Oncologie Medicală - ESMO)
 2. Consensului experților Comisiei de Endocrinologie
-

I. DEFINIȚII ȘI TERMINOLOGIE

I.1. Definiții

Tipuri de cancer tiroidian: *PTC* = carcinom tiroidian papilar, *FTC* = carcinom tiroidian folicular, *DTC* = carcinom tiroidian diferențiat, *IEFVPTC* – varianta foliculară încapsulată invazivă a carcinomului tiroidian papilar, *OTC* – carcinom tiroidian oncocitar (Hürthle), *NIFTP* – neoplasm tiroidian folicular neinvaziv cu trăsături nucleare de tip papilar, *FT-UMP* – tumoră foliculară cu potențial malign incert, *HTT* – tumoră hialinizantă trabeculară, *DHGTC* – carcinom tiroidian diferențiat de grad înalt, *PDTC* – carcinom tiroidian slab diferențiat.

Tiroidectomie totală = îndepărtarea chirurgicală a întregii tiroide.

Tiroidectomie aproape totală = intervenție chirurgicală cu intenție de rezecție totală, cu păstrarea unui minim de țesut tiroidian restant, de regulă ca zonă de siguranță pentru protejarea nervului laringeu recurent.

Lobectomie/hemitiroidectomie ± istmectomie = îndepărtarea chirurgicală a unui singur lob cu sau fără excizia istmului.

Tiroidectomie subtotală = excizia unei părți importante din tiroidă, cu țesut restant de aproximativ 3-5 grame.

Totalizarea tiroidectomiei (în doi timpi) = intervenția chirurgicală de excizie a țesutului tiroidian restant, efectuată ulterior unei proceduri inițiale mai puțin extinse comparativ cu tiroidectomia totală sau aproape totală.

Disecție compartiment central = îndepărtarea completă a ganglionilor limfatici din stațiile VI și VII (pretraheali, prelaringieni, respectiv minim un ganglion paratraheal), de tip *terapeutic*, în condițiile unui diagnostic imagistic pozitiv preoperator sau a suspiciunii clinice/intraoperatorii, respectiv de tip *profilactic* în absența unor indicii pre- sau intraoperatorii.

Disecție compartiment lateral = disecția compartimentelor ganglionare IIa, III, IV și Vb ipsilateral.

Terapie supresivă cu hormoni tiroidieni = administrarea hormonilor tiroidieni în doze superioare celor necesare substituției fiziologice, cu obiectivul reducerii nivelului seric al hormonului tireostimulant (TSH), în vederea limitării proliferării celulelor foliculare tiroidiene reziduale, fie în localizare eutopică, fie ectopică. Această strategie terapeutică este indicată în managementul carcinomului tiroidian diferențiat (DTC). Intensitatea supresiei TSH este individualizată, fiind stabilită în funcție de evaluarea riscului și de bilanțul lezional al fiecărui pacient, incluzând parametri biochimici și date morfologice.

Terapie cu radioiod (RAI) = include mai multe indicații distincte în managementul carcinomului tiroidian diferențiat:

- administrare ablativă = distrugerea țesutului tiroidian restant, probabil benign, pentru a facilita monitorizarea ulterioară prin tiroglobulina serică și explorări imagistice;
- administrare adjuvantă = eradicarea eventualelor focare microscopice reziduale, cu scopul reducerii riscului de recurență;
- administrare curativă = tratamentul focarelor persistente sau recurente de carcinom tiroidian;
- administrare paliativă = utilizarea radioiodului cu scopul reducerii simptomatologiei, de control parțial al bolii aflate deja în stadii avansate, în absența opțiunilor terapeutice curative, respectiv în situații selecționate la pacienți care păstrează capacitatea de concentrare a iodului, cu intenție

paliativă, sau pentru a confirma radioiodorezistența în vederea inițierii terapiei oncologice sistemice cu inhibitori de tirozin-kinază (Sorafenib, Cabozantinib).

Afecțiune persistentă = prezența continuă a bolii după tratamentul inițial

Afecțiune recurentă = reapariția bolii după o perioadă inițială în care pacienții au avut răspuns complet sau excelent la tratament; recurența poate fi **locală** (regiunea cervicală, lob restant), **regională** (ganglioni limfatici) sau la **distanță** (metastaze pulmonare, osoase etc.)

I.2 Coduri

Cod ICD-10	C73 - Cancer tiroidian D44.0 - Tumoră tiroidiană cu evoluție imprevizibilă/necunoscută (neoplasm cu comportament incert)
Cod ICD-11	2D10.0 - Carcinom folicular al glandei tiroide 2D10.1 - Carcinom papilar al glandei tiroide 2D10.2 - Carcinom slab diferențiat al glandei tiroide 2D10.3 - Carcinom nediferențiat al glandei tiroide 2D10.4 - Carcinom medular al glandei tiroide 2D10.Y - Alte neoplasme maligne specificate ale glandei tiroide 2D10.Z - Neoplasme maligne ale glandei tiroide, nespecificate
Cod 999	146 - Tumora malignă a tiroidei

I.3 Nivel de aplicare

- Ambulator: diagnostic, urmărire, tratament substitutiv și supresiv;
- Spital: diagnostic, urmărire, tratament substitutiv și supresiv, tratament cu iod radioactiv;
- Ambulator/internare de zi: terapie sistemică.

II. INTRODUCERE

Cancerul tiroidian este o patologie cu incidență aflată într-un trend ascendent la nivel mondial, fiind raportate creșteri semnificative și în populația adultă europeană. Riscul este de aproximativ trei ori mai mare la femei comparativ cu bărbații (9,3 versus 3/100.000 persoane-an), pentru perioada 2012-2017. Incidența cumulativă pe parcursul vieții este estimată la 1 din 71 de femei și 1 din 250 de bărbați. La nivelul UE-27, cancerul tiroidian reprezintă aproximativ 2,2% dintre cazurile noi de cancer diagnosticate și este responsabil de doar 0,3% dintre decesele prin cancer, conform datelor aferente anului 2020. Astfel, cancerul tiroidian ocupă locul 14 ca frecvență și locul 25 ca mortalitate prin cancer la nivel european (ECIS 2020).

În România, incidența anuală estimată, raportată la populația adultă din UE-27, este de 5,1-9,0/100.000 de adulți. Mortalitatea rămâne însă redusă, fiind estimată pentru anul 2020 la 0,8-1,1/100.000 de adulți. La nivel european, în anul 2020, incidența estimată a fost de 44.025 de cazuri la femei și 13.684 la bărbați, cu afectare predominantă a grupei de vârstă 45-69 de ani (30.286 de cazuri), urmată de grupa 20-44 de ani, cu 16.915 cazuri estimate. Populația vârstnică, de peste 70 de ani, a fost cea mai puțin afectată, cu un număr estimat de 9.499 de cazuri, iar în populația pediatrică europeană au fost raportate aproximativ 1.009 cazuri noi. România nu dispune de estimări proprii în evaluările europene^{6,7}. Sexul feminin, grupa de vârstă 45-69 de ani și apartenența la regiunea Europei Centrale și de Sud-Est sunt considerate factori de risc epidemiologici pentru cancerul tiroidian.

Mortalitatea prin cancer tiroidian este redusă și se află în continuă scădere, un exemplu în acest sens fiind Austria, unde rata de supraviețuire relativă la 5 ani la pacienții cu cancer tiroidian a crescut în perioada 2015-2019 comparativ cu 1995-1999 cu 11% la bărbați și cu 9% la femei, atingând valori de peste 90% (92% la bărbați și 96% la femei).

Creșterea incidenței cancerului tiroidian, observată în ultimele decenii, este atribuită în principal identificării mai frecvente a cazurilor de DTC, în special a carcinomului papilar (PTC). În contrast, ratele de incidență pentru carcinomul folicular (FTC), carcinomul anaplastic (ATC) și carcinomul medular (MTC) au rămas relativ constante în ultimii aproximativ 30 de ani. Utilizarea pe scară largă a metodelor imagistice moderne, a procedurilor bioptice - în special a puncției aspirative cu ac fin (FNA) - precum și intensificarea supravegherii medicale și îmbunătățirea accesului la servicii de sănătate au condus la depistarea mai frecventă a formelor de cancer papilar de mici dimensiuni (microcarcinom papilar), adesea subclinice.

Etiologia cancerului tiroidian este multifactorială, cel mai bine documentat factor de risc fiind expunerea la radiații ionizante, în special în copilărie. Aceasta poate surveni atât în contextul unor accidente nucleare, cât și, mai frecvent, în context individual, după radioterapie sistemică pentru alte neoplazii (de exemplu, iradierea întregului corp în tratamentul hemopatiilor maligne sau înaintea transplantului medular). Gradul de expunere la hormonii tiroidieni, statusul aportului iodat, precum și indicele ponderal, nu au demonstrat o asociere semnificativă statistic cu riscul de apariție a cancerului tiroidian și, pe baza datelor actuale, nu pot fi considerați factori etiopatogenici independenți. Deși aproximativ 5-15% dintre cancerele tiroidiene non-medulare și până la 25% dintre cele medulare prezintă agregare familială, majoritatea cazurilor sunt sporadice. Din punct de vedere molecular, alterările genetice cu relevanță majoră includ mutația *BRAF V600E*, identificată la aproximativ 60% dintre PTC-uri, mutațiile genei *RAS*, mai frecvent asociate formelor foliculare, precum și alterările genei *RET*, caracteristice carcinomului medular tiroidian și sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip 2 (MEN2).

III. SCREENING ȘI IDENTIFICARE PRECOCE

Recomandare: *se recomandă efectuarea screeningului pentru cancer tiroidian la pacienții cu factori de risc specifici.*

III.1. Categoriile populaționale cu risc crescut

Populațiile țintă sunt definite de subgrupe populaționale care prezintă:

Risc anamnestic = expunerea în copilărie la iradiere la nivelul capului și gâtului, iradierea corporală totală în contextul transplantului de măduvă osoasă, precum și expunerea la radiații ionizante prin contaminare radioactivă în perioada copilăriei sau adolescenței. Expunerea profesională la radiații ionizante la adult, în intervale de doză scăzută-moderată (<0,5 Gy), nu a fost asociată cu o creștere semnificativă a riscului de cancer tiroidian.

Risc clinic = decelarea următoarelor semne și simptome atrag atenția asupra necesității unei examinări active: prezența unei formațiuni nodulare la nivelul lojei tiroidiene, cu consistență fermă sau dură; creșterea rapidă a volumului nodular; absența mobilității nodulului în timpul deglutiției sau aderența la planurile profunde; disfonia recent instalată, fără context infecțios; decelarea adenopatiilor laterocervicale cu excepția unor patologii inflamatorii; durerea în regiunea cervicală anterioară cu iradiere auriculară sau mandibulară (rar, sugestivă pentru invazie regională).

Risc genetic = se recomandă screening tiroidian activ la pacienții cu sindroame genetice asociate: *sindromul Cowden, sindromul tumoral hamartomatos asociat genei PTEN, complexul Carney, sindromul Werner, polipoza adenomatoasă familială.*

III.2. Metode de screening

Evaluarea inițială

- Se recomandă ca evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune de patologie nodulară tiroidiană să includă: anamneza personală și familială detaliată, examenul clinic obiectiv, testarea funcției tiroidiene și evaluarea ecografică cervicală.
- Se poate lua în considerare utilizarea unui instrument validat de tip raport, specific bolii, pentru evaluarea simptomatologiei și a impactului asupra calității vieții.

Ecografia tiroidiană

- Se recomandă efectuarea ecografiei cervicale, incluzând evaluarea glandei tiroide și a compartimentelor ganglionare centrale și laterale, la toți pacienții cu suspiciune de boală nodulară tiroidiană.
- Se recomandă descrierea, pentru fiecare nodul, a dimensiunilor, a localizării, a caracteristicilor ecografice și estimarea riscului de malignitate, conform clasificării European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS).
- În cazul gușii multinodulare, se recomandă descrierea detaliată a tuturor nodulilor care prezintă caracteristici ecografice suspecte.
- Complementar, tehnicile imagistice (Doppler, elastosonografie, ecografie cu substanță de contrast – CEUS) pot fi recomandate ca metode adjuvante în situații clinice selectate.
- Post-termoablație, CEUS se poate utiliza pentru precizarea dimensiunilor și limitelor ariei tratate pentru documentarea rezultatului terapeutic.

Biopsia tiroidiană

- Se recomandă stabilirea indicației pentru FNA prin integrarea datelor clinice, biologice și a stratificării riscului ecografic, în cadrul unei decizii împărtășite cu pacientul.
- Se recomandă efectuarea FNA sub ghidaj ecografic, utilizând tehnica prin capilaritate sau prin aspirație.
- Se recomandă indicarea FNA în funcție de pragurile dimensionale corelate cu clasificarea EU-TIRADS, astfel:
 - EU-TIRADS 5: >10 mm
 - EU-TIRADS 4: >15 mm
 - EU-TIRADS 3: >20 mm

În prezența adenopatiilor suspecte sau a extensiei extratiroidiene (ETE) macroscopică minimă: >5 mm

- Se recomandă repetarea FNA în următoarele situații: probe inițiale nondiagnostice (cu excepția chistului simplu), citologie Bethesda categoria III, discrepanță între scor ecografic de risc înalt și rezultat citologic benign, precum și creșterea semnificativă a dimensiunilor nodulului.
- Se recomandă efectuarea FNA în cazul ganglionilor limfatici suspecti, cu dozarea tiroglobulinei din lichidul de spălare. Tiroglobulina din lichidul de spălare ganglionar se compară cu valoarea

tiroglobulinei serice recoltate din sângele periferic înaintea procedurii de FNA ganglionar. Tehnica de punționare ganglionară nu este standardizată.

- Se recomandă ca biopsia cu ac gros (core-needle biopsy - CNB) să nu fie utilizată ca metodă de primă intenție în evaluarea nodulilor tiroidieni după examinarea ecografică; aceasta poate fi luată în considerare ca procedură de a doua linie în situații clinice selectate:
 - în cazul repetării unei FNA neconcludente, ca alternativă la intervenția chirurgicală diagnostică;
 - în contextul unei citologii repetate, încadrate în categoria Bethesda III;
 - atunci când evaluarea histologică poate contribui semnificativ la stabilirea diagnosticului preoperator, de exemplu în suspiciunea de carcinom tiroidian slab diferențiat sau nediferențiat (anaplazic), limfom tiroidian sau metastaze tiroidiene.

Recomandare: La pacienții cu istoric de iradiere sistemică sau locoregională, FNA se recomandă pentru orice nodul tiroidian solid cu caracteristici ecografice de risc înalt și diametrul >5 mm, iar pentru celelalte categorii de risc, pragul este >1 cm.

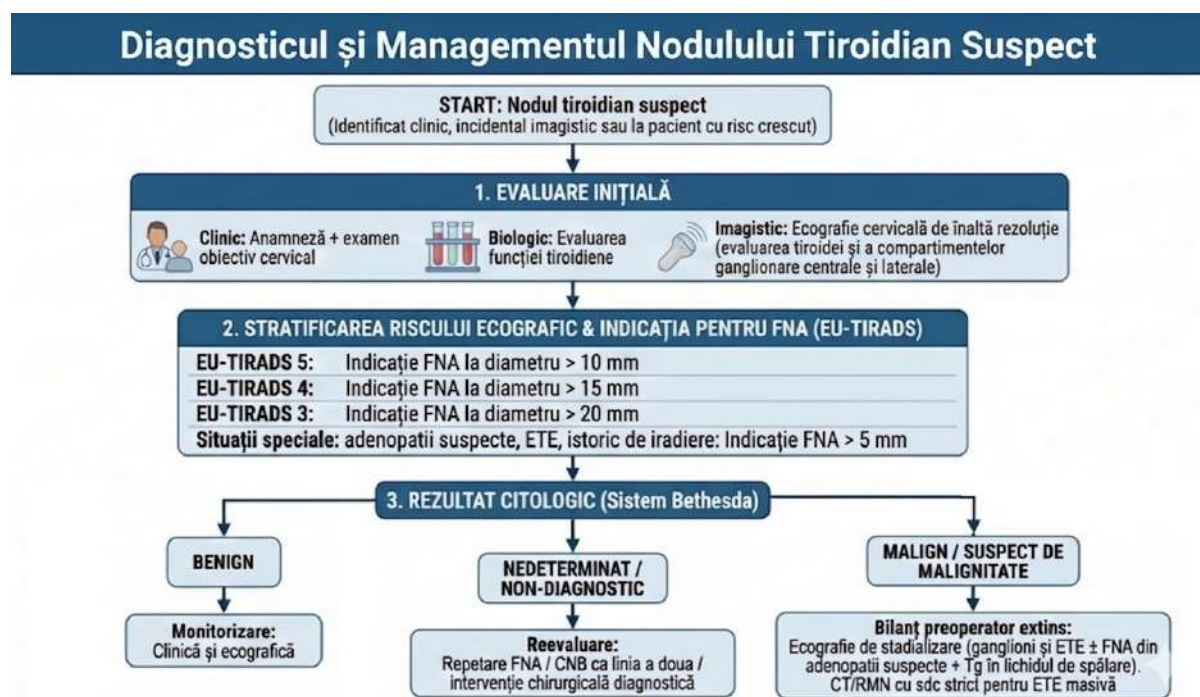


Fig. 1. Diagnosticul și managementul inițial al nodulului tiroidian (realizat cu ajutorul gemini.google.com)

Recomandare: La pacienții cu DTC, screening-ul genetic se recomandă în cazul suspiciunii clinice de: sindrom Cowden, sindrom tumoral hamartomatous asociat genei PTEN, complex Carney, sindrom Werner, polipoza adenomatoasă familială și predispoziție tumorală DICER1.

Recomandare: Nu se recomandă testarea mutațiilor germinale la familii cu agregare de cancere tiroidiene diferențiate. Totuși, prezența unui diagnostic de DTC la trei membri ai aceleiași familii impune monitorizarea ecografică anuală a tuturor membrilor adulți, sau începând de la o vârstă cu 10 ani mai mică decât a celui mai tânăr caz diagnosticat.

III.3. Evaluare adițională pretratament

Evaluarea pretratament este indicată pacienților cu recomandare de tratament chirurgical, stabilită pe baza unei citologii maligne sau a identificării unor anomalii moleculare germinale în cadrul unui screening genetic proactiv, în context de istoric familial pozitiv.

Recomandare: *Ecografia preoperatorie se recomandă tuturor pacienților, cu accent pe evaluarea compartimentelor central și lateral, precum și pe eventuale alterări ale capsulei tiroidiene. Se recomandă identificarea extensiei extratiroidiene și a ganglionilor suspecți, pe baza unor criterii ecografice precum: forma rotundă a ganglionului, absența hilului, hiperecogenitatea, heterogenitatea, incluziunile chistice, microcalcificările, vascularizația periferică sau asimetrică.*

FNA din adenopatiile laterocervicale identificate se recomandă doar dacă confirmarea malignității ar schimba managementul cazului. Dozarea tiroglobulinei în lichidul de puncție este indicată de rutină preoperator, însă în absența unei tehnici standardizate în ghidurile actuale.

Recomandare: *Evaluarea prin CT sau RMN cervical cu substanță de contrast este rezervată strict cazurilor cu ETE masivă sau extensivă, cu invazia vaselor mari, tractului respirator și/sau digestiv, unde informațiile suplimentare obținute aduc valoare adițională ecografiei.*

Recomandare: *Tumorile masive, cu localizare posterioară, cu suspiciune clinică sau imagistică de invazie a nervului laringeu recurent, impun evaluarea funcționalității acestuia în vederea stabilirii tehnicii chirurgicale.*

Recomandare: *Stadializarea metastazelor la distanță nu este necesară de rutină în evaluarea preoperatorie. Evaluarea preoperatorie prin PET/CT cu fluorodeoxiglucoză (FDG) nu se recomandă de rutină.*

Recomandare: *Determinarea preoperatorie a tiroglobulinei (Tg) și a anticorpilor anti-tiroglobulină (Ac anti-Tg) nu este recomandată, deoarece nu influențează decizia terapeutică inițială.*

Recomandare: *Testarea genetică universală preoperatorie nu este recomandată.*

IV. DIAGNOSTIC ȘI CLASIFICARE

Diagnosticul de certitudine al cancerului tiroidian este histopatologic, completat de evaluarea imunohistochimică și moleculară. Confirmarea diagnosticului se realizează pe piesa operatorie obținută prin tiroidectomie totală sau lobectomie, în funcție de indicația chirurgicală. FNA reprezintă metoda de referință pentru diagnosticul preoperator, prin încadrarea leziunilor în categorii de risc de malignitate, permițând identificarea corectă a majorității tumorilor tiroidiene. O limitare importantă o reprezintă neoplaziile foliculare, în special FTC și varianta non-invazivă a neoplasmului folicular cu trăsături nucleare papilare (NIFTP), care sunt încadrate frecvent în categoriile citologice nedeterminate. În consecință, FNA nu poate fi considerată o metodă de diagnostic definitiv.

IV.1. Clasificarea histologică a tumorilor tiroidiene

Clasificarea histologică se realizează pe piesa de rezecție, conform ghidurilor OMS în vigoare:

Tumori cu originea în celula foliculară:

- Neoplazii cu risc scăzut: NIFTP, tumora foliculară cu potențial malign incert și tumora trabeculară hialinizantă.
- DTC: PTC, FTC, varianta foliculară invazivă încapsulată a PTC (IEFVPTC) și carcinomul oncocitar (cu celule Hürthle, OTC).

- Neoplazii foliculare de grad înalt, non-anaplazice: carcinom tiroidian slab diferențiat (PDTC) cu pattern solid/trabecular/insular, asociat cu indice mitotic >3, necroză tumorală și nucleu cu contur neregulat, respectiv carcinom tiroidian diferențiat de grad înalt (DHGTC). Aceste forme sunt considerate a avea un comportament intermediar între DTC și ATC.
- Neoplazii rare: carcinoame de tip glandă salivară (mucoepidermoid, secretor de tip salivar), tumori tiroidiene cu histogeneză incertă (carcinom mucoepidermoid sclerozant cu eozinofilie, carcinom molar-cribriform), sau tumori timice intratiroidiene.

Carcinoamele oncocitare tiroidiene (carcinoamele cu celule Hürthle) sunt considerate o entitate distinctă, datorită potențialului crescut de invazie vasculară și/sau capsulară, observat în cazul oricărei leziuni nodulare cu un conținut oncocitar de peste 75%. În schimb, varianta oncocitară a PTC și a carcinomului slab diferențiat nu prezintă, în general, un comportament biologic mai agresiv comparativ cu variantele convenționale.

O mențiune separată este adresată categoriei NIFTP, care, conform datelor epidemiologice europene (ETA), reprezintă aproximativ 20% din cazurile operate. Această entitate a fost exclusă din categoria carcinomului papilar încă din clasificarea OMS 2017, datorită evoluției clinice extrem de favorabile, fără mortalitate raportată și cu o rată de recurență de sub 1%. Managementul NIFTP este unul conservator, cu supraveghere activă, similară categoriilor de risc foarte scăzut, respectiv fără indicație de totalizare a tiroidectomiei sau de administrare a RAI.

IV.2. Categoriile de risc

Definirea categoriilor de risc se bazează în principal pe examenul histopatologic și este esențială pentru stabilirea conduitei de urmărire și tratament, categoria de risc reprezentând unul dintre elementele definitorii ale managementului ulterior, dincolo de extensia exciziei chirurgicale. În anul 2025 a fost publicat un nou ghid OMS de clasificare a tumorilor tiroidiene, ghid care nu a fost încă integrat în recomandările ETA 2022 respectiv ESMO 2019/2021. Un raport histologic complet trebuie să includă, pe lângă stadializarea TNM și tipul histologic al tumorii, informații privind: invazia capsulară, vasculară (inclusiv numărul de vase invadate), dimensiunile tumorii, prezența necrozei, precum și activitatea proliferativă.

Tabelul I. Clasificare TNM conform ediției a 8-a AJCC/UICC STADIALIZARE TNM

Categorie	Stadiu	Descriere Detaliată
T (Tumoră primară)	TX	Tumora primară neevaluabilă
	T0	Fără evidență de tumoră primară (evidența tumorii primare)
	T1	< 2 cm, limitată la tiroidă <ul style="list-style-type: none"> • <i>T1a</i>: < 1 cm diametrul maxim • <i>T1b</i>: 1 - 2 cm diametrul maxim
	T2	2 – 4 cm, limitată la tiroidă

Categorie	Stadiu	Descriere Detaliată
	T3	<p>> 4 cm sau orice dimensiune, dar cu ETE (extensie extratiroidiană macroscopică minimă)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>T3a</i>: > 4 cm, limitată la tiroidă • <i>T3b</i>: extensie extratiroidiană macroscopică către mușchii superficiali ai gâtului (sternohioidian, sternotiroidian, omohioidian și tirohioidian)
	T4	<p>Invazie extratiroidiană macroscopică în structurile profunde ale gâtului</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>T4a</i>: invadează țesuturile moi, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeu recurent • <i>T4b</i>: extensie tumorală profundă cu afectarea fasciei prevertebrale sau a vaselor mari cervicale (carotide)/ mediastinale
N (Ganglioni regionali)	NX	Neevaluabil
	N0	Fără evidența adenopatiilor maligne
	N1	<p>Afectare ganglioni regionali</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>N1a</i>: metastaze la nivelul VI sau VII (ganglionii pretraheali, paratraheali, prelaringieni/Delphieni sau mediastinali superiori), acestea putând fi unilaterale sau bilaterale (cu afectare unilaterală sau bilaterală) • <i>N1b</i>: metastaze la nivelul ganglionilor limfatici cervicali unilaterali, bilaterali sau contralaterali (nivelurile I, II, III sau IV) sau la nivelul ganglionilor retrofaringieni
M (Metastaze)	M0	Metastaze absente
	M1	Metastaze prezente

Tabelul II. Stadializarea cancerului tiroidian conform sistemului TNM

Tip Cancer, Grupă de vârstă	Stadiu	T (Tumoră Primară)	N (Ganglioni Regionali)	M (Metastaze la distanță)
DTC, < 55 ani	I	Orice T	Orice N	M0
	II	Orice T	Orice N	M1
DTC, > 55 ani	I	T1-T2	N0/NX	M0
	II	T1-T2	N1	M0
		T3	Orice N	
	III	T4a	Orice N	M0
	IVA	T4b	Orice N	M0
	IVB	Orice T	Orice N	M1

Clasificarea de risc are rol în individualizarea tratamentului și a monitorizării, pe baza riscului estimat de recurență: risc redus (sub 5%), intermediar (6-20%), respectiv înalt (peste 50%).

Clasificarea riscului de recurență în carcinomul tiroidian diferențiat (ESMO + NCCN)

Risc foarte scăzut

NIFTP

Tumoră hialinizantă trabeculară

Tumori foliculare cu potențial malign incert

Risc scăzut

PTC

! toate criteriile prezente:

- T1 + T2 (< 4 cm)
- Unifocal
- Fără variante histologice agresive
- fără invazie/ invazie capsulară minimă anterioară (R1)
- N0 sau pN1a ≤ 5 micrometastaze (< 2 mm fiecare)
- M0
- Microcarcinom (<1 cm), inclusiv în prezența mutației BRAF V600E, în absența altor factori de risc
- IEFVPTC doar cu invazie capsulară anterioară

FTC

! toate criteriile prezente:

- T1 + T2 (<4 cm), fără ETE
- fără invazie/ invazie capsulară minimă (R1)
- Fără invazie vasculară

		<ul style="list-style-type: none"> ○ N0 sau pN1a ≤ 5 micrometastaze (< 2 mm fiecare) ○ M0
	OTC	<p>! toate criteriile prezente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ T1 + T2 (<4 cm), fără ETE ○ fără invazie capsulară/invazie capsulară minimă ○ Fără invazie vasculară ○ N0 sau ≤ 5 micrometastaze (< 2 mm fiecare) ○ M0
Risc intermediar	PTC	<p>T1, T2, T3a + minim un criteriu prezent:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Variantă histologică agresivă ○ Multifocalitate unilaterală ○ Multifocalitate macroscopică ○ Invazie vasculară ○ Invazie capsulară minimă posterioară (R1) ○ ETE microscopic ○ cN1b clinic sau ecografic (<5 ganglioni, < 3 cm) ○ Invazie peritiroidiană documentată prin scintigrafia întregului corp (WBS) ○ ETE microscopică (buletin histopatologic) ○ IEFVPTC T2 multifocalitate unilaterală
	FTC	<p>T1, T2, T3a + minim un criteriu prezent:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ETE microscopică ○ Invazie capsulară minimă posterioară (R1) ○ Invazie vasculară <4 focare ○ N1 clinic sau ecografic <5 ganglioni între 2-30 mm
	OTC	<p>T1, T2, T3a + minim un criteriu prezent:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ETE microscopică ○ Invazie capsulară minimă posterioară (R1) ○ Invazie vasculară <4 focare ○ N1 clinic sau ecografic <5 ganglioni între 2-30 mm
Risc înalt	PTC	<p>T3a + ETE microscopică (raport histopatologic) T3b (raport histopatologic/ultrasonografie (US)/WBS) Orice T cu: Slab diferențiat/ de risc înalt Orice ganglion metastatic >3 cm (cN1) Invazie periganglionară (ENE) M1 Rezecție tumorală incompletă (raport histopatologic/US/WBS) R2 IEFVPTC T3a + ETE Microscopică sau T3b + Mutație concomitentă BRAF V600E + TERT</p>
	FTC	<p>T3a + ETE microscopică (raport histopatologic) T3b (raport histopatologic/US/WBS) Orice T cu: Slab diferențiat/ risc înalt Larg invaziv Orice ganglion metastatic >3 cm (cN1) ENE M1</p>

Rezecție tumorală incompletă (raport histopatologic/US/WBS) R2
 Invazie vasculară ≥ 4 focare
 M1

OTC invazie vasculară ≥ 4 focare
 Invazie capsulară
 ETE macroscopică
 N1

*Variante histologice cu risc înalt: celule înalte, hobnail, columnar, scuamos diferențiat, difuz sclerozant, solid/trabecular.

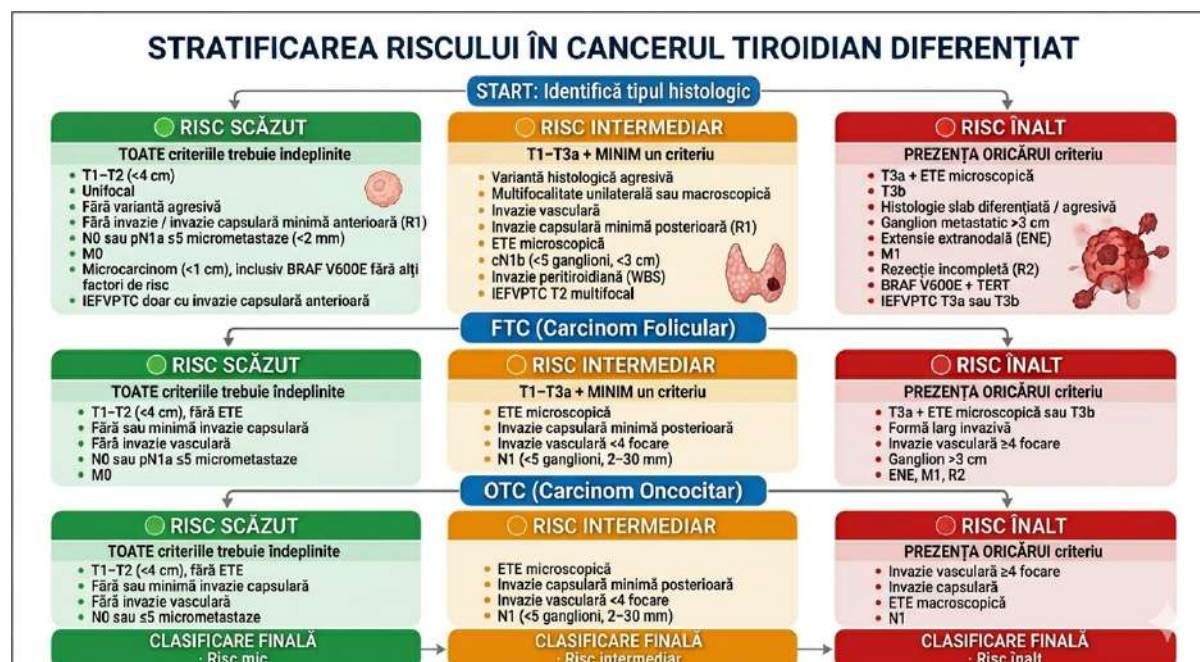


Fig 2. Riscul de recurență conform ATA 2025 pentru PTC, FTC și OTC (realizat cu ajutorul gemini.google.com)

V. TRATAMENT

Tratamentul cancerului tiroidian include: tratamentul chirurgical, tratamentul cu radioiod și terapia supresivă cu levotiroxină (LT4). Alegerea intensității și tipului de tratament se face pe baza unei stratificări dinamice a riscului, individualizate în funcție de profilul clinic și biologic al pacientului, definit prin: forma histologică, stadializarea inițială a tumorii, evoluția în dinamică sub tratament, criteriile biochimice (Tg și Ac anti-Tg), respectiv criteriile imagistice.

V.1. Principii generale

1. Indicația terapeutică în cancerul tiroidian este individualizată în funcție de tipul histologic, stadiul bolii și profilul de risc, integrând tratamentul chirurgical (tiroidectomie ± disecție ganglionară) ca element central, urmat, atunci când este indicat, de terapia cu iod radioactiv și supresia TSH.
2. Obiectivul intervenției chirurgicale inițiale la pacienții selectați pentru chirurgie tiroidiană este rezecția completă a tumorii primare, a extensiei extratiroidiene macroscopice și a metastazelor ganglionare clinic semnificative. Gradul de radicalitate al rezecției chirurgicale constituie un

determinant major al prognosticului, având în vedere faptul că ganglionii limfatici reprezintă cea mai frecventă localizare a persistenței sau recurenței loco-regionale (aproximativ 74%), urmați de restul tiroidian (20%) și de invazia traheei sau a musculaturii adiacente (6%).

3. Selecția strategiilor terapeutice multimodale trebuie realizată individualizat, cu scopul de a:
 - a) reduce riscul de persistență, recurență sau diseminare metastatică a bolii;
 - b) limita morbiditatea asociată tratamentului.

Pe lângă intervenția chirurgicală inițială, supresia serică a TSH, respectiv administrarea postoperatorie de RAI, se aplică selecționat în funcție de categoria de risc. Cazurile ultraselecționate pot beneficia de măsuri terapeutice complementare. Pentru fiecare tip de intervenție, evaluarea atentă a raportului beneficiu–risc este esențială, astfel încât efectele adverse ale tratamentului să nu depășească povara biologică a bolii.

4. Stadializarea și stratificarea riscului trebuie efectuate sistematic pentru estimarea prognosticului. **Stadializarea oncologică** este utilă în aprecierea riscului de mortalitate specifică bolii, în timp ce **stratificarea inițială a riscului** permite estimarea probabilității de persistență sau recurență pe termen scurt și lung, facilitând astfel individualizarea planului de monitorizare și tratament ulterior.

Recomandare: *Supravegherea activă prin ecografie cervicală și nu prin dozarea Tg și Ac anti-Tg poate fi indicată pentru tumorile unifocale, infracentimetrice, fără ETE sau ganglioni metastatici evidenți.*

V.2. Tratamentul chirurgical

Se recomandă universal pacienților cu suspiciune citologică/moleculară de malignitate. *Clasic, tiroidectomia totală (TT) este considerată tehnica chirurgicală de elecție.*

1. Prezența oricăruia dintre următorii factori **impune TT**: determinări secundare la distanță (cM1), extensie extratiroidiană (cT3b sau cT4), adenopatii suspecte ale compartimentului central sau lateral (cN1), antecedente personale de expunere la radiații, multinodularitate bilaterală - indiferent de dimensiunile nodulare, dimensiuni nodulare >4 cm.
2. *Multifocalitatea macrocentimetrică beneficiază de TT*, datorită rezultatelor studiilor care relevă un risc mai mare de recurență la cazurile tratate doar prin lobectomie (26% versus 5%), mai ales la pacienții tineri, de sex masculin.
3. *Tumorile unice, <2 cm (cT1) fără ETE și fără metastaze ganglionare sau sistemice (cN0, cM0), pot beneficia de lobectomie.*
4. *Tumorile unice cu dimensiuni între 2 și 4 cm (cT2), fără afectare capsulară, ganglionară sau la distanță (cN0, cM0), pot beneficia de lobectomie inițială.*

Echipa multidisciplinară (MDT) poate decide totalizarea tiroidectomiei pentru: o mai bună supraveghere biochimică, administrarea opțională de radioiod, respectiv situațiile în care rezultatul histopatologic reîncadrează pacientul la risc intermediar sau înalt. Criterii histopatologice pentru *totalizarea tiroidectomiei* sunt:

- *extensie extracapsulară semnificativă a tumorii;*
- *extensie în musculatura pretiroidiană;*
- *invazie vasculară extensivă (>4 vase);*
- *confirmarea afectării contralaterale a tiroidei;*
- *variante histologice cu risc ridicat: celule înalte, hobnail, columnar, scuamos diferențiat, difuz sclerozant, solid/trabecular;*
- *OTC, PDTC;*
- *metastaze ganglionare (excepție: <5 ganglioni cu micrometastaze <2 mm).*

5. *Disecția compartimentului central* se recomandă universal la formele extinse de cancer cT3/T4.
6. Identificarea preoperatorie a adenopatiilor clinic suspecte (cN1a) în compartimentul central impune *disecția întregului compartimentului central* în același timp operator cu TT. Prezența *adenopatiilor clinic suspecte în spațiul lateral* impune *disecția ipsilaterală concomitent cu TT și disecția compartimentului central*.
7. Stadiile incipiente, T1b-T2, fără *evidență clinică preoperatorie de metastaze ganglionare, nu au indicație universală pentru disecția profilactică* a compartimentului central ganglionar.
8. Reintervenția chirurgicală în dinamica afecțiunii tiroidiene se recomandă la toate categoriile de risc, inclusiv la cazurile cu risc scăzut, indiferent de tratamentul chirurgical inițial, atunci când criteriul STRUCTURAL de urmărire nu este îndeplinit, iar focarul de recidivă este accesibil chirurgical:
 - Adenopatii metastatice în compartimentul central $\geq 8/10$ mm în cel mai scurt diametru;
 - Determinare ganglionară macroscopică recurentă, progresivă sau de novo;
 - Invazie ganglionară a nervului laringeu recurent.
9. Cele mai frecvente **complicații postoperatorii** sunt *pareza recurențială*, funcțională și reversibilă sau organică și ireversibilă, respectiv hipoparatiroidismul tranzitor, funcțional sau permanent, lezional. Lobectomia este asociată cu o rată mai mică de complicații comparativ cu TT. Tumorile mari cu ETE masivă prezintă un risc mai mare de complicații, impus uneori chiar de necesitatea radicalității oncologice.

Recomandare: *Daca este disponibilă, se recomandă utilizarea monitorizării intraoperatorii a funcționalității nervilor recurenți, prin tehnici de neurofiziologie.*

Recomandare: *În cazul tumorilor care infiltrează spațiul retrotiroidian, prezența paraliziei recurențiale preoperatorii permite o intervenție extensivă în bloc. Absența paraliziei preoperatorii impune tehnici de cruțare sau de anastomozare a filetelor nervoase.*

Recomandare: *În caz de TT, administrarea profilactică imediat postoperator a 600-1200 mg de Calciu elemental cu preparate de vitamina D activă (Calcifediol, Alfacalcidol, Calcitriol) reduce riscul simptomelor de hipocalcemie acută.*

Recomandare: *În cazul tumorilor tiroidiene cu ETE masivă (T3-T4), identificarea paratiroidelor și reimplantarea acestora în musculatura pretiroidiană poate fi o alternativă.*

Recomandare: *Cazurile diagnosticate în stadiul IVb nu mai beneficiază de tratament chirurgical. (conform ESMO)*

Urmărire postoperatorie: indiferent de categoria de risc, **ecografia regiunii cervicale și dozarea tiroglobulinei** se efectuează postoperator între 2 și 6 săptămâni. **Evidența bioptică de metastaze ganglionare sau valoarea crescută a Tg nestimulată postoperator** impun obligatoriu administrarea de radioiod.

V. 3. Tratamentul cu radioiod

Are ca scop: ablația țesutului restant pentru facilitarea monitorizării biochimice; tratamentul focarelor microscopice maligne potențial restante pentru reducerea riscului de recidivă (terapie adjuvantă); respectiv tratamentul bolii persistente sau recurente (terapie curativă). Administrarea radioiodului se efectuează în condițiile unei valori documentate a TSH > 30 mUI/L, obținută fie prin întreruperea temporară pentru aproximativ 2-4 săptămâni a terapiei de substituție/supresie cu hormoni tiroidieni sau, în cazuri selecționate (ex. insuficiență tireotropă secundară sau imposibilitatea tolerării pauzei terapeutice din motive simptomatice sau a comorbidităților asociate), prin administrarea de TSH uman recombinant

(rhTSH), timp de 2 zile anterior administrării radioiodului. Se recomandă dieta cu aport redus de iod (evitarea sării iodate, fructelor de mare, polivitaminelor ce conțin iod) timp de 1-2 săptămâni anterior procedurii. Medicamentele cu conținut crescut de iod sunt contraindicate preprocedural (agenți de contrast radiologic iodati, amiodaronă). Orice investigație imagistică ce utilizează agenți de contrast pe bază de iod trebuie efectuată la un interval minim de 6 săptămâni înaintea administrării radioiodului.

Recomandare: *tratamentul cu radioiod nu se administrează pentru cazurile cu risc foarte scăzut: NIFTP, carcinom hialinizant trabecular sau tumori foliculare cu potențial malign incert.*

Recomandare: *tratamentul cu radioiod nu se recomandă pentru microcarcinoamele strict intratiroidiene, fără evidență clinică și microscopică de metastaze ganglionare.*

Recomandare: *decizia de administrare a radioiodului la pacienții cu risc scăzut se individualizează în cazul tumorilor infracentimetrice care nu sunt strict intratiroidiene, sau a celor care prezintă factori suplimentari de risc locoregional.*

Recomandare: *După fiecare administrare de radioiod în doză terapeutică se recomandă efectuarea WBS pentru evaluarea distribuției radioiodului și identificarea eventualelor focare structurale cu aviditate pentru iod.*

Indicații de administrare:

- a. Ablativă: 30 - 50 mCi se poate administra la cazurile cu risc scăzut, exceptând pT1aN0. În această categorie, probabilitatea de boală persistentă sau recurentă este minimă (<3%). Identificarea cazurilor cu potențial evolutiv nefavorabil este dificilă și nu există un consens internațional în acest sens.
- b. Ablativă/Adjuvantă: 30 - 100 mCi este indicată la pacienții cu risc scăzut care prezintă ecografie cervicală postoperatorie pozitivă și/sau valoarea Tg nestimulate >2 ng/mL sau a Tg stimulate >10 ng/mL.
- c. Adjuvantă: 30 - 100 mCi, la formele cu risc intermediar abordul este individualizat cu tratament personalizat în caz de: vârstă (>45 de ani), tumoră primară >4 cm, forme histologice agresive, adenopatii metastatice voluminoase/multiple, invazie periganglionară, extensie extratiroidiană microscopică, prezența mutației BRAF.
- d. Adjuvantă: 100 - 150 mCi: se recomandă universal la pacienții cu risc înalt.
- e. Terapeutică: se recomandă universal în boala reziduală locoregională și metastaze la distanță (M1): 100 - 200 mCi (3,7 – 5,5 GBq)
- f. Terapeutică: pentru micrometastaze pulmonare (<2 mm), cu captare de iod, se recomandă 100–200 mCi (3,7 - 5,5 GBq), cu posibilitatea repetării administrării cât timp persistă aviditatea pentru iod.
- g. Repetarea tratamentului cu RAI se poate efectua la intervale de 6 - 12 luni, cât timp există dovada bolii persistente (biochimică și/sau morfologică), coroborată cu menținerea avidității pentru iod pe scintigrafia WBS.

*Administrarea adițională de radioiod se poate utiliza cu intenție curativă în cazul adenopatiilor cervicale izolate, persistente postchirurgical sau inabordabile chirurgical.

Doza cumulativă maximă utilizată în mod obișnuit este de 600 - 800 mCi. Depășirea acestei doze se poate lua în considerare doar în baza unei evaluări individualizate.

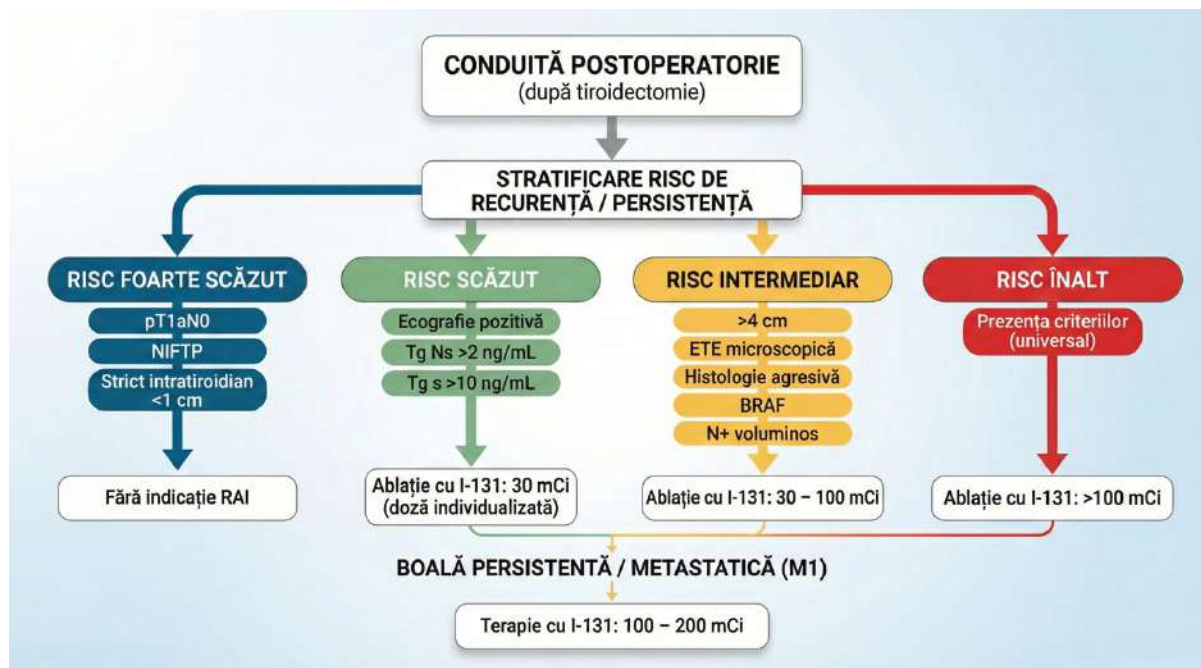


Fig. 3. Conduita postoperatorie la cazurile cu DTC (realizat cu ajutorul gemini.google.com)

Reacții adverse/complicații

- Patologie acută salivară: sialadenită acută
- Patologie cronică salivară: xerostomie
- Disgeuzie acută tranzitorie
- Stenoză de canal lacrimal
- Odinofagie/ disfagie tranzitorie
- Leucopenie, trombocitopenie
- Alterarea spermatogenezei la doze cumulative >400 mCi (14.8 GBq)
- Amenoree/oligomenore tranzitorie în primul an după RAI
- Pneumonită cu fibroză pulmonară secundară > 600 mCi (22.2 GBq)

Reguli și măsuri de siguranță

- Lactația și alăptarea se suspendă pe o perioadă de 3-6 luni înainte și după administrarea radioiodului în doze terapeutice;
- Se recomandă hidratare adecvată și stimularea fluxului salivar (ex. citrice, gume fără zahăr) pentru reducerea toxicității salivare. Se impune ajustarea dozei și/sau efectuarea dozimetriei individualizate la cazurile cu insuficiență renală;
- Dozele mari (≥ 150 mCi / 5,5 GBq) trebuie utilizate cu prudență la pacienții >70 de ani pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

Contraindicații absolute

- Sarcină (se exclude prin determinarea β -hCG seric înainte administrării)
- Concepția trebuie evitată pentru minimum 6 luni după administrarea iodului radioactiv în doze terapeutice
- Tratamentul este contraindicat în alăptare.

V.4. Tratamentul substitutiv–supresiv cu hormoni tiroidieni

Este obligatoriu la pacienții tratați pentru cancer tiroidian diferențiat. Acesta se aplică universal, însă gradul și durata supresiei se stabilesc în funcție de evaluarea dinamică a riscului individual de recidivă, după aplicarea liniilor anterioare de tratament: chirurgical (lobectomie sau TT, în funcție de categoria de risc), respectiv radioiodoterapie, în funcție de indicațiile în vigoare.

Post tratament, valoarea TSH țintă recomandată este de:

1. TSH în intervalul normal = 0,5-3 mUI/L pentru:
 - risc scăzut, definit ca:
 - răspuns excelent (indiferent dacă s-a practicat lobectomie/TT)
 - răspuns indeterminat
 - răspuns biochimic incomplet
 - risc intermediar cu răspuns biochimic și structural excelent
 - risc înalt cu răspuns biochimic și structural excelent
2. TSH ușor supresat = 0,1-0,5 mUI/L pentru:
 - risc intermediar:
 - cu răspuns biochimic indeterminat
 - cu răspuns biochimic incomplet
 - risc înalt
 - cu răspuns indeterminat
 - cu răspuns biochimic incomplet
3. TSH supresat < 0,1 mUI/L pentru:
 - răspuns structural incomplet indiferent de categoria de risc

Odată cu atingerea răspunsului structural optim, la reevaluarea efectuată la 3-6 luni, **menținerea** supresiei nu mai este necesară.

Ținta TSH se redefiniște individual, după fiecare bilanț complet clinic, biochimic și structural.

V.5. Terapia sistemică

Este indicată în cazuri atent selecționate, în forme avansate de boală (rezistente la radioiod sau progresive sub tratament cu radioiod). Indicația presupune îndeplinirea condițiilor de progresie STRUCTURALĂ, documentată imagistic, conform criteriilor RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), cu localizare multifocală, cu sau fără simptomatologie asociată. Terapia sistemică se administrează în paralel cu terapia supresivă, cu menținerea unei ținte TSH < 0,1 mUI/L.

Recomandare: *Testarea genetică somatică se poate efectua înainte de inițierea terapiei sistemice, în vederea identificării unor ținte terapeutice. În absența indicației de inițiere a terapiei sistemice, testarea mutațiilor somatice nu este recomandată de rutină.*

La momentul actual, în România, conform protocoalelor de oncologie, opțiunile de terapii sistemice sunt reprezentate de Sorafenib ca și primă linie terapeutică și Cabozantinib ca și a doua linie terapeutică, indicate în toate tipurile de DTC (papilar/folicular/oncocitar) progresive, local avansate, metastatice sau refractare la radioiod. Alte forme histologice de carcinom tiroidian nu sunt eligibile pentru acest tratament.

Tratamentul poate fi inițiat dacă este îndeplinit cel puțin unul dintre următoarele criterii de includere:

- o progresie structurală a afecțiunii documentată imagistic, definită de creșterea obiectivă a leziunilor după minim o administrare terapeutică de radioiod, în primele 16 luni de la aceasta.
- o boală refractară la radioiod.
- o boală persistentă, în ciuda menținerii avidității pentru iod, după atingerea dozei cumulative de 22,3 GBq (600 mCi).

Tratamentul se va iniția la pacienți adulți cu status de performanță în subgrupele ECOG 0-2. Se definește ECOG 0: pacient complet activ, capabil să desfășoare toate activitățile zilnice și fizice, ca și înainte de diagnostic, fără nicio restricție; ECOG 1: limitare a activităților fizice intense, dar capabil de activități ușoare; este capabil să meargă, să se îngrijească singur și să presteze activități ușoare sau de birou; ECOG 2: capabil de autoîngrijire, dar inapt pentru muncă; mobil >50% din timpul de veghe.

Tratamentul este contraindicat în timpul sarcinii, în perioada de alăptare, la pacienții cu sindrom coronarian acut sau cu eveniment coronarian recent (în ultimele 6 luni) și la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

Acolo unde există disponibilitatea unor terapii ghidate de biomarkeri predictivi validați, cu relevanță terapeutică demonstrată, opțiunile de tratament includ: Selpercatinib în prezența mutațiilor sau fuziunilor genei RET, Larotrectinib în prezența fuziunilor genelor receptorului neutrofic de tirozin-kinază (NTRK), respectiv Dabrafenib în prezența mutației BRAF V600E. În absența mutațiilor eligibile pentru terapie țintită sau atunci când terapiile specifice nu sunt disponibile, se recomandă utilizarea unui inhibitor multikinazic (MKI) de prima linie, precum Sorafenib sau Lenvatinib.

Recomandare: *tratamentul supresiv tiroidian se administrează în paralel cu terapia sistemică, cu menținerea unui nivel al TSH <0,1 mUI/L.*

Sorafenib se administrează oral, în doza de **400 mg de două ori pe zi** (comprimate a 200 mg). Monitorizarea pacientului include evaluarea răspunsului la tratament, din punct de vedere structural, la interval de 3-6 luni.

Criteriile de întrerupere definitivă a tratamentului includ: progresia structurală a bolii sub tratament, efectele adverse severe (necroliza epidermică toxică, ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic, perforație gastrointestinală, hepatită indusă de medicament/insuficiență hepatică, rabdomioliză) sau decizia pacientului sau a medicului prescriptor.

Suspendarea temporară a medicației se recomandă în cazul reacțiilor adverse semnificative precum: descumare, vezicule, posibil asociate cu sindromul Stevens-Johnson, hipertensiune arterială severă sau criză hipertensivă, hemoragii severe, epistaxis sever, sângerări gastrointestinale, hemoptizie sau diaree severă.

În prezent, medicația sistemică este prescrisă de către medicii oncologi.

V.6 Radioterapia externă convențională

Este o terapie discutată și controversată, rezervată cazurilor selecționate, cu forme avansate și agresive de boală, în care chirurgia nu mai este indicată deoarece nu aduce beneficii asupra ratei de supraviețuite. Toxicitatea acută, precum și consecințele cronice asociate radioterapiei, nu susțin utilizarea acesteia ca standard de tratament pentru pacienții cu forme avansate de DTC.

Radioterapia externă adjuvantă (EBRT) poate fi luată în considerare la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat care prezintă factori de risc înalt pentru progresie loco-regională, precum subtipuri histologice agresive, extensie extratiroidiană macroscopică, margini chirurgicale pozitive sau invazie viscerală ori a țesuturilor moi. Utilizarea EBRT este justificată în special în situațiile în care progresia anticipată a bolii nu permite o intervenție chirurgicală de salvare.

Evaluarea oportunității terapiei trebuie să ia în calcul beneficiul potențial asupra supraviețuirii fără recidivă loco-regională, în contextul lipsei de dovezi care să susțină un beneficiu asupra supraviețuirii globale.

VI. MONITORIZARE ȘI FOLLOW-UP

Scopul monitorizării pacienților cu cancer tiroidian reprezintă identificarea precoce a recidivei la pacienții aflați în remisiune stabilă, precum și evaluarea persistenței sau progresiei bolii la cei cu boală reziduală activă. Urmărirea se bazează pe principiul unei evaluări dinamice și continue a riscului, prin integrarea stratificării inițiale a riscului de recurență cu datele clinice, biochimice și imagistice acumulate pe parcursul evoluției. Această abordare permite individualizarea conduitei terapeutice și ajustarea planului de urmărire în funcție de modificarea profilului de risc în timp. În acest context, evaluarea dinamică ghidează alegerea tipului și momentului investigațiilor imagistice, stabilește ținta terapeutică și definește frecvența evaluărilor ulterioare.

Recomandare: la pacienții cu microPTC pentru care s-a optat inițial pentru supraveghere activă în locul curei chirurgicale, vârsta constituie singurul predictor al evoluției. Progresia, definită prin creșterea tumorală semnificativă (>3 mm) și/sau apariția metastazelor ganglionare, este mai frecventă la pacienții cu vârsta sub 30 de ani (aproximativ 36%) comparativ cu cei cu vârste între 30 și 50 de ani (aproximativ 14%) și este minimă la cei de peste 50 de ani (până la 6%).

Recomandare: Răspunsul la tratamentele multimodale se definește prin integrarea criteriilor morfologice și biochimice, coroborate cu tipul intervenției terapeutice efectuate anterior.

VI.1. Criterii morfologice de urmărire

Au ca obiectiv identificarea resturilor tiroidiene, a metastazelor ganglionare cervicale sau a focarelor metastatice la distanță. Evaluarea structurală se realizează prin:

- *Ecografia regiunii cervicale reprezintă metoda de primă intenție pentru identificarea eventualelor resturi tiroidiene sau a unor adenopatii suspecte.* Suspiciunea ecografică de metastază ganglionară impune confirmarea citologică prin FNA.
 - *Resturile tiroidiene < 6 mm sunt rareori maligne
 - *Adenopatiile suspecte sau resturile tiroidiene cu dimensiuni < 8-10 mm în diametrul cel mai scurt, pot fi monitorizate ecografic, în absența altor criterii de progresie.
- *Evaluarea WBS postradioiod este utilă pentru identificarea prezenței și dimensiunilor extensiei tiroidiene și pentru evidențierea focarelor metastatice, în special la pacienții cu risc intermediar sau înalt.*

- *SPECT/CT sau examenul CT cu substanță de contrast sunt recomandate pentru evaluarea detaliată a resturilor tiroidiene și a metastazelor ganglionare cervicale, având o sensibilitate superioară WBS utilizate în scop diagnostic.*
*Acolo unde este disponibil, SPECT/CT poate fi efectuat post-terapie în asociere cu WBS, deoarece permite o mai bună discriminare între resturile tiroidiene benigne și țesutul tumoral persistent sau metastatic.
- În cazurile cu suspiciune de boală metastatică persistentă, examinările *RMN sau CT sunt indicate pentru evaluarea și monitorizarea dimensiunilor metastazelor.*
- Pacienții cu suspiciune biochimică de persistență a afecțiunii, evidențiată prin creșterea clară a Tg sau Ac anti-Tg, dar fără dovezi structurale clare, necesită evaluare adițională cu *PET/CT cu FDG* pentru identificarea metastazelor sistemice și, atunci când este indicat, *RMN cerebral cu Gadolinium*, pentru identificarea eventualelor metastaze cerebrale.
- *FDG PET/CT reprezintă metoda de primă linie pentru pacienții cu boală refractară la iod și se recomandă în special pacienților cu forme avansate de DTC, cu creșterea Tg, sau cu citologii agresive, precum și pacienților cu OTC.*
- **PROGRESIA STRUCTURALĂ** se definește conform criteriilor RECIST 1.1 printr-o creștere de peste 20% a sumei diametrelor maxime ale focarelor evaluate sau o creștere absolută de cel puțin 5 mm a diametrului acestora.

VI.2. Criteriile biochimice de urmărire:

- dozarea Tg stimulate obținute la valori documentate ale TSH > 30 mUI/L, fie prin defrenare, fie prin utilizarea rhTSH, sau prin documentarea valorilor Tiroglobulinei nestimulate;
- dozarea titrului Ac anti-Tg.

VI.3. Ținta tratamentului individualizat:

1. Răspuns excelent = Ținta TSH: în intervalul normal (0.5-3 mUI/L)

- După tiroidectomie totală cu/ fără disecție + RAI:

- Tg nestimulată <0.2 ng/ml sau Tg stimulată <1ng/ml
- Imagistică negativă
- Ac anti-Tg nedetectabili

- După tiroidectomie totală cu/ fără disecție, fără RAI:

- Tg nestimulată <2.5 ng/ml

- După hemitiroidectomie:

- Noduli normali sau cu risc scăzut în lobul contralateral
- Fără adenopatii suspecte

2. Răspuns Indeterminat = Ținta TSH: în intervalul normal (0.5-3 mUI/L)

- După tiroidectomie totală + RAI:

- Tg nestimulată 0.2–1 ng/ml sau Tg stimulată 1–10 ng/ml
- Constatări nespecifice la imagistică
- Ac anti-Tg stabili sau în scădere

- După tiroidectomie totală, fără RAI:

- Tg nestimulată 2.5–5 ng/ml

- Constatări nespecifice la imagistică
- Ac anti-Tg stabili sau în scădere

- După hemitiroidectomie:

- Aceleași criterii ca la „Excelent”, dar cu elemente nespecifice

3. Răspuns Biochimic Incomplet = Ținta TSH: sub intervalul normal (0.1-0.5 mUI/L)

- După tiroidectomie totală + RAI:

- Tg nestimulată >1 ng/ml sau Tg stimulată >10 ng/ml
- Creștere Ac anti-Tg
- Imagistică negativă

- După tiroidectomie totală, fără RAI:

- Tg nestimulată >5 ng/ml
- Creștere Ac anti-Tg
- Imagistică negativă

- După hemitiroidectomie:





- N/A

4. Răspuns Structural Incomplet = Ținta TSH: sub intervalul normal (< 0.1 mUI/L)

- Toate tipurile de intervenție:

- Dovezi structurale de boală (imagistică suspectă sau metastaze confirmate)

- Dacă boala progresează, poate fi necesar TSH sub intervalul normal, ținând cont de riscuri (FA, osteoporoză).

CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI ȚINTE TSH ÎN CANCERUL TIROIDIAN DIFERENȚIAT			
Categoria de răspuns	Context clinic (tip intervenție)	Criterii biologice și imagistice	Ținta TSH
1. Răspuns excelent 	<ul style="list-style-type: none"> • După tiroidectomie totală + disecție + RAI • După tiroidectomie totală fără RAI • După hemitiroidectomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Tg nestimulată <0.2 ng/ml sau Tg stimulată <1 ng/ml • Imagistică negativă • Ac anti-Tg nedetectabili • Tg nestimulată <2.5 ng/ml • Noduli normali sau risc scăzut în lobul contralateral • Fără adenopatii suspecte 	0.5–3 mUI/L
2. Răspuns indeterminat 	<ul style="list-style-type: none"> • După tiroidectomie totală + RAI • După tiroidectomie totală fără RAI • După hemitiroidectomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Tg nestimulată 0.2–1 ng/ml sau Tg stimulată 1–10 ng/ml • Constatări imagistice nespecifice • Ac anti-Tg stabili sau în scădere • Tg nestimulată 2.5–5 ng/ml • Constatări imagistice nespecifice • Ac anti-Tg stabili sau în scădere • Criterii similare răspunsului excelent, dar cu elemente nespecifice 	0.5–3 mUI/L
3. Răspuns biochimic incomplet 	<ul style="list-style-type: none"> • După tiroidectomie totală + RAI • După tiroidectomie totală fără RAI • După hemitiroidectomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Tg nestimulată >1 ng/ml sau Tg stimulată >10 ng/ml • Creștere Ac anti-Tg • Imagistică negativă • Tg nestimulată >5 ng/ml • Creștere Ac anti-Tg • Imagistică negativă • N/A 	0.1–0.5 mUI/L
4. Răspuns structural incomplet 	<ul style="list-style-type: none"> • PREZENȚA ORICĂRUI criteriu imagistic 	<ul style="list-style-type: none"> • Dovezi structurale de boală (imagistică suspectă sau metastaze confirmate) 	<0.1 mUI/L

Notă: Dacă boala progresează → poate fi necesară supresie TSH mai intensă, cu evaluarea riscurilor (fibrilație atrială, osteoporoză)

Fig. 4. Criterii de urmărire a cazurilor cu DTC (realizat cu ajutorul gemini.google.com)

Se definește răspuns STRUCTURAL INCOMPLET dovada imagistică a persistenței bolii la nivel tiroidian, ganglionar sau la distanță, indiferent de tratamentul inițial aplicat cazului (TT+RRA, TT sau Lobectomie).

Se definește AFECȚIUNE REZISTENTĂ la tratament pierderea sensibilității la iod demonstrată prin:

1. Absența captării inițiale a iodului în focarele metastatice;
2. Absența captării iodului la evaluarea scintigrafică post-tratament cu radioiod a focarelor metastatice;
3. Captare neomogenă în focarele metastatice **sau** progresia bolii în ciuda prezervării sensibilității la iod;
4. Progresie tumorală (conform criteriilor RECIST) în ciuda menținerii capacității de concentrare a radioiodului.

Mențiuni:

*La pacienții tratați prin lobectomie, o valoare izolată a Tg nu reprezintă un criteriu suficient pentru stabilirea conduitei de urmărire.

* La pacienții tratați prin lobectomie, o valoare Tg <30 ng/mL se asociază cu un risc scăzut de recidivă, fiind predictivă pentru o evoluție fără recurență la aproximativ 10 ani de la diagnostic.

* La pacienții cu țesut tiroidian restant, creșterea în dinamică a valorilor Tg sugerează prezența unei boli persistente sau recurente.

*La pacienții cu țesut tiroidian restant, creșterea în dinamică a titrului Ac anti-Tg poate indica boală prezența bolii persistente sau recurente.

*Un timp de dublare al Tg mai mic de 1 an se asociază cu un prognostic nefavorabil și impune evaluări structurale extensive.

VI.4. Repetarea FNA în dinamica urmăririi cancerelor tiroidiene:

- Se indică în cazul adenopatiilor cervicale cu caractere ecografice suspecte sau cu diametrul minim (ax scurt) $\geq 8-10$ mm, atunci când confirmarea citologică a determinării maligne modifică recomandările de urmărire (radioiod terapeutic adițional/îndepărtarea blocurilor adenopatie mari).
- Adenopatiile < 8-10 mm în axul scurt se punționează doar în cazul documentării unei creșteri în dinamică sau în prezența semnelor de invazie/compresie a nervului laringeu recurent, traheei, esofagului sau a vaselor mari.

VI.5. Frecvența urmăririi

Periodicitatea evaluărilor clinico-biologice și imagistice, prin dozarea Tg, Ac anti-Tg, ecografia regiunii cervicale sau imagistica adițională, se stabilește individualizat, în funcție de categoria de risc:

- La 3-6 luni, la pacienții cu răspuns **structural** incomplet, indiferent de riscul inițial.
- La 6-12 luni, la pacienții cu răspuns **biochimic** incomplet/indeterminat.
- La 12-24 de luni, la pacienții cu răspuns excelent, indiferent de riscul inițial, sau cu răspuns biochimic incomplet/indeterminat, în contextul riscului scăzut.

VI.6. Durata urmăririi

Este condiționată de calitatea răspunsului la tratament:

- La pacienții cu risc scăzut, tratați prin lobectomie, fără creștere ulterioară a Tg în dinamică, monitorizarea pe termen lung nu este recomandată mai mult de 5–8 ani de la intervenția chirurgicală.
- La pacienții cu risc scăzut, tratați prin TT, care au demonstrat răspuns excelent (Tg nestimulată < 2,5 ng/mL și Ac anti-Tg nedetectabili) pe o perioadă de 5–8 ani, se recomandă ulterior urmărire strict biochimică la intervale de 1–2 ani.
- La pacienții cu risc scăzut, tratați prin TT și RAI, care au demonstrat răspuns excelent (Tg nestimulată < 0,2 ng/mL și Ac anti-Tg nedetectabili) pe o perioadă de 5–8 ani, se recomandă ulterior urmărire strict biochimică la intervale de 1–2 ani.
- După 10–15 ani de răspuns excelent susținut se poate lua în considerare întreruperea completă a urmăririi, în absența altor factori de risc.

VII. EVOLUȚIE

VII.1. Definiții

- Se definește remisiune completă pentru cazurile cu risc scăzut, tratate prin TT, după 15 ani de răspuns constant excelent.
- Se definește remisiune completă pentru cazurile cu risc scăzut, tratate prin TT și radioiod, după 15 ani de răspuns constant excelent.
- Vindecarea afecțiunii este puțin probabilă dacă leziunile active persistă după administrarea unei doze cumulative totale de radioiod ≥ 600 mCi (22,2 GBq).
- Boala refractară la iod (RAIR) se definește prin pierderea capacității metastazelor de a concentra iodul sau prin progresia structurală a bolii, în ciuda administrării de radioiod în ultimele 6–12 luni.
- Sindromul TENIS (Thyroglobulin Elevated Negative Iodine Scintigraphy Syndrome) este caracterizat prin valori crescute ale Tg \pm creșterea titrului Ac anti-Tg, în contextul unei WBS negative.
- Forma avansată de boală se definește prin invazie locală extinsă a structurilor cervicale (T4), volum tumoral semnificativ și/sau prezența metastazelor la distanță (pulmonare sau osoase), inclusiv cazurile RAIR sau cu progresie tumorală, în pofida persistenței sensibilității la tratamentul cu iod radioactiv.

VII.2. Sindromul TENIS (Thyroglobulin Elevated Negative Iodine Scintigraphy Syndrome)

Sindromul este definit prin valori crescute ale Tg \pm creșterea titrului Ac anti-Tg, în contextul unei WBS negative.

Recomandare: *În absența dovezilor structurale de boală, valori ale Tg stimulate <10 ng/mL pot fi gestionate prin terapie supresivă cu levotiroxină; nu există un prag clar definit al Tg care să impună administrarea empirică de radioiod.*

Recomandare: *În absența evidențelor structurale, o creștere rapidă sau semnificativă a Tg în dinamică poate constitui criteriu pentru administrarea empirică de radioiod în doză de 100–150 mCi (3,7–5,55 GBq).*

Un răspuns structural pozitiv post-radioiod, evidențiat prin reducerea în dinamică a focarelor tumorale/metastatice, documentată prin SPECT/CT, CT sau RMN, permite repetarea administrării radioiodului până la eradicarea leziunilor identificate.

Recomandare: *La pacienții cu Tg stimulată >10 ng/mL, sugestivă pentru boală activă (persistentă sau recurentă), fără identificarea leziunilor prin WBS, CT, RMN sau FDG PET/CT, administrarea empirică de radioiod (100 - 200 mCi) este justificată atât în scop diagnostic (localizare), cât și terapeutic.*

Un răspuns structural pozitiv post-radioiod, care documentează scăderea în dinamică a focarelor tumorale/metastatice, ”demascate” postradioiod, permite repetarea administrării de radioiod până la eradicarea focarelor.

Se propune un **algoritm etapizat** pentru identificarea bolii active (persistente sau recurente), oculă structural la evaluarea prin WBS, sugerată de valori crescute ale Tg stimulate > 10 ng/mL și/sau de creșterea Tg în dinamică:

Etapa 1: Ecografia cervicală cu evaluarea compartimentelor ganglionare, urmată de FNA a adenopatiilor suspecte, cu dozarea Tg în lichidul de spălare, atunci când este indicat.

Etapa 2: Imagistica funcțională prin SPECT/CT, ideal asociată unei WBS cu scop diagnostic, conform ghidurilor. Se menționează că în practică WBS strict diagnostică poate fi indisponibilă în unele servicii de medicină nucleară.

Etapa 3: Evaluarea imagistică a extensiei toracice și cerebrale: RMN cerebral și CT cervical și toracic, complete, la nevoie, de scintigrafie osoasă.

Etapa 4: Explorarea abdomino-pelvină prin CT sau RMN, pentru identificarea eventualelor determinări secundare viscerale.

Etapa 5: FDG PET/CT, indicat în special în contextul unor valori crescute sau în creștere ale Tg în absența unor leziuni identificate prin investigațiile convenționale, pentru detectarea leziunilor dediferențiate, non-iodofile, prin pierderea capacității de expresie a NIS.

PROTOCOL DE EVALUARE IMAGISTICĂ ÎN CANCERUL TIROIDIAN CU Tg STIMULATĂ > 10 și WBS NEGATIV

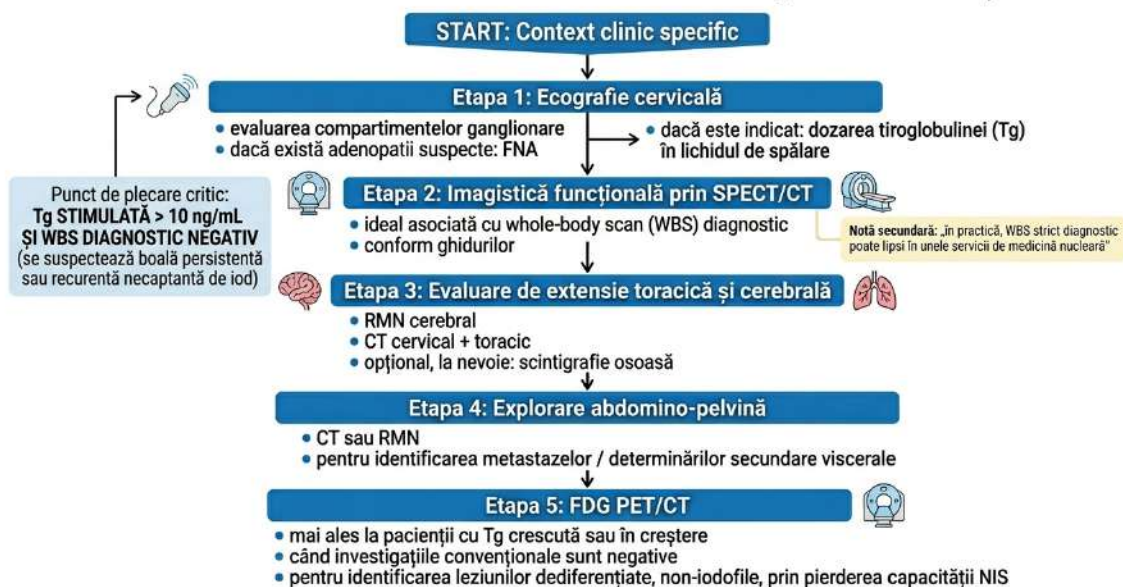


Fig. 5. Protocol de evaluare imagistica in DTC (realizat cu ajutorul gemini.google.com)

Identificarea focarelor structurale de boală impune adaptarea conduitei terapeutice prin:

- **tratament chirurgical** cu intenție curativă, în cazul recidivelor sau al persistenței locoregionale rezecabile;
- **terapii focale** (termoablație, ablație cu etanol) și/sau **radioterapie externă adjuvantă**, în situații selecționate;
- **reluarea terapiei cu radioiod**, în cazul în care tratamentul determină „demascarea” avidității pentru iod, cu posibilitatea repetării administrării în funcție de răspunsul structural și biologic.

VII.3. Boala refractară la tratament

Boala radioiod-refractară este definită prin prezența uneia sau mai multor dintre următoarele situații:

- existența unor **leziuni structurale active** care nu prezintă captare de iod la evaluările post-terapeutice (WBS, SPECT/CT);
- **captare neomogenă sau parțială** la nivelul focarelor structurale identificate;
- **progresia bolii structurale** în pofida administrării adecvate a terapiei cu radioiod.

În DTC metastatic refractar, evaluarea pacientului trebuie să includă:

1. **Bilanț structural** – documentarea extensiei și activității bolii prin imagistică structurală și funcțională (CT, RMN, FDG PET/CT).
2. **Bilanț clinic** – aprecierea prezenței, severității și progresiei simptomelor, cu impact asupra statusului funcțional.
3. **Bilanț evolutiv** – evaluarea imagistică seriată conform criteriilor RECIST 1.1, aplicabilă leziunilor solide măsurabile (≥ 1 cm în diametrul cel mai scurt pentru ganglionii limfatici), pentru cuantificarea răspunsului și progresiei bolii.

Recomandare: *formele avansate, radioiod-refractare, asimptomatice, stabile sau minim progresive vor beneficia exclusiv de **tratament supresiv intensiv**, cu reevaluare imagistică periodică la intervale de 3–12 luni, adaptate profilului de risc.*

- Progresia bolii se documentează prin apariția unor focare noi sau prin creșterea cu $\geq 20\%$ a sumei diametrelor leziunilor țintă (conform criteriilor RECIST 1.1).
- Creșterea izolată a Tg **nu constituie criteriu de inițiere a terapiei sistemice**.
- Totuși, ascensiunea valorilor Tg impune vigilență și intensificarea monitorizării imagistice, în vederea documentării structurale a progresiei: reevaluare la 3 luni în caz de creștere biologică, comparativ cu 6 luni în situațiile stabile.

Recomandare: *în cazul progresiei documentate la nivelul unui focar izolat, simptomatic sau asimptomatic, este preferabilă **abordarea locoregională**.*

Recomandare: *în prezența progresiei multifocale, indiferent de statusul simptomatic, este indicată **inițierea terapiei sistemice**.*

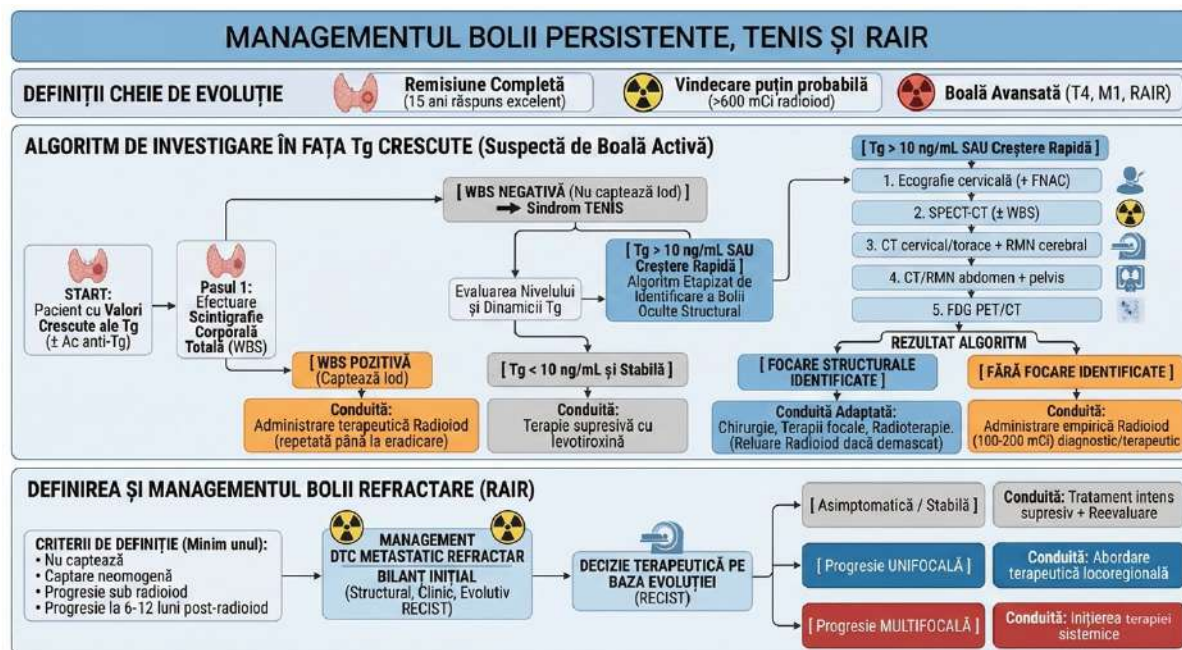


Fig.6. Managementul DTC persistente, rezistente, progresive (realizat cu ajutorul gemini.google.com).

Metastaze pulmonare

- Micrometastazele sunt, de regulă, sensibile la radioiod și beneficiază de tratament specific.
- Administrarea radioiodului poate fi repetată la intervale de 6–12 luni, cât timp metastazele persistă și își mențin aviditatea pentru iod.
- Dozele utilizate sunt empirice, similar celor administrate în stadiul M1 (100–200 mCi).
- Macrometastazele compresive pot constitui indicație de tratament chirurgical.
- În cazuri selecționate (leziuni ≤ 2–3 cm, inabordabile chirurgical sau cu risc operator crescut), ablația prin radiofrecvență poate reprezenta o alternativă la chirurgie.

Metastaze osoase

- Diagnosticul nu se bazează exclusiv pe WBS (care nu diferențiază întotdeauna metastazele pulmonare de cele costale), ci necesită SPECT/CT, CT, RMN sau FDG PET/CT.
- Sunt mai frecvente în FTC comparativ cu PTC.
- Localizările predominante includ coloana vertebrală, pelvisul, toracele, humerusul și oasele viscerocraniului.
- Progresia metastazelor osoase nu se evaluează strict conform criteriilor RECIST 1.1.
- Tratamentul vizează prevenirea complicațiilor (hipercalcemie, compresiune medulară, fracturi pe os patologic).
- Se recomandă terapie antiresorbtivă în doze oncologice, pentru minimum 2 ani, chiar și în prezența captării iodului.
- Se asociază suplimentare cu calciu și vitamina D, cu monitorizarea atentă a statusului dentar.
- Radioterapia externă este indicată pentru leziuni dureroase sau cu risc crescut de fractură (8 Gy doză unică; 20 Gy în 5 fracții; 30 Gy în 10 fracții).
- Vertebroplastia percutanată este recomandată în tasări vertebrale patologice.
- Tratamentul paliativ antalgic se adaptează prognosticului: 8 Gy doză unică sau 20 Gy/5 fracții pentru supraviețuire estimată < 6 luni; 30 Gy/10 fracții pentru supraviețuire > 6 luni.

Metastaze hepatice

- Sunt rare în carcinomul tiroidian diferențiat.
- Leziunile solitare pot fi tratate prin radiochirurgie stereotactică.
- Leziunile multiple pot necesita radioterapie externă sau o abordare multimodală.

Metastaze cerebrale

- Sunt, de asemenea, rare în DTC.
- Opțiunile terapeutice includ cura chirurgicală, radiochirurgia stereotactică sau alte tehnici intervenționale, în funcție de număr, localizare și statusul general al pacientului.

Invazia tractului aero-digestiv superior

- Poate apărea în formele avansate de boală.
- Necesită, de regulă, tratament sistemic; complicațiile locale însă trebuie gestionate prin metode minim invazive (de exemplu, excizie laser endoscopică), pentru control simptomatic și prevenirea complicațiilor obstructive.

VIII. LIMITĂRI

- lipsa unor studii locale
- anumite recomandări bazate pe consens

IX. DECLARAȚIE DE CONFLICTE DE INTERESE

Nu sunt declarate conflicte de interese legat de acest Ghid.

X. BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

1. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, Bischoff L, Bloom G, Brent GA, Brock PL, Chou R, Flavell RR, Goldner W, Grubbs EG, Haymart M, Larson SM, Leung AM, Osborne JR, Ridge JA, Robinson B, Steward DL, Tufano RP, Wirth LJ, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2025 Aug;35(8):841–985. doi:10.1177/10507256251363120
2. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec;30(12):1856–1883. doi:10.1093/annonc/mdz400.
3. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2022 Jul;33(7):674–684. doi:10.1016/j.annonc.2022.04.009.

4. Van Nostrand D. Selected controversies of radioiodine imaging and therapy in undifferentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:783–793.
5. Tuttle RM. Distinguishing remnant ablation from adjuvant treatment in differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):7–8. doi:10.1016/S2213-8587(18)30335-8
6. European Network of Cancer Registries. Factsheets. Available from: https://www.enrcr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Thyroid_2017.pdf
7. European Commission. Thyroid Cancer. ECIS JRC Factsheet. 2024. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2024-10/2024-07_A4_SBD_ThyroidCancer_ENG.pdf
8. EFPIA. IHE Comparator Report on Cancer in Europe 2025. Available from: <https://www.efpia.eu/media/nbbbsbhp/ihe-comparator-report-on-cancer-in-europe-2025.pdf>
9. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614–617.
10. Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of Cancer Epidemiology.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
11. Cardis E, Krewski D, Boniol M, et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1224–1235.
12. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):724–732.
13. Hlozek J, Pekova B, Rotnagl J, et al. Genetic changes in thyroid cancers and the importance of their preoperative detection in relation to treatment and surgical extent. *Biomedicines.* 2022;10:1515. doi:10.3390/biomedicines1007515
14. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs.* Lyon: IARC Press; 2017.
15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours.* 5th ed. Lyon: IARC; 2025. (WHO classification of tumours series, vol. 10)
16. Rosai J, DeLellis RA, Carcangiu ML, et al. *Tumors of the Thyroid Gland.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2014.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi:10.3322/caac.21590
18. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27–63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3
19. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine needle aspiration wash-out: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1970–1982. doi:10.1210/jc.2014-1098
20. Wang SR, Li QL, Tian F, et al. Diagnostic value of multiple methods for lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:990603. doi:10.3389/fonc.2022.990603
21. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: a review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(3):307–315.
22. Guo MY, Wiseman JJ, Wiseman SM. Current surgical treatment of intermediate risk differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(2):205–220. doi:10.1080/14737140.2021.1850280
23. Wang X, Zheng X, Zhu J, et al. Impact of extent of surgery on long-term prognosis of follicular thyroid carcinoma without extrathyroidal extension and distant metastasis. *World J Surg.* 2022;46(1):104–111. doi:10.1007/s00268-021-06337-4
24. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching. *Int J Surg.* 2017;38:143–148. doi:10.1016/j.ijssu.2016.09.083
25. Kim SK, Park I, Woo JW, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery.* 2017;161(2):485–492. doi:10.1016/j.surg.2016.07.037
26. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from ATA, EANM, SNMMI, and ETA. *Thyroid.* 2019;29:461–470.

27. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663–1673.
28. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674–1685.
29. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: indications for postsurgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210046.
30. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133.
31. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med.* 2004;29:795–798. doi:10.1097/00003072-200412000-00005
32. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, et al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:341–347. doi:10.1007/s40618-015-0375-7
33. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation ¹³¹I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and ¹³¹I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1895–1902. doi:10.1210/jc.2014-4043
34. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2692–2700. doi:10.1210/jc.2015-4290