

CANCERUL GLANDEI TIROIDE, CONFORM STADIALIZĂRII NOI

Andrei TÎBÎRNĂ, conferențiar universitar,
Gheorghe TÎBÎRNĂ, profesor universitar, catedra de oncologie,
Ion MEREUȚĂ, profesor universitar.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,
Institutul Oncologic

Rezumat.

Ediția curentă a Manualului AJCC de Stadializare Cancerului și a Clasificării TNM Tumorilor Maligne a UICC a fost publicată la sfârșitul anului 2016 și a intrat în vigoare începând cu 1 ianuarie 2017. Ediția a opta a AJCC – TNM, consideră ediția curentă ca fiind o „punte” între abordarea „populațională” și cea „personalizată” a managementului oncologic. A fost elaborat rolul medicului curant în aprecierea stadiului, deoarece este singurul specialist care are acces la toate informațiile, începând de la examinarea clinică, imagistică, rezultate histopatologice și elaborări chirurgicale.

Cancerul glandei tiroide după stadializare nouă a fost divizată: Carcinom papilar, folicular, cu celule Hurtle, carcinom tiroidian slab diferențiat, carcinom anaplastic (nediferențiat). Carcinom tiroidian medular.

Detalii privind modificarea carcinomului tiroidian medular sunt tratate într-un capitol separat. Mutația tumorală a fost adăugată ca o nouă categorie, precum și nivelurile calcitoninei și ale antigenului carcinom-brionar.

Modificarea valorilor vârstei la diagnostic utilizată pentru stadializare a crescut de la 45 de ani la 55 ani.

Tumora primară: extensia extratiroidiană minimală a fost înlăturată din definirea tumorii T3. Ca urmare, extensia extratiroidiană minimală nu influențează nici una dintre categoriile T, nici stadializarea în ansamblu. Categoria N1a include acum ganglionii de la nivelul VII (mediastinii superiori). Conform acestui sistem de clasificare a fost elaborat un capitol nou – carcinomul paratiroidian.

Cuvinte-cheie: cancerul, glanda tiroidă, stadializarea AJCC, clasificarea TNM, ediția a 8-a.

Summary. Thyroid gland cancer according of stage (Eightth edition 2018)

The current edition of AJCC of cancer stadialization and TNM classification of malignant tumor of UICC was published at the end of 2016 and has been in forced at 1 January 2017. The eighth edition of AJCC – TNM, the current edition is considering as a „bridge” between abording of „population” and „personalization” of oncological management. Was elaborated the roll of treating physician and appreciating of stage. Only the physician can appreciated the stage of the patient, because only him has access to all kind of information from clinical examination, images, hystopathology results and surgicale laboration.

Thyroid gland in knew classification was divide: Carcinoma papillary, follicular, with Hurtle cells, ill defined thyroid carcinoma, anaplastic carcinoma(undifferenciated). Medullare thyroid carcinoma. The details of medullare carcinoma is show in separate chapter. Tumor mutation was added into a knew category. Was added the calcitonin level and carcinoembrionar antigen. The age value of diagnosis for staging increase from 45 to 55years old. Category of N1a including now lymph nodes from level VII (superior mediastinum). In conformity of this system of classification it was elaborated a knew chapter – parathyroid carcinoma.

Key-words: cancer, thyroid gland, stage of AJCC edition, TNM classification, 8th edition.

Резюме. Рак щитовидной железы, соответственно новой стадиялизации

Настоящее издание Учебника UICC по стадиялизации Рака и Классификации TNM по злокачественным опухолям было опубликовано в конце 2016 года и вошло в силу с 1 января 2017 г. 8-ое издание классификации TNM UICC считает, что 10-е издание является своеобразным «мостом» между популяционным и персонализированным характером онкологического менеджмента.

В новом выпуске была четка определена роль лечащего врача в определении стадии заболевания, как единственного специалиста, которому доступна наиболее полная информация о больном, начиная с этапа клинического, инструментального, лабораторного и других типов обследования. Лечащий врач участвует в разработке плана лечения и в его осуществлении.

Согласно новой классификации, рак щитовидной железы под- разделяется на:

Папиллярный и фолликулярный рак, рак из клеток hurtle, низко дифференцированный рак, анапластический (недифференцированный) рак

Медулярный рак. Все детали, относящиеся к медулярному раку выделены в отдельный раздел.

Опухолевая мутация была выделена в отдельную категорию. Была выделена графа об уровне кальцитонина и карциноэмбрионального антигена.

В категории N1a были включены лимфоузлы VII уровня (верхне- медиастинальные). В новую систему классификации была включена новая глава – парашитовидный рак (рак парашитовидных желез).

Ключевые слова: рак, щитовидная железа, стадиялизация UICC, TNM классификация, 8-е издания

Anatomia

Glanda tiroidă umană este una dintre cele mai mari glande cu secreție internă. Prezintă o formațiune aplatizată, de culoare roșietică, este compusă din 2 lobi, uniți prin istm și cântărește 20-60 g. Este localizată pe suprafața anterioară a gâtului, inferior de cartilajul tiroidian, lobii se situează de ambele părți ale traheei. Lobul drept, de regulă, este puțin mai mare decât cel stâng. Marginea superioară a glandei ajunge la marginea superioară a cartilajului tiroidian, iar cea inferioară ajunge la nivelul inelelor traheale 2-3-4, uneori la 6.

Glanda tiroidă are 2 capsule: internă și externă. Cea internă învelește glanda, aderând intim la parenchimul glandei, din această capsulă în interiorul glandei pătrund fibre, care împart glanda în lobuli. Capsula externă este mai groasă, cuprinde glanda în întregime în bloc cu o porțiune a laringelui. Din îngroșarea acestei capsule se formează un ligament de fixare, care leagă glanda de trahee și laringe. Astfel glanda tiroidă face mișcări în timpul actului de deglutiție. Între aceste 2 capsule trec vasele sangvine.

Pe suprafața posterioară a lobilor pe laterală între capsulele internă și externă se situează glandele paratiroidiene, numărul cărora variază de la 2-3 la 5-6, uneori până la 12.

Glandele paratiroidiene superioare aderă la capsula tiroidiană mai strâns decât cele inferioare.

Glanda tiroidă este unul dintre organele mai vascularizate, vasele sangvine formând anastomoze multiple nu numai între vasele sangvine proprii, ci și cu vasele organelor învecinate (faringe, laringe, trahee, esofag).

Alimentarea sangvină este asigurată de două artere tiroidiene superioare, 2 inferioare și una impară.

Prin glanda tiroidă trece nervul recurent, care intră în laringe printr-un singur trunchi, care se ramifică înainte de a penetra laringele. Acest nerv asigură fonația, de aceea este important ca în timpul operațiilor să nu fie traumatizat, fapt care ar duce la tulburări de fonație, până la afonie totală.

Sistemul venos al glandei tiroide este foarte vast și formează foarte multe anastomoze. Sângele venos din venele tiroidiene superioară și medie se varsă în vena jugulară internă, iar cea inferioară – în vena brahifacială.

Vasele limfatice tiroidiene colectează limfa în ganglionii prelaringieni, para- și pre-traheali și în ganglionii jugulari.

Sistemul limfatic al glandei tiroide formează anastomoze vaste cu sistemul limfatic al rădăcinii limbii, al inelelor limfatice laringian și faringian.

Fiziologia și funcțiile glandei tiroide.

Glanda tiroidă este implicată și răspunde în mod direct de metabolismul de Iod în organism.

În funcție de saturație cu Iod deosebim monoiodtironină, diiodtironină, triiodtironină (T3) și tiroxină (T4, tetraiodtironină).

Cei mai importanți compuși sunt T3 și T4, în timp ce T1 și T2 sunt stadiile inițiale ale biosintezei.

Hormonul tiroidian specific – tiroxina – este un regulator al proceselor de oxidare intracelulară. A fost descoperit în 1915 de către Kendall, iar în 1952 cercetătorii I. Crossi A. Pitt-River sau descoperit hormonul triiodtironina. Acțiunea acestor hormoni constă în stimularea tuturor tipurilor de metabolism.

Glanda tiroidă conține 3 tipuri de celule:

„A” – celule de tip folicular – producătoare de tiroxină;

„B” – celule de tip parafolicular (așa-numitele celule Askanazy sau Hürthle) acumulează serotonina, care reglează funcția glandei tiroide și menține homeostaza în organism;

„C” – celule parafoliculare – producătoare de calcitonină (hormonul care reglează nivelul concentrației de calciu în organism).

Lobul anterior al hipofizei reglează funcția glandei tiroide prin hormonul tireotrop.

Un regulator al funcției glandei tiroide este microelementul „I” (iod), insuficiența căruia stimulează funcția glandei tiroide, iar surplusul o inhibă.

Activitatea funcțională a glandei tiroide depinde de concentrația de hormoni tiroidieni în fluxul de sânge.

S-a dovedit că hormonii tiroidieni au impact și asupra activității sistemului nervos central, iar prin acest mecanism se efectuează și interacționează cu celelalte organe endocrine: organele sexuale, cortexul suprarenalelor ș.a.

Acest fapt explică incidența mai înaltă a afecțiunilor glandei tiroide la femei, în organismul cărora pe parcursul vieții au loc fluctuații fiziologice considerabile (pubertatea, instalarea ciclului menstrual, graviditatea, nașterile, avorturile, climaxul etc.).

Epidemiologia și etiologia cancerului glandei tiroide

În ultimele decenii au crescut semnificativ indicii morbidității prin cancer tiroidian. Această creștere se explică prin majorarea longevității, prin ameliorarea diagnosticului precoce, poluarea accentuată a mediului ambiant, în special, cu substanțe radioactive, insuficiența de Iod în apă, sol. Numărul de cancere tiroidiene primare, înregistrate în Republica Moldova, crește cu cca 3% la 100 000 de populație.

Cancerul tiroidian afectează preponderent femeile, raportul femei/bărbați ajunge până la 10:1. Vârsta cea mai vulnerabilă este de 34-45 de ani, dar în ultimii ani a crescut și incidența la copii. Conform date-

lor OMS în ultimii 20 de ani morbiditatea prin cancer tiroidian s-a dublat.

Mortalitatea prin cancer tiroidian constituie 1% din toate decesele prin cancer în aceeași perioadă de timp.

Etiologia

În etiologia și riscul apariției cancerelor tiroidiene sunt recunoscute 2 grupuri de factori etiologici: exo- și endogeni.

Dintre factorii exogeni menționăm:

- factorul alimentar – deficitul de Iod din alimentație;
- deficitul de vitamina A și C, de proteine;
- de unele medicamente cum ar fi rezorcina, PASC, tireostatice, fenobarbital ș.a.;
- factorul radioactiv exogen din mediu și iatrogen (iradiere în scop diagnostic sau curativ).

O majorare explozivă a cancerului tiroidian s-a înregistrat după catastrofa la stația atomică de la Cernobîl. Drept exemplu poate servi incidența cancerului tiroidian în Ucraina, unde până la avaria de la Cernobîl indicele constituia 0,6‰, iar după (1991) a constituit 2,1‰.

În R. Moldova s-au majorat indicii morbidității prin patologii nodulare tiroidiene de 5 ori, raportul femeii/bărbați ajungând la 14:1, vârstele cele mai afectate fiind de 30-40-50 de ani.

Creșterea indicilor mortalității se explică într-o oarecare măsură și prin diagnosticul precoce, în special, datorită examenului ecografic, care permite depistarea nodulilor tiroidieni sub 1 mm.

Dintre factorii endogeni menționăm:

- predispunerea ereditară (antecedente familiale);
- tulburări dishormonale în organism.

Un loc aparte în etiologia cancerului tiroidian îl ocupă factorul de stres, care poate acționa în 2 moduri: ca factor exogen și endogen.

Clasificarea tumorilor tiroidiene

Stările precanceroase ale glandei tiroide.

Cancerul glandei tiroide, la fel ca și cancerul altor organe se dezvoltă pe un teren pregătit, pe fondul unor procese patologice cu evoluție lentă. Unele dintre procesele predecesoare inițial cu evoluție benignă se pot transforma în anumite condiții în tumori maligne. Dar evoluția lor latentă și de durată maschează debutul malignizării. Din aceste motive cancerul tiroidian, deși este localizat într-un organ vizibil, adeseori este diagnosticat la stadii avansate.

Din multitudinea de pre-cancere tiroidiene un risc mai mare de malignizare o au următoarele patologii nodulare:

- adenomul tiroidian;
- tiroidita autoimună (Hoshimoto);
- gușa toxică nodulară.

Adenomul glandei tiroide este una dintre cele mai răspândite tumori benigne ale glandei tiroide. Adenoamele pot fi foliculare și papilare. Afectează prevalent femeile (13:1). Se dezvoltă lent, simptomele sunt nesemnificative și se referă la dereglări ale funcției glandei tiroide.

Tiroidita autoimună (stroma Hoshimoto)

Struma face parte din grupul de tiroidite cronice. Afectează preponderent femeile după 40 de ani. Glanda se mărește în volum moderat, se indurează, este indolentă, cu suprafața tuberoasă sau netedă. Evoluția este mai rapidă ca în strumite obișnuite, țesutul glandei degenerează, ganglionii nu se implică. La momentul actual este nevoie de o abordare activă a acestei probleme și anume – tratament chirurgical obligatoriu din cauza riscului major de malignizare.

Gușa toxică nodulară

Forma difuză a gușei toxice se dezvoltă în tireotoxicoze, iar cea nodulară – în caz de gușe edemice sau sporadice.

Apare pe fondul deficitului de Iod, rezultând din hipofuncția glandei. Poate apărea și în concentrații normale ale Iodului, dar când acesta nu poate fi asimilat de organism. Gușele endemice și sporadice, deși au etiologie diferită, au o clinică și patogeneză identică.

Clinic gușa toxică se manifestă prin insomnie, oboseală cronică, iritabilitate, tremor în mâini și chiar în întregul corp.

Tratamentul conservativ s-a dovedit inefficient, de aceea în ultimul timp s-a recurs la o tactică activă chirurgicală.

Clinica cancerului tiroidian

Cancerul tiroidian este o maladie unică prin faptul că păstrează funcția sa. Cancerul tiroidian nu se manifestă la stadii incipiente prin câteva simptome patognomonice sau specifice acestei boli, el decurge aproape asimptomatic sau pe fondul simptomelor patologiilor cronice de fond.

Malignizarea procesului pretumoral se poate suspecta după următoarele semne:

- creșterea bruscă și rapidă în volum a glandei;
- apariția indurației și tuberozității;
- fixația nodulului tumoral.

Inițial aceste simptome se referă doar la nodulul tumoral, ulterior se implică tot lobul sau întreaga glandă. Bolnavul acuză la debut doar o stare de disconfort sau senzații de compresie. Starea generală este satisfăcătoare, pacientul nu acuză dureri.

Avansarea procesului tumoral în scurt timp provoacă apariția unor simptome îngrijorătoare: agravarea stării generale de sănătate, o pierdere bruscă în greutate, astenie accentuată, dispnee, răgușeala, disfagie, dureri în zona plexului humoral și cervical.

Ca simptome tardive menționăm dureri accentuate cu iradiere în regiunea occipitală, supraorbitală și în ureche.

În caz de răspândire a procesului tumoral în mediastin are loc compresia și deplasarea organelor și vaselor, situate în media stin, apare o rețea de vene dilatate, poate apărea asfixia și eliminări de spută sangvinolentă.

Așadar, simptomatologia cancerului tiroidian depinde de gradul de avansare a tumorii și de direcția de răspândire a acesteia.

Tulburări funcționale în cancerul tiroidian se întâlnesc rar, ceea ce se explică prin mecanismul compensator puternic de adaptare al tiroidei.

Diagnosticul cancerului tiroidian

Pentru ameliorarea diagnosticului pre-operator al cancerului tiroidian în clinica „Chirurgia tumorilor regiunii capului și gâtului” a Institutului Oncologic din Republica Moldova a fost elaborat un algoritm de

diagnostic al patologiilor nodulare ale glandei tiroide, inclusiv și al cancerului tiroidian.

Acest algoritm constă din:

1. Examenul clinic (anamneza, examenul vizual, palpator al glandei și al zonelor ganglionare).

Din anamneză aflăm istoricul bolii tratamentul aplicat anterior, acuzele la momentul adresării.

Din acuze cu caracter general fac parte: iritabilitate accentuată, tahicardie, astenie, exoftalm, insomnii, cardialgii, diaree, dismenoree, scăderea capacității de muncă.

Din acuzele cu caracter local menționăm: prezența formațiunii nodulare pe suprafața anterioară a gâtului, deglutiție dificilă, răgușeală sau disfonie.

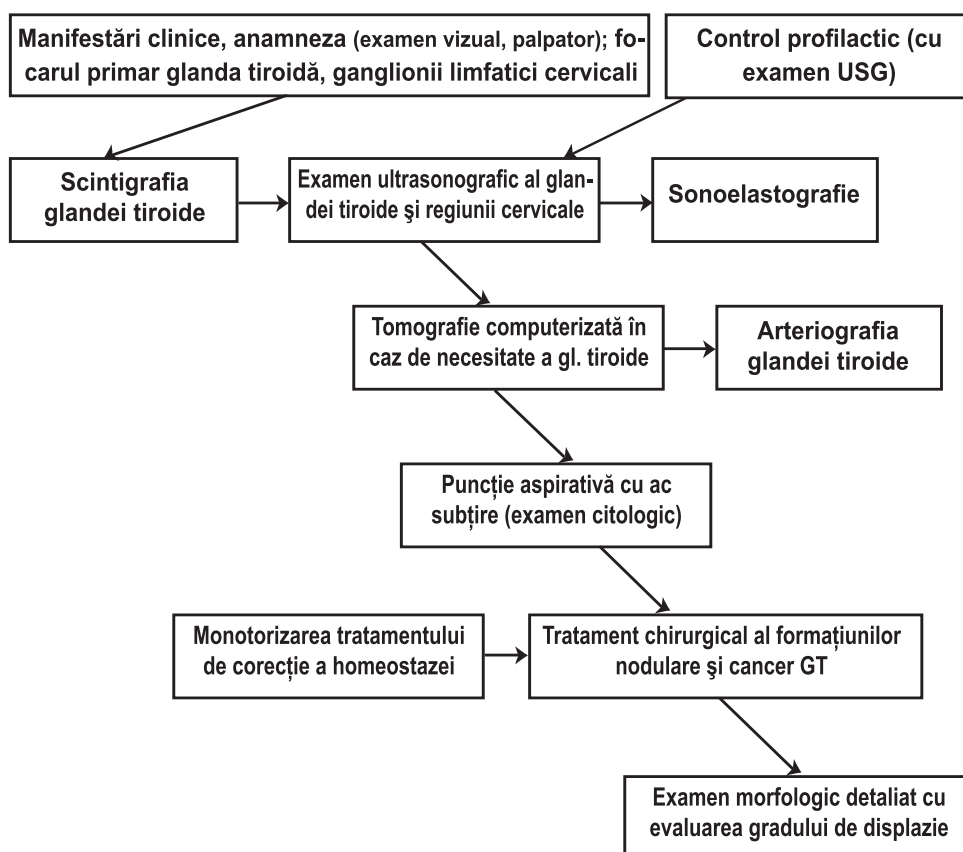
Aceste simptome se manifestă variat, de la caz la caz.

Vizual se apreciază volumul mărit al glandei, simetria, suprafața (tuberoasă, netedă), prezența sau lipsa exoftalmului, starea tegumentelor, tremorul etc.

Palpator se determină granițele tumorii, mobilitatea nodulului sau clasică a glandei, sindromul algic etc. Palpator se pot depista și ganglionii cervicali modificați.

Pentru un diagnostic mai exact se aplică metode de investigații speciale, instrumentale.

Algoritmul de diagnostic și tratament al patologiilor nodulare și cancerul glandei tiroide



Algoritmul de diagnostic și tratament al patologiilor nodulare și cancerul glandei tiroide

1. Scintigrafia glandei tiroide, care se bazează pe diferența de captare a Iodului radioactiv de către țesutul normal și cel tumoral. Zonele „reci” indică prezența țesutului tumoral.

2. Ultrasonografia glandei tiroide se utilizează pe larg, fiind o metodă relativ ieftină și destul de informativă. Ea permite depistarea nodulilor cu diametru sub 1 cm (microcarcinoame).

Dintre semnele ecografice specifice unor formațiuni maligne menționăm: contur neregulat al nodulului, densitate și ecogenitate diferită a țesutului normal comparativ cu cel tumoral, prezența calcinatelor, integritate a capsulei nodulare și/ sau a celei glandulare, formă asimetrică a glandei.

3. Sonoelastografia este o metodă nouă non-invazivă, care se bazează pe determinarea procesului tumoral după gradul de elasticitate. Elastograma se asociază cu fenomenul Doppler-color:

- nodul colorat în verde – elastic (SE-1);
- nodul predominant verde cu incluziuni albastre – elasticitate medie (SE-2);
- nodul albastru cu mici sectoare verzi – elasticitate redusă (SE-3);
- nodul complet albastru – nodul dur (SE-4).

SE înseamnă „scorul elasticității”. SE-4 indică caracterul malign al formațiunii nodulare.

4. Tomografie computerizată în diagnosticul cancerului glandei tiroide se folosește mai puțin și doar în cazuri mai puțin clare pentru a depista integritatea capsulei atât nodulare, cât și a întregii glande. Penetrarea capsulei este un semn de răspândire a procesului tumoral.

1. Metoda citologică prin biopsie punctată cu ac subțire la momentul actual este una dintre cele mai informative metode în diagnosticul diferențial al nodulilor benigni și maligni și este recunoscută ca „standardul de aur”.

Biopsia prin puncție aspirativă se poate face atât sub control palpator, cât și sub cel ecologic.

Sensibilitatea acestei metode variază între 65 și 98%, iar specificitatea metodei este de 92%. Precizia metodei nu depinde de dimensiunile tumorii, doar într-o oarecare măsură – de structura histologică. Mai puțin informativă metoda s-a dovedit a fi în tumorile solide (6-8%).

Biopsia aspirativă poate dezvolta complicații: hematoame neînsemnate, dureri în locul prelevării probei, foarte rar se pot dezvolta edeme cu compresia traheei și dispnee. Foarte rar se pot dezvolta abcese în glandă.

Biopsia aspirativă cu ac fin este folosită și pentru evaluarea stării ganglionilor cervicali.

În perioada preoperatorie se face evaluarea ganglionilor de la nivelurile II, III, IV și V, care la ecografie au prezentat semne de suspjecție de malignizare

2. Examenul histopatologic este cel mai informativ, dar este postoperatoriu, cu excepția cazurilor, când se aplică intra-operator „ex tempore” în cazurile diagnosticului dificil.

Examenul histopatologic permite determinarea tipului histopatologic al cancerului tiroidian (folicular, papilar, medular sau carcinom nediferențiat).

Tratamentul cancerului glandei tiroide

Selectarea unei metode optimale de tratament al cancerului tiroidian prezintă o sarcină dificilă, având în vedere polimorfismul structurii tumorilor, metastazarea rapidă și masivă, dificultățile unui diagnostic precoce, problemele discutabile ale tratamentului complex. Deși în ultimii ani au fost obținute anumite succese în radioterapie, tratamentul medicamentos și hormonal al cancerului tiroidian, ca metodă de bază rămâne chirurgia – intervențiile chirurgicale radicale.

În alegerea variantei optime de intervenție se ține cont nu numai de principiul radicalității, ci și de principiul funcționalității.

Tratamentul se planifică strict individual pentru fiecare pacient, reieșind din gradul de răspândire al tumorii, structura histologică, caracterul și direcția de răspândire, dar și de vârsta și sexul pacientului.

În cadrul tratamentului cancerului tiroidian au fost elaborate 3 tipuri de intervenție chirurgicală:

- 1) operații tipice;
- 2) operații lărgite;
- 3) operații combinate.

OPERAȚII TIPICE

1. Rezeecția glandei tiroide este indicată în stări pretumorale, adenoame tiroidiene, gușă toxică nodulară, tiroidită autoimună, cancer tiroidian T1N0M0, st. Ia.

Se efectuează în caz de nodul tumoral sub 1 cm în diametru în limitele parenchimei. Constă în excizia lobului afectat cu istmul. În acest tip de operație se ține cont numai de gradul de răspândire locală, indiferent de vârsta și sexul pacientului. Sunt strict respectate principiile ablastiei și păstrarea funcției glandei și a nervului recurent.

2. Rezeecția sub-totală – este indicată în caz de noduli tumorali mai mari de 1 cm, fără invazia capsulei, T2a-3aN0M0. Constă în rezeecția lobului afectat, istmului și parțial a lobului neafectat.

3. Rezeecția maximal sub-totală – este indicată în tumori 2-4 cm – constă în excizia lobului afectat în bloc cu lobul controlateral și a istmului. Se păstrează țesutul glandular sănătos în locul intrării nervului recurent în laringe (cca 3-5 g). Se păstrează glandele paratiroidiene, dacă nu sunt afectate.

În caz dacă procesul tumoral s-a răspândit până

în imediata apropiere de glandele paratiroidiene, ele sunt transplantate în mușchiul sterno-cleido-mastoidian.

4. Tiroidectomia – este indicată în caz de afectare a ambilor lobi și penetrarea capsulei, st. T2b-3b-N0M0. Tumoarea de 2-4 cm în dimensiunea cea mai mare în limitele glandei. Se efectuează excizia totală a ambilor lobi și a istmului, cu păstrarea nervului recurent și a glandelor paratiroidiene neafectate. În tiroidectomie de asemenea nu se ține cont de forma histologică a tumorii, de prezența sau lipsa metastazelor. Se ține cont numai de gradul de răspândire în limitele parenchimei glandei. Volumul tiroidectomiei poate fi schimbat intra-operator în caz de necesitate.

5. Operații organomenajante miniinvazive. Metoda operațiilor miniinvazive este o metodă relativ nouă. Are aceleași indicații ca în celelalte operații tipice. Are ca scop micșorarea sindromului algic postoperatoriu, obținerea unor rezultate cosmetice favorabile, reducerea termenului de spitalizare, sinecostul redus al tratamentului.

Pentru acest tip de operații există indicații speciale:

- afectarea unui singur lob;
- nodulul tumoral nu trebuie să depășească volumul de 2,0-2,5cm;
- lipsa metastazelor regionale;
- fără penetrarea capsulei;
- nu se efectuează la pacienții cu gâtul scurt.

Incizia pe suprafața anterioară a gâtului este de 2,5 - maximal 4,5 cm. Perioada postoperatorie decurge fără complicații, pacienții nu necesită tratament postoperatoriu. Are un mare avantaj cosmetic, în special, pentru femeile tinere.

OPERAȚII LĂRGITE

1. Tiroidectomia lărgită cu excizia țesuturilor moi cervicale și a mușchilor adiacenți (T3aN0M0) (T3aN1M0)

1 tip a – cu răspândire minimală în mușchi, în țesuturile moi, cu implicarea nervului recurent.

Se efectuează extirparea totală a glandei în bloc cu țesuturile moi cervicale și mușchii implicați și a ganglionului regional modificat).

OPERAȚII COMBINATE

1. T4N0M0 – sunt indicate în cancere tiroidiene răspândite, tumori de orice dimensiune, cu fixarea capsulei glandulare și răspândire majoră (în trahee, laringe, esofag). Se efectuează tiroidectomia combinată + rezecția a 1-3 inele traheale, a cartilajului laringian și a stratului muscular al esofagului.

2. Sunt indicate în cancere tiroidiene cu răspândire majoră (în trahee, laringe, esofag T4N0M0) și în

cancere cu afectarea capsulei și metastaze în ganglionii cervicali, paratraheali și mediastinali - T3N2M0; T4N1M0, orice T, N1-2M0. În focarul primar se efectuează operația, reieșind din gradul de răspândire locală a tumorii + evidare ganglionară cervicală sau mediastinală.

Pacienții după operații combinate necesită radio-sau chimioterapie postoperatorie conform indicațiilor pentru fiecare caz concret.

Tuturor pacienților după intervențiile chirurgicale la glanda tiroidă le este administrat L-Thyroxin în doze necesare, Ca + vitamina D, și sunt la evidență la oncologul și endocrinologul de la locul de trai.

Radioterapia

În cancerul tiroidian radioterapia sub formă de telelegamaterapie se folosește în perioada preoperatorie în caz de tumori primare răspândite sau în recidive după tratament chirurgical neradical. În blocul țesuturilor iradiate sunt incluse și zonele de metastazare regională.

În tratamentul cancerului tiroidian se folosește și radioterapia cu Iod radioactiv (I^{131}), metoda bazată pe capacitatea țesutului glandelor de a capta radionuclizi. Această capacitate o posedă adenocarcinomul folicular și foarte puțin celelalte forme (5-10%). Efectul curativ al acestei metode este de scurtă durată.

Tratamentul medicamentos

Cancerul tiroidian practic nu răspunde la acțiunea citostaticelor, cunoscute la ziua de azi, reacția pozitivă fiind înregistrată doar în 10-15% cazuri.

Un efect pozitiv neînsemnat a fost înregistrat la combinarea adriamicinei cu cisplatină sau bleomicină.

Chimioterapia la momentul actual este indicată în cancere diferențiate răspândite, rezistente la hormono- și radioterapie, în forme anaplastice, în cancere medulare și nediferențiate inoperabile.

Complicațiile în tratamentul cancerului tiroidian

Complicațiile în tratamentul chirurgical:

- a) generale:
 - hemoragii;
 - hematoame;
 - procese inflamatorii în plagă;
- b) complicații de ordin local:
 - traumarea nervului recurent;
 - traumarea nervului simpatic cu instalarea sindromului Horner (ptoză, exoftalm, îngustarea pupilei);
 - traumarea nervului accesoriu;
 - traumarea glandelor paratiroidiene cu instalarea hipoparatiroidismului.

Pronosticul în cancer tiroidian

Factorii, care influențează pronosticul și supraviețuirea fără recidive în cancerul tiroidian se împart în 4 grupuri:

1) Factori biologici – potențialul de invazie tumorală și metastazare;

2) Factorii demografici – vârsta și sexul pacienților;

3) factorul de timp – perioada de la debutul bolii până la diagnostic;

4) Radicalitatea tratamentului – acest factor este unicul, care stă la dispoziția medicului. De diagnosticul stabilit corect și de aplicarea metodei celei mai adecvate și maximal radicale va depinde, în mare măsură, pronosticul.

Pronosticul depinde și de tipul histologic al tumorii, de gradul de avansare, de prezența metastazelor ș.a.

Tiroidă - carcinomul diferențiat și cel anaplastic conform stadializării noi (Ediția a opta 2018)

Cancere stadializate conform acestui sistem de clasificare

Carcinom tiroidian papilar, carcinom tiroidian folicular, carcinom tiroidian cu celule Hurthle, carcinom tiroidian slab diferențiat, carcinoame tiroidiene anaplasie (nediferențiate)

Coduri topografice ICD-O-3

Cod Descriere
C73.9 Glandă tiroidă

Clasificarea OMS a tumorilor

Cod	Descriere
8050	Carcinom papilar
8341	Microcarcinom papilar
8340	Variantă foliculară
8230	Variantă solidă
8290	Variantă cu celule Hurthle 8330 Carcinom folicular
8331	Neinvazivă, încapsulată
8335	Minim invazivă
8350	Larg invazivă
8290	Carcinom cu celule Hurthle
83	Carcinom slab diferențiat (utilizat pentru carcinomul insular ca subtip al tumorilor slab diferențiate)
8021	Carcinom anaplastic

INTRODUCERE

Acest capitol furnizează informații legate de prognostic și recomandări cu privire la stadializarea cancerelor tiroidiene cu originea în celulele tiroidiene foliculare. Sunt cuprinse recomandări de stadializare

pentru carcinomul tiroidian papilar (*papillary thyroid cancer* - PTC), carcinomul tiroidian folicular (*follicular thyroid cancer* - FTC), carcinomul tiroidian anaplastic, carcinoamele tiroidiene slab diferențiate și diversele lor sub-tipuri. În plus, sunt prezentate informații legate de pronostic fără recomandări specifice legate de stadializare pentru neoplasmale tiroidiene cu originea în resturi ale duetului tireoglos și în struma ovarii. Date referitoare la stadializarea și prognosticul carcinomului tiroidian medular și a limfomului tiroidian sunt prezentate în Capitolele 74, respectiv 79-80.

Termenul de *cancer tiroidian* cuprinde câteva tipuri histologice distincte, cu originea în celulele tiroidiene foliculare sau parafoliculare C. Carcinoamele tiroidiene papilare și FTC (inclusiv variantele acestora) sunt clasificate drept cancere tiroidiene diferențiate care își au originea în celulele tiroidiene foliculare și care, în general, au un prognostic excelent, cu rate de supraviețuire la 10 ani ce depășesc 90-95%. Cel mai frecvent cancer tiroidian este cel tiroidian papilar, reprezentând peste 90% din totalul neoplasmelor tiroidiene. Carcinoamele tiroidiene slab diferențiate derivă probabil din PTC sau FTC, au un prognostic mai nefavorabil, cu rate de supraviețuire la 10 ani de aproximativ 50%. În schimb, carcinomul tiroidian anaplastic este o tumoră nediferențiată agresivă, cu originea în celulele tiroidiene foliculare și, în majoritatea seriilor, se asociază cu rate de supraviețuire la 5 ani sub 10%. În ultimii 20 de ani s-a observat o creștere dramatică a incidenței cancerelor tiroidiene, fiind în prezent unul dintre diagnosticile de cancer cu cea mai rapidă creștere din Statele Unite ale Americii.¹ Incidența ridicată reprezintă, în mare parte, rezultatul unei creșteri a diagnosticării de PTC relativ mici (sub 2 cm), pe lângă o mult mai scăzută creștere a diagnosticării tumorilor mai mari.²

Au fost utilizate mai multe sisteme de stadializare pentru a prevedea mortalitatea specifică bolii în cazul cancerelor tiroidiene diferențiate.³ Fiecare dintre aceste sisteme de stadializare se bazează pe un set relativ restrâns de variabile clinico-histopatologice care sunt disponibile în momentul tratamentului inițial, incluzând vârsta la momentul diagnosticului, tipul histologic, dimensiunea tumorii, prezența sau absența extensiei extra-tiroidiene macroscopice și metastazele la distanță. Metastazele în ganglionii limfatici regionali sunt considerate semnificative din punctul de vedere al prognosticului în anumite sisteme de stadializare, dar nu în toate.³ Deși pentru alte cancere localizate la nivelul capului și al gâtului, stadializarea se bazează în totalitate pe extensia anatomică a bolii, acest model nu se poate aplica grupului unic de tumori maligne care își au originea în glanda tiroidă.

Cancere care nu sunt stadializate prin intermediul acestui sistem de clasificare

Aceste tipuri histopatologice de cancer...	Sunt stadializate conform clasificării pentru...	Și pot fi găsite în capitolul...
Cancer medular tiroidian	Tiroidă - carcinom medular	
Limfom tiroidian	Limfoame Hodgkin și non-Hodgkin	
Cancer tiroidian cu originea în chist de duet tireoglos	Fără sistem de stadializare AJCC	
Cancer tiroidian cu originea în struma ovarii malignă	Fără sistem de stadializare AJCC	

Rezumatul modificărilor

Modificare	Detalii privind modificarea	Nivel de evidență
Factori de prognostic necesari pentru gruparea pe stadii	Valoarea-prag (cut off) a vârstei la diagnostic utilizată pentru I stadializare a crescut de la 45 de ani la 55 de ani.	I
Definirea tumorii primare (T)	Extensia extratiroidiană minimală a fost înlăturată din definirea tumorii T3. Ca urmare, extensia extratiroidiană minimală nu influențează nici una dintre categoriile T, nici stadializarea în ansamblu.	I
Definirea tumorii primare (T)	T3a reprezintă o nouă categorie și se referă la o tumoră >4 cm în dimensiunea maximă, limitată la glanda tiroidă.	I
Definirea tumorii primare (T)	T3b reprezintă o nouă categorie și este definită ca o tumoră de orice dimensiune, cu extensie extratiroidiană macroscopică, invadând doar mușchii infrahioidieni (mușchiul sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian).	I
Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)	Definirea compartimentului central cervical (N1a) a fost extinsă pentru a cuprinde atât nivelul VI, cât și nivelul VII (mediastinal superior) ale compartimentelor ganglionilor limfatici. Anterior, ganglionii limfatici de la nivelul VII erau clasificați drept ganglioni limfatici laterocervicali (N1b).	II
Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)	Atribuirea pNO este clarificată ca unul sau mai mulți ganglioni limfatici confirmați citologic sau histologic ca fiind benigni.	II
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Definirea stadiilor I, II, III, IV a fost modificată pentru pacienții care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul I cuprinde acum tumori T1 și T2 dacă asociază NO / NX și MO în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul II cuprinde acum tumori T1 și T2 dacă asociază N1, precum și tumori T3a/T3b asociind oricare N dacă MO în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul III cuprinde acum doar tumori T4a asociind oricare N, dacă MO în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul IV cuprinde acum tumori T4b asociind oricare N, oricare M și M1 cu oricare T sau N în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Definirea tumorii primare (T)	Spre deosebire de edițiile anterioare, când toate tumorile anaplastice erau clasificate ca T4, actuala categorie T a tumorilor tiroidiene anaplastice va utiliza aceleași definiții folosite pentru cancerele tiroidiene diferențiate.	II
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	În cazul carcinomului anaplastic, boala intratiroidiană reprezintă stadiul IVA, extensia extratiroidiană macroscopică sau metastazele ganglionare cervicale sunt stadiul IVB, iar metastazele la distanță sunt stadiul IVC.	II
Grad histologic(G)	Sistemul privind gradele de diferențiere histologică GX-G4 a fost înlăturat.	II

Atât diagnosticul histologic, cât și vârsta pacientului reprezintă variabile cu o asemenea importanță pentru comportamentul și prognosticul cancerelor tiroidiene, încât acești factori sunt incluși în sistemul de stadializare.

Deși nici unul dintre sistemele de stadializare nu s-a dovedit a fi în mod cert superior celorlalte disponibile, sistemul AJCC-TNM prezintă una dintre cele mai mari proporții ale variației explicate (o modalitate de a măsura statistic cât de fidel prezice rezultatul [outcome] de interes un sistem de stadializare) și constituie sistemul de stadializare recomandat de ghidurile Asociației Americane a Glandei Tiroide (*American Thyroid Association -ATA*) și ale Rețelei Naționale Globale a Cancerului (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) din America.^{3,5} Pe lângă stadializarea inițială utilizând sistemul TNM al AJCC, ATA recomandă și (1) folosirea unor sisteme de stadializare suplimentare, create cu scopul de a prezice alte rezultate clinice în afară de mortalitatea specifică bolii (de ex., riscul de recurență, riscul de boală persistentă), precum și (2) o metodă de a modifica estimările de risc în timp, ca o funcție a răspunsului la terapie și a comportamentului biologic al tumorii.^{3,4}

Cu toate că stratificarea riscului a fost considerată, în mod tradițional, o estimare statică obținută la momentul stratificării inițiale a riscului, abordarea actuală în managementul bolii subliniază utilizarea datelor obținute după tratamentul inițial, pentru a individualiza și a modifica estimările de risc inițiale.⁴ Factori precum valoarea nivelului seric al tireoglobulinei, obținută la 4 până la 6 săptămâni după operația inițială, calcularea timpului de dublare a tireoglobulinei, aviditatea leziunilor metastatice pentru iod radioactiv (*radioactiveiodine-RAI*) și fluorodeoxiglucoză (*fluorodeoxyglucose - FDG*), precum și identificarea recurențelor sau a progresiei bolii în cursul perioadei de urmărire a pacientului pot avea o valoare importantă în ceea ce privește prognosticul.^{3,4,6}

Cancere tiroidiene diferențiate cu origine în afara glandei tiroide.

Această secțiune este inclusă în scop informativ. Aceste tipuri de cancer nu sunt stadializate folosind acest sistem.

Cancer tiroidian cu origine în chist de duet tireoglos.

Chisturile de duet tireoglos, prezente la până la 7% din populația adultă, sunt căpușite frecvent de un strat epitelial de celule scuamoase stratificate, celulele epiteliale ciliate columnare pse-udostratificate și celule tiroidiene ectopice.⁷⁻¹⁰ Peste 90-95% dintre PTC, care își au originea în chisturi de duet tireoglos,

sunt limitate la nivelul chistului, fără dovadă a unei invazii locale sau a diseminării metastatice, fiind de regulă diagnosticate după îndepărtarea chirurgicală a ceea ce se presupunea anterior a fi un chist benign al duetului tireoglos.^{11,12}

După rezecția completă a chistului (de obicei prin procedura Sistrunk, cu sau fără tiroidectomie), prognosticul PTC dezvoltate la nivelul acestor resturi tisulare este unul excelent, cu rate de recurență foarte scăzute și rate de supraviețuire la 10 ani ce depășesc 95%.¹² Carcinoamele cu celule scuamoase par să aibă un prognostic semnificativ mai rezervat. Având în vedere faptul că în literatura de specialitate au fost raportate mai puțin de 300 de cazuri de carcinom la nivelul resturilor duetului tireoglos, este dificil să se identifice cu precizie caracteristici specifice pentru prognostic. Pe de altă parte, Piazza et al.¹³ au propus clasificarea tumorilor limitate la nivelul resturilor duetului tireoglos ca tumori cu risc scăzut, ce pot fi gestionate doar prin procedura Sistrunk. Cu toate că prognosticul carcinoamelor tiroidiene papilare dezvoltate la nivelul resturilor duetului tireoglos este aparent similar cu cel al PTC dezvoltate primar în tiroidă, modelul drenajului limfatic poate diferi, întrucât ganglionii limfatici de nivel I pot fi afectați mai frecvent decât ar fi de așteptat în cazul cancerelor tiroidiene dezvoltate normal, la nivelul glandei tiroide.¹⁴ Deși nu a fost dovedit în mod concludent, este probabil ca, în cazul celor câtorva pacienți care prezintă extensie macroscopică a tumorii în afara chistului, metastaze regionale sau la distanță, sau un tipar histologic mai agresiv (de ex., carcinom cu celule scuamoase), să se aștepte un prognostic mai nefavorabil.

Cancere tiroidiene cu origine în struma ovarii malignă.

Struma ovarii reprezintă un tip monodermal-deteratom ovarian matur, care conține, în mod predominant sau exclusiv, țesut tiroidian.¹⁵ Cancerele tiroidiene cu originea în struma ovarii pot fi dificil de diagnosticat, având în vedere faptul că tind să reprezinte carcinoame tiroidiene papilare sau foliculare bine diferențiate.^{16,17} În literatura medicală au fost raportate mai puțin de 200 de cazuri.^{18,20} Cu toate că dimensiunea tumorii primare poate varia între 1 și 200 mm, 80% dintre tumori par a fi limitate la ovar în momentul diagnosticului.²¹ Metastazele sunt rar întâlnite, dar pot apărea la nivel intraabdominal, pulmonar sau osos.¹⁶

Ratele de supraviețuire globală după tratamentul inițial variază între 89 și 94% la 10 ani și între 84 și 85% la 20 de ani²¹⁻²², fiind raportat un singur deces specific bolii pe parcursul unei mediane de 8 ani de urmărire, într-o analiză a 68 de paciente din

baza de date Supravegherea, Epidemiologia și Rezultatele Finale (*Surveillance, Epidemiology, and EndResults-SEER*).²¹ Deși nu există un sistem de stadializare acceptat pe scară largă pentru struma ovarii malignă, Yassa et al.²³ au sugerat că paciențele cu carcinome tiroidiene limitate la ovar, fără caracteristici histologice îngrijorătoare și cu dimensiunea sub 2 cm pot fi considerate ca având un risc scăzut, în timp ce paciențele cu tumori mai mari, extensie a bolii în afara ovarului, răspândire metastatică sau histologii mai agresive pot fi considerate ca având un risc crescut.

ANATOMIE

Localizare primară/localizări primare

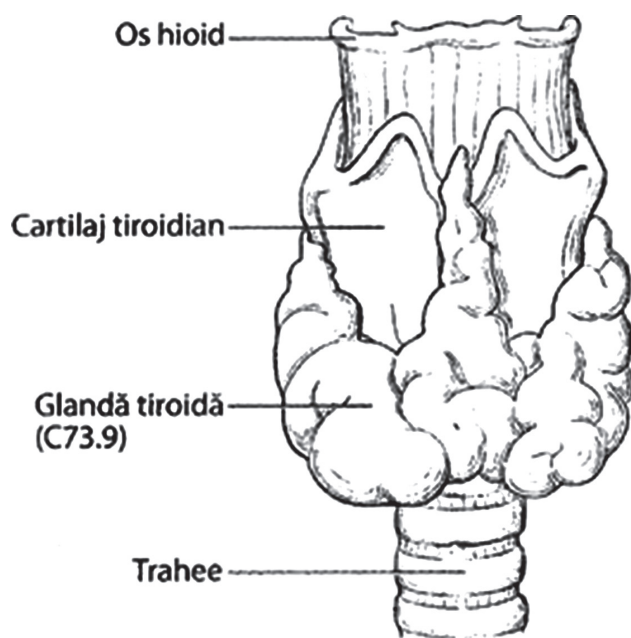


Figura 1. Anatomia glandei tiroide

Glanda tiroidă este formată de regulă dintr-un lob drept și unul stâng, fiind localizată adiacent și lateral de partea superioară a traheei și a esofagului (figura 1). Istmul tiroidian leagă cei doi lobi, iar în unele cazuri este prezent și un lob piramidă care se extinde cranial anterior de cartilajul tiroidian.

Rareori, neoplaziile tiroidiene se pot dezvolta din celule tiroidiene foliculare localizate în afara glandei tiroide, în localiza precum resturi de duet tireoglos, resturi tiroidiene de la nivelul gâtului / mediastinului superior (de-a lungul tractului tireotimic și în ovare (struma ovarii malignă).

Ganglioni limfatici regionali

Pentru definirea limitelor compartimentelor anatomice al ganglionilor limfatici, este utilizată frecvent o nomenclatură ce cuprinde șapte compartimente (figura 2).^{24,25} Termenii *compartiment central al gâtului* se referă de obicei la nivelurile VI și VII, în timp ce *compartimentul lateral* cuprinde nivelurile I, II, III, IV

și V. Primul eșalon al metastazării ganglionar cuprinde cel mai frecvent ganglionii paralarngieni, paratraheea și prelaringieni (delfieni), - adiacenți glandei tiroide.

Metastazele pot afecta și ganglionii limfatici jugulari superiori (nivelul HA), medii (nivelul III) și inferiori (nivelul IV), precum și ganglionii supraclaviculari (nivelul V) și (mai puțin frecvenți cei jugulari superiori profunzi și spinali accesori (nivelul IIB). Metastazele ganglionare de la nivelul submandibular și submortal (nivelul I) apar rar. Apare frecvent diseminarea ganglionar la nivelul mediastinal superior (nivelul VII), atât anterior, cât și posterior. Pot fi întâlnite metastaze ganglionare retrofaringiene, de obicei în prezența metastazelor cervicale laterale extensive. Diseminarea ganglionară bilaterală este des întâlnită.

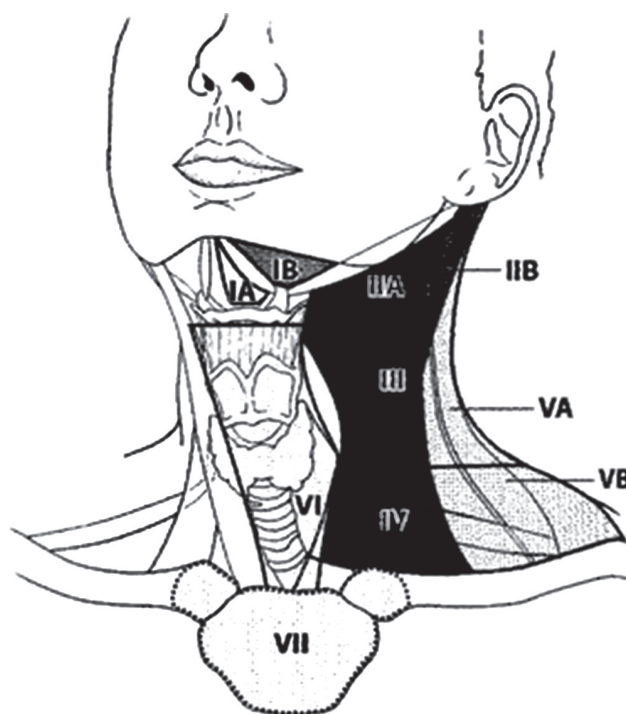


Figura 2. Localizarea nivelurilor ganglionilor limfatici în regiunea cervicală

Localizări metastatice

Metastazele la distanță sunt observate la momentul diagnosticului la 2-5% dintre pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat.^{2,7} Parenchimul pulmonar reprezintă cea mai frecventă localizare de metastaze, la distanță (80-85%), urmat de mai puțin comunele metastaze osoase (5-10%) și cerebrale (1%). Rareori, metastaze mai pot fi identificate în ficat, rinichi, glanda suprarenală, glanda hipofiză sau la nivelul pielii.

REGULI DE CLASIFICARE

Clasificare clinică

Majoritatea pacienților cu cancer tiroidian se prezintă cu noduli tiroidieni asimptomatici, în contextul unei funcții tiroidiene normale. Simptome precum

modificarea vocii, disfagie sau probleme ale căilor aeriene superioare sugerează o boală locală mai agresivă. La pacienții cu risc crescut, metastazele la distanță sunt de obicei identificate ca noduli pulmonari asimptomatici, dar se pot prezenta și ca metastaze osoase dureroase sau ca mase tumorale care afectează structurile nervoase sau vasculare locale.

Ghidurile NCCN și ATA cuprind recomandări detaliate în ceea ce privește abordarea și evaluările preoperatorii 4>5. În mod obișnuit, în stadializarea preoperatorie a neoplaziilor tiroidiene este inclusă ecografia cervicală, pentru a evalua glanda tiroidă și compartimentele centrale și laterale ale ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului. Aspirația cu ac fin a nodulilor tiroidieni suspecti și/sau a ganglionilor limfatici cu aspect anormal ar trebui efectuată preoperator, pentru a obține un diagnostic cert și pentru a permite întocmirea unui plan chirurgical adecvat. Tomografia cu emisie de pozitroni (*positron emission tomography* - PET) cu FDG sau tomografia computerizată (*computed tomography* - CT)/imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu este recomandată, cu excepția pacienților cu suspiciune clinică de extensie extratiroidiană macroscopică sau a celor cu limfadenopatie cervicală/mediastinală extinsă vizibilă clinic.

În scopul stadializării, pentru majoritatea pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat, data tratamentului ar trebui să fie data tiroidectomiei, deoarece chirurgia tiroidei reprezintă aproape întotdeauna primul pas în terapie. Rareori pacienții pot beneficia și de radioterapie externă (EBRT), chimioterapie, rezecție chirurgicală a metastazelor sau alte terapii neoadjuvante ca tratament inițial (înaintea chirurgiei tiroidei sau în cazul în care pacienții nu vor fi supuși unei intervenții chirurgicale asupra tiroidei), în aceste situații, data tratamentului ar corespunde momentului inițierii celorlalte modalități terapeutice, atât timp cât acestea încep anterior intervenției chirurgicale a tiroidei.

Data diagnosticului trebuie să corespundă primei date a confirmării citologice sau histologice a cancerului tiroidian.

În ceea ce privește măsurarea dimensiunii tumorii primare (T), aceasta se bazează întotdeauna pe dimensiunea celui mai mare nodul tiroidian neoplazic diferențiat aflat în glanda tiroidă, caracteristică stabilită în momentul examinării histologice a specimenului tiroidian chirurgical, în situațiile în care cancerul tiroidian nu este îndepărtat chirurgical, dimensiunea tumorii primare poate fi dedusă prin corelarea rezultatelor de la evaluările imagistice în secțiuni transversale cu cele din examinarea biopsiilor (citologic sau histologic). Aceste situații pot deveni mai frecvente, având în vedere faptul că recomandările ATA

din 2015 permit o abordare activă de gestionare a supravegherii (monitorizare, în loc de chirurgie imediată) a nodulilor tiroidieni care au sub 1 cm, confirmați citologic ca PTC sau suspecti de neoplazie pe baza caracteristicilor ecografice înalt sugestive pentru această patologie.⁴ Cu toate că un aspect ecografic de suspiciune înaltă pentru neoplazie tiroidiană indică o probabilitate de peste 70-90% ca aceasta să fie prezentă^{28,30}, confirmarea citologică sau histologică a cancerului este necesară anterior stadializării.

Extensia extratiroidiană se referă la afectarea țesuturilor moi peritiroidiene prin invazie directă de la nivelul tumorii primare tiroidiene. Invazia structurilor din afara tiroidei, care poate fi identificată imagistic sau intraoperator, variază de la boală T3b (extensie extratiroidiană macroscopică afectând doar mușchii infrahioidieni) la boală T4a (care prezintă extensie extratiroidiană macroscopică ce invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul, mușchiul sau nervul laringian recurent) și la boală T4b (care prezintă extensie extratiroidiană macroscopică ce invadează fascia prevertebrală sau invadează circumferențial (*encasing*) artera carotidă sau vasele mediastinale). Cei patru mușchi infrahioidieni care fie își au originea în, sau sunt inserați pe hioid sunt adesea numiți mușchi chingă (inclusiv mușchii sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian). Grade mai scăzute de extensie extratiroidiană (extensie minoră), care nu pot fi evaluate clinic, pot fi identificate microscopic, când tumora afectează țesutul adipos peritiroidian, mușchii infrahioidieni, nervii sau mici structuri vasculare, întrucât capsula fibroasă tiroidiană este adesea incompletă, uneori este dificil de stabilit dacă limita dintre cancerul tiroidian și țesutul fibro-adipos reprezintă un proces invaziv sau pur și simplu absența unei porțiuni bine definite a capsulei tiroidiene în zona respectivă. Din aceste motive, precum și pe baza lipsei unei semnificații în ceea ce privește prognosticul, extensia extratiroidiană minoră care afectează țesutul adipos peritiroidian, mușchii infrahioidieni, nervii sau micile structuri vasculare, detectată doar la nivel microscopic (nu este vizibilă macroscopic), nu constituie boală T3b.

Boala NI clinică (cNI) cuprinde metastaze ganglionare limfatice aparente clinic (palpabile sau vizibile la imagistică), care fie sunt confirmate citologic, fie sunt cu suspiciune înaltă pentru boală metastatică. La fel, statusul M1 poate fi confirmat prin evaluare citologică/histologică, înregistrarea avidității RAI a leziunii metastatice sau prin alte rezultate de imagistică cu suspiciune înaltă pentru metastaze la distanță, într-un context clinic adecvat (de ex., o creștere înădecvată a nivelului seric al tireoglobulinei, pacient cu risc înalt conform ATA).

Imagistică

Evaluare imagistică preoperatorie

Ecografia cervicală preoperatorie este de regulă recomandată ca primul pas în stadializare, pentru a evalua glanda tiroidă și compartimentele centrale și laterale ale ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului. Metodele suplimentare de imagistică în secțiuni transversale, precum examinarea CT sau IRM la nivel cervical sau a localizărilor la distanță, sunt de obicei rezervate pentru pacienții care au semne clinice de boală avansată - tumoră primară locală invazivă, metastaze ganglionare limfatice multiple sau voluminoase evidente clinic, simptomatologie caracteristică metastazelor la distanță - sau pentru pacienții cu carcinom tiroidian anaplastic. Imagistica preoperatorie PET-FDG nu este recomandată de rutină, dar poate fi inclusă în stadializarea inițială a cazurilor cu o probabilitate ridicată a prezenței metastazelor la distanță, cum ar fi carcinoamele tiroidiene slab diferențiate, carcinoamele cu celule Hurthle și carcinoamele tiroidiene anaplastice.⁴⁻⁵

Ca urmare a probabilității ridicate de existență a metastazelor, atât regionale, cât și la distanță, în cazul carcinomului tiroidian anaplastic, stadializarea inițială include de obicei ecografie cervicală, evaluare imagistică prin CT sau IRM la nivel cranian, cervical, toracal, abdominal și pelvian și/sau imagistică PET-FDG. În locurile unde se utilizează imagistica PET optimizată prin asocierea cu tomografie computerizată (PET/CT), porțiunea de CT a scanării poate înlocui necesitatea de metode imagistice adiționale.⁴⁻⁵

Aceste evaluări imagistice preoperatorii constituie baza primară pentru stadializarea clinică preoperatorie. Stadializarea clinică T are la bază dimensiunea tumorii primare și aprecierea prin metode imagistice dacă tumora invadează mușchii infrahioidieni, țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul, nervul laringian recurent, fascia prevertebrală sau dacă tumora a invadat circumferențial artera carotidă ori vasele mediastinale. Localizarea metastazelor ganglionare limfatice este folosită pentru a defini stadiul clinic N (invazie la nivelul compartimentelor cervicale centrale vs. laterale). Majoritatea pacienților se vor încadra în categoria de boală clinică MX, întrucât evaluarea imagistică (prin secțiune transversală sau funcțională, cu iod radioactiv) dincolo de zona cervicală nu este efectuată de rutină, exceptând cazurile pacienților cu boală locală avansată sau carcinoame tiroidiene anaplastice.

Una dintre provocările stadializării clinice o reprezintă faptul că limfadenopatiile cervicale nespecifice sunt decelate frecvent prin ecografii de rutină și nu pot fi clasificate cu certitudine drept cNO sau

cNI. În practica clinică, aspirația cu ac fin ghidată ecografic a ganglionilor limfatici suspecți ecografic, care sunt mai mari sau egali cu 8 mm în dimensiunea minimă, este realizată frecvent atunci când rezultatul biopsiei ar modifica abordarea inițială.⁴ La fel, nodulii pulmonari nespecfici sunt relativ frecvenți la populația generală și, de regulă, nu pot fi clasificați cu certitudine ca leziuni benigne sau maligne anterior tratamentului chirurgical al leziunii tiroidiene.

Evaluare imagistică post-terapie

La numeroși pacienți se realizează examinarea imagistică cu RAI la câteva săptămâni după chirurgia tiroidei și în momente diferite pe parcursul perioadei de urmărire. Aceste scanări utilizează abilitatea unică a majorității celulelor tiroidiene (atât cele normale, cât și cele neoplazice) de a concentra iodul. Cu toate că, de obicei, o zonă din afara lojilor tiroidiene ce captează iod radioactiv indică prezența carcinomului tiroidian persistent sau recurent, există și rezultate fals-pozitive, ceea ce presupune că scanările cu RAI trebuie interpretate în contextul nivelului seric al tireoglobulinei sau al altor factori de risc pentru recidiv a bolii.

În majoritatea cazurilor, ecografia cervicală reprezintă metoda principală de evaluare imagistică, cu intervalul de repetare bazat pe stratificarea inițială a nivelului de risc al pacientului și pe răspunsul acestuia la terapie. Pacienții cu risc înalt pentru metastaze regionale sau la distanță pot fi evaluați prin imagistică în secțiuni transversale sau scanare PET-FDG, în funcție de clasificarea bazată pe nivelul seric al tireoglobulinei și pe răspunsul la tratament.⁴

Din cauza riscului foarte crescut de recidivă și al metastazelor la distanță, pacienții cu cancer tiroidian anaplastic necesită evaluări imagistice mai frecvente și mai extinse. Imagistica în secțiuni transversale cerebrală, cervicală, toracică, abdominală și pelviană se efectuează inițial la intervale de 1 până la 3 luni în primul an de urmărire a pacientului, apoi la intervale de 4 până la 6 luni, pentru încă un an, în plus, metoda PET-FDG este luată în considerare la 3-6 luni de la tratamentul inițial, având drept scop decelarea bolii persistente sau care a recidivat.³¹ Scanarea cu RAI este efectuată de obicei cu iod-123 sau iod-131.

Ambele metode întrebunțează pentru imaginea finală o cameră gamma convențională, de regulă la 24^8 de ore de la administrarea iodului radioactiv. Există un interes crescut pentru imagistica cu iod radioactiv, cu un izotop de iod ce emite pozitroni, permițând utilizarea scanării PET. Iod-124 are un timp de înjumătățire de 4,18 zile, permițând evaluarea imagistică mai întârziată. Scanarea PET prezintă sensibilitate înaltă pentru detectarea leziunilor cu volum

mic, iar achiziția imaginilor simultan cu evaluarea CT furnizează localizarea anatomică necesară stabilirii unui plan terapeutic. Fiind la bază o metodă de evaluare cantitativă, efectuarea PET permite și planificarea dozimetrică a terapiei cu iod radioactiv ce utilizează iod-131, optimizând propagarea acestuia la nivelul tumorii, limitând concomitent efectul toxic asupra măduvei osoase și asupra altor organe. Această tehnică imagistică încă nu este acceptată pe scară largă, dar este studiată în mod activ în cazul mai multor localizări.³²

Clasificare histopatologică

Stadializarea histopatologică necesită utilizarea tuturor informațiilor obținute atât în timpul stadializării clinice, cât și în urma examinării histologice a pieselor de rezecție chirurgicală. De asemenea, trebuie inclusă și descrierea extensiei extra-tiroidiene macroscopice realizată de chirurg.

În această ediție, prezența unei extensii extratiroidiene minore, care este identificată doar prin evaluare histologică și fără a fi vizibilă clinic, nu este utilizată drept factor de risc în stadializare. Nu se realizează o distincție între tumorile cu extensie extra-tiroidiană minoră și cele fără această extensie. Totuși, extensia extra-tiroidiană macroscopică decelată clar prin intermediul evaluărilor imagistice sau prin examinarea intra-operatorie este clasificată ca boală T3b (extensie extra-tiroidiană macroscopică afectând doar mușchii infrahioidieni), boală T4a (extensie extra-tiroidiană macroscopică care invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul, mușchii, nervul laringeu recurent) sau boală T4b (extensie extra-tiroidiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferențial artera carotidă sau vasele mediastinale). Mai mult, din cauza ratelor de supraviețuire mai scăzute asociate cu extensia extra-tiroidiană macroscopică, pacienții cu boală T3b și vârsta de peste 55 de ani la momentul diagnosticului sunt clasificați ca stadiul II, cei cu boală T4a sunt încadrați în stadiul III, iar cei cu T4b aparțin stadiului IV.

În scopul stadializării, „oricare N” include boala pNO, pN1, pNX, cNO sau cN1. Confirmarea histopatologică a statusului ganglionilor limfatici nu este necesară pentru stadializare. Mai degrabă pacienții cu boala pNX, care sunt cNO, vor fi clasificați drept „cNO/pNX” în cadrul tabelelor de stadializare. După cum s-a detaliat deja în secțiunea despre impactul pe care îl au metastazele ganglionare asupra prognosticului în cazul carcinomului tiroidian diferențiat, boala subclinică (cNO) cu volum redus pN1 are o importanță limitată în ceea ce privește prognosticul și este asociată cu rezultate foarte asemănătoare cazurilor cu boală pNO. Deoarece nu există o cerință cu privire

la numărul minim de ganglioni limfatici care trebuie evaluați, confirmarea histopatologică a unuia sau a mai multor ganglioni limfatici benigni solicită atribuirea categoriei pNO.

Un bilanț complet al statusului N/M poate să nu fie realizabil decât după efectuarea completă a scanărilor cu RAI, ceea ce se întâmplă de obicei la 1 până la 3 luni după intervenția chirurgicală inițială. Prin urmare, identificarea bolii metastatice (utilizând orice metodă) în cadrul primelor patru luni după intervenția chirurgicală a tiroidei ar trebui inclusă în perfecționarea statusului N și M al bolii.

Conform regulilor de stadializare ale AJCC, stadiul formal al bolii stabilit în primele patru luni de urmărire nu se modifică în timp, chiar dacă tumora progresează sau recidivează. Cu toate acestea, tumora poate fi „restadializată” odată cu apariția unor noi informații dobândite pe parcursul monitorizării bolii, utilizând aceeași abordare și aceleași definiții aplicate la stadializarea inițială. Indicativul „r” este folosit pentru a desemna procesul de restadializare în cazul carcinoamelor tiroidiene diferențiate, cliniciei nii identifică atât recurența/progresia bolii structurale (dovadă structurală sau funcțională a bolii), cât și recurența/progresia biochimică a bolii (nivel anormal al tireoglobulinei în lipsa dovezii structurale sau funcționale a bolii), în concordanță cu abordarea procesului de stadializare inițială, restadializarea ar trebui să se bazeze doar pe identificarea structurală sau funcțională a bolii și nu pe valori anormale ale biomarkerilor tumorali (nivelul seric al tireoglobulinei sau anticorpi ai tireoglobulinei).

FACTORI DE PROGNOSTIC

Factori de prognostic necesari pentru gruparea pe stadii.

Vârsta la momentul diagnosticului. Spre deosebire de majoritatea tumorilor maligne, în cazul cancerului tiroidian vârsta la momentul diagnosticului este aproape invariabil identificată ca un factor predictiv independent în ceea ce privește supraviețuirea specifică bolii (*disease-specific-survival-DSS*), în cadrul sistemelor de stadializare publicate, încă din anul 1979 au fost relatate rezultate nefavorabile ale pacienților cu carcinoame tiroidiene diferențiate și cu vârsta de peste 45 de ani la momentul diagnosticului.³³ Sistemul de stadializare TNM al AJCC a încorporat o valoare-prag (*cutoff*) a vârstei de peste 45 de ani la diagnostic, ca fiind un determinant major al supraviețuirii specifice bolii încă din momentul publicării celei de-a doua ediții a *AJCC Cancer Staging Manual*, în 1983. Majoritatea celorlalte sisteme clinico-patologice de stadializare utilizează în modelele proprii o li-

mită de vârstă cuprinsă între 40 și 50 de ani.³ Sistemul MACIS, creat a fi un sistem de stratificare a riscului postoperator, folosește vârsta pacienților drept o variabilă continuă în cazurile celor cu peste 40 de ani impliniți în momentul diagnosticului.³⁴

Mai multe studii au confirmat faptul că mortalitatea pacienților cu PTC crește progresiv odată cu avansarea în vârstă, începând în jurul vârstei de 35 de ani.³⁵⁻¹³ Din nefericire, nu există nici o limită anume de vârstă care să permită o alocare clară a pacienților în diferite categorii de risc. Mulți autori au recomandat utilizarea unor nomograme³⁷⁻⁴⁴, a unor modele matematice³⁴⁻⁴⁵ sau utilizarea diverselor categorii de vârstă³⁷⁻⁴⁶, cu scopul de a oglindi mai corect aspectul continuității relației dintre vârstă la diagnostic și supraviețuirea specifică bolii. Alți autori au sprijinit utilizarea unei limite de vârstă de 55 de ani drept vârstă potrivită pentru modele deprognostic.⁴⁷⁻⁵¹

Un studiu internațional recent, multicentric, retrospectiv, a demonstrat faptul că, deplasând limita de vârstă de la 45 de ani la 55 de ani, 17% din populația pacienților s-a redistribuit către o categorie inferioară de risc (*downstaging*)¹⁻². Per total, 10% dintre pacienții care ar fi fost inițial clasificați ca având boală avansată în cazul limitei de vârstă de 45 de ani (stadiul III/IV), folosindu-se limita de 55 de ani, au fost redistribuiți către stadii inferioare de risc, stadiul I/II, fără ca acest lucru să afecteze curbele de supraviețuire din categoriile cu risc scăzut, în plus, stabilirea limitei de vârstă la 55 de ani a condus la o distribuție mai largă a supraviețuirii în diferitele grupuri de risc, variind de la 99,6% pentru stadiul I, la 70% pentru pacienții cu stadiul IV, valori comparabile cu 99,6% și 79%, corespunzătoare utilizării limitei de 45 de ani. De asemenea, Ito et al.⁴⁹ au demonstrat stratificarea eficientă a riscului, comparativ cu modificările *iStage* din cadrul sistemului TNM al Uniunii pentru Controlul Internațional al Cancerului (*Union for International Cancer Control* - UICC). Prin urmare, cu toate că pare neverosimil faptul conform căruia creșterea limitei de vârstă are un impact semnificativ în ceea ce privește eficiența sistemului de stadializare, aceasta deține un beneficiu clinic important, și anume împiedică încadrarea pacienților într-un grup superior de risc (*upstaging*), având la bază doar vârsta între 45 și 55 de ani la momentul diagnosticului, la pacienți care altfel ar fi considerați ca având un risc scăzut (stadiul I sau II).

Aspecte histologice

Aspectele histologice specifice sunt descrise în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:I

Factori suplimentari recomandați pentru îngrijirea clinică

Extensia extratiroidiană

Extensia extratiroidiană poate varia de la extensie macroscopică în afara glandei, afectând structurile importante (boală T3b, T4a, T4b), la extensie minoră prin capsula tiroidiană, identificată doar prin examinare histologică.

Extensia extratiroidiană macroscopică este înregistrată în raportul chirurgical, pe când cea minoră se regăsește în raportul histopatologic, descrisă ca extensie a tumorii primare prin capsula tiroidiană și în structurile învecinate.

Extensia extratiroidiană macroscopică (a se vedea definițiile pentru boala T3b, T4a și T4b), identificată preoperator sau intraoperator, reprezintă un factor important pentru stadializare, pe când extensia minoră prin capsula tiroidiană, observată doar prin examinare histologică, nu este utilă pentru stadializare. Nivelul de evidență AJCC:I în cazul cancerelor tiroidiene diferențiate, extensia extratiroidiană macroscopică crește probabilitatea persistenței/recidivei bolii și scade rata de supraviețuire.⁵³⁻⁵⁵ Majoritatea sistemelor de stadializare pentru neoplasmele tiroidiene diferențiate încorporează extensia extratiroidiană macroscopică drept un factor predictiv pentru recidivă și/sau deces (AMES, MACIS, AJCC, UICC).³

Distincția între extensia extratiroidiană macroscopică și cea microscopică s-a făcut pentru prima dată în Ediția a șasea a *AJCC Cancer Staging Manual*. Autorii au încadrat astfel în stadiul inferior T3 „orice tumoră cu extensie extratiroidiană minimală (de ex., extensie în mușchiul sternohioidian sau în țesuturile moi peritiroidiene)”. Din momentul în care s-a realizat această de limitare în 2002, diverse studii histopatologice și clinice au încercat să definească relevanța acesteia în neoplasmele tiroidiene.

Din punct de vedere histopatologic, tiroida prezintă o capsulă incompletă, în circumstanțe normale, glanda tiroidă poate conține țesut adipos și musculatură scheletică. Conform Colegiului American al Medicilor Patologi (*College of American Pathologists-CAP*), „definirea extensiei extratiroidiene (minimale) se poate dovedi a fi problematică și subiectivă”. Ghossein și colegii⁵⁷⁻⁵⁸ avertizau că prezența țesutului adipos, dar și a celui muscular în anumite cazuri, în asocieră cu carcinoamele tiroidiene, nu ar trebui să fie confundată cu extensia extratiroidiană.⁵⁶⁻⁵⁷ Pe parcursul ultimilor zece ani de studii, au fost identificate diverse nuanțe în spectrul dintre extensia extratiroidiană minimă și cea macroscopică. Câteva studii recente au demonstrat faptul că extensia extratiroidiană microscopică nu reprezintă un factor de prognostic in-

dependent pentru boala persistentă/recurentă; durata supraviețuirii fără boală este echivalentă la pacienții cu extensie extratiroidiană microscopică și la cei cu tumori strict intratiroidiene.⁵⁸⁻⁶² Un studiu realizat pe carcinomul tiroidian bine diferențiat, clasificat drept T1/T2, a arătat că nu există nici o diferență în ceea ce privește rata supraviețuirii specifică bolii la 10 ani și rata supraviețuirii fără recidivă la pacienții cu extensie extratiroidiană microscopică (care ar fi fost repartizați într-o categorie de risc superioară doar pe baza extensiei extratiroidiene).⁶³ Pare să existe un acord asupra faptului că, în cazul carcinoamelor tiroidiene diferențiate mici, extensia extratiroidiană microscopică/ minimală presupune un rezultat echivalent cu cel întâlnit în cazul tumorilor strict intratiroidiene.

Cu toate acestea, câteva studii retrospective sugerează existența unei asocieri între extensia extratiroidiană minimală și prezența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici sau în afara acestora^{59-61,54,65}, demonstrând că extensia extratiroidiană microscopică reprezintă un indicator al biologiei bolii în carcinoamele tiroidiene papilare. Nici un studiu nu a demonstrat faptul că extensia extratiroidiană minimală ar avea un rol predictiv independent pentru persistență/recurență sau pentru supraviețuire. O analiză recentă clinico-histopatologică de mare amploare a demonstrat faptul că prezența extensiei extratiroidiene în cazul PTC nu se asociază cu extensie extraganglionară, pe când numărul de ganglioni pozitivi sunt asociați cu acest tip de extensie.⁶⁶

Statusul pozitiv al marginilor chirurgicale în cazul neoplasmelor tiroidiene diferențiate poate fi considerat similar cu extensia extratiroidiană. Nu pare să fie vreo diferență în ceea ce privește rezultatele pacienților cu rezecție chirurgicală RO (marginii chirurgicale negative microscopice) comparativ cu ale celor cu rezecție R1 (marginii chirurgicale pozitive microscopice).⁶⁰⁻⁶⁷ Pe de altă parte, pacienții cu marginii chirurgicale pozitive macroscopice (R2 sau rezecție incompletă) au un risc semnificativ mai mare pentru recidivă și deces specific bolii.

Prezența/absența metastazelor în ganglionii limfatici

Informațiile necesare stadializării clinice se regăsesc în imagistica preoperatorie și în rapoartele examinării clinice, în timp ce stadializarea histopatologică se bazează pe raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC: I

Utilizarea combinată a tehnicilor imagistice de înaltă rezoluție, cu disecția extinsă a gâtului și examinarea histologică meticuloasă are ca rezultat identificarea de metastaze în ganglionii limfatici regionali la

80% dintre pacienții cu carcinom tiroidian papilar.⁶⁸ În numeroase cazuri, metastazele în ganglionii limfatici sunt relativ mici (sub 1 cm), dar până la 35% dintre pacienți se pot prezenta cu metastaze mai mari în ganglionii limfatici.⁶⁸⁻⁶⁹ De asemenea, metastazele în ganglionii limfatici regionali sunt frecvente și în carcinoamele tiroidiene medulare și anaplastice, dar sunt mai rare în cazul carcinoamelor tiroidiene foliculare și al cancerelor cu celule Hurthle.

Majoritatea studiilor^{59-70,77}, însă nu toate³⁴⁻⁷⁸⁻⁷⁹, au sugerat faptul că metastazele în ganglionii limfatici regionali au importanță în ceea ce privește prognosticul pentru pacienții cu neoplasme tiroidiene diferențiate. Impactul metastazelor în ganglionii limfatici asupra supraviețuirii este cel mai evident în cazul pacienților vârstnici.⁵⁹⁻⁷²⁻⁷⁴⁻⁷⁶⁻⁷⁷ Bazându-se pe aceste informații, sistemele de stadializare AJCC anterioare utilizau prezența bolii N1 cu scopul de a influența stadiul la pacienții cu vârsta mai mare de 45 de ani la momentul diagnosticului.

Impactul pe care îl au metastazele ganglionare limfatice asupra pacienților tineri este în continuare controversat. Cu toate acestea, studii recente care se bazează pe seturi de date provenite de la SEER și Baza Națională de Date a Cancerului (*National Cancer Data Base* - NCDB) au furnizat dovezi puternice care susțin faptul că prezența metastazelor în ganglionii limfatici la pacienții cu vârsta sub 45 de ani la momentul diagnosticului deține un impact semnificativ asupra supraviețuirii globale.⁷⁰⁻⁷⁶ Totuși, această diferență semnificativă statistic se transpune în rate de supraviețuire ajustate la 20 ani de 97% în cazul pacienților fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici, respectiv de 96% în cazul celor cu metastaze ganglionare limfatice și vârsta sub 45 de ani la momentul diagnosticului.⁷⁰ Spre deosebire de informațiile disponibile legate de riscul de recidivă structurală a bolii, datele ce corelează caracteristicile ganglionilor limfatici cu supraviețuirea nu sunt la fel de bine dezvoltate. Câteva studii au demonstrat că metastazele în ganglionii limfatici cervicali laterali sunt asociate cu o supraviețuire compromisă^{74-76,78-80}, ceea ce reprezintă baza pentru diferențierea riscului în funcție de localizarea metastazelor regionale (compartiment cervical central vs. lateral). Cu toate acestea, având în vedere faptul că disecțiile cervicale profilactice sunt realizate rar la nivelul compartimentului lateral, aceste observații sunt confuze, întrucât ganglionii limfatici cervicali laterali afectați histopatologic sunt, de obicei, mai mari decât ganglionii limfatici metastatici identificați în compartimentul central al gâtului (adesea îndepărtați incidental sau identificați doar prin disecție cervicală profilactică). Prin urmare, este foarte dificil să se diferențieze efectul pe care îl are localizarea

(compartiment cervical central vs. lateral) de efectul dimensiunii și al numărului metastazelor în ganglionii limfatici în cadrul acestor seturi retrospective de date. Unii autori⁷⁰, însă nu toți⁷¹⁻⁷⁵, au sugerat faptul că numărul ganglionilor limfatici invadați ar putea fi corelat cu supraviețuirea pacienților. Utilizând atât baza de date a SEER, cât și pe cea a NCDB, ținând cont de factori ce ar putea crea confuzie și limitând analiza la pacienții cu vârsta sub 45 de ani la momentul diagnosticului, Adam et al.⁷⁰ au demonstrat o asocierie semnificativă din punct de vedere statistic între numărul de ganglioni limfatici invadați și supraviețuire, în cadrul analizei lor, mortalitatea a crescut incremental în rândul pacienților cu până la șase ganglioni limfatici implicați, după care nu s-a mai observat vreo creștere a mortalității la pacienții cu mai multe metastaze la nivelul ganglionilor limfatici.

Multiple studii au confirmat asocierea dintre extensia tumorală extra-ganglionară și boala persistentă/recurentă^{68-80,82} și au demonstrat că extensia extra-ganglionară nu este rar întâlnită în cazul metastazelor ganglionare limfatice sub 1 cm.⁸³ Câteva studii⁶⁴, dar nu toate⁶⁶, au demonstrat că există o corelație între extensia tumorală extraganglionară și extensia extratiroidiană. În ciuda faptului că diverse articole publicate au demonstrat asocieri semnificative din punct de vedere statistic între extensia tumorală extraganglionară și supraviețuirea specifică bolii^{48-80,82,84-85}, fiecare dintre aceste studii a fost efectuat într-un singur centru, de dimensiuni relativ reduse și nu a beneficiat de monitorizarea pe termen lung a pacienților. Mai mult, impactul pe care l-a avut extensia extraganglionară asupra supraviețuirii pare să depindă de contextul clinic, cu un efect mai puternic observat în cazul asocierii cu tumorile cu mutații *BRAF**2 sau în prezența invaziei tumorale a compartimentului cervical lateral.⁴⁸ Prin urmare, deși datele sugerează în mod cert o puternică asocierie între extensia tumorală extraganglionară și supraviețuirea specifică bolii la pacienții cu carcinoame tiroidiene diferențiate, dovezile disponibile în prezent nu se ridică la un nivel care să îi justifice includerea ca variabilă independentă de supraviețuire.

Alți cercetători au examinat impactul pe care îl are raportul ganglionilor limfatici metastatici (numărul de metastaze ganglionare împărțit la numărul total de ganglioni limfatici excizați și examinați) asupra prognosticului. Raportul ganglionilor limfatici metastatici (peste 0,42) a fost asociat cu o supraviețuire specifică bolii compromisă, dar semnificația acestui lucru a dispărut când au fost excluse metastazele ganglionare limfatice din compartimentul cervical lateral.⁷⁷ La fel, raportul ganglionilor limfatici metastatici nu a reprezentat un predictor semnificativ pentru supraviețuire în grupul pacienților tineri sau al

vârstnicilor care prezentau ganglioni limfatici afectați tumoral, nici măcar atunci când analiza a fost limitată la pacienții cu cel puțin șase ganglioni limfatici examinați.⁷¹

Nici un studiu nu a evaluat în mod adecvat impactul pe care îl are dimensiunea ganglionului limfatic metastatic în ceea ce privește supraviețuirea. Faptul că unii anatomopatologi raportează dimensiunea totală a ganglionilor limfatici, iar alții descriu dimensiunea focarelor metastatice din interiorul ganglionului complică această analiză, în orice caz, câteva observații clinice sugerează că metastazele ganglionare cu un volum mic au probabil un impact foarte redus asupra supraviețuirii globale. Disecțiile extinse ale ganglionilor limfatici pot identifica metastaze în ganglionii limfatici regionali pentru până la 80% dintre pacienți.⁶⁸ Cu toate că au o rată a supraviețuirii specifice bolii de peste 99%, disecțiile cervicale profilactice în cazul microcarcinomului papilar cNO pot identifica metastaze în ganglionii din compartimentul cervical central la 40-50% dintre „pacienți, precum și în compartimentul cervical lateral, la 45% dintre pacienți. Metastazele ganglionare limfatice detectate în cadrul disecțiilor cervicale profilactice reprezintă de regulă o boală cu volum mic (95% sub 1 cm, cu o medie de doi până la trei ganglioni invadați).⁸⁷⁻⁸⁸ Aceste date demonstrează faptul că numeroși pacienți clasificați ca având boală NO ar avea de fapt boală pNI de volum redus, în cazul în care se efectuează disecții cervicale extinse, luând în considerare că stadializarea se bazează de obicei pe evaluarea histologică a cel mult trei ganglioni limfatici cervicali⁷¹⁻⁷⁵ sau chiar fără a examina microscopic vreun ganglion.⁷⁰⁻⁷⁷ Astfel, pacienții clasificați cNO, pNO sau pNI de volum redus prezintă riscuri de recurență și rezultate de mortalitate foarte similare. Când aceste observații sunt asociate cu datele ce arată rate scăzute de recurență pentru metastazele ganglionare limfatice de volum redus (cel mult cinci ganglioni limfatici invadați, sub 1 centimetru)⁶⁸, devine evident faptul că metastazele ganglionare de volum redus au un impact scăzut asupra prognosticului în ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu cancer tiroidian diferențiat. Pe scurt, metastazele în ganglionii limfatici regionali par a avea o semnificație importantă asupra prognosticului pentru majoritatea carcinoamelor tiroidiene diferențiate. Deși sunt semnificative statistic pentru toate grupurile adulte de vârstă, impactul clinic al bolii NI asupra supraviețuirii este cel mai evident la pacienții vârstnici, dar importanța efectului în ceea ce privește supraviețuirea globală pare a fi mult redusă dacă boala NI nu se asociază cu boala T4a, T4b sau M1, în ceea ce privește caracteristicile ganglionilor limfatici, invazia compartimentului cervical lateral prezintă un prognostic mai nefavorabil decât cea la ni-

velul compartimentului central, deși nu este clar dacă acest lucru este legat de localizare sau de dimensiunea/ numărul ganglionilor limfatici metastatici. Este probabil ca numărul ganglionilor invadați să se coreleze, de asemenea, cu supraviețuirea, dar sunt necesare studii suplimentare, mai ales în cadrul populației vârstnice. Metastazele de volum redus ale ganglionilor limfatici prezintă un impact scăzut asupra riscului de recurență a bolii structurale și asupra supraviețuirii specifice bolii.

Utilizarea vârstei la diagnostic, a extensiei extratiroidiene și a statusului ganglionilor limfatici regionali pentru a defini grupurile de stadiu prognostic

Edițiile anterioare ale sistemelor AJCC de stadializare a cancerului tiroidian furnizau o separare sub-optimală între boala în stadiul I și cea în stadiul II în ceea ce privește riscul de mortalitate specifică bolii. Mai mult, dintre pacienții clasificați ca fiind în stadiul III sau IV, mai puțin de 20% vor deceda efectiv din cauza cancerului tiroidian. În majoritatea studiilor, supraviețuirea la 5 până la 10 ani (numită în mod variabil supraviețuire globală sau relativă) ajunge la aproximativ 97-100% pentru cei în stadiul I și II, respectiv la 88-95% pentru cei cu boala în stadiul III. În cazul bolii în stadiul IV, este prevăzută de obicei o supraviețuire la 10 ani între 50% și 75%.^{52-90,92} Totuși, în cadrul Ediției a șaptea a *AJCC Cancer Staging Manual*, în grupul bolii de stadiul IV sunt observate rezultate semnificativ mai nefavorabile în subgrupul celor cu boală în stadiul IVc (boală MI, oricare N și oricare T), comparativ cu stadiul I Va/b (T4a sau T1-2, N1b, MO), ratele de supraviețuire la 10 ani fiind de aproximativ 50%, respectiv 70%.⁷⁶⁻⁹²

În Ediția a șaptea, identificarea metastazelor ganglionare limfatice la nivelul compartimentului cervical central clasifica pacienții într-o clasă superioară de risc (*upstage*), stadiul III, dacă tumora primară era T1-T3, pe când prezența invaziei la nivel cervical lateral (N1b) clasifica pacienții într-o clasă superioară de risc (*upstage*), stadiul I Va, dacă tumora primară era T1-T4a. Această stratificare s-a bazat pe studii anterioare care au demonstrat o supraviețuire mai scăzută pentru pacienții vârstnici cu boală NI și pe date ce sugerau faptul că boala N1b prezintă rezultate mai nefavorabile comparativ cu cea NI a.^{59,70-77-79} În majoritatea acestor serii, supraviețuirea globală la 10 ani pentru toți pacienții cu NO a fost de aproximativ 80-85%, pe când pentru cei cu NI, ajungea la 75-80%.⁷²⁻⁷⁷ Diferența la nivel de supraviețuire globală între pacienții NO și cei NI este mult redusă la tineri (sub 1-2%), față de pacienții vârstnici (5-10%).^{52-70,77-9(M₃)}

Mai mult, o mare parte din riscul de mortalitate asociat cu boala NI la pacienții vârstnici poate fi atribuită coexistenței frecvente a bolii MI și/sau T4a/b în contextul bolii N1b semnificative clinic. De exemplu, la pacienții în vârstă, boala NO prezintă o DSS de 99% (doar 1,5% au simultan boală MI), pe când pa-

cienții cu NI la nivelurile II până la VA (5% MI) au o DSS de 92%, iar cei cu invazie limfatică la nivelul Vb/VII, de 85% (10% MI).⁹³ Studiile care au analizat impactul metastazelor în ganglionii limfatici la pacienții fără boală MI sau T4b au demonstrat că riscul de mortalitate asociat cu boala T1-3N1bMO sau T4aN1MO este unul minimal.^{19-52-74,94-97} De exemplu, boala N1bMO a fost asociată cu o supraviețuire relativă la 15 ani de 85%.⁹² Mai mult, o DSS de 96-97% a fost raportată în cazul pacienților cu T1-3N1MO, pe când rezultate mult mai nefavorabile au fost observate pentru boala T4a, oricare N, MO (DSS de 82%) și pentru cea T4aN1b (DSS de 70%).

Deși majoritatea datelor demonstrează că metastazele ganglionare limfatice pot implica o creștere măsurabilă statistic în ceea ce privește riscul de mortalitate specifică bolii la pacienții vârstnici, și probabil într-un procent mai mic la pacienții adulți tineri, importanța reală a acestui risc este mult inferioară riscului generat de boala T4a/b sau MI. Prin urmare, în sistemul de stadializare din Ediția a opta a *Manualului AJCC de Stadializare a Cancerului*, boala NI este clasificată ca stadiul I la pacienții mai tineri de 55 de ani la momentul diagnosticului și reclasificată ca boală în stadiul II pentru cei vârstnici, întrucât supraviețuirea pacienților vârstnici cu boală NI, în absența bolii T4a/MI ar trebui să ajungă la aproximativ 85-95%, aceste modificări ar trebui să definească o cohortă de pacienți cu rezultate mai nefavorabile decât cele ale pacienților în stadiul I.

În ceea ce privește gruparea stadiului IV din Ediția a șaptea, este evident că se pot defini două subgrupuri diferite: pacienții cu metastaze la distanță (IVc) și cei cu extensie extratiroidiană macroscopică (T4a/T4b), indiferent de statusul ganglionilor limfatici, întrucât orice boală NI este în prezent clasificată ca stadiul II la pacienții vârstnici (însă tot stadiul I, la cei tineri), stadiul III anterior ar cuprinde doar boala T3NO, de la care nu se așteaptă o mortalitate semnificativă. Prin urmare, stadiul III din cadrul Ediției a opta cuprinde doar T4a la vârstnici, oricare N, MO și este de așteptat să aibă o curbă a supraviețuirii foarte similară celei a stadiului IV A din Ediția a șaptea, în cele din urmă, pacienții vârstnici cu T4b, oricare N, MO și oricare boală MI (oricare T, oricare M) vor reprezenta stadiul IV în Ediția a opta.

Pentru a valida sistemul de stadializare al Ediției a opta, modificările propuse au fost analizate utilizând datele publicate anterior ale Centrului Oncologic *Memorial Sloan Kettering* (o reanaliză de către Ian Ganly și Jatin Shah, secția de Chirurgie Cranio-Cervicală, MSKCC).⁵²

Localizarea ganglionilor limfatici afectați (N1avs, N1b).

Localizarea ganglionilor limfatici metastatici se referă la lanțurile limfatice cervicale centrale (N1a) sau la cele laterale (N1b). Localizarea ganglionilor limfatici metastatici se poate regăsi în raportul chi-

rurgical și în cel histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Numărul ganglionilor limfatici afectați.

Este necesar numărul ganglionilor limfatici confirmați histologic că includ focare metastatice de cancer tiroidian. Numărul ganglionilor limfatici invadați neoplazic este notat în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Numărul ganglionilor limfatici examinați.

Este necesar numărul ganglionilor limfatici examinați histologic (atât ganglioni metastatici, cât și benigni). Numărul ganglionilor limfatici invadați neoplazic este notat în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Dimensiunea celui mai mare ganglion limfatic afectat.

Este important diametrul maximal celui mai mare ganglion limfatic metastatic, în milimetri. Acesta va fi descris în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Dimensiunea focarelor metastatice din ganglionii limfatici afectați.

Este important diametrul maxim al focarelor tumorale metastatice din interiorul unui ganglion limfatic, în milimetri. Acesta va fi descris în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Extensia extraganglionară.

Este importantă extensia microscopică sau macroscopică a focarelor tumorale metastatice în afara capsulei ganglionului limfatic. Aceasta va fi descrisă în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Invazia vasculară.

Invazia vasculară este definită drept invazie a cancerului tiroidian în structurile vasculare. Aceasta va fi descrisă în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Nivelul seric postoperator al tireoglobulinei.

Reprezintă un marker tumoral seric specific pentru țesutul tiroidian (benign sau malign). Este măsurat în cadrul unui laborator clinic printr-o varietate de metode și este notat în dosarul clinic, în nanograme per mililitru. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Gradul complet al rezecției.

O descriere a gradului de rezecție: dacă s-a reali-

zat sau nu o rezecție completă a oricărui țesut tumoral vizibil macroscopic.

Aceasta este notată în rapoartele chirurgicale și este stadializată utilizând clasificarea pentru tumora reziduală (R). Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:I

Caracteristici histologice.

Pe lângă subtipurile histologice definite în tabelul *Clasificarea OMS a tumorilor*, alte câteva caracteristici histologice pot avea o importanță pentru prognostic, inclusiv invazie perineurală, existența focarelor multiple, indexul mitotic ridicat.⁴ Aceste caracteristici sunt înregistrate în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Cancerle tiroidiene derivate din celulele foliculare prezintă un spectru al comportamentului biologic variind de la clinic nesemnificativ (microcarcinoamele papilare la vârstnici până la extrem de letal (cancer tiroidian anaplazic). În stadii echivalente, prognosticul carcinoamelor tiroidiene papilare și al celor foliculare este, de obicei, foarte similar. Un prognostic mai nefavorabil poate fi prezent în variantele mai agresive, cum ar fi cancerle tiroidiene slab diferențiate, variantele cu celule înalte, cele cu celule în formă de cui și cele cu celule columnare. Din contră, un prognostic mai bun prezintă carcinoamele tiroidiene foliculare încapsulate neinvazive și variantele foliculare încapsulate neinvazive ale carcinoamelor tiroidiene papilare.⁹⁸⁻⁹⁹ Carcinoamele cu celule Hurthle sunt clasificate drept o variantă a carcinomului folicular de către OMS, dar date noi sugerează că există diferențe la nivel de comportament biologic, iar prezența modificărilor genetice unice indică faptul că tumorile maligne cu celule Hurthle sunt cel mai corect clasificate drept o tumoră histologică distinctă (mai degrabă decât un subtip al FTC). Deși cancerul tiroidian anaplazic este asociat cu rate de supraviețuire la 1 an mai mici de 10-20%, cancerle tiroidiene anaplazice mici, descoperite incidental, care sunt rezecate complet, pot prezenta un prognostic mult mai bun.³¹⁻¹⁰¹

MODELE DE EVALUARE A RISCULUI

AJCC a stabilit recent ghiduri pentru evaluarea modelelor predictive statistice publicate, în scopul aprobării pentru utilizare clinică.¹⁰² Deși acest lucru reprezintă un pas monumental spre obiectivul medicinei de precizie, aceste studii au apărut abia recent. Prin urmare, modelele existente ce au fost publicate sau care ar putea fi utilizate în scop clinic nu au fost încă evaluate pentru acest tip de cancer de către Centrul Medicinei de Precizie (*Precision Medicine Core*) din AJCC. În viitor, modelele de predicție statistică pentru acest tip de cancer vor fi evaluate, iar cele care îndeplinesc toate criteriile AJCC vor fi aprobate.

DEFINIRI ALE TNM-AJCC
Definirea tumorii primare(T)

Carcinom tiroidian papilar, folicular, slab diferențiat, cu celule Hurthle și carcinom tiroidian anaplastic

Categorie T	Criterii T
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
T1	Tumoră ≤2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1a	Tumoră ≤1 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1b	Tumoră >1 cm, dar ≤2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T2	Tumoră >2 cm, dar ≤4 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T3	Tumoră >4 cm și limitată la tiroidă sau extensie extratiroidiană macroscopică invadând doar mușchii infrahioidieni
T3a	Tumoră >4 cm, limitată la tiroidă
T3b	Extensie extratiroidiană macroscopică care invadează doar mușchii infrahioidieni (mușchiul sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian)
T4	Extensie extratiroidiană macroscopică
T4a	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică care invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeu recurent
T4b	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferențial artera carotidă ori vasele mediastinale

Notă: Toate categoriile pot fi subdivizate: (s) tumoră solitară și (m) tumoră multifocală (cea mai mare tumoră determină clasificarea).

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Criterii N
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Nu există dovezi de metastaze în ganglionii limfatici loco-regionali
NOa	Unul sau mai mulți ganglioni limfatici benigni confirmați citologic sau histologic
NOb	Nu există dovezi radiologice sau clinice de metastaze în ganglionii limfatici loco-regionali
NI	Metastaze în ganglionii regionali
NIa	Metastaze în ganglionii limfatici de la nivelul VI sau VII (pretraheali, paratraheali sau prelaringieni/ delfieni, sau mediastinali superiori). Afectarea poate fi unilaterală sau bilaterală.
NIb	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici din compartimentul cervical lateral unilateral, bilateral sau controlateral (nivelurile I, II, III, IV sau V) sau la nivelul ganglionilor limfatici retrofaringieni

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Criterii M
MO	Nu există metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC

Carcinom diferențiat

Când vârsta la diagnos- tic este...	Și T este...	Și N este...	Și M este...	Atunci sta- diul este...
<55 ani ≥	Oricare T	Oricare N	M0	I
<55 ani	Oricare T	Oricare N	M1	II
≥55 ani	T1	N0/NX	M0	I
≥55 ani	T1	N1	M0	II
≥55 ani	T2	N0/NX	M0	I
≥55 ani	T2	N1	M0	II
≥55 ani	T3a/T3b	Oricare N	M0	II
≥55 ani	T4a	Oricare N	M0	III
≥55 ani	T4b	Oricare N	M0	IVA
≥55 ani	Oricare T	Oricare N	M1	IVB

Carcinom anaplastic

Când T este...	Și N este...	Și M este...	Atunci stadiul este...
T1-T3a	N0/NX	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	Oricare N	M0	IVB
T4	Oricare N	M0	IVB
Oricare T	Oricare N	M1	IVC

VARIABLE ALE REGISTRULUI DE CO-
LECTARE A DATELOR

- 1. Histologia
- 2. Vârsta la momentul diagnosticului
- 3. Numărul ganglionilor limfatici afectați
- 4. Diametrul maxim al ganglionilor limfatici afectați
- 5. Dimensiunea celor mai mari focare metasta-
tice dintr-un ganglion limfatic afectat

GRAD HISTOLOGIC (G)

Nu există un sistem formal de clasificare pe gra-
de pentru cancerele tiroidiene.

TIP HISTOPATOLOGIC

Carcinom papilar Microcarcinom papilar Varian-
ta foliculară Varianta solidă
Varianta cu celule Hurthle Carcinom folicular
încapsulat neinvaziv Minim invaziv
Larg invaziv
Carcinom cu celule Hurthle
Carcinom slab diferențiat (termen folosit pentru
carcinomul insular ca subtip al celui slab dife-
rențiat)
Carcinom anaplastic

DATE PRIVIND SUPRAVIEȚUIREA

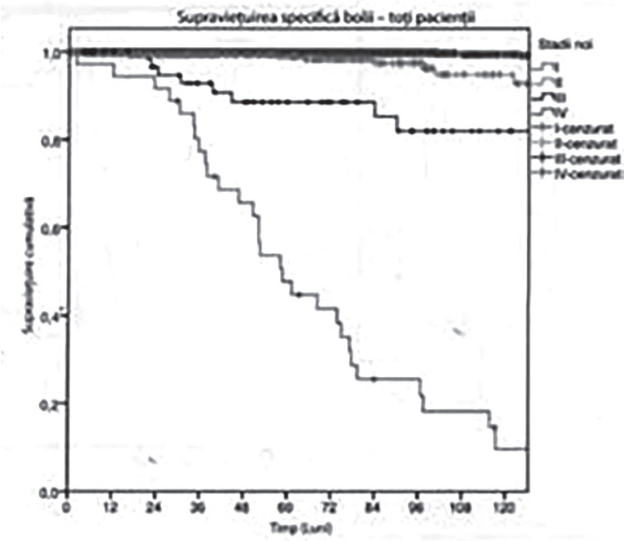


Figura 3. Supraviețuirea specifică bolii: toți pacienții,
date MSKCC, Ediția a opta

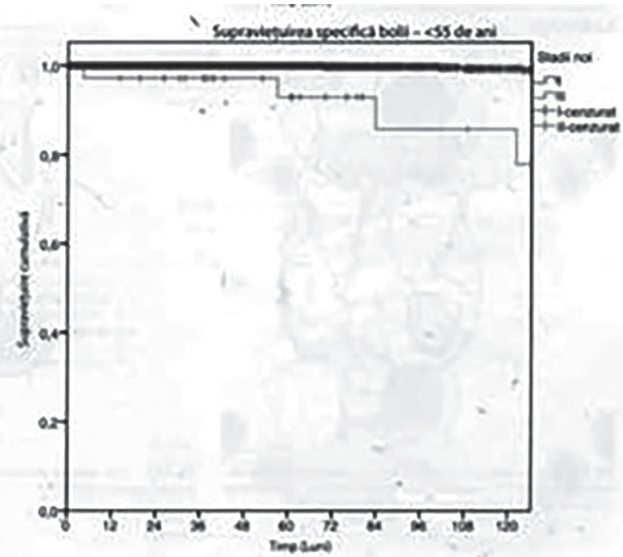


Figura 4. Supraviețuirea specifică bolii: pacienți sub 55 de ani, date MSKCC, Ediția a opta

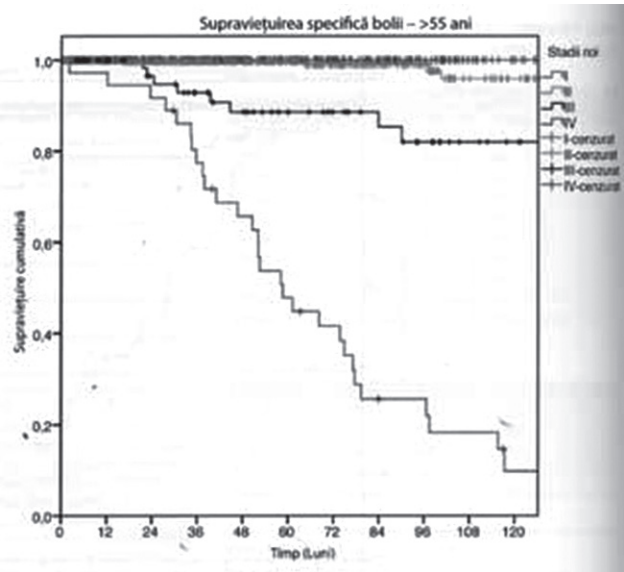


Figura 5. Supraviețuirea specifică bolii: pacienți peste 55 de ani, date MSKCC, Ediția a opta

ILUSTRAȚII

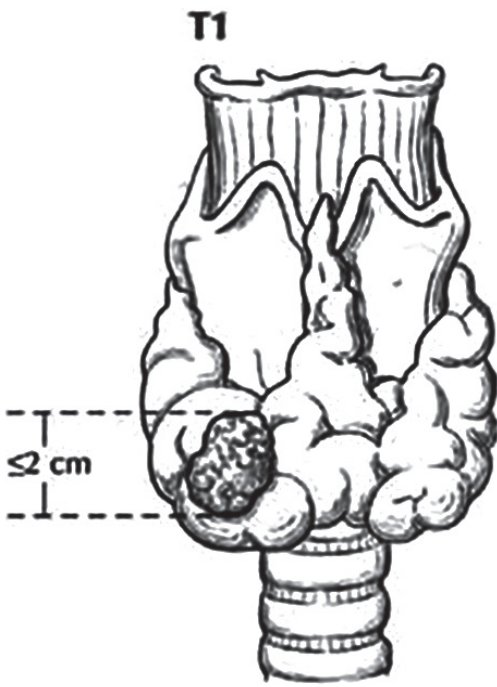


Figura 6. T1 se definește ca tumoră ≤ 2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă. T1a - tumoră <1 cm, limitată la tiroidă. T1b - tumoră >1 cm, dar ≤ 2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă.

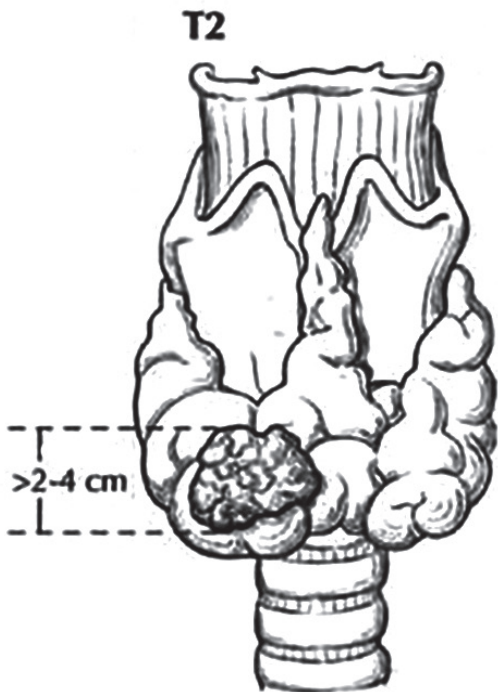


Figura 7. T2 se definește ca tumoră >2 cm, dar ≤ 4 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă.

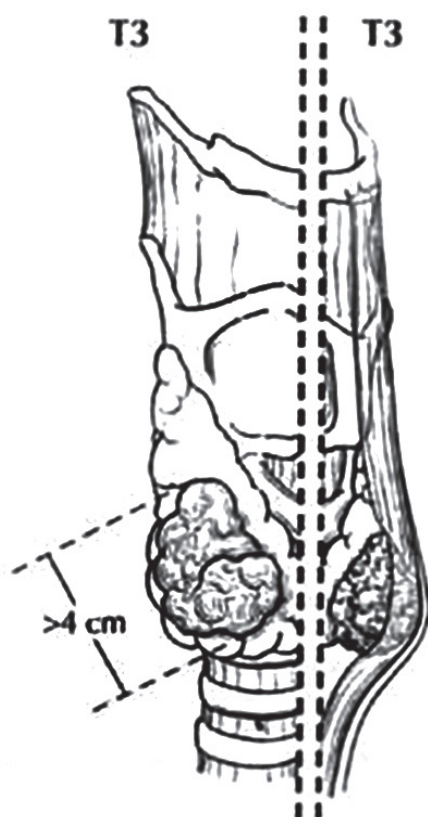


Figura 8. Două perspective asupra T3: în stânga, tumoră >4 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă (clasificată ca T3a); în dreapta, o tumoră de orice dimensiune, cu extensie extratiroidiană macroscopică, care invadează doar mușchii infrahioidieni (mușchiul sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian) (clasificată ca T3b).



Figura 9. T4a se definește ca tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică care invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeu recurent.

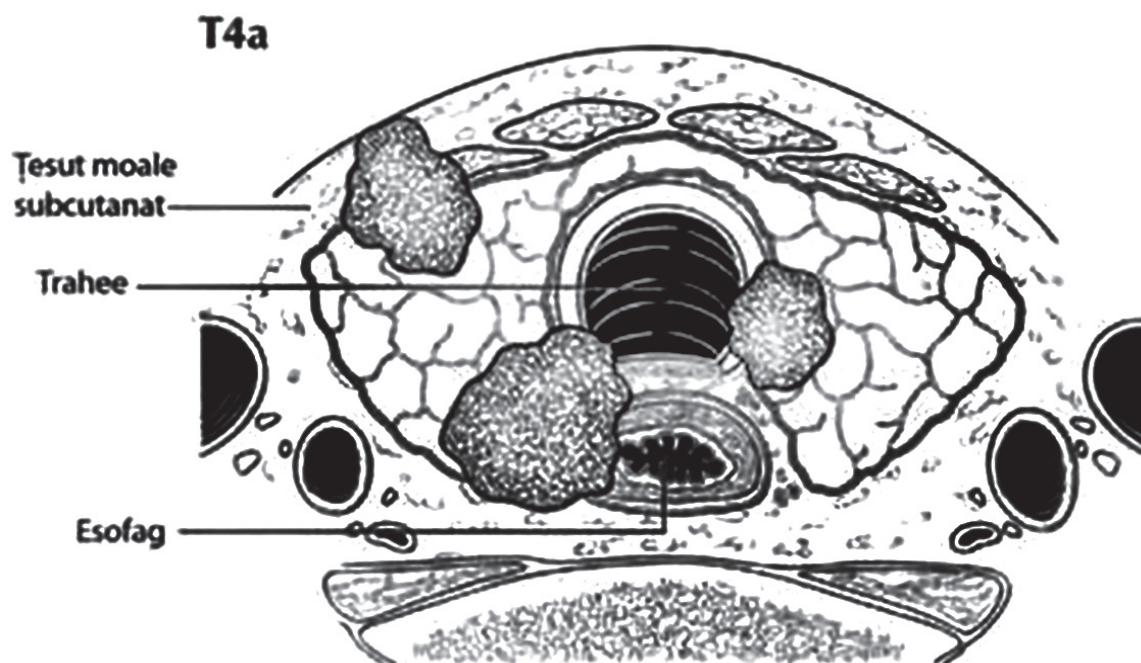


Figura 10. Diagramă în secțiune transversală ce cuprinde trei parametri diferiți ai T4a: tumoră invadând țesuturile moi subcutanate; tumoră invadând traheea; tumoră invadând esofagul.

T4b

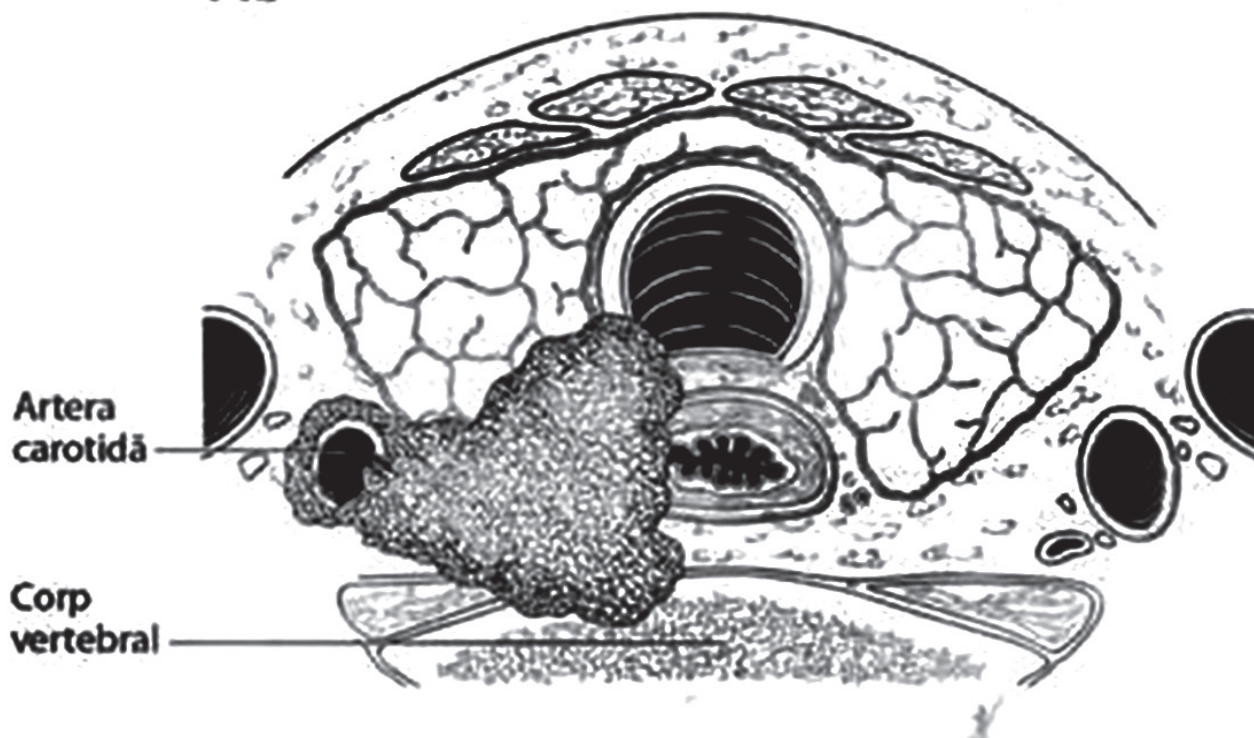


Figura 11. T4b se definește ca tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferențial artera carotidă sau vasele mediastinale. Diagramă în secțiune transversală ce cuprinde doi parametri diferiți ai T4b: tumora invadează circumferențial artera carotidă; tumora invadează corpul vertebral.

Referințe bibliografice

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMAotolaryngology - head & neck surgery*. Apr 2014; 140 (4):317-322.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. May 10 2006; 295 (18):2164-2167.
3. MomessoDP, TuttleRM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, Jun 2014; 43 (2): 401-421.
4. 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: official Journal of the American Thyroid Association*. Jan 2016; 26 (1):1-133.
5. Tuttle R., Ball D., Byrd D., Dickson P., Duh Q., Farrar W. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 1. 2015. *NCCN Guidelines*. 2015.
6. Miyauchi A., Kudo T., Miya A., et al. *Prognostic Impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression inpatients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Jul 2011; 21 (7):707-716.
7. Choi Y.M., Kim T.Y., Song D.E., et al. *Papillary thyroid carcinoma arising from a thyroglossary duet cyst: a single institution experience*. *Endocrine Journal*. 2013; 60 (5): 665-670.
8. Wei S., Li Volsi V.A., Baloch Z.W. *Pathology of thyroglossal duet: an institutional experience*. *Endocrine pathology*. Mar 2015; 26 (1): 75-79.
9. Gordini L., Podda F., Medas F., et al. *Tall cell carcinoma arising in a thyroglossal duet cyst: A case report*. *Annals of medicine and surgery*. Jun 2015; 4(2):129-132.
10. Warner E., Ofo E., Connor S., Odell E., Jeannon J.P. *Mucoepidermoid carcinoma in a thyroglossal duet remnant*. *Int J Surg Case Rep*. 2015; 13:43^7.
11. Carter Y, Yeutter N, Mazeh H. *Thyroglossal duet remnant carcinoma: beyond the Sistrunk procedure*. *Surgical oncology*. Sep 2014; 23 (3):161-166.
12. Patel S.G., Escrig M., Shaha A.R., Singh B., Shah J.P. *Management of well-differentiated thyroid carcinoma-presenting within a thyroglossal duet cyst*. *Journal of surgical oncology*. Mar 2002; 79 (3): 134-139; discussion 140-131.
13. Piazza C.P., Lopez M.E., Carrasco C.E., Meseguer L.M., Perucho Ade L. *Management of well-differentiated thyroglossal remnant thyroid carcinoma time to close the debate? Report of five new cases and proposal of a definitive algorithm for treatment*. *Anna/v of surgical oncology*. May 2006; 13 (5):745-752.
14. Dzodic R., Markovic I., Stanojevic B., et al. *Sur-*

gical management of primary thyroid carcinoma arising in thyroglossal duct cyst: an experience of a single institution in Serbia. Endocrine Journal. 2012; 59 (6):517-522.

15. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C., Young R. *WHO classification of tumours of female reproductive organs.* 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

16. Garg K., Soslow R.A., Rivera M., Tuttle M.R., Ghossein R.A. *Histologically bland, extremely well differentiated thyroid carcinomas arising in struma ovarii can recur and metastasize.* International Journal of Gynecologic Pathology. 2009; 28(3): 222-230.

17. Park M. J., Kim M.A., Shin M.K., Min H.S. *Follicular proliferative lesion arising in struma ovarii.* Journal of pathology and translational medicine. May 2015; 49(3):262-266.

18. Leite I., Cunha T.M., Figueiredo J.P., Felix A. *Papillary carcinoma arising in struma ovarii versus ovarian metastasis from primary thyroid carcinoma: a case report and review of the literature.* J Radiol Case Rep. Oct 2013; 7 (10):24-33.

19. Marcy P.Y., Thariat J., Benisvy D., Azuar P. *Lethal, malignant, metastatic struma ovarii.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Sep 2010; 20(9): 1037-1040.

20. Salman W.D., Singh M., Twaij Z. *A case of papillary thyroid carcinoma in struma ovarii and review of the literature.* Patholog Res Int. 2010; 2010:352476.

21. Goffredo P., Sawka A.M., Pura J., Adam M.A., Roman S.A., Sosa J.A. *Malignant struma ovarii: a population-level analysis of a large series of 68 patients.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Feb 2015; 25 (2):211-215.

22. Robboy S.J., Shaco-Levy R., Peng R.Y., et al. *Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread.* Int J Gynecol Pathol. Sep 2009; 28 (5): 405-422.

23. Yassa L., Sadow P., Marqusee E. *Malignant struma ovarii.* Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism. Aug 2008; 4 (8):469-472.

24. American Thyroid Association Surgery Working G, American Association of Endocrine S, American Academy of O-H, et al. *Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Nov 2009; 19(11):1153-1158.

25. Stack B.C., Jr., Ferris R.L., Goldenberg D., et al. *American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. May 2012; 22 (5):501-508.

26. Hay I.D. *Papillary thyroid carcinoma.* Endocrinology and metabolism clinics of North America. Sep 1990; 19(3):545-576.

27. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Apr 2001; 86 (4):1447-1463.

28. Horvath E., Majlis S., Rossi R., et al. *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. May 2009; 94 (5): 1748-1751.

29. Jto Y., Amino N., Yokozawa T., et al. *Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Dec 2007; 17 (12): 1269-1276.

30. Tae H.J., Lim D.J., Baek K.H., et al. *Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. May 2007; 17(5):461-466.

31. Smallridge R.C., Ain K.B., Aşa S.L., et al. *American Thyroid Association guide lines for management of patients with anaplastic thyroid cancer.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Nov 2012; 22(11):1104-1139.

32. Grewal R.K., Ho A., Schoder H. *Novel Approaches to Thyroid Cancer Treatment and Response Assessment.* Semin Nuci Med. Mar 2016; 46 (2):109-118.

33. Byar D.P., Green S.B., Dor P., et al. *A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group.* European Journal of cancer. Aug 1979; 15(8):1033-1041.

34. Hay I.D., Bergstralh E.I., Goellner J.R., Ebersold J.R., Grant C.S. *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989.* Surgery. Dec 1993; 114(6): 1050-1057; discussion 1057-1058.

35. Banerjee M., Muenz D.G., Chang J.T., Papaleontiou M., Haymart M.R. *Tree-based model for thyroid cancer prognostication.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Oct 2014; 99 (10):3737-3745.

36. Bischoff L., Curry J., Ahmed I., Pribitkin E., Miller J. *Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer?* Endocrine Practice. 2013; 19 (6): 995-997.

37. Ganly I., Nixon U., Wang L.Y., et al. *Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It?* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Oct 2015; 25 (10):1106-1114.

38. Krook K.A., Fedewa S.A., Chen A.Y. *Prognostic indicators in well-differentiated thyroid carcinoma when controlling for stage and treatment.* The Laryngoscope. Apr 2015; 125(4): 1021-1027.

39. Lang B.H., Chow S.M., Lo C.Y., Law S.C., Lam K.Y. *Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers.* Annals of surgery. Jul 2007; 246 (1): 114-121.

40. Orosco R.K., Hussain T., Brumund K.T., Oh D.K., Chang D.C., Bouvet M. *Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the surveillance, epidemiology, and end results data base.* Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. 2015; 25 (1):125-132.

41. Oyer S.L., Fritsch V.A., Lentsch E.J. *Comparison of survival rates between papillary and follicular thyroid carcinomas among 36, 725 patients*. Annals of Otolaryngology & Laryngology. 2014; 123 (2):94-100.
42. Oyer S.L., Smith V.A., Lentsch E.J. *Reevaluating the prognostic significance of age in differentiated thyroid cancer*. Otolaryngology-headandnecksurgery: official Journal of American Academy of Otolaryngology -Head and Neck Surgery. Aug 2012; 147 (2): 221 -226.
43. Yang L., Shen W., Sakamoto N. *Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer*. J Clin Oncol. Feb 1 2013; 31 (4):468-474.
44. Pathak K.A., Mazurat A., Lambert P., Klonisch T., Nason R.W. *Prognostic nomograms to predict oncological outcome of thyroid cancers*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Dec 2013; 98 (12):4768-4775.
45. Gimm O., Ukkat J., Dralle H. *Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma*. World journal of surgery. iun 1998;22(6): 562—567; discussion 567-568.
46. Jonklaas J., Nogueras-Gonzalez G., Munsell M., et al. *The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Jun 2012; 97 (6):E878-887.
47. Hendrickson-Rebizant J., Sigvaldason H., Nason R., Pathak K. *Identifying the most appropriate age threshold for TNM stage grouping of well-differentiated thyroid cancer*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO).2015.
48. Ito Y., Fukushima M., Tomoda C., et al. *Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment*. Endocrine Journal. 2009; 56 (6): 759-766.
49. Ito Y., Ichihara K., Masuoka H., et al. *Establishment of an intraoperative staging system (iStage) by improving UICC TNM classification system for papillary thyroid carcinoma*. World Journal of surgery. Nov 2010; 34 (II):2570-2580.
50. Kim S.J., Myong J.P., Suh H., Lee K.E., Youn Y.K. *Optimal Cutoff Age for Predicting Mortality Associated with Differentiated Thyroid Cancer*. PhSone. 2015;10(6):eOI30848.
51. Mazurat A., Torroni A., Hendrickson-Rebizant J., Benning H., Nason R.W., Pathak K.A. *The age factor in survival of a population cohort of well-differentiated thyroid cancer*. Endocrine connections. 2013; 2 (3):i54-160.
52. Nixon U., Kuk D., Wreesmann V., et al. *Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer*. Annals of surgical oncology. Feb 2016;23(2): 410-415.
53. Andersen P.E., Kinsella J., Loree T.R., Shaha A.R., Shah J.P. *Differentiated carcinoma of the thyroid with extra thyroidal extension*. American Journal of surgery. Nov 1995; 170 (5): 467-470.
54. Bellantone R., Lombardi C.P., Boscherini M., et al. *Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients*. Journal of surgical oncology. Aug 1998; 68 (4):237-241.
55. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. *Prognostic significance of extra-thyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival*. World Journal of surgery. 2006; 30 (5):780-786.
56. Ghossein R. *Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin*. Arch Pathol Lab Med. May 2009; 133 (5):683-691.
57. Mete O., Aşa S.L. *Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation*. Modern pathology: an official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. Dec 2011; 24 (12):1545-1552.
58. Arora N., Turbendian H.K., Scognamiglio T., et al. *Extrathyroidal extension is not all equal: implications of macroscopic versus microscopic extent in papillary thyroid carcinoma*. Surgery. 2008; 144 (6):942-948.
59. Leboulleux S., Rubino C., Baudin E., et al. *Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Oct 2005; 90 (10):5723-5729.
60. Radowsky J.S., Howard R.S., Burch H.B., Stojadinovic A. *Impact of degree of extra thyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Feb 2014;24(2):241-244.
61. Shin J.H., Ha T.K., Park H.K., et al. *Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma*. International Journal of surgery. 2013; II (9): 944-947.
62. Woo C.G., Sung C.O., Choi Y.M., et al. *Clinicopathological Significance of Minimal Extrathyroid Extension in Solitary Papillary Thyroid Carcinomas*. Annals of surgical oncology. Dec 2015; 22 Suppl 3:728-733.
63. Nixon U., Ganly I. Patel S., et al. *The impact of microscopic extra-thyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer*. Surgery. Dec 2011; 150 (6):1242-1249.
64. Clain J.B., Scherl S., Dos Reis L., et al. *Extrathyroidal extension predicts extra-nodal extension in patients with positive lymph nodes: an important association that may affect clinical management*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Jun 2014; 24 (6):951-957.
65. Moon H.J., Kim E.K., Chung W.Y., Yoon J.H., Kwak J.Y. *Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor?* Annals of surgical oncology. Jul 2011; 18 (7):1916-1923.
66. Machens A., Dralle H. *Breach of the thyroid capsule and lymph node capsule in node positive papillary and medullary thyroid cancer: Different biology*. European Journal of surgical oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. Jun 2015; 41 (6):766-772.
67. Wang L.Y., Ghossein R., Palmer F.L., et al. *Microscopic Positive Margins in Differentiated Thyroid Cancer is Not an Independent Predictor of Local Failure*. Thyroid:

official Journal of the American Thyroid Association. Sep. 2015; 25 (9):993-998.

68. Randolph G.W., Duh Q.Y., Heller K.S., et al. *The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Nov 2012; 22 (11): 1144-1152.

69. Tufano R.P., Clayman G., Heller K.S., et al. *Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Jan 2015; 25 (1):15-27.

70. Adam M.A., Pura J., Goffredo P., et al. *Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer*. J Clin Oncol. Jul 2020 15;33(21): 2370-2375.

71. Beai S.H., Chen S.L., Schneider P.D., Martinez S.R. *An evaluation of lymph node yield and lymph node ratio in well-differentiated thyroid carcinoma*. The American surgeon. Jan 2010; 76 (1):28-32.

72. Hughes C.J., Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R. *Impact of lymphoid metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis*. Head & neck. Mar-Apr 1996; 18 (2): 127-132.

73. McHenry C.R., Rosen I.B., Walfish P.G. *Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer*. American Journal of surgery. Oct1991;162(4):353- 356.

74. Nixon U., Wang L.Y., Palmer F.L., et al. *The impact of nodal status on out-come in older patients with papillary thyroid cancer*. Surgery. Jul 2014; 156(1):137-146.

75. Schneider D.F., Chen H., Sippel R.S. *Impact of lymph node ratio on survival in papillary thyroid cancer*. Annals of surgical oncology. iun 2013; 20(6):1906-1911.

76. Tran Cao H.S., Johnston L.E., Chang D.C., Bouvet M. *A critical analysis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for differentiated thyroid carcinoma in young patients on the basis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry*. Surgery. Aug 2012; 152(2): 145-151.

77. Zaydfudim V., Feurer I.D., Griffin M.R., Phay J.E. *The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma*. Surgery. Dec 2008; 144 (6): 1070-1077; discussion1077-1078.

78. Bhattacharyya N. *A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma*. Otolaryngology - head and neck surgery: official Journal of American Academy of Otolaryngology-Headand Neck Surgery. Jan 2003; 128(1):115-123.

79. Podnos Y.D., Smith D., Wagman L.D., Ellenhorn J.D. *The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer*. The American surgeon. Sep 2005; 71 (9):731—734.

80. Wu M.H., Shen W.T., Gosnell J., Duh Q.Y. *Prognostic significance of extra-nodal extension of re-*

gional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. Head&neck. Sep 2015; 37 (9): 1336-1343.

81. Lango M., Flieder D., Arrangoiz R., et al. *Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical end-points, nodal persistence, and systemic disease progression*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Sep 2013; 23 (9):1099-1105.

82. Ricatte-Filho J., Ganly I., Rivera M., et al. *Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can best be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Jun 2012; 22 (6): 575-584.

83. Alpert E.H., Wenig B.M., Dewey E.H., Su H.K., Dos Reis L., Lirken M.L. *Sized istribution of metastatic lymph nodes with extranodal extension in patients with papillary thyroid cancer: a pilot study*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Feb 2015; 25 (2):238-241.

84. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N., Kawamoto H., Watanabe S. *Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma*. Cancer. Dec151997;80(12): 2268-2272.

85. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N., et al. *Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma*. Cancer. Sep. 1 1999; 86 (5):842-849.

86. Ito Y., Tomoda C., Uruno T., et al. *Ultrasonographically and anatomic-pathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma*. World Journal of surgery. Jul 2005; 29 (7): 917-920.

87. Roh J.L., Kim J.M., Park C.I. *Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis*. Annals of surgical oncology. Sep 2008; 15 (9):2482-2486.

88. Vergez S., Sarini J., Percodani J., Serrano E., Caron P. *Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma*. European Journal of surgical oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. Aug 2010; 36 (8):777-782.

89. Wada N., Duh Q.Y., Sugino K., et al. *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection*. Annals of surgery. Mar 2003; 237 (3):399-407.

90. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. *A National Cancer Data Base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S.,1985-1995* [see comments J. Omc CT-. Dec 15 1998; 83(12):2638-2648.

91. Mankarios D., Baade P., Youl P., et al. *Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer*. Endocrine. Jun 2014; 46 (2): 300-308.

92. Verburg F.A., Mader U., Tanase K., et al. *Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DT Cpatients*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Jan 2013; 98 (1):172-180.
93. Smith V.A., Sessions R.B., Lentsch E.J. *Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database*. Journal of surgical oncology. Sep 15 2012; 106 (4):357-362.
94. Wada N., Masudo K., Nakayama H., et al. *Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymph-adenopathy and patient age*. European Journal of surgical oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. Feb 2008; 34 (2): 202-207.
95. Fukushima M., Ito Y., Hirokawa M., Miya A., Shimizu K., Miyauchi A. *Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size*. World Journal of surgery. Dec 2010; 34 (12): 3007-3014.
96. Ito Y., Higashiyama T., Takamura Y., et al. *Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection*. World Journal of surgery. Nov 2007; 31(11):2085-2091.
97. Wada N., Nakayama H., Suganuma N., et al. *Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Jan 2007; 92 (1): 215-218.
98. Ghossein R. *Encapsulated malignant follicular cell derived thyroid tumors*. Endocrinepathology. Dec 2010; 21 (4):212-218.
99. Xu B., Ghossein R. *Encapsulated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin*. Endocrine pathology. Sep 2015; 26 (3): 191-199.
100. Ganly I., Ricarte Filho J., Eng S., et al. *Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. May 2013; 98 (5):E962-972.
101. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woeber K.A., McMillar, A. *Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors*. Cancer. Apr 1 2005; 103 (7): 1330-1335.
102. Kattan M.W., Hess K.R., Amin M.B., et al. *American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine*. CA: a cancer journal for clinicians. Jan 19 2016.
103. Țîbîrnă A. „*Cancerul glandei tiroide*”. Monografie, Chişinău 2017, Universul 320 p.