



**COMMISSIONE VALUTAZIONE PDTA
DOCUMENTO DI CONSENSO METODOLOGICO PER
REVISIONE PDTA TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE
PER L'ANNO 2018**

Comitato estensore:

Paola Razzore (Coordinatore), Maurizio Bossotti,
Desirè Deandreis, Anna Pia, Alessandro Piovesan

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine

Coordinatori: Emanuela Arvat, Paolo Limone

Partecipanti:

Paolo Aluffi Valletti, Emanuela Arvat, Andrea Borasi, Maurizio Bossotti, Fabio Bramardi, Arianna Busti, Michele Camandona, Flora Cesario, Luca Cestino, Enrica Ciccarelli, Desirè Deandreis, William Di Natale, Ornella Fossati, Paolo Fracchia, Enrico Gabellieri, Marco Gallo, Cristina Gottero, Silvia Grottoli, Chiara Guglielmetti, Corrado Lauro, Lucia Leva, Paolo Piero Limone, Francesca Maletta, Maria Grazia Mauri, Anna Nelva, Tiziana Nescis, Salvatore Oleandri, Luigi Oragano, Fabio Orlandi, Loredana Pagano, Micaela Pellegrino, Riccardo Emanuele Pellerito, Anna Pia, Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Elena Pomposelli, Francesco Quaglino, Paola Razzore, Paola Riella, Lodovico Rosato, Claudio Rossi, Maria Scatolini, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Silvana Ungari, Marco Volante, Remo Zanchetta

PREMESSE GENERALI

Le neoplasie maligne delle ghiandole endocrine (ipofisi, surrene, tiroide, ovaio, testicolo) nonché tutti i tumori neuroendocrini (la cui trattazione è demandata ad altro gruppo di lavoro della Rete stessa) sono tutte comprese in specifico elenco di neoplasie rare identificate da gruppo di lavoro Europeo nell'ambito del progetto RARE-CARE (Gatta, 2011).

L'Italia si sta dotando, anche per quanto riguarda i tumori rari, di uno specifico piano oncologico recentemente recepito dalla Conferenza Stato Regioni in data 21 settembre 2017 (GU serie generale n. 12 del 16-1-2018) ed integrato nel piano sanitario nazionale in accordo con le indicazioni del Joint Action on Rare Cancers (JARC).

Tale piano si sviluppa secondo la modalità di presa in carico globale del paziente affetto da tali neoplasie, in linea con quanto già esplicitato nei documenti di politica sanitaria europea e con il modello del Comprehensive Care Cancer (https://ec.europa.eu/health/programme/policy_en).

Tale modalità è stata recepita dallo Stato italiano ed applicata alle patologie oncologiche in modo da garantire equità assistenziale a tutti i cittadini (Documento tecnico di Indirizzo per ridurre il burden del cancro anni 2014-2016, 30 ottobre 2014;

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2324_allegato.pdf).

La Rete Nazionale Tumori Rari (RNTR) che sarà coordinata dal punto di vista organizzativo da Agenas e da quello scientifico dall'IRCCS Istituto Tumori Milano (Prof. Casali) si inserisce nell'ambito delle proposte operative supportate dal Progetto Europeo di sanità pubblica (Third Health Programme 2014-2020 della Commissione Europea) che prevede l'integrazione delle reti regionali e di quelle nazionali all'interno delle European Reference Network sui tumori rari (ERN). I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono strumenti di governo clinico dei bisogni di salute. Rappresentano la contestualizzazione di Linee Guida, relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa di un'azienda o di un'insieme di aziende sanitarie, tenendo presenti le risorse ivi disponibili e adattando le indicazioni generali alle possibilità diagnostiche e terapeutiche locali. I PDTA sono quindi modelli locali che, sulla base delle linee guida ed in relazione alle risorse disponibili, consentono un'analisi degli scostamenti tra la situazione attesa e quella osservata avendo come obiettivo il miglioramento della qualità assistenziale erogata.

I PDTA sono, in pratica, strumenti che permettono all'azienda sanitaria di delineare, rispetto ad una patologia o un problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione (Aress, 2007).

Mentre per tumori ad elevata prevalenza sono disponibili linee guida, sia cliniche che organizzative, ampiamente validate dalla letteratura scientifica e con livelli di evidenza tali da essere considerate come riferimento anche da enti certificatori di qualità, poco è disponibile su quali modalità operative siano maggiormente efficaci dal punto di vista clinico e gestionale nei tumori rari ed in particolare nei tumori endocrini.

Ancora meno è noto quali indicatori di processo, esito ed outcome siano da utilizzare nella valutazione dei relativi percorsi di cura; addirittura per taluni di questi tumori non è stata definita con certezza la loro epidemiologia nella nostra nazione a causa dell'assenza di registri di popolazione nazionali.

Non è inoltre possibile al momento una corretta previsione della platea di pazienti a cui tali PDTA andranno indirizzati e del loro esatto impatto assistenziale nonché economico. Nello specifico dei tumori endocrini per esempio i dati relativi ai tumori ipofisari pubblicati da RARECARE (Rete di sorveglianza dei tumori rari in Europa finanziato dalla Commissione Europea), sono desunti da studi epidemiologici che riflettono solo parzialmente la realtà italiana in assenza di registri di regione ubiquitari e nazionali.

Inoltre, il basso indice di ospedalizzazione e mortalità per gran parte di tali neoplasie limitano l'acquisizione di dati epidemiologicamente attendibili e misurabili da parte dei sistemi informatici. Il documento attuale è da riferirsi, per motivi di prevalenza e di disponibilità di dati della letteratura, ai Tumori Differenziati della Tiroide mentre ci si riserva l'eventuale ridefinizione per le altre Neoplasie Endocrine in una fase successiva. E' tuttavia ipotizzabile lo stesso percorso metodologico anche per le restanti neoplasie endocrine di pertinenza del GdL Tiroide e Ghiandole Endocrine della Rete Oncologica Regione Piemonte e Valle d'Aosta.

NEOPLASIE TIROIDEE

I tumori della tiroide hanno subito negli ultimi anni una "rivoluzione terapeutica" dettata dalla pubblicazione di nuove linee guida, raccomandazioni e documenti di consenso che hanno drasticamente cambiato il percorso terapeutico di tali neoplasie privilegiando anche in questo caso un approccio più patient – focus ed individualizzato più che patologia – focus.

Questo permette una migliore identificazione delle tipologie di pazienti nei quali vi è un reale beneficio dai singoli trattamenti proposti in base ad una stratificazione individuale del rischio che tiene conto dei dati disponibili della letteratura, del rischio di recidiva e dei dati disponibili di predittività di sopravvivenza. E' prevedibile che nei prossimi mesi la comune pratica clinica venga influenzata ed adattata sulla base di tali indicazioni con il completamento del processo di disseminazione di tali documenti. E' altresì verosimile prevedere che tali indicazioni e raccomandazioni possano essere pienamente recepite dalla comune pratica clinica in un arco temporale non inferiore ai 12 mesi e pertanto su tale previsione temporale verranno espressi gli indicatori da utilizzare per la valutazione dei PDTA che devono tenere conto nel loro aggiornamento delle nuove acquisizioni.

METODOLOGIA DI LAVORO DELLA COMMISSIONE

Per definire i criteri di valutazione dei PDTA esistenti all'interno della Rete Oncologica Regione Piemonte – Valle d'Aosta, la Commissione valutazione PDTA del Gruppo di lavoro Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine ha effettuata una validazione metodologica preliminare del percorso di valutazione dei PDTA disponibili nell'ambito della Regione Piemonte per i tumori della tiroide presentata al GdL in data 10/9/2018 e successivamente ha proceduto all'analisi dell'esistente.

E' stata effettuata revisione (non sistematica) alla data del 25/10/2018 della letteratura scientifica PubMed e Cochrane indicizzata e dei documenti delle principali Società Scientifiche di pertinenza con lo scopo di estrapolare le modalità organizzative di gestione di pazienti con neoplasia tiroidea e delle ghiandole endocrine.

Obiettivo di tale ricerca è stato inoltre il riconoscimento di eventuali dati a supporto della metodologia in uso e di eventuali outcome di processo e di risultato specifici (vedi allegato 2) applicabili nella valutazione dei PDTA dei Tumori Differenziati della Tiroide all'interno della Regione Piemonte.

L'invio al CAS come punto iniziale del PDTA risulta, come per tutta la patologia oncologica, essenziale per la determinazione dei volumi di patologia e per una migliore tracciabilità del percorso stesso.

E' stato tenuto in estrema considerazione il ruolo della multidisciplinarietà e multifunzionalità nella gestione dei pazienti affetti da tali patologie in accordo con le indicazioni delle principali Società Scientifiche e Associazioni Internazionali quali UICC, (Union for International Cancer Control), ASCO (American Society of Clinical Oncology), ATA (American Thyroid Association), AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e del documento di Consenso Intersocietario Italiano recentemente pubblicato (Pacini et al, 2018). Link a siti istituzionali in calce.

E' stata considerata l'applicabilità del PDTA all'interno dell'ambito proposto.

E' stato considerato l'esplicito riferimento a modalità di integrazione con MMG e servizi territoriali (per esempio se previsto e con quale modalità - piano integrato cure o PIC).

In relazione a quanto sopra (e in linea con quanto proposto da LG AIOM Manuale Operativo 2018, ARESS 2007, Progetto di ricerca "Reti Oncologiche e percorsi clinico assistenziali in oncologia" – AIOM – CIPOMO) sono stati identificati 10 items principali:

- 1) Precisa identificazione del gruppo di lavoro alla stesura ed indicazione relativa a indipendenza di giudizio ed assenza di conflitto di interesse relativo
- 2) Chiara identificazione di popolazione
- 3) Rispetto di basi metodologiche
- 4) Programmata revisione e tempistica
- 5) Coinvolgimento di tutti gli attori coinvolti
- 6) Previsione di audit clinici
- 7) Chiara esplicitazione di tutti i processi e gli attori coinvolti e delle specifiche responsabilità (chi fa cosa, dove e come)
- 8) Chiara esplicitazione dei tempi previsti in ogni singolo processo
- 9) Modalità di gestione del paziente in assenza di possibilità di completamento percorso all'interno dell'Azienda stessa (PIC, reti interaziendali – interregionali)
- 10) Possibile impatto economico e esplicitazione della valutazione delle possibili alternative

Sono quindi stati ricondotti gli items precedenti per semplicità a 6 parametri essenziali a cui ricondurre le indicazioni dei singoli PDTA relativi ai Tumori della Tiroide pervenuti alla Rete Oncologica regione Piemonte – valle d'Aosta:

- 1) FORMALI
- 2) METODOLOGICI

- 3) IDENTIFICAZIONE DI PERCORSI DI AREA
- 4) IDENTIFICAZIONE DEI TEMPI RELATIVI AI PROCESSI IDENTIFICATI
- 5) ESPLICITAZIONE DELLE ALTERNATIVE - INDICAZIONI RISCHIO/BENEFICIO
- 6) INDICAZIONI RELATIVE A SURVIVORSHIP

Parametro 1: CRITERI FORMALI

Data set minimo di aderenza a standard generici di qualità (data set minimi di qualità secondo indicazioni suggerite da AGENAS/AIOM/ASCO):

- esplicito riferimento del GdL che ha formalizzato il PDTA e delle professionalità, discipline e funzioni presenti
- presenza di identificazione del Responsabile della manutenzione del PDTA stesso e dei tempi di revisione del PDTA, disponibilità di accesso a archivio delle revisioni
- definizione della popolazione ai quali si rivolge il PDTA
- indicazione di modalità di accesso, criteri di prenotazione e invio, criteri di inclusione.

Parametro 2: CRITERI METODOLOGICI

- attività descritta secondo linee di Evidence Based Medicine
- indicazione nel testo delle linee guida utilizzate
- esplicitazione della metodologia di stesura e ricerca del consenso degli stakeholders coinvolti (per es patient focus) descrizione delle modalità di disseminazione intra-interaziendali e tempistica.

Parametro 3: IDENTIFICAZIONE DEI PERCORSI DI AREA

- esplicita identificazione dei percorsi di area all'interno dei processi identificati dal PDTA (intesi come modalità di indirizzo dei pazienti ai centri hub qualora il percorso non si possa esaurire all'interno dei centri spoke).

Parametro 4: IDENTIFICAZIONE DEI TEMPI PREVISTI

esplicitazione dei tempi massimi di attuazione dei processi riportati.

Parametro 5: ESPLICITAZIONE DELLE ALTERNATIVE (snodi decisionali) – VALUTAZIONE RISCHIO BENEFICIO

- esplicitazione degli snodi decisionali e delle proposte alternative all'interno del PDTA alla luce dei rischi e benefici noti e prevedibili all'atto della stesura.

Parametro 6: INDICAZIONI RELATIVE A SURVIVORSHIP

- presenza di indicazioni specifiche relative a survivorship in diversi setting di malattia (termine di cure attive e passaggio a cure palliative; modalità di transition per pazienti pediatrici, uscita dal percorso per assenza di malattia con indicazioni relative a follow up, valutazione complicanze tardive)
- tipologia di documentazione per MMG e per paziente (scheda riassuntiva dei trattamenti e del timing, relazione conclusiva, relazioni in itinere)
- esplicitazione delle modalità di follow up e sorveglianza.

La commissione ha quindi analizzato tutti i PDTA della Rete Oncologica relativamente ai percorsi proposti per i Tumori Differenziati della Tiroide e ogni PDTA è stato valutato da almeno 2 membri della Commissione per valutarne l'aderenza agli items identificati in precedenza come necessari sulla base degli attuali dati della letteratura.

CONCLUSIONI

Non è scopo di questa Commissione il formulare una specifica classifica "meritoria" dei singoli PDTA in base alle valutazioni effettuate che quindi non verranno presentati nello specifico. Riteniamo unicamente di fornire raccomandazioni e suggerimenti in base ai quali prevedere l'implementazione degli stessi PDTA di Azienda e di Area.

Dall'analisi dell'esistente si evincono alcune criticità generali riconducibili in gran parte a:

- non omogeneità formale
- aderenza parziale a documenti già prodotti dalle Rete stessa
- non sufficiente esplicitazione di valutazione e considerazione della stratificazione del rischio del singolo tumore/paziente nel PDTA proposto
- non chiara esplicitazione dei percorsi di area e di survivorship e di chi e come deve farsene carico.

Poiché l'esistente è stato formulato in un periodo antecedente o concomitante la pubblicazione di nuove linee guida e raccomandazioni per il Tumore differenziato della Tiroide che hanno significativamente cambiato la pratica clinica i criteri di valutazione identificati sono da intendersi più come suggerimenti da tenere in considerazione nella rielaborazione-revisione dei PDTA e nel loro aggiornamento che ognuno declinerà rispetto alle propria organizzazione a livello delle singole Aziende e del rapporto con le altre strutture per quanto riguarda i percorsi di area.

RACCOMANDAZIONI UTILI PER STESURA/REVISIONE PDTA DEI TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE

In base alle considerazioni sopra descritte riteniamo quindi che l'obiettivo finale da raggiungersi nel corso del 2019 sia di uniformare e integrare il più possibile i percorsi all'interno della Regione per garantire a tutti i pazienti le migliori opzioni diagnostico terapeutiche per il tumore della tiroide. Tale tumore, pur appartenendo ai tumori rari e avendo nella maggior parte dei casi una bassa aggressività presenta un'incidenza e prevalenza in aumento (legate anche al miglioramento delle capacità diagnostiche) che richiede percorsi diagnostico terapeutici che riportino chiaramente l'esplicitazione di ogni singolo passaggio e delle possibili alternative terapeutiche, delle modalità di accesso e di uscita dalla Rete e delle modalità di follow up a breve e lungo termine.

PROPOSTA INDICATORI PER TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE E LORO SIGNIFICATO

Sulla base di tali riflessioni sono stati identificati n. 5 indicatori per i tumori differenziati della tiroide sui quali verificare le attività dei diversi GIC.

Poiché si ritiene fondamentale che le nuove raccomandazioni/linee guida vengano pienamente disseminate e introiettate nella comune pratica clinica a tutti i livelli prima di poterne valutare l'effetto alcuni indicatori hanno un benchmark attuale decisamente basso ma di cui è ovvio prevedere un adeguato miglioramento nel corso dei mesi successivi parallelamente alla fase di inclusione delle raccomandazioni nazionali ed internazionali (vedi tabella 1).

ALLEGATO 1 – BIBLIOGRAFIA A SUPPORTO METODOLOGICO

- 1) Gatta G, van den Zvan JM, Casali PG et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Can*, 2011;47(17):2493-511. doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008. Epub 2011 Oct 25.
- 2) Intesa 21 settembre 2017 "Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR)"; reperibile all'indirizzo istituzionale del Ministero della Salute del Governo Italiano all'indirizzo <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=63076&articolo=1>;
- 3) Gazzetta Ufficiale serie generale n. 12 del 16-1-2018;
- 4) JARC (documents at website <http://jointactionrarecancers.eu/>);
- 5) Third health programme 2014-2020, Commissione Europea, https://ec.europa.eu/health/programme/policy_en;
- 6) Documento tecnico di Indirizzo per ridurre il burden del cancro anni 2014-2016, 30 ottobre 2014; http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2324_allegato.pdf);
- 7) ARESS (Agenzia Regionale Servizi Sanitari – Regione Piemonte), Raccomandazioni per la costruzione di percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) e profili di cura (PIC) nelle aziende sanitarie della regione Piemonte, 2007;
- 8) UICC documents at The Union for International Cancer Control's; website <https://www.uicc.org/>;
- 9) ASCO documents at <https://www.asco.org/practice-guidelines>;
- 10) ATA documents at <https://www.thyroid.org/>;
- 11) AIOM, Manuale operativo Linee Guida AIOM 2018 <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/> ;
- 12) Progetto di ricerca autofinanziata "Reti Oncologiche e percorsi clinico assistenziali in oncologia – AIOM – CIPOMO 2017 <http://www.cipomo.it/cont/archivio-progetti-in-corso/822/progetto-ricerca-autofinanziata-reti-oncologiche-percorsi-clinico-2906allp1.pdf>;
- 13) Zon RT, Edge SB, Page RD, et al. American Society of Clinical Oncology criteria for high-quality clinical pathways in oncology. *J Oncol Pract* 13:207-210, 2017;
- 14) Zon RT, Frame JN, Neuss MN, et al: American Society of Clinical Oncology policy statement on clinical pathways in oncology. *J Oncol Pract* 12:261-266, 2016.

ALLEGATO 2 – BIBLIOGRAFIA SPECIFICA PER PATOLOGIA TIROIDEA

- 1) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020;
- 2) Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-759. doi:10.1089/thy.2014.0460;
- 3) Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, Durante C, Elisei R, Fadda G, Frasoldati A, Fugazzola L, Guglielmi R, Lombardi CP, Miccoli P, Papini E, G Pellegriti, Pezzullo L, Pontecorvi A, Salvatori M, Seregini E, Vitti P. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(7):849-876. doi: 10.1007/s40618-018-0884-2;
- 4) AIOM Linee Guida – Tumori della Tiroide ed. 2016_ file:///C:/Users/Downloads/2016_LG_AIOM_Tiroide.pdf;
- 5) NCCN Guidelines; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf Version 1.2018-May 22.2018;
- 6) Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14. doi:10.1089/thy.2014.0096;
- 7) Jegerlehner S, Bulliard J-L, Aujesky D, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *Tordjman KM, ed. PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179387. doi:10.1371/journal.pone.0179387;
- 8) White C, Weinstein MC, Fingeret AL, Randolph GW, Miyauchi A, Ito Y, Zhan T, Ali A, Gazelle GS, Lubitz CC. Is Less More? A Microsimulation Model Comparing Cost-effectiveness of the Revised American Thyroid Association's 2015 to 2009 Guidelines for the Management of Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Surg*. 2018 Oct 17. doi: 10.1097/SLA.0000000000003074. [Epub ahead of print];
- 9) Nixon IJ, Simo R, Newbold K, et al. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(9):1156-1166. doi:10.1089/thy.2016.0064;
- 10) Twining CL, Lupo MA, Tuttle RM. Implementing key changes in the American Thyroid Association 2015. Thyroid nodules/differentiated thyroid cancer guidelines *Endocr Pract*. 2018 Sep;24(9):833-840. doi: 10.4158/EP-2018-0130;
- 11) Morris LGT, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. *Thyroid*. 2013;23(7):885-891. doi:10.1089/thy.2013.0045;

- 12) Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S, et al. Risk Factors for Decreased Quality of Life in Thyroid Cancer Survivors: Initial Findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. *Thyroid*. 2015;25(12):1313-1321. doi:10.1089/thy.2015.0098;
- 13) Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2016;130(Suppl 2):S150-S160. doi:10.1017/S0022215116000578;
- 14) Rachel Q. Liu & Sam M. Wiseman (2016) Quality indicators for thyroid cancer surgery: current perspective, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16:9, 919-928, DOI: 10.1080/14737140.2016.1222274;
- 15) Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:440–447;
- 16) Hall SF, Irish J, Groome P, Griffiths R. Access, excess, and overdiagnosis: the case for thyroid cancer. *Cancer Med*. 2014;3:154–161;
- 17) Gharib H, Papini E, Garber JR et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract*. 2016;22:622–639;
- 18) Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European Thyroid Journal*. 2017;6(5):225-237. doi:10.1159/000478927;
- 19) Haser GC, Tuttle RM, Su HK, et al. Active surveillance for papillary thyroid microcarcinoma: new challenges and opportunity for the health care system. *Endocrine practice* 2016;22(5):602-611. doi:10.4158/EP151065.RA;
- 20) Dhillon VK, Russell JO, Al Khadem MG, Tufano RP. Preoperative information for thyroid surgery. *Gland Surgery*. 2017;6(5):482-487. doi:10.21037/gs.2017.05.03.