

# 甲状腺结节诊断与治疗的研究进展

陶 慧<sup>1</sup>, 张 洁<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月7日; 录用日期: 2023年12月1日; 发布日期: 2023年12月8日

## 摘 要

甲状腺结节在一般人群中很常见, 随着年龄的增长, 女性的患病率更高。大约5%~10%的甲状腺结节是恶性的; 这个子集的大多数代表乳头状甲状腺癌。超声检查是结节初步评估的主要手段, 根据超声特征、大小和高危临床病史选择结节进行细针穿刺活检。细针穿刺活检可进一步从细胞病理学上诊断良性或恶性疾病, 当细胞学不确定时, 分子检测可以进一步对患者进行风险分层, 以便进行观察或手术。本文从甲状腺结节的诊断和治疗两方面进行综述, 最终目标是准确识别恶性肿瘤, 同时避免过度治疗。

## 关键词

甲状腺结节, 细针穿刺活检, 细胞病理学, 诊断和治疗

# Research Progress in the Diagnosis and Treatment of Thyroid Nodules

Hui Tao<sup>1</sup>, Jie Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, People's Hospital of Xinjiang Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 7<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 8<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Thyroid nodules are common in the general population, and the incidence of thyroid nodules is higher in women as they age. Approximately 5%~10% of thyroid nodules are malignant; Most of this subset represents papillary thyroid cancer. Ultrasound examination is the main method for preliminary evaluation of nodules. Nodules are selected for fine needle biopsy based on ultra-

\*通讯作者。

sound characteristics, size, and high-risk clinical history. Fine needle aspiration biopsy can further diagnose benign or malignant diseases from the perspective of cellular pathology. When cytology is uncertain, molecular testing can further stratify the patient's risk for observation or surgery. This article reviews the diagnosis and treatment of thyroid nodules, with the ultimate goal of accurately identifying malignant tumors while avoiding overtreatment.

## Keywords

Thyroid Nodules, Fine Needle Aspiration Biopsy, Cytopathology, Diagnosis and Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状腺结节是常见的。因为大多数是无症状的,大多数甲状腺结节是偶然发现或体格检查。在短短三十年内,甲状腺结节检测的发病率、成本和对患者和医疗保健系统的影响极大地改变了医疗保健[1]。当检测到结节时,由于担心甲状腺恶性肿瘤,通常建议进行进一步评估;比如完善甲状腺超声、甲功等检查,若超声提示甲状腺结节是3级以上,必要时行甲状腺细针穿刺术,完善细胞病理学和组织病理学检查来明确甲状腺结节的性质。然而,重要的是,并不总是需要侵入性手术,检测到结节并不意味着它需要诊断评估。相反,结节的检测有助于确定其临床相关性,只有在可能有益于患者整体健康时才能进行潜在的干预。甲状腺结节诊断评估的主要目标是识别甲状腺癌,如果不及时治疗,可能会伤害患者。然而,避免过度诊断,同时确定受益于医疗干预的疾病是复杂的。在本系列论文中,我们讨论了与甲状腺结节诊断相关的因素,希望指导从业人员对这种常见疾病采取最佳和平衡的诊断方法,同时对于恶性的甲状腺结节给予及时的治疗。

## 2. 甲状腺结节和甲状腺癌的流行病学

甲状腺结节是常见的甲状腺疾病。虽然触诊甲状腺结节的患病率可能低至4%~5% [2],但超声检查和尸检研究显示患病率高达50%~67% [3] [4]。结节形成的危险因素包括女性、高龄、碘缺乏、18岁以前的头颈部放射史或电离辐射史大约5%的甲状腺结节是恶性的;其余的是胶样结节、囊肿和甲状腺炎(80%),以及良性滤泡性肿瘤(10%~15%) [5]。超过90%的甲状腺癌是分化的滤泡细胞源性肿瘤,包括乳头状癌和滤泡癌[6]。其余包括甲状腺髓样癌,以及更罕见的甲状腺间变性癌、淋巴瘤和原发性肿瘤(如乳腺癌、肺癌或肾癌和黑色素瘤)的转移。

随着磁共振成像和计算机断层扫描等横截面成像方式的兴起,越来越多的偶然发现的甲状腺结节被观察到,因此,在美国每年进行超过600,000例甲状腺结节细针穿刺活检(FNA) [7]。相应地,甲状腺癌的诊断率显著上升,预计美国每年有超过52,000例发病病例。这一增长是由于小乳头状甲状腺癌的检测和可能的过度诊断增加所致;在全球高收入和中等收入国家也观察到了类似的结果[8]大多数分化型甲状腺癌的预后很好,5年相对生存率为98.3%。自20世纪70年代中期以来,甲状腺癌死亡人数相对稳定,每年约有2000例,占有癌症死亡人数的0.4%。

选择甲状腺结节进行FNA是为了明确诊断结节的性质。甲状腺细针穿刺细胞学检查的结果可能包括不确定的结果,其结果可能是需要诊断性而不是治疗性手术[9]。通过有一个框架来评估疑似甲状腺结节

的患者, 临床医生可以明智地选择患者进行细针穿刺, 了解细胞学结果和后续随访, 并确定非手术结节的监测策略。

### 3. 甲状腺结节的临床诊断

#### 3.1. 甲状腺结节的声像图特征及危险分层系统

甲状腺结节的超声图像类型是 FNA 决定的基础。某些结节的超声图像特征与良性相关, 而另一些则与较高的 ROM 相关[10]。风险分层系统(RSS)用于将甲状腺结节的复合超声图像特征分类为具有相关 ROM 的类别, 然后用于超声引导下的 FNA 和监测策略的决定。全世界有几个专业协会制定了这种制度。在美国, 临床实践中最常见的两个系统是美国放射学会甲状腺成像报告和数据系统(ACR TI-RADS), 用于大多数放射科医生的报告, 以及美国甲状腺协会(ATA)指南, 用于许多内分泌学家[9] [11]。每个 RSS 都有类似但不完全相同的方法, 用于将结节分组为分层风险类别, 并推荐 FNA 的尺寸截止值, 高风险结节在较小尺寸下进行活检。ACR TI-RADS 遵循一个点系统[12], 为五个超声特征中的每一个分配点, 其总和确定了从 TR 1 (良性)到 TR 5 (高度可疑)的 TI-RADS (TR)风险类别, 而 ATA 使用超声图像图谱将结节分为五个类别(良性、非常低、低、中等和高度可疑) [9]。

RSS 使用甲状腺结节的五个主要灰度特征来确定风险类别。这些包括结节的一致性、回声、形状、边缘以及是否存在回声灶或钙化。脑膜炎的稠度可以是实性的、囊/实混合性的或完全囊状的。结节实性部分的回声特征与周围甲状腺组织相关: 低回声结节比周围甲状腺组织暗(明显低回声时比周围带状肌暗), 等回声结节回声相似, 高回声结节比周围甲状腺实质亮。相反, 囊液是无回声的。一般来说, 实性结节与囊/实性混合结节相比, ROM 增加, 特别是当它们呈低回声时。边缘光滑的实性低回声结节, 无其他可疑特征(TR 4/ATA 中间可疑模式), ROM 为 10%~20%。实性等回声和高回声边缘光滑的结节 ROM 较低, 为 5%~10% (TR 3/ATA 低可疑模式)。RSS 使用甲状腺结节的五个主要灰度特征来确定风险类别。这些包括结节的一致性、回声、形状、边缘以及是否存在回声灶或钙化。脑膜炎的稠度可以是实性的、囊/实混合性的或完全囊状的。结节实性部分的回声特征与周围甲状腺组织相关: 低回声结节比周围甲状腺组织暗(明显低回声时比周围带状肌暗), 等回声结节回声相似, 高回声结节比周围甲状腺实质亮。相反, 囊液是无回声的。一般来说, 实性结节与囊/实性混合结节相比, ROM 增加, 特别是当它们呈低回声时。边缘光滑的实性低回声结节, 无其他可疑特征(TR 4/ATA 中间可疑模式), ROM 为 10%~20%。实性等回声和高回声边缘光滑的结节 ROM 较低, 为 5%~10% (TR 3/ATA 低可疑模式)。没有其他可疑特征的囊实性混合结节 ROM 较低(TR 2/ATA 极低可疑模式)。混合性囊性和实性结节无其他可疑特征, ROM 低 (TR2/ATA 极低可疑模式)。然而, 如果实性成分偏心, 并有点状回声灶, 则结节的风险等级较高(TR 3 甚至 TR 4) [9] [11]。海绵状结节定义为等回声结节中>50%的微囊区聚集[13], 是囊实混合型结节的一个亚类, 癌症风险非常低, <3% (TR 1/ATA 非常低怀疑模式)。完全囊性结节通常是良性的, 不进行细针穿刺以评估癌症, 但对于有症状的囊肿, 建议进行液体引流, 然后进行乙醇硬化。

尽管超声检查在无症状个体的常规人群筛查中没有作用, 但在临床必要性的基础上进行时是有用的。高风险的超声特征, 如微钙化、低回声实质或不规则的结节形状或边界(特别是当两个或多个此类特征联合检测时), 大大增加了甲状腺癌的风险[14]。超声可以识别高达 50%的结节为高度可能是良性的; 然而, 应预期观察者之间的差异性解释超声结果。发表的数据进一步允许临床医生用甲状腺癌的其他危险因素(如患者的性别和年龄)补充超声检查结果。例如, 男性患者的甲状腺结节恶性的可能性约为女性患者的 1.6 倍, 年轻患者患癌症的风险高于老年患者, 癌症风险随着年龄的年轻而增加[15]。大多数患者中的极低风险结节(即癌症风险 <5%的结节)和许多老年患者中的中等风险结节(即具有可变恶性肿瘤风险, 但没

有高风险特征或转移迹象的结节)或患有实质性共病的患者应采用保守方法进行评估, 不使用 FNA。随着时间的推移, 通常每 6~12 个月进行一次超声监测, 等待风险评估, 可以确定是否应该重新考虑进一步干预。

对于大多数其他患者, FNA 是诊断相关甲状腺结节的重要工具, 有助于通过细胞学分析评估甲状腺癌风险[16]。FNA 是一种微创, 低风险的手术, 需要很少的准备, 无需镇静。皮下注射利多卡因后, 将 25 号针头(通常使用超声引导)插入结节中, 轻轻移动 5~10 秒, 使甲状腺滤泡细胞被捕获在针腔中。即使当患者正在服用抗凝剂时, 也可以安全地进行该手术, 并且手术的持续时间通常从开始到结束不超过 20 分钟。抽吸的目的是获得组织用于显微镜评估和细胞学解释。也可以分析抽吸组织的分子特征, 进一步告知癌症风险, 特别是在细胞学不确定的甲状腺结节患者中。

### 3.2. 细针穿刺活检(FNA)

#### 3.2.1. 细胞病理学检查

有多种方法可用于制备用于细胞学判读的载玻片。这些方法包括涂片、液基细胞学检查(例如, ThinPrep 或 SurePath) [17] [18]和细胞块。没有哪种制备方法或其组合上级任何其他方法[19] [20]。大多数结果可在 48~72 小时内获得。涂片法是最常用的方法, 也是唯一一种可以快速进行现场评估的方法。由于大多数甲状腺结节是高度血管化的, 涂片可能会受到大量血液的影响, 从而模糊了细胞的细节。20 世纪 90 年代中期, 甲状腺 FNA 制备引入了液基细胞学方法。对于液基细胞学制备, 将用于结节活检的针在合适的运输介质中冲洗(例如, ThinPrep 使用 CytoLyt, SurePath 使用 CytoRich Red), 并将细胞悬液置于带盖小瓶中运送至实验室。液基细胞学的优点包括减少血液, 良好固定的载玻片的一致性, 减少用于检查的载玻片数量, 以及减少筛选时间。将针头冲洗到含有转运介质的试管中需要的技术技能比涂片制备所需的技术技能要少。因此, 液基细胞学比涂片更少依赖操作者, 结果的一致性更高[19]。

Bethesda 甲状腺细胞病理学报告系统 2017 年修订的 Bethesda 系统(以下简称 Bethesda 系统)为甲状腺 FNA 标本建立了一个标准化的基于类别的报告系统, 该系统已在美国和世界其他国家广泛采用[21]。它建议每份报告应归类为六个诊断类别之一: 非诊断(ND)或不满意在一些实施方案中, 肿瘤可以是良性的(UNS; ND/UNS); 良性的; 未确定意义的囊性病( AUS)或未确定意义的滤泡性病(FLUS; AUS/FLUS); 滤泡性肿瘤(FN)或疑似滤泡性肿瘤(SFN; FN/SFN); 疑似恶性肿瘤(SUS); 以及恶性的。某些类别有两个不同的名称, 实验室应选择其喜欢的名称并专门用于该类别。每个类别都有甲状腺癌的隐含风险, 范围从良性类别的低于 4%到恶性类别的几乎 100%。这些风险范围是基于许多机构汇总的已公布数据。当地机构对每种癌症风险的了解(如果有的话)可以帮助指导当地的管理建议。如果结节被证明是恶性的, 贝塞斯达系统的分类也可以提供预后信息。

每个甲状腺结节抽吸物首先评估是否充分。不充分的样本包括几乎完全无细胞的标本, 被血液掩盖, 或仅由囊肿内容物组成的标本。对于甲状腺 FNA 标本是良性的, 足以进行评估, 至少需要六组良性滤泡细胞, 每组至少由十个细胞组成。对于最低数量的良性滤泡细胞的要求存在几个例外。任何含有丰富的水状或硬胶体的标本都是足够的和良性的, 即使没有识别出六组滤泡细胞, 只要能做出特异性诊断(如淋巴细胞性甲状腺炎), 或存在任何甲状腺肿大, 标本就足以进行评估。ND/UNS 诊断类别的恶性风险很难计算, 因为大多数 ND/UNS 结节没有切除。在最初报告为 ND/UNS 的手术切除的结节中, 恶性率为 9%~32% [9]。然而, 手术切除的结节是一个选定的子集。恶性肿瘤的总体风险的合理外推为 1%~10% [22]。对于细胞学上的 ND/UNS 结节, 建议在超声引导下重复抽吸, 在大多数情况下可以诊断; 然而, 一些结节仍然持续 ND/UNS, 对于持续性 ND/UNS 结节考虑切除。

大多数 FNA 标本(55%~74%)报告为良性, 2%~8%为恶性, 2%~24%为 ND/UNS [23] [24]。其余抽吸

物被分类为三种细胞学不确定的诊断类别之一: AUS/FLUS (1%~18%的结节), FN/SFN (2%~25%)和 SUS (1%~6%)。良性、FN/SFN 和恶性类别的观察者间和观察者内一致性最高, 而 AUS/FLUS 和 SUS 的不一致率最高。39 NIFTP 的诊断基于组织病理学解释, 不幸的是, 仅凭细胞学无法确定诊断。

病理学家应将 AUS/FLUS 分类作为最后手段, 并应努力将其使用限制在不超过甲状腺 FNA 的 10%。通常的处理方法是重复 FNA 进行进一步的细胞学或分子分析。

### 3.2.2. 细针穿刺活检的局限性

甲状腺结节活检的假阴性率平均为 3%~5% [25]但较大结节的错误率可能更高。值得关注的是, 较大甲状腺结节的活检(通常定义为那些结节测量 4 cm)更可能产生假阴性结果和/或这些结节比其较小的对应物更可能是恶性的。这些问题已经被许多研究人员研究过, 结果相互矛盾。一些研究将 3~4 cm 或更大结节的手术病理学与活检细胞病理学进行了比较, 实际上并未显示这些较大结节漏诊恶性肿瘤的风险增加 [26]。相反, 其他研究人员发现, 较大结节比较小结节更容易产生 FNA 假阴性结果[27], 假阴性结果的可能性高达 10%至 20%。

发现较大结节中 FNA 假阴性率较高的诊断者, 以及发现较大结节中甲状腺癌风险较高的诊断者, 建议对 4 cm 或更大的甲状腺结节进行手术。相反, 那些发现大小与假阴性活检或恶性风险之间没有关系的研究者不建议对这些较大的病变进行常规手术。他们的结论是, 较大的结节具有较高的预测恶性概率, 并引用了 3 至 4 cm 或更大结节活检的准确性降低。他们得出结论, 手术是直径大于 3 cm 的结节的合理方法。目前的 ATA 指南 2 得出结论, 根据现有证据, 目前还不确定结节 4 cm 的良性细胞学更可能是恶性的, 需要与较小的对应物不同的管理。就这一争议向大结节患者提供咨询是适当的, 这样他们就可以决定是否进行手术, 如果它符合他们的医疗方法和风险承受能力。

### 3.3. 分子检测

诊断性甲状腺分子检测主要用于进一步明确细胞学不确定的结节患者的良性或恶性疾病的术前确定——最常见的是 AUS/FLUS 或 FN/SFN。尽管已经开发和试点了许多诊断检测, 但很少有高质量的多中心[28]。目前, 没有研究直接比较在同一结节上进行的两种或更多种分子诊断测试以进行头对头比较。

基于 RNA 的基因表达分类器(RNA-GEC)在美国是一种常用的诊断分子检测[29], 但在其他国家却没有, 并且在现实世界的使用中显示出一致的诊断性能。可以安全地监测被分类为 RNA-GEC 良性结节的患者, 而不是进行手术, 因为 RNA-GEC 良性结节的行为与细胞学评估的良性结节相似。GEC 试验与高且可重复的阴性预测值相关, 但阳性预测值适中。全世界许多学术和工业实验室已经开发了突变面板, 主要基于作为甲状腺癌基因图谱[30]的一部分解码的 DNA 数据和其他研究, 这些研究描绘了甲状腺恶性肿瘤中的致病突变和易位。最广泛开发和验证的面板(DNA<sub>v</sub> 3)将基于 DNA 的解释与基于 RNA 的表达特征相结合。DNA<sub>v</sub> 3 检测一直显示出较高且可重复的阴性预测值[28]。然而, 值得注意的是, RAS 突变在 50%的时间内是常见的且组织学上是良性的[31], 并且有助于在许多但不是所有真实世界评估中观察到的 DNA<sub>v</sub> 3 检测的中度阳性预测值。

在美国可用的第三种分子测试使用 microRNA 表达和 DNA 突变谱[16], 但其临床验证尚未得到充分评估, 因为在一项使用一致共识诊断作为组织病理学金标准的盲法研究中, 百分之十九在患者诊断与病理学家之间不一致后, 队列中的患者被排除在分析之外。这种选择性排除诊断不一致的患者并没有发生在 RNA-GEC 或 DNA<sub>v</sub> 3 验证试验中, 其中可以计算完整的测试性能。最近的一项调查比较了 RNA-GEC 检测与 DNA<sub>v</sub> 3 检测在现实临床环境中的诊断检测性能。这两种检测每月交替进行, 均显示出识别良性疾病和减少良性甲状腺结节不必要手术的出色能力, 在性能上没有实质性差异[32]。

总体而言, 分子诊断检测应考虑在患者的临床相关的甲状腺结节, 手术通常是建议在一个不确定的细针穿刺细胞学的基础上。这些测试有助于避免不必要的手术时, 切除的其他原因(例如, 质量效应或美容原因)不存在。不同国家的测试选择取决于可用性、成本和其他附加因素。

#### 4. 甲状腺结节的治疗

对于贝塞斯达 V (疑似甲状腺癌), 具有高度提示但不能诊断甲状腺癌的特征, 如果 NIFTP 不被视为癌症, 则 ROM 较低(45%~60% vs 50%~75%), 而 Bethesda VI (恶性)对恶性肿瘤有很高的阳性预测值, 即使 NIFTP 不被认为是癌症(94%~96% vs 97%~99%) [21]; 建议对这些结节进行手术。手术的范围, 肺叶切除术还是双侧甲状腺近全切除术, 取决于患者的具体临床因素和患者的偏好。如果超声成像不能显示结节向甲状腺外延伸或颈部淋巴结转移, 甲状腺内结节 < 4 cm 时, 一般行肺叶切除术即可。然而, 如果最终病理诊断表明具有侵袭性特征, 如血管浸润, 则高达 20% 的患者可能需要完成手术[33]。叶切除术的优点是, 如果患者甲状腺功能正常, 可能不需要左旋甲状腺素治疗[34]。但是, 如果患者已经甲状腺功能减退, 对侧结节较大, 或被认为具有高手术风险, 则通常进行双侧手术。

对细胞学良性结节患者的监测目标包括检测结节是否为漏诊的恶性肿瘤, 并监测结节生长是否出现任何结构性症状。历史上, 对结节生长进行重复 FNA, 定义为体积增加 50% 或两个结节尺寸增加 20% (最小变化 2 mm) [35], 没有明确的建议停止超声监测。然而, 最近的一项荟萃分析表明, 在细胞学良性结节中, 单独的生长是一个相对较差的癌症预测因子。相反, 识别漏诊癌症的更好方法是结节的基线超声表现。如果结节外观被 RSS 分类为高度可疑(TR 5/ATA 高度可疑), 则应在 12 个月内进行重复 FNA, 即使结节最初的细胞学结果为良性。另一方面, 如果超声表现福尔斯落入 RSS 的最低风险等级(TR 1 或 TR 2, ATA 非常低的怀疑), 则不需要重复成像来检测遗漏的癌症。随着时间的推移, 超声图像模式相对稳定, <5% 的细胞学良性结节的超声图像表现更令人担忧[36]。对于具有低风险或中等风险超声模式的良性结节, 目前 ATA 建议在 12~24 个月内重复超声成像, 如果结节稳定, 则延长间隔。如果结节在 5 年内没有变化, 则不需要额外的监测。然而, 如果结节生长 5 年时 15% 的机会[37]或出现更可疑的超声表现, 则需要再次进行细针穿刺活检。这种方法最近在一个包含 1000 多个结节的大型回顾性系列中得到了验证, 这些结节最初的细胞学结果为良性[38]。

大的结节, 虽然是良性的, 可能会引起症状, 包括颈部不适或吞咽困难, 通过颈部食管的外源性压迫, 或者他们可能会造成美容问题。在这种情况下, 可能需要进行干预。手术是一种选择, 手术的范围, 叶切除术与近全甲状腺切除术, 取决于结节的体积和位置。幸运的是, 新的消融术提供了一种非手术的替代方法, 特别是对于那些患有单一囊/实混合或以实性为主的良性结节的患者。这些超声引导消融技术均通过射频、激光、微波或高强度聚焦超声诱导的热凝固坏死来减小结节体积。放射治疗和微波消融似乎提供了最好的结果, 一些较大的结节可能仍然需要第二次治疗。由于这些技术相对较新, 通常结节良性必须在手术前用两次 FNA 细胞学检查结果确认。目前, 虽然这些程序在美国由保险公司承保, 但增加的经验 and 结果评估应支持更广泛的接受。

#### 5. 结论

甲状腺结节是一种常见的疾病, 对甲状腺结节患者的诊断方法历来过于简单, 导致许多人过度治疗。由于横断面成像的广泛应用, 甲状腺结节将继续被频繁发现。在过去的十年中取得的进步已经教会临床医生倾向于对每个患者进行个性化、多变量的诊断方法。超声是鉴别甲状腺结节 FNA 活检的最佳影像学方法。FNA 材料上的细胞学可以在大约 85% 的结节中提供高度准确的诊断, 其余的需要分子检测以进一步进行风险分层。恶性病变患者在转诊给外科医生之前需要额外的实验室检查和影像学检查。在高容量

外科医生手中, 并发症和疾病复发的结果更好。良性结节的患者应定期接受超声监测, 如果超声检查结果需要, 应考虑重复活检。临床医生深思熟虑地处理甲状腺结节初始评估的诊断复杂性的能力至关重要, 同时避免过度治疗也不可缺失。

## 参考文献

- [1] Roman, B.R., Morris, L.G. and Davies, L. (2017) The Thyroid Cancer Epidemic, 2017 Perspective. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **24**, 332-336. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000359>
- [2] Vander, J.B., Gaston, E.A. and Dawber, T.R. (1968) The Significance of Nontoxic Thyroid Nodules. Final Report of a 15-Year Study of the Incidence of Thyroid Malignancy. *Annals of Internal Medicine*, **69**, 537-540. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-3-537>
- [3] Mortensen, J.D., Woolner, L.B. and Bennett, W.A. (1955) Gross and Microscopic Findings in Clinically Normal Thyroid Glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **15**, 1270-1280. <https://doi.org/10.1210/jcem-15-10-1270>
- [4] Ezzat, S., Sarti, D.A., Cain, D.R., et al. (1994) Thyroid Incidentalomas. Prevalence by Palpation and Ultrasonography. *Archives of Internal Medicine*, **154**, 1838-1840. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420160075010>
- [5] Udelsman, R. (2001) The Thyroid Nodule. *Annals of Surgical Oncology*, **8**, 89-90. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0089-2>
- [6] Sherman, S.I. (2003) Thyroid Carcinoma. *The Lancet*, **361**, 501-511. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12488-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12488-9)
- [7] Sosa, J.A., Hanna, J.W., Robinson, K.A., et al. (2013) Increases in Thyroid Nodule Fine-Needle Aspirations, Operations, and Diagnoses of Thyroid Cancer in the United States. *Surgery*, **154**, 1420-1427. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.07.006>
- [8] Li, M., Dal Maso, L. and Vaccarella, S. (2020) Global Trends in Thyroid Cancer Incidence and the Impact of Overdiagnosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 468-470. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30115-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30115-7)
- [9] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., et al. (2016) 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*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [10] Trimboli, P., Castellana, M., Virili, C., et al. (2020) Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Assessing Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis Using Histological Standard of Reference. *Radiologia Medica*, **125**, 406-415. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01129-2>
- [11] Tessler, F.N., Middleton, W.D., Grant, E.G., et al. (2017) ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*, **14**, 587-595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
- [12] Słowińska-Klencka, D., Wysocka-Konieczna, K., Klencki, M., et al. (2020) Diagnostic Value of Six Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) in Cytologically Equivocal Thyroid Nodules. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 2281. <https://doi.org/10.3390/jcm9072281>
- [13] Moon, W.J., Jung, S.L., Lee, J.H., et al. (2008) Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation—Multicenter Retrospective Study. *Radiology*, **247**, 762-770. <https://doi.org/10.1148/radiol.2473070944>
- [14] Castellana, M., Castellana, C., Treglia, G., et al. (2020) Performance of Five Ultrasound Risk Stratification Systems in Selecting Thyroid Nodules for FNA. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 1659-1669. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz170>
- [15] Angell, T.E., Maurer, R., Wang, Z., et al. (2019) A Cohort Analysis of Clinical and Ultrasound Variables Predicting Cancer Risk in 20,001 Consecutive Thyroid Nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 5665-5672. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00664>
- [16] Vuong, H.G., Nguyen, T.P.X., Hassell, L.A., et al. (2021) Diagnostic Performances of the Afirma Gene Sequencing Classifier in Comparison with the Gene Expression Classifier: A Meta-Analysis. *Cancer Cytopathology*, **129**, 182-189. <https://doi.org/10.1002/cncy.22332>
- [17] Geers, C. and Bourgain, C. (2011) Liquid-Based FNAC of the Thyroid. *Cancer Cytopathology*, **119**, 58-67. <https://doi.org/10.1002/cncy.20125>
- [18] Yassa, L., Cibas, E., Benson, C.B., et al. (2007) Long-Term Assessment of a Multidisciplinary Approach to Thyroid Nodule Diagnostic Evaluation. *Cancer*, **111**, 508-516. <https://doi.org/10.1002/cncr.23116>
- [19] Nagarajan, N., Najafian, A., Schneider, E.B., et al. (2015) Conventional Smears versus Liquid-Based Preparations for

- Thyroid Fine-Needle Aspirates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Cytopathology*, **4**, 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2015.02.003>
- [20] Pitman, M.B., Abele, J., Ali, S.Z., *et al.* (2008) Techniques for Thyroid FNA: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*, **36**, 407-424. <https://doi.org/10.1002/dc.20829>
- [21] Cibas, E.S. and Ali, S.Z. (2017) The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, **27**, 1341-1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
- [22] Edens, J., Chand, M., Asghar, I., *et al.* (2021) Practical Diagnostic Utility of Thyroid Fine-Needle Aspiration Cell Blocks: Is Always Too Much? *Journal of the American Society of Cytopathology*, **10**, 164-167. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2020.07.136>
- [23] Sauter, J.L., Lehrke, H., Zhang, X., *et al.* (2019) Assessment of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*, **152**, 502-511. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz076>
- [24] Ali, S.Z. and Cibas, E.S. (2016) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology II. *Acta Cytologica*, **60**, 397-398. <https://doi.org/10.1159/000451071>
- [25] Gharib, H. (1994) Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules: Advantages, Limitations, and Effect. *Mayo Clinic Proceedings*, **69**, 44-49. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61611-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61611-5)
- [26] Carrillo, J.F., Frias-Mendivil, M., Ochoa-Carrillo, F.J., *et al.* (2000) Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Combined with an Evaluation of Clinical and Radiologic Factors. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **122**, 917-921. <https://doi.org/10.1016/S0194-59980070025-8>
- [27] Shin, J.J., Caragacianu, D. and Randolph, G.W. (2015) Impact of Thyroid Nodule Size on Prevalence and Post-Test Probability of Malignancy: A Systematic Review. *The Laryngoscope*, **125**, 263-272. <https://doi.org/10.1002/lary.24784>
- [28] Steward, D.L., Carty, S.E., Sippel, R.S., *et al.* (2019) Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *JAMA Oncology*, **5**, 204-212. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4616>
- [29] Patel, K.N., Angell, T.E., Babiarz, J., *et al.* (2018) Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surgery*, **153**, 817-824. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1153>
- [30] Agrawal, N., Akbani, R., Aksoy, B.A., *et al.* (2014) Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*, **159**, 676-690. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>
- [31] Najafian, A., Noureldine, S., Azar, F., *et al.* (2017) RAS Mutations, and RET/PTC and PAX8/PPAR-gamma Chromosomal Rearrangements Are Also Prevalent in Benign Thyroid Lesions: Implications Thereof and A Systematic Review. *Thyroid*, **27**, 39-48. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0348>
- [32] Livhits, M.J., Zhu, C.Y., Kuo, E.J., *et al.* (2021) Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Oncology*, **7**, 70-77. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5935>
- [33] Vargas-Pinto, S. and Romero Arenas, M.A. (2019) Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Journal of Surgical Research*, **242**, 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.036>
- [34] Kobaly, K., Kim, C.S. and Mandel, S.J. (2022) Contemporary Management of Thyroid Nodules. *Annual Review of Medicine*, **73**, 517-528. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-015032>
- [35] Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., *et al.* (2009) Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid (New York, N.Y.)*, **19**, 1167-1214. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
- [36] Rosário, P.W. and Calsolari, M.R. (2015) What Is the Best Criterion for Repetition of Fine-Needle Aspiration in Thyroid Nodules with Initially Benign Cytology? *Thyroid*, **25**, 1115-1120. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0253>
- [37] Durante, C., Costante, G., Lucisano, G., *et al.* (2015) The Natural History of Benign Thyroid Nodules. *JAMA*, **313**, 926-935. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>
- [38] Maino, F., Bufano, A., Dalmazio, G., *et al.* (2021) Validation of American Thyroid Association Ultrasound Risk-Adapted Approach for Repeating Cytology in Benign Thyroid Nodules. *Thyroid*, **31**, 446-451. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0351>