

甲状腺结节良恶性诊断现状

谢钦成¹, 耿中利², 木热阿地力·外力¹

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院普外二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

摘要

甲状腺结节是一种常见疾病, 分为良恶性结节。目前临床上常用的检查手段为超声、CT、MRI、血清学检查、超声引导下细针穿刺抽吸活检细胞学检查、分子诊断技术等判断术前甲状腺结节的良恶性。随着分子诊断技术的应用, 多个分子序列检出, 甲状腺结节良恶性的诊断水平不断提高, 现本文对甲状腺结节良恶性常用诊断方法的应用现状进行综述。

关键词

甲状腺结节, 良恶性, 性质, 诊断

Current Status of Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules

Qincheng Xie¹, Zhongli Geng², Mureadili-Waili¹

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Second Department of General Surgery, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 28th, 2023

Abstract

Thyroid nodules are a common disease, classified as benign and malignant nodules. At present, the commonly used examination methods in clinical practice include ultrasound, CT, MRI, serological examination, supernatural guided fine needle aspiration biopsy cytology, molecular diagnostic techniques, etc. to determine the benign and malignant status of preoperative thyroid nodules. With the application of molecular diagnostic techniques and the detection of multiple molecular sequences, the diagnostic level of benign and malignant thyroid nodules continues to im-

prove. This article reviews the current application status of commonly used diagnostic methods for benign and malignant thyroid nodules.

Keywords

Thyroid Nodules, Benign and Malignant, Nature, Diagnosis

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/>



1. 甲状腺结节

甲状腺结节是多种因素导致的甲状腺细胞异常、局灶性生长引起的离散型病变。甲状腺结节多为良性，排除甲状腺囊内出血、甲状腺癌囊性，甲状腺良性结节变包括甲状腺囊肿、增生性结节、炎症性结节与结节性甲状腺肿。恶性结节一般指甲状腺癌[1]。恶性肿瘤约占 5%~10% [2]。甲状腺结节性质的鉴别，对于提早干预，临床医师决策治疗方案意义重大。目前，临床常用超声、单光子发射计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)、细针穿刺抽吸活检细胞学检查及血清学实验室检查等作为术前甲状腺结节良恶性的诊断方法，对于选择合适治疗方式、避免不必要的手术具有重要的指导作用。现就甲状腺结节良恶性检查方法现状进行综述[3]。

超声影像在甲状腺结节的诊断中处于重要地位，其诊断甲状腺癌的准确率高达 90%。微小钙化、边缘不规则、纵横比 > 1 ；其他恶性征象包括：实性低回声结节、边界晕圈缺如、淋巴结转移超声征象等[4]。目前，各种超声技术不断出现，三维超声、弹性成像等可作为常规超声的补充诊断。

1.1. 常规超声检查

现阶段临床中在对甲状腺结节进行检查时，常规超声检查是最常用的方法之一，采用常规超声检查能对甲状腺腺体回声、大小、结节大小、位置、颈部有无可疑淋巴结等进行评估。Eleonora Horvath, Sergio Majlis 等人基于美国放射学院的乳房成像报告数据系统的概念(BIRADS)。一项超声评分系统与乳腺恶性肿瘤相关性百分比的评估方式，甲状腺成像报告和数据系统(TIRADS)。

TIRADS 1: 正常的甲状腺。

TIRADS 2: 良性疾病(恶性率为 0%)。

TIRADS 3: 可能是良性结节(恶性 5%)。

IRADS 4: 可疑结节(恶性率 5%~80%)。细分为 4a (恶性在 5%至 10%之间)和 4b (恶性在 10%至 80%之间)是可选的。

TIRADS 5: 可能是恶性结节(恶性 80%)。

TIRADS 6: 类别包括活检证实的恶性结节。

在 TIRADS 评分系统下更好的选择 FNCA 结节，避免过度医疗。目前，依托于中国国情我国现用 C-TIRADS 进行甲状腺结节评分作为临床参考[5]，TIRADS 预估恶性风险，最终以病理学检查为诊断标准。

1.2. 三维超声

近年来，三维超声(Three-dimensional ultrasound imaging technique, 3DUSIT)依托于探头研发水平、计

算机迭代,通过二阶,三维超声成像是通过二维灰阶和(或)彩色多普勒超声诊断仪从人体某一部位的几个不同位置获取若干数量的二维灰阶图像和彩色多普勒血流显像,然后将这些图像信息和其位置、角度信息进行快速地组合和处理,得到具有立体感的图形。随着对于甲状腺不明性质结节甲状腺结节的位置、大小、形态、边界、内部回声、血流信号以及钙化等相关数据可从多切面(冠状面、矢状面、横截面)、多角度的呈现,三维超声探测甲状腺结节的敏感度可达 100%,诊断准确度 87%~98% [6],三维超声成像能提供形象直观的三维立体图像和冠状切面,是二维超声不能做到的,这可以更好辅助针穿刺抽吸活检进针的角度[7]。

1.3. 超声造影

超声造影在实际应用中,CEUS 通过静脉注射造影剂,可以有效地实时显示动脉期的动态增强效果 [8],观察显示组织器官微循环灌注水平的血流情况,提供对组织器官微循环灌注水平的动态观察。Haiyan Cao, MSc, Qi Fan 等人观察 CEUS 观察指标包括动脉期强化程度(无强化、少量点状线状强化、轻度强化、中度强化、高度强化)和洗出模式(快洗、慢洗、等时)洗出联合 C-TIRADS 评分比比单独的 C-TIRADS 评分具有更高的区分甲状腺结节良恶性的价值。

Wen Luo, Xiao Yang 在回顾病理学确诊甲状腺良恶性病例对比研究中,结果发现其超声造影主要增强模式为同心低增强、不均匀低增强和均匀高等增强,诊断特异性都超过 87% [9],Chen, F., Han, H.J., Wan, P.等人提供了 Trans-CEUS,一种基于时空变换器的 CEUS 分析模型(新颖的 CEUS 分析模型,可以并行执行自动分割和诊断。)动态 CEUS 可以可视化 and 量化组织灌注;分析模型 Trans-CEUS,用于完成甲状腺结节的自动病变分割和鉴别诊断的联合学习。Trans-CEUS 模型挖掘了动态 CEUS 的长距离灌注信息,在动态 CEUS 数据集上实现了 82.41%的良好病变分割和 86.59%的优越诊断准确率[10]。

1.4. 超声弹性成像

目前,超声弹性成像(elastosonography, ES)已逐渐应用于甲状腺疾病的诊断。甲状腺癌的弹性系数大于正常腺体或良性病变,使用实时声弹性成像来计算组织弹性运用,以实时应变成像、实时剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)以及声脉冲辐射力成像(acoustic pulse radiation force imaging, ARFI)为临床主要技术应用类型,后经声学定量分析后有关组织可压缩性的信息以颜色显示,可用于甲状腺良性肿瘤的鉴别诊断。吴昌军研究表明以周围正常甲状腺组织声学计算硬度为参考,良恶性结节硬度区间存在显著差异,超声造影可有助于提高恶性甲状腺结节检出[11],Dian Zhang, Xiaona Wang 在使用荟萃分析超声弹性造影对甲状腺良恶性结节检出研究发现 ES 在评估弹性评分方面的特异性较低,表明 ES 是假阳性,并不适合每一位患者,其可能受以下方面影响:恶性甲状腺结节常合并其他类型的良性甲状腺疾病。甲状腺病灶内纤维组织、钙化组织等成分较多,使结节弹性相对增高或变小[11]。生长在甲状腺下层或峡部附近的结节,受周围骨质影响组织撞击检测存在一定误差。表明弹性超声在甲状腺恶性结节的诊断中不能完全替代常规超声,弹性超声与常规超声联合诊断精度更高。

1.5. 超声引导下细针穿刺抽吸活检(Ultrasound-Guided Fineneedle Aspiration Biopsy, US-FNAB)

国内外甲状腺结节诊疗指南中,细针穿刺抽吸活检作为术前鉴别甲状腺结节良恶性的“金标准”[11],是目前诊断甲状腺结节良恶性最可靠的方法,对于常规超声 TI-RADS 分级评级 4b 类建议超声引导下细针穿刺活检,但能否检出准确结果受限于操作者水平、结节类型位置/穿刺针型号、穿刺时出血、涂片等,导致 US-FNAB 的临床应用受到一定的限制[12] [13]。

2. CT

CT 扫描可以清晰显示甲状腺的解剖结构以及与周围组织的关系,对甲状腺结节的大小、数目及有无颈部淋巴结转移可作出明确诊断。结节边界、微钙化及淋巴结转移是 CT 鉴别甲状腺结节良恶性的重要指标。当良性结节伴有出血、钙化或出现囊性变时,CT 表现欲甲状腺癌相似,此时增强扫描更有助于诊断[14]。CT 的主要局限性是对于 < 1 cm 的结节显示不佳,对于碘过敏或伴有甲状腺功能亢进的患者不行增强扫描。HAN 等人的研究显示,良性肿瘤多位于甲状腺实质内,恶性肿瘤结节位于甲状腺边缘时是诊断甲状腺乳头状癌的重要根据[15],魏来等人研究 ct 对甲状腺钙化结节良恶性诊断,CT 检查的敏感度为 76.47% [16]。

3. MRI

MRI 能更好地显示病灶的细微结构,多方位成像,更易于发现转移的淋巴结,其增强扫描不受碘过敏等因素的限制。钙化是乳头状甲状腺癌的重要特征之一,而 MRI 主要不足之处是对钙化不敏感,MRI 诊断的准确性受一定程度上的影响。邵旭辉在比较 CT 于 MRI 对良恶性甲状腺结节的检出中发现 CT 和 MRI 对于良性病灶诊断率无差异,但恶性病灶 MRI 的诊断符合率显著较低,考虑原因为无论是良、恶性甲状腺病灶,甲状腺结节病灶都可出现继发性囊变、坏死、出血及钙化等,这样会导致 MRI 检查上均表现为信号不均,由此提高了鉴别难度[17],安静在研究中发现两种检查方法对淋巴结转移检出率比较差异无统计学意义;CT 对甲状腺结节钙化灶检出率明显高于 MRI,CT 对甲状腺结节总病灶、形态不规则、边界不清/毛糙及密度不均检出率均明显低于 MRI [18],二者联合诊断对提高恶性结节检出率明显高于单一检查。

4. 血清学实验室检查

得到临床普遍共识的是通过 T3、T4 以及 TSH 可有助于了解甲状腺的功能状态,并有助于选择合适的影像学方法进一步检查。血清甲状腺促甲状腺素水平在甲状腺癌的发展和或进展中的作用仍存在争议。确实,众所周知,TSH 是主要的甲状腺细胞生长因子,促甲状腺激素激活的信号通路在甲状腺肿瘤发生中起作用[19] [20]。此外,至少在某些甲状腺癌患者中,TSH 抑制是至关重要的治疗工具。最近,Carlo Cappelli 等已经显示出,在大量患者中,促甲状腺激素水平升高与甲状腺癌风险增加有关[21]。A Amado 在回顾性分析,以病理诊断为甲状腺恶性肿瘤与术前 TSH 水平关系研究中发现较高的血清 TSH 水平与细胞学不确定结节中甲状腺癌的风险增加有关,TSH 可以成为对恶性肿瘤风险进行分层的基本诊断工具,并有助于对这些结节进行诊断和治疗[22]。甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)是自身免疫性甲状腺疾病的标志物,主要参与甲状腺病变过程,TPO-Ab 是甲状腺细胞针对性破坏性抗体,通常伴有甲状腺球蛋白抗体的出现,能通过细胞介导的细胞毒作用,减少甲状腺激素分泌,造成甲状腺功能减退。Tg-Ab 是人体自身免疫性甲状腺疾病患者常见的自身抗体,与甲状腺球蛋白结合后,刺激机体 NK 细胞,攻击靶细胞,破坏甲状腺细胞,进而引起各种甲状腺疾病,有研究得出恶性甲状腺结节患者血清 TSH、TPO-Ab、Tg-Ab 水平显著高于良性甲状腺结节患者,血清 TSH、TPO-Ab、Tg-Ab 联合检测可提高良恶性甲状腺结节的鉴别诊断效能[23]。近年来,研究表明炎症在癌症的发生、发展和预后中起着重要作用[24]。此外,Aktas 和 Cheong 等人发现恶性甲状腺结节患者的炎症负荷增加[25] [26]。Yuanyuan Deng 研究显示甲状腺恶性结节组外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、PLR、SII 等炎症标志物显著高于良性结节组,SII、PLR、白细胞计数和年龄是恶性甲状腺结节的独立危险因素。外周血 SII、PLR、白细胞计数和年龄可联合预测 TI-RADS3 级甲状腺结节的良恶性。

5. 分子诊断技术

BRAF 是一种丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 属 RAF 蛋白家族, 是 RAF 蛋白的细胞内效应子 MAPK 信号级联。它们的激活是由 RAS 结合和蛋白质募集到细胞膜触发的, 并导致 MAPK 级联反应下游目标的磷酸化和激活 BRAF 基因的点突变是已知在甲状腺乳头状癌中发生的常见的基因改变, 在这些肿瘤的 40% 至 45% 中发现在甲状腺癌中看到的大多数突变是涉及核苷酸 1799 的点突变, 并在残基 600 (V600E) 处引起缬氨酸到谷氨酸的取代[27]。这种突变导致 BRAF 激酶的组成性活化和 MAPK 通路的慢性刺激, 并且对甲状腺细胞具有致癌性。大量研究表明, 对甲状腺细针穿刺(FNA)样品中的 BRAF V600E 进行分子检测可显著提高甲状腺结节的细胞学诊断准确性[28] [29]。最近一项对 18 项研究的荟萃分析报告了 2766 例甲状腺 FNA 样品的 BRAF 检测结果, 发现 581 例 BRAF 阳性样品中, 有 580 例为乳头状癌[30]。

RET 原癌基因编码细胞膜受体酪氨酸激酶。RET 在甲状腺滤泡旁或 C 细胞中高表达, 但在滤泡细胞中却不高, 在那里可以通过称为 RET/PTC 重排的染色体重排来激活[31]。两种最常见的重排类型, RET/PTC1 和 RET/PTC3, 是甲状腺癌中发现的大多数重排。RET/PTC 重排测试可以帮助诊断甲状腺癌。克隆性 RET/PTC 的检测是乳头状癌的有力指标。但是, 在外科手术材料中, RET/PTC 的诊断用途相对有限, 因为大多数带有此突变的肿瘤都是典型的乳头状癌。

人 RAS 基因家族包括 HRAS, KRAS 和 NRAS 基因。它们编码位于细胞膜内表面的高度相关的 G 蛋白, 并沿 MAPK, PI3K/AKT 和其他信号通路传播由细胞膜受体酪氨酸激酶和 G 蛋白偶联受体产生的信号。在所有类型的甲状腺滤泡细胞源性肿瘤中发现 RAS 突变的频率均不同。在甲状腺乳头状癌中, RAS 突变发生在 10% 至 20% 的肿瘤中[32] [33]。几乎所有具有 RAS 突变的乳头状癌都具有卵泡变异组织学[34], RAS 在常规型滤泡性腺瘤中也发现了 40% 至 50% 的突变[30] [35], 在常规型滤泡性腺瘤中发现了 20% 至 40% [36]。一些研究报道了增生性结节中的 RAS 突变, 但是, 由于这些病变带有克隆突变, 它们代表肿瘤, 因此应被称为滤泡性腺瘤[37] [38]。一些研究发现甲状腺癌中的 RAS 突变与肿瘤的去分化和不良的预后有关[39] [40]。

6. 小结

甲状腺结节作为一种常见疾病, 通过术前检测判断其良恶性是避免过度手术, 临床制度有效的诊疗方案的重要方法, 但单一的检测方法仍有不足之处, 多手段的检测方法联合诊断。新的血清学指标、分子诊断技术是国内外的热门研究趋势。

参考文献

- [1] 彭玲, 焦丰叶, 陈丽霞. 甲状腺结节的诊断与治疗研究现状[J]. 医药论坛杂志, 2023(2): 97-101.
- [2] 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022(12): 1343-1357, 1363.
- [3] 邓龙, 马苏美. 甲状腺结节良恶性诊断现状分析[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(5): 336-339.
- [4] Boers, T., Braak, S.J., Rikken, N.E.T., Versluis, M. and Manohar, S. (2023) Ultrasound Imaging in Thyroid Nodule Diagnosis, Therapy, and Follow-Up: Current Status and Future Trends. *Journal of Clinical Ultrasound*, **51**, 1087-1100. <https://doi.org/10.1002/jcu.23430>
- [5] 中华医学会超声医学分会浅表器官和血管学组, 中国甲状腺与乳腺超声人工智能联盟. 2020 甲状腺结节超声恶性危险分层中国指南: C-TIRADS [J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(3): 185-200.
- [6] 张渊, 江泉, 陈剑, 等. 甲状腺单发结节三维超声定性诊断及其 ROC 曲线分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2010, 21(1): 13-16.
- [7] 徐甫, 肖仕琪, 邱华文, 等. 三维超声成像在甲状腺复杂结节定性诊断的价值与细针穿刺组织活检对比[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(11): 62-63.
- [8] Zhang, Y., Luo, Y.K., Zhang, M.B., et al. (2016) Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound Enhancement

- Patterns for Thyroid Nodules. *Medical Science Monitor*, **22**, 4755-4764. <https://doi.org/10.12659/MSM.899834>
- [9] Luo, W., Yang, X., Yuan, J.N., et al. (2020) Evaluation of Characteristics of Thyroid Nodules on Contrast-Enhanced Ultrasonography: A Retrospective Analysis of 252 Cases. *Medical Ultrasonography*, **22**, 164-170. <https://doi.org/10.11152/mu-2252>
- [10] Chen, F., Han, H.J., Wan, P., et al. (2023) Joint Segmentation and Differential Diagnosis of Thyroid Nodule in Contrast-Enhanced Ultrasound Images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **70**, 2722-2732.
- [11] Xing, P., Wu, L.F., Zhang, C.M., et al. (2011) Differentiation of Benign from Malignant Thyroid Lesions: Calculation of the Strain Ratio on Thyroid Sonoelastography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **30**, 663-669. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.5.663>
- [12] 陈学敏, 胡明军, 何年安. 67505 例甲状腺结节超声检查结果分析[J]. 安徽医学, 2023, 44(10): 1227-1230.
- [13] 崔楠, 陈雨凡, 柏通, 等. 甲状腺结节 AI 超声辅助诊断系统在住院医师规范化培训教学中的应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2023, 40(10): 1233-1236.
- [14] Zheng, G.B., Zhang, H.C., Lin, F.S., et al. (2023) Performance of CT-Based Deep Learning in Diagnostic Assessment of Suspicious Lateral Lymph Nodes in Papillary Thyroid Cancer: A Prospective Diagnostic Study. *International Journal of Surgery*, **109**, 3337-3345.
- [15] Huang, N.S., Li, Q., Gao, X.Y., et al. (2023) Using a CT-Based Scale to Evaluate Disease Extension and the Resectability of Locally Advanced Thyroid Cancer. *European Radiology*, **33**, 9063-9073.
- [16] 魏来, 王伟, 董慧玲, 等. CT对甲状腺结节钙化良恶性的鉴别作用分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(2): 46-48.
- [17] 邵旭辉, 张军胜, 张华文, 等. 应用 CT、MRI 检查对甲状腺结节性质的鉴别诊断价值比较[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(11): 32-34.
- [18] 安静. CT、MRI 在甲状腺良恶性结节诊断中的价值分析[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(10): 93-95.
- [19] Golbert, L., de Cristo, A.P., Faccin, C.S., et al. (2017) Serum TSH Levels as a Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules: A Prospective Study. *PLOS ONE*, **12**, e0188123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188123>
- [20] Rivas, M. and Santisteban, P. (2003) TSH-Activated Signaling Pathways in Thyroid Tumorigenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **213**, 31-45. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.029>
- [21] Cappelli, C., Pirola, I., Gandossi, E., et al. (2020) Could Serum TSH Levels Predict Malignancy in Euthyroid Patients Affected by Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology? *International Journal of Endocrinology*, **2020**, Article ID: 7543930. <https://doi.org/10.1155/2020/7543930>
- [22] Amado, A., Castro, B., Torre, A.P., et al. (2022) Serum TSH as a Predictor of Malignancy in Indeterminate Thyroid Nodules. *The Annals of the Royal College of Surgeons of England*, **104**, 380-384. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0196>
- [23] 杨媛媛, 陈源清, 游琴秀. 血清 TSH、TPO-Ab、Tg-Ab 水平在良恶性甲状腺结节诊断中的意义[J]. 黑龙江医药科学, 2023, 46(3): 79-81.
- [24] Murata, M. (2018) Inflammation and Cancer. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **23**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1>
- [25] Aktas, G., Sit, M., Karagoz, I., et al. (2017) Could Red Cell Distribution Width be a Marker of Thyroid Cancer? *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **27**, 556-558.
- [26] Cheong, T.Y., Hong, S.D., Jung, K.W., et al. (2021) The Diagnostic Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Thyroid Cancer Adjusted for Tumor Size. *PLOS ONE*, **16**, e0251446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251446>
- [27] Kimura, E.T., Nikiforova, M.N., Zhu, Z., et al. (2003) High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Research*, **63**, 1454-1457.
- [28] Raffaele, C. and Nikiforov, Y.E. (2005) Alterations of the BRAF Gene in Thyroid Tumors. *Endocrine Pathology*, **16**, 163-171. <https://doi.org/10.1385/EP:16:3:163>
- [29] Xing, M. (2005) BRAF Mutation in Thyroid Cancer. *Endocrine-Related Cancer*, **12**, 245-262. <https://doi.org/10.1677/erc.1.0978>
- [30] Nikiforova, M.N. and Nikiforov, Y.E. (2009) Molecular Diagnostics and Predictors in Thyroid Cancer. *Thyroid*, **19**, 1351-1361. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0240>
- [31] Fusco, A., Grieco, M., Santoro, M., et al. (1987) A New Oncogene in Human Thyroid Papillary Carcinomas and Their Lymph-Nodal Metastases. *Nature*, **328**, 170-172. <https://doi.org/10.1038/328170a0>
- [32] Karga, H., Lee, J.K., Vickery Jr., A.L., et al. (1991) Ras Oncogene Mutations in Benign and Malignant Thyroid neOp-

-
- lasms. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **73**, 832-836. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-4-832>
- [33] Namba, H., Rubin, S.A. and Fagin, J.A. (1990) Point Mutations of Ras Oncogenes Are an Early Event in Thyroid Tumorigenesis. *Molecular Endocrinology*, **4**, 1474-1479. <https://doi.org/10.1210/mend-4-10-1474>
- [34] Zhu, Z.W., Gandhi, M., Nikiforova, M.N., Fischer, A.H. and Nikiforov, Y.E. (2003) Molecular Profile and Clinical-Pathologic Features of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: An Unusually High Prevalence of Ras Mutations. *American Journal of Clinical Pathology*, **120**, 71-77. <https://doi.org/10.1309/ND8D9LAJTRCTG6QD>
- [35] Suarez, H.G., du Villard, J.A., Severino, M., *et al.* (1990) Presence of Mutations in All Three Ras Genes in Human Thyroid Tumors. *Oncogene*, **5**, 565-570.
- [36] Motoi, N., Sakamoto, A., Yamochi, T., *et al.* (2000) Role of Ras Mutation in the Progression of Thyroid Carcinoma of Follicular Epithelial Origin. *Pathology-Research and Practice*, **196**, 1-7. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(00\)80015-1](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(00)80015-1)
- [37] Scharck, C., Fulton, N., Jacoby, R.F., *et al.* (1990) N-Ras 61 Oncogene Mutations in Hürthle Cell Tumors. *Surgery*, **108**, 994-999.
- [38] Tallini, G., Hsueh, A., Liu, S., *et al.* (1999) Frequent Chromosomal DNA Unbalance in Thyroid Oncocytic (Hürthle Cell) Neoplasms Detected by Comparative Genomic Hybridization. *Laboratory Investigation*, **79**, 547-555.
- [39] Basolo, F., Pisaturo, F., Pollina, L.E., *et al.* (2000) N-Ras Mutation in Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas: Correlation with Bone Metastases and Inverse Correlation to Thyroglobulin Expression. *Thyroid*, **10**, 19-23. <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.19>
- [40] Ginesa, G.R., Hongyu, Z., Camp, R.L., *et al.* (2003) Ras Mutations Are Associated with Aggressive Tumor Phenotypes and Poor Prognosis in Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 3226-3235. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.130>