

Санкт-Петербургский государственный университет

Медицинский факультет

Левченко Наталия Александровна

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Предоперационные предикторы злокачественности у пациентов с
фолликулярными опухолями щитовидной железы

Уровень образования: специалитет

Направление «*Медицина*»

Основная образовательная программа 31.05.01 «*Лечебное дело*»

Научный руководитель: профессор
кафедры факультетской хирургии СПбГУ, д.м.н.

Слепцов Илья Валерьевич

Внешний рецензент: главный научный сотрудник
отдела хирургии эндокринных органов ЭНЦ, д.м.н.

Ванушко Владимир Эдуардович

Санкт-Петербург

2023

Оглавление	
Введение	3
Глава 1. Фолликулярные опухоли щитовидной железы – описание группы и предикторы злокачественности	6
1.1. Узловые образования щитовидной железы.....	6
1.2. Показания к тонкоигольной аспирационной биопсии. Ультразвуковая оценка риска злокачественности узла.....	7
1.3. Техника выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии. Окраска цитологического мазка.	12
1.4. Цитологическая классификация Bethesda.	14
1.5. Категория Bethesda IV.	16
1.6. Группа фолликулярных опухолей в классификации ВОЗ.....	18
1.7. Молекулярно-генетическое тестирование.	22
1.8. Ассоциация злокачественности с разными демографическими и клиническими показателями.	24
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов	26
1.5. Характеристика клинического материала.....	26
1.6. Статистическая обработка данных.	27
Глава 3. Результаты собственного исследования	29
3.1. Морфологическая структура заключений ФО.....	29
3.2. Демографические характеристики пациентов с ФО. Размер узла.....	30
3.3. Сонографические характеристики пациентов с ФО.	33
Заключение	36
Выводы	38
Список литературы	39

Введение

Понятие «фолликулярные опухоли щитовидной железы» объединяет опухоли фолликулярной дифференцировки, которые могут являться как доброкачественными (фолликулярные аденомы), так и злокачественными новообразованиями. В цитологической классификации Bethesda объединены в категорию Bethesda IV: фолликулярная неоплазия/ подозрение на фолликулярную неоплазию [1].

Узлы щитовидной железы выявляются по данным УЗИ у 19-70% взрослого населения [2]. Из всех узлов, которые подвергаются ТАБ, категория Bethesda IV выявляется в 2,6-13,7 % случаев биопсии [3]–[5]. Окончательная диагностика осуществляется с помощью гистологического исследования ткани щитовидной железы после гемитиреоидэктомии, в некоторых случаях - тиреоидэктомии [6]. Таким образом, фолликулярные опухоли являются наиболее частым показанием к оперативному лечению.

В 25-40% случаев фолликулярная опухоль по результатам морфологического исследования оказывается злокачественным новообразованием. При исключении из группы злокачественных новообразований категории пограничных опухолей NIFTP риск составляет 10-40% [1].

Гемитиреоидэктомия после постановки категории Bethesda IV является необходимым минимальным объёмом оперативного вмешательства для последующего окончательного гистологического заключения относительно злокачественности образования. Несмотря на меньшее количество осложнений по сравнению с тотальной тиреоидэктомией, гемитиреоидэктомия всё же несёт определённые риски для пациента: паралич возвратного гортанного нерва, паралич подъязычного нерва, гипокальциемия, кровотечение [7], [8]. Кроме того, следует учитывать возможность поздних осложнений, таких как инфекции нижних дыхательных путей у пациентов с параличом голосовых связок [9].

В литературе представлено много данных, говорящих о возможной ассоциации некоторых демографических, клинических, сонографических признаков с определённым результатом гистологии. В одном исследовании показано, что возраст до 45 лет, размер узла ≥ 40 мм, солидная структура, микрокальцификаты, гипоехогенная структура и повышенная васкуляризация узла являются значимыми независимыми факторами, ассоциированными со злокачественным новообразованием [5]. По другим данным, размер узла более 40 мм имеет такую же вероятность оказаться злокачественным, как и узел менее 40 мм [10]. Причиной неоднородности полученных результатов может быть разница в выборках по расе пациентов. По данным многочисленных исследований среди пациентов с узлами щитовидной железы преобладают женщины [11]. Это даёт основание предполагать неоднородность распределения среди полов доброкачественных и злокачественных заключений. Все представленные выше данные говорят о том, что есть возможность определить риск злокачественности узла на предоперационном этапе.

Ввиду большого количества пациентов с фолликулярными опухолями и вышеуказанных осложнений оперативного вмешательства, а также в силу уменьшения риска выявления по результатам гистологии злокачественных новообразований с агрессивным поведением, представляется рациональным поиск способов модифицировать тактику ведения фолликулярных опухолей. Предлагается оценить ассоциацию демографических и клинических показателей с результатами гистологических заключений. На основании полученных данных разработать критерии отбора пациентов с низкими рисками обнаружения злокачественного новообразования для возможности дальнейшего динамического наблюдения.

Цель работы: уточнить показания к оперативному вмешательству по поводу фолликулярных опухолей.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру морфологических заключений ФО.
2. Выявить риски злокачественности, ассоциированные с клиническими и демографическими показателями.
3. Выделить группы пациентов, подходящих для активного наблюдения.

Практическое значение: изменение тактики ведения фолликулярных опухолей для части пациентов позволит значительно снизить количество оперативных вмешательств по данному поводу, а также избежать сопутствующих операции осложнений.

Глава 1. Фолликулярные опухоли щитовидной железы – описание группы и предикторы злокачественности

1.1. Узловые образования щитовидной железы.

Согласно определению американской тиреоидологической ассоциации, узел щитовидной железы – это участок ткани щитовидной железы, который сонографически отличается от окружающей паренхимы [12].

По разным данным, асимптоматические узлы выявляются у 19-70% взрослого населения по результатам УЗИ [2]. С развитием ультразвуковых аппаратов увеличивается и частота выявления узлов, так как более высокочастотные ультразвуковые аппараты выявляют больше образований [13].

Узлы щитовидной железы – понятие неспецифическое, могут быть представлены как неопухолевым субстратом, так и опухолями щитовидной железы. Неопухолевые узлы могут быть проявлением железистой гиперплазии, возникающей спонтанно или в результате удаления части железы (викарная гипертрофия). Также неопухолевые узлы могут быть результатом воспаления, например, при тиреоидите Хашимото, подостром тиреоидите [14].

Опухолевые узлы щитовидной железы могут быть представлены доброкачественными и злокачественными образованиями. Среди доброкачественных образований выделяют фолликулярные и онкоцитарные аденомы.

Злокачественные новообразования щитовидной железы можно подразделить на немедуллярные карциномы, происходящие из эпителиальных клеток и составляющие около 95% всех злокачественных новообразований щитовидной железы, и медуллярный рак, происходящий из кальцитонин-продуцирующих парафолликулярных клеток [15].

1.2. Показания к тонкоигольной аспирационной биопсии. Ультразвуковая оценка риска злокачественности узла.

После того, как в результате ультразвукового исследования был обнаружен узел щитовидной железы, дальнейшее исследование будет направлено, прежде всего, на определение злокачественного потенциала образования и необходимости хирургического вмешательства [16].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является процедурой выбора для диагностики подозрительного образования. Не все узлы подвергаются этой инвазивной процедуре. Критериями отбора для ТАБ являются размер узла и его сонографические характеристики. Согласно последним рекомендациям американской тиреоидологической ассоциации, узлы размером менее 1 см не подвергаются ТАБ [12].

Узлы размером менее 1 см являются особой зоной интереса в контексте необходимости проведения ТАБ. Как утверждает в работе Iqbal et al, вероятность рака в узлах менее 1 см не меньше, чем в более крупных узлах [15]. Однако, такие узлы довольно часто имеют хороший прогноз, особенно это касается папиллярных микрокарцином. Раннее выявление таких опухолей и последующее хирургическое лечение не привело к уменьшению смертности в данной когорте пациентов [17]. В настоящее время американская тиреоидологическая ассоциация предлагает для таких узлов тактику наблюдения. Исследование Gündüz et Söylemez пытается построить тактику ведения узлов менее 1 см на основании сонографических характеристик и предлагает опираться на признак гипоэхогенности; при готовности пациента к дальнейшему хирургическому лечению проводится ТАБ такого узла. [18].

Сонографическими предикторами злокачественности узла щитовидной железы являются: солидная структура, гипоэхогенность, нерегулярный край, микрокальцификация, признак «выше-чем-шире» (обусловленный высокой плотностью тканей узла). Важно отметить, что ни один из этих признаков

изолированно не является исчерпывающим, только комбинация двух и более признаков даёт возможность определить риск злокачественности [16].

Повышенная васкуляризация узла не является признаком злокачественности, и хотя этот признак выявляется в 69-74% всех карцином, данная характеристика обладает сравнительно низкой специфичностью [19].

Объединение этих признаков в единую систему с целью оптимизации показаний к ТАБ привело к появлению в 2009 году классификации TI-RADS (E. Horvath и др). В настоящее время существуют многочисленные модификации этой системы.

Система стратификации риска американской тиреоидологической ассоциации (АТА), предложенная в рекомендациях АТА 2015 года, определяет 5 групп заключений УЗИ: высокого риска (high suspicious), промежуточного риска (intermediate suspicious), низкого риска (low suspicious), очень низкого риска (very low suspicious), доброкачественные (benign) - каждая из которых подразумевает наличие у узла определённых совокупностей признаков (рис. 1). Согласно данным рекомендациям, ТАБ подвергаются узлы более 1 см высокого и промежуточного риска злокачественности, более 1,5 см низкого риска, более 2 см узлы очень низкого риска [12].

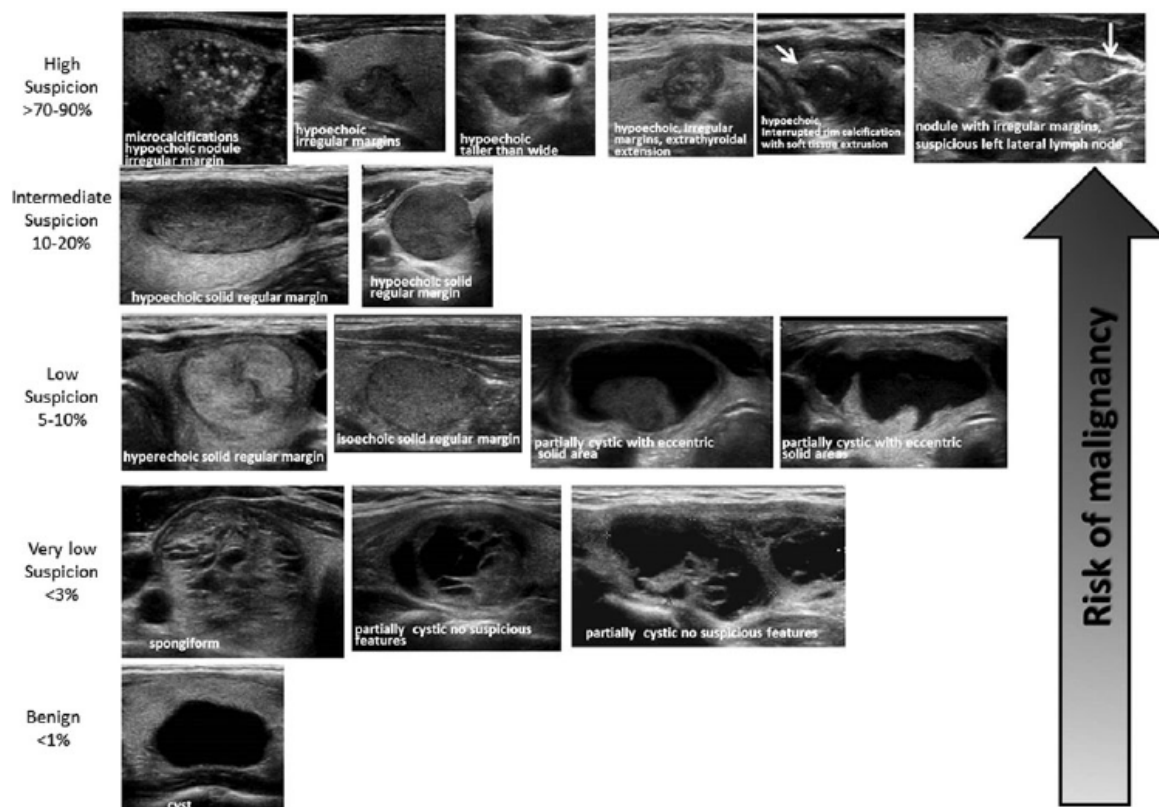


Рисунок 1. ATA – сонографические паттерны и риск злокачественности (2015) [12].

В 2017 году появилась система ACR TI-RADS, которая выделяет 5 категорий: структура (кистозный/ спонгиформный/ солидный/ кистозно-солидный), эхогенность (анэхогенный/ гипер- и изоэхогенный/ гипоэхогенный/ очень гипоэхогенный), форма (шире-чем-выше/ выше-чем-шире), контуры (гладкие/ неопределяемые/ дольчатые или неровные/ распространение за пределы щитовидной железы) и эхогенные очаги (нет или признак хвоста кометы/ макрокальцификаты/ периферическая кальцификация/ точечный эхогенный фокус) – узел оценивается по каждой из категорий, в соответствии с чем выставляются баллы, сумма которых определяет ту или иную степень злокачественности (рис. 2). В системе ACR TI-RADS ТАБ подвергаются узлы, набравшие 3 балла, размером более 2,5 см; 4-6 баллов, размером более 1,5 см; 7 баллов и более, размером более 1 см [20].

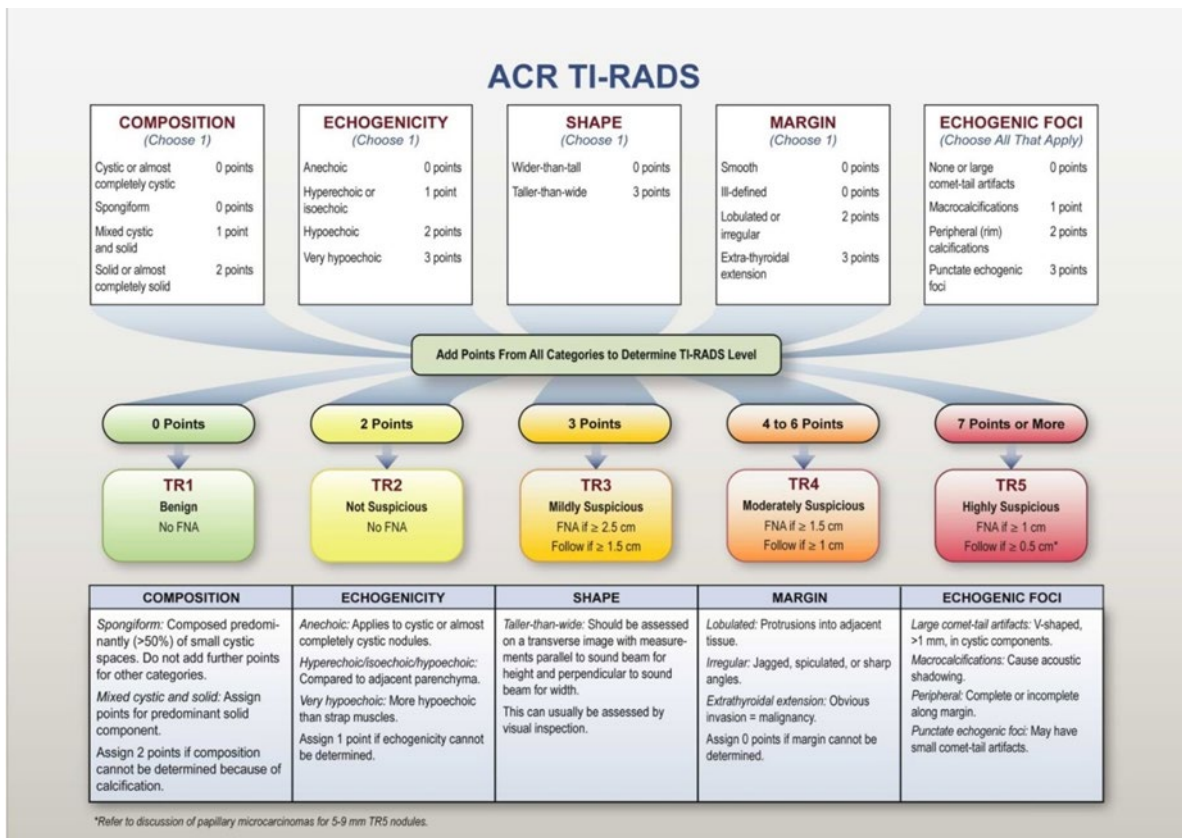


Рисунок 2. Система стратификации риска ACR TI-RADS (2017) [20].

В европейской версии TI-RADS (EU-TIRADS) 2017 года представлено 5 возможных заключений УЗИ: нормальная щитовидная железа (без узлов), доброкачественные, низкого риска, промежуточного риска и высокого риска. Подход к оценке узла также основывается на совокупности признаков (паттернах), ассоциирующихся с низким/высоким риском злокачественности. К доброкачественным узлам с риском злокачественности, стремящимся к нулю, относятся кисты и спонгиозные узлы. Узлы высокого риска должны иметь как минимум одну из следующих характеристик: неовальная форма (признак «выше-чем-шире» по сути), нерегулярный край, микро-кальцификаты, выраженная гипоэхогенность узла (рис. 3). Также, как и в системе АТА, показание к пункции складывается из размера и категории риска. Доброкачественные узлы пункции не подлежат, узлы низкого риска подвергаются ТАБ при размере узла >20 мм, среднего риска – при размере от 15 мм, высокого риска – от 10 мм [21].

Category	US features	Malignancy risk, %
EU-TIRADS 1: normal	No nodules	None
EU-TIRADS 2: benign	Pure cyst Entirely spongiform	≅0
EU-TIRADS 3: low risk	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4
EU-TIRADS 4: intermediate risk	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6–17
EU-TIRADS 5: high risk	At least 1 of the following features of high suspicion: – Irregular shape – Irregular margins – Microcalcifications – Marked hypoechogenicity (and solid)	26–87

EU-TIRADS, European Thyroid Imaging Reporting and Data System; US, ultrasound.

Рис. 3. Европейская система стратификации риска EU-TIRADS (2017) [21].

Наконец, существует корейская система стратификации риска K-RADS, последняя версия которой появилась в 2016 году. Она чрезвычайно похожа на EU-TIRADS, однако есть и свои особенности. Выделено 5 групп заключений, сопоставимых с EU-TIRADS. Однако показания к пункции начинаются с категории доброкачественных узлов: здесь рекомендуется подвергать ТАБ узлы более 2 см. Для узлов низкого риска – 1,5 см и более, промежуточного и высокого – более 1 см [22].

Помимо оценки размера и характеристик узла, с помощью УЗИ проводится сама процедура ТАБ, оцениваются лимфатические узлы на наличие признаков метастатического поражения [19].

Ультразвуковая оценка шейных лимфатических узлов должна быть выполнена у всех пациентов с узлами щитовидной железы. УЗ характеристики нормального лимфатического узла следующие: гипоэхогенность, овальная форма и наличие центральной гиперэхогенной полоски, соответствующей воротам лимфоузла. Патологический лимфоузел может иметь кистозную или солидную структуру, быть изо- или гиперэхогенным, круглым, может иметь неправильную форму, ворота узла могут отсутствовать. Подозрительные лимфоузлы также подвергаются процедуре ТАБ [19].

1.3. Техника выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии. Окраска цитологического мазка.

Тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим проведением цитологического исследования предоставляет определённую информацию о клеточном составе узла и позволяет таким образом выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

ТАБ подозрительного узла щитовидной железы проводится, как правило, под контролем УЗИ, с использованием тонких игл (22-27 калибра), без применения местной анестезии.

Выполнение ТАБ под контролем УЗИ значительно снижает количество ложноотрицательных результатов вследствие непопадания в узел и снижает частоту недиагностических мазков с 15 до 3% [15].

Для проведения ТАБ требуются следующие расходные материалы: несколько стёкол для приготовления цитологических мазков, тонкая игла (22-27 калибра), шприц и, в ряде случаев, держатель шприца, раствор антисептика для обработки кожи перед процедурой, салфетки или ватно-марлевые тампоны.

Перед проведением процедуры локальная анестезия не требуется. Шприц оператор держит доминантной рукой, второй рукой держит УЗИ-датчик. Предварительно обработанная кожа прокалывается иглой рядом с торцевой поверхностью датчика и далее вводится под углом 45° - 60° в плоскости датчика, тем самым обеспечивается визуализация иглы и узла. Под контролем зрения игла вводится в узел, где проводится серия возвратно-поступательных движений, производится аспирация содержимого. Как только аспирированный материал появляется в павильоне иглы, процедуру можно завершать. Игла извлекается из ткани, далее оператор приступает к изготовлению мазков.

Традиционно окраска гематоксилин-эозином (May–Grünwald–Giemsa, MGG - модификация окраски по Романовскому-Гимзе) использовалась для оценки цитологических мазков, полученных в результате ТАБ, в связи с простотой и скоростью метода. Для окраски MGG требуется высушивание стекла с материалом на воздухе. Данный метод позволяет быстро произвести оценку полученного материала, однако обладает рядом недостатков. Наиболее существенный недостаток – непрозрачность ядер клеток, невозможность рассмотреть детали строения ядер [23].

Другой метод изготовления мазков – по Папаниколау. Материал наносят на стекло, применяется метод влажной фиксации с использованием 96% спирта, затем производят окраску соответствующими красителями. Данная методика окраски материала позволяет лучше визуализировать строение ядра клеток, что является важным для идентификации ядерной атипии, характерных изменений ядер клеток при папиллярной карциноме. Недостатком данного метода является время приготовления мазка – стандартный протокол занимает около 40 минут. Однако в настоящее время существуют модификации данного метода, позволяющие значительно сократить время, сохранив при этом преимущества данного метода окраски [24].

Большой диагностической ценностью обладает методика жидкостной цитологии. Перед изготовлением мазка материал помещают в жидкость, обладающую консервирующими и стабилизирующими свойствами. Затем полученную суспензию центрифугируют, в результате чего клетки выпадают в осадок. Данный осадок наносится на предметное стекло, производится окраска по методу Папаниколау. Метод жидкостной цитологии позволяет получить более чёткое изображение, убрать ненужный фон (эритроциты, коллоид), лучше рассмотреть строение ядер клеток [25].

1.4. Цитологическая классификация Bethesda.

С целью привести в систему возможные цитологические заключения по результатам ТАБ, в 2009 году была создана цитологическая классификация BSRTC - Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. В 2017 году с некоторыми изменениями вышло второе издание данной классификации (рис. 4).

В Bethesda 2017 года представлено 6 возможных цитологических заключений:

- I. Недиагностический или неудовлетворительный пунктат;
- II. Доброкачественное образование;
- III. Атипия неопределённого значения/ фолликулярные изменения неопределённого значения;
- IV. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию;
- V. Подозрение на злокачественное образование;
- VI. Злокачественное образование.

Для каждой из приведённых категорий представлен риск злокачественности, то есть риск выявления злокачественной опухоли по результатам гистологического исследования (ROM, risk of malignancy). В соответствии с данным риском определяется тактика ведения пациента с установленной категорией. Тактика ведения каждой из категорий представлена в рекомендациях ATA.

С момента переименования неинвазивного инкапсулированного фолликулярного варианта папиллярной карциномы в неинвазивную фолликулярную опухоль щитовидной железы с ядрами папиллярного типа (NIFTP) в классификации появилось дополнение, обозначающее риск злокачественности без учёта NIFTP, т.к. в силу биологического поведения данной опухоли риском её выявления можно пренебречь. Риск злокачественности без учёта NIFTP становится ниже, особенно в категориях

Bethesda III и IV – неопределённых цитологических категориях [1]. В настоящее время в данных категориях ведутся поиски более эффективной тактики ведения, методов предоперационной диагностики, позволяющих предполагать или исключать злокачественный исход, так как существующие риски перестают оправдывать исключительно хирургический подход.

Diagnostic Category	Risk of Malignancy if NIFTP Not Cancer	Risk of Malignancy if NIFTP Equals Cancer	Usual Management
Non-diagnostic or unsatisfactory	5% to 10%	5% to 10%	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0% to 3%	0% to 3%	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	6% to 18%	10% to 30%	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	10% to 40%	25% to 40%	Molecular testing, or lobectomy
Suspicious for malignancy	45% to 60%	50% to 75%	Near-total thyroidectomy or lobectomy
Malignant	94% to 96%	97% to 99%	Near-total thyroidectomy or lobectomy

Рисунок 4. Классификация цитологических заключений BSRTC (2017). Риск злокачественности и рекомендуемая тактика ведения [1].

1.5. Категория Bethesda IV.

Категория IV в классификации BSRTC определяется как фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию. В данную категорию относят опухоли с фолликулярной дифференцировкой и отсутствием признаков, явно указывающих на папиллярную карциному (сосочковый паттерн, характерные изменения ядер), при этом допускаются лёгкие изменения ядер клеток, такие как: увеличенный размер ядра, нерегулярность контуров ядра, просветление хроматина [1]. До проведения гистологического исследования нельзя быть до конца уверенным в конкретном гистологическом варианте и степени агрессивности опухоли. Во время гистологии уточняется наличие или отсутствие капсулярной или сосудистой инвазии (рис. 5,6), что и определяет потенциал новообразования.

По данным разных исследований, категория IV подразумевает риск злокачественности 25-40% с включением категории NIFTP. Данный риск считается достаточным для обоснования дальнейшей хирургической тактики в объёме гемитиреоидэктомии для последующего гистологического исследования и верификации морфологического типа опухоли. В некоторых случаях заключение цитологического исследования целесообразно дополнить данными молекулярного тестирования для более точной оценки риска малигнизации [12].

Риск малигнизации составляет 10-40% в том случае, если не учитывать NIFTP-вариант папиллярной карциномы [1]. Данный гистологический вариант папиллярной карциномы имеет доброкачественное течение и по своей агрессивности может быть приравнен к фолликулярной аденоме. Данные некоторых исследований указывают на существенное снижение риска малигнизации при исключении NIFTP-варианта, что даёт основания для пересмотра тактики ведения опухолей этой категории [26].

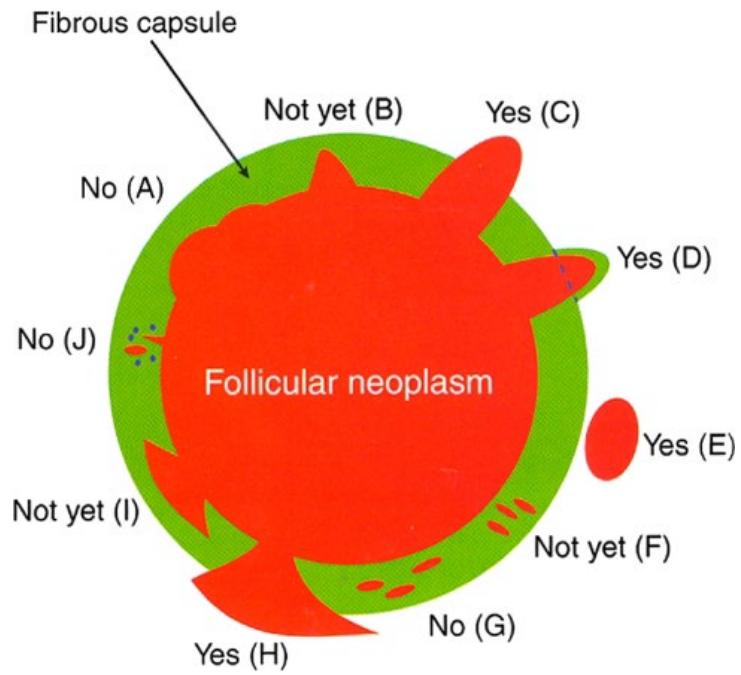


Рисунок 5. Схематическое изображение вариантов инвазии капсулы узла [27].

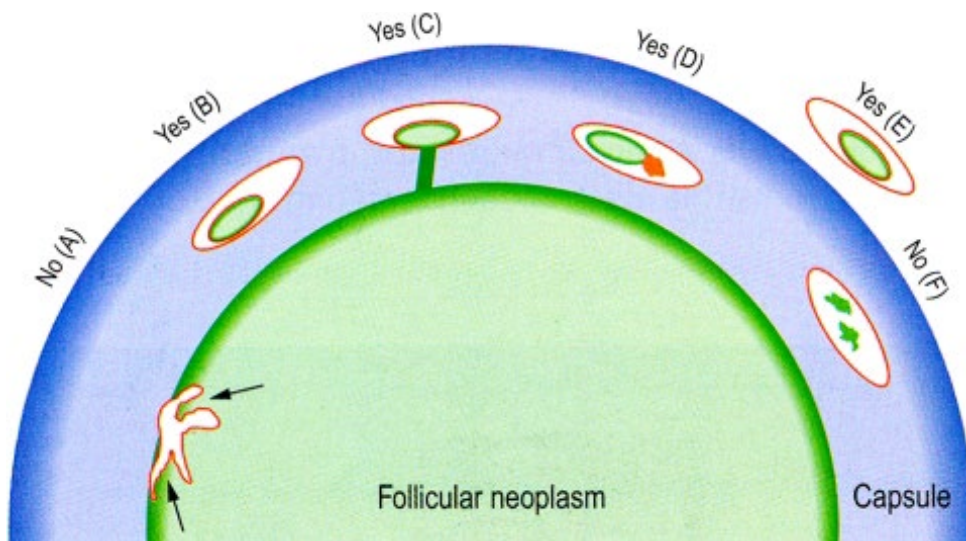


Рисунок 6. Схематическое изображение вариантов сосудистой инвазии (ангиоинвазии) [27].

1.6. Группа фолликулярных опухолей в классификации ВОЗ.

Опухоли, имеющие фолликулярную дифференцировку, (а также неопухолевые образования, такие как узловой зоб) обладают схожими цитоморфологическими характеристиками, вследствие чего их зачастую трудно различить с помощью ТАБ. Узел с заключением цитологического исследования «фолликулярная неоплазия/ подозрение на фолликулярную неоплазию» по результатам гистологии может представлять собой практически любое образование из группы фолликулярно-клеточных неоплазий (follicular cell-derived neoplasms).

В 2022 году вышло новое издание гистологической классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ. Согласно данной классификации, опухоли фолликулярно-клеточной дифференцировки подразделяются на три класса: доброкачественные, опухоли низкого риска и злокачественные опухоли [28].

К доброкачественным новообразованиям относят фолликулярную аденому, онкоцитарную аденому (в предыдущем издании классификации относилась к отдельной группе Гюртле-клеточных опухолей под названием Гюртле-клеточная аденома), фолликулярную аденому с папиллярной архитектурой, а также многоузловой зоб.

Многоузловой зоб (МУЗ) представляет собой множественные инкапсулированные узлы щитовидной железы. В отличие от аденомы не является неоплазией, имеет поликлональную природу. Однако морфологически узел при МУЗ выглядит так же, как аденоматозный узел, существующие гистологические критерии не всегда позволяют различить гиперплазию и неоплазию, что даёт основания внести эту категорию узлов в данный раздел.

Фолликулярная аденома с папиллярной архитектурой представляет собой автономный гиперфункционирующий узел, демонстрирующий на

гистологии папиллярный паттерн роста при отсутствии ядерных признаков папиллярной карциномы. Среди фолликулярных аденом, характеризующихся наличием папиллярного типа роста, существует также *фолликулярная аденома с папиллярной гиперплазией*, которая не ассоциирована с гиперфункцией и принадлежит группе фолликулярных аденом [28].

К группе опухолей низкого риска относят неинвазивную фолликулярную опухоль щитовидной железы с ядрами папиллярного типа (NIFTP), опухоль щитовидной железы с неопределённым злокачественным потенциалом, гиалинизирующую трабекулярную опухоль. Данная категория опухолей имеет пограничный или неопределённый потенциал злокачественности.

В 2016 году неинвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярной карциномы был переименован в *неинвазивную фолликулярную опухоль щитовидной железы с ядрами папиллярного типа* и в силу своего индолентного течения, низкого риска метастазирования в лимфатические узлы, очень низкого риска рецидива теперь относятся к пограничным опухолям (borderline tumor). В исследовании 2016 года, наблюдавшем в течении 11,8 лет когорту пациентов (N=94) с данным диагнозом, было показано, что результаты исключительно хирургического лечения (N=69) и хирургического лечения, дополненного радиоiodтерапией (N=25), идентичны – спустя 11,8 лет признаков рецидива обнаружено не было, из чего был сделан вывод о возможности ведения данной группы пациентов исключительно путём резекции доли или всей щитовидной железы [29]. На молекулярном уровне NIFTP характеризуется отсутствием BRAF V600E-мутации, а также других мутаций, ассоциированных с высоким риском злокачественности (TERT, TP53) и высокой вероятностью наличия RAS-мутации, которая характерна также для других опухолей с фолликулярным паттерном роста. Хотя комбинация некоторых предоперационных диагностических критериев (ультразвуковых,

цитологических, результатов молекулярного тестирования) может повысить вероятность выявления NIFTP, существующие диагностические методы не позволяют различить между собой NIFTP и инвазивные инкапсулированные формы фолликулярного варианта папиллярной карциномы. Диагноз NIFTP может быть установлен только после гистологического исследования всей опухоли, материал которой может быть получен только в результате операции [30].

По результатам цитологии NIFTP может быть отнесена к любой из 6 групп классификации Bethesda, однако наиболее часто данную опухоль относят к группам Bethesda III (30%), IV (21%), V (24%) [31]. Изменение представления о течении и исходах данной категории опухолей привело к значимому снижению риска злокачественности в разных категориях классификации Bethesda. Данный факт неоспоримо важен при выборе тактики ведения пациента с установленной цитологической категорией Bethesda IV.

К злокачественным опухолям относятся фолликулярная карцинома, инвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярной карциномы, папиллярная карцинома, онкоцитарная карцинома, опухоли из фолликулярного эпителия высокой степени злокачественности, анапластическая карцинома из фолликулярного эпителия.

По результатам исследования Wu и др., опухоли, отнесённые к категории «фолликулярная неоплазия/ подозрение на фолликулярную неоплазию», представляли собой следующие гистологические варианты: из 65 пациентов 19 имели узловой зоб, 24 – фолликулярную аденому, 15-папиллярный рак, 4 из них – фолликулярный вариант; 7 – фолликулярную карциному. Ни у одного пациента не было выявлено NIFTP-варианта [11]. Следует, однако, учитывать, что у представителей азиатской расы NIFTP выявляется гораздо реже. Объединённая заболеваемость NIFTP составляет

9,3% и 9,6% в Северной Америке и Европе соответственно, тогда как в Азии она составляет всего 2,1% [32].

В другом исследовании из 139 прооперированных по поводу узлов категории FN/SFN, 51 узел оказался злокачественным: 44 папиллярных карциномы, 5 фолликулярных карцином, 2 медуллярные карциномы [5].

В небольшом одноцентровом исследовании было продемонстрировано следующее распределение: 8,3% - лимфоцитарный тиреоидит, 25% - многоузловой зоб, 16.7% солитарные доброкачественные узлы, 25% NIFTP, 25 % злокачественные опухоли. Однако красота полученных результатов компенсируется численностью выборки: всего исследовали 47 узлов, из которых 12 приходится на категорию Bethesda IV [33].

1.7. Молекулярно-генетическое тестирование.

В случаях неопределённых результатов цитологии (в эту категорию относят Bethesda III и Bethesda IV) следующим диагностическим шагом исторически была либо повторная ТАБ, либо выполнение диагностической лобэктомии. Из процентного промежутка, отведённого возможности злокачественного исхода, можно предположить, какая большая доля узлов из прооперированных оказывается в итоге доброкачественными. Этот факт явился причиной поисков альтернативных вариантов диагностики, таких как молекулярное тестирование.

Молекулярное тестирование представляет собой поиск мутаций на матрице ДНК или же изменений в экспрессии матричной РНК, которые соответствуют появлению в клетке определённой мутации.

В отличие от злокачественных новообразований, цитологическим эквивалентом которых является Bethesda V и VI, новообразования из категорий Bethesda III и Bethesda IV обычно отличаются отсутствием наиболее частой мутации, соответствующей дифференцированному раку щитовидной железы, - BRAF-мутации. Наиболее часто встречаемой мутацией среди цитологически неопределённых категорий рака является RAS-мутации, однако и их находят не всегда, также они могут быть представлены в доброкачественных узлах. В этом заключается сложность молекулярно-генетической диагностики данных категорий узлов: многие злокачественные новообразования не имеют известных мутаций, а когда такая мутация есть, то она, вероятно, не является специфичной для рака [34]. Поэтому в существующих на данный момент тестах представлена достаточно большая панель искомых мутаций, которая позволяет обнаружить редкие мутации, а также сочетания мутаций, которые повышают риск злокачественности.

Примером последнего могут служить результаты исследования, в котором узлы, несущие в себе только NRAS-мутацию, имели риск

злокачественности 68% (15 из 22 узлов), схожий процент злокачественных образований был при наличии HRAS-мутации (56%, 5 из 9 узлов), и KRAS-мутации (60%, 3 из 5 узлов). Однако, если узел, помимо RAS-мутации содержал в себе ещё CNA-мутацию или другие точечные мутации, риск злокачественности был значительно выше (100%, 10 из 10 узлов) [35].

Из представленного выше можно сделать вывод, что молекулярно-генетическое тестирование имеет определённые слабые стороны, однако ставит своей целью скорее исключить, нежели подтвердить возможность злокачественного новообразования (данные тесты имеют высокую чувствительность и высокую отрицательную прогностическую ценность). Это позволяет уменьшить количество ненужных диагностических операций. Частота выявления злокачественных новообразований среди пациентов с установленным благоприятным прогнозом методом молекулярного тестирования (Afirma GEC) составляет около 5 %, что позволяет определить для данной группы пациентов тактику наблюдения [34].

1.8. Ассоциация злокачественности с разными демографическими и клиническими показателями.

Молекулярно-генетические методы обследования обладают несомненным преимуществом перед другими диагностическими методами предоперационной диагностики на этапах подтверждения/ исключения злокачественности. Однако они обладают высокой стоимостью и требуют большого количества расходных материалов, что на настоящий момент не оправдывает возможности их повсеместного применения.

В связи с этим актуальным направлением является поиск более дешёвых методов определения предикторов злокачественности. Помимо подтверждения/ исключения возможности выявления злокачественного новообразования, такие методы могут помочь отобрать пациентов для проведения молекулярно-генетического тестирования.

Наиболее активно в настоящее время изучается ассоциация определённых сонографических признаков с гистологическим диагнозом. В исследовании Wu была предложена следующая комбинация сонографических признаков: гетерогенная эхоструктура, неровный край узла, размытый край узла. 47% доброкачественных узлов из категории Bethesda IV не имели ни одного из представленных признаков, 100% злокачественных узлов имели по крайней мере один из перечисленных признаков [11].

В том же исследовании значимой разницы в возрастном и половом распределении между группами больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями выявлено не было ($p = 0.64$ and 0.076 , соответственно) [11].

Многие исследования приходят к тому, что комбинация признаков оказывается более чувствительным методом в определении злокачественности узла, чем единичные сонографические характеристики [36]. Исследование Talmor предлагает следующую комбинацию

характеристик узла: микрокальцификация, неровный край и гипоэхогенность. Наличие 2 или 3 сонографических характеристик из предложенных показало высокую специфичность в определении злокачественности, однако метод обладает не достаточной чувствительностью, то есть не все злокачественные опухоли обладают именно этим набором признаков. Среди узлов с микрокальцификацией и неровным краем 75,0 % оказалось злокачественными. Узлы, обладающие всеми тремя признаками, с вероятностью 80,0% оказывались злокачественными [37].

В связи с разнообразием предлагаемых методик напрашивается вывод о том, что их специфичность будет колебаться от исследования к исследованию, а чувствительности будет не хватать для выявления всех злокачественных опухолей. Однако для наших целей скорее требуется с большой долей вероятности утверждать, что опухоль не является злокачественной, чтобы такого пациента можно было наблюдать без существенного риска прогрессирования опухоли. Таким образом, метод должен обладать скорее высокой чувствительностью, чем специфичностью.

Некоторые авторы предлагают также ориентироваться на размеры образования. Было показано, что размер узла более 40 мм является значимым независимым фактором риска злокачественности. Однако то же исследование указывает, что не стоит опираться исключительно на размер образования, необходимо использовать несколько критериев, увеличивающих вероятность злокачественности [5].

Как уже было сказано ранее, для категории узлов менее 1 см не показано даже проведение ТАБ, так как такие узлы часто оказываются папиллярными микрокарциномами с благоприятным прогнозом [17].

Глава 2. Характеристика клинического материала и методов

1.5. Характеристика клинического материала.

Исследование проводилось на базе клиники высоких медицинских технологий СПбГУ.

Выборка состояла из 4414 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу фолликулярной опухоли в период 2020-2021 гг. в КВМТ СПбГУ. Клинический диагноз «фолликулярная опухоль» устанавливался на основании результатов ТАБ, соответствует цитологической категории Bethesda IV (фолликулярная неоплазия/подозрение на фолликулярную неоплазию).

Средний возраст пациентов составил $49,27 \pm 15,11$ лет. Среди пациентов было 3669 женщины (83,1%) и 745 мужчин (16,9%). Средний размер узла составил $23,33 \pm 14,39$ мм.

Помимо клинического минимума, рутинно исследовались: уровень ТТГ, ионизированного кальция, паратгормона и кальцитонина – последний для исключения медуллярной карциномы. При подозрении на наличие агрессивной опухоли на догоспитальном этапе ряду пациентов выполнялись эндоскопические исследования, КТ шеи с контрастом при наличии крупных образований, спускающихся за грудину, и для оценки степени компрессии органов шеи. В исследование не включались пациенты, злокачественная природа образований которых была установлена на догоспитальном этапе.

В ходе исследования был проведён ретроспективный анализ историй болезни. Из историй болезни 4414 пациентов были собраны следующие данные: пол, возраст, описание УЗИ щитовидной железы в качестве самостоятельного метода/ в процессе выполнения ТАБ, клинические данные, клинический диагноз, описание размеров узла и его сонографических характеристик (эхогенности, чёткости конутов, наличия halo, кистозных изменений в узле), гистологическое заключение.

В силу того, что информация о сонографических характеристиках узла была доступна не для всех пациентов, было принято решение посчитать демографические характеристики и средний размер узла для выборки в 4414 человек и сонографические характеристики (чёткость контуров, наличие halo, кистозные изменения, эхогенность узла) для выборки в 325 человек.

1.6. Статистическая обработка данных.

Непрерывные переменные: возраст пациента, размер узла.

Категориальные переменные: пол, сонографические характеристики узла (чёткость контуров, наличие halo, кистозные изменения, эхогенность узла).

Статистическая обработка непрерывных величин начиналась с описательной статистики (среднее значение, стандартная ошибка, стандартное отклонение). Для проверки гипотезы о нормальности распределения (переменные возраст, размер узла) был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Поскольку данные были распределены нормально, было решено использовать критерий Стьюдента для парного сравнения средних значений каждой переменной в двух группах. Для категориальных переменных был использован критерий согласия Пирсона (критерий χ^2). Различия расценивались как статистически значимые при уровне достоверности $p < 0,05$.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со

стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Описательная статистика и графическая обработка данных проводились при помощи программы Microsoft Office Excel 2016. Расчёт критерия Стьюдента и критерия χ^2 проводился в программе для статистической обработки данных OpenEpi. Построение ROC-кривых выполнено в в пакете RStudio средствами языка R 3.3.0.

Глава 3. Результаты собственного исследования

3.1. Морфологическая структура заключений ФО.

В таблице 1 представлена структура морфологических заключений пациентов с цитологической категорией Bethesda IV.

Гистологическое заключение при ВIV	К-во	%
Доброкачественные узлы + фолликулярные аденомы	3058	70,2%
Папиллярная карцинома (фолликулярный вариант)	731 (490)	16,8% (67%)
Широкоинвазивная фолликулярная карцинома	8	0,2%
Ангиоинвазивная инкапсулированная ФК	5	0,1%
Малоинвазивная фолликулярная карцинома	122	2,8%
Низкодифференцированная карцинома (подозрение)	25	0,6%
Медуллярная карцинома* после скрининга кальцитонина	4	0,1%
Случайные опухоли (не пунктированные узлы)	406	9,3%
Итого	4414	100

Таблица 1. Морфологическая структура заключений ФО.

Из таблицы видно, что 70,2% в структуре занимают доброкачественные узлы, в т.ч. фолликулярные аденомы; 29,8% злокачественных новообразований, при этом 9,3% - случайные находки.

3.2. Демографические характеристики пациентов с ФО. Размер узла.

На рисунке 5 представлено распределение доброкачественных и злокачественных новообразований в разных возрастных группах.

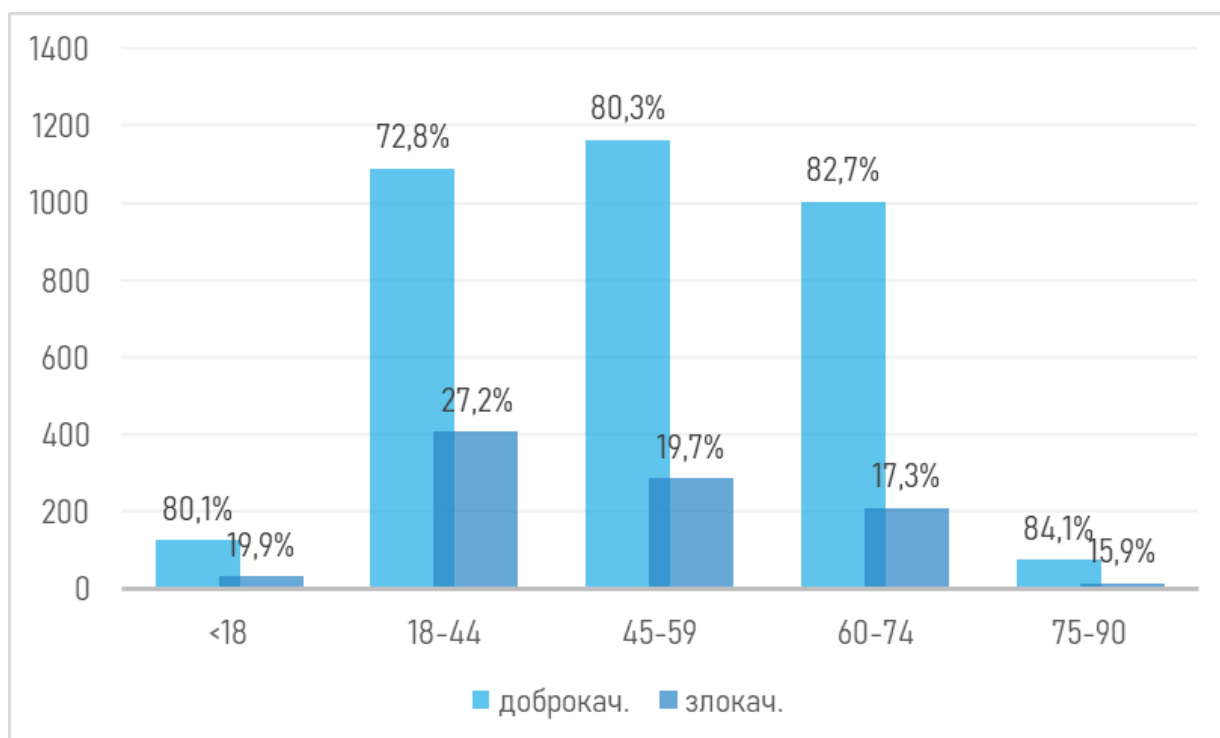


Рис. 7. Гистограмма. Распределение доброкачественных и злокачественных новообразований в разных возрастных группах. По оси X указано количество пациентов. По оси Y - возрастные группы: до 18 лет, молодой возраст, средний, пожилой и старческий возраст соответственно.

Из гистограммы можно увидеть, что частота ФО в молодом, среднем и пожилом возрасте выше, чем в возрасте до 18 лет и старческом возрасте. Также можно проследить снижение частоты злокачественных новообразований в группе среднего и пожилого возраста по сравнению с группой молодого возраста (19,7%, 17,3% и 27,2%, соответственно).

На рисунке 6 представлено распределение доброкачественных и злокачественных новообразований внутри разных возрастных групп, совокупность злокачественных заключений подразделена на группы: неинвазивный рак, инвазия капсулы узла, инвазия капсулы железы, сосудистая инвазия.

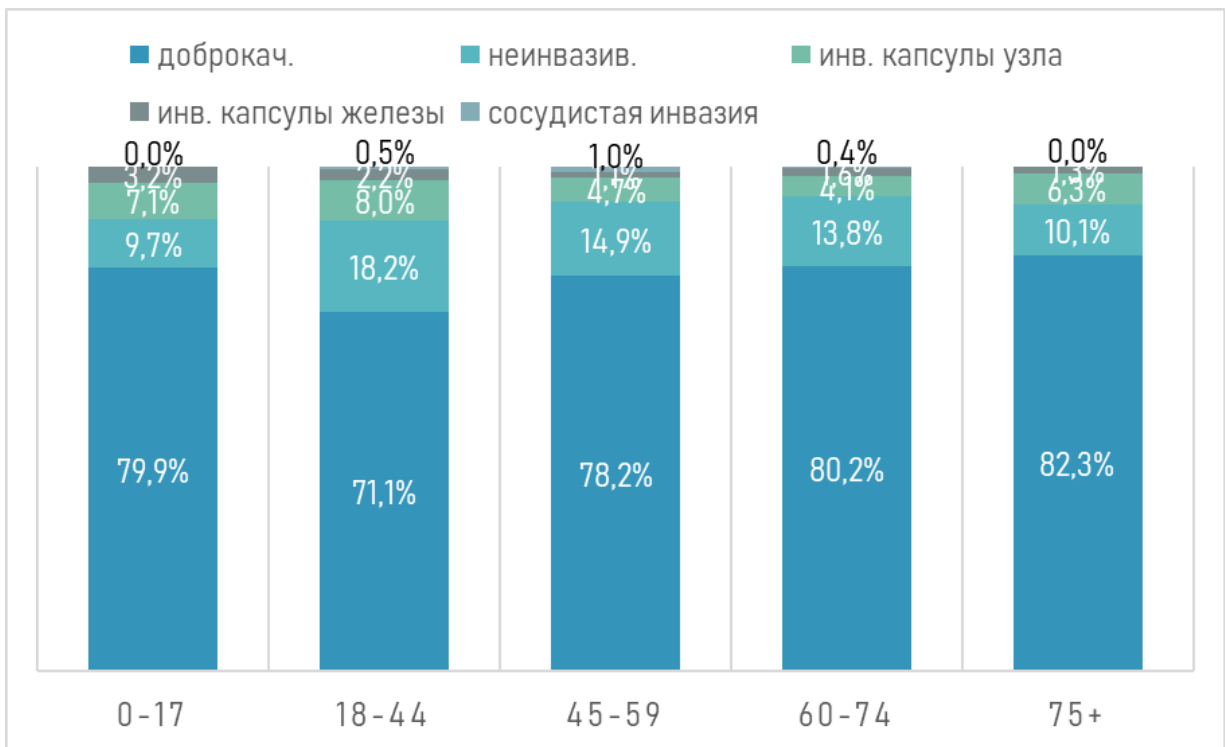


Рис. 8. Гистограмма. Распределение доброкачественных и злокачественных новообразований внутри разных возрастных групп. По оси Y указаны возрастные группы: до 18 лет, молодой возраст, средний, пожилой и старческий возраст соответственно.

На данной гистограмме обращает на себя внимание то, что наиболее агрессивные формы рака (с сосудистой инвазией) в разных возрастных группах сопоставимы по встречаемости. С возрастом частота обнаружения агрессивных форм опухолей не растёт. Наблюдение опухолей, не сопровождающихся активным ростом, таким образом, не сопряжено с риском выявления в последствии агрессивных форм рака.

На рисунке 7 представлено распределение доброкачественных и злокачественных заключений в зависимости от размера узла.

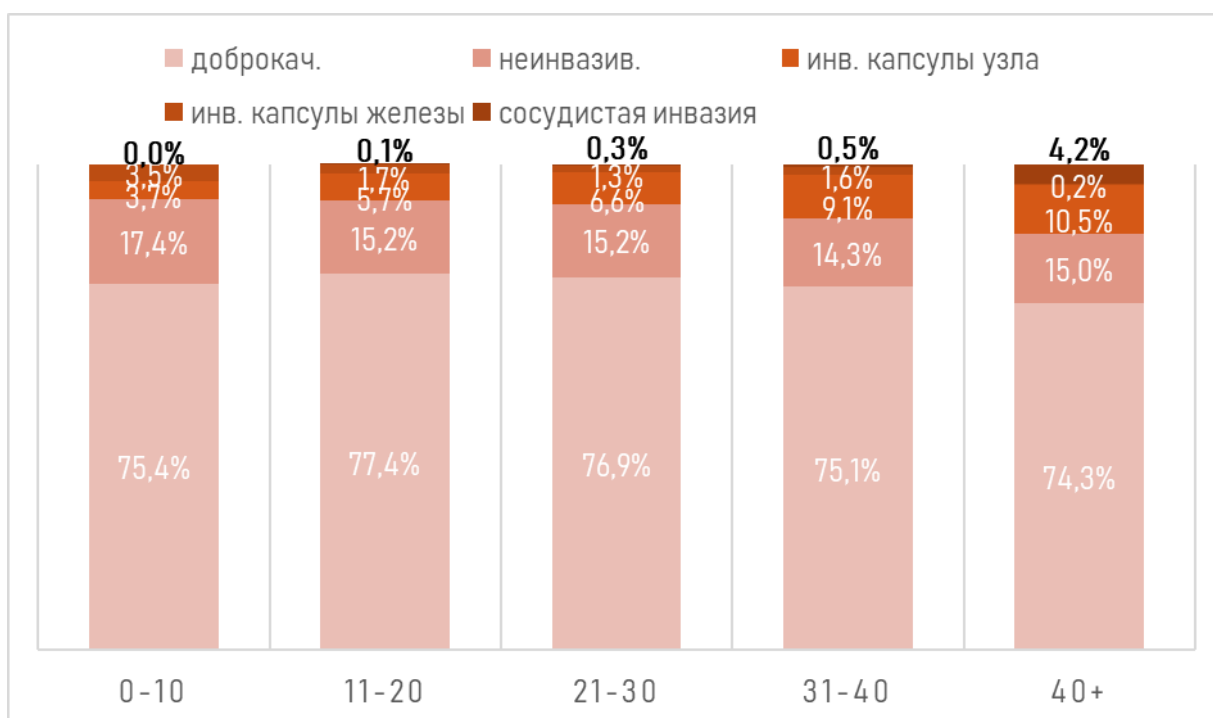


Рис. 9. Гистограмма. Распределение доброкачественных и злокачественных заключений в зависимости от размера узла. По оси Y указаны размеры узла: 0-10 мм, 11-20 мм, 21-30 мм, 31-40 мм и более 40 мм соответственно.

Из гистограммы видно, что встречаемость агрессивных форм (с сосудистой инвазией) при размере узла от 0 до 10 мм составляет 0,0%, при размере узла от 11 до 20 мм – 0,1%. Данную вероятность можно оценить как крайне низкую, в силу этого можно поставить вопрос о возможности динамического наблюдения за пациентами, размер узла/ узлов которых ≤ 20 мм. Для проверки данной гипотезы был проведён ROC-анализ.

На рисунке 8 представлены результаты ROC анализа - отношение чувствительности к специфичности для заданного значения диаметра.

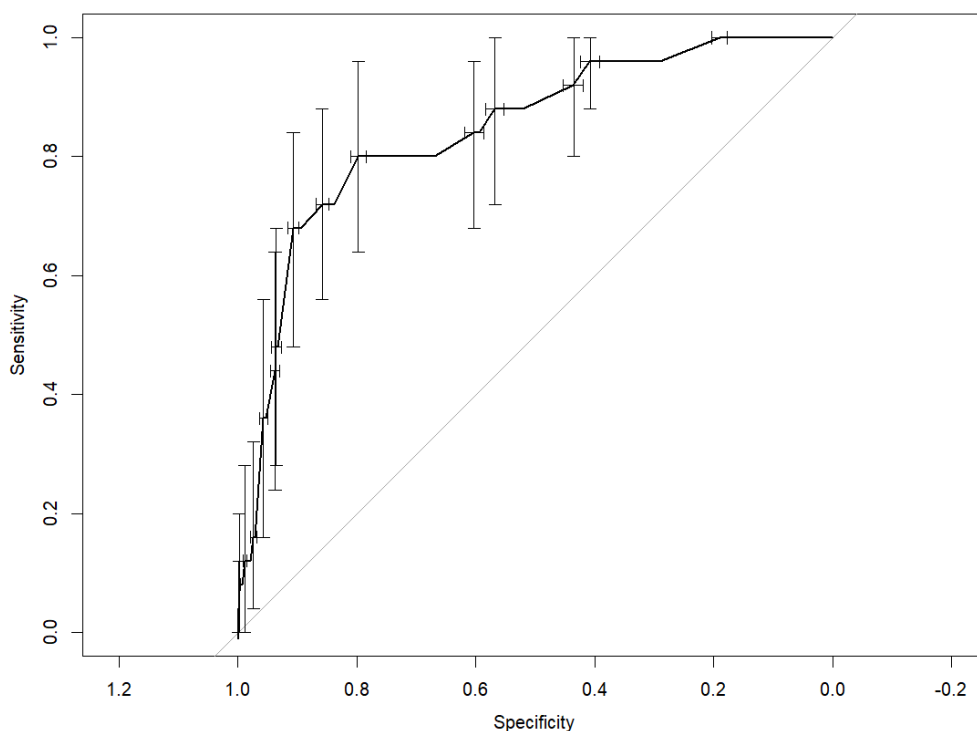


Рис. 10. ROC-анализ.

С помощью данного метода определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака – размера узла -, которое позволяет классифицировать пациентов по степени риска исхода. Интерпретируя тот результат, который мы получили (AUC, area under a curve, = 0,84), можем утверждать, что размер узла менее 2 см является достаточным критерием для принятия решения о динамическом наблюдении в качестве альтернативы хирургической тактике. Чувствительность данного параметра составляет 0,84, специфичность – 0,6.

3.3. Сонографические характеристики пациентов с ФО.

На выборке пациентов из 325 человек проводилось сравнение встречаемости разных сонографических признаков, а именно: нечёткость контуров узла, наличие halo, наличие кистозных изменений в узле, эхогенность узла (гипо-, изо-, гиперэхогенность).

В таблице 2 представлено сравнение встречаемости сонографических характеристик, а также их комбинаций в группах доброкачественных и злокачественных узлов.

Характеристика	Количество наблюдений (%)			
	N	доброкач.	злокач.	p-value
общее количество	325	225	100	
нечёткие контуры	11	8 (3,6%)	3 (3,0%)	0,3991 ($\chi^2 = 0.07$)
halo +	139	102 (45,3%)	37 (37,0%)	0,0806 ($\chi^2 = 1.96$)
кисты	48	39 (17,3%)	9 (9,0%)	0.0253 ($\chi^2 = 3.82$)
анэхогенные	8	6 (2,7%)	2 (2,0%)	0.3602 ($\chi^2 = 0.13$)
гипоэхогенные	158	96 (42,7%)	62 (62,0%)	0.0006 ($\chi^2 = 10.36$)
изоэхогенные	158	122 (54,2%)	36 (36,0%)	0.0012 ($\chi^2 = 9.20$)
гиперэхогенные	1	1 (0,4%)	0 (0%)	0.2522 ($\chi^2 = 0.45$)
гипоэхоген + halo -	121	71 (31,6%)	50 (50,0%)	0.0007 ($\chi^2 = 10.08$)
изо-/гипер + halo+	99	75 (33,3%)	24 (24,0 %)	0.0458 ($\chi^2 = 2.85$)

Таблица 2. Сравнение встречаемости сонографических характеристик и их комбинаций в группах доброкачественных и злокачественных узлов.

Согласно данным, представленным в таблице, у пациентов с доброкачественными новообразованиями кистозные изменения встречаются достоверно чаще (17% против 9%, p-value = 0,0253, $\chi^2 = 3,82$). Гипоэхогенная структура опухоли более характерна для злокачественных новообразований (62% против 43%, p-value = 0,0006, $\chi^2 = 10,36$). Изоэхогенная структура узла,

напротив, более характерна на доброкачественных узлах (54% против 36%, p-value = 0,0012, $\chi^2 = 9,20$).

Отсутствие halo само по себе не выявило статистической связи со злокачественным исходом, однако сочетание признаков «отсутствие halo» + «гипоэхогенная структура» достоверно повышает вероятность выявления злокачественного новообразования (50% против 32%, p-value = 0,0007, $\chi^2 = 10,08$).

Сочетание признаков «изо-/гиперэхогенная структура» + «наличие halo» встречается достоверно чаще в группе доброкачественных новообразований (33,3% против 24,0 %, p-value = 0,0458, $\chi^2 = 2,85$).

Последнее сочетание предлагается в нашей работе в качестве критерия отбора пациентов для активного наблюдения. Всего пациентов с данным набором признаков было 99. Из них 75 доброкачественных узлов и 24 злокачественных. Группа злокачественных узлов представлена следующими гистологическими вариантами:

- папиллярная карцинома, фолликулярный вариант – 9,
- папиллярная микрокарцинома – 11,
- высокодифференцированная фолликулярная карцинома – 4.

Агрессивных форм рака среди последних не представлено.

Заключение.

Цитологический диагноз «фолликулярная опухоль» устанавливается по результатам ТАБ в 13,7% (данные 72997 пациентов КВМТ за период 2019-2022), являясь, таким образом, наиболее частым показанием к оперативному вмешательству. Посредством резекции доли щитовидной железы, в ряде случаев железы целиком, и последующего гистологического исследования окончательно устанавливается доброкачественная или злокачественная природа узла. Таким образом, поиск предикторов доброкачественности/злокачественности выявленного по результатам УЗИ образования на предоперационном этапе является важной задачей, решение которой позволило бы снизить объём проводимых оперативных вмешательств по данному поводу.

В ряде работ была показана ассоциация некоторых демографических и сонографических характеристик узла, а также размеров узла с выявлением доброкачественного или злокачественного образования. Связь сонографических характеристик узла с выявлением злокачественных образований положена в основу систем стратификации риска TI-RADS (ACR, EU- и K-TIRADS), а также в систему американской тиреоидологической ассоциации (ATA). Данные системы определяют тактику ведения пациента в отношении необходимости проведения ТАБ и последующего цитологического исследования. В настоящем исследовании предлагается применить данный подход на предоперационном этапе у пациентов с уже установленным по результатам цитологического исследования диагнозом «фолликулярная опухоль».

В данной работе было показано, что размер узла категории Bethesda IV менее 2 см является достаточным критерием для изменения тактики в сторону активного наблюдения данной группы пациентов. Кроме того, ряд сонографических характеристик, таких как кистозные изменения в узле,

изоэхогенность узла, наличие halo, встречается чаще среди доброкачественных образований, совокупность таких признаков (сочетание изо-/гиперэхогенной структуры узла с наличием halo) также предлагается использовать в качестве критерия отбора для динамического наблюдения (при условии отсутствия признаков, ассоциированных со злокачественными новообразованиями). Среди гистологических заключений пациентов с сочетанием данных признаков агрессивных форм рака не представлено, что говорит в пользу относительной безопасности тактики наблюдения.

Выводы.

- 1) В структуре ФО 29,8 % злокачественные узлы, из которых 9,3% - случайные находки.
- 2) Агрессивные формы рака (с наличием сосудистой инвазии) в разных возрастных группах сопоставимы по встречаемости.
- 3) В узлах размером ≤ 2 см риск обнаружения агрессивных форм рака крайне мал.
- 4) Узлы с признаками кистозных изменений (17,3%), изоэхогенной структурой (54,2%), с сочетанием признаков «наличие halo» + «изо-/ гиперэхогенная структура» (33,3%) с большей вероятностью оказываются доброкачественными образованиями.
- 5) Гипоэхогенные узлы (62,0%), узлы с сочетанием признаков «отсутствие halo» + «гипоэхогенная структура» (50,0%) имеют больший риск оказаться злокачественными новообразованиями.
- 6) Для пациентов с узлами размером ≤ 2 см, а также с сочетанием признаков «наличие halo» + «изо-/ гиперэхогенная структура» допустима тактика динамического наблюдения в качестве альтернативы оперативному вмешательству.

Список литературы

- [1] E. S. Cibas and S. Z. Ali, “The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology,” *Thyroid*, vol. 27, no. 11, pp. 1341–1346, Nov. 2017, doi: 10.1089/thy.2017.0500.
- [2] M. C. Miller, “The patient with a thyroid nodule,” *Medical Clinics of North America*, vol. 94, no. 5, pp. 1003–1015, Sep. 2010. doi: 10.1016/j.mcna.2010.05.001.
- [3] B. Anand, A. Ramdas, M. M. Ambroise, and N. P. Kumar, “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Cytohistological Study,” *J Thyroid Res*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/8095378.
- [4] A. Guo, Y. Kaminoh, T. Forward, F. L. Schwartz, and S. Jenkinson, “Fine Needle Aspiration of Thyroid Nodules Using the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: An Institutional Experience in a Rural Setting,” *Int J Endocrinol*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/9601735.
- [5] B. Kuru and M. Kefeli, “Risk factors associated with malignancy and with triage to surgery in thyroid nodules classified as Bethesda category IV (FN/SFN),” *Diagn Cytopathol*, vol. 46, no. 6, pp. 489–494, Jun. 2018, doi: 10.1002/dc.23923.
- [6] L. J. Layfield *et al.*, “Post-thyroid FNA testing and treatment options: A synopsis of the national cancer institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference,” in *Diagnostic Cytopathology*, Jun. 2008, pp. 442–448. doi: 10.1002/dc.20832.
- [7] S. van Slycke, K. van den Heede, N. Bruggeman, H. Vermeersch, and N. Brusselaers, “Risk factors for postoperative morbidity after thyroid surgery in a PROSPECTIVE cohort of 1500 patients,” *International Journal of Surgery*, vol. 88, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ijssu.2021.105922.

- [8] M. Bu Bshait, H. Alyami, E. Al-Osail, and H. al Arfaj, “Ipsilateral hypoglossal nerve palsy following left hemithyroidectomy: Case report and review of literature,” *Int J Surg Case Rep*, vol. 51, pp. 5–7, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ijscr.2018.07.044.
- [9] S. A. R. Nouraei *et al.*, “Vocal palsy increases the risk of lower respiratory tract infection in low-risk, low-morbidity patients undergoing thyroidectomy for benign disease: A big data analysis,” *Clinical Otolaryngology*, vol. 42, no. 6, pp. 1259–1266, Dec. 2017, doi: 10.1111/coa.12913.
- [10] J. Z. Tang, J. M. E. Chua, T. K. Woon, B. S. Tan, and K. L. Kiong, “Large thyroid nodules: should size alone matter?,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 279, no. 6, pp. 3139–3146, Jun. 2022, doi: 10.1007/s00405-021-07151-3.
- [11] M. H. Wu, K. Y. Chen, M. S. Hsieh, A. Chen, and C. N. Chen, “Risk Stratification in Patients With Follicular Neoplasm on Cytology: Use of Quantitative Characteristics and Sonographic Patterns,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, Apr. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.614630.
- [12] B. R. Haugen *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*, vol. 26, no. 1, pp. 1–133, Jan. 2016, doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [13] S. Guth, U. Theune, J. Aberle, A. Galach, and C. M. Bamberger, “Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination,” *Eur J Clin Invest*, vol. 39, no. 8, pp. 699–706, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
- [14] C. Durante *et al.*, “The natural history of benign thyroid nodules,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 313, no. 9, pp. 926–935, Mar. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.0956.

- [15] A. Iqbal, M. Ismail, M. Israr, N. Ali, and J. Zaman, "Management of solitary thyroid nodule," *Journal of Postgraduate Medical Institute*, vol. 19, no. 1, pp. 30–35, Jan. 2005, doi: 10.1634/theoncologist.2007-0212.
- [16] G. Popoveniuc and J. Jonklaas, "Thyroid Nodules," *Medical Clinics of North America*, vol. 96, no. 2, pp. 329–349, Mar. 2012. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.002.
- [17] E. Walgama, W. L. Sacks, and A. S. Ho, "Papillary thyroid microcarcinoma: Optimal management versus overtreatment," *Curr Opin Oncol*, vol. 32, no. 1, pp. 1–6, Jan. 2020, doi: 10.1097/CCO.0000000000000595.
- [18] N. Gündüz and U. P. O. Söylemez, "A practical approach for the management of small thyroid nodules referred for biopsy," *Int J Clin Pract*, vol. 75, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.1111/ijcp.14757.
- [19] T. Rago and P. Vitti, "Risk Stratification of Thyroid Nodules: From Ultrasound Features to TIRADS," *Cancers*, vol. 14, no. 3. MDPI, Feb. 01, 2022. doi: 10.3390/cancers14030717.
- [20] F. N. Tessler *et al.*, "ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee," *Journal of the American College of Radiology*, vol. 14, no. 5, pp. 587–595, May 2017, doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
- [21] G. Russ, S. J. Bonnema, M. F. Erdogan, C. Durante, R. Ngu, and L. Leenhardt, "European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS," *European Thyroid Journal*, vol. 6, no. 5. S. Karger AG, pp. 225–237, Sep. 01, 2017. doi: 10.1159/000478927.
- [22] J. H. Shin *et al.*, "Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: Revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations," *Korean Journal of Radiology*, vol. 17, no.

3. Korean Radiological Society, pp. 370–395, May 01, 2016. doi: 10.3348/kjr.2016.17.3.370.
- [23] M. Thakur and V. R. Guttikonda, “Modified ultrafast Papanicolaou staining technique: A comparative study,” *J Cytol*, vol. 34, no. 3, pp. 149–153, Jul. 2017, doi: 10.4103/JOC.JOC_23_16.
- [24] P. Sinkar and S. U. Arakeri, “Utility of modified ultrafast Papanicolaou stain in cytological diagnosis,” *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 11, no. 3, pp. EC28–EC31, Mar. 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/20882.9532.
- [25] E. Keyhani *et al.*, “Liquid Base Cytology in Evaluation of Thyroid Nodules,” *J Diabetes Metab Disord*, vol. 13, no. 1, Sep. 2014, doi: 10.1186/s40200-014-0082-5.
- [26] W. Li, A. Sciallis, M. Lew, J. Pang, and X. Jing, “Implementing noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features may potentially impact the risk of malignancy for thyroid nodules categorized as AUS/FLUS and FN/SFN,” *Diagn Cytopathol*, vol. 46, no. 2, pp. 148–153, Feb. 2018, doi: 10.1002/dc.23866.
- [27] A. Ronald Ghossein *et al.*, “Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinomas of the Thyroid Gland Previous contributors,” 2009.
- [28] C. K. Jung, A. Bychkov, and K. Kakudo, “Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach,” *Endocrinology and Metabolism*, vol. 37, no. 5, pp. 703–718, Oct. 2022, doi: 10.3803/enm.2022.1553.
- [29] L. D. Thompson, “Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment,” *Modern Pathology*, vol. 29, no. 7, pp. 698–707, Jul. 2016, doi: 10.1038/modpathol.2016.65.

- [30] K. Zajkowska, J. Kopczyński, S. Gózdź, and A. Kowalska, “Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: A problematic entity,” *Endocrine Connections*, vol. 9, no. 3. BioScientifica Ltd., pp. R47–R58, 2020. doi: 10.1530/EC-19-0566.
- [31] M. Bongiovanni, L. Giovanella, F. Romanelli, and P. Trimboli, “Cytological Diagnoses Associated with Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasms with Papillary-Like Nuclear Features According to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Thyroid*, vol. 29, no. 2. Mary Ann Liebert Inc., pp. 222–228, Feb. 01, 2019. doi: 10.1089/thy.2018.0394.
- [32] H. Y. Na and S. Y. Park, “Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: its updated diagnostic criteria, preoperative cytologic diagnoses and impact on the risk of malignancy,” *J Pathol Transl Med*, vol. 56, no. 6, pp. 319–325, Nov. 2022, doi: 10.4132/jptm.2022.09.29.
- [33] A. S. Alshahrani *et al.*, “Association of Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules With Final Histopathology in Diagnosing Thyroid Malignancy: A Single Institute Retrospective Study,” *Cureus*, Nov. 2022, doi: 10.7759/cureus.31733.
- [34] R. T. Kloos, “Tiroid Nodülü Moleküler Profillemesi: Afirması Gen Ekspresyon Sınıflandırıcısının Klinik Karar Verme Üzerinde Güncel Rolü,” *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, vol. 26. Galenos Yayıncılık, pp. 36–49, 2017. doi: 10.4274/2017.26.suppl.05.
- [35] D. Desai, M. Lepe, Z. W. Baloch, and S. J. Mandel, “ThyroSeq v3 for Bethesda III and IV: An institutional experience,” *Cancer Cytopathol*, vol. 129, no. 2, pp. 164–170, Feb. 2021, doi: 10.1002/cncy.22362.
- [36] C. A. Lam *et al.*, “Ultrasound characterization for thyroid nodules with indeterminate cytology: inter-observer agreement and impact of combining pattern-based and scoring-based classifications in risk stratification,”

Endocrine, vol. 66, no. 2, pp. 278–287, Nov. 2019, doi: 10.1007/s12020-019-02000-0.

- [37] G. Talmor *et al.*, “Association of patient characteristics, ultrasound features, and molecular testing with malignancy risk in Bethesda III–V thyroid nodules,” *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, vol. 7, no. 4, pp. 1243–1250, Aug. 2022, doi: 10.1002/lio2.847.