

甲状腺结节恶性风险分层系统 ACR TI-RADS 对 294 例甲状腺滤泡性肿瘤的诊断价值分析

姚劲草¹, 欧笛¹, 徐磊², 时开元¹, 徐栋¹, 王立平¹

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 浙江省数理医学会, 浙江 杭州 310028)

摘要: [目的] 探讨甲状腺结节恶性风险分层系统 ACR TI-RADS 对甲状腺滤泡性肿瘤的诊断价值。[方法] 回顾性分析术后病理证实的 69 例甲状腺滤泡癌(FTC)和 225 例甲状腺滤泡腺瘤(FTA)患者的临床及超声影像资料。分析 ACR TI-RADS 定义赋分的 5 项声学特征: 结节成分、回声、形态、边缘、局灶性强回声及其分类结果。还分析了结节周围声晕及内部血流信号, 以及伴结节性甲状腺肿、多发结节和伴桥本氏炎等特征的诊断价值。[结果] FTC 和 FTA 组伴结节性甲状腺肿的病例分别占 58%(40/69)和 30%(68/225) ($P<0.05$), 伴桥本氏炎病例分别占 9%(6/69)和 4%(9/225), 多发病灶分别占 10%(7/69)和 5%(11/225) (P 均 >0.05)。在 ACR TI-RADS 定义赋分的 5 项声学特征中, FTC 与 FTA 两组的结节成分、回声、边缘与局灶性强回声差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 两组结节形态无明显差异 ($P>0.05$)。ACR TI-RADS 对良恶性滤泡性肿瘤有鉴别能力 ($\chi^2=22.66, P<0.05$)。FTC 和 FTA 组病灶内部血流信号分级特征有显著性差异 ($P<0.05$)。[结论] ACR TI-RADS 对良恶性甲状腺滤泡性肿瘤具有诊断价值, 参考结节周围声晕、内部血流及临床信息等综合判断, 可提高诊断能力。

关键词: ACR TI-RADS; 超声检查; 甲状腺滤泡性肿瘤; 诊断

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)08-0651-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B005

Diagnostic Value of Thyroid Nodule Malignant Risk Stratification System ACR TI-RADS in 294 Thyroid Follicular Tumors Patients

YAO Jin-cai¹, OU Di¹, XU Lei², SHI Kai-yuan¹, XU Dong¹, WANG Li-ping¹

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. Zhejiang Society for Mathematical Medicine, Hangzhou 310028, China)

Abstract: [Objective] To investigate the diagnostic value of thyroid nodule malignant risk stratification system (ACR TI-RADS) for thyroid follicular tumors patients. [Methods] The clinical and ultrasonic data of 69 follicular thyroid carcinoma(FTC) patients and 225 follicular thyroid adenoma (FTA) patients confirmed by postoperative pathology were analyzed retrospectively. Five acoustic characteristics defined by ACR TI-RADS were analyzed, including composition, echogenicity, shape, margin, echogenic foci and classification results. In addition, the diagnostic value of sound halo around the nodule and internal blood flow signals, as well as the characteristics of nodular goiter, multiple nodules and Hashimoto's disease were also analyzed. [Results] In FTC and FTA groups, the cases with nodular goiter accounted for 58%(40/69) and 30%(68/225) respectively ($P<0.05$); cases with Hashimoto's disease accounted for 9%(6/69) and 4%(9/225) respectively ($P>0.05$); and cases with multiple lesions accounted for 10%(7/69) and 5%(11/225) respectively (all $P>0.05$). Among the five acoustic features defined by ACR TI-RADS, there were significant differences in composition, echogenicity, margin and echogenic foci between FTC and FTA groups ($P<0.05$), but there was no significant difference in shape ($P>0.05$). ACR TI-RADS has the ability to distinguish benign and malignant follicular tumors ($\chi^2=22.66, P<0.05$). There was a significant difference in the grading characteristics of blood flow signals between FTC and FTA ($P<0.05$). [Conclusion] ACR TI-RADS has diagnostic value for benign and malignant thyroid follicular tumors, which can be further improved by the comprehensive judgment of sound halo around the nodule, internal blood flow and clinical information.

Subject words: ACR TI-RADS; ultrasonic examination; thyroid follicular tumor; diagnosis

甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)

基金项目: 国家自然科学基金(82071946); 浙江省自然科学基金(LY20H180001, LZ21F030001, LSD19H180001); 浙江省医药卫生科技计划(2021KY099)

通信作者: 王立平, E-mail: wanglp@zjcc.org.cn

收稿日期: 2022-01-11; **修回日期:** 2022-04-14

临床较为罕见, 约占分化型甲状腺癌的 10%^[1]。与甲状腺乳头状癌易发生淋巴结转移不同, FTC 易出现远处转移(如肺、骨等), 提示预后不佳。及时、准确地对 FTC 进行诊断并治疗具有重要临床意义。目前

FTC 无特异性肿瘤标志物,且术前甲状腺结节诊断的金标准——细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration, FNA)只能诊断出滤泡性肿瘤,并不能判断结节良恶性^[2],有报道 20% 的 FTC 临床上被误诊为良性^[3]。

高分辨率超声已被公认为甲状腺疾病首选的影像学检查方法,其对甲状腺结节良恶性判断价值已得到广泛认可^[4]。但不同于其他病理类型的甲状腺恶性肿瘤,FTC 与甲状腺滤泡腺瘤(follicular thyroid adenoma, FTA)的超声声学特征相近,其超声鉴别诊断困难,甚至有学者认为超声无法将其与良性结节鉴别^[5]。2017 年由美国放射学会发表的“甲状腺影像报告和数据系统”[American College of Radiology(ASR) Thyroid Imaging Reporting and Data System(TI-RADS)]作为甲状腺结节恶性风险分层系统,其应用价值目前得了临床广泛的认可,但需指出的是,其诊断词典及恶性风险分层是基于占统计样本绝大多数的甲状腺乳头状癌做出的,对于滤泡性肿瘤的应用价值仍缺乏验证^[6]。本研究使用 ACR TI-RADS 超声分类系统对经病理证实的甲状腺滤泡性肿瘤进行判读,根据其恶性风险分层结果评估其对甲状腺滤泡性肿瘤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

纳入标准:①术前行甲状腺超声检查,甲状腺结节超声影像清晰、消息完整并可进行 ACR TI-RADS 分类判读;②甲状腺疾病初次手术治疗前患者;③甲状腺结节最终需由术后组织病理学明确诊断;④甲状腺结节病理学诊断为甲状腺滤泡性肿瘤(包括 FTC 与 FTA);⑤患者临床资料完整。

排除标准:①术前行甲状腺超声检查,或甲状腺结节超声影像不清晰、信息不完整或未能给出 ACR TI-RADS 分类判读;②甲状腺疾病为非初次手术治疗或有其他治疗史者;③甲状腺结节术后组织病理学诊断缺失;④甲状腺结节病理学诊断为非甲状腺滤泡性肿瘤或者病理学诊断不能明确或同时含有其他恶性病理类型;⑤患者临床资料不完整。

收集 2009 年 3 月至 2018 年 12 月中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)符合纳入、排除标准的甲状腺滤泡性肿瘤患者 294 例,甲状腺滤泡性肿瘤共计 312 枚。其中 FTC 69 例(男性 23 例、女

性 46 例),平均年龄(52.03 ± 14.27)岁;FTA 225 例(男性 71 例、女性 154 例),平均年龄(46.57 ± 12.73)岁。本次回顾性研究获得医院伦理审查委员会批准(批准号:IRB-2020-288),并免除了知情同意的要求。

1.2 使用仪器与操作

使用意大利 Esaote Mylab90,美国 Logic E9,荷兰 Philips iU22,日本 TOSHIBA 790A 彩色多普勒超声诊断仪;配备超声探头包括:LA523、ML6-15、L12-5 和 PLT-805AT;使用诊断频率范围:5~13 MHz。患者取仰卧位,超声采用多角度扫查甲状腺结节,主要参照 ACR TI-RADS 分类标准^[4]对甲状腺研究结节各项良恶性声学特征进行记录,甲状腺结节恶性风险分类与诊断主要依据的超声声图像特征如下:①成分:分为囊性或几乎完全囊性,囊实混合性,实性或几乎完全实性;②回声:无回声,高回声,等回声,低回声,极低回声;③形态:纵横比正常(横径>纵径),纵横比失调(纵径>横径);④边缘:光滑,模糊,分叶或不规则,向甲状腺外延伸;⑤局灶性强回声:无强回声或大彗尾,粗钙化,周围型钙化,点状强回声。甲状腺结节的上述各项声学特征参数,按 ACR TI-RADS 分类标准的定义对结节进行赋分并具体分类。另外,除上述 5 项 ACR TI-RADS 定义赋分的声学特征参数之外,本研究也收集了临床常用的有可能影响超声诊断医生对甲状腺结节性质判断的声学参数,如结节周围声晕、血流信号及相关临床特征等信息。甲状腺结节 CDFI 血流分级统计参考 Adler 半定量分级方法^[7],其中 0 级:无血流信号;1 级:有 1~2 个血流信号;2 级:有 2 条管壁清晰的血管;3 级:有至少 2 条管壁清晰的血管或可见网状血流信号;4 级:血流异常丰富,表现为“火海样”。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。按实验设计记录每个人选甲状腺结节的相关信息。计量资料符合正态分布的采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并行独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的(如 ACR TI-RADS 分类、血流信号)采用秩和检验;无序计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征比较

本研究共纳入 294 例甲状腺滤泡性肿瘤患者

(FTC 69 例, FTA 225 例), 总结其临床特征, 包括患者性别、年龄、结节体积、是否伴结节性甲状腺肿、是否伴桥本氏炎情况、是否病灶多发等数据 (Table 1)。经统计分析, 甲状腺滤泡性肿瘤 FTC 与 FTA 两组在性别、结节体积、是否伴桥本氏炎、是否结节多发等方面差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但 FTC 组患者的年龄要大于 FTA 组, 且 FTC 组更易伴生结节性甲状腺肿 ($P<0.05$)。

2.2 超声声学图特征比较

对 294 例患者共 312 枚甲状腺滤泡性肿瘤结节的超声声学特征进行分析。在参与 ACR TI-RADS 定义赋分的 5 项声学特征中, FTC 组与 FTA 组在结节成分、回声、边缘与局灶性强回声均表现出了明显的差异性 ($P<0.05$), 两组结节形态无明显差异性 ($P>0.05$)。其中, FTC 组出现囊性为主的仅 1 例, 但实性伴囊变的比例较 FTA 组高; 所有甲状腺滤泡性肿瘤中均未发现极低回声结节, 但 FTC 组比 FTA 组有更多比例的低回声; FTA 组结节边缘多为光滑, 而 FTC 组有明显更高比例的边缘模糊、分叶或不规则, 甚至有出现向甲状腺外延伸病例; 两组均表现为无钙化结节占优, FTC 组中粗钙化多见, 而 FTA 组中周围型钙化多见; 在 FTA 组中所有形态上都表现为纵横比正常, FTC 组也仅出现 2 例纵横比失调, 但两组间差异无统计学意义 ($P<0.05$) (Table 2, Figure 1~2)。

在其他两项声学特征中, FTA 组中出现结节周围声晕的比例大于 FTC 组, 但两者无明显统计学差异 ($\chi^2=1.74, P>0.05$); 两组中绝大部分结节内部均检测出血流信号, 且 2 级血流都相对多见, 两组在血流分级的分布上差异有统计学意义 ($\chi^2=11.03, P<0.05$)。

3 讨论

2017 版 ACR TI-RADS 作为全球广

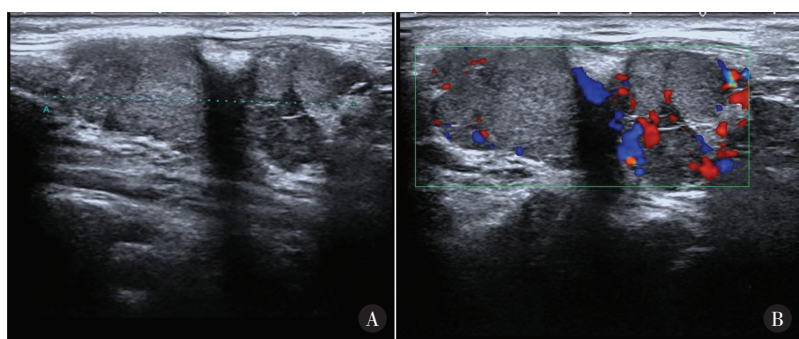
Table 1 Clinical characteristics of FTC and FTA patients

Clinical characteristic	FTC(n=69)	FTA(n=225)	t/χ^2	P
Gender				
Male	23	71	0.077	0.782
Female	46	154		
Age(years old)	52.03±14.27	46.57±12.73	3.012	0.003
Nodule volume(mL)	15.65±22.46	12.825±20.94	1.004	0.316
Nodular goiter	40	68	17.496	<0.001
Hashimoto's disease	6	9	2.405	0.121
Multiple lesions	7	11	2.538	0.111

Table 2 Distribution of ultrasonic acoustic features and ACR TI-RADS risk category results of FTC and FTA nodules

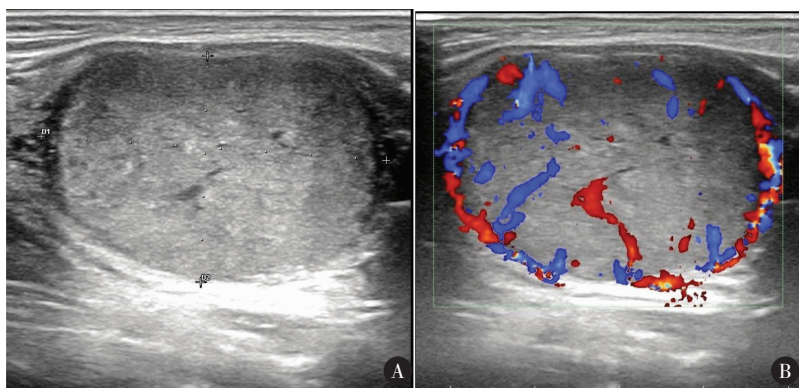
Tumor characteristic	FTC(n=76)	FTA(n=236)	χ^2	P
Composition				
Cystic/almost completely cystic	1	10	47.32	<0.001
Mixed cystic and solid	58	74		
Solid/ almost completely solid	17	152		
Echogenicity				
Hyperechoic	3	24	10.59	0.005
Isoechoic	1	26		
Hypoechoic	72	186		
Very hypoechoic	0	0		
Shape				
Wider-than-tall	74	236	2.80	0.094
Taller-than-wide	2	0		
Margins				
Smooth	29	211	84.44	<0.001
Ill-defined	27	22		
Lobulated/ irregular	18	3		
Extra-thyroidal extension	2	0		
Echogenic foci				
None/ large comet-tail artifacts	44	151	12.20	0.005
Macrocalcifications	24	38		
Peripheral calcifications	5	41		
Punctate echogenic foci (<1 mm)	3	6		
ACR TI-RADS risk category				
TR3	47	203	22.66	<0.001
TR4	28	33		
TR5	1	0		
Acoustic halo	1	11	1.74	0.187
Internal blood flow signal grading				
0	1	10	11.03	0.026
1	20	76		
2	27	101		
3	27	49		
4	1	0		

为接受的甲状腺结节恶性风险分层系统, 对甲状腺结节良、恶性的鉴别表现出较高的准确度^[8-9], 并可有效降低甲状腺结节不必要的穿刺活检^[10]。然而 ACR TI-RADS 超声分类系统其诊



Notes: A: gray-scale ultrasound showed that the nodule was solid hypoechoic and wider-than-tall with irregular margins, coarse calcifications can be seen inside but no sound halo exist; B: color Doppler ultrasound showed that most of the blood flow was inside the nodule and the blood flow signal was grade 3

Figure 1 A typical case of FTC (a 71 year-old female with pathology of follicular thyroid carcinoma)



Notes: A: gray-scale ultrasound shows that the nodule was solid hypoechoic and wider-than-tall with smooth margins, sound halo and no calcification; B: color Doppler ultrasound showed annular blood flow around the nodule and the blood flow signal was grade 3

Figure 2 A typical case of FTA (a 40 year-old female with pathology of follicular thyroid adenoma)

断词典及风险分层是基于占统计样本绝大多数的甲状腺乳头状癌做出的,对于甲状腺良恶性滤泡性肿瘤有效的鉴别点未给出明确的指导意见。超声虽然被公认为甲状腺结节检查的首选影像学方法^[4],有报道超声对于甲状腺非滤泡性肿瘤的诊断符合率可达86.5%,但对滤泡性肿瘤的诊断准确率仅为18.2%^[11]。本研究利用2017版ACR TI-RADS超声分类系统对良、恶性甲状腺滤泡性肿瘤的分类结果总结,分析ACR TI-RADS对甲状腺滤泡性肿瘤的诊断价值。

从ACR TI-RADS超声分类系统分别对FTC与FTA组的分类结果看,ACR TI-RADS对于良、恶甲状腺滤泡性肿瘤具有明显的鉴别能力($\chi^2=22.66, P<0.05$)。尤其是对于FTA,绝大多数的FTA被划入了ACR TI-RADS分类3类(低度恶性风险类),只有14.0%(33/236)的FTA患者被归入ACR TI-RADS分类4类(中度恶性风险类),而且没有1例患者被误判为ACR TI-RADS分类5类(高度恶性风险类)。但对于

FTC的识别能力仍然较弱,有61.8%(47/76)的FTC患者被归入ACR TI-RADS分类3类,36.8%(28/76)的FTC患者被归入ACR TI-RADS分类4类,只有1.32%(1/76)的FTC患者被判断为ACR TI-RADS分类5类。由此可见,ACR TI-RADS超声分类系统对滤泡性肿瘤的良恶性虽然具有一定的判别力,但不能达到满意结果。

从ACR TI-RADS超声分类系统具体的定义赋分的超声特征来分析,从成分上看,FTC虽可出现囊性变,但其发生完全囊变(囊性或囊性为主)的比例较低,本组研究中只出现1例(1.32%),远较FTA组10例(4.2%)发生率低,而且还是基于FTC组的平均体积较FTA大的情况。从结节回声上看,本研究两组甲状腺滤泡性肿瘤均未发现极低回声,而极低回声往往被看作是甲状腺结节提示恶性的声学特征^[4]。本研究中,绝大多数(94.7%)FTC表现为低回声,较FTA组的78.8%比例为高,也符合文献报道低回声为FTA重要声学特征表现^[12-13]。从结节形态上看,无论良、恶性,本研究两组甲状腺滤泡性肿瘤均以纵横比正常(纵径<横径)占绝对优势,FTA组甚至100%表现为纵横比正常。纵横比是公认的评判甲状腺结节良恶的超声特征指标^[4,14],也是ACR TI-RADS超声系统中重要的定量赋分依据,笔者认为由于本研究中绝大多数(97.4%)FTC表现为纵横比正常,是FTC的ACR TI-RADS分类总体偏低的重要原因。从结节边缘上看,FTC组边缘模糊、外形不规则及向腺体外延伸的比例明显较FTA组高($P>$

0.05),显然上述边缘特征从影像学角度验证了 FTC 作为恶性肿瘤的生物学行为特征。从结节内钙化的角度看,两组均表现为无钙化结节占优,但 FTC 组中粗钙化多见,而 FTA 组中周围型钙化多见,这与甲状腺恶性肿瘤中病理类型占绝大多数的甲状腺乳头状癌声像图明显不同,后者出现钙化的比例较高,且以细钙化多见^[4,14]。有分析认为 FTC 由于缺乏砂粒体结构,故内部细钙化少见,而边缘钙化和蛋壳样钙化被认为是良性,本研究中 FTA 作为良性肿瘤符合这一特征性表现。

甲状腺结节周围声晕及结节内血流信号两项指标虽不纳入 ACR TI-RADS 超声分类系统的赋分特征参数,但作为临床上常用的肿瘤超声征象或其他甲状腺分类系统引用特征^[15],本文对其作了研究。结节周围声晕是指包绕于结节周围的带状低回声或无回声带,被认为是结节包膜或受压实质或周缘血管挤压形成的,周围声晕常被看作甲状腺结节良性的征象^[12]。本研究中 FTA 组中结节周围声晕比 FTC 组多见,但两组间无统计学差异。本研究两组甲状腺滤泡性肿瘤都表现为结节内血流信号较丰富且最多类型的均为 2 级。有文献报道甲状腺实性结节若血流信号过度丰富则为恶性可能性大(恶性比例约 42%)^[16],但更多的研究认为血流信号对甲状腺结节良恶性鉴别意义不大^[4,17]。比起结节血流信号多寡,有研究认为血流模式更有实际意义,FTC 多表现为血流紊乱或不规则,而 FTA 多表现为周边血流^[18]。

本研究总结了 FTC 与 FTA 的临床特征分布情况。有既往研究认为男性是甲状腺滤泡癌的独立危险因素^[19],但本组研究显示 FTC 与 FTA 组性别分布上无统计学意义。FTC 组平均年龄大于 52 岁,较 FTA 组大,这与部分学者提出 FTC 是由 FTA 发展来的假说相符合,认为 FTC 作为恶性肿瘤其发展仍部分归因于衰老及基因突变的积累有关^[20]。结节性甲状腺肿与碘缺乏或地方性甲状腺肿有一定联系,有研究认为碘缺乏与 FTC 的发生有关^[21],本研究虽未能发现 FTC 组是否有缺碘乏的现象,但本研究显示 FTC 组伴有结节性甲状腺肿的比例明显较 FTA 组偏高。此外,由于 FTC 与 FTA 发病率不高,为了达到一定数量级,本研究回顾性随访了较长时间的病例信息,并纳入多个机型的数据。为了提高数据的一致性,未来研究将考虑使用单机型入组数据策略,降低

超声机型不同带来的数据差异,同时考虑引入超声影像组学和机器学习进行定量分析。

综上,甲状腺结节恶性风险分层系统 ACR TI-RADS 对甲状腺滤泡性肿瘤良、恶性的鉴别诊断有一定的价值,但其鉴别能力仍未达到满意效果。对于 FTC 与 FTA 的鉴别诊断,除了 ACR TI-RADS 定义赋分的 5 项声学特征外,应建议一并参考其他如声晕、血流等其他声学特征及相关临床信息综合作出判断。

参考文献:

- [1] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2014 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264-278.
Nuclear Medicine Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the treatment of differentiated thyroid cancer (2014 Edition)[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014, 34(4): 264-278.
- [2] Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in thyroid cytopathology[J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(4): 865-881.
- [3] 赵静, 夏婷婷, 贾永胜, 等. 甲状腺滤泡癌 105 例预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(12): 977-980.
Zhao J, Xia TT, Jia YS, et al. Follicular thyroid carcinoma: an analysis of 105 cases [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2011, 26(12): 977-980.
- [4] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee [J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14(5): 587-595.
- [5] Khati N, Adamson T, Johnson KS, et al. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands[J]. Ultrasound Q, 2003, 19(4): 162-176.
- [6] Chen L, Zhang JX, Meng LC, et al. A new ultrasound nomogram for differentiating benign and malignant thyroid nodules[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(2): 351-359.
- [7] Adler DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553-559.
- [8] Wu XL, Du JR, Wang H, et al. Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines [J]. Endocrine, 2019, 65 (1): 121-131.
- [9] Hoang JK, Middleton WD, Tessler FN. Update on ACR TI-RADS: successes, challenges, and future directions, from

- the AJR special series on radiology reporting and data systems[J]. AJR Am J Roentgenol,2021,216(3):570–578.
- [10] Wildman-Tobriner B,Buda M,Hoang JK,et al. Using artificial intelligence to revise ACR TI-RADS risk stratification of thyroid nodules: diagnostic accuracy and utility[J]. Radiology,2019,292(1):112–119.
- [11] Koike E,Noguchi S,Yamashita H,et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy[J]. Arch Surg,2001,136(3):334–337.
- [12] Li W,Song Q,Lan Y,et al. The value of sonography in distinguishing follicular thyroid carcinoma from adenoma [J]. Cancer Manag Res,2021,13:3991–4002.
- [13] Borowczyk M,Woliński K,Więckowska B,et al. Sonographic features differentiating follicular thyroid cancer from follicular adenoma-a meta-analysis[J]. Cancers (Basel),2021,13(5):938.
- [14] Francis GL,Waguespack SG,Bauer AJ,et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid,2015,25(7):716–759.
- [15] Gharib H,Papini E,Garber JR,et al. American association of clinical endocrinologists,american college of endocrinology,and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update [J]. Endocr Pract,2016,22(5):622–639.
- [16] Kim HY,Park WY,Lee KE,et al. Therapeutics comparative analysis of gene expression profiles of papillary thyroid microcarcinoma and papillary thyroid carcinoma[J]. J Cancer Res Ther,2010,6:452–457.
- [17] Rosario PW,Silva AL,Borges MA,et al. Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules? [J]. Arch Endocrinol Metab,2015,59(1):79–83.
- [18] Choi YJ,Yun JS,Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm[J]. Endocr J,2009,56(3):383–389.
- [19] Lee EK,Chung KW,Min HS,et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules [J]. J Korean Med Sci,2012,27(9):1014–1018.
- [20] D’Avanzo A,Ituarte P,Treseler P,et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome[J]. Thyroid,2004,14(6):453–458.
- [21] McHenry CR,Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland [J]. Oncologist,2011,16(5):585–593.