



Podstawowe zagadnienia dotyczące diagnostyki guzków tarczycy w dobie wzrastającej częstości występowania chorób endokrynologicznych oraz onkologicznych

Review of basic diagnostics of thyroid nodules at a time of increasing frequency of endocrine and oncological diseases

Kinga Krawiec^{1, A–D, F}

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Krawiec K. Podstawowe zagadnienia dotyczące diagnostyki guzków tarczycy w dobie wzrastającej częstości występowania chorób endokrynologicznych oraz onkologicznych. Med Og Nauk Zdr. 2021; 27(1): 50–53. doi: 10.26444/monz/132516

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Konsekwencją zwiększonej dostępności oraz częstotliwości wykonywania badań obrazowych stanowi coraz powszechniejsza diagnoza guzków tarczycy. Ogniskowe zaburzenia echostruktury w badaniu ultrasonograficznym mogą być widoczne u ponad połowy badanych pacjentów. Celem pracy jest próba przedstawienia najistotniejszych informacji na temat guzków tarczycy w sposób przydatny dla codziennej praktyki klinicznej lekarza, niezależnie od specjalizacji.

Skrócony opis stanu wiedzy. Podstawą algorytmu diagnostycznego przy podejrzeniu obecności zmian ogniskowych tarczycy jest dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta. Należy ocenić ryzyko choroby nowotworowej gruczołu tarczowego, biorąc pod uwagę narażenie na czynniki zewnętrzne oraz wywiad rodzinny. Szczególną czujność onkologiczną powinny wzbudzić zaburzenia symetrii, rozmiaru i konsystencji gruczołu oraz obecność twardych, niebolesnych i nieprzesuwalnych okolicznych węzłów chłonnych. Guzki tarczycy mogą manifestować swoją obecność, dając objawy miejscowe, związane głównie z dolegliwościami uciskowymi, oraz objawy ogólnoustrojowe, wynikające z zaburzonej produkcji hormonów. Objawy uciskowe wiążą się z ograniczeniem światła przełyku, dusznością oraz chrypką. Badanie USG, TSH oraz BACC tarczycy stanowią podstawowe narzędzia warunkujące odpowiednie postępowanie terapeutyczne, które może opierać się na prostej obserwacji po resekcji chirurgicznej.

Podsumowanie. Kluczową rolą lekarza jest wyodrębnienie pacjentów z istotnym prawdopodobieństwem procesu złośliwego. Obecnie stosowane metody diagnostyczne guzków tarczycy w większości przypadków umożliwiają trafną diagnozę, pozwalając oszczędzić zbędnych interwencji chirurgicznych pacjentom z rozpoznaniem zmian łagodnych.

Słowa kluczowe

ultrasonografia, rak tarczycy, guzek tarczycy, BACC

■ Abstract

Introduction and objective. Due to increased availability and frequency of imaging tests the diagnosis of thyroid nodules is becoming very common. Focal echostructure abnormalities in the ultrasound examination may be visible in more than a half of the examined patients. The aim of this study is to present the most important information about thyroid nodules in a way useful for everyday clinical practice of a physician, regardless of the specialization.

Review of the current state of knowledge. The basis of the diagnostic algorithm in case of suspicion of thyroid focal changes is a thorough interview and physical examination of the patient. The risk of thyroid cancer should be assessed by analysing exposure to external factors and family history. Special oncological vigilance should be aroused by abnormal symmetry, size and consistency of the gland, and the presence of hard, non-painful and immovable surrounding lymph nodes. Thyroid nodules may manifest their presence giving local symptoms, mainly associated with compression and systemic symptoms resulting from disturbed hormone production. Compression symptoms are associated with reduced esophageal lumen, dyspnea and hoarseness. Ultrasound, TSH and US-FNAB examination of the thyroid gland are the basic tools for appropriate therapeutic management, which can range from simple observation to surgical resection.

Conclusions. The key role of the physician is to identify patients with a significant probability of malignant process. In most cases, current diagnostic methods of thyroid nodules enable accurate diagnosis, saving unnecessary surgical interventions in patients with mild lesions.

Key word

ultrasonography, thyroid cancer, thyroid nodule, US-FNAB

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Guzki tarczycy stanowią jeden z najczęstszych problemów endokrynologicznych wśród pacjentów. Częstość ich występowania w badaniu przedmiotowym wynosi ok. 4–7%, przy czym częściej występują one u kobiet – 5%, niż u mężczyzn – 1% [1–3]. Ogniskowe zaburzenia echostruktury w badaniu ultrasonograficznym mogą być widoczne nawet u 65% badanych pacjentów [1–4]. W przypadku przeprowadzenia badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego guzki tarczycy mogą zostać wykryte przypadkowo nawet u ok. 15% pacjentów [5]. Wykrycie zmiany ogniskowej w tarczycy z pewnością wiąże się ze znacznym stresem dla pacjenta. Większość zobrazowanych patologii ma jednak charakter łagodny, a jedynie ok. 7–15% z nich daje rozpoznanie raka tarczycy [2, 3, 6, 7]. Istotnym zagadnieniem jest wykluczenie procesu nowotworowego, a w przypadku podejrzanych zmian oszacowanie ryzyka transformacji nowotworowej obrazowanych struktur. Podstawowym kryterium wykonania biopsji rozpoznanego guzka jest uwzględnienie wielkości stwierdzonej zmiany wraz z uwzględnieniem cech obrazu ultrasonograficznego oraz klinicznego. Diagnostyka oraz terapia guzków tarczycy powinna być optymalnie dostosowana pacjenta, tak by odniósł on z niej korzyść.

Praca prezentuje podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego m.in. epidemiologii, etiologii oraz diagnostyki guzków tarczycy, będące podstawowym zbiorem zagadnień w tym zakresie. Niniejsza praca stanowi ponadto próbę przedstawienia najistotniejszych informacji na temat guzków tarczycy w sposób przydatny dla codziennej praktyki klinicznej lekarza, niezależnie od specjalizacji.

OPIS STANU WIEDZY

Badanie podmiotowe oraz przedmiotowe

Pierwszym krokiem algorytmu diagnostycznego, który określa wskazania do pogłębienia diagnostyki i przeprowadzenia badania ultrasonograficznego u pacjenta, u którego podejrzewamy obecność zmian ogniskowych tarczycy, jest badanie podmiotowe oraz przedmiotowe [1, 3].

W badaniu podmiotowym należy dokładnie ocenić ryzyko ewentualnej choroby nowotworowej, biorąc pod uwagę wywiad chorobowy oraz rodzinny pacjenta. Dodatni wywiad w kierunku zwiększonego ryzyka raka tarczycy związany jest m.in. z ekspozycją na promieniowanie jonizujące, nieadekwatną podażą jodu w diecie, otyłością oraz insulinoopornością. Rak tarczycy występuje ok. 4 razy częściej u kobiet, natomiast bardziej agresywny przebieg i większą śmiertelność odnotowuje się u mężczyzn [1, 8, 9]. Kolejnym istotnym czynnikiem predysponującym jest obecność raka tarczycy wśród krewnych pacjenta. Występowanie tego nowotworu w rodzinie wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, zachorowaniem w młodszym wieku oraz częstszymi przerzutami odległymi oraz do okolicznych węzłów chłonnych [10]. Występowanie w rodzinie raka brodawkowego lub pęcherzykowego zwiększa kilkukrotnie ryzyko zachorowania u pacjenta. W przypadku raka rdzeniastego aż 25% rozpoznań stanowią nowotwory dziedziczne [11]. Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy może występować w przebiegu zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 A (ang. *multiple endocrine neoplasia type 2 A*, MEN

2 A) ze współtowarzyszącym guzem chromochłonnym nadnerczy oraz nadczynnością przytarczyc lub jako zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 B (ang. *multiple endocrine neoplasia type 2 B*, MEN 2 B) z dodatkową obecnością guza chromochłonnego, nerwiakowłóknikowatością oraz cechami marfanoidalnymi lub wystąpić jako izolowana postać rodzinna. Postać dziedziczna związana jest z mutacjami w genie RET [11–13]. Postaci rodzinne raka tarczycy obejmują również zespoły z dominacją ognisk nowotworu zlokalizowanych poza tarczycą, są to m.in. zespoły: Wernera, Carneya, Cowdena, Gardnera, McCune'a i Albrighta czy zespół Li-Fraumeni [12, 14, 15].

W badaniu fizykalnym należy skupić się na ocenie tarczycy wraz z dokładnym badaniem węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych oraz podżuchwowych. Szczególną uwagę powinny zwrócić węzły twarde, niebolesne oraz nieprzesuwalne w badaniu, co może świadczyć o potencjale onkologicznym tych zmian. W badaniu palpacyjnym istotne jest, aby określić rozmiar oraz symetrię gruczołu tarczowego, a przy obecności guzków należy ocenić ich liczbę, konsystencję, wielkość oraz przesuwalność względem podłoża. Guzki tarczycy mogą manifestować swoją obecność, dając objawy miejscowe, związane głównie z dolegliwościami uciskowymi z powodu powiększenia objętości gruczołu oraz objawy ogólnoustrojowe wynikające z zaburzenia produkcji hormonów [1, 3]. Objawy uciskowe występują u ok. 5% pacjentów i wiążą się z ograniczeniem światła przełyku, dusznością oraz chrypką. Obecność objawów uciskowych zależy od wielkości i lokalizacji guzka. Ucisk pojawia się zwykle w przypadku średnicy zmiany powyżej 3 cm oraz przy położeniu w bliskim sąsiedztwie tchawicy [5]. Czasem obecny może być ból w okolicy tarczycy, promieniujący w okolice uszu. Objawy ogólnoustrojowe to z reguły klasyczne cechy nadczynności lub niedoczynności tarczycy. Większość guzków tarczycy ma stosunkowo małą wielkość, nie powodując tym samym nasilonych objawów oraz wizualnych cech powiększenia gruczołu [1, 3]. Szacuje się, że aż 95% guzków tarczycy pozostaje bezobjawowa [5].

Diagnostyka laboratoryjna

Kolejnym etapem diagnostyki jest podstawowa ocena hormonów, takich jak hormon tyreotropowy (ang. *thyroid stimulating hormone*, TSH) oraz wolnej frakcji tyroksyny (*free thyroxine*, fT4), a w razie konieczności badanie przeciwciał przeciw tarczycy, takich jak przeciwciała skierowane przeciwko peroksydazie tarczycowej czy przeciwko tyreoglobulinie.

Diagnostyka ultrasonograficzna

Ocena ultrasonograficzna gruczołu tarczowego obejmuje analizę ewentualnych guzków obejmującą ich wielkość, objętość, echogeniczność oraz obecność cech dodatkowych mogących przemawiać za podłożem złośliwym ocenianych zmian [3, 16]. Jest to metoda nieinwazyjna, tania oraz powszechnie dostępna, pozwalająca na wstępne oszacowanie ryzyka obecności zmiany inwazyjnej. Badanie to powinno być uwzględnione, jeśli istnieją do jego przeprowadzenia odpowiednie przesłanki wynikające z badania podmiotowego, przedmiotowego lub wyników innych metod obrazowania. Nie powinno stanowić ono metody skринingowego obrazowania, gdyż wiąże się to z narażeniem pacjentów na zbędne procedury diagnostyczne przy niewielkim znaczeniu klinicznym wykrytych zmian.

Według Rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” – *Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update*, aspekty przemawiające za przeprowadzeniem badania USG tarczycy u pacjenta, u którego podejrzewamy chorobę tarczycy, to m.in.: obecność wola guzkowego lub wyczuwalnego guzka tarczycy, powiększenie węzłów chłonnych niezwiązane z infekcją, powiększenie tarczycy bez wyczuwalnego guzka, zmiana ogniskowa tarczycy wykryta w innym badaniu obrazowym, dodatni wywiad w kierunku ekspozycji na promieniowanie jonizujące czy nosicielstwo mutacji RET [16].

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa rozpoznanego guzka tarczycy powinna obejmować możliwe patologie dotyczące zarówno samej tarczycy, jak i innych narządów. W różnicowaniu należy uwzględnić możliwość wystąpienia torbieli, zmiany zapalnej, guzka pęcherzykowego, gruczolaka, obecności przerzutów np. raka nerki, możliwe zmiany typu lipoma czy haemangioma oraz ewentualny rozrost złośliwy [3].

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Istotną kwestią jest podjęcie decyzji o kwalifikacji zmiany ogniskowej tarczycy wykrytej w badaniu USG do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) (optymalnie do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej – BACC) z następczą cytologiczną oceną rozmazu. Zgodnie z rekomendacjami podstawowe wskazania do biopsji zmiany ogniskowej tarczycy stanowią: – Guzek wyczuwalny palpacyjnie i/lub widoczny w USG, jeśli przynajmniej jeden jego wymiar wynosi minimum 1 cm, a pozostałe minimum 5 mm (o ile nie ma w tarczycy innych ognisk o większym ryzyku złośliwości, wymagających BAC w pierwszej kolejności). W przypadku zmian mnogich należy wykluczyć raka w 3–4 ogniskach o największym ryzyku.

– Zmiana ogniskowa tarczycy niezależnie od rozmiarów, jeśli występują nasilone kliniczne i/lub ultrasonograficzne czynniki ryzyka złośliwości (o ile istnieje techniczna możliwość wykonania biopsji, której wynik będzie wiarygodny).

– Zmiana ogniskowa, niezależnie od jej wielkości, w przypadku stwierdzenia przerzutów raka tarczycy do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych, zwiększonego stężenia kalcytoniny, nosicielstwa mutacji RET (o ile istnieje techniczna możliwość wykonania biopsji, której wynik będzie wiarygodny). Jeśli guzkowi towarzyszy podejrzany węzeł chłonny, to również należy poddać go biopsji [16].

W guzkach mniejszych niż 0,5 cm BAC/BACC nie jest zalecana z powodu trudności w ocenie cech ultrasonograficznych oraz małego ryzyka klinicznego. Biopsja zmian mniejszych niż 1cm jest zalecana, jeśli wymiar guzka wynosi 0,5–1cm i towarzyszy mu przynajmniej jedna istotna cecha kliniczna albo minimum jedna cecha USG o dużej sile predykcyjnej ryzyka złośliwości lub co najmniej dwie o niższej sile predykcyjnej [16].

Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi w *Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update* cechę kliniczną mogą w tym przypadku stanowić: przerzuty odległe lub do węzłów chłonnych, rodzinny rak tarczycy lub ekspozycja na promieniowanie jonizujące w wywiadzie. Dodatkowymi cechami mogą być: obecność twardego, zrosniętego z otoczeniem guzka, który szybko rośnie, średnica guzka powyżej 4 cm, sytuacja gdy

zmiana ogniskowa pojawiła się przed 20. lub po 60. roku życia lub porażenie nerwów krtaniowych (szczególnie jednostronne) [16].

Cechy ujawnione w badaniu USG, mogące z dużą siłą predykcyjną sugerować zmianę złośliwą, to: przerzutowy obraz węzłów chłonnych oraz cechy naciekania okolicznych narządów szyi. Inne możliwe do zobrazowania cechy to: mikrozwapnienia, lity oraz hipoechogeniczny charakter zmiany ogniskowej, kształt guzka („wysokość > szerokość”), guzek o nieregularnych lub zrazikowych granicach, wzmożony, chaotyczny przepływ wewnątrz guzka oraz podtorebkowa lokalizacja zmiany [16].

Aspirat pozyskany drogą BAC/BACC poddawany jest ocenie cytologicznej, co sprawia, że określenie złośliwości guza związane jest jedynie z poddaniem ocenie wyglądu komórek gruczołu. Stwierdzenie cech złośliwości, takich jak naciekanie okolicznych tkanek, jest w tym badaniu niemożliwe, w odróżnieniu od badania histopatologicznego. Wynik biopsji nie jest więc zawsze rozstrzygający i w niektórych przypadkach może mówić jedynie o istnieniu podejrzenia danej patologii. Brak możliwości oceny naciekania tkanek uniemożliwia rozpoznanie raka pęcherzykowego tarczycy [17]. Istotny jest jednak niski odsetek wyników fałszywie ujemnych (< 3%) osiągniętych w ocenie materiału z BACC [18, 19].

Podstawowym celem biopsji gruczołu tarczowego jest oszacowanie ryzyka procesu nowotworowego wraz z próbą oceny etiologii badanej zmiany. Zgodnie z terminologią rozpoznania w BACC z 2017 roku, opartej na klasyfikacji Bethesda (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, TBSRTC), rozpoznania możemy podzielić na 6 kategorii. Kategoria I to biopsja niediagnostyczna lub niesatysfakcjonująca. Całkowite ryzyko procesu złośliwego w tej grupie wynosi 5–10%. II kategoria uwzględnia zmiany łagodne, pod postacią: wola guzkowego, zapalenia tarczycy (w tym przewlekłego), guzka hiperplastycznego w wolu, guzka koloidalnego lub torbieli tarczycy. Ryzyko zmiany złośliwej w tej kategorii wynosi 0–3%. Kategoria III to rozpoznanie atypii o nieokreślonym znaczeniu (ang. *atypia of undetermined significance*, AUS) lub zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej (ang. *follicular lesion of undetermined significance*, FLUS). Całkowite ryzyko raka wynosi w tym przypadku 10–30% (u polskich chorych: 2,5–5%). Kategoria ta powinna być używana tylko wtedy, kiedy nie jest możliwe uściślenie rozpoznania. Zmianę z grupy IV stanowi podejrzenie nowotworu pęcherzykowego. Całkowite ryzyko raka wynosi tutaj ok. 30%, a w badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z Polski ok. 15%. Kategoria V to podejrzenie złośliwości ocenianej zmiany, gdzie całkowite ryzyko raka wynosi ok. 75%. Rozpoznanie to obejmuje podejrzenie raka brodawkowego, raka rdzeniastego, chłoniaka, przerzutu do tarczycy lub raka anaplastycznego/mięsaka naczyniowego. Ostatnia, VI kategoria to obecność nowotworu złośliwego, a ryzyko raka stanowi tu niemal 100%. Obejmuje rozpoznanie wymienionych w kategorii V jednostek chorobowych [16, 20].

Obserwacja

Zmiana ogniskowa lita, w której w BACC rozpoznano zmianę łagodną, wymaga monitorowania klinicznego (badanie fizykalne lub USG) co 6–18 miesięcy celem oceny, czy wielkość oraz cechy ogniska nie uległy zmianie [16]. Zmiany łagodne z reguły nie zmieniają znacząco swoich rozmiarów. W badaniu przeprowadzonym na 922 pacjentach przez Durante

i wsp. wzrost łagodnych guzków odnotowano jedynie u 15,4% chorych poddanych 5-letniej obserwacji, u 18,5% pacjentów doszło do zmniejszenia rozmiarów wcześniej stwierdzonych zmian. Rak tarczycy został rozpoznany jedynie w pięciu (0,3%) ze wszystkich pierwotnie stwierdzonych guzków [18].

Podstawowe postępowanie

Proponowane leczenie uzależnione jest m.in. od wyniku biopsji. Odsetek wyników BACC, które ze względu na zbyt niską czułość nie dają jednoznacznej odpowiedzi co do wyboru optymalnej ścieżki postępowania, wynosi średnio 20% [21–23].

W przypadku stwierdzenia zmiany łagodnej w badaniu cytologicznym postępowaniem z wyboru jest z reguły leczenie zachowawcze. Leczenie operacyjne może być zalecane w przypadku guzów łagodnych o dużej średnicy, zwłaszcza jeśli dotyczy to młodych osób lub gdy obecne są objawy uciskowe guza. Leczenie operacyjne zmian nowotworowych opiera się na całkowitym wycięciu tarczycy wraz z węzłami chłonnościami szyi. Do najczęstszych powikłań po leczeniu operacyjnym należą niedoczynność przytarczyc – występująca przejściowo u 5–71% pacjentów oraz porażenie nerwu krtaniowego wstecznego – występujące przejściowo u ok. 10% [24, 25].

PODSUMOWANIE

Guzki dotyczące narządu tarczowego są coraz powszechniej wykrywane w populacji, co jest konsekwencją zwiększonej dostępności oraz częstotliwości wykonywania badań obrazowych. Kluczową rolą lekarza jest wyodrębnienie pacjentów, którzy odniosą korzyści z dalszego postępowania terapeutycznego, oraz chorych, u których występuje istotne prawdopodobieństwo procesu złośliwego. Badanie USG, TSH oraz BACC tarczycy stanowią podstawowe badania algorytmu diagnostycznego, który warunkuje odpowiednie postępowanie terapeutyczne, które zarówno może opierać się na prostej obserwacji, jak i może je stanowić resekcja chirurgiczna. Obecnie stosowane metody diagnostyczne w większości przypadków umożliwiają trafną diagnozę, pozwalając oszczędzić wielu zbędnych interwencji chirurgicznych pacjentom z rozpoznaniem zmian łagodnych w badaniach mniej inwazyjnych. Wśród nowoczesnych, obiecujących możliwości diagnozowania zmian złośliwych warto podkreślić pozycję oceny stężenia mikroRNA izolowanych z materiału z BACC i krwi obwodowej oraz określanie mutacji, m.in. w genie BRAF [26].

PIŚMIENNICTWO

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1): 1–133. <https://dx.doi.org/10.1089%2Fthy.2015.0020>
- Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017; 96: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.002>
- Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015; 373(24): 2347–2356. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1415786>
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012; 56(4): 333–339. <https://doi.org/10.1159/000339959>
- Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018; 319(9): 914–924. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898>
- Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust*. 2018; 209(2): 92–98. <https://doi.org/10.5694/mja17.01204>
- Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones*. 2016; 48(3): 247–257.
- Pellegriti G, Frasca F, Regaluto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 2013: 965212. <https://doi.org/10.1155/2013/965212>
- Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*. 2012; 96(2): 329–349. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.mcna.2012.02.002>
- Park YJ, Ahn HY, Choi HS, et al. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid*. 2012; 22(4): 356–362. <https://dx.doi.org/10.1089%2Fthy.2011.0163>
- Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience*. 2019; 20: 324–336. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0110>
- Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, et al. Influencers on Thyroid Cancer Onset: Molecular Genetic Basis. *Genes (Basel)*. 2019; 10(11): 913. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fgenes10110913>
- Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3149–3164. <https://dx.doi.org/10.1210%2Fjc.2013-1204>
- Hińcza K, Kowalik A, Kowalska A. Current Knowledge of Germline Genetic Risk Factors for the Development of Non-Medullary Thyroid Cancer. *Genes (Basel)*. 2019; 10(7): 482. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fgenes10070482>
- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016; 388(10061): 2783–2795. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30172-6)
- Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol*. 2018; 69(1): 34–74. <https://doi.org/10.5603/ep.2018.0014>
- Ruchala M, Szczepanek E. Thyroid nodular disease. *Family Medicine and Primary Care Review*. 2018; 10(4): 1383–1392.
- Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015; 313(9): 926–935. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>
- Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealotry imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ*. 2013; 347: f4706. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4706>
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017; 27(11): 1341–1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
- Swirta J, Romaniszyn M, Barczyński M. Czynniki ryzyka złośliwości zmian ogniskowych tarczycy zweryfikowanych w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej jako „podejrzanie nowotworu pęcherzykowego”. *Wiad Lek*. 2020; 73(7): 1323–1329. doi: 10.36740/WLek202007103
- Mahony GT, Mahony BS. Low nondiagnostic rate for fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: a singular experience. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 2155–2161. <https://doi.org/10.7863/ultra.32.12.2155>
- Choi YS, Hong SW, Kwak JY, et al. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 2304–2309. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2288-4>
- Jessie WU, Harrison B. Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions. *World J Endoc Surg*. 2010; 2(1): 17–20. <https://dx.doi.org/10.1308%2F003588414X13814021679753>
- Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, et al. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(4): 624–629. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01875.x>
- Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5): 1600–16008. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2696>