

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicisciences.com](http://www.medicisciences.com)



## **Papillary thyroid tumor: etiology, epidemiology, pathogenesis, symptoms, diagnosis, treatment**

**Rasa Toleikytė<sup>1</sup>, Aistė Čemerkaitė<sup>1</sup>, Gabrielė Kapūstienė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

### **Abstract**

Thyroid tumors are quite rare, but it is one of the most common endocrine tumors. Thyroid papillary carcinoma accounts for as much as 80 percent. of all thyroid tumors. The average age at which this disease is diagnosed the most is 40 years. It is less common in men than in women. Recently, more and more of these tumors are being detected due to better diagnostic capabilities. Nevertheless, the prognosis for papillary thyroid carcinoma is good, with survival of as much as 90 percent. It has been observed that these tumors are recorded more 5 - 10 years after the radiation incident, when radiation exposure in humans increases. Also, the risk of developing the disease is greatly increased by a family or former tumor. The main pathogenetic factor in the development of papillary thyroid carcinoma is a mutation in the genes encoding certain thyroid proteins. As a result, uncontrolled cell division begins and a tumor forms and grows. Thin needle aspiration (APPA) is considered the gold standard for the diagnosis of thyroid carcinoma. Ultrasound examination of the thyroid gland helps to decide which nodules are suitable for APPA. Cytological examination of thyroid tissue selects patients who require surgical treatment and do not require invasive therapies. The main treatment for a papillary thyroid tumor is surgery. However, the most appropriate scope for the operation is under discussion. Although previously > 1 cm. tumors were preferred to total thyroidectomy, the latest guidelines indicate an alternative, smaller-scale procedure, lobal ectomy, depending on the characteristics of the tumor and the patient's functional condition and age. While differences of opinion still prevail, the individual method of treatment becomes important.

**Keywords:** differentiated thyroid tumor, thyroid, papillary thyroid tumor, papillary thyroid carcinoma, carcinogenic effects of radiation, thin needle aspiration, thyroidectomy, lobectomy.

## **Papiliarinis skydliaukės navikas: etiologija, epidemiologija, patogenezė, klinika, diagnostika, gydymas**

**Rasa Toleikytė<sup>1</sup>, Aistė Čemerkaitė<sup>1</sup>, Gabrielė Kapūstienė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas*

### **Santrumpa**

Skydliaukės navikai yra gana reti, tačiau tai vieni dažniausių endokrininių navikų. Skydliaukės papilinė karcinoma sudaro net 80 proc. visų skydliaukės navikų. Amžiaus vidurkis, kuomet šis susirgimas diagnozuojamas dažniausiai yra 40 metų. Vyrams jis nustatomas rečiau negu moterims. Pastaruoju metu vis daugiau nustatoma šių navikų dėl geresnės diagnostikos galimybių. Nepaisant to, papilinės skydliaukės karcinomos prognozė yra gera, o išgyvenamumas siekia net 90 proc. Pastebėta, kad šių navikų daugiau užfiksuojama 5 – 10 metų po radiacinio incidento, kuomet radiacinis poveikis žmogui padidėja. Taip pat, riziką susirgti labai didina šeimoje esantis ar buvęs navikas. Pagrindinis patogenezinis veiksnys formuotis papilinei skydliaukės karcinomai yra genų, koduojančių tam tikrus skydliaukės baltymus, mutacija. Dėl to prasideda ląstelių nevaldomas dalijimasis ir formuojasi bei auga navikas. Skydliaukės papilinė karcinoma dažniausiai nesukelia jokių simptomų, hormonų pokyčių, o skydliaukės mazgelis yra randamas atsitiktinai profilaktinio tyrimo metu. Auksiniu skydliaukės karcinomos diagnostikos standartu laikoma aspiracinė punkcija plona adata (APPA). Nuspręsti, kurių mazgų ištyrimui tikslinga atlikti APPA, padeda skydliaukės ultragarsinis tyrimas. Atlikus skydliaukės audinio citologinį tyrimą yra atrenkami pacientai, kuriems reikalingas chirurginis gydymas, o kuriems invazinių gydymo metodų taikyti nereikia. Papilinio skydliaukės naviko pagrindinis gydymas yra operacija. Tačiau dėl tinkamiausios operacijos apimties vyksta diskusija. Nors anksčiau > 1 cm navikams pirmenybė buvo teikiama totalinei tiroidektomijai, naujausios gairės nurodo alternatyvią mažesnės apimties procedūrą – lobistektomiją, atsižvelgiant į naviko savybes ir paciento funkcinę būklę, amžių. Vis dar vyraujant skirtingoms nuomonėms, visgi svarbus tampa individualus gydymo metodas.

**Raktažodžiai:** diferencijuotas skydliaukės navikas, skydliaukė, papilinis skydliaukės navikas, papilinė skydliaukės karcinoma, karcinogeninis radiacijos poveikis, aspiracinė punkcija plona adata, tiroidektomija, lobektomija.

### **Įvadas**

Papilinė skydliaukės karcinoma yra dažniausia skydliaukės navikų rūšis. Tai taip pat vienas dažniausių endokrininių navikų. Dažniausiai, šis navikas diagnozuojamas 30 – 50 metų amžiuje, moterims dažniau negu vyrams. (1) Didelė įtaką naviko susiformavimui turi padidėjusi radiacija. (2) Diagnozuojant skydliaukės papilinę karcinomą, svarbus yra ultragarsinis tyrimas, nes jis pigus, lengvai atliekamas ir neinvazinis. (3) Svarbiausias papilinio skydliaukės naviko gydymas yra chirurginis. Daugelis tyrimų parodė prieštarigus rezultatus, tad iki šiol diskutuojama dėl operacijos apimtys. Todėl nustatant tinkamiausią gydymą svarbu vadovautis naujausiomis gairėmis, gydytojo patirtimi, naviko veiksniais ir paciento sveikatos būkle. (4)

### **Etiologija ir epidemiologija**

Papilinė skydliaukės karcinoma sudaro beveik 80 proc. visų skydliaukės navikų. (5) Šis naviko tipas ganėtinai paplitęs šalyse, kuriose netrūksta jodo. (6) Skydliaukės navikai yra gana reti. Tarp visų piktybinių navikų, papilinė skydliaukės karcinoma sudaro 1,1 proc. Tačiau, tai vienas dažniausių endokrininių liaukų navikų. (1) Per paskutinius kelis dešimtmečius skydliaukės navikų atvejų vis daugėja. Daugiausiai navikų nustatoma šalyse, kuriose paplitusi privati sveikatos apsauga. Tai parodo, kad skydliaukės navikų skaičius didėja dėl geresnių diagnostikos galimybių. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose nuo 1975 metų iki 2009 metų, diagnozuotų skydliaukės auglių skaičius didėjo nuo 4,9/100 000 iki 14,3/100 000 gyventojų. (7)

Nepaisant to, papilinės skydliaukės karcinomos prognozė yra gera, o išgyvenamumas siekia net 90 proc. (5) Papilinė skydliaukės adenoma dažniausiai diagnozuojama tarp 30 – 50 metų, amžiaus vidurkis yra apie 40 metų. Dažniau serga moterys negu vyrai, santykiu 2:1. (8) Taip pat, stebimas atvejų padaugėjimas po padidėjusio radiacijos kiekio. Buvo užfiksuotas radiacijos karcinogeninis efektas po antrojo pasaulinio karo metu panaudotų bombų Hirošimos ir Nagasaki miestuose bei po 1945 metais įvykusios Černobilio atominės elektrinės avarijos. (2) Taigi, pagrindinis rizikos faktorius, turintis įtaką skydliaukės navikams išsivystyti yra radiacijos poveikis. Rizika susirgti didėja tuomet kai vidutinė dozė yra didesnė nei 50-100mGy. Ypatingai didelis radiacijos poveikis yra vaikystėje. Su amžiumi, radiacijos įtaka sukelti skydliaukės navikus mažėja ir suaugusiems ji yra mažesnė negu vaikams. Po radiacijos ekspozicijos, latentinis laikotarpis iki skydliaukės karcinomos diagnozės dažniausiai yra 5 – 10 metų.(2,9,10) Dar vienas svarbus rizikos faktorius yra buvę skydliaukės navikai pas pirmos eilės giminaičius ar šeimos narius. Viename tyrime buvo nustatyta, kad rizika susirgti skydliaukės vėžiu padidėjo 10 kartų tiems, kurių šeimoje užfiksuoti šie susirgimai. (11) Yra užfiksuota ir kitų rizikos faktorių, tačiau jie neturi tokios didelės įtakos. Potencialūs rizikos faktoriai yra tam tikrų profesijų ir aplinkos poveikis, Hepatito C sukeltas lėtinis hepatitas, nėštumas vėlyvame amžiuje. (12,13)

### Patogenezė

Genų, koduojančių, baltymus, esančius mitogenus aktyvuojančių baltymų kinazės (MAPK) kelyje, mutacijos ir pertvarkymai yra vienas svarbiausių patogenezės veiksnių skyd liaukės navikui vystytis ir formuotis. Papiliarinio skyd liaukės vėžio genetiniai pakitimai suaktyvina MAPK kelią, kuris skatina ląstelių dalijimąsi. RET ir NTRK1 tirozino kinazių pertvarkymai, aktyvinančios BRAF ir RAS mutacijos yra nuoseklūs komponentai, sukeliantys MAPK aktyvaciją. Papildomi veiksniai yra anaplastinės imfomos kinazės (ALK) pertvarkymai, EIF1AX mutacijos ir telomerazės atvirkštinės transkriptazės (TERT) geno mutacijos. (14) Dažniausiai, esant papilinei skyd liaukės karcinoma, yra aptinkama viena genetinė mutacija. Tačiau 9 proc. šių navikų turi abu TERT geno mutaciją su BRAF geno arba RAS geno aktyvinančia mutacija. Tokie navikai yra agresyvesnės eigos negu papilinės karcinomos su viena mutacija. (15)

### Klinika

Skyd liaukės papilinė karcinoma vystosi lėtai. Dažniausiai pacientai jokių simptomų nejaučia, o skyd liaukės mazgelis yra randamas atsitiktinai profilaktinio tyrimo metu. (16) Kitais atvejais pacientai gali skųstis padidėjusia skyd liauke. Kartais pirmieji simptomai, išduodantys skyd liaukės karcinomos diagnozę, pasireiškia metastazėmis kaklo limfmazgiuose, užkimusiu balsu, atsirandančių dėl grįžtamojo gerklų nervų pažeidimo (17), ar apsunkintu rijimu. (18) Ypač

retai pirmiausiai randamos tolimosios metastazės. (17)

### Diagnostika

Atlikus laboratorinius tyrimus, patologinių pokyčių nebūna – randama eutirozė (16). Viena svarbiausių neinvazinių diagnostinių priemonių, leidžiančių įvertinti skyd liaukės mazgus, yra skyd liaukės ultragarsinis tyrimas. Jo pliusai – lengvai atliekamas, neinvazinis, nesukeliantis pašalinio poveikio bei pigus. Tyrimo metu yra įvertinamas skyd liaukės mazgų piktybiškumas ir nusprendžiama, kuriems mazgams bus taikoma aspiracinė punkcija plona adata (APPA) (3). 2017 metais Europos skyd liaukės asociacija (ETA) patvirtino naujas skyd liaukės mazgų piktybiškumo laipsniui nustatyti UG vertinimo gaires - EU-TIRADS (European Thyroid Imaging and Reporting Data System). (19) UG pagalba vertinami požymiai, pagal kuriuos nustatoma skyd liaukės mazgų piktybiškumo tikimybė. Mazgų piktybiškumo požymiai yra šie: ne ovali ar ne apvali mazgo forma, nelygūs kraštai, mikrokalcinatai ir ryškus hipoechogeniškumas. (20)

Yra išskiriamos kelios EU-TIRADS skyd liaukės UG piktybiškumo požymių kategorijos. Pagal EU-TIRADS mazgai yra pradedami klasifikuoti nuo 2 kategorijos, kadangi 1 kategorija nustatoma tada, kai skyd liaukėje mazgai nerandami. Jei atlikus UG randamos cistos ar anechogeniškos struktūros ir kempininiai mazgai, nustatoma EU-TIRADS 2, kitaip vadinama gerybinių mazgų kategorija. Tokiu atveju piktybinio naviko tikimybė yra artima 0 proc. ir APPA atlikti nereikia, nebent mazgas

sukelia spaudimo požymius. EU-TIRADS 3, mažos rizikos kategorija yra nustatoma tada, kai randami mazgai yra ovalo formos, lygiais kraštais, izoechogeniški arba hiperechogeniški, gali dėstyti grupėmis. Šiuo atveju piktybinio proceso tikimybė yra 2–4 proc., o APPA rekomenduojama atlikti, jei mazgas yra > 2 cm dydžio. UG tyrimo metu rastas švelniai hipoechogeniškas, ovalo formos, lygiais kraštais, mazgas priskiriamas EU-TIRADS 4, vidutinės rizikos kategorijai. Piktybinio naviko tikimybė šiuo atveju yra 6–17 proc., todėl mazgui esant > 1,5 cm, turi būti atlikta APPA. EU-TIRADS 5, didelės rizikos kategorija nustatoma tada, jei UG matomas ryškiai hipoechogeniškas, nelygiais kraštais, su mikrokalcifikatais mazgas, jo vertikalus matmuo didesnis už horizontalų. Šiuo atveju piktybinio proceso tikimybė yra net 26–87 proc., todėl visų > 1 cm dydžio mazgų turi būti atlikta APPA. Jei mazgas yra < 1 cm, galima jo pokyčius sekti dinamikoje. (19) Be to, visiems pacientams, kuriems UG metu yra randami skydliaukės mazgai, turi būti ištirti kaklo limfmazgiai. (20)

APPA yra labai jautrus ir specifiskas tyrimas, padedantis skirti gerybinius skydliaukės mazgus nuo piktybinių (20). Skydliaukės audinio citologinės diagnozės yra klasifikuojamos pagal BETHESDA sistemą. Remiantis ja, išskiriamos 6 kategorijos (21,22):

1. Netirtina arba netinkama. Ši kategorija nustatoma, jei APPA mėginyje yra daug kraujo, trukdančio ištyrimui, nepakankamas kiekis ląstelių ar netinkamas preparato paruošimas.

2. Gerybiniai pakitimai. Priskiriami mėginiai, jei juose rasti pakitimai būdingi koloidiniams mazgams, daugiamazginiam gūžiui, limfocitiniam arba granulominiam tiroiditui.

3. Nenustatytos reikšmės folikulinio epitelio atipija arba nenustatytos reikšmės folikulų pažeidimas. Mėginys priskiriamas šiai kategorijai, jei jame randama citologinė ir / arba architektoninė atipija, tačiau ji negali būti klasifikuojama kaip piktybinis navikas.

4. Folikulinė neoplazija arba folikulinės neoplazijos įtarimas. Ši kategorija nustatoma, jei randami branduolių pokyčiai: padidėjęs jų dydis, netaisyklingas kontūras ir / arba chromatino prašviesėjimai.

5. Piktybinio naviko įtarimas. Mėginys priskiriamas šiai kategorijai, jei randami keli piktybiniam navikui būdingi požymiai, tačiau jų nepakanka piktybinio naviko diagnozei.

6. Piktybinis navikas. Priskiriami APPA mėginiai, kuriuose randami piktybiniam navikui būdingi požymiai. (23)

## Gydymas

Nors diferencijuotas skydliaukės vėžys dažniausiai gydomas kompleksiskai, tačiau chirurgija yra svarbiausias šio gydymo komponentas. (24) Pastarąjį dešimtmetį diferencijuoti skydliaukės navikai yra gydomi atsižvelgiant į jų stadiją. (25) Tinkamai gydomo papildinio skydliaukės naviko prognozė yra puiki, 20 metų išgyvenamumas virš 90 proc. pacientų. (26) Šio gydymo principas yra

chirurginė rezekcija. Dabartinėse Amerikos skydliaukės asociacijos (ATA) rekomendacijose siūloma atlikti visiška ar dalinė tiroidektomija, papiliarinėms skydliaukės karcinomoms >1–4cm., tačiau daugelis ankstesnių tyrimų parodė prieštaringas išvadas, dėl geresnio išgyvenamumo po operacijos. Todėl tai sukėlė ilgalaikes diskusijas, dėl tinkamos operacijos apimties. (4,27) Ankstesnėse gydymo gairėse, įskaitant 2009 m. Amerikos skydliaukės asociacijos (ATA) gaires, nurodoma jog totalinė tiroidektomija su limfadenektomija yra pagrindinis pradinis gydymas, skydliaukės navikui esant didesniai nei 1 cm, neatsižvelgiant į lokalias ar tolimąsias jo metastazes. Buvo remiamasi prielaida, jog totalinė tiroidektomija pagerina išgyvenamumą ir sumažina recidyvų skaičių po atliktos procedūros. (24) Endokrinologai šią procedūrą rekomenduoja pacientams, sergantiems papiline skydliaukės karcinoma, dėl įvairių priežasčių, įskaitant privalumus teikiant radioaktyvaus jodo procedūras, stebint tiroglobuliną, taip pat pacientams suteikiamos garantijos, dėl ligos išgyjimo. (4) Be to, radioabliacija naudojant radioaktyvųjį jodą (RAI) yra daug efektyvesnė po skydliaukės pašalinimo procedūros. Radioabliacija yra atliekama reguliariai, siekiant išvengti ligos atsikartojimo, sunaikinant visas likusias naviko ląsteles, taip pat ji naudojama ligos monitoravimui. (24) Tačiau naujaisi duomenys parodė, kad klinikiniai rezultatai yra labai panašūs po dalinės skydliaukės ir totalinės tiroidektomijos operacijų, pacientams, sergantiems 1–2 cm ir 2–4 cm. dydžio papiline skydliaukės karcinoma. (28,29) Be to abliacijos radioaktyviu jodu efektyvumas ir geresni

rezultatai mažos ir vidutinės rizikos pacientams nebuvo pilnai įrodyti, todėl totalinė tiroidektomija šioms pacientų grupėms reikalinga tik išskirtiniais atvejais. (24)

Dar vienas veiksnys, svarbus vertinant reikalingos chirurginės procedūros apimtį, yra pooperacinės komplikacijos. Šiuo atžvilgiu lobektomija yra saugesnė procedūra, nes komplikacijų dažniau pasitaiko po skydliaukės pašalinimo operacijos. Totalinės tiroidektomijos metu galima grįžtamojo gerklų nervo pažeida, taip pat pašalinus prieskydines liaukas atsiranda hipoparatiroidizmas. (24,30,31) Skydliaukės operacijų komplikacijos yra tiesiogiai susijusios tiroidektomijos apimtimi ir atvirkščiai proporcinga operuojančio chirurgo patirčiai. (4) Remiantis 2015 m. ATA gairėmis, totalinę tiroidektomiją rekomenduojama atlikti tik didelės rizikos pacientams, kurių navikas yra > 4 cm (T4) ir yra galimų metastazių į kaklinius limfmazgius (cN1) arba esant tolimųjų metastazių (M1). Abipusė arba vienpusė tiroidektomija rekomenduojama, kaip pirminis chirurginis gydymas pacientams, sergantiems papiliarine skydliaukės karcinoma, kurių navikai yra nuo 1 iki 4 cm, be lokalių ar tolimųjų metastazių plitimo, o lobektomijos operacija gali būti naudojama mažos rizikos pacientams, kurių navikai < 1 cm, be ekstratiroidinio plitimo.

Naujausios Amerikos skydliaukės asociacijos (ATA) gairės paskelbtos 2016 m. sausio mėn. Šiose rekomendacijose, mažesnės apimties operacija – lobektomija (skydliaukės skilties ir sąsmaukos pašalinimas) atskirais atvejais rekomenduojama, kaip geriausia alternatyva, be to tokia procedūra laikoma

prioritetu, nes yra mažiau invazinė intervencija. Toks pasirinkimas buvo rekomenduotas siekiant apriboti pagrindines totalinės tiroidektomijos negrįžtamas (jau minėtas) komplikacijas. Tačiau renkantis lobistektomijos operaciją būtinos tam tikros sąlygos, kurias turi atitikti skydliaukės mazgelis: didžiausią įtaką šios operacijos pasirinkimui daro naviko dydis, unikalumas, metastazių nebuvimas, mazgelis negali būti peraugęs kapsulės, o paciento amžius nesiekti 40 m. (25) Vis dar vykstant diskusijai dėl tinkamiausio gydymo pasirinkimo, labai svarbu atsižvelgti ir į patį pacientą. Pritaikyti individualizuotą gydymo metodą, pagrįstą jo rizikos grupe ir prognostiniais veiksniais. Sprendimas turi būti priimamas multidisciplininio konsiliumo metu, dalyvaujant chirurgui ir sergantįjį prižiūrusiančiam endokrinologui. (4)

### Išvados

Apibendrinant, pastaruoju metu skydliaukės navikų atvejų vis daugėja, tačiau mirtingumas nuo šios ligos nedidėja. Tai rodo, kad labiausiai tikėtina skydliaukės karcinomos atvejų padidėjimo priežastis yra pagerėjusi diagnostika. Lengvai prieinamas skydliaukės UG bei skydliaukės audinio citologinis tyrimas leidžia gana tiksliai nustatyti, kurie mazgai yra piktybiniai. Tai padeda nuspręsti, kuriems pacientams reikalingas invazinis gydymas. Chirurgija šios ligos gydyme užima svarbiausią vaidmenį. Vis dar diskutuojama, apie tinkamiausią operacijos apimtį, tačiau naujausias APA gairės nurodo, jog esant

atitinkamiems naviko požymiams geriausia pacientams atlikti lobistektomiją. Tačiau parenkant gydymą labai svarbu atsižvelgti į gydytojo patirtį, paciento veiksnius.

### Literatūros sąrašas:

1. Darre T, Amana B, Pegbessou E, Bissa H, Amegbor K, Boko E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancers in Togo. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(15):6715–7.
2. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan A Al, Lacroix L, de Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: A review. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(2):180–7.
3. Shen Y, Liu M, He J, Wu S, Chen M, Wan Y, et al. Comparison of different risk-stratification systems for the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Front Oncol.* 2019;9(MAY):1–8.
4. Ashok R S. Extent of surgery for papillary thyroid carcinoma: The debate continues. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2010;136(11):1061–3.
5. Zhu X, Yao J, Tian W. Microarray technology to investigate genes associated with papillary thyroid carcinoma. *Mol Med Rep.* 2015;11(5):3729–33.
6. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic

- Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci* [Internet]. 2019 Feb 28;16(3):450–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911279>
7. Brito JP, Hay ID, Morris JC. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ*. 2014;348.
  8. Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: An update. *Mod Pathol*. 2011;24:S1–9
  9. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(10):724–32.
  10. Veiga LHS, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res* [Internet]. 2016/04/29. 2016 May;185(5):473–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128740>
  11. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: A hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5307–12.
  12. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: A case-control study. *Thyroid*. 2007;17(5):447–51.
  13. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2000;151(8):765–72.
  14. Agrawal N, Akbani R, Aksoy A, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. NIH Public Access Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid. *Cell*. 2015;159(3):676–90.
  15. Shen X, Liu R., Xing M. A Six-genotype Genetic Prognostic Model for Papillary Thyroid Cancer. *Endocr Related Cancer*. 2017 Jan;24(1):41–52.
  - 16.
  17. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, 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. *Endocr Pract*. 2016;22(May):1–60.
  18. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: An overview. *Arch*



- Pathol Lab Med. 2006;130(7):1057–62.
19. Kim SH, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Differences in the Recurrence and Survival of Patients with Symptomatic and Asymptomatic Papillary Thyroid Carcinoma: An Observational Study of 11,265 Person-Years of Follow-Up. *Thyroid*. 2016;26(10):1472–9.
20. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
21. Schenke S, Klett R, Seifert P, Kreissl MC, Görge R, Zimny M. Diagnostic Performance of Different Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (Kwak-TIRADS, EU-TIRADS and ACR TI-RADS) for Risk Stratification of Small Thyroid Nodules ( $\leq 10$  mm). *J Clin Med*. 2020;9(1):236.
22. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):115–29.
23. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6.
24. Mufti ST, Molah R. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Five-Year Retrospective Review of One Center Experience. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012;6(2):159–73.
- 25.
26. Yi KH. The revised 2016 Korean thyroid association guidelines for thyroid nodules and cancers: Differences from the 2015 american thyroid association guidelines. *Endocrinol Metab*. 2016;31(3):373–8.
27. Bove A, Panaccio P, Palone G, Esposito L, Marino L, Bongarzone G. Impact of the new guidelines of the American Thyroid Association on the treatment of the differentiated thyroid tumor in an Italian center with medium-high volume thyroid surgery. *BMC Surg*. 2019;18(Suppl 1):1–4.
28. Davies L, Welch HG. Thyroid Cancer Survival in the United States. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2010;136(5):440.
29. Joga K, Daniel T, Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Giovannini I. Spinal or Local Anesthesia Major Hepatectomy for. *Ann Surg*. 2009;249(3).
30. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. Thyroid lobectomy for treatment of

- well differentiated intrathyroid malignancy. Surgery [Internet]. 2012;151(4):571–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2011.08.016>
31. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival. *Ann Surg.* 2014;260(4):601–7.
32. Kandil E, Noureldine SI, Abbas A, Tufano RP. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery. *Surg (United States)* [Internet]. 2013;154(6):1346–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.068>
33. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total Thyroidectomy is Associated with Increased Risk of Complications for Low- and High-Volume Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3844–52.