

细针穿刺细胞学与基因检测在甲状腺结节诊疗中的研究进展

何金航, 苏新良*

重庆医科大学附属第一医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

摘要

甲状腺结节在普通人群中具有极高的发病率, 精准鉴别其良恶性并评估预后是目前甲状腺外科的核心挑战。尽管超声引导下细针穿刺细胞学(US-FNAC)是术前诊断的基石, 但仍有20%~30%的结节表现为细胞学性质不确定(Bethesda III/IV类), 导致临床面临过度治疗或诊断延迟的困境。随着分子病理学的发展及2022版WHO甲状腺肿瘤分类的更新, 术前基因检测已从单一的辅助诊断手段, 演变为指导临床决策的核心工具。本文系统综述了细针穿刺细胞学FNAC与基因检测(包括多基因Panel、二代测序技术等)在甲状腺结节评估中的最新进展。文章深入探讨了甲状腺癌关键驱动基因突变(如BRAF、RAS、TERT等)的分子机制, 对比了各类分子检测平台的临床效能, 并重点论述了整合临床特征、影像学与分子标志物的模型在风险分层中的卓越表现。此外, 本文还探讨了联合检测在指导个体化手术范围、术前预后评估、卫生经济学效益以及未来人工智能(AI)和液体活检技术在甲状腺精准医疗中的应用前景。

关键词

甲状腺结节, 细针穿刺细胞学, 基因检测

Advances in Fine-Needle Aspiration Cytology and Molecular Testing for the Management of Thyroid Nodules

Jinhang He, Xinliang Su*

Department of Breast and Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 21, 2026

*通讯作者。

文章引用: 何金航, 苏新良. 细针穿刺细胞学与基因检测在甲状腺结节诊疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3817-3824. DOI: 10.12677/acm.2026.1641649

Abstract

Thyroid nodules are highly prevalent in the general population. Accurately differentiating between benign and malignant nodules and evaluating prognosis remain the core challenges in current thyroid surgery. Although ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (US-FNAC) serves as the cornerstone for preoperative diagnosis, approximately 20% to 30% of nodules yield cytologically indeterminate results (Bethesda categories III/IV), leading to clinical dilemmas of overtreatment or delayed diagnosis. Driven by advancements in molecular pathology and the updated 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms, preoperative molecular testing has evolved from a mere adjunctive diagnostic tool into a core instrument for guiding clinical decision-making. This article systematically reviews the latest advancements in FNAC and molecular testing—including multi-gene panels and next-generation sequencing (NGS)—for the evaluation of thyroid nodules. The review thoroughly explores the molecular mechanisms underlying key driver mutations in thyroid carcinoma (e.g., *BRAF*, *RAS*, *TERT*), compares the clinical efficacies of various molecular testing platforms, and highlights the superior performance of risk-stratification models that integrate clinical characteristics, imaging features, and molecular biomarkers. Furthermore, this paper discusses the utility of combined testing in guiding personalized surgical extent and preoperative prognostic evaluation, along with its health economic benefits. Finally, we prospect the future applications of artificial intelligence (AI) and liquid biopsy technologies in the precision medicine of thyroid diseases.

Keywords

Thyroid Nodules, Fine-Needle Aspiration Cytology, Molecular Testing

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺结节是内分泌系统最常见的临床病症之一。流行病学数据显示,在普通人群中,通过高分辨率超声检出甲状腺结节的比例可高达 50%~70%,但其中仅有 5%~15%最终被病理证实为恶性肿瘤[1]-[3]。随着健康体检的普及,甲状腺癌的发病率在过去几十年中显著上升,但这主要归因于微小乳头状癌(PTMC)的早期发现,而患者的整体死亡率并未发生显著变化。这种“过度诊断”的流行病学特征,促使临床诊疗的核心目标发生了根本性转变:从单纯的“发现肿瘤”,转向“精准识别具有临床意义的恶性肿瘤”,从而最大限度地避免对良性结节或惰性微小癌患者进行不必要的甲状腺切除术。

目前,超声引导下细针穿刺细胞学检查(US-FNAC)是甲状腺结节术前评估的“金标准”。对于明确的良性(Bethesda II类)或恶性(Bethesda VI类)结节, FNAC 具有极高的诊断准确率[2]。然而,根据 Bethesda 甲状腺细胞病理学报告系统(TBSRTC),仍有约 20%~30%的穿刺样本落入“不确定的甲状腺结节(Indeterminate Thyroid Nodules, ITNs)”的“灰色地带”,即 Bethesda III类(意义不明确的细胞非典型性/滤泡性病变, AUS/FLUS)和 IV类(滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤, FN/SFN) [4] [5]。这类结节的实际恶性风险波动极大(10%~40%),传统的处理方式往往是诊断性甲状腺腺叶切除术,但这导致了高达 70%~80%的患者最终病理证实为良性,承受了不必要的手术创伤、麻醉风险甚至终身甲状腺激素替代治疗[3]。

在此背景下,分子生物学技术的飞速发展破解了这一临床僵局提供了革命性的工具。术前 FNAC 联合基因检测不仅重塑了甲状腺结节的诊断流程,更深入到了预后评估和外科决策的各个环节[6] [7]。

2. 细胞形态学与传统评估模式的局限性

2.1. 细胞形态学的内在瓶颈

FNAC 的根本局限性在于其主要依赖于细胞层面的形态学特征, 而缺乏组织结构信息的支撑。例如, 在 Bethesda IV 类结节中, 滤泡性腺瘤(良性)与滤泡性甲状腺癌(FTC, 恶性)的细胞形态极为相似, 鉴别两者必须依赖于术后大体病理切片对包膜侵犯或血管侵犯的观察, 这在单纯的细胞涂片上是无法实现的[8] [9]。

此外, 2022 年第五版 WHO 甲状腺肿瘤分类及即将更新的第三版 TBSRTC, 引入了更加精细的病理学概念。特别是“具有乳头状核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤(NIFTP)”及“低风险肿瘤”概念的确立, 进一步增加了术前诊断的难度[10] [11]。NIFTP 在细胞学上常表现为核异型性, 极易被误判为恶性(Bethesda V 或 VI 类), 但在生物学行为上却极为惰性。单纯依靠形态学, 病理医生面临着极大的主观性挑战。

2.2. 影像学评估的特异性不足

在 FNAC 之前, 超声分层系统(如 TIRADS)是首选的非侵入性评估工具。然而, 对于部分甲状腺结节, 超声的鉴别能力显著下降。Staibano 等[12]进行的一项纳入 17 项高质量研究的系统评价和 Meta 分析显示, 对于 Bethesda III 类结节, 美国甲状腺协会(ATA)超声指南标准的诊断敏感性仅为 0.52 (95% CI: 0.25~0.77); 而韩国 TIRADS (K-TIRADS)虽然敏感性达到 0.78, 但特异性骤降至 0.53。这表明, 虽然低度可疑的超声特征有助于支持临床随访, 但在面临高度可疑的超声特征时, 其单独作为手术指征的证据强度仍显不足, 必须引入维度更高的数据(如基因突变信息)进行联合研判。

3. 术前分子检测的演变、机制与临床效能

甲状腺癌的发生是由一系列关键驱动基因突变引发的细胞信号通路异常所致。了解这些基因突变的机制, 是理解分子检测临床价值的前提。

3.1. 关键驱动基因的分子病理机制

甲状腺肿瘤的基因改变主要集中在 MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路上[5] [13]。BRAF V600E 突变: 这是甲状腺乳头状癌(PTC)中最常见的突变(尤其在亚洲人群中)。它导致 MAPK 通路持续激活, 表现为典型的“BRAF 样”分子特征, 与经典型 PTC、肿瘤侵袭性、淋巴结转移及甲状腺外侵犯密切相关。RAS 突变(NRAS, HRAS, KRAS): 这类突变表现为“RAS 样”特征, 多见于滤泡型 PTC、滤泡性腺瘤、FTC 以及 NIFTP。RAS 突变具有高度异质性, 其阳性并不直接等同于恶性, 通常需要结合其他标志物进行综合评估。TERT 启动子突变: 调节端粒酶逆转录酶的表达, 赋予细胞无限增殖能力。TERT 突变单独出现时风险中等, 但若与 BRAF V600E 或 RAS 发生“双突变”, 则提示肿瘤具有极高的侵袭性、较差的预后及较高的致死率[14] [15]。基因融合(RET/PTC, PAX8/PPAR- γ , NTRK): 常见于年轻患者或有辐射暴露史的患者, 不仅具有诊断价值, 还是目前新型靶向药物(如 NTRK 抑制剂)的重要治疗靶点。

3.2. 主流分子检测平台的效能对比

为解决不确定结节的诊断难题, 商业化的分子检测平台不断迭代, 主要分为旨在“排除恶性(Rule-out)”的基因表达谱测序和旨在“确诊恶性(Rule-in)”的多基因突变 Panel [4] [16]。二代测序分类器(Afirma GSC): 早期的基因表达分类器(GEC)基于微阵列技术, 虽然阴性预测值(NPV)高, 但在面对嗜酸性细胞(Hürthle cell)病变时常出现假阳性, 导致特异性低下。新一代的 Afirma GSC 采用了 RNA 测序技术。Vuong 等[17]

的 Meta 分析证实, 相比 GEC, GSC 的特异性从 25.1% 显著提升至 43.0% ($P = 0.003$), 阳性预测值 (PPV) 从 41.6% 提升至 63.1%, 尤其在嗜酸性结节中, 其良性检出率 (BCR) 从 21.4% 跃升至 73.7%, 极大地减少了不必要的腺叶切除术。多基因突变 Panel (ThyroSeq v3): 依托 DNA 和 RNA 的二代测序 (NGS) 技术, ThyroSeq v3 不仅能检测百余种点突变, 还能识别基因融合和拷贝数变异。Silaghi 等 [16] 的 Meta 分析 (纳入 7831 个不确定结节) 显示, ThyroSeq v3 表现出目前最优的综合诊断效能 (AUC 达到 0.95)。它在“排除”恶性方面 (阴性似然比 NLR 0.02) 甚至优于 Afirma 平台, 同时在“确诊”方面也具有极高的可靠性。Liao 等 [18] 在 2025 年发表的最新 Meta 分析 (包含 68 项研究) 进一步验证了多基因检测 (如 MPTX v1, ThyroSeq v2/v3) 在提升诊断准确率方面的压倒性优势 (诊断优势比 DOR 高达 10)。

3.3. 东西方流行病学与检测策略的差异

值得强调的是, 分子检测的临床应用必须考量地域和人种差异。Ngo 等 [19] 的系统评价揭示了东西方在甲状腺细胞病理学实践中的显著差异。研究表明, 亚洲研究中心的不确定结节最终恶性率 (ROM) 高达 75.3%, 远高于西方国家的 36.6%。这主要由于亚洲人群 PTC 中 BRAF V600E 突变率极高 (常超过 70%), 因此, 在亚洲 (包括中国), 采用包含 BRAF、TERT 及少数 RAS 突变在内的“精简版”多基因 Panel (如 7 基因或 20 基因 Panel), 往往能以较低的成本实现较高的“确诊 (Rule-in)”价值。而在西方, 由于 RAS 突变和滤泡型病变多发, 更需要依赖像 ThyroSeq 这样全面且昂贵的大型 Panel 来进行鉴别。

4. 构建多模态精准诊断的新格局

单一的细胞学、超声或分子检测均存在“盲人摸象”的局限性。如何将不同维度的临床信息有机整合, 是当前研究的最前沿。近年来, “多模态联合诊断模型”尤其是列线图 (Nomogram) 的开发, 为临床医生提供了直观且量化的决策工具。

4.1. 整合临床与分子变量的列线图 (Nomogram) 模型

在 2025 年最新发表于《Thyroid》杂志的一项前瞻性观察研究中, Wu 等 [20] 利用 1024 例连续接受 FNAC 和 ThyroSPEC 分子检测的不确定结节队列, 首次构建了一个高度完善的联合预测模型。该研究通过多因素逻辑回归分析发现, 仅仅依靠分子检测结果并不足以做出完美决策, 临床及超声变量对最终恶性风险具有显著的协同放大效应。该模型量化了各个独立危险因素的权重 (比值比, OR): 结节大小: 最大径 >5 cm 的结节, 恶性风险是 0~2 cm 结节的 4.34 倍。细胞形态: FNAC 涂片中若存在核异型性 (Nuclear atypia), 恶性风险增加 4.26 倍。超声特征: 满足 TI-RADS 5 类高危特征的结节, 风险增加 2.89 倍。分子标志物: 当检测到高危基因突变或恶性分子表达谱时, 其预测恶性的 OR 值呈指数级爆发, 高达 152.79 倍。

基于这些数据构建的 Nomogram 模型, 其交叉验证的曲线下面积 (AUC) 达到了 0.831。通过这一模型, 临床医生可以将患者的恶性风险精准划分为低 (0%~30%)、中 (31%~70%) 和高 ($>70%$) 三个层级。该研究不仅证实了分子检测的强大威力, 更强调了必须将基因结果置于患者整体临床背景中进行解读, 这正是“联合模型”的核心精髓。

4.2. 多学科协作

Velez Torres 等 [7] 学者进一步提出了“三位一体 (Triumvirate)”的管理策略。该策略强调, 在术前, 应将 FNAC 的细胞形态学与 NGS 的分子图谱深度绑定; 在术中和术后, 病理科医生需结合术前的分子数据来指导大体标本的取材和组织学分型。例如, 术前发现 RAS 突变的 Bethesda IV 类结节, 病理医生在术后应更加仔细地寻找包膜侵犯的证据, 以区分腺瘤、NIFTP 或滤泡癌。这种闭环式的反馈

机制, 大幅降低了诊断误差。

5. 联合检测对预后评估与外科决策的影响

如果说分子检测的初衷是鉴别良恶性, 那么其深层次应用则是预测肿瘤行为并指导手术方案。

5.1. 指导手术降级与生活质量的维持

对于分子检测评估为阴性的不确定结节, 目前越来越倾向于采取主动监测(Active Surveillance)策略, 实现手术“降级”。Kim 等[21]对 176 例接受 Afirma GSC 或 Thyroseq v3 检测为良性的 Bethesda III/IV 类结节进行了长期前瞻性随访(中位随访时间 34 个月)。结果显示, 92% 的患者安全地接受了非手术观察, 而在因结节增大而最终接受手术的患者中, 仅发现 1 例微小浸润性嗜酸性细胞癌。该队列的整体假阴性率仅为 0.6%, 以极其坚实的数据支持了“分子检测阴性等同于细胞学良性”的临床共识。

此外, Schumm 等[22]利用 ThyPro-39 量表对患者的纵向生活质量(QoL)进行了评估。研究发现, 获得良性基因测试结果的患者, 在长达 18 个月的超声随访期间, 并未出现因“体内带有结节”而加重的焦虑或抑郁情绪, 其生活质量得到完美维持。这从人文关怀的角度印证了分子检测的价值。

5.2. 术前预后标志物的识别与个体化手术范围

在明确诊断为恶性后, 外科医生面临的最大困惑是: 切除单侧腺叶(Lobectomy)还是全甲状腺(Total Thyroidectomy)? 是否需要行预防性中央区淋巴结清扫? 联合基因检测为这些问题提供了分子级别的指南[13]。Ito 等[9][15]在对分化型甲状腺癌预后因素的深入分析中指出, 甲状腺乳头状癌(PTC)的无病生存期(DFS)和疾病特异性生存期(CSS)不仅受年龄和肿瘤大小影响, 更与基因型高度相关。术前若检出 TERT 启动子突变、TP53 突变, 或提示肿瘤可能为高细胞亚型(Tall cell variant)、靴钉亚型(Hobnail variant), 均意味着肿瘤具有高度侵袭性。对于滤泡性癌(FTC), 尽管血管侵犯是预后最差的标志, 但术前检测到广泛的 RAS 突变或 PAX8 融合也应引起高度警惕。Chowdhury 等[23]在 2025 年发表的 Meta 分析明确指出, 术前分子检测显著改变了外科决策。对于仅携带低风险突变(如单纯 RAS 突变)且结节较小的患者, 腺叶切除术足以达到治疗目的, 且保留了部分甲状腺功能。相反, 一旦模型综合评估为高危, 如存在 BRAF + TERT 双突变, 结合 Wu 等[20]模型中提到的大体积和超声高危特征, 指南强烈推荐直接行全甲状腺切除术并进行淋巴结清扫, 以防止术后复发和避免二次手术的粘连风险及并发症。

6. 现存挑战与未来前沿展望

尽管联合模型展现出巨大的临床潜力, 但其大规模普及仍面临现实挑战。

6.1. 卫生经济学与成本效益

高昂的检测费用是限制基因测序在基层医院普及的主要问题。加拿大卫生技术评估机构(Ontario Health)发布的一份详尽报告[24]指出: 尽管分子检测能够有效减少不必要的诊断性甲状腺切除术, 但在常规的支付意愿阈值下, 分子检测不具备显著的成本经济效益。这也提示了未来基因检测领域的研发方向: 在保证敏感性的前提下, 开发更精简、更具针对性且价格低廉的本土化检测 Panel 是当务之急[18]。

6.2. 分子检测的局限性与临床挑战

尽管分子检测显著提升了诊断效能, 但其在真实世界的临床实践中仍面临客观局限性。首先是低至中风险突变的临床解读困境。以多基因 Panel 中最常见的 RAS 突变(NRAS, HRAS, KRAS)为例, 其广泛存在于恶性肿瘤及良性滤泡性腺瘤或 NIFTP 中, 导致其预测恶性的阳性预测值(PPV)在不同研究中存在

极大的异质性[25][26]。甚至通常被视为高危的孤立性 TERT 启动子突变, 也有高达 35% 的概率为良性或低风险肿瘤。因此, 对于此类非复合型突变阳性的结节, 指南并不推荐直接采取激进的全甲状腺切除术, 而首选诊断性腺叶切除术(Lobectomy), 以避免过度治疗[27][28]。同样的, 穿刺取样误差(空间异质性)导致的假阴性不容忽视。体积较大或伴有粗大钙化的结节内部存在的异质性, 若 FNAC 未能精准命中癌灶, 将直接导致提取的核酸浓度不足或测序假阴性[29]。为克服这一物理限制, 临床操作中应常规实施超声引导下的多针道、多点扇形穿刺, 并在必要时联合粗针穿刺活检(CNB) [30]或未来的外周血液体活检, 以弥补局部穿刺的盲区。

6.3. 液体活检: 打破空间异质性的无创技术

FNAC 的一个固有缺陷是“穿刺取样误差”, 即针头可能未能刺中肿瘤的恶性区域, 导致基因检测假阴性。以血浆游离 DNA (cfDNA)为代表的液体活检技术正在成为破局者。Dutta 等[31]的研究表明, 通过量化血浆 cfDNA 浓度(临界值设定为 67.9 ng/mL), 在区分不确定结节良恶性时, 实现了惊人的 100%敏感性和 92.3%的特异性。液体活检不仅完全无创, 且能反映肿瘤整体的分子释放情况, 克服了穿刺的局部异质性, 有望作为 FNAC 联合模型的下一代重要补充。

6.4. 人工智能与数字病理的深度融合

随着数字医疗的演进, 人工智能(AI)将成为甲状腺联合评估模型的终极形态。Negrelli [32]和 Zhang [33]等人勾勒了 AI 在甲状腺病理中的应用蓝图。基于卷积神经网络(CNNs)的深度学习算法, 目前已经能够在全切片图像上精准识别细微的细胞核异型性, 其诊断效率已媲美甚至超越经验丰富的病理学专家。未来, AI 系统将不再是单一的图像识别, 而是根据患者的超声特征、数字病理图像、以及 NGS 下机的庞大基因组数据, 通过隐性特征提取, 自动输出包含精准恶性概率及预后风险的综合报告, 从而彻底消除人为判读的主观差异。

甲状腺结节的临床管理已经走过了单纯依赖触诊和超声的时代, 跨越了仅看细胞形态的阶段, 全面步入了多模态精准诊疗的新纪元。术前细针穿刺细胞学联合基因检测, 不仅以极高的准确率鉴别不确定的, 更为评估肿瘤预后和制定个体化外科手术方案提供了坚实的科学依据。虽然目前这一体系仍面临着跨区域检测策略差异及卫生经济学成本的挑战, 但毋庸置疑, 分子检测的临床常态化已是不可逆转的趋势。在不远的未来, 随着液体活检技术的成熟以及人工智能算法与临床数据的深度交融, 甲状腺结节的评估将变得更加无创、智能且经济。临床医生将在这些尖端工具的赋能下, 真正实现对每一位患者的精准诊疗, 在彻底治愈肿瘤的同时, 最大程度地守护患者的生活质量。

参考文献

- [1] Grani, G., Sponziello, M., Filetti, S. and Durante, C. (2024) Thyroid Nodules: Diagnosis and Management. *Nature Reviews Endocrinology*, **20**, 715-728. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01025-4>
- [2] Alexander, E.K. and Cibas, E.S. (2022) Diagnosis of Thyroid Nodules. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 533-539. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00101-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00101-2)
- [3] Ovcariček, P.P., Campenni, A., Bongiovanni, M. and Giovanella, L. (2025) The Management of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules in Clinical Practice: A Contemporary Perspective with Focus on Molecular Imaging. *Endocrine*, **89**, 710-716. <https://doi.org/10.1007/s12020-025-04299-4>
- [4] Fumagalli, C. and Serio, G. (2023) Molecular Testing in Indeterminate Thyroid Nodules: An Additional Tool for Clinical Decision-Making. *Pathologica*, **115**, 205-216. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-887>
- [5] Vignali, P., Macerola, E., Poma, A.M., Sparavelli, R. and Basolo, F. (2023) Indeterminate Thyroid Nodules: From Cytology to Molecular Testing. *Diagnostics*, **13**, Article 3008. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13183008>
- [6] Raghunathan, R., Praw, S.S. and Livhits, M. (2023) Molecular Testing for Indeterminate Thyroid Nodules: Past, Present,

- and Future. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **30**, 231-237. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000829>
- [7] Velez Torres, J.M., Tjendra, Y. and Kerr, D.A. (2023) A Triumvirate: Correlating Thyroid Cytopathology, Molecular Testing, and Histopathology. *Surgical Pathology Clinics*, **16**, 1-14.
- [8] Belovarac, B., Zhou, F., Sharma, J. and Brandler, T.C. (2023) Indeterminate Thyroid Nodules and Advances in Molecular Pathology. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **40**, 349-352. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2023.05.001>
- [9] Ito, Y. and Miyauchi, A. (2024) Prognostic Factors of Papillary and Follicular Carcinomas Based on Pre-, Intra-, and Post-Operative Findings. *European Thyroid Journal*, **13**, e240196. <https://doi.org/10.1530/etj-24-0196>
- [10] Lebrun, L. and Salmon, I. (2024) Pathology and New Insights in Thyroid Neoplasms in the 2022 WHO Classification. *Current Opinion in Oncology*, **36**, 13-21. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000001012>
- [11] Rossi, E.D. and Baloch, Z. (2023) The Impact of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms on Everyday Practice of Cytopathology. *Endocrine Pathology*, **34**, 23-33. <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09756-2>
- [12] Staibano, P., Forner, D., Noel, C.W., Zhang, H., Gupta, M., Monteiro, E., *et al.* (2022) Ultrasonography and Fine-Needle Aspiration in Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy. *The Laryngoscope*, **132**, 242-251. <https://doi.org/10.1002/lary.29778>
- [13] Hlozek, J., Pekova, B., Rotnagl, J., Holy, R. and Astl, J. (2022) Genetic Changes in Thyroid Cancers and the Importance of Their Preoperative Detection in Relation to the General Treatment and Determination of the Extent of Surgical Intervention—A Review. *Biomedicines*, **10**, Article 1515. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071515>
- [14] Richmond, B.K. and Gallimore, J. (2023) Genetic Considerations in the Tumorigenesis, Diagnosis, and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: Current State of the Science. *The American Surgeon*, **89**, 4853-4859. <https://doi.org/10.1177/00031348231180952>
- [15] Ito, Y. and Miyauchi, A. (2026) Prognostic Factors Evaluated in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Endocrine Connections*, **15**, e250751. <https://doi.org/10.1530/ec-25-0751>
- [16] Silaghi, C.A., Lozovanu, V., Georgescu, C.E., Georgescu, R.D., Susman, S., Nasui, B.A., *et al.* (2021) Thyroseq V3, Afirma GSC, and Microrna Panels versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 649522. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649522>
- [17] Vuong, H.G., Nguyen, T.P.X., Hassell, L.A. and Jung, C.K. (2021) Diagnostic Performances of the Afirma Gene Sequencing Classifier in Comparison with the Gene Expression Classifier: A Meta-Analysis. *Cancer Cytopathology*, **129**, 182-189. <https://doi.org/10.1002/cncy.22332>
- [18] Liao, X., Van Den Heede, K., Lapauw, B., Huvenne, W., Ysebaert, D., Meert, V., *et al.* (2025) Comparing the Diagnostic Accuracy of Pre-Operative Genetic Testing for Thyroid Cancer on Fine Needle Aspiration Cytology Specimens: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 1797. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03676-9>
- [19] Ngo, H.T.T., Nguyen, T.P.X., Vu, T.H., Jung, C.K., Hassell, L., Kakudo, K., *et al.* (2021) Impact of Molecular Testing on the Management of Indeterminate Thyroid Nodules among Western and Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine Pathology*, **32**, 269-279. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09643-0>
- [20] Wu, J., Stewardson, P., Eszlinger, M., Khalil, M., Ghaznavi, S., Nohr, E., *et al.* (2025) Development of a Nomogram to Integrate Molecular Testing and Clinical Variables to Improve Malignancy Risk Assessment among Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Thyroid*, **35**, 508-515. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0481>
- [21] Kim, N.E., Raghunathan, R.S., Hughes, E.G., Longstaff, X.R., Tseng, C., Li, S., *et al.* (2023) Bethesda III and IV Thyroid Nodules Managed Nonoperatively after Molecular Testing with Afirma GSC or Thyroseq V3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, e698-e703. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad181>
- [22] Schumm, M.A., Nguyen, D.T., Kim, J., Tseng, C., Chow, A.Y., Shen, N., *et al.* (2021) Longitudinal Assessment of Quality of Life Following Molecular Testing for Indeterminate Thyroid Nodules. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 8872-8881. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10375-6>
- [23] Chowdhury, R., Hier, J., Payne, K.E., Abdulhaleem, M., Dimitstein, O., Eisenbach, N., *et al.* (2025) Impact of Molecular Testing on Surgical Decision-Making in Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Advancements. *Cancers*, **17**, Article No. 1156. <https://doi.org/10.3390/cancers17071156>
- [24] Ontario Health (2022) Molecular Testing for Thyroid Nodules of Indeterminate Cytology: A Health Technology Assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, **22**, 1-111. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9095064/>
- [25] Clinkscales, W., Ong, A., Nguyen, S., Harruff, E.E. and Gillespie, M.B. (2017) Diagnostic Value of RAS Mutations in Indeterminate Thyroid Nodules: Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **156**, 472-479. <https://doi.org/10.1177/0194599816685697>
- [26] Nabhan, F., Porter, K., Lupo, M.A., Randolph, G.W., Patel, K.N. and Kloos, R.T. (2018) Heterogeneity in Positive

- Predictive Value of RAS Mutations in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Thyroid*, **28**, 729-738. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0635>
- [27] Alzumaili, B.A., Instrum, R., Alabkaa, A., Sadow, P.M., Tuttle, M.R., Xu, B., *et al.* (2025) Pathological Diagnosis of Thyroid Nodules with Preoperatively Detected TERT Promoter Mutations in the Absence of BRAF V600E: A Bi-Center Series of 52 Cases. *Thyroid*, **35**, 1145-1152. <https://doi.org/10.1177/10507256251363450>
- [28] Patel, S.G., Carty, S.E., McCoy, K.L., Ohori, N.P., LeBeau, S.O., Seethala, R.R., *et al.* (2017) Preoperative Detection of RAS Mutation May Guide Extent of Thyroidectomy. *Surgery*, **161**, 168-175. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.04.054>
- [29] Kaya, C., Dorsaint, P., Mercurio, S., Campbell, A.M., Eng, K.W., Nikiforova, M.N., *et al.* (2021) Limitations of Detecting Genetic Variants from the RNA Sequencing Data in Tissue and Fine-Needle Aspiration Samples. *Thyroid*, **31**, 589-595. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0307>
- [30] Bailey, G.E., Azadi, J., Russell, J.O., Cochand-Priollet, B. and Maleki, Z. (2025) Ultrasound-Guided Thyroid Fine-Needle Aspiration and Concurrent Core Needle Biopsy: A Comparative Study with Practical Clinical Scenarios. *American Journal of Clinical Pathology*, **164**, 500-512. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaf079>
- [31] Dutta, S., Tarafdar, S., Mukhopadhyay, P., Bhattacharyya, N.P. and Ghosh, S. (2021) Plasma Cell-Free DNA to Differentiate Malignant from Benign Thyroid Nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e2262-e2270. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab030>
- [32] Negrelli, M., Frascarelli, C., Maffini, F., Mangione, E., Di Tonno, C., Lombardi, M., *et al.* (2025) Artificial Intelligence in Thyroid Cytopathology: Diagnostic and Technical Insights. *Cancers*, **17**, Article No. 3525. <https://doi.org/10.3390/cancers17213525>
- [33] Zhang, L., Wong, C., Li, Y., Huang, T., Wang, J. and Lin, C. (2024) Artificial Intelligence Assisted Diagnosis of Early TC Markers and Its Application. *Discover Oncology*, **15**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01017-w>