

9

ก้อนที่ต่อมไทรอยด์

(thyroid nodule)

ปัทมดา ศรีจอมขวัญ

ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ หมายถึงก้อนที่มีขอบเขตชัดเจน (discrete lesion) ภายในต่อมไทรอยด์ ซึ่งอาจตรวจพบได้ โดยการคลำหรือจากการตรวจทางรังสีวิทยา อุบัติการณ์ของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่ตรวจพบโดยการคลำในประเทศที่ไอโอดีนเพียงพอ คือร้อยละ 5 ในผู้หญิง และร้อยละ 1 ในผู้ชาย ในประเทศที่ขาดไอโอดีน มักพบอุบัติการณ์ของโรคก้อนหลายก้อนในต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้น การตรวจโดยการทำอัลตราซาวด์ต่อมไทรอยด์ จะพบอุบัติการณ์ของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ได้สูงถึงร้อยละ 19-68 ความชุกของมะเร็งของผู้ที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ประมาณร้อยละ 7-15 โดยไม่ขึ้นกับขนาดและจำนวนก้อน⁽¹⁾

พยาธิวิทยาและสาเหตุ

แบ่งตามพยาธิวิทยาเป็น สาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง และสาเหตุจากมะเร็ง ดังแสดงตามตารางที่ 1⁽²⁾

ตารางที่ 1. สาเหตุของก้อนที่ต่อมไทรอยด์

สาเหตุที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign)	สาเหตุจากมะเร็ง (malignancy)
1. Adenomatous nodule หรือ colloid nodule หรือ hyperplastic nodule	1. มะเร็งที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ไทรอยด์ชนิด follicular cell ได้แก่ papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, Hürthle cell thyroid carcinoma และ anaplastic thyroid carcinoma
2. Follicular adenoma	2. มะเร็งที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ไทรอยด์ชนิด C- cell ได้แก่ medullary thyroid carcinoma
3. Hürthle cell adenoma	3. มะเร็งที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์นอกเหนือจากเซลล์ไทรอยด์ ได้แก่ primary thyroid lymphoma, sarcoma, teratoma หรือ metastatic tumor ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด หรือ มะเร็งของระบบทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น
4. Cyst: colloid cyst, simple cyst หรือ hemorrhagic cyst	
5. Thyroiditis: lymphocytic thyroiditis, subacute thyroiditis, suppurative thyroiditis	
6. Thyroglossal duct cyst	

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ มักตรวจพบโดยบังเอิญจากผู้ป่วยหรือแพทย์ หรือพบจากการตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อดูพยาธิสภาพของอวัยวะอื่น หรือเพื่อวัตถุประสงค์อื่น ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายเพิ่มเติม เพื่อหาสาเหตุของก้อน โดยต้องให้ความสำคัญเกี่ยวกับประวัติและตรวจร่างกายที่บ่งชี้ถึงมะเร็งต่อมไทรอยด์ ดังแสดงตามตารางที่ 2

ประวัติที่สำคัญ ได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาที่คลำพบก้อน อัตราการโตของก้อน อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษหรือภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ประวัติอาการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง เช่น อาการเสียงแหบ กลืนลำบาก ประวัติมะเร็งในครอบครัว ประวัติการฉายแสงบริเวณศีรษะและลำคอ ประวัติยาที่อาจมีผลต่อการทำงานของไทรอยด์ เช่น amiodarone, lithium และ iodine เป็นต้น

การตรวจร่างกาย ได้แก่ การตรวจขนาดของก้อน จำนวนก้อนที่คลำได้ ตำแหน่ง ลักษณะพื้นผิว ขอบเขต การยึดติดกับอวัยวะข้างเคียง ต่อม้ำเหลืองบริเวณคอ ตรวจหาอาการแสดงของการกดเบียดอวัยวะข้างเคียง ตรวจหาอาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษหรือภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

ตารางที่ 2. ประวัติและการตรวจร่างกายที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์⁽²⁾

ประวัติ	ตรวจร่างกาย
ประวัติได้รับการฉายรังสีที่ศีรษะ และ ลำคอ หรือ ประวัติการสัมผัส ionizing radiation ในวัยเด็ก ประวัติมะเร็งต่อมไทรอยด์ หรือ โรคที่มีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งต่อมไทรอยด์ เช่น familial adenomatous polyposis, Cowden’s syndrome, multiple endocrine neoplasia type 2 อายุน้อยกว่า 20 ปี หรือ มากกว่า 65 ปี เพศชาย ประวัติมะเร็งบริเวณอวัยวะอื่น โดยเฉพาะ มะเร็งไต มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด ประวัติก้อนที่ต่อมไทรอยด์โตเร็ว ประวัติอาการ เสียงแหบ กลืนลำบาก หายใจหอบเหนื่อย ประวัติการตรวจพบ focal uptake 18F fluorodeoxyglucose PET scan ที่ต่อมไทรอยด์	ตรวจร่างกายพบก้อนแข็ง และ ขอบเขตไม่เรียบ ก้อนยึดติดแน่นกับอวัยวะข้างเคียง ตรวจพบต่อม้ำเหลืองโต ตรวจพบสายเสียงอัมพาต (vocal cord paralysis)

การวินิจฉัย⁽¹⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁽¹⁾

1. Thyroid stimulating hormone (TSH) ชื้อแนะนำจากสมาคมไทรอยด์แห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกา (American Thyroid Association (ATA)) ปี พ.ศ. 2558⁽¹⁾ แนะนำให้ตรวจระดับ TSH

ในผู้ป่วยทุกราย กรณีที่มีระดับ TSH ต่ำ บ่งชี้ถึงภาวะไทรอยด์เป็นพิษให้พิจารณาตรวจระดับ free triiodo-thyronine (FT3) เพิ่มเติม ในกรณีที่ FT3 สูง ต้องแยกภาวะ Graves' disease ร่วมกับมีก้อนเดี่ยว กับ toxic adenoma โดยการส่งตรวจ thyroid scintigraphy เพื่อประเมินว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์ เป็นชนิด functioning (hot) หรือ nonfunctioning (cold) nodule กรณีที่เป็น toxic adenoma หรือ hot nodule โอกาสเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์น้อยมาก ไม่จำเป็น และเป็นข้อห้ามในการตรวจทางเซลล์วิทยา (fine needle aspiration, FNA) อย่างไรก็ตามพบว่า การตรวจระดับ TSH เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงบ่งชี้ว่า มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษอาจมีความเหมาะสมกว่าในแง่ความคุ้มค่า (cost-effectiveness)

2. Serum thyroglobulin ไม่แนะนำให้ตรวจ

3. Serum calcitonin พิจารณาตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติ medullary thyroid cancer หรือ multiple endocrine neoplasia type 2 ในครอบครัว

การตรวจทางรังสีวิทยา^(1, 3)

ข้อแนะนำจากสมาคมไทรอยด์แห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558⁽¹⁾ แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวด์ต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยทุกรายที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ เพื่อตรวจหาก้อนในต่อมไทรอยด์ที่อาจคลำไม่ได้จากการตรวจร่างกาย ประเมินลักษณะที่บ่งชี้ถึงมะเร็งต่อมไทรอยด์ ประเมินต่อมน้ำเหลือง ใช้ในการวางแผนการทำ FNA และใช้ในการติดตามขนาดของก้อน

ข้อมูลจากอัลตราซาวด์ต้องประกอบด้วย ลักษณะต่อมไทรอยด์ (homogeneous หรือ heterogeneous) ขนาดต่อมไทรอยด์ ขนาดของก้อน ตำแหน่ง รูปร่าง ขอบเขต ลักษณะส่วนประกอบของก้อน (solid/cystic consistency) ลักษณะเสียงสะท้อนของก้อน (echogenicity) ขอบเขต รูปร่าง ลักษณะของหลอดเลือด (vascularity) ลักษณะหินปูน (calcification) และต่อมน้ำเหลือง (central และ lateral compartments)

ลักษณะอัลตราซาวด์ที่บ่งชี้ถึงมะเร็งต่อมไทรอยด์ดังแสดงตามตารางที่ 3 พบว่าลักษณะ microcalcification มีความจำเพาะสูงสุด ขณะที่ลักษณะ hypoechoic ให้ความไวสูงสุดสำหรับมะเร็งต่อมไทรอยด์ นอกจากนี้การตรวจพบลักษณะขอบของก้อนเนื้อแทรกออกนอกแคปซูลของต่อมไทรอยด์เข้ากล้ามเนื้อบริเวณคอ (extrathyroidal extension) เป็นลักษณะที่บ่งชี้ถึงมะเร็งต่อมไทรอยด์^(4, 5) ลักษณะอัลตราซาวด์ต่อมน้ำเหลืองที่บ่งชี้ถึงมะเร็งแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง ดังแสดงตามตารางที่ 4

ตารางที่ 3. ความไวและความจำเพาะของลักษณะที่พบจากการตรวจอัลตราซาวด์ที่บ่งชี้ถึงมะเร็งต่อมไทรอยด์^(4, 5)

ลักษณะที่ตรวจพบ	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	Positive predictive value (ร้อยละ)	Negative predictive value (ร้อยละ)	Relative risk
Microcalcifications	26.1–59.1	85.8–95.0	24.3–70.7	41.8–94.2	4.97
Hypoechoogenicity	26.5–87.1	43.4–94.3	11.4–68.4	73.5–93.8	1.92
Irregular margins or no halo	17.4–77.5	38.9–85.0	9.3–60.0	38.9–97.8	16.83
Solid	69.0–75.0	52.5–55.9	15.6–27.0	88.0–92.1	4.2
Taller than wide	32.7	92.5	66.7	74.8	10.5

ตารางที่ 4. ความไวและความจำเพาะของลักษณะที่พบจากการตรวจอัลตราซาวด์ที่บ่งชี้ถึงมะเร็งแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง⁽⁶⁾

ลักษณะที่ตรวจพบ	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)
Microcalcifications	5-69	93-100
Cystic aspect	10-34	91-100
Peripheral vascularization	40-86	57-93
Hyperechogenicity	30-87	43-95
Round shape	37	70

ปัจจุบันมีแนวทางในการแบ่งลักษณะที่ตรวจพบจากอัลตราซาวด์ตามความเสี่ยงต่อการมะเร็งต่อมไทรอยด์จากน้อยไปมากตาม ตามเกณฑ์ของสมาคมต่าง ๆ ได้แก่ ATA⁽¹⁾, American Association of Clinical Endocrinologists, American Collage of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi (AACE/ACE/AME)⁽⁷⁾ K-TIRADS (Korean-thyroid imaging reporting and data system)⁽⁸⁾, EU-TIRADS⁽⁹⁾ และ American College of Radiology TIRADs (ACR-TIRADS)⁽¹⁰⁾ ดังแสดงตามตารางที่ 5 ตัวอย่างรูปอัลตราซาวด์ดังแสดงตามรูปที่ 1

ตารางที่ 5. การแบ่งความผิดปกติของผลอัลตราซาวด์ตามเกณฑ์ของสมาคมต่าง ๆ⁽¹¹⁾

ข้อแนะนำ	การแปลผล	ลักษณะอัลตราซาวด์ที่ตรวจพบ	โอกาสเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์	ขนาดก้อนที่ควรพิจารณาทำ fine needle aspiration (FNA) ^a
ATA, 2015 ⁽¹¹⁾	Benign	Pure cystic nodules without solid contents	<1%	ไม่ต้อง FNA ^b
	Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodule	<3%	≥2 ซม.
	Low suspicion	Hyper- isoechoic nodule or partially cystic nodule	5–10%	≥1.5 ซม.
	Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margin, without suspicious US features	10–20%	≥1 ซม.
	High suspicion	Solid hypoechoic or solid hypoechoic component of partially cystic nodule with irregular margin, microcalcification, taller-than-wide shape, rim calcification with extrusive soft tissue component, and evidence of extrathyroidal extension	>70–90%	≥1 ซม.
AACE/ACE/AME, 2016 ⁽⁷⁾	Low risk	Mostly cystic (>50%) with colloids	1%	≥2 ซม.
	Intermediate risk	Isoechoic to mild hypoechoic nodules with oval/round shape and smooth margins Macro- or even rim calcifications Intranodular vascularity Elevated stiffness on elastography	5–15%	≥2 ซม.
	High risk Nodules	with at least 1 of the following features: marked hypoechoogenicity, spiculated margins, microcalcifications, taller-than-wide shape, and extrathyroidal extension, metastatic cervical lymph nodes	50–90%	1–2 ซม.

ตารางที่ 5. การแบ่งความผิดปกติของผลอัลตราซาวด์ตามเกณฑ์ของสมาคมต่าง ๆ (ต่อ)

ข้อแนะนำ	การแปลผล	ลักษณะอัลตราซาวด์ที่ตรวจพบ	โอกาสเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์	ขนาดก้อนที่ควรพิจารณาทำ fine needle aspiration (FNA) ^a
K-TIRADS, 2016 ⁽⁸⁾	Benign (K-TIRADS 2)	Spongiform, partially cystic nodule with comet tail artifact, pure cyst	1-3%	≥2 ซม.
	Low risk (K-TIRADS 3)	Partially cystic or iso-hyperechoic nodule without any of 3 suspicious US features ^c	3–15%	≥1.5 ซม.
	Intermediate risk (K -TIRADS 4)	1) Solid hypoechoic nodule without any of 3 suspicious US features ^c 2) Partially cystic or iso hyperechoic nodule with any of 3 suspicious US features ^c	15-50%	≥1 ซม.
	High risk (K -TIRADS 5)	Solid hypoechoic nodule with any of 3 suspicious US features ^c	>60%	≥1 ซม. (≥0.5 ซม. ในบางกรณี)
EU-TIRADS, 2017 ⁽⁹⁾	Benign (EU-TIRADS 2)	Pure cyst or entirely spongiform	0%	ไม่ต้อง FNA ^a
	Low risk (EU-TIRADS 3)	Ovoid, smooth isoechoic/hyperechoic No features of high suspicion	2–4%	≥2 ซม.
	Intermediate risk (EU-TIRADS 4)	Ovoid, smooth, mildly hypoechoic No features of high suspicion	6-17%	≥1.5 ซม.
	High risk (EU-TIRADS 5)	At least one feature of high suspicion: non-oval/round shape, irregular margins, microcalcifications, and markedly hypoechoic	26–87%	>1 ซม.

ตารางที่ 5. การแบ่งความผิดปกติของผลอัลตราซาวด์ตามเกณฑ์ของสมาคมต่าง ๆ (ต่อ)

ข้อแนะนำ	การแปลผล	ลักษณะอัลตราซาวด์ที่ตรวจพบ	โอกาสเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์	ขนาดก้อนที่ควรพิจารณาทำ fine needle aspiration (FNA) ^a
ACR-TIRADS, 2017 ⁽¹⁰⁾	Benign (ACR-TIRADS 1)	0 points ^d	<2%	ไม่ต้อง FNA ^a
	Not suspicious (ACR-TIRADS 2)	2 points ^d	<2%	ไม่ต้อง FNA ^a
	Mildly suspicious (ACR-TIRADS 3)	3 points ^d	2-5%	≥2.5 ซม.
	Moderately suspicious (ACR-TIRADS 4)	4–6 points ^d	5-20%	≥1.5 ซม.
	highly suspicious (ACR-TIRADS 5)	7 or more points ^d	>20%	≥1 ซม.

หมายเหตุ

^aในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ เช่น ประวัติได้รับการฉายรังสีที่ศีรษะ และ ลำคอ หรือ ประวัติการสัมผัส ionizing radiation ในวัยเด็ก มีประวัติมะเร็งต่อมไทรอยด์ หรือ โรคที่มีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งต่อมไทรอยด์ อาจพิจารณาทำ FNA ในก้อนที่ขนาดน้อยกว่าเกณฑ์ที่กำหนด

^bพิจารณา FNA เมื่อมีอาการจากการกดเบียดของก้อน (obstructive symptom)

^cSuspicious ultrasound features ใน K-TIRADS ได้แก่ microcalcification, nonparallel orientation, spiculated/microlobulated margin

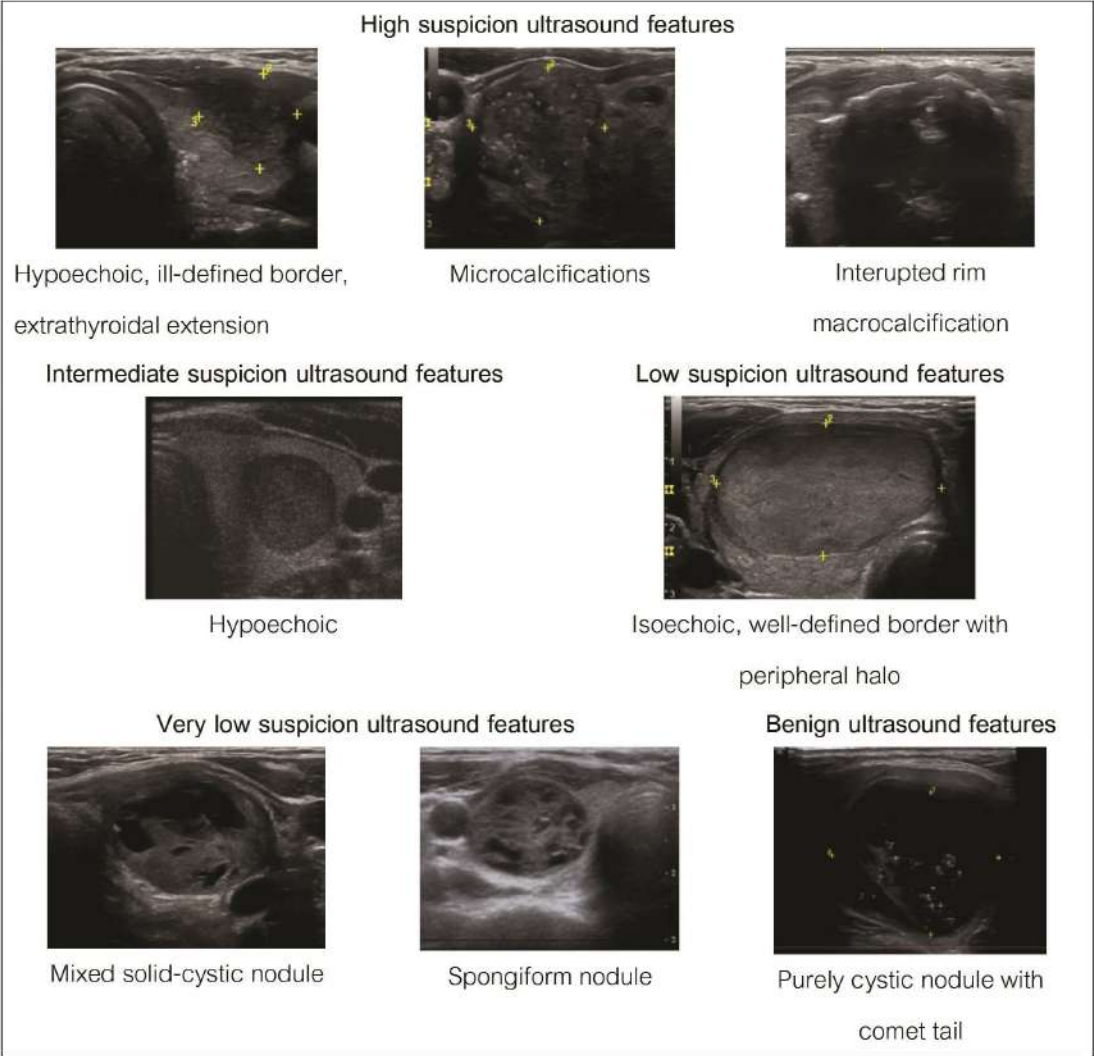
^dACR-TIRADS พิจารณาตามผลรวมคะแนนลักษณะ ultrasound (<https://tiradscalculator.com/>)

0 points: cystic, spongiform, anechoic, wide than tall, smooth margin, ill-defined margin, large comet tail artifact

1 point: mixed solid and cystic, hyperechoic, isoechoic, macrocalcifications

2 points: solid or almost complete solid, hypoechoic, lobulated margin, speculated margin, peripheral calcification

3 points: very hypoechoic, taller than wide, extra-thyroidal extension, punctate echogenic foci (microcalcification)



รูปที่ 1. ภาพอัลตราซาวด์ของก้อนในต่อมไทรอยด์

การศึกษาเปรียบเทียบการแบ่งความผิดปกติของอัลตราซาวด์ตามข้อเสนอแนะของสมาคมต่าง ๆ พบว่ามีประสิทธิภาพในการแยกก้อนที่ต่อมไทรอยด์ระหว่าง benign และ malignant ไม่แตกต่างกัน โดย ACR-TIRADS มีความแม่นยำในการแยกมากที่สุด โดยมีความไวร้อยละ 85 และความจำเพาะร้อยละ 68⁽¹²⁾ และมีอัตราของการเจาะตรวจชิ้นเนื้อโดยไม่จำเป็นน้อยที่สุด⁽¹³⁾

การส่งตรวจทางรังสีอื่น ๆ เช่น computerized tomography (CT) และ magnetic resonance imaging (MRI) พิจารณาทำในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่และมีการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง เพื่อใช้ในการวางแผนก่อนผ่าตัด

การตรวจเซลล์วิทยาด้วยเข็มขนาดเล็ก หรือ fine needle aspiration (FNA)⁽¹⁾

ในกรณีที่ผลอัลตราซาวด์ไทรอยด์ พิจารณา FNA ตามข้อบ่งชี้ตามตารางที่ 5 ในกรณีที่ไม่มีผลอัลตราซาวด์ต่อมไทรอยด์ พิจารณา FNA ในผู้ป่วยทุกรายที่มีก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่คลำได้จากภายนอก หรือมีขนาดมากกว่า 2 ซม. ที่ไม่ใช่ functioning nodule ผู้ที่มี thyroid cyst อาจพิจารณาใช้เข็มดูดน้ำออก (aspiration) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการจากตัวก้อน

ในกรณีที่อัลตราซาวด์พบต่อมน้ำเหลืองที่มีลักษณะบ่งชี้ว่ามีมะเร็งแพร่กระจาย ควรพิจารณาส่ง thyroglobulin washout โดยการทำให้ FNA ต่อมน้ำเหลือง และล้างหัวเข็มในน้ำเกลือ 1 มล. และนำไปตรวจวัดระดับ thyroglobulin

ควรพิจารณา FNA ก่อนในต่อมไทรอยด์พร้อมกับการทำอัลตราซาวด์ หรือ ultrasound guided FNA ในกรณีที่

1. คลำก้อนได้ไม่ชัดเจน เช่น ก้อนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. หรือ ก้อนที่อยู่ด้านหลังของต่อมไทรอยด์
2. ผลการตรวจ FNA เป็น nondiagnostic cytology จาก FNA โดยไม่ใช้อัลตราซาวด์
3. ก้อนที่มีลักษณะเป็น complex cystic lesion

การรายงานผลเซลล์วิทยา (cytology)

อ้างอิงตามระบบ The Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)⁽¹⁴⁾ ซึ่งได้ปรับเปลี่ยน ล่าสุดในปี พ.ศ. 2560 ตามตารางที่ 6 เนื่องจากมีการแยก noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) ออกจาก papillary thyroid carcinoma (PTC) โดยจัดว่า NIFTP ไม่ใช่มะเร็งต่อมไทรอยด์⁽¹⁵⁾ ทำให้ความเสี่ยงการเกิดมะเร็งแตกต่างจากระบบ Bethesda เดิม โดยแบ่งเป็น 2 กรณี คือ กรณีที่พิจารณาว่า NIFTP เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ และกรณีที่พิจารณาว่า NIFTP ไม่เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์

ตารางที่ 6. ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์และแนวทางในการรักษาตามผลเซลล์วิทยา^(1, 14, 16, 17)

Diagnostic category	ความเสี่ยงในการเกิด มะเร็งต่อมไทรอยด์ ใน กรณีที่น่าจะ NIFTP ไม่เป็นมะเร็ง ต่อมไทรอยด์ (ร้อยละ)	ความเสี่ยงในการเกิด มะเร็งต่อมไทรอยด์ ใน กรณีที่น่าจะ NIFTP เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ ร้อยละ) *	การรักษา
I. Nondiagnostic or unsatisfactory	5-10	5-10	Ultrasound guided FNA ซ้ำ
II. Benign	0-3	0-3	• ติดตามอาการด้วยการตรวจ ร่างกาย และอัลตราซาวด์ ไทรอยด์
III. Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/ FLUS)	6-18	10-30	• Ultrasound guided FNA ซ้ำ • ตรวจทางโมเลกุล • ติดตามอาการ • ผ่าตัด
IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm (FN/SFN)	10-40	25-40	• ตรวจทางโมเลกุล • ผ่าตัด
V. Suspicious for malignancy (SUSP)	45-60	50-75	ผ่าตัด
VI. Malignant	94-96	97-99	ผ่าตัด

* บางสถาบันนับว่า NIFTP ว่าเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ เนื่องจากถือว่าการวินิจฉัย NIFTP ต้องมีผลพยาธิวิทยาจากการผ่าตัด จึงถือว่าเป็นโรคที่ต้องได้รับการผ่าตัดเหมือนมะเร็งต่อมไทรอยด์ (surgical disease)

การรายงานผลเซลล์วิทยาตาม TBSRTC แบ่งได้เป็น 6 กลุ่ม^(1, 11, 14, 16, 17)

1. **Nondiagnostic** คือ การมีกลุ่มเซลล์ไม่เพียงพอกับการอ่านผล โดยทั่วไปการอ่านผลจะน่าเชื่อถือ ก็ต่อเมื่อมีกลุ่มเซลล์ไทรอยด์อย่างน้อย 6 กลุ่ม และแต่ละกลุ่มต้องมีอย่างน้อย 10 เซลล์ nondiagnostic อาจเกิดได้ จากเทคนิคการเจาะไม่ถูกต้อง หรือ เจาะก้อนมีลักษณะเป็นน้ำหรือมีเลือดปนมาก แนะนำให้ทำ

ultrasound guided FNA ซ้ำอีกครั้ง โดยเว้นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ถ้าผลยังเป็น nondiagnostic อาจพิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัดโดยเฉพาะในรายที่เป็นก้อนเนื้อ (solid) ที่มีขนาดใหญ่ (มากกว่า 4 ซม.) หรือ มีลักษณะอัลตราซาวด์อยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์

2. Benign พบได้ประมาณร้อยละ 70 ของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ นิยามคือ ตรวจไม่พบเซลล์ลักษณะผิดปกติ หรือพบ colloid ปริมาณมาก ก้อนในกลุ่มนี้รวมถึง colloid nodule, macrofollicular adenoma, lymphocytic thyroiditis, granulomatous thyroiditis และ thyroid cyst โอกาสเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ ในก้อนกลุ่มนี้น้อยกว่าร้อยละ 3 แนะนำให้เฝ้าติดตามขนาดก้อนด้วยการทำอัลตราซาวด์ หากติดตามแล้วขนาดก้อนใหญ่ขึ้น (ขนาดก้อนใหญ่กว่าเดิมมากกว่าร้อยละ 20 (ต้องมากกว่า 2 มม.) อย่างน้อย 2 ใน 3 ด้านหรือ ปริมาตรเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50⁽¹⁾) ให้พิจารณา FNA ซ้ำ ระยะเวลาในการติดตามพิจารณาตามความเสี่ยงจากผลอัลตราซาวด์ เช่น ในกรณีที่มีลักษณะความเสี่ยงสูง ควรติดตามที่ 12 เดือน ในกรณีที่มีลักษณะความเสี่ยงต่ำ แนะนำติดตามที่ 24 เดือน⁽¹⁾ เป็นต้น

3. Atypia of undetermined significance/ follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) ก้อนในกลุ่มนี้อยู่ในกลุ่ม indeterminate cytology แนะนำให้ทำ FNA ซ้ำอีกครั้ง หรือตรวจทางโมเลกุลเพิ่มเติม หรือติดตามอาการ หรืออาจพิจารณาทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกด้านเดียว ในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่ หรือมีลักษณะทางอัลตราซาวด์มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์

4. Follicular neoplasm/ suspicious follicular neoplasm (FN/SFN) ซึ่งผลพยาธิวิทยา อาจเป็น follicular adenoma, follicular carcinoma, follicular variant papillary thyroid carcinoma หรือ Hürthle cell neoplasm ซึ่งต้องแยกจากกันด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ หรือพิจารณาตรวจทางโมเลกุลเพิ่มเติม

5. Suspicious malignancy คือ พบเซลล์ที่ผิดปกติแต่ไม่สามารถบอกได้ว่าเป็น malignant cell ได้ชัดเจน แนะนำให้ผ่าตัดต่อมไทรอยด์

6. Malignant พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ได้แก่ papillary thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma, anaplastic thyroid carcinoma, malignant lymphoma รวมถึง metastasis tumor แนะนำให้ผ่าตัดต่อมไทรอยด์

การตรวจทางโมเลกุล (molecular marker)^(1, 18-21)

ปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจทางโมเลกุล เพื่อประกอบการตัดสินใจในการรักษา ในกรณีที่ผล FNA เป็น intermediate cytology (AUS/FLUS หรือ FN/SFN) แต่การตรวจราคาค่อนข้างสูง (มากกว่า 3,000 USD) และตรวจได้เฉพาะที่ molecular laboratories ที่ได้รับการยอมรับจาก college of American pathologists และ clinical laboratory improvement amendments ซึ่งยังไม่มีในประเทศไทย การตรวจทางโมเลกุล แบ่งเป็น

1. Rule in test การตรวจที่มีความจำเพาะในการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์สูง ได้แก่

1.1 7-gene panel (ThyroSeq v.0) เป็นการตรวจหาการกลายพันธุ์ของ gene ที่พบบ่อยใน มะเร็งต่อมไทรอยด์ (gene panel of mutations and rearrangements) ประกอบด้วย

การตรวจหาความผิดปกติของ *BRAF*, *RAS* (*NRAS*, *KRAS*, *HRAS*) และตรวจหา translocations ของ gene *RET/PTC1* *RET/PTC3* และ *PAX8/PPARY*⁽²²⁾

1.2 miRInform™ Thyroid เป็นการตรวจหาการกลายพันธุ์ของกลุ่มยีนด้านบน และ miRNAs

1.3 ThyroSeq v.2 เป็นการตรวจ next generation sequencing (NGS) เพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีน 14 ยีน และ 42 gene fusion⁽²³⁾ ปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจเป็น ThyroSeq v3 ซึ่งครอบคลุมความผิดปกติถึง 112 ยีน เพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัย⁽²⁴⁾

1.4 ThyGeNEX เป็นการตรวจ NGS หาตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน 7 ยีน ร่วมกับ ThyraMIR (ตรวจ miRNAs)⁽²⁵⁾

2. Rule out test การตรวจที่มีความไวสูงในการวินิจฉัยแยกมะเร็งต่อมไทรอยด์จากก้อนที่ต่อมไทรอยด์ ปกติเหมาะสำหรับช่วยสนับสนุนก้อนที่มีความเสี่ยงน้อยว่าไม่ใช่มะเร็ง ช่วยลดการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น

2.1 Afirma gene expression classifier (GEC) เป็นการตรวจความผิดปกติของ mRNA gene expression⁽²⁵⁾

2.2 Afirma gene sequencing classifier (GSC) เป็นการตรวจ NGS ดูความผิดปกติของ RNA transcriptome expression, nuclear, mitochondrial RNAs และ genomic copy number ซึ่งวิธีนี้มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยสูงกว่า GEC⁽²⁶⁾

ในประเทศไทย การตรวจทางโมเลกุลที่สามารถตรวจได้ คือ การตรวจ *BRAF* mutation แต่มีข้อจำกัด คือ ส่งได้ในบางสถาบันเท่านั้น ปริมาณเซลล์ต้องมากพอในการตรวจ และ *BRAF* mutation พบได้เพียงร้อยละ 56 ของผู้ป่วย papillary thyroid carcinoma ในประเทศไทย⁽²⁷⁾ ดังนั้นการตรวจไม่พบ *BRAF* mutation ไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยไม่เป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์

แนวทางการรักษาโรคก้อนที่ต่อมไทรอยด์⁽¹¹⁾ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 แบ่งเป็น

การรักษาก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

- 1. Toxic adenoma พิจารณาให้สารรังสีไอโอดีน (I-131) หรือ ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกด้านเดียว ควรพิจารณาผ่าตัดในกรณีที่ ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ หรือมีอาการ compressive symptom การให้ยาด้านไทรอยด์ไม่สามารถทำให้โรคหายขาดได้
- 2. Graves' disease ร่วมกับ cold nodule รักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยาด้านไทรอยด์ I-131 หรือ ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ทั้งหมด พิจารณา FNA cold nodule เมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthyroid เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ FNA

การรักษาก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่มีภาวะการทำงานของไทรอยด์ปกติ

แนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ พิจารณาจากประวัติ ตรวจร่างกาย ผลอัลตราซาวด์ และผลเซลล์วิทยา รวมถึงขึ้นกับอาการ (compressive symptom) และความต้องการของผู้ป่วยด้วย (cosmetic concern) แนวทางการรักษา ได้แก่

1. การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ พิจารณาทำในรายที่ผล FNA เป็น malignancy หรือ suspicious malignancy โดยผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด (total thyroidectomy) หรือ ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกด้านเดียว (lobectomy) ในกรณีที่ก้อนมีขนาดน้อยกว่า 4 ซม. และ ไม่มี extrathyroidal extension ไม่มีต่อมน้ำเหลืองที่คอโต และไม่มีมีประวัติฉายแสงบริเวณลำคอ หรือประวัติมะเร็งต่อมไทรอยด์ในครอบครัว ในรายที่ผล FNA เป็น intermediate cytology (AUF/FLUS หรือ FN/SFN) อาจพิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกด้านเดียว (lobectomy) ในกรณีที่ผล FNA เป็น benign อาจพิจารณาผ่าตัด ในกรณีที่มี compressive symptom

2. Minimally invasive technique โดยการใช้ ultrasound guided ได้แก่

2.1 Percutaneous ethanol injection (PEI) ใช้ใน predominantly cystic thyroid nodule ที่กลับมาเป็นซ้ำหลังทำ aspiration

2.2 Thermal ablation ได้แก่ radiofrequency ablation, laser ablation therapy, high frequency ultrasound และ microwave energy ใช้ในการลดขนาด solid thyroid nodule ที่มีผล cytology เป็น benign อย่างน้อย 2 ครั้ง หรือ อย่างน้อย 1 ครั้งในกรณีที่ผลอัลตราซาวด์มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่ำมาก

3. Levothyroxine (LT4) suppressive therapy คือ การให้ LT4 เพื่อลดระดับ TSH อาจทำให้ก้อนมีขนาดเล็กลงได้ พิจารณาใช้เฉพาะในรายที่มีผล FNA ว่าเป็น benign เท่านั้น อย่างไรก็ตามพบว่ามีเพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อ LT4 suppressive therapy (ก้อนมีขนาดเล็กลงร้อยละ 50) กลุ่มที่ตอบสนองดี ได้แก่ ผู้ที่มีก้อนขนาดเล็ก และอยู่ในพื้นที่ที่ขาดไอโอดีน⁽¹³⁾ ในกรณีที่ให้ LT4 เกิน 6 เดือน แล้วขนาดก้อนไม่เปลี่ยนแปลง แนะนำให้หยุดการรักษา ไม่แนะนำให้ LT4 ในรายที่อายุสูงกว่า 60 ปี เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกพรุน และการเกิด atrial fibrillation

4. การติดตามและการพิจารณาทำ FNA ซ้ำ

4.1 ในกรณีที่ผล FNA เป็น nondiagnostic หรือ AFU/FLUS benign ควรพิจารณาทำ FNA ซ้ำอีกครั้ง ในกรณีที่ผล cytology เป็นแบบเดิม อาจพิจารณาผ่าตัด (diagnostic lobectomy) เพื่อให้ได้ผลพยาธิวิทยา

4.2 ในกรณีที่ผล FNA เป็น benign แต่ผลอัลตราซาวด์มีความเสี่ยงสูง ควรพิจารณาทำ FNA ซ้ำอีกครั้งที่ 12 เดือน ในกรณีที่ผลอัลตราซาวด์มีความเสี่ยงต่ำหรือปานกลาง แนะนำให้ติดตามขนาดก้อนด้วยการทำ อัลตราซาวด์ที่ 12 หรือ 24 เดือน และพิจารณา FNA ซ้ำเมื่อมีข้อบ่งชี้ (ขนาดก้อนโตขึ้น หรือ มีลักษณะอัลตราซาวด์มีความเสี่ยงสูง) ในกรณีที่ผล FNA ครั้งที่สองเป็น benign ถือว่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งไทรอยด์ต่ำมาก ไม่จำเป็นต้องติดตามด้วยการทำอัลตราซาวด์ ยกเว้นผู้ป่วยมีอาการเปลี่ยนแปลง เช่น ขนาดก้อนที่คอโตขึ้น⁽²⁸⁾

นอกจากแนวทางที่กล่าวข้างต้น ในปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือที่ช่วยตัดสินใจวางแผนการรักษา ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ (thyroid nodule algorithmic tool) หรือ thyroid nodule App เป็น web-based

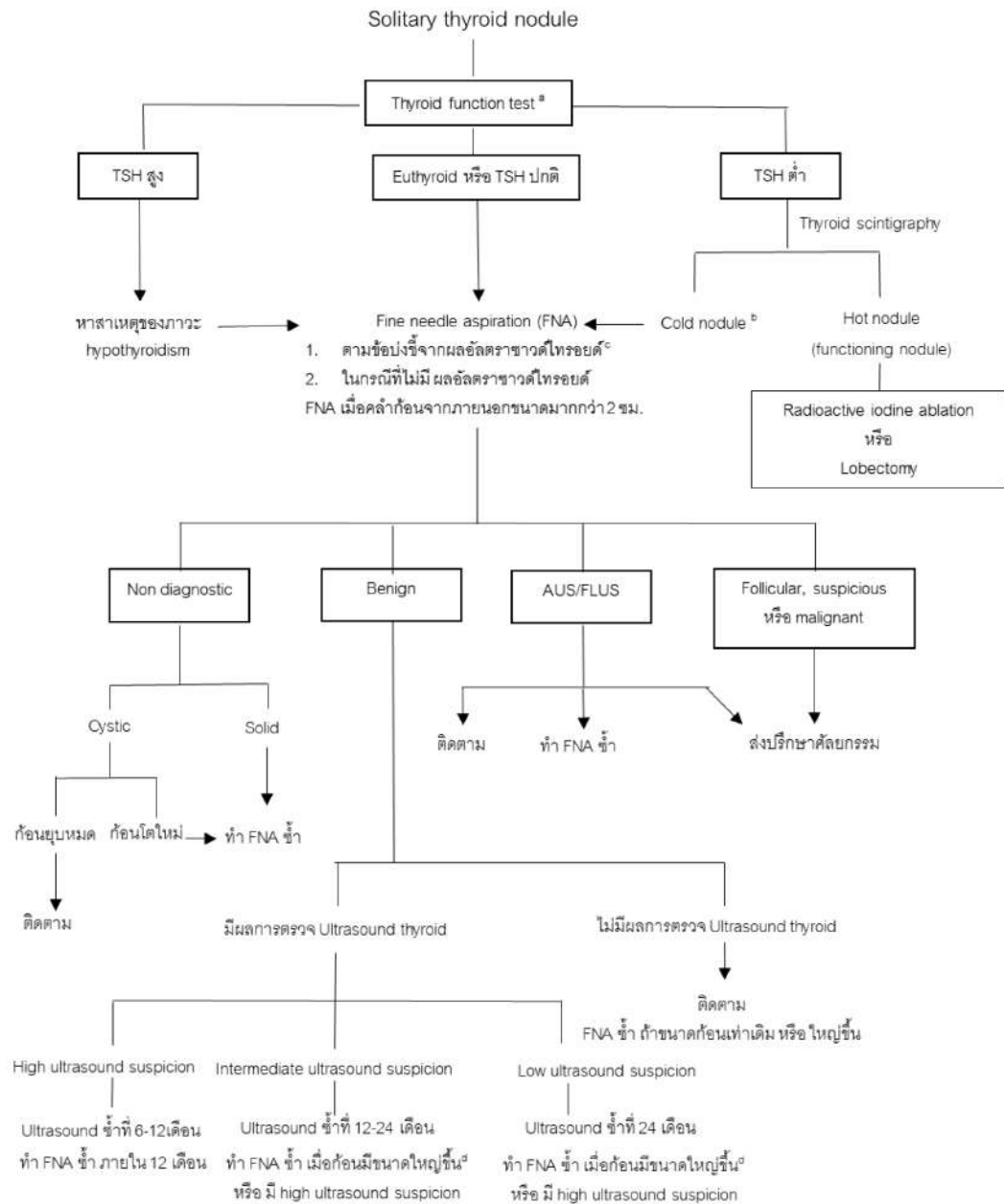
(<https://aace-thyroid.deontics.com>)⁽²⁹⁾ ซึ่งจะนำประวัติ ตรวจร่างกาย ผลอัลตราซาวด์ และผลเซลล์วิทยา มาคิดวิเคราะห์ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ และข้อแนะนำในการรักษา

การรักษา cystic thyroid nodule

พิจารณา aspiration ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการจากก้อน หลัง aspiration ร้อยละ 60-90 ของผู้ป่วย ถูกล้างน้ำออกใหม่ ขึ้นกับจำนวนการ aspiration และ ขนาดของถุงน้ำ ในกรณีที่ก้อนโตขึ้นใหม่ อาจพิจารณา reaspiration ซ้ำ หรือทำ percutaneous ethanol injection (PEI) โดยผู้เชี่ยวชาญ หรืออาจพิจารณาผ่าตัด ในกรณีที่ก้อนมีขนาดเกิน 4 ซม.⁽³⁰⁾

สรุป

หลักการดูแลก้อนที่ต่อมไทรอยด์คือ พิจารณาก่อนนี้ทำให้เกิดอาการไทรอยด์เป็นพิษ และมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์หรือไม่ โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจอัลตราซาวด์ ต่อมไทรอยด์ และที่สำคัญคือการทำ FNA ในกรณีที่มิชอบบ่งชี้ เพื่อให้ได้ข้อมูลทางเซลล์วิทยา เพื่อนำไปสู่การวางแผนการรักษาและการตรวจติดตามที่ถูกต้อง เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน



* Thyroid function test อาจพิจารณา screening โดยการตรวจ TSH ในผู้ป่วยทุกราย หรือ ตรวจ FT3 และ TSH เฉพาะในรายที่มีอาการสงสัยภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ผู้ที่ไม่มีอาการไม่ต้องตรวจ

* พิจารณา FNA cold nodule เมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthyroidism

* FNA ตามข้อบ่งชี้ ขนาดก้อน ตามตารางที่ 5

* ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่ขึ้น 2 ด้านมากกว่า 20% (ต้องมากกว่า 2 มม.) หรือ ปริมาตรเพิ่มขึ้นมากกว่า 50%

แผนภูมิที่ 1. แสดงแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยโรคก้อนของต่อมไทรอยด์

เอกสารอ้างอิง

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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.
2. Mandel S, Langer J, Kaplan M. Clinical Evaluation and Management of Thyroid Nodule. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 10 ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2013. p. 649-64.
3. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14.
4. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005;237(3):794-800.
5. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):707-35, vi.
6. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2(3):147-59.
7. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus 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(5):622-39.
8. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370-95.
9. 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.
10. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95.
11. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9).
12. Yang R, Zou X, Zeng H, Zhao Y, Ma X. Comparison of Diagnostic Performance of Five Different Ultrasound TI-RADS Classification Guidelines for Thyroid Nodules. *Front Oncol*. 2020;10:598225.
13. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4385-7.
14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
15. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Over-treatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023-9.
16. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9.

17. Yoo MR, Gweon HM, Park AY, Cho KE, Kim JA, Youk JH, et al. Repeat Diagnoses of Bethesda Category III Thyroid Nodules: What To Do Next? *PLoS One*. 2015;10(6):e0130138.
18. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2347-56.
19. Bernet V, Hupart KH, Parangi S, Woeber KA. AACE/ACE disease state commentary: molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. *Endocr Pract*. 2014;20(4):360-3.
20. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ, 3rd, Ganly I, et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*. 2015;25(7):760-8.
21. Kumar N, Gupta R, Gupta S. Molecular testing in diagnosis of indeterminate thyroid cytology: Trends and drivers. *Diagn Cytopathol*. 2020.
22. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3390-7.
23. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid*. 2015;25(11):1217-23.
24. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, Sipos JA, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):204-12.
25. Vargas-Salas S, Martinez JR, Urra S, Dominguez JM, Mena N, Uslar T, et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):R163-R77.
26. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh QY, et al. Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg*. 2018;153(9):817-24.
27. Khemkha A. Correlation between BRAF mutation and clinicopathological features of papillary thyroid cancer in Thai patients. Bangkok: Chulalongkorn University; 2008.
28. Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology*. 2010;254(1):292-300.
29. Garber JR, Papini E, Frasoldati A, Lupo MA, Harrell RM, Parangi S, et al. American Association of Clinical Endocrinology And Associazione Medici Endocrinologi Thyroid Nodule Algorithmic Tool. *Endocr Pract*. 2021;27(7):649-60.
30. Gharib H, Hegedus L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3949-57.