

CZU: 616.441-006-07-08

**ASPECTE CLINICO-PRACTICE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL
AL NODULILOR TIROIDIENI**

Bour Alin, Cojocaru Cristina

Catedra de Chirurgie nr. 5,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Autorul corespondent: Cojocaru Cristina; cristina.cojocaru@usmf.md.

Rezumat

Nodulii tiroidieni reprezintă o patologie frecventă asociată tiroidei. Sunt depistați în populația generală până la 76% și posedă o rată de malignitate de 5-15%. Fiind o problemă clinică interdisciplinară, în pofida ghidurilor internaționale și studiilor efectuate, încă nu s-a ajuns la un consens asupra managementului diagnostic-curativ al nodulilor. Scopul studiului este ameliorarea tacticii de diagnostic și tratament chirurgical a nodulilor tiroidieni. În cadrul Clinicii de Chirurgie a Catedrei de Chirurgie nr.5 a fost realizat un studiu clinic seriat, în perioada anilor 2012 – 2022, care a inclus 124 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 19-71 ani, ce prezentau clinic și imagistic noduli tiroidieni, cu creștere rapidă în dimensiuni, fără dinamică pozitivă după tratament conservativ. Pacienții au fost examinați adițional prin teste serologice, ultrasonografie Doppler, sonoelastografie, scintigrafie și puncție-aspirație cu ac fin. Au fost stabilite indicațiile tratamentului chirurgical. Volumul intervențiilor chirurgicale s-a decis în corespundere cu rezultatul investigației histologice extemporanee. Rezultatele obținute au fost corelate cu diagnosticul histopatologic definitiv. Pacienții au fost monitorizați postoperator până la 24 luni.

Cuvinte-cheie: noduli tiroidieni, tratament chirurgical

Summary**Clinical and practical features of the diagnosis and surgical treatment in thyroid nodules**

Thyroid nodules are common lesions associated with the thyroid. They are detected in the general population up to 76% and possess a malignancy rate of 5-15%. Being an interdisciplinary clinical problem, despite international guidelines and studies, no consensus has yet been reached on the diagnostic-curative management of nodules. The aim of the study is to improve the diagnosis and surgical treatment of thyroid nodules. In the Clinic of Department of Surgery no. 5, a serial clinical study was carried out, between 2012 and 2022, which included 124 patients, aged between 19-71 years, who presented clinical and imaging thyroid nodules, with rapid growth in size, without positive dynamics after conservative treatment. Patients were additionally examined by serological tests, Doppler ultrasonography, sonoelastography, scintigraphy, and fine needle aspiration. Indications for surgical treatment were established. The volume of surgical interventions was decided in accordance with the result of the extemporaneous histological investigation. The obtained results were correlated with the histopathological diagnosis. Patients were monitored postoperatively for up to 24 months.

Keywords: thyroid nodules, surgical treatment

Резюме**Клинические и практические особенности диагностики и хирургического лечения узловых образований щитовидной железы**

Узлы щитовидной железы являются распространенной патологией щитовидной железы. Они выявляются в общей популяции до 76% с показателем злокачественности от 5 до 15%. Будучи междисциплинарной клинической проблемой, несмотря на международные рекомендации и исследования, до сих пор не достигнут консенсус в отношении диагностики и лечения узлов. Цель исследования - усовершенствовать диагностику и тактику хирургического лечения узловых образований щитовидной железы. В клинике Кафедры Хирургии № 5 в период с 2012 по 2022 год было проведено серийное клиническое исследование, в которое были включены 124 пациента в возрасте от 19 до 71 года с узлами щитовидной железы с быстрым ростом, без положительной динамики после консервативного лечения. Больных дополнительно обследовали с помощью серологических тестов, ультразвуковой доплерографии, соноэластографии, сцинтиграфии и тонкоигольной аспирации под контролем УЗИ. Установлены показания к оперативному лечению. Объем оперативных вмешательств определялся в соответствии с результатами срочного интраоперационного гистологического исследования. Полученные результаты коррелировали с окончательным гистопатологическим диагнозом. Пациенты находились под наблюдением в послеоперационном периоде в течение 24 месяцев.

Ключевые слова: узлы щитовидной железы, хирургическое лечение

Introducere. Nodulii tiroidieni constituie cele mai frecvente modificări patologice ale glandei tiroide și se remarcă sub forma unor leziuni distincte la nivelul parenchimului tiroidian [1]. O diversitate largă de patologii ale glandei tiroide sunt manifestate prin noduli tiroidieni, printre care se enumeră tiroidita autoimună Hashimoto, gușile, boala Graves-Basedow, chisturile, adenoamele și nu în ultimul rând carcinoamele.

Prin implementarea metodelor imagistice de ultimă generație în investigarea regiunii capului, gâtului, cutiei toracice s-a mărit rata de depistare a nodulilor tiroidieni în populația generală până la 76% [2]. Gharib et al. (2016) menționează despre faptul că, importanța clinică a oricărui nodul tiroidian primar depistat este excluderea malignității.

În Republica Moldova persistă doi factori importanți în procesul de cancerogeneză incriminați

în apariția cancerului tiroidian și anume, expunerea la radiațiile ionizante și carența endemică de iod. În anul 1985 indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide constituia anual 1,35 cazuri noi la 100.000 populație, iar după accidentul de la Cernobâl a crescut continuu cu valori de 2,5 cazuri noi în anul 2000, 6,8 cazuri - 2011, atingând în anul 2019 - 8,3 cazuri noi la 100.000 populație [3, 4]. Republica Moldova datorită poziției geografice se atribuie zonei endemice prin iod-deficiență. Indicatorul global al zonei endemice îl constituie conținutul de iod din sursele de apă, care în Republica Moldova este sub 5 μg/l și reflectă conținutul de iod din apă, sol și produsele alimentare locale. Deși, în baza criteriilor OMS, Republica Moldova este o țară cu un nivel mediu al maladiilor provocate de deficiența de iod, în ultimii 10-15 ani în Moldova se atestă o creștere de 8-10 ori a incidenței maladiilor endemice ale glandei tiroide [5]. Carența de iod induce deficitul de sinteză a hormonilor tiroidieni cu hipertrofia nodulară a glandei tiroide și în consecință creșterea riscului de malignitate.

De mai mulți ani Societățile internaționale de Tireologie depun eforturi comune de a reduce la un consens managementul nodulilor tiroidieni, însă datorită multidisciplinarității problemei (endocrinologie, imagistică, chirurgie, onco-logie), obținerea în urma studiilor a rezultatelor contradictorii ghidurilor internaționale, particularităților regionale și individuale ale populațiilor, diversitatea factorilor de risc, patologia dată rămâne o prerogativă pentru studii suplimentare.

Scopul a constat în desfășurarea studiului pentru ameliorarea tacticii de diagnostic și tratament chirurgical a pacienților cu noduli tiroidieni.

Materiale și metode. Pornind de la premisa de a diferenția nodulii maligni, față de cei benigni, de a depista precoce și trata optimal pacienții cu cancer tiroidian, în cadrul Clinicii Chirurgie a Catedrei de Chirurgie nr. 5 a USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, pe parcursul anilor 2012-2022, s-a derulat un studiu clinic seriat, retrospectiv și prospectiv, care a inclus 124 pacienți, cu semne clinice și paraclinice de noduli tiroidieni. Pacienții incluși în studiu, conform criteriilor de includere, au exprimat în prealabil acordul de participare.

În primă etapă toți pacienții au fost examinați clinic și paraclinic prin investigațiile de rutină - analiza generală de sânge, analiza biochimică a sângelui, coagulograma, grupa sanguină și Rh-factor, reagine plasmatică, analiza generală a urinei, electrocardiograma și radiografie pulmonară.

Dozarea hormonilor tiroidieni în forma liberă sau totală FT3/T3 (triiodotironina), FT4/T4 (tiroxina) și TSH (tirotropina), cât și Scintigrafia glandei tiroide cu Technetium-99m au fost utilizate pentru evaluarea

funcției glandei tiroide și a autonomiei funcționale a nodulilor. S-au estimat valorile markerilor proceselor autoimune – anti-TPO (anti-tireoperoxidază), anticorpii anti-TG (anti-tiroglobulină) și marker-ului oncologic - calcitonina.

Toți pacienții au fost examinați ecografic, nodulii tiroidieni fiind descriși conform localizării în parenchimul glandular, dimensiunilor, formei, compoziției, ecogenității, marginilor, prezenței calcinatelor. Caracteristicile ecografice ale nodulilor tiroidieni a fost evaluate separat, iar pentru cuantificarea potențialul malign, au fost sistematizate TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System): TI-RADS 1 – glanda tiroidă normală; TI-RADS 2 – noduli benigni; TI-RADS 3 – noduli probabil benigni; TI-RADS 4 – noduli înalt suspecti; TI-RADS 5 - noduli probabil maligni. Dopplerografia și sonoelastografia au suplimentat informativitatea ecografiei glandei tiroide, pentru aprecierea tipului de vascularizare și, respectiv, a gradului de elasticitate a nodulilor tiroidieni.

Diagnosticul citologic al nodulilor tiroidieni, a fost obținut prin puncție-aspirație cu ac fin (FNAB – Fine Needle Aspiration Biopsy), fiind raportat la sistemul Bethesda: I – non-diagnostic sau nesatisfăcător; II – benign; III – atipii cu semnificație nedeterminată sau leziune foliculară cu semnificație nedeterminată; IV – neoplazie foliculară sau suspiciune de neoplazie foliculară; V – suspiciune pentru malignitate; VI – malign.

Adițional a fost efectuată investigația histologică extemporanee, prin care intraoperator s-a determinat natura benignă sau malignă a nodulilor tiroidieni cu decidera asupra volumului tiroidectomiei.

Diagnosticul definitiv al nodulilor tiroidieni a fost confirmat prin examen histopatologic, ceea ce a determinat conduita și monitorizarea pacienților în perioada postoperatorie, cât și interpretarea rezultatelor clinice și paraclinice pre – și intraoperatorii pentru stabilirea criteriilor de malignitate.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat prin utilizarea programului IBM SPSS Statistics, versiunea 26, fiind calculate valorile medii, valorile absolute și relative, coeficientul de asociere. Teste statistice aplicate au fost testul chi-pătrat Pearson și testul exact Fisher. Valoarea $p < 0,05$ a fost acceptată ca prag statistic semnificativ.

Rezultate. În urma studiului efectuat datele obținute relevă faptul că nodulii tiroidieni au fost depistați predominant la femei 83,9% (n=104), în raport de 5:1 față de bărbați 16,1% (n=20). Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 19 și 71 ani, cu o medie de 47,55 ani în rândul femeilor și 42,85 ani pentru bărbați. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă este reflectată în tabelul nr.1.

Tabelul 1.*Distribuția conform grupelor de vârstă a pacienților*

Categoria de vârstă	Nr. pacienți (abs.)	%
18-24 ani	11	8,9
25-34 ani	18	14,5
35-44 ani	23	18,5
45-54 ani	29	23,4
55-64 ani	32	25,8
65-74 ani	11	8,9
Total	124	100,0

Manifestările clinice asociate nodulilor tiroidieni raportate de pacienți au fost: disconfort/durere la deglutiție (96,0%), senzație de globus ("nod în gât") (85,5%), fatigabilitate (72,6%), prezența formațiunii de volum în regiunea cervicală anterioară (60,5%), excitabilitate și labilitate emoțională (44,4%), palpitații cardiace (34,7%), dispnee (16,1%), tremor (12,1%), transpirații (8,9%), pierdere ponderală (4,0%), disfonie (3,2%).

Anamnezic, pacienții s-au aflat la evidența medicului de familie și/sau endocrinolog, dintre care 13,7% nu au urmat tratament conservativ, datorită creșterii rapide în dimensiuni a formațiunii nodulare și suspjecției înalte la malignitate, 83,9% nu au obținut remisia maladiei, în pofida tratamentului administrat, 1,6% au prezentat recidiva contralaterală după hemitiroidectomie și 0,8% - recidiva ipsilaterală după lobectomie subtotală. 75 (60,48%) pacienți s-au adresat cu un nodul solitar, iar 49 (39,51) cu guși multinodulare. Durata medie a bolii constituind 47,13 luni, ceea ce semnifică aproximativ 4 ani, cu un minim de o lună și un maxim de 10 ani.

Corespunzător valorilor serice ale hormonilor tiroidieni și TSH-ului, în stare de eutiroidie s-au aflat 92,7% pacienți, cu hipertiroidie - 5,6% și respectiv cu hipotiroidie - 1,6% pacienți. Valorile crescute ale Anti-TPO au desemnat cazurile de guși nodulare de etiologie autoimună (Tiroidita Hashimoto) și au variat de la 170 UI/ml până la 1140 UI/ml. Valorile anti-TG, tireoglobulinei, nu au corelat cu formațiunile depistate în studiul efectuat fiind ne semnificative clinic. În 3 cazuri valorile calcitoninei au depășit cu mult peste intervalul de referință (165,0 - 585,0 pg/ml), fiind asociate cu adenom folicular, carcinom cu celule Hurtle și carcinom papilar, care nu au prezentat afinitate unui proces malign cert.

Dimensiunile ecografice a nodulilor tiroidieni studiați au oscilat de la 0,8 cm până la 6,0 cm, cu o dimensiune medie de 2,41 cm. Mai frecvent afectat a fost lobul drept în 35,5% cazuri, comparativ cu afectarea bilaterală 29,8%, lobul stâng - 29,0% și istm - 5,6%.

După compoziție au predominat nodulii micști (cu component solid și fluid) 64,5 %, urmați de cei solizi în 30,6% cazuri. Majoritatea nodulilor au prezentat izoecogenitate (41,9%) și hipoecogenitate (37,1%). Forma nodulilor mai înalt decât lat ("taller than wide") a fost depistată doar în 8,9%, marginile neregulate în 14,5%, iar prezența calcinatelor în 15,3%. Adenopatie laterocervicală a fost vizualizată ecografic în 8,1%, însă nu a fost confirmată intraoperator decât doar într-un singur caz (0,8%). Dopplerografic 42,7% dintre nodulii examinați au prezentat vascularizare mixtă. În regim de sonoelastografie 74,2 % noduli s-au remarcat prin țesut elastic, iar 16,9% - țesut dur.

Scintigrafic nodulii tiroidieni evaluați au fost normofuncționali (calzi) în 6,5% cazuri, hipofuncționali (reci) în 74,2 % cazuri și hiperfuncționali (fierbinți) în 8,9% cazuri. În 3,2% cazuri scintigrafia nu a fost informativă deoarece nodulii erau localizați posterior, iar în gușile multinodulare unii din nodulii depistați ecografic <1,0 cm nu s-au decelat.

Examenul citologic a fost efectuat doar în 53 cazuri, cu precedență la nodulii ≥1,0 cm, atât solitari cât și a celor dominanți din hipertrofiile multinodulare unilaterale. Nodulii testați citologic s-au inclus într-o pondere mai mare în categoriile Bethesda II, III, IV. Trebuie de menționat că, în 6 situații pacienții au refuzat categoric efectuarea puncției-aspirație cu ac fin din motivul riscului de complicații postprocedură.

Indicații pentru tratament chirurgical au servit nodulii cu suspjecție la malignitate clinic și paraclinic, nodulii în continuă creștere în pofida tratamentului de supresie tireotropă, nodulii reci scintigrafic cu hipervascularizare și/sau duritate, gușile nodulare sau multinodulare cu semne de compresie sau cu mai mulți noduli >1,0 cm, noduli sau gușă nodulară asociată cu hipertiroidie.

Structura intervențiilor chirurgicale aplicate este desfășurată în Tabelul 2.

Tabelul 2.*Structura intervențiilor chirurgicale efectuate*

Tipul de intervenție chirurgicală	Nr. de intervenții	%
Hemitiroidectomie	72	58,1
Tiroidectomie subtotală	5	4,0
Tiroidectomie totală	28	22,6
Istmectomie	3	2,4
Enucleerea nodulului	3	2,4
Intervenții combinate	11	8,9
Reoperație	1	0,8
Tiroidectomie cu limfadenectomie	1	0,8
Total	124	100,0

Volumul intervențiilor chirurgicale a fost decis intraoperator în 83 cazuri în conformitate cu rezultatul investigației histologice extemporanee cu rol indispensabil în confirmarea caracterului malign al nodulilor tiroidieni, ceea ce a permis extinderea tiroidectomiei într-o ședință operatorie la necesitate.

Intervențiile chirurgicale s-au efectuat în limita țesuturilor sănătoase, prin punerea în evidență și respectarea structurilor anatomice adiacente, în special nervul recurent al laringelui, glandele paratiroide și traheea.

Diagnosticul histopatologic al nodulilor tiroidieni realizat postoperator a stabilit următoarele rezultate: Gușă – 43 cazuri (34,7%), Carcinom papilar – 8 cazuri (6,5%), Carcinom folicular – 10 cazuri (8,1%), Carcinom papilar-folicular (mixt) – 3 cazuri (2,4%), Carcinom cu celule Hurtle – 1 cazuri (0,8%), Adenom folicular – 56 cazuri (45,2%), Adenom papilar – 1 cazuri (0,8%), Oncocitom – 2 cazuri (1,6%). Tumori maligne s-au depistat în 22 cazuri (17,74%).

În urma corelării datelor clinice, imagistice, citologice cu rezultatul histopatologic definitiv al nodulilor maligni afirmăm că femeile suferă de cancer tiroidian mai frecvent decât bărbații, în raport de 3:1, predominant de tip folicular (7,3%); grupul de vârstă cel mai afectat este 25-34 ani (36,4%); ecografic noduli maligni au dimensiuni cuprinse în intervalul 0,8 – 1,9 cm (40,9%), compoziție mixtă, hipoeoici, de formă și margini obișnuite, fără calcinate; cu pattern de vascularizare intra- și perinodulară (mixtă) și țesuturi dure, scintigrafic manifestându-se ca noduli „reci”, iar citologic cu apartenență la categoriile indeterminate II, III, IV.

Perioada postoperatorie, la toți pacienții, a decurs favorabil. Durata medie de spitalizare a constituit 6,95 zile. Una din complicațiile postoperatorii precoce survenite a fost disfonia tranzitorie la o pacientă după tiroidectomie totală, care s-a restabilit în decurs de 1 lună postoperator. Alte complicații postoperatorii precoce și tardive nu s-au înregistrat. Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni a fost corijată individual, conform valorilor serice de către medicii endocrinologi. Pacienții au fost monitorizați la un interval de 1, 3, 6, 12 și 24 luni. Recidiva patologiei nu s-a depistat nici într-un caz.

Discuții. Nodulii tiroidieni, conform studiilor din literatura de specialitate, prezintă o rată joasă de malignitate de la 5% la 15%, însă datorită prevalenței înalte în populația generală necesită o abordare mai amplă [1,2,6,7]. Rolul fiecărui specialist în domeniu este de a depista nodulii clinic relevanți cu instituirea unui tratament rațional sau a unei conduite de monitorizare activă.

În evaluarea nodulilor tiroidieni accentul este pus pe determinarea valorii serice a TSH-ului, ultraso-

nografia glandei tiroide și FNAB [1,2,6,8,9]. American Thyroid Association (ATA), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), Associazione Medici Endocrinologi (AME) recomandă scintigrafia doar în cazurile unui TSH scăzut [10]. În studiul nostru 92,7% pacienți cu noduli tiroidieni s-au aflat în stare de eutiroidie cu un TSH la valori normale și utilizarea scintigrafiei a fost binevenită pentru depistarea nodulilor „reci”, care au asociat un risc înalt de malignitate, cât și pentru determinarea autonomiei funcționale a nodulilor.

Criteriile ultrasonografice TIRADS în diverse forme (ACR-TIRADS, EU-TIRADS, K-TIRADS, C-TIRADS), nu sunt suficiente uneori pentru a stabili potențialul malign al nodulilor, deoarece nu toate cancerurile tiroidiene manifestă același tablou imagistic [11]. În timpul examenului ultrasonografic, adițional, pot fi efectuate dopplerografia și sonoelastografia, care oferă o informativitate înaltă, după cum am menționat în rezultatele studiului, uneori echivalentă cu examenul citologic. Astfel pot fi evitate procedurile invazive de diagnostic și monitorizare pe timp îndelungat.

O altă latură a problemei de diagnostic al nodulilor tiroidieni este efectuarea FNAB. Deși examenul citologic inițial prevedea rezultate promițătoare, totuși există unele limitări. Prelevarea materialului citologic calitativ necesită punctarea ariilor solide ale nodulilor [14]. Categoriile Bethesda II, III, IV sunt considerate indeterminate datorită erorilor de diagnostic și uneori depășirea momentului oportun de tratament chirurgical organomenajant [6,7]. În acest context, tot mai multe studii recente, descriu stările de disconfort, stres și anxietate asociate repetării FNAB și riscului de complicații (hematoame, diseminarea procesului) [9,13,15].

Albano et al. afirmă că în selectarea tratamentului chirurgical trebuie luate în considerație prezența factorilor de risc, dimensiunile nodulilor, opinia pacientului, abilitățile și experiența chirurgului [16]. În studiul nostru ne-am condus de aceleași recomandări și rezultate, însă suplimentar am recurs la investigația histologică extemporanee, care a fost utilă în diagnosticul nodulilor maligni, în aprecierea volumului complet al tiroidectomiilor, cu rezolvarea cazului într-o ședință operatorie, fiind evitate reintervențiile și riscul anesteziologic repetat.

Concluzii:

1. Nodulii tiroidieni sunt importanți clinic prin potențialul malign, gradul de compresie pe structurile adiacente și dereglarea funcției glandei tiroide.
2. Odată depistați nodulii tiroidieni necesită supraveghere clinică și imagistică indiferent de dimensiunile nodulilor.

3. Tratamentul chirurgical este indicat nodulilor cu semne de malignitate clinice și paraclinice, refractari la tratament conservativ și cei asociați cu compresia structurilor adiacente.

4. Investigația histologică extemporanee are un rol important în stabilirea volumului tratamentului chirurgical pentru nodulii potențial maligni.

5. Depistarea precoce și rezolvarea radicală a cancerului tiroidian printre nodulii tiroidieni $\geq 1,0$ cm reduce rata de morbiditate și mortalitate în rândul populației.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- DURANTE, C., GRANI, G., LAMARTINA, L., FILETTI, S., MANDEL, S.J., COOPER, D.S. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. In: JAMA. 2018; 319(9):914-924.
- ZAMORA, E.A., KHARE, S., CASSARO, S. Thyroid Nodule. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 January. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>.
- ȚÎBÎRNĂ, GH., ȚÎBÎRNĂ, A., LISIȚA, N., BEJENARU, L. Particularitățile Evoluției Clinice ale Cancerului Glandei Tiroide în Republica Moldova. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2020, nr. 1(65), pp. 312-326. ISSN 1857-0011.
- Cancerul glandei tiroide. Protocol Clinic Național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2013.
- STURZA, R. Deficiențe nutriționale de iod și strategii de eradicare. In: Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”. 2015, nr. 1(36), pp. 113-118. ISSN 1857-0461.
- PEZZOLLA, A., LATTARULO, S., MADARO, A., DOCIMO, G., LACALENDOLA, E., PRETE, F., MARZAIOLI, R. What really is an indeterminate FNA thyroid nodule? Ann Ital Chir. 2017;88:275-281. PMID: 28632145.
- AL-HAKAMI, H.A., ALQAHTANI, R., ALAHMADI, A., ALMUTAIRI, D., ALGARNI, M., ALANDEJANI, T. Thyroid nodule size and prediction of cancer: a study at tertiary care hospital in saudi arabia. Cureus. 2020 Mar 30;12(3):e7478. doi: 10.7759/cureus.7478. PMID: 32351856; PMCID: PMC7188016.
- GHARIB, H., PAPINI, E., GARBER, JR., DUICK, DS., HARELL, RM., HEGEDÛS, 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. Endocrine Practice. 2016; 22 (Suppl.1):1–60.
- GRANI, G., SPONZIELLO, M., PECCE, V., RAMUNDO, V., DURANTE, C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020. doi:10.1210/clinem/dgaa322.
- PIROLA, I., DI LODOVICO, E., CASELLA, C., PEZZAIOLI, L., FACONDO, P., FERLIN, A., CAPPELLI, C. Thyroid scintigraphy in the era of fine-needle aspiration cytology. Clinical Endocrinology. 2020. doi:10.1111/cen.14379
- EBEED, A. E., ROMEIH, M. A. E., REFAT, M. M., SALAH, N. M. Role of ultrasound, color doppler, elastography and micropure imaging in differentiation between benign and malignant thyroid nodules. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2017, 48(3), 603–610. doi:10.1016/j.ejnm.2017.03.012
- SANABRIA, A. et al. Frozen section in thyroid gland follicular neoplasms: It's high time to abandon it! Surg Oncol. 2021 Mar;36:76-81. doi: 10.1016/j.suronc.2020.12.005. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33316682.
- GRUSSENDORF, M., RUSCHENBURG, I., BRABANT, G. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients, European Thyroid Journal, 11(4), e220027. Retrieved Oct 2, 2022, from <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/4/ETJ-22-0027.xml>
- COJOCARU, C., BOUR, A. Limitations of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid nodules diagnosis. In: Abstract Book. The 9th International Congress for students and young doctors MedEspera. Chisinau, Republic of Moldova, 12-14 may 2022, p.422. ISBN 978-9975-151-11-5.
- CAPPELLI C, PIROLA I, AGOSTI B, TIRONI A, GANDOSSI E, INCARDONA P, MARINI F, GUERINI A, CASTELLANO M. Complications after fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 7449 consecutive thyroid nodules. Br J Oral Maxillofac Surg. 2017 Apr;55(3):266-269. doi:10.1016/j.bjoms.2016.11.321. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27938945.
- ALBANO, D., TREGLIA, G., DONDI, F., GIUBBINI, R., GALANI, A., CAPPELLI, C., BERTAGNA, F., CASELLA, C. Comparison between total thyroidectomy and hemithyroidectomy in TIR3B thyroid nodules management. Endocrine. 2022 Aug 20. doi: 10.1007/s12020-022-03162-0. Epub ahead of print. PMID: 35986138.