

# 2023年版《Bethesda甲状腺细胞学分类诊断系统》 更新要点及解读

张福荣,赵菽阳,黄 韬

**【摘要】** 2023年版《Bethesda甲状腺细胞学分类诊断系统》与2022年世界卫生组织甲状腺肿瘤分类相对应。相比于2010年和2017年两个版本,2023年版《Bethesda甲状腺细胞学分类诊断系统》在诊断分级、推荐管理方式、恶性肿瘤风险等方面均有更新并增加分子检测内容。不同的分子事件推动甲状腺癌的去分化演进进程并证实了分子检测的意义。随着分子检测对甲状腺癌诊断效能的提高,其在甲状腺癌诊治方面的应用范围逐渐扩大,甚至部分应用于确定术式。但目前无论单基因或是多基因分子检测均存在其不足,故而分子检测是否确实可以广泛应用于临床实践来决策手术方式尚有待进一步研究。

**【关键词】** 甲状腺癌;Bethesda;分型;分子检测;手术方式  
中图分类号:R6 文献标志码:A

## Key updates and interpretation of the 2023 edition of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

ZHANG Fu-rong, ZHAO Qiu-yang, HUANG Tao.  
Department of Breast and Thyroid Surgery, Union Hospital,  
Tongji Medical College, Huazhong University of Science and  
Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding authors: ZHAO Qiu-yang, E-mail: zhaoyang122@qq.com; HUANG Tao, E-mail: huangtaowh@163.com

**Abstract** The 2023 edition of Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology corresponds to the 2022 World Health Organization classification of thyroid tumors. In comparison to the 2010 and 2017 versions, significant updates in terms of diagnostic grading, recommended management approaches, and the assessment for risk of malignancy, as well as supplement of molecular testing have been made in the 2023 edition of Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Distinct molecular events driving the dedifferentiation process in thyroid cancer have been

identified, affirming the significance of molecular testing. As molecular testing continues to enhance the diagnostic efficacy of thyroid cancer, its application in the diagnosis and treatment of thyroid cancer is gradually expanding, with some instances even influencing surgical decision-making. However, both single-gene and multi-gene molecular testing still have limitations. Therefore, the widespread applicability of molecular testing in clinical practice to guide surgical decisions requires further research.

**Keywords** thyroid cancer; Bethesda; pathological type; molecular testing; surgical approach

2022年,世界卫生组织(WHO)甲状腺肿瘤分类(以下简称“WHO分类”)对甲状腺肿瘤的病理学诊断的命名方式与分组等进行调整<sup>[1]</sup>。《Bethesda甲状腺细胞学分类诊断系统》(以下简称“Bethesda分类”)结合2022年版WHO分类,于2023年对甲状腺细针穿刺(FNA)的病理学诊断及临床推荐管理方式等进行更新并新增分子检测等章节<sup>[2]</sup>。本文旨在围绕分子诊断方面更新要点对2023年版《Bethesda甲状腺细胞学分类诊断系统》进行解读,以期促进甲状腺肿瘤的诊疗规范。

## 1 甲状腺肿瘤良恶性分类逐渐依赖于分子特征

起源于甲状腺滤泡上皮的甲状腺癌是甲状腺最主要的恶性肿瘤<sup>[3-4]</sup>。在1953年版美国军事医学科学研究机构(AFIP)甲状腺肿瘤分类(以下简称“AFIP分类”)中指出通过识别肿瘤包膜、周围组织、血管浸润等侵入行为来区分良性肿瘤和恶性肿瘤<sup>[5-6]</sup>。随后的1992年版AFIP分类提出更具侵袭性的乳头状癌变体,以及低分化甲状腺癌的概念,而前者与间变性去分化相关<sup>[5,7]</sup>。2004年版WHO分类中滤泡变异型甲状腺乳头状癌(FVPTC)的诊断阈值成为争议较多的领域<sup>[5,8]</sup>。2017年版WHO分类增加了多种交界性肿瘤变体,如具有乳头状细胞核特征的非侵袭性滤泡性甲状腺肿瘤(NIFTP)和恶性潜能不确定的甲状腺肿瘤(UMP)<sup>[5,9]</sup>,2022年版WHO分类中甲状腺微小乳头状癌(PTMC)不再被列为独立的病理学亚型,以避免仅根据肿瘤大小来评估其恶性程度的情况。而滤泡细胞源性肿瘤被分为良性、低风险和恶性肿瘤,通过组织学和分子特征等来定义亚型及风险分层<sup>[1]</sup>。

基金项目:湖北省重点研发计划项目(No.2021BCA142)

作者单位:华中科技大学同济医学院附属协和医院甲状腺  
乳腺外科,湖北武汉 430022

通信作者:赵菽阳, E-mail: zhaoyang122@qq.com; 黄韬,  
E-mail: huangtaowh@163.com

## 2 2023年版 Bethesda 分类是依据 2022年版 WHO 分类所做出的分级调整

在对 FNA 病理学报告结果的分类方面,得到欧洲细胞学学会联合会正式认可的 2023 年版 Bethesda 分类<sup>[2]</sup>建议对 6 个类别肿瘤中的每个类别均使用单一名称,摒弃既往版本所用术语“不满意”、“意义不明的滤泡性病变”(FLUS)和“疑似滤泡性肿瘤”(SFN)。结合 2022 年版 WHO 分类<sup>[1]</sup>, 2023 年版 Bethesda 分类将其改为如下 6 个级别:非诊断性(Bethesda I)、良性(Bethesda II)、意义不明的非典型性(Bethesda III)、滤泡性肿瘤(Bethesda IV)、疑似恶性(Bethesda V)、恶性(Bethesda VI)。因为“不满意”这个定义本身不涵盖诊断信息,所以凝结伪影、几乎无细胞标本等被归类为“非诊断性”,2023 年版 Bethesda 分类建议临床医生通过重复 FNA 以获取诊断。基于恶性肿瘤风险(ROM)和分子图谱,意义不明的非典型性(AUS)被分为 2 个亚组:AUS-核异型性与 AUS-其他,后者包括结构异型性、嗜酸细胞性异型性和淋巴细胞异型性等。前者的 ROM 明显较高(59%),而结构异型性或嗜酸细胞异型性的 ROM 约 6.5%。因此,2023 年版 Bethesda 分类基于 2022 年版 WHO 分类将既往版本中 Bethesda IV 级中“滤泡性肿瘤, Hürthle 细胞型”更改为“嗜酸细胞滤泡性肿瘤”。由于剔除了“疑似滤泡性肿瘤”,所以一部分细胞学特征与滤泡性肿瘤一致的病例虽然在术前穿刺结果中被归类为 Bethesda IV 级,但其术后病理学检查可能为滤泡性结节病即属于 Bethesda II 级。对于滤泡性肿瘤(FN),在 2010 年版 Bethesda 分类中,表现出乳头状细胞核特征的病例被排除在这一类别之外。2017 年正式提出将 NIFTP 纳入 FN 或 SFN, 2023 年版 Bethesda 分类对这一低风险肿瘤诊断线索提供了更详细的描述。基于 2022 年版 WHO 分类将低分化甲状腺癌(PDTC)与分化型高级别甲状腺癌(DHGT)列入恶性肿瘤,2023 年版 Bethesda 分类将第十章从低分化甲状腺癌更改为高级别滤泡细胞来源的非间变性癌。

## 3 甲状腺结节良恶性鉴别诊断困难时分子检测逐渐显出必要性

家族史、射线暴露史、性别、年龄、肥胖、甲状腺自身免疫疾病、体检的触诊(结节质地、形状、分界、表面、淋巴结等)是临床医生诊断甲状腺癌考虑的重要线索<sup>[10]</sup>。但大约有半数甲状腺结节不具备典型危险因素或临床特征,需要辅助检查协助诊断。超声是甲状腺最主要的影像学检查,但其各种诊断分级系统如美国甲状腺协会(ATA)、美国放射协会甲状腺影像报告和数据系统(ACR-TIRADS)、韩国甲状腺影像报告和数据系统(K-TIRADS)等在阴性预测值(NPV)、阳性预测值(PPV)、恶性肿瘤患病率(POM)、敏感度、特异度以及所导致的不必要活检率方面均存在巨大差异<sup>[10]</sup>。FNA 是甲状腺最主要的术前病理学检查,但其诊断分级系统的不确定性也较大。细胞学诊断并非只有良恶性两种结果,Bethesda III、IV 级难以决策。研究结果表明,除 AUS 或 FLUS 以外的其他 Bethesda 级别的恶性肿瘤概

率均表现出显著的可变性,但总体上与 2010 年版 Bethesda 分类预测的范围一致。AUS 或 FLUS 的恶性结果的风险(6%~48%)明显高于预测恶性肿瘤患病率(5%~15%)<sup>[11]</sup>。

## 4 2023年版 Bethesda 分类扩大了分子诊断的适用范围

除对甲状腺肿瘤细胞病理学分类的调整外,2023 年版 Bethesda 分类增加了两个专门章节,一是认识临床观点和影像学发现的重要性,二是展现分子诊断在甲状腺疾病中应用不断扩大的前景。对于成人病人的临床管理,2010 年版 Bethesda 分类未提出分子检测<sup>[12]</sup>。2017 年版 Bethesda 分类增加了对 FNA 结果为 III、IV 级的病人应用分子检测方面内容,以减少诊断性手术;同时,2017 年版 Bethesda 分类指出,对于 Bethesda IV 级的病人,虽然有部分研究认为通过分子检测可以评估手术的类型,但未对该级别推荐管理方式加入分子检测内容<sup>[13]</sup>。而在 2023 年版 Bethesda 分类中,分子检测的使用范围扩大至 Bethesda V 级,使得良恶性的判断更加准确,且正式提出对于疑似恶性及 FN 病人可以通过分子检测指导甲状腺手术范围,使得诊断性手术部分被重复 FNA 和分子检测取代<sup>[14-15]</sup>。有研究建议,对于临床分期为 NOMO、且无腺外侵犯及侵袭性疾病的细胞学证据的甲状腺乳头状癌(PTC),若病灶为单灶且直径 $\leq 1$  cm 则根据病人意愿决策是否手术,若病灶直径为 1~4 cm 则根据病人意愿决策进行甲状腺腺叶切除或全甲状腺切除术<sup>[15]</sup>。但仅依据病人意愿决策手术可能会有因延迟手术而降低其预后的风险,故结合 2023 年版 Bethesda 分类在分子诊断方面的更新来进行诊疗,无疑使这类病人手术决策的制定更加精准。此外,2023 年版 Bethesda 分类可充分应用于报告儿科甲状腺细胞病理学,并提出了如何对儿童病人进行管理,对于意义不明的非典型病变级别以上的病人均建议手术治疗,但每一级别均不涉及分子检测。

另一方面,Bethesda 分类对每个诊断类别采用概率方法提供了 ROM,对比 3 个版本可以发现,当纳入 NIFTP,成人病人 2023 年版 Bethesda 分类对应 2022 年版 WHO 分类,其中每个 Bethesda 分级所对应的 ROM 基本均高于既往版本,即每个 FNA 诊断分级下病人可能为恶性肿瘤的风险均有增加。关于排除 NIFTP 后每个类别的修订 ROM,因为 2010 年版 Bethesda 分类未列出结果,2017 年版 Bethesda 分类列出为范围,2023 年版 Bethesda 分类列出为均值,故无法准确判断其前后高低变化。同时,每个诊断级别所对应的 ROM 儿科病人都较成人病人高。2023 年版与 2010 年版、2017 年版 Bethesda 分类对病人的推荐管理方式对比见表 1。

## 5 甲状腺癌分子特征与疾病进展

不同的分子事件赋予甲状腺癌不同的分化程度与类型。PTC 是一种丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)驱动的癌症,以 *BRAFV600E* 为驱动突变的 PTC 相比于以 *RAS* 为驱动突变 PTC,其 MAPK 输出信号高、分化程度低、负责碘摄

表1 2010、2017及2023年版《Bethesda甲状腺细胞学分类诊断系统》对病人的推荐管理方式对比

Bethesda分类版本	Bethesda I	Bethesda II	Bethesda III	Bethesda IV	Bethesda V	Bethesda VI
2010年版成人	超声引导下重复 细针穿刺	临床随访	重复细针穿刺	腺叶切除术	甲状腺近全切除术或 腺叶切除术	甲状腺近全切 除术
2017年版成人	同2010年版	临床和超声随访	重复细针穿刺,分子 检测或腺叶切除术	分子检测,腺叶 切除术	同2010年版	甲状腺近全切 除术或腺叶切 除术
2023年版成人	同2010年版	同2017年版	重复细针穿刺,分子 检测,诊断性腺叶切 除术或监测	分子检测,诊断 性腺叶切除术	分子检测,甲状腺近 全切除术或腺叶切 除术	同2017年版
2023年版儿童	同2010年版成人	同2017年版成人	重复细针穿刺或手 术切除	手术切除	手术切除	手术切除

取和代谢的基因的表达(甲状腺滤泡细胞分化状态的标记物)减少, *BRAFV600E*样甲状腺癌淋巴结转移发生率、腺外侵犯发生率、复发风险均明显高于 *RAS*样基因亚型<sup>[3,16-20]</sup>。*BRAFV600E*是经典PTC及其具有乳头状生长模式的亚型和具有滤泡结构的浸润性肿瘤中最常见的分子改变。而包裹型浸润性乳头状癌滤泡变异型(IEFVPTC)是 *RAS*样肿瘤,更接近于甲状腺滤泡癌(FTC)而不是PTC。PTC、FTC、IEFVPTC三者 *TERT*、*EIF1AX*等分子事件的驱动下,病理学表型会由分化型甲状腺癌(DTC)向具有中等预后风险的高级别非间变性甲状腺癌即低分化甲状腺癌(PDTC)和分化型高级别甲状腺癌(DHGT)方向进展,在 *TP53* 突变、*TERT* 启动子突变、*PI3K*-*PTEN*-*AKT* 通路基因突变等晚期驱动事件不断积累下,可继续演变至未分化甲状腺癌(ATC)<sup>[3,5,18,21-24]</sup>。编码 *PI3K* - *AKT* - *MTOR* 通路成分的基因及 *EIF1AX*、*TERT*、*TP53*等基因在乳头状、低分化和ATC中突变频率依次增高。*BRAF*、*RAS*和 *RET*突变为3种肿瘤主要驱动突变事件,并且突变频率各异;*EIF1AX*与 *RAS*突变、*BRAF*、*RAS*与 *TERT*突变在低分化和ATC中密切相关;组蛋白甲基转移酶,错配修复基因以及 *SWI/SNF*复合体突变更是主要发生于ATC而罕见于PTC<sup>[3]</sup>。PTC存在 *BRAFV600E*、*RAS*突变和 *RET/PTC*重排,FTC显示 *PPARc/Pax8*重排、*RAS*突变和 *PTEN*失活突变或缺失,ATC的特征是 *PTEN*和 *CTNBN1*突变以及 *p53*失活<sup>[23]</sup>。

## 6 分子水平的预后风险分层指标尚未统一

2015年ATA指南将伴有 *BRAFV600E*突变的局限于甲状腺内的单灶或多灶PTMC划分为低危甲状腺癌,而局限于甲状腺内的1~4cm的PTC若伴有 *BRAFV600E*突变则定义为中危甲状腺癌,然而在多数病人中孤立的 *BRAF*突变状态不足以确定风险分层,联合应用多个分子标记物可能有利于提供更准确的甲状腺癌风险分层。2010年版及2017年版Bethesda分类未提及分子层面的风险分层的概念。2023年版Bethesda分类指出可以将肿瘤分层为低、中、高分子风险组(MRG)。低MRG表现为单个 *RAS*突变或 *RAS*样变异。中MRG包括 *BRAFV600E*突变、其他 *BRAF*样变异或拷贝数改变。高MRG特征是上述驱动改变之一

与基因突变[如 *TERT*、*TP53*、*AKT1*和(或) *PIK3CA*]共同发生;该分层有助于确定预后不良的甲状腺癌亚组<sup>[25]</sup>。2019年在Xing等<sup>[26]</sup>的研究中,高风险基因型定义为包括 *BRAFV600E*、*RAS*和 *TERT*启动子突变, *TP53*、*EIF1A*、*β-catenin*突变等。2023年第4版美国国家综合癌症网络(NCCN)指南低风险PTC主动监测的原则中却并未从高低风险基因型的角度对低风险人群进行判定。不同指南对分子预后指标的诊断效能尚无统一结论,因此,是否确实有分子水平上的预后指标以及具体是哪些分子检测指标以何种组合方式来评估甲状腺癌所处风险阶段仍有待进一步验证。

## 7 单个基因检测的价值

分子检测是临床、超声、FNA等检查方式不足以判断甲状腺癌良恶性时的补充手段<sup>[27]</sup>。尤其在甲状腺癌去分化的背景下,若能通过分子检测明确其所处演变阶段,则更有利于临床决策。然而,现有的单基因分子及多基因分子诊断却各有优劣,并不能精准区分亚型,无法完全准确地识别出“低危”惰性进展者和高侵袭性肿瘤的早期阶段。单个基因检测主要用于辅助诊断,对治疗影响小。PTC一般预后良好,总体5年死亡率仅为2%~3%,但约5%~10%的病人有特别侵袭性的病程导致小群体的高死亡率,促使PTC病人普遍过度治疗。有研究提出,在PTC中,特别是在传统变异型PTC(CPTC)中, *BRAF*和 *TERT*启动子累积突变的疾病特异性死亡风险远高于单独 *BRAFV600E*突变或单独 *TERT*启动子突变<sup>[28-29]</sup>。这一点有利于识别高风险(转移、外侵、术后复发、死亡)基因型,从而进行有针对性的积极治疗。*TERT*启动子突变与放射性碘难治性疾病、远处转移和甲状腺癌去分化高度相关。降钙素、嗜铬粒蛋白和单克隆瘤胚抗原(CEA)的免疫染色可能将甲状腺髓样癌(MTC)与滤泡细胞来源的低分化肿瘤相鉴别<sup>[1,30]</sup>。原癌基因 *RET*的突变是大多数MTC的病因,少数散发性MTC是由 *HRAS*、*KRAS*和 *NRAS*突变引起。在FTC中,最常见的突变是 *RAS*基因家族。一种基因突变可以不同概率发生于多个亚型,与甲状腺癌的恶性程度和临床病理学特征有关,但尚无一个被证明对决策治疗有决定

性作用。

## 8 常用多基因检测的价值

Afirma 和 ThyroSeq 等多基因分子检测方法可以根据有分子突变的具体情况帮助确定细胞诊断良恶性难以决策的 Bethesda III、IV 级的病人恶性风险高低,以及决定后续治疗方式是观察还是手术<sup>[10,31]</sup>。ThyroSeq、Afirma、ThyGenX 与 ThyraMIR 的敏感度为 90% 左右, RosettaGX Reveal 的敏感度与特异度均为 74%, ThyroSeq、ThyGenX 与 ThyraMIR 的特异度亦波动于 90% 左右, Afirma 的特异度仅约 50%。以上 4 种检测方式的阴性预测值均波动于 95% 左右, 阳性预测值却普遍偏低, 最高者为 ThyroSeq, 达 83%; 最低者为 Afirma, 为 37%<sup>[10,31-36]</sup>。ThyroSeq v2、ThyGenX 与 ThyraMIR、RosettaGX Reveal 几种检测方法均可以达到避免诊断性手术。但是仅 ThyroSeq v2 可在癌症侵袭性评估的基础上确定手术方式, 故而其最大价值是避免不必要手术<sup>[31]</sup>。

多基因 RNA+DNA 分子检测的价值在于其敏感度多于特异度, 阴性预测值大于阳性预测值, 即在排除恶性肿瘤方面作用更大<sup>[37]</sup>。一项根据 ATA 管理指南进行的 FN 术前分子检测实时研究指出, 无论使用哪种类型的分子测试, 当 FN 的甲状腺切除决定由术前分子结果前瞻性地指导时, 检测阳性者术后组织学恶性程度较阴性者增加 4 倍, 诊断性甲状腺切除术的应用减少使手术决策更精准, 超过 80% 的检测阴性病人可更安全地进行随访观察<sup>[38]</sup>。尽管以往的试验表明, ThyroSeq v2 的 DNA-RNA 检测比 Afirma 基因表达分类器(GEC)的 RNA 检测更特异, 但 Afirma 基因组测序分类器(GSC)的 RNA 检测和 ThyroSeq v3 的 DNA-RNA 检测在预测细胞学未确定的甲状腺结节恶性肿瘤的敏感度(分别为 100% 和 97%)、特异度(分别为 80% 和 85%)以及分子检测结果阴性比例(分别为 53% 和 61%)方面差异无统计学意义, 并使得 49% 的不确定甲状腺结节病人避免于诊断性手术<sup>[39]</sup>。

## 9 分子检测价值尚有限, 期待新进展

分子检测的优势在于通过识别出良性病变来避免手术或发现恶性病变进而推荐手术<sup>[40-41]</sup>。有学者提出分开讨论低危 PTMC、局限于甲状腺内的 1~2 cm DTC 以及临床侵袭性 DTC 这 3 种临床风险水平, 依据是否有 *BRAF*、*RAS*、*TERT* 突变及高风险基因型来指导甲状腺癌治疗, 这一理想模式或许能帮助临床医生确定手术方式<sup>[26,42]</sup>。然而, 分子检测结果及其诊断效能会受到多方面因素的影响而使其检测意义减弱, 例如穿刺所在医疗机构间恶性肿瘤患病率的差异<sup>[44]</sup>, 实际应用中未使用盲法而受到 FNA 组织病理学结果干扰, 是否考虑到 NIFTP 分型, 以及检测基因如 *RAS* 突变不但出现于恶性肿瘤还出现在良性结节中<sup>[40]</sup>。此外, 虽然分子检测可减少不必要的手术, 从而避免病人因接受手术治疗而支出的相应住院费用, 但分子检测本身的费用也并不低廉, 再加上后期长时间影像学等复查费用, 从经济学角度而言, 分子检测并不一定能使病人显著获

益<sup>[40,43]</sup>。因此, 分子检测对实际临床决策的指导意义尚有限, 期待其在决策术式、判断风险亚型等方面有新的突破。

综上所述, 2023 年版 Bethesda 分类最重要的变化是做出新的分级调整, 与 2022 年版 WHO 分类相一致, 将 6 种类别中的每个类别使用单一名称。同时根据前瞻性分析研究, 对成人甲状腺结节的 ROM 及管理策略进行更新, 新增了“恶性肿瘤风险均值”, 为 6 种类别分别计算了 ROM 风险。值得注意的是, 新增儿童 ROM 风险均值均高于成人, 管理建议不包含任何分子检测诊断, 其给出的管理建议更加激进。分子检测作为判断甲状腺肿瘤良恶性时的补充手段, 虽近年来快速发展, 但仍缺少实质性决定临床诊疗的作用, 期待其新的突破。

## 参考文献

- [1] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 27-63.
- [2] Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, et al. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [J]. *Thyroid*, 2023, 33(9): 1039-1044.
- [3] Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11): 1054-1067.
- [4] Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, et al. Influencers on thyroid cancer onset: Molecular genetic basis [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(11): 913.
- [5] Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 1-22.
- [6] Warren S, Meissner WA. A working pathologic classification of thyroid disease [J]. *Surg Clin North Am*, 1953, 33(3): 739-748.
- [7] Rosai J. Tumors of the Thyroid Gland [J]. *Atlas Tumor Pathol*, 1992, 3: 21-63.
- [8] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs [M]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2004.
- [9] Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs [M]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2017.
- [10] Ospina NS, Iniguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment [J]. *BMJ*, 2020: 368.
- [11] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [12] Cibas ES, Ali SZ. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132(5): 658-665.
- [13] Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. *Thyroid*, 2017, 27(11): 1341-1346.
- [14] Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, et al. American Thyroid Associ-

- ation statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making[J]. *Thyroid*, 2015, 25(7): 760–768.
- [15] Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, et al. Thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2023, 401(10387): 1531–1544.
- [16] Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC–RAS–BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(7): 1454–1457.
- [17] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676–690.
- [18] Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. ENDOCRINE TUMOURS: Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(5): R203–R217.
- [19] Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11): 1054–1067.
- [20] Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2840–2843.
- [21] Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3059–3068.
- [22] Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 292–306.
- [23] Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, et al. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(11): 913.
- [24] 刘志艳,王怡. 局部进展期甲状腺癌分子病理学特点[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(8): 861–865.
- [25] Yip L, Nikiforova MN, Yoo JY, et al. Tumor genotype determines phenotype and disease-related outcomes in thyroid cancer: a study of 1510 patients[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(3): 519–525.
- [26] Xing M. Genetic-guided Risk Assessment and Management of Thyroid Cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 109–124.
- [27] Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 102.
- [28] Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(2): 202–208.
- [29] Liu R, Zhang T, Zhu G, et al. Regulation of mutant TERT by BRAF V600E/MAP kinase pathway through FOS/GABP in human cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 579.
- [30] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 甲状腺髓样癌诊断与治疗中国专家共识(2020版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(9): 1012–1020.
- [31] Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(8): 979–989.
- [32] Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, 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[J]. *Thyroid*, 2015, 25(11): 1217–1223.
- [33] Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay[J]. *Cancer*, 2014, 120(23): 3627–3634.
- [34] Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(8): 705–715.
- [35] Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): 2743–2750.
- [36] Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(6): 500–507.
- [37] Ospina NS, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment[J]. *BMJ*, 2020, 368.
- [38] Carty SE, Ohori NP, Hilko DA, et al. The clinical utility of molecular testing in the management of thyroid follicular neoplasms (Bethesda IV nodules)[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(4): 621–627.
- [39] Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(1): 70–77.
- [40] Khan TM, Zeiger MA. Thyroid nodule molecular testing: is it ready for prime time?[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 590128.
- [41] Eszlinger M, Lau L, Ghaznavi S, et al. Molecular profiling of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(7): 415–424.
- [42] Yip L, Wharry LI, Armstrong MJ, et al. A clinical algorithm for fine-needle aspiration molecular testing effectively guides the appropriate extent of initial thyroidectomy[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(1): 163–168.
- [43] Zanicco KA, Wang MM, Yeh MW, et al. Selective use of molecular testing based on sonographic features of cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analysis[J]. *World J Surg*, 2020, 44: 393–401.

(2023-11-13收稿 2024-01-12修回)