

Обзор
УДК: 616
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-13-23>

Перспективные разработки в области дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы

Н.В. Ворохобина, В.Л. Баранов, С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
Автор, ответственный за переписку: Галахова Рауля Камильевна, rgalakhova@gmail.com

Аннотация. В последние годы возможности определения природы узлов щитовидной железы были существенно улучшены посредством усовершенствования традиционных методов, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), а также путём создания принципиально новых подходов. В обзоре приведены наиболее актуальные достижения последних лет. Поиск литературы проведён в библиографической базе Российского индекса научного цитирования по словам «узел», «щитовидная железа», «диагностика», «рак» на сайте «<https://www.elibrary.ru>», а также в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации США по словам «nodule», «thyroid», «diagnostics», «cancer» на сайте «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>». Проведён анализ источников за последние 5 лет.

Ключевые слова: обзор, узел, щитовидная железа, диагностика, рак

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ворохобина Н.В., Баранов В.Л., Фогт С.Н., Кузнецова А.В., Баландина К.А., Галахова Р.К. Перспективные разработки в области дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):13-23. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-13-23

Promising developments in the field of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules

N.V. Vorokhobina, V.L. Baranov, S.N. Fogt, F.V. Kuznetsova, K.A. Balandina, R.K. Galakhova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia
Corresponding author: Ravilya K. Galahova, rgalakhova@gmail.com

Abstract. In recent years, the ability to determine the nature of thyroid nodules has been significantly improved both through the improvement of traditional methods, such as ultrasound examination (ultrasound) and fine needle aspiration biopsy (TAB), and through the creation of fundamentally new approaches. The review contains the most relevant achievements of recent years. The literature search was carried out in the bibliographic base of the Russian Science Citation Index for the words «node», «thyroid gland», «diagnosis», «cancer» on the site «<https://www.elibrary.ru>», as well as in the database of medical and Biological publications of the US National Center for Biotechnology Information on «nodule», «thyroid», «diagnostics», «cancer» at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. The analysis of sources for the last 5 years has been carried out.

Keywords: review, nodule, thyroid gland, diagnostics, cancer

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Vorokhobina N.V., Baranov V.L., Fogt S.N., Kuznetsova F.V., Balandina K.A., Galakhova R.K. Promising developments in the field of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):13-23. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-13-23.

Введение

Ряд авторов отмечает устойчивый тренд на увеличение заболеваемости и смертности, связанных с раком щитовидной железы (ЩЖ), в особенности с папиллярным [1,2]. Вероятность плохого прогноза при этом заболевании существенно зависит от сроков постановки верного диагноза. С развитием визуализирующих методов, а также с увеличением охвата ими населения,

определяется все большее число узловых образований ЩЖ. В общей популяции их встречаемость может составлять от 19 до 68%, из них только 9–15% злокачественные [3]. Дифференциальная диагностика узлов ставит перед собой целью исключение максимального количества злокачественных новообразований, при этом избежав напрасно выполненных тиреоидэктомий и других процедур.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

УЗИ является первоочередным методом диагностики заболеваний ЩЖ, в том числе узлов [4]. Современная аппаратура и накопленный опыт ультразвуковой семиотики опухолей ЩЖ позволяют высказать предположение об опухолевом росте, начиная с самых малых размеров (от 2–3 мм). Качество диагностики напрямую зависит от уровня профессионализма специалиста (возможность распознавания подозрительных изменений узла ЩЖ и шейных лимфоузлов, оценка подвижности голосовых связок при УЗИ). Существует ряд особенностей узла, которые указывают на злокачественную его природу (например, неровный край, микрокальцификаты, диспропорция «выше, чем шире», наличие центральной васкуляризации), однако ни один из них не может быть использован для однозначного подтверждения или исключения диагноза рака ЩЖ [5]. Стратификация риска рака ЩЖ в отношении вышеуказанных признаков основана на оценке в большей степени специфичности, чем чувствительности.

Применение искусственных нейронных сетей

Для улучшения точности УЗИ ЩЖ испытаны возможности технологий машинного обучения с компьютерной поддержкой. В настоящее время существует два подхода: классический вариант с машинным обучением на основе признаков, регистрируемых человеком, либо так называемое глубокое машинное обучение на основе искусственных нейронных сетей, при котором используются «сырые» изображения, полученные при УЗИ [6]. В 2020 г. вышел крупный метаанализ 19-ти исследований возможностей глубокого машинного обучения, число проанализированных узлов составило 4 781. В отношении злокачественных образований ЩЖ диагностические возможности метода оказались сопоставимы с таковыми у специалистов по УЗИ: чувствительность — 87% и 87% соответственно, специфичность — 85% и 87% соответственно [3].

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных шейных лимфатических узлов. Оценка риска метастазирования в лимфоузлы базируется также в большей степени на высокой специфичности признаков, чем на их чувствительности. В 2020 г. опубликованы результаты исследования, указывающего на значительный потенциал УЗИ при использовании машинного обучения для предсказания наличия метастазов папиллярного рака ЩЖ в лимфоузлах [7]. Развитие технологии в этом направлении поможет выполнять лимфаденэктомию только у нуждающихся пациентов.

Вышеприведённые данные, а также результаты других исследователей убедительно свидетельствуют о значительных перспективах применения ИНС при анализе изображений, полученных при УЗИ ЩЖ.

Современные методы ультразвукового исследования

Ряд авторов предлагает для дифференциации злокачественных узлов ЩЖ использовать усовершенствованные техники УЗИ, такие как УЗИ с контрастированием и эластография.

УЗИ с контрастированием может точно оценивать характеристики перфузии и васкуляризации опухоли и

может быть полезно для дифференциальной диагностики узлов ЩЖ. Для проведения исследования пациенту вводится специальный контраст, который не содержит йод и не обладает нефротоксичностью [8]. Доброкачественный узел быстро и равномерно захватывает контраст. Плохое накопление контраста и гетерогенное накопление контраста являются наиболее точными признаками злокачественности (чувствительность — 82% и 88%, специфичность — 85% и 93%, точность — 84% и 90% соответственно). Надёжным признаком доброкачественности является накопление контраста в виде кольца (чувствительность — 83%, специфичность — 93%, точность — 89%) [9]. Также УЗИ с контрастированием оценивает динамические параметры, такие как скорость выведения контраста из узла. В настоящее время нет обоснования широкого использования этого метода, исследования не показывают его преимуществ над традиционным УЗИ при использовании таких классификаций, как TIRADS [10], однако существуют исследования, показывающие целесообразность комбинирования этих двух методов. Например, в работе Zhang и соавт. диагностическая точность и УЗИ с контрастированием, и TIRADS составила 90%, тогда как комбинирование двух методов увеличило показатель до 96% [11].

В настоящее время активно развивается эластография узлов ЩЖ. Этот метод позволяет путём применения специального ультразвукового датчика объективно оценить плотность и подвижность узла. Полученные этим способом дополнительные характеристики образования позволяют существенно увеличить диагностические возможности использования изолированного УЗИ для выявления злокачественной опухоли ЩЖ. При твёрдом, плотном узле высок риск его злокачественности (92% чувствительности и 90% специфичности). В исследовании Qiu и соавт., анализировавших результаты применения эластографии у 1734 пациентов, имевших неопределённые результаты ТАБ, чувствительность и специфичность метода составили 77% и 87% соответственно. Сдвиговой и компрессионный варианты проведения исследования могут обладать большей точностью и будут развиваться в ближайшие годы [12]. Тимофеева Л.А. и соавт. указывают на повышение диагностической ценности при комбинировании компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны [13].

Достоинствами метода являются воспроизводимость, объективность, низкая стоимость и быстрота проведения. В настоящее время можно констатировать, что эластография может служить дополнительным методом дифференциальной диагностики узлов ЩЖ, а также может быть использована при динамическом наблюдении за пациентами, у которых по результатам ТАБ образование оказалось доброкачественным и не потребовало хирургического лечения [14]. Необходимо отметить, что в последующие годы данная технология, вероятно, будет развиваться, что даст новые сведения по использованию метода в клинической практике.

Классификация TIRADS

В течение многих лет оставалась нерешённой проблема унифицированности ультразвуковых заключений, которые, кроме размера образования и описательных

характеристик узла ЩЖ и лимфатических узлов шеи, должны были содержать заключение о степени подозрительности на злокачественный процесс. В 2009 г. E. Horvath и соавт. предложили классификацию TIRADS (Thyroid Image Reporting and Data System). С 2011 по 2017 гг. были предложены несколько новых модификаций этой системы, в том числе ACR-TIRADS, K-TIRADS, EU-TIRADS. В литературе последних лет предпринимаются попытки сравнить данные классификации. Yoon и соавт. проанализировали 2274 узла у 1836 пациентов. Негативное предиктивное значение для выявления злокачественного узла при использовании ACR-TIRADS, K-TIRADS, EU-TIRADS оказалось примерно одинаковым (97,3%, 95,2% и 94,7% соответственно), однако число напрасных тиреоидэктомий было существенно ниже при использовании первой классификации: 28,0%, 66,3%, 52,7% [15]. На и соавт. сравнили ACR-TIRADS, K-TIRADS, EU-TIRADS, а также несколько других классификаций. Полученные результаты свидетельствовали о существенно меньшем числе напрасных ТАБ при использовании ACR-TIRADS: 25,3% против 29,0–59,4%, несмотря на сходные величины негативного предиктивного значения для сравниваемых классификаций [16][17].

Создание TIRADS существенно улучшило дифференциальную диагностику узлов ЩЖ. Учитывая, что эта классификация в различных вариантах обширно применяется по всему миру, закономерно появление публикаций по сравнению различных систем. Весьма вероятно, что определенные варианты будут выходить на первый план, или произойдет унификация международного подхода с использованием единой классификации. Данные на сегодняшний день свидетельствуют о некоторых преимуществах ACR-TIRADS.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАБ на сегодня остаётся самым эффективным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. Точность метода зависит от квалификации специалистов, принимающих участие в выполнении процедуры и цитологическом исследовании пунктатов [18]. Ряд дополнительных исследований (иммуноцитохимический анализ, полимеразная цепная реакция) позволяют выявлять редкие опухоли ЩЖ, проводить дифференциальную диагностику лимфомы с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и уточнять диагноз при неопределённых заключениях цитологического исследования, таких как «фолликулярная неоплазия».

В некоторых случаях цитологическое исследование не является окончательным (так называемые промежуточные, неопределённые или подозрительные на злокачественные, аспираты). На основании данных ТАБ, как правило, невозможно отличить высокодифференцированный фолликулярный рак (из А- или В-клеток, т.н. гюртлеклеточный) от аденомы, поэтому предлагается формулировать цитологическое заключение фолликулярная опухоль (неоплазия) из А или В-клеток, и считать их подозрительными на злокачественные (промежуточными, неопределёнными). Такие опухоли с неопределённым риском злокачественности (категории диагноза III и IV по классификации Bethesda) встречаются достаточно

часто (около 20% случаев) и обычно требуют хирургического вмешательства со срочным гистологическим исследованием [19]. При этом множество проводимых гемитироидэктомий проводится напрасно. Например, по данным Pascual et al. из 87 случаев установления категории III по классификации Bethesda лишь у 16 (23,4%) была выявлена злокачественная опухоль [20]. Одним из основных источников диагностических ошибок являются случаи получения нерепрезентативного материала, они встречаются примерно в 10% случаев и являются ассоциированными с раком ЩЖ в 1–4% наблюдений [21].

Одним из путей улучшения результатов ТАБ является разработка новых техник проведения процедуры. Например, Борсуков А.В. и соавт. указывают на то, что при ТАБ методом «свободной руки» происходят колебательные движения иглы в зоне биопсии, что может привести к смещению иглы из зоны интереса или даже к её выходу из узла. Авторы создали оригинальный способ вакуумной ТАБ (v-TAB). При использовании у пациентов с многоузловым зобом использование метода снижало вероятность неинформативных результатов (категория I по классификации Bethesda) на 11,1%, неопределённых результатов — на 9,9% [22].

Молекулярно-генетические методы исследования

В настоящее время подходы совершенствуются с развитием молекулярно-генетических методов исследования. Малигнизация клетки вызывается aberrантной экспрессией генов, в частности повышением активности онкогенов и уменьшением генов-супрессоров опухоли. В опухоли часто выявляется множество различных точечных мутаций, полиморфизмов, амплификаций или делеций определенных генов, транслокаций, эпигенетических изменений. Для определения принадлежности опухоли с неопределённым риском злокачественности к злокачественным или доброкачественным чаще всего применяются исследования на базе определения соматических мутаций в материале или экспрессии мессенджерных РНК (мРНК).

В настоящее время определение мутаций отдельных генов характеризуются ограниченными возможностями, поэтому для молекулярно-генетического исследования на сегодняшний день используются диагностические панели с различными комбинациями исследуемых генов, такие как ThyroSeq v2, Afirma, ThyGenX, ThyraMIR, Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 [18].

Эффективность молекулярно-генетического исследования с использованием технологий машинного обучения на основе искусственных нейронных сетей была впервые продемонстрирована в 2012 г. на примере теста Afirma, который определял экспрессию 167 генов и достигнул чувствительности 92% и специфичности 52% в отношении выявления злокачественных узлов [23]. В настоящее время существует следующая версия данного теста, анализирующего мРНК методом секвенирования нового поколения, а также тест на основе секвенирования ДНК и РНК, который определяет изменения в 112 генах, связанных с раком ЩЖ, либо альтераций в экспрессии генов [24]. Эффективность последних, наиболее современных систем была изучена Livhitz и соавт. (2021): в рамках рандомизированного исследования они

проанализировали 397 пациентов с доступными для биопсии 427 узлами неопределённой степени злокачественности [19]. Тесты на основе анализа РНК и ДНК – РНК продемонстрировали сходную высокую эффективность: чувствительность составила 100% и 97% соответственно, специфичность — 80% и 85%, положительная предиктивная ценность — 53% и 63%. Эти результаты дали возможность избежать диагностической тиреоидэктомии примерно половине пациентов (51% и 49% соответственно), что представляется несомненно важным достижением.

В настоящее время активно разрабатываются и другие методы молекулярной диагностики узлов на основе анализа материала, полученного с помощью ТАБ. Например, ряд исследователей активно изучают возможности анализа микроРНК. Santos и соавт. создали панель для определения 11 микроРНК (let-7a, miR-103, miR-125a-5p, let-7b, miR145, RNU48, miR-146b, miR152, miR-155, miR200b и miR-181). Для валидации методы были взяты 58 образцов доброкачественных узлов и 39 злокачественных, во всех случаях был установлен неопределённый диагноз по результатам ТАБ. Тест характеризовался чувствительностью 90%, специфичностью 92%, негативным предиктивным значением 90%, и позитивным предиктивным значением 76% [25]. В аналогичном исследовании Mazeh и соавт. с анализом 19 микроРНК и выборкой 274 образца, получились даже более точные показатели: чувствительность 91%, специфичность 100%, позитивное и негативное предиктивные значения 94% и 100% соответственно [26]. На настоящий момент данные, полученные исследователями, должны быть подтверждены в условиях клинической практики.

Лукиянов С.А. и соавт. провели анализ 14 микроРНК в гистологических образцах 67 пациентов с анапластическим раком ЩЖ, в качестве группы контроля послужили образцы доброкачественных узлов, фолликулярной аденомы, фолликулярного и папиллярного рака. Использование miR-21 и соотношения miR-21/miR-145 в качестве маркеров анапластического рака при цитологическом исследовании дало точный результат во всех 7 (100%) случаях. Данные результаты представляют интерес и также нуждаются в валидации проспективными клиническими данными [27].

Можно заключить, что молекулярно-генетические методы исследования при выполнении ТАБ обладают неоспоримыми достоинствами. 2021 г. ознаменован публикацией Livhitz и соавт. впервые показавших в рамках проспективного клинического исследования возможности молекулярно-генетических методов в плане сокращения числа напрасных тиреоидэктомий. Одним из факторов, лимитирующих широкое применение данных методов в клинической практике, является их высокая стоимость в настоящее время.

Трепанобиопсия

Альтернативой ТАБ является трепанобиопсия с выполнением гистологического исследования. Трепанобиопсия более травматична, однако достоверность результатов исследования может быть выше. По данным метаанализа 11-и исследований вероятность получения неопределённого результата при трепанобиопсии примерно в 4 раза ниже, чем при ТАБ (отношение рисков

0,27 [95% ДИ 0,16–0,46]) [28]. По данным На и соавт., на 14 818 случаев трепанобиопсии пришлось 181 осложнение (общая частота 1,11% [95%ДИ: 0,64–1,51%]), из них серьёзных — 0,06% [95%ДИ: 0,02–0,10%] [29]. Несерьёзные осложнения включали гематомы, временные изменения голоса, кровотечение, пункцию трахеи, дисфагию, инфекцию, кровотечение из носа и отек, наиболее серьезные — перманентное изменение голоса (2 случая), гематомы, потребовавшие госпитализации [29]. Редкость осложнений указывает на безопасность метода и его применимость в рутинной клинической практике, особенно с учетом того, что в настоящее время методика стала ещё менее опасной за счёт применения малотравматичных инструментов.

В то же время, несколькими исследованиями была показана сходная диагностическая ценность этих двух методов взятия материала [30–32]. По результатам метаанализа, включившего 10 078 пациентов, общая чувствительность и специфичность ТАБ и трепанобиопсии в отношении выявления рака ЩЖ составила соответственно 72% [95% ДИ: 69–74%] и 99% (95% ДИ: 98–99%) для ТАБ и 83% (95% ДИ: 81–85%) и 99% (95% ДИ: 98–99%) для трепанобиопсии, различия не были статистически значимыми [32]. Поэтому этот метод рекомендуется профессиональными организациями для проведения у пациентов с неопределёнными результатами после ТАБ. Также можно рекомендовать эту процедуру в сложных и неоднозначных случаях, например, когда клинические данные явно противоречат цитологическому заключению.

Жидкостная биопсия

Жидкостная биопсия — современный метод диагностики злокачественных образований, который включает изоляцию и анализ опухолевых клеток или ассоциированных с опухолью компонентов, циркулирующих в крови. Среди достоинств этого метода в сравнении с ТАБ можно отметить минимальную инвазивность, быстроту, возможность использования при множественных или труднодоступных узлах ЩЖ, а также возможность оценивать результаты анализа в динамике.

Циркулирующие микроРНК

МикроРНК представляют собой короткие (18–24 нуклеотида) молекулы, которые в свою очередь способны оказывать ингибирующее действие на экспрессию различных генов на посттранскрипционном этапе путём интерференции с кодирующими мРНК, около 10–30% всех человеческих генов могут регулироваться этими структурами [18].

Ряд исследований свидетельствует о потенциальной пользе циркулирующей микроРНК для различения доброкачественных и злокачественных узлов, в частности miR-451a [33], miR-146a-5p [33][34] и miR-222 [35]. Toraih и соавт. изучили диагностическое значение экзосомальных микроРНК в диагностике рака ЩЖ. Учёт содержания в плазме трех микроРНК (miR-146b-5p, miR-223-5p и miR-182-5p) позволял отличать злокачественные узлы с чувствительностью 93,8% и специфичностью 92,9%, также отмечено, что микроРНК могут иметь предиктивное значение для рака ЩЖ [36]. В настоящее время созданию

эффективных способов определения злокачественности узлов ЩЖ посредством оценки циркулирующих микроРНК препятствует отсутствие стандартизованных протоколов анализа [37].

Циркулирующие кольцевые РНК

В литературе последних лет можно обнаружить свидетельства о потенциальной пользе определения кольцевых РНК (кРНК) для целей дифференциальной диагностики узлов ЩЖ. Эти молекулы играют роль «губки» для микроРНК [38].

Shi с соавт. [39] изучали возможности определения кРНК в крови пациентов с папиллярным раком, доброкачественными узлами ЩЖ и здоровых людей. Методом ПЦР было выявлено, что содержание двух молекул (circRAPGEF5 и hsa_circ_0058124) было существенно повышено при злокачественном новообразовании. Комбинированное увеличение уровней обеих кРНК более, чем в два раза чаще встречалось при папиллярном раке ЩЖ, чем при доброкачественных узлах (отношение рисков — 2,25 [95% ДИ 1,70–3,04]). Использование этого маркера позволяло дифференцировать злокачественное заболевание от доброкачественных узлов с чувствительностью 82,1% и специфичностью 64,0%. Несомненно, эти данные нуждаются в валидации до использования в клинической практике, однако данный путь диагностики представляется перспективным, особенно учитывая, что в последние годы было выявлено множество других кРНК, которые потенциально можно использовать в качестве диагностического биомаркера для выявления папиллярного рака ЩЖ, в частности circMAN1A2 [40], hsa_circ_0102272 [41], hsa_circ_0124055 [42], hsa_circ_0101622 [42], hsa_circ_0137287 [43] и circ_0006156 [44]. Некоторые из приведенных кРНК также коррелируют с хорошим или плохим прогнозом для пациентов.

Циркулирующая ДНК

Также определение методами жидкостной биопсии ряда мутаций циркулирующей ДНК может оказаться перспективным для определения злокачественного потенциала узла. Например, онкогенная мутация *BRAF*^{V600E} никогда не встречается при доброкачественных заболеваниях, однако при дифференцированном раке ЩЖ встречается примерно в двух из трёх случаев. Другой частой генетической абберацией при злокачественном новообразовании, также не встречающейся в норме, являются изменения гена *RET* [37]. Теоретически нахождение этих мутаций будет свидетельствовать о злокачественной природе узла ЩЖ. Существуют работы, указывающие на потенциал определения мутаций в циркулирующей свободной ДНК [45], однако другие работы не поддерживают применение этого подхода, указывая на отсутствие мутаций в циркулирующей свободной или опухолевой ДНК на ранних стадиях рака ЩЖ, даже если эти абберации присутствуют в опухоли [46–48].

Интересны результаты работы, обнаружившей положительную корреляцию между длиной циркулирующей свободной ДНК с категорией по классификации Bethesda [45].

Радионуклидная диагностика

Применение ТАБ затруднено у пациентов с множественными и труднодоступными узлами ЩЖ. Этих недостатков нет у радионуклидной диагностики.

Традиционно для диагностики рака ЩЖ применяется радионуклидная диагностика с использованием радиоактивного йода, либо ¹⁸F-дезоксиглюкозы. В последние десятилетия интенсивно развивается так называемая молекулярная визуализация опухоли, при которой используются специфические пептиды, антитела и их фрагменты, аптамеры и другие частицы, позволяющие более точно диагностировать заболевание [49].

Классическим агентом для радионуклидной диагностики является радиойод, который взаимодействует с натрий-йодным симпортером (НЙС). Существует достаточно много изотопов йода, однако в широкой практике используются ¹³¹I и ¹²⁴I, которые имеют приемлемый период полураспада и диагностическую ценность [50]. ¹²⁴I в настоящее время уделяется больше внимания, чем раньше, с учётом того, что будучи использованным для ПЭТ/КТ, он может давать более детальную информацию в сравнении с ¹³¹I [51]. В целом, учитывая, что НЙС, как правило, хорошо экспрессирован на клетках нормальной ткани ЩЖ, а также на дифференцированных опухолях, применение тестов с радиойодом в общем случае не применяется для дифференциальной диагностики узлов ЩЖ и поможет выявить только радиойод-резистентный дифференцированный, низкодифференцированный и анапластический рак [52].

В последние годы внимание различных исследователей привлекает изучение возможностей сцинтиграфии с технеция-99m-метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc-МИБИ). Метод существенно дешевле молекулярно-генетического тестирования и более доступен. Метаанализ 21 исследования 2013 г. показал чувствительность 82% и специфичность 46% для различения злокачественных и доброкачественных узлов, показатели несколько выше, если взять в анализ только «холодные» узлы (82% и 63% соответственно) [53]. Однако многие авторы отмечают высокое негативное предиктивное значение, достигавшее в некоторых исследованиях >97% [54], что делает ^{99m}Tc-МИБИ ценным именно для исключения злокачественного потенциала узла. Кроме того, ряд модификаций метода может также увеличить его диагностическую точность. Так, при проведении сканирования с ^{99m}Tc-МИБИ с расчётом индекса вымывания у 20 пациентов с узлами ЩЖ, у четырёх и которых впоследствии был подтвержден рак, чувствительность, специфичность, точность, негативное и позитивное предиктивное значения оказались равными 100% [55].

В настоящее время радионуклидную диагностику принято рассматривать как дополнительный при определении злокачественного потенциала узлов ЩЖ, применение его ограничено диагностической точностью и достаточно трудоемким выполнением.

Другие методы дифференциальной диагностики

Современные методы диагностики подразумевают использование ИНС и для других физических средств регистрации данных, отражающих строение ЩЖ и ассоциированных структур. Так, Halicek M. и соавт. [56] оценили

возможность использования глубоких свёрточных нейронных сетей (один из подклассов ИНС) для диагностики плоскоклеточного рака головы и шеи, а также рака ЩЖ с использованием гиперспектральной визуализации (ГСВ). Последняя представляет собой эффективный бесконтактный метод изучения спектральных и оптических свойств ткани. Гиперспектральные датчики позволяют регистрировать значительно более широкую часть электромагнитного спектра, чем человеческий глаз, что позволяет значительно расширить и усилить оптический информационный канал для ИНС. Авторами была создана СНС для классификации удалённых образцов плоскоклеточной карциномы, рака ЩЖ и образцов здоровых тканей головы и шеи с использованием ГСВ.

Валидация результатов проводилась с использованием стандартных гистологических методов, выполненных патологоанатомом, специализирующегося на раке головы и шеи. Предварительные результаты, полученные на выборке из 50 пациентов (из них 29 с плоскоклеточной карциномой головы и шеи, 21 с папиллярным, либо медулярным раком ЩЖ), продемонстрировали высокий потенциал применения ГСВ и способность СНС к глубокому обучению автоматической тканевой маркировке хирургических образцов, в частности, ИНС определяли рак ЩЖ с чувствительностью 86%, специфичностью 93% и диагностической точностью 90%. Данный метод дифференциации узлов, учитывая короткий период самого тестирования (около 30 сек.), возможно применять для интраоперационной диагностики.

Заключение

Литература последних лет наглядно демонстрирует возможности совершенствования традиционных методов дифференциальной диагностики узлов ЩЖ, а также появление в этой области множества новых перспективных подходов. Каждый из методов обладает своими преимуществами и недостатками. Стоит отметить, что в литературе появляется множество публикаций о

возможности комбинированного использования двух — трех методов для постановки верного диагноза. Вероятным путем развития знаний в этой области является создание стандартного алгоритма дифференциальной диагностики узлов ЩЖ, предусматривающего проведение различных последовательностей процедур для постановки точного диагноза с учётом особенностей клинической ситуации и таких факторов как, например, опыт центра в обследовании пациентов с новообразованием ЩЖ (если учреждение не имеет значительного опыта, возможно применение методов с использованием ИНС), стоимости обследования (возможно ограничение применения дорогостоящих методов путём ограничения популяции, которой он показан) или доступности исследования (при недоступности определенной процедуры она может быть заменена на равнозначный вариант). Наряду с реализацией подобной интегративной модели развития, несомненно, будут получены новые данные по диагностическим возможностям отдельных методов, таких как молекулярно-генетический анализ материала, полученного при ТАБ, и жидкостная биопсия.

Кроме того, необходимо отметить, что ряд новых методов обследования пациентов с узлами в перспективе сможет указывать не только на доброкачественную или злокачественную природу образования, но и определять прогноз для пациента в случае рака ЩЖ, последний может существенно отличаться от случая к случаю. Концепция стратификации пациентов по типу узла и по прогнозу его течения по результатам обследования является ключевой для понимания тактики ведения пациента и объективизации объема хирургической операции.

Проведённый анализ литературы показывает, что в настоящее время подходы к дифференциальной диагностике узлов ЩЖ активно развиваются, это значит, что со временем число напрасных тиреоидэктомий и других процедур будет существенно сокращено при сохранении на минимальном уровне рисков для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017;317(13):1338-1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719
2. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. PLoS One. 2017;12(6):e0179387. DOI: 10.1371/journal.pone.0179387
3. Xu L, Gao J, Wang Q, Yin J, Yu P, et al. Computer-Aided Diagnosis Systems in Diagnosing Malignant Thyroid Nodules on Ultrasonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Thyroid J. 2020;9(4):186-193. DOI: 10.1159/000504390
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, 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. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

REFERENCES

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017;317(13):1338-1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719
2. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. PLoS One. 2017;12(6):e0179387. DOI: 10.1371/journal.pone.0179387
3. Xu L, Gao J, Wang Q, Yin J, Yu P, et al. Computer-Aided Diagnosis Systems in Diagnosing Malignant Thyroid Nodules on Ultrasonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Thyroid J. 2020;9(4):186-193. DOI: 10.1159/000504390
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, 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. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

5. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-50. DOI: 10.1089/thy.2014.0353
5. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-50. DOI: 10.1089/thy.2014.0353
6. Li X, Zhang S, Zhang Q, Wei X, Pan Y, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: a retrospective, multicohort, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):193-201. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30762-9
6. Li X, Zhang S, Zhang Q, Wei X, Pan Y, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: a retrospective, multicohort, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):193-201. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30762-9
7. Yu J, Deng Y, Liu T, Zhou J, Jia X, et al. Lymph node metastasis prediction of papillary thyroid carcinoma based on transfer learning radiomics. *Nat Commun*. 2020;11(1):4807. DOI: 10.1038/s41467-020-18497-3
7. Yu J, Deng Y, Liu T, Zhou J, Jia X, et al. Lymph node metastasis prediction of papillary thyroid carcinoma based on transfer learning radiomics. *Nat Commun*. 2020;11(1):4807. DOI: 10.1038/s41467-020-18497-3
8. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17745. DOI: 10.1097/MD.00000000000017745
8. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17745. DOI: 10.1097/MD.00000000000017745
9. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2-e44. DOI: 10.1055/a-0586-1107
9. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2-e44. DOI: 10.1055/a-0586-1107
10. Zhang J, Zhang X, Meng Y, Chen Y. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231775. DOI: 10.1371/journal.pone.0231775
10. Zhang J, Zhang X, Meng Y, Chen Y. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231775. DOI: 10.1371/journal.pone.0231775
11. Zhang Y, Zhou P, Tian SM, Zhao YF, Li JL, Li L. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1527-1536. DOI: 10.1007/s00330-016-4508-y
11. Zhang Y, Zhou P, Tian SM, Zhao YF, Li JL, Li L. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1527-1536. DOI: 10.1007/s00330-016-4508-y
12. Qiu Y, Xing Z, Liu J, Peng Y, Zhu J, Su A. Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-needle aspiration cytology (FNAC): a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6624-6634. DOI: 10.1007/s00330-020-07023-0
12. Qiu Y, Xing Z, Liu J, Peng Y, Zhu J, Su A. Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-needle aspiration cytology (FNAC): a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6624-6634. DOI: 10.1007/s00330-020-07023-0
13. Тимофеева Л.А., Сенча А.Н., Тухбатуллин М.Г., Шубин Л.Б. Современные аспекты ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019;9(3):30-40. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40
13. Timofeeva L.A., Sencha A.N., Tukhbatullin M.G., Shubin L.B. Modern aspects of ultrasound elastography in differential diagnosis of nodular thyroid neoplasms. *REJR*. 2019;9(3):30-40. (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40
14. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238-53. DOI: 10.1055/s-0033-1335375
14. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238-53. DOI: 10.1055/s-0033-1335375
15. Yoon SJ, Na DG, Gwon HY, Paik W, Kim WJ, et al. Similarities and Differences Between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):W76-W84. DOI: 10.2214/AJR.18.20510
15. Yoon SJ, Na DG, Gwon HY, Paik W, Kim WJ, et al. Similarities and Differences Between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):W76-W84. DOI: 10.2214/AJR.18.20510
16. Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kang SY. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology*. 2018;287(3):893-900. DOI: 10.1148/radiol.2018171074
16. Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kang SY. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology*. 2018;287(3):893-900. DOI: 10.1148/radiol.2018171074

17. Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. *Thyroid*. 2018;28(11):1532-1537. DOI: 10.1089/thy.2018.0094. Erratum in: *Thyroid*. 2019;29(1):159. Title and abstract corrected. PMID: 30311862.
18. Сердюкова О.С., Титов С.Е., Малахина Е.С., Рымар О.Д. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(3):140-148. DOI: 10.14341/ket9774
19. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):70-77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5935
20. García Pascual L, Surrallés ML, Morlius X, García Cano L, González Mínguez C. Prevalence and associated malignancy of Bethesda category III cytologies of thyroid nodules assigned to the "cytological atypia" or "architectural atypia" groups. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(10):577-583. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2018.07.001
21. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15:4. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17
22. Борсуков А.В., Тагил А.О. Использование вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с многоузловым зобом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2021;24(2):18–22. eLIBRARY ID: 46632677
23. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1203208
24. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa 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):204-212. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4616. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019;5(2):271. PMID: 30419129; PMCID: PMC6439562.
25. Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECAD, Dufloth RM, et al. Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid*. 2018;28(12):1618-1626. DOI: 10.1089/thy.2018.0254.
26. Mazeh H, Deutch T, Karas A, Bogardus KA, Mizrahi I, et al. Next-Generation Sequencing Identifies a Highly Accurate miRNA Panel That Distinguishes Well-Differentiated Thyroid Cancer from Benign Thyroid Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(8):858-863. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0055
27. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Мудунов А.М., и др. Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(1):34–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40
17. Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. *Thyroid*. 2018;28(11):1532-1537. DOI: 10.1089/thy.2018.0094. Erratum in: *Thyroid*. 2019;29(1):159. Title and abstract corrected. PMID: 30311862.
18. Serdyukova O.S., Titov S.E., Malakhina E.S., Rymar O.D. MicroRNAs – promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):140-148. (In Russ.) DOI: 10.14341/ket9774
19. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):70-77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5935
20. García Pascual L, Surrallés ML, Morlius X, García Cano L, González Mínguez C. Prevalence and associated malignancy of Bethesda category III cytologies of thyroid nodules assigned to the "cytological atypia" or "architectural atypia" groups. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(10):577-583. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2018.07.001
21. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15:4. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17
22. Borsukov A.V., Tagil A.O. Use of vacuum fine-needle aspiration biopsy in patients with multinodular goiter. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2021;24(2):18–22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 46632677
23. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1203208
24. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa 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):204-212. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4616. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019;5(2):271. PMID: 30419129; PMCID: PMC6439562.
25. Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECAD, Dufloth RM, et al. Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid*. 2018;28(12):1618-1626. DOI: 10.1089/thy.2018.0254.
26. Mazeh H, Deutch T, Karas A, Bogardus KA, Mizrahi I, et al. Next-Generation Sequencing Identifies a Highly Accurate miRNA Panel That Distinguishes Well-Differentiated Thyroid Cancer from Benign Thyroid Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(8):858-863. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0055
27. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Veryaskina Yu.A., Mudunov A.M., et al. New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11(1):34-40. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40

28. Wolinski K, Stangierski A, Ruchala M. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(1):431-436. DOI: 10.1007/s00330-016-4356-9
29. Ha EJ, Suh CH, Baek JH. Complications following ultrasound-guided core needle biopsy of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28(9):3848-3860. DOI: 10.1007/s00330-018-5367-5
30. Shin I, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, et al. Core-Needle Biopsy Does Not Show Superior Diagnostic Performance to Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Thyroid Nodules. *Yonsei Med J.* 2020;61(2):161-168. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.2.161
31. Soumya, Whitehorn A, Ooi EH, Lockwood C. Accuracy of core needle biopsy compared to fine needle biopsy for the diagnosis of neoplasm in patients with suspected head and neck cancers: a systematic review protocol of diagnostic test accuracy. *JBIS Evid Synth.* 2020;18(7):1602-1608. DOI: 10.11124/JBISRIR-D-19-00225
32. Lan L, Luo Y, Zhou M, Huo L, Chen H, et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Thyroid Cancer With Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Core-Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:44. DOI: 10.3389/fendo.2020.00044
33. Zhang A, Wang C, Lu H, Chen X, Ba Y, et al. Altered Serum MicroRNA Profile May Serve as an Auxiliary Tool for Discriminating Aggressive Thyroid Carcinoma from Nonaggressive Thyroid Cancer and Benign Thyroid Nodules. *Dis Markers.* 2019;2019:3717683. DOI: 10.1155/2019/3717683
34. Rosignolo F, Sponziello M, Giacomelli L, Russo D, Pecce V, et al. Identification of Thyroid-Associated Serum microRNA Profiles and Their Potential Use in Thyroid Cancer Follow-Up. *J Endocr Soc.* 2017;1(1):3-13. DOI: 10.1210/js.2016-1032
35. Kondrotienė A, Daukša A, Pamedytė D, Kazokaitė M, Žvirblienė A, et al. Plasma-Derived miRNA-222 as a Candidate Marker for Papillary Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6445. DOI: 10.3390/ijms21176445
36. Toraih EA, Elshazli RM, Trinh LN, Hussein MH, Attia AA, et al. Diagnostic and Prognostic Performance of Liquid Biopsy-Derived Exosomal MicroRNAs in Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4295. DOI: 10.3390/cancers13174295
37. Wijewardene AA, Chehade M, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Bullock M. Translational Utility of Liquid Biopsies in Thyroid Cancer Management. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3443. DOI: 10.3390/cancers13143443
38. Li X, Jiang W, Zhong Y, Wu L, Sun G, et al. Advances of circular RNAs in thyroid cancer: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2021;140:111706. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111706
39. Shi E, Ye J, Zhang R, Ye S, Zhang S, et al. A Combination of circRNAs as a Diagnostic Tool for Discrimination of Papillary Thyroid Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:4365-4372. DOI: 10.2147/OTT.S247796
40. Fan CM, Wang JP, Tang YY, Zhao J, He SY, et al. circMAN1A2 could serve as a novel serum biomarker for malignant tumors. *Cancer Sci.* 2019;110(7):2180-2188. DOI: 10.1111/cas.14034
28. Wolinski K, Stangierski A, Ruchala M. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(1):431-436. DOI: 10.1007/s00330-016-4356-9
29. Ha EJ, Suh CH, Baek JH. Complications following ultrasound-guided core needle biopsy of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28(9):3848-3860. DOI: 10.1007/s00330-018-5367-5
30. Shin I, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, et al. Core-Needle Biopsy Does Not Show Superior Diagnostic Performance to Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Thyroid Nodules. *Yonsei Med J.* 2020;61(2):161-168. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.2.161
31. Soumya, Whitehorn A, Ooi EH, Lockwood C. Accuracy of core needle biopsy compared to fine needle biopsy for the diagnosis of neoplasm in patients with suspected head and neck cancers: a systematic review protocol of diagnostic test accuracy. *JBIS Evid Synth.* 2020;18(7):1602-1608. DOI: 10.11124/JBISRIR-D-19-00225
32. Lan L, Luo Y, Zhou M, Huo L, Chen H, et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Thyroid Cancer With Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Core-Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:44. DOI: 10.3389/fendo.2020.00044
33. Zhang A, Wang C, Lu H, Chen X, Ba Y, et al. Altered Serum MicroRNA Profile May Serve as an Auxiliary Tool for Discriminating Aggressive Thyroid Carcinoma from Nonaggressive Thyroid Cancer and Benign Thyroid Nodules. *Dis Markers.* 2019;2019:3717683. DOI: 10.1155/2019/3717683
34. Rosignolo F, Sponziello M, Giacomelli L, Russo D, Pecce V, et al. Identification of Thyroid-Associated Serum microRNA Profiles and Their Potential Use in Thyroid Cancer Follow-Up. *J Endocr Soc.* 2017;1(1):3-13. DOI: 10.1210/js.2016-1032
35. Kondrotienė A, Daukša A, Pamedytė D, Kazokaitė M, Žvirblienė A, et al. Plasma-Derived miRNA-222 as a Candidate Marker for Papillary Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6445. DOI: 10.3390/ijms21176445
36. Toraih EA, Elshazli RM, Trinh LN, Hussein MH, Attia AA, et al. Diagnostic and Prognostic Performance of Liquid Biopsy-Derived Exosomal MicroRNAs in Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4295. DOI: 10.3390/cancers13174295
37. Wijewardene AA, Chehade M, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Bullock M. Translational Utility of Liquid Biopsies in Thyroid Cancer Management. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3443. DOI: 10.3390/cancers13143443
38. Li X, Jiang W, Zhong Y, Wu L, Sun G, et al. Advances of circular RNAs in thyroid cancer: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2021;140:111706. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111706
39. Shi E, Ye J, Zhang R, Ye S, Zhang S, et al. A Combination of circRNAs as a Diagnostic Tool for Discrimination of Papillary Thyroid Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:4365-4372. DOI: 10.2147/OTT.S247796
40. Fan CM, Wang JP, Tang YY, Zhao J, He SY, et al. circMAN1A2 could serve as a novel serum biomarker for malignant tumors. *Cancer Sci.* 2019;110(7):2180-2188. DOI: 10.1111/cas.14034

41. Liu J, Zheng X, Liu H. Hsa_circ_0102272 serves as a prognostic biomarker and regulates proliferation, migration and apoptosis in thyroid cancer. *J Gene Med.* 2020;22(9):e3209. DOI: 10.1002/jgm.3209
42. Sun JW, Qiu S, Yang JY, Chen X, Li HX. Hsa_circ_0124055 and hsa_circ_0101622 regulate proliferation and apoptosis in thyroid cancer and serve as prognostic and diagnostic indicators. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4348-4360. DOI: 10.26355/eurrev_202004_21016
43. Lan X, Cao J, Xu J, Chen C, Zheng C, et al. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(8):e22573. DOI: 10.1002/jcla.22573
44. Wu G, Zhou W, Pan X, Sun Z, Sun Y, et al. Circular RNA Profiling Reveals Exosomal circ_0006156 as a Novel Biomarker in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;19:1134-1144. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.025
45. Salvianti F, Giuliani C, Petrone L, Mancini I, Vezzosi V, et al. Integrity and Quantity of Total Cell-Free DNA in the Diagnosis of Thyroid Cancer: Correlation with Cytological Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1350. DOI: 10.3390/ijms18071350
46. Lupo M, Guttler R, Geck Z, Tonozzi TR, Kammesheidt A, Braunstein GD. Is measurement of circulating tumor dna of diagnostic use in patients with thyroid nodules? *Endocr Pract.* 2018;24(5):453-459. DOI: 10.4158/EP-2017-0213
47. Cao S, Yu S, Yin Y, Su L, Hong S, et al. Genetic alterations in cfDNA of benign and malignant thyroid nodules based on amplicon-based next-generation sequencing. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1225. DOI: 10.21037/atm-20-4544
48. Suh YJ, Kwon MJ, Noh HM, Lee HK, Ra YJ, Kim NY. Limited Clinical and Diagnostic Utility of Circulating Tumor DNA Detection in Patients with Early-Stage Well-Differentiated Thyroid Cancer: Comparison with Benign Thyroid Nodules and Healthy Individuals. *Healthcare (Basel).* 2021;9(4):386. DOI: 10.3390/healthcare9040386
49. Wahl RL, Chareonthaitawee P, Clarke B, Drzezga A, Lindenberg L, et al. Mars Shot for Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Molecularly Targeted Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med.* 2021;62(1):6-14. DOI: 10.2967/jnumed.120.253450
50. Nagarajah J, Janssen M, Hetkamp P, Jentzen W. Iodine Symporter Targeting with 124I/131I Theranostics. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):34S-38S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186866
51. Wu D, Ylli D, Heimlich SL, Burman KD, Wartofsky L, Van Nostrand D. 124I Positron Emission Tomography/Computed Tomography Versus Conventional Radioiodine Imaging in Differentiated Thyroid Cancer: A Review. *Thyroid.* 2019;29(11):1523-1535. DOI: 10.1089/thy.2018.0598
52. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:111-120. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012
41. Liu J, Zheng X, Liu H. Hsa_circ_0102272 serves as a prognostic biomarker and regulates proliferation, migration and apoptosis in thyroid cancer. *J Gene Med.* 2020;22(9):e3209. DOI: 10.1002/jgm.3209
42. Sun JW, Qiu S, Yang JY, Chen X, Li HX. Hsa_circ_0124055 and hsa_circ_0101622 regulate proliferation and apoptosis in thyroid cancer and serve as prognostic and diagnostic indicators. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4348-4360. DOI: 10.26355/eurrev_202004_21016
43. Lan X, Cao J, Xu J, Chen C, Zheng C, et al. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(8):e22573. DOI: 10.1002/jcla.22573
44. Wu G, Zhou W, Pan X, Sun Z, Sun Y, et al. Circular RNA Profiling Reveals Exosomal circ_0006156 as a Novel Biomarker in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;19:1134-1144. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.025
45. Salvianti F, Giuliani C, Petrone L, Mancini I, Vezzosi V, et al. Integrity and Quantity of Total Cell-Free DNA in the Diagnosis of Thyroid Cancer: Correlation with Cytological Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1350. DOI: 10.3390/ijms18071350
46. Lupo M, Guttler R, Geck Z, Tonozzi TR, Kammesheidt A, Braunstein GD. Is measurement of circulating tumor dna of diagnostic use in patients with thyroid nodules? *Endocr Pract.* 2018;24(5):453-459. DOI: 10.4158/EP-2017-0213
47. Cao S, Yu S, Yin Y, Su L, Hong S, et al. Genetic alterations in cfDNA of benign and malignant thyroid nodules based on amplicon-based next-generation sequencing. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1225. DOI: 10.21037/atm-20-4544
48. Suh YJ, Kwon MJ, Noh HM, Lee HK, Ra YJ, Kim NY. Limited Clinical and Diagnostic Utility of Circulating Tumor DNA Detection in Patients with Early-Stage Well-Differentiated Thyroid Cancer: Comparison with Benign Thyroid Nodules and Healthy Individuals. *Healthcare (Basel).* 2021;9(4):386. DOI: 10.3390/healthcare9040386
49. Wahl RL, Chareonthaitawee P, Clarke B, Drzezga A, Lindenberg L, et al. Mars Shot for Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Molecularly Targeted Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med.* 2021;62(1):6-14. DOI: 10.2967/jnumed.120.253450
50. Nagarajah J, Janssen M, Hetkamp P, Jentzen W. Iodine Symporter Targeting with 124I/131I Theranostics. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):34S-38S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186866
51. Wu D, Ylli D, Heimlich SL, Burman KD, Wartofsky L, Van Nostrand D. 124I Positron Emission Tomography/Computed Tomography Versus Conventional Radioiodine Imaging in Differentiated Thyroid Cancer: A Review. *Thyroid.* 2019;29(11):1523-1535. DOI: 10.1089/thy.2018.0598
52. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:111-120. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012

53. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, et al. Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44(1):70-8. DOI: 10.1007/s12020-013-9932-z
54. Yordanova A, Mahjoob S, Lingohr P, Kalff J, Türler A, et al. Diagnostic accuracy of [99mTc]Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. *Oncotarget*. 2017;8(55):94681-94691. DOI: 10.18632/oncotarget.21866
55. Campenni A, Siracusa M, Ruggeri RM, Laudicella R, Pignata SA, et al. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. *Sci Rep*. 2017;7(1):6147. DOI: 10.1038/s41598-017-06603-3
56. Halicek M, Lu G, Little JV, Wang X, Patel M, et al. Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging. *J Biomed Opt*. 2017;22(6):60503. DOI: 10.1117/1.JBO.22.6.060503.
53. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, et al. Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44(1):70-8. DOI: 10.1007/s12020-013-9932-z
54. Yordanova A, Mahjoob S, Lingohr P, Kalff J, Türler A, et al. Diagnostic accuracy of [99mTc]Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. *Oncotarget*. 2017;8(55):94681-94691. DOI: 10.18632/oncotarget.21866
55. Campenni A, Siracusa M, Ruggeri RM, Laudicella R, Pignata SA, et al. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. *Sci Rep*. 2017;7(1):6147. DOI: 10.1038/s41598-017-06603-3
56. Halicek M, Lu G, Little JV, Wang X, Patel M, et al. Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging. *J Biomed Opt*. 2017;22(6):60503. DOI: 10.1117/1.JBO.22.6.060503.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Ворохобина, д.м.н., проф., заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, natalya.vorokhobina@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>.

Баранов Виталий Леонидович, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, Vitalii.Baranov@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>.

Фогт Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Кузнецова Алла Васильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, Alla.Kuznetcova@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>.

Баландина Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, ksenya_sautina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>.

Галахова Равиля Камильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, rgalakhova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Natalya V. Vorokhobina, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, natalya.vorokhobina@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>.

Vitalii L. Baranov, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, Vitalii.Baranov@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>.

Sergei N. Fogt, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Alla V. Kuznetcova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, Alla.Kuznetcova@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>.

Kseniya A. Balandina, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, ksenya_sautina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>.

Ravilya K. Galakhova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, rgalakhova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>.

Authors' contribution

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Поступила в редакцию / Received: 24.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: -

Принята к публикации / Accepted: 20.01.2022