ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ

Д.Н. Джалилов, В.М. Моисеенко, С.В. Канаев, С.Н. Новиков, З.А. Раджабова, Л.А. Жукова

ГОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, кафедра онкологии
ФГУ НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, отделение лучевой терапии, г. Санкт-Петербург

Джалилов Диловар Назирович, хирург-онколог, аспирант кафедры онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68, тел. 8 (812) 596- 88- 45, e-mail: diljalilov@mail.ru

Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы (УОЩЖ) является одним из самых важных этапов в выборе оптимальной тактики лечения.

В данной работе проанализирован опыт применения двухфазной сцинтиграфии в сочетании с ультразвуковым обследованием (УЗИ) и тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) у 73 больных с УОЩЖ. Комплексное использование ТАБ, УЗИ и сцинтиграфии в настоящее время значительно увеличивает возможности дифференциальной диагностики УОЩЖ; его чувствительность, точность и специфичность составляет 96,6%, 91,7% и 71,4% соответственно.

Ключевые слова: *лучевая диагностика, узловые образования щитовидной железы.*

THYROID NODULES DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IMPROVEMENT WITH THE USE OF THE RADIONUCLIDE METHODS

D.N. Dzhalilov, V.M. Moiseenko, S.V. Kanaev, S.N. Novikov, Z.A. Radzhabova, L.A. Zhukova

Oncology Department of St.-Petersburg Mechnikov Northwest State Medical University, Oncology Chair
Prof. Petrov Federal State Scientific Research Oncology Institute of Russian Federation, St.-Petersburg, Radiotherapy Chair

Differential diagnosis of thyroid nodules (TNs) is one of the most important stages

in determination of the optimal tactics therapy. The article reports on the experience of a two phase 99mTc pertechnetate-MIBI scintigraphy in a combined use with the ultrasonic examination (US) and the Fine Needle Aspiration (FNA) biopsy in 73 patients with TNs.

The combination of FNA, US and a two phase pertechnetat-MIBI scintigraphy considerably raises the TN differential diagnosis possibilities with the sensitivity, accuracy and specificity of 96,6%, 91,7% and 71,4% respectively.

The key words: *radiodiagnostics, thyroid nodules.*

Узловое образование щитовидной железы (УОЩЖ) - это макроскопическое интратиреоидное изменение ткани, имеющее явное отличие от нормальной паренхимы [17]. Из злокачественных опухолей эндокринной системы рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным заболеванием. При этом до 80% всех заболевших представляют лица трудоспособного возраста [1]. По данным Н.В. Михеевой, на 1 млн. человек регистрируется до 40 новых случаев дифференцированного рака, 10% из которых приходится на больных младше 21 года. Ряд сообщений зарубежных авторов свидетельствует о гораздо большей распространенности РЩЖ: 71-85 случаев на 1 млн. человек [14].

Большинство УОЩЖ оказываются доброкачественными, и основной проблемой является идентификация карцином, которые требуют хирургического лечения. Очевидно, что ошибки диагностики могут привести к неверному решению об объеме операции, подвергая пациентов опасности потенциальных осложнений и даже летальных исходов. В свою очередь, неадекватный объем хирургического вмешательства, выявленный во время гистологического исследования приводит к необходимости повторных операций [6,7,8,12], а значит – к повышенному риску осложнений и инвалидизации. Кроме того, в 38,8% случаев неадекватно выполненные хирургические вмешательства в отдаленные сроки приводят к появлению опухоли в оставшейся части щитовидной железы.

Все это свидетельствует о важности своевременной диагностики УОЩЖ с использованием новейших технологий для выбора оптимальной тактики лечения. Внедрение в клиническую практику радионуклидного сканирования, мягкотканной рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), и особенно ультразвукового исследования (УЗИ) и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под УЗИ-контролем [11] в последние годы значительно расширило возможности дооперационной диагностики.

Нами проведено исследование с целью определения значимости тиреотропных радиофармпрепаратов (РФП) 99mTc-пертехнетата и 99mTc-технетрила в алгоритме обследования больных с УОЩЖ.

Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов обследования 73 больных с УОЩЖ в ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ».

Таблица 1

Характеристика больных

Количество больных		73
Средний возраст		50 лет (от 18 до 82)
Пол	мужчин	15
	женщин	58
Злокачественные новообразования		**59**
Папиллярный рак		49
Фолликулярный рак		7
Медуллярный рак		3
Доброкачественные новообразования		**14**
Фолликулярная аденома		9
Узловой зоб		4
Тиреоидит		1

Алгоритм обследования больных включал ТАБ с последующим цитологическим анализом пунктата, УЗИ и сцинтиграфическое исследование. Все 73 пациента были прооперированы и имели гистологическое заключение о характере опухоли. Соотношение женщин и мужчин составило 4:1. Возраст пациентов в среднем составил 50 лет и варьировал от 18 до 82 лет.

Впервые обследовались в связи с подозрением на рак 68 пациентов, с подозрением на рецидив заболевания – 5.

По результатам послеоперационного гистологического обследования рак щитовидной железы диагностирован у 59 больных: папиллярный рак – 49 человек (83%), фолликулярный рак – 7 (11,9%), медуллярный рак – 3 человека (5,1%). Из них первичных – 54 случая, с рецидивом - 5.

Остальные 14 имели доброкачественные образования: фолликулярная аденома - 9, узловой зоб - 4, тиреоидит - 1 больной.

Сцинтиграфическое обследование больных проводилось в отделении лучевой терапии ФГУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ» в два этапа с тиреотропным 99mTc-пертехнетатом и туморотропным ^{99m}Tc-технетрилом. 99mTc-пертехнетат представляет собой радиоизотопное средство, содержащее технеций-99m в форме пертехнетата, получаемого из экстракционного генератора технеция-^{99m} (производитель - завод «Медрадиопрепарат», г. Москва), в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида. В отличие от радиоактивного йода (I-123), ^{99m}Tc пертехнетат, накапливаясь в щитовидной железе, не участвует в

синтезе тиреоидных гормонов. Это обстоятельство позволяет использовать данный РФП для сцинтиграфических исследований щитовидной железы без предварительной подготовки пациента на фоне применения антитиреоидных препаратов [5,14]. Радиоактивное облучение в результате использования радиоактивного йода (I-123) и ^{99m}Tc пертехнетата приблизительно сопоставимо: это 0.04 и 0.07 cGy (сантигрэй) общей лучевой нагрузки [18,19].

На первом этапе РФП ^{99m}Tc-пертехнетат вводился внутривенно в количествах 1 МБк/кг массы тела пациента, то есть 50-70 МБк. Сцинтиграфическое сканирование щитовидной железы проводилось через 30-60 мин. Сцинтиграммы оценивались по стандартным критериям интерпретации сцинтиграфической картины железы (форма и размеры, характер распределения препарата, наличие и локализация очагов гиперфиксации и гипофиксации РФП и др.).

Второй этап сканирования щитовидной железы производился с ^{99m}Tc-технетрилом (аналогом MIBI-метокси-изобутил-изонитрилом), липофильным катионным γ-излучающим РФП, который способен локализоваться на мембранах митохондрий опухолевых клеток, имеющих отрицательный заряд. Данный РФП вводился внутривенно в дозе 540 МБк (20^{m}Ci) (производитель - Институт биофизики ГНЦ РФ, г. Москва).

Запись сцинтиграмм производилась через 90-120 мин. после его введения. На сцинтиграммах, выполненных с ^{99m}Tc-технетрилом, онкологическая патология определяется благодаря повышенной концентрации препарата в области «горячего» узла (99mTc-технетрил-положительные). В случаях с доброкачественными заболеваниями ЩЖ при сцинтиграфии с тиреотропным РФП большинство УОЩЖ выглядели как «холодные» очаги.

Медленное выведение натрия ^{99m}Tc пертехнетата из циркулирующей крови позволяет использовать его для фоновой визуализации ЩЖ. В то же время особенностью ^{99m}Tc технетрила является то, что он "вымывается" из ткани щитовидной железы быстрее, чем ^{99m}Tc-пертехнетат, однако задерживается в опухолевых клетках, богатых митохондриями [10]. Метод субтракции позволяет с большей точностью выявлять участки гиперфиксации технетрила в проекции очагов гипофиксации пертехнетата (рис. 1).

Чувствительность, специфичность и точность каждого метода оценивались по общепринятым критериям информативности [2]:

- чувствительность – доля положительных результатов при использовании данного метода у пациентов с подтверждённым диагнозом или вероятность положительного результата у пациента с заболеванием;

- точность - это доля правильных результатов (сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов) в общем количестве результатов;

- специфичность – отношение числа истинно отрицательных результатов к числу пациентов без данного заболевания (давших истинноотрицательные и ложноположительные результаты) или вероятность отрицательного результата у пациента без заболевания.

Расчет проводился по следующим формулам:

Чувствительность, %,
ИП /(ИП + ЛО) * 100

Точность, %,
(ИП +ИО)/(ИП + ЛО +ИО+ ЛП)*100

Специфичность, %,
ИО/(ИО+ ЛП) *100

где ИП – истинноположительные результаты;

ЛО – ложноотрицательные результаты;

ИО – число истинноотрицательных результатов;

ЛП – ложноположительные результаты.

Статистическая обработка результатов выполнялась на ПК с помощью программы StatPlus 2007. Достоверность различий между сравниваемыми методиками определялась по непараметрическому критерию Крускала-Уоллиса.

Результаты и обсуждение

ТАБ была выполнена у всех 73 пациентов. Отрицательные результаты ТАБ были у 18 пациентов из 73 (24,6%). Из них по результатам последующего гистологического исследования в 6 случаях обнаружен рак (3 фолликулярных и 3 папиллярных). Положительные результаты ТАБ были у 55 пациентов (75,3%), из них 2 ложноположительных: в первом из них результаты гистологического исследования не подтвердили фолликулярный тип папиллярного рака (установлен макро-микрофолликулярный тип аденомы); во втором случае формулировка "подозрение на рак" не подтвердилась, т.к. гистологическое исследование показало тиреоидит Хашимото. Итого, послеоперационное гистологическое исследование выявило несовпадение результатов с ТАБ в 8 случаях (10,9%) (таблица 2).

Чувствительность, точность и специфичность метода составили соответственно 89,8%, 89,0% и 85,7%.

Таблица 2
Определение критериев информативности ТАБ в оценке УОЩЖ

Положительные (n = 55)		Отрицательные (n = 18)	
ИП	ЛП	ИО	ЛО
53	2	12	6

УЗИ. Обследование УЗИ дало следующие результаты: в 16 случаях из 73 (21,9%) злокачественность УОЩЖ не выявлена, что трактовалось как отрицательныq результат. В 57 случаях высказано подозрение на наличие рака – положительные результаты (78,1%). С гистологическими данными результаты УЗИ совпали полностью в 59 случаях (80,8%) – истинноположительные и истинноотрицательные показатели. Несовпадение данных наблюдалось у 14 пациентов (19,2%) – ложноположительные и ложноотрицательные показатели (таблица 3).

Таблица 3

Определение критериев информативности УЗИ в оценке УОЩЖ

Положительные (n = 57)		Отрицательные (n = 16)	
ИП	ЛП	ИО	ЛО
51	6	8	8

Чувствительность метода составила 86,4%, точность - 80,8%, специфичность - 57,1%.

Сцинтиграфия. По результатам сцинтиграфического обследования после субстракции изображений, выполненных с двумя указанными выше РФП, очаги патологической гиперфиксации ^{99m}Tc-технетрила отмечались у 61 пациента (83,6%). Из них послеоперационное гистологическое исследование показало (таблица 4):

- у 55 из 61 пациентов (90,2%) отмечалось наличие злокачественной опухоли (истинноположительные) (рис. 1);

- в 6 случаях из 61 (9,8%) гистологическое заключение свидетельствовало о доброкачественности данных образований: 4 - фолликулярная аденома, 1 – тиреоидит Хашимото и 1 – узловой зоб (ложноположительные);

- ложноотрицательные результаты двухфазной сцинтиграфии оказались у 4 больных (5,5%): у 2 пациентов с папиллярным и 2 - с фолликулярным раком. Во всех указанных случаях, несмотря на наличие злокачественного процесса в УОЩЖ, остаточных очагов патологической гиперфиксации 99mTc-технетрила в ЩЖ не выявлено (рис. 2). У 8 пациентов с отрицательными результатами сцинтиграфического обследования подтверждены доброкачественные новообразования: 6 случаев - фолликулярная аденома и 2 случая – узловой зоб (истинно отрицательные). При рецидиве РЩЖ в 4 случаях из 5 (80%) «горячие» очаги обнаружены в ложе оперированной щитовидной железы и в зонах регионарного и отдаленного метастазирования.

Таблица 4

Определение критериев информативности двухфазной сцинтиграфии в оценке УОЩЖ

Положительные (n = 61)		Отрицательные (n = 12)	
ИП	ЛП	ИО	ЛО
55	6	8	4

Чувствительность сцинтиграфии составила 93,2%, точность - 86,3%, специфичность - 57,1 %.

Рис. 1А и 2А - исследование с 99mTc-технетрилом, рис. 1В и 2В - результат сканирования после введения пациентам 99mTc-пертехнетата. Рис. 1С и 2С - субтракционное изображение результатов сканирования с ^{99m}Tc-технетрилом и ^{99m}Tc пертехнетатом. У обоих пациентов наблюдается гиперфиксация 99mTc-технетрила в области горячего узла правой доли.

На рис. 1С результат субтракции изображений выглядит как горячий очаг на фоне непораженной ткани ЩЖ. Наличие рака подтверждено гистологически (истинноположительный результат, папиллярный рак правой доли).

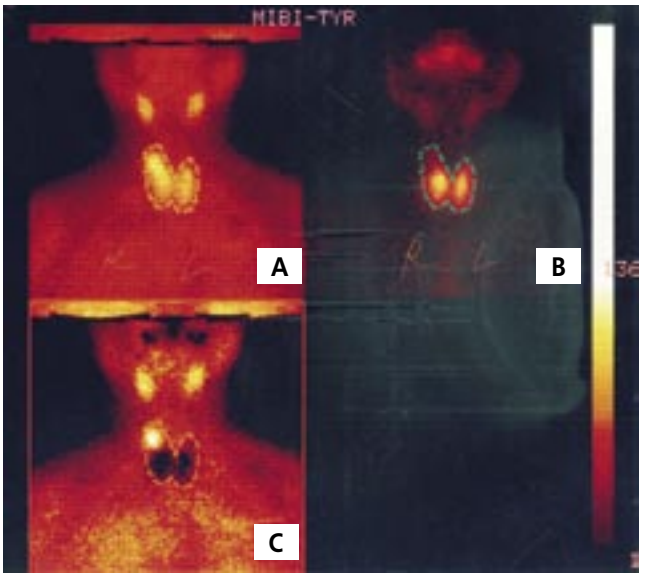

Рис. 1. Истинно-положительный результат двухфазной сцинтиграфии ЩЖ у пациента с папиллярным раком

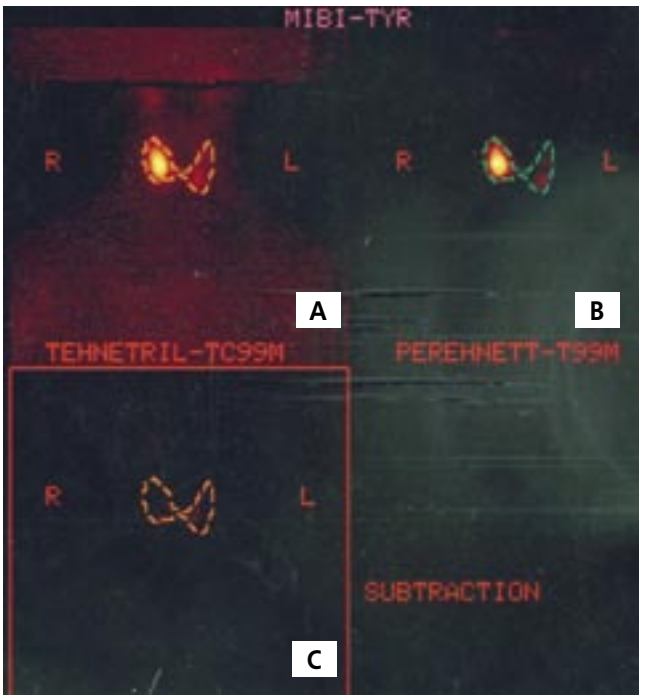

Рис. 2. Ложноотрицательный результат двухфазной сцинтиграфии ЩЖ у другого пациента с папиллярным раком

На рис. 2С субтракционное изображение не имеет остаточных очагов патологической гиперфиксации технетрила, несмотря на наличие злокачественной опухоли (ложноотрицательный результат; папиллярный рак, фолликулярный вариант - узел диаметром 0,7 см в левой доле).

Также мы проанализировали совпадение результатов любых двух (положительных или отрицательных) из трех описанных методов (УЗИ, ТАБ и двухфазной сцинтиграфии) (таблица 5). Два из

четырех случаев ложноположительных результатов оказались итогом совпадения не двух, а всех трех методов: одна фолликулярная аденома и один тиреоидит Хашимото были интерпретированы всеми методами как подозрение на рак, причем в заключении ТАБ была отметка «папиллярный рак». В двух других случаях как УЗИ, так и сцинтиграфия ошибочно отнесли фолликулярную аденому к злокачественному образованию в то время, как по результатам ТАБ они значились как «фолликулярная опухоль». 2 ложноотрицательных результата обнаружены при совпадении заключений УЗИ и сцинтиграфии: в обоих случаях папиллярная карцинома была принята за доброкачественное образование.

В итоге получены следующие показатели чувствительности, точности и специфичности комплексного исследования пациентов с УОЩЖ: 96,6%, 91,7% и 71,4% соответственно.

Таблица 5

Результаты комбинированного учета показателей УЗИ, ТАБ и сцинтиграфии

Положительные (n = 58)		Отрицательные (n = 15)	
ИП	ЛП	ИО	ЛО
57	4	10	2

Результаты и обсуждение

При сравнении трех отдельных диагностических методов (ТАБ, УЗИ и сцинтиграфии) и комплексного обследования (p=0,0218) выяснилось, что самыми надежными показателями информативности обладает комплексное обследование с комбинированными данными, где совпадение результатов двух из трех использованных методов рассматривалось как основание для вынесения дооперационного диагностического заключения (положительного либо отрицательного) (таблица 6).

Таблица 6

Сравнение критериев информативности трех методов и комплексного обследования

	ТАБ	УЗИ	Сцинтиграфия	Компл. об-ние
Чувствительность (%)	89,8	86,4	93,2	96,6
Точность (%)	89,0	80,8	86,3	91,7
Специфичность (%)	85,7	57,1	57,1	71,4

Как известно, попытки совмещения параметров чувствительности и специфичности на уровне 100% в одном методе, за редким исключением, безуспешны. Те или иные способы диагностики отличаются превосходством либо чувствительности, либо специфичности, обусловливая в первом случае риск получения ложноположительных, а во втором – ложноотрицательных результатов. В связи с этим методы с высокой чувствительностью более эффективны для исключения заболевания, поскольку риск получения ложноотрицательного ответа в них минимален. Методы с высокой специфичностью более приемлемы для установления диагноза заболевания из-за малой вероятности получения в них ложноположительного результата, который может иметь серьезные последствия из-за побочных эффектов необоснованных лечебно-профилактических мероприятий [4].

Ни один из методов не дает 100% показателей, ошибки неизбежны даже при ТАБ (в нашем случае - 8 ошибочных результатов или 10,9%). Подобные данные приводятся и другими авторами. По сведениям J. Yang и соавторов на материалах обследования 4703 пациентов несоответствие между данными цитологического и гистологического анализа составило 15,3%. Источники ошибок включали неинформативный материал пунктата, а также цитологическое сходство тканей фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы [24].

Ошибки интерпретации результатов сцинтиграфии могут быть связаны с размерами узла (при диаметрах менее 1,0 см коэффициент информативности уменьшается), а также с известным свойством фолликулярной опухоли накапливать РФП [22,23].

Полученные нами результаты метода двухфазной сцинтиграфии в диагностике УОЩЖ также во многом схожи с данными других авторов (таблица 7) и свидетельствуют о ее высокой диагностической ценности.

Таблица 7

Результаты сцинтиграфии при УОЩЖ

Авторы	Год	Кол-во пациентов	Чувствит. (%)	Специфичн. (%)
Фомин Д.К. [11]	2010	29	76	67
Давыдов Г.А. и др. [3]	2006	189	85,2	77,2
Demirel et. al. [17]	2003	43	78	82
Sathekge et. al. [23]	2001	71	91	77
Erdil et. al. [18]	2000	40	95	89
Mezosi et. al. [22]	1999	59	83	72

Обнаружение «горячих» очагов при рецидиве РЩЖ в ложе оперированной щитовидной железы и в зонах регионарного и отдаленного метастазирования также согласуется с данными других исследователей [17].

Довольно высокие количественные показатели сцинтиграфии как диагностического метода в сочетании с качественными критериями информативности, т.е. возможностью визуального отслеживания распространенности онкологического процесса и оценки функциональности и степени поражения органа ставят ее в ряд наиболее ценных инструментов диагностики УОЩЖ.

В то же время УЗИ, обладая такими свойствами, как неинвазивность, относительная дешевизна и доступность, отсутствие необходимости в подготовке пациентов, безопасность и легкость проведения диагностики остается важным средством исследований УОЩЖ. Ценным преимуществом УЗИ и сцинтиграфии является также возможность визуализации УОЩЖ и регионарных метастазов, поэтому

комплексная диагностика остается наиболее предпочтительным решением на сегодняшний день.

Заключение

Таким образом, наше исследование показывает, что комплексное использование ТАБ, УЗИ и сцинтиграфии в настоящее время способно обеспечить высокодостоверную дифференциальную диагностику УОЩЖ.

Гиперфиксация 99mTc-технетрила в метастатически измененных лимфоузлах шеи позволяет использовать данный метод не только для выявления первичных новообразований щитовидной железы, но и при определении степени локорегионарной распространенности процесса, что оказывает существенное влияние на выбор тактики хирургического лечения.

Список литературы

1. Афанасьева З.А. Организация специализированных диагностических центров для больных опухолями щитовидной железы – один из путей раннего выявления рака щитовидной железы / З.А. Афанасьева, Р.Ш. Хасанов, Р.Г. Хамидуллин // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы тринадцатого Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – СПб.: Welcome, 2003. – Т.1. - С. 16-18.

2. Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Матвеенко Е.Г., Давыдова Е.В Гулевич Е.В. Двухиндикаторная сцинтиграфия в диагностике рака щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2006. – Т. 51. - №4. – С. 52-57.

3. Кармазановский Г.Г. Оценка диагностической значимости метода ("чувствительность", "специфичность", "общая точность") // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – Т.2. - С. 139–142.

4. Марданлы С.Г. Проблемы достоверности и объективной оценки результатов лабораторной диагностики гонореи, трихомониаза и урогенитального хламидиоза: уч.- метод. пособие / С.Г. Марданлы, Г.Ю. Куляш. – Электрогорск, 2007.

5. Миронов С.П. О радионуклидной визуализации (сцинтиграфии) для врача общей практики // Лечащий Врач. – 1999. – №8. – С. 6-9.

6. Новожилова Е.Н. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы / Е. Н. Новожилова // Онкология на рубеже веков. - М.,1999. - С. 270–271.

7. Письменный В.И. Диагностика и лечение больных с раком щитовидной железы после нерадикальных операций / В.И. Письменный, Н.Н. Кудинова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 1999. - С. 154–156.

8. Слепцов И. В. Узлы щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2009. – 96 с.

9. Толкачев Ю.В., Гончарик Д.Б., Булгак А.Г. Сцинтиграфия миокарда в диагностике ИБС // Новости лучевой диагностики. – 1998. – №2. – С. 30–32.

10. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б. Возможности двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2010. – Т. 55. - №2. - С. 39–42.

11. Цыб А.Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А.Ф. Цыб, В.С. Паршин, Г.В. Нестайко, С. Ямасита, С. Нагатаки. - М.: Медицина, 1997. – 332 с.

12. Чиссов В. И. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы / В. И. Чиссов, В. О. Ольшанский, Е. Ю. Трофимова, Е. Н. Новожилова // Российский онкологический журнал. - 1998. - №1. - С. 27–29.

13. Bartuska D.G., Coble Y.D., Davidson E.T. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // ENDOCRINE PRACTICE. - 1996. - Vol. 2. - №1 - P. 78–84.

14. Danese D. Diagnosis of thyroid carcinoma /D. Danese, M. Gentanni, A. Farsetti, M. Andreoli // J. Exp. and Clin. Cancer Res. - 1997. - Vol.16. - №3. -P. 337-347.

15. Demirel K., Kapucu O., Yucel C., Ozdemir H. et. al. A comparison of radionuclide thyroid angiography, 99mTc-MIBI scintigraphy and power Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of solitary cold thyroid nodules // Eur J Nucl Med. - 2003. - Vol.30. - №5. – P. 642-650.

16. Erdil T.Y., Ozker K., Kabasakal L. et. al. Correlation of technetium-99m MIBI and thallium-201 retention in solitary cold thyroid nodules with postoperative histopathology. - Eur J Nucl Med. – 2000. – Jun. – 27. - №6. - P. 713-720.

17. Evans R. P.H., Montgomery P.Q., Gullane P.J. Principles and Practice of Head and Neck Oncology. - London-New-York. - 2003. – Vol.21. – P. 696-744.

18. McDougall I.R, Cavalieri R.R. In vivo radionucleide test and imaging / Braverman L.E, Utiger R.D, editors. The thyroid. 8th edition. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. - P. 355–375.

19. Meier D.A., Kaplan M.M. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2001. – Vol. 30(2). – P. 291–313.

20. Mezosi E., Bajnok L. et. al. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the differential diagnosis of cold thyroid nodules // Eur J Nucl Med. – 1999. – Aug. – Vol. 26(8). – P. 795-797.

21. Sathekge M.M., Mageza R.B. et. al. Evaluation of thyroid nodules with technetium. Tumor Registry in Wurzburg Luster M. et al. Thyroid cancer in childhood // Hormones. – 2007. – Vol. 6. – P. 269-278.

22. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations // Cancer. – 2007. – Oct. - 25. – Vol. 111(5). – P. 306-315.