

Сучасний стан проблеми передопераційної диференціальної діагностики неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Виділення неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) в окрему категорію пухлин у 2016 році викликало значний резонанс у цитологічній спільноті та стало поштовхом для численних дискусій щодо необхідності перегляду підходів до цитологічної діагностики папілярних карцином (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) для запобігання гіпердіагностиці. NIFTP становлять близько 6% від усіх випадків ПК ЩЗ, зокрема в Європі цей показник становить близько 10%, тоді як в Азії лише 2%. Більшість досліджень поведінки NIFTP вказують на відсутність метастазування в пацієнтів із цими утворами. Оскільки такі пухлини відповідають цитоморфологічним критеріям ПК, виникли обґрунтовані побоювання, що вони можуть потрапляти до VI категорії Bethesda, що, своєю чергою, може призвести до вибору більш агресивних методів лікування, ніж було б доцільно в таких випадках. Через майже 9 років після виділення NIFTP, вони досі залишаються сірою плямою в передопераційній діагностиці утворів ЩЗ. На сьогодні все ще не існує інструментів для надійної диференціальної діагностики NIFTP до отримання гістопатологічного висновку. Така невизначеність ставить серйозний виклик перед цитоморфологами та лікарями. Даний огляд літератури має на меті розкрити сучасний стан проблеми передопераційної діагностики NIFTP, проаналізувати можливість диференціації NIFTP на

основі їх ультразвукографічних, цитоморфологічних та молекулярних характеристик, а також розглянути можливі шляхи розв'язання проблеми NIFTP у передопераційній діагностиці.

Ключові слова: неінвазивна фолікулярна пухлина щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі, папілярна карцинома щитоподібної залози.

Термін «неінвазивна фолікулярна пухлина щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі» (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) був запропонований Ю.Є. Нікіфоровим у 2016 році для точнішого відображення поведінки пухлин, раніше відомих як неінвазивний фолікулярний варіант ПК [1]. Усунення з цього терміну злоякісних асоціацій також має на меті зниження стресу пацієнта від сприйняття діагнозу та вибір менш агресивного методу лікування NIFTP, що, своєю чергою, дозволяє знизити витрати на лікування та забезпечити вищу якість життя пацієнта [2].

NIFTP – неінвазивна фолікулярна неоплазія ЩЗ з цитоморфологічними ядерними ознаками клітин ПК та надзвичайно низьким злоякісним потенціалом. За класифікацією тиреоїдних пухлин, яка є частиною п'ятого видання Класифікації ендокринних та нейроендокринних пухлин ВООЗ, NIFTP знаходиться в групі неоплазій із низьким ризиком [3].

Проведений у 2018 році метааналіз показав, що близько 9% від усіх випадків ПК складають NIFTP, які найбільш поширені в Західній Європі (13,3%), а найменш поширені в Азії (1,6%) [4]. Проте, згід-

но з метааналізом 2021 року, поширеність NIFTP була дещо нижчою: 6% від усіх випадків ПК (9,6% в Європі та 2,1% в Азії) [5]. Це зниження оцінки поширеності NIFTP у порівнянні з початковими даними, ймовірно, пов'язане зі спаданням рівня діагностування NIFTP, зафіксованого метааналізом, яке почало відбуватися після 2017 року [5]. Можна припустити, що це зниження є наслідком запровадження жорсткіших критеріїв для діагностики NIFTP у 2018 році [6]. Середній вік пацієнтів із NIFTP – 55 років, 74% з них становлять жінки [7].

Аналіз 319 випадків NIFTP, встановлених із 2016 по 2022 рік, показав, що близько 12% із них є мультифокальними, а 23% випадків представлених NIFTP, що асоційовані з іншими доброякісними або злоякісними утворами [8]. 60,1% із 68 випадків NIFTP супроводжувалися іншими утворами (переважно вузловим зобом), а в п'яти випадках NIFTP супроводжувала злоякісна пухлина, здебільшого папілярна мікрокарцинома (ПМК) [7]. Водночас, ретроспективний огляд показав, що 46,3% пацієнтів із NIFTP мали також ПК, серед яких ПМК становили 86,5% [9].

Більшість наявних досліджень показують повну відсутність метастазування в пацієнтів із NIFTP (табл. 1), проте кілька все ж випадають

Таблиця 1. Порівняння результатів досліджень злоякісного потенціалу NIFTP

Table 1. Comparison of research findings on the malignant potential of NIFTP

Дослідження Study	Розмір вибірки Sample size n	Папіли Papillae %	Супутні карциноми Concomitant carcinomas %	BRAF мутації BRAF mutations	Частота метастазування Metastasis frequency %
Nikiforov et al., 2016 [1]	109	<1	–	3,7% (BRAF ^{K601E})	0
Rosario et al., 2016 [11]	129	<1	–	–	0
Thompson, 2016 [12]	77	–	–	–	0
Xu et al., 2017 [13]	79	<1	0	–	0
	105	<1	18	10% (BRAF ^{V600E})	3
Cho et al., 2017 [14]	95	0	19	0% (BRAF ^{V600E}) 4% (BRAF ^{K601E})	2 *
Parente et al., 2018 [10]	100	0	0	–	6
Gupse Turan, 2021 [15]	84	0	12	–	0

Примітка. * – метастази неасоційовані з супутніми мікрокарциномами чи іншими формами раку.

Note. * – metastases not associated with concomitant microcarcinomas or other forms of cancer.

Огляди

з цього оптимістичного ряду. Наприклад, із проаналізованих 100 випадків уніфокальних пухлин, що відповідали критеріям NIFTP, у 5 пацієнтів були метастази в лімфовузлах, і одна людина мала віддалений метастаз у легені. Майже у 80% пацієнтів із цієї вибірки була проведена тотальна тиреоїдектомія, а в 44% – радіоїодтерапія [10].

Представлений опис випадку виявлення метастазу в кістки в 38 річної жінки після тотальної тиреоїдектомії, у результаті якої була знайдена NIFTP, також ставить під сумнів доброякісну природу цих пухлин [16]. Повідомлено про ще один клінічний випадок метастазу в лімфовузол [17]. Тому не дивно, що деякі автори вважають, що NIFTP може бути передраковим станом [18].

Можемо припустити, що рідкісні випадки виявлення метастазів у пацієнтів із NIFTP пояснюються і причинами, безпосередньо не пов'язаними з NIFTP, наприклад, непоміченими ПМК, які часто їх супроводжують, або помилковою класифікацією фолікулярного варіанта ПК (ФВПК) як NIFTP. Попри зазначені суперечності, оптимальним лікуванням односторонніх NIFTP на сьогодні вважається гемітиреоїдектомія, якщо повне видалення ЩЗ не показано через інші причини [19].

Патогістологічні критерії для діагностування NIFTP

Визначення пухлини як NIFTP можливе лише на основі патогістологічного висновку за умови відповідності чітким критеріям [1]. Надалі ці критерії були допрацьовані й тепер є обов'язковими [6]:

- інкапсуляція вузла або чітка демаркація;
- відсутність судинної або капсулярної інвазії;
- «nuclear score» – 2–3 бали;
- фолікулярний патерн росту з повною відсутністю справжніх папіл та псамомних тілець. Солідні, трабекулярні, інсулярні ділянки можуть становити до 30% пухлини;
- відсутність некрозів та не більше 3 мітозів на 2 мм².

Крім того, у 2018 році був доданий рекомендований, але не обов'язковий для постановки діагнозу NIFTP, критерій «відсутність BRAF^{V600E}, BRAF^{V600E} – подібних мутацій та інших мутацій, асоційованих з високим ризиком, наприклад TERT, TP53) мутацій».

Варто зазначити, що «nuclear scoring» система, яка згадується вище, була розроблена для

оцінки наблизеності ядерних ознак (форма та розмір, ірегулярність ядерної мембрани та псевдовключення, характеристики хроматину) до таких у ПК. Залежно від морфології, утвору можуть присуджуватися від 0 до 3 балів, де 0 означає повну відсутність ознак характерних для ПК. Під 2 балами розуміються помірно виражені ядерні ознаки ПК, тоді як пухлини з «nuclear score» 3 рекомендовано перевіряти на наявність BRAF^{V600E} та інших мутацій [1].

Найважливішою зміною в критеріях 2018 року стало повне виключення з NIFTP пухлин, що містять добре сформовані папіли незалежно від їх кількості (оригінальні критерії допускали до 1% справжніх папіл). Це обмеження було введено після появи ретроспективних аналізів, які свідчили про можливість метастазування в пухлин, класифікованих як NIFTP [1, 10, 14]. Також прийшли до висновку, що критерій, який допускає наявність певної кількості папіл, розширює простір для можливих діагностичних помилок [6].

Крім того, оскільки первинна вибірка не включала пухлини розміром менше сантиметра та розміром понад 4 см, а також пухлини з онкоцитарними ознаками [1], лікарі часто обирали для таких NIFTP більш агресивні методи лікування. Проте незадовго після виділення NIFTP, прийшли до висновку, що клінічна поведінка пухлин більших від 7 см не відрізняється від такої у менших за розміром NIFTP [13].

Пізніше проаналізували поведінку субсантиметрових пухлин, які відповідали всім критеріям NIFTP, але частіше класифікувалися як ПМК, та пухлин з онкоцитарними ознаками. Виявилось, що субсантиметрові пухлини мають низький злоякісний потенціал [20]. Пухлини з онкоцитарними ознаками характеризуються повільним перебігом та мають подібні до таких у NIFTP молекулярний профіль та поведінку [21]. Крім того, останні дослідження вказують на те, що ризик злоякісності онкоцитарних пухлин у цілому подібний до їх фолікулярних відповідників [22].

Молекулярний профіль NIFTP

Ще однією відмінністю між оригінальними критеріями та критеріями визначення NIFTP 2018 року є додана рекомендація бути більш прискіпливими при діагностиці пухлин, що мають мутації, асоційовані з високим ризиком, зокрема BRAF^{V600E}, BRAF^{V600E} – подібних мутацій, TERT, TP53 [6].

Ще на початку встановили, що близько 80% NIFTP мали певні мутації, найпоширенішими з яких були RAS-мутації, зокрема NRAS, а також часто визначалися PPARG fusion та TNADA fusion [1]. Одна пухлина з оригінальної вибірки містила BRAF^{K601E} мутацію.

Порівняння молекулярного профілю NIFTP (табл. 2) показує, що він ближчий до молекулярного профілю фолікулярної аденоми та інкапсульованого ФВПК, ніж до класичної ПК (КПК).

Виділяють три фенотипи NIFTP на ультрасонограмі: тип А найпоширеніший (63,3%) характеризується овальною формою та солідною будовою, ці вузли можуть бути гіпо-, гіпер- або ізоехогенними, можуть мати або не мати гало. До типу Б (23,3%), були віднесені кістозні утвори з/або без гало; а до типу С (13,3%) належать гіпоехогенні солідні маси, які мають такі підозрілі ознаки, як нерегулярні контури, мікрокальцифікати тощо [40].

За ACR-TIRADS класифікацією NIFTP найчастіше опиняються в TR 4 (55%) та TR 3 (34%)

Таблиця 2. Порівняння молекулярного профілю NIFTP з іншими неоплазіями ЩЗ

Table 2. Comparison of the molecular profile of NIFTP with other thyroid neoplasms

Мутація Mutation	NIFTP, %	Фолікулярні аденоми Follicular adenomas %	Інкапсульований ФВПК Encapsulated follicular variant of papillary carcinoma %	КПК Conventional papillary carcinoma %
RAS:	25–40 [23, 24]	28,8–48 [25, 26]	51,2–75 [23, 27]	0–1,7 [25, 28]
NRAS	25 [23]	17,5 [25]	39 [23]	0 [28]
HRAS	8,8 [24]	7 [25]	9,7 [23]	0 [28]
KRAS	5,8 [24]	3,5 [25]	2,4 [23]	0 [28]
BRAF:	0 [23]	1,8 [25]	7,6–17 [25, 28]	72 [25]
BRAF ^{V600E}	0 [23, 29]	0 [30]	2,4–6 [23, 31]	48,15–61,9 [29, 32]
BRAF ^{K601E}	0–3 [23, 27]	*	2 [31]	0,7 [33]
PAX8-PPAR γ fusion	11 [34]	4–13 [26, 35]	3,5–16,6 [36, 37]	0 [35]

Примітка. * – кілька зафіксованих випадків у літературі [38].

Note. * – several documented cases in the literature [38].

Подібний висновок зробили при порівнянні молекулярного профілю 32 пухлин NIFTP з 14 ПК з екстенсивним фолікулярним ростом, 4 інвазивними ФВПК та 11 фолікулярними аденомами, тобто молекулярний профіль NIFTP був більш подібним до такого у фолікулярних аденомах [27].

NIFTP на ультрасонограмі

Картина УЗД NIFTP не має суттєвих відмінностей від такої у фолікулярних аденомах чи карциномах. NIFTP частіше виглядають солідними (96%) гіпоехогенними (72%) вузлами з перинодулярною васкуляризацією (58,6%), рівними контурами (93%), круглої або овальної форми, горизонтальної орієнтації (95%), без ехогенних вогнищ (86%) та гало (58,6%) [39].

категоріях. Подібний розподіл по ACR-TIRADS категоріях характерний також для фолікулярних аденом та карцином [39].

Цитологічна картина NIFTP

Внаслідок неможливості дооперативного встановлення NIFTP, Bethesda не передбачає для них окремої категорії [41]. Тому після цитоморфологічного аналізу NIFTP опиняються в одній із 6 чинних категорій. Тож закономірним є деяке зниження ризику злоякісності для кожної з категорій Bethesda після запровадження NIFTP, особливо для тих категорій, до яких цитологи відносять NIFTP найчастіше (табл. 3).

Попри те, що виділення NIFTP вже впливає на цитологічну діагностику, цитоморфологи все ще не мають надійних інструментів дифе-

Огляди

Таблиця 3. Вплив виділення NIFTP на ризик злякисності для категорій Bethesda**Table 3.** The impact of introduction of NIFTP on the risk of malignancy for Bethesda categories

Категорія Bethesda Bethesda category	Відсоток присвоєння різних категорій Bethesda пухлинам NIFTP Percentage of NIFTP assigned to different Bethesda categories % [8, 41]	Зниження ризику злякисності для категорій Bethesda після виключення NIFTP Reduction in risk of malignancy for Bethesda categories after excluding NIFTP % [42]
I. Неінформативна або незадовільна біопсія I. Uninformative or unsatisfactory biopsy	3–5	1,3
II. Доброякісні утвори II. Benign tumors	10–13	2,4
III. Атипія невизначеного значення III. Atypia of undetermined significance	30–49	6,4
IV. Фолікулярна неоплазія або підозра на фолікулярну неоплазію IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	17–21	7,1
V. Підозра на злякисність V. Suspicious for malignancy	12–24	9,1
VI. Злякисна пухлина VI. Malignant tumor	4–8	2,6

ренціації NIFTP. Лише такі ознаки, як псамомні тільця та справжні папіли дозволяють з високою вірогідністю виключити NIFTP ще на етапі цитологічного висновку [6, 43]. Досі проводиться велика кількість досліджень цитологічної картини NIFTP та її порівняння з цитограмами інших пухлин ЩЗ, що мають на меті розробку критеріїв диференціації NIFTP на доопераційному етапі.

У пунктатах тонкоголкової пункційної біопсії NIFTP частіше характеризується високою клітинністю, незначною кількістю здебільшого щільного колоїду та переважанням у зразку мікрофолікулів і невеликих кластерів клітин (до 50 клітин у кластері) [44], а також присутністю ізольованих клітин. Дуже поширеною цитологічною ознакою NIFTP є накладання ядер у кластерах. На цитологічних мазках близько 79% випадків NIFTP були відсутні макрофаги та багатоядерні макрофаги [45]. Проте варто зазначити, що відсутність всіх цих ознак все ще не виключає NIFTP.

Порівняння архітектури NIFTP та ФВПК показує, що для NIFTP є більш характерним переважання мікрофолікулів: 38-89% у NIFTP, проти 12-50% у ФВПК [46, 47]. Водночас, одношарові пласти клітин зустрічаються в NIFTP рідше (57%), ніж у КПК (100%) [48].

Для діагностування NIFTP важливою є наявність у клітинах із пунктатів утвору ядерних

ознак ПК. Зокрема у 91-100% NIFTP спостерігається збільшення розмірів ядер, у 57-95% випадків ядра мають овальну форму, у 63-86% випадків ядерний хроматин дрібнодисперсний, у 60-86% випадків поверхня ядра ірегулярна [44, 45].

Більш за все NIFTP та ПК відрізняються наявністю псевдовключень в ядрах їх клітин. Ядерні псевдовключення зустрічаються в цитологічних препаратах NIFTP рідше, ніж у КПК [44, 45]. Псевдовключення були наявні лише в 4% NIFTP, проти 19% в інкапсульованих ФВПК та 26% – у ФВПК загалом [46]. Також псевдовключення були відсутні в 72% NIFTP, і лише 22% мали не менше 3-х псевдовключень, на противагу – у ФВПК лише 22% не мали псевдовключень і майже в 57% зустрічалось 3 і більше [47]. Для порівняння, 93% ПК мають не менше 3-х псевдовключень у пунктатах [49].

Як бачимо, цитоморфологічні характеристики ядер клітин ПК менш виражені в NIFTP. Представленість кожної окремої ядерної ознаки зазвичай є найбільшою серед КПК, дещо меншою у ФВПК і найнижчою у NIFTP [43, 46, 47].

Попри те, що порівняння показує відчутну різницю в представленості деяких ядерних ознак у NIFTP та ПК, вона не може бути використана для вірогідної диференціації між ними в пунктатах.

Порівняльний аналіз 6 випадків NIFTP з 11 випадками КПК та 9 випадками ФВПК показав, що різниця також спостерігається в наявності ірегулярних розгалужених або закручених пластів, які часто виявлялися в КПК (91 та 54% відповідно) і меншою мірою у ФВПК (56 та 22% відповідно), проте не були знайдені в NIFTP. Крім того, на користь ПК свідчило лінійне розташування груп клітин паралельно напрямку руху предметного скла при виготовленні мазка. Також помітною є різниця в наявності колоїду у вигляді жувальної гумки, який був виявлений лише в одному випадку NIFTP з 6, але був присутній у 54% випадків КПК і 67% випадків ФВПК [43]. У деяких дослідженнях ця різниця є навіть чіткішою: 0% випадків серед NIFTP та 18% – серед ФВПК [47].

За результатами ретроспективного аналізу прийшли до висновку, що оцінка ядерних ознак за системою, в якій кожному випадку присвоювалося від 0 до 3 балів, залежно від наявності або відсутності таких 3-х ознак (дрібнодисперсний ядерний хроматин, виразні ядерця, ірегулярність ядерної поверхні) дозволяє диференціювати між NIFTP та доброякісними вузлами з доволі високими чутливістю (91%) та негативним прогностичним значенням (93%), проте цей метод мав порівняно низькі специфічність (63%) та позитивне прогностичне значення (58%) [50].

Оригінальний метод диференціації між NIFTP та КПК дозволив визначити 8 цитологічних ознак залежно від наявності чи відсутності яких в пунктатах нараховуються або не нараховуються бали [48]. До цих ознак належать: псевдовключення, ядерні борозни, пиловидний хроматин, справжні папілярні кластери, мотузкоподібний колоїд, багатоядерні гігантські клітини, псамомні тільця та кістовидна дегенерація. Кожна ознака відповідає 1 балу. Абсолютна більшість пунктів NIFTP та ФВПК отримують 2 (34% і 30% для NIFTP та ФВПК відповідно) або 3 (63% для обох типів) бали. Водночас 87% КПК набирають 4 і більше, що дозволяє розрізнити NIFTP та КПК з доволі високою чутливістю (87,5%) та специфічністю (100%).

Можливі шляхи розв'язання проблеми доопераційної диференціації NIFTP?

Хоча більшість авторів сходяться до висновку, що NIFTP не може бути диференційованою від ФВПК сучасними методами до отримання

гістологічного висновку, на нашу думку, припустимо розглядати ці два утвори в одній когорті на доопераційному етапі.

Цей висновок пов'язаний із тим, що інкапсульовані ФВПК, які становлять 78% від усіх ФВПК [51, 52] і є найбільш подібними до NIFTP за всіма ознаками, характеризуються порівняно сприятливим прогнозом серед ПК. Лише в близько 5% пацієнтів з інкапсульованою формою спостерігаються метастази в лімфовузлі [51]. Аналіз ризику метастазування між інкапсульованими, частково інкапсульованими, або чітко демаркованими та інфільтративними ФВПК дозволив виявити метастазування в лімфовузлі лише в пацієнтів з інфільтративними пухлинами (78% випадків) [53]. Звичайно, що в дослідженнях, проведених до 2016 року, інкапсульовані ФВПК розглядалися разом із NIFTP, що могло дещо знизити визначений ризик метастазування неінвазивних ФВПК у таких роботах. Однак, обидві пухлини демонструють менш агресивну поведінку ніж більшість ПК, тому можуть розглядатися разом на доопераційному етапі.

Попри це, виділення нового типу пухлин, які мають ядерні ознаки ПК, але не схильні до інвазії та метастазування, перевернуло погляди на цитологічну діагностику ПК в цілому. Раптово виявилось, що до VI категорії Bethesda можуть потрапляти утвори, які не потребують настільки агресивного лікування, як більшість ПК. Варто також нагадати, що початкові оцінки поширеності NIFTP були значно більшими ніж сучасні. Саме тому, одразу після виділення NIFTP, гостро постала проблема гіпердіагностики ПК.

Багато лікарів бачили її рішення в запровадженні жорсткіших діагностичних критеріїв для ПК. Так, пропонують відносити до шостої категорії лише ті випадки, у яких крім інших ядерних ознак, виявляються папіли або псамомні тільця та/або часті ядерні псевдовключення [54].

Проте деякі сучасні дослідження ставлять під сумнів доцільність таких змін у діагностиці. Так, аналіз 207 гістологічно верифікованих ТАПБ ЩЗ, отриманих із 2010 по 2014 роки й віднесених до V та VI категорій Bethesda, дозволив прийти до висновку, що суворі діагностичні критерії, хоча і допомагають цитологам сформулювати висновок у деяких підозрілих випадках, все ж не повинні бути обов'язковими у випадках із вираженими ядерними ознаками [49]. Після застосування вільніших критеріїв, якими послу-

Огляди

говувалися до 2016 року, до VI категорії не було віднесено жодної NIFTP.

Тому можливо проблема полягає не стільки в самій диференціації між NIFTP та рештою ПК, скільки у виявленні цитоморфологічних ознак, які б чітко корелювали з їх поведінкою з високими показниками специфічності та чутливості.

Хоча більшість NIFTP на етапі цитологічної діагностики відносять до третьої та четвертої категорій Bethesda, це не означає, що усталені за десятиріччя методи доопераційної діагностики ПК не потребують подальшого розвитку. На нашу думку, виділення NIFTP як окремого типу пухлин, може стати необхідним поштовхом до змін.

Початково діагностичні критерії для NIFTP розроблялися на основі гістологічних ознак цих пухлин. Неможливо прямо перенести гістологічні поняття, такі як NIFTP, у цитологічну діагностику. Для цього необхідно враховувати особливості та обмеження цитологічного методу. Суттєвою різницею в роботі гістологів і цитологів є можливість гістологів безпосередньо спостерігати основні ознаки агресивної поведінки клітин злоякісних пухлин - інвазії в капсулу або судини. Тоді як цитологи змушені робити висновки про злоякісність пухлини найчастіше на основі ознак, які прямо не пов'язані з процесами інвазії та метастазування, хоча і корелюють із ними в переважній більшості випадків. Наслідком цього обмеження цитоморфологічного методу є існування IV категорії Bethesda в її сучасному вигляді. Протягом десятиліть цитологи впевнено застосовували ці критерії. Проте в наш час накопичилося багато доказів, що деякі типи ПК мають низький ризик метастазування, внаслідок чого, лікування за допомогою геміотиреоїдектомії може бути адекватним для них. Оскільки на основі цитологічних ознак неможливо розрізнити всі гістологічні типи ПК, більш доцільним є пошук методів прогнозування поведінки таких пухлин на основі їх цитоморфологічних ознак та молекулярного профілю, якщо такий досліджувався.

З роками з'являється все більше робіт, які мають на меті виявлення надійних ознак, що асоційовані з більшою агресивністю ПК. При аналізі тонкогілкових пункційних біопсій 226 гістологічно верифікованих випадків ПК. Дослідники призначали аспіратам від 0 до 2 балів за вираженістю таких цитологічних ознак: компоненти фону (лімфоцити, багатоядерні гігантські клі-

тини), цитологічна архітектура (клітинність та міцність міжклітинних зв'язків), характеристики цитоплазми та ядра (ядерно-цитоплазматичне відношення, розмір ядра, псевдовключення) [55]. Було виявлено, що такі ознаки, як псевдовключення, розмір ядер, клітинність та міцність міжклітинних зв'язків корелювали з інвазіями в капсулу та метастазуванням у лімфовузлі. Водночас, компоненти фону та ірегулярність ядерної мембрани не могли бути використані для прогнозування інвазій та метастазів.

Також над розробкою критеріїв для прогнозування поведінки ПК працюють і співробітники ДУ «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Зокрема, було проведено дослідження можливості прогнозування чутливості пухлин до радіоїодтерапії та виявлено зв'язок між розвитком радіоїодрезистентності та наявністю в пунктатах пухлини клітин, які експресують цитокератин-17 [56]. Якщо експресія цитокератину-17 визначається в більше ніж 10% тиреоцитів пунктату, з 70% вірогідністю прогнозується розвиток радіоїодрезистентних метастазів. Крім того, було виявлено перспективні цитоморфологічні ознаки, що можуть бути використані для прогнозування поведінки пухлин. Наприклад, наявність у пухлині особливого субклону (S-клітини), корелює з більшою агресивністю та більшим ризиком розвитку радіоїодрезистентних метастазів [57].

Висновки

NIFTP – порівняно нова класифікаційна категорія пухлин ЩЗ. Попри відносно низьку частку серед утворів ЩЗ, відокремлення NIFTP, як окремої не злоякісної сутності, перевернуло погляди лікарів на діагностику ПК.

Хоча без згадок NIFTP не проходить майже жодне обговорення стану цитологічної діагностики ПК, на жаль, на сьогодні не існує загальноновизнаних методів доопераційного виявлення NIFTP.

Проте, з моменту виділення цього типу пухлин як окремої категорії, багато публікацій було присвячено пошуку вірогідних ультрасонографічних, цитоморфологічних та молекулярних відмінностей між NIFTP та іншими утворами ЩЗ. У результаті чого, було запропоновано методи, що на думку їх авторів, дозволятимуть із

досить високою точністю диференціювати між NIFTP, доброякісними вузлами та КПК. Проте більшість наявних робіт однотайні у висновку, що виключити ФВПК, особливо його інкапсульовану форму, можливо лише після ретельного обстеження утвору на наявність справжніх папіл, інвазій у капсулу та кровonosні судини.

Хоча такий результат і може розчарувати, це все ж не привід для цитологів опускати руки, оскільки вони постійно мають справу з подібними обмеженнями цитологічного методу. На нашу думку, враховуючи низький ризик метастазування інкапсульованих ФВПК, прийнятним є розглядати їх в одній когорті з NIFTP на доопераційному етапі при можливих подальших доопрацюваннях критеріїв діагностики ПК. Тому, на нашу думку, існування NIFTP може стати додатковим стимулом для цитологічної спільноти до розробки й запровадження класифікації ПК, яка ґрунтується на цитоморфологічних та імуноцитохімічних критеріях оцінки ризику метастазування. І можливо колись у майбутньому в VI категорії Bethesda з'являться підкласи ПК із високим та, можливо, ПК із низьким ризиком агресивної поведінки.

Список використаної літератури

- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- Mehta V, Naraparaju A, Liao D, Davies L, Haugen BR, Kopp PA, et al. What's in a name? A cost-effectiveness analysis of the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features' nomenclature revision. *Thyroid.* 2022 Apr;32(4):421-8. doi: 10.1089/thy.2021.0486.
- Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2022 Dec 22;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293.
- Bychkov A, Jung CK, Liu Z, Kakudo K. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in Asian practice: perspectives for surgical pathology and cytopathology. *Endocr Pathol.* 2018 Sep;29(3):276-88. doi: 10.1007/s12022-018-9519-6.
- Rana C, Vuong HG, Nguyen TQ, Nguyen HC, Jung CK, Kakudo K, et al. The incidence of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a meta-analysis assessing worldwide impact of the reclassification. *Thyroid.* 2021 Oct;31(10):1502-13. doi: 10.1089/thy.2021.0158.
- Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd RV, Seethala RR, et al. Change in diagnostic criteria for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1125-6. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1446.
- Canini V, Leni D, Pincelli AI, Scardilli M, Garancini M, Villa C, et al. Clinical-pathological issues in thyroid pathology: study on the routine application of NIFTP diagnostic criteria. *Sci Rep.* 2019 Sep 12;9(1):13179. doi: 10.1038/s41598-019-49851-1.
- Alzumaili BA, Krumeich LN, Collins R, Kravchenko T, Ababneh EI, Fisch AS, et al. A comprehensive study on the diagnosis and management of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid.* 2023 May;33(5):566-77. doi: 10.1089/thy.2023.0035.
- Song SJ, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. Pre-operative features of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features: An analysis of their cytological, Gene Expression Classifier and sonographic findings. *Cytopathology.* 2017 Dec;28(6):488-94. doi: 10.1111/cyt.12501.
- Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ, Verzijl R, Devon KM, Rotstein LE, et al. Clinical safety of renaming encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Is NIFTP truly benign? *World J Surg.* 2018 Feb;42(2):321-6. doi: 10.1007/s00268-017-4182-5.
- Rosario PW, Mourão GF, Nunes MB, Nunes MS, Calsolari MR. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Dec;23(12):893-7. doi: 10.1530/ERC-16-0379.
- Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mod Pathol.* 2016 Jul;29(7):698-707. doi: 10.1038/modpathol.2016.65.
- Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle RM, Ghossein RA. Outcome of large noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid.* 2017 Apr;27(4):512-7. doi: 10.1089/thy.2016.0649.
- Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol.* 2017 Jun;30(6):810-25. doi: 10.1038/modpathol.2017.9.
- Turan G, Özkara SK. Pathological findings of the retrospective diagnosis of NIFTP (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) in 84 cases from Turkey and systematic review. *Ann Diagn Pathol.* 2021 Aug;53:151764. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151764.
- Fakhar Y, Khooei A, Aghaee A, Mohammadzadeh Kosari H, Wartofsky L, Zakavi SR. Bone metastasis from noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP); a case report. *BMC Endocr Disord.* 2021 Nov 4;21(1):221. doi: 10.1186/s12902-021-00883-7.
- Campenni A, Torregrossa L, Ruggeri RM, Ovčariček PP, Siracusa M, Giovannella L. Nodal metastasis in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Endocrine.* 2024 Feb 10. doi: 10.1007/s12020-024-03719-1.
- Kurtulmuş N, Tokat F, Düren M, Kaya H, Ertaş B, İnce Ü. Expression of vascular endothelial growth factor in follicular cell-derived lesions of the thyroid: Is NIFTP benign or precancerous? *Turk J Surg.* 2022 Mar 28;38(1):60-6. doi: 10.47717/turksurg.2022.5318.
- Ferris RL, Nikiforov Y, Terris D, Seethala RR, Ridge JA, Angelos P, et al. AHNS Series: Do you know your guidelines? AHNS Endocrine Section Consensus Statement: State-of-the-art thyroid surgical recommendations in the era of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Head Neck.* 2018 Sep;40(9):1881-8. doi: 10.1002/hed.25141.
- Xu B, Farhat N, Barletta JA, Hung YP, Biase D, Casadei GP, et al. Should subcentimeter non-invasive encapsulated, follicular variant of papillary thyroid carcinoma be included in the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features category? *Endocrine.* 2018 Jan;59(1):143-50. doi: 10.1007/s12020-017-1484-1.
- Xu B, Reznik E, Tuttle RM, Knauf J, Fagin JA, Katabi N, et al. Outcome and molecular characteristics of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with oncocytic features. *Endocrine.* 2019 Apr;64(1):97-108. doi: 10.1007/s12020-019-01848-6.
- Lin D, Hanna CA, Frost A, Wrenn A, Eltoum I. Oncocytic/Hürthle cell lesions have the same implied risk of neoplasm/malignancy as their follicular counterparts. *Cytopathology.* 2024 Nov;35(6):733-7. doi: 10.1111/cyt.13424.

Огляди

23. Lee HS, Lee JW, Park JH, Kim WS, Han HS, Lee SE. Comprehensive analysis for diagnosis of preoperative non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *PLoS One*. 2019 Jul 5;14(7):e0218046. doi: 10.1371/journal.pone.0218046.
24. Vignali P, Proietti A, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L, Ugolini C, et al. Clinical-pathological and molecular evaluation of 451 NIFTP patients from a Single Referral Center. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 14;14(2):420. doi: 10.3390/cancers14020420.
25. Schulten HJ, Salama S, Al-Ahmadi A, Al-Mansouri Z, Mirza Z, Al-Ghamdi K, et al. Comprehensive survey of HRAS, KRAS, and NRAS mutations in proliferative thyroid lesions from an ethnically diverse population. *Anticancer Res*. 2013 Nov;33(11):4779-84.
26. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2318-26. doi: 10.1210/jc.2002-021907.
27. Johnson DN, Furtado LV, Long BC, Zhen CJ, Wurst M, Mujacic I, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features are genetically and biologically similar to adenomatous nodules and distinct from papillary thyroid carcinomas with extensive follicular growth. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jul;142(7):838-50. doi: 10.5858/arpa.2017-0118-OA.
28. Di Cristofaro J, Marcy M, Vasko V, Sebag F, Fakhry N, Wynford-Thomas D, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol*. 2006 Jul;37(7):824-30. doi: 10.1016/j.humpath.2006.01.030.
29. Kim H, Kim BH, Kim YK, Kim JM, Oh SY, Kim EH, et al. Prevalence of BRAFV600E mutation in follicular variant of papillary thyroid carcinoma and non-invasive follicular tumor with papillary-like nuclear features (NIFTP) in a BRAFV600E prevalent area. *J Korean Med Sci*. 2018 Jan 24;33(27):e75. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e75.
30. Yu L, Ma L, Tu Q, Zhang YI, Chen Y, Yu D, et al. Clinical significance of BRAF V600E mutation in 154 patients with thyroid nodules. *Oncol Lett*. 2015 Jun;9(6):2633-8. doi: 10.3892/ol.2015.3119.
31. Kim M, Jeon MJ, Oh HS, Park S, Kim TY, Shong YK, et al. BRAF and RAS mutational status in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive subtype of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma in Korea. *Thyroid*. 2018 Apr;28(4):504-10. doi: 10.1089/thy.2017.0382.
32. Wahid MHA, Almudhafar RH. Comparative BRAF V600E immunohistochemical expression in differentiated thyroid tumors with papillary features. *J Med Life*. 2022 Apr;15(4):520-5. doi: 10.25122/jml-2021-0415.
33. Murugan AK, Qasem E, Al-Hindi H, Shi Y, Alzahrani AS. Classical V600E and other non-hotspot BRAF mutations in adult differentiated thyroid cancer. *J Transl Med*. 2016 Jul 7;14(1):204. doi: 10.1186/s12967-016-0958-x.
34. Brandler TC, Liu CZ, Cho M, Zhou F, Cangiarella J, Yee-Chang M, et al. Does noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) have a unique molecular profile? *Am J Clin Pathol*. 2018 Oct 1;150(5):451-60. doi: 10.1093/ajcp/aqy075.
35. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3947-52. doi: 10.1210/jcem.87.8.8756.
36. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol*. 2010 Sep;23(9):1191-200. doi: 10.1038/modpathol.2010.112.
37. Serrano A, Sun W, Liu C, Simsir A, Cangiarella J, Brandler T, et al. How does noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) compare to encapsulated and nonencapsulated follicular variants of papillary thyroid carcinoma? An examination into next-generation sequencing molecular profiles. *Amer J Clin Pathol*. 2019;152(suppl. 1):50s-51s. doi: 10.1093/ajcp/aqz113.033.
38. Macerola E, Torregrossa L, Ugolini C, Bakkar S, Vitti P, Fadda G, et al. BRAFK601E mutation in a follicular thyroid adenoma: a case report. *Int J Surg Pathol*. 2017 Jun;25(4):348-51. doi: 10.1177/1066896916688083.
39. Ni X, Xu S, Zhang B, Zhan W, Zhou W. Clinical and sonographic features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a retrospective study. *Ultrasound Q*. 2023 Mar 1;39(1):23-31. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000586.
40. Liu R, Gao L, Xia Y, Li X, Liao Q, Jiang Y, et al. Three ultrasound phenotypes of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features proposed for imaging-pathology analysis: single center experience. *Gland Surg*. 2021 Jan;10(1):307-18. doi: 10.21037/gs-20-612.
41. Bongiovanni M, Giovanella L, Romanelli F, Trimboli P. Cytological diagnoses associated with noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2019 Feb;29(2):222-8. doi: 10.1089/thy.2018.0394.
42. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1039-44. doi: 10.1089/thy.2023.0141.
43. Legesse T, Parker L, Heath J, Staats PN. Distinguishing non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) from classic and invasive follicular-variant papillary thyroid carcinomas based on cytologic features. *J Am Soc Cytopathol*. 2019 Jan-Feb;8(1):11-7. doi: 10.1016/j.jasc.2018.07.004.
44. Zhang Z, Chhieng D, Harshan M, Zheng X, Zakowski M. Cytological features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *J Am Soc Cytopathol*. 2019 Jan-Feb;8(1):5-10. doi: 10.1016/j.jasc.2018.07.007.
45. Yan L, Sethi S, Park JW. Cytologic and clinical features of NIFTP: Can we diagnose based on preoperative fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2019 Dec;47(12):1259-66. doi: 10.1002/dc.24309.
46. Chandler JB, Colunga M, Prasad ML, Callender GG, Quinn C, Chhieng D, et al. Identification of distinct cytomorphologic features in the diagnosis of NIFTP at the time of preoperative FNA: Implications for patient management. *Cancer Cytopathol*. 2017 Nov;125(11):865-75. doi: 10.1002/cncy.21910.
47. Ng D, Can NT, Ma Z, Zante A, Ljung BM, Khanafshar E. Cytomorphologic features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a comparison with infiltrative follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Basic Clin Med*. 2017 Mar;6(1):51-6.
48. Koshikawa T, Fujita N, Ueda N, Ota Y, Sasaki E, Murakami Y, et al. Important cytological findings for distinction between follicular variant and conventional papillary thyroid carcinoma, including noninvasive follicular thyroid tumors with papillary-like nuclear features. *Endocr J*. 2019 May 28;66(5):475-83. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0525.
49. Elsheikh TM, Thomas M, Brainard J, Di Marco J, Manosky E, Springer B, et al. Papillae, psammoma bodies, and/or many nuclear pseudoinclusions are helpful criteria but should not be required for a definitive cytologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma: An institutional experience of 207 cases with surgical follow up. *Cancer Cytopathol*. 2024 Jun;132(6):348-58. doi: 10.1002/cncy.22817.
50. Strickland KC, Howitt BE, Barletta JA, Cibas ES, Krane JF. Suggesting the cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a retrospective analysis of atypical and suspicious nodules. *Cancer Cytopathol*. 2018 Feb;126(2):86-93. doi: 10.1002/cncy.21922.
51. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1255-64. doi: 10.1002/cncr.22138.
52. Samuels SL, Surrey LF, Hawkes CP, Amberge M, Mostoufi-Moab S, Langer JE, et al. Characteristics of follicular variant papillary thyroid carcinoma in a pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1639-48. doi: 10.1210/jc.2017-02454.

53. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013 Mar;23(3):273-9. doi: 10.1089/thy.2012.0369.
54. Krane JF, Alexander EK, Cibas ES, Barletta JA. Coming to terms with NIFTP: a provisional approach for cytologists. *Cancer Cytopathol*. 2016 Nov;124(11):767-72. doi: 10.1002/cncy.21769.
55. Zhu Y, Ren W, Song Y, Fan Z, Wang Q, Jin H, et al. Cytomorphologic features as predictors of aggressiveness in patients with pT1 papillary thyroid carcinoma: a retrospective study of associations with clinicopathological parameters in 226 fine-needle aspirates. *Gland Surg*. 2021 Jan;10(1):319-27. doi: 10.21037/gs-20-618.
56. Зелінська ГВ. Можливості цитологічної діагностики в передопераційному прогнозуванні поведінки пухлини та виборі адекватної терапії. *Ендокринологія*. 2018;23(1):47-52 (Zelinska AV. Possibilities of cytological diagnostics in preoperative prediction of tumor behavior and the choice of adequate therapy. *Endokrynologia*. 2018;23(1):47-52. Ukrainian).
57. Тронько МД, Зелінська ГВ, Божок ЮМ, Кваченюк АМ, Гулеватий СВ, Кулініченко ГМ, та ін. Цитологічні чинники прогнозу післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2021;26(4):326-35 (Tronko MD, Zelinska HV, Bozhok YuM, Kvachenyuk AM, Gulevatyi SV, Kulinichenko HM, et al. Cytological factors for prognosis of postoperative metastases and radioiodine resistance of papillary thyroid cancer. *Endokrynologia*. 2021;26(4):326-35. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.

Список скорочень

КПК – класичний варіант папілярної карциноми

ПМК – папілярна мікрокарцинома

ПК – папілярна карцинома

ФВПК – фолікулярний варіант папілярної карциноми

ЩЗ – щитоподібна залоза

NIFTP – noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

The current state of the issue regarding preoperative differential diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

K.V. Chumak

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The identification of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) as a separate tumor category in 2016 caused a significant resonance in the cytological community and became the impetus for numerous discussions about the need to review approaches to cytological diagnostics of papillary thyroid carcinoma to prevent overdiagnosis.

NIFTP account for approximately 6% of all cases of papillary thyroid carcinoma, in particular, in Europe this figure is about 10%, while in Asia it is only 2%. Most studies on the behavior of NIFTP indicate the absence of metastasis in patients with these tumors. Because such tumors meet the cytomorphological criteria for papillary carcinoma, there is a reasonable concern, that they may be assigned to Bethesda category VI, which, in turn, can lead to the use of more aggressive treatment options than would be appropriate in such cases. Almost 9 years after the introduction of NIFTP,

these tumors still remain a gray area in the preoperative diagnosis of thyroid gland nodules. To date, there are still no tools for reliable differential diagnosis of NIFTP before the histopathological report is obtained. This uncertainty poses a serious challenge to cytomorphologists and physicians. The literature review aims to reveal the current state of the problem for preoperative diagnosis of NIFTP, analyze the possibility of differentiating NIFTP based on their ultrasonographic, cytomorphological and molecular characteristics, and consider possible ways to solve the problem of NIFTP in preoperative diagnosis.

Keywords: noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, papillary thyroid carcinoma.

Для цитування: Чумак КВ. Сучасний стан проблеми передопераційної диференціальної діагностики неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі. *Ендокринологія*. 2025;30(1):60-69. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.60:

Адреса для листування: Чумак Катерина Вадимівна, katerinacumak@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про автора: Чумак Катерина Вадимівна – цитоморфолог клініко-діагностичної лабораторії, ORCID: 0009-0004-3506-2794.

Особистий внесок: Чумак К.В. – повна підготовка рукопису.

Фінансування: дослідження виконано в межах бюджетного фінансування згідно з планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології в жителів України в умовах воєнного часу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (реєстраційний номер 0123U100762).

Декларація з етики: автор заявив про відсутність конфлікту інтересів або фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 22.12.2024 р.; перероблена 29.01.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Chumak KV. The current state of the issue regarding preoperative differential diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endokrynologia*. 2025;30(1): 60-69. DOI:10.31793/1680-1466.2025.30-1.60.

Correspondence address: Chumak Kateryna Vadymivna, katerinacumak@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the author: Chumak Kateryna Vadymivna, Cytomorphologist of the Clinical Diagnostic Laboratory, ORCID: 0009-0004-3506-2794.

Personal contribution: Chumak K.V. – complete manuscript preparation.

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, and pre- and postoperative management tactics for combined thyroid pathology in residents of Ukraine under wartime conditions» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (registration number: 0123U100762).

Declaration of ethics: the author have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received December 22, 2024; revised January 29, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.