



Фридман М.В.^{1,2,3}, Колобухов А.Э.¹, Прохоров А.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский центр опухолей щитовидной железы, Минск, Беларусь

³ Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

Современный подход к морфологической диагностике опухолей щитовидной железы из фолликулярного эпителия

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Фридман М.В.; анализ литературных источников и написание статьи – Фридман М.В., Колобухов А.Э.; внесение изменений и дополнений, редактирование статьи – Прохоров А.В.

Подана: 12.07.2023

Принята: 11.08.2023

Контакты: mfridman@tut.by

Резюме

В 2022 году под эгидой Всемирной организации здравоохранения выпущена очередная (пятая) редакция классификации опухолей щитовидной железы. Важным отличием стало введение новой категории – опухолевые образования низкого риска развития метастазов, выделение группы низкодифференцированных карцином, ре-классификация вариантов папиллярного рака щитовидной железы. Целью публикации стало освещение этих и других изменений в помощь практическому врачу.

Ключевые слова: щитовидная железа, опухоли из фолликулярного эпителия

Fridman M.^{1,2,3}, Kolobukhov A.¹, Prokharau A.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Centre for Thyroid Tumours, Minsk, Belarus

³ Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus

Current Diagnostic Approach to Follicular-Cell-Derived Thyroid Neoplasms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Fridman M.; analysis of literary sources and writing of the article – Fridman M., Kolobukhov A.; amendments and additions, editing of the article – Prokharau A.

Submitted: 12.07.2023

Accepted: 11.08.2023

Contacts: mfridman@tut.by

Abstract

To aid diagnosis and provide prognostic information for practicing doctors the World Health Organization (WHO) has released the 5th edition of the WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors, with updates relating to the thyroid gland.



Therefore, thyroid tumors divide into new categories such as follicular-cell-derived tumors of low- and high-risk, some variants of papillary thyroid carcinoma were reclassified also. The purpose of the publication was to highlight these and other changes to help the practitioner.

Keywords: thyroid, follicular-cell-derived neoplasms

Среди новообразований эндокринной системы по праву считаются наиболее частыми те из них, что развиваются в щитовидной железе (ЩЖ). Длительное время диагностика опухолей ЩЖ в основном проводилась с учетом результата физикального обследования пациента и обнаружение узловых поражений этим методом как раз и становилось показанием к хирургическому лечению в объеме резекции или тиреоидэктомии [1]. Плановая морфологическая диагностика узлов ЩЖ нередко выявляла признаки карциномы, что создавало целый ряд проблем по дальнейшему лечению пациента. Внедрение в клиническую практику ультразвуковой диагностики и тонкоигольной аспирационной биопсии во многом изменило подходы к выбору лечебной тактики. Еще более радикальные трансформации происходят в последнее время в связи с открытиями из области молекулярной генетики: сегодня врач и пациент обсуждают выбор лечебной тактики, варьирующий от динамического наблюдения при доброкачественных процессах или микрокарциномах до тотальной тиреоидэктомии с двухсторонней шейной лимфодиссекцией при клинически значимом раке.

В настоящее время неоспорим тот факт, что в основе канцерогенеза при подавляющем большинстве злокачественных опухолей ЩЖ лежит нарушение работы тирозинкиназного рецептора, приводящего к иницииации МАРК внутриклеточного сигнального каскада и стойкой стимуляции фолликулярной клетки к пролиферации. Например, развитие папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) напрямую зависит от взаимоисключающей активации онкогенов. При этом доказано, что клиническое поведение этой опухоли определяется принадлежностью к одному из двух классов молекулярных изменений: BRAF-подобному (активирующая точечная мутация в этом онкогене приводит к замене валина на глютаминовую кислоту в 600-м аминокислотном остатке молекулы синтезируемого белка, BRAF V600E), к которому относят и опухоли с перестройками RET/PTC, NTRK и т. п., и RAS-подобному (к этому классу также причисляют более редкие мутации BRAF K601E, EIF1AX, EZH1, DICER1, PTEN, TSHR). Точечные мутации онкогена RAS выявляют и у трети пациентов с фолликулярным раком щитовидной железы [2].

Достижения фундаментальной науки и клинические наблюдения позволили выделить три группы опухолей ЩЖ: доброкачественные (аденома, аденоматозный (узловой) зоб), неоплазии с неуточненным злокачественным потенциалом и низкой степенью риска развития метастазов (low-risk neoplasms) и собственно карциномы. Если критерии диагностики и принципы лечения зоба и аденомы остались прежними [3–6], то две другие категории подверглись существенным изменениям и дополнениям [7]. Основные изменения коснулись группы так называемых фолликулярных опухолей, гистогенез которых связан с эпителием, выстилающим фолликулы ЩЖ. При этом архитектоника опухолей повторяет органоспецифичное, фолликулярное строение. Как известно, рак от доброкачественной опухоли отличают два основных

признака – инвазивный рост и метастазирование. Первый из них положен в основу разделения «фолликулярных опухолей» на три группы [8]: неопределенного потенциала злокачественности (опухоли окружены четкой капсулой и/или четко отграничены от ткани щитовидной железы), инкапсулированного инвазивного фолликулярного варианта ПРЩЖ и инвазивных карцином с фолликулярной архитектоникой (варианты папиллярного или фолликулярного рака).

На ядерных характеристиках базируется диагностика неинвазивной фолликулярной опухоли с клетками папиллярного рака – NIFTP (8349/1), или, как еще один вариант перевода, «неинвазивная фолликулярная опухоль с изменениями ядер опухолевых клеток папиллярного типа» [9], развивающаяся в результате RAS-подобного типа мутаций. По современным представлениям, эта своеобразная форма опухолевого роста занимает промежуточное положение между узелковой гиперплазией / доброкачественной опухолью (зобом/аденомой) и истинной карциномой (с минимальной или более выраженной инвазией), по сути выступая в роли дисплазии/предрака (в морфологическом понимании этих терминов). Нужно отметить, что понятие дисплазии фолликулярного эпителия существует достаточно давно, но до последнего времени широкого признания не имело. По В.П. Демидову и З.В. Гольберту (1984), этим термином пользовались при описании укрупнения, полиморфизма и гиперхромии ядер, расположении их в 2–3 ряда [1]. Говоря о дисплазии, современные исследователи выделяют три степени ее выраженности в зависимости от распространенности таких кариологических изменений, как 1) укрупнение ядер, 2) их неправильная форма из-за бороздок, включений, скученности при стирании межклеточных границ и 3) гипохромия. Следует обратить внимание на то, что в примере дисплазии 3-й степени В.П. Демидов и З.В. Гольберт [1] демонстрируют папиллярную микрокарциному с типичными наползающими одно на другое просветленными, а вовсе не гиперхромными, ядрами типа «притертых стекол». Если описанные ядерные изменения в неинвазивной опухоли выражены в меньшей степени, чем при NIFTP, то применяют термин «высокодифференцированная опухоль неопределенного потенциала злокачественности» – WDT UMP (8348/1). Если кариологические характеристики ближе к зобу или аденоме, но имеются очаги, подозрительные к инвазии капсулы и сосудов, то диагностируется «фолликулярная опухоль неопределенного потенциала злокачественности» – FT UMP (8335/1).

Также в номенклатуру опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности внесена гиалинизированная трабекулярная опухоль (8336/1). Поначалу это новообразование рассматривалось в классификациях ВОЗ как разновидность аденомы (1988), в последующем – как самостоятельная разновидность доброкачественных опухолей (2004 г., 8336/0). Но с недавнего времени (2017) возобладало мнение о том, что достоверно о доброкачественном либо злокачественном поведении опухоли судить невозможно, поскольку для этого новообразования характерно наличие структурных перестроек хромосом с формированием химерного гена RET/PTC1. На светооптическом уровне исследователи отмечали сходство с ядрами клеток ПРЩЖ (борозды, включения), а в строме можно обнаружить псаммомоподобные микрокальцинаты. В собственном материале [10] эта редкая опухоль никогда не метастазировала или рецидивировала, но на этапах дооперационной или интраоперационной диагностики из-за вышеописанных ядерных изменений и особенностей



архитектоники возникали определенные трудности в дифференциации с вариантами медуллярной карциномы и ПРЩЖ.

Таким образом, к новообразованиям группы «low-risk neoplasms» относятся три разновидности «фолликулярных опухолей» и гиалинизованная трабекулярная опухоль, причем три из этих четырех вариантов по тем или иным признакам сближаются с ПРЩЖ.

Существенные изменения коснулись и классификации самой распространенной злокачественной опухоли эндокринных органов – ПРЩЖ. Папиллярный рак (8260/3) получил название вследствие характерной способности к новообразованию сосочковых структур, соединительнотканые стержни которых пронизаны мелкими кровеносными и лимфатическими сосудами [3]. Среди особенностей гистоархитектоники можно указать на частое сочетание классических папиллярных формирований с зонами фолликулярного и солидного строения, причем нередко встречаются карциномы, где сосочки полностью отсутствуют.

В настоящее время не вызывает сомнений гистогенетическое родство всех вариантов ПРЩЖ с главными клетками щитовидной железы, но морфогенез карциномы в каждом индивидуальном случае может значительно разниться. Например, у детей, подростков и молодых взрослых в опухолевых клетках чаще отмечена какая-либо разновидность хромосомной перестройки RET/PTC (особенно в наблюдениях радиоиндивидуированных карцином), в то время как новообразованиям у лиц старшей возрастной группы присуща точечная мутация онкогена BRAF (V600E). Для экспансивно растущего или инкапсулированного фолликулярного варианта ПРЩЖ характерна активация онкогена RAS, а в той же разновидности сосочковой карциномы, но с инфильтрирующим ростом, более вероятно обнаружить генетические поломки RET/PTC или BRAF [2]. Интересно, что в карциноме и/или ее метастазах выявлялась только какая-то одна разновидность биологических дефектов, но строгая специфичность описанных молекулярных аномалий по таким характеристикам, как архитектоника или клеточный состав и тем более связь с морфологическими особенностями и/или клиническим течением, пока не доказана. Вне зависимости от окраски цитоплазмы, формы клетки и структурных особенностей опухоль сохраняет высокую степень органной специфичности (относительно зрелое строение), в том числе продукцию коллоида и способность положительно реагировать с антителами к тиреоглобулину (цитоплазма), PAX8 и тиреоидному фактору транскрипции (ядро).

В классификации 2004 г. выделялось более десятка разновидностей ПРЩЖ, но уже по результатам 4-го пересмотра (2017) клиническое значение признавалось только за пятью из них: микрокарциномой (8341/3), фолликулярным (8340/3), инкапсулированным (8343/3), онкоцитарным (8342/3) и столбчатоклеточным (8344/3) вариантами.

Определение папиллярной микрокарциномы менялось вместе с прогрессом в морфологической диагностике опухолей щитовидной железы. Не вызывает сомнений, что наблюдавший в последние десятилетия рост частоты ПРЩЖ напрямую связан с неограниченной доступностью ультрасонографического исследования и повсеместным использованием тонкоигольной аспирационной биопсии. Именно для этих новообразований стало модным употреблять термины «гипердиагностика» (overdiagnosis), т. е. выявление рака до клинических его проявлений, и «избыточное лечение» (overtreatment). Последнее весьма значимо, так как хирургическое

удаление клинически индолентных и никак себя не проявляющих опухолей не приводит к увеличению продолжительности жизни, но способствует снижению ее качества (тревожность, депрессия, нередко длительное лечение послеоперационных осложнений и др.). С другой стороны, несмотря на малые размеры опухолевого узла (до 10 мм включительно), при тщательном морфологическом исследовании довольно часто (особенно в детском возрасте) обнаруживаются одиночные или множественные метастазы в одной или нескольких группах регионарных лимфатических узлов, что сводит на нет все разговоры о гипердиагностике и избыточном лечении [11, 12]. Исходя из этого, рекомендуется от собирательного термина «микрокарцинома» перейти к описанию морфологического варианта строения опухоли с детальным анализом признаков, ассоциированных с риском развития метастазов, – экстратиреоидное распространение, инвазия лимфатических/кровеносных сосудов, внутриглазистая диссеминация и т. п. [7].

Базируясь на молекулярно-генетических характеристиках опухоли и ее клинико-морфологических особенностях, в современной классификации было принято решение разделить фолликулярный вариант ПРЩЖ на три формы: это ранее упомянутые 1) опухоли по типу NIFTP, 2) инкапсулированный, но и минимально инвазивный фолликулярный вариант ПРЩЖ (iEFVPTC, 8343/3) и 3) классический папиллярный рак преимущественно фолликулярной архитектоники ($\geq 90\%$ объема паренхимы опухоли) с инвазивным типом роста, который объединяется с прочими вариантами общим кодом – 8260/3. Авторы классификации [7] «подталкивают» тиреоидных хирургов к радикальному изменению тактики лечения: при экспансивно растущих / инкапсулированных опухолях с морфологическими характеристиками NIFTP либо iEFVPTC с учетом очень низкого риска метастазирования хирургическое лечение может быть ограничено лобэктомией без выполнения лимфодиссекции.

В предыдущие годы рекомендовалось выделять так называемые агрессивные версии ПРЩЖ [13, 14], к которым относили диффузно-склеротический, высококлеточный, столбчатоклеточный, солидный варианты, а также папиллярный рак в сочетании с плоскоклеточным, веретеноклеточным, гигантоклеточным или плохо дифференцированным раком, а также папиллярный рак в сочетании с мукоэпидермоидным раком и диффузно-узловой (мультинодулярный) фолликулярный вариант папиллярной карциномы. В настоящее время при формировании морфологического диагноза предлагается отмечать наличие в опухоли зон, представленных опухолевыми клетками 1) призматической формы, высота которых в 3 раза превышает ширину (tall cell – высокие клетки), 2) псевдостратифицированными опухолевыми клетками с суб- и супрануклеарными цитоплазматическими вакуолями (columnar cell – столбчатые клетки) и 3) клетками, имеющими форму шляпок гвоздей (hob-nail cell – «клетки-гвоздики»). Это объясняется тем, что наличие такого рода компонента (меньше 30% объема паренхимы опухоли) или вариант строения ПРЩЖ ($\geq 30\%$) ассоциированы с ухудшением показателей выживаемости.

Кроме того, выделена группа опухолей, обозначенная как рак щитовидной железы низкой степени дифференцировки (follicular-derived carcinomas, high-grade). Предполагается, что эта группа опухолей (как правило, низкодифференцированный ПРЩЖ) по клинико-морфологическим характеристикам занимает промежуточное положение между высокодифференцированными формами рака щитовидной железы и анапластическим раком как финальной стадией развития заболевания.



В качестве основных микроскопических критериев для данного вида новообразований выступают спонтанный некроз опухоли и повышенная митотическая активность (≥ 5 фигур митоза на площади в 2 mm^2). И при «агрессивных» вариантах строения ПРЩЖ, и в родственных им низкодифференцированных карциномах обнаруживается хотя бы одна из драйверных или супрессорных мутаций: BRAF V600E, TERT либо TP53.

Еще к одному варианту опухолей щитовидной железы с неблагоприятным клиническим течением относится плохо дифференцированный (инсулярный) рак (8337/3). Как правило, развитию этой формы карциномы предшествуют фолликулярный рак щитовидной железы или вышеупомянутые разновидности фолликулярного варианта ПРЩЖ, а критерии дифференциальной диагностики включают характерную архитектонику (солидные, трабекулярные, инсулярные структуры), мелкие темные «перекрученные» (convoluted) ядра, спонтанный некроз опухоли и повышенную митотическую активность (≥ 3 фигуры митоза на площади в 2 mm^2). Очевидно, что дифференциальная диагностика должна включать солидный (трабекулярный) вариант фолликулярного или папиллярного рака, а также эмбриональный (эмбрионально-фетальный) тип аденоны. Важную роль, кроме светооптических характеристик опухоли, играет и результат имmunогистохимических исследований. Так, в более дифференцированных опухолях экспрессия тиреоглобулина выражена, в то время как вследствие катаплазии в участках роста плохо дифференцированной карциномы наблюдается негативный результат окрашивания цитоплазматическими маркерами (thyroglobulin, thyroid peroxidase). Несмотря на признаки снижения дифференцировки, ядерные маркеры, например TTF-1, Pax-8, как правило, сохраняют экспрессию даже и в анапластическом раке.

Оксифильноклеточные (онкоцитарные, Гортле-клеточные) опухоли щитовидной железы характеризуются наличием дополнительных мутаций в митохондриальной ДНК, приводящих к гиперплазии митохондрий, формированию выраженного митохондриального ретикулума, из-за чего клетки имеют характерный светооптический вид. Возникают ли эти мутации до мутаций, активирующих MAPK-каскад, одновременно с ними или после – остается предметом дискуссии. В зависимости от выраженности в опухоли кариологических характеристик папиллярной карциномы выделяют: Warthin-подобный вариант ПРЩЖ, при котором часто определяется мутация BRAF V600E, онкоцитарный вариант фолликулярного варианта папиллярного рака и онкоцитарный рак (8290/3) как разновидность фолликулярного рака.

Таким образом, современный взгляд на ПРЩЖ сильно отличается от привычных представлений: микрокарцинома перестала ассоциироваться с безобидной индолентной опухолью, случайной находкой, ранней онкологической патологией. Возникла необходимость реклассифицировать фолликулярный вариант папиллярного рака в зависимости от молекулярно-биологических и клинико-морфологических особенностей. Появилось понятие низкодифференцированной карциномы (follicular-derived carcinomas, high-grade).

Следует отметить, что один из вариантов ПРЩЖ, крибриформный (крибриформно-морулярный – KMP), предложено рассматривать, наряду со склерозирующющей мукоэпидермоидной карциномой с эозинофилией (точнее – с инфильтрацией стромы эозинофилами), в качестве самостоятельной нозологической единицы в группе пациентов с опухолями щитовидной железы неясного гистогенеза (uncertain

histogenesis). Опухоли неясного гистогенеза по-прежнему описываются среди новообразований мягких тканей, и распространение этого термина на две нозологические формы рака щитовидной железы представляется не совсем оправданным. В частности, располагая одним из самых больших в мировой практике опытом диагностики и лечения КМР [15], считаем правомочным высказать и свою точку зрения по данному вопросу. Действительно, рассмотрение КМР среди вариантов ПРЩЖ всегда выглядело несколько искусственно. Папиллярная архитектоника не характерна для этой опухоли, но наблюдается крибriiformное строение и наличие солидных скоплений p63+ сквамоидных клеток, напоминающих моруллу. Также подавляющее большинство опухолевых клеток не имеет кариологических признаков ПРЩЖ (встречаются ядра с просветлениями и бороздками, но в абсолютном большинстве клеток ядра гиперхромные). Но наиболее весомым аргументом для исключения КМР из вариантов ПРЩЖ стало наличие мутаций в гене APC и нарушение в каскаде Wnt-beta-catenin. Тем не менее молекулярно-генетические особенности КМР не противоречат гистогенетической связи этой опухоли с фолликулярной клеткой [16]. Например, в раковых клетках столбчатого типа обычно отсутствуют характерные для ПРЩЖ изменения, но часто выявляют иммуноэкспрессию CDX2 [17], при ПРЩЖ с фиброматозной (фасциитоподобной, десмоидоподобной) стромой в дополнение к мутации BRAF V600E также выявляют CTNNB1-мутацию и ядерную локализацию белка beta-catenin [18]. Действительно, при КМР не выявлены BRAF- или RAS-подобные мутации, характерные для всех прочих новообразований из фолликулярного эпителия, но сохраняется экспрессия TTF-1. В одном из собственных наблюдений (рис. 1-3) нам встретилась двухкомпонентная опухоль, меньшая часть которой имела типичное

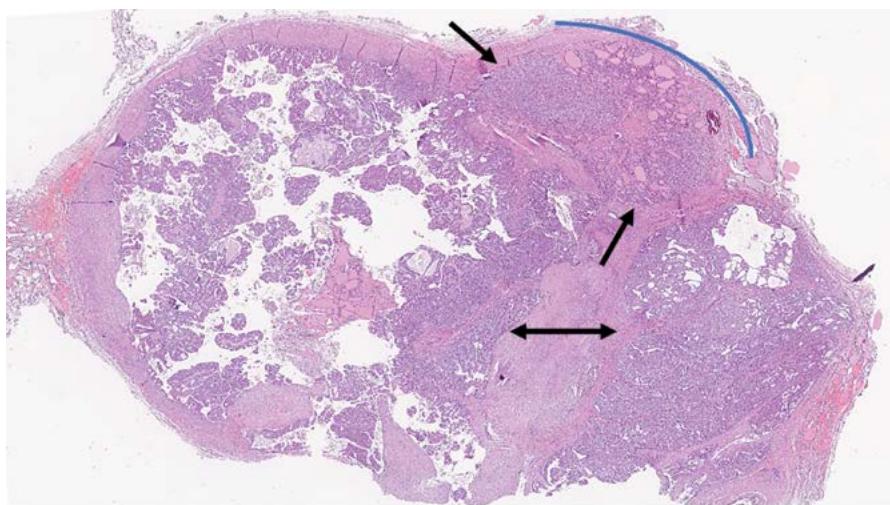


Рис. 1. Инкапсулированная опухоль щитовидной железы солидно-кистозного строения (фокус фолликулярного строения выделен стрелками и дугой, внутриопухолевые перегородки обозначены двойной стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×8

Fig. 1. Encapsulated thyroid tumor of solid-cystic structure (the focus of the follicular structure is highlighted by arrows and an arc, intra-tumor septa are indicated by a double arrow). Staining with hematoxylin and eosin, zoom x8

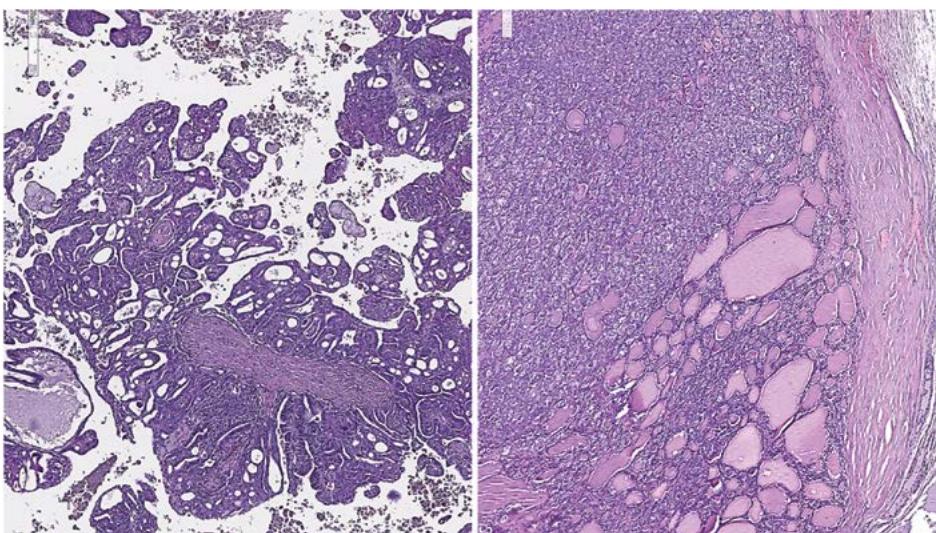


Рис. 2. Разница в строении в разных частях опухоли (папиллярно-крибридформные структуры – слева, фолликулярно-солидные – справа). Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×50
Fig. 2. The difference in structure in different parts of the tumor (papillary-cribriform structures – on the left, follicular-solid – on the right). Staining with hematoxylin and eosin, zoom ×50

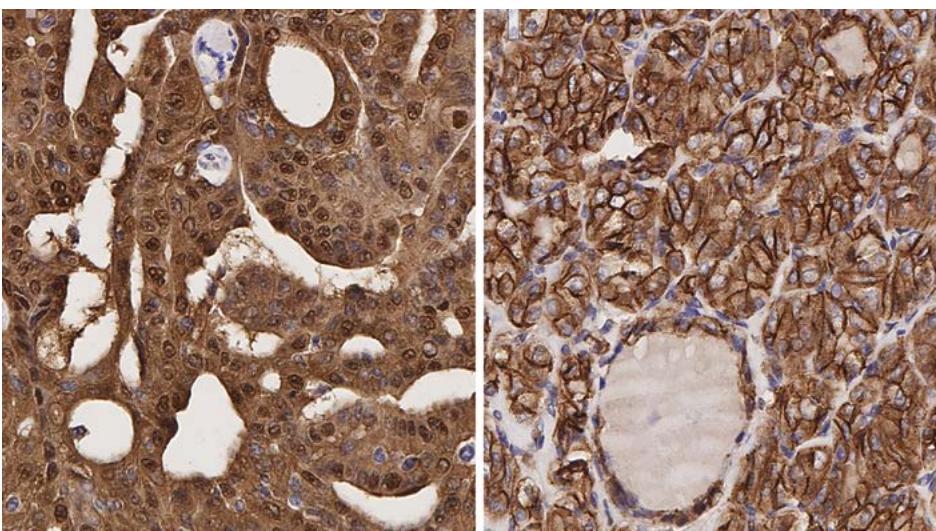


Рис. 3. Иммуногистохимические особенности при окраске с антителом beta-catenin (клон 17C2): слева – реагируют диффузно и сильно ядра и цитоплазма клеток, выстилающих крибридформные структуры; справа – в зонах фолликулярно-солидного строения диффузно и сильно реагируют только ядерные мембранны; ув. ×400

Fig. 3. Immunohistochemical features when stained with beta-catenin antibody (clone 17C2): on the left, the nuclei and cytoplasm of cells lining cribriform structures react diffusely and strongly; on the right, only nuclear membranes react diffusely and strongly in areas of follicular-solid structure; zoom ×400

для папиллярного рака строение, а большая – в точности соответствовала критериям диагностики КМР. Результаты многолетнего наблюдения показывают, что вне зависимости от местного распространения КМР, иммуногистохимических особенностей, наличия микроскопических фокусов сосудистой инвазии, у пациентов (100% женщины) не наблюдаются метастазы или рецидивы, и по этому признаку опухоли можно отнести к группе низкого риска с вытекающими из этого выводами о необходимости дескации хирургического лечения и более мягким подходе к послеоперационному ведению [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что вступившая в действие классификация опухолей щитовидной железы отражает устоявшиеся и проверенные временем принципы диагностики. Выделение группы опухолей с низким риском метастазирования, а также пересмотр отношения к папиллярной микрокарциноме представляется весьма важным и прогрессивным. Использование современной классификации, несомненно, повлечет за собой и изменения в тактике лечения, в том числе более широкое использование органосохраняющих операций и малоинвазивных процедур. Улучшит ли это качество жизни пациентов и станет ли новый подход к диагностике и лечению опухолей щитовидной железы более персонифицированным – станет ясно по прошествии длительного временного периода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peterson B.E., Chissov V.I. *Early oncological pathology*. M.: Medicina, 1985:112–140. (in Russian)
2. Acquaiva G., Visani M., Repaci A., Rhoden K.J., de Biase D., Pession A., Giovanni T. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology*. 2018;72(1):6–31. doi: 10.1111/his.13380
3. *Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours № 11*. World Health Organization, Geneva, 1974.
4. Hedinger C.E. *Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours № 11*. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
5. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. IARC Press: Lyon, 2004.
6. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. *World Health Organization classification of tumours of endocrine organs*. 4th edn. IARC Press: Lyon, 2017.
7. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2022 Sep 19]. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>
8. Xu B., Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(3):338–347. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.002
9. Abrosimov A.Y. The new international histological classification of thyroid tumors. *Arkh Patol*. 2018;80(1):37–45. doi: 10.17116/patol201880137-45. (in Russian)
10. Fridman M.V. Difficulties and errors of morphological diagnosis of trabecular thyroid adenoma. *Medicinskaya panorama*. 2004;11:49–50. (in Russian)
11. Demidchik Yu.E., Demidchik E.P., Fridman M.V., Guminiskij A.M., Man'kovskaya S.V., Kondratovich V.A., Samulenko A.N. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: clinical manifestations, diagnostic features and treatment results. *Onkol. zhurn.* 2009;3:5–19. (in Russian)
12. Drozd V., Branovan I., Fridman M., Shiglik N., Reiners C. MON-508 Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer After Fukushima and Chernobyl Accidents. *J Endocr Soc*. 2020;4(1):MON-508. doi: 10.1210/jendos/bvaa046.1324
13. Xu B., Ghossein R.A. Crucial parameters in thyroid carcinoma reporting – challenges, controversies and clinical implications. *Histopathology*. 2018;72(1):32–39. doi: 10.1111/his.13335
14. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2018;72(1):40–52. doi: 10.1111/his.13348
15. Lam A.K., Fridman M. Characteristics of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl affected region. *Hum Pathol*. 2018;74:170–177. doi: 10.1016/j.humpath.2018.01.006
16. Echegoyen-Silanes A., Pineda-Arribas J.J., Sánchez-Ares M. Cribriform morular thyroid carcinoma: a case report with pathological, immunohistochemical, and molecular findings suggesting an origin from follicular cells (or their endodermal precursors). *Virchows Arch*. 2023;482:615–623. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03495-9>
17. Enriquez M.L., Baloch Z.W., Montone K.T., Zhang P.J., LiVolsi V.A. CDX2 expression in columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(5):722–6. doi: 10.1309/AJCPXE3PUBWVZCGZ
18. Rebecchini C., Nobile A., Piana S., Sarro R., Bisig B., Gerasimos S.P., Saglietti C., Matter M., Marino L., Bongiovanni M. Papillary thyroid carcinoma with nodular fascitis-like stroma and β-catenin mutations should be renamed papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis. *Mod Pathol*. 2017;30(2):236–245. doi: 10.1038/modpathol.2016.173