



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.023>



Прохоров А.В.¹✉, Фридман М.В.², Левин Л.Ф.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Рак щитовидной железы: состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прохоров А.В., Фридман М.В.; сбор и обработка материала – Левин Л.Ф., Прохоров А.В., Фридман М.В.; написание текста – Прохоров А.В., Фридман М.В.; редактирование – Прохоров А.В., Фридман М.В.

Подана: 18.01.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: aprokharau@gmail.com

Резюме

Цель. Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от рака щитовидной железы в Беларуси, изучение особенностей этих процессов в детском и подростковом возрасте, оценка показателей ранней диагностики, изменение классификации в свете новых морфологических и генетических исследований, определение возможных путей улучшения результатов лечения.

Установлено, что в настоящее время наблюдается рост заболеваемости как среди взрослого трудоспособного населения, так и в группах детей и подростков, родившихся после аварии на ЧАЭС. Рассмотрены основные изменения в классификации рака щитовидной железы, новые направления в морфологической и молекулярно-генетической диагностике, диктующие необходимость пересмотра алгоритмов диагностики и хирургического лечения карцином щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, пост-чернобыльский, эпидемиология

Prokharau A.¹, Fridman M.², Levin L.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus

³ N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Thyroid Cancer: State of the Art

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Prokharau A., Fridman M.; collection and processing of material – Levin L., Prokharau A., Fridman M.; writing – Prokharau A., Fridman M.; editing – Prokharau A., Fridman M.

Submitted: 18.01.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: aprokharau@gmail.com

Abstract

Purpose. To analyze the incidence and mortality of the thyroid cancer in Belarus, to show epidemiological features of this malignancy in children and adolescents, the results of early diagnosis, and the changes in morphological and genetic classification to improve the outcome.

Currently, the incidence rate of the thyroid carcinoma has been growing as in adult population and in children and adolescents as well. The main changes in classification of cancer of the thyroid gland, the new approaches in morphological, molecular, and genetic diagnostics dictating a need for revision of diagnostic procedures and management of the thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, post-Chernobyl, epidemiology

■ ВВЕДЕНИЕ

Почти 40 лет прошло после аварии на Чернобыльской АЭС. Фундаментальные научные исследования белорусских и зарубежных ученых, направленные на преодоление медицинских последствий этой техногенной катастрофы, убедительно доказали существенный вклад радиогенного фактора в этиологию рака щитовидной железы (ЩЖ) и его влияние на клинко-морфологические характеристики этой опухоли у детей и подростков [1]. Разработанные и проведенные в 90-х годах организационные мероприятия позволили создать систему ранней диагностики карциномы, разработать показания и противопоказания к хирургическому лечению при злокачественных новообразованиях ЩЖ, стабилизировать показатели смертности, а затем добиться ее снижения. Тем не менее, в связи с продолжающимся ростом заболеваемости раком ЩЖ, изменениями в структуре папиллярного рака ЩЖ (доминирование опухолевых узлов размером до 10 мм – микрокарцином) и возросшими требованиями к качеству жизни пациентов появилась необходимость в модификации лечебной тактики и достижения лучшего баланса между распространением опухоли, риском рецидива, объемом оперативного вмешательства и развитием послеоперационных осложнений. Маловероятно, что в ближайшие годы удастся снизить заболеваемость раком ЩЖ, но не вызывает сомнения тот факт, что только ранняя диагностика этого вида опухолей позволит повысить показатели выживаемости и качество жизни.

В 2015 г. Американская тиреоидная ассоциация (ATA), опираясь на более чем 1000 научных исследований, опубликовала рекомендации по диагностике, лечению, мониторингованию пациентов с узловыми образованиями и дифференцированным раком ЩЖ [2]. Среди новшеств можно указать скрининг при семейном немедулярном раке ЩЖ [3], использование в диагностике рентген-негативных метастазов ПЭТ с фтордезоксиглюкозой [4], применение молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований для определения точечных мутаций онкогенов BRAF и RAS, а также транслокаций (фьюжн-мутаций) RET/PTC, PAX8/PPAR γ , использование белков cytokeratin 19, galectin-3, HBME-1 [5, 6] для дифференциальной диагностики и прогнозирования.

Обновленные рекомендации готовятся к выходу и в Беларуси. Предлагается изменить подход к объему оперативного вмешательства при размере злокачественного новообразования менее 10 мм, ограничить показания к диссекции регионарных лимфатических узлов, скорректировать подход к адъювантной терапии радиоактивным йодом и срокам послеоперационного наблюдения. Наряду с этим рекомендовано проводить генетическое тестирование родственников тех пациентов, которые получали лечение по поводу медулярного рака, и более широко пользоваться методами молекулярной генетики при обосновании показаний к таргетной терапии у пациентов с плохо дифференцированным и анапластическим раком.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от рака ЩЖ в Беларуси, изучение особенностей эпидемиологической картины у детского населения, оценка показателей ранней диагностики, изменение классификации в свете новых морфологических и генетических исследований, определение возможных путей улучшения результатов лечения.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Проблема рака щитовидной железы (РЩЖ) в Республике Беларусь остается в числе приоритетных в связи с высоким уровнем заболеваемости (по данным за 2022 г. 8-е место среди 26 локализаций, учитываемых в Белорусском канцер-регистре, у женщин и 15-е – у мужчин) и значительной долей пациентов, заболевших в трудоспособном возрасте. За 40 лет (с 1982 по 2022 год) раком щитовидной железы заболело 33 852 человека, причем показатели заболеваемости в трудоспособном возрасте (на 100 000 населения) изменились с 1,22 до 16,72, что значительно выше, чем при других злокачественных новообразованиях, и отражает реализацию радиогенного фактора в результате аварии на Чернобыльской АЭС (рис. 1).

В результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. в атмосферу было выброшено около 150 млн Ки радиоактивного йода (^{131}I), большая часть которого выпала на территорию Беларуси, формируя высокие дозовые нагрузки на щитовидную железу у жителей пострадавших регионов [7]. Накопление радиоактивного йода на фоне эндемического дефицита стабильного йода, а также отсутствие йодной профилактики у жителей республики считаются основными факторами роста частоты РЩЖ [7, 8]. По данным GLOBOCAN 2020 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>), Беларусь входит в число стран с наивысшим ($\geq 14,2$) стандартизованным по возрасту показателем заболеваемости РЩЖ у женщин и вторым по значимости (2,5–3,6) у мужчин.

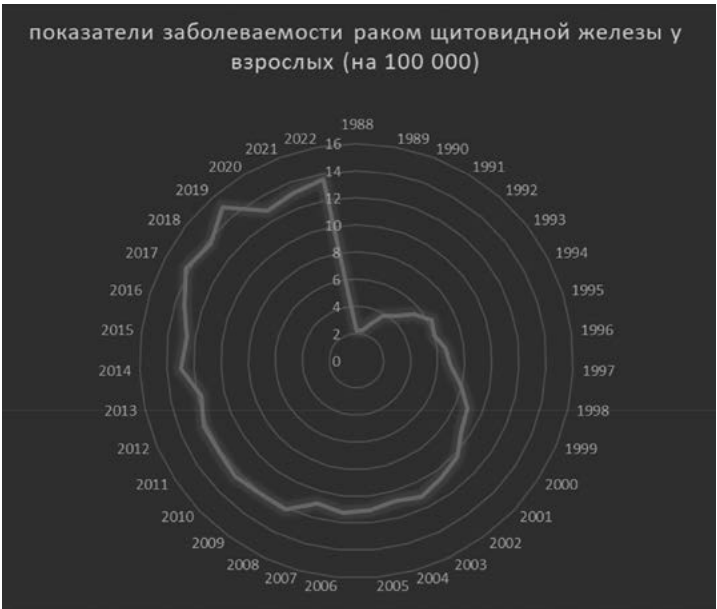


Рис. 1. Динамика роста показателей заболеваемости РЩЖ у взрослых, по данным Белорусского канцер-регистра
Fig. 1. The dynamics of the increase in the incidence of prostate cancer in adults, according to the Belarusian Cancer Registry

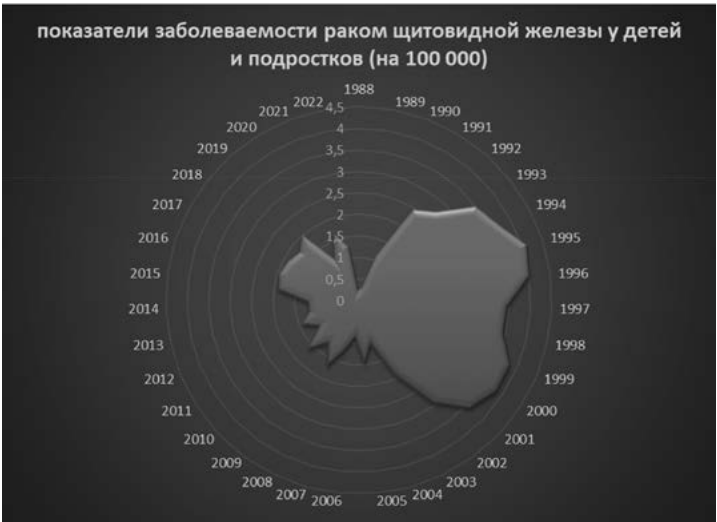


Рис. 2. Заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков, по данным Белорусского канцер-регистра
Fig. 2. The incidence of thyroid cancer in children and adolescents, according to the Belarusian Cancer Registry

Необходимо подчеркнуть, что в когорте населения, облученного в детском и подростковом возрасте и перешедшего затем в группы молодых взрослых, рост заболеваемости продолжается до настоящего времени и не имеет тенденции к стабилизации [9].

■ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

К настоящему времени доказана роль облучения детей и подростков радиоактивным йодом в последующем росте заболеваемости, наиболее высокие показатели которой регистрировались в южных районах Беларуси [10]. Статистически значимый рост заболеваемости детей начался с 1990 года, при этом латентный период составил 4 года. По мере перехода детей в старшие возрастные группы темпы роста детской заболеваемости сокращались, и после 2003 года ее уровень среди детей и подростков, родившихся после аварии, существенно снизился (рис. 2).

■ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛАССИФИКАЦИИ РЩЖ

В прошлом нам неоднократно приходилось обращаться к теме классификации рака щитовидной железы и клинико-морфологическим особенностям этого заболевания [11, 12]. Тем не менее, выход в свет обновленной (5-й по счету) редакции международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы [6] дает возможность еще раз оглянуться на пройденный тиреопатологами путь и акцентировать внимание на важнейших изменениях, нашедших отражение и в изменении клинической тактики.

1. Дифференцированный рак (органоспецифическая опухоль из главных клеток щитовидной железы, которые позитивно окрашиваются с антителами к тиреоглобулину (цитоплазматический маркер), TTF-1 и PAX8 (оба – ядерные маркеры, факторы транскрипции)). Возникновение опухоли ассоциировано с MAP-каскадом. Как правило, в клетках карциномы идентифицируется только один вид драйверных мутаций с образованием химерных генов или точечная замена нуклеотидов (RET/PTC, BRAF, RAS).

Всего лишь 50 лет назад патологоанатомы, вовлеченные в процесс диагностики опухолей щитовидной железы, оперировали простыми и понятными терминами, повсеместно используемыми для описания архитектоники новообразований. Так, папиллярным раком называлась опухоль с доминированием сосочковых структур, а фолликулярным раком – железистоподобных (фолликулярных). Соответственно, карциномы смешанного строения именовались фолликулярно-папиллярными. Ряд исследователей предпочитали ориентироваться на дополнительные характеристики: образование кист и солидных узлов при папиллярном раке и на опухоли, целиком представленные фолликулами при фолликулярном раке [13]. Революционные изменения произошли в 70–80-е годы прошлого века, когда понятие «папиллярный рак» значительно расширилось и стало базироваться исключительно на кариологических особенностях этой группы новообразований. С тех пор количество пациентов, у которых диагностировался папиллярный рак, постоянно росло, а группа пациентов с фолликулярным раком становилась все меньше. Так, согласно собственным данным, ежегодно папиллярный рак диагностируется у 97–98% из всего количества пациентов, оперированных по поводу РЩЖ, в то время как фолликулярный рак устает наблюдаться в единичных наблюдениях [14].

Сегодня известны 15 вариантов строения папиллярного рака щитовидной железы [6], выделяемых на основании характера роста (узловые и диффузные, инвазивные и инкапсулированные), особенностей архитектоники (классический, фолликулярный, солидный, смешанный), цитологических характеристик (ядерно-цитоплазматическое соотношение, окраска цитоплазмы, форма ядра). Нужно подчеркнуть, что типирование вариантов РЩЖ по результатам тонкоигольной аспирационной цитологии представляет собой сложную задачу даже для самых опытных специалистов. Так, рекомендуется поэтапный подход: выделение онкоцитарных и неонкоцитарных опухолей, а затем поиск диагностических признаков папиллярной или медуллярной карциномы. Также необходимо обращать внимание на поиски признаков агрессивного рака, что непосредственно влияет на тактику ведения пациентов [15].

Отдельное внимание следует уделить размеру опухолевого узла (до 10 мм включительно), по которому условно выделяют микрокарциному, но следует помнить, что малоразмерные опухолевые узлы могут быть инвазивными и неинвазивными, различными по архитектонике и клеточному составу, что должно найти отражение в морфологическом заключении. Следует ожидать, что в клинической практике будет встречаться все большее число пациентов с микрокарциномой, но оценить агрессивность опухоли только по ее размеру достаточно сложно [16]. У части пациентов мелкий опухолевый узел фолликулярной архитектоники и с экспансивным ростом, тем не менее, может быть ассоциирован с регионарными (рис. 3) и даже отдаленными метастазами.

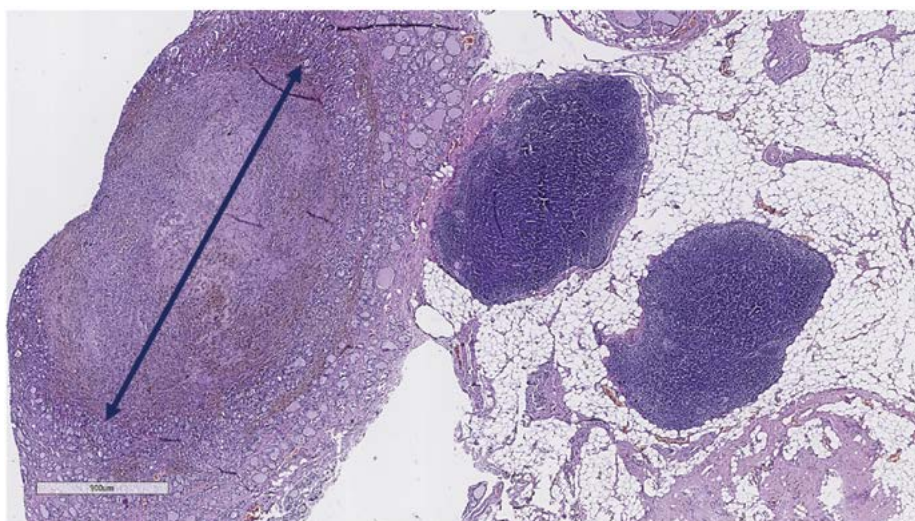


Рис. 3а. Локализованная под капсулой органа папиллярная микрокарцинома, сохранилось не более 20% объема опухолевого узла в его периферийных отделах (стрелкой обозначена зона постпункционного некроза) с прилежащими центральными лимфатическими узлами, гистотопографический срез, $\times 2,5$. Гематоксилин и эозин

Fig. 3a. Papillary microcarcinoma localized under the capsule of the organ, no more than 20% of the volume of the tumor node in its peripheral parts was preserved (the arrow indicates the zone of post-functional necrosis) with adjacent central lymph nodes, histotopographic section, $\times 2.5$. Hematoxylin and eosin

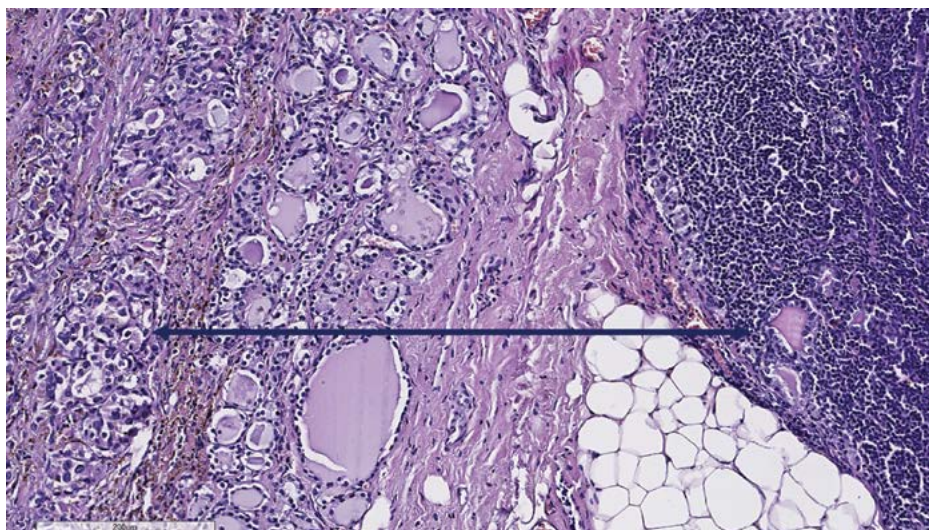


Рис. 3б. Деталь предыдущего микропрепарата, $\times 155$. Экспансивно растущая карцинома и ее микрометастаз в субкапсулярном синусе лимфатического узла имеет фолликулярную архитектуру (стрелка). Опухолевый узел в щитовидной железе по гистологическим критериям соответствует NIFTP. Гематоксилин и эозин

Fig. 3b. Detail of the previous micropreparation, $\times 155$. An expansively growing carcinoma and its micrometastasis in the subcapsular sinus of the lymph node have follicular architectonics (arrow). The tumor node in the thyroid gland corresponds to NIFTP according to histological criteria. Hematoxylin and eosin

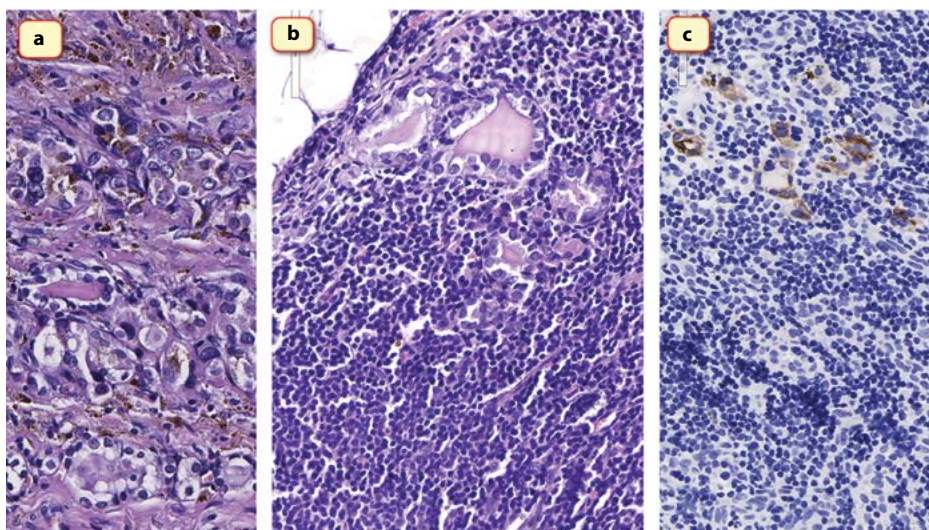


Рис. 3с. Детали предыдущего рисунка. Ядерные признаки папиллярной карциномы щитовидной железы в первичной опухоли (а, $\times 400$) и в метастазе (б, $\times 400$). Гематоксилин и эозин.

С – позитивное цитоплазматическое окрашивание с антителом CK 19 (клон b170), $\times 300$

Fig. 3c. Details of the previous drawing. Nuclear signs of papillary thyroid carcinoma in the primary tumor (a, $\times 400$) and in metastasis (b, $\times 400$). Hematoxylin and eosin. C – positive cytoplasmic staining with antibody CK 19 (clone b170), $\times 300$

Для лечащего врача больший интерес представляют клиничко-анатомические особенности этих вариантов папиллярной карциномы. Так, если взять за основу классический вариант папиллярного рака (8260/3), то клиническое течение его инкапсулированного варианта, минимально инвазивного инкапсулированного фолликулярного варианта (8343/3), а также практически любой разновидности микрокарциномы (8341/3) будет более благоприятным, в то время как диффузно-склеротический, высококлеточный, столбчатоклеточный, «мезонефرويدный» и солидный варианты будут сопровождаться более агрессивным поведением. Нужно отметить, что есть подгруппы папиллярного рака и родственные виды карцином, при которых не наблюдается ни регионарных, ни отдаленных метастазов. Таковыми, например, являются инкапсулированный неинвазивный фолликулярный вариант, который в настоящее время носит название неинвазивной фолликулярной опухоли из клеток с ядрами папиллярного рака (NIFTP, 8349/1), минимально инвазивный фолликулярный рак, крибриформно-морулярный рак и разновидность микрокарциномы, которую случайно обнаруживают в щитовидной железе, удаленной по поводу других заболеваний или взятой для исследования при аутопсии (папиллярная микроопухоль, папиллярная инсиденталома).

Фолликулярный рак – это злокачественная высокодифференцированная опухоль, для которой характерна инвазия капсулы образования и/или кровеносных сосудов. В ее клетках отсутствуют изменения, патогномоничные для папиллярного рака. К разновидности фолликулярного рака вновь стали причислять злокачественные новообразования из онкоцитов (8260/3). Прежнее их наименование, клетки Гюртле, больше не рекомендуется использовать. Принципы диагностики остались неизменными: выделяют минимально инвазивный (8335/3), инкапсулированный ангиоинвазивный (8339/3) и инфильтративный (8330/3) варианты.

Поскольку диагностика злокачественного потенциала «фолликулярных неоплазий» чрезвычайно трудна даже для признанных экспертов, в нынешней редакции международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы выделяется группа так называемых пограничных новообразований фолликулярного строения (опухоли неопределенного потенциала злокачественности, UMP: 8335/1 – фолликулярная опухоль, UMP и 8348/1 – хорошо дифференцированная опухоль, UMP). Совместно с вышеописанной NIFTP и гиалинизированной трабекулярной опухолью (8336/1) эти новообразования объединены в группу низкого риска (Low-risk) развития метастазов и рецидивов.

2. Плохо дифференцированный рак (8337/3) – опухоль, занимающая промежуточную позицию между вышеописанными высокодифференцированными формами и анапластическим раком.

По сравнению с предыдущей редакцией критерии диагностики этой формы рака щитовидной железы изложены более четко [6]: происхождение из главных клеток щитовидной железы, солидная/инсулярная/трабекулярная архитектура, отсутствие цитологических маркеров папиллярного рака и присутствие одного или нескольких признаков морфологической агрессивности – «перекрученные» ядра (convoluted nuclei), 3 и больше фигур митоза на 2 мм², наличие очагов спонтанного некроза. Часть этих карцином распространяется в лимфатические узлы (как правило, обнаруживается BRAF^{V600E} мутация в опухолевых клетках), и, как полагают исследователи, эта группа опухолей связана с молекулярной прогрессией клеток



папиллярного рака [6]. В остальных наблюдениях регионарное распространение опухоли отсутствует, но идет органная диссеминация (при наличии драйверной RAS-мутации, характерной для фолликулярного рака или фолликулярного варианта папиллярного рака; также обнаруживаются генетические изменения, указывающие на катаплазию: TERT, EI-F1AX, TP53, ATM мутации, вовлечение каскада PI3K/АКТ/mTOR и т. п.). Поскольку результаты диагностики/лечения радиоактивным йодом отдаленных метастазов плохо дифференцированного рака щитовидной железы неудовлетворительны, рекомендуется включать позитронно-эмиссионную томографию в комплекс процедур для правильного стадирования опухолевого процесса.

К этой же группе относят те папиллярные или фолликулярные карциномы, в которых при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки снижения дифференцировки (появление так называемых high-grade изменений): повышенная митотическая активность (5 и более делящихся клеток на 2 мм², некроз любой распространенности, нарастание тканевой и клеточной атипии). Тем не менее, морфологическая картина значимо отличается от той крайней степени анаплазии, характерной для анапластического рака.

В номенклатуре прочих новообразований щитовидной железы никаких изменений не произошло [6], и их диагностика проводится по критериям, известным из ранее опубликованных работ. Однако в группе медуллярного рака (8345/3) также выделена подгруппа низкой степени дифференцировки (5% и более опухолевых клеток экспрессируют маркер пролиферативной активности Ki-67, митотическая активность, как и в случае низкодифференцированного папиллярного или фолликулярного рака, – 5 митозов и выше на 2 мм², некроз). Наличие хотя бы одного из этих high-grade изменений достаточно для диагностики плохо дифференцированного медуллярного рака.

Следует отметить, что сегодня от патологоанатома требуется гораздо более развернутое заключение, от которого во многом будет зависеть дальнейшая лечебная тактика. В случае диагностики РЩЖ необходимо указывать гистологический тип опухоли и вариант строения карциномы, отмечать инвазию капсулы опухоли и/или капсулы щитовидной железы, распространенность инвазии кровеносных и/или лимфатических сосудов, распространенность и количество удаленных лимфатических узлов и сколько из них с метастазами, а также размер самого большого из метастатических лимфатических узлов. Выделение подгрупп папиллярной карциномы, при которых не наблюдается регионарного распространения, позволяет ограничить объем оперативного вмешательства выполнением гемитиреоидэктомий или лобэктомий. Например, у пациентов с NIFTP при отсутствии узла в противоположной доле не требуется завершающая операция (удаление остатков щитовидной железы) и профилактическая лимфаденэктомия. С другой стороны, поскольку крибриформно-морулярный рак щитовидной железы ассоциируется с аденоматозным полипозом толстого кишечника и родственными заболеваниями (синдром Гарднера, синдром Тюрко) и часто наблюдается мультифокальный рост, который может быть билатеральным метакронным, то удаление противоположной доли целесообразно выполнять с профилактической целью. Дискутабельным в отношении объема хирургического лечения остается локализация опухоли в области перешейка железы. По мнению Ioannis Vasileiadis и соавт., тотальная тиреоидэктомия и центральная лимфодиссекция без превентивного двустороннего удаления параюгулярных лимфатических узлов также может быть вполне адекватным методом лечения [17].

Лечение папиллярной микрокарциномы в пожилом и старческом возрасте может вообще не проводиться, но при непременном активном участии пациента в мониторинге за состоянием опухолевого узла [16].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Разработка и внедрение национальных протоколов диагностики и лечения узловых поражений щитовидной железы с учетом рекомендаций ESMO и ATA позволили достигнуть достаточно высоких показателей 5-летней выживаемости, которая за периоды 2013–2017 гг. и 2018–2022 гг. составила при первой стадии 99,8–99,9%, при второй – 96,1–98,4%, при третьей – 94,3–99,1%, при четвертой – 62,9–80,0%.

■ ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Создание в 1990 году по инициативе академика Демидчика Е.П. Республиканского центра опухолей щитовидной железы кардинально изменило подход к ранней диагностике, лечению и тактике ведения пациентов при узловых поражениях щитовидной железы. Организационные и диагностические мероприятия по раннему выявлению новообразований в период наибольшего роста заболеваемости (1995–2005 годы) были достаточно эффективными. Благоприятная ситуация с выявлением новых пациентов продолжается и в настоящее время (рис. 4): «типичный» пациент со злокачественной опухолью щитовидной железы – женщина трудоспособного возраста (средний возраст варьирует от 45,8 года в 2002 г. до 47,4 года в 2022 г.), с бессимптомным папиллярным раком в 1-й стадии распространения заболевания (как правило, микрокарцинома (размер до 10 мм)).

Следует обратить внимание, что после 2000 г. настороженность врачей в отношении РЩЖ снизилась, что привело к стабилизации показателей выявления карциномы в IV стадии. Ряд организационных мероприятий, информация в СМИ

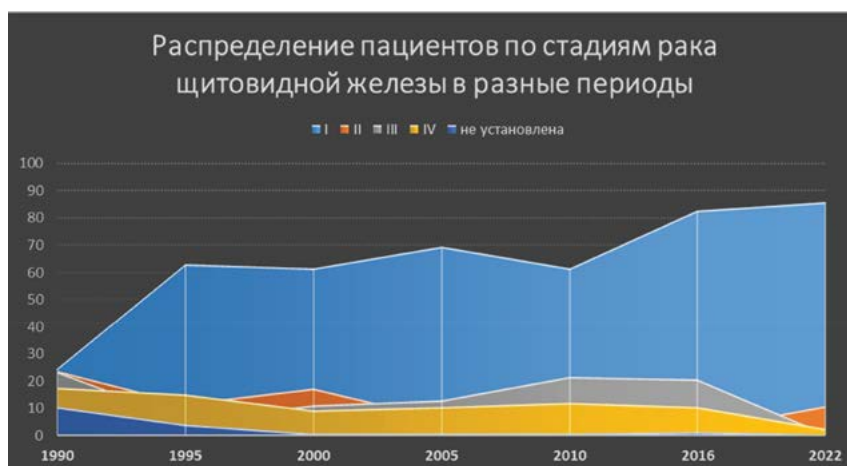


Рис. 4. Распределение пациентов (в % от общего количества вновь выявленных случаев) по стадиям распространения рака щитовидной железы

Fig. 4. Distribution of patients (in % of the total number of newly diagnosed cases) by stages of thyroid cancer spread

о необходимости профилактического обследования, более широкое использование УЗИ-диагностики ЩЖ на амбулаторном этапе позволили значительно улучшить раннюю диагностику: к 2022 г. выявление случаев карциномы в I–II стадиях составило 96,7%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вклад в заболеваемость радиогенного рака и появление новых возможностей диагностики и лечения различных форм РЩЖ, стала очевидной необходимость системных исследований для выяснения функциональных и молекулярно-генетических характеристик радиогенного рака ЩЖ у пациентов в возрастной категории 50–60 лет. Результаты таких работ станут основой для выработки актуальных алгоритмов диагностики и лечения, призванных способствовать улучшению показателей выживаемости и качества жизни большого количества пациентов трудоспособного возраста.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Robbins J. et al. *Report in the Chernobyl Long-Term Follow-Up Study*. *Thyroid*. 2001;5:487–491.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
3. Mazeh H., Benavidez J., Poehls J.L. et al. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid*. 2012;22: 3–8.
4. Soelberg K.K., Bonnema S.J., Brix T.H., Hegedus L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid*. 2012;22:918–925.
5. Nikiforov Y., Ohori N.P., Hodak S.P. et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(11):3390–7.
6. *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>
7. Gembicki M. et al. Iodine deficiency in Belarus children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe. *Environ. Health Perspect.* 1997;105(6):1487–1490.
8. Minenko V. et al. Individual thyroid dose estimates for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus. Part II. Contributions from long-lived radionuclides and external radiation. *Health Phys.* 2006;90(4):312–327.
9. Okeanov A., Dardynskaya I., Masyakin V. et al. Thyroid cancer incidence in adult population of Belarus (25 years after the Chernobyl accident). *Ekologicheskyy Vestnik*. 2011;2(16):145–154. (in Russian).
10. Demidchik Yu. Cancer of a thyroid gland in Republic of Belarus. Incidence and results of treatment of patients from 1965 for 2004. *The Strategy of restoration and sustainable development of affected regions. Chernobyl: 20 years later: materials of the International Conference, Minsk, Belarus*. 2006;192–197. (in Russian)
11. Fridman M., Demidchik YU., Rogov YU. *Tumors and tumor-like diseases of the thyroid gland*. Minsk: Ecoperspective, 2007. 292 p.
12. Fridman M., Demidchik YU. *Selected issues of diagnosis and treatment of tumors and tumor-like diseases of the thyroid gland: monograph*. Minsk: BelMAPE, 2010. 126 p.
13. Bomash N. *Morphological diagnosis of diseases of a thyroid gland*. M.: Medicine. 1981, 176 p. (in Russian)
14. Demidchik YU., Fridman M. *Thyroid cancer. Guidelines for oncology*. In 2 volumes. 2 under the general editorship of O. Sukonko. N. N. Alexandrov National Cancer Centre. Minsk: Belarus. Encyclopedia of I. P. Broki, 2016;240–293.
15. Sule Canberk, Diana Montezuma, Umit Ince et al. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: An Algorithmic Cytomorphology-Based Approach to Cytology Specimens. *Acta Cytol.* 2020;64(4):288–298. doi: 10.1159/000503576. Epub 2019 Oct 21.
16. Aleix Rovira, Iain J. Nixon, Ricard Simo. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: current controversies and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;27(2):110–116. doi: 10.1097/MOO.0000000000000520
17. Ioannis Vasileiadis, Georgios Boutzios, Maria Karalaki, Evangelos Misiakos, Theodore Karatz. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: Total thyroidectomy or isthmusectomy? *Am J Surg*. 2018;216(1):135–139. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.09.00