



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.001>



Фридман М.В., Прохоров А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

«Оккультный» метастатический папиллярный рак щитовидной железы в современной клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 23.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: kupriyan@rambler.ru

Резюме

В статье представлены истории болезни трех пациенток с отдаленными метастазами «оккультного» папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Во всех наблюдениях по результатам клинического и инструментального исследования первичная локализация рака в щитовидной железе исключалась. Поражения легких/костей развились у двух пациенток, ранее перенесших органосохранные операции по поводу узловых новообразований щитовидной железы. Еще в одном наблюдении метастазы ПРЩЖ в легких были ошибочно диагностированы как первичная периферическая аденокарцинома, и только обращение пациентки в поликлинику по поводу пневмонии COVID-19 спустя 15 лет после проведенного лечения позволило ретроспективно выявить истинную природу опухоли. Таким образом, интратиреоидная локализация и индолентные гистологические характеристики ПРЩЖ не позволяют исключить последующее поражение внутренних органов. Метастатический вариант «оккультного» ПРЩЖ может стать диагностической проблемой: история минимального хирургического лечения узловых образований щитовидной железы должна учитываться у пациентов с впервые обнаруженными метастазами в легких/костях.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, отдаленные метастазы, микрокарцинома

Fridman M., Prokharau A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

"Occult" Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma in Real-World Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 23.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: kupriyan@rambler.ru

Abstract

The study aimed a clinical and morphological analysis of observations of "occult" papillary microcarcinoma of the thyroid gland in order to illustrate the problems that doctors of various specialties face when examining and treating patients. Objective diagnostic difficulties, as well as the lack of awareness about distant metastases of "occult" thyroid cancer are features that must be considered when analyzing this kind of observations at clinical and anatomical conferences or in forensic medical examinations. Therefore, clinical and morphological features of "occult" papillary thyroid cancer (PTC) with distant metastases in three patients were reported. The primary localization of cancer in the thyroid gland in all these observations was excluded based on the results of clinical and instrumental studies. Lung/bone lesions developed in two patients who had previously undergone organ-preserving surgical treatment of thyroid nodules. In another observation, PTC metastases in the lungs were mistakenly diagnosed as primary peripheral lung adenocarcinoma, and only the patient's visit for COVID-19 pneumonia 15 years after treatment made it possible to identify the true nature of the tumour retrospectively. Thus, intrathyroidal localization and indolent histological characteristics per se were not associated with "harmful" biological behaviour. Metastatic variant of "occult" PTC can pose a diagnostic challenge: a history of minimal surgical treatment of thyroid nodules should be considered in patients with newly diagnosed lung/bone metastases.

Keywords: thyroid gland, papillary cancer, distant metastases, microcarcinoma

■ ВВЕДЕНИЕ

Широкая доступность сонографического метода исследования привела к росту частоты неинвазивных и неметастазирующих микрокарцином щитовидной железы [1]. С клинической точки зрения подавляющее большинство такого рода узловых образований не беспокоят пациентов и не угрожают их жизни в долгосрочной перспективе. Хотя по результатам аутопсийных исследований при «окультиных» (недиагностированных, латентных) дифференцированных карциномах щитовидной железы относительно часто встречаются такие признаки промежуточного риска развития рецидива, как минимальное экстрагитреоидное распространение и микроскопическая инвазия мелких венозных сосудов [2], тем не менее в реальной клинической



практике рецидивы и прогрессирование папиллярных карцином размером до 10 мм встречаются редко, что дало основание Американской тиреоидной ассоциации отказать от тонкоигольной аспирационной биопсии при отсутствии клинических и сонографических признаков экстратиреоидного роста карциномы и увеличенных регионарных лимфатических узлов [3].

Таким образом, наиболее актуальной проблемой рака щитовидной железы остается не выбор лечебной тактики, а поиск оптимального баланса между возможностью обнаружить карциному на доклинической стадии и ненанесением вреда пациенту при хирургическом лечении опухоли, хотя и злокачественной, но не угрожающей жизни ни в ближайшем, ни в отдаленном периоде наблюдения.

Клинические наблюдения, представленные далее, выбраны с целью проиллюстрировать сложности и ошибки диагностики, которые возникли в процессе поиска не определяемых клиническими методами обследования папиллярных карцином щитовидной железы, причем у всех рассмотренных пациенток отдаленные метастазы были первым проявлением заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из клинической базы, включающей за период с 1995 по 2022 г. 17 442 наблюдения папиллярного рака щитовидной железы, были проанализированы истории болезни трех пациентов. Для морфологического анализа были доступны срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также использовались антитела к тиреоглобулину (клон 1D4), TTF1 (клон SPT24), Ki-67 (клон MM1), BRAF V600E (PathnSitu Biotechnologies).

Наблюдения из практики

Первой пациентке 1958 г. р. в возрасте 35 лет была произведена гемитиреоидэктомия с одиночным узлом щитовидной железы (микропрепараты не представлены). В 2021 г. в возрасте 63 лет у пациентки было выявлено опухолевое образование, локализованное в 9-м грудном позвонке с вовлечением головки 9-го ребра, и проведено хирургическое лечение. Обнаружен метастатический рак щитовидной железы с фолликулярной архитектурой. Цитоплазма опухолевых клеток диффузно и интенсивно накапливала антитела к тиреоглобулину. Дальнейшее обследование не выявило каких-либо изменений в щитовидной железе, подозрительных на рак. Также не было обнаружено локального рецидива или отдаленных метастазов. Уровни тиреоглобулина, кальция и ионизированного кальция в плазме находились в пределах нормы: 3,263 нг/мл, 2,34 ммоль/л и 0,96 ммоль/л соответственно. Была выполнена тотальная тиреоидэктомия с профилактической диссекцией центральных лимфатических узлов. В остатках щитовидной железы выявлен очаг фолликулярного варианта папиллярного рака диаметром 6 мм, рядом обнаружены следы шовного материала. Как первичная (в щитовидной железе), так и метастатическая (в позвонке) опухоли имели сходную гистологическую картину (рис. 1). Кроме того, обнаружена нефункционирующая аденома правой нижней паращитовидной железы размером 25 мм. Пациентке проведено лечение ^{131}I через 6 месяцев после операции. В настоящее время находится в ремиссии.

Вторая пациентка также родилась в 1958 г., в возрасте 25 лет (1983 г.) получила лечение папиллярной карциномы щитовидной железы (микропрепараты не представлены) в объеме лобэктомии и послеоперационной лучевой терапии в суммарной

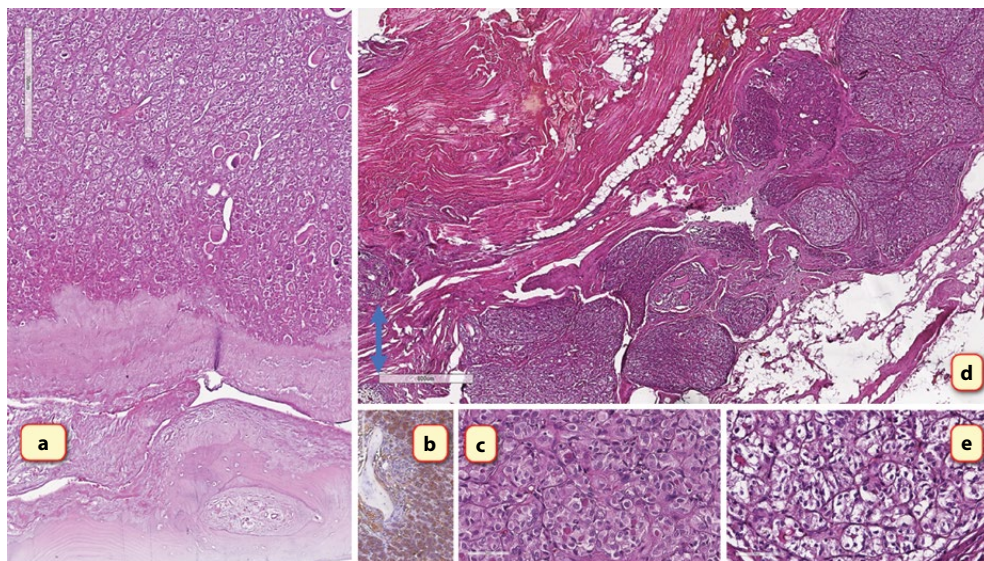


Рис. 1. Папиллярный рак щитовидной железы с метастазом в кости скелета (a, $\times 100$; b, $\times 200$ (окраска с антителом тиреоглобулин); c, $\times 400$: метастаз; d, $\times 200$ – разрастания первичной опухоли среди мышечной, жировой и фиброзной ткани, шовный материал обозначен двойной стрелкой; e, $\times 400$ – ядерные изменения, характерные для фолликулярного варианта папиллярного рака в первичной опухоли). Идентичная архитектоника первичной опухоли (d) и ее органного метастаза (a), а также тождественные специфические изменения в ядрах карциномы (c, e). Гематоксилин и эозин (кроме b)

Fig. 1. Papillary thyroid cancer with metastasis to the bones of the skeleton (a, $\times 100$; b, $\times 200$ (staining with thyroglobulin antibody), c, $\times 400$: metastasis; d, $\times 200$ – primary tumor growth among muscle, fat and fibrous tissue, suture material is indicated by a double arrow; e, $\times 400$ – nuclear changes characteristic of the follicular variant of papillary cancer in the primary tumor). Identical architectonics of the primary tumor (d) and its organ metastasis (a), as well as identical specific changes in the carcinoma nuclei (c, e). Hematoxylin and eosin (except b)

дозе 44 Грей (Гр). Двадцать шесть лет спустя, в возрасте 51 года (2009 г.), у нее был диагностирован светлоклеточный вариант почечноклеточного рака почки (ПКР) и выполнена резекция почки. Через 11 лет (2020 г.) в возрасте 62 лет у нее был выявлен единичный узел в нижней доле правого легкого, подозрительный на метастаз ПКР. Выполнена видеоторакоскопия с атипичной резекцией легкого. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования (положительная реакция с антителами к тиреоглобулину) позволили диагностировать метастатический папиллярный рак щитовидной железы (рис. 2a). Пациентке выполнена тиреоидэктомия с лимфодиссекцией, и в остатках щитовидной железы были обнаружены три топографически разделенных образования размером от 1 до 3 мм. Заслуживает внимания то, что эти небольшие по размеру очаги отличались друг от друга (NIFTP размером 3 мм (рис. 2b, 2c), инциденталомы размером 1 мм с обширным склеротическим участком (рис. 2d, 2e) и инвазивная папиллярная микрокарцинома размером 3 мм с равными долями фолликулярного и онкоцитарного вариантов строения (рис. 2f)). Ни одна из этих опухолей не имела папиллярной архитектоники, как в метастазе в легкое. Тем не менее гистологический вид клеток онкоцитарной части инвазивной папиллярной

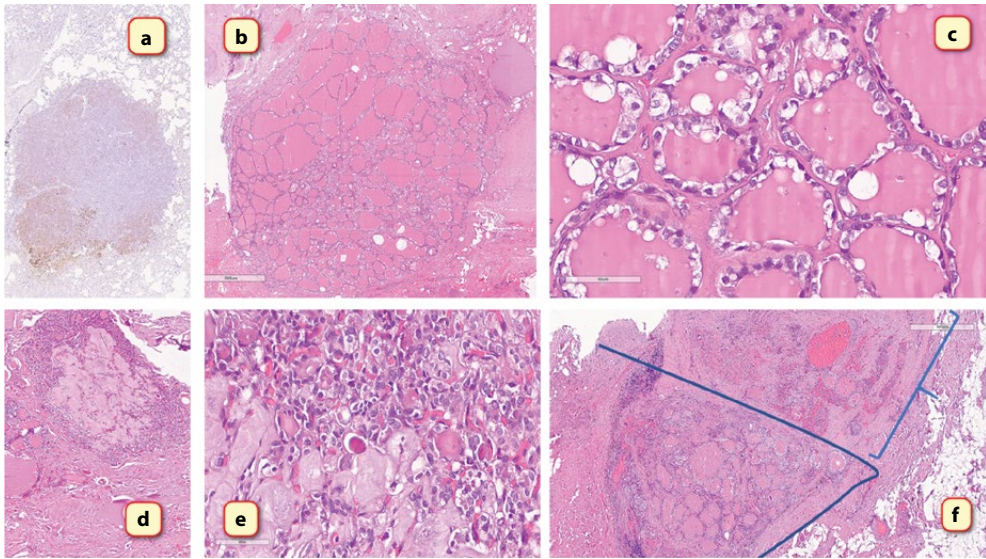


Рис. 2. Папиллярный рак щитовидной железы с метастазом в легких (а, $\times 8$ – метастаз в легких, окраска с антителом тиреоглобулин; b, c, d, e, f – опухолевые узлы в щитовидной железе, гематоксилин и эозин). NIFTP размером 3 мм: b, $\times 25$; c, $\times 400$. Инциденталома размером 1 мм с обширным склеротическим участком: d, $\times 75$; e, $\times 400$. Инвазивная папиллярная микрокарцинома размером 3 мм с равными долями фолликулярного (внутри клина) и онкоцитарного (скобка) вариантов строения: f, $\times 33$

Fig. 2. Papillary thyroid cancer with metastasis in the lungs (a, $\times 8$ – metastasis in the lungs, staining with the thyroglobulin antibody; b, c, d, e, f – tumor nodes in the thyroid gland, hematoxylin and eosin). NIFTP size 3 mm: b, $\times 25$; c, $\times 400$. An incidentaloma measuring 1 mm with an extensive sclerotic site: d, $\times 75$; e, $\times 400$. Invasive papillary microcarcinoma of 3 mm in size with equal proportions of follicular (inside the wedge) and oncocytic (bracket) variants of structure: f, $\times 33$

микрокарциномы был аналогичен клеткам на поверхности сосочков метастатического рака щитовидной железы (рис. 3). Пациентка прошла курс радиойодтерапии и в настоящее время находится в ремиссии.

История болезни третьей пациентки, 1943 г. р., также примечательна тем, что в возрасте 55 лет при проведении флюорографии у нее было диагностировано бессимптомное узловое образование верхней доли правого легкого размером 15 мм, которое постепенно увеличилось до 20 мм в 2001 г. и до 27 мм в 2007 г. Спустя 9 лет наблюдения появилось новое образование в верхней доле левого легкого размером 6 мм. При КТ-исследовании в том же 2007 г. были выявлены множественные очаги размером 2–5 мм по всем легочным полям обоих легких. По результатам биопсийного исследования одного из узлов была диагностирована папиллярная аденокарцинома, что дало основание диагностировать периферический рак легкого с диссеминацией. Пациентке было проведено 9 курсов системной химиолучевой терапии (58 Гр для правого легкого и 18 Гр для левого легкого). За время наблюдения самый первый очаг поражения (в верхней доле правого легкого) увеличился до 30 мм (в 2017 г.), тогда как все остальные ранее выявленные узлы были стабильными, и новых очагов опухолевого роста не наблюдалось. В 2022 г. после выздоровления

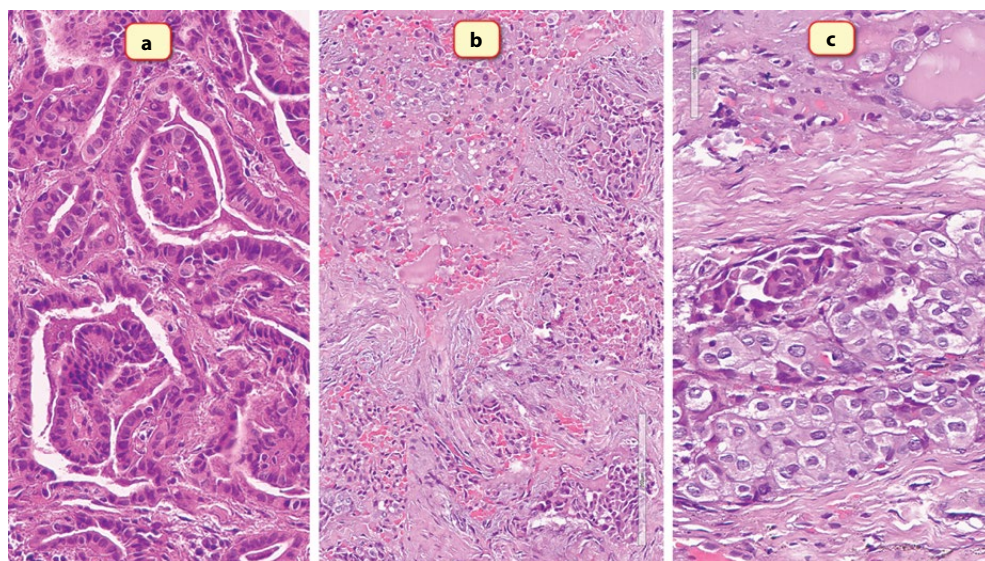


Рис. 3. Сравнительная морфологическая характеристика метастаза (а, $\times 400$) и первичной опухоли (b, $\times 180$: комплексы карциномы в просвете мелких сосудов; c, $\times 400$: характерные клеточные изменения). Гематоксилин и эозин

Fig. 3. Comparative morphological characteristics of metastasis (a, $\times 400$) and primary tumor (b, $\times 180$: carcinoma complexes in the lumen of small vessels; c, $\times 400$: characteristic cellular changes). Hematoxylin and eosin

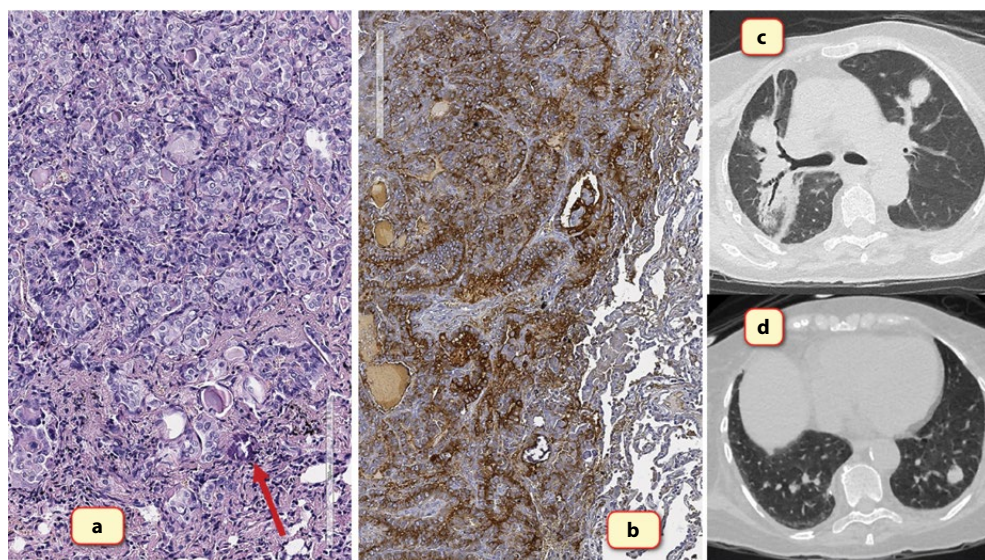


Рис. 4. Метастаз папиллярной карциномы в легком: а, $\times 200$, гематоксилин и эозин; b, $\times 180$, окраска с антителом тиреоглобулин – папиллярная и фолликулярная архитектоника, псаммомное тельце (стрелка); c, d – КТ-картина метастазов в легкие

Fig. 4. Metastasis of papillary carcinoma in the lung: a, $\times 200$, hematoxylin and eosin, b, $\times 180$, staining with thyroglobulin antibody – papillary and follicular architectonics, psammoma body (arrow); c, d – CT-picture of lung metastases

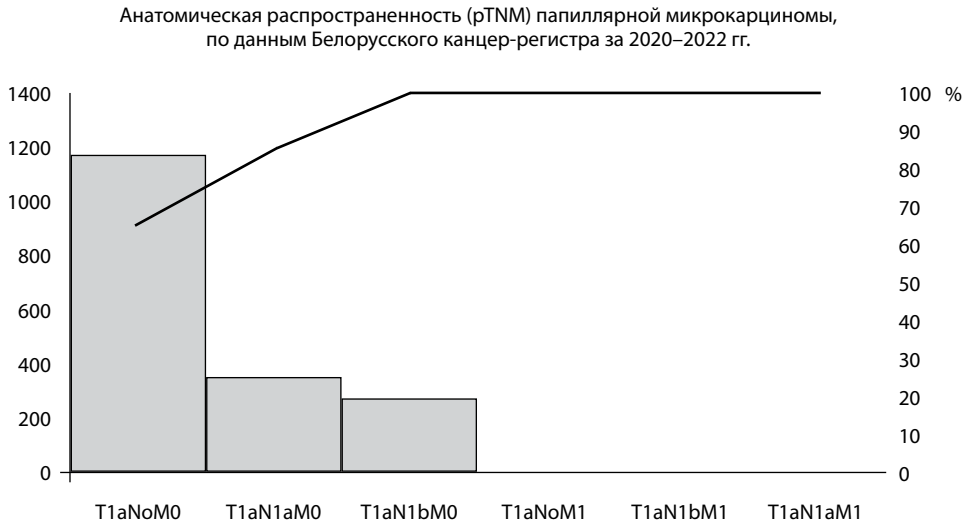


Рис. 5. Папиллярная микрокарцинома, классифицированная по pTNM, по результатам хирургического лечения белорусских пациентов за период 2020–2022 гг.
Fig. 5. Papillary microcarcinoma, classified by pTNM, based on the results of surgical treatment of Belarusian patients for the period 2020–2022

от пневмонии, вызванной COVID-19, пациентка вновь попала на прием к онкологу, и на этот раз внимание было обращено на необычную долгосрочную выживаемость пациентки с распространенной карциномой легкого.

Архивные гистологические микропрепараты были пересмотрены, и опухолевая ткань была положительно окрашена антителами к тиреоглобулину (рис. 4). Кроме того, из архивных историй болезни получена важная информация о длящемся на протяжении десятилетий бессимптомном узловом зобе. Лабораторная оценка выявила повышенный (157 нг/мл) уровень тиреоглобулина при нормальном уровне тиреотропного гормона (1,099 мЕд/л). Была диагностирована папиллярная карцинома щитовидной железы, хотя УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи не выявило эхографических признаков, подозрительных на злокачественное новообразование. Пациентка отказалась от операции и была помещена под активное наблюдение.

У всех трех пациенток ткань карциномы щитовидной железы была исследована на наличие точечной мутации BRAF V600E с отрицательным результатом во всех случаях.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения микрокарцином остается в списке приоритетных во многих странах мира, включая Беларусь. Так, по данным Белорусского канцер-регистра за 2020–2022 гг., это новообразование было диагностировано у 6 из 10 пациентов (62,66%), госпитализированных в специализированные отделения с узлами щитовидной железы, где на дооперационном этапе подозревался

или по результату цитологического исследования верифицировался рак щитовидной железы. В этой группе без метастазов заболевание протекало у 65,3% пациентов, однако наблюдались и пациенты с наличием отдаленных метастазов при карциномах с распространением опухоли pT1aNo и pT1aN1b (рис. 5).

Официальное «признание» варианта папиллярного рака щитовидной железы, носящего название «неинкапсулированного (скрытого) склерозирующего рака», было получено после включения в Международную гистологическую классификацию опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 1972 г.). В клиническом понимании использование этого термина правомочно при описании метастазов тиреоидной карциномы без пальпируемого узла в самом органе (в более современной трактовке – до выявления первичного опухолевого узла) [5, 6].

В действующей классификации опухолей эндокринной системы папиллярная микрокарцинома не считается отдельным подтипом [7]. Метастатический потенциал этого новообразования зависит от гистологических характеристик и наличия/отсутствия клинической симптоматики. Так, папиллярные микрокарциномы с клиническими проявлениями, как правило, обнаруживались в виде узлов от 6 до 10 мм, часто множественных, и сопровождалась экстраиреоидным распространением, лимфоваскулярной инвазией, метастазами. Несмотря на агрессивное хирургическое лечение, клинически значимые опухоли были способны прогрессировать и рецидивировать [6, 8]. Риск развития рецидива повышался и при наличии «агрессивных» морфологических вариантов рака щитовидной железы, распространенной сосудистой инвазии, росте в мышцах за пределами капсулы органа [3].

У первого из описанных пациентов заболевание дебютировало с одиночного органного метастаза. Диагноз был верифицирован с применением иммуногистохимического метода исследования, но клиническая и сонографическая картина не позволила обнаружить первичную опухоль. Тем не менее по результатам морфологического исследования был выявлен небольшой (6 мм) очаг фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы с экспансивным ростом. Архитектоника первичной и архитектоника метастатической карциномы были идентичны, что указывает на высокую вероятность причинной связи между этими новообразованиями. Таким образом, традиционная лечебная тактика, позволяющая проводить ограниченные хирургические вмешательства при интраиреоидной микрокарциноме «неагрессивного» морфологического строения, может быть неэффективной [6]. С другой стороны, шовный материал, обнаруженный в непосредственной близости от разрастаний рака, позволяет предположить, что имеет место рецидив через 28 лет после первой операции в 1993 г. и прогрессирование в виде поражения грудного позвонка. Размер удаленного в 1993 г. тиреоидного узла неизвестен, но, как показывают сходные наблюдения (например, у пациента, подвергнутого тотальной тиреоидэктомии в 1974 г. по поводу папиллярной карциномы с распространением T2 (односторонние множественные узлы) N0M0), в 2016 г. произошло прогрессирование процесса с поражением легких. Это позволяет заключить, что возврат клинически значимого заболевания может произойти даже спустя 40 и более лет после радикального лечения.

У второго пациента в анамнезе были сведения о двух злокачественных опухолях – папиллярном раке щитовидной железы и ПКР, а также о применении дистанционного облучения в лечении первой злокачественной опухоли. Временной



промежуток между вторым первичным злокачественным новообразованием и вновь обнаруженным метастатическим очагом в легких указывал на высокую вероятность прогрессирования ПКР. Однако гистологический анализ показал, что метастазы в легких принадлежат папиллярной карциноме щитовидной железы. В щитовидной железе были обнаружены три анатомически разделенные мелкие опухоли, и только одна из них имела единый очаг сосудистой инвазии и частично состояла из клеток, идентичных клеткам метастатического узла (папиллярная микрокарцинома, инфильтративный фолликулярный вариант).

Высокая частота мультифокального роста характерна для радиационно-индуцированного папиллярного рака щитовидной железы [11]. Как показано во многих эпидемиологических исследованиях, общий риск метакронных первичных злокачественных новообразований, не связанных со щитовидной железой, увеличивается у выживших после рака щитовидной железы. Наибольший риск метакронного первичного рака наблюдался в течение 5 лет после постановки диагноза и был повышен у более молодых пациентов. Однако не было обнаружено значимой связи между воздействием лучевой терапии и риском метакронных первичных заболеваний у взрослых, за исключением злокачественных новообразований костей и мягких тканей [9–11]. Таким образом, эффект потенциально канцерогенной терапии на развитие как тиреоидной, так и нетиреоидной карциномы у этого пациента сомнителен.

Поражения щитовидной железы можно рассматривать как мультифокальную метакронную (в 1983 г. и 2021 г.) папиллярную карциному щитовидной железы с отдаленными метастазами, первоначально представленную небольшой папиллярной микрокарциномой с сосудистой инвазией. В качестве альтернативной гипотезы можно предположить, что отдаленные метастазы медленно увеличивались и были обнаружены на 37-м году после гемитиреоидэктомии, а в остатках щитовидной железы за этот период наблюдения возникли три рецидивных новообразования низкой степени злокачественности.

Клинико-морфологическая характеристика в двух вышеописанных наблюдениях соответствует выводу о том, что у пациентов с раком щитовидной железы низкого риска рецидива и прогрессирования как отдаленные метастазы, так и первичные микрокарциномы щитовидной железы обнаруживаются синхронно [12]. Действительно, первичный и метастатический папиллярный рак щитовидной железы у описанных пациентов был случайно выявлен в одни и те же промежутки времени, хотя в обоих случаях метастазы экстращитовидной локализации были обнаружены несколько раньше.

Заболевание у третьей пациентки имело классическое клиническое течение скрытого метастатического рака щитовидной железы. Ошибка в диагностике легочного метастаза привела к избыточному лечению, но не повлияла на благоприятный прогноз. Даже отдаленные метастазы папиллярной микрокарциномы щитовидной железы, существовавшие на протяжении 25 лет, и наличие самой первичной опухоли не имели клинических проявлений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендуемые алгоритмы диагностики и лечения узловых образований и дифференцированного рака щитовидной железы носят противоречивый характер. С одной стороны, можно согласиться, что у подавляющего большинства пациентов

папиллярный рак щитовидной железы протекает неагрессивно, для карцином менее 1 см характерен низкий метастатический потенциал, такого рода узловые образования даже не требуют интраоперационного гистологического и/или цитологического исследования при отсутствии клинических и сонографических признаков малигнизации. В приведенных нами наблюдениях все первичные опухоли имели фолликулярную архитектуру и в минимальной степени демонстрировали инвазивный рост. Даже без радикального хирургического лечения рак у этой группы пациентов в отдаленном периоде демонстрировал благоприятное течение. С другой стороны, клинко-морфологические особенности описанных новообразований противоречат мнению о том, что все небольшие или унифокальные интратиреоидные инкапсулированные или малоинвазивные карциномы щитовидной железы фолликулярной архитектуры совершенно безвредны для пациента. Нельзя не учитывать и возможность мультифокального роста микрокарцином, даже различной гистологической структуры. Поэтому тактика в отношении показаний к биопсии и объема операции требует дальнейшего обсуждения.

Приведены наблюдения папиллярного рака щитовидной железы небольших размеров в виде как одиночных узлов, так и многоочаговых образований, с отдаленными метастазами, развивавшимися синхронно или вследствие длительного прогрессирования. Все первичные опухоли имели фолликулярную архитектуру и в минимальной степени демонстрировали инвазивный рост. Метастазы в костях/легких демонстрировали солидный/трабекулярный/фолликулярный или преимущественно папиллярный рисунок, и клетки опухоли положительно реагировали с антителами к тиреоглобулину. С другой стороны, даже без радикального хирургического лечения рак у этой группы пациентов в отдаленном периоде демонстрирует благоприятное течение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lamartina L, Deandreis D, Durante C, Filetti S. ENDOCRINE TUMOURS: Imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):185–202. doi: 10.1530/EJE-16-0088.
2. Robenshtok E, Neeman B, Reches L, Ritter A, Bachar G, Kaminer K, Shimon I, Mizrahi A. Adverse Histological features of differentiated thyroid cancer are commonly found in autopsy studies: implications for treatment guidelines. *Thyroid.* 2022;32(1):37–45. doi: 10.1089/thy.2021.0268.
3. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
4. Hedinger Chr., in collaboration with Sobin L.H. *Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours № 11.* World Health Organization, Geneva, 1974:22–23.
5. Lushnikov E.F., Vtyurin B.M., Cyb A.F. *Microcarcinoma of the thyroid gland.* M.: Medicina, 2003:17–23. (in Russian)
6. Lo C.Y., Chan W.F., Lang B.H., Lam K.Y., Wan K.Y. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg.* 2006;30(5):759–66. doi: 10.1007/s00268-005-0363-8.
7. Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Ghossein R.A., Juhlin C.C., Jung C.K., LiVolsi V.A., Papotti M.G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27–63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
8. Anda Apiñániz E., Zafon C., Ruiz Rey I., Perdomo C., Pineda J., Alcalde J., García Goñi M., Galofré J.C. The extent of surgery for low-risk 1–4 cm papillary thyroid carcinoma: a catch-22 situation. A retrospective analysis of 497 patients based on the 2015 ATA Guidelines recommendation 35. *Endocrine.* 2020;70(3):538–543. doi: 10.1007/s12020-020-02371-9.
9. Rubino C., Cailleux A.F., Abbas M., Diallo I., Shamsaldin A., Caillou B., De Vathaire F., Schlumberger M. Characteristics of follicular cell-derived thyroid carcinomas occurring after external radiation exposure: results of a case control study nested in a cohort. *Thyroid.* 2002;12(4):299–304. doi: 10.1089/10507250252949423.
10. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M.E., Hall P., Schwartz C., Couette J.E., Dondon M.G., Abbas M.T., Langlois C., Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1638–44. doi: 10.1038/sj.bjc.6601319.
11. Brown A.P., Chen J., Hitchcock Y.J., Szabo A., Shrieve D.C., Tward J.D. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):504–15. doi: 10.1210/jc.2007-1154.
12. Xu B., Tuttle R.M., Sabra M.M., Ganly I., Ghossein R. Primary thyroid carcinoma with low-risk histology and distant metastases: clinicopathologic and molecular characteristics. *Thyroid.* 2017;27(5):632–640. doi: 10.1089/thy.2016.0582.