

М.В. Фридман, А.А. Жилко

ФОЛЛИКУЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Республиканский центр опухолей щитовидной железы

Пересмотрены препараты 204 пациентов Республиканского центра опухолей щитовидной железы (г. Минск) за период с июля 1995 по июль 2005 гг. с целью выяснения частоты фолликулярного рака и особенностей его морфологической диагностики. В исследованном материале фолликулярный рак щитовидной железы составил всего 26,0%, в остальных случаях был верифицирован фолликулярный вариант папиллярного рака (10,3%), плохо дифференцированный рак (26,5%), хорошо дифференцированный рак без дальнейших уточнений (7,8%), метастазы в щитовидную железу (1,9%) и фолликулярная аденома (27,5%). Подробно обсуждаются проблемы диагностики и дифференциальной морфологической диагностики фолликулярного рака щитовидной железы.

Морфологические особенности фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ) состоят в

следующем: происхождение из фолликулярного эпителия, отсутствие клеточной и тканевой атипии-привыч-

ных признаков злокачественного роста – и инвазия капсулы и/или кровеносных сосудов, без чего, собственно, и нельзя верифицировать этот вид карциномы.

Традиционно ФРЩЖ делится на минимальноинвазивный (инкапсулированный) вариант и макроинвазивный, когда вид опухоли на разрезе не оставляет сомнений в ее злокачественности. Дифференциальная диагностика инкапсулированного ФРЩЖ, аденомы и гиперпластического зобного узла представляет значительные проблемы, для разрешения которых требуется большое количество хорошо приготовленных гистологических микропрепаратов и грамотно сделанный забор материала из зоны опухоль-ее капсула-окружающая ткань (не менее пяти блоков для двухсантиметрового узла). Определенные трудности наблюдаются также при разграничении с артефициальными изменениями, связанными с последствиями пункционной биопсии или грубой пальпации операционного материала либо при работе с тупым, зазубренным или плохо закрепленным лезвием микротомы. Кроме того, есть еще проблема дифференциальной диагностики фолликулярного рака и прочих карцином щитовидной железы из фолликулярного эпителия. Следует отметить, что совпадение мнений морфологов относительно того, можно ли считать данную опухоль ФРЩЖ не превышает 30% [9].

Целью настоящего исследования стал пересмотр архивного материала Республиканского центра опухолей щитовидной железы (РЦОЩЖ), г. Минск с использованием 3 редакции гистологической классификации опухолей эндокринной системы [15] для выяснения частоты случаев и морфологических особенностей ФРЩЖ в Республике Беларусь.

Материал и методы

В архиве патологоанатомической лаборатории РЦОЩЖ с июля 1995 по июль 2005 гг. были обнаружены данные на 204 больных ФРЩЖ (167 женщин и 37 мужчин в возрасте от 7 до 79 лет, 43 года в среднем). Гистологические микропрепараты готовились по стандартным методикам и окрашивались гематоксилином и эозином, пириновой кислотой и фуксином, а также, в случаях оксифильно-и свелоклеточных опухолей, проводилась иммунопероксидазная реакция с антителами к тиреоглобулину, хромогранину А, кальцитонину, TTF1 и паратгормону (ДАКО).

Результаты и обсуждение

Частота фолликулярного рака варьировала по годам от 0,5 до 1,8% среди всех карцином щитовидной железы.

По итогам пересмотра архивных микропрепаратов оказалось, что у 56 пациентов (27,5%) имела место гипердиагностика ФРЩЖ, причем в 33 наблюдениях (16,2%) была верифицирована фолликулярная аденома, а в 23 (11,3%) – онкоцитомы.

В первом случае (28 женщин, 5 мужчин в возрасте от 12 до 62 лет, 40 лет в среднем) 10 больным была выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы (в трех случаях), подозрения к раку (5 наблюдений), многоузлового зоба и аденомы. В остальных эпизодах выполнялась гемитиреоидэктомия со срочным гистологическим и цитологическим исследованием измененных участков щитовидной железы.

По макроскопической картине узлы от 7 до 70 мм

(27,9 мм в среднем) были четко отграничены от окружающей ткани либо цветом и консистенцией, либо тонкой капсулой.

При проведении дифференциальной диагностики фолликулярной аденомы и ФРЩЖ ошибки возникали при интерпретации неполной конусовидной и грибовидной инвазии, а также при обнаружении групп фолликулов опухоли, расположенных параллельно капсуле или за ее пределами (рис.1,2). В этих случаях необходимо применение метода серийных срезов, и если инвазия через всю толщу капсулы не будет достоверно доказана хотя бы в одном участке, всю опухоль необходимо считать аденомой [7].

Результаты пересмотра микропрепаратов у больных ФРЩЖ (1995-2005 гг.)



Схожие проблемы возникли при пересмотре оксифильноклеточных фолликулярных карцином, из которых 23 (22 женщины и один мужчина в возрасте от 11 до 73 лет, 38 лет в среднем) оказались аденомами. В 5 наблюдениях выполнялась тотальная тиреоидэктомия (по поводу аденомы, многоузлового зоба, рака и подозрения к карциноме (2)), в остальных случаях – гемитиреоидэктомия со срочным гистологическим и цитологическим исследованием. По внешнему виду узлы опухоли (от 3 до 110 мм, 37,3 мм в среднем) были четко отграничены от окружающей ткани либо бурым цветом, либо тонкой капсулой. Оксифильноклеточные (онкоцитарные) новообразования легко травмируются, поэтому грубая пальпация щитовидной железы может привести к перемещению комплексов опухоли за пределы капсулы либо в просвет кровеносных сосудов (рис.3).

Если дифференциальная диагностика рака щитовидной железы и фолликулярной аденомы связана с проблемами идентификации инвазии капсулы и/или сосудов, то клеточные изменения при инвазивных карциномах определяют их место в классификации. В отличие от ФРЩЖ при папиллярном раке видна инвазия в виде множества очагов. В то же время, при инкапсулированном фолликулярном варианте наблюдается инвазивный рост в одном участке, причем опухолевые комплексы обнаруживаются и в кровеносных сосудах, что для большинства вариантов папиллярного рака не свойственно. При отсутствии сосочков, псаммомных телец и метаста-



Рис.1. Грибовидная псевдоинвазия. Между опухолью и нормальной тканью щитовидной железы сохраняется фиброзная капсула. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

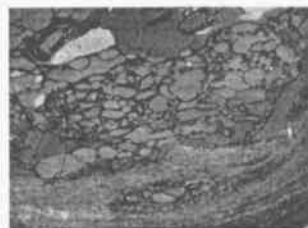


Рис.2. Неравномерный фиброз при гиперпластическом узле создает впечатление инвазии. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50



Рис.3. Псевдоинвазия капсулы и сосудов, связанная с грубой пальпацией оксифильноклеточной опухоли. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

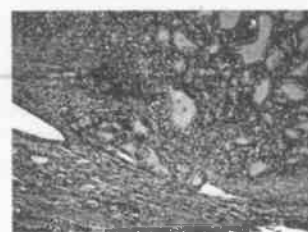


Рис.4. Хорошо дифференцированный рак без дальнейших уточнений. Инвазия капсулы в виде одиночного грибовидного очага и вращание в кровеносные сосуды более характерно для фолликулярного рака, густой «стекловидный» коллоид и укрупненные просветленные ядра – для папиллярной карциномы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

тического поражения лимфатических узлов, отличительными признаками папиллярного рака считаются патномоничные клеточные и ядерные изменения: неправильная (изломанная) форма клеток, их скученность,

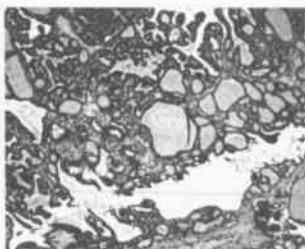


Рис.5. Опухоль представлена макрофолликулярными и папиллярными структурами, в строме которых определяются псаммомные тельца. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X100

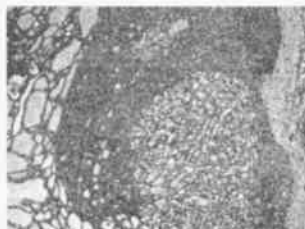


Рис.6. Фолликулярный вариант папиллярного рака. Типичные клеточные изменения обнаруживаются в светлоокрашенной зоне. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

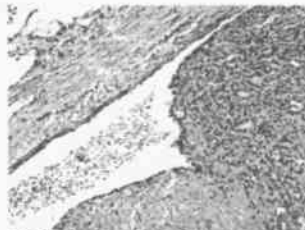


Рис.7. В одном участке капсулы опухоли замечен участок, подозрительный к инвазии сосуда. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X200

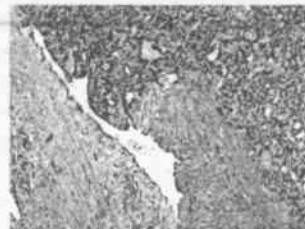


Рис.8. Та же опухоль, серийный срез. Полиповидное выпячивание карциномы в просвет кровеносного сосуда капсулы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X200



Рис.9. Многоузловой рост оксифильноклеточного макроинвазивного фолликулярного рака. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50



Рис.10. Инвазия кровеносных сосудов. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X100



Рис.11. Плохо дифференцированный рак. Прорастание опухоли в паратрахеальную жировую клетчатку. Нативный препарат



Рис.12. Тот же пациент. Рост опухоли в просвете внутренней яремной вены. Нативный препарат

стирание межклеточных границ вплоть до образования симпластов и матово-стекловидные укрупненные ядра с внутриядерными цитоплазматическими псевдовключениями и бороздками. В большинстве случаев ориентация на эти признаки позволяет сравнительно просто провести дифференциальную диагностику папиллярного и фолликулярного рака. Ситуация кардинально меняется, если в инкапсулированной карциноме фолликулярного строения клеточные и ядерные изменения, присущие папиллярному раку, выражены в минимальной степени. Во избежание дискуссий о месте таких карцином в классификации их относят в группу хорошо дифференцированного рака без дальнейших уточнений [18].

В собственном материале были выделены 16 пациентов (11 женского пола и 5 мужского в возрасте от 7 до 28 лет, 14 лет в среднем), где диагностирован хорошо дифференцированный рак без дальнейших уточнений (7,8%). Опухоль росла в виде инкапсулированного узла (9-42 мм, 19,8 мм в среднем). Во всех случаях проводилось срочное гистологическое и цитологическое исследование, но карциному удалось диагностировать только у одного пациента, где наблюдалась выраженная инвазия капсулы. При реклассификации учитывались признаки папиллярного рака в клетках и ядрах, а также характер вращания в капсулу (рис.4). В отличие от папиллярного рака здесь был виден одиночный очаг грибовидной инвазии капсулы и/или кровеносного, а не лимфатического сосуда.

В результате реклассификации в 21 наблюдении (18 женщин, трое мужчин в возрасте от 12 до 67 лет, 42 года в среднем) из группы фолликулярного рака был выделен фолликулярный вариант папиллярного рака (10,3%). Следует отметить, что еще в 70-х годах прошлого столетия патологоанатомы нечетко дифференциро-

вали эти карциномы между собой, предпочитая диагностировать «фолликулярно-папиллярный рак» в случаях смешанной фолликулярной и папиллярной архитектуры и называя фолликулярным раком новообразования, представленные исключительно фолликулами [6]. В собственных наблюдениях размер опухолевых узлов варьировал от 6 до 100 мм (29,5 мм в среднем). В 6 случаях на дооперационном этапе была диагностирована аденома, и срочное гистологическое и цитологическое исследование не проводилось. У остальных пациентов при экспресс-биопсии установлен рак (3), фолликулярная опухоль (10), фолликулярная аденома (1) и зоб (1). При реклассификации решающую роль в диагностике опухоли как папиллярного рака играли клеточные изменения. Интересно отметить, что в ряде новообразований в дифференциальной диагностике фолликулярного варианта папиллярного рака и фолликулярного рака помогло обнаружение сосочков и псаммомных телец (рис.5), которые проявились при глубокой порезке материала. Собственный опыт убеждает, что типичные для папиллярного рака изменения могут затушевываться, распределяться гнездами или обнаруживаться в виде вкраплений (рис.6), но в любом случае, при обнаружении ядерных и клеточных изменений, патогномичных для папиллярного рака, всю эту опухоль нужно считать папиллярным раком.

Собственно минимальноинвазивный (инкапсулированный) ФРЦЖ наблюдался у 32 (15,7%) пациента (28 женщин, 4 мужчин в возрасте от 15 до 68 лет, 39 лет в среднем). Размер опухолей составил от 13 до 115 мм (32,2 мм в среднем). Хотя по внешнему виду отличить узел ФРЦЖ от аденомы невозможно, срочное гистологическое и цитологическое исследование не проводилось только в 5 случаях. При экспресс-биопсии у остальных пациентов была диагностирована фолликулярная опухоль (13), рак (6), зоб (4) и аденома (4). По клеточному составу 13 новообразований было оксифильного типа (у одного пациента, подростка мужского пола, рак развился в одном из нескольких оксифильноклеточных узлов).

При гистологическом исследовании нередко приходилось прибегать к изготовлению микропрепаратов методом серийных срезов (рис.7,8). Следует подчеркнуть, что диагностика минимальноинвазивного ФРЦЖ целиком зависит от качества приготовленных срезов (толщина среза не должна превышать 5 микрон) и количества кусочков из зоны опухоль-ее капсула-перитуморозная зона.

Еще один вопрос возникает о целесообразности проведения профилактической гемитиреоидэктомии с модифицированной шейной диссекцией лимфатических узлов у пациентов, где не удалось до-и во время операции диагностировать минимально инвазивный фолликулярный рак. При исследовании материала, включавшего вторую долю щитовидной железы и лимфатические узлы 2,3,4 и VI уровней, только у одной пациентки 38 лет была обнаружена медулярная микрокарцинома диаметром 1 мм. В лимфатических узлах метастазы ФРЦЖ никогда не обнаруживались (это же относится и к макроинвазивному ФРЦЖ, и к плохо дифференцированному раку, развившемуся в исходе ФРЦЖ).

Макроинвазивный ФРЦЖ определялся у 21 (10,3%)

пациента (17 женщин и 5 мужчин в возрасте от 19 до 70 лет, 51 год в среднем). По клеточному составу в 15 случаях наблюдался оксифильноклеточный ФРЦЖ. У двух больных в процесс вовлекались обе доли (женщины 19 и 69 лет, максимальный размер опухолевого узла доходил до 80 мм), у одного пациента ФРЦЖ развился на фоне множественных аденом (женщина 55 лет, размер узла 16 мм) и еще у двоих имел место первично-множественный рак (фолликулярный и папиллярный). В одном случае, женщина 66 лет с ФРЦЖ диаметром 85 мм, папиллярный рак размером 3 мм метастазировал в лимфатические узлы VI уровня.

Размер опухолей колебался от 10 до 90 мм (43,6 мм в среднем). Как правило, наблюдалось тотальное либо субтотальное вовлечение доли щитовидной железы, но прорастание во внутреннюю яремную вену было отмечено только у одной пациентки 42 лет с узлом в доле диаметром 66 мм. В ряде случаев опухоль была инкапсулирована и дифференциальная диагностика микро-и макроинвазивного ФРЦЖ производилась на основании множественных очагов сосудистой инвазии, в том числе, в сосуды среднего диаметра (с мышечной оболочкой), экстратиреоидного распространения и многоузлового роста (рис.9,10). Для оксифильноклеточного ФРЦЖ отмечена способность опухолевых комплексов «выживать» среди рубцов и кальцификатов, сохраняя тенденцию прорастания в неизмененную ткань.

Срочное гистологическое и цитологическое исследование проводилось в 11 из 21 наблюдении макроинвазивного ФРЦЖ. При диффузном вовлечении в процесс доли (долей) щитовидной железы были получены заключения о зобе (2) и раке (3), при псевдоинкапсулированном росте – фолликулярная опухоль (6). Таким образом, минимальный клеточный и тканевой атипизм как и в случае микроинвазивного ФРЦЖ делает использование метода замороженных срезов неперспективным для дифференциальной диагностики с зобом и аденомой [2,12].

До выхода 3 редакции классификации опухолей щитовидной железы инсулярный рак, или пролиферирующая струма Лангханса, считался разновидностью фолликулярного рака [1]. В настоящее время эту форму, а также карциномы солидного и трабекулярного строения из полиморфных клеток с повышенной митотической активностью, очагами некроза и слабо положительной окраской цитоплазмы с тиреоглобулином относят в группу плохо дифференцированного рака [15].

Плохо дифференцированный рак в собственном материале наблюдался в 54 (26,5%) случаях (40 женщин, 14 мужчин, возраст пациентов от 9 до 77 лет, (средний возраст – 47,5 лет)). Как и при ФРЦЖ часть новообразований (38,9%) входила в категорию инкапсулированных карцином (вероятно, в отличие от ФРЦЖ, это псевдокапсула, образовавшаяся из соединительно-тканного каркаса щитовидной железы при замещении паренхимы растущей опухолью), либо определялась макроинвазивная форма (рис.11,12). В первом случае возникли те же трудности в оценке злокачественного потенциала, как и при минимальноинвазивном ФРЦЖ – солидный, трабекулярный и инсулярный рост, участки некроза, клеточная атипия и повышенная митотическая активность еще не гарантируют, что данная опухоль

относится к категории злокачественной. Если инвазия капсулы и/или сосудов не вызывает сомнений, то дифференциальная диагностика внутри карцином щитовидной железы проводится методом исключения папиллярного, фолликулярного, анапластического и медуллярного рака. Следует отметить, что в собственных наблюдениях плохо дифференцированного рака постоянно встречался только один признак – солидная, трабекулярная или инсулярная архитектура, в то время как частота некроза, выраженная клеточная атипия и повышенная митотическая активность варьировали от опухоли к опухоли.

Наконец, еще у 4 (2,0%) больных вместо первичного ФРЩЖ был установлен диагноз метастаза светлоклеточного рака почки (две женщины, 61 и 79 лет), атипичской аденомы паращитовидной железы (женщина 49 лет) и метастаза карциноида невыясненной первичной локализации (мужчина, 42 лет). В трех случаях ошибка диагностики была связана со светлоклеточным строением опухоли. Все эти новообразования были окружены псевдокапсулой (у одной пациентки даже с макрокальцификатами), образовавшейся вследствие замещения ткани щитовидной железы растущей опухолью. В одном из наблюдений метастаз гипернефроидного рака (множественные узлы, больший из которых достигал 6,5 см) развился спустя 31 год после нефрэктомии, причем во второй доле щитовидной железы также сформировалась карцинома в форме фолликулярного варианта папиллярного рака (диаметр опухоли 8,5 см).

Дифференциальная диагностика первичных и метастатических карцином щитовидной железы заслуживает внимания, поскольку любое злокачественное новообразование (наиболее часто встречались метастазы рака почки, молочной железы и меланомы кожи) может метастазировать в этот орган, причем спустя долгое время после выявления первичной опухоли [19]. В одном из собственных наблюдений (у женщины 79 лет) рак почки был обнаружен после диагностики метастаза в щитовидной железе.

Обсуждение полученных результатов

В результате проведенного исследования обозначились несколько проблем, связанных с верификацией ФРЩЖ.

Во-первых, в ряде случаев имела место гипердиагностика, связанная с неправильной трактовкой изменений в области капсулы. По критериям ВОЗ только инвазия всей толщи капсулы с прорастанием в окружающую ткань можно считать истинной инвазией [15]. Такая точка зрения базируется на трудах ведущих европейских тиреопатологов [7,11,16], работавших с материалом из зон с зубной эндемией, W. Lang и соавт. (1980), K.O. Franssila и соавт. (1985) и K.W. Schmid с соавт. (1997). В США, где проблемы зубной эндемии не существует, сформировался иной подход к диагностике ФРЩЖ, когда инвазией считается обнаружение опухолевых комплексов также и в капсуле опухоли [13,17].

Не менее сложен вопрос о том, что считать сосудистой инвазией. Согласно современным представлениям, это должно быть полиповидное выпячивание либо закупоривающая масса опухоли правильной округлой формы, покрытая эндотелием [15]. В англоязычной литературе распространен термин «опухолевый тромб»,

хотя, по сути, это не тромб, а эмбол. Допускается, что не во всех случаях опухолевые массы («thrombi») прикрепляются к стенке сосуда [7]. Таким образом, для произвольного толкования остаются случаи, где видна неполная инвазия стенки кровеносного сосуда либо комплексы опухоли не закупоривают, а выступают в просвет сосуда и не покрыты эндотелием.

Во-вторых, дифференциальная диагностика ФРЩЖ, фолликулярного варианта папиллярного рака и хорошо дифференцированной карциномы без дальнейших уточнений поднимает вопрос о генетических аномалиях, лежащих в основе развития того или иного вида рака из фолликулярного эпителия щитовидной железы. Ранее полагали, что в возникновении папиллярного и фолликулярного рака лежат различные механизмы, однако в дальнейшем было показано, что при фолликулярном варианте папиллярного рака наблюдается та же мутация онкогена RAS, что и при возникновении фолликулярной аденомы и ФРЩЖ [14,20]. Можно предположить, что в случаях хорошо дифференцированной карциномы без дальнейших уточнений с фенотипическими изменениями ядер клеток, близкими к тем, что наблюдаются при фолликулярном варианте папиллярного рака, отсутствие метастазов в лимфатических узлах, грибовидная инвазия капсулы и распространение опухоли в кровеносные, а не лимфатические сосуды, также связано с RAS-мутациями. Таким образом, строгое разграничение папиллярного и фолликулярного рака, которого требует сложившаяся клиническая практика, становится недостижимо и возникает проблема совершенно нового подхода к классификации, основанного скорее на типе генетических аномалий, а не на классических гистологических признаках.

В-третьих, интересные особенности отмечены для группы оксифильноклеточных карцином. В настоящее время окончательно утвердилась точка зрения о том, что это не самостоятельный вид рака, а вариант папиллярной либо фолликулярной карциномы с теми же подходами к дифференциальной диагностике [3,8]. ФРЩЖ из обычных клеток и из оксифильных клеток ничем не отличаются и по клиническому течению – частоте локальных рецидивов и способности метастазировать в легкие и кости [5]. В то же время, в собственном материале было отмечено возникновение рака в одном из нескольких узлов, имеющих строение инкапсулированных оксифильноклеточной карциномы в обеих долях. Поскольку существует риск мультицентрического поражения щитовидной железы, можно рекомендовать тотальную тиреоидэктомию несмотря на то, что карцинома доказана только в одной доле.

Таким образом, изучение морфологических особенностей ФРЩЖ в Республике Беларусь на материале Республиканского центра опухолей щитовидной железы показало следующее:

1. ФРЩЖ наблюдается у женщин в пять раз чаще, чем у мужчин, минимальный возраст пациентов 15 лет и наименьший размер опухоли 10 мм.

2. Истинная частота фолликулярного рака (0,5-1,8% среди всех карцином щитовидной железы) гораздо меньше тех 5-40%, которые определялись в зонах зубной эндемии [7,10,16]. Этот факт можно объяснить тем, что в результате йодной профилактики и последствий ава-

Лечебно-профилактические вопросы ☆

рии на Чернобыльской АЭС, когда радиоактивный йод активно включался в метаболизм тиреоидных гормонов, произошел патоморфоз злокачественных новообразований щитовидной железы и папиллярная карцинома «вытеснила» ФРЩЖ. Таким образом, можно согласиться с выводами R.M. DeMay (2000), что ФРЩЖ конечно же существует, но его частота существенно завышается за счет гипердиагностики [4].

3. Морфологическая диагностика ФРЩЖ должна базироваться на строгих критериях, исключающих произвольное толкование факта инвазии капсулы и/или кровеносных сосудов.

4. В сомнительных случаях рекомендуется применение серийных срезов парафиновых блоков, включающих адекватно взятый материал из перикапсулярной зоны. Если в результате дополнительных срезов достоверной инвазии капсулы и/или сосудов не отмечено, опухоль следует считать доброкачественной.

Литература

1. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы / АМН СССР. – М.: Медицина, 1984. – С.30-38.
2. Фридман М.В., Демидчик Ю.Е. Макроскопическая диагностика опухолей щитовидной железы фолликулярного строения // Медицинская панорама. – 2004. №5. – С.22-23.
3. Asa S.L. My approach to oncocytic tumours of the thyroid // *Journal of clinical pathology*. – 2004. – Vol.57. – P.225-232.
4. DeMay R.M. Follicular lesions of the thyroid: w(h)ither follicular carcinoma? // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2000. -Vol. 114. -P.681-683.
5. Evans H.L., Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hürtle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1998. -Vol. 22. -P.1512-1520.
6. Franssila K.O. Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? // *Cancer*. – 1973. – Vol.32, №4. – С. 853-864.

7. Franssila K.O., Ackerman L.V., Brown C.L., Hedinger C.E. Follicular carcinoma // *Seminars in diagnostic pathology*. – 1985. – Vol.2, №2. – P.101-122.
8. Goldstein N.S., Czako P., Neill J.S. Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hürtle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients // *Modern pathology*. – 2000. – Vol.13, №2. – P.123-130.
9. Hirokawa M., Carney A., Goellner J.R. et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland // *Am. J. Surg. Pathol.* -2002. -Vol. 26. -P.1508-1514.
10. Hofstadter F. Frequency and morphology of malignant tumours of the thyroid before and after the introduction of iodine-prophylaxis // *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* – 1980. – Vol.385. – P.263-270.
11. Lang W., Georgii A., Stauch G., Kienzie E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland // *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* – 1980. – Vol.385. – P.125-141.
12. Leteurtre E., Leroy X., Pattou F. et al. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2001. -Vol. 115. -P.370-374.
13. LiVolsi V.A., Baloch Z.W. Follicular carcinoma of the thyroid // *Pathology case reviews*. – 2003. -Vol.8, №1. – R4-15.
14. Nikiforova M.N., Lynch R.A., Biddinger P.W. et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR α rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – P.2318-2326.
15. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. (eds.) – IARC Press, Lyon. – 2004. – P.49-124.
16. Schmid K.W., Tütsch M., Cifner D. et al. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: A clinico-pathological study // *Current topics in pathology*. – 1997. – Vol.91. – P.37-43.
17. Thompson L.D., Wieneke J.A., Paal E. et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature // *Cancer*. -2001. -Vol. 91. -P.505-524.
18. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors // *Int. J. Surg. Pathol.* -2000. -Vol. 8. -P.181-183.
19. Wood K., Vini L., Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience // *EJSO*. – 2004. – Vol.30. – P.583-588.
20. Zhu Z., Gandhi M., Nikiforova M. et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma // *Am J Clin Pathol.* – 2003. – Vol.120. – R71-77.