Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: аспирант Ваганов А.А.

Реферат

На тему: «Дифференциальная диагностика

новообразований щитовидной железы»

Выполнила: врач-ординатор Макарова И.А.

г. Красноярск, 2022 год

Оглавление

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3](#_Toc106322304)

[Введение 4](#_Toc106322305)

[Папиллярный рак 6](#_Toc106322306)

[Фолликулярный рак 8](#_Toc106322307)

[Анапластический рак 9](#_Toc106322308)

[Медуллярный рак 12](#_Toc106322309)

[Доброкачественные новообразования 14](#_Toc106322310)

[Дифференциальная диагностика новообразований щитовидной железы 16](#_Toc106322311)

[Заключение 18](#_Toc106322312)

[Литература 19](#_Toc106322313)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТА – Американская тиреоидная ассоциация

ВДРЩЖ – высокодифференцированный рак щитовидной железы

ЗНО – злокачественное новообразование

КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы

РЙТ – радиойодтерапия

РЩЖ – рак щитовидной железы

СВТ – сцинтиграфия всего тела

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

УКЗ — узловой или многоузловой коллоидный зоб

ЩЖ – щитовидная железа

# Введение

Новообразования щитовидной железы в большинстве случаев представлены в виде узлов разной этиологии. Узлы щитовидной железы — распространенные образования, часто обнаруживаемые пациентами самостоятельно либо при физикальном обследовании врача, либо случайно, во время различных визуализационных процедур. Узлы щитовидной железы были определены Американской тиреоидной ассоциацией (ATA) как «отдельные поражения в щитовидной железе, рентгенологически отличные от окружающей паренхимы щитовидной железы».

Узлы щитовидной железы встречаются часто, их распространенность во многом зависит от метода идентификации. Предполагаемая распространенность только при пальпации колеблется от 4% до 7%, тогда как УЗИ выявляет узлы у 20-76% взрослого населения. Узлы щитовидной железы в 4 раза чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и их частота увеличивается с возрастом и низким потреблением йода. Предполагается, что гендерное неравенство связано с гормональным влиянием как эстрогена, так и прогестерона, поскольку было показано, что увеличение размера узлов и развитие новых узлов связаны с беременностью и многоплодием. Воздействие ионизирующего излучения в детстве или в результате профессионального облучения вызывает скорость развития образования узлов щитовидной железы 2% в год, достигая пика заболеваемости в возрасте от 15 до 25 лет.

Уровень ТТГ в сыворотке и УЗИ щитовидной железы имеют ключевое значение в оценке узлов, поскольку они предоставляют важную информацию о функционировании щитовидной железы и наличии признаков, не исключающих ЗНО. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является наиболее точным и надежным методом диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы.

Клиническое значение обнаружения узлов в щитовидной железе в первую очередь связано с необходимостью исключения рака щитовидной железы, на долю которого приходится от 4 до 6,5% всех узлов щитовидной железы в нехирургических исследованиях. Распространенность рака выше в группах: дети, взрослые моложе 30 лет, пациенты с облучением головы и шеи в анамнезе, пациенты с семейным анамнезом рака щитовидной железы.

Рак щитовидной железы, происходящий из фолликулярного эпителия, включает папиллярный, фолликулярный и анапластический рак. Папиллярный и фолликулярный рак считаются дифференцированными видами рака, и пациентов с этими опухолями часто лечат одинаково, несмотря на многочисленные биологические различия. Медуллярная карцинома щитовидной железы составляет менее 5% всех случаев рака щитовидной железы. МРЩЖ представляет собой нейроэндокринную опухоль, возникающую из С-клеток щитовидной железы, которые не накапливают радиоактивный йод, но секретируют кальцитонин. Подробнее со всеми формами рака и доброкачественных новообразований ознакомимся ниже.

# Папиллярный рак

Папиллярный и фолликулярный раки имеют общее название – дифференцированный рак щитовидной железы, поскольку по своему гистологическому строению они напоминают нормальную тиреоидную ткани и сохраняют дифференцированную функцию (например, секрецию тиреоглобулина).

В отчете, основанном на базе данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) с 1975 по 2012 год, заболеваемость папиллярным раком увеличилась с 4,8 до 14,9 на 100 000. Некоторые авторы предполагают, что рост заболеваемости раком щитовидной железы в Соединенных Штатах и ​​других странах может быть в первую очередь связан с более частым выявлением мелкого папиллярного рака, вторичным по отношению к более широкому использованию УЗИ шеи и тонкоигольной аспирационной биопсии очень маленьких узлов щитовидной железы.

Радиационное воздействие на щитовидную железу в детстве является наиболее четко определенным предрасполагающим фактором к появлению новообразований ЩЖ. Потенциальные источники радиационного облучения включают терапевтическое использование радиации (например, лечение детских злокачественных новообразований), воздействие на окружающую среду, вторичное по отношению к радиоактивным осадкам атомного оружия (например, Нагасаки/Хиросима, Япония), или аварии на атомных электростанциях (например, Чернобыль). Рак щитовидной железы в анамнезе у родственника первой степени родства или семейный анамнез синдрома рака щитовидной железы увеличивает риск того, что узелок может быть злокачественным.

Рак щитовидной железы обычно проявляется в виде узла щитовидной железы.  Непальпируемые узлы (инциденталомы) имеют такой же риск малигнизации, как и пальпируемые узлы того же размера. Быстрый рост узла в анамнезе, спаянность с окружающими тканям, впервые появившаяся охриплость или паралич голосовых связок или наличие ипсилатеральной шейной лимфаденопатии — все это вызывает подозрение, что узел может быть злокачественным.

Папиллярный рак обычно неинкапсулирован и может быть частично кистозным. Примерно половина папиллярных раков содержит кальцифицированные тела псаммомы, рубцовые остатки опухолевых сосочков, предположительно перенесших инфаркт. Воспалительные клетки могут окружать или инфильтрировать области злокачественного роста. Папиллярный рак щитовидной железы часто бывает многоочаговым. В некоторых случаях это представляет собой внутрижелезистые метастазы первичной опухоли.

При постановке диагноза клинически определяемые метастазы в регионарные лимфатические узлы чаще встречаются у детей (приблизительно 50 процентов), чем у взрослых.

От 2 до 10 процентов пациентов имеют метастазы за пределами шеи на момент постановки диагноза. Среди таких пациентов две трети имеют легочные и одна четверть - скелетные метастазы. Более редкими местами метастазирования являются головной мозг, почки, печень и надпочечники.

Смертность от рака щитовидной железы прогрессивно увеличивается с возрастом, без определенного возрастного предела, который стратифицирует риск смертности. Прогноз хуже у пациентов с большими опухолями

# Фолликулярный рак

Фолликулярный рак щитовидной железы встречается реже, чем папиллярный. В районах с достаточным уровнем йода до 12 процентов всех случаев рака щитовидной железы приходится на фолликулярный рак, тогда как 85 процентов — на папиллярный. Чаще возникает у пожилых людей.

Факторы риска фолликулярного рака щитовидной железы аналогичны факторам риска папиллярного рака щитовидной железы и включают в себя радиационное облучение в детстве, рак щитовидной железы в анамнезе у родственника первой степени родства или семейный анамнез синдрома рака щитовидной железы.

Фолликулярные опухоли чаще одноузловые по сравнению с папиллярным раком щитовидной железы.  Распространение на лимфатические узлы встречается редко в 8–13% случаев. Фолликулярный рак щитовидной железы обычно метастазирует гематогенным путем. Отдаленные метастазы возникают у 10-15% пациентов, даже у пациентов с небольшими первичными опухолями. Распространенными местами отдаленных метастазов являются кости (с литическими поражениями) и легкие и, реже, головной мозг, печень, мочевой пузырь и кожа. Функциональные метастазы рака щитовидной железы могут вызывать симптоматический гипертиреоз. Большинство пациентов с метастазами функционального рака щитовидной железы имеют высокие концентрации трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови, но нормальные концентрации тироксина (Т4).

Тонкоигольная бипсия является начальным диагностическим методом при оценке узлов щитовидной железы, но ТАБ не может диагностировать фолликулярный рак щитовидной железы (в отличие от папиллярного рака щитовидной железы), поскольку она не может отличить фолликулярные аденомы от рака. Для пациентов с первоначальными результатами цитологического исследования, показывающими фолликулярное новообразование необходимо дальнейшее тестирование аспиратов или диагностическую лобэктомию. Микроскопически для диагностики фолликулярного рака необходимо отличить аденому от рака путем выявления распространения опухоли через капсулу опухоли и/или инвазии в сосуды

# Анапластический рак

Анапластический рак щитовидной железы представляет собой недифференцированную опухоль фолликулярного эпителия щитовидной железы. В отличие от дифференцированного рака щитовидной железы, анапластический рак чрезвычайно агрессивен, при этом смертность от конкретного заболевания приближается к 100%.

Годовая заболеваемость анапластическим раком с поправкой на возраст составляет примерно от одного до двух на миллион человек и составляет от 0,9 до 9,8% всех случаев рака щитовидной железы во всем мире. Пациенты с анапластическим раком старше, чем пациенты с дифференцированным раком; средний возраст при постановке диагноза составляет 65 лет, и менее 10 процентов из них моложе 50 лет. От 60 до 70 процентов опухолей возникают у женщин.

Приблизительно  20 процентов пациентов с анапластическим раком щитовидной железы имеют в анамнезе дифференцированный рак щитовидной железы. Большинство сосуществующих опухолей щитовидной железы являются папиллярными, но также сообщалось о сопутствующем фолликулярном раке.  До половины пациентов имеют в анамнезе многоузловой зоб, а у некоторых в анамнезе частичная тиреоидэктомия по поводу зоба. Места регионального поражения могут включать перитиреоидную жировую клетчатку и мышцы, лимфатические узлы, гортань, трахею, пищевод, миндалины и крупные сосуды шеи и средостения. Отдаленные метастазы обнаруживаются при начальных проявлениях заболевания у 15-50% пациентов. Легкие являются наиболее частым местом отдаленных метастазов, поражая до 90%. Приблизительно от 5 до 15 процентов пациентов имеют метастазы в костях. У пяти процентов есть метастазы в головной мозг, а у некоторых — в кожу, печень, почки, поджелудочную железу, сердце и надпочечники.

Первичным симптомом анапластического рака является быстро увеличивающееся образование на шее, встречающееся примерно у 85% пациентов. Увеличивающаяся опухоль щитовидной железы может вызывать боль и болезненность в области шеи, а также сдавление (или инвазию) верхних отделов пищеварительного тракта, что приводит к одышке (примерно у 35 % пациентов), дисфагии (30 %), осиплости голоса (25 %), кашлю (иногда кровохарканье, 25 процентов). Менее распространенными симптомами являются боль в груди, боль в костях, головная боль, спутанность сознания или боль в животе из-за метастазов.

При физикальном обследовании у большинства пациентов выявляется двустороннее, но асимметричное увеличение щитовидной железы.  Часто присутствует доминирующий узел. Некоторые узелки могут быть более мягкими и флюктуирующими, что указывает на очаговый некроз опухоли. У некоторых пациентов имеется одиночный узел или диффузный неузловой зоб. Зоб часто фиксирован к окружающим структурам и не смещается при глотании. К моменту поступления первичная опухоль обычно превышает 5 см в диаметре, но точные измерения часто затруднены из-за нечеткости границ опухоли.

Приблизительно у 50 процентов пациентов увеличены шейные лимфатические узлы. Другие признаки локального распространения болезни включают стридор, отклонение трахеи, паралич голосовых связок из-за сдавления или инвазии трахеи, синдром верхней полой вены из-за ретростернального роста опухоли. Кожа над опухолью может быть эритематозной или даже изъязвленной, а также могут быть метастазы в коже грудной клетки и живота. Также могут присутствовать очаговые неврологические симптомы или признаки, указывающие на метастазы в головной мозг.

Большинство пациентов имеют нормальные концентрации гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, за исключением тех немногих пациентов с опухолевым тиреоидитом и гипертиреозом из-за предполагаемого быстрого роста опухоли и сопутствующей деструкции тканей. Концентрация тиреоглобулина в сыворотке может быть высокой, чаще всего из-за секреции сосуществующего дифференцированного рака, а не из-за анапластического рака. У редких пациентов наблюдается лейкоцитоз из-за секреции опухолью лимфокинов.

Результаты УЗИ щитовидной железы не являются специфическими для анапластического рака щитовидной железы. Ультразвуковое исследование не может отличить доброкачественные опухоли от злокачественных внутри щитовидных желез (оба имеют тенденцию быть гипоэхогенными). Однако обнаружение экстратиреоидной инвазии может помочь в диагностике рака. Ультразвуковое исследование шеи также может точно определить поражение местных и регионарных лимфатических узлов.

# Медуллярный рак

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – опухоль из секретирующих кальцитонин парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), которые происходят из нейроэктодермы, т. е. эмбриональной закладки, отличающейся от мезодермального происхождения А- и В-клеток ЩЖ. Продукция кальцитонина является характерной чертой этой опухоли. С-клетки происходят из эмбрионального нервного гребня; в результате медуллярные карциномы часто имеют клинические и гистологические признаки других нейроэндокринных опухолей, таких как карциноидные опухоли и опухоли островковых клеток.

Спорадический или изолированный МРЩЖ составляет 75% случаев; остальные 25% являются частью множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН2), аутосомно-доминантного синдрома, вызванного активирующими зародышевую линию мутациями в протоонкогене RET.

Чаще всего МРЩЖ не имеет специфической клинической картины, наиболее типично сочетание узлового зоба и, в запущенных случаях, дисфагии и нарушений фонации. Исключением является МРЩЖ с наличием синдромальных проявлений МЭН, не связанных с патологией ЩЖ: гормональных проявлений гиперкатехоламинемии при феохромоцитоме – кризовой артериальной гипертензии, ортостатического головокружения, симптоматического диабета; при синдроме МЭН типа 2А – амилоидной лихенификации кожи, при болезни Гиршпрунга – обстипации, кишечной непроходимости; при синдроме МЭН типа 2В – ярких физикальных фенотипических признаков, среди которых марфаноподобная внешность, гипермобильность суставов, множественных ганглионеврином конъюнктивы, слизистых оболочек языка, рта, деформации стоп, грудной клетки и т. д.

Наиболее частым проявлением спорадического МРЩЖ является одиночный узел щитовидной железы, который встречается у 75–95% пациентов. С-клетки преимущественно расположены в верхней части каждой доли щитовидной железы; таким образом, большинство опухолей расположены в этой области. У большинства пациентов с МРЩЖ заболевание уже дало метастазы на момент постановки диагноза.

Отдаленные метастазы могут возникать в печени, легких, костях, реже в головном мозге и коже. Узловые метастазы чаще встречаются у пациентов с многоочаговым поражением.

Системные симптомы могут возникать из-за секреции гормонов опухолью. Секреция опухолью кальцитонина, пептида, родственного гену кальцитонина, или других веществ может вызывать диарею или покраснение лица у пациентов с прогрессирующим заболеванием. Кроме того, отдельные опухоли выделяют кортикотропин (АКТГ), вызывая эктопический синдром Кушинга.

В диагностике необходима комплексная оценка уровня базального кальцитонина, результатов УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопси), при необходимости – результатов генетического исследования на наличие мутаций RET. Результаты цитологического исследования и УЗИ могут быть ложноотрицательными.

# Доброкачественные новообразования

*Фолликулярные аденомы* — распространенное доброкачественное новообразование щитовидной железы. Фолликулярная аденома как и фолликулярная карцинома щитовидной железы представляют собой опухоли фолликулярно-клеточной дифференцировки, которые состоят из микрофолликулярной архитектуры с фолликулами, выстланными кубическими эпителиальными клетками.  Это твердая или эластичная, однородная, круглая или овальная опухоль, окруженная тонкой фиброзной капсулой. Большинство пациентов с фолликулярной аденомой клинически и биохимически находятся в эутиреоидном состоянии. Примерно 1% фолликулярных аденом являются «токсичными аденомами», которые являются причиной симптоматического гипертиреоза. Гипертиреоз обычно не возникает до тех пор, пока функционирующая фолликулярная аденома не достигнет размера ≥3 см.

Фолликулярная карцинома имеет микроскопические особенности, сходные с фолликулярной аденомой. Однако фолликулярная карцинома имеет тенденцию быть более клеточной с толстой неправильной капсулой, часто с участками некроза и более частыми митозами. Фолликулярную карциному нельзя отличить от фолликулярной аденомы только на основании цитологических признаков. Ее отличают от фолликулярной аденомы на основании капсулярной инвазии, сосудистой инвазии, экстратиреоидного распространения опухоли, метастазов в лимфатические узлы или системных метастазов. Капсулярная инвазия определяется как распространение опухоли через всю капсулу.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы рекомендуется всем пациентам с узлами щитовидной железы, чтобы помочь охарактеризовать узел, а также обследовать остальную часть щитовидной железы на наличие других узлов. Эхографические особенности, свидетельствующие о злокачественности новообразования, включают - гипоэхогенность, точечные микрокальцинаты, нечеткие или неровные края, отсутствие гало-симптома, узел, высота которого превышает его ширину, а также повышенный внутриузловой кровоток.

*Кистозные узлы щитовидной железы*

Истинные  простые кисты щитовидной железы, выстланные доброкачественными эпителиальными клетками, встречаются редко. Большинство кистозных узлов представляют собой частично солидные структуры, подвергшиеся кистозной дегенерации (смешанные или сложные узлы). Большинство кистозных узлов щитовидной железы являются доброкачественными дегенерирующими аденомами щитовидной железы. Автономно функционирующие аденомы щитовидной железы чаще подвергаются кистозной дегенерации, чем нефункционирующие аденомы.

Клиническая важность оценки кистозных узлов щитовидной железы в первую очередь связана с необходимостью исключения рака щитовидной железы.  Именно природа солидного компонента, связанного с «кистой», имеет первостепенное клиническое значение. Солидный компонент может составлять более половины узла, представлять собой небольшую массу клеток вдоль стенки кисты или просто утолщение стенки кисты.

*Узловой зоб*

Узловой зоб является наиболее частым из всех заболеваний щитовидной железы и является результатом генетической гетерогенности фолликулярных клеток. Узловой зоб чаще всего выявляют просто как образование на шее, но иногда увеличение железы вызывает симптомы давления. Существует множество этиологических факторов развития узлового нетоксического зоба, но наиболее частой причиной его развития служит йодный дефицит. Диффузный эндемический зоб и узловой коллоидный зоб входят в спектр йододефицитных заболеваний.

Формирование в щитовидной железе узловых образований расценивается как инволюция органа на фоне диффузного эндемического зоба в условиях хронического йодного дефицита. Зоб может достигать больших размеров и явиться причиной развития компрессионного синдрома с появлением жалоб на затруднение дыхания и глотания, а также косметического дефекта шеи.

|  |
| --- |
| Дифференциальная диагностика новообразований щитовидной железы |
| Новообразования | Папиллярный рак | Фолликулярный рак | Медуллярный рак | Анапластический рак | Фолликулярная аденома | Узловой зоб |
| Характерные проявления | 1. Неинкапсулирован и может быть частично кистозным. 2. Может содержать кальцифицированные тела псаммомы, рубцовые остатки опухолевых сосочков, предположительно перенесших инфаркт.3. Воспалительные клетки могут окружать или инфильтрировать области злокачественного роста, 4. Часто многоочаговый5. «Скрытый рак» опухоли от микроскопич размеров до 1,5 см в d. | 1. Чаще одноузловые2. Чаще инкапсулирован (капсула толстая, не правильной формы)3. Не существует «скрытого» фолликулярного рака щитовидной железы или микрокарциномы  | 1. Спорадический МРЩЖ - одиночный узел щитовидной железы. Часто на момент выявления уже метастазировал2. Множественная эндокринная неоплазия 2 типа - гормональные проявления гиперкатехоламинемии при феохромоцитоме – кризовой артериальной гипертензии, ортостатического головокружения, симптоматического диабета; при синдроме МЭН типа 2А – амилоидной лихенификации кожи, при болезни Гиршпрунга – обстипации, кишечной непроходимости; при синдроме МЭН типа 2В – ярких физикальных фенотипических признаков, среди которых марфаноподобная внешность, гипермобильность суставов, множественных ганглионеврином конъюнктивы, слизистых оболочек языка, рта, деформации стоп, грудной клетки и т. д. | 1. Быстрый рост
2. Часто доминирует один узел
3. Чрезвычайно агрессивен
 | 1. Инкапсулирована
2. Чаще одноузловые
 | 1.Часто – множество узлов более 1см |
| Распространенность в детской популляции |  70-99% |  5-12% | 3-5% | 0,5-2% | - | от 5,2 до 70% |
| Стандарт диагностики | ТАБ | ТАБ и выявления распространения опухоли через капсулу опухоли и/или инвазии в сосуды | Комплексная оценка уровня базального кальцитонина, УЗИ, тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ),результаты генетического исследования на наличие мутаций RET | ТАБ | ТАБ | ТАБ |
| Метастазы | Высокий процент регионарного метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) шеи (80-90%). Так же - легочные, костныеРедко - головной мозг, почки, печень и надпочечники. | Чаще отдаленные метастазы: в легких, в костях, реже - головной мозг, печень, мочевой пузырь и кожа. | Отдаленные метастазы могут возникать в печени, легких, костях, реже в головном мозге и коже. Узловые метастазы чаще встречаются у пациентов с многоочаговым поражением | Легкие являются наиболее частым местом отдаленных метастазов, поражая до 90%. Приблизительно от 5 до 15 % пациентов имеют метастазы в костях. У 5% - метастазы в головной мозг, а у некоторых — в кожу, печень, почки, поджелудочную железу, сердце и надпочечники. | нет |  нет |

# Заключение

Одной из актуальных проблем современной эндокринологии является диагностика и лечение новообразований щитовидной железы. В последние годы произошел пересмотр всех основных рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с новообразованиями ЩЖ, это коснулось УЗИ, ТАБ, цитологических и гистологических исследований.

Узлы щитовидной железы — распространенные образования, часто обнаруживаемые пациентами самостоятельно либо при физикальном обследовании врача, либо случайно, во время различных визуализационных процедур и их клиническое значение в первую очередь связано с необходимостью исключения рака щитовидной железы.

 Новообразования щитовидной железы часто имеют в начале заболевания схожие симптомы, в связи с этим необходимо пристальное внимание и тщательное обследование пациентов с впервые выявленными образованиями в щитовидной железе, для исключения злокачественных новообразований и наблюдение в динамике.

# Литература

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975\_2004/ (Accessed on November 29, 2007).
2. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst 2013; 105:175.
3. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA 2017; 317:1338.
4. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005; 1:82.
5. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. Thyroid 2002; 12:889.
6. [Boice JD Jr, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. Cancer Causes Control 1997; 8:309.](https://www.uptodate.com/contents/papillary-thyroid-cancer/abstract/14)
7. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. Thyroid 2007; 17:447.
8. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, et al. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. Clin Cancer Res 2006; 12:2414.
9. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Thyroid 2015; 25:1106.
10. [Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37:525.](https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer/abstract/1)
11. [Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010; 22:486.](https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer/abstract/5)
12. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009.
13. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Oncol 2011; 2011:542358.
14. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. Cancer Res 2009; 69:4885.
15. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. Endocr Relat Cancer 2009; 16:17.
16. Fujita T, Ogasawara Y, Naito M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma associated with granulocyte colony-stimulating factor: report of a case. Surg Today 2006; 36:63.
17. Lin JD, Chao TC, Huang BY, et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. Thyroid 2005; 15:708.
18. Kwong N, Medici M, Angell TE, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:4434.
19. Cooper DS. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*2009;19(11):1167–214.
20. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.*2009;39(8):699–706.
21. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):329-49. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.002. PMID: 22443979; PMCID: PMC3575959.
22. Клинические рекомендации «Медуллярный рак щитовидной железы» / ред. совет: Д. Г. Бельцевич [и др.]. – Москва : Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" • Общероссийская общественная организация "Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи" • Ассоциация эндокринных хирургов • Общественная организация "Российская Ассоциация Эндокринологов, 2020. – 47 с.
23. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. Oncologist. 2011;16(5):585-93. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0405. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482585; PMCID: PMC3228182.
24. [Lin JD, Hsuen C, Chen JY, et al. Cystic change in thyroid cancer. ANZ J Surg 2007; 77:450.](https://www.uptodate.com/contents/cystic-thyroid-nodules/abstract/9)