



Фридман М.В.✉, Колобухов А.Э., Барьяш В.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Столбчато-клеточный вариант папиллярного рака щитовидной железы: проблемы дифференциальной диагностики и особенности клинического течения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Фридман М.В. – идея, дизайн, сбор клинической информации и литературных данных, подготовка рисунков и текста статьи; Колобухов А.Э. – редактирование текста, оформление статьи; Барьяш В.В. – сбор и анализ клинических данных.

Подана: 20.08.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: mfridman@tut.by

Резюме

С целью проиллюстрировать особенности морфологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы со снижением дифференцировки представлена клинко-морфологическая характеристика пациента с интратиреоидным, частично инкапсулированным столбчато-клеточным вариантом этого новообразования с минимальным регионарным распространением и отсутствием отдаленных метастазов на протяжении 11 лет послеоперационного наблюдения. По истечении этого срока были выявлены метастазы в легких. Углубленный анализ первичной опухоли, ее регионарных и отдаленных метастазов позволил реклассифицировать процесс в соответствии с современными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения как агрессивную низкодифференцированную фолликулярно-клеточную карциному, разновидность плохо дифференцированного рака. Обсуждаются проблемы диагностики, возникшие при рутинном морфологическом и иммуногистохимическом исследовании.

Ключевые слова: столбчато-клеточный, папиллярный рак, щитовидная железа

Fridman M., Kolobuhov A., Bariash V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Differential Diagnosis and Clinical Features

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Fridman M. – idea, design, collection of clinical information and literature data, preparation of figures and text of the article; Kolobuhov A. – text editing, article design; Bariash V. – collection and analysis of clinical data.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: mfridman@tut.by

Abstract

In order to update on the real-life practical approach for the morphological diagnosis of moderately differentiated papillary thyroid cancer, the clinical and morphological characteristics of a patient with an intrathyroidal partially encapsulated columnar cell variant of this neoplasm with minimal regional spread and the absence of distant metastases over 11 years of postoperative follow-up period were presented. During the observation, metastases to the lungs were detected. An in-depth analysis of the primary tumour, its regional and distant metastases made it possible to reclassify the process in accordance with modern recommendations of the World Health Organization as aggressive follicular cell carcinoma with high-grade features, a subtype of poorly differentiated cancer. Diagnostic pitfalls that aroused during routine morphological and immunohistochemical studies are discussed.

Keywords: columnar cell, papillary carcinoma, thyroid

■ ВВЕДЕНИЕ

Столбчато-клеточный вариант папиллярного рака (СКВ-ПР) был впервые описан в середине 80-х гг. прошлого века [1]. В анализируемых наблюдениях обращалось внимание на агрессивное клиническое течение заболевания (оба пациента погибли от распространенного метастатического поражения легких/позвонков) на втором году после удаления первичной опухоли, а также необычные для папиллярной карциномы щитовидной железы цитологические характеристики: опухолевая клетка призматической формы (еще более высокая, чем в наблюдениях высококлеточного варианта папиллярного рака, ядра гиперхромные и стратифицированные, схожие с тем видом эпителиальных клеток, который наблюдается в эндометрии фазы секреции и в аденомах желудочно-кишечного тракта, нет эозинофилии цитоплазмы). Через несколько лет в том же журнале были отмечены клиничко-морфологические особенности еще одного пациента с этим же вариантом гистологического строения. Обращалось внимание на митотическую активность (2–3 делящиеся клетки на 10 полей зрения при увеличении в 400 раз) в опухолевых элементах. Архитектоника и клеточный состав новообразования создавали впечатление метастаза колоректальной папиллярной аденокарциномы, однако выраженная экспрессия тиреоглобулина

в цитоплазме опухолевых клеток позволила провести дифференциальную диагностику и определить первичную локализацию карциномы в щитовидной железе [2]. Послеоперационное течение заболевания было неблагоприятным – смерть пациента наступила на 6-м году наблюдения в результате распространенного метастатического процесса в легких (несмотря на терапию радиоактивным йодом, опухолевые массы в легких увеличивались в размерах, новые метастазы были выявлены в лимфатических узлах, головном мозге и мягких тканях). Эти описания позволили выделить новый вариант папиллярной карциномы, что и было зафиксировано в начале 1990-х гг. [3], а через десять лет были опубликованы результаты наблюдения за 16 пациентами, причем только один из этой группы умер от метастазов карциномы в легких, а еще один уже третий год проходил лечение 131I по поводу двустороннего поражения легких [4]. В дальнейшем СКВ-ПР обсуждался на страницах третьей редакции Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы [5], а затем был присвоен и ICD-O-код – 8344/3 [6].

Следует отметить, что не только светооптическая, но и иммуногистохимическая характеристика этого новообразования также довольно необычна для папиллярного рака щитовидной железы в его классическом понимании: так, в клетках опухоли наблюдали в различной степени выраженности ядерную экспрессию белка cyclin D1, повышенную пролиферативную активность (ki-67 до 30%), слабо выраженную экспрессию белка p53 [7] и хорошо выраженную диффузную экспрессию белка CDX2 ~ 10 (1 из 10) – 30% пациентов (3 из 11) [8, 9], фокальную экспрессию еще у 3 из 11 пациентов в исследовании Enríquez et al., 2012 [9]. Тиреоглобулин также экспрессируется с большой вариабельностью. Описаны наблюдения, в которых опухолевые клетки совсем не реагировали при окраске с антителом thyroglobulin (rabbit polyclonal, 1 : 800; Dako) [4]. С другой стороны, у всех 11 пациентов из исследования Enríquez et al., 2012 [9], опухолевые клетки демонстрировали экспрессию и тиреоглобулина, и тиреоидного фактора транскрипции (TTF-1).

Сложности морфологической диагностики СКВ-ПР можно проиллюстрировать на примере относительно недавней публикации в русскоязычной литературе: хотя авторами заявлено описание наблюдения СКВ-ПР [10], однако, судя по представленным рисункам, опухоль с большей степенью вероятности может быть отнесена к высококлеточному варианту папиллярной карциномы (призматическая форма опухолевой клетки и ядра в базальной локализации, размер цитоплазмы в 2–3 раза превышает размер ядра, что хорошо видно на рис. 3 и 5а). В то же время отсутствует стратификация ядер, зато отчетливо различимы характерные для папиллярной карциномы щитовидной железы ядерные признаки (внутриядерные борозды – 5а, включения – 5b, стирание межклеточных границ – 5b, эозинофилия цитоплазмы – рис. 5а и 5b, что полностью исключает СКВ-ПР.

Таким образом, обсуждение клинко-морфологических особенностей СКВ-ПР по-прежнему актуально.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать собственное наблюдение за пациентом со столбчато-клеточным вариантом папиллярного рака щитовидной железы для иллюстрации сложностей дифференциальной диагностики и выбора лечебной тактики при такого рода опухолевых заболеваниях.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рутинное и иммуногистохимическое исследование биологического материала, полученного из первичной опухоли и ее метастазов в легких, проведено по общепринятым протоколам с учетом рекомендаций фирмы-производителя, окраска совершалась на автоматах Leica ST5020 и Bond max (Leica), применялись антитела, готовые для использования. Для установления гистогенетической связи первичной/метастатической карциномы и главных клеток щитовидной железы употребляли антитела thyroglobulin (clone 1D4), thyroglobulin cocktail [2H11+6E1], TTF-1 (clone SPT24), PAX8 (clone EP331). Для дифференциальной диагностики разрастаний папиллярной карциномы в легких использовались антитела cytokeratin (CK) 7 (clone RN7), CK20 (clone Ks20.8), CDX2 (clone EP25), Napsin A (clone IP64). Для уточнения BRAF-статуса микропрепараты окрашивались антителом BRAF-V600E (clone RM8). Для определения степени дифференцировки первичной опухоли и ее метастазов окрашивание проводилось антителом ki-67 (clone MM1). Клинически значимая информация получена из записей в амбулаторной карте.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мужчина, житель Гомельской области, 1968 г. р., был госпитализирован для обследования и лечения в Республиканский центр опухолей щитовидной железы в апреле 2012 г. по поводу бессимптомного и гормонально-неактивного узлового образования левой доли щитовидной железы с ультрасонографическими и цитологическими признаками, указывающими на высокий риск карциномы. Данные дооперационного обследования свидетельствовали в пользу интратиреоидной опухоли без поражения регионарных лимфатических узлов и рентгенографических признаков вовлечения легких. Учитывая радиационный анамнез («йодный удар» в 18-летнем возрасте в результате аварии на Чернобыльской АЭС), было принято решение об оперативном лечении узла в объеме гемитиреоидэктомии с проведением интраоперационного гистологического и цитологического исследования. В операционном материале было обнаружено мягкоэластичное частично инкапсулированное опухолевидное образование, не превышающее 20 мм в максимальном размере, с гладкой желтовато-серой поверхностью разреза. Исследование методом замороженных срезов показало наличие папиллярного рака, что послужило основанием для тотальной тиреоидэктомии с одномоментной центральной и латеральной фасциально-футлярной диссекцией лимфатических узлов шеи VI и III–IV уровней с двух сторон.

По результатам послеоперационного исследования была обнаружена папиллярная карцинома классического строения с микрометастазами преимущественно фолликулярной архитектоники в 3 из 7 центральных лимфатических узлов (рис. 1). В гистологической картине, кроме диссоциации архитектоники первичной опухоли и ее метастазов, были отмечены стратификация опухолевых клеток в папиллярных структурах и повышенная митотическая активность (рис. 2), что согласовывалось с изменениями, присущими СКВ-ПР. Согласно действующим на тот момент отечественным и международным нормативным документам [11, 12], распространенность опухолевого процесса соответствовала первой стадии (возраст до 45 лет), pT1N1aM0 (с 2017 г. – pT1bN1aM0), но с умеренным риском рецидива/прогрессирования (агрессивный морфологический фенотип, метастазы в нескольких лимфатических узлах центральной группы).

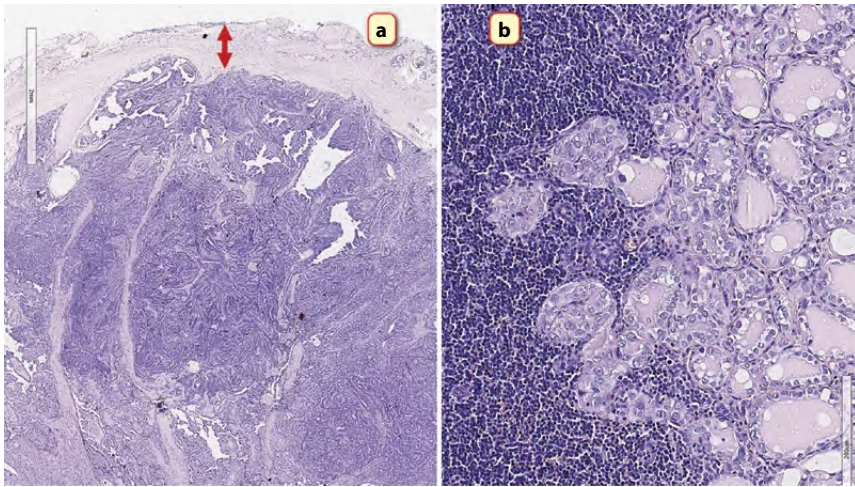


Рис. 1. Первичная опухоль и ее регионарные метастазы (2012 г.). Папиллярная карцинома частично инкапсулирована (а, стрелка, ув. $\times 15$). В микрометастазах доминирует фолликулярная архитектура (b, ув. $\times 160$). Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 1. Primary tumor and its regional metastases (2012). Papillary carcinoma is partially encapsulated (a, arrow, $\times 15$). The micrometastases are dominated by follicular architectonics (b, $\times 160$). Staining hematoxylin and eosin

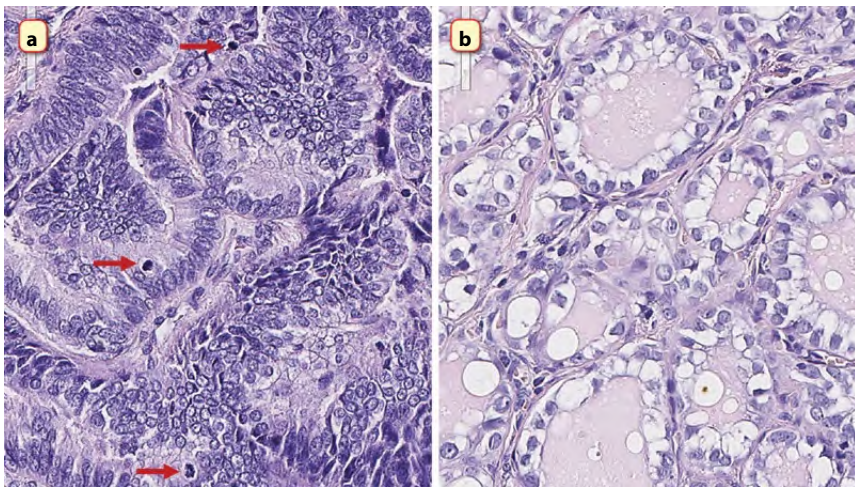


Рис. 2. Детали предыдущих рисунков. В сосочковых структурах первичной карциномы стратификация вытянутых опухолевых клеток, патологические митозы по типу отставания хромосомы в метафазе (а, стрелки, ув. $\times 400$). В метастазе фолликулы выстланы высокими клетками призматической формы с типичными для папиллярной карциномы щитовидной железы ядерными характеристиками (b, ув. $\times 400$). Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 2. Details of the previous drawings. In papillary structures of primary carcinoma, stratification of elongated tumor cells, pathological mitoses by the type of chromosome lag in metaphase (a, arrows, $\times 400$). In metastasis, the follicles are lined with tall prismatic cells with nuclear characteristics typical of papillary thyroid carcinoma (b, $\times 400$). Staining hematoxylin and eosin

Уже через месяц после оперативного лечения была проведена диагностика (активность 5,43 МБк) с ¹³¹I. Первый курс абляционной радиойодтерапии (активность 1,68 ГБк) пациент прошел через год после операции. На посттерапевтической сцинтиграмме отсутствовали признаки функционирования резидуальной тиреоидной ткани, рецидива, метастазов. В дальнейшем проводились: терапия L-тироксина в супрессивных дозах для достижения показателей ТТГ в границах 0,1–0,5 мМЕ/л, а тиреоглобулина – до 0,2 нг/мл и три диагностики с ¹³¹I в период с 2014 по 2016 г. Следует отметить, что в 2016 г. (через 4 года после удаления щитовидной железы) желательный уровень биохимической стабилизации не был достигнут: уровень ТТГ доходил до 0,91 мМЕ/л, а тиреоглобулина – 1,0 нг/мл.

В соответствии с национальными стандартами [11] пациент проходил ежегодное обследование с рентген-контролем органов грудной клетки, УЗИ органов шеи и исследование четырех биохимических показателей: ТТГ, тиреоглобулин, Т4 и антитела к тиреоглобулину. Жалоб не предъявлял. В феврале 2023 г. по результатам сонографического исследования рецидив не был выявлен, однако в марте в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа был установлен значимый рост содержания тиреоглобулина до 131,1 нг/мл (референтное значение – до 1 нг/мл).

Как известно, «излюбленные» локализации отдаленных метастазов папиллярного рака щитовидной железы – легкие и кости. Была выполнена компьютерная томография (апрель 2023 г.), в результате которой обнаружены множественные очаги до 6 мм в диаметре в обоих легких, что трактовалось двояко: либо метастазы, либо проявления воспалительного процесса; также в нижней доле левого легкого обнаружен узел размером 37 мм. Поскольку пациент неоднократно болел пневмонией в период эпидемии COVID-19, полностью исключить постковидные изменения в легочной ткани не представлялось возможным. Повторное исследование через две недели, в течение которых пациент получал медикаментозную терапию, направленную на улучшение вентиляции и газообмена в легких, позволило однозначно диагностировать метастазы в легких и лимфатических узлах средостения.

В июле этого же года уровень тиреоглобулина вновь значительно вырос – 437,1 нг/мл, а по результатам сцинтиграфического исследования была обнаружена патологическая фиксация радиофармпрепарата в нижних долях обоих легких. Пациент подвергся терапии ¹³¹I с активностью 3,995 ГБк.

Следующее исследование уровня тиреоглобулина, проведенное в октябре 2023 г., позволило зафиксировать еще большее увеличение этого показателя – до 817,3 нг/мл. Томограмма в декабре того же года показала рост крупного очага до 53 мм и мелких – до 7 мм. Неэффективность сеанса радиойодтерапии выявила необходимость выяснить гистологическое строение очагов в легких для понимания причины этого явления, и в начале февраля 2024 г. образования (один из мелких очагов справа и крупный узел слева) в нижних долях обоих легких были подвергнуты инцизионной биопсии.

Результаты гистологического исследования (рис. 1–5) показали разрастания папиллярной аденокарциномы, причем в более мелком очаге из нижней доли правого легкого обнаружили слоистые кальцификаты (псаммомные тельца). Иммунофенотип соответствовал метастазу рака щитовидной железы: позитивная реакция с антителами к тиреоглобулину (очаговая, слабовыраженная), диффузная и сильная экспрессия белков CK7, TTF1, PAX8. Однако более крупный опухолевый очаг из левого

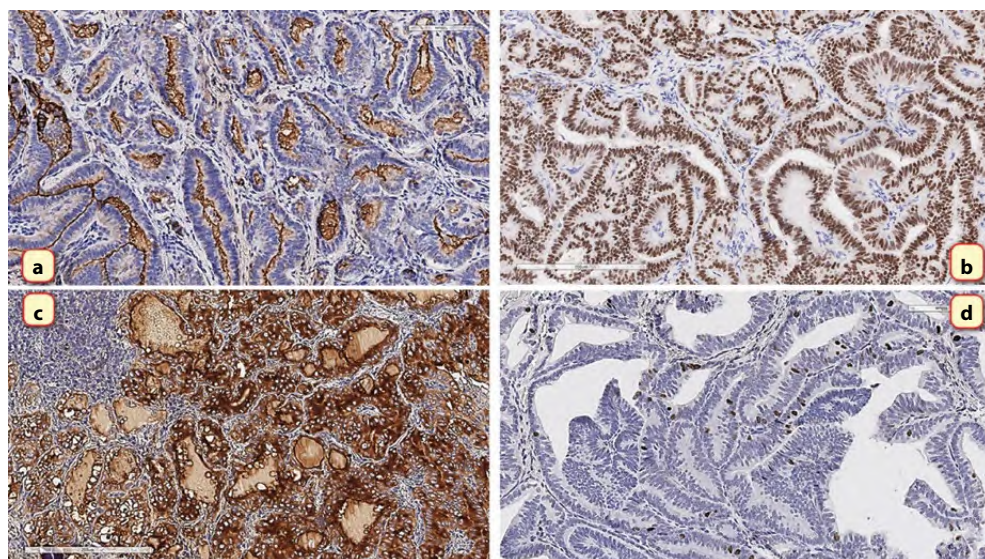


Рис. 3. Иммуноморфологическая характеристика первичной опухоли и ее метастазов. Тиреоглобулин выявлялся в щелях, образованных сосочковыми структурами (а), и внутри фолликулов в цитоплазме клеточных элементов их образующих (b), CDX2 диффузно и сильно экспрессируется в ядрах опухолевых клеток (c), пролиферативная активность (Ki-67) до 10%. Ув. ×200

Fig. 3. Immunomorphological characteristics of the primary tumor and its metastases. Thyroglobulin was detected in the crevices formed by papillary structures (a), and inside follicles in the cytoplasm of the cellular elements forming them (b), CDX2 is diffusely and strongly expressed in the nuclei of tumor cells (c), proliferative activity (Ki-67) up to 10%. ×200

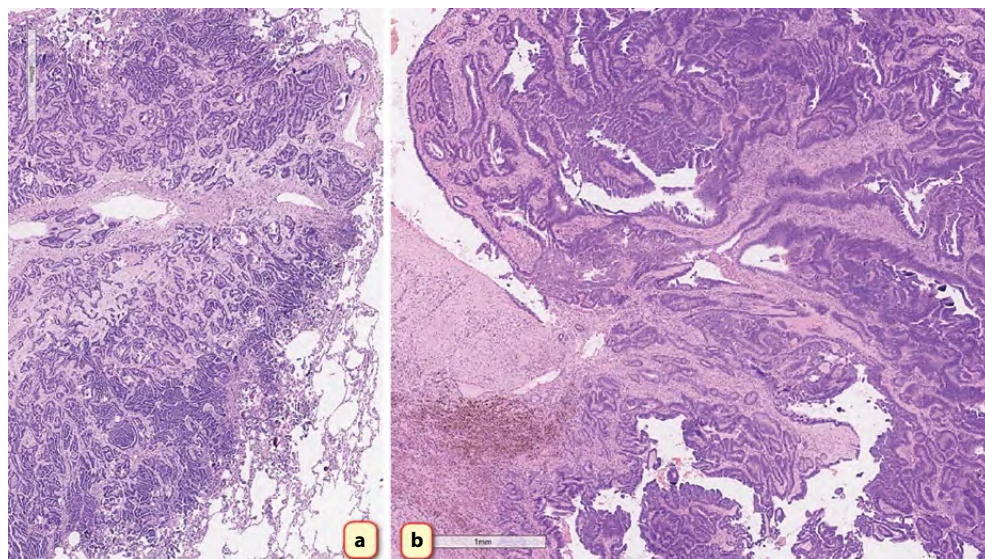


Рис. 4. Метастазы в легких: справа (а, ув. ×20) и слева (b, ув. ×40). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Lung metastases: on the right (a, ×20) and on the left (b, ×40). Staining hematoxylin and eosin

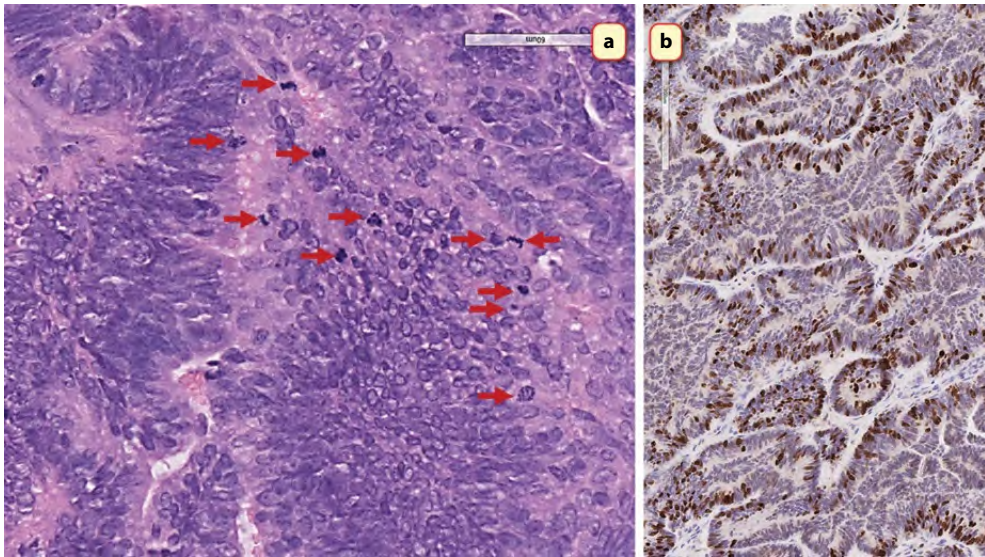


Рис. 5. Деталь предыдущего микропрепарата демонстрирует повышенную митотическую активность (а, патологические митозы обозначены стрелками, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$), что коррелирует с высокой (экспрессия Ki-67 до 30% ядер опухолевых клеток) пролиферативной активностью (b, ув. $\times 200$)

Fig. 5. A detail of the previous micropreparation demonstrates increased mitotic activity (a, pathological mitoses are indicated by arrows, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$), which correlates with high (Ki-67 expression up to 30% of tumor cell nuclei) proliferative activity (b, $\times 200$)

легкого продемонстрировал полное отсутствие окраски с антителами к тиреоглобулину (использовались разные клоны, но результат был все тот же), и фенотип опухоли резко отличался от типичной картины папиллярного рака щитовидной железы. Для исключения первичной легочной карциномы и метастаза колоректального рака материал был окрашен антителами Napsin A (–), CK20 (–), CDX2 (+), CK7 (+), TTF1 (+), PAX8 (+). Также и первичная опухоль, и ее метастазы в операционном материале за 2012 г. были исследованы для определения экспрессии белков тиреоглобулин (+) и CDX2 (+). В результате сравнительного анализа был подтвержден диагноз СКВ-ПР с признаками снижения/утраты дифференцировки. Переход в плохо дифференцированную карциному был засвидетельствован по результатам сравнения пролиферативной и митотической активности первичной опухоли и ее отдаленных метастазов. С целью поиска дополнительных терапевтических мишеней было выполнено BRAF-тестирование метастатических очагов – результат негативный. Назначено лечение сорафенибом.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Публикаций, посвященных клиническим и морфологическим особенностям СКВ-ПР, относительно немного, как правило, речь идет об анализе небольшого количества пациентов, проходивших диагностику и лечение в одном центре. Сложившиеся представления об агрессивности этого варианта сосочковой карциномы [3, 5, 6]

базируются на наблюдениях Evans (1986 г.), Sobrinho-Simões et al. (1988 г.) и Wenig et al. (1998 г.). Не вызывает сомнений гистогенетическая связь опухолевых клеток с эпителиоцитами фолликулов щитовидной железы (во всех без исключения наблюдениях показана экспрессия тиреоглобулина и TTF1), однако в процессе канцерогенеза задействован не только MAP-киназный каскад, но еще и фактор транскрипции (caudal related homeodomain protein 2 – CDX2), который играет важную роль в пролиферации и дифференцировке эпителиальных элементов желудочно-кишечного тракта [7–9].

Среди наблюдений СКВ-ПР описаны и пациенты с индолентным течением: продолжительность наблюдения составила 22 года [7]. По-видимому, как и при прочих вариантах сосочковой карциномы, при клинической оценке злокачественного потенциала рака щитовидной железы первостепенную роль играет распространение опухолевого процесса: в собственном случае опухоль была частично инкапсулирована, не выходила за пределы капсулы органа, регионарное метастазирование ограничивалось центральной группой лимфатических узлов. Возврат заболевания в форме отдаленных метастазов в легких также не говорит об особой агрессивности СКВ-ПР, однако резистентность к лечению ¹³¹I и диссоциация между накоплением изотопа в опухоли, высокий уровень тиреоглобулина в крови и отсутствие экспрессии этого белка в цитоплазме клеток карциномы – довольно необычно и в доступных нам источниках не описано.

Также нужно отметить наличие морфологических признаков, позволяющих реклассифицировать СКВ-ПР в группу первичных карцином щитовидной железы из фолликулярного эпителия с признаками снижения дифференцировки [13]. В частности, высокая митотическая и пролиферативная активность отмечена и в первичной опухоли, и в ее метастазах в легких. Вероятно, комбинация морфологических и иммуноморфологических особенностей описанной нами опухоли и определила особенности клинических проявлений заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По аналогии с атипичным течением медуллярного рака щитовидной железы, при котором кальцитонин не удерживается в цитоплазме опухолевых клеток, а сразу секретируется в кровь [14], можно предположить, что и в приведенном клиническом наблюдении диссоциация между уровнем тиреоглобулина в сыворотке крови и отсутствием экспрессии этого белка в цитоплазме опухолевых клеток можно объяснить тем же хорошо известным феноменом. Лечение таргетными препаратами из группы мультикиназных ингибиторов предусмотрено при радиоiodнегативном раке щитовидной железы. Дальнейшее наблюдение покажет эффективность выбранного метода терапевтического воздействия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Evans H.L. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(1):77–80. doi: 10.1093/ajcp/85.1.77
2. Sobrinho-Simões M., Nesland J.M., Johannessen J.V. Columnar-Cell Carcinoma: Another Variant of Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid. *American Journal of Clinical Pathology*, 1988;89(Issue 2):264–267. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcp/89.2.264>
3. Rosai J., Carcangiu M.L., DeLellis R.A. *Armed forces institute of pathology, atlas of tumor pathology: 3rd Series. Tumors of the thyroid gland.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1992; 343 p.



4. Wenig B.M., Thompson L.D., Adair C.F., et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinico-pathologic study of 16 cases. *Cancer*. 1998;82:740–753.
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (eds.) Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours, 3rd Edition. Volume 8. IARC Press, Lyon, 2004.
6. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. (eds.) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, 2017.
7. Chen J.H., Faquin W.C., Lloyd R.V., Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 May;24(5):739–49. doi: 10.1038/modpathol.2011.2
8. Sujoy V., Pinto A., Nosé V. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 10 cases with emphasis on CDX2 expression. *Thyroid*. 2013;23(6):714–719. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0455>
9. Enriquez M.L., Baloch Z.W., Montone K.T., Zhang P.J., LiVolsi V.A. CDX2 expression in columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012 May;137(5):722–6. doi: 10.1309/AJCPXE3PUBWVZCGZ
10. Volchenko N.N., Surkova V.S., Yudakova M.E., Gevorgyan G.S., Moskvicheva L.I., Suslova T.E. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(2):58–61. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.17116/onkolog2020902158>
11. Averkin Yu.I., Antonenkova N.N., et al. *Thyroid cancer (73.00). Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms*. Minsk, 2012;2(38):440–451.
12. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–214. doi: 10.1089/thy.2009.0110. Erratum in: *Thyroid*. 2010 Aug;20(8):942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid*. 2010;20(6):674–5.
13. Wong K.S., Dong F., Telatar M., et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: an analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid*. 2021;31:933–940. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0668>
14. Gambardella C., Offi C., Clarizia G. et al. Medullary thyroid carcinoma with double negative calcitonin and CEA: a case report and update of literature review. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(103). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0435-7>