

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng di căn của ung thư tuyến giáp thể nang

Nguyễn Xuân Hậu^{1,2*}, Nguyễn Thị Phương Anh¹, Lê Văn Quảng^{1,3}

¹Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Khoa Ngoại đầu cổ, Bệnh viện K

Ngày nhận bài 28/6/2021; ngày chuyển phản biện 1/7/2021; ngày nhận phản biện 30/7/2021; ngày chấp nhận đăng 9/8/2021

Tóm tắt:

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng di căn trong ung thư tuyến giáp (UTTG) thể nang tại Bệnh viện K. Thiết kế kết hợp hồi cứu và tiến cứu trên 48 bệnh nhân chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang được phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến tháng 7/2020. Tuổi mắc bệnh trung bình là $44 \pm 16,1$, tỷ lệ nữ/nam là 4,3/1. Đa số bệnh nhân khám sức khỏe định kỳ phát hiện có u giáp, khối u chủ yếu ở 1 thùy với đường kính trung bình $21,7 \pm 12$ mm. Trên siêu âm, 72,9% khối u được đánh giá TIRADS 4, tế bào học có ít vai trò trong chẩn đoán với tỷ lệ kết quả không xác định là 48,9%. Di căn xa gặp ở 18,8%, trong đó xương và phổi là 2 cơ quan thường gặp nhất. Tỷ lệ di căn hạch cổ chung là 31,3%, ung thư ở 2 thùy có tỷ lệ di căn hạch cổ cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Từ khóa: di căn, ung thư tuyến giáp thể nang.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

UTTG thể nang là thể thường gặp thứ 2 trong nhóm UTTG biệt hóa (sau UTTG thể nhú) [1]. So với thể nhú, UTTG thể nang thường gặp ở nhóm tuổi lớn hơn, tỷ lệ di căn hạch thấp hơn thể nhú [2, 3] và di căn xa có thể là triệu chứng đầu tiên của bệnh [4, 5]. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) ít có vai trò trong chẩn đoán UTTG thể nang vì rất khó để phân biệt giữa u tuyến thể nang và ung thư thể nang. Chẩn đoán xác định cần bằng chứng về xâm lấn mạch máu và/hoặc xâm lấn vỏ trên mô bệnh học [6]. Hiện nay, điều trị UTTG thể nang gần tương tự như UTTG thể nhú với phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng nhất. Điều trị I-131 sau đó được chỉ định cho từng trường hợp cụ thể, dựa vào giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch và di căn xa. Hiểu biết rõ hơn những đặc điểm bệnh học của UTTG thể nang sẽ có giá trị trong chẩn đoán bệnh sớm và có thái độ điều trị thích hợp.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về UTTG thể nang, tuy nhiên tại Việt Nam chưa được thực hiện nhiều. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng di căn của UTTG thể nang tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 48 bệnh nhân UTTG thể nang được phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến tháng 7/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTTG được phẫu thuật theo phác

đồ có kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh khẳng định là UTTG thể nang.

- Hồ sơ bệnh án đầy đủ kết quả: khám lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau mổ.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã được phẫu thuật UTTG tại tuyến trước.

- Bệnh nhân cũ đến điều trị tiếp vì tái phát, di căn hoặc lý do khác.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Các chỉ số nghiên cứu

- Khai thác các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (siêu âm tuyến giáp đánh giá kích thước u, số lượng u, phân loại TIRADS, tình trạng di căn và chọc hút tế bào trước mổ).

- Phân loại TIRADS được sử dụng theo TIRADS Jin Young Kwak (2011), phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC 2017.

- Phương pháp phẫu thuật: cắt tuyến giáp toàn bộ khi phát hiện hạch di căn, u kích thước > 1 cm, hoặc xâm lấn cơ trước giáp; vét hạch cổ trung tâm dự phòng hoặc khi phát hiện hạch; vét hạch cổ trung tâm kèm vét hạch cổ bên điều trị khi lâm sàng và cận lâm sàng phát hiện hạch trước mổ hoặc kiểm tra hạch cổ bên trong mổ nghi ngờ di căn.

*Tác giả liên hệ: Email: drnguyensexuanhau@gmail.com

Clinicopathological and metastasis status of follicular thyroid cancer

Xuan Hau Nguyen^{1,2*}, Thi Phuong Anh Nguyen¹,
Van Quang Le^{1,3}

¹Oncology Department, Hanoi Medical University

²Department of Oncology and Palliative Care,
Hanoi Medical University Hospital

³Head and Neck Department, National Cancer Hospital

Received 28 June 2021; accepted 9 August 2021

Abstract:

This study aims to evaluate the clinicopathological and metastasis status of follicular thyroid cancer at K Hospital. We conducted a retrospective combined with prospective cohort study of 48 follicular thyroid carcinoma patients treated by surgery at K hospital from January 2016 to July 2020. The mean age was 44±16.1 and the female/male ratio was 4.3/1. Most patients presented with an asymptomatic and had a unilateral tumor with mean diameter was 21.7±12 mm. 72.9% of tumors were classified as TIRADS 4 on ultrasound, and FNA did not play a big role in the diagnosis of follicular thyroid carcinoma with undetermined significance result in 48.9% of cases. Distant metastasis in 18.8%, the most common metastatic sites were bone, followed by the lungs. The overall rate of nodal metastasis was 31.3%. Cancer in both thyroid lobes had significantly associated with nodal metastasis (p<0.05).

Keywords: follicular thyroid cancer, metastasis.

Classification number: 3.2

- Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ, khám theo dõi định kỳ sau mổ.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phần mềm SPSS 26.0. Thống kê mô tả gồm tỷ lệ phần trăm, trị số trung bình, độ lệch chuẩn trung vị và khoảng tứ phân vị. So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ bằng test χ^2 , Fisher's Exact test, tính nguy cơ tương đối bằng hồi quy Logistic. Mức ý nghĩa thống kê p<0,05.

Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự đồng ý của Phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện K.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh, không phục vụ mục đích nào khác.

- Mọi thông tin thu thập từ bệnh nhân được đảm bảo bí mật và

chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

- Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ và nghiên cứu không ảnh hưởng tới kết quả điều trị của người bệnh.

Kết quả

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bệnh nhân nữ chiếm đa số với tỷ lệ trên 81%. Tỷ lệ nữ/nam là 4,3/1. Nhóm tuổi <55 chiếm tỷ lệ 72,9%, nhóm ≥55 tuổi chiếm 27,1%. Tuổi mắc bệnh trung bình là 44±16,1, thấp nhất là 12, cao nhất là 75.

Đa số bệnh nhân khám sức khỏe định kỳ phát hiện u giáp, chiếm tỷ lệ 50%. Bệnh nhân tự sờ thấy u vùng cổ có tỷ lệ 25%. Bệnh nhân đến khám vì có triệu chứng ở cơ quan di căn xa là 16,7%. Các nguyên nhân khác: nuốt vướng, khàn tiếng ít gặp. Không có bệnh nhân nào vào viện vì lý do nổi hạch cổ. Đặc điểm khối u giáp qua siêu âm trước mổ được thể hiện ở bảng 1.

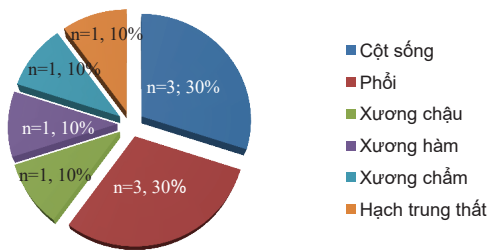
Bảng 1. Đặc điểm khối u giáp qua siêu âm trước mổ.

Đặc điểm u	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Vị trí u (n=48)		
Một thùy	34	70,8
Eo giáp	2	4,2
Hai thùy	12	25,0
Số lượng u (n=48)		
1 u	30	62,5
≥2 u	18	37,5
Kích thước u (n=48)		
<10 mm	7	14,6
11-20 mm	21	43,8
21-40 mm	15	31,2
>40 mm	5	10,4
TIRADS (n=48)		
3	11	22,9
4	35	72,9
5	2	4,2

Về tế bào học, chỉ có 1 bệnh nhân không được chỉ định chọc hút tế bào bằng kim nhỏ. Gần 50% bệnh nhân có kết quả FNA không xác định (Bethesda III và IV), hơn 30% bệnh nhân có kết quả FNA lành tính (Bethesda II) và 12,8% bệnh nhân có kết quả FNA nghi ngờ ác tính. Không có kết quả FNA nào khẳng định ác tính.

Tình trạng di căn

Di căn xa: có 9/48 bệnh nhân di căn xa ngay từ thời điểm phát hiện bệnh. Tỷ lệ di căn xương hay gặp nhất, chiếm 60% (trong đó di căn cột sống chiếm tỷ lệ cao nhất 30%). Di căn phổi đứng thứ 2, chiếm 30%. Có 1 bệnh nhân vừa có di căn phổi vừa có di căn cột sống (biểu đồ 1). Một số yếu tố liên quan tới tình trạng di căn xa được thể hiện ở bảng 2.



Biểu đồ 1. Vị trí di căn xa.

Bảng 2. Một số yếu tố liên quan tới tình trạng di căn xa.

Đặc điểm	Tình trạng di căn xa, n (%)	Giá trị p		
			Không di căn xa	Có di căn xa
Tuổi	<55	33 (94,3)	2 (5,7)	0,001
	≥55	6 (46,2)	7 (53,8)	
Giới	Nam	8 (88,9)	1 (11,1)	0,424
	Nữ	31 (79,5)	8 (20,5)	
Kích thước u	≤40 mm	37 (86)	6 (14)	0,039
	>40 mm	2 (40)	3 (60)	

Di căn hạch: có 12/48 bệnh nhân được phẫu thuật cắt thù + eo (chiếm 25%), các bệnh nhân này không được vét hạch cổ. Còn lại 75% bệnh nhân được cắt toàn bộ tuyến giáp, trong đó 66,7% bệnh nhân được vét hạch cổ. Trong số 24 trường hợp được vét hạch, 37,5% vét hạch nhóm trung tâm đơn thuần và 62,5% kèm vét hạch cổ bên (bảng 3-5).

Bảng 3. Kết quả di căn hạch sau phẫu thuật.

Vét hạch cổ	Số bệnh nhân			Tổng
	Di căn hạch nhóm trung tâm đơn thuần	Di căn hạch nhóm trung tâm + cổ bên	Không di căn	
Không vét hạch	0	0	24	24
Chỉ vét hạch nhóm trung tâm	3	0	6	9
Vét hạch nhóm trung tâm và hạch cổ bên	3	9	3	15
Tổng, n (%)	6 (12,5)	9 (18,8)	33 (68,7)	48 (100)

Bảng 4. Mối liên quan giữa tỷ lệ di căn hạch cổ và các yếu tố nguy cơ.

Đặc điểm	Tình trạng di căn hạch, n (%)	Giá trị p		
			Có di căn hạch	Không di căn hạch
Tuổi	<55	12 (34,3)	23 (65,7)	0,727
	≥55	3 (23,1)	10 (76,9)	
Giới	Nữ	11 (28,2)	28 (71,8)	0,432
	Nam	4 (44,4)	5 (55,6)	
Ung thư hai thù	Có	3 (75)	1 (25)	0,049
	Không	12 (27,3)	32 (72,7)	
Kích thước u	≤40 mm	13 (30,2)	30 (69,8)	0,642
	>40 mm	2 (40)	3 (60)	

Bảng 5. Mối liên quan giữa tỷ lệ di căn hạch cổ và di căn xa.

Di căn hạch	Di căn xa		Tổng
	M0, n (%)	M1, n (%)	
Không	26 (66,7)	7 (77,8)	33
N1a	5 (12,8)	0	5
N1b	8 (20,5)	2 (22,2)	10
Tổng	39 (100)	9 (100)	48

p=0,724

Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 44±16,1, thấp nhất là 12, cao nhất là 75, trong đó nhóm bệnh nhân <55 tuổi chiếm đa số (72,9%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Su và cs (2019) [7], tuổi trung bình của bệnh nhân UTTG thể nang là 46,65±17,95. Theo SEER (2017) [8], UTTG thể nang hay gặp nhất ở độ tuổi 40-60, độ tuổi mắc trung bình cao hơn so với UTTG thể nhú (30-50 tuổi). Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTTG thể nang gặp phần lớn ở nữ giới với tỷ lệ nữ/nam là 4,3/1. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Aschebrook-Kylfloy và cs (2013) [4] và Lê Văn Quảng (2002) [9] với tỷ lệ nữ/nam lần lượt là 3/1 và 2,5/1. UTTG thể nang cũng như UTTG nói chung chủ yếu gặp ở nữ giới và hormon sinh dục dường như là một giả thuyết hợp lý để giải thích cho sự chênh lệch này. Đa số bệnh nhân đều được phát hiện bệnh tình cờ, tỷ lệ tự sờ thấy khối u vùng cổ chỉ 25%. Khác với UTTG thể nhú, UTTG thể nang có tỷ lệ di căn xa cao hơn và nhiều bệnh nhân tới viện do có triệu chứng của cơ quan di căn xa trước khi có biểu hiện tại tuyến giáp. Có 8 trong số 48 bệnh nhân (16,7%) đến khám vì có triệu chứng ở cơ quan di căn xa như đau xương cột sống do di căn xương hoặc ho, khó thở do di căn phổi (biểu đồ 1). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của D'Avanzo và cs (2004) [10], theo đó đa số (69,2%) bệnh nhân UTTG thể nang đến viện khám sức khỏe định kỳ phát hiện bệnh, 13,7% bệnh nhân sờ thấy khối u ở cổ và 11,0% bệnh nhân có triệu chứng di căn xa tại thời điểm chẩn đoán. Tuy nhiên theo Thompson và cs (2001) [11], chỉ có 5% bệnh nhân không triệu chứng được phát hiện bệnh nhờ khám định kỳ và có tới hơn 90% bệnh nhân vào viện vì sờ thấy u ở cổ.

Trong 48 bệnh nhân có tới 37,5% có 2 u trở lên, tỷ lệ u ≤4 cm chiếm 89,6%. Chủ yếu bệnh nhân có hình ảnh siêu âm TIRADS 4 (72,9%), nhưng cũng có gần 23% bệnh nhân TIRADS 3 (bảng 1). Nhiều nghiên cứu khác nhau đã chỉ ra tỷ lệ UTTG ở bệnh nhân có một nốt đơn độc không có sự khác biệt so với tỷ lệ ở bệnh nhân có nhiều nốt. Theo Hoang và cs (2007) [12], UTTG thể nang cũng hay gặp trong các u tuyến giáp đa nhân. Kích thước u là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh. Kết quả của chúng tôi gần tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Phong (2011) [13] với 75,5% bệnh nhân có khối u <4 cm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, gần 50% bệnh nhân có kết quả FNA không xác định (Bethesda III và IV). Không có bệnh nhân nào có kết quả FNA ác tính và có đến hơn 30% bệnh nhân có kết quả FNA lành tính (Bethesda II). Đa số các bệnh nhân này có đặc điểm nghi ngờ trên siêu âm nên được

chỉ định phẫu thuật. Một số bệnh nhân khác được chẩn đoán UTTG thể nang trước mổ nhờ sinh thiết tổn thương tại vị trí di căn xa. Kết quả này cũng giống các nghiên cứu khác trên thế giới đều chỉ ra rằng rất khó chẩn đoán phân biệt được UTTG thể nang và u tuyến giáp thể nang lành tính dựa vào kết quả chọc tế bào. Năm 2016, Na và cs [14] cũng đã báo cáo bằng phân loại TIRADS ít có vai trò trong phân biệt u tuyến giáp thể nang và UTTG thể nang.

Tỷ lệ di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi là 18,8%. Trong đó có 1 bệnh nhân di căn 2 vị trí là xương và phổi, còn lại di căn 1 vị trí. Di căn xương hay gặp nhất (chiếm 60%), tiếp đến là phổi (30%) (biểu đồ 1). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Durante và cs (2006) [15], xương và phổi là hai cơ quan di căn hay gặp nhất, có tỷ lệ lần lượt là 36 và 35%. Vị trí di căn xương thường gặp là xương bả vai, xương ức, xương sọ và xương chậu. Theo nghiên cứu của Parameswaran và cs (2017) [16], tỷ lệ di căn xa là 22%, vị trí di căn xa thường gặp nhất là xương (cột sống, xương chậu và xương bả vai, chiếm 42%), sau đó là phổi (33%), não (17%) và hạch (8%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 6 bệnh nhân di căn xương, trong đó 50% (3 bệnh nhân) là di căn cột sống, 1 bệnh nhân di căn xương chậu, 1 bệnh nhân di căn xương chẩm. Có 1 bệnh nhân di căn xương hàm là vị trí ít gặp trong UTTG thể nang cũng như UTTG nói chung. Tuổi ≥ 55 và u > 4 cm làm tăng nguy cơ di căn xa có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 2). Kết quả này tương đồng với báo cáo của Vương và cs (2018) [5].

Di căn hạch cổ thường ít gặp trong UTTG thể nang do bản chất bệnh thường xâm lấn mạch máu. Theo Podda và cs (2015) [17], tỷ lệ di căn hạch cổ là 17% ở UTTG thể nang xâm nhập rộng. Trong nghiên cứu của Pisanu và cs (2011) [18], Kim và cs (2014) [19], tỷ lệ di căn hạch cổ trong UTTG thể nang tương ứng là 7,3 và 5%. Tỷ lệ di căn hạch cổ trong nghiên cứu của chúng tôi là 31,3%, cao hơn so với các nghiên cứu khác do tỷ lệ vét hạch cổ nhiều hơn. Di căn hạch gặp nhiều hơn ở bệnh nhân nam giới, trẻ tuổi, u có kích thước > 4 cm, ung thư cả 2 thùy giáp trạng. Trong đó, ung thư hai thùy tuyến giáp làm tăng tỷ lệ di căn hạch có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$. Tỷ lệ di căn hạch cổ ở nhóm chưa có di căn xa là 33,3% và ở nhóm di căn xa là 22,2%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (bảng 4). Tuy nhiên theo Vương và cs (2018) [5], di căn hạch cổ là yếu tố nguy cơ tăng tỷ lệ di căn xa trong UTTG thể nang với $OR = 5,1$ [95%CI 2,59-10,35] với $p < 0,0001$.

Kết luận

Kết quả nghiên cứu 48 bệnh nhân chẩn đoán UTTG cho thấy, tỷ lệ nữ/nam là 4,3/1, độ tuổi trung bình là $44 \pm 16,1$, chủ yếu ở nhóm tuổi < 55 (72,9%). Lý do vào viện thăm khám của người bệnh chủ yếu là tình cờ phát hiện u giáp qua khám sức khỏe (50%) và 16,7% có triệu chứng biểu hiện tại cơ quan di căn xa. U đa số gặp ở một thùy tuyến giáp, thường là u đơn độc, kích thước u trung bình là $21,7 \pm 12$ mm, chủ yếu được đánh giá TIRADS 4. Chọc hút tế bào

kim nhỏ có ít vai trò trong chẩn đoán UTTG thể nang, tỷ lệ kết quả FNA không xác định gần 50%, FNA lành tính chiếm hơn 30%.

Di căn xa gặp ở 18,8% bệnh nhân, xương và phổi là hai cơ quan thường gặp nhất. Tỷ lệ di căn hạch cổ là 31,3%, cao hơn ở bệnh nhân ung thư cả hai thùy tuyến giáp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] V.L. Ricardo, Y. Osamura (2017), *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, International Agency for Research on Cancer.
- [2] H. Alfalah, et al. (2008), "Risk factors for lateral cervical lymph node involvement in follicular thyroid carcinoma", *World J. Surg.*, **32**, pp.2623-2626.
- [3] V. Zaydfudim, et al. (2008), "The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma", *Surgery*, **144**, pp.1070-1078.
- [4] B. Aschebrook-Kilfoy, et al. (2013), "Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009", *Thyroid*, **23**, pp.1015-1021.
- [5] H.G. Vương, et al. (2018), "Clinicopathological risk factors for distant metastasis in differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis", *World J. Surg.*, **42**, pp.1005-1017.
- [6] G. Grani, et al. (2018), "Follicular thyroid cancer and hurthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management", *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **6**, pp.500-514.
- [7] D.H. Su, et al. (2019), "Prognostic factors on outcomes of follicular thyroid cancer", *J. Formos. Med. Assoc.*, **118**, pp.1144-1153.
- [8] <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
- [9] Lê Văn Quảng (2002), "Nhận xét đặc điểm lâm sàng và các phương pháp điều trị ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện K từ năm 1992-2000", *Tạp chí Y học*, **431**, tr.323-326.
- [10] A. D'Avanzo, et al. (2004), "Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis", *Cancer*, **100**, pp.1123-1129.
- [11] L.D. Thompson, et al. (2001), "A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature", *Cancer*, **91**, pp.505-524.
- [12] J.K. Hoang, et al. (2007), "US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls", *Radiographics*, **27**, pp.847-860.
- [13] Nguyễn Xuân Phong (2011), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số xét nghiệm trong ung thư biểu mô tuyến giáp*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [14] D.G. Na, et al. (2016), "Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity", *Thyroid*, **26**, pp.562-572.
- [15] C. Durante, et al. (2006), "Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**, pp.2892-2899.
- [16] R. Parameswaran, et al. (2017), "Patterns of metastasis in follicular thyroid carcinoma and the difference between early and delayed presentation", *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, **99**, pp.151-154.
- [17] M. Podda, et al. (2015), "Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors", *World J. Surg. Oncol.*, **13**, DOI: 10.1186/s12957-015-0612-8.
- [18] A. Pisanu, et al. (2011), "Larger tumor size predicts nodal involvement in patients with follicular thyroid carcinoma", *Tumori*, **97**, pp.296-303.
- [19] H.J. Kim, et al. (2014), "Association of vascular invasion with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not widely invasive follicular thyroid carcinoma", *Head Neck*, **36**, pp.1695-1700.