

метформина на фоне диеты и физических упражнений. Через несколько месяцев также наступает период ремиссии, происходит нормализация углеводного обмена, не требующая какой-либо сахароснижающей терапии.

**Дифференциальная диагностика.** 1. Атипичный диабет можно заподозрить при сахарном диабете 1-го типа при возникновении длительной ремиссии (т. е. потребность в инсулинотерапии снижается до 0,4 ЕД и меньше на 1 кг массы тела или исчезает). При сахарном диабете 1-го А типа данная ситуация может возникнуть в период так называемого "медового месяца", но в этом случае выявляются антитела — маркеры аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток, чего не бывает при сахарном диабете 1-го В типа.

2. MODY — "диабет взрослого типа у молодых лиц". Данный тип относится к формам сахарного диабета, обусловленным генетическими дефектами  $\beta$ -клеток. Выявлены различные мутации, приводящие к развитию сахарного диабета типа MODY: мутации гена ядерного фактора 4 $\alpha$  гепатоцитов, 1 $\alpha$  и 1 $\beta$  гепатоцитов, гена глюкокиназы, гена фактора регуляции промотора гена инсулина. Все подтипы MODY имеют общие клинико-лабораторные особенности [1] (см. таблицу).

Таким образом, можно выделить главные характеристики идиопатического диабета: острое начало заболевания с клинической картиной, характерной для сахарного диабета 1-го типа, кетоз, начало заболевания около 30 лет, ИМТ выше нормы, отсутствие маркеров аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток, волнообразное течение заболевания с периодами ремиссии, не требующими сахароснижающей терапии, и удовлетворительными показателями углеводного обмена. В популяции наблюдается незначительное количество больных сахарным диабетом 1-го В типа. Нами описано 8 пациентов с ати-

пичным сахарным диабетом 1-го В типа (с клинической картиной диабета 1-го типа, отсутствием маркеров аутоиммунного поражения), все лица мужского пола, средний возраст начала заболевания —  $34 \pm 6$  лет. Дебют заболевания сопровождался кетозом, выраженной гипергликемией (13—18 ммоль/л), потребностью в инсулине в течение полугода с дальнейшей отменой на срок не менее 1,5—2 лет, повторными эпизодами кетоза и гипергликемии. Генез идиопатического диабета с длительной полной ремиссией требует дальнейшего изучения и наблюдения в динамике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 345—348.
2. Никонова Т. В., Горелышева В. А., Табеева К. И., Смирнова О. М. // Тезисы докладов III Всероссийского диабетологического конгресса. — М., 2004.
3. Aguilera E., Casamitjana R., Ercilla G. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 5. — P. 1108—1114.
4. Akihisa Imagawa, Toshiaki Hanafusa, Junichiro Miyagawa et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1835—1837.
5. Balasubramanian Krishnamurthy, Preeti Dabadghao, Bhatia Vijayalakshmi et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2697.
6. Egede L. E., Willi S. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5087—5089.
7. Higgins C. // Biomedical Scientist Magazine. — 2000. — April issue.
8. Kitabchi A. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5090—5098.
9. Maldonado M., Hampe C. S., Gaur L. K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5090—5098.
10. Sobngwi E., Muavais-Jarvis F., Vexiau P. et al. // Diabetes Metab. — 2002. — Vol. 28, N 1. — P. 5—12.
11. Sobngwi E., Vexiau P., Levy V. et al. // Diabet. Med. — 2002. — Vol. 19, N 10. — P. 832—835.
12. Tan H. H., Lim H. S., Lim S. C. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2001. — Vol. 30, N 6. — P. 615—619.
13. Tiberti C., Buzzetti R., Anastasi E. et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16, N 1. — P. 8—14.

Поступила 28.09.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.6(048.8)

В. Э. Ванушко<sup>1</sup>, Н. С. Кузнецов<sup>1</sup>, П. И. Гарбузов<sup>2</sup>, В. В. Фадеев<sup>3</sup>

#### РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; <sup>2</sup>ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск; <sup>3</sup>Клиника эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва

#### Эпидемиология

Распространенность узловых поражений щитовидной железы (ЩЖ), по оценкам разных исследователей, составляет от 3 до 7% [1, 22, 74]. Широкое внедрение ультразвукового исследования (УЗИ) в клиническую практику, равно как и результаты аутопсийных исследований, показали, что распространенность узловых поражений ЩЖ значительно выше и составляет около 50%, особенно в возрасте старше 50 лет [108, 128]. У женщин узлы ЩЖ выявляются в 2—4 раза чаще, чем у мужчин. Дети страдают узловыми поражениями крайне редко. Заболеваемость узловым зобом прямо пропорциональна возрасту. Прирост забо-

леваемости узловым зобом составляет приблизительно 0,1% в год в молодом возрасте и постепенно достигает 2% [97, 108]. Распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) среди узлового зоба, по данным разных авторов, составляет от 1 до 6% [1, 22, 28, 36, 38, 44, 55, 59, 108]. Следует заметить, что распространенность в популяции узлового зоба столь высока как в регионах йодного дефицита, так и при нормальном йодном обеспечении, но в первом случае она несколько выше. Заболеваемость же РЩЖ в абсолютных цифрах не зависит от уровня йодного обеспечения [1, 7]. Таким образом, в ситуации несколько большей заболеваемости банальным узловым коллоидным зобом в регионах йодного дефицита, доля рака среди всех

случаев узлового зоба здесь будет меньше. Важно отметить, что эти данные позволяют в равной мере использовать результаты исследований, посвященных РЩЖ, полученные в регионах с разным йодным обеспечением.

Клинически диагностированный РЩЖ составляет менее 1% всех злокачественных опухолей человека.

Морфологическое изучение удаленной ткани ЩЖ показало, что распространенность оккультного РЩЖ достигает 10%. При этом РЩЖ только в 0,3–0,5% случаев является причиной смерти от всех онкологических заболеваний [74, 75]. Ежегодное выявление РЩЖ варьирует в разных странах от 0,5 до 10 на 100 000 населения [22, 44, 53, 59]. РЩЖ столь же распространен, как и миеломная болезнь, рак пищевода, гортани, рта, шейки матки. РЩЖ — наиболее часто встречающееся эндокринное злокачественное заболевание (около 90% всех эндокринных злокачественных опухолей). По данным Американского онкологического общества, в США ежегодно регистрируется около 17 000 новых случаев заболевания и около 1300 случаев смерти, связанной с РЩЖ. Однако благодаря адекватному лечению выживаемость при РЩЖ достаточно высока. В США приблизительно 190 тыс. пациентов, больных РЩЖ, пережили более 40 лет после установки диагноза [44, 53, 59].

РЩЖ может развиваться как из фолликулярных (А- и В-клетки), так и из парафолликулярных клеток (С-клетки). Различают 4 морфологические формы РЩЖ из фолликулярных клеток: папиллярный рак (в том числе и фолликулярный вариант), фолликулярный рак, рак из клеток Гюртле—Ашкенази (оксифильноклеточный) и анапластический рак. Из парафолликулярных клеток происходит медуллярный РЩЖ [48, 75].

По данным Национальной базы данных по раку США (NCDB), из 53 856 пациентов, которые получали лечение по поводу РЩЖ с 1985 по 1995 г., 80% имели папиллярную аденокарциному, 11% — фолликулярную аденокарциному, 3% — аденокарциному из клеток Гюртле—Ашкенази, 4% — медуллярную аденокарциному и 2% — анапластическую аденокарциному [53]. Смертность от РЩЖ в США в 2001 г. (по данным NCDB) составила около 1300 смертельных случаев на 135 000 больных (около 1%) [44].

Несмотря на то что РЩЖ чаще болеют женщины, смертность выше среди мужчин. По всей видимости, это связано с тем, что мужчины, у которых выявлен РЩЖ, относятся к более старшей возрастной группе, чем женщины [76, 111]. Каждый морфологический вариант РЩЖ имеет свои характерные особенности развития, что значительно образом сказывается на прогнозе [15, 57, 111].

За последние 20 лет отмечено повышение заболеваемости РЩЖ почти на 28% при одновременном снижении смертности более чем на 23%. Причины этого явления статистически недостаточно изучены. Наиболее вероятно это связано с тем, что широкое внедрение в клиническую практику УЗИ и пункционной биопсии ЩЖ обусловило значительно более эффективное выявление ранних стадий заболевания, при которых прогноз хирургиче-

ского лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом наиболее благоприятен [22, 57, 76, 97].

### Спорные вопросы диагностики и лечения РЩЖ

Несмотря на единодушное признание тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ) как "золотого стандарта" в диагностике опухолей ЩЖ, детали лечебной тактики остаются предметом дискуссии среди исследователей. В настоящее время не существует единого мнения [1, 15, 17, 22, 28, 75, 76, 80, 111] по следующим вопросам:

1. Выбор оптимального объема операции при РЩЖ — тиреоидэктомия или органосохраняющие операции.

2. Показания к вмешательству на лимфатических узлах шеи.

3. Роль послеоперационной терапии радиоактивным йодом.

4. Принципы длительной супрессивной терапии.

5. Протокол наблюдения за пациентом (набор и кратность контрольных исследований, продолжительность диспансерного учета).

К сожалению, число длительных проспективных рандомизированных исследований, оценивающих отдаленные результаты лечения пациентов, получавших различные варианты терапии РЩЖ, весьма ограничено. Поэтому для решения указанных спорных вопросов диагностики и лечения РЩЖ необходимо проанализировать именно эти немногочисленные исследования и материалы некоторых национальных баз данных по РЩЖ.

Для прогнозирования результатов лечения больных РЩЖ необходимо проанализировать определенные факторы, на основании которых выбирается та или иная лечебная тактика и последующее наблюдение пациентов. Несмотря на оптимистичные показатели выживаемости, вероятность рецидива заболевания существует в течение многих десятилетий. Наблюдение за пациентами и изучение отдаленных результатов лечения РЩЖ необходимо в сроки от 10 до 30 лет и более, что продиктовано достаточно длительным развитием заболевания. Адекватное наблюдение должно осуществляться с применением современных возможностей медицины и привлечением различных специалистов — эндокринологов, хирургов, онкологов, радиологов [1, 15, 17, 28, 76, 80].

### Диагностика

*Клиническая манифестация.* Дифференцированная аденокарцинома ЩЖ, как правило, является бессимптомной в течение длительного времени и клинически представляет собой обычный узел в ЩЖ. Оценка злокачественности при физикальном исследовании представляет значительные трудности. Как доброкачественные, так и злокачественные узлы ЩЖ в большинстве случаев не имеют никаких клинических проявлений и специфических симптомов, если речь не идет о запущенных стадиях РЩЖ. Длительное развитие и бессимптомное течение дифференцированной аденокарциномы ЩЖ часто приводит к позднему ее выявлению. Это

в свою очередь существенно ухудшает результаты лечения [74, 76].

*Факторы, подозрительные в отношении РЩЖ.* Случайно выявленные узлы диаметром менее 1 см, называемые инциденталомами, в большинстве случаев не являются опухолями и обычно не требуют биопсии и последующего лечения [36, 74, 128]. По данным разных авторов, узлы диаметром более 4 см предполагают более высокий риск злокачественности [36, 54, 74, 128]. Несмотря на то что более чем половина всех опухолей ЩЖ не сопровождается клинической симптоматикой, вероятность РЩЖ значительно повышается в тех случаях, когда имеются определенные признаки, выявляемые при физикальном исследовании. Вероятность того, что узел является злокачественным, увеличивается в 7 раз, если имеются следующие клинические признаки: плотный узел; быстро растущий узел; узел, фиксированный к соседним анатомическим структурам; узел в ЩЖ, сочетающийся с увеличением регионарных лимфатических узлов; узел, сочетающийся с параличом голосовой складки.

Если у пациента выявлено 2 этих признака и более, вероятность РЩЖ приближается к 100% [45].

Исследователи указывают на закономерную связь между возрастом пациента и вероятностью злокачественности поражения ЩЖ. Риск РЩЖ выше у пациентов моложе 15 лет и старше 60 лет, особенно у мужчин. Риск развития РЩЖ у мужчин старше 60 лет приблизительно в 4 раза выше, чем у женщин средних лет с узлом в ЩЖ [7, 109].

Другие факторы, повышающие риск наличия у пациента РЩЖ: наличие в анамнезе облучения головы и шеи; семейный анамнез РЩЖ; наличие заболеваний, встречающихся в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий — феохромоцитомы, гиперпаратиреоз, нейрофиброматоз и т. д. [7, 109].

*Первичное исследование.* ТПБ узлов ЩЖ или клинически подозрительных лимфатических узлов рекомендуется как первая инструментальная диагностическая процедура у пациентов с пальпируемыми узлами ЩЖ [23, 36, 40, 45, 74, 81, 118, 126, 127, 129]. Некоторые клиницисты, особенно европейские, рекомендуют всем пациентам с узловыми образованиями ЩЖ на первичном диагностическом этапе изучить уровни базального и стимулированного кальцитонина крови [52]. Однако, как показывает практика, этот диагностический тест является необоснованным с клинической и экономической точки зрения [116, 126].

Результаты ТПБ обычно представляют в следующих вариантах: аденокарцинома, фолликулярная или гюртлеклеточная неоплазия (подозрительная в отношении малигнизации или неопределенная), доброкачественный результат (аденома, коллоидный зоб), неинформативная пункция [23, 36, 40, 45, 74, 81, 118, 126, 127, 129]. В последнем случае ТПБ необходимо повторить, так как более половины повторных пунктатов адекватны для последующего цитологического исследования и постановки диагноза. Среди пациентов с повторными неинформативными пунктатами около 5% женщин и 30% мужчин могут иметь злокачественные поражения [74, 81]. Узлы с выраженной пролиферацией

тироцитов с низким содержанием коллоида или вообще без него почти невозможно дифференцировать на доброкачественные и злокачественные. В данном случае речь идет о "фолликулярной неоплазии". Повторение ТПБ не рекомендуется, так как это не решит диагностическую дилемму. Эти специфические узлы требуют оперативного лечения, потому что приблизительно 20% из них — фолликулярные аденокарциномы [74].

Благодаря внедрению ТПБ в большинстве случаев удается поставить диагноз РЩЖ на ранних стадиях. Однако независимо от времени постановки диагноза у 5% пациентов с папиллярной аденокарциномой и приблизительно у 10% с фолликулярной или гюртлеклеточной аденокарциномой опухоль выходит за пределы капсулы ЩЖ, прорастая в соседние анатомические структуры, и/или имеет отдаленные метастазы, что значительно понижает возможности радикального лечения [41, 94].

### Прогноз

По результатам разных исследователей, 10-летняя выживаемость при папиллярной, фолликулярной и гюртлеклеточной аденокарциноме составляет 93—95, 85—87 и 74—76% соответственно [53, 75]. Смертность при анапластической карциноме достигает 100%, но болеет этой формой РЩЖ крайне редко. В структуре смертности от всех форм РЩЖ дифференцированный РЩЖ составляет почти 95% [42, 53, 76].

В зависимости от начальной терапии и других прогностических факторов приблизительно 30% пациентов с дифференцированными формами РЩЖ имеют рецидивы опухоли через одно или несколько десятилетий; 2/3 рецидивов выявляются в течение первых 10 лет после начальной терапии [42, 76, 86, 96]. E. Mazzaferri и S. Jhiang проанализировали отдаленные (более 10 лет) результаты лечения дифференцированных форм РЩЖ [76]. В группе с местными рецидивами заболевания в 74% наблюдений выявлены метастазы в шейные лимфатические узлы, местный рецидив опухоли в оставшейся тиреоидной ткани отмечен в 20%, рецидив опухоли в стенке трахеи и мышцах — в 6% наблюдений. Смертность в группе с местным рецидивом заболевания составила около 10%. Отдаленные метастазы выявлены в 20—25% наблюдений, преимущественно это метастазы в легкие (около 65%). Смертность в группе с отдаленными метастазами составила около 50% [75, 76].

*Возраст и стадия.* Необходимо выделить 2 наиболее важных фактора, обуславливающих прогноз при дифференцированном РЩЖ: возраст пациента в начале лечения и стадию распространенности процесса. Большинство исследователей сообщают, что возраст является важным прогностическим показателем, отражающим смертность от РЩЖ. Установлено, что смертность от РЩЖ значительно выше после 40 лет и прогрессирующе увеличивается с каждым последующим десятилетием, достигая драматических значений после 60 лет (см. рисунок, а) [42, 75, 113, 133]. Другая зависимость наблюдается при анализе рецидивов заболевания. Наибольшая частота рецидивов отмечена в возрасте моложе

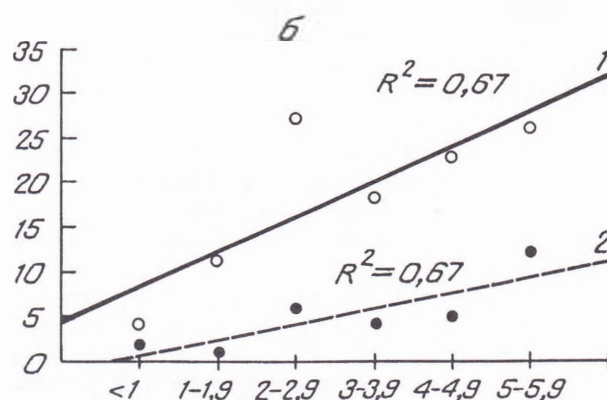
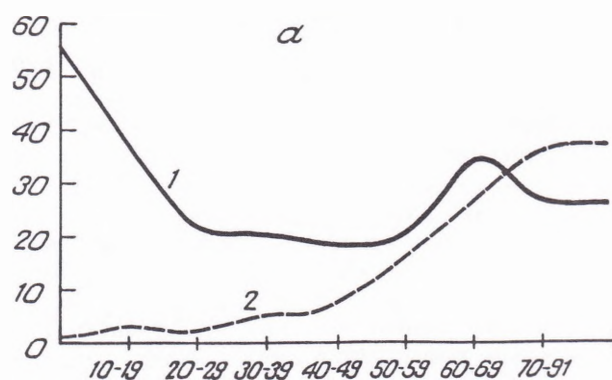
40 лет и старше 60 лет. В первом случае это можно объяснить большей предполагаемой продолжительностью жизни, на протяжении которой успевает развиваться рецидив медленно прогрессирующей опухоли; пациенты более старших возрастных групп просто не доживают до рецидива по причинам, не связанным с РЩЖ. Это один из серьезных аргументов в пользу максимально агрессивной тактики лечения пациентов указанных возрастных групп, особенно детей и лиц молодого возраста, с целью снижения числа рецидивов РЩЖ [42, 75, 76, 83, 113, 133]. Этот факт, на наш взгляд, является одним из основных аргументов в пользу радикальных операций на ЩЖ с последующим применением радиоактивного йода. Эта позиция значительно образом ограничивает возможности применения органосохраняющих операций при РЩЖ. У детей, несмотря на большую вероятность рецидива РЩЖ после первичного лечения, в отличие от взрослых прогноз лечения более оптимистичен [31, 49, 102]. М. Schlumberger и соавт. сообщили, что реальный показатель смертности у детей, несмотря на высокую выживаемость (90% через 20 лет после первичного лечения), оказался в несколько раз выше стандартизованного показателя, рассчитанного статистически [106]. Несмотря на эти факты, некоторые исследователи полагают, что такой фактор, как молодой возраст, оказывает достаточно сильное влияние на прогноз в отличие от стадии распространенности опухоли.

**Пол пациента.** Прогноз менее благоприятен у мужчин в отличие от женщин, но это различие является незначительным. Во многих исследованиях было установлено, что пол является независимым фактором, не влияющим на выживание [19, 30]. Однако, учитывая тот факт, что смертность от РЩЖ у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, любой мужчина с РЩЖ старше 40 лет должен находиться под более пристальным наблюдением после первичного радикального лечения [75].

**Семейные синдромы.** Семейная папиллярная аденокарцинома ЩЖ составляет около 5% всех папиллярных аденокарцином [2, 39]. Семейные формы папиллярной аденокарциномы в отличие от спорадических протекают клинически более агрессивно. Исследователи сообщают, что семейная папиллярная аденокарцинома имеет тенденцию к двустороннему многофокусному поражению, часто с сосудистой инвазией и метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Соответственно вероятность рецидива заболевания и отдаленного метастазирования выше, чем при спорадических формах [2, 39]. Папиллярная аденокарцинома встречается при некоторых семейных синдромах:

— семейный аденоматозный полипоз кишечника и его подтипы — синдром Гарднера (Gardner) и Туркота (Turcot), сочетающийся с доброкачественными опухолями лицевых костей (главным образом нижней челюсти), доброкачественными опухолями кожи и других мягких тканей [13];

— комплекс Карни (Carney), включающий пигментные пятна, миксомы, шванномы, узелковую гиперплазию надпочечников, гиперкортизолизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек [124];



Показатели летальности и рецидива РЩЖ в зависимости от возраста пациента (а) и размера опухоли (б) [76].

1 — рецидив; 2 — летальность. По осям ординат — вероятность события (в %); по осям абсцисс: а — возраст в момент установления диагноза (в годах); б — максимальный размер опухоли (в см).

— болезнь Ковдена (Cowden) — редко встречающееся аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся множественными гамартомами и высокой частотой доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы [68, 69].

Прогноз при этих синдромах не отличается от прогноза при спорадической папиллярной аденокарциноме [69, 120, 124].

#### Характеристики опухоли, влияющие на прогноз

Некоторые характеристики опухоли оказывают существенное влияние на прогноз. Самые важные из них — морфологическая форма, первичный размер, характер роста (местное распространение, инвазия) и возможное метастазирование [63, 64, 72, 75].

**Морфология.** Несмотря на достаточно благоприятный прогноз при папиллярном РЩЖ, показатели летальности могут значительно меняться в зависимости от некоторых опухолевых характеристик [74]. Четкая капсула опухоли, выявляемая приблизительно у 10% папиллярных аденокарцином, является особенно благоприятным прогностическим фактором. Менее оптимистический прогноз связан со следующими факторами:

— анапластическая трансформация опухоли и так называемый "tall-cell"-вариант папиллярной аденокарциномы, при которых 10-летняя летальность составляет около 25%;

— столбчатый (колонно-клеточный) вариант папиллярной аденокарциномы — быстро растущая опухоль с 90% летальностью;

— первично-множественные варианты склерозирующих микрокарцином, тотально инфильтрирующие ткань ЩЖ [66, 74].

По сообщениям разных исследователей, фолликулярный вариант папиллярного рака не имеет худшего прогноза, чем чистые папиллярные поражения [66, 75, 132].

Фолликулярный РЩЖ — типично солитарная инкапсулированная опухоль, которая может быть более агрессивна, чем папиллярный рак. Фолликулярная аденокарцинома обычно имеет микрофолликулярную гистологическую структуру, характеризующуюся инвазивным ростом в капсулу опухоли и/или кровеносные сосуды (последний признак может определять худший прогноз, чем капсулярная инвазия) [136]. Большинство фолликулярных раков — минимально инвазивные опухоли, характеризующиеся незначительной капсулярной инвазией без проникновения в сосуды. По своим морфологическим характеристикам фолликулярные раки напоминают фолликулярные аденомы. При фолликулярной аденокарциноме редко отмечаются отдаленные метастазы и летальные исходы [65].

При цитологическом исследовании и интраоперационном изучении замороженных срезов удаленной тиреоидной ткани не всегда возможно дифференцировать минимально инвазивный фолликулярный РЩЖ от фолликулярной аденомы. В цитологическом и срочном гистологическом заключении опухоль описывается как "фолликулярная неоплазия" или "фолликулярная опухоль". Диагноз рака может быть поставлен только при плановом гистологическом исследовании, после получения информации об инвазивном характере роста опухоли. Этот факт значительно осложняет хирургическую тактику во время операции [75].

Фолликулярный РЩЖ с выраженным инвазивным ростом встречается достаточно редко. Он характеризуется агрессивным ростом в окружающие ткани и обширной сосудистой инвазией. До 80% наблюдений при данной морфологической форме РЩЖ характеризуются отдаленным метастазированием, которое приводит к смерти около 20% пациентов, в основном в течение первых нескольких лет после установления диагноза. Наихудший прогноз отмечается в старшей возрастной группе (старше 60 лет), когда диагноз поставлен, как правило, при запущенных стадиях фолликулярного РЩЖ [75, 76].

Отмечается схожая летальность для папиллярного и фолликулярного РЩЖ в группах больных, сопоставимых по возрасту и стадии процесса. Дифференцированные формы РЩЖ имеют благоприятный прогноз, если опухоли ограничены ЩЖ, небольшого размера (меньше 1 см) и/или минимально инвазивны. И папиллярный, и фолликулярный РЩЖ имеет худший прогноз, если имеются признаки агрессивного инвазивного роста и отдаленные метастазы [8, 76].

РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази рассматривается как один из вариантов фолликулярного рака. В дифференциальной диагностике возникают ана-

логичные сложности. Для верификации аденокарциномы необходимы данные о капсулярной или сосудистой инвазии [51]. Существует мнение, что опухоль из клеток Гюртле—Ашкенази диаметром более 4 см с большей вероятностью злокачественная [25]. Противоречивые мнения существуют относительно прогноза при данной морфологической форме РЩЖ. Некоторые исследователи сообщают, что РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази агрессивен и непредсказуем в плане прогноза [131], другие считают его не более агрессивным, чем фолликулярный рак [56]. По данным NCDB, 10-летнее выживание составляет 85% для фолликулярного рака и 76% для РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази [53]. В нескольких работах сообщается, что при РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази метастазирование в легкие выявлено в 25—35% наблюдений, что приблизительно в 2 раза выше, чем при фолликулярном раке [98, 101]. Есть данные о меньшей способности РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази в отличие от папиллярного и фолликулярного рака накапливать радиоактивный йод. Так, в 1 исследовании при изучении отдаленных метастазов в группе из 100 пациентов получены следующие данные: поглощение радиоактивного йода легочными метастазами отмечено у 64% пациентов с фолликулярным раком, у 60% — с папиллярным раком и только у 36% — с РЩЖ из клеток Гюртле—Ашкенази [100].

*Первичный размер опухоли.* Папиллярные раки диаметром менее 1 см принято называть микрораками. Они обычно выявляются случайно при окончательном гистологическом исследовании после операций по поводу неопухольевых заболеваний ЩЖ. Вероятность рецидива заболевания и летальность, по сообщениям разных авторов, близка к нулю [6, 84]. При этом около 20% микрораков являются первично-множественными поражениями, часто метастазирующими в шейные лимфатические узлы. Частота метастазирования в шейные лимфатические узлы отмечается примерно в 60% наблюдений с высокой вероятностью отдаленного метастазирования [125].

По результатам других исследований, солитарные раки папиллярного и фолликулярного строения диаметром до 1,5 см редко проявляются отдаленными метастазами [76]. Частота рецидивов после 30-летнего наблюдения не более 1/3 в основном за счет опухолей диаметром более 3—4 см. Летальность после 30-летнего наблюдения при микрораках составила 0,4% против 7% для опухолей диаметром более 1,5 см ( $p < 0,001$ ) [76].

Прогноз и вероятность рецидива находятся в линейной зависимости от размеров опухоли как при фолликулярном, так и при папиллярном раке (см. рисунок, б) [8, 49, 76].

*Местное распространение опухоли.* До 10% дифференцированных РЩЖ прорастают непосредственно в окружающие ткани, тем самым оказывая серьезное влияние на прогноз. Инвазия может быть как микро-, так и макроскопической и встречаться как при папиллярном, так и при фолликулярном раке [34, 76]. Вероятность рецидива в 2 раза выше при инвазивном характере роста в отличие от инкапсулированных опухолей. По некоторым данным, до 1/3 пациентов с инвазивными опухолями

ЩЖ умирают в течение 1-го десятилетия после установления диагноза [76, 99].

*Метастазы в шейные лимфатические узлы.* В исследовании E. Mazzaferri проведен анализ метастазирования дифференцированных форм РЩЖ в шейные лимфатические узлы. Из 8029 взрослых пациентов с папиллярным РЩЖ и 1540 пациентов с фолликулярным РЩЖ метастазы в шейные лимфатические узлы были выявлены в 36 и 17% наблюдений соответственно. Также отмечено, что у детей с папиллярным РЩЖ метастазирование в шейные лимфатические узлы выявлено в 80% наблюдений. Увеличенный шейный лимфатический узел может быть единственным признаком метастаза РЩЖ. Как правило, у таких пациентов на операции выявляются множественные регионарные метастазы [75].

Прогностическая ценность наличия метастазов в шейные лимфатические узлы дискутируется. Некоторые исследователи [19, 49, 111] сообщают, что наличие регионарных метастазов не влияет на прогноз заболевания и вероятность рецидива. Другие авторы [76, 133, 138] делают заключение, что наличие регионарных метастазов значительно влияет на прогноз и летальность при дифференцированных формах РЩЖ. Регионарное метастазирование является одним из факторов риска для местного рецидива опухоли, особенно если имеются двустороннее поражение лимфатических узлов на шее или медиастинальные метастазы. Наиболее часто местный рецидив опухоли отмечен при экспансивном росте, когда опухоль выходит за пределы капсулы ЩЖ и лимфатического узла [62, 110]. По сообщениям E. Mazzaferri и S. Jhiang, в период 30-летнего наблюдения смертность от РЩЖ у пациентов с шейными и медиастинальными метастазами составила 10%. Смертность в группе пациентов без метастазов составила 6% ( $p < 0,01$ ) [76].

*Отдаленные метастазы.* Отдаленные метастазы — основная причина смерти при дифференцированных формах РЩЖ. Почти 10% пациентов с папиллярным раком и около 25% — с фолликулярным раком имеют отдаленные метастазы. Приблизительно половина отдаленных метастазов диагностируется при первичном обращении [75]. Отдаленные метастазы чаще встречаются среди пациентов с раком из клеток Гюртле—Ашкенази (35%) и у пациентов старше 40 лет [98, 100]. При изучении характера отдаленного метастазирования у 1231 пациента установлено, что легкие поражаются в 49%, кости — в 25%, головной мозг и другие мягкие ткани — в 10% случаев. Сочетанные поражения легких и костей выявлены в 15% наблюдений [75, 98, 100, 105, 117].

Некоторые пациенты, особенно дети и лица молодого возраста, с отдаленными метастазами живут в течение нескольких десятилетий, хотя есть сообщения о том, что приблизительно половина этих пациентов умирают в течение 5 лет после постановки диагноза независимо от морфологической формы опухоли [75]. Даже наличие метастазов в легкие совместимо с длительным выживанием. Например, в исследовании A. Brown показано, что более 50% пациентов с изолированными метастазами в легкие были живы без каких-либо проявлений болезни в течение 10 лет, тогда как ни один паци-

ент со скелетными метастазами не пережил этот период [11].

Вероятность выживания наиболее высока среди молодых пациентов с диффузными рентгеноотрицательными метастазами в легкие, выявленными при скинтиграфии со  $^{131}\text{I}$  [11, 21, 112, 117]. Прогноз значительно хуже у пациентов с большими костными и легочными метастазами, которые не накапливают  $^{131}\text{I}$  [98, 100, 105, 112].

*Стадия распространенности опухоли и прогноз.* Существует несколько различных протоколов определения стадийности процесса и клинических прогностических стратегий с целью предположения риска летальности при дифференцированном РЩЖ. По сообщениям многих исследователей прогноз у лиц моложе 40 лет значительно отличается от такового у лиц старше 40 лет. Пациенты моложе 40 лет составляют группу с низким риском летальности и рецидива при РЩЖ, пациенты старше 40 — группу с высоким риском [4, 18, 49, 114]. I. Нау и соавт. проанализировали 20-летнюю выживаемость в группах пациентов с низким и высоким риском при папиллярном РЩЖ с использованием 4 основных протоколов EORTC, TNM, AMES, AGES [49]. Было установлено, что в группе пациентов с низким риском летальность составила около 1% против 30% в группе высокого риска. В исследовании L. DeGroot и соавт., классифицирующем 269 пациентов с папиллярным раком ЩЖ, было установлено, что некоторые пациенты, относящиеся к группе низкого риска, тем не менее умерли от рака [30]. Исследователи делают заключение о том, что ошибочные прогнозы характерны для протоколов с двоичным распределением пациентов на группы низкого и высокого риска (например, протокол TNM) [4, 16, 30, 49].

Американская объединенная комиссия по раку в свое время предложила TNM-классификацию РЩЖ, которая является наиболее широко используемой схемой в клинической практике [4]. Отправной точкой в данной схеме является возрастной критерий — 45 лет. В TNM-классификации в возрастной группе моложе 45 лет дифференцированные опухоли любых размеров определены как I—II стадия (т. е. с благоприятным прогнозом) даже при наличии отдаленных метастазов. Эта позиция была проверена на практике. По сообщениям некоторых авторов, недостатком TNM-классификации является то, что определение стадийности не предсказывает высокое число рецидивов в возрастной группе моложе 20 лет, что является доказанным фактом в авторитетных клинических исследованиях [61, 67]. В 2002 г. с существенными изменениями выпущена 6-я редакция TNM-классификации РЩЖ (UICC International Union Against Cancer Sixth Edition 2002).

Кроме того, прогностические протоколы не в состоянии учитывать все возможные варианты папиллярного и фолликулярного РЩЖ, которые могут значительно влиять на прогноз [9, 113]. Все вышеизложенное демонстрирует ограниченную прогностическую ценность TNM-классификации.

Возможно, самая большая польза классификаций и различных протоколов заключается в изучении эпидемиологии РЩЖ и выбора направления

для дальнейших проспективных исследований [114].

Классификации и общепринятые лечебно-диагностические протоколы могут отрицательно влиять на выбор индивидуальной тактики лечения каждого конкретного пациента. В связи с этим исследователи [67, 76] предпочитают в качестве лечения выполнять тотальную тиреоидэктомию, как правило, сопровождаемую терапией радиоактивным йодом, особенно в следующих случаях: у пациентов с дифференцированным РЩЖ в стадиях более T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (независимо от возраста пациента); при первично-множественных опухолях; при аденокарциноме фолликулярного строения любого размера.

Хотя TNM-классификация используется во многих лечебных учреждениях, многие онкологические центры США, объединенные в единую рабочую сеть (National Comprehensive Cancer Network), не используют TNM-классификацию для выбора тактики лечения. Это связано с тем, что возрастной критерий, указанный в классификации, является достаточно "грубой" двоичной переменной. Вместе с тем стадия распространения опухоли играет доминирующую роль в выборе адекватного лечения [63, 64, 72, 75]. По сообщениям Американской тиреоидологической ассоциации, большинство врачей в США все чаще отказываются от возрастных критериев при выборе тактики лечения каждого конкретного пациента [5, 119, 135].

### Лечение дифференцированного РЩЖ

*Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия.* В проспективном исследовании I. Нау и соавт. [50] были изучены отдаленные результаты лечения по протоколу AMES (возраст, местное распространение и размер опухоли, наличие метастазов), проанализировано влияние объема первичной операции на летальность и вероятность рецидива заболевания в группе пациентов с дифференцированными формами РЩЖ. Все больные до лечения были определены в группу низкого риска. В результате проведенного исследования установлено, что при отсутствии достоверных различий в показателях смертности и вероятности отдаленного метастазирования имеются достоверные различия в показателях местного рецидива опухоли и метастазов в регионарные лимфатические узлы. После удаления одной доли показатели местного рецидива и местного метастазирования достоверно выше ( $p = 0,0001$ ) и составляют 14 и 19% соответственно, против 2 и 6% после удаления всей железы. На основе этих наблюдений был сделан вывод, что тиреоидэктомия является оптимальным объемом операции у пациентов с низким риском смертности и рецидива при дифференцированном РЩЖ [50].

Другие исследователи [18, 20, 111], используя такие протоколы, как TNM, не соглашались с радикальным подходом в группе пациентов с низким риском смертности и рецидива. Основываясь на низких показателях летальности и высоком числе осложнений при тиреоидэктомии, авторы предлагают гемитиреоидэктомию в качестве приемлемого объема хирургического вмешательства. Однако все

больше исследователей [24, 47, 50, 73, 75, 83, 86, 107] сходятся во мнении, что если диагноз РЩЖ поставлен на дооперационном этапе, единственным приемлемым объемом планируемой операции должна являться тиреоидэктомия. В проведенных ими исследованиях было установлено, что наилучшие отдаленные результаты хирургического лечения отмечены именно после тиреоидэктомии, включая детей и пациентов с низким риском летальности и рецидива.

В исследованиях I. Нау и соавт., E. Mazzaferri показано, что после гемитиреоидэктомии вероятность местного рецидива РЩЖ (в оставшейся доле) составляет 5–10% [47, 75]. Вероятность рецидива заболевания после гемитиреоидэктомии в целом, включая и местный рецидив, и метастазирование, составляет более 30% против 10% после тиреоидэктомии с последующей терапией радиоактивным йодом [76]. Также после удаления одной доли отмечена самая высокая частота легочных метастазов — до 11% [70]. Учитывая высокое число местных рецидивов и метастазирования в шейные лимфатические узлы после удаления одной доли ЩЖ, указанные исследователи аргументированно склоняются к первичной тиреоидэктомии.

Исследователи ограничивают показания к гемитиреоидэктомии следующей ситуацией — пациенты с дифференцированными формами РЩЖ, не входящие в группу высокого риска, с опухолями диаметром менее 1 см, ограниченными ЩЖ, без признаков инвазивного роста. Однако оставшаяся доля ЩЖ будет служить препятствием для проведения радиойодтерапии и мониторинга уровня тиреоглобулина крови, о чем обязательно должен быть информирован пациент [6, 76, 84].

*Повторные тиреоидэктомии.* Выполнение повторных тиреоидэктомий необходимо во всех случаях, когда послеоперационная радиойодтерапия невозможна из-за большого количества оставленной тиреоидной ткани [70]. При выполнении повторных тиреоидэктомий было установлено, что более чем у половины больных с первичными опухолями диаметром около 1 см имеются очаги рака в контралатеральной доле ЩЖ [24, 29, 34, 82, 90, 103]. Результаты проведенных исследований являются еще одним аргументом в пользу первичного удаления всей ЩЖ.

При изучении отдаленных результатов лечения детей с дифференцированным РЩЖ (последствия Чернобыльской катастрофы), которым была выполнена первичная гемитиреоидэктомия, установлено, что после повторных тиреоидэктомий в 61% наблюдений были выявлены метастазы в легкие и лимфатические узлы. Указанные метастазы были диагностированы при сцинтиграфии со <sup>131</sup>I [83]. Остаточная тиреоидная ткань после гемитиреоидэктомии не позволяла выполнить сцинтиграфию со <sup>131</sup>I и соответственно являлась препятствием для выявления метастазов РЩЖ.

G. Scheumann и соавт. установили, что пациенты, которым была выполнена повторная тиреоидэктомия в течение 6 мес после первичной операции, имели более низкую частоту местного и отдаленного метастазирования по сравнению с пациен-

тами, которым повторная тиреоидэктомия была выполнена в сроки позднее 6 мес [103].

**Осложнения хирургического лечения.** Основные осложнения хирургического лечения — гипопаратиреоз и повреждения возвратных гортанных нервов. Частота гипопаратиреоза в ближайшем послеоперационном периоде достаточно высока — 5% у взрослых и до 10—15% у детей [12, 32, 83]. В обзоре R. Udelsman и соавт. из 7 проспективных исследований частота повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза после тиреоидэктомии составила 3 и 2,6% соответственно (транзиторные и постоянные формы в целом) и 1,9 и 0,2% после предельно-субтотальной резекции ЩЖ [134]. Частота постоянной дисфонии и постоянного гипопаратиреоза отмечается гораздо реже. В исследовании F. Patton и соавт. сообщается, что частота гипокальциемии в ближайшем послеоперационном периоде составила 5,4%. При изучении указанной группы пациентов через 1 год гипокальциемия сохранялась только у 0,5% больных [91]. С целью снижения числа осложнений хирургического лечения при выполнении тиреоидэктомии авторы рекомендуют сохранять претрахеальный листок капсулы ЩЖ с одной стороны (предельно-субтотальная резекция ЩЖ) [91, 134].

Количество осложнений напрямую зависит от опыта и квалификации хирурга. Изучение 5860 пациентов, леченных в клиниках штата Мэриленд (США), показало, что самое низкое число осложнений (4,3%) имеют хирурги, выполняющие более 100 тиреоидэктомий в год. Хирурги, выполняющие не более 10 подобных операций, имеют в 4 раза больше осложнений [121].

**Радиойодтерапия.** Применение радиойодтерапии необходимо у всех пациентов с потенциально возможным рецидивом опухоли [79]. Многие исследователи [30, 76, 79, 130, 133, 137] отмечают снижение числа рецидивов и летальности в группе больных, где на начальном этапе лечения была применена послеоперационная радиойодтерапия.

В исследовании E. Mazzaferri, сравнивающим результаты лечения 1004 пациентов с дифференцированным РЩЖ, частота рецидива опухоли была достоверно втрое ниже у пациентов, у которых применяли послеоперационную радиойодтерапию по сравнению с пациентами, получающими только супрессивные дозы L-тироксина ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе, где была проведена терапия  $^{131}\text{I}$ , отмечено снижение числа отдаленных метастазов по сравнению с группами пациентов с другими способами послеоперационного лечения ( $p < 0,002$ ). Схожие результаты наблюдались только при опухолях диаметром менее 1,5 см [79].

Исследователи [10, 43, 48, 60, 71, 77, 78, 85, 89, 113] выделяют 3 основные причины необходимости выполнения радиойодтерапии.

1. С практической точки зрения не представляется возможным полностью удалить ЩЖ. Этот факт подтвержден результатами скинтиграфии со  $^{131}\text{I}$ , который практически всегда накапливается в ложе удаленной ЩЖ. Уничтожение остаточной тиреоидной ткани необходимо для максимальной концентрации радиоактивного йода в возможных метастазах.

2. Эндогенная стимуляция ТТГ при проведении радиойодтерапии необходима для увеличения поглощения опухолью  $^{131}\text{I}$  и не может быть реализована при большом объеме оставшейся тиреоидной ткани (поглощение  $^{131}\text{I}$  через 24 ч более 25%).

3. Радиойодтерапия необходима для последующего наблюдения за пациентами с определением уровня сывороточного тиреоглобулина крови, что в принципе не представляется возможным при сохранении даже минимального количества тиреоидной ткани.

**Наблюдение.** Определение уровня сывороточного тиреоглобулина и скинтиграфия всего тела со  $^{131}\text{I}$  позволяют диагностировать местный рецидив или метастазы РЩЖ на ранних стадиях у пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Напротив, оба исследования неинформативны после удаления одной доли ЩЖ [46, 87, 88, 95]. Метастазы дифференцированного РЩЖ редко накапливают радиоактивный йод при наличии остаточной тиреоидной ткани. Стимуляция захвата  $^{131}\text{I}$  тиреоидными клетками и клетками дифференцированного РЩЖ достигается двумя способами: путем отмены L-тироксина, что неизбежно приводит к развитию гипотиреоза и повышению уровня эндогенного ТТГ; использованием рекомбинантного ТТГ, что позволяет пациенту продолжать терапию L-тироксином.

Рекомбинантный ТТГ как лекарственное средство был одобрен для применения в результате мультицентровых международных исследований [46, 58].

Сывороточный тиреоглобулин — "маркер" для выявления ткани злокачественной опухоли (местный рецидив, метастазы) [46, 87—89, 92, 95, 106]. Определение уровня сывороточного тиреоглобулина, как сообщалось ранее, при наличии остаточной тиреоидной ткани не имеет смысла. На информативность исследования влияет наличие антител к тиреоглобулину. Эти антитела выявляются у 25% больных с РЩЖ, значительно уменьшая диагностическую значимость тиреоглобулинового теста [122, 123]. Сами по себе антитела к тиреоглобулину ни коим образом не являются "маркерами" РЩЖ или его рецидива.

**Супрессивная терапия L-тироксином.** По сообщениям разных исследователей, показатели летальности и рецидива при дифференцированных формах РЩЖ значительно уменьшаются при использовании супрессивной терапии L-тироксином [14, 76, 79]. Средняя дозировка L-тироксина при заместительной терапии составляет 1,6—1,7 мкг/кг/сут, при супрессивной — 2—2,5 мкг/кг/сут. В исследовании P. Rujol и соавт. показано, что при постоянно подавляемом ТТГ, удерживаемом на уровне не более 0,05 мЕд/л, отмечены лучшие показатели выживаемости, чем при уровне ТТГ более 1 мЕд/л [93]. D. Cooper и соавт. при изучении отдаленных результатов лечения 617 пациентов с дифференцированным РЩЖ показали, что ТТГ-супрессия улучшила отдаленные результаты лечения и снизила летальность в группе больных с высоким риском с III и IV стадиями РЩЖ [27]. Эти данные подтверждают концепцию, согласно которой супрессивная терапия L-тироксином может



предотвращать прогрессию болезни. На практике для большинства пациентов адекватная доза L-тироксина является той дозой, благодаря которой уровень ТТГ находится несколько ниже нижней границы нормы [14, 76, 93]. У некоторых пациентов в связи с наличием сопутствующей патологии постоянное поддержание медикаментозного тиреотоксикоза не представляется возможным; в этой группе больных допустимо неполное подавление уровня ТТГ.

**Дистанционная лучевая терапия.** Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении дифференцированных форм РЩЖ применяется по строгим показаниям и в целом в настоящее время используется крайне редко. В нескольких исследованиях показано, что применение лучевой терапии в комплексе с тотальной тиреоидэктомией, радиойодтерапией и ТТГ-супрессией снижает показатели летальности в группе пациентов старше 45 лет с инвазивным папиллярным РЩЖ при первичной опухоли T<sub>4</sub> и регионарными метастазами N<sub>1</sub> [35, 37, 133]. При использовании лучевой терапии у пациентов с остаточными злокачественными опухолями ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли) отмечены положительные результаты. Выживаемость при папиллярном РЩЖ повысилась с 26 до 90%, при фолликулярном РЩЖ — с 38 до 53% [115]. Другие исследователи [75, 86, 104] сообщают, что применение лучевой терапии не оказывает влияния на летальность. Однозначного мнения о целесообразности применения лучевой терапии при дифференцированных формах РЩЖ на сегодняшний день нет. Многие исследователи склоняются к необходимости ограничения ее применения [30, 76, 79, 130, 133].

**Химиотерапия и лечение отдаленных метастазов.** Основное показание для применения химиотерапии — лечение опухолей, которые невозможно удалить хирургическим путем, которые не захватывают радиоактивный йод и не поддаются лучевой терапии. Подобные наблюдения крайне редки и указывают на низкую эффективность химиотерапии [75]. Опухоли ЩЖ, не восприимчивые ко всем формам терапии, могут паллиативно лечиться доксорубицином с достаточно слабым лечебным эффектом. В исследовании S. Ahuja и соавт. сообщается, что на фоне лечения доксорубицином около 38% пациентов отметили уменьшение размеров опухоли [3]. В исследовании J. Droz и соавт., среди 49 пациентов с метастатическим дифференцированным РЩЖ, получивших 5 курсов химиотерапии, только 2 пациента имели объективные положительные результаты [33].

Метастатические поражения, которые не концентрируют радиоактивный йод, а также метастазы в кости являются показанием к хирургическому лечению или дистанционной лучевой терапии (если хирургическое лечение невыполнимо). Лечение метастазов в головной мозг является особой проблемой, так как применение <sup>131</sup>I может вызвать отек мозга. Летальность при наличии метастазов в головной мозг достаточно высока — около 67% со средней продолжительностью жизни от момента выявления 12,4 мес. Летальность среди указанной

группы пациентов была значительно снижена благодаря нейрохирургическому удалению метастатических образований [26].

## Заключение

Лечение пациентов с различными формами РЩЖ должно осуществляться в специализированных медицинских учреждениях (онкологические учреждения, отделения эндокринной хирургии).

Первичное лечение пациентов с дифференцированными формами РЩЖ в подавляющем большинстве случаев должно включать в себя тиреоидэктомию с последующей терапией <sup>131</sup>I.

Для проведения комплексного лечения пациентов с дифференцированными формами РЩЖ необходимо развитие радиологической службы с созданием отделений радионуклидной терапии с возможным лечением <sup>131</sup>I в каждом регионе России.

С целью анализа заболеваемости РЩЖ для определения возможных путей снижения летальности и улучшения качества жизни пациентов необходимо создание единого регистра больных РЩЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // *Endocr. Pract.* — 1996. — Vol. 2, N 1. — P. 78–84.
2. Agostini L., Mazzi P., Cavaliere A. // *Acta Neurol.* — 1990. — Vol. 12, N 8. — P. 305–310.
3. Ahuja S., Ernst H. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1987. — Vol. 10, N 3. — P. 303–310.
4. American Joint Committee on Cancer // *Manual for Staging of Cancer* / Eds O. H. Beahrs et al. — Philadelphia, 1992. — P. 53–54.
5. Baldet L., Manderscheid J. C., Glinoe D. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1989. — Vol. 120, N 5. — P. 547–558.
6. Baudin E., Travagli J. P., Ropers J. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 553–559.
7. Belfiore A., La Rosa G. L., LaPorta G. A. et al. // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 93, N 4. — P. 363–369.
8. Brennan M. D., Bergstrahl E. J., van Heerden J. A. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 1991. — Vol. 66, N 1. — P. 11–22.
9. Brierley J., Panzarella T., Tsang R. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 12. — P. 2414–2423.
10. Brierley J., Maxon H. R. // *Thyroid Cancer* / Ed. J. A. Fagin. — Boston, 1998. — P. 285–317.
11. Brown A. P., Greening W. P., McCready V. R. et al. // *Br. J. Radiol.* — 1984. — Vol. 57. — P. 323–327.
12. Burge M. R., Zeise T. M., Johnson M. W. et al. // *J. Gen. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 24–31.
13. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson S. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 345–348.
14. Burmeister L. A., Goumaz M. O., Mariash C. N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 2. — P. 344–350.
15. Byar D. P., Green S. B., Dor P. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1979. — Vol. 15, N 8. — P. 1033–1041.
16. Cady B., Sedgwick C. E., Meissner W. A. et al. // *Cancer.* — 1979. — Vol. 43, N 3. — P. 810–820.
17. Cady B., Rossi R. // *Surgery.* — 1988. — Vol. 104, N 7. — P. 947–953.
18. Cady B. // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174, N 5. — P. 462–468.
19. Cady B., Hay I. D., Shaha S. R. et al. // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 964–966.
20. Cady B. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 844–847.
21. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1993. — Vol. 34, N 10. — P. 1626–1631.
22. Castro M. R., Gharib H. // *Postgrad. Med.* — 2000. — Vol. 107, N 1. — P. 113–124.
23. Cersosimo E., Gharib H., Suman V. J. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 1993. — Vol. 68, N 4. — P. 343–348.

24. *Chao T. C., Jeng L. B., Lin J. D. et al.* // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998. — Vol. 118, N 6. — P. 896—899.
25. *Chen H., Nicol T. L., Zeiger M. A. et al.* // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 227, N 4. — P. 542—546.
26. *Chiu A. C., Delpassand E. S., Sherman S. I.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 3637—3642.
27. *Cooper D. S., Specker B., Ho M. et al.* // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 8, N 9. — P. 737—744.
28. *DeGroot L. J., Kaplan E. L., McCormick M., Straus F. H.* // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71, N 2. — P. 414—424.
29. *DeGroot L. J., Kaplan E. L.* // *Surgery.* — 1991. — Vol. 110, N 6. — P. 936—940.
30. *DeGroot L. J., Kaplan E. L., Straus F. H. et al.* // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 1. — P. 123—130.
31. *Dottorini M. E., Assi A., Sironi M. et al.* // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77, N 8. — P. 1556—1565.
32. *Dralle H., Gimm O., Simon D. et al.* // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 744—751.
33. *Droz J. P., Schlumberger M., Rougier P. et al.* // *Tumori.* — 1990. — Vol. 76, N 5. — P. 480—483.
34. *Emerick G. T., Duh Q.-Y., Siperstein A. E. et al.* // *Cancer.* — 1993. — Vol. 72, N 11. — P. 3287—3295.
35. *Esik O., Nemeth G., Eller J.* // *Oncology.* — 1994. — Vol. 51, N 4. — P. 372—379.
36. *Ezzat S., Sarti D. A., Cain D. R. et al.* // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154, N 16. — P. 1838—1840.
37. *Farahati J., Reiners C., Stuschke M. et al.* // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77, N 1. — P. 172—180.
38. *Feldt-Rasmussen U.* // *Thyroid Int.* — 1996. — N 1.
39. *Frankenthaler R. A., Sellin R. V., Cangir A. et al.* // *Am. J. Surg.* — 1990. — Vol. 160, N 4. — P. 341—343.
40. *Gharib H.* // *Mayo Clin. Proc.* — 1994. — Vol. 69, N 1. — P. 44—49.
41. *Gharib H., Mazzaferri E. L.* // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128, N 5. — P. 386—394.
42. *Gilliland F. D., Hunt W. C., Morris D. M. et al.* // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 3. — P. 564—573.
43. *Goldman J. M., Line B. R., Aamodt R. L. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 50, N 4. — P. 734—739.
44. *Greenlee R. T., Hill-Harmon M. B., Murray T. et al.* // *Cancer J. Clin.* — 2001. — Vol. 51, N 1. — P. 15—36.
45. *Hamming J. F., Goslings B. M., van Steenis G. J. et al.* // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150, N 1. — P. 113—116.
46. *Haugen B., Pacini F., Reiners C. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 11. — P. 3877—3885.
47. *Hay I. D., Grant C. S., Taylor W. F. et al.* // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102, N 6. — P. 1088—1095.
48. *Hay I. D.* // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 545—576.
49. *Hay I. D., Bergstralh E. J., Goellner J. R. et al.* // *Surgery.* — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1050—1058.
50. *Hay I. D., Grant C. S., Bergstralh E. J. et al.* // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 958—966.
51. *Hedinger C. E.* // *Schweiz. Med. Wschr.* — 1993. — Bd 123, N 36. — P. 1673—1681.
52. *Henry J. F., Denizot A., Puccini M. et al.* // *Presse Med.* — 1996. — Vol. 25, N 33. — P. 1583—1588.
53. *Hundahl S. A., Fleming I. D., Fremgen A. M. et al.* // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 12. — P. 2638—2648.
54. *Kahn N. F., Perzin K. H.* // *Pathol. Annu.* — 1983. — Vol. 18, N 1. — P. 221—253.
55. *Kaplan M. M.* // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 469—478.
56. *Khafif A., Khafif R. A., Attie J. N.* // *Head Neck.* — 1999. — Vol. 21, N 6. — P. 506—511.
57. *Kosary C. L., Ries L. A. G., Miller B. A. et al.* SEER Cancer Statistic Review, 1973—1992: Tables and Graphs. — Bethesda, National Cancer Institute, NIH Publ. 1995, N 96-2789.
58. *Ladenson P. W., Braverman L. E., Mazzaferri E. L. et al.* // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, N 13. — P. 888—896.
59. *Landis S. H., Murray T., Bolden S., Wingo P. A.* // *Cancer J. Clin.* — 1998. — Vol. 48, N 1. — P. 6—29.
60. *Leger F. A., Izembart M., Dagoussset F. et al.* // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25, N 3. — P. 242—246.
61. *Lin J. D., Kao P. F., Weng H. F. et al.* // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25, N 7. — P. 695—700.
62. *Lindegaard M. W., Paus E., Hie J. et al.* // *Acta Chir. Scand.* — 1988. — Vol. 154, N 2. — P. 141—145.
63. *LiVolsi V. A.* // *Surgical Pathology of the Thyroid* / Ed. V. A. LiVolsi. — Philadelphia, 1990. — P. 173—212.
64. *LiVolsi V. A.* // *Surgical Pathology of the Thyroid* / Ed. V. A. LiVolsi. — Philadelphia, 1990. — P. 136—172.
65. *LiVolsi V. A., Asa S. L.* // *Thyroid.* — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 233—236.
66. *LiVolsi V. A.* // *Advances in Endocrinology and Metabolism* / Eds E. L. Mazzaferri et al. — St. Louis, 1995. — P. 39—54.
67. *Loh K. C., Greenspan F. S., Gee L. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 353—3562.
68. *Mallory S. B.* // *Dermatol. Clin.* — 1995. — Vol. 13, N 1. — P. 27—31.
69. *Marsh D. J., Dahia P. L. M., Caron S. et al.* // *J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 35, N 11. — P. 881—885.
70. *Massin J. P., Savoie J. C., Gamier H. et al.* // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53, N 4. — P. 982—992.
71. *Maxon H. R., Englaro E. E., Thomas S. R. et al.* // *J. Nucl. Med.* — 1992. — Vol. 33, N 6. — P. 1132—1136.
72. *Mazzaferri E. L.* // *Semin. Oncol.* — 1987. — Vol. 14, N 3. — P. 315—332.
73. *Mazzaferri E. L.* // *Mayo Clin. Proc.* — 1991. — Vol. 66, N 1. — P. 105—111.
74. *Mazzaferri E. L.* // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328, N 8. — P. 553—559.
75. *Mazzaferri E. L.* // *Endocrine Tumors* / Eds E. L. Mazzaferri, N. Samaan. — Cambridge, 1993. — P. 278—333.
76. *Mazzaferri E. L., Jhiang S. M.* // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97, N 5. — P. 418—428.
77. *Mazzaferri E. L.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1485—1487.
78. *Mazzaferri E. L.* // *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1996. — P. 922—945.
79. *Mazzaferri E. L.* // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7, N 2. — P. 265—271.
80. *Mazzaferri E. L.* // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 5. — P. 421—427.
81. *McHenry C. R., Walfish P. G., Rosen I. B.* // *Am. Surg.* — 1993. — Vol. 59, N 7. — P. 415—419.
82. *Mettlin C., Lee F., Drago J. et al.* // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67, N 12. — P. 2949—2958.
83. *Miccoli P., Antonelli A., Spinelli C. et al.* // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133, N 1. — P. 89—93.
84. *Moosa M., Mazzaferri E. L.* // *Cancer J.* — 1997. — Vol. 10, N 2. — P. 180—188.
85. *Muratet J. P., Giraud P., Daver A. et al.* // *J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol. 38, N 9. — P. 1362—1368.
86. *Newman K. D., Black T., Heller G. et al.* // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 227, N 4. — P. 533—541.
87. *Ozata M., Suzuki S., Miyamoto T. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 1. — P. 98—105.
88. *Pacini F., Lari R., Mazzeo S. et al.* // *Clin. Endocrinol.* — 1985. — Vol. 23, N 4. — P. 405—411.
89. *Pacini F., Lippi F., Formica N. et al.* // *J. Nucl. Med.* — 1987. — Vol. 28, N 12. — P. 1888—1891.
90. *Pasiaka J. L., Thompson N. W., McLeod M. K. et al.* // *Wld J. Surg.* — 1992. — Vol. 16, N 4. — P. 711—716.
91. *Pattou F., Combemale F., Fabre S. et al.* // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 718—724.
92. *Pineda J. D., Lee T., Ain K. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1488—1492.
93. *Pujol P., Daures J. P., Nsakala N. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 12. — P. 4318—4323.
94. *Ridgway E. C.* // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128, N 5. — P. 403—405.
95. *Ringel M., Ladenson P., Levine M. A.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 12. — P. 4435—4442.
96. *Robie D. K., Dinauer C. W., Tuttle R. M. et al.* // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 7. — P. 134—138.
97. *Ron E., Lubin J. H., Shore R. E. et al.* // *Radiat. Res.* — 1995. — Vol. 141, N 3. — P. 259—277.
98. *Ruegger J. J., Hay I. D., Bergstralh E. J. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67, N 3. — P. 501—558.
99. *Salvesen H., Njolstad P. R., Akslen L. A. et al.* // *Eur. J. Surg.* — 1992. — Vol. 158, N 11—12. — P. 583—589.
100. *Samaan N. A., Schultz P. N., Haynie T. P. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, N 2. — P. 376—380.
101. *Samaan N. A., Schultz P. N., Hickey R. C. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 3. — P. 714—720.
102. *Samuel A. M., Rajashekharrao B., Shah D. H.* // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39, N 9. — P. 1531—1536.
103. *Scheumann G. F., Seeliger H., Musholt T. J. et al.* // *Eur. J. Surg.* — 1996. — Vol. 162, N 9. — P. 677—684.

104. Schlumberger M., Tubiana M., De Vathaire F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 63, N 4. — P. 960—967.
105. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 2. — P. 170—172.
106. Schlumberger M., Mancusi F., Baudin E. et al. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7, N 2. — P. 273—276.
107. Schlumberger M. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, N 5. — P. 297—306.
108. Schneider A. B., Bekerman C., Leland J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 4020—4027.
109. Schwartz A. E., Friedman E. W. // *Malignant Tumors of the Thyroid: Clinical Concepts and Controversies* / Eds R. H. Cobin, D. K. Sirota. — New York, 1992. — P. 65—85.
110. Sellers M., Breenken S., Blankenship A. et al. // *Am. J. Surg.* — 1992. — Vol. 164, N 6. — P. 578—581.
111. Shaha A. R., Loree T. R., Shah J. P. // *Surgery.* — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 1131—1138.
112. Sherman S. I., Tielens E. T., Sostre S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78, N 3. — P. 629—634.
113. Sherman S. I., Brierley J. D., Sperling M. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1012—1021.
114. Sherman S. I. // *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management* / Ed. L. Wartofsky. — Totowa, 1999. — P. 319—325.
115. Simpson W. J., Panzarella T., Carruthers J. S. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 14, N 6. — P. 1063—1075.
116. Singer P. A., Cooper D. S., Daniels G. H. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 156, N 19. — P. 2165—2172.
117. Sisson J. C., Giordano T. J., Jamadar D. A. et al. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 78, N 10. — P. 2184—2192.
118. Soderstrom N., Telenius-Berg M., Akerman M. // *Acta Med. Scand.* — 1975. — Vol. 197, N 1. — P. 71—76.
119. Solomon B. L., Wartofsky L., Burman K. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 1. — P. 333—339.
120. Soravia C., Sugg S. L., Berk T. et al. // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 154, N 1. — P. 127—135.
121. Sosa J. A., Bowman H. M., Tielsch J. M. et al. // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 228, N 3. — P. 320—328.
122. Spencer C. A., Takeuchi M., Kazarosyan M. // *Clin. Chem.* — 1996. — Vol. 42, N 1. — P. 164—173.
123. Spencer C. A., Takeuchi M., Kazarosyan M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 4. — P. 1121—1127.
124. Stratakis C. A., Courcoutsakis N. A., Abati A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2037—2043.
125. Sugino K., Ito K. Jr., Ozaki O. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1998. — Vol. 21, N 7. — P. 445—448.
126. Supit E., Peiris A. // *Sth Med. J.* — 2002. — Vol. 95, N 5. — P. 514—519.
127. Takano T., Miyauchi A., Matsuzuka F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 671—675.
128. Tan G. H., Gharib H. // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126, N 3. — P. 226—231.
129. Tani E., Skoog L. // *Acta Cytol.* — 1989. — Vol. 33, N 1. — P. 48—52.
130. Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 129, N 8. — P. 622—627.
131. Thompson N. W., Dunn E. L., Batsakis J. G. et al. // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1973. — Vol. 139, N 4. — P. 555—560.
132. Tielens E. T., Sherman S. I., Hruban R. H. et al. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73, N 2. — P. 424—431.
133. Tsang T. W., Brierley J. D., Simpson W. J. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 82, N 2. — P. 375—388.
134. Udelsman R., Lakatos E., Ladenson P. // *Wld J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 1. — P. 88—93.
135. Van De Velde C. J. H., Hamming J. F., Goslings B. M. et al. // *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* — 1988. — Vol. 24, N 2. — P. 287—292.
136. van Heerden J. A., Hay I. D., Goellner J. R. et al. // *Surgery.* — 1992. — Vol. 112, N 6. — P. 1130—1138.
137. Vassilopoulou-Sellin R., Klein M. J., Smith T. H. et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, N 4. — P. 1348—1352.
138. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 80, N 12. — P. 2268—2272.

Поступила 21.03.03