

УДК 616.441:616—006.6

КЛІНІКО—ПРОГНОСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ МЕДУЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

А. М. Кваченюк, Д. В. Рейзін, А. М. Пілецький, В. І. Рейзін

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ, Київська міська клінічна лікарня № 8

CLINICO—PROGNOSTIC ANALYSIS OF COURSE OF THYROID MEDULLARY CARCINOMA

A. M. Kvachenyuk, D. V. Reysin, A. M. Piletskiy, V. I. Reysin

РЕФЕРАТ

Аналіз даних про локалізацію, характер росту, розміри та метастатичний потенціал пухлин у хворих за різних форм медулярної карциноми (МК) щитоподібної залози (ЩЗ) дозволив встановити певний зв'язок цих характеристик з частотою виникнення рецидивів та летальністю в групах пацієнтів різної статі. Діаметр пухлини понад 2 см та наявність метастазів на момент встановлення діагнозу є несприятливими чинниками, які зумовлюють збільшення летальності за спорадичної форми МК ЩЗ. У жінок більш частий мультифокальний ріст пухлини супроводжується меншою частотою метастазування та меншою летальністю у порівнянні з такими у чоловіків. Смертність чоловіків за спорадичної форми МК ЩЗ вдвічі більша, ніж жінок, що пов'язане з виявленням у них пухлин у пізніх стадіях, проте, тривалість їх життя після операції більша, зважаючи на несприятливий вплив віку (більший у жінок на момент операції) на результати лікування і прогноз. Летальність за спадкових форм МК ЩЗ значно менша, ніж за спорадичної форми, незважаючи на більш частий мультифокальний ріст пухлини, двобічне ураження ЩЗ та однакову частоту метастазування. В той же час, як і за спорадичної форми, метастазування у чоловіків відбувається частіше, що зумовлює більш високу смертність у порівнянні з такою жінок за спадкових форм МК ЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза; медулярна карцинома; спорадична та спадкова форми; летальність; гендерні відмінності.

SUMMARY

Analysis of localization, character of development, sizes and metastatic potential of tumors in patients, suffering various forms of thyroid medullary carcinoma (THMC), was accomplished, permitting to establish a certain dependence of these characteristics from the recurrence occurrence frequency and lethality in groups of patients, owing different gender. The tumor diameter more than 2 cm and presence of metastases in time with diagnosis establishing have constituted the unfavorable factors, causing lethality enhancement in sporadic form of THMC. In women patients more frequent multifocal development coincide with lesser frequent metastasizing and lesser lethality in comparison with such in men. Lethality in men in sporadic form of THMC is twice as more, than in women patients, and it is explained by tumor diagnosis in them in later stages, although their postoperative life span is longer, taking into account the unfavorable impact of intraoperative age (bigger, than in men) on the results of treatment and prognosis. Lethality in inherited forms of THMC is significantly lesser, than in sporadic form, independently from impact of such existing factors, as more frequent multifocal tumor development, bilateral thyroid affection and similar frequency of metastasizing. In men the metastasizing is occurring more frequently, as it take place in cases of a sporadic form of the disease, causing higher lethality in them, comparing with such in women, suffering inherited forms of THMC.

Key words: thyroid gland; medullary carcinoma; sporadic and inherited forms; lethality; gender differences.

В останнє десятиліття проблема діагностики та лікування медулярного раку ЩЗ є предметом уваги лікарів різних спеціальностей (хірургів, онкологів, ендокринологів, генетиків, морфологів). МК ЩЗ відрізняється від високодиференційованих форм раку цієї локалізації особливостями походження (єдина пухлина, яка розвивається з парафолікулярних клітин ЩЗ), певними клінічними проявами, можливостями діагностики, більш агресивним перебігом і високою схильністю до метастазування у регіонарні лімфатичні вузли ший. Актуальними є проблеми диференційної діагностики МК ЩЗ, вибору обсягу оперативного втручання на первинному пухлинному вогнищі, визначення показань до комбінованого лікування з застосуванням променевої терапії та хіміотерапії, критеріїв оцінки результатів лікування тощо [1, 2].

Спорадична МК, яка становить 70–75% спостережень, немає чітко вираженого генетичного походження чи характерного типу успадкування, тоді як спадкові форми МК (родинна та у складі синдрому MEN) належать до генетичних захворювань з ауто-сомно—домінантним типом успадкування.

Клінічні прояви МК ЩЗ мало чим відрізняються від таких за інших форм раку ЩЗ і залежать, насамперед, від розмірів пухлини, її локалізації та стадії пухлинного процесу. В той же час, саме ці чинники визначають вибір хірургічної та післяопераційної тактики лікування, строки і частоту виникнення рецидивів, якість і тривалість життя пацієнта. В літературі є дані про певні відмінності (залежно від форми хвороби — спорадична чи спадкова) інтратиреоїдній локалізації пухлини, частоту і характер її метастазування у регіонарні лімфатичні вузли ший, середостіння, а також віддалені органи. В той же час, інформація авторів дуже різниться, що ускладнює у кожного конкретного хворого вирішення питання про вибір адекватного обсягу хірургічного втручання, яке сьогодні варіює від органозберігальних (функціонально щад-

них) операцій до тотальної тиреоїдектомії, від думки про сумнівність профілактичної лімфодисекції за спорадичної форми МК до наполягання про обов'язковість здійснення дисекції лімфатичних вузлів ший [1]. До того ж, недостатня інформація про можливі гендерні відмінності характеру пухлин і перебіг хвороби з огляду на особливості організму жінок і чоловіків. Раніше нами оприлюднені дані про значно більшу кількість жінок, у яких виявляють спорадичну форму МК ЩЗ в когорті пацієнтів, яких лікували в клініці, що відрізняє цю вибірку від даних, наведених в літературі. Аналіз свідчив про можливість більш суттєвого значення чинників довкілля (техногенне забруднення у поєднанні з впливом низькоінтенсивного радіаційного опромінення) у виникненні спорадичної форми МК ЩЗ у жителів України, що може мати наслідком збільшення агресивності пухлин саме за спорадичної форми хвороби.

Метою повідомлення є аналіз даних про локалізацію, характер пухлинного росту, розміри, метастатичний потенціал пухлин у хворих за різних форм МК ЩЗ з когорті пацієнтів, яких лікували в клініці, та встановлення можливого зв'язку цих характеристик з частотою рецидивів хвороби після хірургічного втручання, а також летальністю хворих різної статі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений ретроспективний аналіз результатів лікування 226 хворих з приводу МК ЩЗ в період з 1979 по 2012 р. Жінок було 160 (70,8%), чоловіків — 66 (29,2%), співвідношення чоловіки : жінки — 1 : 2,4. Спадкова форма хвороби відзначена у 40 пацієнтів. Вік хворих за спорадичної форми МК ЩЗ становив: жінок — $(51,2 \pm 1,1)$ року, чоловіків — $(49,3 \pm 1,6)$ року. Вік хворих за родинної форми — $(19,6 \pm 4,0)$ року (жінки) і $(18,9 \pm 1,2)$ року (чоловіки), з синдромом MEN-2 — відповідно $(33,5 \pm 3,7)$ і $(38,3 \pm 4,5)$ року.

Визначали кількість пухлин, їх розміри та локалізацію, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та віддалених метастазів на момент встановлення діагнозу, частоту рецидивів, види оперативних втручання, а також стан пацієнтів (живі чи померли) на кінець 2012 р. Ця інформація надана Національним канцер-реєстром України. Статистична обробка даних проведена з використанням t -критерію Ст'юдента (P_t), непараметричного критерію U Вілкоксона-Манна-Утні (P_u) та критерію узгодження розподілів χ^2 Пірсона (P_χ). Критичний рівень значущості приймали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Приналежність пухлини ЩЗ до МК через її більшу агресивність є прогностично несприятливою ознакою у порівнянні з такою диференційованих форм раку ЩЗ. З важливих моментів, що впливають на перебіг та наслідки захворювання, не беруть до уваги,

зокрема, стать хворих, а також спорадичний чи спадковий генез пухлини. Аналіз цих параметрів свідчив, що станом на кінець 2012 р. живі 175 пацієнтів. При цьому за період спостереження летальність за спорадичної форми МК була у 2,5 разу більша, ніж за спадкової форми хвороби — відповідно 47 (25,3%) хворих з 186 і 4 (10%) хворих з 40; ($P_\chi = 0,036$). Ці дані суттєво відрізняються від тих, що отримані під час дослідження віддалених результатів хірургічних втручання з приводу медулярного раку ЩЗ, проведеного в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. Автори встановили, що летальність за спорадичної форми становила 6%, синдрому MEN-2 — 12% [3]. Така розбіжність щодо летальності за спорадичної форми МК може бути зумовлена більшою кількістю хворих у проаналізованій когорті у порівнянні з вибіркою, результати дослідження якої цитуються (226 та 93), більшою тривалістю спостереження за пацієнтами (відповідно 24 і 15 років), а також різною тактикою хірургічного втручання протягом періоду спостереження (від гемітиреоїдектомії в 70–80-ті роки минулого сторіччя до систематичної екстрафасціальної тиреоїдектомії з обов'язковою профілактичною центральною дисекцією). З хворих, які померли, великі пухлини (T3 і T4) відзначені у 79%, метастази в регіонарних лімфатичних вузлах — у 81%, віддалені метастази — у 28%, нерадикальні оперативні втручання виконані в 11% хворих, які померли через 12–18 міс.

Летальність за спадкової форми МК ЩЗ не різнилася залежно від статі пацієнтів (12% — у жінок, 6,7% — у чоловіків, $P_\chi = 0,58$). В той же час, летальність хворих за спорадичної форми МК була майже удвічі більшою у чоловіків — 20 (39,2%) хворих з 51, у порівнянні з такою у жінок — 27 (20,0%) з 135 ($P_\chi = 0,007$). У літературі інформація щодо гендерних особливостей летальності хворих на МК ЩЗ суперечлива. Деякі автори відзначають, що показники 10-річного виживання чоловіків удвічі більші, ніж жінок [4]; інші — що показники виживання жінок більші як через 5, так і 10 років [5].

Ще одним чинником несприятливого прогнозу у хворих з МК ЩЗ вважають їх вік на момент встановлення діагнозу. У жінок, які померли, він становив у середньому $(56,9 \pm 2,4)$ року, у чоловіків — $(50,5 \pm 2,0)$ року ($P_t < 0,05$). Вік жінок, які живі на кінець дослідження, менший — $(49,7 \pm 1,3)$ року ($P_t < 0,01$), ніж тих, які померли, тоді як вік живих чоловіків не різнився від такого тих, які померли — $(48,5 \pm 2,3)$ року ($P_t > 0,1$). Таким чином, старший вік на момент встановлення діагнозу хворих жінок є, певно, причиною меншої тривалості їх життя після операції.

За деякими даними, типовою локалізацією МК є середня третина чи середня і верхня третина частки ЩЗ, ближче до її задньої поверхні, де в нормі міститься

Таблиця 1. Частота виявлення однієї та двобічної локалізації і характер пухлинного росту у хворих за різних форм МК ЩЗ

Форма росту МК ЩЗ	Кількість хворих за											
	локалізації пухлини				пухлинного росту				мультифокального			
	однієї		двобічної		монофокального		двобічного		мультифокального		%	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Спорадична												
з метастазами	49/130	37,7	21/37	56,8*	42/120	35,0	28/47	59,6 [#]				
з рецидивами	14/130	10,8	3/37	8,1	12/120	10,0	5/47	10,6				
померли	31/130	23,8	7/37	18,9	26/120	21,7	12/47	25,5				
Загалом ...	130/167	77,8	37/167	22,2*	120/167	71,9	47/167	28,1 [#]				
Спадкова												
з метастазами	7/15	46,7	11/18	61,1	4/12	33,3	14/21	66,7				
з рецидивами	3/15	20,0	1/18	5,6	3/12	25,0	1/21	4,8				
померли	3/15	20,0	1/18	5,6	1/12	8,3	3/12	25,0				
Загалом ...	15/33	45,5 ^У	18/33	55,5 ^У	12/33	36,4 ^У	21/33	63,6 ^{УУ}				

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими у хворих: * – за однієї локалізації пухлини; [#] – за монофокального пухлинного процесу; ^У – за спорадичної форми МК ЩЗ ($P_x < 0,05$).

ся найбільша кількість С–клітин [2]. Вважають, що для спорадичних форм характерне ураження переважно однієї частки ЩЗ (у 70–80% спостережень), тоді як для спадкових МК – двобічне ураження ЩЗ, синхронне чи несинхронне [6].

За даними *табл. 1*, у 77,8% хворих з когорти, що аналізується, пухлина (пухлини) за спорадичної форми МК локалізувалися в одній частці ЩЗ, у 20% – відзначене двобічне ураження ЩЗ. Ми вперше встановили, що однічне ураження ЩЗ частіше виникає у чоловіків, ніж у жінок, за МК ЩЗ, у яких двобічну локалізацію спостерігали удвічі частіше, ніж у чоловіків. Двобічне і однічне ураження ЩЗ у хворих за спадкових форм МК відзначали майже однаково часто, з невеликим переважанням двобічного ураження, суттєва гендерна різниця не виявлена.

Як правило, за спорадичної форми МК пухлина росте у вигляді солітарного утворення, а за спадкової – переважно відзначають багатофоксність пухлинного процесу [7]. Результати аналізу даних не тільки підтверджують цей висновок, а й свідчать про певні гендерні особливості: монофокальне ураження спостерігали у більшості хворих за спорадичної форми МК, при цьому у жінок рідше, мультифокальне – удвічі частіше, ніж у чоловіків.

За спадкової форми МК мультифокальне ураження ЩЗ відзначали удвічі частіше, ніж монофокальне. Частота мультифокального пухлинного ураження за спадкової форми менша, ніж за даними інших авторів (до 92% [8]), проте, співпадає з даними, наведеними для невеликої вибірки хворих за спадкової форми МК ЩЗ (66,6% [8]). Характер фоксності ураження у чоловіків і жінок за спадкової форми МК однаковий.

Встановлено залежність частоти метастазування пухлини від об'єму пухлини і форми МК. За багатофоксного спорадичного медулярного раку метастази у лімфатичних вузлах виявлені у 90% хворих, за монофокального – у 41%; за спадкового медулярного раку – відповідно у 48 і 14% [7]. В наших дослідженнях кількість хворих за спорадичної форми МК з метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах більша за двобічної локалізації пухлини чи мультифокальності пухлинного росту, проте, ці чинники загалом не впливають на частоту рецидивів хвороби та летальність. У чоловіків частіше, ніж у жінок, відзначали метастазування за мультифокального пухлинного росту, частіше виявляли рецидиви захворювання за однічної локалізації пухлини і монофокального росту; при цьому вищою була і летальність.

Для МК ЩЗ характерна висока частота метастазування у регіонарні лімфатичні вузли ший та переднього середостіння, які у 50–74% хворих виявляли вже на момент їх звернення по медичну допомогу [9]. Частота метастазування була однаковою за спорадичної

Таблиця 2. Частота метастазування у регіонарні лімфатичні вузли у хворих за різних форм МК ЩЗ

Форма МК ЩЗ	Кількість хворих за категорією пухлини			
	N0		N1-2	
	абс.	%	абс.	%
Спорадична				
з рецидивами	4/99	4,0	24/81	29,6*
померли	9/99	9,1	36/81	44,4*
Загалом ...	99/180	55,0	81/180	45,0
Спадкова				
з рецидивами	2/17	11,8	6/20	30,0
померли	1/17	5,9	2/20	10,0 [§]
Загалом ...	17/37	45,9	20/37	54,1

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими у хворих: * — з пухлиною N0; § — за спорадичної форми МК ЩЗ ($P_4 < 0,05$).

та спадкової форм МК ЩЗ, проте, лише за спорадичної форми цей чинник був суттєвим для виникнення післяопераційних рецидивів хвороби та, особливо, смертності пацієнтів (табл. 2). Суттєва гендерна різниця за цими параметрами не виявлена.

Віддалені метастази МК ЩЗ з'являються пізно, їх частота 10–20%. У хворих з когорти Інституту віддалені метастази пухлини (у стравоході, легенях, м'язах, печінці, ребрах, кістках черепа) відзначені у 10% — за спорадичної та у 12,5% — за спадкової форми МК ЩЗ. Гендерна різниця показників не виявлена.

Триває дискусія щодо вибору обсягу оперативного втручання на первинному пухлинному вогнищі залежно від розмірів пухлини. Більшість зарубіжних авторів вважають за необхідне виконувати в усіх ситуаціях тиреоїдектомію, доповнюючи її центральною лімфодисекцією шиї. Натомість, російські лікарі вважають можливим диференційований підхід до обсягу хірургічної операції з огляду на генез пухлини (спорадична чи спадкова) та її розміри. За наявності пухлини діаметром до 2 см, що локалізується в одній частці ЩЗ, рекомендують виконання органозберігальної операції — гемитиреоїдектомії з видаленням перешийка ЩЗ; якщо діаметр пухлини перевищує 4 см — видалення ураженої частки з перешийком ЩЗ та резекцією протилежної частки; якщо пухлина діаметром понад 4 см виходить за межі ЩЗ — тотальної тиреоїдектомії [1].

З огляду на це, проведений аналіз залежності частоти метастазування і летальності хворих з МК ЩЗ від розмірів пухлини. Лише у 17% хворих за спорадичної форми МК ЩЗ під час звернення по медичну допомогу виявлена пухлина у стадії T1 — діаметром у середньому ($1,17 \pm 0,11$) см. При цьому у 12,5% з них виявлені метастази у регіонарних лімфатичних вузлах, проте, в цій групі впродовж періоду спостереження всі пацієнти живі, незалежно від наявності (відсутності) метастазів. За спадкової форми МК ЩЗ за наявності пухлини у стадії T1 також всі пацієнти живі (табл. 3).

Таблиця 3. Кількість хворих за різних форм МК ЩЗ з пухлинами різної стадії

Форма МК ЩЗ	Кількість хворих, у яких діагностовано пухлину у стадії											
	T1			T2			T3			T4		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Спорадична												
Загалом, у тому числі	32/180	17,8	71/180	39,4	21/180	11,7	56/180	31,1* [§]				
померли	0/32	0,0	8/71	11,3*	3/21	14,3*	33/56	58,9* [§]				
З метастазами, у тому числі	4/32	12,5	19/71	26,8	8/21	38,1*	48/56	85,7* [§]				
померли	0/4	0,0	5/19	26,3	3/8	37,5	29/48	60,4* [§]				
Без метастазів, у тому числі	28/32	87,5	52/71	73,2	13/21	61,9*	8/48	14,2* [§]				
померли	0/28	0,0	3/52	5,8 [§]	0/13	0,0 [§]	4/8	50,0* [§]				
Спадкова												
Загалом, у тому числі	11/37	29,7	6/37	16,2 ^Δ	4/37	10,8	13/37	35,1 ^Δ				
померли	0/11	0,0	1/6	16,7	0/4	0,0	2/13	15,4				
З метастазами, у тому числі	0/11	0,0	4/6	66,7	2/4	50,0	4/13	30,8				
померли	—	—	1/4	25,0	0/2	0,0	2/4	50,0				
Без метастазів, у тому числі	11/11	100,0	2/6	33,3	2/4	50,0	11/13	84,6 ^Δ				
померли	0/11	0,0	0/2	0,0	0/2	0,0	0/11	0,0				

Примітка. Різниця показників у порівнянні з такими у хворих: * — з пухлиною у стадії T1; § — з пухлиною у стадії T2; Δ — з пухлиною у стадії T3; — з метастазами; — за спорадичної форми МК ЩЗ ($P_4 < 0,05$).

За спорадичної форми МК ЩЗ у стадії T2 діаметр пухлини у середньому ($2,43 \pm 0,09$) см, кількість пацієнтів, які померли, вірогідно більша, ніж за пухлини у стадії T1. При цьому летальність за наявності пухлини в стадії T2 суттєво більша у пацієнтів з метастазами. За наявності пухлини у стадії T3 діаметр пухлини у середньому ($5,24 \pm 0,07$) см, T4 — ($6,22 \pm 0,49$) см, кількість хворих, які померли, прогресивно збільшується; різниця летальності в групах хворих з метастазами і без таких зберігається. За спадкової форми МК ЩЗ не відзначали вірогідного збільшення кількості хворих з метастазами у міру збільшення стадії пухлини; летальність за наявності пухлини у стадії T2–T4 не різнилася між групами.

За даними аналізу зазначених показників окремо по групах жінок і чоловіків вони принципово не різнилися залежно від статі пацієнтів. Проте, на момент встановлення діагнозу відзначали вже пухлину у стадії T3 і T4 у 31 (62%) з 50 чоловіків та у 46 (35,4%) з 130 жінок ($P_{\chi^2}=0,0007$). Суттєву летальність у жінок відзначали за наявності пухлин у стадії T4, у чоловіків, починаючи з стадії T3. Гендерні особливості розподілу пацієнтів з спадковою формою хвороби за стадією пухлин і летальністю залежно від неї не відзначені.

Отже, підсумовуючи результати дослідження, ми встановили, що діаметр пухлини понад 2 см і наявність метастазів на момент встановлення діагнозу є несприятливими чинниками, що збільшують летальність за спорадичної форми МК ЩЗ. При цьому локалізація пухлин і фокальність пухлинного процесу не мають кардинального впливу на частоту виникнення рецидивів і летальність у таких хворих. Проте, фокальність є більш значущим чинником у чоловіків, ніж у жінок, у яких більш частий мультифокальний ріст пухлини супроводжується меншою частотою метастазування і меншою летальністю. Причини цих відмінностей не зовсім зрозумілі, їх, певне, треба шукати в особливостях функціонування організму жінок і чоловіків. Незважаючи на дворазове перевищення летальності чоловіків за спорадичної форми МК ЩЗ у порівнянні з такою у жінок, що може бути пов'язане з більш пізнім виявленням у них пухлин (більша частка чоловіків, у яких виявляють пухлини у стадії T3 і T4), тривалість їх життя після оперативного втручан-

ня більша, що свідчить про суттєвіший негативний вплив віку на результати лікування і прогноз у жінок.

Летальність в групі хворих за спадкової форми МК ЩЗ суттєво менша, ніж за спорадичної форми, незважаючи на частіший мультифокальний пухлинний процес, частіше двобічне ураження ЩЗ, ніж за спорадичної форми, й однаковою частотою метастазування пухлин за цих форм хвороби. Проте, як і за спорадичної форми, метастазування МК у чоловіків за спадкової форми МК ЩЗ відбувається частіше і це зумовлює вищу летальність у порівнянні з такою жінок.

Важливим є визначення ефективності різних схем хірургічного лікування хворих (резекція часток ЩЗ, гемітиреоїдектомія, тиреоїдектомія, тиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією, тиреоїдектомія з латеральною одно- чи двобічною лімфодисекцією шиї) з огляду на зазначені чинники (вік, стать хворих, локалізація, фокальність, метастазування пухлин, частота рецидивів), що буде метою подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медулярный рак щитовидной железы / С. Б. Пинский, В. В. Дворниченко, А. П. Калинин, О. Р. Репета // Сиб. мед. журн. — 2008. — № 1. — С. 11 — 18.
2. Рыбаков С. И. Рак щитовидной железы / С. И. Рыбаков. — Полтава: ООО "АСМИ", 2012. — 572 с.
3. Медулярный рак щитоподібної залози з місцевими та віддаленими метастазами: тактика лікування та спостереження / О. С. Ларін, С. М. Черенько, О. П. Нечай, М. С. Черенько // Клін. ендокринологія та ендокрин. хірургія. — 2011. — № 3 (36). — С. 20 — 23.
4. Апудомі: медулярний рак щитоподібної залози — клініка, діагностика, лікування / Н. І. Бойко, Ю. І. Шаваров, О. Р. Дуда [та ін.] // Львів мед. часопис. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 135 — 138.
5. Результаты лечения больных медулярным раком щитовидной железы / Ю. Е. Демидчик, А. Э. Колобухов, Е. П. Демидчик [и др.] // Онкол. журн. — 2008. — Т. 2, № 3. — С. 18 — 30.
6. Хмельницький О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеланий щитовидной железы / О. К. Хмельницький. — СПб., 2003. — 288 с.
7. Machens A. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer / A. Machens, S. Hauptmann, H. Dralle // World J. Surg. — 2007. — Vol. 31, N 10. — P.1960 — 1965.
8. Диагностика, хирургическое и комбинированное лечение, мониторинг больных раком щитовидной железы: метод. рекомендации / А. С. Ларин, С. М. Черенько, М. Д. Горобейко [и др.]. — К., 2004. — 44 с.
9. Бржезовский В. Ж. Клиника, диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы / В. Ж. Бржезовский // Рак щитовидной железы. CAN ESO RED SQUARE SEMINAR. — Moscow, 2004. — С. 1 — 8.

