

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Ткаченко Григорій Іванович,
Луховицька Наталія Ігорівна,
Ткаченко Юрій Григорович,
Грушка Ганна Василівна,
Кондратьєва Ольга Григорівна,
*Астап'єва Ольга Миколаївна,
*Паскевич Ольга Іванівна

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків,
*Харківський національний
медичний університет*

Оцінка довгострокового прогнозу при диференційованому раці щитоподібної залози

Long-term prognosis assessment in differentiated thyroid cancer

У структурі загальної захворюваності пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) складають 1,8 % [1]. Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найбільш розповсюдженою формою злоякісних новоутворів ендокринної системи. Статистика раку в Україні протягом останніх майже трьох десятиріч поспіль свідчить, що темпи приросту РЩЗ за останні десять років значно перевищують показники інших онкологічних захворювань і такий рак становить близько 1,5–2,0 % від усіх злоякісних новоутворів [2–4]. І хоча певний відсоток зростання захворюваності пов'язаний із впровадженням у клінічну практику сучасних методів обстеження хворих [5], все ж існують дані про дійсне зростання захворюваності на РЩЗ, що зумовлене великою низкою чинників, зокрема і впливом факторів довкілля. У сучасних радіаційно-екологічних умовах України, промислово розвинутого регіону центральної Європи, після катастрофи на Чорнобильській АЕС питання про поширеність РЩЗ стоїть дуже гостро [6].

Загальноприйнята програма лікування тироїдного раку охоплює радикальне хірургічне лікування, терапію радіоїодом (до повної тироїдної абляції) та супресивну гормонотерапію [7]. Але, зважаючи на частоту метастазів та/або рецидивів тироїдного раку, багато міжнародних науково-дослідних інститутів та університетів продовжують вивчати особливості лікування РЩЗ для підвищення його ефективності [8, 9].

Останнім часом все більше авторів доводять [10], що у випадках, коли розмір первинної пухли-

ни перевищує 1,5–2,0 см, стандартне хірургічне лікування необхідно доповнювати лімфодисекцією шиї. Це зумовлено тим, що загальна частота метастатичного ураження лімфовузлів (ЛВ) складає, за різними даними, від 17 до 70 % [11]. Особливо це притаманне саме папілярній формі РЩЗ. Із найбільшою частотою бувають уражені ЛВ VI рівня (центральна клітковина шиї) [12]. Ті ж самі автори зауважують, що поширеною причиною прогресування хвороби після проведення хірургічного лікування є наявність клінічно не реалізованих мікрометастазів, насамперед у ЛВ центральної клітковини шиї.

Ще починаючи з середини двадцятого сторіччя, коли вперше було виявлено властивість тироцитів фіксувати радіоїод, радіонуклідна терапія тироїдного раку посіла найважливіше місце у комплексному лікуванні захворювання [13]. Переоцінити вагомість цього методу важко, адже відомо, що основна кількість хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) повністювиліковується за 1–2 роки. Лікування радіоїодом вже протягом 40 років є невід'ємною складовою в комплексному лікуванні ДРЩЗ. Для ефективного проведення радіоїодотерапії (РІТ) є необхідним попереднє радикальне хірургічне видалення щитоподібної залози. Завдяки своїй унікальній здатності вибірково накопичуватися в диференційованих тироїдних клітинах, ¹³¹I призводить до деструкції залишкової тироїдної тканини, що значною мірою знижує ризик рецидиву захворювання і значно підвищує рівень вижива-

ності хворих [14]. Разом з тим думки спеціалістів про радіоїодотерапію не завжди однакові. Так, деякі дослідники вважають, що після радикального хірургічного лікування, застосування ^{131}I не впливає на розвиток рецидивів і загальну виживаність хворих, особливо, якщо розмір первинної пухлини не перевищував 1 см, розповсюдженість пухлинного процесу обмежена однією часткою щитоподібної залози (ЩЗ) і пухлина не має ознак агресивного розвитку за даними гістологічного дослідження [15].

На думку науковців [16], у хворих молодого віку з папілярними пухлинами розміром менше 1 см, які не проростають за межі частки, застосування ^{131}I є недоцільним, оскільки, з їхнього погляду, прогноз після одного лише оперативного лікування настільки сприятливий, що його важко поліпшити проведенням будь-яких додаткових дій. Дослідники вважають, що лікування радіоїодом показане у випадках нерадикального хірургічного втручання, при пухлинах розміром більше 1 см, а також у хворих при наявності несприятливих факторів прогнозу (похилий вік хворих та агресивний гістологічний тип пухлини). У роботі [17] відзначається дуже висока специфічність постлікувальної сцинтиграфії в діагностиці локально-регіонарного і віддаленого метастазування диференційованих карцином, однак існують і обмеження методу — як свідчить практика, радіоїод накопичують тільки 67 % локальних та/або віддалених метастазів. Згідно з даними інших авторів, після тотальної тироїдектомії частота розвитку рецидивів і 10-річна виживаність хворих при ДРЩЗ не відрізнялися у хворих, яким проводили радіоїодотерапію, і тих, які не отримували такого лікування (10,2 і 13,3 % відповідно) [18].

Схожі результати отримані при дослідженні 20-річного виживання хворих на ДРЩЗ (враховували вік пацієнтів, наявність метастазів, розмір і поширеність первинної пухлини) [19]. Так, виживаність хворих, яким проводили ^{131}I терапію, склала у групі осіб молодого віку зі сприятливими прогностичними факторами 100 % проти 97,6 відповідно; у групі хворих молодого віку з несприятливими факторами прогнозу — 64,2 проти 74,2 %; у групі людей літнього віку (60 років і більше) з несприятливими прогностичними факторами — 44,7 проти 44,4 %. Автори дійшли висновку, що лікування радіоїодом не впливає на

20-річну виживаність хворих на ДРЩЗ. Науковці [20] з великою групою пацієнтів (близько 7000), прооперованих з приводу диференційованих карцином щитоподібної залози, провели дослідження віддалених наслідків радіоїодотерапії. Вчені стверджують, що лікування ^{131}I збільшує імовірність виникнення вторинних злоякісних процесів, таких, як лейкемії, пухлини кісток, товстого кишечника і слинних залоз. При цьому ризик розвитку вторинних злоякісних новоутворів збільшується зі зростанням сумарної активності радіоїоду, яку хворий одержує в результаті багатократних курсів радіоїодотерапії. На думку цих авторів, отримані результати вказують на необхідність чіткого визначення показань для радіоїодотерапії з метою обмеження її використання у групі хворих зі сприятливими прогностичними факторами.

Втім, враховуючи наш власний досвід [21, 22], ми цілком поділяємо точку зору тих спеціалістів, які вважають, що аргументи, які висувуються проти лікування радіоїодом хворих на ДРЩЗ з несприятливими прогностичними факторами, непереконливі. Але нами доведено, що при тироїдних мікрокарциномах без ознак агресивності пухлинного росту радикальним лишається тільки хірургічне лікування, без наступної радіоїодотерапії. За даними деяких науковців [14], у 2,5 % хворих молодого віку до віддалених метастазів в легені призвели саме мікрокарциноми. Без проведення сцинтиграфії всього тіла з 185 МБк радіоїоду і радіоїодотерапії з наступною постлікувальною сцинтиграфією виявлення і лікування цих злоякісних осередків виявилось б неможливим. Згідно з результатами ряду досліджень, після тотального хірургічного втручання і радіоїодотерапії повна деструкція залишкової тканини ЩЗ досягається у 80–100 % хворих. У багатьох працях також наголошується, що після операційне лікування ^{131}I насправді знижує частоту виникнення локально-регіонарних і віддалених метастазів [23, 24].

Крім того, за даними численних досліджень [8, 10, 16], проведених з великою групою хворих із тривалим терміном життя, зокрема й молодого віку, можливі генетичні та канцерогенні ефекти терапевтичних доз ^{131}I , яких остерігалися протягом багатьох років, виявлені не були. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку,

що радіоїодотерапія є високоефективним та безпечним методом РЩЗ, який не тільки може, але й повинен використовуватися в протоколі післяопераційного лікування молодих хворих. Можна з упевненістю сказати, що результати наших досліджень є обґрунтуванням таких висновків.

Таким чином, неможливо не погодитися з думкою фахівців більшості провідних клінік світу, що в післяопераційному періоді радіоїододіагностика, а при необхідності й радіоїодотерапія (у випадках позитивного результату накопичення ^{131}I), мають призначатися всім хворим на ДРЩЗ, зокрема й при В-клітинних пухлинах і мікрокарциномах з ознаками агресивності пухлинного росту [14]. Разом з тим, широко обговорюваною, але нерозв'язаною залишається проблема доцільності призначення радіоїодотерапії у випадках негативного результату сцинтиграфії та з підвищеним рівнем тироглобуліну (ТГ).

За останні десятиріччя стало відомо, що після видалення ЩЗ і досягнення тироїдної абляції хворі потребують довічної гормонотерапії, яка повинна мати супресивний характер, тобто рівень тиротропного гормону (ТТГ) не може перевищувати 0,1 нг/мл. Проте у клінічних рекомендаціях ESMO від 2009 року для хворих, що вже завершили протипухлинне лікування з приводу ДРЩЗ, рекомендують через 2 роки після одужання перейти від супресивної гормонотерапії до замісної, тобто рівень ТТГ має наближатися до 1 нг/мл [25]. Це питання дебатують багатьма науковцями [26, 27], деякі з них, навпаки, рекомендують строго дотримуватися супресивного характеру гормонотерапії, а у випадках побічної дії високих доз гормонів — призначати кардинальну терапію (препарати групи бета-блокаторів). За нашими попередніми дослідженнями [28], недотримання супресивного характеру гормонотерапії (протягом двох років після досягнення тироїдної абляції) може призводити до рецидиву захворювання.

Таким чином, з огляду на попередні дані, можна твердити, що питання лікування ДРЩЗ не втратило своєї актуальності і містить ще багато проблем, які намагаються розв'язати як закордонні, так і вітчизняні дослідники [29].

Незважаючи на те що, за численними даними, диференційований рак щитоподібної залози входить у групу злоякісних захворювань зі сприятли-

вим прогнозом (співвідношення кількості померлих до тих, хто захворів, становить менше 0,3) [30], дослідники відзначають високий потенціал диференційованого тироїдного раку до рецидивування та його багатократності [31].

Частота рецидивів

диференційованого тироїдного раку

За сучасною класифікацією рецидивом ДРЩЗ прийнято вважати його метастази в регіонарні лімфатичні вузли — регіонарний рецидив, а також пухлинний процес у залишковій тканині щитоподібної залози або в місці її проекції — місцевий рецидив та віддалені метастази ДРЩЗ, виявлені через 1–2 роки після завершення первинного протипухлинного лікування [32].

Різні науковці наводять частоту виникнення рецидиву захворювання від 1 до 50 % [33, 34]. За даними [35], «ранні» рецидиви (через 1–3 роки після операції або комбінованого лікування) виникають у 41,5 % випадків, «пізні» рецидиви (після 3 і більше років по завершенні протипухлинного лікування) — у 6–58 % випадків, у 14 % випадків через 10 років і більше [35]. В численних і багаторічних дослідженнях (основаних на аналізі 5936 випадків захворювання на диференційований тироїдний рак) проведено детальний аналіз 463 випадків рецидивів цього захворювання [36]. Місцевий рецидив було встановлено у 37 хворих (8,0 %), регіонарний (тобто в лімфатичні вузли ший) — у 342 пацієнтів (73,9 %), віддалене метастазування в легені — 82 (17,7 %), у кістки — 22 (4,8 %), в головний мозок — 11 (0,2 %); інші локалізації — 31 випадок (6,7 %), рецидиви у 2 та більше органів спостерігали у 75 хворих (21,9 %).

Аналогічні дані наводять і інші автори: локально-регіонарні рецидиви ДРЩЗ виникають у 5–35 % випадків [37, 38]. При цьому рецидиви в ділянці ложа щитоподібної залози встановлені в 20 % випадків, у лімфатичних вузлах (найчастіше на рівні зворотних та/або яремно-каротидних ланок) — 60–75 % та локалізовані у м'яких тканинах ший до 10 %. Більшість рецидивів виникають протягом перших 10 років після операції (в середньому через 5 років), але в частини хворих вони можуть спостерігатись і в більш тривалий термін [14, 39].

Згідно з результатами багатьох досліджень [35–39], локально-регіонарні рецидиви ДРЩЗ є несприятливим прогностичним фактором, що

суттєво зменшує тривалість життя таких пацієнтів. У праці [40] зазначено, що рецидив пухлини, який виник протягом перших 3 років після хірургічного лікування, є одним з найбільш значущих факторів ризику смертельного результату. Встановлено, що при відсутності раннього рецидивування 10-річна виживаність хворих групи «високого ризику» була такою ж, як і у групі «низького ризику», загалом — 96 %.

Дослідники [41] порівняли 20-річну виживаність 574 хворих на диференційований тироїдний рак (середній вік 42 роки) після тотальної тироїдектомії з наступною радіоїодотерапією. В результаті дослідження отримані такі дані: при відсутності рецидивів — виживаність 100 %, при наявності одного випадку рецидиву — 94 %, при повторних рецидивах — 60 % [41].

При вивченні рецидивів та/або метастазів у кісткову систему при пухлинах різних локалізацій відзначено, що частота метастатичного ураження кісток при рецидивах ДРЦЗ складає 28–60 % [42]. Автор зазначає, що частота розвитку метастазів у різних частинах скелета знижувалася в такій послідовності: хребет, таз, кістки черепа, ребра та груднина, при цьому у 2/3 випадків відмічено множинний характер ураження.

Групи ризику

і причини виникнення рецидивів ДРЦЗ

Предикторні показники прогнозу захворювання, особливо такого, як диференційований тироїдний рак, набувають великого значення для з'ясування тактики первинного лікування і визначення шляхів, спрямованих на лікування рецидиву ДРЦЗ. Стосовно прогнозу, вкрай важливо розрізняти локальний розвиток злоякісного процесу із залишків невидаленої пухлини, як результат низької якості оперативного втручання та/або післяопераційного нагляду, від істинних рецидивів, які виникають після проведеного адекватного лікування.

На наш погляд, це відповідає даним як вітчизняних, так і закордонних дослідників [14, 16, 25, 28], істинним рецидивом диференційованого тироїдного раку є рецидив, який виявлено у хворого після радикального хірургічного лікування та радіоїодотерапії з досягненням тироїдної абляції і низьким (від 0 до 2 нг/мл) рівнем тироглобуліну. Такі рецидиви свідчать про агресивність перебігу і дуже обтяжують лікування. Післяопераційний

розвиток злоякісного процесу в ЛВ, залишковій тканині щитоподібної залози (вогнищ багаточисельної карциноми) або м'яких органах ший (ділянок екстратироїдної інвазії) при відсутності відповідного лікування ті ж автори пов'язують з елементами невидаленої пухлини і називають метастазами, або «псевдорцидивами». Отже, при оцінці прогностичного значення локально-регіонарного рецидивування необхідно обов'язково враховувати всі ці фактори. Так, «рецидив» диференційованої папілярної карциноми, який виник після нерадикального хірургічного лікування в залишковій тироїдній тканині або в лімфатичному вузлі, не справляє помітного впливу на виживаність хворих, особливо в осіб молодого віку. І навпаки, рецидиви більш агресивних різновидів папілярного раку, які виникли після тотальної тироїдектомії і досягнення тироїдної абляції у проєкції типового розташування ЩЗ або у м'яких тканинах ший поза лімфатичними вузлами, підвищують ризик летальності, особливо у хворих похилого віку. Летальність також є значно меншою в тій групі пацієнтів, де рецидиви РЦЗ виявляються лише за допомогою сцинтиграфії з ^{131}I , ніж у випадках, коли вже спостерігаються інші клінічні прояви.

Диференційований тироїдний рак — єдине онкозахворювання, у прогнозі якого вік хворих на момент встановлення діагнозу є незалежною стратифікаційною похідною, потужність якої перебільшує таку для категорій T, N і M [43, 44], що відображено в TNM класифікації, прийнятій Міжнародною протираковою спілкою.

Залежно від розміру первинної пухлини, в Європейських клінічних рекомендаціях ESMO виділено 3 категорії ризику виникнення рецидивів для ДРЦЗ:

дуже низький ризик — розмір первинної пухлини T1 (менше 1 см), N0 і M0. Без інвазії, проростання поза тироїдну капсулу і високодиференційований гістологічний варіант (папілярний, фолікулярний або навіть папілярний варіант фолікулярного раку);

низький — T1 (більше 1 см), або T2 N0 і M0, або мультифокальний ріст при T1, N0 і M0;

високий ризик T3 і T4, N0 і M0 або будь-який розмір первинної пухлини (T) при N1 або M1.

Загалом, схожою, але все ж таки з деякими відмінностями, є класифікація груп ризику для ДРЦЗ

Американської тироїдної асоціації:

низький ризик — розмір первинної пухлини T1–2, N0 і M0. Без ознак васкулярної інвазії та агресивності гістологічної будови пухлини;

середній — T3 або будь-яке T з мультифокальним ростом та/або ознаками васкулярної інвазії та агресивності гістологічної будови пухлини;

високий ризик — T4, N0 і M0 або будь-який розмір первинної пухлини при N1, або M1.

Серед найважливіших причин рецидивів онкозахворювань узагалі, і зокрема диференційованого тироїдного раку, є неадекватна попередня програма лікування. Найчастіше у 88,0–90,6 % випадків рецидивам передують економні втручання на щитоподібній залозі, тобто не радикальний характер первинного хірургічного лікування часто доповнюють тільки дистанційною гамма-терапією (ДГТ) [35]. Таку неадекватну програму лікування ДРЩЗ застосовують, на жаль, у нашій країні та Росії і дуже зрідка — в закордонних центрах. Це зумовлено як реальною недостатньою кількістю радіологічних відділень у регіонах, так і нерозумінням хірургами необхідності проводити достатнє радикальне хірургічне лікування (відмова від повторного хірургічного втручання, відсутність лімфодисекції). Рецидиви у хворих, яким було проведено не радикальне попереднє лікування, мають так званий характер «псевдорецидиву» і його поява є очікуваною для клініцистів.

Узагалі інша картина спостерігається у хворих, яким було проведено адекватне протипухлинне лікування, досягнуто тироїдної абляції, але через деякий час «зненацька» встановлено «істинний» рецидив захворювання.

До причин виникнення як «псевдорецидивів» так і істинних рецидивів тироїдного раку належать стимулювальний вплив тиротропного гормону [45]. Думка більшості науковців збігається з даними наших попередніх досліджень, вважають, що недостатньо супресивний характер гормонотерапії призводить до виникнення рецидивів тироїдного раку [28].

Останнім часом закордонні дослідники приділяють увагу вивченню молекулярно-генетичних маркерів тироїдного раку [36, 46, 47]. Автори доводять, що прогнозування життя і клінічного перебігу ДРЩЗ неможливе без вивчення впливу генетичних мутацій на біологічний розвиток цього захворювання [46].

Ret-протоонкоген

Відомо, що папілярна форма тироїдного раку визнана найпоширенішим гістологічним субтипом ДРЩЗ. Найбільш дослідженим є Ret-протоонкоген. Він кодує тирозинкіназу рецепторного типу, ліганд якої на сьогоднішній день залишається невідомим. Перебудова онкогену відбувається при парацентричній інверсії (хромосомне перехрестя) на ділянці довгого плеча 10-ї хромосоми, внаслідок чого активується тирозинкіназа, яка приймає участь у передачі мітогенного сигналу [47]. У процесі ембріогенезу Ret-протоонкоген бере участь у нейронному диференціюванні, тому його експресія виявляється у клітинах нейроендокринного походження. Так, неактивна форма протоонкогену визначається у парафолікулярних клітинах, тоді як його активована форма експресується у клітинах папілярного раку з частотою 20–25 %, а також у пухлинах папілярно-фолікулярної структури [48]. Папілярним тироїдним карциномам, які експресують Ret, властива не агресивна біологічна поведінка і вони мають сприятливий прогноз.

BRAF мутації, генетичні зміни в RAF/MEK/ERK як маркери біологічної агресії папілярного тироїдного раку

Ще однією досить дослідженою соматичною мутацією, але пов'язаною з більш агресивним клінічним перебігом тироїдного раку, є режим мутацій в BRAF [49]. Цей режим кодує серин-треонінкіназний шлях, що, в свою чергу, є критичним сигналом і запуском каскаду RAF/MEK/ERK. Результатом активації цього сигнального шляху є зниження диференціювання клітин, і відповідно їх неспроможність захоплювати радіоїод. В експериментальних дослідженнях *in vivo* доведено, що активація цього сигнального каскаду індукує пухлинну трансформацію тироїдних клітин і стає причиною раку щитоподібної залози [50]. Взагалі частота BRAF мутацій у папілярному тироїдному раці коливається від 20 до 80 % [51]. Схожі дані наводять інші науковці. При клінічному дослідженні пацієнтів із резистентною формою папілярного тироїдного раку автори [52] встановили, що рівень BRAF-мутацій у пухлинній тканині перевищує 70 %.

Вплив генетичних змін, зумовлених фосфотидилінозитол-3-кіназою (PI3K), на біологічний розвиток тироїдного раку

Останнім часом чимало дослідників визнають, що активація PI3K відіграє важливу роль у прогресуванні і рецидивуванні тироїдного раку. Вперше PI3K було виявлено як потенціальний онкоген, спроможний інактувати пухлинний ген-супресор PTEN при Cowden синдромі (включає до себе доброякісні і злоякісні пухлини щитоподібної грудної залози, особливо фолікулярного походження, і має характерні фенотипічні ознаки) [53]. При подальших дослідженнях виявилось підвищення PI3K поряд із втратою активності в PTEN у випадках спонтанного папілярного і фолікулярного раку [54, 55]. Мутації та епігенетичні зміни в PI3K більш характерні для фолікулярного варіанту тироїдного раку і з високою вірогідністю призводять до повної втрати диференціювання з перетворюванням у недиференційовані та анапластичні форми цього захворювання. Деякі дослідники встановили, що в низькодиференційованих формах тироїдного раку виявлено генетичні та/або епігенетичні зміни як шляху MEK та ERK, так і білка PI3K, що додає особливої агресивності біологічній поведінці пухлини та погіршує прогноз захворювання і стає причиною багатократних рецидивів та генералізації тироїдного раку [56–58]. Дослідники працюють над розробкою лікарських препаратів, молекулярна дія яких буде спрямована на інгібування RAS-RAF та PI3K сигналів, а також пригнічення процесів втрати диференціювання пухлинними клітинами. Американські дослідники вже розпочали клінічне дослідження препарату «Рапаміцин» для таргетного лікування агресивних рецидивуючих форм тироїдного раку [57].

Генетичні зміни як додаткові шляхи і маркери біологічної поведінки пухлини

Закордонні дослідники вивчають і деякі сигнальні шляхи, які зумовлюють більш агресивний біологічний розвиток тироїдного раку. Визначено в експериментальних і клінічних дослідженнях, що мутації в p53 відіграють важливу роль у більш агресивному і рецидивуючому характері розвитку тироїдного раку. Представлені новітні дані про вплив активації Wnt сигнального шляху [59], FGF рецепторів, меланомаасоційованого антигену-3 (МАГ-3) [60, 61], S1104a [62], RhoV

[63], c-MET [64], Polo-like кінази [65] та деяких інших білків на прогресування ДРЦЗ.

Крім того, вже висвітлені дані II фази клінічних випробувань нових фармакологічних препаратів (інгібіторів тирозин-кінази) і встановлено їх вплив на стабілізацію тироїдного раку [66].

Зважаючи на викладене, можна дійти висновку, що розвиток молекулярної генетики, безперечно, є важливою і необхідною частиною онкотироїдології [67, 68]. Вже при первинній діагностиці раку за допомогою транскриптоміки можна прогнозувати біологічний розвиток тироїдного раку, можливість його рецидивування та індивідуально корегувати тактику лікування і моніторингу хворих. Дуже перспективним напрямком є також застосування медикаментозної таргетної терапії для подолання процесів зниження диференціювання. На превеликий жаль, ці дослідження проводяться лише в закордонних центрах і поки що недоступні в Україні.

Результати досліджень доводять, що лише багатофакторний аналіз, який враховує як морфологічні, так і клінічні критерії, дозволить найбільш точно визначити довготривалий прогноз у хворих на диференційований тироїдний рак.

Отже, основні фактори, які сприяють розвитку рецидиву:

- «агресивний» тип карциноми,
- екстратироїдна інвазія,
- багатофокусний ріст пухлини,
- недостатня супресія тиротропіну,
- вік хворого [69, 70, 71].

Література

1. Бочкарева О. В., Синюкова Г.Т., Костякова Л.А. и др. // *Вест. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* – 2011. – Т. 22, № 1 (83). – С. 29–37.
2. *Рак в Україні, 2005–2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. // *Бюл. нац. канцер-реєстру України.* – К., 2007. – № 87. – 96 с.
3. Федоренко З.П., Міщенко А.Н., Гулак Л.О. та ін. // *Нац. канцер-реєстр України.* – К., 1998. – № 6. – 117 с.
4. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. // *Бюл. нац. канцер-реєстру України.* – К., 2006. – № 7. – 96 с.
5. Степанов С.О., Ратушная В.В. // *Радиол.* – 2007: *Матер. Всерос. конгр. луч. диагностов* (Москва, 6–8 июня, 2007 г.) – М., 2007. – С. 163–164.
6. Мужичук О.В., Афанасьєва Н.І., Мужичук В.В. // *Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна.* – 2009. – Вип. 17. – С. 39–46.
7. Schvarzi C., Bonnettaion F., Gauthier M. et al. // *Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2011. – Vol. 38. – P. 113.
8. Ito Y., Fukushima M., Tomoda C. et al. // *Endocr. J.* – 2009. – Vol. 56, № 6. – P. 759–766.
9. Ers V., Galant C., Malaise J. et al. // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2006. – Vol. 118, № 3–4. – P. 124–127.

10. Lee K., Hayashi I., Kawata R., Takenaka H. // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* – 2004. – Vol. 107, № 12. – P. 1038–1044.
11. Дымов А.А., Новиков В.А., Шевченко С.П., Таранов П.А. // *Сиб. онкол. журн.* – 2007. – № 2. – С. 45–46.
12. Schmidt D., Uder M., Kuwert T. // *Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2011. – Vol. 38. – P. 112.
13. Zerdoud S., Deandreis D., Catargi B. et al. // *Ibid.* – P. 113.
14. Эпштейн Е.В., Матящук С.И., Матящук А.С. // *Журн. АМН України.* – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 287–312.
15. Ito Y., Masuoka H., Fukushima M. et al. // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34, № 6. – P. 1285–1290.
16. Menzel C., Grünwald F., Biersack H.J. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 4. – P. 1433–1441.
17. Demers L.M., Spencer C.A. // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13. – P. 57–67.
18. Pelttari H., Laitinen K., Schalin-Jantti C., Valimäki M.J. // *Clin. Endocrin.* – 2008. – Vol. 69, № 2. – P. 323–231.
19. Kim S., Wei J.P., Braveman J. M. et al. // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139, № 4. – P. 390–394.
20. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M. et al. // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89, № 9. – P. 1638–1644.
21. Афанасьева Н.И., Луговичка Н.И. // *Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи: Матер. конф. (Москва, 29–30 сент. 2011 г.)* – М., 2011. – С. 12.
22. Афанасьева Н.И., Мужичук О.В., Радченко О.А. // *УРЖ.* – 2011. – Т. XIX, вып. 1. – С. 48–53.
23. Zidan J., Hefer E., Iosilevski G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 1330–1336.
24. Nagarajah J., Grabellus F., Schmid K. et al. // *Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2011. – Vol. 38. – P. 111.
25. Pacini F., Castagna M.G., Brill L., Pentheroudakis G. // *Ann. of Oncol.* – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 143–146.
26. Makarewicz J., Adamczewski Z., Knapaska-kucharska M., Lewinski A. // *Exp. Clin. Endocrin. Diabet.* – 2006. – Vol. 114, № 9. – P. 485–489.
27. Moreno Ortega E., Vallejejo Casas J.A., Mena Bares L.M. et al. // *Rev. Esp. Med. Nucl.* – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 253–258.
28. Афанасьева Н.И., Астан'ева О.И., Ткаченко Г.И., Ряко В.М. // *Сучасні досягнення ядерної медицини: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 30 вересня–1 жовтня 2008 р.)*. – К., 2008. – С. 31–35.
29. Sergeeva S.B., Hadjijeva T., Nilolova N. et al. // *Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2011. – Vol. 38. – P. 112.
30. Давыдов М.И., Аксель Е.М. // *Вестн. РОНЦ им. Н.Б.Блохина РАМН.* – 2008. – Т. 19, № 2 (1). – С. 56.
31. Родичев А. А. // *Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения: матер. междунар. науч. форума (С.-Петербург, 12–13 июня 2009 г.)* – СПб, 2009. – С. 107.
32. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. *Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению* – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
33. Johnson N.A., Tublin M.E. // *Radiol.* – 2008. – Vol. 249, № 2. – P. 429–444.
34. Stokkel M.P., Duchateau C.S., Dragoiescu C.Q. // *J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 78–87.
35. Процик В.С., Тимошенко А.В., Трэмбач О.И. та ін. // *Онкол.* – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 32–35.
36. Ito Y., Miyauchi A. // *Endocrine J.* – 2009. – Vol. 56, № 2. – P. 177–192.
37. Grigsby P.W., Galor A., Michalski J.M. et al. // *Cancer.* – 2002. – Vol. 95, № 4. – P. 724–729.
38. Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Fornage B.D. et al. // *Surg.* – 2003. – Vol. 134, № 6. – P. 946–954.
39. Frasoldati A., Pesenti M., Gallo M. et al. // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97, № 1. – P. 90–96.
40. Sugitani I., Kasai N., Fujimoto Y. et al. // *Surg.* – 2004. – Vol. 135, № 2. – P. 139–148.
41. Palme C.E., Waseem Z., Raza S.N. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* – 2004. – Vol. 130, № 7. – P. 819–824.
42. Мousseenko В.М. // *Практ. онкол.* – 2001. – Т. 1, вып. 5. – С. 33–38.
43. Spiessl E.B. *TNM Atlas / E.B. Spiessl, O.H. Beahrs.* – 6-th Ed. – New York, 2002. – 190 с.
44. Ito Y., Miyauchi A., Jikuzono T. et al. // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31, № 21. – P. 838–848.
45. Федченко М.П., Федченко М.М., Шпонька І.С. // *Морфол.* – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 25–31.
46. Ringel M.D. // *Diabetes, and Metabolism and Oncol.* – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 361–366.
47. Fusco A., Chiappetta G., Hui P. et al. // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160, № 2. – P. 157–167.
48. Nikiforov Y.E. // *Mod. Pathol.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 37–43.
49. Ouyang B., Knauf J.A., Smith E.P. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1785–1793.
50. Romei C., Ciampi R., Faviana P. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2008. – Vol. 15. – P. 511–520.
51. Mitsutake N., Miyagishi M., Mitsutake S. et al. // *Endocrinol.* – 2006. – Vol. 147. – P. 1014–1019.
52. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1675–1684.
53. Liaw D., Marsh D.J., Li J. et al. // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 16. – P. 64–67.
54. Ringel M.D., Hayre N., Saito J. et al. // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 6105–6111.
55. Vasko V., Saji M., Hardy E. et al. // *J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 41. – P. 161–170.
56. Abubaker J., Jehan Z., Bavi P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 611–618.
57. Liu Z., Hou P., Ji M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3106–3116.
58. Santarpia L., El-Naggar A.K., Cote G.J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 278–284.
59. Wiseman S.M., Masoudi H., Niblock P. et al. // *Am. J. Surg.* – 2006. – Vol. 191. – P. 581–587.
60. Kondo T., Zheng L., Liu W. et al. // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 5461–5470.
61. Cheng S., Liu W., Mercado M. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009. – P. 297.
62. Min H.S., Choe G., Kim S.W. et al. // *Mod. Pathol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 748–755.
63. Marlow L.A., Reynolds L.A., Cleland A.S. et al. // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1536–1544.
64. Siraj A.K., Bavi P., Abubaker J. et al. // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 213. – P. 190–199.
65. Nappi T.C., Salerno P., Zitzelsberger H. et al. // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1916–1923.
66. Pfister D.G., Fagin J.A. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4701–4704.
67. Федченко Н.Н. // *Морфол.* – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 12–17.
68. Шпонька І.С., Корнілов Б.Ю., Бондаренко О.О. // *Патол.* – 2006. – Т. 3, № 3. – С. 4–11.
69. Valante M., Collini P., Nikiforov Y.E. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31, № 21. – P. 1256–1264.
70. Michels J.J., Jacques M., Henry-Amar M., Bardet S. // *Human Pathol.* – 2007. – Vol. 38, № 21. – P. 212–219.
71. Ito Y., Tomoda C., Urano T. et al. // *Surg. Today.* – 2006. – Vol. 36, № 21. – P. 12–18.

Надходження до редакції 06.02.2014.

Прийнято 21.02.2014.

Адреса для листування:

Луговичка Наталя Ігорівна,
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України»,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна