

© В.М.Седов, В.А. Хмелевская, 2007
УДК 616.441-006.6-07-08«312»

В.М.Седов, В.А. Хмелевская

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра факультетской хирургии (зав.—проф. В.М.Седов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Ключевые слова: микрокарцинома, щитовидная железа, высокодифференцированные формы рака щитовидной железы.

Одной из актуальных проблем современной хирургии является лечение микрокарцином щитовидной железы. В связи с появлением высокоразрешающих ультразвуковых сканеров, позволяющих обнаруживать узловые образования размером от 3 мм, а также внедрением в широкую клиническую практику метода тонкоигольной аспирационной биопсии, исследование папиллярных микрокарцином и поиск наилучшей стратегии их лечения в течение последних нескольких десятилетий стали особенно активными.

На ранних этапах, когда диагностика такого уровня была недоступна, для описания случайно обнаруживаемой тиреоидной ткани в области шейных лимфатических узлов у пациентов с клинически интактной щитовидной железой был введен термин «latent aberrant thyroid», указывающий на доброкачественность данного состояния [12]. Со временем, когда метастатическая природа этой «добавочной» тиреоидной ткани стала ясна, для описания не выявляемых клинически злокачественных опухолей щитовидной железы небольших размеров появился термин «occult papillary carcinoma», который использовался применительно к фокусам папиллярного рака, не превышающих в размерах 1,5 см [1, 5, 6]. Впоследствии, с введением в широкую клиническую практику ультразвуковых методов исследования щитовидной железы и тонкоигольной аспирационной биопсии экспертами Всемирной организации здравоохранения для папиллярных опухолей, размеры которых не превышают 1 см, был введен термин «папиллярная микрокарцинома». Проблемы классификации папиллярных опухолей небольшого размера остаются предметом дискуссий среди исследователей и в настоящее время. N.Kasai, A.Sakamoto [21] было предложено дальнейшее подразделение папиллярных микрокарцином на «крошечные» («tiny»), размер кото-

рых варьирует в пределах от 5 до 10 мм, а также «мельчайшие» («minute»), размер которых не превышает 5 мм. Аргументами в пользу такого деления послужили результаты исследований, согласно которым частота метастазов в региональные лимфатические узлы шеи составила 59% в 1-й группе по сравнению с 13% — во 2-й, а частота экстрагиреоидной инвазии — 10% и 3% соответственно, что позволяет выделить в различные по клиническому течению подгруппы. В ходе обследования G. Pellegriti и соавт. [28] 299 пациентов с папиллярными микрокарциномами были разделены на три группы (опухоль менее 0,5 см в диаметре, 0,6–1 см и 1,0–1,5 см). Было установлено, что с увеличением размера опухоли имели тенденцию к более агрессивному росту. Увеличивалась вероятность мультифокального и двустороннего роста, прорастания за пределы капсулы и метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Однако различия были обнаружены только при сравнении опухолей до 1,5 см и более 1,5 см в диаметре, т. е. установление порога в 1,0 см является нецелесообразным.

В марте 2003 г. на 12th Annual Cancer Meeting, проходящем в Институте молекулярной патологии и иммунологии университета (г. Порто, Португалия), был предложен термин «papillary microtumour», который, по мнению авторов, достаточно полно отражает биологические характеристики и клиническое течение данной опухоли: небольшой ее размер, неопластический характер без четкого указания на злокачественность, т. е. клинически доброкачественное течение с микроскопическими признаками локальной инвазии, а также принадлежность к папиллярным опухолям щитовидной железы [29].

Папиллярные микрокарциномы являются нередкой находкой в ходе ультразвукового скринингового обследования пациентов, а также при гистологическом исследовании препаратов, полученных в ходе оперативного лечения по поводу доброкачественных заболеваний. По данным K. Takebe и соавт. [37], папиллярные микрокар-

циномы размером более 3 мм были обнаружены в ходе скринингового обследования у 3,5% здоровых женщин в возрасте 30 лет и старше, причем размер 84% опухолей составлял менее 15 мм. Согласно результатам данного исследования, заболеваемость раком щитовидной железы составляет около 3500 на 100 000 женщин, в то время как данные о частоте клинически обнаруживаемых опухолей составляют 2,0–3,8 на 100 000 женщин. Это свидетельствует о том, что множество папиллярных микрокарцином остаются нераспознанными [23, 38]. Частота обнаружения папиллярных микрокарцином в ходе аутопсии умерших по причинам, не связанным с наличием рака щитовидной железы, варьирует в широких пределах и также свидетельствует о латентном клиническом течении большинства микрокарцином. По данным H.R.Narah и соавт. [15], она составляет 35,6%, по данным F.N. Fukunaga, R.Yatani [13] — 28,4%, G.Ludwig, R.H.Nishiyama [24] — 13%, L.Bondeson, O. Ljungberg [6] — 8,6%, M.A.Sobrino-Simoes и соавт. [35] — 6,5%.

Тот факт, что значительное число микрокарцином остаются нераспознанными, свидетельствует в пользу их «доброкачественного течения». Однако, несмотря на незначительные размеры и благоприятное клиническое течение заболевания в большинстве случаев, папиллярные микрокарциномы могут проявлять признаки агрессивного роста.

По данным G. Pellegriti и соавт. [28], у пациентов с папиллярными микрокарциномами в 30% случаев имеет место мультифокальный рост опухоли, в 30% случаев — наличие метастазов в лимфатические узлы шеи, сосудистая инвазия — у 4,7% пациентов и отдаленные метастазы — у 2,7% больных. Кроме того, у 77 из 299 пациентов с микрокарциномами, 97,7% которым была выполнена так называемая почти тотальная (near-total thyroidectomy) с оставлением менее 2 г ткани щитовидной железы, имелись признаки рецидива заболевания [28].

По данным Y.Ito и соавт. [20], более 40% больных с папиллярными микрокарциномами имеют метастатическое поражение лимфатических узлов.

Е. Baudin и соавт. [4] отмечают, что среди исследуемых ими 281 пациента с микрокарциномами у 92 (32,7%) — имелись признаки метастазов. У 14,9% пациентов обнаружены признаки прорастания капсулы опухолью, метастазы в гомолатеральные лимфатические узлы — у 43% пациентов, двустороннее поражение регионарных лимфатических узлов — у 7% больных и рецидив заболевания в виде метастазов в регионарные лимфатические узлы, местного рецидива и отдаленных метастазов в легкие — в 3,9% случаев.

I.D.Nau и соавт. [16] отмечают, что среди 535 пациентов с папиллярными микрокарциномами у 32% имелось метастатическое поражение лимфатических узлов, у 20% — отмечалось наличие мультифокального роста опухоли, а поражение обеих долей отмечалось в 10% случаев.

Учитывая возможное неблагоприятное течение микрокарцином, особенную актуальность приобретает вопрос — как возможно определить вероятное их агрессивное клиническое течение?

При большинстве злокачественных опухолей наличие метастазов в региональные лимфатические узлы является общепризнанным фактором, ухудшающим прогноз заболевания, который включен в различные системы стадирования. В отношении высокодифференцированного рака щитовидной железы данное утверждение является спорным.

Многие [25, 32, 33], но не все [2, 4, 8] авторы отмечают в качестве фактора риска развития местного рецидива наличие метастазов в лимфатические узлы. По данным E.L. Mazzaferri, S.M. Jhiang [25], среди 1355 больных с высокодифференцированными формами рака щитовидной железы метастазы в лимфатические узлы шеи и средостения были обнаружены у 567 (42%) пациентов, рецидив заболевания был отмечен у 169 (12%) больных. В результате мультивариантного анализа наличие метастазов в лимфатические узлы шеи явилось значимым фактором риска в развитии рецидива заболевания. Подобные выводы были сделаны C.J.Hughes и соавт. [19] после обследования 100 больных раком щитовидной железы. По данным A.R. Shaha и соавт. [33], среди пациентов «средней степени риска», при наличии метастатического поражения лимфатических узлов шеи частота рецидивов составила 31% против 8% среди пациентов той же группы без признаков метастазирования в лимфатические узлы, причем смертность в сравниваемых подгруппах составила 19% и 0% соответственно. По данным C.R. McHenry и соавт. [26], среди 70 больных с наличием метастазов в региональные лимфатические узлы рецидив заболевания был отмечен у 13 (19%), в то время как среди 152 больных без признаков метастазов в региональные лимфатические узлы — лишь у 3 (2%) пациентов.

H.Yamashita и соавт. [41] были проанализированы результаты лечения 1743 больных с микрокарциномами, оперированных в период с 1970 по 1994 г. в Nouguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation. 324 пациентам была выполнена лимфодиссекция — у 90 пациентов она носила «терапевтический» характер, поскольку у пациентов имелись пальпируемые пораженные лимфатические узлы; 234 пациента перенесли профилактическую лимфодиссекцию. Среди факторов риска развития рецидива заболевания статистически достоверными ($p < 0,05$) признаны следующие: поражение капсулы лимфатического узла (экстракапсулярная инвазия), наличие пальпируемых лимфатических узлов, наличие микроскопически выявляемых метастазов в лимфатические узлы, количество пораженных лимфатических узлов, отсутствие болезни Грейвса, возраст больного и наличие сопутствующих доброкачественных заболеваний (фолликулярная аденома, тиреоидиты). Среди факторов риска, имеющих прогностическое значение в отношении летальности, значимыми ($p < 0,01$) были

наличие экстракапсулярной инвазии лимфатических узлов и возраст больного [41].

По мнению I.D.Нау и соавт. [16], в отношении развития локорегиональных рецидивов микрокарцином значение имеют 2 фактора — наличие поражения лимфатических узлов на момент оперативного лечения и объем операции (операцией выбора предлагается билатеральная резекция щитовидной железы).

Однако, по данным M.C.Coburn, H.L.Wanebo [8], между группой из 108 больных с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи и группой из 152 больных без признаков метастазов в лимфатические узлы достоверной разницы в частоте рецидивов, составивших 18 и 30% соответственно, обнаружено не было. По данным M.Arpetecchia и соавт. [1], несмотря на присутствие метастазов в лимфатические узлы шеи у 22% из 120 пациентов и наличие локальной инвазии капсулы щитовидной железы у 20 (17%), локальные рецидивы были отмечены лишь у 1,7% больных. По данным E.Baudin и соавт. [4], поражения лимфатических узлов не влияли на прогноз выживаемости и вероятность рецидива.

Прогностическое значение мультицентрического роста опухоли также является предметом дискуссий. Многие авторы считают, что мультифокальный рост опухоли, признаки которого наблюдаются по данным I.D. Нау и соавт. [17] у 30–80% больных с папиллярным раком, имеет прогностическое значение. По данным E.Baudin и соавт. [4], частота локорегиональных рецидивов среди пациентов с одиночными папиллярными микрокарциномами составила 1,2% по сравнению с 8,6% среди пациентов с опухолями, имеющими мультицентрический рост. В том же исследовании указывается, что частота рецидивов среди пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия, составила 2,3% по сравнению с 8,2% среди больных, которым была выполнена гемитиреоидэктомия.

По мнению же L.DeGroot с соавт. [9], исследовавших группу из 269 больных раком щитовидной железы, присутствие мультифокального роста не связано с увеличением вероятности рецидива заболевания. Поражение же лимфатических узлов, по мнению авторов, ухудшает прогноз в отношении рецидива, но не влияет на продолжительность жизни, в то время как прорастание опухолью капсулы щитовидной железы значительно повышает вероятность развития местных рецидивов и летальных исходов.

Перспективными диагностическими направлениями, позволяющими в том числе прогнозировать течение заболевания, является в настоящее время использование молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов.

По данным M.L.Khoо и соавт. [22], течение папиллярных микрокарцином с развитием раннего метастазирования в региональные узлы шеи связано с повышенной экспрессией *suclin D1* и снижением экспрессии белка-супрессора опухолевого роста p27.

По данным J.W.Smit и соавт [34], транслокация t(3;5)(q12;p15.3) и трисомия в 7-й хромосоме определяют мультифокальный рост папиллярных микрокарцином щитовидной железы.

Также практическое значение в диагностике рака щитовидной железы имеет экспрессия гликопротеина, участвующего в регуляции межклеточных взаимодействий и клеточного роста *galektin-3 (GAL-3)*. Недостаток метода состоит в том, что экспрессия *GAL-3* имеет место не только в ткани карциномы, но и при тиреоидитах Хашимото [3, 30].

Экспрессия онкофетального фибронектина значительно возрастает при папиллярном и анапластическом раках по сравнению с нормальной тиреоидной тканью или фолликулярными опухолями [18, 36].

HMG1 (The High Morbidity Group I) — протеин, участвующий в регуляции структуры хроматина, по данным G.Chiapetta и соавт. [7], также является маркером рака щитовидной железы.

Наиболее широко известным в клинической практике молекулярным маркером рецидива высокодифференцированных форм рака щитовидной железы или его отдаленных метастазов является уровень тиреоглобулина в крови. По данным G.Pellegriti и соавт. [28], при уровне сывороточного тиреоглобулина менее 1 нг/мл вероятность развития региональных рецидивов микрокарцином щитовидной железы составляет около 1%, при уровне тиреоглобулина от 1 до 10 нг/мл — около 10%, при уровне тиреоглобулина более 10 нг/мл — 68%. Однако, по данным M.Schlumberger и соавт. [31], нормальный уровень тиреоглобулина составляет от 2 до 30–40 нг/мл.

В отношении тактики лечения микрокарцином многие вопросы остаются спорными.

Удаление доли или гемитиреоидэктомия являются минимальными по объему оперативными вмешательствами, выполняемыми при папиллярных микрокарциномах щитовидной железы. Странники таких вмешательств прежде всего отмечают меньшее число осложнений (повреждения возвратных нервов, послеоперационный гипопаратиреоз), но основным аргументом является возможность полного восстановления функциональной активности остатка ткани щитовидной железы. В случае рецидива заболевания возможно выполнение повторного оперативного вмешательства в объеме тиреоидэктомии и, при необходимости, лимфодиссекции.

Странники более радикального лечения приводят иные аргументы. G.Pellegriti и соавт. [28] отмечают, что выполнение лобэктомии приводит к потере большого количества информации о течении заболевания (наличие билатеральных фокусов роста опухоли, микрометастазы в региональные лимфатические узлы, а также возможность последующего мониторинга уровня тиреоглобулина в крови и сканирования всего тела с использованием радиоактивного йода). По данным же C.J.Farkas и соавт. [19], заместительная терапия

L-тироксин назначается немедленно после выполнения лобэктомии около 50% пациентам и требуется большинству из них в последующем, что свидетельствует о неоправданном риске в отношении развития рецидивов заболевания при выполнении органосохраняющих вмешательств. Кроме того, учитывая часто встречающийся мультифокальный рост опухоли, выполнение тотальной или near-total тиреоидэктомии позволяет снизить частоту рецидивов с 20 до 5% по сравнению с лобэктомией и гемитиреоидэктомией [4, 27]. По данным Y.Giles и соавт. [14], среди пациентов, оперированных по поводу многоузлового зоба, у 8% пациентов были обнаружены папиллярные микрокарциномы, что впоследствии потребовало повторного оперативного лечения небольшого числа больных, которым была выполнена субтотальная резекция. По мнению авторов, во избежание необходимости выполнения повторных вмешательств целесообразно выполнение тиреоидэктомии.

Хирургическое лечение является общепринятой тактикой в лечении практически всех злокачественных опухолей, в том числе и щитовидной железы, однако существуют и иные точки зрения. Y.Ito и соавт. [20] в период с 1993 по 2001 г. обследовали 732 пациента с диагнозом папиллярной микрокарциномы. Группе из 571 пациента, имеющим неблагоприятный прогноз (опухоль, локализирующаяся вблизи от трахеи, вероятность сдавления опухолью возвратных нервов, результаты цитологического исследования) было рекомендовано оперативное лечение. Оставшиеся 162 пациента составили группу консервативного наблюдения. Было отмечено, что у 70% наблюдаемых пациентов не отмечалось роста опухоли. Также интересной находкой явились метастазы в лимфатические узлы латерального компартмента шеи у 141 из 571 прооперированного пациента, причем на дооперационном этапе их наличие было обнаружено только у 55 (39,0%), что свидетельствует о том, что среди пациентов в наблюдаемой группе частота метастазов в лимфатические сосуды была значительно выше. Таким образом, авторы заключают, что папиллярные микрокарциномы могут оставаться «стабильными» в течение достаточно длительного времени, и нет необходимости оперировать пациентов из данной группы в короткие сроки [20].

Обобщая вышесказанное, следует заметить, что множество проблем диагностики и лечения микрокарцином щитовидной железы на сегодняшний день остаются нерешенными и требуют дальнейшего изучения. Использование в широкой клинической практике методов высокоразрешающей ультразвукографии, тонкоигольной аспирационной биопсии позволяет диагностировать злокачественные опухоли очень небольших размеров. Несмотря на благоприятное клиническое течение микрокарцином в большинстве случаев, часть из них может проявлять признаки агрессивного злокачественного роста, что должно учитываться при выборе тактики лечения этих опухолей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Allo M.O., Christianson W., Kiovunen D. Not all «occult» papillary carcinoma are «minimal» // *Surgery*.—1988.—Vol. 104.—P. 971–976.
2. Appetecchia M., Mecule A., Sciarretta F. A long-standing cystic lymph-node metastasis from occult thyroid carcinoma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.*—2002.—Vol. 21, № 1.—P. 137–138.
3. Bartolazzi A., Papotti M., Orlandi F. Methodological considerations regarding the use of galectin-3 expression analysis in preoperative evaluation of thyroid nodules // *J. Clin. Endocrin. Metabolism.*—2003.—Vol. 88.—P. 950–951.
4. Baudin E., Travagli J.P., Ropers J. et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave Roussy Institute experience // *Cancer*.—1998.—Vol. 83.—P. 553–559.
5. Boehm T., Rothhouse L., Wartofsky L. Metastatic occult follicular thyroid carcinoma // *J. Amer. Med. Ass.*—1976.—Vol. 235.—P. 2420–2421.
6. Bondenson L., Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden // *Cancer*.—1981.—Vol. 47.—P. 319–323.
7. Chiapetta G., Tallini M., DeBasio G. et al. Detection of high mobility Group I HMGI (Y) protein in the diagnosis of thyroid tumors: HMGI (Y) expression represent a potential diagnostic indicator of carcinoma // *Cancer Research*.—1998.—Vol. 58.—P. 4193–4198.
8. Coburn M.C., Wanebo H.L. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer // *Amer. J. Surg.*—1992.—Vol. 164.—P. 671–676.
9. DeGroot L., Kaplan E.L., McCormick M, Straus F.S. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrin. Metabolism.*—1990.—Vol. 71.—P. 414–424.
10. Farkas E., King T., Bolton J., Fuhrman G.M. A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules // *Amer. Surg.*—2002.—Vol. 68.—P. 678–682.
11. Franceschi S., Boyle P., Maissonneuve P. et al. The epidemiology of thyroid carcinoma // *Critical review of oncology*.—1993.—Vol. 4.—P. 25–52.
12. Frantz V.K. Lateral aberrant thyroids // *Ann. Surg.*—1942.—Vol. 115.—P. 183–187.
13. Fukunaga F.H., Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas // *Cancer*.—1975.—Vol. 92.—P. 1095–1099.
14. Giles Y., Boztepe H., Terzioglou T., Tezman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter // *Arch. Surgery*.—2004.—Vol. 139.—P. 179–82.
15. Harach H.R., Franssila K.O., Wasenius V.M. Occult papillary carcinoma of the thyroid a «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study // *Cancer*.—1985.—Vol 56.—P. 531–538.
16. Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period // *Surgery*.—1992.—Vol. 112.—P. 1139–1146.
17. Hay I.D., McConahey W.M., Goellner J.R. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinics experience of treating 2512 consecutive patients during 1940 through 2000 // *Trans. Am. Clin. Assoc.*—2002.—Vol. 113.—P. 241–260.
18. Hiagoshiyama T., Takano T., Matsuzuka F. et al. Measurement of the expression of oncofetal fibronectin mRNA in thyroid carcinomas by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction // *Thyroid*.—1999.—Vol. 9.—P. 235–240.
19. Hughes C.J., Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis // *Head Neck*.—1996.—Vol. 18, № 2.—P. 127–132.
20. Ito Y., Uruno T., Nakano K. et al. An observation trial without surgical treatment in patient with papillary microcarcinoma of the thyroid // *Thyroid*.—2003.—Vol. 13, № 4.—P. 381–387.

21. Kasai N., Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinoma // *Cancer*.—1987.—Vol. 60.—P. 1767–1670.
22. Khoo M.L., Ezzat S., Freeman J.L., Asa S.L. Cyclin D1 protein expression predicts metastatic behavior in thyroid papillary microcarcinomas but is not associated with gene amplification // *J. Clin. Endocrin. Metabolism*.—2002.—Vol. 87.—P. 1810–1813.
23. Koike A., Naruse T. Incence of thyroid cancer in Japan 1991 // *Semin. Surg. Oncol.*—1991.—Vol. 7.—P. 107–111.
24. Ludwig G., Nishiyama R.H. The prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in 100 consecutive autopsies in an American population // *Laboratory investigation*.—1976.—Vol. 34.—P. 320–321.
25. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // *Amer. J. Medicine*.—1994.—Vol. 97, № 5.—P. 418–28.
26. McHenry C.R., Rosen I.B., Walfish P.G. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer // *Amer. J. Surg.*—1991.—Vol. 162.—P. 353–356.
27. Nagouchi S., Yamashita M., Murakami N. et al. Small carcinomas of the thyroid. A long term follow-up of 876 patients // *Archives of surgery*.—1996.—Vol. 13.—P. 187–191.
28. Pellegriti G., Scollo C., Lumera G. et al. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1,5 cm in diameter: study of 299 cases // *J. Clin. Endocrin. Metabolism*.—2004.—Vol. 89, № 8.—P. 3713–3720.
29. Rosai J., LiVolsi V.A., Sobrinho-Simoes M. et al. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: The Porto proposal // *Internat. J. surg. pathology*.—2003.—Vol. 11.—P. 249–251.
30. Saggiorato E., Cappia S., De Giuli P. et al. Galectin-3 as a presurgical immunocyto-diagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrin. Metabolism*.—2001.—Vol. 86.—P. 5152–5158.
31. Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.*—1998.—Vol. 5.—P. 297–306.
32. Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R. Low risk differentiated thyroid cancer. The need for selective treatment // *Ann. Surg. Oncology*.—1997.—Vol. 4.—P. 328–333.
33. Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid // *Ann. Surg. Oncology*.—1996.—Vol. 3.—P. 534–538.
34. Smit J.W., Zelderren-Bhola S., Merx R. et al. A novel chromosomal translocation t (3;5) (q12;15.3) and loss of heterozygosity on chromosome 22 in a multifocal follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting with skin metastases // *Clin. Endocrinology (Oxford)*.—2001.—Vol. 55.—P. 543–548.
35. Sobrinho-Simoes M.A., Sambade M.C., Goncalves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy. A study from Oporto, Portugal // *Cancer*.—1979.—Vol. 56.—P. 1702–1706.
36. Takano T., Matsuzuka F., Miyauchi A. et al. Restricted expression of oncofetal fibronectin mRNA in thyroid papillary and anaplastic carcinoma: an in situ hybridization study // *Brit. J. Cancer*.—1998.—Vol. 78.—P. 221–224.
37. Takebe K., Date M., Yamamoto Y. et al. Mass screening for thyroid cancer with ultrasonography [in Japanese] // *Karkinos*.—1994.—Vol. 7.—P. 309–314.
38. Udelsman R., Shaha A.R. Is total thyroidectomy the best possible surgical management for well-differentiated thyroid cancer? // *The Lancet Oncology*.—2005.—Vol. 6.—P. 529–531.
39. Witterick I.J. et al. Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease // *Archives of otolaryngology- head neck surgery*.—2002.—Vol. 128.—P. 253–257.
40. Wozencraft P., Foote F.W., Frazell E.L. Occult carcinomas of the thyroid: their bearing on the concept of lateral abberant thyroid cancer // *Cancer*.—2003.—Vol.—P. 574–583.
41. Yamashita H., Nouguchi S. Muracami N. et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis a good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patient with thyroid microcarcinoma // *Cancer*.—1999.—Vol. 86, № 5.—P. 842–849.

Поступила в редакцию 18.10.2006 г.