

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ, СТАДИРОВАНИЕ

А.Е. Михнин

*На сегодняшний день
обязательными
диагностическими
процедурами
при подозрении на РЩЖ
являются ультразвуковое
исследование щитовидной
железы и тонкоигольная
аспирационная биопсия
опухоли, при
необходимости
выполняемая под УЗИ-
контролем (ТАБ-УЗИ).
Диагноз устанавливается
на основании клинической
картины,
ультрасонографической
симптоматики и данных
цитологического
исследования*

Проблема диагностики рака щитовидной железы (РЩЖ) не утратила своей актуальности, несмотря на широкое использование все более совершенной диагностической аппаратуры. В частности, среди больных раком щитовидной железы, оперируемых по поводу узловых образований в неонкологических стационарах, правильный дооперационный диагноз устанавливается лишь в 54-61% случаев, что приводит к выполнению заведомо нерадикальных операций [5, 6]. Основными причинами диагностических ошибок у данной категории пациентов являются, в первую очередь, отсутствие онкологической настороженности врачей и недостаточное их знакомство с начальными формами РЩЖ. Существенную роль играет также своеобразие этого заболевания, которое не имеет на ранних стадиях патогномичных симптомов, а также нередкое сочетание с сопутствующей патологией щитовидной железы (тиреоидиты, зоб).

Клиническая картина, течение и прогноз РЩЖ в решающей степени определяются дифференцировкой и клеточным происхождением опухоли. По степени дифференцировки принято выделять дифференцированный, умеренно дифференцированный и недифференцированный РЩЖ.

Дифференцированный рак

К дифференцированному РЩЖ относят папиллярную и фолликулярную карциномы, отличающиеся медленным течением и благоприятным прогнозом.

Папиллярная аденокарцинома является наиболее частым гистопатологическим типом и составляет 50-60% всех РЩЖ. У женщин эта опухоль встречается в три раза чаще, чем у мужчин. Макроскопически папиллярная аденокарцинома представляет собой частично инкапсулированный или не имеющий капсулы узел с кистозными полостями, ворсинчатой внутренней поверхностью, участками фиброза и кальцинатами, которые выявляются у половины больных. Полость узла нередко заполнена жидким содержимым бурого цвета. Опухоль характеризуется низкой функциональной активностью, медленным развитием и долгое время ограничивается щитовидной железой. Для папиллярной аденокарциномы типично лимфогенное метастазирование, которое мало зависит от размеров первичной опухоли. К моменту операции метастазы в шейных лимфатических узлах выявляются приблизительно у 35% больных. Гематогенное метастазирование папиллярного РЩЖ происходит сравнительно редко, излюбленной локализацией метастазов являются легкие. 5-летняя выживаемость при папиллярной аденокарциноме достигает 92-96% [1, 6].

Фолликулярная аденокарцинома занимает второе место по частоте среди всех карцином щитовидной железы и наблюдается у 10-20% больных, среди которых женщины составляют подавляющее большинство. Опухоль представляет собой хорошо отграниченный плотный узел розово-красного цвета, часто содержащий кальцинаты. Внутрижелезистая диссеминация наблюдается редко. В ряде случаев фолликулярная карцинома проявляет функциональную активность. Частота лимфогенного метастазирования составляет 2-10%, гематогенные метастазы наблюдаются в 20% случаев, типично поражение костей. Опухоль характеризуется медленным развитием и благоприятным прогнозом. 5-летняя выживаемость составляет 80%, более 10 лет живут 70-75% больных [1, 6].

Умеренно дифференцированный рак

Медуллярная карцинома. Удельный вес медуллярных карцином щитовидной железы не превышает 8-13%. Соотношение женщин и мужчин среди заболевших составляет 1,3:1. Макроскопически опухоль выглядит как плотный бугри-

стый узел, не имеющий четких границ и часто инфильтрирующий обе доли железы. Кальцинаты выявляются у 25% больных. Характерной особенностью медуллярного РЩЖ является его способность продуцировать кальцитонин и целый ряд других биологически активных веществ, таких как простагландины, серотонин, меланин, раково-эмбриональный антиген, пролактин, соматостатин и другие. Подобная гормональная активность объясняет ряд необычных клинических проявлений этого заболевания, среди которых на первое место следует поставить упорную диарею, наблюдаемую примерно у трети больных. Причиной поносов при медуллярном РЩЖ является гиперпродукция простагландинов. Уровень кальцитонина, который в норме не превышает 10 пг/л, является специфичным и чувствительным диагностическим маркером медуллярной карциномы щитовидной железы, а также индикатором рецидива заболевания [4]. Лимфогенные метастазы при медуллярном РЩЖ наблюдаются в 40-55% случаев, гематогенные - у 22-24% больных. Типичным является поражение костей, надпочечников. Опухоль характеризуется умеренным темпом роста, имеет худший по сравнению с дифференцированным РЩЖ прогноз. 5-летняя выживаемость составляет 50-58% [1, 6]. Существуют спорадический и семейный варианты медуллярного РЩЖ. Нередко наблюдается сочетание медуллярного РЩЖ с другими эндокринными опухолями - так называемый синдром множественных эндокринных неоплазий II типа (синдром МЭН II). Синдром МЭН II-а (синдром Sipple) включает медуллярный РЩЖ, феохромоцитому и аденомы паращитовидных желез. К синдрому МЭН II-б относят медуллярную карциному щитовидной железы, сочетающуюся с множественными поражениями нервной системы (невриномы языка, губ, век, слизистой оболочки полости рта). Больные с синдромом МЭН II-б часто имеют характерную «марфаноподобную» внешность: кифоз, вытянутое лицо, толстые губы, оттопыренные уши.

Недифференцированный или анапластический рак составляет 4-15% всех карцином щитовидной желе-

зы. Частота его одинакова у мужчин и женщин. Макроскопически опухоль выглядит как инфильтрат из нескольких сливающихся узлов, не имеющий четких границ. Микрометастазы в противоположной доле железы отмечаются в 95% наблюдений. Встречается «ложновоспалительная» форма недифференцированного рака с повышением температуры, локальной гиперемией кожи, лейкоцитозом. К моменту постановки диагноза регионарные метастазы выявляются у половины больных, у четверти пациентов имеются отдаленные метастазы. Недифференцированный РЩЖ функционально неактивен, характеризуется быстрым и тяжелым клиническим течением с медианой выживаемости 5-6 мес. [1, 6].

Плоскоклеточный рак исходит из эмбриональных клеточных элементов щитовидно-язычного протока и встречается менее чем у 1-3% больных РЩЖ. Наблюдается чаще в пожилом возрасте с равной частотой среди мужчин и женщин. К моменту выявления опухоль занимает, как правило, всю железу, врастая в соседние структуры. Плоскоклеточный рак характеризуется ранним и обширным метастазированием, тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом.

Классификация РЩЖ и группировка по стадиям, принятые Международным противораковым союзом [8], представлены в табл. 1 и 2.

Заслуживает внимания тот факт, что дифференцированный РЩЖ является единственным в TNM классификации опухолевым заболеванием, в прогнозе которого возраст является независимой стратифицирующей переменной, предиктивная мощьность которой превосходит таковую для категорий T, N и M. Следует также отметить, что для плоскоклеточного рака щитовидной железы группировка по стадиям не предусмотрена.

С практической точки зрения большое значение имеют такие клинические формы РЩЖ, как ранний и скрытый раки, поскольку их диагностика вызывает значительные затруднения. К раннему РЩЖ относят определяемые макроскопически раки менее 1 см и микрокарциномы без метастазов ($T_1N_0M_0$). Скрытым (окультированным) РЩЖ назы-

Таблица 1
TNM классификация рака щитовидной железы (UICC, 6 издание, 1997 г.)

T – первичная опухоль
T _x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
T ₀ – первичная опухоль не определяется;
T ₁ – опухоль до 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T ₂ – опухоль от 1 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T ₃ – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T ₄ – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы.
N – регионарные лимфатические узлы
N _x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
N ₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
N ₁ – имеется поражение метастазами регионарных лимфатических узлов;
N _{1a} – поражение метастазами шейных лимфатических узлов с одной стороны;
N _{1b} – поражение метастазами шейных лимфатических узлов с обеих сторон, срединных или на противоположной стороне, медиастинальных лимфатических узлов.
M – отдаленные метастазы
M _x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
M ₀ – нет признаков отдаленных метастазов;
M ₁ – имеются отдаленные метастазы.

Таблица 2

Группировка по стадиям рака щитовидной железы

<i>Папиллярный или фолликулярный рак</i>				
До 45 лет	Стадия I	Любая Т	Любая N	M ₀
	Стадия II	Любая Т	Любая N	M ₁
45 лет и старше	Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
	Стадия II	T ₂	N ₀	M ₀
		T ₃	N ₀	M ₀
	Стадия III	T ₄	N ₀	M ₀
		Любая Т	N ₁	M ₀
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M ₁	
<i>Медуллярный рак</i>				
	Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
	Стадия II	T ₂	N ₀	M ₀
T ₃		N ₀	M ₀	
T ₄		N ₀	M ₀	
Стадия III	Любая Т	N ₁	M ₀	
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M ₁	
<i>Недифференцированный рак</i>				
	Стадия IV	Любая Т	Любая N	Любая M

вают не определяемую клинически первичную опухоль, первым проявлением которой являются метастазы в регионарных лимфатических узлах либо отдаленные метастазы (T₀N₁M₀, T₀N₁M₁, T₀N₀M₁) [5].

Клиническая диагностика РЩЖ

Жалобы и анамнез. Большинство пациентов в начальных стадиях РЩЖ жалоб не предъявляют. Нередко больные обращают внимание на деформацию шеи, иногда отмечая, что воротник рубашки стал более узким, появились чувство «комка в горле», некоторое затруднение при проглатывании пищи. При дифференцированных раках указанные симптомы развиваются медленно и могут существовать годами. При недифференцированном раке больные отмечают появление болезненной быстрорастущей опухоли, дискомфорт и ощущение сдавливания в области шеи, рано появляются и нарастают признаки инвазии трахеи, пищевода, сосудов шеи, возвратных нервов (одышка, дисфагия, изменение тембра голоса, осиплость).

Объективное обследование. Пальпации доступны опухоли размерами более 0,8-1 см, располагающиеся в передних или переднебоковых отделах щитовидной железы. При папиллярном раке опухоль может иметь мягко-эластичную консистенцию за счет кистозных полостей. При фолликулярных карциномах опухоль имеет более плотную, иногда неоднородную консистенцию. В начальных стадиях, в особенности при развитии из предсуществовавшего зоба, карцинома может сохранять довольно отчетливые границы, которые размываются по мере прорастания капсулы опухолевого узла. При медуллярном и недифференцированном раке пальпаторно определяется плотный бугристый инфильтрат без четких границ. Опухоли, ограниченные щитовидной железой, при глотании смещаются вместе с ней. По мере врастания в окружающие ткани подвижность при глотании уменьшается.

При пальпации у ряда пациентов обнаруживаются увеличенные лимфатические узлы яремной группы (по

ходу грудинно-ключично-сосцевидной мышцы), реже – в боковом и сонном треугольниках шеи. Подчелюстные лимфатические узлы не являются регионарными для щитовидной железы и практически никогда не вовлекаются в опухолевый процесс. Метастазы дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи имеют вид гладких узлов плотной или плотно-эластической консистенции, не сопровождаются болями или неврологическими нарушениями. Медленно растущие конгломераты лимфатических узлов всегда имеют четкую границу, не спаяны между собой, не образуют инфильтратов, не врастают в окружающие ткани и кожу. Для метастазов недифференцированного рака характерно наличие инфильтрата, состоящего из спаянных между собой и нередко с первичной опухолью метастатических узлов, прорастающих кожу, мышцы, прилежащие органы и структуры, что проявляется соответствующими симптомами. Наличие быстро прогрессирующего инфильтрата, сопровождающегося гиперемией кожи, симптомами интоксикации, лихорадкой и лейкоцитозом, может создавать ложное впечатление о воспалительной природе процесса.

Функциональные исследования. Развитие опухолевого процесса в неизменной щитовидной железе как правило не вызывает резких изменений тиреоидного гомеостаза. У части больных папиллярным РЩЖ отмечается умеренное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). При медуллярном раке отмечено некоторое повышение уровней трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), снижение уровня тиреоглобулина (ТГ), резкое повышение концентрации тиреокальцитонина (свыше 200 пг/мл).

Тиреоглобулин (ТГ) представляет собой уникальный йодсодержащий белок, участвующий в синтезе тиреоидных гормонов и продуцируемый клетками щитовидной железы в просвет фолликулов. В норме лишь незначительная часть ТГ поступает в кровь, где его концентрация колеблется от 0 до 50 мкг/л. При РЩЖ примерно у трети больных отмечается заметная утечка ТГ

в кровотоков. Однако в связи с отсутствием дискриминационного порога для первичной дифференциальной диагностики этот онкомаркер не находит применения. Возрастание уровня ТГ у пациентов, радикально оперированных по поводу дифференцированных форм РЩЖ, является признаком прогрессирования заболевания, что используется для наблюдения за этой категорией больных [21].

Современные методы визуализации в диагностике РЩЖ

Радиоизотопная сцинтиграфия. Метод основан на различиях в поглощении радионуклидов в опухолевой и здоровой тканях щитовидной железы. Наиболее широко используются изотопы ^{123}I , ^{131}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, селективно поглощаемые функционирующей тканью щитовидной железы. «Холодные» зоны, не накапливающие радионуклид, при РЩЖ наблюдаются в 59% случаев [6], 11,5% «горячих» узлов у взрослых - злокачественные [24]. Минимальный размер визуализации составляет 1 см, при

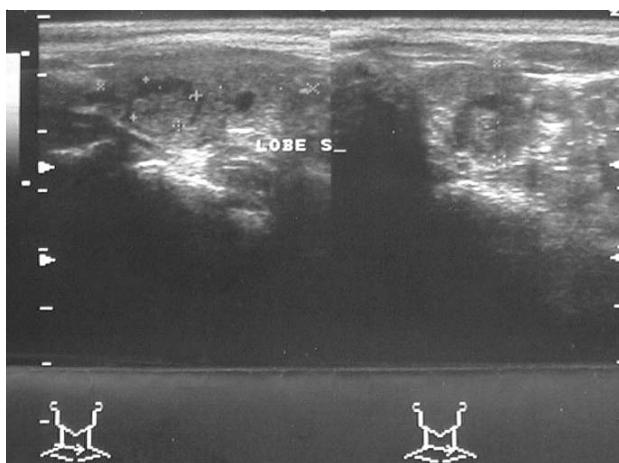


Рис. 1. Слева: изоэхогенный узел с гипоэхогенным ободком (halo) – аденома, справа: узел неоднородной эхогенной структуры с нечетким контуром и кальцинатами – папиллярная карцинома

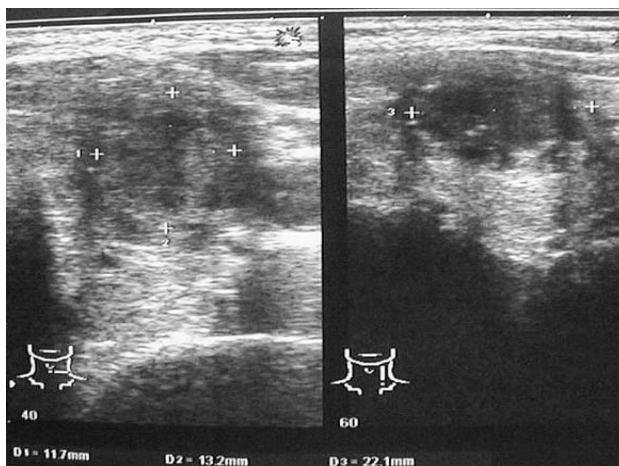


Рис. 2. Папиллярный рак щитовидной железы: гипоэхогенный узел с нечетким контуром, эхогенными включениями и кальцинатами

диаметре 1,5 см опухоль выявляется в 37% случаев [6]. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность сцинтиграфии как метода диагностики первичных опухолей щитовидной железы относительно невысока, это исследование находит широкое применение для выявления оставленной после нерадикальных операций ткани щитовидной железы, а также для обнаружения рецидивов и метастазов.

Ультразвуковое исследование. В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) занимает ведущее место как самостоятельный метод первичной диагностики заболеваний щитовидной железы. Метод не инвазивен, не создает лучевой нагрузки, обладает высокой разрешающей способностью, позволяя визуализировать образования размерами 1-2 мм. УЗИ дает возможность оценить размеры, структуру и контуры опухолевого узла, определить наличие ободка и дорсального усиления эхосигнала, исследовать кровотоки (ультразвуковая доплерография). Гипоэхогенная структура узла при РЩЖ наблюдается в 60-70% случаев, изоэхогенная – в 15-25%, доля гиперэхогенных узлов не превышает 2-4%. [17], Смешанная структура узла отмечается в 5-10% случаев РЩЖ. Неровность контура узла характерна для 58% наблюдений РЩЖ, слабая очерченность контура – для 62% [20]. Микрокальцинаты выявляются в 36% злокачественных опухолей [25]. Гиперваскуляризация и усиление кровотока при доплерографии выявляются в 80% карцином [11]. В целом чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 80-92%, специфичность - 50-92%, точность - 80-90% [11]. Как метод выявления метастатического поражения лимфатических узлов УЗИ по разрешающей способности, чувствительности и точности существенно превосходит пальпацию, компьютерную и магнитнорезонансную томографии [3, 23]. Характерные сонографические изображения патологических образований щитовидной железы и метастазов РЩЖ в лимфатических узлах представлены на рис. 1-6.

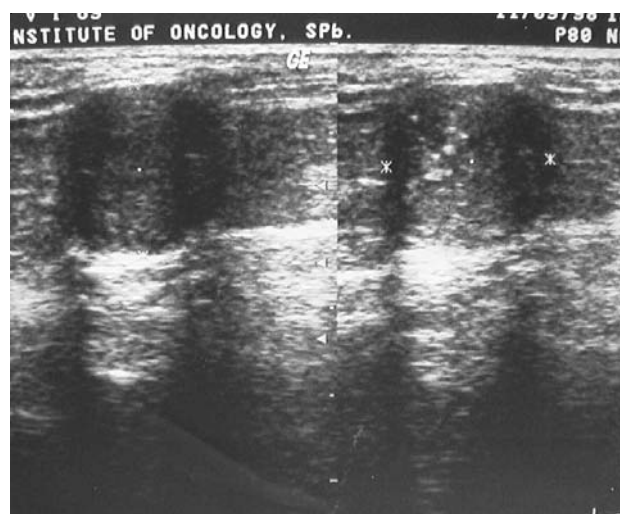


Рис. 3. Папиллярный рак щитовидной железы: гипоэхогенный узел с нечетким контуром, эхогенными включениями и кальцинатами



Рис. 4. Рак щитовидной железы в зобе

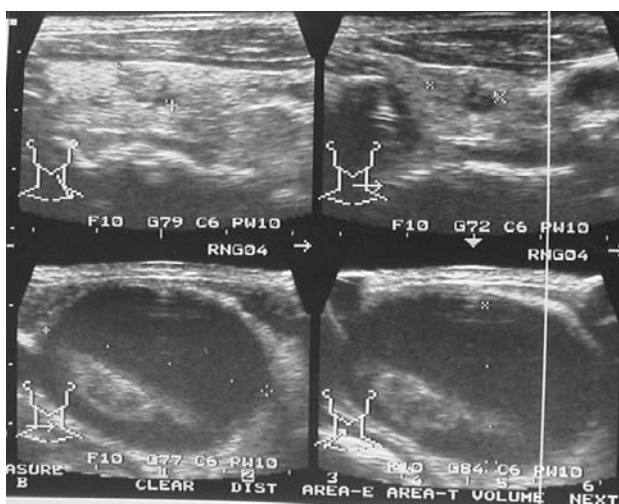


Рис. 5. Небольшой размеров фолликулярная карцинома щитовидной железы (вверху) с крупным метастазом в шейном лимфатическом узле (внизу)

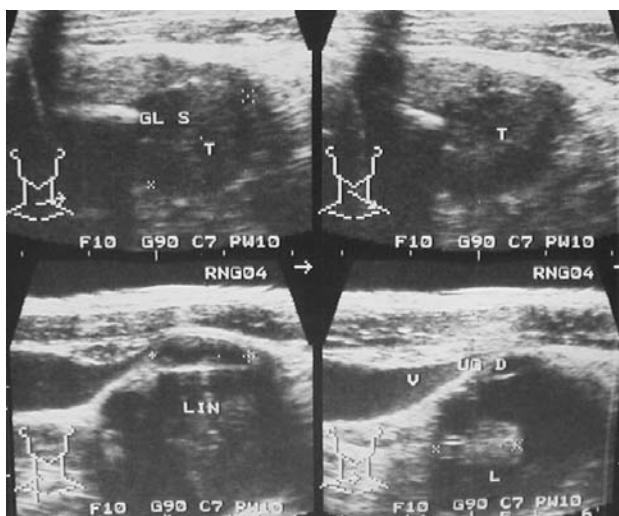


Рис. 6. Папиллярный рак щитовидной железы с метастазом в шейный лимфатический узел, который состоит из двух камер с ворсинчатыми разрастаниями

Компьютерная томография. Стандартная спиральная компьютерная томография (КТ) по своей разрешающей способности существенно уступает УЗИ при выявлении небольших карцином щитовидной железы [23]. В настоящее время все большее применение находят обладающие значительно большим разрешением многоспиральные компьютерные томографы, возможности использования которых для диагностики РЩЖ изучаются. Вместе с тем, КТ может дать ценную информацию о первичных и метастатических опухолевых узлах, располагающихся ретротрахеально, за грудиной и по ходу сосудисто-нервных пучков [2]. КТ-критериями метастатического поражения лимфатических узлов являются: минимальный аксиальный диаметр, превышающий 9 мм, приближение формы узла к сферической, наличие центрального некроза узла [7]. На рис. 7-8 представлены изображения, иллюстрирующие КТ-картину рака щитовидной железы.

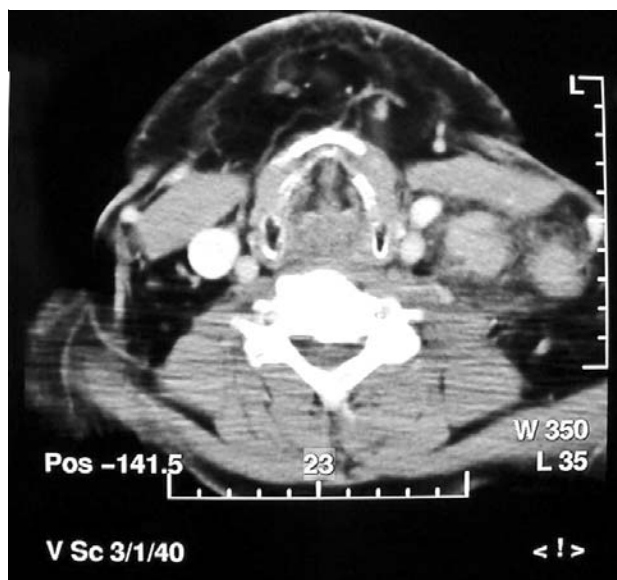


Рис. 7. Метастазы фолликулярной карциномы щитовидной железы с метастазом в левые шейные лимфатические узлы



Рис. 8. Рак щитовидной железы, развившийся в за грудиной зобе. Правосторонний плеврит

Магнитнорезонансная томография. Несмотря на то, что возможности магнитнорезонансной томографии (МРТ) по выявлению узловых образований в щитовидной железе приближаются к УЗИ, на сегодняшний день ввиду сложности и дороговизны данное исследование не находит широкого применения. В случае когда процесс не ограничивается щитовидной железой, МРТ позволяет оценить ретротрахеальное и ретростернальное распространение процесса и выявить клинически не определяемые метастазы в шейных и медиастинальных лимфатических узлах [13].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – современный перспективный метод визуализации, позволяющий получать уникальную информацию о метаболизме и перфузии нормальных и патологически измененных тканей на клеточно-молекулярном уровне. На сегодняшний день эффективность использования ПЭТ при раке щитовидной железы не доказана. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), применяется для диагностики рецидивов и метастазов РЩЖ у радикально оперированных больных при отсутствии накопления радиоизотопа. ПЭТ/КТ обладает высокой чувствительностью 85% и специфичностью 95% [19, 26].

Классические методы рентгенологического исследования

Рентгенография, томография. Несмотря на быстрый прогресс ультрасовременных технологий визуализации, в ряде случаев ценную клиническую информацию можно получить, используя традиционные рентгенологические методы исследования. На рис. 9 представлена обзорная рентгенограмма грудной клетки пациентки с типичной картиной пораже-



Рис. 9. Метастазы папиллярной карциномы щитовидной железы в легкие и лимфатические узлы средостения

ния обоих легких и лимфатических узлов средостения метастазами папиллярного РЩЖ. На рис. 10 изображена томограмма верхнего средостения, на которой хорошо видны контуры опухолевого узла, смещенная вправо трахея, крупные очаги кальцификации в опухоли.

Для фолликулярных карцином щитовидной железы характерно развитие остеолитических костных метастазов, которые можно обнаружить при стандартном рентгенографическом исследовании. На рис. 11-14 представлены рентгенограммы, иллюстрирующие типичные метастатические поражения плоских и длинных трубчатых костей.



Рис. 10. Томограмма шеи и верхнего средостения при загрудинной локализации рака щитовидной железы.



Рис. 11. Метастазы фолликулярной карциномы щитовидной железы в лопаточную кость.

Цитологические, иммуноцитохимические и молекулярно-генетические методы диагностики РЦЖ

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является наиболее простым и удобным методом получения клеточного материала для цитологического и других видов исследования и на сегодняшний день является обязательной диагностической процедурой у больных с узловыми образованиями щитовидной железы, а также при наличии вызывающих подозрение регионарных лимфа-



Рис. 12. Метастазы фолликулярной карциномы щитовидной железы в крыло подвздошной кости.



Рис. 13. Остеолитический метастаз рака щитовидной железы в бедренную кость

тических узлов. ТАБ, выполняемая под визуальным ультразвуковым контролем (ТАБ-УЗИ), позволяет получить адекватный цитологический материал из непальпируемых образований в щитовидной железе и зон интереса в пальпируемых узлах. При наличии множественных узлов благодаря ТАБ-УЗИ удастся получить цитологический материал из большинства из них. Чувствительность ТАБ-УЗИ превышает 78%, специфичность - 62% [10]. Риск развития серьезных осложнений после биопсии, выполненной под УЗИ-контролем значительно ниже, чем после обычной игольной биопсии [9, 14]. Возможности цитологического исследования определяются качеством материала, получаемого при ТАБ, правильностью приготовления и окраски препаратов и квалификацией и опытом цитолога. Наибольшие трудности для диагностики представляет фолликулярная карцинома, мало отличимая по цитологической картине от фолликулярной аденомы. Для решения этой задачи используют иммуноцитохимические маркеры, в частности такие, как galectin-3, HBME-1 и FHL1, что позволяет повысить чувствительность и специфичность метода до 97 и 95% соответственно [22].

Интраоперационное цитологическое исследование. Завершающим этапом диагностики РЦЖ в определенных клинических ситуациях может являться интраоперационное цитологическое исследование, которое имеет большое значение при мультифокальных поражениях и может сочетаться со срочным гистологическим исследованием.



Рис. 14. Деструкция плечевой кости метастазом рака щитовидной железы.

Молекулярно-генетические методы. На сегодняшний день разработаны методы молекулярной диагностики РЩЖ, обладающие исключительно высокой чувствительностью и специфичностью. К ним относится определение экспрессии гена hTERT в материале ТАБ [27], а также таких генетических маркеров как ECM1 и TMPRSS4 [12, 15]. Из-за высокой стоимости применение этих методов пока ограничено. Особое место молекулярно-генетические технологии занимают в диагностике семейного РЩЖ, при котором выявляется наследуемая мутация гена RET. Выявление мутантного гена является показанием для профилактической тиреоидэктомии [16, 18].

Заключение

Оценивая диагностические возможности и доступность рассмотренных в данном обзоре методов, можно заключить, что на сегодняшний день обязательными диагностическими процедурами при подозрении на РЩЖ являются ультразвуковое исследование щитовидной железы и тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли, при необходимости выполняемая под УЗИ-контролем (ТАБ-УЗИ). Диагноз устанавливается на основании клинической картины, ультрасонографической симптоматики и данных цитологического исследования. Уточнение

степени распространения опухолевого процесса (стадирование) проводится с помощью различных методов визуализации, позволяющих выявить лимфогенные и гематогенные метастазы. Обязательными исследованиями являются рентгенография легких и УЗИ шейных лимфатических узлов с пункционной биопсией при подозрении на их метастатическое поражение. Детализирующие исследования, такие как КТ и МРТ, выполняют по показаниям и, в первую очередь, с целью оптимального планирования хирургического лечения. В сложных случаях завершающим этапом диагностики является срочное интраоперационное цитологическое и гистологическое исследование препарата.

Стандартом диагностики рецидивного РЩЖ у больных, радикально оперированных по поводу дифференцированных карцином, является исследование уровня сывороточного тиреоглобулина. При медулярном раке индикатором прогрессирования является кальцитонин. Повышение уровня этих маркеров является показанием к поиску очагов рецидивного или метастатического роста с помощью сцинтиграфии с использованием тиреотропных радионуклидов. При негативном результате сцинтиграфии показано выполнение ПЭТ (ПЭТ/КТ), позволяющее выявить не накапливающие изотоп очаги.

Литература

1. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы Руководство. 3-е изд. – СПб: Питер, 2006. – 368 с.
2. *Денисова Л.Б., Воронцова С.В., Яурова Н.В.* Возможности новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике эндокринной патологии // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2006. – №1. – С.29-43.
3. *Заболотская Н.В.* Применение ультразвукового исследования для оценки состояния поверхностных групп лимфатических узлов // Sonoace International. – 1999. – №5. – С.42-45.
4. *Ильин А.А., Румянцев П. О.* Диагностика и лечение семейного медулярного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 2000, № 4. – С. 19-23
5. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова. – М.: Медицина. – 1989. – 560с.
6. *Пачес АИ, Протт РМ.* Рак щитовидной железы (2-е изд.). – М. – 1995. – 372 с.
7. *Сперанская АА, Черемисин В.М.* Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани. Второе издание. СПб, Элби. – СПб. – 2006. – 118с.
8. TNM классификация злокачественных опухолей. МПРС. Шестое издание. Под ред. Н.Н. Блинова. – 2002. – 190с.
9. *Трофимова Е.Ю.* Диагностическая пункция под контролем ультразвукового исследования // Визуализация в клинике. – 1998. – №13. – С.46-49.
10. *Шойхет Я.Н., Баженова Е.А., Баженов А.А.* Диагностика микрокарцином щитовидной железы // Пробл. Клин. Мед. – 2005. – №2. – С.126-132.
11. *Erdem S, Bashbekim C, Kizilkaya E. et al.* Clinical application of Tc-99m tetrofosmin scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Comparison with color Doppler sonography // Clin. Nucl. Med. – 1997. – Vol.22. – №2. – P. 76-79.
12. *Fryknas M, Wickenberg-Bolin U, Goransson H. et al.* Molecular markers for discrimination of benign and malignant follicular thyroid tumors // Tumour Biol. – 2006. – Vol.27. – №4. – P.211-220.
13. *Held P, Zilch H.G., Baumgartl W., Maccio A.* Diagnosis of thyroid diseases using imaging procedures with reference to nuclear magnetic resonance tomography // Acta Med. Austriaca. – 1986. – Vol.13. – №3. – P.77-78.
14. *Holm H.H., Skjoldbye B.* Interventional ultrasound // Ultrasound Med. and Biol. – 1996. – Vol.22. – №7. – P.773-789.
15. *Kebebew E, Peng M, Reiff E. et al.* ECM1 and TMPRSS4 Are Diagnostic Markers of Malignant Thyroid Neoplasms and Improve the Accuracy of Fine Needle Aspiration Biopsy // Ann. Surg. – 2005. – Vol.242. – №3. – P.353-363.
16. *Lips C.J.M., Landsvater R.M., Hoppener J.W.M. et al.* Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A // N. Engl. J. Med. – 1994. – №331. – P.828-835.
17. *Messina G, Viceconti N, Trinti B.* Ecotomografia e Color-Doppler nella diagnosi di carcinoma tiroideo // Ann. Ital. Med. Int. – 1996. – Vol.11. – №4. – P. 263-267.

18. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A // Nature. – 1993. – №363. – P.458-460.
19. Nanni C, Rubello D, Fanti S et al. Role of 18-FDG-PET/CT imaging in thyroid cancer // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol.60. – №8. – P.409-413.
20. Okour KI. Заболевания щитовидной железы – сравнение ультразвукового и других методов исследования // Sonoace International. – 1999. – №5. – С.51-59.
21. Pachucki J, Burmeister LA. Evaluation and treatment of persistent thyroglobulinemia in patients with well-differentiated thyroid cancer // Eur. J. Endocrinol. – 1997. – Vol.137. – P.254-261.
22. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M et al. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine needle aspiration cytological specimen using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application // Endocr. Relat. Cancer. – 2005. – Vol.12. – №2. – P.305-317.
23. Sbetty SK, Maher MM, Habn PF et al. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology // AJR Am. J. Roentgenol. – 2006. – Vol.187. – №5. – P.1349-1356.
24. Simonin R, Barton M. Etiology and diagnosis of malignant tumors of the thyroid glands // Rev. Franc. Endocr. – 1987. – №28. – P.177-182.
25. Takashima S, Fukuda H, Nomura N et al. Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound // J. Clin. Ultrasound. – 1995. – Vol.23. – №3. – P.179-184.
26. Talbot JN, Montravers F, Younsi N et al. [PET in thyroid cancers] // Presse Med. – 2006. – Vol.35. – №9. – P.1377-1385.
27. Zeiger MA, Smallridge RC, Clark DP et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in FNA samples from thyroid neoplasms // Surgery. – 1999. – Vol.126. – №6. – P.1195-1198.

Поступила в редакцию 03.03.2007 г.