



## Факторы прогноза при papillary раке щитовидной железы

П.Е. Короткевич, Ю.Е. Демидчик, В.В. Б.,

Белорусская медицинская академия последипломного образования (г. Минск)

## Prognostic factors for papillary thyroid cancer

P.E. Korotkevich, Yu.E. Demidchik, V.V. Bariash

*Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, прогностические факторы*

Аннотация. Во всем мире наблюдается стойкий рост заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ), преимущественно за счет папиллярного рака (ПР). Существует множество факторов, обусловленных опухолевым процессом, определяющих исход заболевания. Основными считаются возраст, пол, экстращитовидное распространение опухоли, неполное удаление новообразования, размер первичного очага, перитуморальная инвазия сосудов, наличие регионарных и отдаленных метастазов, а также степень дифференцировки опухоли. К настоящему времени предложен ряд систематизированных шкал: TNM, EORTC, MACIS, AMES, AGES и др. В зависимости от используемой прогностической шкалы формируются группы риска, определяющие причинно-специфическую выживаемость, либо вероятность наступления смерти от рака в каждой группе. Чаще неблагоприятный исход возможен в группе пациентов высокого риска с морфологическими неблагоприятными вариантами ПРЩЖ, а также в случаях массивного экстращитовидного распространения и наличия отдаленных метастазов. Хорошим прогнозом обладают интращитовидные опухоли при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов, диагностированные в молодом возрасте, особенно протекающие на фоне аутоиммунного тиреоидита.

*Key words: thyroid glands, papillary cancer, prognostic factors*

Thyroid cancer (TC) is constantly increasing all over the world mainly because of the incidence of papillary cancer (PC). The tumor process determines the number of factors defining the outcome of the disease. The most important factors are age, gender, extra thyroid disease spreading, non-complete neoplasm removal, and the initial size of tumor, peritumoral vascular invasion, the local and distant metastases presence, the degree of tumor differentiation. To the present time, the number of systemic scales is suggested: TNM, EORTC, MACIS, AMES, AGES etc. The risk groups determining the cause-specific survival or cancer death probability in each group are formed depending on the prognostic scale used. More often, the poor outcome is probable in the high-risk group of patient with unfavorable morphological variation of PTC, and in cases of massive extra thyroid spreading and distant metastases presence. The intrathyroidal tumors without local and distant metastases diagnosed in young age have the better outcome, especially those accompanied by autoimmune thyroiditis.

Рак щитовидной железы (ЩЖ) — наиболее частая злокачественная опухоль эндокринной системы, составляющая 1-1,5% всех впервые установленных случаев злокачественных новообразований [1]. В 2011 году в США он диагностирован у 48020 человек [2]. Тенденция к росту данной патологии характерна для всех континентов за исключением Африки, что связывают с низким выявлением этих поражений в регионе [3-6]. В Республике Беларусь последние 30 лет отмечается стойкий рост заболеваемости раком ЩЖ [7-11]. За 10 лет число ежегодно регистрируемых случаев заболеваний в Беларуси увеличилось с 1022 в 2001 г. до 1169 в 2010 г., то есть в 1,1 раза; в 2012 г. стандартизованный показатель заболеваемости составил 12,1 на 100 000 населения.

Одни исследователи полагают, что рост заболеваемости обусловлен широким использованием ультразвукового исследования (УЗИ) с тонкоигольной пункционной аспира-

ционной биопсией (ТПАБ), а также внедрением высокочувствительных методов диагностики: УЗИ с доплерографией, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [12,13]. Другие же авторы отмечают истинный рост данной онкологической патологии [14,15]. Она выросла исключительно за счет ПРЩЖ, при этом увеличилась частота выявления опухолей, как малых, так и больших размеров, отмечен также непропорциональный рост поражений по возрастному и половому признаку.

К потенциальным экзогенным канцерогенным факторам относят рентгеновское облучение, использование в медицинской практике  $^{131}\text{I}$ , прием обогащенных йодом продуктов, нитратов. Эндогенными факторами считаются: тиреотропный гормон (ТТ) гипофиза, аутоиммунный тиреоидит, ожирение и инсулинорезистентность. Однако причина роста

заболеваемости раком ЩЖ до конца не ясна и, вероятно, обусловлена комбинацией вышеизложенных факторов [10,16-19].

У 78-97% пациентов выявляют папиллярную, у 10-14% — фолликулярную и у 4-5% - медуллярную карциномы. Высокоагрессивные формы новообразований ЩЖ (аналластмический, плохо дифференцированный и плоскоклеточный рак) встречаются в 1-1,6% случаев [W, 20-22] ПРЩЖ преобладает в популяции значительно чаще, чем обнаруживается при инструментальных исследованиях. В аутопсийном материале выявляли микроскопические очаги ПР у 5-24% умерших, не имевших ранее объективных признаков поражения ЩЖ. Чаще ПР встречается у женщин в молодом возрасте [23] и в 5-10% случаев имеет семейный характер [24]. Дифференцированный рак ЩЖ — это единственная злокачественная опухоль, при которой возраст влияет на определение стадии процесса. Впервые возраст как критерий стадирования заболевания использован во втором издании AJCC Cancer Staging Manual, опубликованном в 1983 г., в котором пациенты были разделены на 2 группы: до 45 лет и старше 45 лет. Различные исследования подтверждали лучший прогноз у лиц моложе 45 лет в сравнении с пациентами старшей возрастной группы [25,26]. Другие авторы для формирования прогностических групп предложили возрастные пределы от 40 до 60 лет [27-29]. Исследователи из США проанализировали 42209 наблюдений, используя американскую базу данных SEER, для определения влияния возраста на результаты лечения. Выживаемость пациентов старше 45 лет была достоверно ниже (АО,0001) Причинно-специфическая выживаемость достоверно снижалась с 35-летнего возраста и ухудшалась с каждой декадой (АО,001). У пациентов старше 35 лет вероятность умереть от рака оказалась в 14 раз больше в сравнении с младшей возрастной группой [30]. По данным ряда исследований мужской пол — неблагоприятный прогностический фактор, влияющий на исход ПРЩЖ. [26,31]. В то же время после анализа 36725 пациентов с дифференцированным раком ЩЖ на базе данных США SEER, показано, что мужской пол не относится к независимым факторам прогноза [30]. При моновариантном анализе влияния пола на результаты лечения были выявлены лучшие показатели у пациентов женского пола (АО,00!). Однако при мультивариантной оценке, включающей возраст и стадию процесса, достоверных различий в выживаемости не обнаружено. (<45 лет, II ст. —  $Y=0,091$ ; >45 лет, I ст., —  $Y=0,936$ , II ст. —  $Y=0,246$ , III/IV ст. —  $Y=0,21$ , IV ст. —  $Y=0,549$ , IV ст. -  $P=0,298$ ). Только у пациентов моложе 45 лет с I стадией опухолевого процесса получены статистически значимые различия в выживаемости (АО,0001), однако абсолютная разница, составляющие менее 1% за предполагаемый 20-летний период, делают полученные различия клинически незначимыми. Худшие результаты лечения лиц мужского пола

объясняли тем фактом, что у них ПРЩЖ диагностировался в более старшем возрасте и на более поздней стадии заболевания [26,31].

Предполагают, что различия в выживаемости в зависимости от возраста и пола связаны с влиянием эстрогенов! Однако полученные данные по влиянию женских половых гормонов на течение рака ЩЖ оказались достаточно противоречивыми [32-34]. Заболеваемость ПРЩЖ снижается после наступления менопаузы и возрастает при гиперэстрогении [35,36]. У женщин, которым онкологический диагноз был установлен в возрасте до 55 лет, отмечались лучшие показатели причинно-специфической выживаемости, в то время как у женщин старше 55 лет прогноз заболевания не отличается от лиц мужского пола. Существует мнение, что эстрогены, обладая канцерогенным эффектом, в то же время оказывают положительное влияние на течение и прогноз рака ЩЖ, из-за чего и были достигнуты лучшие результаты лечения пациенток репродуктивного возраста [37].

Известно, что больший размер новообразования увеличивает риск смерти от ПРЩЖ, но его пороговое значение, разделяющее пациентов на группы высокого и низкого риска, окончательно не определено [38]. Отмечено, что опухоли большей величины ассоциируются с мультифокальным поражением, экстратиреоидным ростом, регионарными и отдаленными метастазами; риск появления отдаленных метастазов резко возрастает при размере новообразования более 2 см [39]. По данным других авторов значимым фактором риска был диаметр опухоли более 4 см [40]. Согласно иным исследованиям риск экстратиреоидного распространения и отдаленных метастазов экспоненциально возрастает, начиная с величины первичного очага 1 см. [41]. Коллектив авторов из Германии, проанализировав группу пациентов, имеющих распространение рака за пределы капсулы ЩЖ, установили, что бессобытийная и общая выживаемость коррелирует с увеличением размера первичной опухоли. При мультивариантном анализе диаметр новообразования более 2 см и макроскопическое экстратиреоидное распространение (pT4a) оказались независимыми факторами прогноза [42].

Экстратиреоидное распространение опухоли, по крайней мере макроскопическое, ухудшает прогноз, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение смертности пациентов на 6-71 % и риска рецидива на 37-64% [43]. В зависимости от степени распространения опухоли за пределы капсулы ЩЖ выделяют минимальное экстратиреоидное распространение (перитиреоидные мышцы, перитиреоидные мягкие ткани) и массивное экстратиреоидное распространение (инвазия возвратного гортанного нерва, трахеи, глотки, пищевода, подкожно-жировой клетчатки) [38]. В 53% случаев опухоль вовлекает в процесс перитиреоидные мышцы, возвратный гортанный нерв в 47%, трахею в 31 %, пищевод в 21 % и гортань в 12% наблюдений. Массив-

-эиодве tfoxon XMftioibugtteduo 'IAiooatiodu мяэаиохЛио хнн  
-нэаиоиэлдо 'аойошф оаюэжонм хэЛаюэУлПо '%£б знаойЛ  
вн BointfoxВН яюо1/1эваиж1яа нвш.эи-(н Ж1ТШ ^U

**ЭИНЭКОШШ**

•[oZ] винэНошдвн ojoHd90HEUoMtf ихих  
-ХЕ1 ВМН9U9tfgduo и Vxсwd ии^вхифи^ю ВUtf оHEaotfH9i/iox9d  
1Л1Э1ЭИО ХНМОаhНЮОНЮодU ХИХЭЭЬШОИОХВИ-ОХИНИИХ Х1ЯННОИ^1  
-Bd9uo8uoou ХНjAdtf эинэнэшйц[ L'ZOZI ЖГП woxBd 1лияннва  
-одиТнэдэффитf о ао.шэйГ1ви хээа А qjBaoesuouon ownffox  
-доэн |Λ|Ni ом^вхифизови)! 'дд] нуохАuo ВНН8НВdioduoEd  
оJОНHfHosdHiEdioхе инэию эхнэКо BdEtfoJEug иэиойэа иэгп  
-Attfstfadu о miHSHaBdo а винваэиодве tfoxon EireaHEBxotfadu  
ОННО1 93UOg 1Л1|N1 ИИ^ЕХИФИООВИХ ВNHXefod ВЕ1ЭЭГП '[99]  
01НОЭ и |AJNI 'SIOVIAJиэию HUEaodndioHOfwatfodu яхэоийь,  
-ВНЕ снЛТяиодивн '(1.00'OV) Ж1П dLJ й<sup>оxзи</sup>,  
оHdaaoioob<sup>1</sup> UE>im f l. ээд 'db<sup>1</sup> и (Aa>|jni ш |Bij|dsoH  
PUB ВUUIJEJI ABO|OOUQ EJВ>|UV 'OA>|01 U| JEHdSO|H

AiisjQAiun BOBXUJV E| эр uaBjiA 'uosjapuv 'Q  
A:isJ9Aiun 'Apnis 8AiiBJ8dooo luamiESJi JSOUEO PlojAm |виоцв||  
'jg^suniAi jo Лцэдэлш) S31MV9 — ni/oxAuo dawsBd и чооннэн  
-EdioduoBd 'ao£E1ЭE1Э1Л1 эийивн 'асинэиУтеи IOBdsoa 'apEjg  
- янэию ! (Виизцв) uvois |виошэ|Λ| 'ошцэ pjojAqi цолбом  
'AiisjQAiun sibiс ошо) SIOVIAI — ииохАио dsweEd и виевани  
'ННhxgegd Нохо9hMjdAdnxEioHУou 'xHmaauogBeiOBdeoa 'aos  
-B1ЭВ1Э1А1 эинивн нолюо оЛвЛЛ| 'oBвэцо jo AiisjSAmn) S31MV  
— dgiAisBd ээ и ииохЛио 8НН9НEdioduoBd 'aocEiOBisw эь  
-ивн 'ao!HэйУ1ви IOEdeoa '(JSOUVO jo luauujEaj) рив qojBasaj  
joj оиивзIUBBjQ UBadojng) oiaob :xBMtiEJHNBjdo и хвин  
l а хншЛеяиоои 'изюиэ хлхоahHiooHJodu  
aodMsmjBHEodu вххнэй^ви 689<sup>BH</sup>

•ауAdj MotfBX а B>Ed ю nidaiAio  
винэиЛювн qiooHibodaa одии 'июиэваиж^а иохэкифи^1  
-ауо-ОНННМду Лдфи^ хntncHBuattfadio 'Exond uuAdj g off 210  
вэл^ЛдиЛдоф NUBxm похоаHМiooHJodu ииэАеяиоизи ю И1  
l 'мчиивне эиодивн я BBOHIO isdoiae эшони

**XRHH8UBtfo ЭИЬИИВН И >Ktfl<sup>E=IB</sup> d 8ННЭНВdIOOdu**  
-oEd soHtfMoadMiEdioхе 'IAIOIG Hdjj '[69~Wl 'иохАио пхаодnti  
-^Эффин ЯНЭИЭЮ ЭЖМЕ1Е 'aOSBIOEiaiaI XHHHaUEtfo И Х1ЯН  
-dEHOMJ9d эийивн 'aotfAooo виевзни вEняувdol/IAiind9U 'EJ  
-вко OJONHnadsu dsiAieEd 'BMHEaosBdgooaOH эинаивУЛ зон^ои  
-эй 'anH9HEdioduoEd 8OHtfH08dMiBdio>ie 'uou 'iOEdsoa Boiot  
-E1ИНО винваэиодве EJЖид и^чвдол>лвф иишнаоноо 'anjAdtj<sup>1</sup>  
и S39V 'S3IAJV 'SIOVIAI 'OIH03 'IA1N1 -WB>im оаюэжони онэж  
-outtedu ж^П иэиохАио винэь! ВННBaodMsoHJodu Butf

•[gg'gg] iood инаэиохАио igAdngMjHM 'vjsidoiH' [-них  
-naudaiHН хв» эихвх '1янихо1и^1 ялваодилэдхээ эжхвх.  
1Я1иТюфнии aiqaauoxAuoaniodu aiqHHEtj<sup>1</sup> •£  
-эй и HУOxAuoiood ивиU^o^ваиждэфfo 'MiAiEdauuMX ииннэаю  
**l И ИНЕ1И|10ФНИ-1 ИИХОЭКИЭХ0101ИУ1 ОННЭ^И Е '1Л101**

-эаю 1Л11яннА1Л11Л1и lЛляндEиlloфwиlJ о кнваневаэ oi(  
-экэ! И1ЯН1НЭ1ви Voi9Aend9i>EdEX иинваэиодве хихе иинь!  
-энэо ndu Bwada эж 01 а и j.//v ndu BoiaEhadiaa зульв оняэ!  
-инвнеж!п хед 'woeBdgo IAINXEI -[gg'gg] (юо'ОтУ '0%8 ani  
-odu o/8'o) nidaiAio Exond и (ЮОО'О V% L>2 aniodu %J'g) вин  
-BaodnayrtMiad тоювь аинажино зоииивне ихээыиюихвю  
пнэиав1яа ц/iv о ^ии auuAdj д -азвьЛиэ %E'02 а oiaow иэш  
intfHoadMi И1яаоноф жтPdLl ° EiHaviViBU i.gg ntfado 'XEJ\_

-их О-юаоноф иийивн ndu иинэнэ! oja i/JOHanooadJB ээнэи  
о а^HHEtf BoiffilaiAiM 'внэн эн atna ээа жтPdLJ<sup>n</sup> 11/1V АШкэи  
я£ваоо1Л1ИВЕа oih '01 вн BdioAioa|-' '[69-/91<sup>8Г1Еh</sup> ESB<sup>d</sup> Z'2 а  
Mdu BouEhadiaa EiAioHhtidEX ц/iv ndu oih 'UEEECHO еиивнвхэи  
MNHHatfaody '[99-^9] Ж1Л woxed шоошвавиодве woiood о  
«oioiAdHMVioooB EHMUodiodadMi винэьвне зихоояа аауог • jji\_  
M8MtiEdiH8tiHox ионнэгтияои wHic о ионнвеао и Beoadmounj  
ВНМhndu ввнаоноо - oioownmExiMtfM08dMj\_-[eg-].g] аэвкЛиэ  
%8S~e'0<sup>a</sup> BoioiEanaeBd ж1П ииохЛио эннэаюэьвхоие oJ  
-odoiox энэф ен '(ii/iv) intfnoadni И1яннАи1ЯИ01Лв вэ1эвьиьо  
Ж1ТШ эинэьэ1вн 1А1иУт101Вииа 'яodolXЕф IAINHtfo эГнд

•[oд] ошяд зн онэЛиои винэйошдвн tfondau  
И1Яньво91Л1-29 ве HiAiBUuAdj AIЖэи июоизваижиа ионаиЦ  
-nlnadeag а phmreEd xRHdaaoiootf охвн^о '(900'0=d) XEU  
-еА хихоэхИЕфwиi а aosBioEiaw эинивн и ииохЛио ш  
-НН8НВdioduoBd wiqHtfMgdniEdioхе AIЖэ^ч яюоииоиае вн  
-эиаыяа эеиивнв woHiHEndBaniquAw Mdy 'иохЛио annaHbd  
-looduoEd аoHtiVioadMiEdioхе зоняив^инии онэьато хин  
£и % !£ Л 'изи^хээоий^офии MOH^adaiBiiHoun иохэьиххви  
-ифоду о ВHiAioixetfnoadHi ввняивю! внэниошяа вшяд хээа  
Л ^dU ° E1нэй^1ви 2gJ NHEaodnsnuENBodu let'-Zt') ию  
-оиэваиж1яа noHantJHtiadeag а nnhMUSEd х1Я1Д1Иьвне онэаон  
-EioA эн эжХЕ! iouiqg эн anHbaodHanffMtiad пюювн винэь  
**-ИИЗА ОЮОIAINHEHE ИХОЭНИ1ЭИ1В1Э ЭЭН £ЭД и ИИЭЕЭНИ ИОНШ**  
-09dMiEdioMC ионяив^ини^ о винваэиодве азвнАио Mtf9do  
•[9]7] 'isuuAdj ионнв<sup>1</sup> аохнэй^ви А июоизваижиа иохозь  
**-ИФитIЭУО-ОННИИИДУ ЭИНЭЖИНЭ 90Hd9a0100tf OH9/9tf9duO ЭЖ**  
**-Я<sup>B</sup>1 '(ZQ'Q>d) Boogtiodu w9HН9HEdioduoEd i**  
0 ННН9HаEdо а эпияа ESBd ^9 а uiqg ииохЛио woiood i  
-oadniEdioхе wnxo9hHuоооохEiN о аo1нэй1лви Л  
xond эеиивнв IAioHiHEMdEaniquAw ndy 'иивани HOHdBuAouBX  
-Bdioхе еэд %£ l. Л и инняивини^ о — % ц А 'i/49HН9Hbdio  
-oduobd IAifiHffHogdHiEdioхе wMxoahMuоооохEW э аохнэй^ви  
%29 Л 1чнэьэи1о винваэиодве wantM  
— %89 '90хо9hMUоооохEW — %r£) ииохАио ;  
-oBd 90HffH09dMiBdioхе оюэш оиэни х^doiox ей  
aoiH9HtiBu 21.2 винэьэи RiB^uAs9d i

•[g^Jf 1<sup>9LJ</sup> 9fr эжоио1Λ| аохнэ

**-НИЕУ Л ОННЭДООО 'ОНЭЭЗИО ОШЯД 9Н НННЭНЭНЭ ИОНВН НУОХ**  
-Лио 9iodd iAioHtfno9ndiBdioхе шоняившнии vldu хвх BW9da  
0<sup>1</sup> а ^TidLJ<sup>3</sup> аo1нэй11ви А EantMigd и nid9iAio IAioxond wnx  
-oo1яа эиод э онэжвдуоо эинэжвдоу аoHtfH09dm.Bdioхе зон

вания. Основными считаются возраст, пол, экстрагиреодное распространение опухоли, неполное удаление новообразования, размер первичного очага, перитуморальная инвазия сосудов, наличие регионарных и отдаленных метастазов, а также степень дифференцировки опухоли. К настоящему времени предложен ряд систематизированных шкал: TNM, EORTC, MACIS, AMES, AGES и др. Однако, за исключением TNM, данные прогностические системы не получили широкого распространения и их использование ограничивается отдельными онкологическими центрами. К тому же большинство из них не учитывает влияния на исход болезни характеристик лечения, таких как объем и радикальность проведенного хирургического вмешательства, использование радиойодтерапии и других, а также морфологического варианта ПР. Унифицировать тактику определения степени дифференцировки и перитуморальной инвазии сосудов весьма сложно, учитывая гетерогенность опухоли. Подводя итог обзору литературы по данной проблеме, следует отметить, что существует множество спорных вопросов, для ответа на которые необходимо проведение крупных, желательна рандомизированных исследований с продолжительным периодом наблюдения. Чаще неблагоприятный исход возможен в группе пациентов высокого риска с морфологическими неблагоприятными вариантами ПРЩЖ, а также в случаях массивного экстрагиреодного распространения и наличии отдаленных метастазов. Хорошим прогнозом обладают интрагиреодные опухоли при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов, диагностированные в молодом возрасте, особенно протекающие на фоне аутоиммунного тиреоидита.

### Список использованных источников

1. Cancer Incidence in Five Continents / M. P. Curado [et al.] / Vol. 9 of IARC Scientific Publications, No.160, IARC, Lyon, France, 2007.
2. Cancer statistics, 2011. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths/R. Siegel [et al.] // *Cancer J Clin.* -2011. — Vol. 61. — P. 212-236.
3. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002 / B. A. Kilfoy [et al.] // *Cancer Causes and Control*, - 2009. — Vol.20, N.5. — P. 525-531.
4. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. / L. Leenhardt [et al.] // *Thyroid*. - 2004. — Vol. 14. — P. 1056-1060.
5. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects /S. Liu [et al.] // *Br J Cancer* 2001. —Vol. 85. P. 1335-1339.
6. Time trends of incidence rates of thyroid cancer in Israel: what might explain the sharp increase /A. Lubina [et al.] // *Thyroid*. — 2006.— Vol. 16. P. 1033-1140.
7. Демидчик, Е.П. Рак щитовидной железы у детей /Е.П. Демидчик, А.Ф. Лушников. — М.: Медицина, 1996. — 208 с.
8. Неоперабельный рак щитовидной железы: эффективность лечения и выживаемость больных /Ю.Е. Демидчик [и др.] // *Онкологический журнал*. — 2008. — Т 2, N 4 (8). — С. 9-21.
9. Результаты лечения больных медуллярным раком щитовидной железы /Ю.Е. Демидчик [и др.] // *Онкологический журнал*. — 2008. — Т. 2. — N 3 (7). — С. 18-30.
10. Особенности течения рака щитовидной железы/щитовидных спустя 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС /М. В. Фридман [и др.] // *Медицинские новости*. — 2008. — N 9. — С.83-90.
11. Кубарко, А.И. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / А.И. Кубарко, S. Yamashita. Минск-Нагасаки; 1998. — 368 с.
12. Davies, L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 / L. Davies, H. G. Welch // *J.A.M.A.* - 2002. - Vol. 295, N.18. P. 2164-167.
13. Grodski, S. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection / S. Grodski, T. Brown, S. // *Surgery* 200 — Vol.144, N. 6. —P. 1038-1043.
14. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005 / L. Enewold [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. — 2009. — Vol.18, N.3. — P. 784-791.
15. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease / W.D. Kent [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. —2007 — Vol.177, N.1. —P.137-1361.
16. Thyroid Cancer in Belarus / E.P. Demidchik [et al.] // *International Congress series 617* (2001).
17. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus after Chernobyl accident / P. Jacob [et al.] // *Radiat. Res.* —2006. —Vol. 165.— P. 1-8.
18. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors / G. Pellegriti [et al.] // *Journal of Cancer Epidemiology*. — 2013. — Vol.67. — P. 26-38.
19. Williams, E.D. Chernobyl and Thyroid Cancer / E.D. Williams // *Surg. Oncol.* - 2006. - Vol. 94. - P. 670 - 677.
20. Пачес, А.И. Рак щитовидной железы /А.И. Пачес, Р.М. Пропп. — М.: Центр внедр. Достиж. Науки и техн. «Москва». 1995.— 372с.
21. Цыб, А.Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А.Ф. Цыб [и др.]. — М.: Медицина, 1997. - 332 с.
22. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype — papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study / J. Albores-Saavedra [et al.] // *Endocrine pathology*. — 2007. — Vol.18. —P.1-7.
23. Thyroid Carcinoma Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists // *Endocr. Pract.* — 2001. — Vol. 7. — P. 202-220.
24. Eng, C. Familial papillary thyroid cancer - many syndromes, too many genes? / C. Eng // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P/1755-1757.
25. American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer / O.H. Beahrs [et al.] // 2nd ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott; 1983.
26. Prognostic factors in papillary thyroid cancer: an evaluation of 601 consecutive patients / P. Siironen [et al.] // *Tumor Biol.* - 2005 — Vol. 26. P. 57-64.



26. Witt, R.L Prognostic factors in mortality and morbidity in patients with differentiated thyroid cancer/ R. L. Witt R.L., McNamara // *Ear Nose Throat J.* —2006. — Vol. 81. — P. 856-863.
27. Risk factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: validity of UICC/AJCC TNM classification and stage grouping / Y. Ito [et al.] // *World J. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — P. 838-848.
28. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma / E. Y. Kim [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 71. — P. 581-586.
29. Prognostic factor in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging / B.H. Lang [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* —2006. — Vol. 14. — P. 730-738.
30. Reevaluating the Prognostic Significance of Age in Differentiated Thyroid Cancer / L. Samuel [et al.] // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* — 2012. — Vol. 147, N. 2. — P. 221-226.
31. Ito, Y Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid/Y. Ito, A. Miyauchi//*Endocr J.* — 2009. — Vol. 56. — P. 177-192.
32. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells /S. Rajoria [et al.] <sup>^</sup>*Thyroid.* — 2010. — Vol. 20. — P. 33- 41.
33. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area / T. Truong [et al.]//*Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 161. —P. 1056-1065.
34. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy / G. Vannucchi [et al.]// *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162. — P. 145-151.
35. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study / L.C. Sakoda [et al.]// *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* — 2002. — Vol. 11. P. 51-57.
36. Candanedo-Gonzalez, F.A. Postmenopause is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma / F.A. Candanedo-Gonzalez, S.I. Gamboa-Dominguez // *Med Hypotheses.* 2007.—Vol. 69.— P. 209-213.
37. The impact of Age and Gender on Papillary Thyroid Cancer Survival / J.Jonclaas [et al.]// *J.Clin.Endocrinol.Metab.,* — 2012, Vol. 97, N. 6. — P. 878-887.
38. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edn. / L. H. Sobin [et al.] // Wiley-Liss, New York, 2002.
39. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. A comparative analysis /A. Machens [et al.] // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103. — P. 2269-2273.
40. Mazzaferri, E.L. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer / E.L. Mazzaferri, R.T. Kloos // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* — 2001. — Vol. 86. — P. 1447-1463.
41. Primary tumor diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma / A. Verburg [et al.] // *Clinical Endocrinology.* — 2009. — Vol. 71. — P. 291-297.
42. Primary tumor size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial / J. A. Kramer [et al.]// *European Journal of Endocrinology.* — 2010. — Vol. 163. — P. 637- 644.
43. Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study / S. Ortiz [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2001. — Vol. 124. — P. 261-265.
44. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe / Y. Ito [et al.] // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30. P. 1821-1828.
45. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer /1. J. Nixon [et al.] // *Surgery.* — 2011. — Vol. 150. — P. 1242-1249.
46. Extrathyroidal extension is not all equal: Implications of macroscopic versus microscopic extent in papillary thyroid carcinoma / A. Nimmi [et al.] // *Surgery.* — 2008. — Vol. 144. — P. 942-948.
47. Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma/T. Y. Kim [et al.] // *BMC Cancer.* — 2008. — Vol. 8. - P. 296-307.
48. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors, management and outcome in 403 patients /M. R. Pelizzo [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32. — P. 1144-1448.
49. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival / Y. Ito [et al.] // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 780-786.
50. Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma / Shin J. H. [et al.] // *International Journal of Surgery.* — 2013. — Vol. 11. — P. 944-947.
51. Is Hashimoto thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer/ D.Repplinger [et al.]// *J. Surg. Res.* — 2008. — Vol. 150. — P. 49-52.
52. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach? / O. Buyukasak [et al.] // *Endokrynol. Pol.* — 2011. — Vol. 62. — P. 303-308.
53. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine / E. Fiore [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011. — Vol. 18. - P. 429 - 437.
54. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease:thyroid autonomy may play a protective role / E. Fiore [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2009. — Vol. 16. — P. 1251-1260.
55. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension / M. R. Haymart [et al.] // *Clin Endocrinol.* — 2010. — Vol. 71. - P. 434-439.
56. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas, then to papillary thyroid cancers of larger size / C. Zafon [et al.] // *J. Thyroid Res.* — 2012. — Vol. 5. — P. 307-321.
57. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma/C. Cipolla [etal.]//*Am. Surg.* — 2005. —Vol. 71. — P. 874-878.
58. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited / E. Kebebew [et al.] // *World J. Surg.* — 2001.—Vol.25.— P. 632-637.

59. Increased incidence of well differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3K/Akt pathway / S. D. Larson [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Vol. 204. — P. 764-773, discussion 773-775.
60. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer / D. Ahn [et al.] // *Acta Oncol.* — 2011. — Vol. 50. — P. 1228-1234.
61. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence / B. Y. Huang [et al.] // *Endocr. Pathol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 144-149.
62. Differentiated Thyroid Cancer Is Associated With Less Aggressive Disease and Better Outcome in Patients With Coexisting Hashimoto's Thyroiditis / S. Dvorkin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98, N. 6. — P. 2409-2414.
63. Hashimoto's Thyroiditis as a Risk Factor of Papillary Thyroid Cancer May Improve Cancer Prognosis / Luu Y. [et al.] // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2012. — Vol. 148, N. 3. — P. 396-402.
64. Dean, D.S. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma / D.S. Dean, I.D. Hay // *Cancer Control.* — 2000. — Vol. 7. — P. 229-239.
65. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications / A. Jukkola [et al.] // *Endocrine-Related Cancer* — 2004. — Vol. 11. — P. 551-579.
66. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison / B. H. Lang [et al.] // *Ann Surg.* 2007. — Vol. 245. — P. 366-378.
67. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study / C. L. Lundgren [et al.] // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106. — P. 524-531.
68. Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension / N. Wada [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 215-218.
69. Yildirim, E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance — comparison with other classification systems / E. Yildirim // *J. Am. Coll. Surg.* — 2005. — Vol. 200. — P. 378-392.
70. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D. S. Cooper [et al.] // *Thyroid.* — 2009. — Vol. 19. — P. 1167-1214.
71. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 787-803.
72. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996 an American College of Surgeons Commission on Cancer patient care evaluated study / S.A. Hundahl [et al.] // *Cancer* — 2000. — Vol. 89. — P. 202-217.