

## **АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 32 НАБЛЮДЕНИЙ**

Республиканский Центр опухолей щитовидной железы, Минск, Беларусь

Анапластический рак (недифференцированный) щитовидной железы – редкая опухоль с высоким инвазивным и метастатическим потенциалом, характеризующаяся радиорезистентностью, низкой чувствительностью к лекарственной противоопухолевой терапии и частыми рецидивами после операции [1,2].

Анализ данных литературы не оставляет сомнений в том, что оптимальные варианты лечения больных анапластическим раком щитовидной железы не существуют. До сих пор нет ясных показаний к хирургическому вмешательству, не разработаны эффективные варианты полихимиотерапии и нет убедительных доказательств результативности лучевого воздействия.

Факторы прогноза, рассматриваемые во многих работах, часто основаны на моновариантной оценке, а показатели выживаемости широко варьируют [7,10].

Цель настоящей работы заключается в многовариантной оценке прогноза выживаемости, включающей показатели, характеризующие больного, степень распространения опухоли, особенности ее морфогенеза и исходный гематологический статус.

### **Материал и методы**

За период с декабря 1995 по ноябрь 2005 г. в Республиканском Центре опухолей щитовидной железы (г.Минск, Республика Беларусь) наблюдали 58 больных анапластическим раком щитовидной железы. В 26 (44,8%) случаях диагноз основывался только на результатах цитологического исследования, поэтому для выполнения настоящего исследования были отобраны случаи 32 (55,2%), верификация которых включала обязательное морфологическое изучение опухоли.

В работу включено 8 (25,0%) мужчин и 24 (75,0%) женщины (соотношение 1:3). Возраст пациентов варьировал от 42,1 до 78,0 лет, составляя в среднем 64,0 года.

Во всех случаях имело место распространенное опухолевое поражение. В 24 (75%) наблюдениях ко времени установления диагноза отмечалась инвазия первичной карциномы в органы и тканевые структуры шеи. У 15 (46,9%) больных диагностированы метастазы в глубоких лимфатических узлах, а в 3 (9,4%) наблюдениях установлено поражение легких. Все больные оперированы. В 27 (84,4%) случаях была произведена тотальная тиреоидэктомия, которая у 25 (78,1%) больных дополнялась радикальной или модифицированной радикальной лимфодиссекцией на одной или обеих сторонах шеи. В 5 (15,6%) наблюдениях выполнены заведомо паллиативные операции в связи с распадом нерезектабельной опухоли, признаками сдавливания трахеи и угрозой асфиксии. Адювантное противоопухолевое лечение предпринято у 23 (71,8%) больных. Дистанционная лучевая терапия проводилась в статическом режиме с трех полей: переднего шейного (12-16 × 14-22 см), и двух противоположащих медиастинальных (8-14 × 14-18 см) с блоком спинного мозга. Облучение шеи и средостения начинали на 21-30-е сутки послеоперационного периода. Величина суммарной поглощенной дозы составляла 40 Гр при фракционировании по 2 Гр. Для проведения лучевого лечения использовались гамма-терапевтические аппараты “Агат-Р” (Россия) и “Тератрон” (Канада). Полихимиотерапия в качестве обязательного элемента включала цисплатин в сочетании с циклофосфаном, доксорубицином, 5-фторурацилом и винкристином (в стандартных дозах). Всего проведено 36 курсов лекарственного лечения у 18 больных (табл.1). Во всех случаях кроме стандартного гистологического изучения (срезы толщиной 5 микрон окрашивались гематоксилином и эозином) применялись иммуногистохимические методики с моноклональными антителами к тиреоглобулину (Tg6, ДАКО, в разведении 1:100), кальцитонину (ДАКО, 1:100) и хромогранину А (ДАКО, 1:80). Реакция устанавливалась с помощью стрептавидин-биотинового комплекса, мышинные и кроличьи сыворотки использовались для замены первичных антител в негативном контроле. В ряде случаев микропрепараты, изготовленные из парафиновых блоков, обрабатывались моноклональными

антителами DAKO Cytomation CD3, CD5, CD20, CD43, CD79 также по стрептавидин-биотиновому методу. В качестве отрицательного контроля использовался мышинный иммуноглобулин. Для концентрированных первичных антител CD5, CD20 употребляли набор DAKO LSAB+ Kit, для готовых к применению антител CD3, CD43, CD79 - набор DAKO LSAB2 Kit.

Степень эндогенной интоксикации оценивалась по значению лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), рассчитанного до начала специального лечения.

$$\text{ЛИИ} = \frac{[4 \times (\text{Ми}) + 3 \times (\text{Ю}) + 2 \times (\text{П}) + (\text{С})] \times [\text{Пл} + 1]}{(\text{Мо} + \text{Л}) \times (\text{Э} + 1)}$$

где: Ми - миелоциты; Ю – юные нейтрофилы; П – палочкоядерные; С – сегментоядерные; Пл – плазматические клетки; Мо – моноциты; Л – лимфоциты; Э – эозинофилы

Оценка выживаемости и длительности безрецидивного периода включала расчеты по моментному методу Kaplan–Meier. Сравнение данных в различных группах осуществлялось с использованием теста log-rank.

Для исследования продолжительности жизни применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Каждое наблюдение содержало 20 переменных, из которых 13 признаков были качественными, а 7 количественными (табл.2). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Выборочные величины, приводимые в табличном материале, имеют следующие обозначения: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, Р – достигнутый уровень значимости, В – коэффициент регрессии.

Для анализа данных использовали лицензионную программу SPSS 12,0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

## **Результаты**

Большинство больных (29, 90,6%) поступало в стационар с жалобами на наличие шейного новообразования, часто болезненного (17, 53,1%), локализующееся в проекции щитовидной железы, реже – в области сосудисто-нервного пучка или в боковом треугольнике шеи. У 8

(25,0%) больных отмечалась осиплость голоса и паралич гортани при ларингоскопии, а в 16 (50,0%) наблюдениях основным проявлением заболевания была дисфагия.

Появлению опухоли на шее обычно предшествовал короткий латентный период. Так, в 24 (75,0%) случаях продолжительность анамнеза не превышала трех месяцев, и только в одном наблюдении этот показатель оказался более значительным (табл.3).

Необходимо отметить, что у 12 (37,5%) больных узловые новообразования в щитовидной железе выявлялись задолго до установления диагноза анапластической карциномы (от 4 до 20 лет).

При поступлении в стационар по результатам ультразвукового исследования шеи во всех случаях выявлялись опухолевые узлы больших размеров с неровным, бугристым контуром, чаще пониженной эхогенности (28, 87,5%). В 4 (12,5%) наблюдениях новообразование имело гетерогенную структуру.

Пункционная тонкоигольная биопсия опухоли предпринята у 30 больных. При цитологическом исследовании клетки низкодифференцированного рака получены в 24 (80%) случаях. Ложноотрицательное заключение о наличии узлового зоба (фолликулярный эпителий в состоянии выраженной пролиферации) имело место у одного больного, а в 5 (16,7%) случаях первичная пункционная биопсия оказалась нерезультативной (элементы крови, фолликулярный эпителий без признаков атипии).

На основании данных пальпации и ультразвукового исследования шеи в 16 (50,0%) наблюдениях выявлены метастазы в лимфатических узлах, в т.ч. билатеральное поражение имело место у трех больных, а в одном случае – поражение верхнего отдела средостения. Чаще всего метастатические очаги выявлялись на стороне первичной опухоли почти с одинаковой частотой в лимфоузлах II-IV (14, 43,8%) и VI (n=13) уровней. У 9 (28,1%) больных диагностировано поражение надключичных лимфатических узлов (уровень Vb).

Послеоперационные осложнения зарегистрированы в 7 (21,9%) наблюдениях. Наиболее часто отмечались повреждения возвратных гортанных нервов (5, 15,6%). В числе других осложнений имел место гипопаратиреоз (1, 3,1%) и эзофагеальный свищ (1, 3,1%).

При морфологическом исследовании опухоли было выделено несколько вариантов строения анапластического рака (рис.1 и 2): веретеночлесточный (11, 34,3%), полиморфноклесточный (5, 15,6%), псевдогистиоцитарный (13, 40,6%) и сквамозный (3, 9,4%). В 16 (50,1%) наблюдениях в опухоли выявлялся дифференцированный компонент – папиллярный рак, (10, 31,3%) или фолликулярная макроинвазивная карцинома (6, 18,8%).

Ко времени завершения исследования (март 2006 г.) 28 (87,5%) больных умерло, четверо живы, в т.ч. двое без признаков прогрессирования заболевания. В двух наблюдениях причиной смерти стали осложнения хирургического лечения, а в остальных случаях летальный исход был обусловлен прогрессированием основного заболевания (в 6 – отдаленными метастазами, у 2 больных – рецидивом на шее, в 5 случаях – сочетанием рецидива и висцеральных метастазов, а у 13 больных – персистирующим ростом карциномы после неполного удаления). Медиана времени жизни составила 5,04 мес., а показатели одно- и двухлетней выживаемости оказались равными 15,6% и 5,2% соответственно (рис.3).

При мультивариантном анализе установлено, что продолжительность жизни при анапластическом раке достоверно ассоциирована со следующими факторами: наличием остатков дифференцированного рака в структуре новообразования, псевдогистиоцитарным вариантом карциномы и неполным удалением очагов опухолевого роста (табл.4).

### **Обсуждение**

На протяжении многих лет показатели выживаемости больных анапластическим раком щитовидной железы остаются крайне неудовлетворительными, а лечение часто носит паллиативный характер [4,10].

Сложившаяся ситуация многократно подвергалась научному анализу, в результате которого были установлены основные факторы, ассоциированные с продолжительностью жизни. К их

числу относятся: размер первичной опухоли в наибольшем измерении, метастазы в отдаленных органах, возраст больного и характер оперативного вмешательства [5-10, 12, 14-16]. До сих пор мало изучена прогностическая роль морфологического варианта карциномы, наличия остаточного дифференцированного рака в опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов, гематологических показателей, особенностей клинического проявления заболевания и половой принадлежности больного.

Необходимо отметить, что рандомизированные исследования, посвященные проблеме анапластических карцином щитовидной железы, никогда не проводились. Все изданные к настоящему времени работы основаны на ретроспективном, чаще всего моновариантном анализе клинической информации, собранной за продолжительный период времени.

Наиболее высокая продолжительность жизни больных приведена в статье Hundahl S.A. и соавт. [7]. Основываясь на значительном фактическом материале (893 наблюдения) авторы указывают на 14% десятилетнюю выживаемость. При этом известно, что треть больных подвергалась только лучевой и (или) химиотерапии, а в 17% наблюдений предпринималась операция без дополнительных противоопухолевых воздействий.

Клиницисты, знакомые с проблемой анапластического рака, подобные сведения воспринимают с недоверием, обоснованно полагая, что точность морфологической диагностики в данном исследовании была невысокой.

На наш взгляд, изучение прогноза и оптимизация методов лечения требует, прежде всего, тщательной идентификации заболевания. Включение в исследование больных с опухолями, которые имеют сходные гистологические признаки, но характеризуются промежуточным прогнозом (лимфома или плохо дифференцированный рак) неизбежно повышает показатели продолжительности жизни и приводит к неверным расчетам прогностических категорий [1,13].

В настоящем исследовании, из 58 больных с первично установленным анапластическим раком щитовидной железы при пересмотре морфологических препаратов и дополнительном

иммуногистохимическом исследовании диагноз был подтвержден лишь в 32 (55,2%) случаях. Мы намеренно не включали в работу наблюдения, диагностика которых основывалась только на результатах пункционной биопсии, поскольку цитологическое заключение о наличии раковых клеток со снижением дифференцировки не дает убедительных оснований относить новообразование к анапластической карциноме. По нашему мнению большое значение имеет корректная интерпретация результатов статистической оценки данных. Моновариантный анализ выживаемости при высоко агрессивном заболевании и небольшом количестве клинических наблюдений не всегда позволяет получить достоверную информацию о прогностическом значении какого-либо показателя.

До сих пор существуют противоречия в трактовке роли факторов, определяющих продолжительность жизни больных. Так, во многих исследованиях отмечается, что более высокая выживаемость обусловлена возможностью выполнения радикальной операции [5,6,10]. В других работах указана благоприятная роль многокомпонентного противоопухолевого лечения, включающего операцию, лучевую терапию и лекарственное лечение [9,12,16], а по данным ряда авторов, ни один из методов специального лечения не улучшает прогноз при анапластическом раке щитовидной железы [7,11].

Заметим, что выполнение технически сложных комбинированных операций нередко приводит к рецидивам, а критерий полноты удаления анапластической карциномы во многих, если не во всех случаях можно считать условным. В нашем исследовании радикальное оперативное вмешательство выполнено у 11 (34,4%) больных, причем в трех наблюдениях в течение ближайших месяцев после выписки из стационара был диагностирован рецидив заболевания.

Согласно результатам регрессионного анализа неполное удаление опухоли оказалось основным фактором неблагоприятного прогноза, а в большинстве случаев, основной причиной смерти стал персистирующий рост карциномы. Необходимо отметить, что ни один

из методов адьювантной терапии не оказал достоверного влияния на выживаемость. Эти данные совпадают с информацией, опубликованной другими авторами [5,6,10].

Следует полагать, что продолжительность жизни больных анапластическим раком щитовидной железы в основном обусловлена особенностями морфогенеза опухоли и в меньшей степени сопряжена с другими показателями. По нашим данным, наличие остатков дифференцированного рака в структуре новообразования ассоциировано с более низкой выживаемостью, а псевдогистиоцитарный вариант анапластического рака более благоприятен в прогностическом отношении.

В нашем исследовании не выявлено зависимости продолжительности жизни со многими факторами: размером опухоли, величиной ЛИИ, лейкоцитозом, СОЭ, концентрацией гемоглобина, половой принадлежностью и возрастом больных.

## **Заключение**

## Общая информация о больных, распространении опухоли и вариантах лечения

Признак	Количество больных
Количество наблюдений	32 (100%)
Возраст (лет):	минимальный 41,1 максимальный 78,0 средний 64,0
Пол:	мужской 8 (25,0%) женский 24 (75,0%)
Вариант роста опухоли:	интратиреоидный 8 (25,0%) экстратиреоидный 24 (75,0%)
<i>в т.ч. инвазия:</i>	
	претиреоидных мышц и клетчатки 9 (28,1%)
	претиреоидных мышц, клетчатки и пищевода 4 (12,5%)
	трахеи 2 (6,3%)
	претиреоидных мышц, клетчатки и внутренней яремной вены 4 (12,5%)
	претиреоидных мышц, клетчатки, внутренней яремной вены, блуждающего нерва и подчелюстной слюнной железы 2 (6,3%)
	трахеи и пищевода 1 (3,1%)
	гортаноглотки, грудино-ключично-сосцевидной мышцы, претиреоидных мышц и внутренней яремной вены 1 (3,1%)
	кожи, подкожной клетчатки, мышц шеи и внутренней яремной вены 1 (3,1%)
Тип роста опухоли:	солитарный 30 (93,7%) многофокусный 2 (6,3%)
Метастазы в лимфатических узлах:	N0 16 (50,0%) N1 16 (50,0%)
Наибольший размер опухоли (мм):	минимальный и максимальный 31,0 – 280 средний 74,3±44,1
Метастазы в отдаленных органах:	M0 29 (90,6%) M1 3 (9,4%)
Операция на щитовидной железе:	тотальная тиреоидэктомия 27 (84,4%) субтотальная резекция или гемитиреоидэктомия 5 (15,6%)
Операция на регионарных лимфоузлах:	двусторонняя шейная лимфодиссекция 8 (25,0%) односторонняя шейная лимфодиссекция 17 (53,1%) диссекция только VI уровня 1 (3,1%) лимфодиссекция не производилась 6 (18,8%)
Характер оперативного вмешательства:	радикальный 11 (34,4%) паллиативный (неполное удаление) 21 (65,6%)
Адьювантная терапия	облучение 5 (15,6%) полихимиотерапия 9 (28,1%) облучение + полихимиотерапия 9 (28,1%)

## Признаки, отобранные для статистического анализа

Признаки (переменные)	Класс
Независимые переменные:	
1. Пол	мужской или женский
2. Возраст	значение (лет)
3. Размер опухоли (наибольшее измерение)	значение (мм)
4. Инвазивный потенциал опухоли	интратиреоидный или экстратиреоидный рак
5. Характер роста	солитарный или многофокусный
6. Состояние регионарных лимфоузлов	N0 или N1
7. Отдаленные метастазы	M0 или M1
8. Веретенноклеточный вариант	есть или нет
9. Полиморфноклеточный вариант	есть или нет
10. Псевдогистиоцитарный вариант	есть или нет
11. Сквамозный вариант	есть или нет
12. Остатки дифференцированного рака	есть или нет
13. Тотальная тиреоидэктомия	не выполнялась или выполнялась
14. Субтотальная резекция щитовидной железы или гемитиреоидэктомия	не выполнялась или выполнялась
15. Лимфодиссекция	не выполнялась или выполнялась
16. Лейкоциты	значение ( $\times 10^9/\text{л}$ )
17. Гемоглобин	значение (г/л)
18. СОЭ	значение (мм/час)
19. Лейкоцитарный индекс интоксикации	значение
Зависимая переменная:	
20. Продолжительность жизни	значение (мес.) после даты начала лечения

## Клинические проявления анапластического рака щитовидной железы

Признак	Количество больных
Симптомы заболевания:	
быстро растущая опухоль на шее	32 (100%)
боль	17 (53,1%)
дисфагия	16 (50,0%)
общие проявления (астено-невротический синдром, потеря массы)	10 (31,3%)
осиплость голоса	8 (25,0%)
Продолжительность анамнеза:	
менее 1 мес.	4 (12,5%)
от 1 до 3 мес.	21 (65,6%)
от 3 до 6 мес.	6 (18,8%)
более 6 мес.	1 (3,1%)
средняя	2,84 мес.

## Результаты регрессионного анализа

Признаки	B	P	OШ	95% ДИ
Псевдогистиоцитарный вариант карциномы	-2,100	0,002	0,123	0,033 – 0,451
Остатки дифференцированного рака	1,210	0,011	3,355	1,315 – 8,559
Неполное удаление опухоли	1,315	0,020	3,723	1,231 – 11,262

ТАБЛИЦА 5

Данные литературы о выживаемости больных анапластическим раком щитовидной железы и факторах прогноза

Автор, период наблюдения	Количество больных, в т.ч. (N1/M1)	Выживаемость	Факторы благоприятного прогноза
Besic N. et al., [3], 1972-1998	79 (30/0)	Медиана = 6 мес.	не изучены
De Crevoisier R. et al., [5], 1990-2000	30 (18/6)	Медиана = 10 мес. 3 года = 27%	операция (R0)
Haigh P.I. et al., [6], 1973-1998	33 (?/21)	Медиана = 3,8 мес. 5-лет = 14%	операция (R0)
Hundahl S.A. et al. [7], 1985-1995	893 ()	10-лет = 14%	возраст < 45 лет
Kebebew E. et al. [9], 1973-2000	516(194/222)	2 года = 10,6%	возраст < 60 лет; Мужской пол; опухоль < 5 см; операция; лучевая терапия; операция в сочетании с лучевой терапией
Lo Chung-yau et al. [10], 1968-1997	28 (8/14)	Медиана = 38 дней	операция (R0); возраст < 65 лет; M0; опухоль < 6 см
McIver B. et al. [11], 1949-1999	134 (??)	1 год = 9,7%	не установлены
Passler C. et al., [12], 1965-1997	120 (44/54)	Медиана = 3,1 мес. 5-лет = 6%	операция (R0); N0; адьювантная терапия
Pierie J-P.E.N. et al., [14], 1969-1999	67 (9/33)	3 года = 16%	мужской пол, возраст < 70 лет, M0; остатки ДРЩЖ <sup>1</sup> , опухоль < 5 см
Voutilainen P.E. et al. [16], 1967-1994	33 (7/16)	Медиана = 2,5 мес. 1 год = 9,7%	операция (R0); M0; адьювантная терапия

Примечание: <sup>1</sup> – дифференцированный (папиллярный или фолликулярный) рак щитовидной железы

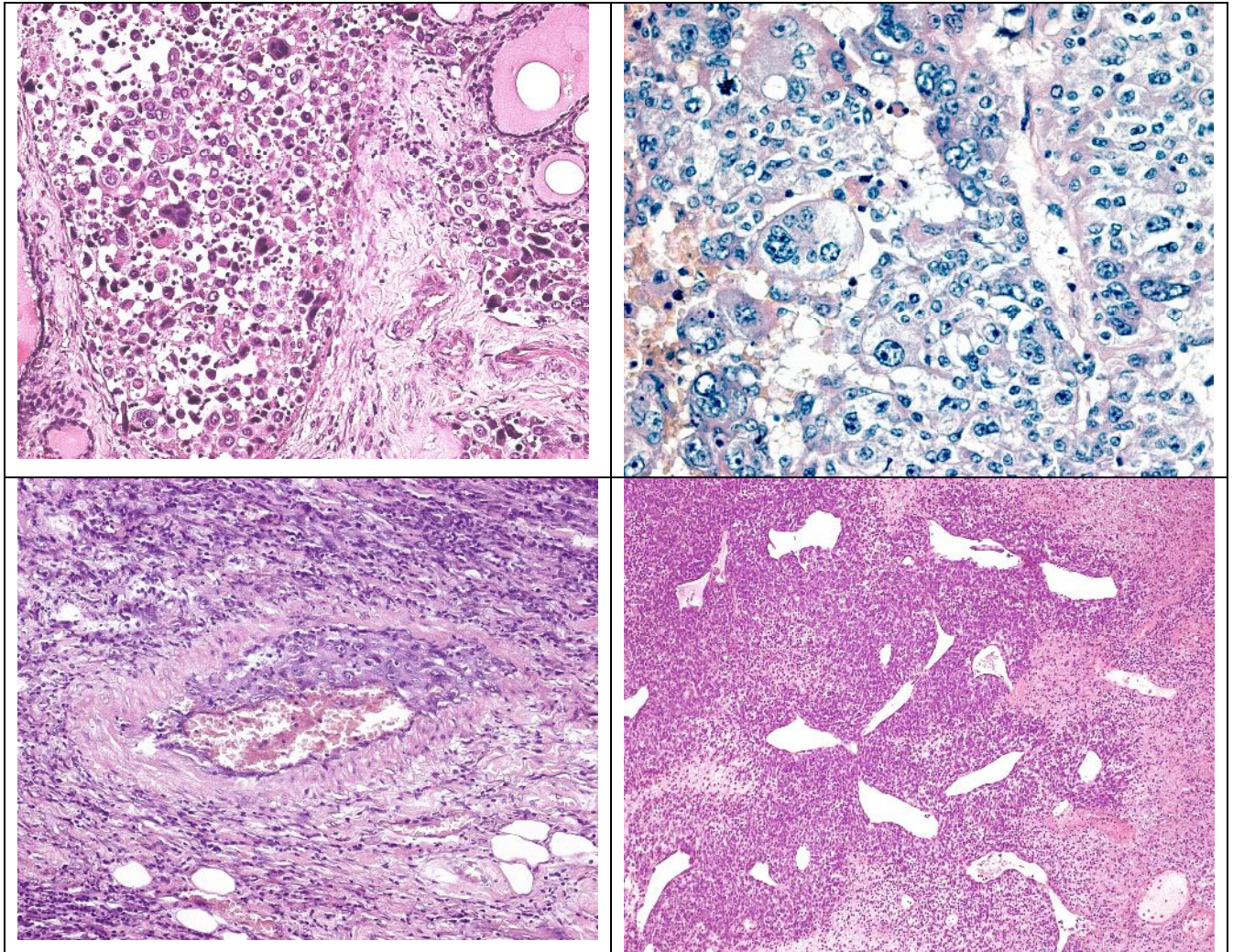


Рис.1

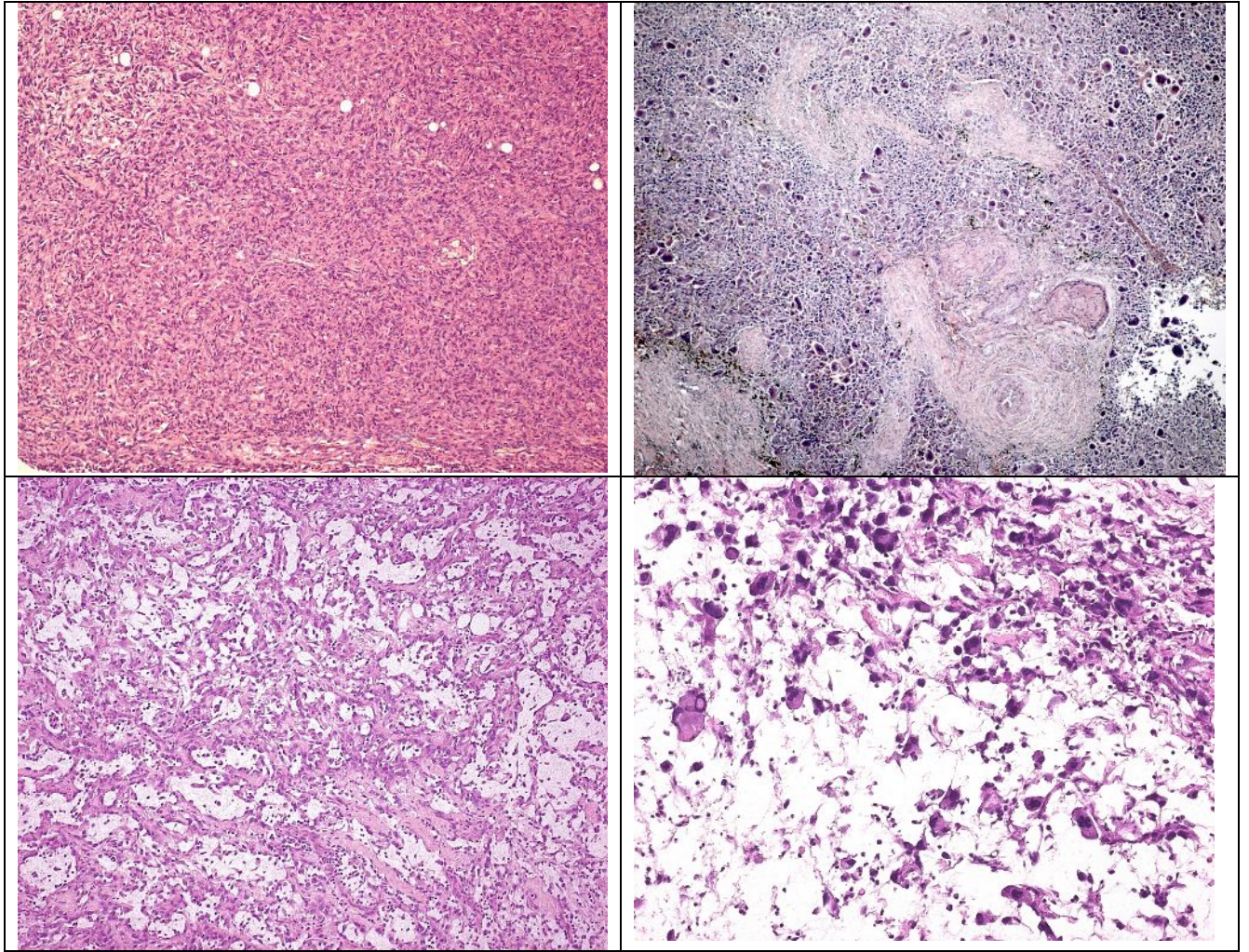


Рис.2

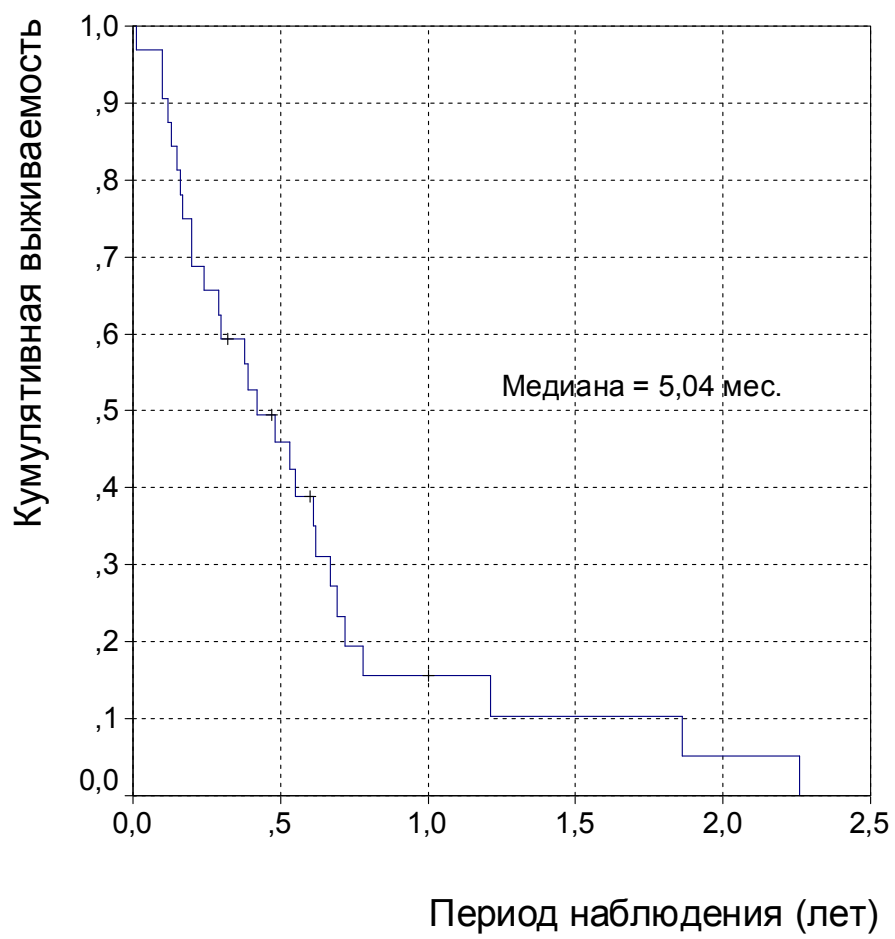


Рис.3

Подписи к рисункам:

Рис.1. Анапластический рак из крупных псевдогистиоцитарных клеток. Интратиреоидный рост на фоне зоба (слева, верх). Трансформация псевдогистиоцитарных клеток в остеокластоподобные гигантские многоядерные клетки (справа, верх). Опухолевый эмболотромбоз артерии среднего калибра (слева, низ). Перителиоподобный рост в результате некроза (справа, низ). Окраска гематоксилин и эозин, ув.х200 (слева верх), ув.х400 (справа верх), ув.х200 (слева низ), ув.х100 (справа, низ).

Рис.2. Анапластический рак из веретеновидных (слева) и плеоморфных (справа) клеток. Характер роста и клеточное строение симулирует варианты злокачественной фиброзной гистиоцитомы: фиброзный (слева, верх), ангиоматозный (слева, низ), гигантоклеточный (справа, верх) и миксоидный (справа, низ). Окраска гематоксилин и эозин, ув.х100 (слева верх), ув.х50 (справа верх), ув.х100 (слева низ), ув.х200 (справа, низ).

Рис.3. Выживаемость больных

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ain K.B. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge // *Semin.Surg.Oncol.* – 1999. – Vol.16. – P. 64–69.
2. Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol.14, No 4. – P.453-464.
3. Besic N., Auersperg M., Us-Krasovec M. et al. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma // *EJSO.* – 2001. – Vol.27. – P.260-264.
4. Chang H.S., Nam K.H., Chung W.Y., Park C.S. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic dilemma // *Yonsei Med. J.* – 2005. – Vol.46, No 6. – P.759-764.
5. De Crevoisier R., Baudin E., Bachelot A. et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*– 2004. – Vol. 60, No. 4. – P.1137–1143.
6. Haigh P.I., Ituarte P.H.G., Wu H.S. et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival // *Cancer.* – 2001. – Vol. 91, No 12. – P.2335-2342.
7. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 // *Cancer.* – 1998. – Vol.83, No 12. – P.2638-2648.
8. Kihara M., Miyauchi A., Yamauchi A., Yokomise H. Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma // *Surg. Today.* – 2004. – Vol.34. – P.394–398.
9. Lo Chung-yau, Lam King-yin, Wan Koon-yat. Anaplastic Carcinoma of the thyroid // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol.177. – P.337–339.
10. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors // *Cancer.* – 2005. – Vol.103, №7. – P.1330-1335.

11. McIver B. Hay I.D. Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at a single institution // *Surgery*. – 2001. – Vol.130. – P.1028-1034.
12. Passler C., Scheuba C., Prager G. et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC) // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 1999. – Vol.384. – P.284–293.
13. Patel K.N., Shaha A.R. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer // *Cancer Control*. – 2006. – Vol.13, No 2. – P.119-128.
14. Pierie J-P.E.N., Muzikansky A., Gaz R.D. et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma // *Ann.Surg.Oncol.* – 2002. – Vol.9, No 1. – P.57–64.
15. Sugitani I., Kasai N., Fujimoto Y., Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid // *World J. Surg.* – 2001. – Vol.25. – P.617–622.
16. Voutilainen P.E., Multanen M., Haapiainen R.K. et al. Anaplastic thyroid carcinoma survival // *World J. Surg.* – 1999. – Vol.23. – P.975–979.

Авторы:

Демидчик Юрий Евгеньевич

Республика Беларусь, 220025, г.Минск, ул.Слободская 117-83

тел.+ 375-296-31-64-11 E-mail: [Yu.Demidchik@gmail.com](mailto:Yu.Demidchik@gmail.com)