

УДК 616.441-006

Особенности клинического течения рака щитовидной железы у больных молодого возраста

А.Т. Довлатян, В.С. Барсегян, А.В. Барсегян

*Кафедра онкологии ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, молодой возраст, факторы организма и опухоли, прогноз

Рак щитовидной железы (РЩЖ), имея сравнительно небольшой удельный вес (до 2%) в структуре онкологической патологии, относится к наиболее часто развивающимся неопластическим процессам органов эндокринной системы [5,14]. Регистрируемый в последние десятилетия рост РЩЖ происходит с широким вовлечением в число заболевших молодых людей [2,4,6,9,13]. Среди злокачественных новообразований молодого возраста частота РЩЖ выше, чем в старших возрастных категориях [3,10]. В группах лиц до 40 лет эта локализация опухоли является одной из основных для больных с впервые установленным онкологическим диагнозом [11,12]. Актуальность проблемы РЩЖ предопределяется также и тем, что наблюдаемая тенденция повышения заболеваемости данной онкологической патологией оказывает отрицательное влияние на здоровье молодого населения [1,8,11,12].

Цель настоящего исследования – на основе изучения закономерностей течения РЩЖ определить особенности их проявления при развитии заболевания в молодом возрасте.

Материал и методы

Основой работы служил анализ анамнестических, клинико-морфологических данных, а также результатов лабораторных, инструментальных исследований и сведений о продолжительности жизни 208 больных РЩЖ, находившихся на клиническом обследовании, лечении и диспансерном наблюдении в Национальном центре онкологии им. В.А.Фанарджяна МЗ РА за период 1986 – 2004 гг.

Определение особенностей развития и течения РЩЖ у лиц молодого возраста проведено нами на основании изучения закономерностей проявления данной патологии в двух возрастных группах. Вся выборка

прослеженных случаев была разделена на больных в возрасте до 40 лет—56(26,9%) человек: 38(67,9%) женщин, 18(32,1%) мужчин и 41 и старше лет—152(73,1%) пациента: 101(66,4%) женщина, 51(33,6%) мужчина. Возрастная категория до 40 лет расценивалась как молодой возраст.

Статистическую обработку материала проводили с помощью универсального пакета прикладных программ «SPSS-12 for Windows». Значимость того или иного фактора оценивали по наиболее показательному критерию—продолжительности жизни больных. Изучена роль отдельных факторов и их сочетаний в прогнозе заболевания. Методом однофакторного анализа сопоставлены показатели наблюдаемой пятилетней выживаемости и степень выраженности каждого фактора. Зависимость продолжительности жизни больных от сочетания различных факторов исследована с использованием многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Результаты и обсуждение

Известно, что риск развития РЩЖ у лиц женского пола, предрасположенных к гиперпластическим процессам в железе, выше [7]. Соотношение женщин и мужчин в обеих анализируемых нами группах составило 2:1.

При изучении данных о продолжительности жизни больных в зависимости от возраста было установлено, что прогноз РЩЖ более благоприятен у лиц молодого возраста. Так, пятилетняя выживаемость была отмечена у 43 (76,8%) пациентов в возрастной группе до 40 лет в сравнении с 52,6% у 80 пациентов старше 40 лет ($p < 0,05$). Следует отметить, что отдалённые результаты лечения были существенно лучше у лиц женского пола, о чём свидетельствуют показатели пятилетней выживаемости, составившие для мужчин и женщин по всем случаям 46,4% и 65,5%, в группе больных до 40 лет—55,6% и 86,8% соответственно ($p < 0,05$).

При изучении сведений о состоянии щитовидной железы, предшествующем раку, была установлена разница в частоте наличия фоновой патологии в разных возрастных группах. Достоверно чаще предшествующие заболевания наблюдались у лиц старшего возраста ($p < 0,05$). В группе лиц до 40 лет у 36 (66,7%) больных не было установлено наличия предраковой патологии в щитовидной железе, в то время как в старшей возрастной группе предшествующие заболевания не были зарегистрированы в 71 (52,2%) случае. В обеих возрастных группах фоновая патология не играла роли в прогнозе РЩЖ ($p > 0,05$).

Оценка проявления РЩЖ показала, что в группе до 40 лет значительно преобладали (76,4%) больные с моносимптомом в виде обнаружения опухолевого узла. Среди пациентов старше 40 лет доля

лиц, указывающих на наличие моносимптома и нескольких симптомов (обнаружение узла, ощущение давления на шее, затруднение дыхания и др.), была почти одинаковой, составляя 50,0% и 48,0%. Прогноз заболевания был лучше у больных с моносимптомом, чем при наличии нескольких симптомов (пятилетняя выживаемость 64,4% против 52,3%, $p < 0,05$). Прогностически наиболее неблагоприятными факторами явились симптомы в виде ощущения давления в области шеи и затруднения дыхания, больные не пережили контрольный срок.

При сравнении длительности заболевания до поступления на лечение больных была выявлена достоверная разница между временем обращения к врачу лиц молодого и старшего возраста. Пациенты молодого возраста обращались к врачу раньше ($p < 0,05$). Среди больных в возрасте до 40 лет длительность анамнеза более 1 года в момент госпитализации была зарегистрирована у 26 (46,4%) больных, а в старшей возрастной группе – у 90 (59,2%) пациентов ($p < 0,05$). Длительность анамнеза заболевания до поступления на лечение у больных различного возраста не имела прогностической значимости ($p > 0,05$).

Анализ данных гемограммы не установил зависимости уровня гемоглобина, количества лейкоцитов и лимфоцитов от возраста больных. Однако у лиц молодого возраста высокие показатели СОЭ наблюдались достоверно реже ($p < 0,05$). Так, в группе до 40 лет ускорение СОЭ отмечено лишь у 3 (5,4%) пациентов, а в старшей возрастной группе – у 29 (20,0%). При изучении влияния показателей гемограммы на выживаемость выявлена лишь отрицательная роль ускоренного СОЭ в прогнозе заболевания. У больных молодого возраста пятилетняя выживаемость была у 79,2% больных с СОЭ до 20 мм/час против 33,3% лиц со значениями СОЭ выше 20 мм/час ($p < 0,001$).

Среди признаков, характеризующих опухолевый процесс, изучены следующие факторы: размеры, форма, рост опухоли, локализация, прорастание в окружающие органы, особенности морфологической структуры, степень регионарного и отдаленного распространения.

При анализе данных пальпации щитовидной железы в зависимости от возраста установлено, что частота обнаружения 1 узла и более существенно не отличалась, составляя среди пациентов до 40 лет 88,2% и 11,8%, а свыше 40 лет – 76,4% и 12,8% соответственно. У лиц молодого возраста не наблюдалось диффузного поражения щитовидной железы.

При сравнительном анализе подвижности щитовидной железы в различных возрастных группах было установлено, что почти у 2/3 (64,2%) больных до 40 лет и лишь у трети (35,4%) свыше 40 лет подвижность щитовидной железы была сохранена. У половины пациентов старшей возрастной группы и лишь у 34,0% лиц молодого возраста щитовидная железа была слабо подвижной. Нами показано, что утрата подвижности щитовидной железы являлась неблагоприятным прогностическим фактором.

тическим признаком. Удельный вес лиц с пятилетней выживаемостью среди больных с сохранённой подвижностью щитовидной железы, составляя 76,5%, достоверно превышал данный показатель (48,0%) в группе больных с неподвижной щитовидной железой ($p < 0,001$).

Анализ данных по анатомической локализации опухолевого процесса, согласно результатам УЗИ или скинтиграфии щитовидной железы, показал, что наиболее часто РЩЖ проявлялся возникновением одного узла в правой (у 33,0%) или в левой (у 23,4%) долях железы. Больше одного узла было отмечено у 6,5% больных в правой доле и 2,5% больных – в левой доле. Диффузное поражение наблюдалось у 5,6% больных в правой доле и 4,1% – в левой доле щитовидной железы. Поражение обеих долей щитовидной железы было выявлено в 14,5% случаев. Сочетанное поражение правой или левой доли с перешейком установлено в 5,8% и 5,3% соответственно. Статистически достоверного различия в локализации опухоли среди лиц молодого и старшего возраста выявлено не было. Локализация опухолевого процесса не влияла на выживаемость.

Величина первичной опухоли является одним из основных критериев характеристики опухолевого процесса. При проведении анализа данных все больные были разделены на группы в зависимости от величины опухоли: 1 – 2,0 см; 2,1 – 3,0 см; 3,1 – 4,0 см; 4,1 – 5,0 см; 5,1 см и более. Из общего числа прослеженных случаев на момент обращения почти треть больных (37,0%) имела опухоль размерами 5,1 см и более.

У 21,9% пациентов размеры опухоли колебались в пределах 3,1 – 4,0 см. В группу с размерами 2,1 – 3,0 см и 4,1 – 5,0 см входило по 17,2% больных. Лишь у 6,3% больных размеры опухоли были до 2 см и у 0,5% больных опухоль не определялась. Установлена статистически достоверная зависимость между возрастом больных и размерами выявленной у них опухоли ($p < 0,05$). Только у 17,6% лиц молодого возраста против 44,0% лиц старшего возраста размеры опухоли составляли 5,1 см и более. Среди пациентов до 40 лет значительно выше (15,7%) была доля лиц с размером опухоли до 2 см. Этот показатель в группе лиц старше 40 лет составил всего 2,8%. Фактически около половины (43,2%) больных молодого возраста имели опухоль с размерами до 3 см. Между тем, как было указано выше, у около половины (44,0%) пациентов из старшей возрастной группы размеры опухоли превышали 5,1 см. Статистически достоверной зависимости размеров опухоли от пола больных выявлено не было. При изучении прогностического значения размеров опухоли выявлена зависимость между продолжительностью выживаемости больных и величиной новообразования ($p < 0,005$). Доля пациентов с пятилетней выживаемостью среди больных с размерами опухоли 1,1 – 2,0 см составила 83,3%, 2,1 –

3,0 см – 75,8%; 3,1 – 4,0 см – 66,7%; 4,1 – 5,0 см – 57,6%; 5,1 см и более – 46,5% ($p < 0,05$).

К числу признаков, характеризующих прогрессирующее злокачественное течение при РЩЖ, относится выявление загрудинного компонента при рентгенологическом исследовании грудной клетки. В целом среди прослеженных больных загрудинный компонент был определён у 31,8%. Обнаружена статистически достоверная зависимость между наличием загрудинного компонента и полом: он был выявлен только у 27,1% женщин обследованной группы по сравнению с 41,5% мужчин ($p < 0,05$). Согласно данным, наличие загрудинного компонента у молодых больных по сравнению с лицами старшего возраста отмечалось более чем в 2 раза реже (14,5% против 38,5%) ($p < 0,001$).

Анализ отдалённых результатов лечения больных в зависимости от наличия загрудинного компонента установил отрицательную роль этого фактора в прогнозе. Пятилетняя выживаемость больных при отсутствии загрудинного компонента была выше, составляя 68,1% против 42,9% при наличии загрудинного компонента ($p < 0,005$).

По мере развития РЩЖ прорастает капсулу и начинает распространяться на соседние органы и ткани. В нашем исследовании только у 28,2% больных опухоль проросла в соседние анатомические структуры (капсулу, средостение, кожу, окружающие ткани, в v-jugularis, пищевод, трахею и т. д.). У 71,8% в момент госпитализации для роста опухоли не была характерна инвазивность, и опухоль ограничивалась пределами капсулы щитовидной железы. У лиц молодого возраста инвазивный рост наблюдался достоверно реже по сравнению с лицами старшего возраста (17,3% против 32,8%) ($p < 0,05$). Данные оценки пятилетней выживаемости больных в зависимости от распространённости опухоли показывают весомое значение данного фактора в прогнозе заболевания. Так, пятилетняя выживаемость наблюдалась у 68,0% пациентов без инвазии в соседние ткани против 38,8% пациентов с инвазией ($p < 0,001$).

В комплекс обязательных исследований у больных с подозрением на РЩЖ входит исследование ЛОР-органов для исключения их опухолевого поражения и установления подвижности голосовых связок. Поражение ЛОР-органов является показателем распространённости опухолевого процесса. Прорастание опухоли в возвратный нерв приводит к нарушению подвижности голосовых связок. Среди прослеженных случаев поражение ЛОР-органов наблюдалось только у 6,0% больных. При определении влияния данного фактора на прогноз заболевания было установлено, что результаты лечения больных с поражением ЛОР-органов были значительно хуже, чем у пациентов без вовлечения ЛОР-органов в опухолевый процесс. Почти две трети (64,1%) больных при отсутствии поражения ЛОР-органов жили пять лет и более, в то время как лишь треть (33,3%) пациентов с поражением ЛОР-органов проходили пятилетний рубеж ($p < 0,05$).

В результате изучения данных ларингоскопии было установлено, что у подавляющего большинства больных (86,8%) голосовые связки сохраняли подвижность. В 13,2% случаев отмечено прорастание опухоли в возвратный нерв, следствием чего явилось нарушение подвижности голосовых связок. Сравнительная оценка анализируемого фактора в группе лиц до 40 лет и старше показала, что нарушение подвижности голосовых связок наблюдалось среди лиц старшего возраста почти в 4 раза чаще, чем среди лиц молодого возраста ($p < 0,05$). Как видно из представленных данных, вышеназванный симптом у молодых пациентов регистрировался в 4,3% против 17,1% случаев среди больных из старшей возрастной группы.

Как известно, метастазирование злокачественных опухолей щитовидной железы осуществляется лимфогенным (лимфоузлы по ходу сосудисто-нервного пучка шеи, надключичной области, средостения) и гематогенным путём. В соответствии с комплексом данных, характеризующих процесс метастазирования РЩЖ, более чем у половины больных (65,0%) имело место метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. При изучении данных о гематогенном метастазировании было установлено, что у 20,8% больных имелись отдаленные метастазы опухоли. Наиболее часто происходило метастазирование в легкие (13,4%), в кости (2,7%). В 4,7% случаев наблюдалось метастазирование в другие органы и части тела: поджелудочную железу, средостение, шею и др. При сравнении частоты лимфогенного и гематогенного метастазирования у лиц разных возрастных групп были получены следующие результаты. У лиц молодого возраста не наблюдалось ни одного случая наличия отдаленных метастазов опухоли. Метастатическое же поражение регионарных лимфатических узлов у них встречалось достоверно чаще по сравнению с лицами старшего возраста (75,0% против 60,9%) ($p < 0,05$). При анализе отдалённых результатов лечения больных не выявлено зависимости продолжительности жизни от регионарного метастазирования опухолевого процесса. Между тем установлена достоверная взаимосвязь между выживаемостью больных и наличием отдалённых метастазов ($p < 0,001$). Выявлено, что 5 лет и более прожили 72,0% пациентов без отдалённых метастазов против 45,2% пациентов с наличием таковых ($p < 0,005$).

Весьма существенное значение в характеристике патологического процесса в онкологии имеет стадия заболевания. Наиболее часто у больных обследованной группы встречался РЩЖ III (42,3%) и II (29,8%) стадии. Далее по убыванию частоты встречаемости идут рак IVa стадии (17,8%), IV b и IV c стадии (по 3,8%), I стадии (2,4%). Нами показана выраженная связь между степенью распространённости опухолевого процесса (характеристика опухоли и её метастазирование) при госпитализации и возрастом больных ($p < 0,001$). Больные из группы до 40 лет поступали в клинику на более ранних стадиях заболевания,

чем из группы свыше 40 лет. Среди пациентов молодого возраста 89,3% случаев составили лица, у которых были выявлены первые три стадии заболевания. Причем у большинства из них (51,8% из общего числа больных данной группы) наблюдался рак II стадии. IV стадия заболевания при госпитализации была зарегистрирована лишь у 10,8% пациентов. В группе старше 40 лет доля лиц с первыми тремя стадиями составила 69,1%. Почти у половины (45,4%) больных данного возраста был диагностирован рак III стадии, у 31% – IV стадии (IVa – 21,1%; IV b – 5,3%; IVc – 4,6%), у 21,7% – II стадии, у 2,0% – I стадии.

Значительную часть злокачественных опухолей щитовидной железы составляют эпителиальные опухоли, в числе которых выделяют высокодифференцированные и низкодифференцированные формы. Анализ данных о морфологических особенностях РЩЖ показал, что наиболее часто отмечался папиллярный рак – 61,5%, в 20,2% случаев – фолликулярный, в 7,2% – недифференцированный и в 7,2% – медуллярный. При сопоставлении возраста больных с морфологическими особенностями опухоли было выявлено наличие недифференцированной формы только у лиц старшего возраста. У пациентов в возрастной группе до 40 лет статистически достоверно чаще по сравнению с больными в возрастной группе старше 40 лет наблюдался папиллярный рак (82,1% и 53,9% соответственно), реже фолликулярный (14,3% и 22,4%) и медуллярный (3,6% и 8,6%) ($p < 0,01$). При оценке прогностического значения морфологии опухоли было установлено, что наиболее высокой была доля пациентов с пятилетней выживаемостью среди больных с папиллярной формой РЩЖ (64,1%), далее по мере убывания идут больные с фолликулярным (59,5%), с недифференцированным (47,8%) и медуллярным раком (33,3%) ($p < 0,05$).

Результаты наших исследований показали, что при РЩЖ у лиц разного возраста достоверно различаются ($p < 0,05$) следующие факторы: частота предопухолевых заболеваний, длительность симптомов, проявление симптомов, характер роста опухоли – количество узлов, диффузность поражения; степень подвижности щитовидной железы, размеры опухоли; наличие загрудинного компонента; инвазивность роста; частота прорастания опухоли в возвратный нерв; частота развития регионарных и отдалённых метастазов, интенсивность лимфогенного метастазирования, стадия заболевания, морфология опухоли.

При использовании логарифмического рангового теста выживаемости для оценки прогностической роли факторов было установлено, что группа признаков, являющаяся показателем прогноза выживаемости для пациентов молодого и старшего возраста различна по ряду параметров. Прогноз РЩЖ у больных до 40 лет достоверно ($p < 0,05$) обусловлен следующими факторами: пол, показатели СОЭ, инвазивность роста опухоли, подвижность щитовидной железы, поражение

ЛОР - органов, морфологические особенности опухоли. Группа данных факторов для больных старше 40 лет включает следующие признаки ($p < 0,05$): симптомы заболевания, размеры опухоли, инвазивность роста, подвижность щитовидной железы, наличие загрудинного компонента, морфологические особенности опухоли, наличие отдалённых метастазов, стадия заболевания.

Использованный для анализа критерий соответствия выявил наличие статистически достоверной зависимости между стадией заболевания и размером опухоли ($p < 0,001$), инвазивностью роста опухоли ($p < 0,001$), наличием загрудинного компонента ($p < 0,001$), наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдалённых метастазов ($p < 0,001$). Оценка отдалённых результатов лечения больных РЩЖ показала, что стадия заболевания является одним из основных прогностических факторов. Выживаемость больных с возрастанием стадии резко ухудшалась. Пятилетняя выживаемость была у 80,0% пациентов с I стадией заболевания, у 75,8% – со II; 53,4% – с III; 50,0% – с IVa; 12,5% – с IVb и 25,0% – с IVc ($p < 0,005$).

Регрессионный анализ Кокса установил, что больные в возрастной группе 41 и старше имели почти в 3,5 раза меньший шанс выживаемости по сравнению с больными в возрастной группе 40 лет и младше (коэффициент отношения опасностей (КОО) = 3,40; 95% ДИ = 1,05-10,957; $p = 0,041$). Многофакторный анализ выживаемости подтвердил актуальность и независимый характер таких факторов прогноза выживаемости у больных молодого возраста, как характер роста опухоли. У больных до 40 лет с инвазивным ростом опухоли шанс выживаемости был статистически достоверно ниже по сравнению с больными без прорастания (КОО = 6,05, 95% ДИ = 0,97-37,64; $p = 0,050$). У больных старшей возрастной группы, согласно результатам многофакторного анализа выживаемости, статистически значимыми являлись стадия заболевания и морфологические особенности опухоли. Был выявлен больший шанс выживаемости у больных старшей возрастной группы с I и II стадиями заболевания по сравнению с больными с III (КОО = 2,99; 95% ДИ = 1,02-8,80; $p = 0,046$) и IVa, IV b и IVc стадиями заболевания (КОО = 2,61; 95% ДИ = 0,628-10,834; $p = 0,050$). Шанс выживаемости у больных с папиллярной формой рака был достоверно выше по сравнению с больными с медуллярной (КОО = 2,58; 95% ДИ = 0,96-6,92; $p = 0,050$) и недифференцированной (КОО = 2,77; 95% ДИ = 1,03-5,49; $p = 0,043$) формами.

Վահանաձև գեղձի քաղցկեղի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները երիտասարդ տարիքի հիվանդների մոտ

Ա. Տ. Դովլաթյան, Վ. Ս. Բարսեղյան, Ա. Վ. Բարսեղյան

Վահանաձև գեղձի քաղցկեղով 208 հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել են կլինիկաձևաբանական տվյալները և որոշվել դրանց պրոգնոստիկ նշանակությունը: Ապացուցվել է, որ հիվանդության տարիքային առանձնահատկությունները պայմանավորված են նախաքաղցկեղային ախտաբանության հաճախականությամբ, ախտանշանների դրսևորմամբ և տևողությամբ, ԷՆԱ-ի ցուցանիշներով, ուռուցքի տեղային և շրջակա աճով, ուռուցքի չափերով և ձևաբանական տիպով, մետաստազների զարգացման բնույթով, հիվանդության փուլով: Երիտասարդ տարիքի (մինչև 40 տարեկան) հիվանդների շրջանում պրոգնոստիկ գործոններն են սեռը, ԷՆԱ-ի ցուցանիշները, ուռուցքի աճի բնույթը և ձևաբանությունը:

Peculiarities of clinical course of the thyroid cancer in young patients

A.T. Dovlatyan, V.S. Barseghyan, A. V. Barseghyan

The clinical-morphologic data and their prognostic role was investigated among 208 patients with thyroid cancer.

It was revealed that age specific features of the thyroid cancer are the frequency of pretumor pathologies, duration and manifestation of symptoms, ESR index, and nature of the local and regional tumor growth, the size of tumor, its morphologic form, peculiarities of development of metastases, stage of the disease. Among the patients of young age (younger than 40 years old) the prognostic factors are the sex, ESR index, the peculiarities of tumor growth and morphology of tumor.

Литература

1. *Бржезовский В.Ж.* Рак щитовидной железы. Вместе против рака, 2, 2002. (www.netoncology.ru).
2. *Втюрин Б.М., Цыб А.Ф., Румянцев П.О. и др.* Диагностика и лечение рака щитовидной железы у лиц, проживающих на загрязнённых в результате аварии на Чернобыльской АЭС территориях России. Рос. онкол. журн., 2001, 2, с. 4-8.
3. *Демидчик Ю.Е.* Опухоли щитовидной железы. В кн.: Клиническая онкология. / Под ред. С.З. Фрадкина, И.В. Залуцкого. Минск, 2003, с. 353-363.
4. *Звонова И.А., Братилова А.А., Почтенная Г.Т., Петрова Г.В.* Рак щитовидной железы у жителей Брянской области после аварии на Чернобыльской АЭС. Вопросы онкологии, 2005, 51(5), с. 540-545.
5. *Матякин Е.Г.* Рак щитовидной железы. Энциклопедия клин. онкологии, 2004, с.

- 582-593.
6. Романчишен А.Ф., Черенько С.М., Гостимский А.В., Ларин А.С. Хирургическое лечение спорадического и радиоиндуцированного рака щитовидной железы у людей молодого возраста. Вестник хирургии им. И.И.Грекова, 2004, 163 (2), с. 75-78.
 7. Сергеев С.А. Рак щитовидной железы. В кн.: Избранные лекции по клинической онкологии. /Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М., 2000, с. 274-289.
 8. Харченко В.П., Котляров П.М., Могутов М.С., Сенча А.Н., Патрунов Ю.Н., Беляев Д.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2007.
 9. Acharya S., Sarafogian K., LaQuaglia M. et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer (Philad.), 2003; 97(10): 2397-2403.
 10. Besic N., Zgajnar J., Hocevar M., Frkovic-Grazio S. Is patient's age a prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system? Thyroid, 2005; 15(5): 439-448.
 11. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D., Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. Endocr. Relat. Cancer, 2005; 12(4): 773-803.
 12. Keelawat S., Pounsuk U. Association between different variants of papillary thyroid carcinoma and risk- group according to AMES (age, metastasis, extent and size) classification system. Journ. of The Med. Association of Thailand-Chotmaihet Thangphaet, 2006; 89(4):484-489.
 13. National Cancer Control Programmes: policies and managerial guidelines. 2 nd ed. Geneva, World Health Organization, 2002, 180 p.
 14. Wilson P. C., Millar B. M., Brierley J. D. The management of advanced thyroid cancer. Clinical Oncology (Royal College Of Radiologists (Great Britain)), 2004; 16(8): 561-568.