

© А. В. Гостимский, А. Ф. Романчишен, М. В. Гавщук, 2016
УДК 616.441-006.6-07-089(048.8)

А. В. Гостимский, А. Ф. Романчишен, М. В. Гавщук

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
(ректор — проф. В. В. Леванович)

Ключевые слова: рак, щитовидная железа

Недифференцированный (анapластический) рак щитовидной железы (НРЩЖ) обуславливает от 14 до 50% ежегодной смертности от всех раков щитовидной железы (РЩЖ) [19, 34, 43], достигая 90% по данным отдельных исследователей [39]. Этот показатель связан, с одной стороны, успехами в лечении больных с дифференцированными карциномами, с другой — с беспомощностью против НРЩЖ.

В последние годы отмечается снижение частоты анапластического РЩЖ, который составляет менее 5% среди всех карцином щитовидной железы (ЩЖ) [13, 26, 29, 34, 39, 42, 44]. Имеются отдельные сообщения о более высокой частоте, так А.Ф.Романчишен и соавт. [7] сообщили об имеющемся опыте лечения 243 случаев НРЩЖ за период с 1973 по 2010 г., что составило 8,1% от всех карцином ЩЖ. Это обусловлено узкой специализацией учреждения (Санкт-Петербургский городской центр эндокринной хирургии и онкологии) и, соответственно, большим потоком больных с патологией ЩЖ и возможностями диагностики и верификации диагноза.

Большинство больных с анапластическим РЩЖ погибают в течение 1 года, а средняя продолжительность жизни больных после установки диагноза составляет 3–5 мес [6, 13, 26]. Сообщения о годичной и 10-летней выживаемости единичны [6, 34]. В случаях длительной выживаемости возникают вопросы по верификации диагноза и статистической обработке [34].

Большинство авторов указывают, что пик заболевания НРЩЖ приходится на 6–7-ю декады жизни [6, 7, 13, 17, 19, 25, 29, 34, 47]. Имеются единичные наблюдения этой карциномы и у детей [3, 47].

Среди больных преобладают пациенты женского пола. Соотношение мужчин и женщин составляет от 1:1,1–1,2 [34] до 1:3 [2, 13].

Интересно сообщение М.Р.Наумарт и соавт. [25], где на основании анализа национальной раковой базы данных

(NCDB) США за 1998–2008 гг. приводятся данные о соотношении больных с анапластической карциномой ЩЖ по расовому признаку. При этом 86% больных — представители европеоидной расы, 8,4% — афроамериканцы и 4% — представители других рас.

Под термином НРЩЖ объединены несколько морфологических видов, отличающихся крайне агрессивным клиническим течением и отсутствием дифференцировки клеточной структуры. Эта группа опухолей имеет эпителиальное происхождение. Это подтверждают результаты иммуногистохимических исследований, выявляющих цитокератины, экспрессия которых обнаружена в 80% случаев. В отличие от дифференцированных опухолей, специфические иммуногистохимические маркеры тиреоидного эпителия (тиреоглобулин и фактор-1 тиреоидной транскрипции — ТТФ-1) экспрессируются слабо и в редких случаях. Отличительный признак анапластической карциномы — гиперэкспрессия протеина TP-53, который является одним из важнейших регуляторов клеточного цикла [4].

В настоящее время выделяют 4 основные морфологические формы НРЩЖ: крупноклеточный или псевдогистиоцитарный, веретенноклеточный или саркомоподобный, полиморфно-клеточный или гигантоклеточный, и сквамозный [2]. Описаны единичные наблюдения других редких вариантов анапластического РЩЖ: карциносаркоматозный, остеокластический, малоклеточный, лимфоэпителиомоподобный и др. [4, 36].

Крайняя агрессивность опухоли обусловлена высокой скоростью пролиферации клеток этой карциномы. Потенциальное время удвоения объема опухоли — всего 117,5 ч, время клеточного цикла составляет 23,5 ч, фракция пролиферирующих клеток — 54%, фактор клеточных потерь — 68% [46].

Частота предсуществующего и сопутствующего дифференцированного РЩЖ достигает 50%, а анапластическую карциному ЩЖ расценивают как результат процесса дедифференцировки опухолевых клеток и связывают с утратой

Сведения об авторах:

Гостимский Александр Вадимович (e-mail: gostimsky@mail.ru), Романчишен Анатолий Филиппович (e-mail: afromanchishen@mail.ru), Гавщук Максим Владимирович (e-mail: gavshuk@mail.ru), Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

супрессора р53 онкогена [37, 44]. Это косвенно подтверждается случайным выявлением микрофокусов анапластического рака на фоне дифференцированной карциномы в удаленной ЩЖ, при этом отсутствуют клинические проявления НРЩЖ и более благоприятный прогноз [17]. По данным R.N. Nishiyama [35], при тщательном изучении в удаленной ткани ЩЖ можно выявить фокусы дифференцированной карциномы в 80% случаев.

Наличие зоба в анамнезе у больных с НРЩЖ выявлено в 25–50% случаев [6, 47]. Имеются сообщения о возникновении этой опухоли после лучевой терапии по поводу дифференцированных форм РЩЖ [23, 28], облучения головы и шеи в связи с другой патологией [20, 31, 40]. K. Shingu и соавт. [41] подробно описали перерождение папиллярного в анапластический рак ЩЖ после терапии радиоактивным йодом.

Описание клинической картины НРЩЖ совпадает у большинства авторов и значительно не изменяется. Жалобы и клинические проявления обычно обусловлены местным распространением опухоли, ее прорастанием и давлением на окружающие ткани и органы. В результате превалирует компрессионный синдром, выраженность которого зависит от размеров опухоли и степени шейно-загрудинного распространения [6, 8, 38].

Клинически определяется опухоль больших размеров, деформирующая шею. Этот симптом выявляется в 65–88% случаев [5, 6]. Зачастую карцинома занимает всю переднюю поверхность шеи от подбородка и нижней челюсти до ключиц, распространяясь на большую часть надключичной области. Пальпаторно определяется бугристое образование без четких границ, каменной плотности, чаще всего фиксированное к окружающим тканям и коже. Иногда опухоль прорастает кожу, вызывает образование язв [38, 45].

Следующей характерной жалобой являются одышка и чувство удушья, что имеет место в 30–50% случаев по данным одних исследователей [6, 33] и до 80% — по данным других [27]. В ряде случаев (23–46%) пациентов госпитализируют по экстренным показаниям из-за нарастания дыхательной недостаточности вследствие обструкции опухолью верхних дыхательных путей, иногда требующей интубации или экстренной операции [6, 33].

Осиплость и изменение голоса пациенты отмечают в 16–35% случаев, дисфагию — в 9–42% случаев [6]. При прорастании нервных стволов опухолью появляются боли, иррадиирующие в ухо, затылок, одну из половин лица или лба. Этот симптом встречается в 15–34% случаев, а в 6% — выявляется брадикардия из-за прорастания блуждающего нерва [6, 18].

Имеются сообщения о выявлении синдрома верхней полой вены у 12% больных с НРЩЖ [18], острой сердечной недостаточности вследствие метастазов в сердце [21, 30].

Иногда распад опухоли вызывает покраснение кожи над ЩЖ, боли в области шеи, увеличение СОЭ и лейкоцитоз со сдвигом в нейтрофильной формуле крови влево, т.е. имеют место признаки воспалительного процесса. В таких случаях говорят о псевдовоспалительном варианте течения [2].

Могут наблюдаться явления тиреотоксикоза, обусловленные поступлением в кровь большого количества гормонов ЩЖ из разрушенных опухолью тиреоцитов. В дальнейшем тиреотоксикоз регрессирует и переходит в гипотиреоз [6].

В случае поражения обеих долей местные изменения при НРЩЖ могут быть схожими с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. При этом также отмечаются диффузное уве-

личение, плотная консистенция и бугристость поверхности, ограничение подвижности ЩЖ [2].

Встречаются единичные сообщения о нетипичных проявлениях: лихорадка «неизвестного генеза» вследствие развития НРЩЖ в загрудинном зобе [22], опухоль глотки с клапанным механизмом обструкции гортани [32], клиническая картина острого инфаркта миокарда вследствие профузного кровотечения в просвет пищевода из расположенной загрудинно опухоли с выраженным болевым синдромом [14], ДВС-синдром [15], эозинофильная лейкоэмидная реакция [24].

Период диагностики должен быть максимально сокращен. Кроме общеклинического обследования и коррекции сопутствующей патологии, больному с НРЩЖ до начала специализированного лечения необходимы морфологическая верификация диагноза с помощью гистологического и иммуногистохимических методов, определение распространенности процесса с помощью ультразвукового исследования шеи и органов брюшной полости, рентгенологического исследования пищевода и грудной клетки или СКТ (МРТ) шеи и грудной клетки. Обязательна оценка состояния верхних дыхательных путей и голосовых связок с помощью ларингоскопии [6, 42]. Также целесообразна позитронно-эмиссионная томография с применением ^{18}F -флюордезоксиглюкозы, которая накапливается в повышенном количестве в клетках анапластической карциномы. Молекулярные исследования, основанные на анализе ДНК/РНК, признаны нецелесообразными как дорогостоящие и не играющие важной роли [42].

Существуют несколько основных направлений противоопухолевой терапии: хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия. Исследователи сходятся во мнении, что только комбинация нескольких видов лечения возможно способна решить проблему анапластического РЩЖ. Однако конкретная схема комбинированной терапии с доказанной эффективностью до сих пор не разработана [42].

Хирургический метод лечения применяется наиболее часто. С одной стороны, это обусловлено желанием полностью удалить опухоль, с другой — необходимостью облегчить состояние больного при местных осложнениях неоперабельной опухоли, например асфиксии.

Международное сообщество использует классификацию операций по объему остаточной опухоли (Residual Tumor Classification). Согласно классификации, R0 — нет остаточной опухолевой ткани, R1 — микроскопические участки остаточной опухоли, R2 — макроскопическая остаточная опухоль и Rx — наличие остаточной опухоли не может быть определено [12].

А. Ф. Романчишен и соавт. [6] предложили выполняемые операции разделять на субрадикальные, паллиативные субтотальные, паллиативные декомпрессивные и симптоматические резекции с наложением трахеостомы. При субрадикальной резекции выполняют удаление опухоли в пределах визуально неизмененных тканей. При паллиативной субтотальной резекции остаются небольшие участки опухоли, прорастающие в стенку жизненно важных структур (сонные артерии, пищевод, трахея). О паллиативной декомпрессивной резекции говорят при удалении большей части опухоли на шее с остаточным объемом опухоли не более 1–2 см³, а симптоматической называют резекцию части опухоли, необходимую для наложения трахеостомы.

Отношение к хирургическому лечению больных с НРЩЖ неоднозначно. По данным исследователей, только около 10% пациентов имеют интратиреоидное расположение

опухоли, у 40% больных на момент диагностики уже имеются инвазия опухоли в окружающие ткани и(или) метастазы в региональные лимфатические узлы [16, 42].

Проведенные исследования показали, что макроскопическая тиреоидэктомия или субтотальная резекция опухоли ЩЖ с удалением региональных лимфатических узлов и интра-тиреоидной опухоли на уровне R0–R1 приводит к повышению продолжительности жизни как при комбинированной терапии, так и при применении только хирургического лечения [6, 42]. При невозможности макроскопически полного удаления опухоли паллиативное хирургическое вмешательство рекомендовано лишь для устранения жизнеугрожающих состояний, в частности обструкции дыхательных путей и пищевода [42].

Лучевая и химиотерапия, а также их сочетание — химиолучевая терапия применяются в комбинированном лечении больных с НРЩЖ. Однако протокола химио- и лучевой терапии с достоверно доказанной эффективностью нет. Оценка проведенных исследований показала, что применение лучевой и(или) химиотерапии после хирургического удаления опухоли на уровне R0–R1 достоверно улучшали результаты лечения. А в случае нерезектабельности опухоли химио- и(или) лучевая терапия увеличивали продолжительность жизни больных. Все это позволило Американской ассоциации специалистов по щитовидной железе рекомендовать применение химио- и(или) лучевой терапии как после хирургического удаления опухоли, так и без хирургического лечения [42].

Однако возможность применения этих видов терапии имеется в основном у более молодых больных при отсутствии тяжелой соматической патологии, что само по себе влияет на продолжительность жизни. Имеются исследования, которые подтверждают значение возраста больного как самостоятельного прогностического фактора [47].

Имеются сообщения, что лучевая терапия без хирургического вмешательства ведет к ухудшению состояния и ассоциируется с меньшей продолжительностью жизни больных [6].

Таким образом, проблема борьбы с НРЩЖ далека от решения. Редкость этой патологии вынуждает ориентироваться на данные отдельных исследователей и их групп, которые отличаются относительно малыми выборками, отсутствием единых стандартов диагностики и лечения, а также противоречивыми данными. Продолжается работа по эмпирической подборке новых схем комбинированной терапии с применением уже известных и разрабатываемых препаратов, ретроспективный анализ полученных данных.

Одним из направлений исследований, нацеленных на повышение эффективности терапии больных с анапластическим РЩЖ, может быть применение дополнительных методов воздействия для более полного удаления опухоли и резидуальных опухолевых клеток, которые служат субстратом прогрессирования ракового процесса. Таким методом может стать фотодинамическая терапия (ФДТ), которая успешно применяется при опухолях различных локализаций как в России, так и за рубежом.

ФДТ — это метод локальной активации накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора видимым красным светом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки [9].

Несмотря на многочисленные исследования, механизм ФДТ окончательно неизвестен. Можно выделить отдельно

несколько составляющих этапов: избирательное накопление фотосенсибилизатора в опухолевых клетках, внутриклеточные разрушения под воздействием облучения, внеклеточные эффекты и последствия ФДТ [10].

Туморотропность сенсибилизатора объясняется: большим количеством рецепторов клеток опухоли, чувствительных к низкомолекулярным белкам, более низкой внеклеточной pH в опухоли, обширным интерстициальным пространством, более высокой проницаемостью сосудов, нарушением лимфатического оттока, повышенным синтезом коллагена, который связывает порфирины, повышенным синтезом липидов, имеющих сильное сродство с липофильными препаратами [1].

Проникая в опухолевую клетку, фотосенсибилизатор фиксируется на плазматической мембране, мембранах митохондрий, лизосом, пластинчатого аппарата Гольджи, гранулярной эндоплазматической сети и ядра. При облучении фотосенсибилизатора светом определенной длины волны возникают фотохимические реакции двух типов. Реакция первого типа представляет собой непосредственное взаимодействие возбужденного облучением фотосенсибилизатора и субстрата с образованием переходных радикалов, которые реагируют с кислородом. Под воздействием квантов света молекула препарата переходит в иное, возбужденное состояние. В дальнейшем возможен возврат в основное состояние с выделением кванта света (флюоресценцией) либо возбужденная форма фотосенсибилизатора вступает в реакцию с биологическими молекулами, что приводит к образованию свободных радикалов, которые вызывают окисление. Фотохимическая реакция второго типа заключается в переносе энергии от возбужденного триплетного состояния сенсибилизатора на молекулярный кислород, что приводит к образованию синглетной формы кислорода. Последняя отличается коротким периодом существования, но бурно взаимодействует с биомолекулами, входящими в состав мембран клеток. Поэтому считается, что клеточные мембраны — это основные мишени ФДТ, повреждение которых вызывает разрушение клетки [11].

К внеклеточным эффектам и последствиям ФДТ относятся: запуск апоптоза при сублетальном повреждении клеток, нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия, активации тромбоцитов с выделением тромбоксана, агрегации тромбоцитов, формирования пристеночных и окклюзирующих тромбов, сдавление капилляров из-за интерстициального отека. Также имеются данные, что ФДТ стимулирует нейтрофильное звено и некоторые другие факторы иммунитета [1].

У методики ФДТ имеются особенности, которые, в зависимости от ситуации, могут быть и преимуществами, и недостатками. В частности, облучение тканей происходит по поверхности. Свет в диапазоне 630–800 нм, используемый при ФДТ, проникает на глубину от 3 до 8 мм в зависимости от особенностей ткани. Имеются данные об эффективности воздействия на глубину до 1 см за счет местного иммунного ответа [11].

Таким образом, ФДТ наиболее эффективна при поверхностном распространении процесса. С учетом строения шеи, наличием важных анатомических структур вблизи ЩЖ интраоперационное избирательное поверхностное воздействие является положительным качеством ФДТ и, наряду с абластичностью, отличается безопасностью и атравматичностью.

Важными достоинствами являются отсутствие системной токсичности, лучевой нагрузки, местных осложнений и нарушений репаративных процессов в ране, малая инвазивность [10]. Сообщений о применении ФДТ при операциях у больных с НРЦЖ не выявлено.

Имеющийся опыт успешного применения ФДТ при различных опухолях, особенности методики позволяют предположить эффективность применения интраоперационной ФДТ и улучшение результатов оперативного лечения, в частности за счет повышения абластичности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

- Гейниц А. В., Сорокаты А. Е., Ягудаев Д. М., Трухманов Р. С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы // *Лазер. мед.* 2007. Т. 11, вып. 3. С. 42–46.
- Демидчик Е. П. Рак щитовидной железы (эпидемиология, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987. 23 с.
- Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В., Курмашов В. И. Детская онкология: Учебное издание. Курск: КГМУ; М.: Литера, 1997. С. 156–172.
- Казанцева И. А. Современная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы и вопросы их дифференциальной диагностики // *Современные аспекты хирургической эндокринологии*. Саранск, 2007. С. 95–98.
- Пачес А. И., Пропп Р. М. Рак щитовидной железы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Центр внедрения достижений науки и техники, 1995. 372 с.
- Романчишен А. Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб.: ИПК «Вести», 2009. 647 с.
- Романчишен А. Ф., Романчишен Ф. А., Карпатский И. В., Вабалайте К. В. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода // *Педиатр.* 2013. Т. 4, вып. 4. С. 101–115.
- Рубин Д. Г. Особенности клинического течения, диагностики и лечения узлового зоба шейно-загрудинной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 20 с.
- Странадо Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // *Лазер. мед.* 2002. Т. 6, вып. 1. С. 4–8.
- Цыб А. Ф., Каплан М. А., Романко Ю. С. и др. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Изд-во научной лит-ры Н. Ф. Бочкаревой, 2009. 204 с.
- Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии / Под ред. В. И. Чисова, Е. В. Филоненко. М.: Триумф, 2012. 272 с.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. / Eds S. B. Edge, D. R. Byrd, M. A. Carducci et al. New York: Springer, 2009. P. 48.
- Aslan Z. A., Granados-García M., Luna-Ortiz K. et al. Anaplastic thyroid cancer: multimodal treatment results [Electronic resource] // *Cancer*. 2014. Vol. 8. 12 p. URL: <http://ecancer.org/journal/8/full/449-anaplastic-thyroid-cancer-multimodal-treatment-results.php> (accessed: 06.04.2015).
- Bauer S., Meyenberger C., Landolt U. et al. Thoracic pain, shock-inducing gastrointestinal bleeding (clinical conference) // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1994. Vol. 83, № 5. P. 133–137.
- Castanet J., Dujardin P., Fuzibet J. G. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome revealing thyroid anaplastic carcinoma. 2 cases (letter) // *Ann. Med. Interne. (Paris)*. 1991. Vol. 142, № 5. P. 381.
- Chen J., Tward J. D., Shrieve D. C., Hitchcock Y. J. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983–2002 // *Am. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 31, № 5. P. 460–464.
- Choi J. Y., Hwang B. H., Jung K. C. et al. Clinical significance of microscopic anaplastic focus in papillary thyroid carcinoma // *Surg.* 2013. Vol. 154, № 1. P. 106–110.
- Demeter J. G., De Jong S. A., Lawrence A. M., Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome // *Surg.* 1991. Vol. 110, № 6. P. 956–963.
- Derbel O., Limem S., Ségura-Ferlay C. et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC) // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 469.
- Getaz E. P., Shimaoka K. Anaplastic carcinoma of the thyroid in a population irradiated for Hodgkin Disease, 1910–1960 // *J. Surg. Oncol.* 1979. Vol. 12, № 2. P. 181–189.
- Giuffrida D., Gharib H. Cardiac metastasis from primary anaplastic thyroid carcinoma: report of three cases and a review of the literature // *Endocrine-related Cancer*. 2001. Vol. 8, № 1. P. 71–73.
- Glikson M., Rubinow A., Libson E., Feigin R. D. Anaplastic thyroid carcinoma in a retrosternal goiter presenting as fever of unknown origin // *Am. J. Med.* 1990. Vol. 88, № 1. P. 81–82.
- Goldman J. M., Robbins J., Brennan M. F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: long-term survival after radical surgery // *J. Surg. Oncol.* 1980. Vol. 14, № 4. P. 389–394.
- Gutierrez-Marcos F., Estrada V., Loscos C., Brieva M. J. An eosinophilic leukemoid reaction associated with anaplastic carcinoma of the thyroid (letter) // *Med. Clin. (Barc.)*. 1990. Vol. 95, № 12. P. 478.
- Haymart M. R., Banerjee M., Yin H. et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer // *Cancer*. 2013. Vol. 119, № 17. P. 3133–3139.
- He X., Li D., Hu C. et al. Outcome after intensity modulated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14. P. 235.
- Höltling T. H., Meybier H., Buhr H. Status of tracheotomy in treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer // *Wien Klin Wochenschr.* 1990. Vol. 102, № 9. P. 264–266.
- Kapp D. S., Sanders M. M., LiVolsi V. A. Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer: etiological considerations // *Yale J. Biol. Med.* 1982. Vol. 55, № 5–6. P. 521–528.
- Keutgen X. M., Sadowski S. M., Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer // *Gland Surg.* 2015. Vol. 4, № 1. P. 44–51.
- Kitamura Y., Shimizu K., Nagahama M. et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84, № 11. P. 4043–4049.
- Komorowski R. A., Garancis J. C., Hanson G. A. Anaplastic thyroid carcinoma following low-dose irradiation // *Am. J. Clin. Pathol.* 1978. Vol. 70, № 2. P. 303–307.
- Lee W. C., Walsh R. M. Anaplastic thyroid carcinoma presenting as a pharyngeal mass with ball-valve type obstruction of the larynx // *J. Laryngol. Otol.* 1996. Vol. 110, № 11. P. 1078–1080.
- Lo C. Y., Lam K. Y., Wan K. Y. Anaplastic carcinoma of the thyroid // *Am. J. Surg.* 1999. Vol. 177, № 4. P. 337–339.
- Lowe N. M., Loughran S., Slevin N. J., Yap B. K. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival — a single centre experience and review of the literature [Electronic resource] // *Sci. World J.* 2014. Vol. 2014. 8 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/674583> (accessed: 06.04.2015).
- Nishiyama R. H. Overview of surgical pathology of the thyroid gland // *World J. Surg.* 2000. Vol. 24, № 8. P. 898–906.
- Ordóñez N., Balch Z., Matias-Guiu X. et al. Undifferentiated (anaplastic) carcinoma / Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press, 2004. P. 77–80.
- Quiros R. M., Ding H. G., Gattuso P. et al. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary car-

- cinomas due to BRAF and p53 mutations // *Cancer*. 2005. Vol. 103, № 11. P. 2261–2268.
38. Rosen I.B., Asa S.L., Brierley J.D. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland // *Clark O.H., Duh Q.Y. Textbook of endocrine surgery*. London, Toronto, Tokyo: W.B. Saunders, 1997. P. 127–132.
39. Schmid K.W. Pathogenese, klassifikation und histology von schild-drüsenkarzinomen // *Onkologe*. 2010. Vol. 16. P. 644–656.
40. Shimaoka K., Rao U., Getaz E.P. Anaplastic carcinoma of thyroid: radiation-associated // *N.Y. State J. Med.* 1979. Vol. 79, № 6. P. 874–877.
41. Shingu K., Kobayashi S., Yokoyama S. et al. The likely transformation of papillary thyroid carcinoma into anaplastic carcinoma during postoperative radioactive iodine-131 therapy: report of a case // *Surg. Today*. 2000. Vol. 30, № 8. P. 910–913.
42. Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer // *Thyroid*. 2012. Vol. 22, № 11. P. 1104–1139.
43. Taccaliti A., Silvetti F., Palmonella G., Boscaro M. Anaplastic thyroid carcinoma // *Front. Endocrinol.* 2012. Vol. 3. Article 84. URL: <http://journal.frontiersin.org/artube/10/3389/Benalo.2012.00084/bul/anessel:15.07.2015>
44. Ursino S., Fiorica F., Stefanelli A. et al. Anaplastic thyroid Cancer: a case report of a long term survival patient and review of literature data // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. Vol. 18, № 9. P. 1368–1372.
45. Wenig B.M. Atlas of endocrine pathology. Philadelphia: Saunders, 1997. P. 119–124.
46. Yoshida A., Ito K., Soeda S. et al. Study of cell kinetics in anaplastic thyroid carcinoma transplanted to nude mice // *J. Surg. Oncol.* 1989. Vol. 41, № 1. P. 1–4.
47. Zivaljevic V., Tausanovic K., Paunovic I. et al. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer [Electronic resource] // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. Article ID 240513. 5 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/240513> (accessed: 06.04.2015).

Поступила в редакцию 30.09.2015 г.