

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.441-006-07-089

И. Н. Зубаровский, М. В. Михайлова, С. К. Осипенко

«ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ОПУХОЛЬ» ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Кафедра госпитальной хирургии (зав. — академик РАН Н. А. Яицкий), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Ключевые слова: «фолликулярная опухоль», щитовидная железа, диагностика, лечение

Важнейшей проблемой тиреологии является диагностика злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ). В настоящее время большинство исследователей сходятся в том, что морфологические методы исследования при опухолях ЩЖ позволяют не только уточнять гистологический вариант опухоли и оценивать степень злокачественности рака, но и осуществлять прогноз заболевания [3, 5, 22].

Фолликулярные опухоли (ФО) представляют собой аденомы фолликулярного строения без признаков инвазии капсулы и(или) сосудов. Данная группа новообразований объединена у многих авторов под термином «фолликулярная пролиферация», или ФО [5, 8], в которую другие включают также фолликулярный вариант папиллярного рака и даже пролиферацию фолликулярного эпителия в зобе [14, 15, 20, 30].

Решение проблемы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ФО представляет собой определённые сложности для специалистов [5, 6, 36]. Только наличие таких критериев, как сосудистая и капсулярная инвазия опухоли, даёт возможность патоморфологу определить злокачественный характер новообразования.

Противоречивы данные литературы и о прогнозе ФО ЩЖ. Так, Т. Е. Свиридова и соавт. [18] считают, что опухоли этого варианта обладают менее выраженным потенциалом злокачественности, чем папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ). Н. Зуо и соавт. [41] полагают, что фолликулярный вариант не имеет различий в прогнозе по сравнению с ПРЩЖ. Имеются сообщения о более высокой частоте отдалённых метастазов при фолликулярном варианте папиллярного рака [33].

Общие представления о фолликулярной опухоли. Под понятием ФО объединяются все узловатые образования (УО) в ЩЖ, характеризующиеся наличием в пунктате клеток фол-

ликулярного эпителия, что может соответствовать узловому коллоидному зобу, фолликулярному РЩЖ, фолликулярной аденоме [16, 31]. При этом определить морфологическую принадлежность по цитологическому исследованию такого образования затруднительно. Поскольку основным критерием различия добро- и злокачественных образований является инвазия в капсулу, диагностика которой при цитологическом исследовании невозможна, то такие УО объединяются в группу ФО [32, 40].

Фолликулярный рак — злокачественная эпителиальная опухоль, в которой определяют признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки, но без диагностических признаков папиллярного рака [30]. Опухоль имеет преимущественно микрофолликулярно-трабекулярно-солидное строение, может содержать фолликулы среднего размера. Фолликулярный рак встречается реже, чем папиллярный, составляя около 15% от всех злокачественных опухолей ЩЖ [27]. Ни тканевая, ни клеточная атипия, также митотическая активность не являются сами по себе признаками злокачественности, поскольку их можно наблюдать и в аденомах, участках пролиферации опухолевой ткани. Основным критерием злокачественности фолликулярного рака являются инвазия и метастазы [37, 39].

Существуют множество вариантов интерпретации и описания цитопатологами фолликулярных изменений в материале пункционных биопсий [7]. Клиницисты для дальнейшего руководства объединяют интерпретации типа «фолликулярные изменения», «атипичные», «неопределённая опухоль» и подозрение на злокачественную опухоль в единую «неопределённую по злокачественности» категорию — «фолликулярная опухоль». Однако полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о существенных различиях клинических результатов для различных подкатегорий внутри общей «неопределённой» категории [27].

Сведения об авторах:

Зубаровский Игорь Николаевич (e-mail: zubarovin@mail.com), Михайлова Мария Васильевна (e-mail: marmusya@mail.ru),

Осипенко Светлана Константиновна (e-mail: skosipenko@yandex.ru), кафедра госпитальной хирургии,

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

Т.Л.Полоз и С.П.Шевченко [16] считают, что целесообразным является определение и разделение категорий с различным риском ассоциации со злокачественностью, таких как «подозрение на фолликулярную опухоль» и «подозрение на злокачественную опухоль (папиллярный рак)».

Если фолликулярные клетки демонстрируют признаки папиллярного рака, такие образцы должны быть интерпретированы как папиллярный рак (ПР) или подозрение на ПРЩЖ. Однако часть признаков, типичных для ПРЩЖ, могут быть слабо выражены либо отсутствовать при его фолликулярном варианте [30]. Этот факт, а также несовершенство гистологической диагностики фолликулярного и папиллярного РЩЖ могут являться причинами расхождений цитологических и гистологических диагнозов.

Хирургическое лечение узловых «фолликулярных опухолей». Особую проблему представляет определение объёма хирургического вмешательства при узловых новообразованиях ЩЖ, при этом цитологическое исследование интраоперационных соскобов позволяет диагностировать папиллярный, медулярный и недифференцированный РЩЖ, однако значительные трудности возникают при определении критериев злокачественности высококодифференцированных фолликулярных раков [6, 8, 20, 21].

Большинство специалистов сходятся в том, что в отношении ФО нужен дифференцированный подход для определения показаний к оперативному вмешательству, так как фолликулярный рак ЩЖ в структуре данной группы УО составляет 17%. Решающим критерием является размер УО. Поскольку фолликулярный рак ЩЖ имеет достоверно более крупные размеры, чем фолликулярная аденома и узловой коллоидный зоб, в отношении ФО размером более 3 см обоснована активная хирургическая тактика. Показанием к хирургическому лечению является невозможность с абсолютной уверенностью на этапе обследования исключить фолликулярный рак ЩЖ [6]. При наличии у больного ФО первый этап операции должен включать гемитиреоидэктомию с резекцией перешейки со срочным интраоперационным исследованием операционного материала. При получении ответа морфолога о наличии злокачественной опухоли следует придерживаться следующей тактики: при карциноме T1N0M0 считать выполненную операцию радикальной, при стадиях T2–4N0 — выполнять повторное оперативное вмешательство, удаляя оставленную часть железы, при T2–4N1 — выполнять лимфаденэктомию [2].

Следует отметить, что консенсус по вопросу алгоритма хирургической тактики при неопределённом диагнозе («фолликулярная опухоль») по-прежнему не достигнут, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования алгоритмов дифференциальной диагностики УО ЩЖ. Оптимальный объём хирургического вмешательства позволит снизить частоту выполнения диагностических и повторных операций, уменьшить число осложнений и рецидивов заболевания.

Дооперационная диагностика узловых образований щитовидной железы. Дифференцировать доброкачественные и злокачественные УО ЩЖ на основании только данных анамнеза и физикального обследования в большинстве случаев невозможно. Клиническая картина РЩЖ на начальных этапах развития не выражена, пальпаторно злокачественная опухоль ЩЖ может иметь все характеристики доброкачественного узла [23, 25]. С другой стороны — каменистую плотность может иметь не только злокачественное ново-

образование, но и доброкачественный узел, содержащий кальцификаты [15].

В последнее время широкое распространение в диагностике заболеваний ЩЖ получил метод ультразвукового исследования (УЗИ), который позволяет оценить размеры, структуру ЩЖ и узлов в ней, обнаружить непальпируемые узлы [24]. Современные аппараты УЗИ позволяют визуализировать в паренхиме ЩЖ образования размерами 1–2 мм. Однако в выявлении злокачественных опухолей ЩЖ возможности УЗИ ограничены. Несмотря на то, что в большинстве случаев РЩЖ выглядит как гипоехогенное солидное образование, многие доброкачественные узлы имеют идентичные характеристики. Выявляются также случаи смешанного или кистозного строения, что традиционно считается признаком доброкачественности. Определённое диагностическое значение имеют кальцификаты, обнаруживаемые при УЗИ ЩЖ. Периферическая кальцификация свидетельствует в пользу доброкачественности узла, в то время как выявление микрокальцификатов в его центре подозрительно на злокачественное образование ЩЖ [3, 5].

Большая часть специалистов в качестве наиболее характерных признаков РЩЖ рассматривают гипоехогенность узла, неровные границы, нечёткие контуры образования, отсутствие «хало», хаотичный интранодулярный кровоток [1], наличие микрокальцинатов [20–22]. Однако многие авторы признают, что в ультразвуковой картине нет специфичных статистически достоверных патогномичных для РЩЖ признаков, а метод УЗИ применим только для выявления непальпируемых, в том числе и злокачественных, опухолей [4, 5, 12, 20, 21].

В настоящее время полагают, что комплексное УЗИ ЩЖ, включающее в себя режим серой шкалы, цветовое и энергетическое доплеровское картирование, с высокой степенью достоверности позволяет выявить УО ЩЖ, оценить распространённость процесса и судить о злокачественности узла (специфичность метода составила 92,6%, точность — 94%, чувствительность — 96%) [10]. В дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ комплексное УЗИ по показателям диагностической точности (94%) сравнимо с МРТ (91%) [16, 21].

Ультразвуковая ангиография позволяет более дифференцированно подойти к диагностике образований и получить более точную информацию о характере, степени васкуляризации и пространственном взаимоотношении сосудистых структур в узлах ЩЖ различного генеза и всего органа в целом. Показано, что для злокачественных новообразований характерно наличие интранодулярного кровотока, при этом присутствуют извитой ход сосудов и неравномерность их просвета. При аденомах наблюдают смешанную васкуляризацию как за счёт огибающих сосудов, так и за счёт внутривузловых [11].

Таким образом, УЗИ имеет ряд преимуществ в выявлении непальпируемых образований ЩЖ, однако эффективность этого метода в диагностике РЩЖ и его метастазов, даже с учётом использования доплерографии, пока остаётся невысокой и требует совершенствования диагностических подходов [12].

Наиболее информативным методом в дифференциальной диагностике УО ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с цитологическим исследованием пунктата. Морфологический материал, полученный при ТАБ, принято делить на следующие категории: 1) доброкачественные изме-

нения; 2) изменения, подозрительные на злокачественные; 3) злокачественные изменения.

Колебания показателей диагностической точности ТАБ, по данным различных авторов [13], объясняется не только разным опытом цитологов, но и включением в группу исследования «недиагностируемых» аспиратов. Невозможность исключить РЩЖ при цитологическом исследовании материала, получаемого при ТАБ, рассматривается в качестве показателя к операции, как последнему диагностическому этапу [9, 40]. Результаты послеоперационного гистологического исследования показывают, что РЩЖ выявляется при этом в 10–20% случаев [6, 21].

ТАБ в большинстве случаев позволяет определить с морфологической принадлежностью узла [34]. ТАБ имеет чувствительность в пределах 65–98% (медиана 88%) и специфичность 52–100% (медиана 90,5%). Положительная ценность прогноза этого исследования составляет 46–100% (медиана 98,2%), учитывая, что отрицательная прогнозирующая ценность располагается в пределах 83–99,5% (медиана 97,2%). С внедрением ТАБ под контролем УЗИ чувствительность и специфичность могут достигать 100% при медулярном, папиллярном и низкодифференцированном РЩЖ, однако при этом большая группа фолликулярных опухолей остаётся в стороне.

Анализ литературных данных свидетельствует, что ведущим методом диагностики РЩЖ является ТАБ с последующим цитологическим исследованием пунктата. Но у этого метода в 15–30% случаев возникают определённые ограничения в дифференциальной диагностике, когда отмечается сходная цитологическая картина (фолликулярный рак, фолликулярная аденома, фолликулярный вариант папиллярного рака). При этом цитологический диагноз формулируется как ФО, или «фолликулярная неоплазия», что является показанием к оперативному лечению [35]. Окончательный диагноз может быть поставлен только по результатам планового гистологического исследования удалённого материала. Только 10–15% таких опухолей окажутся злокачественными. Соответственно, несмотря на значительную долю злокачественных УО у этой группы пациентов, у 50–90% больных операция имеет исключительно диагностическую цель [21].

При сравнении результатов цитологических исследований и гистологических заключений у больных, оперированных по поводу узлов ЩЖ, с наличием аутоиммунного тиреоидита (АИТ), как фонового заболевания и без него, становится ясным, что сопутствующий АИТ существенно осложняет цитологическую диагностику ФО ЩЖ, значительно снижая точность метода. Наличие АИТ, как фонового заболевания, увеличивает частоту сомнительных цитологических заключений, которые заставляют хирурга устанавливать показания к оперативному вмешательству, в то время как при узловой трансформации ткани ЩЖ на фоне АИТ таких показаний должно быть меньше, потому что при АИТ иногда узлы бывают ложными. Кроме того, среди доброкачественных или даже ложных узлов на фоне АИТ наблюдается гипердиагностика ФО и РЩЖ [5, 8].

Параллельно с УЗИ и ТАБ у этой категории пациентов оценивают в крови уровень гормонов ЩЖ, тиреотропного гормона (ТТГ), титр антител к микросомальной фракции и к тиреоглобулину [15, 16]. Однако в целом, в силу низкой эффективности методов дооперационного обследования в хирургии ЩЖ большую долю среди вмешательств составляют «диагностические» операции.

Интраоперационная диагностика УО ЩЖ. Широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследований (сканирование, ультразвуковое исследование, пункционная биопсия, иммунологические исследования и др.) позволило существенно увеличить дифференциально-диагностические возможности при УО ЩЖ. Однако дооперационные методы исследования не позволяют в 100% случаев установить диагноз. В связи с этим большое внимание в настоящее время уделяется методам интраоперационной диагностики УО ЩЖ [38].

Проведено множество сравнений результатов ТАБ и интраоперационного гистологического исследования, по данным которых первостепенное значение для верификации УО ЩЖ придают именно ТАБ [29]. При этом ни один из исследователей не рекомендует полностью отказаться от интраоперационного срочного гистологического исследования [33]. Общепринятым «золотым стандартом» для проведения срочной биопсии в настоящий момент является подозрение при аспирационной биопсии на сосочковую карциному [28].

В целом, диагностическое значение интраоперационного гистологического исследования признаётся всеми исследователями. В большинстве наблюдений этот метод позволяет верифицировать диагноз и определить выбор необходимого объёма оперативного вмешательства.

Доказана экономическая целесообразность рутинного интраоперационного исследования у пациентов с односторонними УО ЩЖ, у которых при ТАБ на дооперационном этапе выявлены доброкачественные либо неопределённые УО ЩЖ [33]. Необходимо отметить, что в настоящее время предлагается для улучшения качества интраоперационной диагностики использование автоматизированных систем анализа гистологических препаратов с применением соответствующих баз данных — компьютерных атласов опухолей ЩЖ [20, 27].

В последние годы исследователями были разработаны ряд методов интраоперационной диагностики УО ЩЖ для повышения точности и информативности дифференциальной диагностики, такие как интраоперационное фотозондирование ЩЖ, соноэластография [19, 26], интраоперационная полярография [8].

Предпринимаются попытки использования интраоперационного рентгенофлюоресцентного анализа и интраоперационной лазерной аутофлюоресцентной спектроскопии — методов, позволяющих уточнить характер поражения ЩЖ и выбрать адекватный объём хирургического вмешательства. Однако они требуют дорогостоящего оборудования и реагентов, а также высокой квалификации специалистов. Имеются единичные сообщения, посвящённые изучению тканевого давления в ЩЖ, его взаимосвязи с морфофункциональным состоянием ЩЖ.

Таким образом, проблема диагностики и хирургического лечения УО ЩЖ, в частности ФО, далека до своего решения. Поэтому все новые исследования в данном направлении являются актуальными и имеют большую практическую ценность. Своевременная и точная диагностика ФО ЩЖ имеет большое значение в выборе объёма и характера хирургического вмешательства.

В настоящее время существуют полярные точки зрения в отношении объёмов оперативного вмешательства при УО ЩЖ. Одни авторы считают, что операция должна быть радикальной, другие — придерживаются щадящих, органосохраняющих операций. Значительное число спе-

циалистов полагают, что необходимо ориентироваться на экономные резекции ЩЖ. В последние годы появляются единичные сообщения, в которых предпринимаются попытки четкой морфологической дифференцировки понятия ФО, и на основании этого определяется объем операции. Однако, несмотря на использование комплекса современных методов диагностики, не всегда возможно правильно установить морфологический диагноз, что свидетельствует о необходимости совершенствования существующих и поиска новых, более информативных методов диагностики УО ЩЖ.

Поскольку дифференциальная диагностика ФО затруднена по данным цитологического исследования, а специфические маркеры злокачественности отсутствуют, представляется актуальным дальнейший поиск дооперационных и интраоперационных критериев диагностики у данной категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Абусуев С. А., Магомедов М. А., Арсланбекова А. Ч. Состояние микроциркуляции при диффузном токсическом зобе // Диагностика и лечение узлового зоба: Тезисы материалов III Всерос. тиреоидол. конгресса (29–30 ноября 2004 г.). М., 2004. С. 69.
- Амирова Н. М. Тактика и объем операции у больных с узловыми образованиями щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 1996. 32 с.
- Берштейн Л. М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // *Практ. онкол.* 2007. № 1. С. 1–8.
- Блюм М. Ультразвуковое исследование области шеи у больных раком щитовидной железы // *Клин. эндокринолог.* 2006. № 5. С. 1–10.
- Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. СПб.: Питер, 2006. 368 с.
- Гринёва Е. Н., Малахова Т. В., Горюшкина Е. В. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы // *Пробл. эндокринолог.* 2005. № 1. С. 10–15.
- Губина Е. В., Пинус Э. М., Новомлинская Н. И. Использование цитологического материала в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы // *Диагностика и лечение узлового зоба: Тезисы докл. IV Всерос. тиреоидол. конгресса.* М., 2007. С. 115–116.
- Давыдов Л. В., Воробьев В. В., Сидорин В. С., Винник Л. Ф. Оптимизация до- и интраоперационного морфологического диагноза в хирургии щитовидной железы // *Там же.* С. 41.
- Двинских Н. Ю., Абросимов А. Ю. Аденома или рак щитовидной железы? (Иммуноморфологическое исследование потенциала злокачественности инкапсулированных опухолей фолликулярного строения) // *Рак щитовидной железы: современные принципы диагностики и лечения: Материалы Междунар. науч. форума.* СПб., 2009. С. 45–48.
- Заболотская Н. В., Кондратова Г. М. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы: Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В. В. Митькова. М.: Видар, 2006. С. 607–636.
- Зубарев А. В., Башилов В. П., Насникова И. Ю., Маркова Н. В. Значение ультразвуковой ангиографии и трёхмерной реконструкции сосудов в диагностике узловых образований щитовидной железы // *Мед. визуал.* 2000. № 3. С. 57–62.
- Зубеев П. С., Потехина Ю. П., Коновалов В. А. Расширение возможностей тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ в диагностике узловых образований щитовидной железы // *Клин. тиреоидол.* 2004. № 3. С. 15–18.
- Липская Е. В., Романчишен А. Ф., Колосюк В. А. Хирургическая тактика диагностики и лечения больных с дифференцированным раком щитовидной железы // *Вестн. хир.* 2004. № 1. С. 11–15.
- Пеганов И. Ю., Осипова Л. И., Рузаева В. М. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы с применением ТАБ под контролем ультразвука // *Рак щитовидной железы, современные принципы диагностики и лечения: Материалы Междунар. науч. форума.* СПб., 2009. С. 93–96.
- Пинский С. Б., Белобородов В. А. Аденома щитовидной железы // *Сибирск. мед. журн.* 2010. № 3. С. 73–76.
- Полоз Т. Л., Шевченко С. П. Проблемы цитологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы // *Сибирск. онкол. журн.* 2011. № 6. С. 62–65.
- Румянцова У. В., Румянцев П. О., Ильин А. А. Клинико-генетические аспекты спорадического немедулярного рака щитовидной железы // *Клин. и экспер. тиреоидол.* 2006. № 1. С. 16–20.
- Свиридова Т. Е., Коган Е. А., Пальцев М. А., Середин В. П. Гистологические и молекулярно-генетические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы // *Арх. пат.* 2002. № 6. С. 19–23.
- Сенча А. Н., Могутов М. С., Беляев Д. В., Шмелев Д. М. Соноэластография в диагностике рака щитовидной железы // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2009. № 4. С. 98.
- Тарков М. С., Полоз Т. Л., Полоз В. В. Нейросетевой анализатор изображений для цитологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы // *Доклады VI Всерос. конф. с междунар. участием «Новые информационные технологии в исследовании сложных структур» ICAM'06 (Шушенское, 5–8 сентября 2006 г.). Вестн. ТГУ.* 2006. № 18, приложение. С. 185–188.
- Тимофеева Л. А., Диомидова В. Н., Воропаева Л. А. и др. Сравнение диагностической ценности лучевых методов визуализации при узловых образованиях щитовидной железы // *Мед. альманах.* 2012. № 4. С. 120–123.
- Фадеев В. В. Новые рекомендации Американской ассоциации клиницистов эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // *Клин. и экспер. тиреоидол.* 2006. № 2. С. 15–21.
- Фомин Д. К., Тарарухин О. Б. Возможности двухиндикаторной скинтиграфии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний щитовидной железы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2010. № 2. С. 39–42.
- Хамидуллина З. Р. Ультразвуковая диагностика аденом щитовидной железы // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2009. № 4. С. 100.
- Черников Р. А., Бубнов А. Н., Федотов Ю. Н. и др. Тактика у пациентов с неинформативными цитологическими заключениями после тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы // *Вестн. Российской ВМедА.* 2009. Прил. 1. С. 788.
- Шевченко С. П., Дымов А. А., Долгова Е. М. и др. Соноэластография в комплексе дооперационной диагностики рака щитовидной железы // *Онкохирургия. Опухоли головы и шеи.* 2011. Т. 3. С. 60–63.
- Baloch Z. W., LiVolshi V. A., Asa S. L. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions // *Diagn. Cytopathol.* 2008. Vol. 36. P. 425–437.
- Carrasco L. M., Seijas R. T., Lopez M. C. et al. Hemithyroidectomy: when it is necessary an intraoperative frozen-section biopsy? // *Acta Otorinolaringol. Esp.* 2008. Vol. 59, № 4. P. 159–162.
- Farah-Klibi F., Blel A., Neji O. et al. The value of intraoperative frozen section in surgical management of thyroid nodules. Report of 409 cases // *Ann. Pathol.* 2009. Vol. 29, № 2. P. 80–85.

30. Gabalec F., Svilias I., Plasilova I. et al. Follicular variant of papillary carcinoma presenting as a hyperfunctioning thyroid nodule // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014. Vol. 36. P. 94–96.
31. Gutierrez-Hermosillo H., Tamez-Perez H.E., Diaz de Lein-Gonzalez E. et al. Clinical characteristics of the thyroid follicular carcinoma // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2013. Vol. 51. P. 188–191.
32. Hagstrom J., Heikkil A., Siironen P. et al. TLR-4 expression and decrease in chronic inflammation: indicators of aggressive follicular thyroid carcinoma // *J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 65, № 4. P. 333–338.
33. Lai P., Segall L., deKorompay N. et al. Cost analysis of intraoperative frozen section examinations in thyroid surgery in a Canadian tertiary center // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009. Vol. 38, № 5. P. 559–563.
34. Nagaiah G., Hossain A., Mooney C.J. et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis and treatment // *J. Oncol.* 2011. Vol. 542. P. 358.
35. Ohori N., Miyakawa M., Ohmori K., Takano K. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis // *Intern. Med.* 2007. Vol. 46, № 9. P. 547–550.
36. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 1941–1946.
37. Phay J.E., Ringel M.D. Metastatic mechanisms in follicular cell-derived thyroid cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2013. Vol. 20. P. 307–319.
38. Tomei S., Marchetti I., Zavaglia K. et al. A molecular computational model improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules // *BMC Cancer.* 2012. Vol. 12. P. 1471–1477.
39. Ylagan L.R., Farkas T., Dehner L.P. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases // *Thyroid.* 2004. Vol. 14, № 1. P. 35–41.
40. Zheng X.Q., Wang C., Xu M. et al. Progression of solitary and multifocal papillary thyroid carcinoma — a retrospective study of 368 patients // *Chin. Med. J.* 2012. Vol. 125, № 24. P. 4434–4439.
41. Zuo H., Tang W., Kakudo K. Recent advances in thyroid cancer research / Eds. Y.Ito, A.Miyauchi, N.Amino. Transworld Research Network, 2006. P. 33–48.

Поступила в редакцию 28.04.2014 г.