

Н.І. Афанасьєва

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
м. Харків

## Лікування диференційованого раку щитоподібної залози

Treatment of differentiated thyroid carcinoma

Первинне лікування раку щитоподібної залози (РЩЗ) залежить від поширеності пухлинного процесу і прогностичних факторів. Воно охоплює [1]:

хірургічну операцію, що майже в усіх випадках є першим і основним методом лікування;

лікування  $^{131}\text{I}$  натрію йодидом після хірургічного втручання для досягнення абляції залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ), що особливо важливо за наявності несприятливих прогностичних факторів;

дистанційну променеви терапію (лише в деяких випадках) [2];

пригнічувальну гормонотерапію.

### Радикальність хірургічного видалення ЩЗ

Основним методом лікування хворих на РЩЗ є своєчасне та адекватне хірургічне втручання [3–5].

Фактори, що вимагають виконання тотальної тироїдектомії [6]:

1. Білатеральний рак, який, за даними детальних морфологічних досліджень, зустрічається в 30–85 % пацієнтів, і те, що понад 80 % хворих на папілярний тироїдний рак мають мікрокарциному у протилежній частці. Приблизно в 20 % випадків, коли йдеться про рутинне дослідження, і до 80 % випадків, коли — про систематизоване дослідження на міліметрових зрізах, папілярний рак ЩЗ є багаточисним і білатеральним. У дослідженні, проведеному в Чиказькому університеті, субтотальна тироїдектомія знижувала ризик смертельного результату, порівняно з геміструмектомією чи субтотальною геміструмектомією у випадку папілярного раку розміром 1 см чи більше в діаметрі, й зменшувала ризик виникнення рецидивів у всіх хворих, незалежно від розміру пух-

лини. Доведено, що в пацієнтів, у яких рак досягає діаметра 1,5 см або більше, тотальна чи субтотальна тироїдектомія приблизно на 50 % знижувала частість виникнення рецидивів і смертність протягом тривалого часу;

2. Локальні рецидиви РЩЗ після тироїдектомії трапляються рідше, ніж після операцій резекційного об'єму. Рецидив раку в протилежній частці спостерігається у 4,7–27 % випадків (у середньому в 7 %). Тотальна (чи субтотальна) тироїдектомія знижує ризик виникнення контралатеральних рецидивів порівняно з менш радикальною операцією. Так, спостереження за хворими на папілярний рак, проведені в клініці Мейо, показали, що частість виникнення рецидивів протягом двох перших років після геміструмектомії в чотири рази вища, ніж при тотальній чи субтотальній тироїдектомії (відповідно 26 і 6 %;  $p = 0,01$ ). В іншому дослідженні такої ж серії в хворих з несприятливими прогностичними факторами (оцінка за системою AGES > 4) смертність і частість рецидивів протягом тривалого терміну вдвічі вищі після геміструмектомії, ніж після екстирпації ЩЗ.

3. Якщо первинна пухлина перевищує 1,5 см у діаметрі, виживаність вища після тироїдектомії, ніж після органозберігальних операцій.

4. Причиною летальності в 40–50 % хворих, оперованих з приводу РЩЗ, є локальні рецидиви пухлини з компресією життєво важливих органів ший.

5. Післяопераційне спостереження, діагностика та лікування рецидивів і метастазів РЩЗ радіоактивним йодом можливі після тотальної тироїдектомії, особливо якщо після хірургічного лікування застосовували  $^{131}\text{I}$ . До того ж, повна абляція залишків ЩЗ як результат лікування  $^{131}\text{I}$  спостерігалася значно частіше після тотальної

тироїдектомії, ніж після менших за об'ємом хірургічних операцій. Незалежно від того, чи проводили лікування  $^{131}\text{I}$ , тотальна тироїдектомія підвищує чутливість сцинтиграфічного дослідження всього тіла з використанням препарату.

6. Діагностичне визначення тироглобуліну для виявлення рецидивів раку можливе тільки після тироїдектомії. Більше того, після хірургічного втручання, обмеженого геміструмектомією, підвищення рівня тироглобуліну часто зумовлене гіперплазією контралатеральної частки, що виявляють за допомогою ехографії, а сам сенс цього діагностичного дослідження зникає.

Крім того, треба зважати на такі «другорядні» аргументи на користь радикального хірургічного лікування, які насправді не менш важливі: ускладнення після загальної тироїдектомії незначні, коли її проводить досвідчений хірург; довічне лікування левотироксином необхідне навіть у тому випадку, якщо хірургічна операція не радикальна (геміструмектомія); з огляду на це тотальна тироїдектомія не створює значних додаткових труднощів порівняно з геміструмектомією, а «ендокринологічна адекватність», на якій так наполягають деякі фахівці, стає недоречною.

### **Лікування раку щитоподібної залози $^{131}\text{I}$ -натрію йодидом**

Таке лікування є другим і невід'ємним етапом комплексної терапії РЩЗ.  $^{131}\text{I}$ -натрію йодид використовують у медицині вже понад 50 років. Його ефективність показана в численних працях, а терапевтичний ефект на сьогодні добре систематизований [2, 7–14].

Але дотепер існують різні погляди на необхідність абляції залишкової тканини ЩЗ. У зв'язку з цим обговорюються питання щодо доцільності використання  $^{131}\text{I}$  або гормональних препаратів (L-тироксину), окремо йдеться про величини активності радіонукліда, який вводять з лікувальною метою [15].

Вибір методу терапії залежить від віку хворого, ступеня радикальності виконаної хірургічної операції, гістологічної структури пухлини, величини залишкової тканини ЩЗ.

Вагомими аргументами на користь проведення лікування  $^{131}\text{I}$  з метою абляції залишку ЩЗ є:

мультифокальність диференційованого раку в 20–30 % хворих;

те, що залишкова тироїдна тканина становить джерело тироглобуліну, яке знижує інформативність визначення останнього як пухлинного маркера;

залишкова тироїдна тканина, як правило, конкурує з рецидивами і метастазами тироїдного раку за поглинання  $^{131}\text{I}$ ;

приховані віддалені метастази тироїдного раку можна виявити при сцинтиграфії з  $^{131}\text{I}$  лише за умови повної абляції залишкової тканини ЩЗ.

При ретроспективному аналізі було доведено, що абляція  $^{131}\text{I}$  тканини ЩЗ, яка залишилася після хірургічного лікування, знижує ризик рецидивування на 54 % та смерті від РЩЗ [16–18].

Відзначають, що у хворих зі сприятливими прогностичними факторами частість виникнення рецидивів була нижчою, а виживаність значно вищою після лікування із застосуванням  $^{131}\text{I}$ , ніж після терапії тільки левотироксином. Разом з тим, у хворих з несприятливими факторами перебігу захворювання позитивний ефект лікування був виражений менше. Оцінка результатів радіонуклідної терапії тироїдного раку свідчить, що при пухлинах розміром понад 1 см лікування  $^{131}\text{I}$  знижує ступінь ризику виникнення рецидиву і смерті.

Аналіз частоти виникнення рецидивів та летальності залежно від розвитку пухлинного процесу показав, що вона становила відповідно:

15 і 3 % у групі хворих, що лікувалися  $^{131}\text{I}$  та левотироксином,

30 і 6 % — що лікувалися тільки левотироксином,

40 і 12 % — які не одержували ніякого лікування.

У цьому дослідженні в хворих, лікованих  $^{131}\text{I}$ , пухлинний процес був поширенішим, ніж у тих, що лікувалися тільки левотироксином. Проте йдеться про групу пацієнтів, у яких радикальність початкової хірургічної операції варіювала за своєю результативністю. Серед хворих з віддаленими метастазами і пухлиною понад 1,5 см у діаметрі частість розвитку рецидивів протягом 30 років становила 16 % у хворих, що лікувалися  $^{131}\text{I}$ , і 38 % у тих, яким не проводили

радіонуклідного лікування ( $p < 0,001$ ). Летальність протягом 30 років, пов'язана з пухлинним процесом, склала відповідно 3 і 9 % ( $p = 0,03$ ). З іншого боку, не виявлено яких-небудь переваг щодо розвитку рецидивів і віддаленої виживаності в хворих з пухлинним процесом, обмеженим однією часткою і розміром пухлини менше 1,5 см у діаметрі.

Водночас, якщо хірургічна операція проведена радикально, лікування  $^{131}\text{I}$  істотно не впливає на розвиток рецидивів і загальну виживаність, особливо якщо розмір пухлини менше 1,5 см, поширення пухлинного процесу обмежене однією часткою і новоутвір поодинокий.

У проведеному в клініці Мейо дослідженні було виявлено, що частість розвитку рецидивів і смертність від раку протягом 10 років після радикальної хірургічної операції не відрізняються в хворих, що одержували  $^{131}\text{I}$  у терапевтичній активності після операції (10 і 2 % відповідно), і тих, що не одержували радіонуклідної терапії (13 і 3 % відповідно).

Аргументи, висунуті проти лікування  $^{131}\text{I}$ , непереконливі. За даними численних багаторічних досліджень, проведених на великій кількості хворих із тривалим терміном виживаності і молодих пацієнтах, генетичні та канцерогенні ефекти  $^{131}\text{I}$  не були виявлені після застосування радіоїоду у терапевтичній активності. Не отримано даних і на користь індукції тироїдного раку після діагностичного застосування  $^{131}\text{I}$  [19]. Але разом з тим повідомляють, що ризик виникнення солідних пухлин та лейкемії після лікування  $^{131}\text{I}$  зростає зі збільшенням кумулятивної активності. Так, є інформація, що ризик виникнення лейкемії після лікування  $^{131}\text{I}$  зростає при досягненні кумулятивної дози 500 мКі (18 500 МБк) [20–21]. Абсолютний ризик становить 14,4 солідних пухлин та 0,8 лейкемії на ГБк  $^{131}\text{I}$  та 10 (5) людино-років при тривалому спостереженні [8].

Окремо дискутується питання про величину первинно призначуваної активності  $^{131}\text{I}$ . Спостерігають позитивний аблятивний ефект як від низьких — 30–50 мКі, так і від вищих активностей — 51–200 мКі [22, 23].

Аналіз результатів досліджень, що вивчали ефективність абляції залишку тироїдної тканини з використанням емпіричних активностей

$^{131}\text{I}$ , показав, що при введенні активності до 30 мКі позитивний ефект мав місце в 53 % хворих, при активностях 100 мКі й більше — у 86 % [23, 24]. Доведено, що позитивного ефекту досягали в 96 % хворих за умови підведення до залишків тироїдної тканини дози 300 Гр і більше, та тільки в 43 % випадків при дозі менше за 300 Гр. Повідомляють, що у 57 % пацієнтів абляції залишків контралатеральної частки ЦЩЗ досягали після застосування середньої одноразової активності  $^{131}\text{I}$   $31,8 \pm 11,7$  мКі при середній поглинутій дозі  $251,3 \pm 149,3$  Гр, у решти мала місце часткова абляція. У 92 % хворих кумулятивної абляції досягали після двох курсів лікування  $^{131}\text{I}$ . Лише 7 хворих для досягнення повної абляції потребували триразового лікування [25].

За літературними даними, середні аблятивні активності  $^{131}\text{I}$  варіюють у значних межах, становлять від 25 до 246 мКі та дають непостійний ефект [26–28, 29]. Разом з тим існують рекомендації застосовувати активності  $^{131}\text{I}$ , менші за 30 мКі, для зниження теоретичного ризику анапластичної та гіпопластичної анемії, лейкемії, легеневого фіброзу та генетично індукованого ефекту в молодих хворих із сприятливими прогностичними чинниками, а також для подальшої можливості призначення більших активностей  $^{131}\text{I}$  [27, 30]. За даними [31, 32], середня аблятивна активність  $^{131}\text{I}$  становить  $3211,6 \pm 229,4$  МБк. Така варіабельність активностей, віддзеркалюючи індивідуальні особливості дії  $^{131}\text{I}$  на залишкову тканину ЦЩЗ, залежить від ступеня радикальності хірургічного лікування, об'єму тканини, що залишилася, поширеності пухлинного процесу та швидкості виведення радіонукліда. Відповідно до даних Інституту онкології [33], найефективнішою середньою лікувальною активністю  $^{131}\text{I}$  для абляції залишкової тканини ЦЩЗ після першого курсу є  $2505 \pm 115$  МБк, для девіталізації метастазів у лімфовузлі —  $3576 \pm 172$  МБк. Використання менших початкових активностей  $^{131}\text{I}$  веде до пролонгації радіоїодотерапії і збільшення сумарних променевих навантажень на організм. З 1754 хворих з тироїдним раком 94 % із залишковою тироїдною тканиною були виліковані після застосування  $2,8 \pm 2,7$  ГБк  $^{131}\text{I}$ , для 88 % пацієнтів з метастазами у лімфовузлі аблятив-

ною була активність  $4,5 \pm 2,7$  ГБк, а для 71 % хворих з віддаленими метастазами у легені —  $10,4 \pm 7,9$  ГБк, причому 80 % пацієнтів з резидуальною тироїдною тканиною і 50 % з метастазами у лімфовузлах були виліковані після одного разу введення  $^{131}\text{I}$  [34].

Серед осіб, які лікувались у відділенні радіонуклідної діагностики і терапії ІМР АМНУ, для досягнення абляції тканини ЩЗ, що залишилася після хірургічного лікування, використовували призначення активностей  $^{131}\text{I}$  від 25 до 794 мКі (925–29378 МБк) при середній кумулятивній активності 134 мКі.

Таким чином, вважають, що для абляції нецільно застосовувати великі активності  $^{131}\text{I}$ , їх треба призначати при лікуванні віддалених функціонально активних метастазів.

При індивідуалізації лікування  $^{131}\text{I}$  слід враховувати гістологічну структуру пухлини. За фолікулярного раку післяопераційна  $^{131}\text{I}$ -абляція необхідна в зв'язку з раннім та частим метастазуванням пухлини, тоді як аргументи на користь радіоїодотерапії папілярної карциноми менш переконливі. За окремими даними, папілярний РЩЗ у дітей та підлітків, Гюртлеклітинна карцинома та папілярна мікрокарцинома не потребують подальшої  $^{131}\text{I}$ -абляції, в таких випадках можна обмежуватися радикальним хірургічним лікуванням та адекватною гормонотерапією [35, 36]. Не можемо погодитися з думкою про ідентичну ефективність гормонотерапії та лікування  $^{131}\text{I}$  післяопераційних місцевих та віддалених метастазів папілярного тироїдного раку, на якій наголошують деякі дослідники [22, 37]. Разом з тим не підлягає сумніву необхідність радіоїодотерапії в осіб віком понад 40 років, хворих на папілярний рак, та при наявності фолікулярного компоненту в пухлині.

Таким чином, ми вважаємо, що радіоїодотерапія — це єдина терапевтична можливість у післяопераційному лікуванні тироїдної карциноми через неможливість пригнічення пухлинного росту навіть при введенні дуже високих доз тироїдних гормонів. Гормонотерапію ніколи не треба використовувати як первинну терапію [38, 39].

Призначаючи лікування  $^{131}\text{I}$ , не можна забувати, що 30–40 % тироїдних раків узагалі є радіорезистентними [40]. Встановлено, що захоплення  $^{131}\text{I}$  обумовлене плазмовими немем-

бранними симпотерами, зокрема йодисто-натрієвим (NIS) та антагоністично діючим пенд-рином (PDS); NIS-ген забезпечує першочергові механізми захоплення  $^{131}\text{I}$  та його детекцію і, тим самим, зумовлює ефективність лікування поширених форм тироїдного раку та його метастазів [41]. Існують експериментальні дослідження, виконані на культурі клітин папілярної, Гюртлеклітинної та фолікулярної карцином, які свідчать, що додавання до такої культури трихостатину А — гістонового деацетилазного інгібітора, пригнічує експресію NIS-гена та стимулює активність PDS і тим самим підвищує чутливість клітинної культури до дії  $^{131}\text{I}$  [40]. В умовах клінічного випробовування тільки розпочато дослідження факторів, які підвищують чутливість пухлини до  $^{131}\text{I}$ , але ці дослідження відкривають нові перспективи підвищення ефективності лікування хворих з тироїдними карциномами [42].

#### Показання до лікування $^{131}\text{I}$

У післяопераційному періоді лікування  $^{131}\text{I}$  показане в разі нерадикального хірургічного втручання чи сумнівів щодо радикальності проведеної операції за неможливості проведення повторного хірургічного втручання. У цих хворих переваги такого підходу чітко виявляються зниженням частоти виникнення рецидивів і збільшенням тривалості життя.

Застосування  $^{131}\text{I}$  також показане після початкової радикальної операції хворим на РЩЗ з пухлинами розміром 1 см і більше, особливо з несприятливим прогнозом. У цих пацієнтів деструкція залишкової тканини ЩЗ полегшується тотальною або субтотальною тироїдектомією. Перевага використання в такій ситуації  $^{131}\text{I}$  у плані зниження частоти виникнення рецидивів і збільшення тривалості життя чітко не доведена, але більшість спостережень свідчать про його ефективність. Навіть після проведення однієї операції результати сприятливіші, однак повна деструкція залишкової тканини ЩЗ полегшує спостереження і сприяє більш ранньому виявленню рецидивів, які виникли.

У молодих пацієнтів, що хворіють на папілярний рак, з пухлинами менше 1 см у діаметрі, які не проростають за межі частки, і зі сприятливим

прогнозом застосування  $^{131}\text{I}$  вважається не показаним. У цьому разі прогноз настільки сприятливий після проведення однієї операції, що його важко поліпшити проведенням яких-небудь додаткових впливів, за винятком, очевидно, адекватної гормонотерапії левотироксином у пригнічувальних дозах.

### Протокол лікування $^{131}\text{I}$

Зазвичай лікування із застосуванням  $^{131}\text{I}$  починають через чотири тижні після тотальної тироїдектомії. Протягом цього періоду хворому не проводять лікування з використанням гормонів ЩЗ. Необхідно уникати надходження йоду до організму з продуктами харчування (йодована сіль) та медикаментами [43].

Якщо це лікування необхідно відкласти на пізніший термін, то призначення гормонів ЩЗ можна провести відповідно до протоколу з відміною гормонотерапії за 4–6 тижнів до лікування  $^{131}\text{I}$ . Або лікування  $^{131}\text{I}$  можна проводити на фоні гормонотерапії після введення рекомбінантного TSH.

У всіх випадках перед лікуванням  $^{131}\text{I}$  визначають рівень TSH, який має бути вищим за 25 мМОд/л у день лікування  $^{131}\text{I}$ . При нижчому вмісті TSH лікування необхідно відкласти і провести через один чи два тижні, після досягнення потрібного рівня TSH. Перед введенням  $^{131}\text{I}$  важливо переконатися у відсутності вагітності пацієнтки.

Треба ознайомити хворого з дією радіофармацевтичного препарату, можливими побічними ефектами та ускладненнями, він має підписати Інформовану згоду пацієнта на лікування радіоактивним йодом.

Деякі лікарі є прибічниками лікування  $^{131}\text{I}$  з активністю 1 ГБк (30 мКи), перевагою чого є невелика доза опромінення організму і відсутність необхідності госпіталізації, яка можлива не у всіх державах. Ми вважаємо, що треба призначати лікування  $^{131}\text{I}$  з активністю 3,7 ГБк (100 мКи), перевагою чого є можливість сцинтиграфічного дослідження всього тіла при оптимальній чутливості, а також більша чутливість можливих пухлинних залишків до першого опромінювання.

Введення  $^{131}\text{I}$  з такою активністю потребує госпіталізації хворого до палати зі спеціальним радіологічним захистом на термін, визначений

при дозиметрії тіла та ділянки ЩЗ. При цьому відбувається опромінення кісткового мозку в дозі близько 0,5 Гр. Інші автори віддають перевагу введенню  $^{131}\text{I}$  активністю, розрахованою на основі даних дозиметрії після введення йоду з індикаторною активністю, з метою опромінення залишкової тканини ЩЗ принаймні в дозі 300 Гр. Ми вважаємо це недоцільним через збільшення термінів до початку лікування  $^{131}\text{I}$  та можливість виникнення станінг-ефекту.

Для зменшення опромінення всіх інших органів і тканин організму, крім ЩЗ, мають бути запропоновані такі найпростіші заходи: вживання великої кількості рідини (протягом доби), кислих соків (для зменшення опромінення слинних залоз), проносних засобів (для зменшення опромінення товстого кишечника і поліпшення якості сцинтиграфічного дослідження всього тіла). Необхідно провести інструктаж пацієнта з метою зменшення ризику внутрішнього і зовнішнього радіаційного забруднення.

Сцинтиграфічне дослідження всього тіла проводять через 3–5 діб після введення  $^{131}\text{I}$  (залежно від даних радіометрії) із застосуванням відповідної апаратури. При виявленні зон ектопічного накопичення препарату проводять відповідні терапевтичні заходи.

Після лікування  $^{131}\text{I}$  відновлюють (або призначають) лікування левотироксином.

За відсутності ектопічного накопичення препарату сцинтиграфічне дослідження всього тіла з діагностичною активністю  $^{131}\text{I}$  проводять через 6–12 місяців, щоб переконатися у відсутності нагромадження препарату на рівні розташування ЩЗ або в інших місцях.

### Безпосередні побічні ефекти

Загалом лікування за допомогою  $^{131}\text{I}$  хворі переносять добре. Іноді наступного дня після введення  $^{131}\text{I}$  вони скаржаться на нудоту. Часто розвивається паротит, нерідко відзначається сухість у роті та здуття (набрякання) слинних залоз, що швидко минає. При нерадикально виконаних операціях і значних залишках тканини ЩЗ можливе виникнення ознак променевого тироїдиту і локального набряку. У таких випадках ознаки запалення можуть минути самостійно, при значніших проявах тироїдиту призначають сечогінні, протизапальні препарати та глюкокортикоїди. Цим побічним ефек-

там можна частково запобігти споживанням великої кількості рідини, особливо лимонного соку. Втрата смаку виникає часто, але згодом швидко відновлюється.

Отже, лікування різних видів РЩЗ майже в усіх випадках починають з хірургічного, яке має проводити висококваліфікований хірург з великим досвідом проведення операцій на ЩЗ, відповідно до протоколу, встановленого в кожній онкологічній клініці. Операція охоплює втручання на ЩЗ і на ланцюгу лімфатичних вузлів. У більшості хворих із клінічно діагностованим раком проводять тотальну (чи субтотальну) тироїдектомію з радикальною лімфаденектомією. У більшості випадків після хірургічної операції проводять лікування  $^{131}\text{I}$ -йодидом натрію. Тільки молодим хворим з поодинокими злоякісними пухлинами розміром менше 1 см, що ростуть у межах однієї частки, за відсутності мультицентричності й ураження контралатеральної частки та ураження лімфовузлів проводять геміструмектомію з видаленням перешийку. Дистанційну променеву терапію при диференційованих тироїдних раках проводять рідко у зв'язку з низькою чутливістю пухлинних клітин до опромінення. Рішення про її призначення приймають у кожному конкретному випадку.

## Література

1. Sarlis N.J. // *Curr. Drug. Targets. Immune Endocr. Metabol. Disord.* — 2001. — Vol. 1, № 2. — P. 103–115.
2. Goldstein R.E. // *J. Ky. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 101, № 5. — P. 188–198.
3. Воронецкий И.Б. // *Мед. радиол.* — 1990. — Вып. 35, № 1. — С. 53–57.
4. Plukker J.T., Van Doormaal J.J., Vermey A. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1992. — Vol. 18. — P. 59–60.
5. Cimondo P., Messina G., Pizzi C., Lisi A. // *G. Ital. Oncol.* — 1994. — № 14. — P. 35–39.
6. Clark O.H., Duh Q-Y. *Thyroid cancer in the thyroid gland* / Ed. Monte A. Greer. — New York: Raven Press, 1990. — P. 537–572.
7. Kumar A., Bal C.S. // *Indian. J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 70, № 9. — P. 707–713.
8. Rubino C., de Vathaire F., Dottorini M.E. et al. // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 89, № 9. — P. 1638–1644.
9. Coronado Poggio M., Martin Curto L.M., Marin Ferrer M.D. et al. // *Esp. Med. Nucl.* — 2003. — Vol. 22, № 5. — P. 316–326.
10. Salvatori M., Rufini V., Reale F. et al. // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27, № 7. — P. 770–775.
11. Barbaro D., Boni G., Meucci G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 99. — P. 4110–4115.
12. Manuszewska-Jopek E., Bolko P., Lacka K. et al. // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2003. — Vol. 109, № 3. — P. 265–273.
13. Dietlein M., Dressler J., Eschner W. et al. // *Nuklearmed.* — 2003. — Vol. 42, № 3. — P. 123–125.
14. Stahl A., Hess U., Harms J., Zwicknagl M., Langhammer H. // *Wien. Klin. Wochenschr.* — 2002. — Vol. 114, № 10–11. — P. 410–414.
15. Чеботарева Э.Д., Шишкіна В.В. // *Врач. дело.* — 1997. — № 1. — С. 118–122.
16. De Groot L. et al. // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 414–424.
17. Mazzaferri E. // *Mayo Clin. Proc.* — 1991. — Vol. 66. — P. 105–111.
18. Wong I. et al. // *Endocr. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19, № 3. — P. 741–760.
19. Dickman P.W., Holm L.E., Lundell G. et al. // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Sep. 10. — Vol. 106, № 4. — P. 580–587.
20. Toubert M.E. // *An. Endocrinol. (Paris).* — 2003. — Vol. 64, № 1. — P. 68–71.
21. Boughattas S., Hassine H., Chatti K. et al. // *Tunis Med.* — 2002. — Vol. 80, № 8. — P. 434–444.
22. Crile G. et al. // *Cancer.* — 1985. — Vol. 11. — P. 2691–2697.
23. Maxon H. // *Thyroid Today.* — 1993. — Vol. 16, № 2. — P. 1–9.
24. Maxon N. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1992. — Vol. 33. — P. 1132–1136.
25. Bal C.S., Kumar A., Pant G.S. // *Nucl. Med. Commun.* — 2003. — Vol. 24, № 2. — P. 203–208.
26. Seinto R., Tofani A., Semprebene A., Pasqualoni R. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25, № 8. — P. 1049.
27. Leslie L., Reilly M. // *An. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 96, № 2. — P. 51–53.
28. Ronga D., Filesi M., Ventroni G., Montesano T. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25, № 8. — P. 945.
29. Vermiglio F., Violi M.A., Finocciaro M.D. et al. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 4, № 4. — P. 387–391.
30. Mc Cowen K., Adler R., Ghaed N., Verdon I., Hofeldt F. // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 61, № 7. — P. 52–58.
31. Maxon H. // *Thyroid today.* — 1993. — Vol. 16, № 2. — P. 1–9.
32. Maxon H., Engeargo E., Thomas D. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1992. — Vol. 33, № 6. — P. 1132–1137.
33. Шишкіна В.В., Чеботарева Э.Д., Синюта Б.Ф. и др. // *Пром. меп.* — 2000. — № 3. — С. 45–47.
34. Wu H.S., Huang W.S., Liu Y.C. et al. // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, № 5b. — P. 4235–4238.
35. Azizkhan R. et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1991. — Vol. 19, № 5. — P. 357–358.
36. Hay I. et al. // *Period Surg.* — 1992. — Vol. 112, № 6. — P. 1139–1146.
37. Carcangin M. et al. // *Cancer.* — 1985. — Vol. 55, № 4. — P. 805–828.
38. Bonte F. // *Am. J. Roeng. A Nucl. Med.* — 1965. — Vol. 95, № 1. — P. 1–24.
39. Simpson W. et al. // *Int. J. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 14, № 6. — P. 1063–1067.
40. Zarnegar R., Brunaud L., Kanauchi H. et al. // *Surgery.* — 2002. — Vol. 132, № 6. — P. 984–990.
41. Cho J.Y. // *Curr. Gene Ther.* — 2002. — Vol. 2, № 4. — P. 393–402.
42. Kinder B. K. // *Curr. Opin. Oncol.* — 2003. — Vol. 15, № 1. — P. 71–77.
43. Pluijmen M.J., Eustatia-Rutten C., Goslings B.M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2003. — Vol. 58, № 4. — P. 428–435.

Надходження до редакції 25.06.2004.

Прийнято 25.06.2004.

Адреса для листування:

Афанасьєва Наталія Іванівна,  
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,  
Харків, 61024, Україна