

Received: 2004.07.29
Accepted: 2004.12.13
Published: 2004.12.30

Czynniki rokownicze w zróżnicowanym raku tarczycy

Prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma

Jacek Makarewicz^{1,2}, Andrzej Lewiński¹

¹ Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

² Oddział Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Skłodowskiej-Curie w Zgierzu

Streszczenie

Zróżnicowany rak tarczycy należy do nowotworów o dobrym rokowaniu. Istnieje jednak grupa chorych z rakiem tarczycy o wyraźnie niekorzystnym przebiegu. Chorych tych można wyselekcjonować wkrótce po ustaleniu rozpoznania w celu możliwie szybkiego wdrożenia właściwego postępowania. W pracy omówiono zasadnicze elementy prognostyczne u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy • czynniki rokownicze

Summary

Differentiated thyroid carcinoma is a neoplasm with good prognosis. There is, however, a group of thyroid carcinoma patients with clearly unfavorable course. These patients should be selected soon after the diagnosis of the disease in order to introduce proper therapy as early as possible. The paper presents the main prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma.

Key words: differentiated thyroid carcinoma • prognostic factors

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6748.pdf

Word count: 2124

Tables: 4

Figures: –

References: 88

Adres autora: prof. Andrzej Lewiński, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej UM, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: alewin@csk.am.lodz.pl

Nowotwory złośliwe gruczołu tarczowego, zgodnie ze stosowaną powszechnie klasyfikacją WHO, dzieli się na guzy nabłonkowe, nienabłonkowe, chłoniaki złośliwe, guzy różne, guzy wtórne i guzy niesklasyfikowane [34]. Wśród tych pierwszych wyróżnia się:

- 1) raka brodawkowego – nowotwór wywodzący się z komórek pęcherzykowych tarczycy, tworzący struktury brodawkowe i pęcherzykowe, charakteryzujący się obecnością typowych cech w badaniu cytologicznym, dotyczących przede wszystkim budowy jąder komórkowych;
- 2) raka pęcherzykowego – nowotwór pochodzący również z komórek pęcherzykowych tarczycy, lecz niemający cech cytologicznych raka brodawkowego;
- 3) raka niezróżnicowanego – nowotwór o dużej złośliwości, zbudowany częściowo lub całkowicie z komórek niezróżnicowanych;
- 4) raka rdzeniastego – nowotwór złośliwy pochodzący z komórek C tarczycy i
- 5) inne, znacznie rzadziej występujące raki.

Rokowanie w raku zróżnicowanym tarczycy jest ogólnie dobre – przeżycie 10-letnie sięga 90–95%, a jedynie u około 30% chorych dochodzi do nawrotów [50]. Istnieje jednak grupa pacjentów charakteryzująca się gorszym rokowaniem, którą to grupę można wyselekcjonować w celu szybkiego wdrożenia jak najwłaściwszego leczenia.

Jak dotąd, zidentyfikowano wiele czynników rokowniczych, które podzielić można na:

- charakteryzujące pacjenta – wiek, płeć, współistnienie chorób autoimmunologicznych tarczycy;
- charakteryzujące nowotwór – histologiczne (rak brodawkowy: podtypy; rak pęcherzykowy: inwazyjność, zróżnicowanie), określające rozprzestrzenianie nowotworu (rozmiar guza, inwazja pozatrebtkowa, przerzuty odległe, liczba ognisk, obecność przerzutów w węzłach chłonnych); ploidia jąder komórkowych;
- związane ze sposobem leczenia – wpływ czasu do podjęcia leczenia, zakres operacji tarczycy, leczenie ^{131}I , leczenie hormonalne;
- związane z obecnością markera nowotworowego (Tg) we krwi po operacji.

CZNNIKI ROKOWNICZE CHARAKTERYZUJĄCE PACJENTA

U osób dorosłych ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka zróżnicowanego tarczycy rośnie wraz z wiekiem w chwili rozpoznania w sposób liniowy, szczególnie po przekroczeniu 40 roku życia [10,51], 45 roku życia [70,74] lub, według innych, 55 roku życia [1]. Stwierdzono różnice związane z płcią dla poszczególnych grup wiekowych. Nie jest do końca wyjaśnione, dlaczego u młodszych pacjentów rokowanie jest lepsze niż u starszych. Wprawdzie u osób starszych wykrywa się częściej bardziej zaawansowane lokalnie postaci raka, z większą liczbą przerzutów odległych i bardziej agresywne histopatologicznie, nie jest to jednak pełne wyjaśnienie zjawiska, zdarza się bowiem obserwować u dzieci w chwili rozpoznania chorobę bardziej zaawansowaną, nierzadko z przerzutami odległymi, większą skłonnością do wznowy i, mimo to, dobrymi odległymi wynikami leczenia [11,25,30,42,54]. Jednak u młodszych dzieci (szczególnie poniżej 10 roku życia) rozpoznaje się nierzadko zaawansowane postaci raka ze złym rokowaniem odległym [65].

Płeć jest nieco kontrowersyjnym czynnikiem rokowniczym – w niektórych badaniach stwierdzono, że rokowanie w raku tarczycy u mężczyzn jest gorsze niż u kobiet [5,46,47], nie potwierdzono jednak tej obserwacji w innych pracach [1,70].

W przypadku raka brodawkowego obecność nacieków limfocytarnych w tarczycy lub współistnienie choroby Hashimoto wydaje się poprawiać rokowanie [41,45,49].

CZNNIKI ROKOWNICZE CHARAKTERYZUJĄCE NOWOTWÓR

Jak się powszechnie uważa, rak pęcherzykowy rokuje nieco gorzej niż rak brodawkowy, co, być może, jest związane ze starszym wiekiem pacjentów, w których rozpoznaje się raka pęcherzykowego lub jego większym zaawansowaniem w chwili rozpoznania w porównaniu do raka brodawkowego [51,83]. Wśród tych dwóch typów histologicznych rokowanie może się różnić w zależności od ich wariantów. U pacjentów z rakiem brodawkowym donoszono o złym rokowaniu w przypadku wariantu wysokomórkowego [80], kolumnowomórkowego [23] i oksyfilnego [37]. Postacie otorebkowane [67] i wariant pęcherzykowy [81,88] rokuje dobrze, a odmiana z rozległym stwardnieniem umiarkowanie dobrze [10]. Jak niedawno wykazano, rak brodawkowy z inwazją naczyń rokuje gorzej co do obecności lub rozwoju przerzutów odległych niż postaci bez zajęcia naczyń [27]. Raka pęcherzykowego klasycznie dzieli się na postać z minimalną inwazją – dobrze rokującą i wysoce (szeroko) inwazyjną – gorzej rokującą. Inne odmiany raka pęcherzykowego – rak oksyfilny i – od niedawna wyróżniany w grupie raków pęcherzykowych – rak niskozróżnicowany wiążą się z gorszym rokowaniem [1,16]. Rak wyspowy – stanowi odrębny typ nowotworu złośliwego tarczycy pochodzenia nabłonkowego, o poważnym rokowaniu [76]. Odmiany te często nie wychwytyują jodu promieniotwórczego. Nie ma ścisłego związku między inwazyjnością raka, a stopniem jego zróżnicowania i obydwie te parametry należy brać pod uwagę w ocenie rokowania.

Stopień zróżnicowania komórkowego

Stopień zróżnicowania komórkowego ma istotne znaczenie rokownicze zarówno w przypadkach raka pęcherzykowego, jak i brodawkowego. W badaniach pochodzących z Kliniki Mayo stopień zróżnicowania raka według klasyfikacji Brodera, opartej na cechach cytoplazmy, jądra i liczbie podziałów mitotycznych, miał duże znaczenie prognostyczne w przypadkach raka brodawkowego [31]. Zawartość DNA jądrowego jest uważana za kolejny czynnik istotny prognostycznie – aneuploidalna ilość DNA jądrowego była związana z wyższą śmiertelnością z powodu raka, przynajmniej w grupie chorych ze słabo zróżnicowanym rakiem brodawkowym [31,59,77].

W przypadku raka pęcherzykowego, znaczenie tego parametru jest prawdopodobnie wyraźnie mniejsze [73].

Rozmiar (wielkość) guza

Rozmiar (wielkość) guza jest istotnym czynnikiem rokowniczym raka zróżnicowanego tarczycy – ryzyko nawrotu choroby i śmiertelność z powodu raka stopniowo rosną wraz ze wzrostem wielkości guza [1,16,70]. Cecha ta wydaje się mieć

większe znaczenie w przypadku raka brodawkowego niż pęcherzykowego, w którym o rokowaniu decydują bardziej stopień zróżnicowania i inwazyjności raka [21]. Rak brodawkowy tarczycy występujący w postaci pojedynczego ogniska o średnicy nie większej niż 10 mm rokuje bardzo dobrze co do przeżycia po leczeniu, należy jednak pamiętać o możliwości przerzutów odległych lub wznowy lokoregionalnej [13].

Liczba ognisk

Postacie wielogniskowe spotykane są często w przypadkach raka brodawkowego, bardzo rzadko pęcherzykowego. Wielogniskowe występowanie raka, czy to jako wewnątrzczajkowe przerzuty, czy też liczne ogniska pierwotne, wiąże się ze znacznie większą częstością przerzutów do węzłów chłonnych, skłonnością do wznowy miejscowej, przerzutów odległych i większą śmiertelnością [4,10,51].

Nie ma wątpliwości, że inwazja pozataczycowa raka jest niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej, przerzutów odległych i większej śmiertelności u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy [43,51].

Przerzuty

Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych są zjawiskiem częstym u chorych z rakiem brodawkowym. Znaczenie kliniczne tych przerzutów nie jest wyjaśnione – opisywane jest albo większe ryzyko nawrotów i zgonu z powodu raka u chorych z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych [4], albo – według innych autorów – nie stwierdzono związku przerzutów z czasem przeżycia [15,28,31,38,51,71]. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi są natomiast rzadkim zjawiskiem w raku pęcherzykowym o trudnym do pełnego zdefiniowania lecz prawdopodobnie niekorzystnym rokowniczo znaczeniu [24,73]. Opinia ta nie jest jednak powszechnie podzielana [70].

Powszechnie uważa się natomiast, że zdecydowanie źle rokują chorzy z przerzutami odległymi, wykrytymi w chwili rozpoznania choroby, zarówno w przypadkach raka brodawkowego, jak i pęcherzykowego tarczycy [6,17,20,70,71].

Czynniki molekularne

Gorsze rokowanie w raku tarczycy wiąże się z utratą ekspresji genu receptora TSH, symportera Na^+/I^- , Tg i peroksydazy tarczycowej. W słabo zróżnicowanych rakach wykryto też mutacje genu *p53*, *RAS* (z nadmierną ekspresją białka p21), *c-myc* [3, 23, 52, 60, 61]. Z gorszym rokowaniem wiąże się również występowanie onkogenu *ret/PTC*, a w szczególności jego izoformy *ret/PTC3* [12,55,78]. Niepewne jest znaczenie rokownicze mutacji genu *BRAF* w raku brodawkowym – jej obecność wiąże się być może z większym zaawansowaniem choroby i przerzutami odległymi, nie potwierdzono jednak tej obserwacji w niezależnych badaniach [26,53,56,68].

Badania obrazowe

Pozytronowa tomografia emisyjna wykonana po podaniu ^{18}F -FDG jest uznaną metodą w diagnostyce przerzutów

zróżnicowanego raka tarczycy. Jak wykazano w jednej z prac, wzrost gromadzenia radiofarmaceutyku w zmianach wiąże się z niekorzystnym rokowaniem co do czasu przeżycia chorych [86].

CZYNNIKI ROKOWNICZE ZWIĄZANE ZE SPOSOBEM LECZENIA

Sposób leczenia raka tarczycy

Opóźnienie podjęcia właściwego leczenia po rozpoznaniu choroby pogarsza rokowanie [50]. Również sposób leczenia raka tarczycy ma wpływ na rokowanie. W postaciach raka jawnych klinicznie całkowita lub prawie całkowita tyroidektomia zmniejsza ryzyko nawrotu (u wszystkich chorych) i wpływa na wydłużenie czasu przeżycia (u chorych z gorzej rokującymi postaciami raka) w porównaniu z mniej radykalnymi zabiegami. Zabiegi radykalne są zalecane przez większość autorów u wszystkich chorych z rakiem tarczycy z wyjątkiem przypadków raka brodawkowego z pojedynczym guzem o średnicy nie przekraczającej 10 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych lub przerzutów odległych [32,40,62,69]. Nie jest to jednak opinia bezwzględnie przez wszystkich podzielana [57,85]. Wpływ elektywnego wycięcia węzłów chłonnych na częstość wznowy lokoregionalnej lub przerzutów odległych i na czas przeżycia nie jest w pełni wyjaśniony [20,35,63,87].

Ablacja kikutów tarczycy za pomocą radiojodu oparta jest na następujących przesłankach: podanie jodu poprzez eliminację tkanki tarczycy powoduje zwiększenie swoistości późniejszych oznaczeń Tg, pozwala na monitorowanie scyntygraficzne choroby, a w przypadku obecności niewyciętych operacyjnie niewielkich ognisk raka, powoduje ich zniszczenie. Wykazano korzystny wpływ podania ablacyjnej dawki jodu promieniotwórczego na odsetek nawrotów raka i/lub śmiertelność z powodu raka tarczycy, szczególnie w grupach obciążonych gorszym rokowaniem i/lub po mało radykalnym leczeniu operacyjnym [14,40,51,80,82].

Leczenie hormonalne L-tyroksyną z niepełną supresją TSH jest również czynnikiem pogarszającym rokowanie w raku tarczycy [7].

Nowe możliwości stwarza zastosowanie do leczenia raka tarczycy rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (rhTSH) – wpływ tej metody na rokowanie wymaga jednak dalszych obserwacji [39].

CZYNNIKI ROKOWNICZE ZWIĄZANE Z OBECNOŚCIĄ MARKERA NOWOTWOROWEGO (Tg) WE KRWI PO OPERACJI

Tyreoglobulina

Tyreoglobulina jest glikoproteiną wytwarzaną wyłącznie przez komórki pęcherzykowe tarczycy, zarówno te prawidłowe, jak i nowotworowo zmienione. Zmiany stężenia TSH wywierają wpływ na stężenie Tg, ponieważ gen kontrolujący Tg podlega wpływowi tegoż TSH w taki sposób, że zwiększone stężenie TSH powoduje zwiększenie stężenia Tg, a supresja stężenia TSH w surowicy (na przykład za pomocą hormonów tarczycy) wiąże się zazwyczaj ze zmniejszeniem stężenia Tg w surowicy.

Podczas oceny stężenia Tg we krwi należy zatem wziąć pod uwagę zarówno stężenie tyreotropiny, jak i obecność

Tabela 1. Odsetek pacjentów z obecnością we krwi tyreoglobuliną (Tg >1 ng/ml) po ablacji tarczycy (chirurgicznej i za pomocą ¹³¹I) z powodu raka zróżnicowanego tarczycy [66]

Zaawansowanie choroby	Podczas supresji wydzielania TSH [%]	Podczas stymulacji wydzielania TSH [%]
Pełna remisja	2	12
Izolowane przerzuty do węzłów chłonnych szyi	80	95
Przerzuty odległe, w tym nieme radiologicznie	98 95	>99 >99

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna raka zróżnicowanego tarczycy oparta na systemie TNM z 1992 r. [36]

Stopień	<45 roku życia	≥45 roku życia
I	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁	T ₂ N ₀ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀
III		T ₄ N ₀ M ₀ , T ₁₋₄ N ₁ M ₀
IV		T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁

T₁ – guz o średnicy do 1 cm w największym wymiarze, ograniczony do miększu tarczycy; T₂ – guz o średnicy 1–4 cm w największym wymiarze, ograniczony do miększu tarczycy; T₃ – guz o średnicy powyżej 4 cm, ograniczony do miększu tarczycy; T₄ – guz każdej wielkości, przekraczający torebkę tarczycy; N₀ – nie stwierdza się przerzutów nowotworowych w okolicznych węzłach chłonnych; N₁ – stwierdza się przerzuty nowotworowe w okolicznych węzłach chłonnych; M₀ – brak przerzutów odległych; M₁ – obecne przerzuty odległe.

Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna raka zróżnicowanego tarczycy oparta na systemie TNM z 2002 r. [84]

Stopień	<45 roku życia	≥45 roku życia
I	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁	T ₂ N ₀ M ₀
III		T ₃ N ₀ M ₀ lub T ₁₋₃ N _{1a} M ₀
IV		IVa: T ₁₋₃ N _{1b} M ₀ lub T _{4a} N ₀₋₁ M ₀ ; IVb: T _{4b} N ₀₋₁ M ₀ ; IVc: T ₁₋₄ N ₀₋₁ M ₁

T₁ – guz ≤2 cm w największym wymiarze ograniczony do tarczycy; T₂ – guz >2 i ≤4 cm w największym wymiarze ograniczony do tarczycy; T₃ – guz >4 cm w największym wymiarze ograniczony do tarczycy lub minimalnie ją przekraczający; T_{4a} – guz przekraczający torebkę tarczycy i naciekający którąkolwiek z następujących struktur: tkanki miękkie podskórne, krtań, tchawicę, przełyk, nerw krtańowy wsteczny; T_{4b} – guz nacieka powięź przedkręgową lub naczynia śródpiersia lub tętnicę szyjną; N₀ – brak przerzutów nowotworowych w regionalnych węzłach chłonnych; N₁ – przerzuty nowotworowe w regionalnych węzłach chłonnych; M₀ – brak przerzutów odległych; M₁ – obecne przerzuty odległe.

prawidłowej tkanki tarczycowej. Jeżeli Tg jest obecna we krwi podczas supresji TSH, jej stężenie powinno zwiększyć się w okresie stymulacji TSH.

W doniesieniach z wielu ośrodków osiągnięto zbliżone wyniki dotyczące stężenia Tg w różnych grupach pacjentów z rakiem tarczycy (tabela 1) [2,58,64,66].

Stężenie Tg w surowicy jest bardzo dobrym wskaźnikiem rokowniczym u chorych pozbawionych tarczycy. Pacjenci, u których stężenie Tg jest niewykrywalne podczas stymulacji TSH pozostają przeważnie wolni od nawrotów przez wiele lat [64]. Wyraźnie większe jest natomiast ryzyko nawrotu choroby w grupie pacjentów z obecnością we krwi Tg [7]. Należy oczekiwać, że podobne znaczenie dla prognozowania nawrotu choroby będzie miało również oznaczenie stężenia Tg po stymulacji rekombinowaną tyreotropiną.

Dralle i wsp. [19] obserwowali nieco niższe (w stosunku do masy nowotworu) stężenie Tg w rakach brodawkowatych i rakach oksyfilnych niż w rakach pęcherzykowych, tym niemniej Tg jest wytwarzana przez niemal wszystkie typy zróżnicowanego raka tarczycy, z czym wiąże się duża czułość diagnostyczna testu oznaczania Tg w tej chorobie.

Wykazano też znaczenie pierwszego oznaczenia stężenia Tg w surowicy w prognozowaniu wznów miejscowej lub przerzutów raka. Zarówno bezwzględne stężenie Tg, jak i współczynniki oparte na stosunku stężenia Tg do objętości resztek tarczycy (V) oraz wychwyty jodu ¹³¹I przez kikuty tarczycy (Tup₂₄) oznaczone po tyreoidektomii, ale przed leczeniem uzupełniającym ¹³¹I u chorych z przerzutami raka zróżnicowanego tarczycy wykrytymi w okresie 6 miesięcy od podania izotopu ¹³¹I, przybierają wartości większe niż

Tabela 4. Elementy schematów prognostycznych stosowanych u chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy

Zmienna	Nazwa schematu						
	EORTC (1979)	AGES (1987)	AMES (1988)	U of C (1990)	MACIS (1993)	SKMMC (1995)	NTCTCS (1998)
Czynniki charakteryzujące pacjenta							
Wiek	X	X	X	–	X	X	X
Płeć	X	–	X	–	–	–	–
Czynniki charakteryzujące nowotwór							
Wielkość	–	X	X	X	X	X	X
Wieloogniskowość	–	–	–	–	–	–	X
Histologic grade	–	X	–	–	–	X	–
Typ histologiczny	X	P	X	–	P	X	X
Inwazja pozatarczycowa	X	X	X	X	X	X	X
Przerzuty do węzłów chłonnych	–	–	–	X	–	X	X
Przerzuty odległe	X	X	X	X	X	X	X
Czynniki związane ze sposobem leczenia							
Niepełna resekcja	–	–	–	–	X	–	–

X – cecha uwzględniana w ocenie ryzyka; – – cecha nie uwzględniana w ocenie ryzyka. P – system stosowany wyłącznie w raku brodawkowatym; EORTC – Byar i wsp. [8]; AGES – Hay i wsp. [33]; AMES – Cady i wsp. [9]; MACIS – Hay i wsp. [32] U of C – De Groot i wsp. [15]; SKMMC – Shaha i wsp. [70]; NTCTCS – Sherman i wsp. [72]

u chorych bez przerzutów. Największą wartość dyskryminacyjną, jeśli chodzi o prognozowanie wznowy lub przerzutów raka w badanej grupie chorych, wydaje się mieć współczynnik Tg/Tup₂₄, mniejszą – bezwzględne stężenie Tg, najmniejszą – współczynnik Tg/V [29, 48].

W przyszłości znaczenia diagnostycznego i prognostycznego dla rozwoju raka tarczycy mogą nabrać ilościowe badania stężenia mRNA dla tyreoglobuliny we krwi, jak dotąd jednak wartość tych oznaczeń jest niepewna [44,75,79].

W celu ułatwienia wyboru odpowiedniego sposobu leczenia w chwili rozpoznania raka tarczycy opracowano wiele schematów rokowniczych [8,9,15,32,33,70,72].

W chwili obecnej powszechnie stosuje się system TNM z 1992 roku z jego późniejszymi modyfikacjami [36]. Stopień klinicznego zaawansowania raka brodawkowego i pęcherzykowego tarczycy oparty na systemie z roku 1992 przedstawiono w tabeli 2. Szerokie dyskusje budzi nowa, znacząco zmieniona wersja systemu TNM opublikowana w 2002 roku przedstawiona w tabeli 3 [84]. Szczególnie kontrowersje wiążą się z oceną ryzyka (a co za tym idzie i wskazaniem dotyczącym postępowania) u pacjentów z guzem T₁ – wcześniej oznaczającym wielkość ≤ 1cm, w klasyfikacji z 2002 r. ≤ 2 cm.

W badaniach obejmujących kilkuset pacjentów wykazano, że stosowanie systemu TNM w wersji z 1992 r. dobrze prognozuje zarówno śmiertelność związaną z rakiem zróżnicowanym tarczycy (waha się od 1,7% dla I stopnia do 61%

dla IV stopnia), jak i ryzyko nawrotów po wcześniejszej remisji (15% dla I stopnia, 67% dla IV stopnia).

Jak dotąd brak szerszych porównań dotyczących obu modyfikacji, jak się jednak wydaje ich wartość prognostyczna jest zbliżona – z wyjątkiem grupy chorych z pojedynczym guzem w stopniu T₁ [18].

Kryteria uwzględnione w innych schematach prognostycznych wymieniono w tabeli 4.

Proste wzory matematyczne, uwzględniające obecność poszczególnych cech bądź ich brak, ułatwiają ocenę ryzyka za pomocą prezentowanych schematów. We wszystkich wymienionych systemach, opartych na niezależnych analizach, brana jest pod uwagę inwazja pozatarczycowa guza oraz obecność przerzutów odległych, większość z przedstawionych schematów uwzględnia wielkość guza i wiek pacjenta. Jak można zatem sądzić, wymienione wyżej elementy mają, zarówno ze względu na swoją wagę, jak i prostotę związaną z oceną, zasadnicze znaczenie prognostyczne u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy.

Rozważenie wymienionych w obecnej pracy elementów prognostycznych, z których większość znana jest tuż po rozpoznaniu choroby lub najdalej w kilka tygodni po operacji, może ułatwić wybór dalszego postępowania u chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy – uniknąć nadmiernie agresywnego leczenia, kiedy prawdopodobny jest łagodny przebieg choroby i wdrożyć takie leczenie, gdy oczekiwana jest szybka progresja raka.

PIŚMIENICTWO

- [1] Akslen L.A., Haldorsen T., Thoresen S.O., Glatte E.: Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res.*, 1991; 51: 1234–1241
- [2] Ashcraft M.W., Van Herle A.J.: The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am. J. Med.*, 1981; 71: 806–814
- [3] Basolo F., Pinchera A., Fugazzola L., Fontanini G., Elisei R., Romei C., Pacini F.: Expression of p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer. *Eur. J. Cancer*, 1994; 30: 171–174
- [4] Beasley N.J., Lee J., Eski S., Walfish P., Witterick I., Freeman J.L.: Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2002; 128: 825–828
- [5] Bhattacharyya N.: A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2003; 128: 115–123
- [6] Beierwaltes W.H., Nishiyama R.H., Thompson N.W., Copp J.E., Kubo A.: Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J. Nucl. Med.*, 1982; 23: 561–568
- [7] Bohm J., Kosma V.M., Eskelinen M., Hollmen S., Niskanen M., Tulla H., Alhava E., Niskanen L.: Non-suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999; 141: 460–467
- [8] Byar D.P., Green S.B., Dor P., Williams E.D., Colon J., van Gilse H.A., Mayer M., Sylvester R.J., van Glabbeke M.: A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur. J. Cancer*, 1979; 15: 1033–1041
- [9] Cady B., Rossi R.: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 1988; 104: 947–953
- [10] Carcangiu M.L., Bianchi S.: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1989; 13: 1041–1049
- [11] Ceccarelli C., Pacini F., Lippi F., Elisei R., Arganini M., Miccoli P., Pinchera A.: Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery*, 1988; 104: 1143–1148
- [12] Cetta F., Gori M., Montalto G., Zuckermann M., Toti P.: Different significance of ret/PTC(1) and ret/PTC(3) rearrangements in thyroid carcinogenesis: lesson from two subgroups of patients with papillary thyroid carcinomas showing the highest incidence of ret/PTC activation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 1429
- [13] Chow S.M., Law S.C., Chan J.K., Au S.K., Yau S., Lau W.H.: Papillary microcarcinoma of the thyroid - Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*, 2003; 98: 31–40
- [14] Chow S.M., Law S.C., Mendenhall W.M., Au S.K., Yau S., Yuen K.-T., Law C.-C., Lau W.-H.: Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer*, 2002; 95: 488–498
- [15] DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H.: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990; 71: 414–424
- [16] DeGroot L.J., Kaplan E.L., Shukla M.S., Salti G., Straus F.H.: Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 2946–2953
- [17] Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Gorman C.A., Hay I.D.: Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 2041–2045
- [18] Doebert N., Menzel C., Oeschger S., Gruenewald F.: Differentiated thyroid carcinoma: the new UICC 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 169 patients. *Thyroid*, 2004; 14: 65–70
- [19] Dralle H., Schwarzkrook R., Lang W., Bocker W., Ziegler H., Schroder S.: Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1985; 108: 504–510
- [20] Eichhorn W., Tabler H., Lippold R., Lochmann M., Schreckenberger M., Bartenstein P.: Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*, 2003; 13: 949–958
- [21] Emerick G.T., Duh Q.Y., Siperstein A.E., Burrow G.N., Clark O.H.: Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*, 1993; 72: 3287–3295
- [22] Evans H.L.: Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986; 85: 77–80
- [23] Fagin J.A., Matsuo K., Karmakar A., Chen D.L., Tang S.H., Koeffler H.P.: High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J. Clin. Invest.*, 1993; 91: 179–184
- [24] Farahati J., Mortl M., Reiners C.: The significance of lymph node status in papillary and follicular thyroid gland carcinoma for the nuclear medicine physician. *Zentralbl. Chir.*, 2000; 125: 830–834
- [25] Farahati J., Parlowsky T., Mader U., Reiners C., Bucky P.: Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *Langenbecks Arch. Surg.*, 1998; 383: 235–239
- [26] Fugazzola L., Mannavola D., Cirello V., Vannucchi G., Muzza M., Vicentini L., Beck-Peccoz P.: BRAF mutations in an Italian cohort of thyroid cancers. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2004; 61: 239–243
- [27] Gardner R.E., Tuttle R.M., Burman K.D., Haddady S., Truman C., Sparling Y.H., Wartofsky L., Sessions R.B., Ringel M.D.: Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2000; 126: 309–312
- [28] Grebe S.K., Hay I.D.: Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg. Oncol. Clin. North Am.*, 1996; 5: 43–63
- [29] Gruenewald F., Menzel C., Fimmers R., Zamora P.O., Biersack H.J.: Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer. *J. Nucl. Med.*, 1996; 37: 1962–1964
- [30] Harness J.K., Thompson N.W., McLeod M.K., Pasieka J.L., Fukuuchi A.: Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J. Surg.*, 1992; 16: 547–553
- [31] Hay I.D.: Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1990; 19: 545–576
- [32] Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Ebersold J.R., Grant C.S.: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*, 1993; 114: 1050–1057
- [33] Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F., McConahey W.M.: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*, 1987; 102: 1088–1095
- [34] Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H.: Histological typing of thyroid tumours. *International Histological Classification of Tumours*, Vol. 11, Wyd. 2, WHO, Springer Verlag, Berlin, 1988
- [35] Herman K., Wysocki W., Fortuna J.: Czy usuwać elektrycznie szynę węzły chłonne w zróżnicowanym raku tarczycy? *Wiad. Lek.*, 2001; 54(Supl.1): 205–209
- [36] Hermanek P., Sobin L.H. (Ed.): *Thyroid gland (ICD-OC73). TNM classification of malignant tumors, 4th Edition, 2nd Revision, International Union Against Cancer, Springer Verlag, Berlin, 1992*
- [37] Herrera M.F., Hay I.D., Wu P.S., Goellner J.R., Ryan J.J., Ebersold J.R., Bergstralh E.J., Grant C.S.: Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J. Surg.*, 1992; 16: 669–674
- [38] Hughes C.J., Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R.: Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck*, 1996; 18: 127–132
- [39] Jarzab B., Handkiewicz-Junak D., Roskosz J., Puch Z., Wygoda Z., Kukulska A., Jurecka-Lubieniecka B., Hasse-Lazar K., Turska M., Zajusz A.: Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2003; 30: 1077–1086
- [40] Jarzab B., Handkiewicz-Junak D., Włoch J., Kalembe B., Roskosz J., Kukulska A.: Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000; 27: 833–841
- [41] Kashima K., Yokoyama S., Noguchi S., Murakami N., Yamashita H., Watanabe S., Uchino S., Toda M., Sasaki A., Daa T., Nakayama I.: Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 1998; 8: 197–202

- [42] La Quaglia M.P., Black T., Holcomb G.W. 3rd, Sklar C., Azizkhan R.G., Haase G.M., Newman K.D.: Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J. Pediatr. Surg.*, 2000; 35: 955-959
- [43] Lerch H., Schober O., Kuwert T., Saur H.B.: Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 2067-2075
- [44] Li D., Butt A., Clarke S., Swaminathana R.: Real-time quantitative PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of thyroid cancer patients and healthy subjects. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2004; 1022: 147-151
- [45] Loh K.C., Greenspan F.S., Dong F., Miller T.R., Yeo P.P.: Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 458-463
- [46] Loh K.C., Greenspan F.S., Gee L., Miller T.R., Yeo P.P.: Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3553-3562
- [47] Lundgren C.I., Hall P., Ekblom A., Frisell J., Zedenius J., Dickman P.W.: Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int. J. Cancer*, 2003; 106: 569-573
- [48] Makarewicz J.: Ocena wartości pierwszego oznaczenia tyreoglobuliny w prognozowaniu przerzutów po operacji zróznicowanego raka tarczycy. Praca na stopień doktora nauk medycznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, 2003
- [49] Matsubayashi S., Kawai K., Matsumoto Y., Mukuta T., Morita T., Hirai K., Matsuzuka F., Kakudoh K., Kuma K., Tamai H.: The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 3421-3424
- [50] Mazzaferri E.L.: Radioiodine and other treatments and outcome. W: Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. Wyd. 7, Red. Braverman L.E., Utiger R.D., Lippincott J.B., New York, 1996; 922-945
- [51] Mazzaferri E.L., Jhiang S.M.: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.*, 1994; 97: 418-428
- [52] Motoi N., Sakamoto A., Yamochi T., Horiuchi H., Motoi T., Machinami R.: Role of ras mutation in the progression of thyroid carcinoma of follicular epithelial origin. *Pathol. Res. Pract.*, 2000; 196: 1-7
- [53] Namba H., Nakashima M., Hayashi T., Hayashida N., Maeda S., Rogounovitch T.I., Ohtsuru A., Saenko V.A., Kanematsu T., Yamashita S.: Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 4393-4397
- [54] Newman K.D., Black T., Heller G., Azizkhan R.G., Holcomb G.W. III, Sklar C., Vlamis V., Haase G.M., La Quaglia M.P.: Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann. Surg.*, 1998; 227: 533-541
- [55] Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E., Monforte-Munoz H., Fagin J.A.: Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.*, 1997; 57: 1690-1694
- [56] Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M., Biddinger P.W., Knauf J.A., Basolo F., Zhu Z., Giannini R., Salvatore G., Fusco A., Santoro M., Fagin J.A., Nikiforov Y.E.: BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5399-5404
- [57] Orsenigo E., Beretta E., Fiacco E., Scaltrini F., Veronesi P., Invernizzi L., Gini P., Fiorina P., Di Carlo V.: Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2004; 30: 1104-1106
- [58] Ozata M., Suzuki S., Miyamoto T., Liu R.T., Fierro-Renoy F., DeGroot L.J.: Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 79: 98-105
- [59] Pasięka J.L., Zedenius J., Auer G., Grmelius L., Hoog A., Lundell G., Wallin G., Backdahl M.: Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery*, 1992; 112: 1154-1159
- [60] Pollina L., Pacini F., Fontanini G., Vignati S., Bevilacqua G., Basolo F.: bcl-2, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression is related to the degree of differentiation in thyroid carcinomas. *Br. J. Cancer*, 1996; 73: 139-143
- [61] Romano M.I., Grattone M., Karner M.P., Moiguer S., Tetelbaum F., Romano L.A., Illescas E., Padin R., Cueva F., Burdman J.A.: Relationship between the level of c-myc mRNA and histologic aggressiveness in thyroid tumors. *Horm. Res.*, 1993; 39: 161-165
- [62] Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C., Goepfert H., Haynie T.P., Johnston D.A.: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75: 714-720
- [63] Scheumann G.F., Gimm O., Wegener G., Hundeshagen H., Dralle H.: Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J. Surg.*, 1994; 18: 559-567
- [64] Schlumberger M., Baudin E.: Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.*, 1998; 138: 249-252
- [65] Schlumberger M., De Vathaire F., Travagli J.P., Vassal G., Lemerle J., Parmentier C., Tubiana M.: Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987; 65: 1088-1094
- [66] Schlumberger M., Pacini F.: Thyroid tumors. Editions Nucleon, Paris, 1999
- [67] Schroder S., Bocker W., Dralle H., Kortmann K.B., Stern C.: The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, 1984; 54: 90-93
- [68] Sedliarou I., Saenko V., Lantsov D., Rogounovitch T., Namba H., Abrosimov A., Lushnikov E., Kumagai A., Nakashima M., Meirmanov S., Mine M., Hayashi T., Yamashita S.: The BRAFT1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma. *Int. J. Oncol.*, 2004; 25: 1729-1735
- [69] Shah J.P., Loree T.R., Dharker D., Strong E.W., Begg C., Vlamis V.: Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am. J. Surg.*, 1992; 164: 658-661
- [70] Saha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*, 1995; 118: 1131-1136
- [71] Saha A.R., Shah J.P., Loree T.R.: Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann. Surg. Oncol.*, 1996; 3: 534-538
- [72] Sherman S.I., Brierley J.D., Sperling M., Ain K.B., Bigos S.T., Cooper D.S., Haugen B.R., Ho M., Klein I., Ladenson P.W., Robbins J., Ross D.S., Specker B., Taylor T., Maxon H.R. III: Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998; 83: 1012-1021
- [73] Simpson W.J., McKinney S.E., Carruthers J.S., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B., Panzarella T.: Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients. *Am. J. Med.*, 1987; 83: 479-488
- [74] Simpson W.J., Panzarella T., Carruthers J.S., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B.: Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988; 14: 1063-1075
- [75] Span P.N., Slegers M.J., van den Broek W.J., Ross H.A., Nieuwlaat W.A., Hermus A.R., Sweep C.G.: Quantitative detection of peripheral thyroglobulin mRNA has limited clinical value in the follow-up of thyroid cancer patients. *Ann. Clin. Biochem.*, 2003; 40: 94-99
- [76] Sporny S.: Cytodiagnostyka chorób tarczycy. Studio Graficzne Sobiepański-Trocha s.c., Łódź, 1998
- [77] Sturgis C.D., Caraway N.P., Johnston D.A., Sherman S.I., Kidd L., Katz R.L.: Image analysis of papillary thyroid carcinoma fine-needle aspirates: significant association between aneuploidy and death from disease. *Cancer*, 1999; 87: 155-160
- [78] Sugg S.L., Ezzat S., Zheng L., Freeman J.L., Rosen I.B., Asa S.L.: Oncogene profile of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*, 1999; 125: 46-52
- [79] Takano T., Miyauchi A., Yoshida H., Hasegawa Y., Kuma K., Amino N.: Quantitative measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of patients after total thyroidectomy. *Br. J. Cancer.*, 2001; 85: 102-106
- [80] Taylor T., Specker B., Robbins J., Sperling M., Ho M., Ain K., Bigos S.T., Brierley J., Cooper D., Haugen B., Hay I., Hertzberg V., Klein I., Klein H., Ladenson P., Nishiyama R., Ross D., Sherman S., Maxon H.R.: Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 129: 622-627
- [81] Tielens E.T., Sherman S.I., Hruban R.H., Ladenson P.W.: Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer*, 1994; 73: 424-431

-
- [82] Tsang R.W., Brierley J.D., Simpson W.J., Panzarella T., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B.: The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 1998; 82: 375–388
- [83] Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P., Laplanche A., Benhamou E., Gardet P., Caillou B., Travagli J.P., Parmentier C.: Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 1985; 55: 794–804
- [84] UICC 2002 Sobin L.H., Wittekind Ch. (wyd.): *TNM Classification of malignant tumors*, 6th edition. Wiley-Liss, New York, 52–56
- [85] Wanebo H., Coburn M., Teates D., Cole B.: Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg.*, 1998; 227: 912–921
- [86] Wang W., Larson S.M., Fazzari M., Tickoo S.K., Kolbert K., Sgouros G., Yeung H., Macapinlac H., Rosai J., Robbins R.J.: Prognostic value of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 1107–1113
- [87] Witte J., Goretzki P.E., Dieken J., Simon D., Roher H.D.: Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J. Surg.*, 2002; 26: 1017–1022
- [88] Zidan J., Karen D., Stein M., Rosenblatt E., Basher W., Kuten A.: Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer*, 2003; 97: 1181–1185