

Ф. Пачини, М.Г. Кастанья, Л. Брилли, Италия, Г. Пентерудакис, Греция, от имени Рабочей группы по клинико-практическим руководствам ESMO*

Рак щитовидной железы

Клинико-практическое руководство ESMO по диагностике, лечению и наблюдению



На протяжении последних десятилетий заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в Канаде, США и Европе увеличивалась.

Это обусловлено прежде всего увеличением встречаемости микропапиллярного РЩЖ, в то время как распространенность более редких гистологических подтипов (фолликулярного, медулярного, анапластического рака) существенно не изменилась. Увеличение заболеваемости РЩЖ связано с улучшением диагностики мелких папиллярных карцином в результате повышения диагностической точности ультразвукового исследования (УЗИ) шеи и цитологического исследования биоптатов, полученных с помощью тонкоигольной аспирации.

На сегодняшний день в специализированных клинических центрах 60-80% всех случаев РЩЖ составляет микропапиллярный рак (<1 см в диаметре), характеризующийся благоприятным долгосрочным прогнозом. Однако в США недавно было зафиксировано увеличение заболеваемости РЩЖ всех размеров. В 1997-2005 гг. ежегодный прирост заболеваемости для первичных опухолей <1 см был 9,9% у мужчин и 8,6% у женщин. Значительный прирост этого показателя наблюдался, в частности, для опухолей >4 см среди мужчин (1988-2005 гг. – 3,7%) и женщин (1988-2005 гг. – 5,7%). Эти данные свидетельствуют о том, что улучшение диагностики является не единственной причиной увеличения заболеваемости РЩЖ; определенная роль, по-видимому, принадлежит воздействию окружающей среды.

В настоящее время единственным фактором окружающей среды, который доказанно повышает риск РЩЖ, является ионизирующее излучение, причем чем младше возраст на момент облучения, тем выше риск, особенно в отношении папиллярного рака. Увеличение заболеваемости РЩЖ у детей и подростков наблюдалось в Украине, Беларуси и ряде областей России уже через 4 года после чернобыльской катастрофы. До 1986 г. заболеваемость РЩЖ среди украинских детей была очень низкой – 0,5-1,0 на 100 тыс. детей. После взрыва чернобыльского ядерного реактора резкое (в 80 раз) увеличение заболеваемости доброкачественными и злокачественными опухолями щитовидной железы (ЩЖ) наблюдалось у детей, рожденных или зачатых в пределах нескольких недель до и после аварии на значительной территории вокруг ЧАЭС.

Несмотря на увеличение заболеваемости, смертность от РЩЖ последние 30 лет снижалась. В Европейском Союзе с 1992 по 2002 год смертность от РЩЖ среди мужчин и женщин снизилась на 23 и 28% соответственно. Это явление может быть связано как с усовершенствованием диагностики, так и с появлением более эффективных методов лечения РЩЖ.

Диагностика

РЩЖ обычно проявляется в виде узла ЩЖ, определяемого при помощи пальпации или, что более вероятно, УЗИ шеи. Узлы ЩЖ встречаются часто (40-50% в зависимости от метода диагностики и возраста пациента), а РЩЖ – редко (около 5% всех узлов ЩЖ). УЗИ ЩЖ – широкодоступный метод, используемый в качестве первой линии диагностики для выявления и определения характеристик узлов ЩЖ. К ультрасонографическим особенностям, типичным для злокачественного поражения ЩЖ, относятся гипоехогенность, микрокальцификации, отсутствие периферического гало, неправильные края, солидный вид, внутриузловой кровоток и форма (высота больше ширины). По отдельности указанные особенности не обладают предиктивной ценностью; при наличии нескольких характерных признаков злокачественного поражения в одном узле

специфичность в отношении РЩЖ повышается, однако чувствительность становится неприемлемо низкой.

Тонкоигольная аспирация с последующим гистологическим исследованием (ТИАГ) является важным методом, используемым вместе с УЗИ для диагностики узлов ЩЖ. ТИАГ должны быть подвергнуты все узлы ЩЖ размером >1 см, а также узлы <1 см при отягощенном клиническом анамнезе (облучение головы и шеи в анамнезе, РЩЖ в семейном анамнезе, подозрительные признаки при пальпации, наличие шейной лимфаденопатии) или УЗИ-картине, указывающей на злокачественное поражение ЩЖ. Результаты ТИАГ являются очень чувствительными для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов (за исключением получения неадекватного материала для исследования и фолликулярной неоплазии). В случае неадекватного материала ТИАГ следует повторить; при фолликулярной неоплазии (нормальный уровень тиреотропного гормона – ТТГ, «холодный» вид на сканограммах ЩЖ) рекомендуется хирургическое вмешательство.

В последние годы изучались различные иммуногистохимические маркеры в цитологических образцах с целью дифференциальной диагностики рака и других структур фолликулярного происхождения в ЩЖ, однако ни один из них не оказался достаточно специфичным для цитологической диагностики папиллярного РЩЖ. В двух проспективных исследованиях сообщалось о том, что при молекулярном тестировании цитологического материала из узлов ЩЖ для выявления мутаций BRAF, RAS, RET/PTC и PAX8/PPARγ наличие любой мутации с высокой степенью достоверности указывало на рак, так как 97% всех мутационно-положительных узлов были злокачественными по данным гистологического исследования.

Исследование функции ЩЖ и определение уровня тиреоглобулина (ТГ) не имеют особого значения в диагностике РЩЖ. Диагноз медулярного РЩЖ (5-7% всех случаев РЩЖ) иногда помогает установить определение уровня кальцитонина сыворотки, которое характеризуется более высокой чувствительностью по сравнению с ТИАГ. По этой причине определение кальцитонина входит в перечень обязательных исследований у пациентов с впервые диагностированными узлами в ЩЖ.

Дифференцированный РЩЖ

Первичное лечение

Первичному лечению дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) всегда должно предшествовать тщательное обследование шеи с помощью УЗИ с целью оценки состояния цепочек лимфатических узлов (ЛУ). При установлении диагноза ДРЩЖ до операции и размере опухоли ≥1 см, а также независимо от размеров и гистологической структуры (папиллярной или фолликулярной) при метастатическом, многоочаговом и семейном ДРЩЖ первичным методом лечения является тотальная или субтотальная

тиреоидэктомия. Менее объемные вмешательства могут проводиться в случае, если диагноз одноочагового ДРЩЖ установлен по данным окончательного гистологического исследования после операции, выполненной по поводу доброкачественного заболевания ЩЖ, при условии, что опухоль небольших размеров, располагается внутри ЩЖ и имеет благоприятный гистологический тип (классический папиллярный, фолликулярный вариант папиллярного или минимально инвазивный фолликулярный).

Профилактическая диссекция центральных ЛУ в отсутствие признаков их метастатического поражения не снижает смертность и риск рецидива, однако позволяет точно определить стадию заболевания, что впоследствии может помочь выбрать правильную тактику лечения и наблюдения. Следует отметить, что при фолликулярном РЩЖ эта процедура не показана. Компартименториентированная микродиссекция ЛУ должна быть проведена в случаях предоперационно подозреваемых и/или интраоперационно подтвержденных метастазов в ЛУ.

При выполнении операции опытным хирургом риск операционных осложнений, таких как паралич гортанного нерва и гипопаратиреоз, очень низок (<1-2%). После операции обычно назначается препарат ¹³¹I с целью абляции остатков тиреоидной ткани и возможной микроскопической резидуальной опухоли. Эта процедура снижает риск локорегионарного рецидива и облегчает долгосрочное наблюдение, основанное на определении ТГ сыворотки и проведении диагностического сканирования всего тела с радиоактивным йодом (СВТ). Кроме того, высокая активность ¹³¹I позволяет получить высокочувствительные послеоперационные сканограммы. Абляция радиоидомом рекомендуется всем пациентам, не относящимся к группе очень низкого риска (табл. 1). Эффективная абляция ЩЖ требует адекватной стимуляции путем назначения ТТГ. Метод выбора для подготовки

к проведению абляции радиоидомом основан на введении рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ) на фоне терапии левотироксином.

В недавно завершившемся многоцентровом проспективном исследовании было продемонстрировано, что рчТТГ характеризуется высокой эффективностью и безопасностью, а частота успешной абляции при его применении соответствует достигаемой с помощью отмены левотироксина. На основании результатов этого исследования рчТТГ был одобрен в Европе в феврале 2005 г. Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) и в декабре 2007 г. в США Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) как препарат для абляции радиоидомом послеоперационных остатков тиреоидной ткани у пациентов с хорошо дифференцированными РЩЖ без признаков метастазов с использованием фиксированной дозы ¹³¹I – 3700 МБк (100 мКи). Однако недавно проведенное рандомизированное исследование показало, что у пациентов, подготовленных рчТТГ, более низкая доза ¹³¹I (1850 МБк, или 50 мКи) по эффективности эквивалентна дозе 3700 МБк даже при наличии метастазов в ЛУ и, следовательно, позволяет уменьшить лучевую нагрузку на весь организм.

Определение стадии и оценка риска

На сегодня разработано несколько систем для определения стадии РЩЖ, каждая из которых обеспечивает приемлемую достоверность оценки риска на основании данных, полученных в ближайший период после первичного лечения. Наиболее популярной является система TNM, предложенная Американским объединенным комитетом по раку / Международным союзом против рака (AJCC/IUAC). Несмотря на то что все системы для определения стадии РЩЖ способны предсказывать высокий или низкий риск смерти от рака, они не позволяют оценивать риск рецидива. Использование послеоперационной клинико-патологической системы определения стадии в дополнение к системе TNM улучшает достоверность оценки риска рецидива и помогает выбрать оптимальную тактику лечения и наблюдения. В соответствии с данной системой Европейский согласительный протокол выделяет три группы риска для определения показаний к абляционной радиоидотерапии (табл. 1, 2).

Таблица 1. Определение риска для пациентов с ДРЩЖ согласно Европейскому согласительному протоколу

Очень низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> • Интратиреоидная опухоль (T1 ≤1 см) • Гистологические признаки агрессивного рака отсутствуют • Локальных и отдаленных метастазов нет • Радикальное хирургическое вмешательство 	<ul style="list-style-type: none"> • Интратиреоидная опухоль (T1 >1 см или T2) • Гистологические признаки агрессивного рака • Локальных и отдаленных метастазов нет • Субтотальная тиреоидэктомия или частичная резекция ЩЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • Интратиреоидная опухоль (T3) • Микро- или макроскопическая инвазия (T3-T4) • Локорегионарные метастазы • Отдаленные метастазы • Неполная резекция опухоли

Таблица 2. Первичное лечение и наблюдение в зависимости от степени риска

	Очень низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
Абляционная радиоидотерапия	Не показана	Может быть показана	Показана
Наблюдение:			
ТГ на фоне приема левотироксина	Каждые 6-12 мес	Каждые 6-12 мес	Каждые 6-12 мес
Стимулированный ТГ	Не обладает диагностической ценностью	Через 12 мес, если ТГ на фоне приема левотироксина не определяется	Через 12 мес, если ТГ на фоне приема левотироксина не определяется
УЗИ шеи	Каждые 6-12 мес	Каждые 6-12 мес	Каждые 6-12 мес
Диагностическое сканирование всего тела с радиоидомом	Нецелесообразно	Не требуется, если стимулированный ТГ не определяется	Может быть полезным

*European Society of Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии.

Недавно Turtle и соавт. предложили оценивать так называемый текущий риск, когда принимается во внимание ответ на лечение. Согласно этой системе больных можно разделить на имеющих хороший, удовлетворительный и неполный ответ на терапию. У пациентов с хорошим ответом (базальный и стимулированный ТГ не определяется; антитела к ТГ отсутствуют; результаты УЗИ шеи отрицательные) риск рецидива очень низок; их долгосрочное наблюдение будет включать ежегодное физикальное обследование и определение значений супрессированного ТГ. Больные с удовлетворительным ответом (базальный ТГ не определяется; стимулированный ТГ <10 нг/мл с тенденцией к снижению; антитела к ТГ отсутствуют или снижаются; результаты УЗИ шеи в целом отрицательные) нуждаются в более тщательном наблюдении; при появлении признаков прогрессирования заболевания назначается дополнительное лечение. Пациенты с неполным ответом (определяется базальный и стимулированный ТГ; уровни ТГ стабильные или повышаются; персистирующее или рецидивирующее заболевание) должны находиться под постоянным интенсивным наблюдением с УЗИ шеи, визуализацией в поперечной проекции, визуализацией с радиоiodом, позитронно-эмиссионной томографией с фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ). Большинству таких больных потребуются дополнительная терапия — хирургическое лечение, радиоiodтерапия, внешелучевая терапия или системное лечение.

Краткосрочное наблюдение

Целью наблюдения является раннее обнаружение и лечение персистирующего или рекуррентного локорегионарного или метастатического заболевания. Подавляющее большинство локальных рецидивов развиваются и обнаруживаются в первые 5 лет после установления диагноза. Однако в некоторых случаях локальные и отдаленные рецидивы могут развиваться значительно позже, даже через 20 лет после первичной терапии.

Через 2-3 мес после первичного лечения следует оценить функцию ЩЖ (функциональный Т₃, функциональный Т₄, ТТГ), чтобы удостовериться в адекватности супрессивной терапии левотироксином. Через 6-12 мес цель наблюдения состоит в подтверждении отсутствия заболевания у пациента (табл. 2). Для этого проводят физикальное обследование, УЗИ шеи, определение базального и рчТТГ- стимулированного ТГ сыворотки, диагностическое СВТ. К этому времени большинство (около 80%) пациентов будут относиться к группе низкого риска с нормальными результатами УЗИ шеи и необнаруживаемыми (<1 нг/мл) сывороточными уровнями стимулированного ТГ при отсутствии антител к ТГ в сыворотке. В данной ситуации диагностическое СВТ не предоставляет какой-либо дополнительной клинической информации и может не проводиться. Можно считать, что у таких пациентов достигнута полная ремиссия; риск последующего рецидива у них очень низок (<1% за 10 лет).

Долгосрочное наблюдение

Последующее наблюдение пациентов, у которых первое контрольное обследование свидетельствует о полной ремиссии, включает физикальный осмотр, определение уровня базального Т₄ сыворотки на фоне терапии левотироксином и УЗИ шеи ежегодно. Дополнительные биохимические и морфологические исследования требуются только при получении новых подозрительных данных во время наблюдения. Целесообразность проведения повторного теста со стимуляцией рчТТГ у пациентов в полной ремиссии является предметом дискуссий. В ряде работ сообщалось, что это исследование не несет клинической пользы у больных, не имеющих биохимических (неопределяемый ТГ в сыворотке)

и клинических (визуализация) признаков заболевания на момент проведения первого рчТТГ-теста. В этой подгруппе повторное определение стимулированного ТГ подтверждал полную ремиссию практически у всех больных. Недавно стали доступны новые тесты для определения ТГ в сыворотке, обладающие высокой функциональной чувствительностью (<0,1 нг/мл). Некоторые авторы считают, что при использовании ультрачувствительных методов определения ТГ стимуляцию рчТТГ можно не применять. Тем не менее более высокая чувствительность этих тестов достигается ценой более низкой специфичности.

У пациентов с признаками персистирующего заболевания или с обнаруживаемыми уровнями ТГ сыворотки, повышающимися со временем, необходимы визуализирующие исследования для определения локализации опухолевых очагов и проведения соответствующего лечения, включая терапевтические дозы ¹³¹I. В эту категорию входят 5-10% больных ДРЩЖ с локальными или отдаленными метастазами на момент установления диагноза и еще 5-10% пациентов, у которых заболевание рецидивировало во время наблюдения. В последнее время при обследовании больных с метастазами все большее внимание уделяется ПЭТ-ФДГ как диагностическому и прогностическому методу. В различных исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с дифференцированными тиреоидными карциномами ПЭТ-ФДГ можно использовать для выявления рецидива или метастазов с высокой степенью чувствительности (80-90%) и что это исследование особенно показано больным, не получавшим радиоiod. ПЭТ-ФДГ может также применяться с прогностической целью. Так, пациенты с положительными результатами СВТ и ПЭТ-ФДГ имеют более агрессивный и менее дифференцированный опухолевый процесс и менее благоприятный прогноз по сравнению с СВТ-положительными и ПЭТ-ФДГ-отрицательными больными.

Лечение локорегионарного заболевания основано на комбинации оперативного вмешательства и радиоiodтерапии. Внешняя лучевая терапия показана при невозможности полной хирургической резекции, а также в случае отсутствия значительного накопления радиоiodа в опухоли. Отдаленные метастазы лучше поддаются лечению, если они захватывают радиоiod и, располагаясь в легких, имеют небольшие размеры (не обнаруживаются при обычной рентгенографии). На крупные метастазы в легких можно воздействовать с помощью радиоiodтерапии, однако вероятность излечения очень низкая. Костные метастазы характеризуются наиболее неблагоприятным прогнозом даже при агрессивном лечении радиоiodом в сочетании с внешней лучевой терапией. Метастазы в головном мозге встречаются относительно редко и, как правило, имеют неблагоприятный прогноз; единственными методами лечения являются хирургическая резекция и внешняя лучевая терапия.

Химиотерапию больше не используют вследствие низкой эффективности. Вместо назначения химиотерапии пациентам с инкурабельными метастазами рекомендуется включать в клинические исследования ингибиторы тирозинкиназы. Перспективными препаратами в лечении РЩЖ считаются молекулы, блокирующие киназную активность на поздних этапах MAP-киназного пути. В настоящее время в клинических исследованиях у пациентов с ДРЩЖ изучаются ингибиторы тирозинкиназы мотезаниба дифосфат, акситиниб, гефитиниб, сорафениб и сунитиниб. Предварительные результаты исследований II-III фазы являются обнадеживающими: частичный ответ достигается у 14-32% пациентов, стабилизация заболевания — у 50-67%. Таким образом, в ближайшем будущем таргетная терапия может стать первой линией лечения метастатического рефрактерного РЩЖ.

Левотироксин

Супрессия тиреоидных гормонов является важной составляющей лечения РЩЖ и позволяет эффективно останавливать рост микроскопических очагов тиреоидного рака и резидуальной опухоли. В различных исследованиях было показано, что у пациентов группы высокого риска гормоносупрессивная терапия левотироксином снижает риск прогрессирования и рецидива, а также РЩЖ-обусловленную смертность. Оптимальная продолжительность супрессивной терапии обсуждается. Согласно современным рекомендациям, пациентов группы низкого риска, у которых первичное лечение привело к полной ремиссии, можно переводить с супрессивной терапии левотироксином на заместительную с поддержанием уровня ТТГ в сыворотке в границах нормы. У части пациентов, на момент установления диагноза относящихся к группе высокого риска, во время первого контрольного обследования после первичного лечения может определяться полная ремиссия. Однако при долгосрочном наблюдении риск рецидива у таких больных может быть довольно высоким, соответственно, им рекомендуются супрессивные дозы левотироксина (ТТГ около 0,1 мкМЕ/мл) в течение 3-5 лет.

Медулярный РЩЖ

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из парафолликулярных кальцитонинпродуцирующих С-клеток ЩЖ и составляет 5-8% всех злокачественных новообразований ЩЖ. В США ежегодно диагностируется около 1 тыс. случаев МРЩЖ. С-клетки, подвергшиеся злокачественной трансформации, в больших количествах продуцируют и секретируют пептиды, включая раково-эмбриональный антиген и кальцитонин, поэтому, за редким исключением, повышенные уровни кальцитонина в сыворотке являются маркером наличия МРЩЖ или метастатического МРЩЖ после операции. До 75% случаев МРЩЖ возникают спорадически. Наследственная форма заболевания наследуется по аутосомно-доминантному типу и манифестирует как компонент синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А или 2В типа либо как семейный МРЩЖ. Факторами неблагоприятного прогноза МРЩЖ являются короткое время удвоения уровня кальцитонина, пожилой возраст на момент установления диагноза, значительное распространение первичной опухоли, поражение ЛУ и отдаленные метастазы.

Первичное лечение и наблюдение

У пациентов с МРЩЖ, не имеющих признаков метастазов в ЛУ по данным физикального обследования или УЗИ шеи, лечение состоит из тотальной тиреоидэктомии с профилактической диссекцией центральных ЛУ (ЛУ VI уровня). Диссекция латеральных ЛУ шеи (ЛУ IIA, III, IV и V уровней) рекомендуется у больных с положительными результатами предоперационных визуализирующих исследований. При наличии отдаленных метастазов осуществляемое хирургическое вмешательство может быть менее агрессивным для сохранения речи, глотания и паратиреоидной функции при условии адекватного контроля локорегионарного заболевания. После операции классификация TNM и другие факторы, такие как уровень кальцитонина и время его удвоения, используются для оценки прогноза и планирования долгосрочного наблюдения. После хирургического вмешательства сывороточные уровни кальцитонина нормализуются у 60-90% пациентов без метастазов в ЛУ и только у 20% с метастатическим поражением ЛУ. У пациентов с определяемыми после операции уровнями кальцитонина необходимо провести визуализирующие исследования для выявления отдаленных метастазов; тем не менее у части больных с повышенными уровнями кальцитонина опухолевые очаги обнаружить не удается. Отдаленные метастазы являются главной причиной смерти,

связанной с МРЩЖ. Как правило, они развиваются у пациентов, у которых на момент установления диагноза опухоль была больших размеров, прорастала капсулу ЩЖ и метастазировала в ЛУ. Отдаленные метастазы часто поражают несколько органов — легкие, кости и печень, реже — головной мозг, кожу и молочные железы.

Лечение метастатического МРЩЖ

При поздних стадиях МРЩЖ моно- и полихимиотерапия практически не эффективна (частота ответа <20%). При локальной инвазии часто используется лучевая терапия. В случае метастазов в печени для снижения опухолевой массы может использоваться химиоэмболизация.

Наиболее перспективными ингибиторами тирозинкиназы, которые в настоящее время изучаются в клинических исследованиях с участием больных МРЩЖ, являются мотезаниба дифосфат, вандетаниб, сорафениб и сунитиниб. При лечении этими препаратами частичный ответ достигался в 6-20% случаев; у 47-87% пациентов заболевание стабилизировалось.

Анапластический РЩЖ

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является наиболее агрессивной опухолью ЩЖ и одним из самых агрессивных злокачественных новообразований у человека. Он происходит из фолликулярных клеток ЩЖ, однако теряет все биологические особенности клеток-предшественников, в частности способность захватывать йод и синтезировать ТГ. Пиковая заболеваемость АРЩЖ, составляющего <2% всех опухолей ЩЖ, приходится на возрастной период 50-70 лет (средний возраст на момент установления диагноза — 55-65 лет). АРЩЖ может возникать de novo, но в большинстве случаев развивается из хорошо дифференцированной тиреоидной опухоли, подвергшейся дополнительным мутациям, как правило, мутации p53.

Диагностика

Диагноз АРЩЖ обычно не вызывает затруднений и основан на типичных клинических признаках: крупная плотная масса, занимающая шейное пространство и вызывающая компрессионные симптомы (диспноэ, кашель, паралич голосовых связок, дисфагию и дисфонию). Около 50% больных на момент установления диагноза имеют отдаленные метастазы, в основном в легких, но также в костях, печени и головном мозге. Учитывая агрессивную природу опухоли, последнее руководство AJCC по определению стадии злокачественных новообразований относит все АРЩЖ к опухоли Т4 стадии IV независимо от их размеров и тяжести опухолевого поражения. Средняя общая выживаемость обычно не превышает 6 мес независимо от проводимого лечения.

Лечение

К сожалению, эффективного лечения АРЩЖ на сегодня нет; хирургическое лечение, химио- и лучевая терапии по отдельности и в комбинациях не улучшают общую выживаемость. В клинических исследованиях в качестве цитотоксического препарата чаще всего использовался доксорубин в монотерапии и в комбинации с цисплатином; результаты этих исследований неутешительны. Добавление блеомицина или других препаратов не улучшает эффективность данной комбинации. В недавно завершившемся исследовании паклитаксел несколько улучшил ответ на лечение, но не общую выживаемость. Таким образом, необходима разработка новых методов лечения АРЩЖ; перспективными считаются таргетные препараты и терапия, направленная на ген-супрессор опухоли и индукцию остановки клеточного цикла.

Список литературы находится в редакции.

Annals of Oncology 2010; 21 (Supplement 5): v214-v219

Перевел с англ. Алексей Терещенко

