

CONCEPTUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL CONTEMPORAN ÎN CARCINOMUL TIROIDIAN ÎNALT DIFERENȚIAT ȘI „OCULT”

Adrian Clipca, cercet. științ., Institutul Oncologic din Moldova

În conformitate cu clasificarea OMS, carcinomul tiroidian bine diferențiat se subdivide în două variante: carcinomul papilar (CP) și carcinomul folicular (CF). Diferențierea histologică pare a fi destul de utilă, deoarece carcinomul folicular și cel papilar diferă prin particularitățile lor biologice și clinice, fapt ce impune respectarea unei conduite terapeutice puțin separate. Cu toate că intervenția chirurgicală este unanim recunoscută ca fiind metoda de elecție în tratamentul carcinomului tiroidian bine diferențiat, nu există unanimitate în ceea ce privește volumul rezecției de glandă și atitudinea vizavi de colectorii limfatici regionali cervicali.

Atât CP, cât și CF provin de la celula epitelială foliculară a glandei tiroide. Diagnosticul de carcinom papilar se bazează pe depistarea complexelor papiliforme proliferative caracteristice, prezența corpusculilor psamomatoși și a particularităților de nucleu (cum ar fi cromatina nucleară, orientarea nucleară etc.), ultimele din ele nefiind permanente. Carcinomul folicular prezintă în sine un neoplasm tiroidian diferit de cel papilar, dar cu prezența evidentă a semnelor histopatologice de invazie vasculară și/sau invazie în capsula organului. La fel se mai apreciază câteva variante intermediare de forme histologice ale carcinomului tiroidian bine diferențiat.

În general, carcinomul tiroidian reprezintă circa 1% din totalul neoplasmelor umane. În Europa și SUA cca 3 persoane la 100000 populație sunt depistate anual cu diagnosticul de carcinom tiroidian. CP este cea mai frecventă formă de neoplasm tiroidian în țările cu un nivel suficient de iod în alimente, constituind până la 80% din totalul lor. CP se întâlnește la orice vârstă, mai frecvent fiind afectată populația în decadele a III-a și a V-a. Metastazarea regională este destul de frecventă (până la 50% la stabilirea primară a diagnosticului), însă metastazarea hematogenă este un eveniment relativ rar și depistat în stadii mult depășite. De menționat faptul că metastazarea la distanță este mult mai frecventă la adolescenți și copii.

CF este mai răspândit în țările cu carență de iod în rația alimentară, constituind circa 20% din totalul neoplasmelor maligne. Se întâlnește în toate grupele de vârstă, cu o frecvență mai sporită în decadele a V-a și a VI-a. Metastazele la distanță sunt mai frecvente decât în CP, uneori fiind chiar prima manifestare a maladiei.

Etiologia carcinomului tiroidian este multilaterală, continuând să fie însă un teren de discuții. Radiația ionizantă externă este unicul factor exogen, acțiunea nefastă a căruia a fost deplin confirmată în etiologia carcinomului tiroidian bine diferențiat (preponderent în forma papilară). Insuficiența și excesul de iod la fel au un rol important în oncogeneza tiroidei, fapt însă nedefinit până la capăt. Transpunerea segmentelor protooncogenelor RET și NTRKI este apreciată în cca 50% cazuri de carcinom papilar.

În ceea ce privește pronosticul carcinomului tiroidian bine diferențiat, acesta este influențat de un șir de factori diverși, cei mai semnificativi fiind: varianta și subvarianta histologică, dimensiunile tumorii, vârsta pacientului, sexul, gradul de diferențiere a tumorii, euploidia nucleară, activitatea telomerazei, invazia vasculară și capsulară etc. Semnificația acestor factori rămâne a fi controversată și este apreciată diferit în multitudinea de studii clinice. Dimensiunea tumorii, extinderea extratiroidiană a tumorii primare și prezența metastazelor la distanță sunt unii din factorii ce corelează între ei. Prezența certă a unor factori ce ar prezice o metastazare regională rămâne a fi discutabilă. Prezența metastazelor regionale corelează direct cu recidivarea maladiei, însă nu a fost demonstrată influența ei asupra pronosticului bolii și a supraviețuirii bolnavilor.

Supraviețuirea totală la 5 ani a bolnavilor cu carcinom papilar constituie cca 90-95%, iar la 10 ani – cca 80-95%. În carcinomul folicular gradul de supraviețuire este ceva mai jos comparativ cu carcinomul papilar, la 10 ani fiind între 70-95%. În unele tipuri de carcinom folicular cu diferențiere joasă supraviețuirea este atât de mică încât concurează cu supraviețuirea în carcinomul tiroidian

nediferențiat (constituind cca 25-45% la 10 ani). De menționat faptul că carcinomul tiroidian bine diferențiat are capacitatea de a pierde gradul de diferențiere în timp, devenind chiar nediferențiat.

Pentru alegerea unei strategii terapeutice corecte, este necesar ca diagnosticul carcinomului tiroidian bine diferențiat să fie confirmat preoperator. Există însă și cazuri când diagnosticul cert poate fi stabilit doar postoperator. În majoritatea acestor cazuri tumorul nu depășește limitele glandei tiroide și despre necesitatea aplicării unui volum mai mare de operație (tiroidectomiei totale, evidării ganglionare cervicale) se decide conform aprecierii histopatologice a piesei chirurgicale.

Prezența nodulului tiroidian este simptomul comun pentru pacienții cu carcinom tiroidian bine diferențiat. Majoritatea acestor noduli scintigrafic se prezintă drept „noduli reci”. Deseori însă nodulii „reci” sunt benigni, iar prezența nodulilor „izotermi” sau „fierbinți” nu exclude posibilitatea prezenței unui tumor malign. În carcinomul tiroidian papilar sunt relativ frecvente cazurile de depistare a limfadenopatiei cervicale regionale ca fiind prima manifestare a maladiei (carcinomul tiroidian „ocult”). Particularitatea caracteristică de bază a carcinomului tiroidian „ocult” este lipsa manifestărilor clinice ale tumorului primar (intratiroidian), pe prim-plan evidențiindu-se manifestările secundare (metastazele regionale sau la distanță). În ceea ce privește pronosticul în carcinomul tiroidian „ocult”, el este similar cu cel al carcinomului diferențiat papilar.

Biopsia transcutană cu ac subțire (*FNAB fine-needle aspiration biopsy*) este procedura obligatorie în cazul suspiciunii de malignizare a nodulului tiroidian (de exemplu, sporirea durtății, creșterea rapidă etc). FNAB este la fel aplicabilă în diagnosticul manifestărilor secundare în nodulii limfatici regionali cervicali. Aprecierea în ultimii ani a TSH-receptorilor și a titrului de tiroglobulină înlesnește diagnosticul preoperator de carcinom tiroidian bine diferențiat și monitorizarea în dinamică a bolnavilor. În carcinomul folicular posibilitățile FNAB sunt mai limitate comparativ cu forma papilară.

La diagnosticarea primară a maladiei nu sunt necesare careva investigații de amploare în lipsa suspiciunii la infiltrarea traheei sau esofagului și în lipsa metastazelor la distanță. Examenul USG este însă obligator pentru identificarea localizării nodulilor tumorosi, depistarea nodulilor suplimentari nepalpabili și a prezenței limfadenopatiei regionale. În cazurile de suspectare a extinderii procesului de limita glandei tiroide, invazia țesuturilor adiacente, traheei, esofagului, în setul diagnostic se vor adăuga investigații radiografice, RMN, investigații endoscopice etc.

Intervenția chirurgicală este metoda de elecție în tratamentul carcinomului tiroidian papilar și folicular. Volumul intervenției și atitudinea față de nodulii limfatici regionali diferă de la urmarea unei tactici conservative până la intervenții radicale de extirpare a organului.

În carcinomul tiroidian papilar, tiroidectomia totală este concepută de unii chirurghi ca metodă de elecție, aducându-se următoarele argumente:

1. Carcinomul papilar este frecvent multifocal (mai mult de 25% cazuri).
2. Leziunile aparent mici au o capacitate de creștere agresivă, deși gradul de diferențiere este înalt.
3. Numărul recidivelor locale este în creștere după efectuarea unui volum de rezecție economă (subtotală) a glandei tiroide.
4. Experiența chirurgilor permite a efectua această intervenție cu minimul de complicații postrezecționale de durată.
5. Practicarea mai frecventă a tiroidectomiei totale este condiționată și de creșterea sporită a morbidității prin carcinom tiroidian.
6. Posibilitatea utilizării aprecierii nivelului tiroglobulinei ca metodă de monitorizare în dinamică.
7. Aplicarea iodului radioactiv în scopuri diagnostice și terapeutice ale maladiei metastatice depășite.
8. Aplicarea iodului radioactiv cu scopul ablației tumorii primare poate fi asociată cu complicații locale și sindrom algic.

Adeptii tacticii conservative de rezecție chirurgicală primară a glandei tiroide (în volum de rezecție subtotală) au și ei argumentele lor:

1. Utilizarea algoritmului de identificare a pacienților cu grad scăzut de agresivitate a tumorii, la care supraviețuirea de 20 ani atinge indicele de 99%, permite intervenția economică.
2. Riscul minor de trecere a formelor diferențiate în variante cu diferențiere joasă (sub 1%).
3. Lipsa diferenței statistic veridice a supraviețuirii, comparativ cu tiroidectomia totală.
4. Recidivele locale se tratează ușor prin reoperare.
5. Recidive în țesutul tiroidian restant se dezvoltă mai rar comparativ cu cazurile de apariție a micronodulilor recidivanți sau a metastazelor regionale.
6. Morbiditatea endocrină este mai mică după rezecția lobară sau subtotală comparativ cu tiroidectomia totală.
7. Dacă este necesară ablația fragmentului de țesut restant, aceasta ușor poate fi îndeplinită utilizând iodul radioactiv I¹³¹.

Problema semnificației prognostice a prezenței metastazelor regionale este la fel discutabilă. În timp ce este unanim acceptată legătura între prezența metastazelor regionale și frecvența recidivării procesului tumoral, puține studii au putut demonstra influențarea acestui fapt asupra supraviețuirii bolnavilor. Prezintă interes faptul că studiile care au confirmat legătura între prezența metastazelor regionale și supraviețuirea bolnavilor au fost elaborate mai de mult (15-20 de ani în urmă), pe când studiile ce au infirmat această legătură în ultimii 10 ani.

Intervenția chirurgicală este metoda de elecție de tratament în caz de prezență a metastazelor regionale ale carcinomului tiroidian. De regulă, metastazele de carcinom tiroidian în ganglionii limfatici regionali sunt deja macrometastaze, însă ele pot fi și de dimensiuni foarte mici, nemanifeste clinic. Manopera chirurgicală de evidare ganglionară trebuie să aibă în viziunea sa nu doar nodulii limfatici evident metastatici, ci și țesutul celulo-adipos cervical, țesutul conjunctiv cu întreaga totalitate a celor mai mici noduli limfatici, care însă, posibil, pot fi metastatici, din zona anatomică interesată. Semnificația prognostică a acestor micrometastaze nu este încă deplin cunoscută. Deși micrometastazele au o frecvență înaltă (până la 60-90%), doar la 5-15% de bolnavi, cărora nu le-a fost efectuată evidarea ganglionară cervicală cu scop profilactic, apar între timp metastaze regionale. De menționat că aplicarea tratamentului cu I¹³¹ poate duce la ablația acestor micrometastaze.

O particularitate a carcinomului tiroidian „ocult” este că rezecția glandei tiroide este obligator completată de evidarea ganglionară cervicală în volum deplin. O dilemă rămân cazurile când după confirmarea prezenței metastazelor în ganglionii limfatici, nici prin una din metodele de investigație nu poate fi apreciată localizarea focarului tumoral primar. În astfel de cazuri intervenția chirurgicală începe cu evidarea ganglionară cervicală de partea respectivă, cu revizia intraoperatorie a lobului tiroidian omolateral. Dacă nici procedeul manual nu atestă localizarea focarului primar, se efectuează tiroidectomia totală cu disecția și păstrarea integrității nervilor laringieni recurenți și a glandelor paratiroide.

În carcinomul folicular al glandei tiroide – tiroidectomia totală este mai pe larg aplicată ca metodă de elecție în tratamentul chirurgical primar. Afinitatea mai sporită de metastazare hematogenă face imposibilă aplicarea unui tratament ulterior cu iod radioactiv I¹³¹ în prezența țesutului glandular rezidual. Metastazarea limfatică regională este mai puțin caracteristică comparativ cu carcinomul papilar.

Tehnica chirurgicală contemporană prevede utilizarea în intervențiile pe glanda tiroidă a lentilelor chirurgicale, pensetei de coagulare bipolare și a neuromonitorului. Toate aceste instrumente înlesnesc identificarea și prepararea chirurgicală a structurilor anatomice importante (nervului laringeu recurent, glandelor paratiroide) cu posibilitatea disecției radicale și înlăturarea completă a țesutului tumoral.

Una din întrebările discutabile rămâne soarta glandelor paratiroide, care necesită a fi transplantate sau lăsate *in situ* după tiroidectomia totală, incidența hipoparatiroidismului fiind, practic, similară în ambele cazuri. Păstrarea paratiroidelor superioare este ușor de îndeplinit, pe când vascularizarea celor inferioare se efectuează dificil, în special în intervențiile de limfodisecție cervicocentrală. Paratiroida neafectată de tumor și privată de vascularizare ca urmare a manoperei chirurgicale necesită a fi imediat

transplantată în mușchiul sternocleidomastoid sau în regiunea antebrăului. E de dorit a marca locul de inserție a paratiroidei cu un fir nerezorabil pentru o identificare mai ușoară în caz de necesitate a retransplantării.

Datele de supraviețuire, monitorizarea locoregională și morbiditatea postrezețională sunt, în egală măsură, importante în aprecierea tacticii optimale de tratament al cancerului tiroidian bine diferențiat. De aceea majoritatea clinicilor oncologice optează pentru tiroidectomia totală și evidarea ganglionară cervicală cervicocentrală, ca fiind volumul minim al tratamentului chirurgical în cazul carcinomului tiroidian bine diferențiat.

Argumentele ce ne conving pentru a aplica tiroidectomia totală în tratamentul cancerului tiroidian bine diferențiat au fost deja expuse. Disecția limfatică regională de rutină se va considera adecvată atâta timp cât ea va influența semnificativ micșorarea frecvenței reintervențiilor pe motiv de metastazare regională cervicală. Diferențierea pre- și intraoperatorie a carcinomului papilar de cel folicular este deseori imposibilă, din acest motiv evidarea ganglionară cervicală profilactică se va efectua și în cazurile de suspectare a carcinomului folicular (pentru a evita cazurile în care rezultatul histologic scoate în evidență un carcinom papilar). Este obligatorie evidarea ganglionară cervicală în caz de evidențiere clinică a metastazelor cervicale regionale. Prezența metastazelor regionale este, practic, similară atât în regiunile cervicocentrale, cât și cervicale laterale de aceeași parte, cu toate că nu există careva cercetări ce ar demonstra că evidarea cervicală laterală obligatorie ar fi diminuat frecvența recidivelor.

Astfel, pe etape, după mobilizarea ambilor lobi ai glandei tiroide, se va efectua identificarea și prepararea nervilor recurenți. Ulterior, se va realiza prepararea glandelor paratiroide cu păstrarea la maxim a vascularizării autonome. Înlăturarea glandei tiroide se va efectua în bloc cu nodulii limfatici para- și pretraheali. Dacă este indicată evidarea ganglionară cervicală laterală, aceasta din urmă se va face în ordine centripetă. Limfadenectomia mediastinală, fiind o indicație mult mai rară, se va efectua prin acces transsternal cu disecția nodulilor până la vena azigos și suprafața pleurei.

Concluzii

Intervenția chirurgicală este metoda de elecție în tratamentul cancerului tiroidian bine diferențiat. Volumul rezecției de glandă și evidarea ganglionară cervicală profilactică sunt într-o controversă continuă în cazul tumorilor intratiroidiene. Clinicele oncologice europene recomandă tiroidectomia totală asociată cu limfodisecția cervicală cervicocentrală ca fiind volumul minim de intervenție în cazul carcinomului tiroidian bine diferențiat. Un volum mai conservativ al intervenției chirurgicale este admisibil doar în următoarele cazuri:

1. Tumorul primar este unifocal și are sub 1 cm în diametru (pT1a).
2. Lipsa metastazelor regionale și la distanță (N0, M0).
3. Acordul obligator al pacientului la acest volum de intervenție.
4. Lipsa factorilor individuali de risc (de exemplu, prezența factorilor genetici, iradierea externă în anamnezic etc.).

Tratamentul chirurgical al carcinomului tiroidian „ocult” are aceleași criterii ca în cazul carcinomului bine diferențiat papilar. Condiția obligatorie este îndeplinirea intervenției de limfodisecție laterocervicală (sau bilaterală) în volum radical, asociată apoi cu rezecția maximală totală a glandei tiroide.

Comentând cele expuse, constatăm că concepția chirurgiei tiroidei conservatoare de organ are un mare număr de adepți. De exemplu, în SUA chirurgii se abțin de la intervenții chirurgicale atât de radicale în cazul carcinomului tiroidian bine diferențiat. La fel și alți factori, cum sunt vârsta și sexul bolnavului, influențează alegerea volumului intervenției chirurgicale. Atât timp cât nu există studii clinice randoizate de lungă durată, nu va fi obținut un careva consens în această problemă.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*. Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828 p.

2. M. Noguchi, N. Katev, and K. Miwa, *Therapeutic strategies and longterm results in differentiated thyroid cancer*. J Surg Oncol., 1998, 67:(1) 52-59.
3. E.L. Mazzaferri and S.M. Jhiang., *Longterm impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am J Med 1997 (5) 418-428.
4. B. Mann and H.J. Buhr, *Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma- -who benefits?* Langenbecks Arch Surg., 1998, 383:(5) 355-358.
5. R. Bellantone, C.P. Lombardi, M. Boscherini, A. Ferrante, M. Raffaelli, and F. Rubino et al., *Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients*. J Surg. Oncol., 1998, 68:(4) 237-241.
6. Yang G.C., Liebeskind D. & Messina A.V., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up*. Thyroid, 2001, 11 581-589.
7. Mazzaferri E.L., Kloos R.T., *Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001, (86) 1447-1463.
8. Pacini F., *Follow-up of differentiated thyroid cancer*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2002 29 S492-S496.
9. Пачес А.И., Пропп Р.М., *Рак щитовидной железы.*, Москва, «Медицина», 1985., 320 стр.

Rezumat

Cu toate că intervenția chirurgicală este unanim recunoscută ca fiind metodă de elecție în tratamentul carcinomului tiroidian bine diferențiat, nu există unanimitate în ceea ce privește volumul rezecției de glandă și atitudinea vis-à-vis de colectorii limfatici regionali cervicali.

În Europa și SUA cca 3 persoane la 100000 populație sunt depistate anual cu diagnosticul de carcinom tiroidian. Forma „ocultă” a carcinomului tiroidian constituie cca 8,3-12,6% din totalul tumorilor tiroidiene maligne. Radiația ionizantă externă este unicul factor exogen, acțiunea nefastă a căruia a fost deplin confirmată în etiologia carcinomului tiroidian bine diferențiat (preponderent de formă papilară). Rolul insuficienței și excesului de iod rămâne a fi discutabil.

Examenul USG este obligatoriu pentru identificarea localizării nodulilor tumorosi primari, depistarea nodulilor suplimentari nepalpabili și a prezenței limfadenopatiei regionale. Biopsia transcutană cu ac subțire este procedura obligatorie în cazul suspiciunii de malignizare a nodulului tiroidian.

În Europa, tiroidectomia totală asociată cu limfodisecția cervicală cervicocentrală este recomandată pe larg. Chirurgii din SUA pledează pentru intervenții chirurgicale mai puțin agresive în cazul nodulilor intratiroidieni ai carcinomului tiroidian bine diferențiat. Tratamentul chirurgical al carcinomului tiroidian ”ocult” constă în limfodisecția laterocervicală radicală, completată cu tiroidectomie. Atât timp cât nu există studii clinice randoizate de lungă durată, nu va fi obținut un careva consens în această problemă.

Summary

Even though surgery is accepted as the treatment of choice in differentiated thyroid carcinoma no consensus exists neither regarding the extent of thyroidectomy nor regarding the extent of lymph node dissection.

In Europe and the US, about 3 out of 100,000 people develop a thyroid malignancy, however, considerable regional differences exist. The “occult” cancer of a thyroid gland makes approximately 8,3-12,6% from the common number of a malignant thyroid gland pathology. External radiation is the only exogenous factor which has been clearly identified to be able to cause thyroid carcinoma (almost exclusively the papillary form). The role of iodine excess and iodine deficiency are discussed.

Ultrasound, should be performed to identify the extent and localization of the primary and

coexisting thyroid nodules and to diagnose enlarged cervical lymph nodes. *A fine-needle aspiration biopsy* should be performed if thyroid nodules are clinically suspicious to be malignant.

In Europe, total thyroidectomy and routine cervicocentral lymphadenectomy is widely recommended. The US surgeons advocate a less aggressive approach in intrathyroidal differentiated thyroid carcinomas. Surgical treatment of the “occult” thyroid cancer consists obligatory from radical cervical lymphdissection added total thyroidectomy. As long as no prospective randomized longterm follow-up studies exist, no consensus will be achieved.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR FOLICULARE TIROIDIENE

Andrei Țâbâră, cercet. științ. **Vladimir Hotineanu**, dr.h. în medicină, prof.univ., **Anatol Cernii**, dr.h. în medicină, prof.univ., Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”, Institutul Oncologic din Moldova

Scopul studiului a fost elucidarea particularităților clinico-morfologice ale adenomului folicular și ale cancerului folicular incipient al glandei tiroide.

În perioada anilor 2001-2005 în clinica de chirurgie a tumorilor capului și gâtului a Institutului Oncologic din Republica Moldova au fost supuși tratamentului chirurgical pentru cancer folicular 492 de pacienți, dintre care 69 erau în stadiul incipient. Tratamentul adenomului folicular a fost efectuat la 368 de pacienți.

Din 492 de pacienți, în 219 cazuri cancerul folicular s-a dezvoltat pe fond de adenom folicular. Este foarte dificil de stabilit cu precizie momentul malignizării adenomului. Noi am elaborat câteva criterii clinice de malignizare:

- creșterea rapidă în volum a adenomului;
- indurația formațiunii tumorale existente;
- prezența tuberozității suprafeței tumorale.

Loturile de pacienți cu adenom folicular și cu cancer folicular incipient au fost identice. Diagnosticul clinic s-a bazat pe 3 metode: clinică, citologică, ghidată sub controlul ultrasonografic, și ultrasonografică.

Complexul metodologic utilizat de noi a contribuit la decelarea tumorilor de tip folicular în majoritatea cazurilor (87,2%), deja la etapa preoperatorie.

Pentru adenomul folicular s-au efectuat operații de rezecție a glandei tiroide, iar pentru cancerul folicular incipient – rezecția glandei tiroide cu istm.

În perioada de monitorizare de 5 ani nu s-a înregistrat nici un caz de recidivă sau metastaze.

Investigațiile morfologice ale pieselor operatorii au demonstrat o diversitate de grosime a capsulei formațiunilor tumorale, de asemenea a ariilor de fibroză, precum și a calcinatelor. Fibroza și calcinoza sunt frecvente în adenoamele foliculare, ceea ce poate duce la confundarea acestora cu cancerul tiroidian în cadrul examenului clinic.

Din toate cazurile de carcinom folicular (492), invazia capsulei glandulare s-a constatat la 124 de pacienți, ceea ce constituie 25,3%.

Bibliografie selectivă

1. Dubinin O., Țîbâră A., Hotineanu V., *Tratamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne al glandei tiroide asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 3 (7), 2006, p.191.

2. Хотиняну В.Ф., Чёрный А.П., Цыбырнэ А.Г., *Вопросы предопухоловой патологии и раннего рака щитовидной железы*, IV съезд онкологов стран СНГ, 28 сентября-1 октября, 2006, Баку.

3. Gh. Țîbâră, *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828 p.