

М.В. Фридман¹, С.В. Маньковская², О.В. Красько³, Ю.Е. Демидчик¹

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: АНАЛИЗ 936 ПОСТ-ЧЕРНОБЫЛЬСКИХ КАРЦИНОМ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования

²Институт физиологии НАН Беларуси

³Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск

Представлена клиничко-морфологическая характеристика пост-чернобыльского папиллярного рака щитовидной железы у 936 детей и подростков. В целом, карцинома у данных пациентов отличалась местно-распространенным ростом – в 57,4% (387 из 674 пациентов, у которых этот признак можно было оценить), метастазами в регионарных лимфатических узлах – в 73,7% (N1b у 40,7%) и внутренних органах – 11,1%. Средняя продолжительность периода наблюдения составила $12,4 \pm 3,5$ лет (от 4,3 до 19,6 лет), в том числе у детей $14,6 \pm 2,7$ лет (от 8,8 до 19,6 лет), а у подростков – $10,1 \pm 3,1$ лет (от 4,3 до 18,8 лет). Общая выживаемость за 20-летней период равнялась $96,6\% \pm 1,2\%$. Причиной смерти стали суициды (7), травмы и несчастные случаи (5), вторые злокачественные опухоли (1), соматические заболевания (2). Только у двух больных летальный исход был связан с основным заболеванием – метастатическим поражением легких. Безрецидивная выживаемость для когорты пост-чернобыльских карцином составила $92,7\% \pm 1,0\%$.

Ключевые слова: папиллярный рак, щитовидная железа, дети и подростки, Чернобыльская авария

В большинстве стран мира папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) редко встречается в детском возрасте [3,7]. До аварии на Чернобыльской АЭС за 15-летний период времени, с 1971 по 1985 гг., частота спорадических карцином у пациентов в возрасте до 19 лет в Республике Беларусь ничем не отличалась от общемировой статистики [8]. Начиная с 1990 гг., начался рост заболеваемости у детей и подростков, которая сразу была расценена как самая высокая в мире. Первые сообщения об этом встретили скептическое отношение со стороны мирового сообщества [8]. Однако, в дальней-

шем в результате ряда совместных исследований по морфологической верификации диагноза и клиническим особенностям, сопоставленных с характеристиками детского и подросткового тиреоидного рака из Западной Европы, США и Японии, эпидемиологическая и биологическая уникальность пост-чернобыльского рака больше не вызывает сомнений [4-6,9-11].

Целью данной работы стал ретроспективный клиничко-морфологический анализ ПРЩЖ у детей и подростков, возникновение которого ассоциировано с «йодным ударом», полученным пациентами в первые месяцы после аварии на Чернобыльской АЭС.

Материал и методы

Исследуемая группа включала 936 больных ПРЩЖ, облученных в детском и подростковом возрасте в результате катастрофы на ЧАЭС. Среди них было 600 девочек и 336 мальчиков, средний возраст составил $14,4 \pm 10,6$ лет. Все пациенты прооперированы в Республиканском центре опухолей щитовидной железы в период с 1990 по 2005 гг. Степень распространения опухолевого процесса оценивалась в соответствии с требованиями классификации pTNM (7-я редакция). Для сравнения величин по качественным признакам использовали тесты Фишера и Пирсона, по количественным – тест Манна-Уитни. Оценка выживаемости включала расчёты по методу Каплана-Мейера. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиничко-морфологическая характеристика пост-чернобыльского ПРЩЖ у детей и подростков представлена в табл. 1.

Для анализируемого варианта заболевания были характерны небольшие размеры опухолевого узла (медиана - 12 мм), частое вовлечение регионарных лимфатических узлов (73,7%) и нередкие отдаленные метастазы (11,1%). Среди пациентов в возрасте до 19 лет в большом проценте случаев выявлены метастазы в лимфа-

Таблица 1.
Клинико-морфологическая характеристика пост-чернобыльского ПРЩЖ у детей и подростков

Параметры	Возраст пациентов к началу оперативного лечения, лет			p
	3-18 n=936 и % (100%)	3-14 n=521 и % (55,7%)	15-18 n=415 и % (44,3%)	
Пол				0,1147 ^a
девочки	600 (64,1)	322 (61,8)	278 (67,0)	
мальчики	336 (35,9)	199 (38,2)	137 (33,0)	
отношение полов ж/м	1,8:1	1,6:1	2,0:1	
Размер опухолевого узла*, мм				0,1555 ^c
медиана (диапазон)	12 (1...124)	12 (1...85)	12 (1...124)	
≤10 мм	386 (41,2)	203 (39,0)	183 (44,1)	
>10 мм	550 (58,8)	318 (61,0)	232 (55,9)	
Локализация*				0,6320 ^b
под капсулой	632 (67,5)	347 (66,6)	285 (68,7)	
внутри доли	262 (28,0)	152 (29,2)	110 (26,5)	
в перешейке	42 (4,5)	22 (4,2)	20 (4,8)	
рТ-стадия*				0,0003 ^a без рTx
рTx	262 (28,0)	178 (34,2)	84 (20,2)	
рТ1-Т2	280 (29,9)	119 (22,8)	161 (38,8)	
рТ3-Т4	394 (42,1)	224 (43,0)	170 (41,0)	
экстратиреоидное распространение	387	221	166	
Состояние лимфатических узлов				0,0007 ^b
N0	246 (26,3)	129 (24,8)	117 (28,2)	
N1a	309 (33,0)	199 (38,2)	110 (26,5)	
N1b	381 (40,7)	193 (37,0)	188 (45,3)	
Отдаленное распространение, M1	104 (11,1)	76 (14,6)	28 (6,7)	0,0001 ^a
Варианты ПРЩЖ*				<0,0001 ^b
классический	360 (38,5)	202 (38,8)	158 (38,1)	
фолликулярный	292 (31,2)	160 (30,7)	132 (31,8)	
диффузно-склеротический (ДСВ)	73 (7,8)	16 (7,9)	32 (7,7)	
высококлеточный	65 (6,9)	24 (4,6)	41 (9,9)	
светлоклеточный или онкоцитарный	10 (1,1)	1 (0,2)	9 (2,2)	
солидный	136 (14,5)	93 (17,8)	43 (10,4)	
Многофокусный рост	60 (6,4)	24 (4,6)	36 (8,7)	0,0151 ^a
Характер роста опухоли*				0,0002 ^b
инфильтративный	770 (82,3)	447 (85,8)	323 (77,8)	
экспансивный / инкапсулированный	93 (9,9)	33 (6,3)	60 (14,5)	
диффузный	73 (7,8)	41 (7,9)	32 (7,7)	
Архитектоника				<0,0001 ^b
только папиллярная	104 (11,1)	37 (7,1)	67 (16,1)	
только фолликулярная	172 (18,4)	80 (15,3)	92 (22,2)	
папиллярно-фолликулярная	300 (32,1)	162 (31,1)	138 (33,3)	
с солидным компонентом	360 (38,5)	242 (46,4)	118 (28,4)	
Доминирующая архитектура*				<0,0001 ^b
папиллярная	300 (32,1)	140 (26,9)	160 (38,6)	
фолликулярная	453 (48,4)	254 (48,7)	199 (48,0)	
солидная	183 (19,6)	127 (24,4)	56 (13,5)	
Распространенный внутриопухолевый склероглиоз	331 (35,4)	195 (37,4)	136 (32,8)	0,1486 ^a
Инвазия кровеносных сосудов	176 (18,8)	113 (21,7)	63 (15,2)	0,0116 ^a
Инвазия лимфатических сосудов	790 (84,4)	460 (88,3)	330 (79,5)	0,0003 ^a
Интраиреоидная диссеминация псаммомными тельцами	536 (57,3)	321 (61,6)	215 (51,8)	0,0028 ^a
Мононуклеарная инфильтрация				0,0124 ^b
отсутствует	116 (12,4)	50 (9,6)	66 (15,9)	
скудная	679 (72,5)	393 (75,4)	286 (68,9)	
выраженная	141 (15,1)	78 (15,0)	63 (15,2)	
Фоновая патология	148 (15,8)	54 (10,4)	94 (22,7)	<0,0001 ^a
аутоиммунный тиреоидит	72	26	46	
фолликулярная аденома	20	9	11	
зоб	56	19	37	

^a тест Фишера; ^b тест Пирсона; ^c тест Манна-Уитни

* при многофокусном росте в расчет принимались значения для опухолевого узла наибольшего размера

тических узлах шеи (73,7%), инфильтративный характер роста (82,3%), инвазия лимфатических сосудов (84,4%), мононуклеарная инфильтрация (87,6%) и интратиреоидная диссеминация псаммомными тельцами (57,3%). Микрокарцинома щитовидной железы диагностирована у 386 больных (41,2%), экстратиреоидная инвазия – у 394 (42,1%), а метастатическое поражение отдаленных органов – у 104 (11,1%).

При сравнении особенностей заболевания получены убедительные данные о клинкоморфологических различиях между детским и подростковым раком. Так, в возрастной группе 15-18 лет карциномы чаще имели инкапсулированный характер роста ($p=0,0002$), соответствовали pT3-4 стадиям ($p=0,0003$), реже метастазировали в регионарные лимфатические узлы шеи ($p=0,0007$) и в отдаленные органы ($p=0,0001$). Из гистологических характеристик можно отметить более низкую частоту ПРЩЖ солидного (10,4%; $p<0,0001$) строения, интратиреоидной диссеминации псаммомными тельцами (51,8%; $p=0,0028$), инвазии кровеносных (15,2%; $p=0,0116$) и лимфатических (79,5%; $p=0,0003$) сосудов. Наоборот, многофокусное поражение (8,7%; $p=0,0151$), отсутствие перитуморозной мононуклеарной инфильтрации (15,9%; $p=0,0124$) и фоновая патология (22,7%; $p<0,0001$) в этой группе пациентов встречались с наибольшей частотой.

Средняя продолжительность периода наблюдения составила $12,4\pm 3,5$ лет (от 4,3 до 19,6 лет), в том числе у детей – $14,6\pm 2,7$ лет (от 8,8 до 19,6 лет), у подростков – $10,1\pm 3,1$ лет (от 4,3 до 18,8 лет). В течение периода наблюдения умерло 17 пациентов. Показатель общей 20-летней выживаемости составил $96,6\%\pm 1,2\%$. Причиной смерти стали суициды (7), травмы и несчастные случаи (5), вторые злокачественные опухоли (1), соматические заболевания (2). Только у двух больных с пост-чернобыльским ПРЩЖ летальный исход был связан с основным заболеванием – метастатическим поражением легких.

Рецидив заболевания выявлен у 62 пациентов, в том числе локальный рецидив выявлен у 33 детей и подростков, отдаленные метастазы – у 29 пациентов. В итоге, безрецидивная выживаемость для когорты пост-чернобыльских карцином составила $92,7\%\pm 1,0\%$.

По анализу выживаемости при пост-чернобыльском ПРЩЖ у детей и подростков в доступной литературе не найдено работ по анализу выживаемости, не включающих белорусский материал [7]. Специфика облучения, вызвавшего развитие техногенной карциномы щитовидной железы, ставит особняком эту опухоль. Гораздо больше известно об отдаленных

результатах лечения как при папиллярной карциноме, развившейся после лучевой терапии неопухолевых заболеваний [2], так и при спорадическом ПРЩЖ [1].

Например, J.K. Harness и соавт. [2] описали 29 пациентов с карциномой щитовидной железы, развившейся в возрасте до 19 лет (один из больных страдал медуллярным раком). Все пациенты подвергались наружному облучению в терапевтических дозах по поводу различных доброкачественных заболеваний. Латентный период в этой группе составил от 5 до 18 лет (в среднем – 9,6 лет), послеоперационное наблюдение продолжалось в среднем 11,7 лет. На момент диагностики метастазы в шейных лимфатических узлах определялись у 13 пациентов и у 6 выявляли отсевы в легких. Смертельный исход наблюдался у пациента с медуллярным раком (от рецидива заболевания в легких) и у одного из больных папиллярным раком, но по причине развития второй злокачественной опухоли (рака печени) [2].

Более современные работы посвящены анализу выживаемости при нерадиоигенном (спорадическом) ПРЩЖ. Так, Y. Enomoto и соавт. [1] описали группу из 142 пациентов, средний возраст которых $16,3\pm 2,7$ лет, а период наблюдения составил $21,8\pm 12,0$ лет. У 139 детей и подростков были выполнены радикальные операции. Из них у 28 (20%) отмечались рецидивы, у троих смерть наступила от основного заболевания и еще у 5 – по другим причинам. Общая и специфическая выживаемость за почти 40-летний период наблюдения составила 74,1% и 97,5% соответственно [1].

Несмотря на выраженное распространение опухолевого процесса, прогноз при техногенной карциноме остается хорошим: от самого заболевания погибли только два пациента из 936. В то же время, большое число суицидов, травм и несчастных случаев ставит вопрос о качественной психосоматической реабилитации пациентов в послеоперационный период. Вполне очевидно, что необходимо продолжение исследований радиогенного рака в группе молодых взрослых, заболевших спустя 18 лет после аварии на ЧАЭС, что позволит проанализировать особенности, связанные с влиянием продолжительного латентного периода, на фоне которого происходит развитие карциномы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Enomoto Y., Enomoto K., Uchino S. et al. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure // *World J Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1241–1246.

2. Harness J.K., Thompson N.W., Nishiyama R.H. Childhood thyroid carcinoma // *Arch Surg.* – 1971. – Vol.102. – P. 278-284.
3. Hogan A.R., Zhuge Y., Perez E.A. et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients // *Journal of surgical research.* – 2009. – Vol. 156. – P. 167-172.
4. LiVolsi V.A., Abrosimov A.A., Bogdanova T. et al. The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology // *Clinical Oncology.* – 2011. – Vol. 23. – P. 261-267.
5. Nikiforov Yu.E. Molecular analysis of thyroid tumors // *Modern Pathology.* – 2011. – Vol. 24. – S. 34-43.
6. Pacini F., Vorontsova T., Demidchik E.P. et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France // *J of Clinical Endocrinology a. Metabolism.* – 1997. – Vol. 82. №11. – P. 3563-3569.
7. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents—systematic review of the literature // *J. Thyroid Research.* – 2011. – doi:10.4061/2011/845362.
8. Williams E.D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl // *Oncogene.* – 2009. – Vol. 27. – P. 9-18.
9. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl: latent period, morphology and aggressiveness // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 2219-2224.
10. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Morphological characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18. – P. 847-852.
11. Zablotska L.B., Ron E., Rozhko A.V. et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident // *British Journal of Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 181 – 187.

M.V. Fridman¹, S.V. Mankovskaya², O.V. Krasko³, Yu.E. Demidchik¹

Clinical and morphological features of papillary thyroid cancer in children and adolescents in the Republic of Belarus: analysis of 936 post-Chernobyl carcinomas

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

²Institute of Physiology

³United Institute of Informatics Problems
Minsk

There is presented clinical and morphological characteristics of post-Chernobyl papillary thyroid cancer in 936 children and adolescents. In general, carcinoma of these patients featured by locally advanced growth - 57.4% (387 of 674 patients with this sign could be assessed), metastases in regional lymph nodes - 73.7% (N1b in 40.7 %) and internal organs - 11.1%. The mean duration of follow-up was $12,4 \pm 3,5$ years (range 4.3 to 19.6 years) including children $14,6 \pm 2,7$ years (range 8.8 to 19.6 years) and adolescents - $10,1 \pm 3,1$ years (range 4.3 to 18.8 years). Overall survival for the 20-year period was $96,6\% \pm 1,2\%$. The causes of death were suicide (7), injuries and accidents (5), secondary malignancies (1), somatic diseases (2). Only in two patients the death was related to the main disease - lung metastases. Free-recurrence survival for the cohort of post-Chernobyl carcinomas was $92,7\% \pm 1,0\%$.

Key words: papillary cancer, thyroid gland, children and adolescents, Chernobyl disaster

Поступила в редакцию 27.02.2014 г.