



Ю. Е. Демидчик,
М. В. Фридман

**ЮВЕНИЛЬНАЯ
ПАПИЛЛЯРНАЯ
КАРЦИНОМА
ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
Отделение медицинских наук

Ю. Е. Демидчик,
М. В. Фридман

ЮВЕНИЛЬНАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Минск
«Беларуская навука»
2015

Демидчик, Ю. Е. Ювенильная папиллярная карцинома щитовидной железы / Ю. Е. Демидчик, М. В. Фридман. – Минск : Беларуская навука, 2015. – 155 с. – ISBN 978-985-1882-9.

Монография базирується на диссертационном исследовании М. В. Фридмана и результатах проекта В-1910, осуществленного под эгидой Международного научно-технического центра. Представлены итоги комплексного анализа более 1000 наблюдений папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков. Выполнен пересмотр готовых микропрепаратов, проведена этиологическая, молекулярно-биологическая и клиничко-морфологическая стратификация пациентов, прослежена их судьба в течение 25-летнего периода. Получены новые данные о клинической картине и распространенности заболевания в зависимости от возраста пациентов, вида облучения и продолжительности латентного периода. Впервые доказана связь между этиологией опухолевого процесса, возрастом на момент диагностики (операции), возрастом на момент контакта с источником облучения, половыми различиями и клиничко-морфологическими характеристиками, отличающими радиогенный и нерадиогенный папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков. Совокупность научных и практических результатов исследования позволила разработать лечебно-диагностический алгоритм, учитывающий этиологическую и клиничко-морфологическую неоднородность папиллярной карциномы, и, соответственно, повысить эффективность лечения пациентов, страдающих этим заболеванием.

Для врачей-онкологов, эндокринологов и медицинских работников иных специализаций, интересующихся проблемами диагностики и лечения ювенильного папиллярного рака щитовидной железы.

Табл. 44. Ил. 36. Библиогр.: 288 назв.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор А. В. Прохоров,
доктор медицинских наук И. М. Хмара

ВВЕДЕНИЕ

При анализе состояния проблемы диагностики и лечения рака щитовидной железы (РЩЖ) у несовершеннолетних пациентов можно отметить высокую актуальность, поскольку во многих странах имеет место подъем показателей заболеваемости; широкое использование молекулярно-генетических методов исследования для доказательства этиологических и клинико-морфологических различий карцином, а также с целью улучшения дооперационной верификации злокачественной опухоли; непрекращающиеся попытки модифицировать лечебную тактику с упором на индивидуальный подход. Ниже перечислены основные положения, уже не нуждающиеся в дополнительных доказательствах [1–3]:

1. РЩЖ может наблюдаться в любом возрасте, в том числе у новорожденных.

2. Девочки болеют чаще.

3. Наиболее изучен папиллярный рак, в этиологии которого доказана роль ионизирующей радиации (чувствительность к канцерогенному действию внешнего и внутреннего облучения зависит от возраста, в котором имел место контакт, величины поглощенной дозы, факторов окружающей среды, например, проживания на территориях с недостатком йода).

4. Минимальный латентный период для радиоиндуцированного РЩЖ составляет 4 года.

5. В строении радиоиндуцированного папиллярного РЩЖ доминируют солидные и фолликулярные структуры (особенно если сосочковая карцинома развивалась у детей препубертатного возраста, возникла за короткий период с момента действия радиоактивного агента и ассоциировалась с хромосомной перестройкой RET/PTC 3-го типа).

6. Относительно бессимптомное течение РЩЖ приводит к выявлению заболевания в более агрессивной фазе (экстратиреоидное распространение, поражение регионарных лимфатических узлов, легких, костей скелета).

Согласно опубликованным данным, повышенный риск развития РЩЖ ассоциируется с коротким периодом низкодозового гамма-излучения – среди лиц, облученных в детском возрасте, сравнительный риск заболеть РЩЖ составил 2,22 [4, 5]. Подобная зависимость была показана в эпидемиологических иссле-

дованиях, проведенных среди пациентов, подвергшихся рентгенотерапии по поводу увеличенного тимуса, угревой сыпи, гемангиом, экземы, стригущего лишая и т. п., а также людей, облученных в результате взрывов атомных бомб [6, 7]. Известно также, что среди лиц, которым в процессе лечения гемобластозов наряду с химиолучевой терапией трансплантировался костный мозг, риск развития РЩЖ в три раза превысил общепопуляционный, причем интервал от окончания лечения до обнаружения второй опухоли в среднем составил 8,5 лет [8, 9]. В исследовании S. Acharya et al. (2003), ставившем своей целью оценить риск развития карциномы у лиц, перенесших радиотерапию по поводу гемобластозов или солидных опухолей в детском возрасте, этот период составил в среднем 13 лет (от 6,2 до 30,1 года).

Если же анализировать РЩЖ как вторую злокачественную опухоль у пациентов, получавших лучевую терапию в возрасте от одного года до 65 лет ($n = 125$), то у 89% из них развивается папиллярный рак, в 63% имеющий мультифокальный рост. При этом в 12% наблюдений отмечалась инвазия лимфатических сосудов, в 26% – экстрагиреоидное распространение. Среди прочих особенностей у каждого четвертого наблюдалось развитие метастазов в шейных лимфатических узлах, а у 9% пациентов – отдаленные метастазы [10].

Проблеме спорадического РЩЖ у детей и подростков посвящены единичные публикации [11–15]. Сейчас практически невозможно представить, какая нозология скрывалась под терминами «аденокарцинома», «солидная цистаденокарцинома», «аберрирующая пролиферирующая струма», но с высокой степенью вероятности можно утверждать, что под «солидным», «фолликулярным», «папиллярно-фолликулярным», «папиллярно-солидным», «фолликулярно-солидным» раком подразумевалась все та же папиллярная карцинома. Таким образом, из 184 больных (из них 28,8% – в возрасте до 10 лет), включенных в исследование Н. П. Масловым и соавт. [11], подавляющее большинство страдали именно папиллярным раком. Соответственно, для этой формы были описаны следующие закономерности: девочки болеют чаще (2,75:1), распространены метастазы в лимфатических узлах (86,3%) и внутренних органах (25,0%), но при этом общее состояние больных остается удовлетворительным. Тем не менее приводимые авторами отдаленные результаты показывают, что пятилетняя выживаемость при хирургическом лечении составила всего 28,57%, а при хирургическом и лучевом – 36,66%, что красноречиво говорит об удручающей ситуации с лечением детей и подростков, страдавших РЩЖ в период с 1928 по 1971 г.

В 2002 г. P. W. Grigsby et al. [12], изучив клинические особенности спорадической карциномы щитовидной железы у 56 пациентов детского и подросткового возраста (соотношение в пользу девочек 3,3:1), установили, что независимо от высокого уровня рецидивов (34,0%), отдаленных метастазов (13,0%) и прогрессирования в форме как рецидива, так и отдаленных метастазов (вторичные очаги в лимфатических узлах встречались в 50%, а в легких – в 29% случаев), выживаемость остается чрезвычайно высокой – 98% (период наблюдения от полугода до 30 лет, в среднем 11 лет).

За последнее время появилось несколько аналитических обзоров, в которых были сделаны выводы о распространенности РЩЖ у детей и подростков, его клиничко-морфологических особенностях и рекомендуемой лечебной тактике [16, 17]. Признавая справедливость многих положений, следует отметить, что в ряде исследований понятие «дети и подростки» включает и лиц 20 лет [12, 14], либо в одну группу объединяются больные и папиллярной, и фолликулярной карциномой [9, 10, 12], либо изучение ограничивается только детьми не старше 15 лет [2, 18]. Также нередко представляются как наблюдения с доказанным радиогенным анамнезом, так и «спорадические» (спонтанные, криптогенные) карциномы, при которых карцинома возникает вне связи с радиацией [14, 15, 19]. Подобное смешение оправдано редкостью РЩЖ у детей и подростков, но нужно представлять, что в результате значительно затрудняется анализ сходства и различия пациентов в зависимости от этиологических факторов, приведших к появлению злокачественной опухоли.

В Республиканском центре опухолей щитовидной железы (г. Минск) вот уже более 25 лет аккумулируются пациенты детского и подросткового возраста, получающие полноценное обследование, все виды лечения, а также регулярное наблюдение. Это создает уникальную возможность изучить клиничко-морфологические зависимости от предполагаемой этиологии опухоли, возрастных и прочих особенностей, проследить судьбу больных, подвергшихся стандартному лечению, и проанализировать сходства и различия в молекулярно-генетических основах канцерогенеза, морфологическом строении, распространенности опухолевого процесса. Так, при рассмотрении папиллярного рака у детей и подростков сравнивались пациенты, в анамнезе которых есть указание на проведение химиолучевого лечения по поводу других опухолей (ятрогенный рак). Подробно описаны особенности постчернобыльского папиллярного рака (техногенный рак) в зависимости от возраста на момент операции и продолжительности латентного периода. Для сравнения использовались клинические и морфологические данные, полученные при изучении группы пациентов, у которых возникновение рака не связано с внешним или внутренним облучением. Сопоставление различных (по этиологии, источнику облучения, возрасту, активирующим мутациям и т. п.) групп пациентов позволило разработать индивидуально ориентированную лечебную стратегию, базирующуюся на этиологической, генетической и возрастной пестроте папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков.

Авторы выражают искреннюю признательность специалистам, оказывавшим содействие на важных этапах исследования. Молекулярно-биологические тесты проведены с консультативно-методической помощью и при непосредственном участии заместителя директора по научной и инновационной работе Института физиологии НАН Беларуси, кандидата биологических наук С. В. Маньковской на базе указанного института. Эпидемиологические исследования выполнены с консультативно-методической помощью и при непосредственном участии сотрудников Республиканского научно-практического центра

детской онкологии и гематологии: руководителя Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, кандидата медицинских наук, доцента Н. Н. Саввы; заведующего отделением клинико-эпидемиологического анализа, кандидата медицинских наук, доцента А. А. Зборовской, сотрудниц этого подразделения А. И. Змитрович и Л. Н. Лукашевич, ведущего инженера-программиста отдела АСУ РНПЦ детской онкологии и гематологии кандидата технических наук О. И. Быданова, а также врача И. П. Ромашевской, заведующей отделением детской гематологии РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. Статистические расчеты проводились с консультативно-методической помощью и при непосредственном участии кандидата технических наук, доцента О. В. Красько (Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси).

Глава 1

ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Рак щитовидной железы считается доминирующей формой среди всех злокачественных новообразований эндокринных органов. Под этим собирательным термином объединяют карциномы различного гистогенеза (из тиреоцитов и парафолликулярных клеток) и многообразного клинического поведения, которое определяется множеством факторов, включающих пол, возраст, размер и всевозможные морфологические (в том числе молекулярные) специфики. В последние десятилетия отмечается значительный рост показателей заболеваемости в этой группе опухолей в неодинаковых по уровню экономического развития странах. Так, в США произошло удвоение частоты вновь выявленных случаев, и РЩЖ вышел на 7-е место по причинам смерти среди европеоидных женщин [1]. На протяжении 1970–2014 гг. в Республике Беларусь число взятых на учет больных РЩЖ увеличилось в 274,1 раза (с 65 до 17 814, из них 70,2% состоят на учете 5 и более лет), но смертность осталась на невысоком уровне [2, 3]: 0,6 на 100 тыс. населения.

Ведущую роль в эпидемиологии РЩЖ играет сосочковая его форма (папиллярный рак щитовидной железы, ПРЩЖ). Считается, что частота этой опухоли составляет не менее 80–85% среди всех тиреоидных карцином [4], а в Республике Беларусь после перехода на новые критерии диагностики и морфологической реклассификации диагностируется еще чаще – до 95–97% [5–8].

В подавляющем большинстве случаев наблюдается медленное и в общем благоприятное клиническое поведение ПРЩЖ: более 90% пациентов выявляются при проведении профилактических осмотров, около 95% пациентов живут дольше 25 лет вне зависимости от распространенности опухолевого процесса и лечения [1, 4, 9]. Данный вид злокачественных новообразований возникает в местностях как с недостатком, так и с избытком йода. У женщин эта карцинома встречается гораздо чаще, чем у мужчин (4–6:1), возрастная заболеваемость имеет волнообразный характер с подъемом в промежутке от 30 до 50 лет [1–5].

1.1. Этиология и морфогенез

В настоящее время предлагаются три возможные причины, индуцирующие рост ПРЩЖ: нарушение метаболизма йодида (его недостаток или избыток), радиационное (внутреннее или внешнее) облучение, хронический воспалитель-

ный процесс. Так, обнаружение карциномы на фоне зоба или аутоиммунного тиреоидита порождает спекуляции на тему развития опухоли в ранее существовавшем узле [10, 11]. Предполагается, что эндемический йод-дефицит или вызванный тиреоидитом гипотиреоз приводит к повышению экскреции тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) по механизму обратной связи, активизируя гены, ответственные за клеточный рост и создавая предпосылки для инициации канцерогенеза. С другой стороны, в случае избытка поступления йода пролиферация фолликулярных клеток стимулируется напрямую [12]. Возраст и пол играют не последнюю роль в процессах регуляции биосинтеза тиреоидных гормонов [13]. Уровень ТТГ физиологически повышается с возрастом, а сходство в строении лютеотропных, фолликулотропных и тиреотропных белковых субстанций (группа гликопротеиновых гормонально активных веществ) позволяет предположить, что подъем уровней экскреции гонадотропинов после менопаузы может оказывать влияние на тиреотропный рецептор, приводя к тем же последствиям, как если бы имело место повышенное выделение собственно тиреотропина [13].

Вирусам отводится важная роль в мультифакториальных заболеваниях, к которым, несомненно, относится и РЩЖ. Однако подтверждение этиологической значимости инфекции зачастую сопряжено с немалыми трудностями. Кроме того, что тканевые образцы не всегда возможно использовать для вирусологических исследований, наличие или отсутствие сывороточных антител вне привязки к клинико-морфологическим данным само по себе не может служить достоверным свидетельством вирусиндуцированного канцерогенеза. Например, имеются доказательства [14] присутствия энтеровируса, краснухи, вируса эпидемического паротита, герпес-вирусов 1, 2, 4 и 5-го типов и парвовируса при тиреоидите Хашимото, но какова их роль (сопутствующая патология или причина возникновения), остается непонятным.

Общеизвестен факт, что с возрастом иммунная система значительно ослабляется. Соответственно, уменьшается возможность противостоять хроническим инфекционным процессам, которые углубляют иммуносупрессию в инфицированном организме через разные механизмы: ингибирование апоптоза, нарушение функции антигенпродуцирующих клеток (макрофагов, в том числе дендритных элементов), подавление гуморального ответа. В результате изменяется алгоритм цитокиновой секреции, недостаточно стимулируется Т-клеточный цитотоксический ответ (предотвращается активация CD4+ Т-клеток и выполнение ими функции узнавания антигена, супрессируется прямое Т-клеточное поражение опухолевых клеток), уменьшается эффект от антителоопосредованной клеточной цитотоксичности. Поэтому можно предполагать, что по мере угнетения иммунитета повышается вероятность возникновения карциномы, а клинические и морфологические проявления уже развившегося рака будут более агрессивными [15].

Все рассуждения о роли вирусов в возникновении аутоиммунного тиреоидита, а также о возможной причинно-следственной связи между воспалени-

ем и раком хорошо согласуются с принятым в настоящее время делением на стадии, где возраст (до и после 45 лет) играет важную роль. Однако эта тема далеко не исчерпана, и имеются факты, не вписывающиеся в теорию возрастного снижения иммунитета (как первопричины рака и/или более агрессивного течения опухоли). При сравнении ПРЦЖ с морфологическими признаками аутоиммунного тиреоидита и карциномы такого же вида без фоновой патологии и у детей, и у взрослых отмечались меньшие размеры опухолевого узла, большая длительность безрецидивного периода и улучшение показателей выживаемости как раз при сочетании рака и хронического воспалительного процесса [15, 16]. Более того, у пациентов с отдаленными метастазами отмечалось как снижение общего количества лимфоидных элементов в перитуморозной зоне, так и уменьшение лимфоцитов, находящихся в фазе пролиферации [15]. Подводя черту под обсуждением нерадиационных факторов, обуславливающих возникновение или особенности ПРЦЖ, можно констатировать, что, во-первых, эта опухоль часто появляется на фоне других заболеваний (зоб, тиреоидит), нередко даже не имеющих клинических проявлений, во-вторых, фоновые процессы разнонаправленно влияют на течение карциномы. Модифицирующее воздействие опухолеподобных процессов на микроскопическое строение, трудности дифференциальной диагностики и коррекция лечения в зависимости от индивидуальных характеристик рака будут обсуждаться ниже, при анализе клинико-морфологических черт злокачественных новообразований щитовидной железы у детей.

Радиационный фактор в развитии ПРЦЖ хорошо известен, многие закономерности прослежены в эксперименте и построены эмпирические модели, но острота дискуссии на тему «доза-эффект» и «немишенные последствия внутреннего облучения» не снижается.

По современным представлениям, канцерогенез, независимо от вызывающей его причины, – это многостадийный процесс накопления мутаций и эпигенетических изменений, которые приводят к нарушениям регуляции клеточного цикла, препятствуют апоптозу, влияют на морфогенетический потенциал и дифференцировку клеток. Только совокупность подобных изменений способна вызвать развитие злокачественной опухоли.

Лучевое поражение клетки связано с нерепарированными структурными повреждениями генетического материала, с нарушением нуклеотидной структуры ДНК и модификацией ее оснований путем метилирования, ацетилирования и пр., что приводит к изменению функционирования генома. Непосредственно для раковых клеток продемонстрирована еще и эпигенетическая передача информации. Например, дочерняя клетка получает от материнской клетки-предшественницы часть белков и мРНК в виде готовых к функционированию и защищенных от нуклеаз информосом. При репликации ДНК это обуславливает наследование связанных с ней белков. Также наследуется общая схема метилирования или ацетилирования ДНК и последовательности ДНК с локальными конформационными перестройками [17].

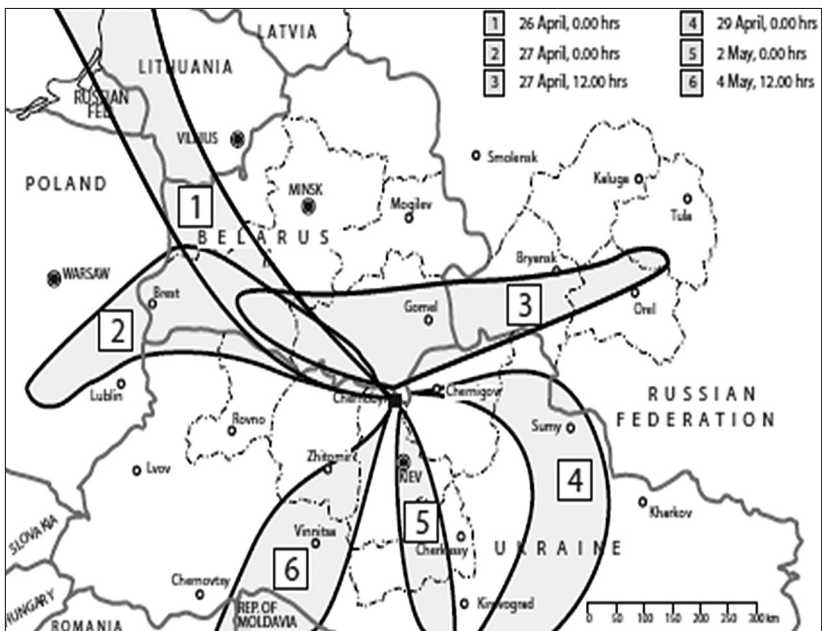


Рис. 1.1. Выпадение радиоактивных осадков на территории Беларуси, России и Украины в зависимости от метеорологических условий (по данным UNSCEAR, 2008: Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident)

Исторически объектами эпидемиологических исследований радиационного канцерогенеза становились три группы пациентов. В «дочернобыльский» период самую многочисленную когорту составили лица, контактировавшие с разными видами радиоактивных частиц в результате взрывов атомной бомбы (Хиросима, Нагасаки, около 75 тыс. человек, подвергшихся воздействию), испытаний оружия (например, жители Маршалловых островов, 239 человек), а также те, кто подвергся рентген-терапии по поводу стригущего лишая (*tinea capitis*, – около 11 тыс. человек в Израиле и больше 2 тыс. в Нью-Йорке). Немалое количество пациентов заболели раком щитовидной железы в результате внешнего облучения, которое проводилось по поводу увеличения тимуса (порядка 2,5 тыс. человек) или гемангиом кожи (более 15 тыс. человек). Третью группу составили пациенты, которым вводился ^{131}I с диагностической или лечебной целью (в двух исследованиях, проводимых в Швеции, под наблюдением состояли более 45 тыс. человек) [18].

Вследствие масштабных медико-социальных последствий, которые оказала и оказывает авария на Чернобыльской АЭС на жителей Беларуси, наиболее интересен вопрос об особенностях РЩЖ, индуцированного радиоактивным йодом (рис. 1.1).

Ниже представлены сводные данные о РЩЖ у детей и подростков после аварии на ЧАЭС [19–23].

Общая информация:

1. Только в Беларуси приблизительно 50 тыс. детей подверглись облучению в дозе 0,7 Гр и несколько тысяч – в дозе 2 Гр и выше. В дозе до 5 Гр зависимость «доза-эффект» носила линейный характер.

2. Чем меньше был возраст детей на момент аварии, тем выше поднимался уровень заболеваемости РЩЖ, причем в промежутке до 5 лет риск развития карциномы оказался выше, чем в интервале от 5 до 18 лет.

3. У детей, особенно девочек, проживавших на территориях с недостатком йода, риск заболеть РЩЖ удваивался-утраивался.

Подобные зависимости объяснялись характером питания детей младшего возраста, где молоко – основной продукт потребления (дольково-протоковый эпителий молочных желез и у человека, и у рогатого скота концентрирует йод; этот элемент в большей степени накапливается и более эффективно связывается в фолликулярных клетках щитовидной железы в детском возрасте; размер органа и количество клеточных элементов в нем увеличивается при длительном проживании субъектов в зонах пониженного содержания йода в почве и воде).

Клинико-морфологические особенности:

1. Частота спонтанного (спорадического) РЩЖ среди детей и подростков в Беларуси в 1986–1989 г. не превышала двух-шести наблюдений в год, а в 1990 г. было выявлено уже 29 заболевших детей. Это позволило сделать вывод, что вклад несвязанных с радиацией карцином после 1989 г. был настолько незначительным, что у детей все случаи, вновь обнаруженные на протяжении 1990 г. и после, можно считать радиогенным раком.

2. Минимальный латентный период для развития РЩЖ после техногенной катастрофы оказался таким же, как и срок, в котором начинали фиксировать появление вторых злокачественных новообразований после радиотерапии, применяемой для лечения злокачественных опухолей у детей, – 4 года.

3. Как правило, карциномы, удаленные в 1990 г., характеризовались распространенным регионарным и отдаленным метастазированием, врастанием в жировую клетчатку за пределами капсулы органа, мышечную ткань или стенку трахеи, множественными фокусами инвазии кровеносных и лимфатических сосудов.

4. Практически во всех наблюдениях раннего «послечернобыльского» ПРЩЖ отмечалось наличие солидного компонента, причем такие карциномы обладали более выраженными инвазивными свойствами, чем опухоли, состоявшие из фолликулярных и папиллярных структур.

5. Со временем появилась тенденция к снижению частоты солидного варианта ПРЩЖ. У детей, оперированных во второй декаде после аварии на ЧАЭС, стал доминировать сосочково-железистый (классический) фенотип (в 1990–1995 гг. солидный вариант составлял 24%, в 1996–2008 гг. – только 6%; за эти же периоды частота смешанного варианта ПРЩЖ возросла с 10 до 46%). Соответственно, и прорастание за пределы капсулы щитовидной железы тоже стало встречаться нечасто (уменьшение с 61 до 16%), произошло понижение

частоты регионарного метастазирования (с 64 до 28%), реже обнаруживалось органное распространение.

Сравнительная характеристика с детьми и подростками – жителями западноевропейских стран и Японии:

1. Средний возраст пациентов, оперированных в Беларуси, оказался меньше ($11,3 \pm 3,1$ года), чем у их сверстников из Франции и Италии ($14,6 \pm 4,2$ года).

2. Гендерное соотношение (девочки:мальчики) было значительно выше среди западноевропейцев (2,5:1), тогда как среди белорусских детей оно составило 1,6:1.

3. Частота непиллярных карцином среди детей и подростков в Беларуси была незначительной (1,5%), в то время как у итальянцев и французов фолликулярный рак встречался в 15,2% всех наблюдений.

4. При радиогенном ПРЩЖ, как правило, доминировали папиллярно-фолликулярные или солидно-фолликулярные структуры, в 27% наблюдений отмечалось экстратиреоидное распространение, в 17% обнаружены два и более фокуса роста опухоли в щитовидной железе, в 34% случаев выявляли метастазы в регионарных лимфатических узлах. Инвазия за пределы капсулы органа (49,1%) и регионарные метастазы (64,6%) в большей степени были свойственны белорусским детям и подросткам, чем их ровесникам из Франции и Италии (24,9 и 53,9% соответственно).

5. У японских детей и подростков морфологическое строение ПРЩЖ сильно разнится с тем, что наблюдалось у пациентов того же возраста из Украины, Беларуси и России, причем вне зависимости от радиационного анамнеза. Подавляющее большинство «японских» опухолей представлено фолликулярными и/или сосочковыми структурами, также гораздо реже встречается экстратиреоидное распространение.

Сравнительная характеристика «радиоиндуцированных» и «спонтанных» карцином у детей и подростков – жителей Украины, Беларуси и России:

1. Частота «спонтанных» карцином никак не связана с радиационной обстановкой в местах проживания пациентов.

2. Средний возраст на момент операции и гендерное соотношение при «спонтанных» карциномах такое же, как и в других странах, где нет связи между РЩЖ и техногенными катастрофами.

3. Размер опухоли, ее гистоархитектоника, инвазивный и метастатический потенциал в группах «техногенных» и «спонтанных» карцином одинаков (показано для украинских пациентов). Солидное строение и/или солидный вариант ПРЩЖ у детей младшего возраста – особенность, не связанная напрямую с дозой облучения и/или коротким латентным периодом.

В последние десятилетия появились сообщения об оценке риска возникновения второй злокачественной опухоли у пациентов, подвергшихся в детстве лечению по поводу различных злокачественных новообразований. В частности, в исследовании А. Т. Meadows et al. (2009), установлено, что повышенная склонность к образованию вторых злокачественных опухолей (в большей

степени это относится к развитию рака молочной и щитовидной железы после лечения по поводу лимфомы Ходжкина) сохраняется на протяжении более 20 лет после перенесенного в детстве процесса [24].

На вероятность возникновения и локализацию вторых новообразований влияют: морфологический вариант первого злокачественного процесса, возраст, пол и лечебные мероприятия, проведенные по поводу первой опухоли, семейная история (наличие злокачественных неоплазм у близких родственников). В частности, повышен риск РЩЖ у женщин, страдавших лимфомой Ходжкина или саркомами в возрасте до 10 лет, в лечении которых использовалось внешнее облучение (достоверной связи между развитием второй злокачественной опухоли и химиотерапией не показано). Получена кривая, описывающая отношение «доза-эффект», из которой видно, что после дозы в 29 Гр риск снижается [25].

По данным А. С. Paulino и В. Z. Fowler (2005), только у 70% пациентов вторые злокачественные опухоли развивались в зоне облучения или на границе с ней. Зато доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы в 64% наблюдений обнаруживались за пределами облученного поля [26].

В исследовании А. J. Taylor et al. (2009) оценивалась роль радиотерапии в развитии опухолей щитовидной железы. По их данным, РЩЖ в форме папиллярной (62%), фолликулярной (30%), оксифильно-клеточной или медуллярной карциномы (8%) наблюдался всего у 50 человек среди тысяч излеченных детей. Гендерное соотношение оказалось приблизительно равным (19 мужчин, 31 женщина), и у подавляющего большинства пациентов РЩЖ развился после лечения опухолей центральной нервной системы (20%), болезни Ходжкина (22%) и прочих лимфом (14%).

Клиническое течение радиоиндуцированного РЩЖ анализировалось неоднократно. По-видимому, от пола и возраста пациентов, дозы внешнего облучения, размера опухолевого узла не зависят ни рецидив заболевания, ни риск наступления летального исхода. Также никак не влияют на риск рецидива мультифокальность и/или билатеральный рост, объем первичного хирургического лечения, присутствие регионарных метастазов, назначение радиойодтерапии с целью достижения абляции и добавление послеоперационной супрессивной гормонотерапии [27]. В отношении постчернобыльского рака были получены несколько иные данные. Так, сам по себе факт облучения не играет роли в клинических и биологических особенностях РЩЖ. С другой стороны, риск рецидива повышается, если в карциноме преобладает инфильтративный рост, а также при отказе от тиреоидэктомии с модифицированной двусторонней шейной (центральной и/или латеральной) диссекцией или при наличии метастазов в лимфатических узлах [28].

Подробно разобрав клинические и морфологические особенности радиоиндуцированных карцином, несколько слов необходимо сказать и о спонтанном (спорадическом) РЩЖ. Несмотря на длительный период изучения, информация по данному разделу все еще остается чрезвычайно скудной. В основном связано

это с тем, что даже в тех случаях, когда удается набрать довольно большие группы пациентов, собственно детей и подростков (об особенностях возрастной периодизации будет сказано ниже), некоторое количество из них все равно имеет в анамнезе внешнее облучение по каким-либо причинам. Соответственно, очень трудно судить, какие зависимости присущи карциномам, в возникновении которых радиация не сыграла роли. Например, O'Gorman et al. (2010) собрали 54 пациента. Из этих 36 девочек, оперированных в возрасте $13,4 \pm 2,8$ лет, и 18 мальчиков в возрасте $13,0 \pm 3,5$ лет папиллярная карцинома диагностировалась у 48 пациентов и фолликулярный рак у остальных. Подавляющее большинство наблюдений ПРЦЖ имели классическое строение, только у 7 человек имелся фолликулярный вариант, у одного – диффузно-склеротический подтип. Причем 5 больных ранее подвергались облучению. В целом какой-либо разницы между клиническим течением и морфологическим строением ПРЦЖ у детей до и после 10 лет раскрыть не удалось. Но вот аутоиммунный тиреоидит обнаружился у 43% всех пациентов, что сближает спорадический и постчернобыльский рак [19, 29]. В других работах было показано, что для детей, у которых карцинома щитовидной железы развилась в препубертатном периоде, а радиогенный анамнез отсутствовал, с большей частотой встречались такие признаки морфологической агрессивности, как экстрагиреоидный рост, регионарные и отдаленные метастазы. Радикальное хирургическое лечение и применение радиойодтерапии сглаживали эти различия. Иначе говоря, наблюдения пре- и постпубертатного РЦЖ, в лечении которого применялся один и тот же протокол, не имели отличий в отношении риска рецидива заболевания [30, 31].

Таким образом, сложилось представление, что радиоиндуцированный рак по клиническим и морфологическим характеристикам мало отличается от его спонтанного собрата. Вне зависимости от причины, запустившей последовательность событий, приведших к появлению опухоли, индивидуальные особенности карциномы щитовидной железы, вероятнее всего, будут определяться возрастом и, в какой-то мере, гормональным фоном. В дальнейшем будет доказана ошибочность этих устоявшихся взглядов.

1.2. Возрастной фактор при раке щитовидной железы

Неравномерность и волнообразность относятся к характерным особенностям роста детского организма. Например, в процессе онтогенеза масса щитовидной железы значительно увеличивается: с 1 г у новорожденного до 10 г к 10 годам. Начиная с 5–6 лет возрастает функциональное напряжение и качественно изменяются гипофизарно-щитовидные взаимоотношения, что выражается в снижении чувствительности к ТТГ. Повышение выброса тиреоидных гормонов отмечается к 10 годам и на завершающих этапах полового созревания (15–16 лет). По мере взросления также происходит уменьшение уровня экспрессии белков, отвечающих за йодный метаболизм, снижается пролиферативная активность главных клеток и увеличиваются размеры фолликулов [13].

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Папиллярный рак щитовидной железы у детей: современное состояние проблемы	7
1.1. Этиология и морфогенез.....	7
1.2. Возрастной фактор при раке щитовидной железы.....	14
1.3. Рак щитовидной железы у детей и подростков: частота, факторы прогноза, молекулярные особенности	18
1.4. Морфологические особенности среди факторов прогноза при раке щитовидной железы у детей и подростков	25
1.5. Клинические факторы прогноза и лечение рака щитовидной железы у детей и подростков.....	30
Глава 2. Материал и методы исследования	37
2.1. Характеристика клинических наблюдений.....	37
2.2. Выделение групп пациентов на основе предполагаемой этиологии опухолевого процесса	43
2.3. Стадирование папиллярного рака щитовидной железы	46
2.4. Патоморфологическое исследование при папиллярном раке щитовидной железы	47
Глава 3. «Техногенный» (постчернобыльский) папиллярный рак щитовидной железы...	50
3.1. Общая клинико-морфологическая характеристика и факторы, ассоциированные с распространением опухоли	50
3.2. Риск рецидива при «техногенном» ПРЩЖ у детей и подростков	61
3.3. Клинико-морфологические характеристики детского радиогенного рака в зависимости от источника облучения.....	65
Глава 4. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические характеристики «криптогенного» (спорадического) папиллярного рака щитовидной железы в сравнении с «ятрогенными» (посттерапевтическими) и «техногенными» карциномами.....	74
4.1. Критерии формирования группы пациентов, страдавших «криптогенным» ПРЩЖ, и сравнительная морфологическая характеристика «криптогенной» и «ятрогенной» разновидностей опухоли	74
4.2. Сравнительная морфологическая характеристика «криптогенного» и «техногенного» ПРЩЖ.....	84
4.3. Результаты лечения и характеристики выживаемости при сравнении когорт постчернобыльского и спорадического рака	90
4.4. Сравнительная молекулярно-биологическая и клинико-морфологическая характеристика «ятрогенного», «криптогенного» и «техногенного» ПРЩЖ.....	99
Глава 5. Увеличенный остаточный объем тиреоидной ткани и его вероятная роль в морфогенезе папиллярного рака щитовидной железы.....	113
Заключение	121
Приложение	127
Литература	141

ISBN 978-985-08-1882-9



9 789850 18829