

УДК 616-008:615.225+616-088

ИССЛЕДОВАНИЕ В РАМКАХ ДОЛГОСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КАРЦИНОМОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

Ясна Михайлович

Отделение ядерной медицины, Онкологический институт Воеводины, г. Сремска-Каменица, Сербия
Медицинский факультет Нови-Сад, Университет Нови-Сад, Нови-Сад, Сербия

© Ясна Михайлович, 2018 г.

Общий прогноз для дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) у детей благоприятный. Однако частые рецидивы требуют дополнительно повторного лечения. В этом исследовании мы ретроспективно проанализировали результаты у пациентов с ювенильным ДРЩЖ, получивших радиоийодтерапию йодом-131 (РЙТ, ^{131}I), в ходе долгосрочного наблюдения в течение 29 лет. Методы: 54 пациента с ДРЩЖ (34 женщины, 20 мужчин, в возрасте ≤ 20 лет, средний возраст 16,5 лет) получали ^{131}I с медианной последующего наблюдения 13 лет. После получения больными различных видов первичного лечения 49 пациентам проведена тотальная резекция (TP)+РЙТ; 2 пациентам — TP и 3 пациентам — субтотальная резекция (STP). Вероятность рецидивов и прогностические факторы были проверены методом Каплана–Мейера. Изначально 37 из 54 пациентов достигли полной ремиссии (CR), частичная ремиссия (PR) достигнута у 16 из 54 пациентов, прогрессирование заболевания (PG) отмечено в 1 случае из 54. В ходе последующего наблюдения у 11 (20,4%) пациентов, которые предварительно имели CR, развились рецидивы заболевания (RD); среднее время появления, 4 года (диапазон 1–25 лет). Вероятность рецидива составила 15,8% через 5 лет; 20,3% — через 10 лет, 25,6% — через 15, 20 и 26 лет после первичного лечения. Основными прогностическими факторами рецидива были возраст ($p=0,0001$), первичное лечение ($p=0,0001$) и мультифокальность опухоли ($p=0,004$), тогда как пол, узловые метастазы на момент диагноза, а также отдаленные метастазы на момент диагноза, гистологический тип опухоли или Т-стадия и клиническая стадия не оказывали влияния на рецидив ($p=0,176$, $p=0,757$, $p=0,799$ и $p=0,822$ соответственно). Пациенты с RD, PR и PG были повторно пролечены хирургически или оперативно плюс РЙТ с кумулятивной активностью до 40 ГБк. Общий результат у наших пациентов был отличным: 88,9% CR, 5,55% SD, 1,85% PG, 1,85% DRD и 1,85% OCD. Вывод: более молодой возраст при диагностике, менее радикальная первичная операция без последующей РЙТ и мультифокальность опухолей являются ведущими прогностическими факторами рецидива. Для снижения частоты рецидивов и улучшения контроля рецидивов заболевания ТР, за которой следует РЙТ, представляется наиболее адекватным первичным лечением для пациентов с ювенильным ДРЩЖ. Использование РЙТ предполагается безопасным в плане неблагоприятного воздействия на последующую fertильность и беременность или вторичную злокачественную опухоль.

Ключевые слова: дифференцированная карцинома щитовидной железы, ювенильная, радиоийодтерапия, рецидив, исход.

LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF JUVENILE DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA TREATED BY RADIOACTIVE IODINE

Jasna Mihailovic

Department of Nuclear Medicine, Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia,
Medical faculty Novi Sad, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

The overall prognosis in pediatric differentiated thyroid carcinoma (DTC) is excellent. Recurrent disease is frequent, however, and requires additional treatment. In this study we retrospectively analyzed the outcome of juvenile DTC treated by radioactive iodine ($I-131$) during the long-term follow-up study of 29 years. Methods: 54 DTC patients (34 females, 20 males; ≤ 20 years old, mean age, 16,5 years) were treated with ^{131}I (RAI) with a median follow-up of 13 years. Patients (pts) underwent different initial treatment: 49 pts, TTx+RAI; 2 pts, TTx; and 3 pts, STTx. The probability of recurrence and prognostic factors were tested by Kaplan-Meier's method. Results: Initially, 37/54 pts achieved complete remission (CR), 16/54 pts partial remission (PR), 1/54 had progressive disease (PG). During the follow-up 11 pts (20,4%) who achieved CR developed recurrent disease (RD); median appearance time, 4 years

(range, 1–25 years). Probability of recurrence was 15,8% at 5 years; 20,3% at 10 years, 25,6% at 15, 20 and 26 years after initial treatment. Strong predictive factors of recurrence were age ($p=0,0001$), initial treatment ($p=0,0001$), and tumor multifocality ($p=0,004$), while gender, nodal metastases at presentation, distal metastases at presentation, histological type of the tumor, tumor or T stage and clinical stage showed no influence on relapse ($p=0,176$; $p=0,757$; $p=0,799$; and $p=0,822$, respectively). Patients with RD, PR and PG were retreated, with surgery or surgery plus RAI, receiving cumulative activity up to 40 GBq. The overall outcome in our patients was excellent: 88,9% CR, 5,55% SD, 1,85% PG, 1,85% DRD, and 1,85% OCD. Conclusion: Younger age at diagnosis, less radical primary surgery without subsequent RAI, and tumor multifocality are strong prognostic factors for recurrence. In order to reduce relapse rate and to improve surveillance for recurrent disease, TTx followed by RAI appears to be the most beneficial initial treatment for patients with juvenile DTC. The use of RAI seems to be safe without adverse effects on subsequent fertility and pregnancy or secondary malignancy.

Key words: differentiated thyroid carcinoma, juvenile, radioiodine therapy, recurrence, outcome.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-2-87-95>

Введение. Ювенильная дифференцированная карцинома щитовидной железы (ДРЩЖ), в частности, папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) и фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ), — редкая злокачественная опухоль, которая составляет 0,5–3% карцином детского возраста [1]. В качестве одного из наиболее распространенных эндокринных новообразований он встречается у детей препубертатного возраста с частотой 1% и с частотой 7% у подростков [2]. Сербский реестр рака сообщил о 44 новых диагностированных пациентах с диагнозом ДРЩЖ в возрасте ≤ 19 лет в период между 1999 и 2012 годами, соотношение женщин и мужчин 3,9:1 [3, 4].

ДРЩЖ в детском возрасте представляет собой агрессивные клинические находки; у 60–80% пациентов в процесс вовлечены лимфатические узлы (ЛУ) шеи, и часто наблюдаются отдаленные метастазы, но без общего увеличения смертности по сравнению со взрослыми [5–8]. Однако риск рецидива рака у детей выше, чем у взрослых, с более частыми локальными рецидивами. Рецидив в шейных ЛУ требует хирургического вмешательства с потенциальным риском послеоперационных осложнений [9–11]. Несмотря на высокую частоту рецидивов, ювенильный ДРЩЖ имеет общий благоприятный исход и прогноз [10, 12].

Цель исследования: проанализировать результаты лечения, в том числе радиоактивным йодом, ювенильного ДРЩЖ, при долгосрочном последующем наблюдении.

Материалы и методы. Пациенты. С января 1977 г. по декабрь 2015 г. 56 пациентов, страдающих ювенильным ДРЩЖ, получали терапию радиоактивным йодом-131 (РЙТ) в Институте онкологии Воеводины в г. Сремска-Каменица в Сербии. Поскольку два пациента выпали из поля наблюдения, ретроспективно пересматривались медицинские записи 54 пациентов (34 женщины, 20 мужчин, средний возраст, $16,5 \pm 3,7$ года, диапазон 7–20 лет) без анамнеза какого-либо радиационного воздействия. Все пациенты были стадированы в соответствии с классификацией UICC-TNM (7-е издание)

[13]. Этический совет Института одобрил это ретроспективное исследование, и требование о получении информированного согласия было отменено.

Лечение. Хирургическое лечение. Поскольку в стране не было консенсуса, хирургическое лечение пациентов в разных больницах отличалось. Тиреоидэктомия выполнялась в разных медицинских учреждениях в объеме тотальной (ТР) или субтотальной резекции (СТР). Решение о проведении диссекции ЛУ и объеме их диссекции всегда было основано на решении хирурга во время операции. Десять пациентов изначально лечились в нашем учреждении и получали ТР с диссекцией ЛУ (ДЛУ) + РЙТ.

Радиоийодабляция с ^{131}I . Наше учреждение было единственным учреждением в стране, которое лечило ДРЩЖ с помощью РЙТ до 2006 года. Аблацию радиоийодом проводили через 4 недели после отмены терапии L-тироуксином (T4). У детей предпубертатного возраста вводимая активность корректировалась по весу (50–100 МБк/кг). Тем не менее послеоперационная активность ^{131}I варьировалась от 3,7 до 7,4 ГБк [3,7 ГБк ^{131}I была использована для аблации у пациентов без регионарных и отдаленных метастазов (N0M0); 5,55 ГБк ^{131}I использовалась у пациентов с региональными и дистальными метастазами (N1M0/N1M1)]. Для пациентов из других учреждений среднее время назначения радиоабляции составляло 6–8 месяцев с момента первичной хирургической процедуры. Если РЙТ проводилась более 8 месяцев после первичной операции, назначение ее выполнялось независимо от ТР или СТР.

Последующее наблюдение. Медиана наблюдения составила 156 месяцев (среднее значение 159 месяцев, диапазон 16–351 месяц). Все пациенты получали лечение L-тироуксином в супрессивных дозах и регулярно контролировались каждые 3 месяца в течение первого года; каждые 6 месяцев в течение следующих 5 лет и ежегодно в дальнейшем. Мониторинг включал клиническое обследование, ультразвуковое исследование области шеи и лабораторные исследования: тиреоглобулин (ТГ), антитела к ТГ, свободный трийодтиронин (свТ3) и тиреотропный гормон (ТТГ). С 1977 по 2006 г.

уровни ТГ определяли радиоиммуноанализом (РИА); норма после тиреоидэктомии <5 мкг/л. После 2006 г. был введен иммуноферментный анализ (Roche); норма <1,00 нг/мл.

Исследование всего тела с использованием 111 МБк йода-131 (¹³¹I-WBS) с выполняли приблизительно через 1 год (8–12 месяцев) после первичной РЙТ. Успешная аблация была подтверждена как отсутствие патологического поглощения ¹³¹I и если уровень Tgb был необнаружимым (<1 нг/мл). Дополнительную РЙТ проводили, если была обнаружена патологическая активность на ¹³¹I-WBS и/или при наличии стойко повышенного Tg во время супрессивной гормонотерапии.

Пациенты были классифицированы следующим образом: полная ремиссия (CR) — никаких признаков заболевания; Частичная ремиссия (PR) — уменьшение количества очагов и интенсивности поглощения радиоизотопа на ¹³¹I-WBS в сочетании с уменьшением уровня Tgb; рецидивирующее заболевание (PD) — появление признаков заболевания у любого пациента, который имел статус CR в течение как минимум 4 месяцев; прогрессирующее заболевание (PD) — повышение уровня Tgb и/или увеличение размера или участков поражения, или стабильное заболевание (SD) — без видимых изменений размера опухоли, других очагов и уровней ТГ.

Пациенты, классифицированные как имеющие рецидив заболевания в области шеи, проходили ультразвуковое обследование с выполнением тонкоигольной аспирационной биопсии и цитологической идентификации полученной ткани. При подтверждении рецидива пациенту выполнялась дополнительная операция (удаление опухоли и/или лимфаденэктомия) и/или дополнительная терапия радиоизотопом (активность 5,55 ГБк). У пациентов с частичным ответом или прогрессирующим заболеванием в легких дополнительная РЙТ проводилась по мере необходимости при последующем наблюдении. Расчеты лучевой нагрузки на все тело и/или дозиметрия крови не проводились ни в одном случае лечения радиоактивным йодом при стабильных или рецидивирующих заболеваниях.

Статистический анализ. Вероятность рецидива и влияние прогностических факторов оценивали по методу Каплана–Мейера, а значение различий анализировали с помощью логарифмического теста с использованием статистического программного обеспечения SPSS-Version.13 (SPSS Inc., Chicago, IL). Значение p<0,05 считалось значимым.

Результаты и их обсуждение. Демография, гистология и клинические проявления. Демографические, гистологические и клинические данные представлены в табл. 1. Пациенты в возрасте 16–20 лет с ПРЩЖ представляли основную группу (64,8 и 94,4 % соответственно); Соотношение между пациентами женского и мужского пола составляло 1,7:1; опухолевая мультифокальность выявлена у 22,2% пациентов. При первичной диаг-

Таблица 1
Демография, гистология и клинические данные пациентов

Характеристика	Количество больных	
	абс. число	%
Пол:		
женщины	34	63,0
мужчины	20	37,0
Всего	54	100,0
Возраст:		
8–10 лет	3	5,6
11–15 лет	16	29,6
16–20 лет	35	64,8
Всего	54	100,0
Гистология:		
папиллярный	51	94,4
фолликулярный	3	5,6
Всего	54	100,0
TNM:		
TTx	4	7,4
Txm*	1	1,9
Всего:		
Tx	5	9,3
T1a	4	7,4
T1am*	2	3,7
T1b	4	7,4
T1bm*	2	3,7
Всего:		
T1	12	22,2
T2	15	27,8
T2m	4	7,4
Всего:		
T2	19	35,2
T3	6	11,1
T3m*	0	0
Всего:		
T3	6	11,1
T4a	8	14,8
T4am*	3	5,5
T4b	1	1,9
T4bm*	0	0
Всего:		
T4	12	22,2
Всего:		
Tпц	54	100,0
NN0	19	35,2
N1a	8	14,8
N1b	27	50,0
Всего:		
Nпц	51	100,0
MM0	47	87,0
M1	7	13,0
Всего: Mпц	54	100,0
Клиническая стадия:		
I	47	87,0
II	7	13,0
Всего пациентов	54	100,0

* Мультифокальность опухоли.

ностике у 64,8% пациентов выявлены регионарные метастазы в ЛУ, причем у 13% пациентов при наличии регионарных были также выявлены отдаленные метастазы.

Первичное лечение и последующее наблюдение. Первичное лечение и ответ на него пациентов показаны в табл. 2. Пациенты были разделены на три группы: группа I: 49 пациентов — ТР+РЙТ (+ внешняя лучевая терапия, электронно-лучевая радиотерапия (ЭЛРТ) у 1 пациента); группа II: 2 пациента — ТР (без РЙТ) и группа III: 3 пациента — СТР (без РЙТ). Из 54 пациентов 30 получали РЙТ только один раз (у 3/30 пациентов с рецидивом, которым первично выполнялась СТР, РЙТ проводили после ТР). После первичного лечения среди

было существенной разницы, связанной со следующими прогностическими факторами: пол, наличие узловых метастазов при диагностике, дистальные метастазы при диагностике, гистологический тип опухоли или Т-стадии ($p=0,176$; $p=0,669$; $p=0,777$; $p=0,799$ и $p=0,822$ соответственно). Рецидивы были обнаружены в ложе щитовидной железы в двух случаях у одного пациента. Во втором случае в рецидив были также вовлечены ЛУ шеи с двух сторон. Одиночные метастатические шейные ЛУ встречались у 5 пациентов (2 односторонних и 3 двусторонних),

Таблица 2

Первичное лечение и ответ

Первичное лечение (группы I, II, III)	Кол-во пациентов (n=54)	Ответ на терапию			RD* n=6pts
		CR	PR	PG	
I группа					
Оп+РЙТ	49	32	16	1	6
Оп+РЙТ	19	15	4	0	0
Оп+ЦЛД+ЭЛРТ+РЙТ	24	12	11	1	5
Оп+ЦЛД+ЭЛРТ+РЙТ	1	1	0	0	1
Оп+МЛД+РЙТ	1	1	0	0	0
Оп+ЦЛД+МЛД+РЙТ	4	3	1	0	0
II группа					
Оп+ЦЛД	2	2	0	0	2
Оп+ЦЛД	2	2	0	0	2
III группа					
СТР	3	3	0	0	3
ЛЭ+ЦЛД+МЛД	1	1	0	0	1
РО	1	1	0	0	1
РТ	1	1	0	0	1

ТР+РЙТ=тотальная резекция и радиоидотерапия; ЦЛД=шейная лимфодиссекция; МЛД=медиастинальная лимфодиссекция;

ЦЛД+МЛД=комбинированная шейная и медиастинальная лимфодиссекция; ЛЭ=лобэктомия; РТ=частичная тиреоидэктомия;

РО — резекция опухоли; RD* =рецидив в процессе наблюдения у пациентов после лечения ТР+РЙТ или через несколько лет у пациентов после менее интенсивного (ТР или СТР) лечения; CR — полный ответ; PR — частичный ответ; PG — прогресс заболевания.

пациентов были выявлены различные ответы: CR — у 32 пациентов (включая 6 пц с RD); 16 пациентов имели ОР; PG — 1 пц. У одиннадцати (20,4%) пациентов в ходе наблюдения выявили рецидивы. Повторную РЙТ проводили: один раз у 13 пациентов; дважды — у 4 пациентов; три раза — у 2 пациентов; 4 раза — у 3 пациентов; 5 раз — у 1 пациента; 9 раз — у 1 пациента с общей совокупной активностью от 7,4 до 35,25 ГБк.

Рецидивы заболевания. Рецидивы наблюдались у 6 пациентов, которые изначально получали ТР+центральную лимфодиссекцию (ЦЛД)+РЙТ у 5 пациентов и ЦЛД+ЭЛРТ у 1 пациента; у 2 пациентов, получивших ТР+ЦЛД, и у 3 пациентов, получивших СТР+ЦЛД и медиастинальную лимфодиссекцию (МЛД) (табл. 3).

Среднее время рецидива составило 52,5 месяца (диапазон — 12–302 месяца). Вероятность рецидива составляла 15,8% в течение 5 лет; 20,3% в течение 10 лет, 25,6% — через 15, 20 и 26 лет после первичного лечения (рис. 1). На него оказали значительное влияние возраст, первичное лечение и мультифокальность опухоли ($p=0,0001$, $p=0,0001$ и $p=0,004$ соответственно) (рис. 2, 3 и 4 соответственно). Однако не

отдаленные метастазы у 3 пациентов (легкие) и комбинированные метастатические очаги у 2 пациентов (легкие и головной мозг; шейные ЛУ и легкие) (см. табл. 3). Рецидивы заболевания возникали дважды: через 4 и 12 лет у 1 пациента и через 7, 22 и почти 25 лет (после достижения изначально CR) у другого. Дополнительное лечение у 11 пациентов с рецидивами включало хирургическое вмешательство или операцию с последующей РЙТ, согласно Рекомендациям Tumor Board (см. табл. 3).

Кумулятивная терапевтическая активность у пациентов с рецидивом составила от 3,7 до 40 ГБк ^{131}I .

Терапевтический выход. Состояние пациентов после первичного лечения, а также конечный результат показаны в табл. 4. Во время наблюдения 25 из 26 пациентов с исходным CR не рецидивировали; Еще 16 пациентов с достигнутым PR были пролечены повторно: из них 13 пациентов, достигли CR; 2 пациента достигли SD; то время как один оставшийся пациент с PG также достиг CR. Один пациент с CR, умер от другой причины смерти (OCD). Девять из 11 пациентов с рецидивами достигли CR, 1 пациент достиг PR ($\text{Tg}\beta=4,6 \text{ нг}/\text{мл}$ на фоне терапии LT4), а смертность от основного заболевания (DRD) про-

Таблица 3

Рецидивы — характеристика, лечение и результат

№ п/п	A	Dg TNM FU TNM	Перв. леч. (GBq)	RS	TR (mo)	AT (GBq)	CD (GBq)	O
1	15	T1amN1bM0 M0→M1	Оп+ЦЛД+ РЙТ (5,55)	Л	21	2×РЙТ (10,9)	16,45	CR
2	8	T4bN1M0 M0→M1	Оп+ЦЛД+ ЛТ+ РЙТ (1,4)	Л Гм Гм	88 268 302	9×РЙТ (38,29) BS BS	39,69	DRD
3	14	T4amN1bM0 M0→M1	Оп+ЦЛД+ МЛД + РЙТ (5,55)	ЦЛД* +Л	103	2×РЙТ (9,25)	14,8	PR
4	9	TxN1bM0 M0→M1	Оп+ЦЛД	Л	58	3×РЙТ (18,5)	18,5	CR
5	10	T1bN1bM0	СТР— РО+ЦЛД+МЛД	ЦЛД*	37	X (ОпTx+ЦЛД+МЛД) +РЙТ (3,7)	3,7	CR
6	18	T1aN1aM0 N1a→N1b	Оп+ЦЛД+ РЙТ (5,55)	ЦЛД*	16	1×РЙТ (5,55)+Оп (ЦЛД)	11,1	CR
7	16	T1bmN1bM1	Оп+ЦЛД+ РЙТ (3,7)	ЦЛД	12	3×ЦЛД+1×РЙТ (3,7)+3×ЦЛД	7,4	CR
8	20	T2mN0M0 N0→N1a	Оп+ЦЛД	ЦЛД	46	3×РЙТ (16,65)+Х (ЦЛД)+2×РЙТ (11,1)+Х (ЦЛД)	27,75	CR
9	19	T1amN1bM0 M0→M1	Оп+ЦЛД+ РЙТ (5,55)	Л	12	4×РЙТ (22,2)	27,75	CR
10	11	T2N0M0 N0→N1a	СТР— TUM	ТВ ТВ+ЦЛД	47 143	СТР — РТ Оп+ЦЛД+1×РЙТ (3,7)	3,7	CR
11	11	TxmN0M0 N0→N1b	СТР— РТ	ЦЛД*	168	Оп+ЦЛД+МЛД +1×РЙТ (5,55)	5,55	CR

A — возраст пациента при первичной диагностике; DgTNM — стадия TNM при диагностике; FU TNM — стадирование по TNM в ходе наблюдения; IT — вид первичного лечения; RS — зона рецидива; TR — время до регистрации рецидива (расчет от первичного лечения до возникновения рецидива); AT — дополнительное лечение; CD — кумулятивная терапевтическая доза 131I; GBq; O — конечный результат; CLN — шейные лимфоузлы; CLN* — билатеральные лимфоузлы; ЦЛД — шейная лимфодиссекция; МЛД — медиастинальная лимфодиссекция; ЦЛД+МЛД=комбинированная шейная и медиастинальная лимфодиссекция, ТВ — ложе щитовидной железы; Л — Легкие; Гм — Головной мозг; Оп — операция; BS — нейрохирургия; CR — полный ответ; PR — частичный ответ; DRD — смерть вследствие заболевания.

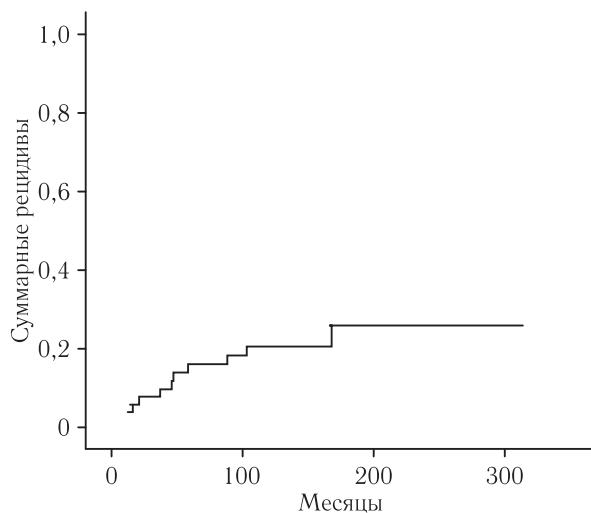


Рис. 1. Вероятность рецидива

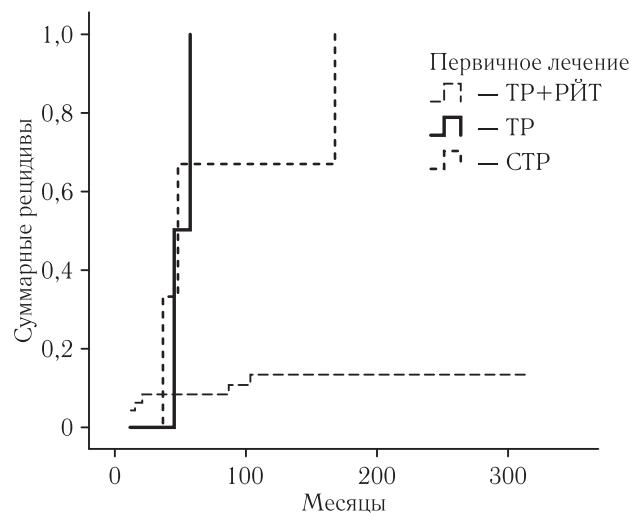


Рис. 2. Влияние возраста на вероятность рецидива

изошла лишь у 1 пациента. Среди всех исследованных пациентов CR был достигнут у 48 пациентов, SD произошла у 3 пациентов, PG выявлена у одного пациента, исходы: смерть от основного заболевания (DRD) у 1 пациента и смерть от других причин (OCD) у 1 пациента. Однинадцать пациенток жен-

ского пола (кумулятивная активность 3,7–40 ГБк 131I) имели детей (8 пациентов родили 2 детей, а 3 — одного ребенка); CR был достигнут в 9; PR в 1 и лишь в 1 случае отмечалась DRD.

В отсутствие радиационного воздействия рак щитовидной железы встречается довольно редко

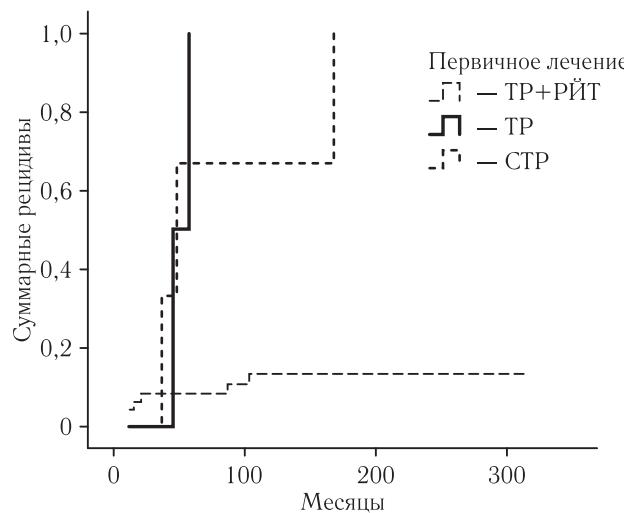


Рис. 3. Влияние вида первичного лечения на вероятность рецидива: TTx — тотальная тиреоидэктомия; STTx — субтотальная тиреоидэктомия; TTx+RAI — тотальная тиреоидэктомия + радиоийодтерапия

у пациентов в возрасте ≤ 20 лет (2–10%) [14–16]. По нашему опыту, было зарегистрировано 2,1% заболеваемости ювенильным ДРЩЖ, в то время как рецидивы заболевания фиксировались у 20,4%. Это коррелирует с ранее зарегистрированными

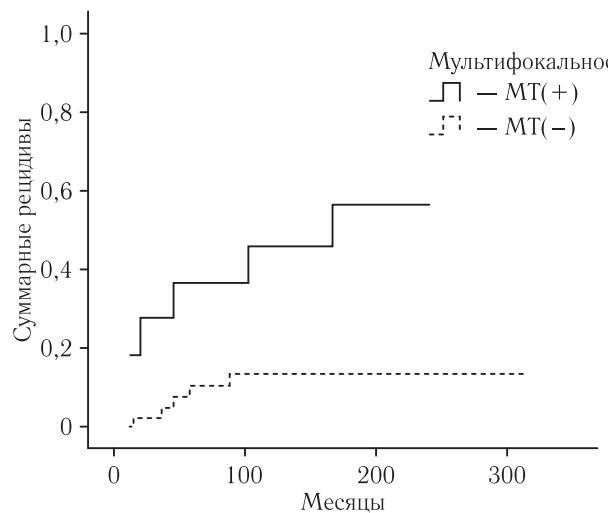


Рис. 4. Влияние мультифокальности опухоли на вероятность рецидива. MT(+) — мультифокальная опухоль; MT(−) — без мультифокальности

заболевания, в дополнение к семейному анамнезу рака щитовидной железы, размеру опухоли, большим размерам метастазов в ЛУ, экстранодальной инвазии и наличию исходно отдаленных метастазов [16]. Другие авторы также сообщают, что у детей, чем меньше возраст, тем выше риск рецидива [25–27].

Исходы заболевания

Состояние после первичного лечения	Кол-во пациентов (n=54)	Конечный исход					
		выжившие пациенты (n=52)				летальный исход (n=2)	
		CR	PR	SD	PD	DRD	OCD
CR	26	25	0	0	0	0	1
RD	11	9	0	1	0	1	0
Всего	37	34	0	1	0	1	1
PR	16	13	0	2	1	0	0
PD	1	1	0	0	0	0	0
Всего	54	48	0	3	1	1	1

CR — полная ремиссия; PR — частичная ремиссия; SD — стабилизация заболевания; DRD — смерть вследствие заболевания; OCD — смерть вследствие других причин; PG — прощадив заболевания; RD — рецидив заболевания.

показателями рецидивов 19–24% [10, 15, 16]. Однако сообщалось и о более широком диапазоне 11–32% [12, 17–21] и до 39–46% [5, 22, 23].

Наши результаты указывают на три прогностических фактора, которые значительно увеличивают риск рецидива заболевания (как локальные, регионарные, так и отдаленные рецидивы): возраст, мультифокальность опухоли и первичное лечение. Ранее сообщалось, что возраст при первичной диагностике является сильным предиктором рецидива рака [11, 16, 20, 24]. Demidichik изучил 740 детей и обнаружил, что возраст и мультифокальность сильно влияют на рецидивирующую узловую заболевание, которое коррелирует с нашими результатами [20]. Еномото изучил 142 педиатрических пациента с ДРЩЖ с медианой наблюдения 22 года и сообщил, что возраст < 16 лет является фактором риска рецидива

В нашем исследовании пациенты в группе 1 (< 10 лет) имели худший прогноз; все рецидивировали. Частота рецидива 66,7% в группе 1, 18,1% в группе 2 и 9,4% в группе 3 была выявлена через 5 лет. В группе 2 через 10 и 15 лет частота рецидива составила 25,5 и 37,9% соответственно; а в группе 3 она составила 9,4% через 5, 10, 20 и 26 лет после первичного лечения. Разница в частоте рецидива между пациентами из групп 1 и 3 была очень значительной ($p=0,0001$). Некоторые авторы, тем не менее, сообщают, что возраст не имеет существенного риска для рецидива заболевания (19, 28).

Другим сильным прогностическим фактором для рецидивирующего заболевания является тип первичного лечения. У пациентов с ТР+РЙТ, частота рецидивов была ниже по сравнению с теми, кто изначально подвергся менее интенсивной терапии (СТР)

($p=0,0001$). Хотя есть некоторые споры о влиянии объема первичного лечения на рецидив при ювенильном ДРЩЖ [9, 19, 20, 29], наши результаты подтверждают, что ТР с последующей РЙТ снижают риск рецидива: пациенты, которым вначале выполнили ТР, после чего провели РЙТ (группа I) достигли CR в 59,3%; PR в 29,6%, PG — в 1,9%. Во время наблюдения рецидив развился у 11/54 (20,2%) пациентов (6/11 пациентов из I группы, 5/11 пациентов из групп II/III).

Другие авторы отметили объем первичного хирургического лечения как прогностический фактор рецидива. Jazarb и соавт. показали, что ТР ассоциировалась с выживаемостью 97% без рецидива (RFS), тогда как лобэктомия (или СТР) приводила к рецидивам в 59% и 85% через 5 и 10 лет, соответственно. Любое уменьшение объема операции по сравнению с ТР увеличивает риск рецидива в 10 раз. Кроме того, последующая РЙТ также сильно влияет на частоту рецидивов, уменьшая их относительный риск в 5 раз [27]. Popovitzer и соавт. заключает, что ТР приводит к значительному снижению частоты рецидивов (7,5%), по сравнению с гемитироидэктомией (38%), при $p<0,005$ [18]. Тем не менее некоторые авторы не обнаружили взаимосвязи между объемом хирургии и частотой рецидивов [9, 24, 30].

Рецидивы заболевания часто встречается при мультицентрическом ДРЩЖ [11, 29, 31]. Некоторые авторы выявили, что мультицентричность опухолей увеличивает риск регионарных рецидивов, метастазирования и неблагоприятного исхода [31]. В большом исследовании 1682 пациентов с мультифокальным ДРЩЖ наблюдалась значительно более высокая частота рецидивов, чем у пациентов с единичными опухолями (20,2% по сравнению с 13%, $p=0,0008$) [31]. Это согласуется с нашими результатами, которые указывают на мультифокальность опухоли в качестве третьего прогностического фактора, который существенно влияет на вероятность рецидива ($p=0,004$).

В нашем исследовании вовлечение ЛУ при первичной диагностике наблюдалось у 69% пациентов. Однако при этом не было никакой корреляции этих находок с риском рецидива. Это согласуется с ранее опубликованной работой [22], но не с другими [28, 30, 32]. Некоторые авторы указали более низкую или более высокую частоту выявления вовлеченных ЛУ в диапазоне между 40 и 80% [5, 12, 17, 18, 20, 22, 32, 33]. В отличие от этого, LaQuardia обнаружил 90% вовлечения регионарных узлов у пациентов, которые имели отдаленные метастазы [34]. Метастазы в легких были диагностированы изначально у 14% наших пациентов, что коррелирует с зарегистрированной частотой 15% [5, 35]. Существуют другие исследования с несогласующимися, очень низкими показателями: 2,3% [20], 6–25% [8, 10, 12, 15, 18, 20, 21, 23, 35], до 40% [21].

В целом, рак щитовидной железы у детей и подростков имеет отличный прогноз, с выживаемостью 97–99% в течение 10 лет [15, 18, 20]; 90–95% выживаемостью в течение 20 лет [7, 9, 18, 36]. Более того, Hogan сообщил 90% выживаемости через 30 лет [8], а также Hay регистрировал 98% выживаемость в течение 30–50 лет после операции [12]. Конкордантно наше исследование показывает пре-восходную заболевание-специфическую выживаемость 98% в течение последующих 1–29 лет. В других исследованиях не сообщалось о смертности в связи с основным заболеванием [5, 21, 22, 30]. Безрецидивная выживаемость (RFS) на уровне 70–80% была зарегистрирована через 5 лет [10, 15, 21, 34, 37] и на уровне 73% через 10 лет [15]. Наши данные показали несколько более длительный RFS на уровне 84,2% через 5 лет, 79,7% через 10 лет и 74,4% через 15, 20 и 26 после первичного лечения.

Общий результат у наших пациентов был отличным: CR был достигнут в 88,9% случаев, SD — в 5,55%, PD наблюдалась лишь в 1,85%, DRD и OCD регистрировались одинаково на уровне 1,85%. Chazot и соавт. сообщили о 90% ремиссии после медианного наблюдения в течение 5 лет (28), что также соответствует нашим результатам, тогда как Giuffrida показал худшие результаты (79% CR, 21% рецидивов) [5].

Оптимальное хирургическое лечение, а также последующая РЙТ по-прежнему остаются предметом спора и обсуждения. Так как карцинома щитовидной железы распространяется внутри железы, и может формировать мультифокальность, остатки щитовидной железы подвержены риску локального рецидива. Некоторые авторы предлагают радикальный хирургический подход в качестве первичного хирургического лечения при условии выполнения его опытными хирургами [5, 22]. Епомото предлагает РЙТ только у пациентов с увеличенными ЛУ и отдаленными метастазами на момент постановки диагноза [16]. Лечение, включающее ТР, диссекцию считается подходящим для предотвращения рецидива [18, 20, 21, 36]. Chow и соавт. показал, что РЙТ снижает риск как локального, так и отдаленного рецидива. Не было выявлено ни одного вторичного злокачественного новообразования или нарушения фертильности/исхода беременности [38]. Напротив, Хэй не обнаружил статистически значимой разницы между выживаемостью после ТР и операции с последующей РЙТ.

Наши данные подтверждают вывод о том, что ТР (при необходимости + ЦЛД), а затем РЙТ предотвратит или уменьшит частоту рецидивов. У пациенток, получавших РЙТ, не было никаких неблагоприятных последствий для последующих беременностей. У 11 пациенток (22% всех получавших лечение) впоследствии были дети. Несмотря на высокую кумулятивную активность у некоторых пациентов, вторичные злокачественные образования не обнаруживались во время наблюдения в течение 30 лет после лечения.

Вывод. Более ранний возраст при постановке диагноза, мультифокальность опухоли, недостаточное первичное хирургическое лечение и отказ от абляции радиоактивным йодом являются факторами риска рецидива ювенильного ДРЩЖ. ТР, за которой следует РЙТ, представляется наиболее адекватным первичным лечением. Рецидивы забо-

левания следует лечить в последующем как хирургически, так и радиоактивным йодом, до наступления ремиссии. И первичное, и повторное лечение радиоактивным йодом безопасно, не оказывает неблагоприятного воздействия на fertильность и не индуцирует вторичную злокачественную патологию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hung W, Sarlis N.J. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid*. 2002. Vol. 12. P. 683–702.
2. Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho M. et al., eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004*. Bethesda: National Cancer Institute. 2007. Based on November 2006 SEER data submission.
3. www.batut.org.rs. *Cancer Incidence and mortality in central Serbia-available on July, 6th 2013*.
4. Cancer registry data of Vojvodina Institute of oncology, 2010.
5. Giuffrida D., Scollo, Pellegriti G. et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents // *J. Endocrinol. Invest.* 2002. Vol. 25. P. 18–24.
6. Zimmerman D. et al. Papillary thyroid cancer in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades // *Surgery*. 1988. Vol. 104. P. 1157–1166.
7. Brink J.S., van Heerden J.A., McIver B. et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long term prognosis // *Surgery*. 2000. Vol. 128. P. 881–886.
8. Hogan A.R., Zhuge Y., Perez E.A. et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcome in 1753 patients // *J. Surg. Res.* 2009. Vol. 156 (1). P. 167–172.
9. Newman K.D. et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer group // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 227. P. 533–541.
10. Welch Dinauer C.A., Tuttle R.M., Robie D.K. et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 1998. Vol. 49. P. 619–628.
11. Grigsby P.W., Gal-or A., Michalsky J.M. et al. Childhood adolescent thyroid carcinoma // *Cancer*. 2002. Vol. 95. P. 724–729.
12. Hay I.D., Gonzalez-Losada T., Reinalda M.S. et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J. Surg.* 2010. Vol. 34. P. 1192–1202.
13. Sabin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. West Sussex, England: Blackwell Publishing. 2010. P. 58–62.
14. Bernstein L., Gurney J.G. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. ICCC XI. Pediatric Monograph, NCI SEER, 2001.
15. Huang C.H., Chao T.C., Hseuh C. et al. Therapeutic outcome and prognosis in young patients with papillary and follicular thyroid cancer. *Pediatr Surg Int.* 2012. Vol. 28. P. 489–494.
16. Enomoto Y., Enomoto E., 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.
17. Papendieck P., Grunero-Papendieck L., Venara M. et al. Differentiated thyroid carcinoma: presentation and follow-up in children and adolescents // *J. Pediatr. Endocr. Met.* 2011. Vol. 24. P. 743–748.
18. Popovtzer A., Shpitzer T., Bahar G., Feinmesser R., Segal K. Thyroid cancer in children: Management and outcome experience of a referral center // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006. Vol. 135. P. 581–584.
19. Handkiewicz-Junak D., Wloch J., Roskosz J. et al. Total thyroideectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. P. 879.
20. Demidchik Y.E., Demidechik E.P., Reiners C. et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 243. P. 525–532.
21. Lazar L., Lebenthal Y., Steinmetz A., Yackobovitch-Gavan M., Phillip M. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154. P. 708–714.
22. Dardas M., Salti I., Sabri A. et al. Thyroid cancer in Lebanese children and adolescent: 1 15-year experience at a single institution. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009. Vol. 26. P. 439–447.
23. Landau D., Vini L., A'Hern R., Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience // *Eur. J. Cancer*. 2000. Vol. 36. P. 214–220.
24. Alessandri A.J., Goddard K.J., Blair G.K. et al. Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma // *Med. Pediatr. Oncol.* 2000. Vol. 53. P. 41–46.
25. Farahati J., Bucsky P., Parlowsky T., Mader U., Reiners C. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology // *Cancer*. 1997. Vol. 80. P. 2156–2161.
26. LaQuardia M.P., Corbally M.T., Heller G. et al. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid cancer in children // *Surgery*. 1998. Vol. 104. P. 1149–1156.
27. Jazarb B., Handkiewitz-Junak D.H., Wloch J. et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. P. 833–841.
28. Palmer B.A., Zarroug A.E., Poley R.N., Kollars J.P., Moir C.R. Papillary thyroid carcinoma in children: risk factors and complications of disease recurrence // *J. Pediatr. Surg.* 2005. Vol. 40. P. 1284–1288.
29. Spinelli C., Bertocchini A., Antonelli A. et al. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: Experience with 56 patients ≤16 years old // *J. Pediatr. Surg.* 2004. Vol. 39. P. 1500.
30. Borson-Chazot F., Causeret S., Lifante J.C., Augros M., Berger N., Peix J.L. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer // *World J. Surg.* 2004. Vol. 28. P. 1088–1092.

31. Lin J.D., Chao T.C., Hsueh C., Kuo S.F. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16. P. 2609–2616.
32. Wada N., Sugino K., Mimura T. et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in stage I: risk factor analysis for disease free survival // *BMC Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 306.
33. Bargren A.E., Meyer-Rochow G.Y., Delbridge L.W., Sidhu S.B., Chen H. Outcomes of surgically managed pediatric thyroid cancer // *J. Surg. Res.* 2009. Vol. 156. P. 70–73.
34. LaQuaglia M.P., Black T., Holcomb G.W. et al. Differentiated cancer: clinical characteristics treatment and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases; a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group // *J. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 35. P. 955–959.
35. O'Gorman C.S., Hamilton J., Rachmiel M. et al. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. P. 375–380.
36. Beasley N.J., Lee J., Eski S. et al. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well differentiated thyroid cancer // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002. Vol. 128. P. 825–828.
37. Leboulleux S., Baudin E., Hartl D.W., Travagli J.P., Schlumberger M. Follicular cell-derived thyroid cancer in children // *Horm Res.* 2005. Vol. 63. P. 145–151.
38. Chow S.M., Law S.C.K., Mendenhall W.M., Au S.K., Yau S., Lau W.H. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role of radioiodine // *Pediatr Blood Cancer.* 2004. Vol. 42. P. 176–183.

Поступила в редакцию: 09.01.2018

Контакт: Михайлович Ясна, jasnam61@gmail.com

Сведения об авторе:

Михайлович Ясна — доктор медицинских наук, профессор, Медицинский факультет Университета Нови-Сад; заведующая отделением ядерной медицины, Онкологический институт Воеводина; 21204, Сербия, г. Сремска-Каменица, ул. д-ра Голдмана, д. 4; e-mail: jasnam61@gmail.com.

Т.Н.Трофимова, Н.А.Беляков, В.В.Рассохин

Радиология и ВИЧ-инфекция

Санкт-Петербург
2017

Уважаемые коллеги!

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр»

издана монография «Радиология и ВИЧ-инфекция» под ред. Т.Н.Трофимова, Н.А.Беляков, В.В.Рассохин

В монографии изложены результаты многолетних наблюдений в области лучевых исследований органов и систем у больных на фоне ВИЧ-инфекции. Основываясь на собственном и мировом опыте, авторы на междисциплинарном уровне представили последовательность патологических изменений под действием ВИЧ и развития вторичных и сопутствующих заболеваний, приводящих к тяжелым и коморбидным состояниям. Показано, что важное место в диагностике органных поражений занимают радиологические методы исследования: КТ, МРТ, ПЭТ, УЗИ, денситометрия и др. Описаны характерные изменения в центральной нервной системе, органах грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, таза, опорно-двигательного аппарата. Представлены оптимальные алгоритмы клинического и радиологического обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Монография ориентирована на врачей, занимающихся вопросами лучевой диагностики, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, оппортунистические, сопутствующие и вторичные поражения органов и систем.

Приобрести и получить более подробную информацию по изданию можно на сайте: <https://radiomed.ru>