

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»**

УДК 616.441-006.6-089-053.2/.5]:616-07-08-037(043.3) (476)

**ФРИДМАН
МИХАИЛ ВАЛЕРЬЕВИЧ**

**ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.12 - онкология

МИНСК, 2014

Работа выполнена в Государственном учреждении образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель:	Демидчик Юрий Евгеньевич , доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий кафедрой онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
Официальные оппоненты:	Машевский Александр Альфредович , доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела организации противораковой борьбы ГУ «Республиканский научно- практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Мохорт Татьяна Вячеславовна , доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ГУО «Белорусский государственный медицинский университет» Рожко Александр Валентинович , доктор медицинских наук, доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»
Оппонирующая организация:	УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится «4» февраля 2015 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский район, а.г. Лесной, e-mail: NArtemova@omr.med.by, тел. +375172879561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Автореферат разослан « 5 » декабря 2014 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, доцент

Артемова Н.А.

ВВЕДЕНИЕ

При анализе состояния проблемы диагностики и лечения папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) у детей и подростков, можно отметить высокую актуальность, поскольку во многих странах наблюдается подъем показателей заболеваемости; широкое использование молекулярно-генетических методов исследования для доказательства этиологических и клинко-морфологических различий карцином, а также для улучшения дооперационной верификации злокачественной опухоли; непрекращающиеся попытки модифицировать лечебную тактику с упором на индивидуальный подход.

В последние годы были представлены данные о распространенности ПРЩЖ у детей и подростков, его клинко-морфологических особенностях и рекомендуемой лечебной тактике [Rivkees S.A. et al., 2011; Vaisman F. et al., 2011]. Так, анализ ретроспективных исследований показывает, что по клиническим проявлениям «детский» рак отличается высокой частотой локо-регионарного распространения (экстратиреоидный рост наблюдается приблизительно у половины детей и подростков, метастазы в лимфатических узлах — у 40–90 % пациентов), а также склонностью (до 20 % всех наблюдений) к поражению внутренних органов (преимущественно легких). Несмотря на такие особенности, далеко не все специалисты согласны с необходимостью агрессивного хирургического подхода у детей и подростков с ПРЩЖ. Неудивительно поэтому, что объем первичного оперативного лечения и тактика послеоперационного ведения пациентов остаются предметом оживленной дискуссии [Романчишен А.Ф. и соавт., 2008; Dinauer C.A. et al., 2008; Machens A. et al., 2010; Enomoto Y. et al., 2012].

Основные клинические и морфологические особенности ПРЩЖ хорошо известны, идентифицированы молекулярно-биологические характеристики карциномы, прослежены эпидемиологические закономерности (частота в популяции, связь с облучением). Однако сравнительный клинко-морфологический анализ пациентов в зависимости от предполагаемой этиологии опухолевого процесса у детей и подростков ранее никем не выполнялся. Остались мало изученными факторы, ассоциированные с местным, регионарным и гематогенным распространением, не выделены признаки, ассоциированные с высокой вероятностью рецидива заболевания. Очевидно, что выявление подобных закономерностей (ассоциаций), могло бы в немалой степени способствовать выбору оптимальной лечебной тактики, а также содействовать профилактике рецидивов и, как следствие, содействовать повышению качества жизни.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Изыскания выполнены в рамках государственных комплексных программ научных исследований. Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям в проведении фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006–2010 годы, утвержденных постановлением Совета министров Республики Беларусь от 17 мая 2005 г. № 512 (положениям о разработке новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения). Диссертационная работа отвечает положениям указа Президента Республики Беларусь № 378 от 22 июля 2010 г. «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 гг.» (соответствие положениям пп. 20, 21, 22, 24, 25) и постановлению Совета министров Республики Беларусь № 585 от 19.04.2010 г. («Об утверждении приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг.», соответствие положениям пп. 4.2, 4.3, 6.1).

Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами

- ГНТП по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС на 2006–2010 гг. Задание: «Изучить особенности клинического течения и разработать прогноз исходов лечения больных раком щитовидной железы в РБ после аварии на ЧАЭС» (№ госрегистрации 20064346, 2006–2008);
- ГНТП «Информационные технологии». Задание: «Разработать и внедрить программный комплекс построения и визуализации кластеров заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей и подростков Республики Беларусь» (№ госрегистрации 20092525: 2009–2010 гг.);
- Государственная программа информатизации Республики Беларусь на 2003–2005 годы и на перспективу до 2010 года «Электронная Беларусь». Задание: «Разработать технологию и программно-аппаратные средства и на их базе создать автоматизированную республиканскую телемедицинскую систему унифицированного электронного консультирования (РС ТЭК)» (№ госрегистрации 2007375, 2006–2008 гг.);
- Программа совместной деятельности по преодолению последствий чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006–2010 годы «Разработка, совершенствование и практическое внедрение согласованных (унифицированных) новейших технологий в российских и

белорусских медицинских центрах для углубленной диагностики и лечения граждан России и Беларуси, входящих в группы повышенного риска». Задание: «Разработать систему оказания адресной консультативной высокотехнологичной специализированной медицинской помощи населению, пострадавшему от катастрофы на Чернобыльской АЭС, на основе телемедицинских технологий» (ТМ Чернобыль)» (№ госрегистрации 20073291, 2007–2009 гг.);

- ГПНИ «Медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина». Задание: «Разработка метода ранней диагностики онкопатологии щитовидной железы на основе анализа экспрессии генов в материале тонкоигольной аспирационной биопсии» (№ госрегистрации 20111937, 2011–2013 гг.);
- Интернациональные проекты: выполнение научных исследований под эгидой Международного научно-технического центра (International science and technology center – ISTC) B-550 – Thyroid pathologies in Chernobyl area; study of thyroid cancer and other thyroid pathologies in Belarus following Chernobyl accident (2002–2004 гг.); B-736 – Childhood visualized cancer-registry; development and demonstration of the methodology and information technology for making the diagnosis of childhood cancer on the basis of the visualized findings of the primary diagnostic complex (2004–2006 гг.); B-1910 – Epidemiological analysis of pediatric cancer based on spatio-temporal clustering of incidence and mortality for survival improvement within the long-term post-Chernobyl period (2011–2014 гг.). Участие в проектах INTAS № 04-77-7036: "Disclosing intrinsic relations between ultrasonic and histological images for improving thyroid cancer diagnosis after the Chernobyl reactor accident" (2005–2006 гг.) и CRDF BEM1-4028-MK-08: "Development of methods, algorithms and software for the analysis of angiogenic activity of thyroid cancer" (2009–2010 гг.).

Цель исследования. Улучшить результаты лечения детей и подростков с радиогенной и «спорадической» формами папиллярного рака щитовидной железы, основывая профилактику рецидивов на определении ключевых морфологических характеристик, ассоциированных с особенностями клинического течения этого заболевания.

Задачи исследования

1. Раскрыть роль этиологической неоднородности папиллярного рака щитовидной железы в клинико-морфологической картине заболевания у детей и подростков.

2. Установить закономерности в распространении опухолевого процесса, связанные с полом, возрастом, молекулярно-генетическими и морфологическими характеристиками, особенностями анамнеза, включая контакт с радиоактивными источниками.
3. Выявить зависимость возникновения рецидива папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков от половозрастных специфик и клинико-морфологических проявлений опухоли, а также от выбора объема оперативного вмешательства.
4. Определить прогностическую значимость отклонения объемных параметров внеопухолевой тиреоидной ткани от референтных половозрастных показателей в оценке агрессивности папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков.

Объект исследования. Выбор объекта исследования связан с высокими показателями заболеваемости раком щитовидной железы у детей и подростков в Республике Беларусь. Кроме того, параллельное существование различных подходов в выборе объема хирургических операций, диктует необходимость разработки унифицированного стандарта лечебной тактики с упором на этиологическую неоднородность карциномы. Объектом исследования стали 1078 детей и подростков (не старше 19 лет) с папиллярной карциномой щитовидной железы, ассоциированной с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС. Группы сравнения составлены из 226 пациентов, оперированных в тех же возрастных рамках, у которых отсутствовала связь с облучением (по анамнестическим данным) и 23 пациентов, у которых рак щитовидной железы развился после лечения первого злокачественного новообразования.

Предмет исследования: биологические, морфологические, половозрастные и клинические особенности, присущие каждой из групп пациентов (внутригрупповой и межгрупповой сравнительный анализ), факторы риска местного, регионарного и диссеминированного распространения, выделение признаков, ассоциированных с местными рецидивами и отдаленными метастазами.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей и подростков, страдающих радиогенным раком щитовидной железы, опухоль распространяется более агрессивно по сравнению с их ровесниками из группы «спорадических» карцином. Местно-распространенные формы доминируют при «ятрогенном» папиллярном

- раке ($p = 0,010$), а диссеминированные — при «техногенной» карциноме, ($p = 0,011$).
2. Возраст пациентов на момент операции и продолжительность временного интервала (контакт с радиацией — начало лечения) определяют фенотип радиогенной опухоли и ее клиническое поведение. У детей (3–14 лет) в сравнении с подростками (15–18 лет) карцинома значимо чаще диагностируется на стадии распространения за пределы капсулы щитовидной железы (65,3 и 51,4 % соответственно, $p = 0,0003$). Для заболевания у детей характерны метастазы в центральных лимфатических узлах (у подростков регионарные метастазы обнаруживались в латеральной группе лимфатических узлов шеи, $p = 0,0007$) и внутренних органах (14,6 % по сравнению с 6,7 % у подростков, $p < 0,0001$). Наиболее агрессивное течение папиллярного рака щитовидной железы наблюдается у детей и подростков, оперированных в период 1996–2001 гг. — метастазы во внутренних органах отмечаются значимо чаще (ОШ = 3,91; 95 % ДИ = 1,54–13,25). Опухоли, выявленные в этот временной промежуток, характеризовались присутствием солидного компонента в архитектонике (ОШ = 1,65; 95 % ДИ = 1,08–2,58), преимущественно диагностировался фолликулярный вариант карциномы (ОШ = 3,09; 95 % ДИ = 1,91–5,23), в опухолевых узлах отмечались выраженные склеротические изменения (ОШ = 1,69; 95 % ДИ = 1,06–2,51).
 3. При диагностике папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков по материалу, полученному после выполнения операции в объеме меньшем, чем тотальная тиреоидэктомия, для планирования дальнейшего лечения необходимо ориентироваться на факторы риска рецидива. К ним относятся: возраст на момент операции ($p < 0,001$), образования множественных очагов карциномы ($p = 0,030$), характера роста опухоли в щитовидной железе ($p = 0,034$). Кроме того, играют роль инвазия кровеносных ($p = 0,013$) и лимфатических ($p = 0,007$) сосудов, интратиреоидная диссеминация псаммомными тельцами ($p < 0,001$) и наличие фоновой патологии ($p = 0,006$).
 4. Увеличение объема щитовидной железы выше верхней границы референтных половозрастных показателей наблюдается у половины (51 %) детей и подростков, оперированных по поводу папиллярного рака. Папиллярный рак у пациентов с объемом органа больше нормы характеризуется более агрессивным течением (поражение латеральных лимфатических узлов шеи ($p = 0,018$) и органная ($p = 0,047$) диссеминация, выраженное интратиреоидное распространение (по типу диффузно-склеротического варианта ($p = 0,003$)).

Личный вклад соискателя

Диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную лично автором. Автором осуществлен анализ отечественной и зарубежной литературы, определены состояние проблемы и круг нерешённых вопросов, лично проведен патентно-информационный поиск, сформулированы цель и задачи, выбраны методы, произведена разработка дизайна исследования. Диссертантом самостоятельно выполнялась морфологическая верификация всех наблюдений ПРЦЖ, отбор проб для молекулярно-генетических исследований, анализ амбулаторных карт и историй болезни, оформление диссертационной работы. Обобщение результатов и интерпретация полученных данных, формулирование выносимых на защиту научных положений, заключения, содержащего выводы и практические рекомендации, также выработаны диссертантом лично.

Молекулярно-биологические исследования проведены с консультативно-методической помощью и при непосредственном участии зам. директора по научной и инновационной работе института физиологии Национальной академии наук Беларуси к.б.н. С.В. Маньковской на базе Института физиологии Национальной академии наук Беларуси.

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 к.м.н. доцента Н.Н. Саввы, зав. отделением клинко-эпидемиологического анализа к.м.н. доцента А.А. Зборовской, сотрудниц этого подразделения А.И. Змитрович и Л.Н. Лукашевич, а также ведущего инженера-программиста отдела АСУ РНПЦ ДОГ к.т.н. О.И. Быданова и 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 к.т.н. доцента О.В. Красько (Государственное научное учреждение «Объединённый институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»).

В совместных публикациях соавторы принимали участие в сборе данных, постановке задач и определении стратегии исследования, а также в предварительном анализе полученных результатов.

Диссертант принимал участие в разработке двух патентов (Способ дифференциальной диагностики опухоли щитовидной железы: пат. 15430 Республики Беларусь, МПК (2009) G 01N 33/48, A 61B 10/00 / А.М. Писаренко, М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик; заявитель Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет — № а 20090912; заявл. 22.06.2009; опубл. 21.09.2009; Способ диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы: пат. 15315 Республики Беларусь, МПК (2006) G 01N 33/48, A 61B 10/00 / В.Е. Папок, Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман, А.М. Недзьведь; заявитель Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет — № а 20090283; заявл. 02.03.2009; опубл. 01.06.2009), учебно-методического пособия (Морфологическая диагностика хирургической патологии щитовидной железы / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, Ю.И. Рогов), инструкции по применению (Стандартизация диагностики опухолей щитовидной железы фолликулярной архитектоники: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 05.12.2006 / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик). Автор совместно с научным консультантом участвовали в разработке клинических протоколов диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями по теме «Рак щитовидной железы» по приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2012 г.

Апробация результатов диссертации. Полученные результаты были представлены на 12 научных форумах:

- Научно-практическая конференция «Международное сотрудничество в области изучения патологии щитовидной железы», 25 ноября 2005 г., г. Гомель, Беларусь.
- Международная конференция «Radiation-induced thyroid cancer: 20 years after Chernobyl», 2–3 ноября 2006 г., Вюрцбург, ФРГ.
- Белорусско-немецкая конференция «Диагностика, лечение, профилактика патологии щитовидной железы и сопутствующих заболеваний в современных экологических условиях Беларуси», 3–4 мая, 2007 г., г. Минск, Беларусь.
- Международная научно-практическая конференция «Ранняя диагностика, лечение и реабилитация пациентов с раком щитовидной железы», 4–5 декабря 2009 г., г. Минск, Беларусь.
- Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний», 30 сентября–1 октября, 2010 г., г. Витебск, Беларусь.
- Международная научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с заболеваниями щитовидной железы», 13 октября 2011 г., г. Минск, Беларусь.
- IV съезд онкологов РБ, секция «Злокачественные опухоли у детей», 3–4 ноября 2011 г., г. Минск, Беларусь.

- VI всероссийский конгресс эндокринологов, 27–31 мая 2012 г., г. Москва, Российская Федерация.
- 36th Annual Meeting of the European Thyroid Association, September 8–12, 2012, Pisa, Italy.
- I Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи, 27–29 мая 2013г., г. Москва, Российская Федерация.
- 2013 Project on nuclear hazard research and related tasks: the International workshop on radiation and thyroid cancer, February 21–23, 2014, Tokyo, Japan.
- Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», 11 апреля 2014 г., г. Гомель, Беларусь.

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 79 работ: монографии (в том числе главы из книги и отдельный том в многотомном издании) — 5, статьи в отечественных журналах — 36. В журналах СНГ издано 9 работ, в странах дальнего зарубежья — 4. Тезисы докладов представлены на 14 отечественных конференциях, на 5 конференциях в странах СНГ и на конференциях в Италии и Японии. Опубликованы 2 инструкции по применению, учебно-методические материалы — 1, патенты на изобретение — 2. Работы в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, составляют 39,6 авторских листа.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 185 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения и списка использованных источников, включающего 285 библиографических наименований. Материал иллюстрирован 10 рисунками и 48 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведена морфологическая верификация ПРЦЖ в когорте из 1418 пациентов из базы данных Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь. После отбора наблюдений с морфологически доказанным опухолевым процессом, детально проанализированы микропрепараты, истории болезни, амбулаторные карты 1327 детей и подростков (возраст до 19 лет), находившихся с 1986 по 2010 гг. на лечении по поводу ПРЦЖ. Использовались микропрепараты, парафиновые блоки и замороженный материал из архива патологоанатомической лаборатории Минского городского клинического онкологического диспансера, электронная база данных, которая ведется в этом

учреждении, и оригиналы медицинской документации (биопсийные карты, истории болезней, амбулаторные карты).

Итак, для дальнейшего исследования отобраны 936 наблюдений пост-Чернобыльского ПРЦЖ у детей и подростков, прооперированных за период с 1990 по 2005 гг., — 86,8 % от всех пациентов (1078), у которых развитие ПРЦЖ ассоциировано с аварией на Чернобыльской АЭС.

Второе слагаемое радиогенного РЦЖ — дети и подростки, у которых папиллярная карцинома развилась в результате облучения в терапевтических дозах по поводу гемобластозов, опухолей ЦНС, сарком и опухолеподобных процессов с местным деструктирующим ростом (агрессивный фиброматоз, липобластоматоз). Эту группу составили 23 пациента (10 девочек и 13 мальчиков).

Третья группа пациентов — это 210 детей и подростков без радиогенного анамнеза (92,9 % от всех наблюдений (226) за период 1986–2010 гг.).

У 142 пациентов из группы пост-Чернобыльского ПРЦЖ и у 16 детей и подростков из группы спонтанного рака действительно имела место именно эта разновидность карциномы, но гистологические препараты в этих наблюдениях были утеряны — данные использовались для уточнения заболеваемости и выживаемости.

Молекулярно-биологическая и морфологическая диагностика

Новообразования щитовидной железы систематизировались в соответствии с номенклатурой Международной гистологической классификации опухолей эндокринных органов (Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, 2004). Кроме варианта строения, опухоль характеризовалась в зависимости от степени распространенности процесса (pTNM) и от особенностей роста в ткани органа, анатомической локализации и расположения по отношению к капсуле щитовидной железы. Отмечалось наличие инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, моно- либо мультифокальное (билатеральное) возникновение, особенности цито- и гистоархитектоники, развитие фиброза. Также анализировалась выраженность местного иммунного ответа, локализация и распространенность псаммомных телец, присутствие фоновой патологии.

Поиск онкогенов *RET/PTC* выполнен с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР). Идентификация перестроек *RET/PTC1* и *RET/PTC3* проводилась методом горизонтального электрофореза в 1,5 % агарозных блоках с последующим окрашиванием бромистым этидием. Обнаружение онкогена *BRAF*^{T1799A} в различных этиологических формах ПРЦЖ у детей и подростков осуществлялось методом специфической амплификации

мутантного аллеля. Наличие нуклеотидной замены T1799A в образцах опухолевой ткани подтверждено прямым секвенированием участка 15 экзона гена *BRAF*.

Анализ клинических особенностей ПРЩЖ у детей и подростков

Как правило, ПРЩЖ в возрастной когорте до 19 лет имел бессимптомное течение. Больные направлялись на лечение по результатам скринингового ультразвукового исследования, сопровождаемого тонкоигольной аспирационной биопсией подозрительных к малигнизации узлов. Большинство пациентов подвергались хирургическому лечению в объеме тотальной тиреоидэктомии с одномоментной шейной лимфодиссекцией (односторонние радикальные модифицированные, двусторонние, только центральные). После операций с целью абляции остатков ткани щитовидной железы и органных метастазов применялась радиодтерапия. Подавление продукции тиреотропного гормона гипофиза тироксином в расчете 2,0–2,5 мкг/кг проводилась у всех детей и подростков независимо от характера произведенной операции.

До 1998 г. хирурги стремились выполнять органосохраняющие операции, и, нередко, в течение года после первичного хирургического лечения пациенты поступали повторно для удаления остатков тиреоидной ткани и лимфатических узлов с метастазами. В дальнейшем выбор оставался за более радикальными вмешательствами, которые осуществлялись в один или два этапа в зависимости от результата интраоперационного морфологического исследования.

С точки зрения анализа бессобытийной выживаемости наблюдения метакронного билатерального ПРЩЖ рассматривались в рубрике «рецидив». Стадия распространения опухоли менялась в том случае, если после радикального хирургического лечения и первого сканирования с изотопом ^{131}I (радийодтест) обнаруживались метастазы в лимфатических узлах и легких или других органах — такого рода изменения относили к первичному процессу и не считали рецидивом или прогрессированием. Но если с помощью сонографии или повторного радиодтеста визуализировались новые очаги опухолевого роста спустя 6 месяцев и более после первичного лечения и первого радиодтеста, то они рассматривались уже как рецидив.

Статистическая обработка

Статистический анализ возрастных групп проводился следующим образом: для количественных признаков сравнение осуществлялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, для категориальных признаков — с помощью критерия Пирсона и, в случае нарушения предположений критерия Пирсона, —

с помощью расширенного критерия Фишера-Фримана-Халтона. Анализ двух групп для количественных признаков проводился с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, для категориальных признаков — аналогично анализу трех групп.

Многофакторный анализ для двух групп осуществлялся с помощью логистической регрессии: для каждой переменной отклика (экстратироидный рост, региональное распространение, отдаленные метастазы, источник облучения) строилась предварительная модель на множестве исследуемых признаков, которая затем редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на основе информационного критерия Akaike. После получения окончательной модели рассчитывалось отношение шансов и доверительные интервалы путем экспоненцирования соответствующего коэффициента регрессии и его доверительного интервала для каждого признака из окончательной модели.

Статистический анализ пост-Чернобыльского ПРЦЖ в зависимости от продолжительности латентного периода проводился на основе логистической регрессии.

Кумулятивная выживаемость рассчитывалась на основе оценки Каплан-Майера. Различия по выживаемости оценивались с помощью лог-рангового критерия. Для сравнительной характеристики локо-регионарных и отдаленных рецидивов использовался анализ конкурирующих рисков: критерий Грея и регрессионная модель рисков Файна и Грея для определения отношения рисков в субпопуляциях.

Все вычисления выполнены в пакете R; версия R 2.15.0. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таким образом, для выполнения работы использовался весь спектр современных клинических и морфологических методов исследования, включая молекулярно-биологическую диагностику. Группы сравнения включают достаточное количество пациентов, срок наблюдения составляет для радиогенного ПРЦЖ от 7,4 до 23,1 года (медиана — 15,4 лет), для спорадического ПРЦЖ — от 2,2 до 27,1 года (медиана — 6,6 лет).

«ТЕХНОГЕННЫЙ» (ПОСТ-ЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ) ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общая клинико-морфологическая характеристика и факторы, ассоциированные с распространением опухоли

Анализ возрастных клинико-морфологических особенностей пост-Чернобыльского ПРЦЖ показал ряд интересных зависимостей. В частности,

для пост-Чернобыльского ПРЦЖ было характерно экстратиреоидное распространение при небольших размерах опухолевого узла, частое вовлечение регионарных лимфатических узлов (73,7 %) и нередкие отдаленные метастазы (11,1 %). При размере опухолевого узла ≤ 12 мм, что составляет медиану всех наблюдений ПРЦЖ у детей и подростков ($n = 504$), местное распространение, соответствующее рТ3-Т4, отмечено у 166 (32,9 %) пациентов, а регионарное поражение — у 320 (63,5 %). Кроме того, получены убедительные данные о клинико-морфологических различиях между дошкольниками и детьми младшего школьного возраста (≤ 10 лет), пре- и пубертатными детьми (11–14 лет) и подростками (15–18 лет). Обнаружено, что с возрастом увеличивается пропорция больных, у которых ПРЦЖ обладал многофокусным ростом (3,8–4,9–8,7 % соответственно, $p = 0,044$), также повышалось количество наблюдений с инкапсулированными карциномами (2,5–8,0–14,5 % соответственно, $p < 0,001$). Снижение числа опухолей с доминирующей солидной архитектурой (29,3–22,3–13,5 % соответственно) сопровождалось ростом случаев, где в строении ПРЦЖ преобладали сосочковые структуры (19,7–29,9–38,6 % соответственно, $p < 0,001$). Частота солидного варианта падала (21,7–16,2–10,4 % соответственно), а частота высококлеточного варианта росла (1,3–6,0–9,9 % соответственно, $p < 0,001$). Массивный внутриопухолевый фиброз по мере взросления пациентов стал встречаться реже (46,5–33,5–32,8 % соответственно, $p = 0,006$), то же относится к инвазии кровеносных сосудов (25,5–20,1–15,2 % соответственно, $p = 0,015$), инвазии лимфатических сосудов (95,5–85,2–79,5 % соответственно, $p < 0,001$) и присутствию фоновой патологии (2,5–13,7–22,7 % соответственно, $p < 0,001$). Частота отдаленных метастазов с возрастом также понижалась (21,7–11,5–6,7 % соответственно, $p < 0,001$), как и количество опухолей с регионарным распространением (82,8–82,0–71,8 % соответственно, $p < 0,001$).

При многофакторном анализе с экстратиреоидным распространением ассоциировались следующие морфологические особенности: распространенный внутриопухолевый фиброз (ОШ = 2,79; 95 % ДИ: 1,80–4,37), инвазия кровеносных сосудов (ОШ = 2,94; 95 % ДИ: 1,70–5,28), архитектура опухоли (доминирование зон солидного и фолликулярного строения, ОШ = 3,13; 95 % ДИ: 1,66–6,02). Также отмечена корреляция с локализацией (под капсулой или в перешейке в сравнении с внутридолевой) опухолевого узла (ОШ = 3,40; 95 % ДИ: 2,20–5,30), с инвазией лимфатических сосудов (ОШ = 3,63; 95 % ДИ: 1,89–7,23) и с размером карциномы (ОШ = 3,78; 95 % ДИ: 2,52–5,71). Но самым высоким риском прорастания за пределы капсулы щитовидной железы обладают карциномы с инфильтративным или диффузным распространением (ОШ = 9,48; 95% ДИ: 3,50–30,73).

Регионарное распространение ПРЩЖ ассоциировано с инфильтративными или диффузными разрастаниями опухоли (ОШ = 2,19; 95 % ДИ ОШ = 0,94–5,10), лимфогенной интратиреоидной диссеминацией псаммомными тельцами (ОШ = 2,26; 95 % ДИ: 1,48–3,45), исключительно папиллярной архитектоникой (ОШ = 2,36; 95 % ДИ: 1,17–5,09), с размером опухолевого узла (ОШ = 2,94; 95 % ДИ: 1,95–4,48), экстратиреоидным распространением (ОШ = 3,55; 95 % ДИ: 1,93–4,97). Наиболее существенный вклад в развитие регионарных метастазов вносит инвазия лимфатических сосудов (ОШ = 23,41; 95 % ДИ ОШ = 11,66–50,84).

Для прогноза течения заболевания и послеоперационного ведения пациентов важно ориентироваться на клиничко-морфологические характеристики, ассоциированные с развитием отдаленных метастазов. Одна из важнейших из них — возраст (чем младше пациент, тем выше риск отдаленных метастазов). Например, для самых маленьких пациентов (до 10 лет включительно) органные метастазы присущи в большей степени (ОШ = 5,03; 95 % ДИ ОШ = 2,65–9,69), нежели детям пре- и пубертатной (11–14 лет) группы (ОШ = 2,43; 95 % ДИ ОШ = 1,39–4,32). Из прочих признаков стоит обратить внимание на половые различия пациентов (у мальчиков поражение легких встречалось чаще: ОШ = 1,98; 95 % ДИ ОШ = 1,23–3,19), размер опухоли (чем больше размеры, тем выше вероятность обнаружить отдаленные метастазы, ОШ = 3,47; 95 % ДИ ОШ = 1,79–7,33), ее локализацию (подкапсульное или перешеечное расположение ассоциировано с риском органных метастазов: ОШ = 2,21; 95 % ДИ ОШ = 1,18–4,37). Также сыграли роль экстратиреоидный рост (ОШ = 2,20; 95 % ДИ ОШ = 1,26–3,93), выраженный внутриопухолевый фиброз (ОШ = 1,77; 95 % ДИ ОШ = 1,09–2,90) и инвазия кровеносных сосудов (ОШ = 1,88; 95 % ДИ ОШ = 1,13–3,11). Самый существенный вклад внесло вовлечение латеральных лимфатических узлов шеи (ОШ = 6,08; 95 % ДИ ОШ = 3,43–11,31).

Риск рецидива при «техногенном» папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков

Всего рецидивы были выявлены у 62 из 936 пациентов. По результатам многофакторного анализа выделен набор характеристик, ассоциированных с риском развития рецидива. Из них наиболее значимыми были многофокусный рост (ОШ = 2,93; 95 % ДИ = 1,39–6,21) и метастазы в латеральных лимфатических узлах шеи (ОШ = 1,81; 95 % ДИ = 1,04–3,14).

Вероятность наступления локо-регионарного рецидива после операции в объеме ТТЭ (рисунок 1), существовала в течение 5 лет (линия А), а отдаленных метастазов — 6 лет (линия С). При любом другом виде оперативного лечения

вероятность обнаружить опухоль в ложе щитовидной железы или лимфатических узлах сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (линия В). Отдаленные рецидивы определялись на протяжении 10 лет после парциальных резекций, гемитиреоидэктомий и субтотальных резекций (линия D).

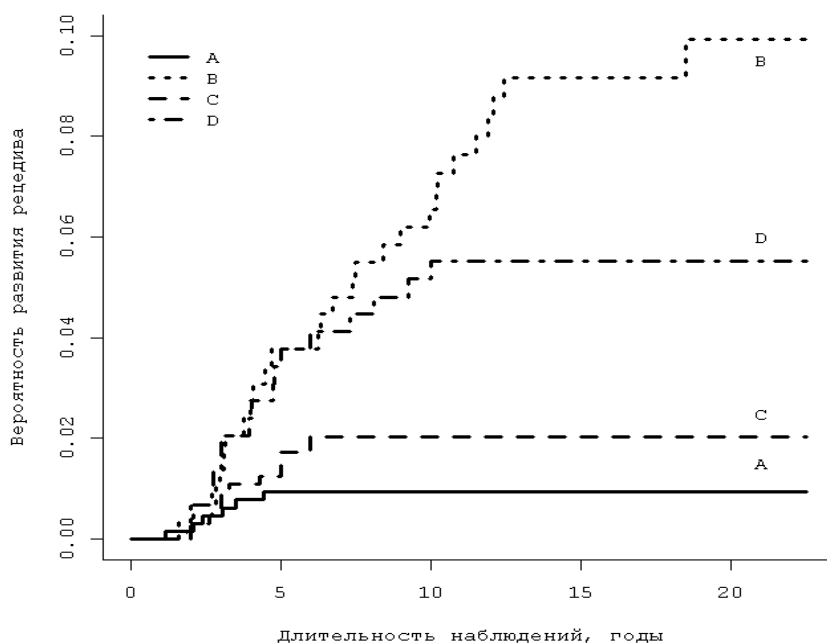


Рисунок 1 – Вероятность развития локо-регионарного (линии А и В) рецидива и отдаленных метастазов (С, D) после выполнения тотальной тиреоидэктомии (линии А и С) и любого другого вида оперативных вмешательств (В, D) на щитовидной железе

Среди независимых переменных, на основе которых построена модель, встречаются и такие, что не имеют статистической значимости (возраст на момент операции, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, наличие фоновой патологии). Чтобы прояснить ситуацию использовался тест Grey, что позволило установить кумулятивную частоту локальных и отдаленных рецидивов в группах пациентов, разделенных по критерию объема оперативного вмешательства на щитовидной железе. Так, проведенный анализ позволил выявить факторы, ассоциированные с **отдаленными рецидивами** после ТТЭ (возраст на момент операции — чем младше пациенты, тем больше вероятность развития отдаленных рецидивов, $p < 0,001$), наличие метастазов в лимфатических узлах ($p = 0,044$), инвазия кровеносных сосудов ($p < 0,001$) и интратиреоидная диссеминация псаммомными тельцами ($p = 0,046$). Проведение курсов радиодотерапии (РИТ) снижало риск развития и локо-регионарных ($p < 0,001$), и отдаленных рецидивов ($p = 0,005$). Возраст больных

($p = 0,019$), инвазия лимфатических сосудов ($p = 0,024$), интратиреоидная диссеминация псаммомными тельцами ($p = 0,010$) и мультифокальный рост ($p < 0,001$) ассоциировались с **локо-регионарным рецидивом** после операций в объеме меньшем, чем ТТЭ. Наконец, при гемитиреоидэктомия, парциальных резекциях и субтотальных тиреоидэктомиях риск развития **отдаленного рецидива** был выше у пациентов с регионарным распространением ($p < 0,001$), инвазией кровеносных сосудов ($p = 0,011$), инвазией лимфатических сосудов ($p = 0,013$) и при карциномах, сопровождавшихся интратиреоидной диссеминацией псаммомными тельцами ($p = 0,002$).

При многофакторном анализе риск локального рецидива после ТТЭ, дополненной РИТ, не прослеживался. Риск развития отдаленного рецидива после ТТЭ зависел от возраста (чем младше пациенты, тем выше вероятность развития рецидива: ОШ = 5,34; 95 % ДИ ОШ = 1,30–21,8), вовлечения кровеносных сосудов (ОШ = 8,68; 95 % ДИ ОШ = 2,75–27,4) и при невозможности или при отказе от проведения радиойодтерапии (ОШ = 9,26; 95 % ДИ ОШ = 2,74–31,2).

Таким образом, для профилактики локо-регионарного рецидива при ПРЦЖ у детей и подростков первичное хирургическое лечение необходимо выполнять только в объеме тотальной тиреоидэктомии с последующей абляцией остатков щитовидной железы или радиойодтерапией метастазов в легких по показаниям. Тем не менее, несмотря на агрессивную хирургическую тактику (тотальная тиреоидэктомия, дополненная центральной и билатеральной шейной лимфаденэктомией), на протяжении 5–6 лет после завершения первичного лечения могут развиваться отдаленные метастазы, что связано с особенностями опухоли (врастание в кровеносные сосуды), возрастом пациентов и возможностью проведения радиойодтерапии.

Клинико-морфологические характеристики детского радиогенного рака в зависимости от источника облучения

«Ятрогенный» ПРЦЖ возникает в результате внешнего облучения, полученного по поводу нетиреоидных заболеваний — неопухолевых, злокачественных новообразований, опухолеподобных состояний и т.п. Как ранее указывалось, в изучаемом периоде наблюдалось 23 пациента с ПРЦЖ, который возник вследствие внешнего облучения. Первое злокачественное новообразование у этих пациентов возникало в среднем в $4,7 \pm 2,8$ года (от 1 до 12 лет). Латентный период до второй опухоли (рак щитовидной железы) в среднем составил $9,2 \pm 3,3$ года (от 4 до 16 лет). Лечебные мероприятия по поводу первой злокачественной опухоли (гемобластозов, сарком, медуллобластомы) проводилось по стандартным протоколам, причем лучевая

терапия применялась во всех случаях (дозы варьировали от 12 до 54 Гр). Хирургическое и послеоперационное лечение карцином щитовидной железы также было стандартизировано: как правило, выполнялась тотальная тиреоидэктомия (у 21 из 23 пациентов; 91,3 %) с двусторонней модифицированной радикальной шейной диссекцией пре- и паратрахеальной, а также параюгулярной клетчатки с удалением лимфатических узлов VI и II–V уровней. Аблиционные курсы (от 1 до 3) с суммарной активностью 0,3–7,8 ГБк получили 13 больных. В одном случае при лечении отдаленных метастазов суммарная активность достигла 13,6 ГБк. Средняя продолжительность периода наблюдения за больными «ятрогенным» ПРЦЖ составила 99,3 месяцев (от 18,1 до 186,6 мес.).

Клинико-морфологические свойства радиогенного ПРЦЖ зависят от источника облучения. Для пост-Чернобыльского ПРЦЖ были характерны небольшие размеры опухолевого узла, частое вовлечение регионарных лимфатических узлов (73,8 %) и нередкие отдаленные метастазы (11,1 %). «Ятрогенные» карциномы в большей степени демонстрировали локально-регионарное распространение: прорастание капсулы щитовидной железы (47,8 % всех микрокарцином и 26,1 % при размере опухолевого узла свыше 10 мм) и вовлечение лимфатических узлов (в 52,2 % метастазы обнаруживались при микрокарциноме и в 21,7 % при размере опухолевого узла свыше 10 мм).

Неоднородность радиогенного ПРЦЖ в зависимости от источника облучения прослеживается в том, что наличие папиллярного компонента в архитектонике (ОШ = 4,32; 95 % ДИ: 1,29–12,70), равно как и преобладание микрокарцином (ОШ = 3,43; 95 % ДИ: 1,38–8,94), высокая частота экстратиреоидного распространения (ОШ = 3,22; 95 % ДИ: 1,17–9,98), инвазии кровеносных сосудов (ОШ = 2,42; 95 % ДИ: 0,89–6,27), а также необычное для ПРЦЖ преобладание пациентов мужского пола (ОШ = 2,15; 95 % ДИ: 0,92–5,18), в большей степени характерно для детей и подростков из группы «ятрогенного», а не «техногенного» рака.

Для пациентов из группы «ятрогенной» карциномы в сравнении с их ровесниками, страдавшими «криптогенным» ПРЦЖ, характерно наличие экстратиреоидного распространения из узлов, размер которых не превышает 10 мм (ОШ = 6,29; 95 % ДИ: 1,72–30,87). Кроме того, вне зависимости от размера опухоли, для «ятрогенных» карцином были характерны ангиоинвазия (ОШ = 3,03; 95 % ДИ: 1,08–8,14), рассеянные мононуклеарные инфильтраты (не диффузно-узлового характера — ОШ = 4,89; 95 % ДИ: 1,34–31,53), отсутствие фоновой патологии (ОШ = 0,22; 95 % ДИ: 0,03–0,84).

Поскольку риск возникновения «ятрогенного» ПРЦЖ достаточно высок, не вызывает удивления, что целенаправленный медицинский осмотр

излечившихся пациентов с детскими злокачественными опухолями позволяет диагностировать карциному щитовидной железы еще при небольших размерах опухолевого узла. «Ятрогенный» рак в большей степени проявляет местно-агрессивные свойства. Также пост-терапевтические микрокарциномы с большей частотой метастазируют в лимфатические узлы шеи. Преобладание лиц мужского пола в когорте пациентов со второй первичной карциномой в щитовидной железе легко объяснимо тем фактом, что мальчики чаще девочек заболевают гемобластомами.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ «КРИПТОГЕННОГО» («СПОРАДИЧЕСКОГО») ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СРАВНЕНИИ С «ЯТРОГЕННЫМИ» (ПОСТ-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ) И «ТЕХНОГЕННЫМИ» (ПОСТ-ЧЕРНОБЫЛЬСКИМИ) КАРЦИНОМАМИ

Сравнительная характеристика пациентов, страдавших «ятрогенным» и «криптогенным» папиллярным раком щитовидной железы

Сравнительная клиничко-морфологическая характеристика «криптогенного» и «ятрогенного» ПРЦЖ показала, что хотя средний возраст пациентов на момент установления диагноза в изученных когортах был приблизительно одинаковым, распределение их по полу имело существенные различия. Доля мальчиков в группе «ятрогенного» рака была статистически значимо выше, чем в группе «криптогенного» рака (56,5 и 20,4 % соответственно; $p = 0,0006$). Зарегистрированы некоторые различия и в размере удаленной опухоли. Микрокарцинома чаще выявлялась при «ятрогенных», чем при «криптогенных» ПРЦЖ (14 и 56 наблюдений соответственно; $p = 0,0436$), что, возможно, объясняется регулярным посещением такими пациентами врачей, осуществляющих динамическое наблюдение в случае злокачественной опухоли, впервые выявленной в детском возрасте. В отличие от «криптогенной» при «ятрогенной» карциноме отмечена более высокая частота метастатического поражения ипсилатеральных лимфатических узлов шеи ($p = 0,0108$) и экстратиреоидной инвазии ($p = 0,0351$). Изучение распространенности сопутствующей (фоновой) патологии щитовидной железы у больных ПРЦЖ, имеющих различную этиологию, показало, что бессимптомный хронический тиреоидит обнаруживался только при «криптогенной» форме заболевания ($p = 0,0014$).

Сравнительная характеристика пациентов, страдавших «криптогенным» и «техногенным» папиллярным раком щитовидной железы

Выбор групп исследования базировался на допущении, что пост-Чернобыльский ПРЩЖ неоднороден не только с точки зрения возраста пациентов, в котором их подвергали оперативному вмешательству, но и с учетом продолжительности латентного периода. Учитывая динамику заболеваемости этой формой карциномы у детей и у подростков, для сравнительного анализа изменений выбраны три периода: 1990–1995 гг., 1996–2001 гг., и 2002–2005 гг.

Выраженные агрессивные клиничко-морфологические проявления ПРЩЖ отмечались у детей, рожденных в 1979–1984 гг. и получавших лечение в 1990–1995 гг., т.е. обусловлены сочетанием особенностей, характерных для карцином солидного строения в раннем и первом детстве (дошкольный возраст), и наличием короткого латентного периода. В пору подросткового пост-Чернобыльского ПРЩЖ (2002–2005 гг.) и латентного периода средней продолжительности (15–20 лет) наблюдается менее агрессивное течение заболевания, что, вероятно, связано с пост-пубертатным завершением гормональной перестройки и окончанием времени активного роста щитовидной железы.

В частности, у детей ($11,2 \pm 3,3$ лет), оперированных в первом латентном периоде, размеры опухоли, в среднем $15,8 \pm 11,8$ мм, были больше ($p < 0,0001$), чем в последующих временных промежутках, карциномы характеризовались ростом внутри доли (38,6 %), преимущественно (65,5 %) соответствовали Т3-4 стадиям локального распространения и N1a — регионарного (37,0 %). Именно в этой группе чаще ($p = 0,0006$) наблюдались органные метастазы — 14,1 %. Из гистологических особенностей можно отметить высокую частоту ПРЩЖ классического (42,9 %) и солидного (19,1 %) строения, явное преобладание карцином с инфильтративным (86,5 %) и диффузным (10,2 %) ростом. Распространенный внутриопухолевый фиброз (41,1 %), инвазия кровеносных (22,9 %) и лимфатических (94,0 %) сосудов, интратиреоидная диссеминация псаммомными тельцами (67,1 %) и выраженная перитуморозная моноклеарная инфильтрация (19,7 %) в этой группе пациентов также встречались с наибольшей частотой.

Оказывает ли продолжительность латентной фазы влияние на клиничко-морфологические свойства ПРЩЖ видно из сравнения больных из трех периодов пост-Чернобыльского ПРЩЖ с когортой пациентов со спорадической карциномой. За время наблюдения 1990–2005 гг. с учетом длительности латентного периода (4–9, 10–15, 16–18 лет) отчетливо проявились тренды со

значимым увеличением количества регистрируемых случаев у девочек, причем соотношение полов составило 1,5:1, 1,8:1 и 2,7:1 соответственно ($p = 0,0655$). Также отмечен рост числа пациентов с опухолью, ограниченной щитовидной железой ($34,5 < 40,3 < 58,0$ % в соответствующих периодах, $p = 0,0006$), что сопровождалось увеличением количества больных с метастазами в латеральных лимфатических узлах шеи ($34,2 < 43,1 < 45,7$ %; $p = 0,0069$). У пациентов, получавших лечение в 2002–2005 гг., практически не было случаев с отдаленным распространением карциномы (доля больных с поражением легких резко уменьшилась: $14,1 < 11,0 < 2,5$ %; $p = 0,0006$). В то же время, в третьем латентном периоде у большего числа детей и подростков обнаруживались многофокусные поражения ($2,8 < 7,6 < 11,0$ % соответственно, $p = 0,0014$), и сами узлы чаще росли экспансивно ($3,5 < 12,4 < 16,9$ % в соответствующих периодах, $p < 0,0001$). И среди морфологических особенностей ПРЦЖ, зарегистрированных в 2002–2005 гг., выявлены статистически значимые специфики: солидный вариант, как и присутствие солидного компонента в архитектонике, встречались реже ($p < 0,0001$), снизилось число наблюдений с инвазией лимфатических ($p < 0,0001$) и/или кровеносных сосудов ($p = 0,0703$), с распространенным внутриопухолевым фиброзом ($p = 0,0015$) и интратиреоидной лимфогенной диссеминацией псаммомными тельцами ($p < 0,0001$).

Спорадический ПРЦЖ в Беларуси не имеет каких-то специфических отличий ни в морфогенезе, ни в клинико-морфологических проявлениях по сравнению со спорадическим ПРЦЖ в других странах, за исключением высокой заболеваемости. Заболеваемость, по-видимому, связана с геофизическими факторами (эндемический недостаток йода, избыток нитратов и т.п.) или с характером питания (малое потребление йодсодержащих продуктов), а, возможно, и с онкологической настороженностью родителей и медицинского персонала. Распределение по полу спорадического ПРЦЖ оказалось близким к пост-Чернобыльским карциномам третьего латентного периода ($p = 0,4346$), также размеры опухолевого узла ($p = 0,5651$), локализация ($p = 0,7292$), местное ($p = 0,1962$), регионарное ($p = 0,8272$), отдаленное ($p = 0,8468$) распространение опухоли, многофокусный рост ($p = 0,1172$) и большинство морфологических специфик также не имели отличий в этих когортах пациентов. Несходство больных видно при анализе возраста больных на момент операции, при сравнении частоты того или иного варианта морфологического строения ПРЦЖ, по степени выраженности перитуморозной мононуклеарной инфильтрации и по частоте обнаружения фоновой патологии.

Возраст на момент операции и продолжительность латентного периода оказывали независимое воздействие на клинико-морфологические особенности

ПРЦЖ, возникшего в результате аварии на ЧАЭС. Возрастные особенности пациентов сказывались на локальном, регионарном и отдаленном распространении, на преобладании тех или иных вариантов строения ПРЦЖ, архитектонике карциномы, характере роста и частоте образования множественных узлов. Также влияние возраста ощущалось при оценке индивидуальных морфологических характеристик: внутриопухолевого фиброза, диссеминации псаммомными тельцами, моноклеарной инфильтрации, наличии фоновой патологии. Анализ продолжительности латентного периода дал представление об изменениях в клинической и морфологической картине опухоли с течением времени. По мере увеличения срока, прошедшего с момента облучения до клинических проявлений заболевания, особенности пост-Чернобыльского ПРЦЖ сближались с показателями, характерными для спорадической карциномы щитовидной железы: местно-агрессивные свойства опухоли уменьшались, и снижалась частота органного метастазирования.

При сравнении когорт пост-Чернобыльского и спорадического рака, установлено, что при пост-Чернобыльском ПРЦЖ за период наблюдения 1990–2010 гг. умер 21 из 1078 зарегистрированных больных с этой формой карциномы в детском и подростковом возрасте (общая выживаемость \pm стандартное отклонение $96,9 \pm 0,9$ %, медиана наблюдения — 16,2 года). Причиной смерти стали суициды (7), травмы и несчастные случаи (6), вторые злокачественные опухоли (у троих — рак желудка, еще у двоих пациентов — острая лимфобластная лейкемия), соматические заболевания (цирроз печени, острая коронарная недостаточность, микседема). Иначе говоря, только у двух больных ПРЦЖ смертельный исход был связан с основным заболеванием: с метастатическим поражением легких и с последствиями лечения по поводу метастазов в легких (в результате радиойодтерапии, наружного облучения и внутривнеплеврального введения химиопрепаратов развился пульмональный фиброз). Для сравнения, общая выживаемость при спорадическом ПРЦЖ составила $87,3 \pm 7,2$ % (медиана наблюдения — 8,6 лет).

Среди прочих событий в периоде наблюдения отмечены вторые злокачественные опухоли (у 10 пациентов с пост-Чернобыльским ПРЦЖ, среди них двое с синхронным гемобластозом — лимфома Ходжкина и острая лимфобластная лейкемия); также у одной больной из когорты спорадических карцином выявлено первично-множественное синхронное заболевание: ПРЦЖ и лимфома Ходжкина. Во всех случаях множественных метакронных опухолей в лечении ПРЦЖ применяли радиойодтерапию с активностью 3,8–52,9 ГБк (медиана — 10,1 ГБк, среднее $16,4 \pm 16,0$).

Рецидивы обнаружены у 77 больных пост-Чернобыльским ПРЦЖ и у 10 пациентов со спорадическим раком. Т.о., бессобытийная выживаемость для когорты техногенных карцином составила $87,8 \pm 1,6$ % (медиана наблюдения — 15,4 лет), для криптогенного ПРЦЖ — $76,7 \pm 7,8$ % (медиана наблюдения — 6,6 лет). Показатель безрецидивной выживаемости был несколько выше: $92,3 \pm 0,9$ % (медиана наблюдения — 15,4 лет) и $85,1 \pm 6,2$ % (медиана наблюдения — 6,6 лет) соответственно.

Сравнительная молекулярно-биологическая и клинимо-морфологическая характеристика «ятрогенного», «криптогенного» и «техногенного» папиллярного рака щитовидной железы

Перестройки *RET/PTC1* и *RET/PTC3*, а также поиск мутации T1799A в онкогене BRAF были проведены в 41 случае ПРЦЖ, из них 10 — карциномы у детей и подростков, в анамнезе которых было указание на проведение химиолучевого лечения по медицинским показаниям в детском возрасте («ятрогенные» опухоли). У 17 пациентов выявлена ассоциация с аварией на ЧАЭС (пост-Чернобыльские, или «техногенные» опухоли). Наконец, 14 пациентов моложе 19 лет, рожденных после февраля 1987 года и не имевших в анамнезе фактов проживания на загрязненных радиоактивным йодом территориях, предшествующего противоопухолевого лечения или признаков генетически-детерминированной аденокарциномы, включены в группу спорадических, или «криптогенных» опухолей.

Из 41 образца опухолевой ткани ПРЦЖ присутствие транскриптов химерного комплекса *RET/PTC* обнаружено в 16 (39,0 %). В группе «ятрогенных» карцином онкогены *RET/PTC* выявлены в 4 из 10 (40,0 %) случаях, из них *RET/PTC1* — в одном (10,0 %), *RET/PTC3* — в трех (30,0 %) наблюдениях. В группе пост-Чернобыльского рака частота структурной мутации гена *RET* составила 41,1 % (7 из 17), причем вариант *RET/PTC1* найден в 4 (23,5 %), а *RET/PTC3* — в трех (17,6 %) опухолях. В группе спорадического ПРЦЖ преобразование *RET/PTC1* зарегистрировано у двух (14,3 %), а *RET/PTC3* — у трех пациентов (21,4 %), т.е. суммарная частота хромосомных aberrаций *RET/PTC* оказалась равной 35,7 % (5 из 14). Полученные результаты демонстрируют отсутствие существенных различий по частоте онкогенов *RET/PTC* в различных этиологических формах папиллярной тиреоидной карциномы. Однако окончательные выводы сделать невозможно ввиду небольшого количества изученных случаев ПРЦЖ.

Сравнительная клинимо-морфологическая характеристика *RET/PTC*-позитивного и *RET/PTC*-негативного ПРЦЖ показала, что группы существенно не отличались ни по среднему возрасту на момент установления диагноза, ни

по доле лиц мужского пола. Однако при *RET/PTC*-позитивной карциноме чаще диагностировалась стадия pT3-T4 ($p = 0,0003$) и больший размер опухолевого узла ($p = 0,0306$). Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов шеи у больных с *RET/PTC*-позитивным вариантом тиреоидного рака (93,8 %) была выше таковой в *RET/PTC*-негативной группе (72,0 %), но зафиксированная разница не вошла в разряд достоверных значений ($p = 0,1201$). В тоже время развитие отдаленных метастазов (в легких) достоверно ассоциировалось с папиллярной карциномой, имеющей структурные мутации гена *RET* ($p = 0,0058$).

Онкоген *BRAF*^{T1799A} выявлен в 3 из 17 наблюдениях пост-Чернобыльского (17,6 %) и 3 из 14 — спорадического папиллярного рака (21,4 %). В группе ятрогенных опухолей ($n = 10$) данное молекулярное нарушение не обнаружено. Полученные результаты демонстрируют, что в изученной выборке распространенность трансверсии T1799A варьирует в широком диапазоне — от 0 до 21,4 %, составляя в среднем 14,6 %.

В нашем исследовании мутация T1799A в ПРЦЖ у белорусских детей и подростков в возрастной группе до 15 лет зарегистрирована в 9,1 % спорадической и 25,0 % пост-Чернобыльской карциномы. В возрастной когорте от 15 до 18 лет включительно — в 66,7 и 15,4 % соответственно.

В исследованной нами серии случаев ПРЦЖ у детей и подростков хромосомные перестройки *RET/PTC* и точечная мутация T1799A в гене *BRAF* найдены в 22 (53,7 %) образцах. Существенной разницы в распространенности этих молекулярных нарушений в различных этиологических группах папиллярной аденокарциномы не установлено. Однако обнаружена определенная закономерность в наличии вышеуказанных генетических повреждений в опухоли. Так, если в малигнизированных клетках выявляются хромосомные перестройки *RET/PTC*, то не регистрируется трансверсия T1799A в гене *BRAF* и, наоборот. Таким образом, совокупность полученных данных указывает на альтернативный характер активации генов *RET* и *BRAF* в патогенезе ПРЦЖ.

Распределение изучаемых мутационных изменений в ПРЦЖ у дошкольников и детей младшего школьного возраста (≤ 10 лет), пре- и пубертатных детей (11–14 лет) и подростков (15–18 лет) показало, что в этих возрастных группах видна тенденция к снижению частоты *RET/PTC*-позитивных случаев (75,0–38,9–31,6 % соответственно) с одновременным повышением количества *BRAF*-позитивных наблюдений (0–11,1–21,1 % соответственно).

Наличие в клетках папиллярного рака структурных мутаций гена *RET* оказалось ассоциировано с местно-распространенной стадией заболевания

($p = 0,0093$), причем во всех наблюдениях, диагностированных как рТЗ, присутствовал рост опухоли за пределы капсулы ЩЖ. Кроме того, отдаленные метастазы были выявлены только в группе *RET/PTC*-позитивных карцином. Полученные результаты, возможно, указывают на более агрессивное клиническое течение *RET/PTC*-позитивных новообразований, по сравнению с *BRAF*^{T1799A}-позитивными.

По результатам клиничко-морфологического анализа ПРЦЖ у детей и подростков в зависимости от этиологии опухолевого процесса выявлено две важные зависимости. Во-первых, этиологическая неоднородность лежит в основе половозрастных и клинических особенностей ювенильного ПРЦЖ. К началу лечения пациенты из «техногенной» группы были самыми молодыми ($p < 0,001$, средний возраст со стандартным отклонением — $13,6 \pm 3,1$ года) — среди них преобладали дети до 14 лет (55,7 %) в отличие от пациентов из «криптогенной» группы, где явно доминировали подростки (60,7 %). Отношение полов тоже значимо разнилось ($p = 0,0004$): в группе «ятрогенного» ПРЦЖ преобладали пациенты мужского пола, при карциномах, вызванных внутренним облучением, соотношение м/ж было 1:1,8, а при нерадиогенном раке — 1:3,5. Наиболее выраженная местная распространенность опухолевого процесса наблюдалась у пациентов из «ятрогенной» группы с размерами опухолевого узла до 10 мм включительно (у 11 из 14 детей и подростков — 78,6 %; $p = 0,0083$). Микрокарциномы у пациентов из «ятрогенной» группы также значимо чаще ($p = 0,0001$) метастазировали в регионарные лимфатические узлы (12 из 14; 85,7 %). Наконец, отдаленные метастазы наблюдались преимущественно у пациентов с «техногенным» ПРЦЖ ($p = 0,0028$).

Во-вторых, неоднородность прослежена и при сравнении морфологических характеристик ПРЦЖ у пациентов различных групп: фолликулярный вариант определялся у 31,2 % детей и подростков из «техногенной» группы, а классический вариант у 52,2 % пациентов из «криптогенной» группы ($p = 0,0001$). Солидный компонент наблюдался у 38,5 % детей и подростков из «техногенной» группы, а исключительно сосочковое строение отмечалось у 28,6 % пациентов из «криптогенной» группы ($p < 0,0001$). Наличие выраженного внутриопухолевого фиброза (35,4 %) и моноклеарной инфильтрации по периферии опухолевого поля (87,6 %) характерны для детей и подростков с пост-Чернобыльским ПРЦЖ ($p = 0,0167$ и $p < 0,0001$ соответственно). Ангиоинвазия свойственна пациентам с «ятрогенным» ПРЦЖ ($p = 0,0484$), а присутствие фоновой патологии было широко распространено среди пациентов из «криптогенной» группы ($p < 0,0001$).

Анализ ПРЦЖ в зависимости от этиологии опухолевого процесса, с поправкой на пол и возраст, с группировкой пациентов, страдавших «техногенными» карциномами, по латентным периодам, показал, что по степени местного распространения самой агрессивной опухолью вне зависимости от размера узла оказался «ятрогенный» ПРЦЖ. Кроме того, и регионарное распространение в наибольшей степени выражено при «ятрогенных» микрокарциномах. Также, вне зависимости от размера узла, для «ятрогенных» карцином были характерны ангиоинвазия, рассеянные мононуклеарные инфильтраты (не диффузно-узлового характера), отсутствие фоновой патологии. Отдаленные метастазы присущи «техногенному» раку, и особенно часто диссеминированные формы ПРЦЖ наблюдались в периоде от 10 до 16 лет, прошедших с момента аварии на Чернобыльской АЭС. К этому нужно добавить, что среди половозрастных различий независимо от групп сравнения при ПРЦЖ отмечен повышенный риск развития отдаленных метастазов у мальчиков (ОШ = 2,07; 95 % ДИ: 1,38–3,13). У них же превалировала мононуклеарная инфильтрация (ОШ = 1,86; 95 % ДИ: 1,25–2,81), а для девочек в большей степени характерна фоновая патология (ОШ = 0,32; 95 % ДИ: 0,21–0,48). Чем младше были пациенты, тем у большего количества детей и подростков встречались метастазы в лимфатических узлах (ОШ = 0,86; 95 % ДИ: 0,79–0,93). С возрастом убывала частота отдаленных метастазов (ОШ = 0,81; 95 % ДИ: 0,75–0,88), реже встречались инвазия кровеносных сосудов (ОШ = 0,91; 95 % ДИ: 0,86–0,97) и солидный компонент в опухоли (ОШ = 0,88; 95 % ДИ: 0,84–0,93). В то же время, по мере взросления пациентов увеличивалась частота фоновой патологии (ОШ = 1,12; 95 % ДИ: 1,04–1,21). В наибольшей степени клинко-морфологические различия между пациентами с «криптогенным» и «техногенным» ПРЦЖ были выражены у детей и подростков, оперированных в 1990–1995 и 1996–2001 гг. В обоих этих периодах в архитектонике карциномы присутствовал солидный компонент ($p = 0,005$ и $p = 0,023$ соответственно) и обнаруживался выраженный внутриопухолевый фиброз ($p = 0,008$ и $p = 0,029$ соответственно). У всех пациентов с «техногенной» карциномой значимо изменялась частота фолликулярного варианта ПРЦЖ и особенно много такого рода новообразований отмечено во втором латентном периоде: ОШ = 3,09; 95 % ДИ: 1,91–5,23. Наконец, снижение частоты фоновой патологии (ОШ = 0,22; 95 % ДИ: 0,03–0,84) наблюдалось у всех пациентов с радиогенной карциномой по сравнению с детьми и подростками из группы «криптогенных» карцином.

УВЕЛИЧЕННЫЙ ОСТАТОЧНЫЙ ОБЪЕМ ТИРЕОИДНОЙ ТКАНИ И ЕГО ВЕРОЯТНАЯ РОЛЬ В МОРФОГЕНЕЗЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В исследование было включено 463 пациента (172 мальчика, 291 девочка) в возрасте 6–15 лет, которым в период с 1986 по 2008 гг. в указанном возрастном промежутке проводилась тотальная тиреоидэктомия. При этом учитывались только наблюдения с монофокальным ростом ПРЦЖ. Для реконструкции общего объема произведение трех полученных величин умножалась на коэффициент 0,479. Вычислялся объем опухолевого узла, а затем определялся объем остаточной внеопухолевой ткани (ОВТ) как разность между общим объемом и объемом опухолевого узла.

Для деления пациентов на две группы (одной, где имелось превышение верхней границы референтной половозрастной нормы, и другой, где значение объема находилось в рамках нормативных показателей) использовался верхний порог нормы объема ЩЖ (P97), рассчитанный по данным ультразвукового исследования. С этим предельно допустимым значением и сравнивался ОВТ.

У половины (51 %) детей и подростков, оперированных по поводу папиллярного рака щитовидной железы, ОВТ органа превышает верхнюю границу половозрастной нормы. Этот феномен ассоциирован с младшим возрастом пациентов (до 11 лет — ОШ = 1,59; 95 % ДИ: 1,04–2,43), присутствием аутоиммунного тиреоидита (ОШ = 7,77; 95 % ДИ: 3,34–20,64), проживанием в зоне с умеренным дефицитом йода (ОШ = 1,85; 95 % ДИ: 1,23–2,78). Отмечены корреляции и с радиогенным анамнезом (ОШ = 2,13; 95 % ДИ: 1,23–3,77), вариантом ПРЦЖ (при диффузно-склеротическом росте ОВТ повышен — ОШ = 4,13; 95 % ДИ: 1,58–12,29), вариантом строения (при смешанной архитектонике ОВТ увеличен — ОШ = 1,72; 95 % ДИ: 1,15–2,58).

Наконец, у пациентов с ОВТ, превышающим возрастную норму, чаще диагностировались метастазы в латеральных лимфатических узлах шеи ($p = 0,018$) и органная ($p = 0,047$) диссеминация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

- 1 Этиологическая неоднородность лежит в основе клинических особенностей папиллярной карциномы у детей и подростков. У пациентов «ятрогенной» группы с размерами опухолевого узла до 10 мм включительно обнаружены наиболее выраженная местная распространенность опухолевого процесса (у 11 из 14 детей и подростков — 78,6 %; $p = 0,0083$) и регионарные метастазы

(12 из 14; 85,7 %; $p = 0,0001$). Вне зависимости от размера опухоли, отдаленные метастазы наиболее характерны для пациентов с «техногенным» папиллярным раком щитовидной железы у детей и подростков ($p = 0,0028$) [4, 33, 35, 36, 39, 40, 41, 47, 48, 50, 53, 54].

- 2 При сравнении особенностей опухолей у дошкольников и детей младшего школьного возраста (≤ 10 лет), пре- и пубертатных детей (11–14 лет) и подростков (15–18 лет) наблюдается снижение частоты RET/PTC-позитивных случаев (75,0–38,9–31,6 % соответственно) с одновременным повышением количества BRAF-позитивных наблюдений (0–11,1–21,1 % соответственно). Наличие в клетках папиллярного рака структурных мутаций гена RET ассоциировано с местно-распространенной стадией заболевания ($p = 0,0093$). Кроме того, чем старше были пациенты, тем реже встречались инвазия кровеносных сосудов (ОШ = 0,91; 95 % ДИ: 0,86–0,97) и солидный компонент в опухоли (ОШ = 0,88; 95 % ДИ: 0,84–0,93). Младший возраст пациентов ассоциирован с большей частотой метастазов в лимфатических узлах (ОШ = 0,86; 95 % ДИ: 0,79–0,93) и внутренних органах (ОШ = 0,81; 95 % ДИ: 0,75–0,88) [5, 36, 39, 40, 41, 50, 68].
- 3 Выбор объема оперативного вмешательства определяет риск рецидива и продолжительность безрецидивного периода: тотальная тиреоидэктомия (ТТЭ), дополненная терапией радиоактивным йодом (по показаниям) значительно снижает вероятность рецидива папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков (в 10,9 раз или на 91 % (95 % ДИ = 80,0–96,0 %)). Наблюдаемая пяти-, десяти- и двадцатилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов из «техногенной» группы после ТТЭ составила $97,8 \pm 0,6$ %, $97,0 \pm 0,7$ % и $97,0 \pm 0,7$ % соответственно, а после органосохраняющих операций — $92,8 \pm 1,5$ %, $88,3 \pm 1,9$ %, $84,5 \pm 2,2$ % соответственно [5, 18, 32, 36, 50, 54, 70].
- 4 Превышение верхней границы нормы объема внеопухолевой ткани ассоциировано с возрастом пациентов (до 11 лет, ОШ = 1,59; 95 % ДИ: 1,04–2,43), присутствием аутоиммунного тиреоидита (ОШ = 7,77; 95 % ДИ: 3,34–20,64) и с проживанием в зоне с умеренным дефицитом йода (ОШ = 1,85; 95 % ДИ: 1,23–2,78). Кроме того, отмечены корреляции с радиогенным анамнезом (ОШ = 2,13; 95 % ДИ: 1,23–3,77), вариантом роста ПРЦЖ (чаще встречалось при смешанной архитектонике — ОШ = 1,72; 95 % ДИ: 1,15–2,58), степенью развития внутриопухолевого фиброза (ОШ = 1,53; 95 % ДИ: 1,02–2,29). У пациентов, страдавших папиллярным раком, наличие опухоли в увеличенной по объему тиреоидной ткани ассоциировано с аутоиммунным тиреоидитом (ОШ = 5,39; 95 % ДИ = 2,43–13,67), типичным вариантом строения карциномы (ОШ = 1,65; 95 % ДИ = 1,11–2,47), интратиреоидным

лимфогенным распространением (ОШ = 4,1; 95 % ДИ = (1,55–12,91) и метастазами во внутренних органах (ОШ = 2,02; 95 % ДИ = (1,22–3,38) [49, 67].

Рекомендации по практическому использованию результатов

- 1 При планировании лечебной тактики у детей и подростков необходимо учитывать вероятность более агрессивного течения заболевания в случаях радиогенного папиллярного рака щитовидной железы. У пациентов с такого рода анамнезом требуется проведение целенаправленного поиска экстраатиреоидного распространения, поражения регионарных лимфатических узлов и внутренних органов. Для диагностики рекомендуется использовать трепанационную биопсию с целью поиска и оценки морфологических признаков, ассоциированных с распространением опухолевого процесса и риском рецидива [1, 2, 3, 5, 9, 17, 21, 22, 31, 32, 34, 37, 40, 41, 45, 46, 47, 75, 76, 77, 78, 79].
- 2 В патоморфологическом заключении должны быть отражены особенности карциномы, значимые для лечащего врача: мультифокальность, прорастание капсулы щитовидной железы, инвазия сосудов, степень развития внутриопухолевой соединительной ткани. Обнаружение одного или нескольких из признаков, ассоциированных с развитием регионарных метастазов (инвазия лимфатических сосудов, минимальное экстраатиреоидное распространение, размеры опухоли свыше 10 мм) служит показанием для лимфаденэктомии, если эта операция не проводилась на этапе первичного хирургического лечения [5, 41, 50, 52, 54].
- 3 Малый размер опухоли в щитовидной железе (до 10 мм) и отсутствие клинических признаков поражения лимфатических узлов не должны влиять на выбор объема хирургического вмешательства при папиллярной карциноме, особенно, у детей младшего (до 10 лет) возраста. С учетом неоднородности радиогенного рака и эволюции клинико-морфологических проявлений заболевания, необходимо сохранять онкологическую настороженность весь период наблюдения за детьми, у которых развитие карциномы ассоциировано с радиацией [5, 41, 50, 52, 54].
- 4 Процессы, вызывающие увеличение тиреоидного объема, могут быть тесно связаны с канцерогенезом; следовательно, при выполнении скрининговых осмотров необходимо повысить онкологическую настороженность в случае отклонения объемных параметров щитовидной железы от референтных половозрастных показателей [49, 67].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии (в том числе главы из книги и отдельный том в многотомном издании)

1. Фридман, М.В. Опухоли и опухолеподобные заболевания щитовидной железы / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, Ю.И. Рогов. – Минск : Экоперспектива, 2007. – 292 с.
2. Технологии визуализации в медицине : в 3 кн. / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, А.М. Гуминский, В.В. Анищенко, В.В. Кулага, В.А. Лапицкий, С.В. Спиридонов. – Минск : ОИПИ НАН Беларуси, 2007. – Кн. 3 : Диагностика опухолей щитовидной железы у детей. – 206 с.
3. Вторые опухоли у больных, перенесших злокачественное новообразование в детском возрасте / Н.Н. Савва, И.П. Ромашевская, А.А. Зборовская, М.В. Фридман, А.А. Мигас // Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь / Н.Н. Савва, А.А. Зборовская, О.В. Алейникова. – Минск, 2008. – С. 82–111.
4. Фридман, М.В. Избранные вопросы диагностики и лечения опухолей и опухолеподобных заболеваний щитовидной железы : монография / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик. – Минск : БелМАПО, 2010. – 126 с.
5. Papillary thyroid cancer in childhood and adolescence with specific consideration of patients after radiation exposure / Yu. Demidchik, M. Fridman, K.W. Schmid, Chr. Reiners, J. Biko, S. Mankovskaya // Updates in the Understanding and Management of Thyroid Cancer / ed. by Thomas J. Fahey. – INTECH, 2012. – P. 163–188.

Публикации, соответствующие требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь

6. Морфологическая характеристика тиреоидной патологии взрослого населения г. Минска за 1980-1993 гг. / В.П. Кулаженко, Е.П. Демидчик, Е.М. Фурсевич, М.В. Фридман // Здравоохранение Беларуси. – 1994. – № 10. – С. 34–37.
7. Кулаженко, В.П. Морфологическая характеристика рака щитовидной железы у взрослого населения / В.П. Кулаженко, Е.М. Фурсевич, М.В. Фридман // Здравоохранение. – 1996. – № 3. – С. 21–23.
8. Опыт патоморфологической экспресс-диагностики рака щитовидной железы / М.В. Фридман, А.М. Неровня, Ю.Е. Демидчик, З.Э. Гедревич, З.Н. Брагина // Белорус. мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 86–89.

9. Фридман, М.В. Проблемы взаимодействия врачей разных специальностей на этапах диагностики опухолей и опухолеподобных состояний щитовидной железы / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, О.И. Мелешко // Мед. панорама. – 2004. – № 5. – С. 19–21.
10. Фридман, М.В. Макроскопическая диагностика опухолей щитовидной железы фолликулярного строения / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Мед. панорама. – 2004. – № 5. – С. 22–23.
11. Фридман, М.В. Особенности интраоперационной морфологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы / М.В. Фридман, А.М. Неровня, Ю.Е. Демидчик // Белорус. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 95–97.
12. Фридман, М.В. Трудности морфологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы на до- и интраоперационном этапе / М.В. Фридман, О.И. Мелешко // Белорус. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 86–89.
13. Фридман, М.В. Применение иммуногистохимического метода исследования для уточнения гистогенеза оксифильноклеточного рака щитовидной железы / М.В. Фридман // Белорус. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 100–102.
14. Фридман, М.В. Фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы – патологоанатомические особенности и перспективы улучшения диагностики / М.В. Фридман, В.В. Барьяш // Мед. панорама. – 2005. – № 5. – С. 56–60.
15. Фридман, М.В. Фолликулярный рак щитовидной железы: нерешенные вопросы морфологической диагностики, лечебная тактика, прогноз / М.В. Фридман, В.В. Барьяш // Мед. панорама. – 2005. – № 5. – С. 60–65.
16. Фридман, М.В. Фолликулярный рак щитовидной железы: особенности морфологической верификации и проблемы дифференциальной диагностики / М.В. Фридман, А.А. Жилко // Воен. медицина. – 2006. – № 1. – С. 76–80.
17. Фридман, М.В. Улучшение морфологической диагностики «фолликулярных» опухолей щитовидной железы / М.В. Фридман // Здоровоохранение. – 2006. – № 1. – С. 26–28.
18. Фридман, М.В. Фиброз в дифференциальной морфологической диагностике папиллярного рака щитовидной железы / М.В. Фридман // Белорус. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 116–118.
19. Фридман, М.В. Опухоли щитовидной железы: комментарии к новой редакции гистологической классификации ВОЗ (2004) опухолей эндокринных

органов / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Мед. новости. – 2006. – № 3. – С. 77–82.

20. Фридман, М.В. Высококлеточный вариант папиллярного рака щитовидной железы: клиничко-морфологические особенности / М.В. Фридман // Белорус. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 114–116.

21. Фридман, М.В. Тканевые дисплазии и опухоли щитовидной железы / М.В. Фридман // Вопр. онкологии. – 2006. – № 2. – С. 205–208.

22. Фридман, М.В. Синхронные первично-множественные злокачественные опухоли щитовидной железы: проблемы диагностики и лечения / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, З.Э. Гедревич // Вопр. онкологии. – 2006. – № 3. – С. 309–314.

23. Фридман, М.В. Морфологическая характеристика опухолей щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала / М.В. Фридман, З.Н. Брагина // Мед. новости. – 2006. – № 10. – С. 98–103.

24. Недзведь, А.М. Современные возможности обработки изображений при морфологическом исследовании карцином щитовидной железы / А.М. Недзведь, М.В. Фридман, В.Е. Папок // Мед. новости. – 2006. – № 12. – С. 115–119.

25. Фридман, М.В. «Скрытый» рак щитовидной железы: проблемы диагностики / М.В. Фридман // Здравоохранение. – 2007. – № 8. – С. 45–49.

26. Папок, В.Е. Проблемы первичной диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы / В.Е. Папок, М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Онкол. журн. – 2007. – № 4. – С. 40–47.

27. Вынікі першаснай марфалагічнай дыягностыкі папілярных карцыном шчытападобнай залозы / В.Я. Папок, М.В. Фрыдман, Ю.Я. Дзямідчык, С.У. Манькоўская // Онкол. журн. – 2008. – № 2. – С. 39–46.

28. Фридман, М.В. Современные представления о механизме развития рака щитовидной железы в морфологическом освещении / М.В. Фридман, Е.П. Демидчик // Онкол. журн. – 2008. – № 2. – С. 77–89.

29. Праблемы дыягностыкі фалікулярнага варыянту папілярнага рака шчытападобнай залозы / В.Я. Папок, М.В. Фрыдман, Ю.Я. Дзямідчык, В.В. Бар'яш // Здравоохранение. – 2008. – № 6. – С. 54–58.

30. Фридман, М.В. Особенности рака щитовидной железы у взрослых спустя 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС / М.В. Фридман // Мед. новости. – 2008. – № 9. – С. 83–90.

31. Рак щитовидной железы в составе первично-множественных метакронных опухолей у детей и молодых взрослых / М.В. Фридман, Н.Н. Савва, Ю.Е. Демидчик, И.П. Ромашевская // Онкол. журн. – 2008. – № 3. – С. 62–66.

32. Папок, В.Е. Фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы: клинико-морфологическая характеристика и особенности диагностики / В.Е. Папок, Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман // Мед. панорама. – 2008. – № 10. – С. 6–11.
33. Папок, В.Е. Клиническое значение папиллярной микрокарциномы щитовидной железы / В.Е. Папок, М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Мед. панорама. – 2008. – № 10. – С. 43–46.
34. Joint analysis of histological and ultrasound images to learn state of thyroid gland / A. Nedzved, B. Zalesky, S. Ablameyko, V. Drozd, M. Fridman // Machine graphics and vision. – 2008. – Vol. 16, № 3/4. – P. 293–304.
35. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: клинические проявления, особенности диагностики и результаты лечения / Ю.Е. Демидчик, Е.П. Демидчик, М.В. Фридман, А.М. Гуминский, С.В. Маньковская, В.А. Кондратович, А.Н. Самуленко // Онкол. журн. – 2009. – № 3. – С. 5–19.
36. Клинико-морфологические особенности спорадического рака щитовидной железы у детей и подростков / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, Н.Н. Савва, В.Е. Папок, З.Н. Брагина // Онкол. журн. – 2009. – № 3. – С. 55–66.
37. Папиллярная карцинома щитовидной железы с мутацией гена арс: клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности / М.В. Фридман, Н.Н. Савва, Р.М. Смолякова, И.Н. Бегунович, Э.В. Макаревич, И.П. Ромашевская, Д.Г. Григорьев // Вопр. онкологии. – 2009. – № 3. – С. 369–374.
38. Эффективность первичной морфологической диагностики папиллярных карцином щитовидной железы / Ю.Е. Демидчик, Е.П. Демидчик, М.В. Фридман, В.Е. Папок, С.В. Маньковская // Вопр. онкологии. – 2009. – № 3. – С. 351–357.
39. The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident / V.M. Drozd, M.L. Lushchik, O.N. Polyanskaya, M.V. Fridman, Y.E. Demidchik, A.P. Lyshchik, J. Viko, C. Reiners, Y. Shibata, V.A. Saenko, S. Yamashita // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 725–734.
40. Фридман, М.В. Рак щитовидной железы: современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях диагностики / М.В. Фридман // Вопр. онкологии. – 2009. – № 5. – С. 637–643.
41. Фридман, М.В. Современные требования к патоморфологическому заключению при раке щитовидной железы / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Ars medica. – 2010. – № 1. – С. 25–49.
42. Фридман, М.В. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков в Беларуси в 2005–2008 гг.: ретроспективный анализ на основе

пересмотра гистологических микропрепаратов / М.В. Фридман // *Ars medica.* – 2010. – № 6. – С. 62–87.

43. Ультразвуковая диагностика методом комплексной оценки характеристик ультразвуковых признаков опухолей и опухолеподобных заболеваний щитовидной железы / А.М. Гуминский, Ю.Е. Демидчик, А.И. Кушнеров, М.В. Фридман // *Медицина.* – 2011. – № 2. – С. 70–78.

44. Фридман, М.В. Папиллярный рак и другие злокачественные опухоли щитовидной железы: введение в патоморфологическую диагностику / М.В. Фридман // *Ars medica.* – 2011. – № 2. – С. 69–87.

45. Клинико-морфологические особенности детского и подросткового папиллярного рака щитовидной железы при разных этиологических формах заболевания / М.В. Фридман, Н.Н. Савва, С.В. Маньковская, И.П. Ромашевская, Ю.Е. Демидчик // *Онкол. журн.* – 2011. – № 4. – С. 86–95.

46. Криптогенный и ятрогенный папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков: сравнительное описание / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, В.Е. Папок, Н.Н. Савва, А.А. Зборовская, Л.В. Спивак, К.W. Schmid // *Арх. патологии.* – 2011. – № 6. – С. 26–29.

47. Clinical and pathologic features of “sporadic” papillary thyroid carcinoma registered in 2005–2008 years in children and adolescents of Belarus / M. Fridman, N. Savva, O. Krasko, A. Zborovskaya, S. Mankovskaya, K.W. Schmid, Y. Demidchik // *Thyroid.* – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 1016–1024.

48. Сравнительный ретроспективный анализ «ятрогенного» и «криптогенного» папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков / М.В. Фридман, Н.Н. Савва, С.В. Маньковская, И.П. Ромашевская, Ю.Е. Демидчик // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2012. – № 3. – С. 5–14.

49. Фридман, М.В. Папиллярный рак щитовидной железы у детей: современное состояние проблемы / М.В. Фридман // *Ars medica.* – 2012. – № 9. – С. 101–131.

50. Морфологические особенности спонтанного папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков в современных условиях в Республике Беларусь / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, В.Е. Папок, Н.Н. Савва, А.А. Зборовская, Л.В. Спивак, К.W. Schmid // *Вопр. онкологии.* – 2012. – № 4. – С. 578–581.

51. Увеличение объема резидуальной тиреоидной ткани у детей и подростков, оперированных по поводу папиллярного рака: факторы, ассоциированные с этим феноменом / М.В. Фридман, О.В. Красько, Н.Н. Савва, С.В. Маньковская, Ю.Е. Демидчик // *Вопр. онкологии.* – 2013. – № 2. – С. 121–125.

52. Результаты лечения спорадического папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков / М.В. Фридман, С.В. Маньковская, Н.Н. Савва, Ю.Е. Демидчик // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2014. – № 1. – С. 111–119.

53. Клинико-морфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков в Республике Беларусь: анализ 936 пост-Чернобыльских карцином / М.В. Фридман, С.В. Маньковская, О.В. Красько, Ю.Е. Демидчик // Вопр. онкологии. – 2014. – № 2. – С. 121–125.

54. Initial presentation and late results of treatment of post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus / M. Fridman, N. Savva, O. Krasko, S. Mankovskaya, Branovan D.I., K.W. Schmid, Y. Demidchik // J. Clin. Endocrinol. Metab. [Electronic resource]. – 2014. – Mode of access : <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2013-3131>. – Date of access : 19.05.2014.

Статьи в сборниках научных работ

55. Брагина, З.Н. Реклассификация опухолей щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала / З.Н. Брагина, М.В. Фридман // Высокие технологии в морфологии, их значение в клинике и перспективы внедрения в практическое здравоохранение / Гос. учреждение «Респ. учеб.-метод. центр физ. воспитания населения». – Минск, 2006. – С. 74–76.

56. Фридман, М.В. Рак щитовидной железы у детей и подростков: проблемы диагностики и лечения / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Настоящее и будущее последипломного образования : материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО, Минск, 19–20 окт. 2006 г. : в 2 т. / БелМАПО. – Минск, 2006. – Т. 2. – С. 501–505.

57. Фридман, М.В. Проблемы морфологической диагностики рака щитовидной железы / М.В. Фридман // Диагностика, лечение, профилактика патологии щитовидной железы и сопутствующих заболеваний в современных экологических условиях Беларуси : материалы науч.-практ. белорус.-нем. конф., Минск, 3–4 мая 2007 г. / БелМАПО. – Минск, 2007. – С. 173–191.

58. Папок, В.Е. Аспекты морфологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы / В.Е. Папок, Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию онкол. службы Витеб. обл., Витебск, 8–9 нояб. 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 94–95.

59. Фридман, М.В. Современные тенденции патоморфологических исследований рака щитовидной железы / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний :

материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию онкол. службы Витеб. обл., Витебск, 8–9 нояб. 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 125–127.

60. Фридман, М.В. Рак щитовидной железы в составе первично-множественных опухолей у детей и молодых взрослых / М.В. Фридман, Н.Н. Савва // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 апр. 2008 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; [ред. В.П. Дейкало и др.]. – Витебск, 2008. – С. 39–42.

61. Папок, В.Е. Морфометрическое исследование опухолей щитовидной железы с преимущественной фолликулярной архитектоникой / В.Е. Папок, М.В. Фридман // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 апр. 2008 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; [ред. В.П. Дейкало и др.]. – Витебск, 2008. – С. 42–45.

62. Фридман, М.В. Морфологическая диагностика папиллярных микрокарцином щитовидной железы / М.В. Фридман, З.Н. Брагина, В.Н. Сержанина, С.М. Полякова // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 апр. 2008 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; [ред. В.П. Дейкало и др.]. – Витебск, 2008. – С. 45–49.

63. Карцинома щитовидной железы у резидентов Беларуси, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте / Н.Н. Савва, М.В. Фридман, И.П. Ромашевская, Л.В. Спивак // Настоящее и будущее детской онкологии : материалы 4-го съезда детских онкологов России, Москва, 3–5 июня 2008 г. – М., 2008. – С. 144–145.

64. Фридман, М.В. Папиллярный рак щитовидной железы и супрессивная гормонотерапия / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, В.М. Дрозд // Чернобыльские чтения-2008 : материалы междунар. науч.-практ. конференции, г. Гомель, 24–25 апр, 2008 г. / под общ. ред. канд. мед. наук А.В. Рожко ; Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека. – Гомель, 2008. – С. 300–303.

65. Early diagnosis of thyroid cancer following the Chernobyl accident: ultrasound features with respect to latent period and tumor size / V.M. Drozd, M.L. Lushchik, O.N. Polyanskaya, M.V. Fridman, Y.E. Demidchik, A.P. Lyshchik, J. Biko, C. Reiners, Y. Shibata, V.A. Saenko, S. Yamashita // Ранняя диагностика, лечение и реабилитация пациентов с раком щитовидной железы : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 4–5 дек. 2009 г. / Междунар. фонд «Арника», Белорус. мед. акад. последиплом. образования, ОО «Белорус. ассоц. эндокринологов» ; под ред. проф. В.М. Дрозд, проф. Л.И. Даниловой, проф. Ю.Е. Демидчика, проф. К. Райнерса. – Минск, 2009. – С. 8–23.

66. «Спорадический» папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков: цифры и факты / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, В.Е. Папок, З.Н. Брагина, Н.Н. Савва, А.А. Зборовская // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск, 30 сент.–1 окт., 2010 г. / ВГМУ ; под ред. Н.Г. Луда. – Витебск, 2010. – С. 110–112.

67. Увеличение объема резидуальной тиреоидной ткани у детей и подростков, оперированных по поводу папиллярного рака / М.В. Фридман, О.В. Красько, Н.Н. Савва, С.В. Маньковская, Ю.Е. Демидчик // Актуальные вопросы онкологии : материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск, 1–2 нояб. 2012 г. / ВГМУ ; под ред. Н.Г. Луда. – Витебск, 2012. – С. 139–142.

68. Фридман, М.В. Спорадический рак щитовидной железы у детей и подростков: клиничко-морфологическая характеристика / М.В. Фридман, С.В. Маньковская, Ю.Е. Демидчик // VI Всероссийский конгресс эндокринологов : сб. материалов, Москва, 27–31 мая 2012 г. / ФГБУ «Эндокрин. науч. центр». – М., 2012. – С. 627.

69. Фридман, М.В. Клиничко-морфологическая характеристика радиогенного и спорадического рака щитовидной железы у детей и подростков / М.В. Фридман, С.В. Маньковская, Ю.Е. Демидчик // Глобальный онкологический форум : сб. материалов, Москва, 4–6 мая 2012 г. / Рос. онкол. науч. центр. – М., 2012. – С. 50.

70. Морфологические особенности нерадиогенного папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков, имеющие прогностическое значение / М.В. Фридман, Н.Н. Савва, О.В. Красько, А.А. Зборовская, С.В. Маньковская, Kurt W. Schmid, Ю.Е. Демидчик // Материалы XVI Российского онкологического конгресса, Москва, 13–15 нояб. 2012 г. – Опубл. в журн. Злокачеств. опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 146.

71. Fridman, M.V. Pathological characteristics of sporadic thyroid cancer in Belarus / M. Fridman, S. Mankovskaya, Yu. Demidchik // VII съезд онкологов СНГ, Астана, Казахстан, 5–7 сент. 2012 г. / Казахс. онкоцентр. – Астана, 2012. – С. 468.

72. Conventional papillary thyroid carcinoma in children and adolescents / M. Fridman, S. Mankovskaya, N. Savva, O. Krasko, K.W. Schmid, Y. Demidchik // The 36th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Pisa, Italy, 8–12 Sept. 2012. – Eur. Thyroid J. – 2012. – Vol. 1, Suppl.1. – P. 107.

73. Клиничко-морфологическая характеристика папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков Беларуси / М.В. Фридман, С.В. Маньковская, О.В. Красько, Н.Н. Савва, Ю.Е. Демидчик // Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи,

Москва, 27–29 мая 2013 г. Медицина XXI – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи. – Опубл. в журн. Онкохирургия. – 2013. – Vol. 5, Спецвып. 1. – С. 74–75.

74. Маньковская, С.В. Частота мутации BRAF1799A, RET/PTC 1,3 у детей и подростков / С.В. Маньковская, М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 11 апр. 2014. / ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» ; под ред. А.В. Рожко. – Гомель, 2014. – С. 152–155.

Инструкции по применению

75. Фридман, М.В. Стандартизация диагностики опухолей щитовидной железы фолликулярной архитектоники : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.12.2006 / Мин. гор. клин. онкол. диспансер, Белорус. гос. мед ун-т ; М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний [Электронный ресурс]. – 1997–2011. – Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/211-1205.pdf>. – Дата доступа : 20.11.2013.

76. Рак щитовидной железы (С73.00) // Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / Ю.И. Аверкин, Н.Н. Антоненкова, Н.Н. Антоненкова, Н.А. Артемова, Е.В. Баранов, И.В. Белоцерковский, И.В. Веялкин, М.А. Возмитель, Л.И. Данилова, Ю.Е. Демидчик, А.Ч. Дубровский, Н.Б. Ермаков, Э.А. Жаврид, В.В. Жарков, А.Г. Жуковец, В.А. Журавлев, И.А. Косенко, В.Т. Кохнюк, Н.И. Крутилина, В.П. Курчин, А.С. Мавричев, С.А. Мавричев, В.Т. Малькевич, А.А. Машевский, О.П. Матылевич, И.И. Минайло, А.А. Минич, П.И. Моисеев, Л.В. Науменко, С.Л. Поляков, А.В. Прохоров, В.И. Прохорова, Л.А. Путырский, Д.В. Радюк, И.В. Ребеко, А.И. Ролевич, В.А. Смянович, Н.В. Сачивко, Е.Л. Слобина, Р.М. Смолякова, Т.В. Трич, М.В. Фридман, Е.И. Хильченко, Ю.Г. Шанько, Е.В. Шаповал, А.И. Шмак ; ГУ РНПЦ ОМР ; науч. ред. О.Г. Суконко, С.А. Красный. – Минск, 2012. – Вып. 2. – Гл. 38. – С. 440–451.

Учебно-методические материалы

77. Фридман, М.В. Морфологическая диагностика хирургической патологии щитовидной железы / М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик, Ю.И. Рогов. – Минск: БелМАПО, 2006. – 78 с.

Патенты на изобретение

78. Способ дифференциальной диагностики опухоли щитовидной железы : пат. 15430 Респ. Беларусь, МПК (2009) G 01N 33/48, A 61B 10/00 / А.М. Писаренко, М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик ; заявитель Учреждение

образования «Белорусский государственный медицинский университет» – № а 20090912 ; заявл. 22.06.2009 ; опубл. 21.09.2009 [Электронный ресурс] // Режим доступа : www.bsmu.by/index.php?... – Дата доступа : 20.11. 2013.

79. Способ диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы : пат. 15315 Респ. Беларусь, МПК (2006) G 01N 33/48, А 61В 10/00 / В.Е. Папок, Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман, А.М. Недзьведь ; заявитель Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» – № а 20090283 ; заявл. 02.03.2009 ; опубл. 01.06.2009 [Электронный ресурс] // Режим доступа : www.bsmu.by/index.php?... – Дата доступа : 20.11.2013.

РЭЗІЮМЭ

Фрыдман Міхаіл Валер'евіч

Папіллярны рак шчытападобнай залозы ў дзяцей і падлеткаў: дыягностыка, лячэнне, прагноз

Ключавыя словы: папіллярны рак, шчытападобная залоза, дзеці і падлеткі.

Мэта даследавання: палепшыць вынікі лячэння дзяцей і падлеткаў з радыягеннай і «спарадычнай» формамі папіллярнага рака шчытападобнай залозы, засноўваючы прафілактыку рэцыдываў на вызначэнні ключавых характарыстык, асацыіраваных з асаблівасцямі клінічнай плыні гэтага захворвання.

Аб'ект даследавання: 1078 дзяцей і падлеткаў (не старэйшыя за 19 гадоў) з папіллярныя карцынома шчытападобнай залозы, асацыяванай з наступствамі аварыі на Чарнобыльскай АЭС. Групы параўнання складзеныя з 226 пацыентаў, аперыраваных ў тых жа узроставых рамках, у якіх адсутнічала сувязь з апрамяненнем (па анамнестычных дадзеных) і 23 пацыентаў, у якіх рак шчытападобнай залозы развіўся пасля лячэння першага злаякаснага наватворы.

Метады даследавання: марфалагічныя, малекулярна-біялагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна: ўстаноўлена, што працягласць латэнтнага перыяду радыягеннага папіллярнага рака аказвае непасрэдны ўплыў на фарміраванне фенатыпу пухліны і яе клінічныя паводзіны. Узрост на момант аперацыі гуляе ключавую ролю ў малекулярна-біялагічных і клініка-марфалагічных праявах карцыномы, прычым больш агрэсіўны працяг хваробы карэлюе з малодшым узростам пацыентаў. Выкананне татальнай тиреоидэктомии з пашыранай диссекцией лімфатычных вузлоў, дапоўненая курсамі радыяіодцерапіі (па сведчаннях), зніжае верагоднасць рэцыдыву.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: улічваючы неаднароднасць радыягеннага папіллярнага рака шчытападобнай залозы і эвалюцыю клініка-марфалагічных праяў захворвання, пры планаванні лячэбнай тактыкі патрабуецца мэтанакіраваны пошук экстратиреоидного распаўсюджвання, паразы рэгіянальных лімфатычных вузлоў і ўнутраных органаў. Для дыягностыкі рэкамендуецца выкарыстоўваць увесь арсенал візуалізуючэй тэхнікі і прымяненне трепанационной біяпсіі для ацэнкі марфалагічных прыкмет, асацыіраваных з распаўсюджваннем пухліннага працэсу і рызыкай рэцыдыву.

Вобласць ужывання: анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Фридман Михаил Валерьевич

Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков: диагностика, лечение, прогноз

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

Цель исследования: улучшить результаты лечения детей и подростков с радиогенной и «спорадической» формами папиллярного рака щитовидной железы, основывая профилактику рецидивов на определении ключевых характеристик, ассоциированных с особенностями клинического течения этого заболевания.

Объект исследования: 1078 детей и подростков (не старше 19 лет) с папиллярной карциномой щитовидной железы, ассоциированной с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС. Группы сравнения составлены из 226 пациентов, оперированных в тех же возрастных рамках, у которых отсутствовала связь с облучением (по анамнестическим данным) и 23 пациентов, у которых рак щитовидной железы развился после лечения первого злокачественного новообразования.

Методы исследования: морфологические, молекулярно-биологические, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна: продолжительность латентного периода радиогенного папиллярного рака оказывает непосредственное влияние на формирование фенотипа опухоли и ее клиническое поведение. Возраст на момент операции играет ключевую роль в молекулярно-биологических и клинико-морфологических проявлениях карциномы, причем более агрессивное течение болезни коррелирует с младшим возрастом пациентов. Выполнение тотальной тиреоидэктомии с расширенной диссекцией лимфатических узлов, дополненной курсами радиойодтерапии (по показаниям), снижает вероятность рецидива.

Рекомендации по использованию: учитывая неоднородность радиогенного папиллярного рака щитовидной железы и эволюцию клинико-морфологических проявлений заболевания, при планировании лечебной тактики требуется целенаправленный поиск экстратиреоидного распространения, поражения регионарных лимфатических узлов и внутренних органов. Для диагностики рекомендуется использовать весь арсенал визуализирующей техники и применение трепанационной биопсии для оценки морфологических признаков, ассоциированных с распространением опухолевого процесса и риском рецидива.

Область применения: онкология.

Summary

Fridman Michael V.

Papillary thyroid cancer in children and adolescents: diagnosis, treatment, prognosis

Keywords: papillary carcinoma, thyroid, children and adolescents

Objective: to improve the results of treatment of children and adolescents with radiogenic and "sporadic" forms of papillary thyroid cancer, basing on the certain key characteristics associated with clinical features of this disease.

Subjects: 1078 children and adolescents (under 19 years) with papillary thyroid carcinoma associated with the consequences of the Chernobyl accident. Comparison group made up of 226 patients operated in the same age range who lacked were not irradiated and 23 patients who developed thyroid cancer after treatment for the first malignancy.

Methods: morphological, molecular biological, statistics.

Results: the latent period of radiogenic papillary cancer has a direct influence on the formation of the phenotype of the tumor and its clinical behavior. Age at surgery plays a key role in molecular biology and clinical and morphological manifestations of carcinoma, with a more aggressive course of the disease correlates with the younger age of the patients. Performing total thyroidectomy with extended lymph node dissection, supplemented by courses of radioiodine therapy (if indicated), reduces the likelihood of relapse.

Recommendations: the heterogeneity of radiogenic thyroid papillary carcinomas and the evolution of the clinical and morphological manifestations of the disease should be considered when planning treatment tactics. For radiogenic carcinomas search for extrathyroid extension, nodal disease and internal organs metastases is vital. The entire arsenal of imaging techniques and the use of core biopsy to assess the morphological features associated with the spread of tumor and recurrence risks is mandated.

Scope: oncology.