

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Ю.Л. Скородок, М.Н. Яковлева, А.В. Гостимский, Л.А. Желенина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 08.06.2016

Принята к печати: 29.07.2016

Целью проведенной работы было изучить и оценить особенности течения и диагностики дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. Обследовано 63 пациента с раком щитовидной железы, оперированных в детском возрасте в период с 1994 по 2013 г. Были проанализированы данные анамнеза, клинические проявления заболевания, результаты до- и послеоперационных инструментальных и лабораторных исследований. Примерно три четверти больных на момент выявления заболевания не предъявляли жалоб. Диспансерные осмотры подростков позволили выявить заболевание более чем в половине случаев. Ведущее место в диагностике карциномы щитовидной железы занимает ультразвуковое исследование, а также прицельная тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия подозрительных в отношении рака узлов. Наиболее постоянными признаками тиреоидной карциномы при ультразвуковом исследовании щитовидной железы были гипоэхогенный узел и нечеткие контуры узла. Чувствительность тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии в отношении карциномы щитовидной железы составила 72,1 %. Почти у четверти пациентов тиреоидная карцинома сочетается с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы; дети.

## THE FEATURES AND DIAGNOSTICS OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA OF CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Y.L. Skorodok, M.N. Yakovleva, A.V. Gostimsky, L.A. Zhelenina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(3):23-28

Received: 08.06.2016

Accepted: 29.07.2016

The main purpose of research was to study and evaluate the features and diagnosis of differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents. The total of 63 patients with thyroid cancer who had undergone surgery in 1994-2013 in their childhood were examined. The history, clinical symptoms, results of pre- and postoperative instrumental and laboratory studies were analyzed. The research showed that three-quarters of thyroid carcinoma patients do not complain. Medical examinations of teenagers allowed to reveal the disease in more than half of cases. Significant place in the diagnostics of thyroid carcinoma occupies ultrasound and fine-needle biopsy (FNB). The most persistent symptoms of thyroid carcinoma are hypoechoic node and indistinct contours of node. The sensitivity of fine-needle aspiration biopsy in relation to thyroid carcinoma was 72.1 %. Almost a quarter of patients with thyroid carcinoma combined it with autoimmune thyroid disorders.

**Keywords:** thyroid carcinoma; children.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 1–3 % всех злокачественных новообразований в детском возрасте [1, 14]. Риск обнаружения карциномы щитовидной железы (ЩЖ) в тиреоидном узле у детей выше, чем у взрослых, в 1,5–3 раза [1, 9, 11]. Частота врастания опухоли в капсулу железы и окружающие структуры в детском возрасте составляет 24,1–52,0 % [1, 6, 13], а мультицентрический рост отмечается в 65,6 % случаев [15]. Регионарные метастазы к мо-

менту первой операции выявляют у 36,8–93,0 % больных [1, 10], а частота отдаленных метастазов достигает 20,0–50,0 % [1, 4, 14].

В настоящее время всем больным с пальпируемыми узлами ЩЖ, клинико-анамнестическими факторами риска РЩЖ и другой тиреоидной патологией выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) [5, 7]. С целью дооперационной цитологической верификации диагноза проводится тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ)

узлов диаметром более 1 см или узлов меньших размеров при наличии ориентировочных признаков злокачественности [1, 7].

Органосохраняющие операции возможны при распространении фолликулярного и папиллярного рака Т 1 без признаков инвазии, отдаленных и регионарных метастазов. У остальных больных выполняется тиреоидэктомия, которая позволяет осуществлять эффективный послеоперационный контроль — определение уровня тиреоглобулина и сцинтиграфию [1, 3, 7, 9, 14].

Применение послеоперационной радиоидтерапии необходимо при наличии отдаленных метастазов, врастании рака в окружающие ЩЖ органы, массивном двустороннем регионарном метастазировании, высоком уровне послеоперационного тиреоглобулина или нарастании последнего в динамике [1, 4, 5, 14, 16].

Агрессивное течение РЩЖ у детей при отсутствии явных клинических проявлений, с одной стороны, и благоприятный прогноз при лечении дифференцированных карцином на ранних стадиях — с другой, диктуют необходимость своевременной диагностики РЩЖ у детей [1, 9, 14].

**Цель исследования:** изучить особенности течения и диагностики рака щитовидной железы у детей и подростков.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 63 пациента с дифференцированным РЩЖ, оперированных в детском и подростковом возрасте в период с 1994 по 2013 г. Длительность послеоперационного наблюдения составила от 1 до 20 лет (в среднем  $8,0 \pm 0,80$  года).

Проанализированы анамнестические данные, клинические проявления, результаты до- и послеоперационных инструментальных и лабораторных исследований: УЗИ ЩЖ, уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т 4 св.), антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, тиреоглобулину, узлов ТПАБ. Чувствительность (Se) ТПАБ (число истинно положительных цитологи-

ческих заключений у детей с РЩЖ) определялась по формуле:  $Se = TP/D \times 100\%$ , где TP — истинно положительные результаты исследования, D — количество всех заболевших. Для оценки размера опухоли и степени распространенности патологического процесса использована классификация tumor nodulus metastasis (TNM) РЩЖ (UICC: Classification of Malignant Tumors, sixth edition, 2002).

Статистический анализ результатов выполнен с помощью программы Statistica 7.0. Для оценки степени взаимосвязи между выборками использован коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Для межгруппового сравнения количественных признаков использован критерий ( $t$ ) Стьюдента. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

РЩЖ диагностирован в возрасте 7–18 лет (в среднем  $14,2 \pm 0,34$ ), чаще у подростков, чем у детей препубертатного возраста: 51 (81,0%) и 12 (19%) пациентов соответственно (рис. 1).

В 46 (73,1%) случаях пациенты не предъявляли каких-либо жалоб. У 36 (57,1%) из них узлы в ЩЖ обнаружены в ходе диспансерных осмотров (возраст 14–15 лет) в школах. Часть больных (9 (14,3%) случаев) ранее наблюдалась эндокринологом с аутоиммунной патологией ЩЖ, при выполнении контрольных УЗИ были выявлены образования в железе. В 1 (1,6%) случае поводом для начала обследования стало обнаружение очагов в легких при плановом рентгенологическом исследовании.

Образование в области шеи отмечали у себя 13 (20,6%) детей, затруднение при глотании и диспноэ беспокоили 3 (4,8%) и 1 (1,6%) больного соответственно.

У 3 (7,3%) больных родственники первой линии родства были оперированы по поводу РЩЖ. В 1 случае тиреоидная карцинома выявлена у пациента, ранее облученного по поводу болезни Ходжкина.

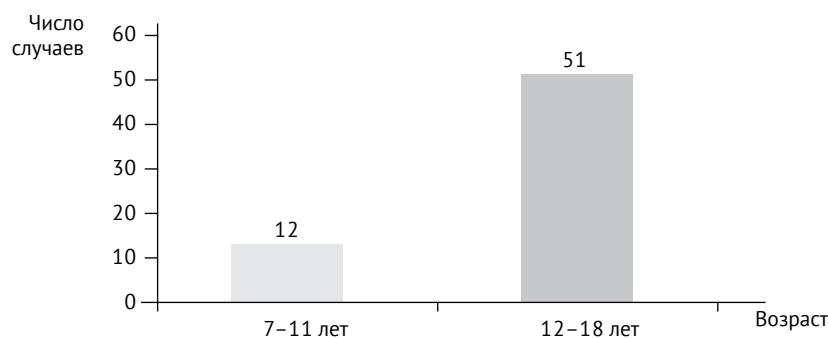


Рис. 1. Возраст выявления рака щитовидной железы у детей. Соотношение мальчиков и девочек составило 1 : 3,5

Таблица 1

Ультрасонографические характеристики тиреоидных узлов у больных раком щитовидной железы

Ультрасонографические характеристики узлов (n = 63)		Число пациентов	%
Контуры	Нечеткие	45	71,4
	Четкие	18	28,6
Ободок <i>halo</i>		7	11,1
Кальцификаты		7	11,1
Эхогенность	Гипоэхогенный	48	76,2
	Изоэхогенный	11	17,5
	Гиперэхогенный	4	6,3
Размеры	≥ 2 см	30	47,7
	1,01–1,99 см	28	44,4
	≤ 1 см	5	7,9

Таблица 2

Цитологические заключения по результатам тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии у пациентов с раком щитовидной железы

Цитологическое заключение	Число пациентов	%
Папиллярный рак щитовидной железы	29	67,4
Фолликулярная опухоль	9	20,9
Недифференцируемая опухоль	2	4,7
Коллоидный узел	2	4,7
Тиреоидит Хашимото	1	2,3
Всего	43	100

Самой частой находкой при осмотре было узловое образование в ЩЖ — 60 (95,2 %) пациентов. Ультразвуковые размеры узла варьировали от 0,5 до 4,6 см (в среднем  $2,1 \pm 0,11$  см) (табл. 1).

У больных РЩЖ узлы были чаще гипоэхогенные, чем изо- и гиперэхогенные ( $p < 0,05$ ). Кроме того, узлы с нечеткими границами встречались достоверно чаще, чем узлы, имеющие четкие контуры ( $p < 0,05$ ). Почти у половины пациентов (30 (47,6 %) наблюдений) размеры узлов были более 2 см, причем крупные узловые образования при УЗИ достоверно чаще встречались у младших школьников, чем у подростков ( $p < 0,05$ ). Кальцификаты, так же как ободок *halo*, обнаружили в 7 (11,1 %) случаях. Эти ультрасонографические находки у детей и подростков встречались в 2 раза реже, чем по результатам исследований у взрослых пациентов [5, 8].

ТПАБ узлового образования выполнили 43 (68,3 %) пациентам (табл. 2).

Цитологически папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) на дооперационном этапе диагностирован в 29 (67,4 %) случаях. Цитологиче-

ский диагноз «фолликулярная опухоль» установлен у 9 (20,9 %) детей с РЩЖ. Недифференцируемая опухоль выявлена у 2 (4,7 %) детей. У 3 (7,0 %) больных РЩЖ цитологическое заключение свидетельствовало о доброкачественном характере образования (тиреоидит Хашимото, коллоидный узел). Чувствительность ТПАБ в отношении РЩЖ составила 72,1 %.

Все пациенты оперированы. Тиреоидэктомия выполнена 34 (54 %) больным, органосохраняющие операции — в 29 (46 %) наблюдениях. Во всех случаях операции на ЩЖ дополняли одно- или двусторонней паратрахеальной лимфаденэктомией (ЛАЭ) либо фасциально-футлярной диссекцией шейной клетчатки при наличии метастазов в шейные лимфоузлы до операции. При выявлении микрометастазов в ходе гистологического исследования удаленных регионарных лимфатических узлов (РЛУ) выполнялась боковая ЛАЭ. В общей сложности повторные операции выполнены 33 (52,4 %) пациентам.

Объем хирургических вмешательств находился в прямой слабой связи с размерами опухоли по классификации TNM ( $r = 0,37$ ). Характеристи-

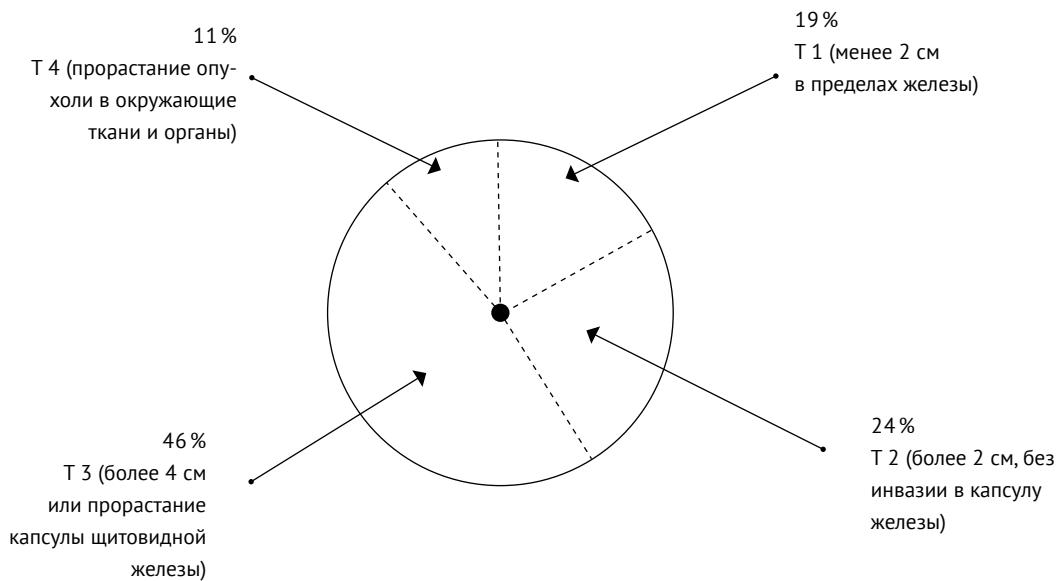


Рис. 2. Степень распространения (T) рака щитовидной железы у детей

ка (T) РЩЖ по классификации TNM коррелировала с УЗ-размерами узла ( $r = 0,50$ ) (рис. 2).

У 36 (57,1 %) детей выявлены опухоли T 3–T 4.

По результатам послеоперационного гистологического исследования ПРЩЖ выявлен у 48 (76,2 %) детей. Фолликулярный рак щЖ (ФРЩЖ) отмечен в 15 (23,8 %) случаях.

Метастазы в РЛУ диагностированы у 40 (63,5 %) пациентов с РЩЖ, причем у 37 (58,7 %) — до и в ходе первой операции. Еще у 3 (4,8 %) больных метастазы в РЛУ выявлены в течение первых 5 лет послеоперационного наблюдения. Наличие регионарных метастазов коррелировало с размерами и степенью распространения опухоли ( $r = 0,52$ ), они достоверно чаще выявлены при ПРЩЖ, чем при ФРЩЖ ( $p < 0,05$ ).

Отдаленные метастазы, преимущественно в легкие, обнаружены у 8 (12,7 %) больных одинаково часто при обеих гистологических формах. Во всех случаях размеры первичной опухоли были более 1,5 см.

Почти у четверти пациентов тиреоидная карцинома развилаась на фоне сопутствующей аутоиммунной патологии щЖ, что согласуется с другими исследованиями [2, 12]. Сопутствующий РЩЖ аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен у 17 (27,0 %) пациентов: 9 детей наблюдались ранее у эндокринолога по этому поводу, у 8 детей АИТ выявлен в ходе гистологического исследования удаленной ткани щЖ. У всех пациентов с АИТ уровень ТТГ находился в пределах нормальных значений. У 1 пациентки одновременно с карци-

номой щЖ диагностирован диффузный токсический зоб и подтвержден лабораторными данными (сниженный уровень ТТГ, повышенный — св. Т 4 и антител к рецептору ТТГ).

Послеоперационную радиоийодтерапию получили 30 (47,6 %) пациентов с отдаленными метастазами, массивным регионарным метастазированием и инвазивным ростом опухоли.

## ВЫВОДЫ

- Почти три четверти больных РЩЖ не имеют жалоб. Диспансерные осмотры подростков позволяют своевременно выявить заболевание более чем в половине случаев.
- Ведущее место в диагностике РЩЖ занимает УЗИ с пункционной биопсией. Возможным сонографическим признаком тиреоидной карциномы может быть нечеткость контуров гипоэхогенного узла щЖ.
- АИТ сопутствует раку щитовидной железы у детей и подростков в четверти случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гостимский А.В. Хирургическое лечение детей и подростков с патогенетически разным раком щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Gostimskiy AV. Khirurgicheskoe lechenie detey i podrostkov s patogeneticheski raznym rakom shchitovidnoy zhelezy [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
- Гостимский А.В., Передероев С.С. Современные проблемы хирургического лечения больных диф-

фузным токсическим зобом детского возраста // Педиатр. – 2013. – № 4. – С. 69–77. [Gostimskiy AV, Peredereev SS. Current problems in the surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter childhood. *Pediatr.* 2013(4):69-77 (In Russ.)]

3. Демидчик Ю.Е. Рак щитовидной железы у детей. XIII (тринадцатый) симпозиум с международным участием по хирургической эндокринологии. Лекции. – СПб., 2003. – С. 33–45. [Demidchik YE. Rak shchitovidnoy zhelezы u detey. XIII (trinadtsatyy) simpozium s mezhdunarodnym uchastiem po khirurgicheskoy endokrinologii. Lektsii. Saint Petersburg; 2003. P 33-45. (In Russ.)]
4. Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. Эффективность радиоидтерапии дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 34. [Drozdovskiy BY, Rodichev AA. Effektivnost' radioyodterapii differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezы u detey i podrostkov. Materialy III s'ezda onkologov i radiologov SNG. Minsk; 2004; Ch. 2:34. (In Russ.)]
5. Ильин А.А. Ультразвуковая диагностика и комплексное лечение опухолевой патологии щитовидной железы у детей. Автореф.дис....д-ра мед. наук. – Обнинск, 2010. [Il'in AA. Ul'trazvukovaya diagnostika i kompleksnoe lechenie opukholevoy patologii shchitovidnoy zhelezы u detey. [dissertation] Obninsk; 2010. (In Russ.)]
6. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е., и др. Новообразования щитовидной железы у детей и подростков: тактико-технические принципы и результаты лечения. Материалы XX съезда хирургов Украины. – Тернополь, 2002. – Т. 2. – С. 356–359. [Komissarenko IV, Rybakov SI, Kovalenko AE, et al. Novoobrazovaniya shchitovidnoy zhelezы u detey i podrostkov: taktiko-tehnicheskie printsipy i rezul'taty lecheniya. Materialy XX s'ezda khirurgov Ukrayny. Ternopol'; 2002. (Vol. 2):356-359 (In Russ.)]
7. Румянцев П.О. Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия / Перевод П.О. Румянцева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2. – № 3. – С. 10–30. [Rumyantsev PO. Evropeyskiy konsensus po diagnostike i lecheniyu diffirentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezы iz follikulyarnogo epitelija. Translated by P.O. Rumyantseva. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2006;2(3):10-30. (In Russ.)]
8. Папок В.Е., Фридман М.В., Демидчик Ю.Е. Проблемы первичной диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы. Республиканский центр опухолей щитовидной же-
- лезы, г. Минск. Доступен по: [http://www.belmapo.by/downloads/rector/probl\\_pervdiagn.pdf](http://www.belmapo.by/downloads/rector/probl_pervdiagn.pdf) (дата обращения 05.05.2014). [Papok VE, Fridman MV, Demidchik YE. Problemy pervichnoy diagnostiki follikulyarnogo varianta papillyarnogo raka shchitovidnoy zhelezы. Respublikanskiy tsentr opukholey shchitovidnoy zhelezы, g. Minsk. Dostupen po: [http://www.belmapo.by/downloads/rector/probl\\_pervdiagn.pdf](http://www.belmapo.by/downloads/rector/probl_pervdiagn.pdf) (data obrashcheniya 05.05.2014) (In Russ.)]
9. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Поляков В.Г., и др. Хирургическое лечение детей и подростков с патогенетически разным раком щитовидной железы. Материалы 4-го съезда детских онкологов России с международным участием. – М., 2008. – С. 24–27. [Romanchishen AF, Gostimskiy AV, Polyakov VG, et al. Khirurgicheskoe lechenie detey i podrostkov s patogeneticheski raznym rakom shchitovidnoy zhelezы. Materialy 4th s'ezda detskih onkologov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow; 2008:24-27. (In Russ.)]
10. Румянцев П.О. Комплексная диагностика и лечение рака щитовидной железы на основе этиопатогенетических и прогностических факторов // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 5 (23). Доступен по: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10085> (дата обращения: 03.04.2014). [Rumyantsev PO. Kompleksnaya diagnostika i lechenie raka shchitovidnoy zhelezы na osnove etiopatogeneticheskikh i prognosticheskikh faktorov Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal. 2009;(5):23. Dostupen po: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10085> (data obrashcheniya: 03.04.2014)) (In Russ.)]
11. David S, Cooper MD, Gerard M, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009;11(19):1-48.
12. Differentiated thyroid carcinoma in previously manifested autoimmune thyroid disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2005; Oct;133, Suppl 1:74-6. doi: 10.2298/SAR-05S1074C.
13. Dzodic R, Markovic I, Ilic M, et al. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2006;30:41-84. doi: 10.1007/s00268-005-0298-0.
14. Mark EG, MD, FACS, FAAP; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA. Pediatric Thyroid Cancer. 2011 Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/853737-overview> (accessed 04.01.2013).
15. Miccoli P, Materazzi G, et al. Surgical treatment of low and intermediate risk papillary thyroid cancer with minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1618-1622. doi: 10.1210/jc.2008-1418.

16. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post surgical use of radioiodine (I-131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report. *Eur J of Endocr.* 2005;651-659.

◆ Информация об авторах

Юлия Леонидовна Скородок – канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: julia\_skorodok@mail.ru.

Милена Николаевна Яковлева – аспирант, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milena-yakovleva@bk.ru.

Александр Вадимович Гостимский – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей медицинской практики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Людмила Александровна Желенина – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jelenina@mail.ru.

◆ Information about the authors

Yulia L. Skorodok – MD, PhD, Associate Professor. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: julia\_skorodok@mail.ru.

Milena N. Yakovleva – Postgraduate Student. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: milena-yakovleva@bk.ru.

Aleksandr V. Gostimsky – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of General Medical Practice. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Lyudmila Alexandrovna Zhelenina – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: jelenina@mail.ru.