Рак щитовидной железы в составе первично-множественных метахронных опухолей у детей и молодых взрослых.

Фридман М.В.1, Савва Н.Н.2, Демидчик Ю.Е.1, Ромашевская И.П.2

(1Республиканский центр опухолей щитовидной железы, 2Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии)

Реферат

Проведен анализ операционного материала, полученного у больных различными вариантами рака щитовидной железы. В детском возрасте все пациенты лечились по поводу опухолей системы крови и прочих злокачественных новообразований. Установлено, что отличий по клиническому течению и спектру морфологических проявлений от характерных для данной возрастной группы проявлений у заболевших первично-множественным метахронным опухолевым процессом не отмечено. В настоящее время гипотеза о сочетанном бластомогенном действии (ятрогенный фактор в сочетании с экологическими проблемами) у этих пациентов остается не доказанной.

Ключевые слова: метахронный рак, лимфома, щитовидная железа

The thyroid carcinoma in collision tumors of children and young adults

M.V. Fridman1, N.N. Savva2, Y.E. Demidchik1, Romashevskaya I.P.2

1 Republic Centre for Thyroid Tumors, 2 Republic Scientific and Practical Centre for Childhood Tumors and Hematology, Minsk, Belarus

Key words: collision carcinoma, lymphoma, thyroid gland

Different variants of thyroid carcinoma have been investigated in patients who were treated for childhood malignancies. Any clinical or morphological features compared with overwhelming majority of all other thyroid carcinomas were not elucidated. Thus, collision blastomatosis due to low dose irradiation after the Chernobyl disaster and iatrogenic stimuli since treatment for lymphoma, leukemia, etc, has not been cleared.

Негативные последствия облучения и химиотерапевтического лечения, приводящие к возникновению рака щитовидной железы (РЩЖ), остаются предметом оживленной научной дискуссии уже более полувека. Показано, что для населения Республики Беларусь, подвергшегося действию малых доз радиации вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, существенно повышен риск возникновения папиллярного рака щитовидной железы [1]. Но по-прежнему невыяснена частота и особенности РЩЖ у больных, родившихся в период 1972-2000 гг., в анамнезе которых есть указание на химиолучевое лечение по поводу солидных злокачественных новообразований либо опухолей системы крови, а вторая неоплазма появилась в период с 1995 по 2005 гг.

В указанном возрастном и клиническом промежутке можно подозревать суммацию бластомогенного эффекта в результате действия «чернобыльского» фактора и ятрогенной индукции. Также остаются невыясненными вопросы лечебной тактики, поскольку, если клиническое течение второй опухоли окажется более агрессивным, чем спорадические случаи, то закономерен поиск более щадящих режимов химиолучевой терапии. С учетом вышесказанного, целью работы стало изучение особенностей метахронного РЩЖ у детей и молодых взрослых, получавших комплексное лечение по поводу прочих злокачественных опухолей.

Материал и методы

Пересмотрены готовые микропрепараты 25 пациентов Республиканского центра опухолей щитовидной железы и Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии, находившихся на лечении в этих учреждениях с 1983 по 2005 гг.

В каждом наблюдении по истории болезни, и амбулаторной карте устанавливались особенности клинического течения и дооперационной диагностики, а также распространенность опухолевого процесса и результаты послеоперационного мониторинга.

Ниже приводится краткая характеристика изученного материала:

Пол (м/ж) 13/12

Возраст

Латентный период до развития первой опухоли: 25-188 месяцев (79 месяцев в среднем)

Латентный период от начала лечения первой опухоли и до диагностики второй: от 6 до 185 месяцев (100 месяцев в среднем)

Размеры узла в щитовидной железе (для папиллярного рака, n=23)

До 10 мм 15

10-20 мм 6

21-40 мм 1

Свыше 40 мм 1

Результаты и обсуждение

Из указанного количества пациентов у 23 наблюдался папиллярный рак, в оставшихся двух случаях – медуллярная и плохо дифференцированная карциномы. Данная ситуация в миниатюре отражает эпидемиологию и патоморфоз РЩЖ в современных условиях [2].

Замечены следующие особенности папиллярного рака у больных изучаемой группы:

* у 21 пациента размеры опухоли не превышали 20 мм (у 15 – до 10 мм), у одной больной размеры узла составили 32 мм и у одного больного – 50 мм. В последнем случае, несмотря на тотальное замещение доли разрастаниями карциномы, распространение опухоли не было диффузно-склеротическим;
* мультифокальный рост отмечен у двоих пациентов, хотя интратиреоидная диссеминация наблюдалась несравненно чаще – у 15 больных (у 6 в виде единичных псаммомных телец, у троих – множественные очаги опухоли и псаммомные тельца в той же доле и у 6 в обеих долях щитовидной железы);
* мономорфное строение папиллярного рака зафиксировано у 10 больных (у трех – сосочковое, у 5 – фолликулярное и у двоих – солидное). Интересно, что такой признак агрессивного течения, как инвазия кровеносных сосудов, отмечен именно при мономорфном строении папиллярного рака – в одном случае при фолликулярном варианте и еще в одном – при солидном;
* вне зависимости от размера и количества опухолевых узлов метастазы в лимфатических узлах (паратрахеальных и/или ипсилатеральных шейных) наблюдались у 15 из 23 пациентов, страдавших папиллярным раком. Двусторонние метастазы в лимфатических узлах шеи были отмечены еще у двух больных. В этих случаях имелись уницентрические опухоли, но у одного из пациентов наблюдалось тотальное вовлечение доли (без диффузно-склеротического распространения), а у второго – выраженная интратиреоидная диссеминация.
* практически во всех случаях инвазия лимфатических сосудов сопровождалась метастазами в лимфатических узлах. Из 6 пациентов, где поражение лимфатических узлов метастазами отсутствовало, у 5 не было и инвазии лимфатических сосудов;
* из фоновых изменений в единичных случаях были отмечены только зоб и аденома. У этих больных опухоль имела вид высокодифференцированной микрокарциномы (1 и 3 мм) с экспансивным ростом и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах;
* у всех пациентов в стандарт лечения включалась радикальная операция (тотальная тиреоидэктомия с одномоментным удалением лимфатических узлов VI уровня и билатеральной модифицированной диссекцией лимфатических узлов уровня II-V). В послеоперационном периоде больным назначалась радиойод-диагностика (отдаленные метастазы и прогрессирование процесса не обнаружены ни у одного из пациентов) и пожизненная супрессивная гормонотерапия в соответствующих дозах.

С особенностями строения щитовидной железы связаны сложности определения распространенности опухолевого процесса. Верификация экстратиреоидного прорастания, отличия между интратиреоидной диссеминацией и множественными, но независимыми очагами опухолевого роста, а также дифференциальная диагностика диффузно-склеротического варианта папиллярного рака и моноузловой формой этой карциномы с массивным внутриорганным метастазированием остаются насущными проблемами в тиреопатологии.

Щитовидная железа обильно кровоснабжается из богато анастомозирующих ветвей довольно крупных сосудов - верхней и нижней тиреоидных артерий. Обе доли заключены в соединительнотканную капсулу, представленную тонкой фиброзной пластинкой. Поскольку волокна соединительной ткани имеют неравномерную толщину и не всегда ориентированы в одном направлении, довольно часто можно видеть включения жировой и поперечнополосатой мышечной ткани в самой капсуле. За пределами собственно капсулы расположена рыхлая клетчатка, в которой лежат артерии, вены, нервы и паращитовидные железы. Затем идет фасциальное влагалище (висцеральный листок четвертой фасции шеи) и m. sternothyroideus. Чрезвычайно разветвленная сеть лимфатических капилляров обеспечивает отток, причем лимфатические капилляры у новорожденных, детей и подростков имеют больший диаметр (до 0,2 мм), чем у людей зрелого возраста. При слиянии лимфатических капилляров образуются лимфатические сосуды, которые в детском и подростковом возрасте соединяются многочисленными поперечными и косо ориентированными анастомозами. Таким образом, папиллярная карцинома с инвазивным характером роста попадает в благоприятные условия для увеличения массы и распространения внутри органа (мелкие комплексы, псаммомные тельца) и за его пределами (прорастание в мягкие ткани, грудино-щитовидную мышцу, локальные и отдаленные метастазы).

При подкапсульной локализации опухоли довольно часто наблюдается врастание в соединительную и жировую ткань. В классификации TNM нет, к сожалению, четкого определения, какого рода инвазию, с учетом всех анатомических особенностей перикапсулярной зоны, считать экстратиреоидным ростом. Например, нередки ситуации, когда опухолевый узел в щитовидной железе не превышал 10 мм, но при этом наблюдались метастазы в паратрахеальные лимфатические узлы, причем рост карциномы сопровождался деструкцией капсулы лимфатического узла и врастанием в перинодулярную жировую клетчатку. При тесном расположении экстранодально прорастающего метастаза и подкапсульно расположенного очага первичной опухоли создается ложное впечатление о непосредственном распространении карциномы в мягкие ткани. По-видимому, единственный критерий, который позволяет достоверно судить об экстратиреоидном росте, это видимое невооруженным глазом и подтвержденное при микроскопическом исследовании прямое распространение языков карциномы из узла в щитовидной железе в окружающую мышечную ткань. Иначе говоря, экстратиреоидный рост - это прорастание фасциального влагалища, но никак не тонкой фиброзной пластинки, именуемой собственной капсулой щитовидной железы. Процесс может сопровождаться эмболией лимфатических и кровеносных сосудов, которая сама по себе не должна рассматриваться в качестве признака экстратиреоидного роста. Необходимо отметить, что размер и гистологическое строение, как внутриорганных лимфатических сосудов, так и мелких вен, весьма схоже, что поднимает вопрос о достоверности диагностики ангиоинвазии в случае распространенного интратиреоидного метастазирования.

Не менее сложен вопрос об отличиях диффузного, мультифокального и диссеминированного роста. Для диффузно-склеротического варианта папиллярного рака характерен строго определенный набор признаков. Это тотальное вовлечение одной или обеих долей, выраженный склероз, густая лимфоплазмоцитарная инфильтрация (не только в перитуморозной зоне, но по всей площади органа), обилие псаммомных телец, рассеянные мелкие фокусы карциномы с признаками плоскоклеточной метаплазии (сквамоидные морулы), обилие S100-позитивных гистиоцитов. Частично, вышеперечисленные изменения могут наблюдаться при всех трех формах диффузного поражения, что и объясняет трудности дифференциальной диагностики. Тем не менее, по нашему мнению, существует принципиальная возможность разделения диффузного, мультифокального и диссеминированного роста. Если при поражении доли не удается макро- и микроскопически вычленить доминирующий узел, в котором при гистологическом исследовании наблюдаются склероз, выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, обилие псаммомных телец и фокусы плоскоклеточной метаплазии, то это диффузно-склеротический вариант папиллярного рака. Если в доле или обеих долях на разрезе и при изучении в световом микроскопе виден четкий узел, а комплексы опухоли и/или псаммомные тельца колонизируют лимфатические капилляры и более крупные сосуды, то подобную картину надо рассматривать, как признак интратиреоидной диссеминации. При этом процессе также может наблюдаться лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Если ее выраженность больше в перитуморозной зоне, то это рассматривается, как признак иммунного ответа, если же она носит диффузный характер и сопровождается фиброзом и атрофией ткани щитовидной железы, то, вероятнее всего, папиллярный рак развился на фоне аутоиммунного тиреоидита. Наконец, для дифференциальной диагностики мультифокального роста и интратиреоидной диссеминации мы пользуемся следующим критерием: каждый независимо развившийся очаг карциномы имеет наклонность к фиброзированию и прочим дистрофическим изменениям. При локализации в паренхиме, среди фолликулов щитовидной железы, эти мелкие узлы хорошо заметны и невооруженным глазом. В отличие от вышеописанных изменений, при диссеминированном росте наблюдается связь очень мелких опухолевых комплексов и/или псаммомных телец с капиллярами и лимфатическими сосудами, то есть, наибольшая вероятность обнаружить очаги интратиреоидного метастазирования существует при микроскопическом исследовании трабекул и междолевых перегородок.

Понятно, что приведенные опорные точки дифференциальной диагностики не абсолютны и допускают много трактовок. Тем не менее, по нашему мнению, следует стремиться к четкому определению характера роста (экстратиреоидный, диффузный, диссеминированный), поскольку именно он определяет стадию опухолевого процесса и позволяет планировать рациональный подход к лечению.

По итогам многолетней работы Международного банка тканей были описаны особенности РЩЖ в зонах, подвергшихся заражению радиоактивным йодом. В частности, оказалось, что чем короче латентный период (то время, которое прошло от завершения периода полураспада 131I до клинического обнаружения РЩЖ), тем менее выражена структурная дифференцировка в опухоли и значительно выше ее инвазивный потенциал [3]. В анализируемой группе пациентов, страдавших папиллярным раком, из 23 человек 13 родились позже 1986 г., что позволяет связать развитие карциномы у них с последствиями химио-лучевого лечения (5 наблюдений острого лимфобластного лейкоза, столько же лимфома Ходжкина, два случая саркомы и один – астроцитомы). У остальных больных опухоль в щитовидной железе была обнаружена спустя 9-17 лет после аварии на ЧАЭС, когда пациентам исполнилось 14-26 лет. В среднем, первую опухоль (у 7 лимфома Ходжкина, у двоих разновидности неходжкинской лимфомы и у одного – острый лимфобластный лейкоз) обнаруживали в возрасте 10 лет (от 4 до 16 лет), в то время как папиллярный РЩЖ диагностирован в среднем спустя 7 лет после начала лечения опухолей системы крови (от 6 до 163 месяцев). Обе группы слишком малы для получения статистически значимых закономерностей, но стоит отметить тот факт, что из 6 наблюдений папиллярного РЩЖ, при котором отсутствовали метастазы в лимфатических узлах, 4 случая приходятся как раз на группу пациентов, родившихся после аварии на ЧАЭС. Интересно, что очаговая лимфоидная инфильтрация, косвенный признак иммунологических нарушений, с одинаковой частотой встречалась как в первой, так и во второй группе больных папиллярным РЩЖ (по два пациента). Более выраженные изменения, заключавшиеся в распространенном поражении в обеих долях и формировании лимфоидных фолликулов с центрами размножения, наблюдались еще у трех больных (у двоих, родившихся после аварии на ЧАЭС и у одного – до). Но связаны они была, вероятнее всего, не с лечебными мероприятиями или последствиями радиоактивного поражения, а с большими размерами опухолевого узла (32 и 50 мм) и инфильтрирующим ростом либо с массивной интратиреоидной диссеминацией (при микрокарциноме с доминированием сосочкового компонента).

Т.о., ни в одном из приведенных наблюдений невозможно доказать преимущественное действие радиогенного либо иного фактора на формирование, характер роста и клинические особенности папиллярного РЩЖ, развившегося после лечения по поводу прочих злокачественных новообразований. Лишь у двух больных, родившихся до 1986 г. и проживавших в городах Пинске и Могилеве в морфогенезе карциномы можно подозревать действие радиоактивного йода. В первом случае, пациентке на момент аварии на ЧАЭС было 4 года, с 5 лет ей проводилось лечение по поводу лимфомы Ходжкина, а спустя 11 лет, когда больной исполнилось 16 лет, у нее обнаружены узлы в щитовидной железе и выполнена операция. На фоне зоба выявлен очаг папиллярной микрокарциномы исключительно сосочкового строения, не превышающий 1 мм. Во втором наблюдении, пациентке на момент аварии еще не исполнилось 10 лет. Лимфому Ходжкина у нее обнаружили почти в 16 лет, а изменения в щитовидной железе – спустя 10 лет после начала лечения опухоли системы крови. При гистологическом исследовании операционного материала были обнаружены аденома и папиллярный рак фолликулярного строения размером около 3 мм, причем обе опухоли развились на фоне зоба. В обоих приведенных случаях можно представить, что радиационное воздействие, полученное в детском возрасте, привело к нарушению функции щитовидной железы и разбалансировке механизма, ответственного за регулирование уровня ее гормонов. Иначе говоря, длительная стимуляция тиреотропным гомоном гипофиза в ответ на гипофункцию щитовидной железы привела к гиперплазии (диффузной, а затем узловой) либо создала условия (действуя как промотор) для инициированной в направлении малигнизации клетки фолликулярного эпителия. С другой стороны, поскольку обе пациентки страдали лимфомой Ходжкина, то не исключено, что как раз лечение этого заболевания и спровоцировало возникновение РЩЖ.

Как уже отмечалось, из прочих форм РЩЖ наблюдались также медуллярный и плохо дифференцированный рак. В последнем случае у пациента в пятилетнем возрасте была выявлена болезнь Ходжкина, а спустя еще 15 лет – генерализованный опухолевый процесс с нерезектабельным новообразованием в щитовидной железе. Диагноз верифицировался по биопсии лимфатического узла, где были обнаружены разрастания солидной крупноклеточной карциномы, гистогенез которой доказан по результатам окраски с антителами к тиреоглобулину и тиреоидному фактору транскрипции. Спустя непродолжительное время наступил летальный исход, аутопсия не проводилась.

К морфологическим особенностям медуллярного рака у пациентки, в 18 лет заболевшей разновидностью неходжкинской лимфомы и спустя еще 11 лет подвергшейся оперативному лечению по поводу новообразования в щитовидной железе, можно отнести экспансивный мультифокальный рост в одной доле. Узлы 19 и 1 мм были разделены тонкой прослойкой неизмененной ткани, при окраске антителами к кальцитонину зафиксирована узловатая С-клеточная гиперплазия.

Обнаружение мультифокального роста в сочетании с С-клеточной гиперплазией при медуллярном раке, а также выявление папиллярной карциномы преимущественно крибриформного и столбчатоклеточного строения у пациентки, имеющей в анамнезе опухоль головного мозга, позволили заподозрить генетически детерминированные процессы – семейную медуллярную карциному и синдром Тюрко (из группы семейного аденоматозного полипоза кишечника). В обоих случаях окончательное заключение может быть получено при обнаружении генеративных мутаций онкогенов RET и APC соответственно.

Т.о., проведенное исследование показало полиморфизм клинико-морфологических изменений при первично-множественном опухолевом процессе, но решение вопросов морфогенеза РЩЖ в эпидемиологической ситуации, сложившейся в Беларуси, требует внедрения более сложных молекулярно-биологических методов. В настоящее время не представляется возможным отказаться от существующих способов лечения опухолей системы крови или солидных злокачественных новообразований детского возраста, поскольку риск развития дополнительных случаев РЩЖ, даже если и существует таковая вероятность, ничтожен в сравнении с решением неотложных вопросов спасения жизни пациентов. В проведенном исследовании не получено каких-либо данных, указывающих на более агрессивное, чем для данной группы в контроле, течение РЩЖ как второй злокачественной опухоли.

Список литературы:

1. Технологии визуализации в медицине. В 3 кн. Кн. 3. Диагностика опухолей щитовидной железы у детей / М.В. Фридман [и др.]. – Минск: ОИПИ НАН Беларуси, 2007. – С. 10-14.
2. Фридман М.В. Рак щитовидной железы как актуальная клинико-морфологическая проблема // Медицинская панорама. – 2007. – №7. – С.17-20.
3. Williams E.D., Abrosimov A., BogdanovaT. et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl: latent period, morphology and aggressiveness // British Journal of Cancer. – 2004. - Vol. 90. - P.2219-2224.