

ставил 11,5% (434 из 3767). Женщин – 274, мужчин – 160, соотношение Ж:М – 1,7:1, детей – 31 (девочки – 23, мальчики – 8 в возрасте от 5 до 18 лет). Возраст женщин колебался от 45 до 79 лет, мужчин – от 48 до 81 года. Медиана возрастного распределения на момент установления диагноза у женщин составила 48 лет, у мужчин – 49,5 лет. Максимальное число заболевших женщин зарегистрировано в возрастной группе 40–49 лет, мужчин – в 50–59 лет. Средний возраст наследственного МРЩЖ равнялся 33,3 лет. 50% больных (217 из 434) – это жители Москвы и Московской области, 17% больных направлены из центральных российских регионов, 10% – из стран СНГ, 23% – из 5 других округов РФ. Город являлся средой обитания для 91,5 % пациентов.

Кроме влияния вредных факторов агрессивной городской среды 10,7% больных имели вредные бытовые привычки (курение, алкоголь), 9,4% – профессиональные вредности: длительное воздействие бытовой химии, бензина, нефтепродуктов, свинца, лакокрасочных веществ, длительный контакт с радиоактивными веществами. Один больной был ликвидатором аварии на Чернобыльской АЭС. Онкологические заболевания у родственников выявлены у 20,8% больных, первично-множественные опухоли – у 43 (10,2%) больных. МРЩЖ развился на фоне т.н. «фоновых» процессов в ЩЖ у 102 (24,3%) больных: у 63 (15,2%) имелся узловой зоб, у 32 (7,6%) аутоиммунный тиреоидит, у 3 (0,9%) аденома.

Длительность анамнеза составила в среднем 31,4 мес. (от 1 мес. до 17 лет). К эндокринологу обратились 154 (35,5%), к онкологу – 177 (40,8%), к другим специалистам – 103 (23,7%) пациента. При обращении к эндокринологу большинству пациентов (76,9%) был установлен диагноз «узловой зоб», 7,7% – аденома, киста щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит. Подозрение на рак высказано у 20 (15,4%) больных, которым была выполнена пункция узла. Среди 370 первичных больных I стадия (T1aN0M0, T1bN0M0) была у 58 (15,7%), II (T2,T3N0M0) – у 90 (24,3%), III (T1,T2,T3N1aM0) – у 33 (8,9%), IV – у 189 (51,1%) больных. Общая частота метастазирования на момент обращения и обследования составила 69%.

Анализ продолжительности жизни больных МРЩЖ (общая выживаемость) в соответствии с возрастом, полом и периодами наблюдения с 1965 по 2017 г. свидетельствует о наиболее высокой 5–10–20-летней выживаемости среди больных до 18 лет (95,2+4,6) и (87,3+8,7), медиана для больных 70 лет и старше составляет 13,8 лет. Через 20 лет продолжительность жизни снижается среди больных 19–39 лет и составляет 50,1 – 66,0%. Летальность соответственно составляет для детей до 18 лет 13,7%, для возрастных групп 19–29 лет – 45,4%, 30–39 лет – 24%, 40–49 лет – 41,3%, 50–59 лет – 40,3%, 60–69 лет – 49,9%. Таким образом, наиболее оптимальный прогноз для жизни имеют дети и пациенты в возрасте до 40 лет.

Анализ показателей выживаемости в зависимости от пола достоверно показал, что лучший прогноз для жизни имеют женщины в течение всего периода наблюдений. Медиана продолжительности жизни мужчин составляет 14,1 лет. Летальность через 5 лет составляет 21,9%, 10 лет – 43%, 15 лет – 56,6%, 20 лет и выше – 67,6%. Летальность женщин составляет через 5 лет 9%, 10 лет – 14,4%, 15 лет – 24%, 20–30 лет – 31,9–35,5%. Таким образом, пол является важным прогностическим критерием, неблагоприятным для мужчин. Показатели выживаемости за период 2010–2017 гг. в

сравнении с периодами до 1989 г. и 1990–1999 гг. улучшились в 1,7–3,2 раза.

Заключение. Динамика заболеваемости свидетельствует о постоянном росте числа обратившихся и направляемых в Центр больных МРЩЖ. По-прежнему остаётся проблемой ранняя диагностика на уровне районного поликлинического звена, длительное наблюдение за узловыми образованиями в ЩЖ без рекомендуемого в этих случаях обследования, распространенный опухолевый процесс при обращении к онкологу. В результате современных подходов к тактике лечения наблюдается повышение выживаемости больных МРЩЖ.

Шишков Р.В.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва

В структуре всех злокачественных опухолей РЩЖ составляет лишь 1–1,5%, но нельзя забывать, что ежегодный прирост заболеваемости в различных странах мира достаточно велик, варьируя от 2 до 12%. У пациентов детского возраста эта болезнь составляет до 3 % всех опухолей и от 8 до 22 % злокачественных солидных опухолей головы и шеи. В возрасте до 6 лет заболевают от 15 до 20% детей, свыше 60% – заболевают в возрасте 11–14 лет, т. е. в пубертатный период, соотношение девочек к мальчикам составляет 2–3:1. Первичная опухоль менее 1 см выявляется только у 20–25% пациентов детского возраста. Наиболее часто, 70–95% (в среднем 80%), из всех случаев РЩЖ у пациентов детского возраста выявляется папиллярный рак (ПРЩЖ). Для этого варианта опухоли характерен высокий процент регионарного метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) шеи (48–84%), отдалённого метастазирования в лёгкие (24–31%), высокая частота внутрижелезистой диссеминации (30–60%), а также наличие «скрытых» форм, из-за чего метастазы на момент постановки диагноза иногда являются единственным проявлением заболевания. Вторым по частоте встречаемости у детей и подростков является фолликулярный рак (8–12%), третьим – медуллярный (6–8%). Последний возникает как спорадически, так и при семейном эндокринном синдроме, т.е. как генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. У пациентов детского возраста не бывает клинически латентных карцином ЩЖ. Пролiferативные изменения в тканях у детей и подростков имеют гораздо более высокую интенсивность по сравнению со взрослыми, этим реактивным физиологическим состоянием, вероятно, и объясняются высокие показатели опухолевой диссеминации, и как следствие бурное и агрессивное течение РЩЖ в детском и подростковом возрасте.

ЩЖ у детей наиболее чувствительна к недостатку йода, а также к радиационному воздействию. Распространённость эндемического зоба у детей центрального региона России в некоторых областях достигает 40%. Под влиянием тиреотропного гормона гипофиза на фоне развивающегося гипотиреоза появляются узловые образования в ЩЖ, часть из которых может малигнизироваться при воздействии различных канцерогенов. Основные меры профилактики РЩЖ – это контроль над группами риска, детей из эндемичных по йоду районов с гипотиреозом, гиперплазиями ЩЖ, узловым зобом, проживающих в районах с неблаго-

приятной радиационной обстановкой. Что же касается тех форм РЩЖ, которые обусловлены врожденно-генетическими факторами, синдромах множественной эндокринной неоплазии типа 2 (МЭН 2А), то их этиологическим фактором являются наследуемые миссенс-мутации в протоонкогене *RET*, локализованном на длинном плече 10-й хромосомы. Чаще всего РЩЖ у подростков 10–14–16 лет имеет довольно долгий скрытый период развития. Ребёнок может в течение 1–2 лет лечиться у педиатров или хирургов по поводу предполагаемых шейных лимфаденитов, пока не удастся распознать опухоль в ЩЖ или метастатическое поражение шейных ЛУ. Это объясняется частым отсутствием жалоб у детей и подростков. Основным видимым симптомом неблагополучия при РЩЖ у детей – это асимметрия и деформация шеи. Метастатическое поражение регионарных ЛУ шеи отмечается при РЩЖ у детей в 84% наблюдений, и более чем в половине из всей совокупности указанных случаев регионарные метастазы визуально определяются раньше, чем изменения в самой ЩЖ.

После проведения тиреоидэктомии (ТЭ) по поводу папиллярного или фолликулярного рака уровень тиреоглобулина снижается вплоть до нуля, однако при появлении рецидива и метастазов он вновь повышается. Раково-эмбриональный антиген может быть повышен у пациентов с медулярным раком (МРЩЖ), но более точным является определение уровня другого специфического опухолевого маркера данной формы рака – кальцитонина (базального уровня и после стимуляции глюкагоном кальция). Строго обязательным является подтверждение злокачественности процесса методом тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием аспирата узлов ЩЖ и увеличенных ЛУ шеи. По данным этого исследования, злокачественное поражение ЩЖ возможно распознать в 95–97% случаев, а в 77% наблюдений и определить морфологическую разновидность рака. Дополнительные методы диагностики включают УЗИ ЩЖ и регионарных ЛУ с доплерографией сосудов шеи; УЗИ брюшной полости.

При нарушении фонации, затруднениях дыхания обязательна ларингоскопия, обнаруживающая в ряде случаев вовлечение в процесс возвратного нерва, врастание опухоли в стенку трахеи. Диагностика МРЩЖ включает также молекулярно-генетическое исследование. Всем детям и членам их семей необходимо обследоваться в медико-генетическом кабинете для выявления носителей мутации в гене *RET*. Скрининг с использованием молекулярных тестов уточняет носителей *RET*-мутаций. Объём и техника хирургического лечения должны сочетать в себе стремление к радикальности и безопасности. И весь мировой и отечественный опыт лечения РЩЖ доказывает, что в целях минимизации хирургических осложнений, а также повторных операций необходимо выполнение хирургического лечения только в специализированных онкологических центрах.

В НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина из 413 больных РЩЖ, прошедших лечение с 1975 по 2016 г., 327 (79,2%) составили дети с папиллярным раком, 65 (15,7%) – с фолликулярным раком и 21 (5%) – с МРЩЖ. В нашей клинике хирургические подходы к лечению карциномы ЩЖ у детей прошли путь от стремления к выполнению органосохраняющих операций при различных формах и вариантах РЩЖ, даже при распространённых опухо-

левых процессах, до подхода, при котором хирург должен исходить в первую очередь из морфологического строения опухоли, а затем распространённости опухолевого процесса. Проведённый нами анализ показал, что фолликулярный РЩЖ у детей и подростков, при котором очень редко встречается регионарное и отдалённое метастазирование (не более 5%), обладает наименьшим по агрессивности характером опухолевого роста, чем папиллярный и тем более МРЩЖ. Риск рецидива папиллярного РЩЖ подростков значительно выше, чем фолликулярного, что связано с особенностями и закономерностями интракритического роста, регионарного и отдалённого метастазирования различных вариантов дифференцированного рака. Мы считаем, что при диагностированном папиллярном РЩЖ необходимо проведение ТЭ во всех случаях, кроме монофокусной опухоли размером не более 1 см в диаметре, с обязательным удалением всем больным паратрахеальной, претрахеальной клетчатки шеи, ларингеальных ЛУ. А объём операции на других зонах регионарного метастазирования должен основываться на результатах предоперационного и интраоперационного цито- и гистологического исследования. После ТЭ всем больным папиллярным и фолликулярным раком, как можно раньше после операции, должна проводиться радиойодтерапия. При фолликулярном раке возможно проведение органосохраняющих операций, даже при опухолях больших размеров (до 3–4 см), но при отсутствии, во-первых, выхода опухоли за пределы капсулы ЩЖ, во-вторых, при отсутствии регионарных или отдалённых метастазов. Максимально агрессивный характер должно носить лечение МРЩЖ. Учитывая плохой прогноз в случаях этой опухоли при её метастазах в ЛУ шеи или лёгкие, слабую эффективность дистанционной лучевой терапии и полную неэффективность радиойодтерапии, мы считаем необходимым выполнение всем этим больным только ТЭ с иссечением ЛУ и клетчатки из зон регионарного метастазирования, основываясь на результатах комплексного предоперационного обследования и данных интраоперационной биопсии. Супрессивная гормональная терапия левотироксином показана всем больным папиллярным и фолликулярным раком независимо от объёма проведённой операции, а заместительная гормональная терапия – больным МРЩЖ. При дифференцированном раке прогноз, как правило, благоприятный. По данным НИИ ДОГ, а эти показатели соответствуют тем, которые сегодня характеризуют работу и других специализированных онкологических центров в странах с наиболее развитым здравоохранением, 5-летняя выживаемость при I и II стадиях папиллярного и фолликулярного РЩЖ – 100%, при III стадии заболевания живы 98% оперированных детей, при IV стадии – 95% больных. При МРЩЖ прогноз чаще благоприятный при спорадическом типе заболевания (обычно – локальный опухолевый процесс) и неблагоприятный – при наследственных формах (нередко диссеминированный опухолевый процесс). Всем детям, у которых выявлена мутация гена *RET* на доклинической стадии заболевания, на основе детального медико-генетического консультирования семей с риском развития синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН), показана профилактическая ТЭ. Проведение профилактической ТЭ, в случае наличия мутации в гене *RET*, предупреждает развитие медулярного рака.

Поступила 16.10.2019
Принята к печати 26.10.2019