

К вопросу о гипердиагностике и гипертерапии карциномы щитовидной железы после аварии на ЧАЭС

© С.В. Яргин

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

После аварии на ЧАЭС на основании линейной беспороговой гипотезы предполагалось увеличение заболеваемости различными злокачественными опухолями. Фактически единственным доказанным онкологическим последствием аварии явилось увеличение частоты карцином щитовидной железы среди лиц, подвергшихся облучению в раннем возрасте. До аварии рак щитовидной железы у детей и подростков диагностировали относительно редко. Известно, что скрининг может многократно повышать зарегистрированную заболеваемость опухолями щитовидной железы. При скрининге после аварии выявляли не только ранние, но и старые запущенные опухоли, которые иногда интерпретировали как агрессивные радиогенные раки, что способствовало представлениям об их быстром росте и раннем метастазировании. Это имело последствия для практики: некоторые специалисты рекомендовали более радикальное хирургическое лечение опухолей, возникших после облучения. Подобные рекомендации в целом не соответствуют мировой практике. В заключение, с учетом имевшего место преувеличения роли радиационного фактора в патогенезе карцином щитовидной железы после аварии на ЧАЭС, а также преувеличенных представлений об агрессивности этих опухолей, тактика их лечения не должна отличаться от таковой при спонтанных раках.

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, карцинома щитовидной железы, тиреоидэктомия, тонкоигольная биопсия, гипердиагностика.

On the overdiagnosis and overtreatment of thyroid carcinoma after the Chernobyl accident

© Sergei V. Jargin

RUDN University, Moscow, Russia

On the basis of the linear no-threshold theory, the Chernobyl accident was predicted to result in an incidence increase of various malignancies. In fact, there has been no cancer increase proven to be a consequence of the radiation exposure after the accident except for thyroid carcinoma in people exposed at a young age. Prior to the accident, thyroid cancer had been rarely diagnosed in children and adolescents. The ability of screening to enhance the registered incidence of thyroid tumors is known. The screening after the accident detected not only small tumors but also large neglected ones, sometimes misclassified as aggressive radiogenic cancers, which contributed to the concept of their aggressive behavior and early metastasizing. This had consequences for the practice: some experts recommended a more radical surgical treatment of supposedly radiogenic thyroid cancers. Such recommendations are generally not in agreement with the international practice. In conclusion, the treatment of Chernobyl-related thyroid carcinoma should not be different from that of sporadic one.

Key words: Chernobyl accident, thyroid carcinoma, thyroidectomy, fine needle aspiration biopsy, overdiagnosis.

Введение

После аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) на основании линейной беспороговой гипотезы предполагалось увеличение заболеваемости различными злокачественными опухолями. Фактически единственным доказанным онкологическим последствием аварии явилось увеличение частоты карцином щитовидной железы (КЩЖ) среди лиц, подвергшихся облучению в раннем возрасте [1]. Количество радиогенных КЩЖ после аварии и степень их злокачественности были преувеличены в результате действия следующих механизмов. Зарегистрированная заболеваемость КЩЖ, в частности среди лиц моло-

дого возраста, в СССР была ниже, чем в других развитых странах [2]. Соответственно среди населения имелся относительно высокий процент недиагностированных КЩЖ. Значительный рост заболеваемости КЩЖ совпал с широкомасштабным скринингом [3]. Известно, что выявление КЩЖ зависит от интенсивности скрининга, который может повышать зарегистрированную заболеваемость в 10 раз [4]. При скрининге после аварии на ЧАЭС выявляли не только ранние, но и старые запущенные опухоли, которые интерпретировали как агрессивные радиогенные раки. Дети и подростки доступны для скрининга в школах и детских садах; им уделялось особое

внимание, что способствовало росту зарегистрированной заболеваемости преимущественно в этой возрастной группе. Данные по заболеваемости КЩЖ на разных стадиях по классификации TNM среди детей и подростков на Украине по годам (1986–1996 гг.) приведены в статье [5]. Стадия T4 была диагностирована примерно в 50% случаев из общего числа 224 детских КЩЖ после аварии. Среди подростков этот процент достигал 71 [5]. В ранние сроки после аварии КЩЖ были в среднем более крупными и менее дифференцированными, чем выявленные позже [6]. Факт интерпретации запущенных КЩЖ как агрессивных радиогенных раков можно подтвердить следующей цитатой: “Если предположить, что все опухоли росли приблизительно с одинаковой скоростью... то в таком случае опухоли с продолжительным латентным периодом должны быть крупнее. В действительности они были даже несколько мельче... Опухоли с коротким латентным периодом демонстрируют более выраженные признаки интра- и экстра-тиреоидного распространения, чем опухоли с более продолжительным латентным периодом” [3]. В результате скрининга на загрязненных территориях уменьшилось количество запущенных опухолей; среди вновь выявляемых случаев стали преобладать более ранние КЩЖ, чему способствовало также совершенствование диагностики. Кроме того, могла иметь место регистрация необлученных больных как облученных, то есть как пострадавших от аварии. Поскольку скрининг за пределами загрязненных территорий не проводился, случаи из других областей должны были в среднем находиться на более поздних стадиях.

В недавнем исследовании чернобыльских КЩЖ был сделан вывод о причинно-следственной связи между дозой на щитовидную железу и генными перестройками RET/PTC [7]. Дозиметрия проводилась в сроки до 2 мес после аварии (период полураспада йода-131 равен примерно 8 дням). Кроме того, для оценки индивидуальных доз использовали анамнез (интервью) [7], что сопряжено с риском ошибок памяти (recall bias): онкологические больные часто лучше помнят связанные с облучением обстоятельства, чем здоровые лица [8, 9]. Корреляции доза–эффект могли быть обусловлены зависимостью от доз качества и объема обследований, а также самообращаемости пациентов [10]. Можно предположить, что лица, осведомленные о своих относительно высоких дозах, чаще обращались в медицинские учреждения, где им в среднем уделялось больше внимания. Среди них КЩЖ должны были выявляться в среднем раньше в ходе скрининга после аварии, пока среди населения было относительно много запущенных раков.

Генные перестройки RET, в особенности RET/PTC3, обсуждались как возможные маркеры радиогенных КЩЖ [11]. В контексте аварии на ЧАЭС предполагалось, что RET/PTC3 “являются характерными для опухолей с коротким латентным периодом” [4]. В литературе отмечалось, что когорта чернобыльских КЩЖ с преобладанием перестроек RET/PTC3 уникальна в мировом масштабе. В спонтанных КЩЖ среди перестроек RET преобладают RET/PTC1 [11]. Следует отметить, что чернобыльские КЩЖ уникальны не в мировом масштабе, а для развитых стран, где проводилось большинство исследований. В Индии, подобно Чернобылю, преобладали RET/PTC3 [12]. Напротив, среди педиатрических КЩЖ после аварии на АЭС “Фукусима-1” частота перестроек RET/PTC составила всего 10,3%, причем преобладали перестройки RET/PTC1 [13]. Объяснением этому может служить относительно ранняя диагностика в Японии. Еще один пример: перестройки RET/PTC3 на незагрязненных территориях Украины обнаружены в 64,7% случаев КЩЖ, тогда как во Франции этот показатель составил 42,9% [14]. Отмечена глобальная тенденция к снижению частоты RET/PTC [13], одной из причин которой может служить улучшение качества диагностики в связи с совершенствованием аппаратуры для УЗИ. Интересные данные получены по перестройкам RET/PTC3 в аденомах щитовидной железы. Перестройки были обнаружены в 57,1% случаев у необлученных пациентов с Украины и полностью отсутствовали в аденомах из Франции. При повторных исследованиях материала в 8 из 14 аденом с Украины обнаружены “limited nuclear features of papillary cancers – ограниченные изменения ядер по типу папиллярного рака” [14], что говорит о сомнительной достоверности гистологической диагностики. Отметим также, что скопления опухолевых клеток с перестройками RET/PTC часто имеют очаговый характер, причем отмечается поликлональный характер названных перестроек. Был сделан вывод, что перестройки RET/PTC являются относительно поздним субклональным феноменом [15]. Этот вывод представляется логичным, поскольку мутации имеют тенденцию к накоплению по мере опухолевой прогрессии. Все вышеизложенное совместимо с гипотезой, согласно которой перестройки RET/PTC ассоциированы с определенными этапами опухолевой прогрессии КЩЖ, причем RET/PTC3 – с более поздним этапом [16, 17]. Подробнее о перестройках RET/PTC см. [16].

Интерпретация запущенных случаев как агрессивных радиогенных раков способствовала формированию представлений, согласно которым для чернобыльских КЩЖ характерны относительно

быстрый рост и раннее метастазирование [6]. Подобные представления имели последствия для практики: для радиогенных КЩЖ было рекомендовано более радикальное хирургическое лечение, чем для спорадических опухолей. В особенности после 1998–1999 гг. в некоторых клиниках Белоруссии и Украины стали применяться более радикальные методы лечения КЩЖ [2]. Для чернобыльских педиатрических КЩЖ были рекомендованы тотальная тиреоидэктомия и радиотерапия в относительно высоких дозах (40 Гр) [18]. Некоторые специалисты считали субтотальную тиреоидэктомию онкологически неоправданной и рекомендовали тотальную тиреоидэктомию с шейной лимфодиссекцией [19]. В недавней публикации двусторонняя лимфодиссекция была рекомендована для всех КЩЖ независимо от размера узла, гистологии и наличия метастазов [20]. Подобные рекомендации в целом не соответствуют международной практике, в том числе после аварии на АЭС “Фукусима-1” [21]. Следует также отметить, что среди осложнений радикальной тиреоидэктомии возможны гипопаратиреоз и парез возвратного гортанного нерва.

Ранее обсуждались механизмы гипердиагностики КЩЖ после аварии на ЧАЭС [16, 17, 22]. Например, при скрининге в щитовидной железе находили узел. Выполняли аспирационную биопсию с цитологическим исследованием материала. Цитологическое исследование сопровождалось некоторым процентом сомнительных результатов (так называемая серая зона), когда показана гистологическая верификация. Хирургический препарат направляли к патоморфологу, который после радикального удаления узла мог подтвердить его злокачественный характер даже при наличии сомнений, чему иногда способствовало недостаточное качество и количество гистологических препаратов. Ультразвуковая диагностика была внедрена в практику раньше тонкоигольной биопсии [3], что в условиях высокой онкологической настороженности после аварии способствовало гипердиагностике КЩЖ в 1990-е гг. Дефицит йода на загрязненных территориях также внес свой вклад: при скрининге в щитовидной железе чаще находили изменения, которые предоставляли больше возможностей для гипердиагностики.

Заключение

В заключение, с учетом имевшего место преувеличения роли радиационного фактора в патогенезе КЩЖ после аварии на ЧАЭС, а также преувеличенных представлений об агрессивности радиогенных КЩЖ, тактика лечения этих опухолей не должна отличаться от таковой при спонтанных КЩЖ [23, 24]. Необходимо повышать качество дифферен-

циальной диагностики опухолей щитовидной железы и клинической интерпретации данных патоморфологического исследования [25].

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы [References]

1. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. In: UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation*. New York: United Nations; 2008. p. 45-219.
2. Demidchik YE, Saenko VA, Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):748-762. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000500012>.
3. Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. – М.: Медицина; 2006. [Lushnikov EF, Tsyb AF, Yamasita S. *Rak shchitovidnoy zhelezy v Rossii posle Chernobylya*. Moscow: Meditsina; 2006. (In Russ.)]
4. Annex A. Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. In: UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation*. New York: United Nations, 1994. p. 11-183.
5. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident. *Cancer*. 1999;86(1):149-156. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990701\)86:1<149::aid-cnrcr21>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990701)86:1<149::aid-cnrcr21>3.0.co;2-a).
6. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid*. 2008;18(8):847-852. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0039>.
7. Efanov AA, Brenner AV, Bogdanova TI, et al. Investigation of the relationship between radiation dose and gene mutations and fusions in post-Chernobyl thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):371-378. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx209>.
8. Watanabe T, Miyao M, Honda R, Yamada Y. Hiroshima survivors exposed to very low doses of A-bomb primary radiation showed a high risk for cancers. *Environ Health Prev Med*. 2008;13(5): 264-270. doi: <https://doi.org/10.1007/s12199-008-0039-8>.
9. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9840): 499-505. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60815-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60815-0).
10. Jargin SV. Thyroid cancer after Chernobyl: obfuscated truth. *Dose Response*. 2011;9(4):471-476. doi: <https://doi.org/10.2203/dose-response.11-001.Jargin>.
11. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(5):569-577. doi: <https://doi.org/10.1043/2010-0664-RAIR.1>.
12. Rao PJ, Vardhini NV, Parvathi MV, et al. Prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 gene rearrangements in Chennai population and its correlation with clinical parameters. *Tumour Biol*. 2014;35(10): 9539-9548. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1909-x>.

13. Vuong HG, Altibi AM, Abdelhamid AH, et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review. *Oncotarget*. 2017;8(6):10637-10649. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12885>.
14. Di Cristofaro J, Vasko V, Savchenko V, et al. ret/PTC1 and ret/PTC3 in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(1):173-183. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.1.00884>.
15. Unger K, Zitzelsberger H, Salvatore G, et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4272-4279. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031870>.
16. Яргин С.В. О перестройках RET/PTC в раке щитовидной железы после аварии на ЧАЭС. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2017. – Т. 62. – №2. – С. 47-52. [Jargin SV. On RET/PTC rearrangements in thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Medical radiology and radiation safety*. 2017;62(2):47-52. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.12737/article_58f0b9573ddc88.95867893.
17. Jargin SV. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer. *J Thyroid Res*. 2012;2012:373879. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/373879>.
18. Мамчич В.И., Погорелов А.В. Хирургическое лечение узловых форм зоба после аварии на Чернобыльской АЭС. // Клиническая хирургия. – 1992. – № 12. – С. 38-40. [Mamchich VI, Pogorelov AV. Khirurgicheskoe lechenie uzlovyykh form zoba после аварии на Chernobyl'skoy AES. *Klin Khir*. 1992;(12):38-40. (In Russ.)]
19. Демидчик Ю.Е., Контратович В.Л. Повторные хирургические вмешательства у детей, больных раком щитовидной железы. // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49. – № 3. – С. 366-369. [Demidchik YE, Konratovich VA. Povtornye khirurgicheskie vmeshatel'stva u detey, bol'nykh rakom shchitovidnoy zhelezy. *Problems in oncology*. 2003;49(3):366-369. (In Russ.)]
20. Демидчик Ю.Е., Шелкович С.Е. *Онкология щитовидной железы*. – Минск: БелМАПО; 2016. [Demidchik YE, Shelkovich SE. *Thyroid tumors*. Minsk: BelMAPO; 2016. (In Russ.)]
21. Sugitani I. Management of papillary thyroid carcinoma in Japan. In: Yamashita S, Thomas G, editors. *Thyroid cancer and nuclear accidents. Long-term aftereffects of Chernobyl and Fukushima*. London: Elsevier; 2017. p. 185-194.
22. Jargin SV. Chernobyl-related thyroid cancer. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(4):429-431. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0391-y>.
23. Saenko VA, Thomas GA, Yamashita S. Meeting report: the 5th International expert symposium in Fukushima on radiation and health. *Environ Health*. 2017;16(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0211-y>.
24. Rumyantsev PO, Saenko VA, Ilyin AA, et al. Radiation exposure does not significantly contribute to the risk of recurrence of Chernobyl thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2): 385-393. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1634>.
25. Kakudo K. How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules. *Gland Surg*. 2018; 7(Suppl 1):S8-S18. doi: <https://doi.org/10.21037/g.2017.08.02>.

Информация об авторе [Authors info]

Яргин Сергей Вадимович, к.м.н., доцент [Sergei V. Jargin, MD, PhD]; адрес: Россия, Москва 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198, Russia]; тел.: 8 (495) 951-67-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4731-1853>; eLibrary SPIN: 6644-1397; e-mail: sjargin@mail.ru

Как цитировать [To cite this article]

Яргин С.В. К вопросу о гипердиагностике и гипертерапии карциномы щитовидной железы после аварии на ЧАЭС. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14. – №4. – С. 210-213. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10086>

Jargin SV. On the overdiagnosis and overtreatment of thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):210-213. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10086>

Рукопись получена: 01.02.2019.

Рукопись одобрена: 19.03.2019.

Received: 01.02.2019.

Accepted: 19.03.2019.