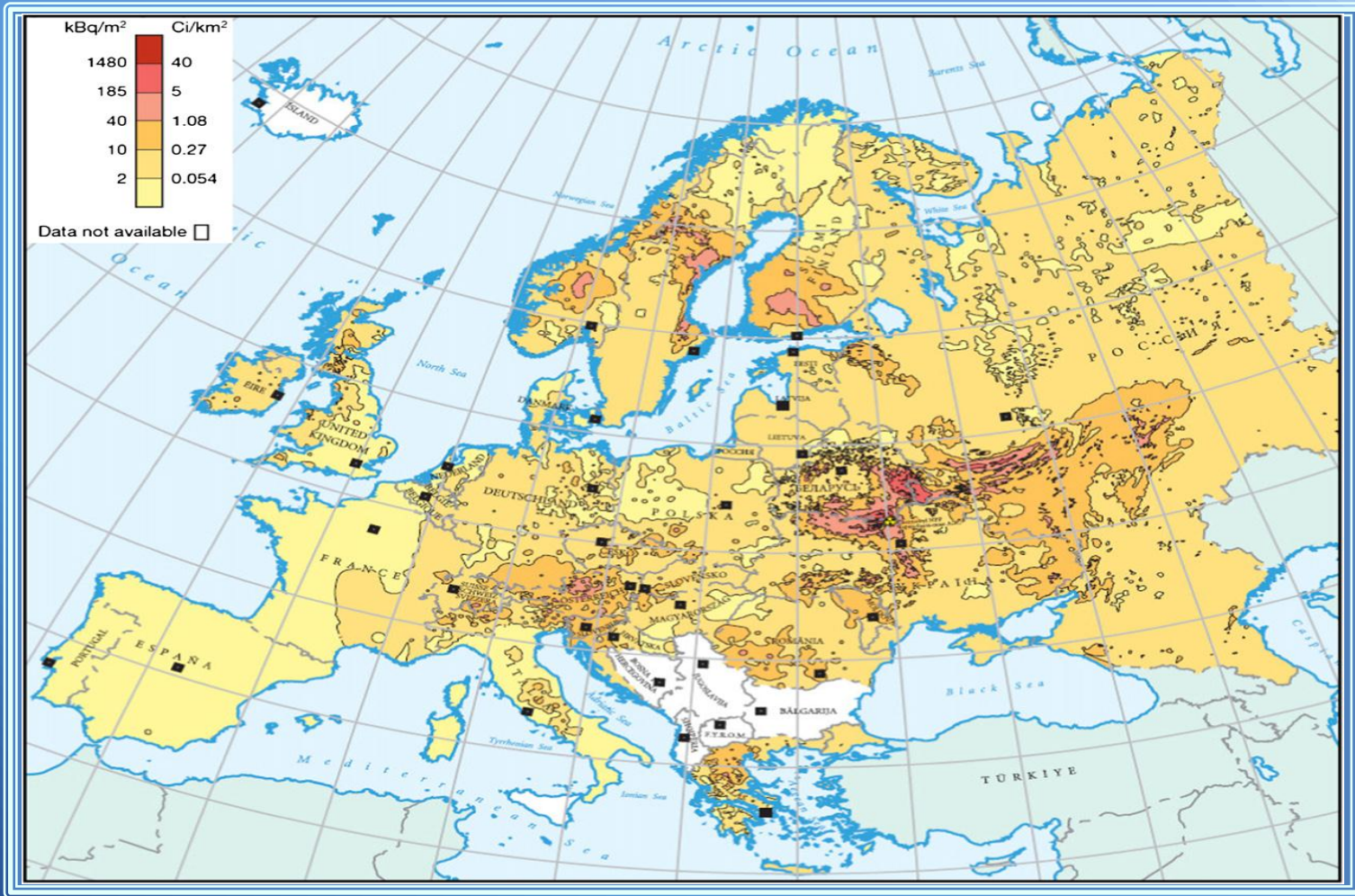


**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ
АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ
ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ
ТА ПІДЛІТКІВ В УКРАЇНІ**
(30 річний досвід спостереження)

Тронько М.Д

*ДУ «Інститут Ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка, НАМН, України»*

Чорнобильська катастрофа 1986 – наймасштабніша ядерна аварія у світовій історії



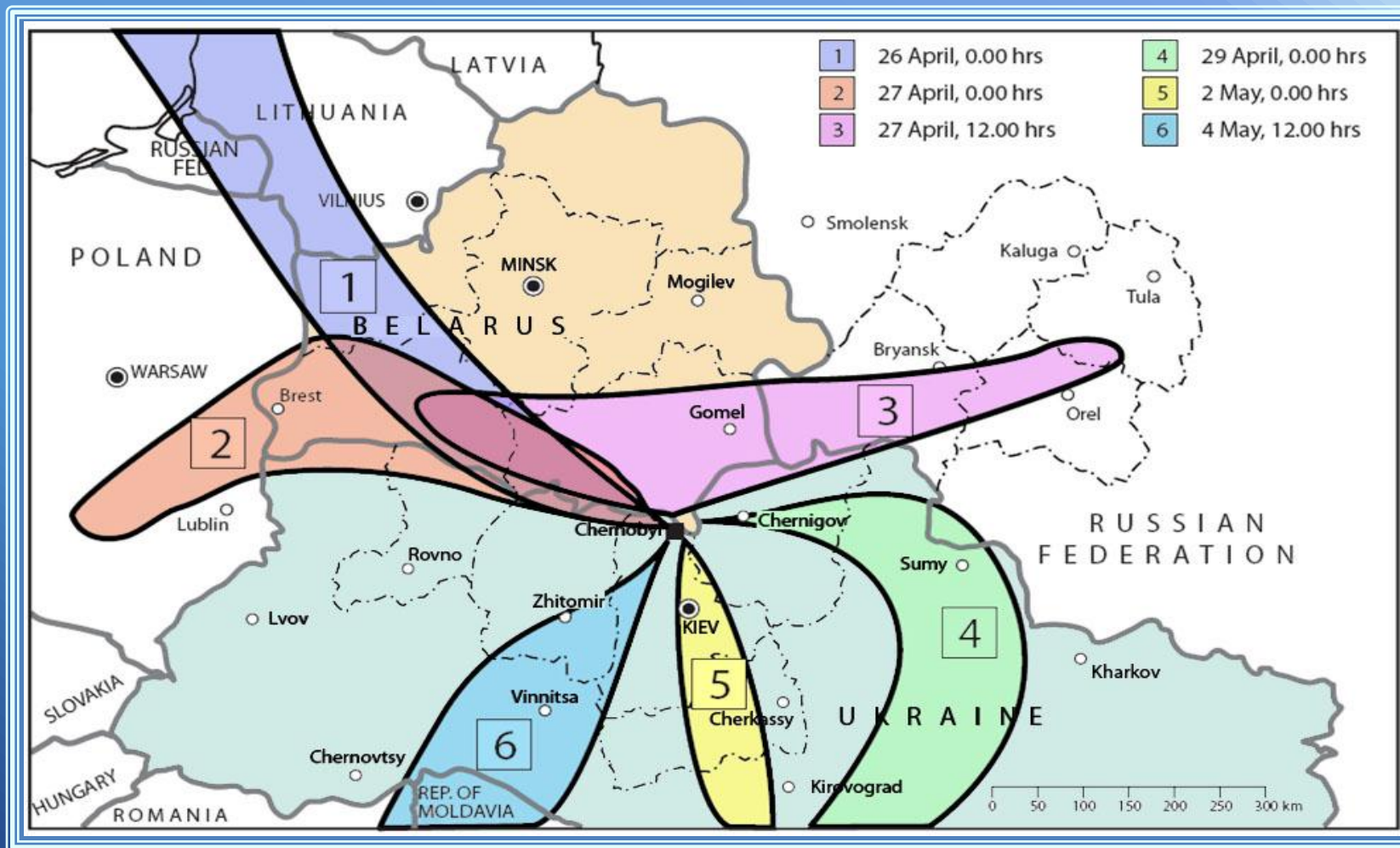
Співставлення величин викиду радіоактивного йоду ^{131}I з ядерних реакторів

Епізод	Викид ^{131}I (кюри)
Аварія на АЕС “Three Mile Island”, США (1979)	15-20
Аварія на реакторі “Windscale”, Великобританія (1957)	20 000
Технологічні викиди з реактору при виробництві плутонію на підприємстві в Ханфорді, штат Вашингтон, США (1944 – 1947)	690 000
Аварія на ЧАЕС, Україна (1986)*	40 000 000 – 50 000 000
Аварія на АЕС Фукусіма, Японія (2011)**	4 000 000 – 5 000 000

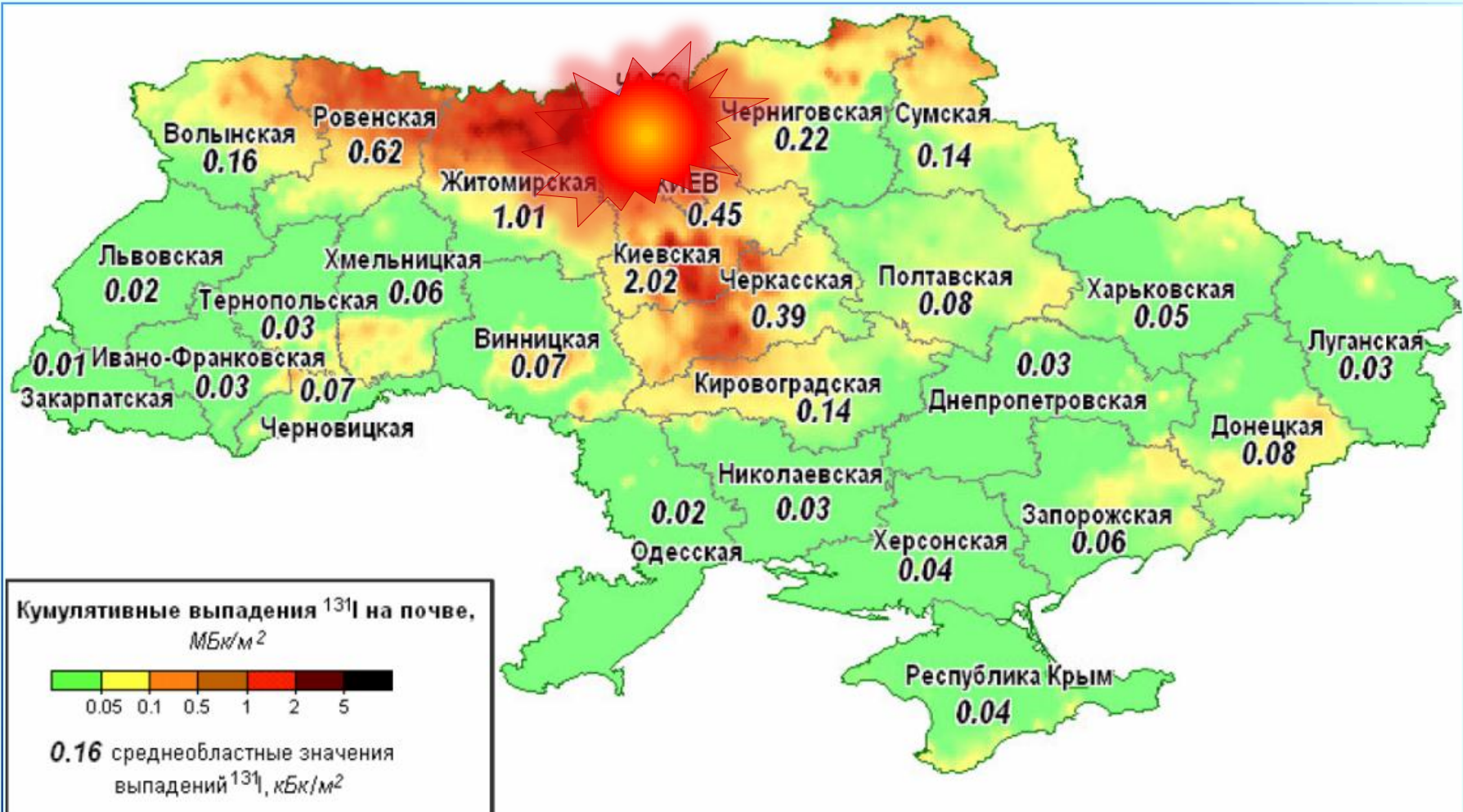
* Крім того, викиди короткоживучих ізотопів йоду і телурія оцінюються в 100 000 000 кюри, UNSCEAR 2008

** Report of Japanese Government to IAEA Ministerial Conference on Nuclear Safety - Accident at TEPCO's Fukushima Nuclear Power Stations, 7 June 2011

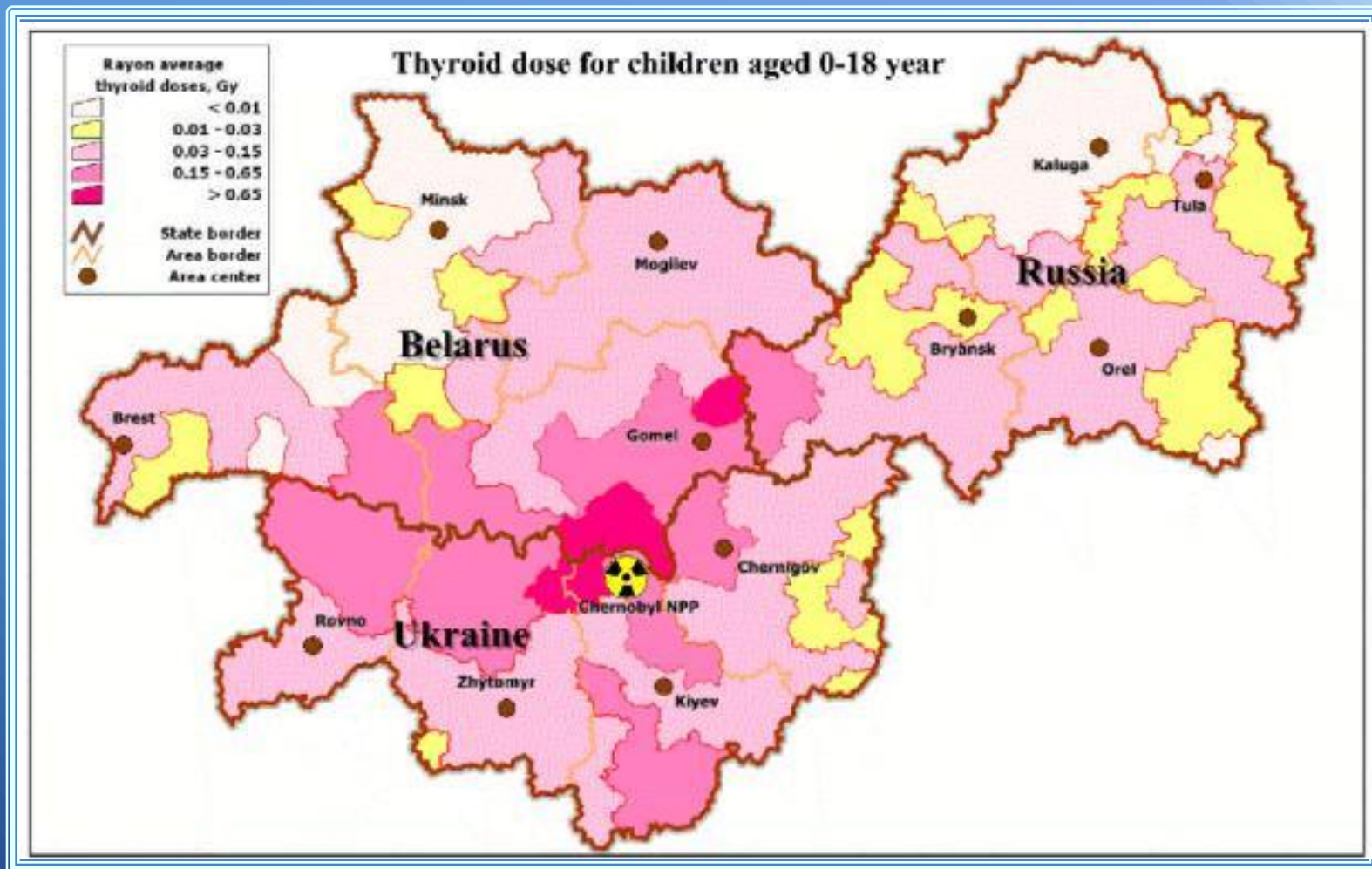
Динаміка радіоактивних викидів в залежності від метеорологічних умов



Кумулятивні випадіння I-131 на території України внаслідок аварії на ЧАЕС (26 квітня – 7 травня 1986 р.)



Середньо районні дози опромінення ЩЗ для дітей та підлітків віком 0-18 років на час аварії



Хронологія післячорнобильських досліджень раку ЩЗ

1989 Прогноз віддалених наслідків аварії на ЧАЕС

1991 Публікації про зростання кількості випадків і захворюваності на рак ЩЗ

1996 Оцінки ризику по агрегованим даним (екологічні моделі)

1998 Аналітичні дослідження «випадок-контроль»

1998 Когортні дослідження (UkrAm, BelAm)

2000 Молекулярно-біологічні та генетичні дослідження

Головні компоненти Клініко-Морфологічного Реєстру (КМР)

Персональні
дані

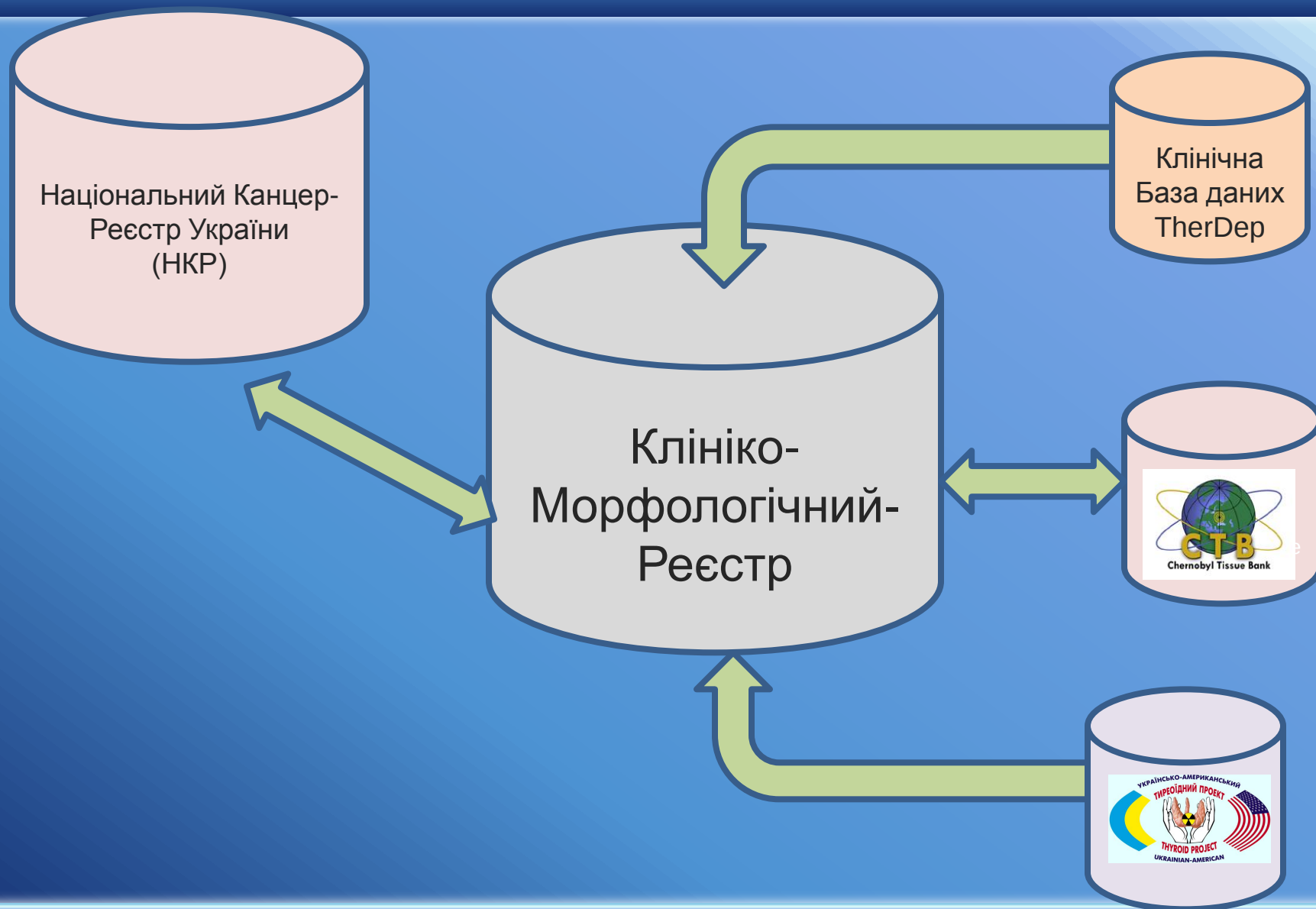
Клінічні
дані

Демографічні
дані

Патоморфологічні
дані

Дозиметричні
дані

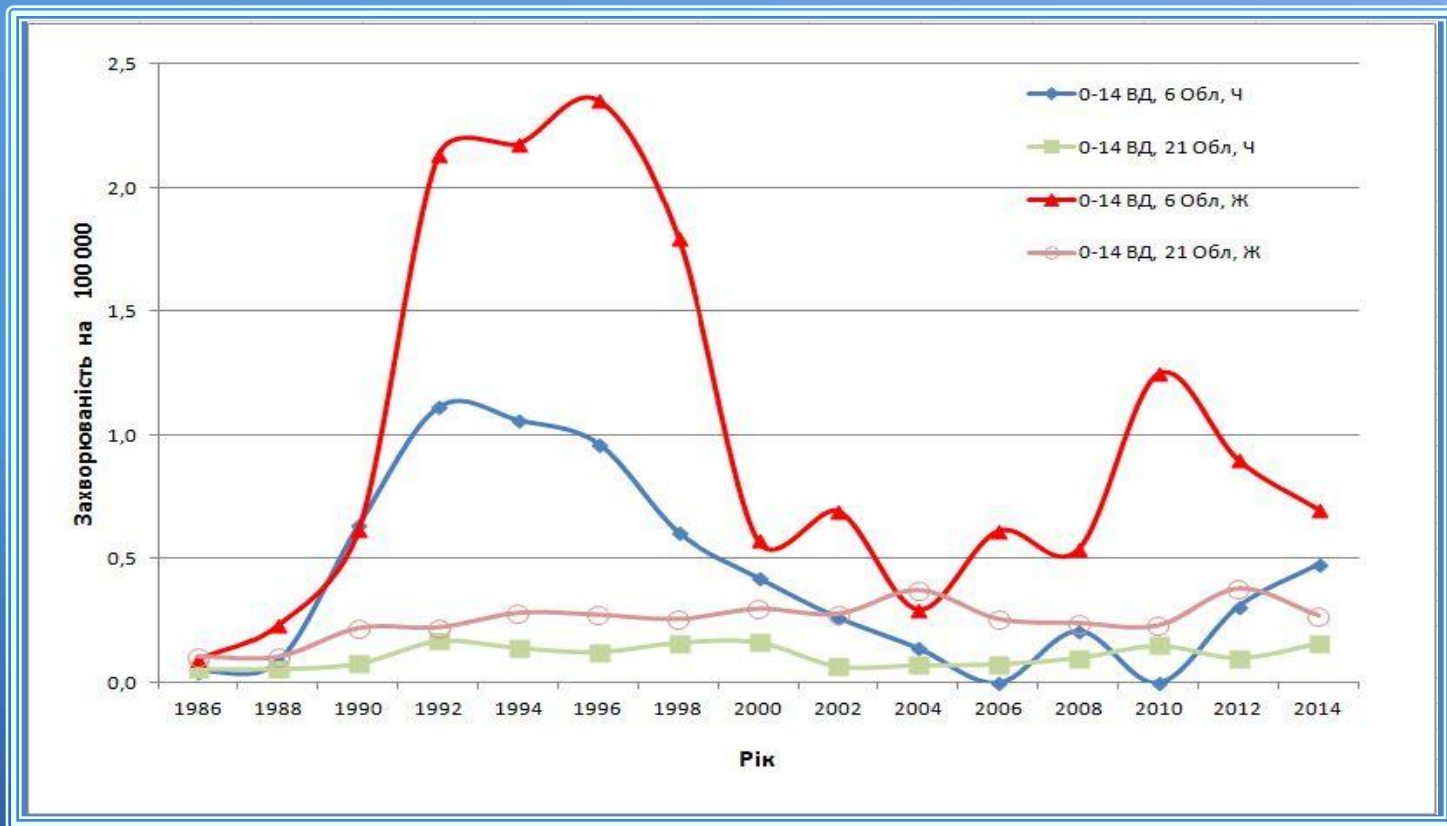
Взаємодія між КМР та іншими реєстрами та базами даних



Кількість випадків раку щЗ в КМР реєстрі за період (1986 – 2014)

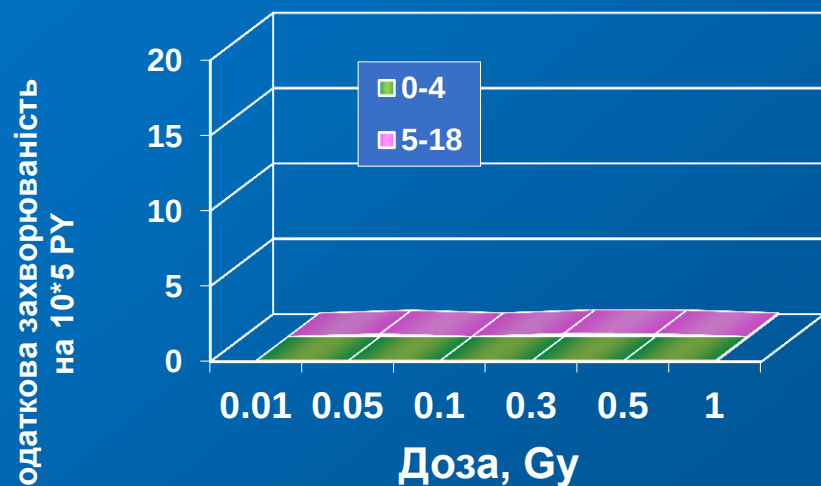
Групи населення	Випадки раку щЗ		
	Чоловіки	Жінки	Разом
<i>0-14 років на час аварії</i>	1510	6496	8006
<i>15-18 років на час аварії</i>	399	2002	2401
<i>Опромінені пренатально (in utero)</i>	52	150	202
<i>Народжені в 1987 та пізніше</i>	270	1016	1286
Всього	2231	9664	11895

Часові тренди захворюваності на рак щитовидної залози серед дітей України (на час операції)

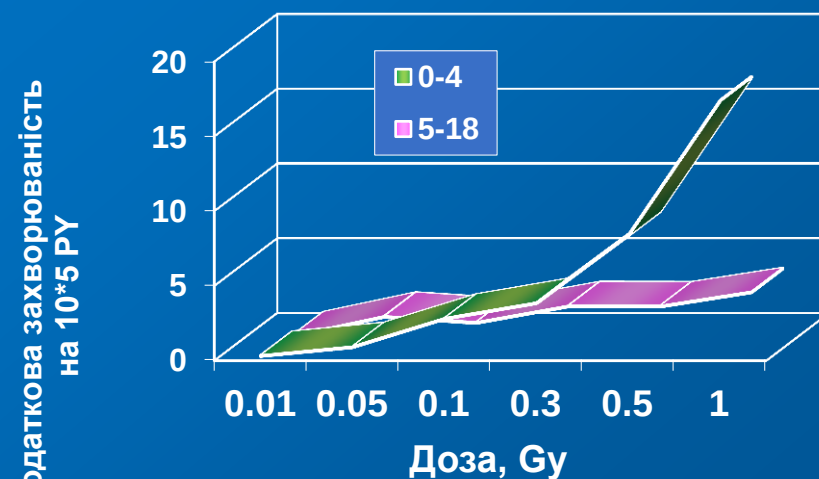


Дозова залежність додаткової захворюваності на рак щитовидної залози серед вікових груп 0-4 та 5-18 років на час аварії на ЧАЕС для п'яти північних регіонів України (Київська область та м. Київ, Житомирська, Чернігівська, Черкаська та Рівненська області)

86-89



90-00



Україно-Американський тиреоїдний проект

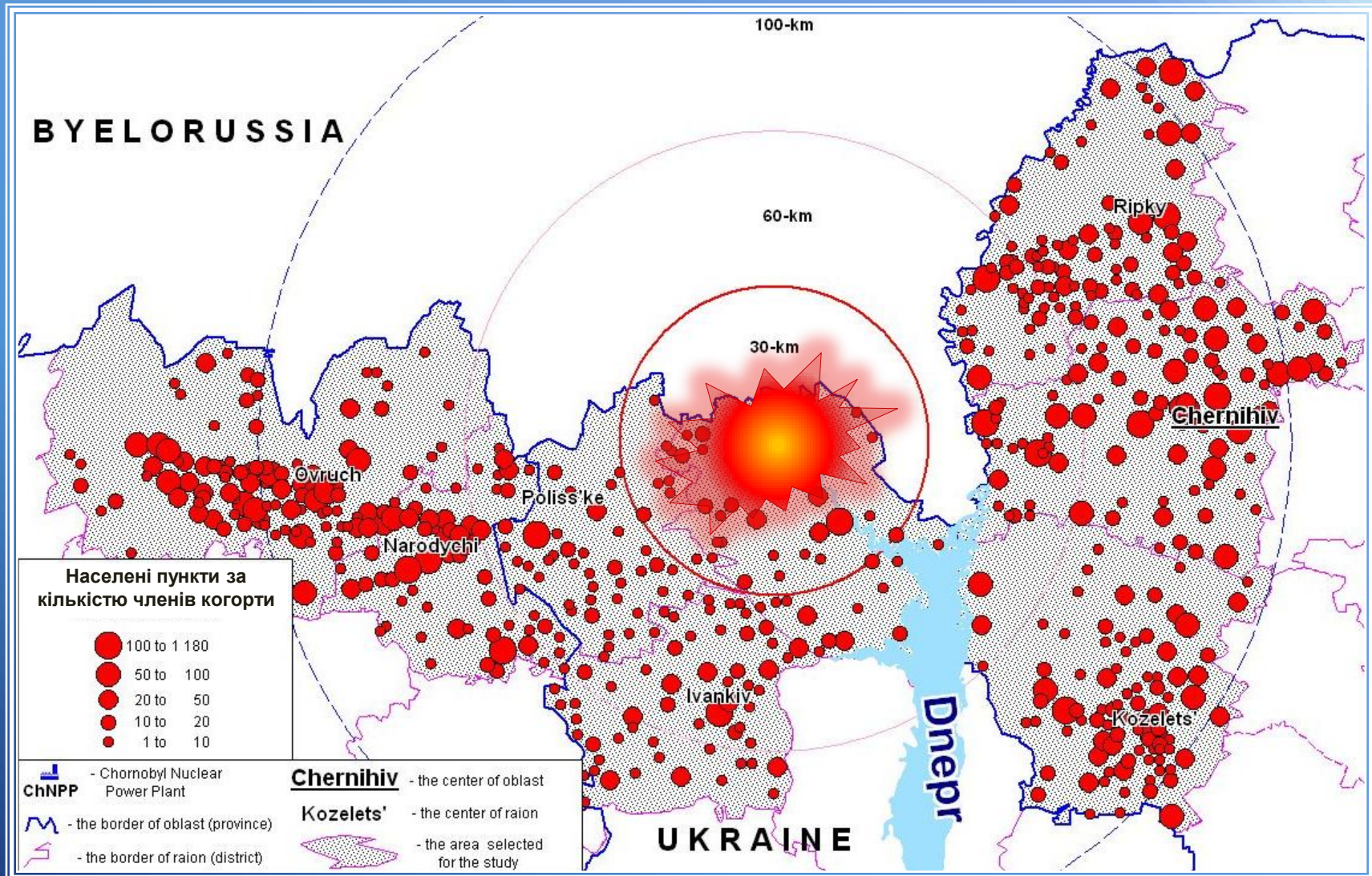


Україно-Американське когортне дослідження щитовидної залози є класичним проспективним когортним дослідженням радіаційного ризику раку щитовидної залози та іншої патології щитовидної залози у жителів України, що були опромінені у дитячому та підлітковому віці внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і мають прямі виміри активності щитовидної залози в травні-червні 1986 року.

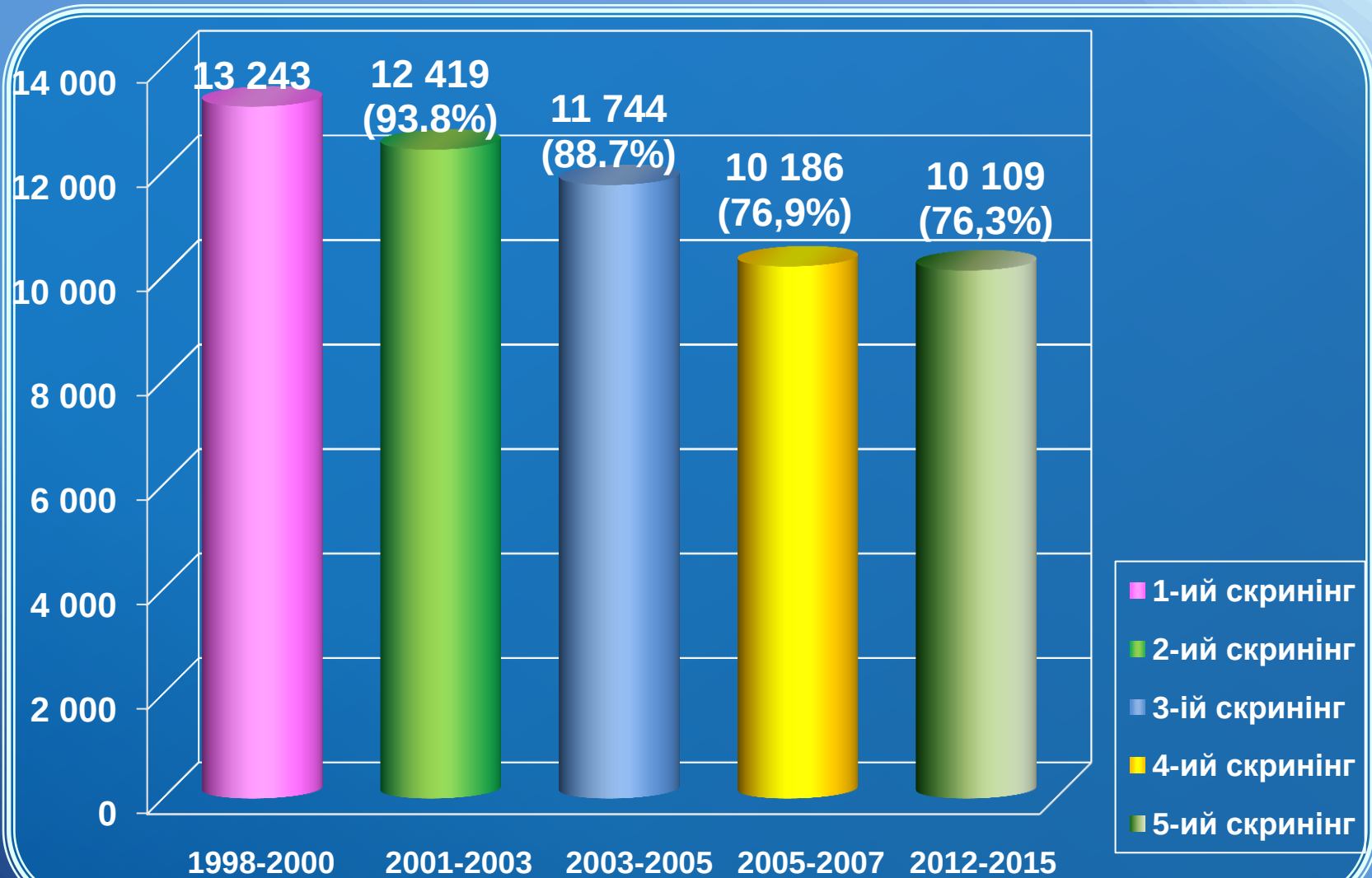
Розподіл вибраної та обстеженої когорти за дозовими групами



Місце проживання членів когорти в 1986 році



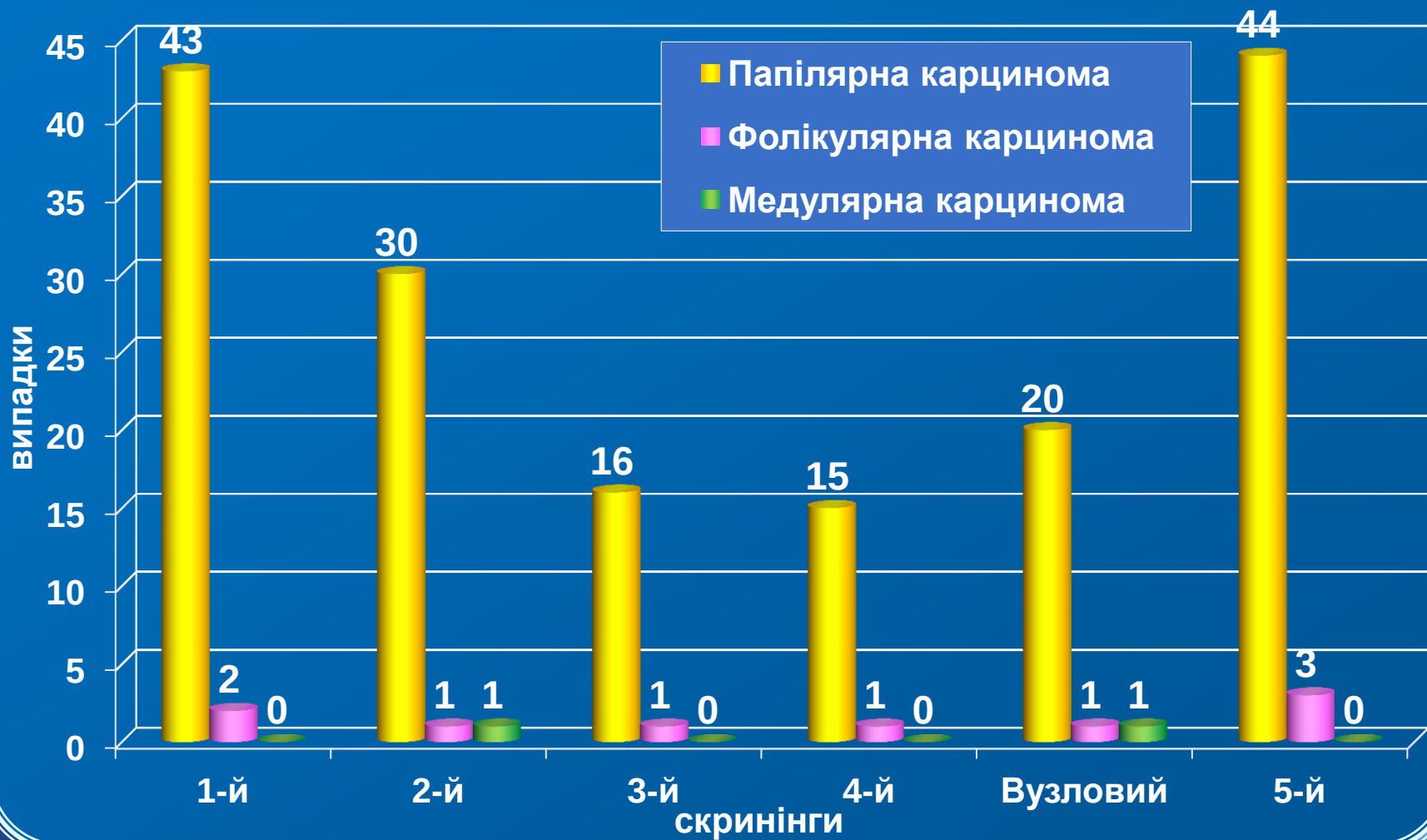
Кількість членів когорти, які пройшли різні цикли скринінгу



Кількість випадків тиреоїдного раку за місцем проживання у 1986 році

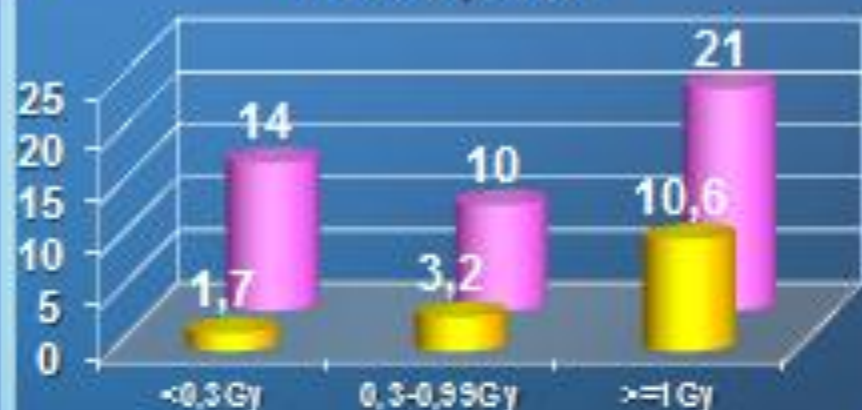


Гістологічні типи тиреоїдних карцином (179 випадків)

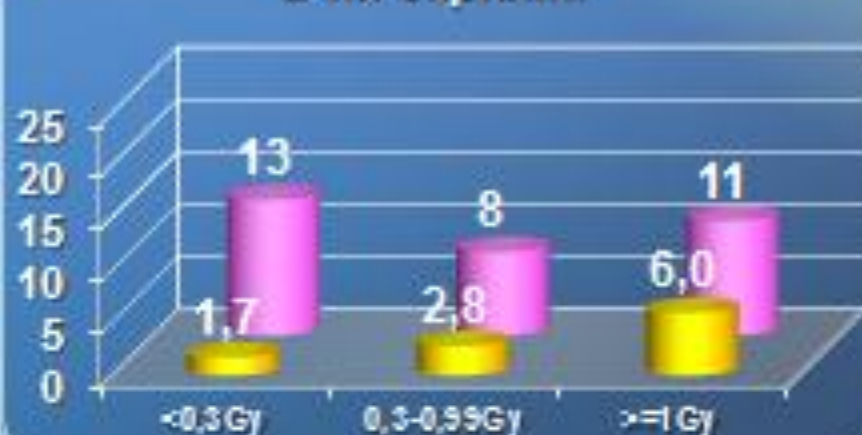


Кумулятивна захворюваність на тиреоїдний рак, для 1^{го} – 4^{го} циклів скринінгу

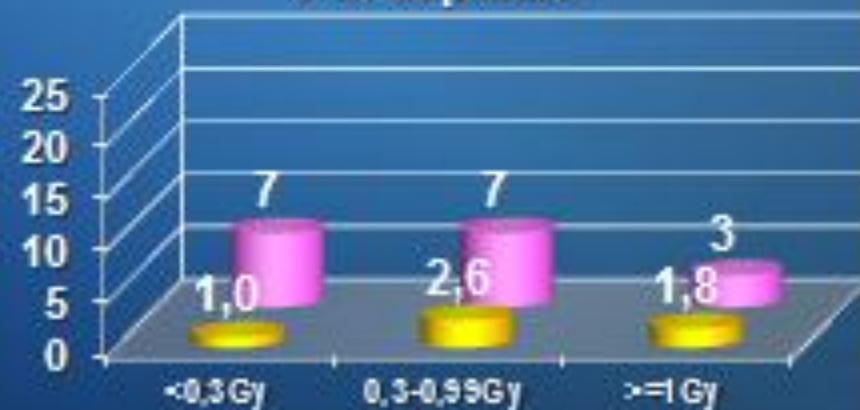
1-ий скринінг



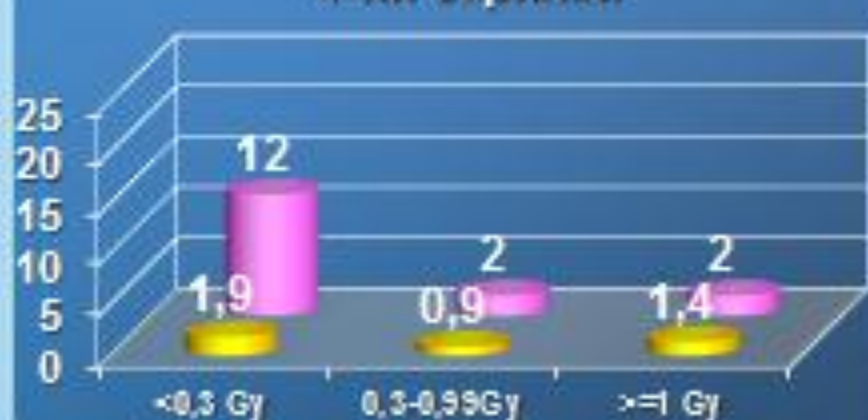
2-ий скринінг



3-ій скринінг



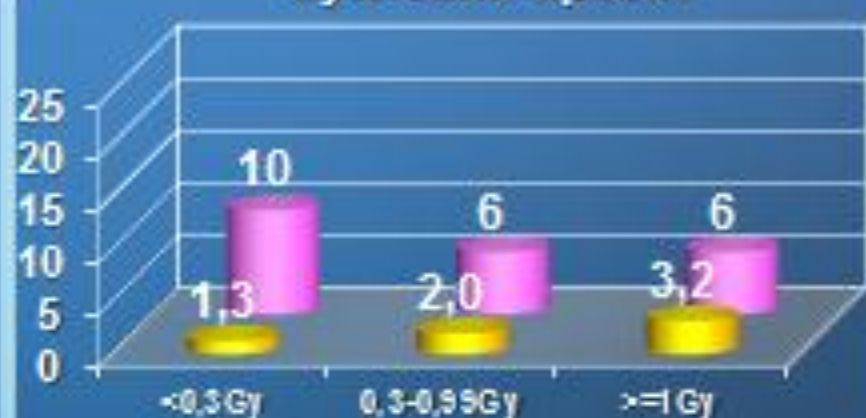
4-ий скринінг



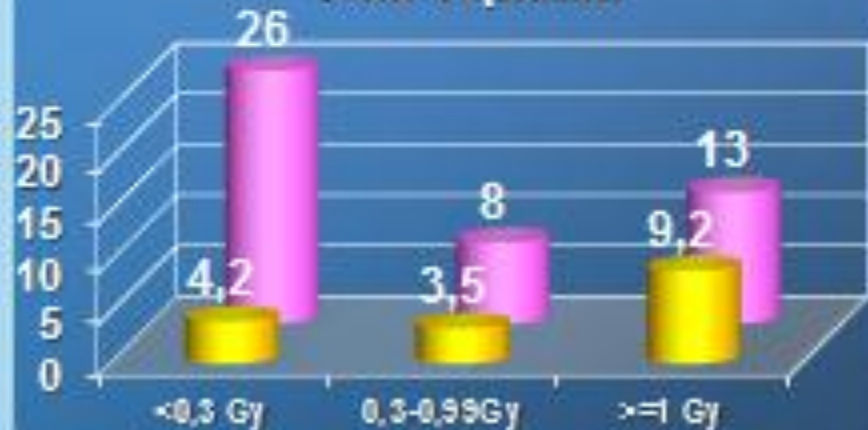
Кумулятивна захворюваність на 1000 обстежених Кількість випадків

Кумулятивна захворюваність на тиреоїдний рак для вузлового проекту (2009-2011) та 5-го циклу скринінгу (2012-2015)

Вуловий проект



5-ий скринінг



■ Кумулятивна захворюваність на 1000 обстежених ■ Кількість випадків

Оцінка ризику тиреоїдного раку - головна мета ключових радіоепідеміологічних досліджень

1945

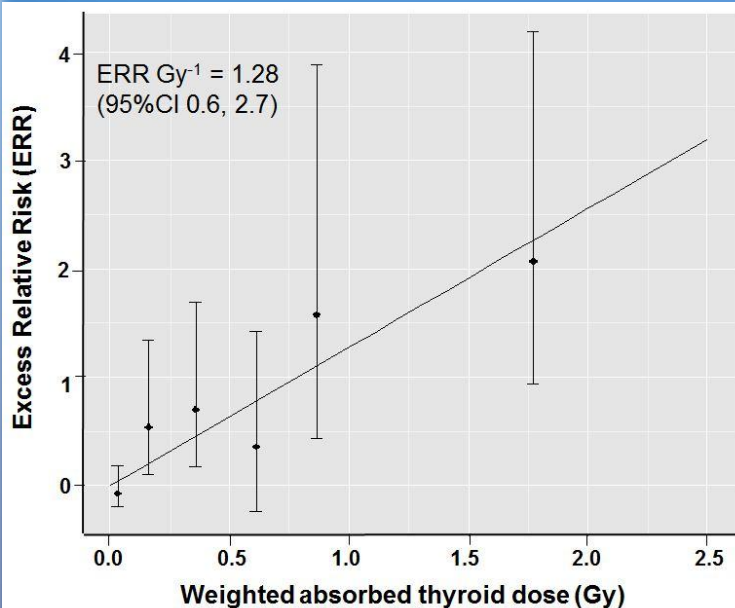
70 років спостереження осіб, що вижили після атомного бомбардування

30 років вивчення медичних наслідків після Чорнобиля

1986

5 років Фукусімського медичного спостереження

2011

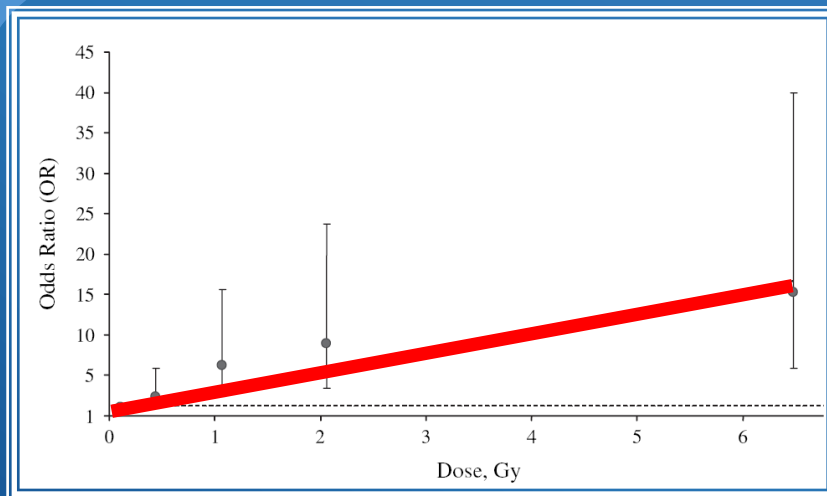


(Furukawa et al, *Int J Cancer*, 132:1222-26, 2013)

Оцінки ризику за даними Україно-Американського тиреоїдного проекту

Аналіз випадків раку ЩЗ діагностованих в 1998-2000 рр.

Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I. et al. JNCI, Vol. 98, 2006
Dose-response prevalence of thyroid cancers detected during first screening cycle (1998-2000)



- На основі обстеження 13127 членів когорти протягом 1998-2000 років було діагностовано 45 випадків раку ЩЗ.

- Коефіцієнт додаткового відносний ризику (ERR) на Гр (Gy) оцінювався в лінійній моделі з використанням індивідуальних дозових оцінок на основі індивідуального виміру активності та дозиметричного опитника.

Ризик раку ЩЗ демонструє строго монотонну лінійну залежність, отримано оцінку коефіцієнту ризику 5.2 на Гр (95% CI від 1.7 до 27.5). Із 45 діагностованих випадків 11.2 випадки оцінені як спонтанні, такі що не пов'язані з Чорнобильською аварією.

Оцінки ризику за даними Україно-Американського тиреоїдного проекту

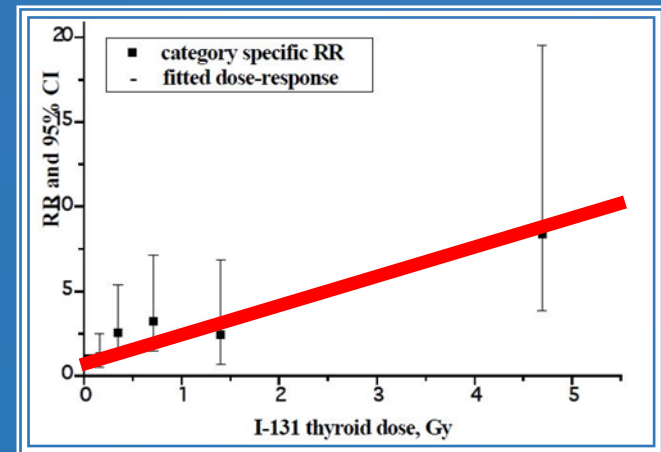
Аналіз випадків раку ЩЗ діагностованих в 2001-2008 рр.

Brenner A.V., Tronko M.D., Hatch M., Bogdanova T.I. et al. EHP, March 2011, doi: 10.1289/ehp.1002674

I-131 Dose-Response for Incident Thyroid Cancers in Ukraine Related to the Chernobyl Accident

- В період 2001-2008 років проведено 2й-4й цикли скринінгового обстеження (N=12514 осіб). Діагностовано 65 випадків раку ЩЗ на основі спостереження 73000 людино-років.
- Додатковий відносний ризик оцінювався в рамках моделі пуассонівської регресії з використанням індивідуальних дозових оцінок.

Залежність «доза-ефект» узгоджується з лінійною як для абсолютного так і для відносного ризику хоча модель ERR краще описує дані ніж EAR. Отримано оцінку коефіцієнтів ризику ERR на Гр 1.9 (95% CI: 0.43 - 6.34) та EAR на 10^4 PY 2.21 (95% CI: 0.04 - 5.87). ERR достовірно відмінний між областями, проте не має достовірних змін як функція часу після опромінення. Отже в період 15-22 роки після опромінення достовірного зменшення ризику не зафіксовано.



Україно-Американський проект in Utero:

- Цілі: Оцінка ризику виявленого скринінгом тиреоїдного раку з використанням індивідуальних оцінок дози на щитовидну залозу плоду (2003-2006)
- Регіони дослідження: Найбільш забруднені північні області (Житомирська, Чернігівська, Київська)
- 2,587 пар мати-дитина: Жінки, які були вагітні на 26 квітня 1986 р. або на протязі двох місяців після, коли радіація була ще присутня
 - 1,498 з забруднених територій (індивідуальна доза від 0 до 3,23 Гр)
 - 1,089 з незабруднених чи слабо забруднених територій (індивідуальна доза від 0 до 0,37 Гр)

Підсумки Україно-Американського проекту *in Utero*

На основі 7 виявлених випадків, ризик тиреоїдного раку внаслідок *in utero* опромінення I-131: (EOR/Gy=11.7 (95%CI: NE-1,982), P=0.12).

Немає чітких доказів, що фетальна щитовидна залоза більш чутлива до канцерогенних ефектів I-131, ніж щитовидна залоза дитини молодшого віку.

(Hatch et al., JCEM, 2008)

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

A Screening Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases among Individuals Exposed *in Utero* to Iodine-131 from Chernobyl Fallout

M. Hatch, A. Brenner, T. Bogdanova, A. Derevyanko, N. Kuptsova, I. Likhtarev, A. Bouville, V. Tereshchenko, L. Kovgan, V. Shpak, E. Ostroumova, E. Greenebaum, L. Zablotska, E. Ron, and M. Tronko

Division of Cancer Epidemiology and Genetics (M.H., A.Br., N.K., A.Bo., E.O., E.R.), National Cancer Institute, Rockville, Maryland 20852; Institute of Endocrinology and Metabolism (T.B., A.D., N.K., V.T., V.S., M.T.), 04114 Kyiv, Ukraine; Research Center for Radiation Medicine (L.L., L.K.), 04050 Kyiv, Ukraine; Urals Research Center for Radiation Medicine (E.O.), Chelyabinsk 454076, Russia; and Columbia University, College of Physicians and Surgeons (E.G., L.Z.), New York, New York 10032

Background: Like stable iodine, radioiodines concentrate in the thyroid gland, increasing thyroid cancer risk in exposed children. Data on exposure to the embryonic/fetal thyroid are rare, raising questions about use of iodine 131 (I-131) in pregnant women. We present here estimated risks of



Об'єднана Україно-Американська тиреоїдна когорта

ОСНОВНА ТИРЕОЇДНА КОГОРТА,

13,200 осіб у віці до 18 років на момент
опромінення,
1-й – 4-й цикли скринінгу 1998-2008 рр.

ТИРЕОЇДНА КОГОРТА IN UTERO,

2,600 осіб
Пренатальне опромінення,
1-й цикл скринінгу 2003-2006 рр.

ОБ'ЄДНАНА УКРАЇНО- АМЕРИКАНСЬКА ТИРЕОЇДНА КОГОРТА,

15,800 суб'єктів,
починаючи з 2009 р.

Переваги Україно-Американського тиреоїдного проекту

Скринінг з використанням стандартизованих медичних процедур

5 циклів скринінгових обстежень з високим рівнем збереження когорти в період 1998-2015

Високий рівень проходження ТАПБ та хірургічного лікування ЩЗ

Індивідуальні дозові оцінки на основі прямих вимірів активності щитовидної залози та деталізованих дозиметричній анкеті

Широкий діапазон індивідуальних доз (0,00035 - 42,0 Гр)

Вдосконалені статистичні моделі для врахування невизначеностей доз

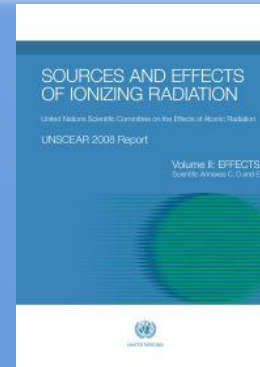
Морфологічна встановлений діагноз для оперованих осіб з подальшою верифікацією експертами Міжнародної патоморфологічної Панелі (Чорнобильський банк тканин)

Оцінка йодної забезпеченості

Оцінка наукових результатів та дослідницького потенціалу Україно-Американського тиреоїдного проекту міжнародними експертами

UNSCEAR 2008 Report: "Sources and effects of ionizing radiation".

Volume II. Annex D - Health effects due to radiation from the Chernobyl accident



NCRP Report No. 159, Risk to the Thyroid from Ionizing Radiation, Bethesda (MD), 2008



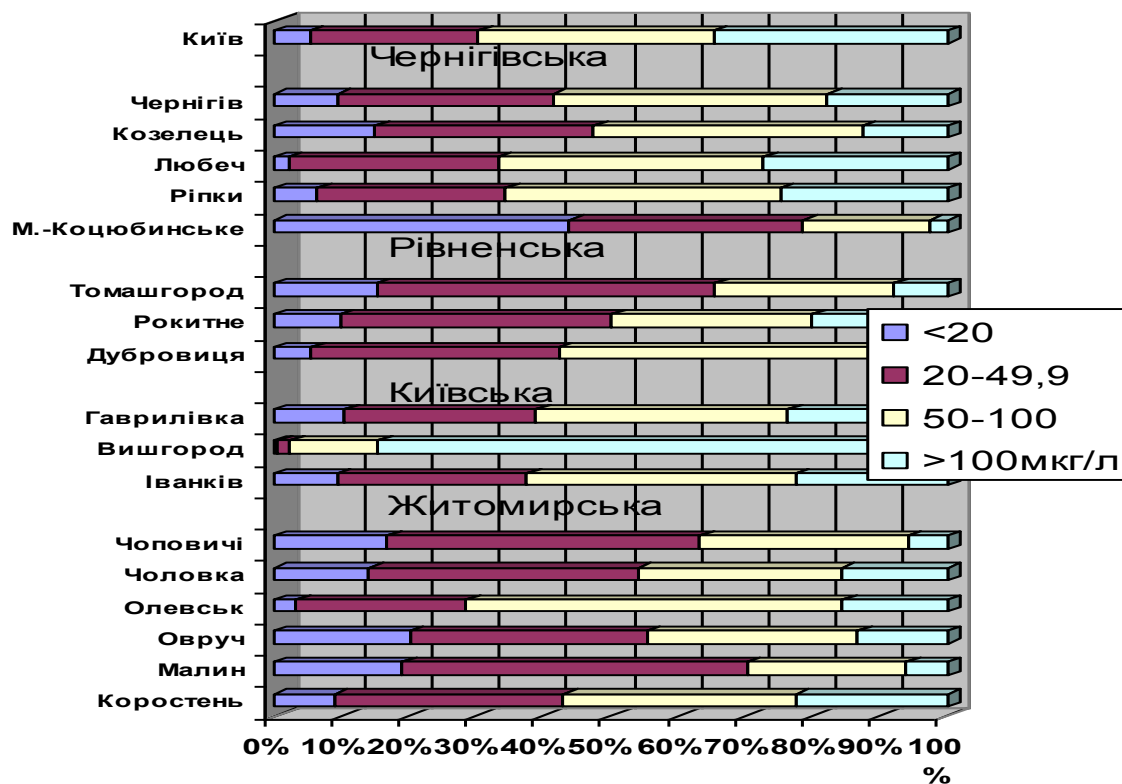
The Expert Group recommends to include Children at exposure cohort (UkrAm cohorts, about 15,800) into 'Chernobyl Life Span Cohort'

EC Project ARCH (Agenda for Research on Chernobyl Health (<http://arch.iarc.fr/>)) Williams et al., J Radiol Prot, 2011

На основі УкрАм когорти рекомендовано сформувати 'Чорнобильську когорту для життєвого спостереження'

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОДНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ ПОСТРАЖДАЛИХ
РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ПІСЛЯ АВАРІЇ
НА ЧАЕС ЗА ПІДТРИМКИ ВООЗ**

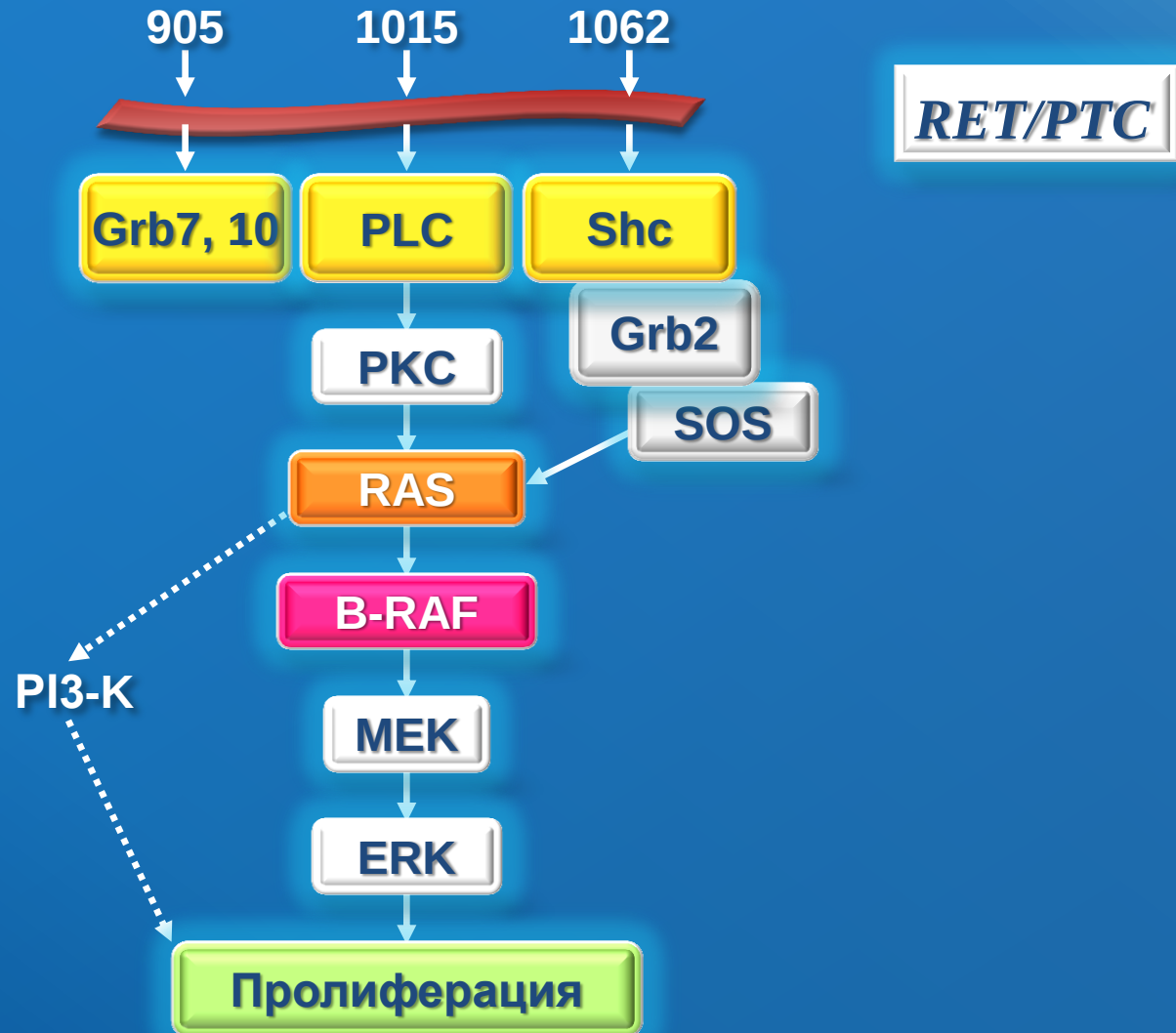
Розподіл результатів визначення вмісту йоду в сечі, %



МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Еволюція поглядів та сучасні уявлення

Участь у патогенезі папілярного раку щитовидної залози мутації за трьома сайтами гену *RET*, яка призводить до активації Ras-Raf-MAP сигнального каскаду [за Fagin J.A., 2004].



Santoro M, Thomas GA, Vecchio G, Williams GH, Fusco A, Chiapetta G, Pozcharskaya V, Bogdanova TI, Demitchik EP, Cherstvoy ED, Voscoboinik L, Tronko ND, Carss A, Bunnell H., Tonnachera M, Parma J, Dumont JE, Keller G, Hofler H, Williams ED. **Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancer.** British J Cancer. 2000; 82(2): 315-322.

	Радіаційно-індуковані ПК (n=45)
RET/PTC1	7 (16%)
RET/PTC3	12 (27%)
RET/PTC1&3	1 (2%)
ВСЬОГО:	20 (44%)



СФ – солідно-фолікулярна будова
П – папілярна будова

Експресія онкогенів RET/PTC в ПК ЩЗ у пацієнтів різних вікових груп

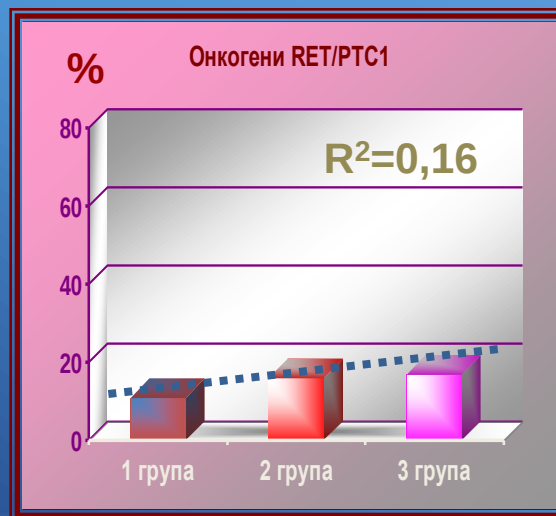


Вік

1 група: 13 ± 1

2 група: 25 ± 1

3 група: 38 ± 1



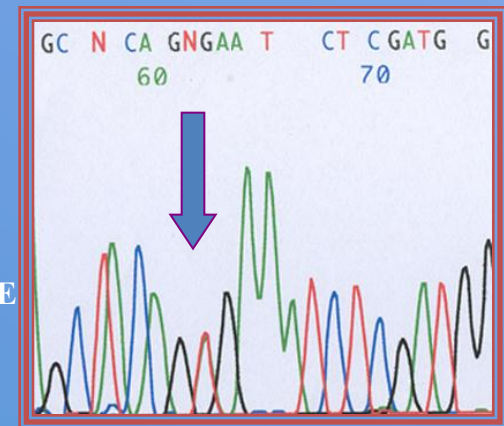
Мутації BRAF^{V600E}

Romei C, Voskoboynyk L, Ciampi R, Bogdanova T, Elisei R, Tronko M, Pinchera A.
Gene alterations in post-Chernobyl benign and malignant thyroid tumors from Ukraine. 5th ETA CRN Meeting, Naples, Italy, September 1st. – 2006.

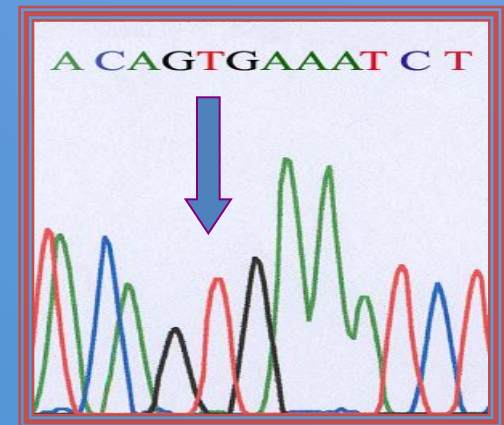
ПК 6/25*(24.0%)

ФА 0/24(0%)

Мутация
BRAF^{V600E}



Обычный
BRAF



Повногеномна характеристика радіаційно-індукованого тиреоїдного раку (NCI , IEOP: початок 2014)



500 папілярних карцином:
Україно-американська когорта та
БАНК ТКАНИН (пацієнти з Чернігівської,
Житомирської, Київської областей та
м.Києва,
народжені до та після аварії на ЧАЕС)

Парафінові блоки

Пухлина – 1 блок /випадок
Нормальна тканина – 1 блок
/випадок
Mts - 1 блок /випадок

Заморожені зразки

Пухлина – 1 зразок /випадок
Нормальна тканина – 1 зразок
/випадок
Mts - 1 зразок /випадок

Зразки крові

ЕДТА зразок - 5 мл /випадок

Мета проекту: Надати «агностичну» всебічну комплексну геномну характеристику радіаційно-індукованої папілярної тиреоїдної карциноми з використанням біологічного матеріалу від 500 мешканців України

Ключові напрямки подальших досліджень

Вивчення часової динаміки ризику раку та впливу модифікуючих факторів в період 13-30 років після опромінення

Нові моделі для врахуванням невизначеностей індивідуальних дозових оцінок при доза-ефект аналізі

Молекулярно-біологічні та генетичні дослідження на основі матеріалів проекту

Об'єднаний аналіз даних білорусько-американської та україно-американської когорт

Співробітництво Інституту Ендокринології з міжнародними організаціями та закордонними науковими установами

