

SCREENING OF THYROID CANCER AFTER CHERNOBYL

СКРИНИНГ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

К. Ashizawa¹, S. Nagataki²

¹The First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Japan

²Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima and Nagasaki, Japan

К. Ашизава¹, С. Нагатаки²

¹Первый отдел внутренней медицины, Университетская школа медицины, Нагасаки, Япония

²Фонд исследований радиационных эффектов, Хиросима и Нагасаки, Япония

INTRODUCTION

Since an accurate estimation of basal incidence of thyroid diseases around Chernobyl is essentially needed to discuss the relationship between radiation and thyroid diseases. Within the framework of the Chernobyl Sasakawa Project, we have screened and monitored childhood thyroid diseases. This project completed its 5-year health screening project at the end of April 1996, and a total of about 160,000 children were examined at the diagnostic centres located around Chernobyl. The results of the health screening have been separately published every year since 1992 by the respective centres on the basis of their presentation at the Chernobyl Sasakawa Medical Symposium. In 1997 the summary of the past 5 years-medical examination has been published and now all the data of screening were open.

CHERNOBYL SASAKAWA PROJECT

As already confirmed a high incidence of childhood thyroid cancer around Chernobyl has been started since 1991. Our screening has just started at that time. This project has encountered significant problems during the past 5 years, including the dissolution of the Soviet Union, disruption of the medical community, and communications difficulties. Many problems had to be solved before medical support and then collaborative research in the scientific field could be initiated. Children were examined at diagnostic centres located in Gomel and Mogilev in Belarus, Klincy and Bryansk, in Russia, and Kyiv and Zhitomir in Ukraine. The modern equipment were used under the common protocol in these centres. The same type of equipment were also donated the following year and total ten sets of the same equipment have been used for daily screening activities.

The screening subjects were children who were 0–10 years old at the time of the accident. The results for 119,178 children has been analysed. The number of children examined were approximately 20,000 at each diagnostic centres.

ВВЕДЕНИЕ

Для определения зависимости заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) от влияния ионизирующих излучений необходимы точные данные об исходной тиреоидной заболеваемости в регионах, население которых пострадало вследствие Чернобыльской аварии. При выполнении проекта Чернобыль — Сасакава, длившегося в течение 5 лет, проведен скрининг и мониторинг заболеваний ЩЖ у детей. Проект завершен в конце апреля 1996 г. Обследованы около 160 000 детей в диагностических центрах. Результаты скрининга состояния здоровья детей публиковали ежегодно с 1992 г. соответствующими центрами на основании данных, представленных на Медицинском симпозиуме Чернобыль — Сасакава. В 1997 г. был опубликован краткий отчет о 5 ежегодных медицинских обследованиях и в настоящее время все результаты скрининга доступны.

ПРОЕКТ ЧЕРНОБЫЛЬ — САСАКАВА

Значительное повышение заболеваемости раком ЩЖ у пострадавших вследствие Чернобыльской аварии отмечают с 1991 г. В это же время начали скрининг. При выполнении проекта сталкивались с проблемами, в том числе связанными с распадом Советского Союза, нарушения системы здравоохранения и затруднения коммуникаций. Перед оказанием медицинской поддержки и началом совместной научно-исследовательской работы было необходимо решить много проблем. Детей обследовали в диагностических центрах, расположенных в Гомеле и Могилеве (Беларусь), Клинцах и Брянске (Россия), Киеве и Житомире (Украина). В этих центрах использовали современное оборудование по общему протоколу, которое ежегодно поставляли бесплатно. В целом использовали десять комплектов одинакового оборудования при ежедневном проведении скрининга.

Скрининг проведен детям, которые на момент аварии были в возрасте от 0 до 10 лет. Проанализированы данные обследования 119 178 детей в каждом диагностическом центре (приблизительно по 20 000 детей).

As far as possible all investigations used similar equipment. All subjects were screened by ultrasonography and measured of serum hormone levels (FT₄ and TSH) and titers of thyroid autoantibodies. The urinary iodine level was measured in 5,710 children. And if necessary fine needle aspiration biopsy and cytological diagnosis were performed.

GOITER PREVALENCE AND URINARY IODINE EXCRETION LEVELS

The affected area around Chernobyl has been recognised as iodine-deficient, but the prevalence of goiter was not clear. Therefore, in order to elucidate the effects of the Chernobyl accident on the thyroid gland, we evaluated the prevalence of goiter in radioactively contaminated areas as accurately as possible. In this study, we used an automatic arch-scanning ultrasonographic instrument to measure all thyroid volume to increase its accuracy, simplicity and reproducibility. Goiter was diagnosed in 35.6% of children. The prevalence of goiter in the Kyiv, Zhitomir and Bryansk regions were more than two times higher than that in Gomel and Mogilev regions. The prevalence of goiter by district indicated the highest prevalence in almost all districts of the Kyiv region and a relatively high prevalence on the Bryansk and Zhitomir regions. In contrast, relatively low prevalence of goiter was observed in several districts around Gomel city in the Gomel region, where a high incidence of cancer has been noted.

Determination of iodine and creatinine content in urine was carried out with BRAN+LUBBE automatic analyser. The urinary iodine level was measured in 5,710 children. We classified them into groups by place of residence. There are 40 groups consisting of 5,562 children and the relationship between prevalence of goiter and the median of urinary iodine excretion is analysed to be negatively correlated. We have clarified the prevalence of goiter around Chernobyl indicating that the iodine nutrition status should be improved in these iodine deficient zone.

THYROID NODULE AND CANCER

We have established echo-guided fine needle aspiration biopsy and cytological diagnosis on the site of 5 diagnostic centres. The cytological diagnosis has been confirmed with our specialist and double checked if the operation done in Minsk. All our cases if operated, we compared our cytological diagnosis with the histological findings. The size of nodules, more than 5 mm diameter was detected by ultrasound screening. The prevalence of nodule and cancer were highest in Gomel region. The prevalence of cancer in Gomel were 223 per 100,000 children. Total number of childhood thyroid cancers found in this project was 65.

We compared the prevalence of goiter and nodule in detail by districts. Big difference of distribution

Исследователи использовали по возможности одинаковое оборудование. Всем детям проведен ультразвуковой скрининг, определены уровень гормонов (свободного тироксина (Т₄) и тиреотропного гормона (ТТГ)) в сыворотке крови и титры аутоантител ЩЖ. Содержание йода в моче измеряли у 5710 детей. При необходимости выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию и цитологическую диагностику.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗОБА И УРОВНИ ЭКСКРЕЦИИ ЙОДА С МОЧОЙ

Территории, население которых пострадало вследствие Чернобыльской аварии, являются йодо-дефицитными, однако распространенность зоба в них не была известна. Поэтому для оценки влияния Чернобыльской аварии на ЩЖ у жителей радиоактивно загрязненных территорий определяли распространенность зоба как можно более точно. Использовали метод автоматического ультразвукового сканирования для измерений всех объемных параметров ЩЖ в целях повышения точности, упрощения процедуры и воспроизводимости результатов. Зоб был диагностирован у 35,6% детей. Установлено, что распространенность зоба в Киевской, Житомирской и Брянской областях в два раза и более выше, чем в Гомельской и Могилевской, наивысшая — почти во всех районах Киевской области и относительно высокая — в Житомирской области. Относительно низкая распространенность зоба зарегистрирована в отдельных районах, расположенных вблизи Гомеля, где отмечена высокая распространенность рака.

Содержание йода и креатинина в моче определяли с помощью автоматического анализатора BRAN+LUBBE. Уровень йода в моче измерен у 5710 детей. Эти дети были распределены на группы в зависимости от места проживания. Всего выделено 40 групп, состоящих из 5562 детей. Анализировали обратные корреляции между распространенностью зоба и средней экскрецией йода с мочой. В прилегающих к Чернобылю дефицитных по йоду регионах необходимо регулировать потребление йода с продуктами питания.

УЗЛОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ И РАК ЩЖ

Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) и цитологическая диагностика проведена в 5 центрах. Цитологический диагноз подтверждали заключением нашего специалиста и дважды перепроверяли в Минске. Во всех случаях сравнивали наш цитологический диагноз с данными гистологического исследования. Узлы диаметром 4 мм и более выявляли при ультразвуковом скрининге. Наибольшая распространенность узловых образований и рака ЩЖ отмечена в Гомельской области. Распространенность рака составила 223 на 100 000 детей. Всего при выполнении данного проекта выявлено 65 детей больных раком ЩЖ.

При сравнении распространенности зоба и узловых образований ЩЖ выявлены значитель-

between the prevalence of goiter and nodule were observed.

HYPOTHYROIDISM AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASE

It is well known that several thyroid disorders of radiation exposure such as hypothyroidism, autoimmune thyroid diseases other than cancer occur after either external and internal radiation exposure. The high prevalence of hypothyroidism were observed in Gomel and Zhitomir and high prevalence of positive antithyroid antibody were seen in Zhitomir. We compared the prevalence of hypothyroidism and positivity of antimicrosome antibody. However the distribution of hypothyroidism and positive antimicrosome antibody are not same.

RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASE AND ^{137}Cs CONTAMINATION

In this project we also compared the prevalence of thyroid diseases with whole body ^{137}Cs radioactivity in individual children, but there was no positive relationship between the occurrence of childhood thyroid diseases and level of whole body or soil radiocontamination with ^{137}Cs . However it is clear that highly significant increases in the incidence of thyroid cancer among persons in the affected area is due to radioactive exposure as a result of the Chernobyl accident.

ON-GOING OR FUTURE COLLABORATION STUDY OF CHILDHOOD THYROID DISEASES

The indication of fine needle aspiration biopsy depends on abnormal ultrasound images of thyroid glands including not only nodules but some abnormal echogenicity. The incidence of abnormal echogenicity is increased by year. The results of fine needle aspiration biopsy obtained from nearly 500 children by our own hand showed that about 7.6% involved thyroid cancers. We must, therefore carefully follow up the children with thyroid nodules, differentiating with chronic thyroiditis and adenomatous goiter.

A high incidence of thyroid nodules and cancers detected in Gomel region, has drawn us much more attention to establish a careful screening and follow-up centre in Gomel. Therefore, even after the completion of the 5-year medical screening of Chernobyl Sasakawa project, we have extended our medical assistance to the highly radio-contaminated areas in Gomel.

We are now extending our medical assistance and concentrating on the on-going and future collaborative thyroid projects to solve the problems and difficulties. The comparative study of the incidence of childhood thyroid diseases has already started between the age of 0 to 3 before

ные различия в зависимости от района наблюдения.

ГИПОТИРЕОЗ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩЖ

Известно, что после внешнего и внутреннего облучения, кроме рака могут также возникать гипотиреоз и аутоиммунные заболевания ЩЖ. Высокая распространенность гипотиреоза отмечена в Гомеле и Житомире, а высокая выявляемость анти-тиреоидных антител — в Житомире. Сравнивали распространенность гипотиреоза с наличием положительных антимикросомальных антител. Однако распределение гипотиреоза и положительных антимикросомальных антител оказалось различным.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩЖ И УРОВНЯ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ^{137}Cs

Сопоставлены данные о распространенности заболеваний ЩЖ в зависимости от активности ^{137}Cs , содержащегося в организме детей. Взаимосвязь возникновения заболеваний ЩЖ у детей и активности ^{137}Cs , содержащегося в их организме, или плотности загрязнения почвы ^{137}Cs не выявлено. Однако очевидно, что чрезвычайно существенное увеличение заболеваемости раком ЩЖ среди жителей радиоактивно загрязненных территорий обусловлено облучением вследствие Чернобыльской аварии.

ТЕКУЩИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ СОВМЕСТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩЖ У ДЕТЕЙ

Показанием к проведению тонкоигольной аспирационной биопсии было не только наличие узлов, но и аномальная эхогенность ЩЖ по данным УЗИ. Увеличение частоты выявления патологической эхогенности отмечали ежегодно. По данным тонкоигольной аспирационной биопсии, проведенной приблизительно у 500 детей, у 7,6% выявили рак ЩЖ. Таким образом, необходимо проводить тщательное длительное наблюдение за детьми с узловыми образованиями ЩЖ, дифференцируя их от хронического тиреоидита и узлового зоба.

Учитывая высокую частоту встречаемости узлов ЩЖ и рака в Гомельской области, необходимо проведение тщательного скрининга и организация центра длительного наблюдения в Гомеле. Поэтому даже после завершения проекта Чернобыль — Сасакава мы продолжали оказывать медицинскую помощь в районах Гомельской области с высоким уровнем загрязнения.

В настоящее время мы увеличиваем объем медицинской помощи, сосредотачивая усилия на проведении сегодня и в дальнейшем совместных проектов по изучению патологии ЩЖ. Начато сравнительное исследование заболеваемости болезнями ЩЖ у детей в возрасте от 0 до 3 лет до и после аварии. Общая числен-

and after the time of accident. Total target number is 40,000 children until the end of 2000 year. Secondary, case-control study of childhood thyroid cancers in collaboration with IARC has almost reached to a final agreement. Besides a follow-up study of high risk groups who has already detected some abnormalities of thyroid glands, especially nodules, we now plan to establish a remote area medical assistance project, especially assistance of thyroid image diagnosis and cytological diagnosis.

TELEMEDICINE CONNECTION BETWEEN GOMEL AND NAGASAKI

We are trying to connect between Gomel and Nagasaki University School of Medicine by satellite communication. Simultaneously the data base server and transfer system has been constructed in Gomel centre, which data will be transferred with thyroid images to Nagasaki and then the analytical results with diagnosis and medical recommendation will be sent back to Gomel centre once a week. This system will be fully constructed within the end of March, 1999. Based in the establishment of Telemedicine, then we next plan to extend this system to transfer of microscopic images of cytology.

QUANTITATIVE ANALYSIS OF THYROID IMAGES

Needless to say ultrasonography is widely used among various thyroid imaging techniques because it is non-invasive, requires no radiation, and is less expensive. Even though it is reliable method, the quality assessment of the ultrasonography is greatly affected by the lack of objectivity in evaluating pathological changes in ultrasonographic images and by the individual examiner. To address this problem we are now trying to apply the quantitative analysis of thyroid images. For the quantitative analysis of thyroid images we used MCID system. Margin of regions of interest is traced manually. X-axis indicates the ROD (Range of Density) and Y-axis indicates the frequency of each echo level. As mean of ROD is larger, echogenicity becomes more hypoechoic. And SD (Standard Deviation) of mean is larger, it means that image is more heterogeneous.

The pattern of histograms clearly different between normal and chronic thyroiditis. The histogram of normal thyroid shows smooth convex curve with high peak. On the other hand the histogram of chronic thyroiditis shows that the peak of the curve is low, which indicates the image is more heterogeneous and mean of ROD is deviated to the right, which indicates the image is more hypoechoic.

The further analysis of thyroid images by this system will be published elsewhere in near the future.

ность обследованных составит к 2000 г. 40 000 детей. Уже почти достигнуто окончательное соглашение о проведении исследований «случай—контроль» рака ЩЖ у детей в сотрудничестве с IARC. Кроме того, планируем организовать проект, предусматривающий оказание медицинской помощи, особое внимание при этом уделяя применению методов ультразвуковой и цитологической диагностики, для длительного наблюдения за пациентами групп высокого риска, у которых уже выявлены некоторые нарушения ЩЖ, особенно узловое образование.

СВЯЗЬ ПРИ ПОМОЩИ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ МЕЖДУ ГОМЕЛЕМ И НАГАСАКИ

Мы пытаемся установить связь между Гомелем и Университетской школой медицины в Нагасаки при помощи спутниковой связи. Одновременно в Гомельском центре создана база данных на сервере и система передачи, при помощи которой один раз в неделю изображения ЩЖ будут передаваться в Нагасаки, затем аналитические результаты с диагнозом и медицинскими рекомендациями будут передаваться в Гомель. Эта система должна быть завершена к концу марта 1999 г. На основе созданной системы для телемедицины далее мы планируем ее расширение для передачи цитологических микроскопических изображений.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЩЖ

УЗИ ЩЖ наиболее широко применяемый метод исследования благодаря неинвазивности, отсутствию необходимости облучения органа и дешевизны. Несмотря на надежность УЗИ, недостаточная объективность при оценке патологических изменений на изображениях ЩЖ и опыт специалиста значительно влияют на качество диагностики. Для решения этой проблемы мы пытаемся применить количественный анализ изображений ЩЖ при помощи системы MCID. Границы исследуемой области ЩЖ выделяют вручную. На оси абсцисс отмечают диапазон плотности, а на оси ординат — частоту каждого эхосигнала. С увеличением среднего диапазона плотности снижается эхогенность. Если среднее квадратичное отклонение среднего диапазона плотности увеличивается, изображение ЩЖ более гетерогенно.

Различия паттернов гистограмм при хроническом тиреоидите и в норме очевидны. На гистограмме ЩЖ в норме отмечают гладкую выпуклую кривую с высоким пиком, при хроническом тиреоидите — пик кривой низкий, свидетельствующий о более выраженной гетерогенности изображения, средний диапазон плотности отклонен вправо, что является признаком большей гипохогенности ЩЖ.

Результаты дальнейшего анализа изображений ЩЖ с помощью данной системы будут опубликованы в будущем.