

## TREATMENT AND FOLLOW-UP PROTOCOL OF RADIATION-INDUCED THYROID CANCER

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**A. Pinchera, E. Molinaro, L. Agate, R. Elisei, F. Pacini**

Department of Endocrinology, University of Pisa  
via Paradisa 2, I-56124, Pisa, Italy, E-mail: endo@endoc.med.unipi.it

**А. Пинчера, Э. Молинаро, Л. Агатэ, Р. Элисеи, Ф. Пачини**

Отдел эндокринологии, Университет Пизы  
виа Парадиза 2, I-56124, Пиза, Италия, E-mail: endo@endoc.med.unipi.it

### INTRODUCTION

Naturally-occurring thyroid carcinoma is the most common malignancy of the endocrine glands. The thyroid carcinomas which occurred after the Chernobyl accident in Belarus, Ukraine and the Russian Federation, have some peculiarities with respect to naturally-occurring thyroid carcinoma. They developed mainly in children and adolescents, and particularly in subjects who were younger at the time of the accident, with a female–male ratio near to one. More than 90% were papillary, although their morphology was quite peculiar with respect to sporadic papillary thyroid carcinoma, being characterised by a solid pattern of growth, high stromal content, less differentiated aspect, and strong tendency to local invasion. At presentation, most tumours were in an advanced stage, frequently associated with lymph node metastases. Due to the great number of cases occurred in very few years, the aggressive features of the tumours, the particular age of patients, and the social-sanitary condition of the affected countries, the post-Chernobyl epidemic of thyroid carcinoma cannot be regarded and treated as the naturally-occurring carcinomas. Specific diagnostic and treatment variants have been applied to control this disease.

### MANAGEMENT OF RADIATION INDUCED THYROID CANCER

Compared to other malignancies, differentiated thyroid cancer, whether naturally-occurring or radiation-induced, is probably the most curable cancer, provided that well-defined diagnostic and therapeutic protocols, including surgical, nuclear medicine and endocrinological expertise, are used. This is particularly true when dealing with childhood thyroid cancer, which has peculiar aspects to be taken into account.

### ВВЕДЕНИЕ

Спонтанный рак щитовидной железы (ЩЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование эндокринных желез. По сравнению со спонтанным раком ЩЖ, регистрируемый у жителей Беларуси, Украины и Российской Федерации после Чернобыльской катастрофы, имеет ряд особенностей. Развивается в основном у детей и подростков (особенно чем моложе был субъект во время аварии), с соотношением полов близким к единице. Более чем в 90% случаев выявляют папиллярный рак, но по сравнению со спорадическим характеризуется интенсивным ростом, большим объемом стромы, выраженной тенденцией к локальной инвазии, меньшей степенью дифференцировки. У большинства обследованных пациентов опухоль была в выраженной стадии, часто метастазировала в лимфатические узлы. Учитывая большое число случаев возникновения опухолей за короткий период, их агрессивное течение, возраст пациентов и особенности санитарно-гигиенического состояния пострадавших стран, постчернобыльскую эпидемию рака ЩЖ не следует отождествлять со спонтанным раком ЩЖ. Предложены специфические методы диагностики и лечения больных раком ЩЖ.

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАДИАЦИОННО- ИНДУЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩЖ

При использовании четких диагностических и терапевтических протоколов (хирургического, радиологического, эндокринологического) дифференцированный рак ЩЖ — как спонтанный, так и радиационно-индуцированный — вероятно наиболее излечимый по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. Особенно это следует учитывать при лечении детей, больных раком ЩЖ.

## Initial treatment

### *Surgery of the primary tumour*

The initial treatment for differentiated thyroid cancer is surgery. However, some controversy does exist on the extent of thyroid surgery to be performed as first operation.

Total thyroidectomy or «near total» thyroidectomy, a procedure intended to leave no more than 2–3 g of thyroid tissue, is the treatment of choice, particularly in children. At least three main arguments justify this approach. First, papillary carcinomas are multicentric in 30–80% of the cases, according to different series. Second, removal of most of the thyroid will facilitate the post-surgical ablation of any thyroid residue by radioiodine therapy. Third, total ablation of the thyroid gland is the prerequisite for the subsequent discovery of local or distant metastases by diagnostic radioiodine whole body scanning (WBS) and serum thyroglobulin (Tg) measurement, and for their treatment by administration of therapeutic doses of radioiodine. The argument against a radical surgical procedure is essentially the increased risk of surgical complications (recurrent laryngeal nerve injuries and hypoparathyroidism). Both these complications are almost absent in the hands of an experienced surgeon, and should not be advocated as reasons against total or near-total thyroidectomy. Whenever there is the suspicion of parathyroid glands removal, these should be identified by frozen section in the pathological specimen, and if found should be auto-transplanted within a muscle.

### *Surgery of lymph node metastases*

The pre-tracheal, latero-tracheal, and jugulo-carotid lymph node chains are most frequently affected. Less frequent is the involvement of the spinal, sub-mandibular, and retro-pharyngeal chains. When the cancer is on one site, the lymph node involvement is usually homolateral.

Surgical treatment of cervical lymph node metastases can vary from removing only macroscopically affected nodes («node picking») to the classical radical neck dissection. The most acceptable strategy is based on routine removal of lymph nodes of the central neck compartment (paratracheal and trachea-esophageal chains), including the superior mediastinum and the region around the thymus gland, while reserving a modified neck dissection for patients with clinically evident lymph node metastases in the lateral neck. In view of the frequent lymph node involvement found in children and adolescents, the central neck compartment should be explored and removed systematically in this particular group of patients.

### *External radiotherapy*

In well differentiated thyroid carcinoma post-surgical external radiotherapy is usually not indicated. In particular, is not indicated when surgery has been

## Первичное лечение

### *Хирургическое лечение первичных опухолей*

Первичное лечение при дифференцированном раке ЩЖ — хирургическое. Однако относительно объема первого оперативного вмешательства существуют некоторые разногласия.

Операцией выбора, особенно у детей, является тотальная или «субтотальная» тиреоидэктомия, которая предполагает сохранение не более 2–3 г ткани. Об эффективности такого подхода свидетельствуют по крайней мере три аргумента. Во-первых, папиллярный рак в 30–80% случаев — многофокусный. Во-вторых, резекция основной массы ЩЖ облегчит удаление ее остатков при терапии радиоiodом. В-третьих, тотальная резекция ЩЖ — необходимое условие выявления в дальнейшем локальных или отдаленных метастазов — при диагностическом сканировании всего тела (СВТ) с использованием радиоiodа и определении сывороточного тиреоглобулина (сТТ) — и их лечения терапевтическими дозами радиоiodа. Аргументы против выполнения радикального вмешательства сводятся к высокому риску хирургических осложнений (повреждения возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоза). Эти осложнения практически не возникают у опытного хирурга и не могут быть причиной отказа от проведения тотальной или субтотальной тиреоидэктомии. При подозрении удаления паращитовидных желез, их необходимо идентифицировать по замороженным срезам патогистологических препаратов и при подтверждении — аутотрансплантировать в мышцу.

### *Оперативное лечение метастазов в лимфатических узлах*

Наиболее часто поражаются претрахеальные, латеро-трахеальные и югулярно-каротитные цепочки лимфатических узлов. Реже — спинальные, субмандибулярные и ретрофарингеальные. При односторонней локализации опухоли поражение лимфатических узлов, как правило, гомолатеральное.

При наличии метастазов в шейных лимфатических узлах оперативное лечение может варьировать от удаления только макроскопически пораженных узлов («срывание узла») до классической радикальной диссекции шеи. Наиболее приемлемая стратегия — традиционное удаление лимфатических узлов центральной части шеи (паратрахеальных и трахеоэзофагеальных цепочек), включая области верхнего средостения и вилочковой железы, а у пациентов с клинически очевидными метастазами в латеральной части шеи — модифицированная диссекция. У детей и подростков исследование и удаление лимфатических узлов центральной области шеи, учитывая их частое поражение, должны быть систематическими.

### *Радиотерапия внешним облучением*

Послеоперационная радиотерапия внешним облучением при высокодифференцированном раке ЩЖ обычно не показана, особенно после радикальной

radical and the tumour had no extra-thyroidal invasion. External radiotherapy may be considered in case of poorly differentiated tumours invading extra-thyroidal soft tissues, and in case of unresectable tumours.

### **Post-surgical period**

The occurrence of respiratory distress, in the 24 hours following surgery, may suggest the presence of local hematoma which can need an urgent surgical intervention.

Serum calcium should be frequently monitored. A transient asymptomatic decrease in serum calcium is frequent after thyroidectomy and usually does not require supplementation with calcium or vitamin D. Symptomatic hypocalcemia requires calcium therapy, which can be discontinued after several days to ascertain whether the complication was transient or permanent.

The vocal cord status must be assessed routinely some days after surgery.

### **Radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) ablation of post-surgical thyroid remnant**

Four–six weeks after surgery, a therapeutic dose of radioiodine, usually 30 mCi, is administered for ablation of any thyroid residue. During this period the patient is not treated with thyroid hormones. The rationale for thyroid residue ablation is: a) to eliminate possible foci of residual neoplastic tissue; b) to increase the sensitivity of subsequent  $^{131}\text{I}$  WBS; c) to facilitate the clinical interpretation of serum Tg measurement as tumour marker; d) furthermore the ablative  $^{131}\text{I}$  dose delivered may be used to perform a post-therapy scan which can detect metastatic disease not visible with the tracer dose of  $^{131}\text{I}$ .

### **Follow-up of differentiated thyroid carcinoma**

The methods of follow-up include periodical clinical and instrumental evaluation, radioiodine WBS, and measurement of serum Tg, TgAb, thyroid hormones and TSH.

Five to 20% of patients with differentiated thyroid cancer have local or regional recurrences. They are usually due to persistent or recurrent disease in thyroid remnants or lymph nodes after incomplete initial treatment, or are the expression of aggressive tumours. Local or regional disease may be easily detected by palpation, ultrasonography or CT scan. WBS performed either after a diagnostic or a therapeutic dose of  $^{131}\text{I}$  is also useful.

The frequency of distant metastases ranges between 10% and 18% of the cases. Lung metastases are the most common site of distant metastases, especially in children. Bone metastases are rare and usually are observed in older patients.

операции и при отсутствии внетиреоидальной инвазии. Возможность ее проведения рассматривают в случае низкодифференцированной опухоли с инвазией во внетиреоидные мягкие ткани и у больных с неоперабельной опухолью.

### **Послеоперационный период**

Развитие дыхательной недостаточности в течение 24 ч после операции может свидетельствовать о локальной гематоме, требующей неотложного оперативного вмешательства.

Частому контролю подлежит уровень кальция в сыворотке крови. Его преходящее бессимптомное снижение происходит часто и обычно не требует назначения кальция или витамина D. При появлении симптомов гипокальциемии показана терапия кальцием, которая может быть прекращена через несколько дней для выяснения характера осложнения — преходящего или стойкого.

В течение нескольких дней после операции следует оценивать состояние голосовых связок (рутинно).

### **Удаление оставшейся ткани ЩЖ с помощью радиоioda ( $^{131}\text{I}$ )**

Для удаления резидуальной ткани ЩЖ радиоiod в терапевтических дозах, как правило 30 мКи, назначают через 4–6 нед после оперативного вмешательства (в течение этого периода гормоны ЩЖ не назначают). При этом преследуются следующие цели: а) удаление возможных очагов резидуальной опухолевой ткани; б) увеличение чувствительности последующего СВТ с использованием  $^{131}\text{I}$ ; в) облегчение клинической интерпретации данных определения сТТ как индикатора опухоли; г) обнаружение метастазов, не выявляемых при использовании диагностической дозы  $^{131}\text{I}$ , при сканировании после лечения.

### **Дальнейшее ведение больных раком ЩЖ**

Дальнейшее ведение предусматривает периодическое проведение клинических и инструментальных исследований, СВТ радиоiodом, определение сТТ, антител к ТТ, гормонов ЩЖ и тиреотропного гормона (ТТГ).

У 5–20% пациентов возникают локальные или регионарные рецидивы, обусловленные персистенцией или рецидивированием заболевания в резидуальной ткани ЩЖ или лимфатических узлах после неполного первичного лечения, либо агрессивностью опухоли. Эту патологию выявляют при пальпации, ультрасонографии или компьютерной томографии (КТ), а также СВТ с использованием  $^{131}\text{I}$  в диагностической или терапевтической дозах.

Отдаленные метастазы при дифференцированном раке ЩЖ развиваются в 10–18% случаев. Наиболее часто, особенно у детей, они локализируются в легких. Метастазы в костях встречаются редко, как правило, в старшем возрасте.

**Serum Tg measurement**

Tg production by neoplastic cells is, at least partially, under TSH control. As a consequence, serum Tg concentrations are lowered, even to undetectable levels, during TSH suppression by thyroid hormone administration and are increased after withdrawal of therapy. Serum Tg results may be artifactually altered by circulating anti-Tg antibodies, which are present in about 15% of the patients and are able to interfere in the Tg assay producing false positive or negative results depending on the assay used.

Patients with undetectable serum Tg levels off L-thyroxin therapy, may be considered free of disease. On the contrary, in patients with distant metastases serum Tg concentrations are elevated when measured after withdrawal of L-thyroxin therapy and are reduced, but still detectable, during L-thyroxin treatment with respect to off therapy values. In case of lymph node metastases, serum Tg may be low or undetectable during L-thyroxin therapy, but becomes elevated after L-thyroxin withdrawal. The comparison between the results of serum Tg measurement and those of  $^{131}\text{I}$  WBS shows that there is a good agreement between them. However, serum Tg result is superior to WBS in predicting the presence of metastases in a significant proportion of patients (about 13%) who have increased serum Tg levels but negative basal WBS, as demonstrated by the presence in these patients of abnormal foci of  $^{131}\text{I}$  uptake after the administration of therapeutic doses of  $^{131}\text{I}$ .

 **$^{131}\text{I}$  Whole body scan**

Radioiodine uptake by metastatic tissue is dependent by TSH stimulation, thus requiring a state of hypothyroidism. For this reason, total thyroidectomy and ablation of post-surgical thyroid residues is the fundamental prerequisite for radioactive imaging. The minimum level of serum TSH required for adequate incorporation of  $^{131}\text{I}$  in neoplastic tissues is around  $30 \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ , a level which is usually achieved after 30–45 days off L-thyroxin, and 2 weeks off L-triiodothyronine. An other requirement for effective  $^{131}\text{I}$  uptake is that the patient is not contaminated by recent assumption of stable iodine which would prevent the uptake of radioactive iodine by the metastases.

WBS is performed 48–72 h after the administration of  $^{131}\text{I}$  (2–5 mCi), using either rectilinear scanner or gamma camera. In case that no abnormal  $^{131}\text{I}$  uptake is found, despite elevation of serum Tg off L-thyroxin, a therapeutic dose of  $^{131}\text{I}$  (100 mCi) should be administered and a post-therapy scan obtained 5–7 days later. This procedure will allow the identification of small foci of  $^{131}\text{I}$  in more than 80% of the patients with negative basal scan and elevated serum Tg concentrations. If no localisation is found, the search for metastases should include chest X-ray, CT scan, bone scintigraphy, and liver echography.

Clinical, biochemical, scintigraphic evaluations and radioiodine therapy, if needed, should be performed

**Определение сТТ**

Продукция ТТ опухолевыми клетками контролируется ТТГ, по крайней мере частично. Поэтому при назначении гормонов ЩЖ ввиду подавления секреции ТТГ концентрация сТТ снижается вплоть до неопределяемых уровней, после их отмены — повышается. Циркулирующие антитела к ТТ, определяемые примерно у 15% пациентов, могут приводить к ложноположительным или ложноотрицательным (в зависимости от используемого метода) результатам определения сТТ.

Пациенты с неопределяемым уровнем сТТ вне терапии L-тироксина могут считаться свободными от заболевания. При наличии отдаленных метастазов уровень сТТ после отмены терапии L-тироксина повышается, на фоне применения L-тироксина — снижается по сравнению с таковым вне терапии, но все еще определяется. При наличии метастазов в лимфатических узлах уровень сТТ может быть низким или не определяться при терапии L-тироксина, но повышается после ее отмены. Результаты, полученные при определении сТТ и при СВТ с использованием  $^{131}\text{I}$ , хорошо сопоставимы. Однако информативность определения сТТ для выявления метастазов выше, чем СВТ. Так, у значительного числа пациентов (около 13%) с повышенным уровнем сТТ при отрицательном исходном СВТ, патологические очаги поглощения  $^{131}\text{I}$  определяли после назначения  $^{131}\text{I}$  в терапевтических дозах.

**Сканирование всего тела с использованием  $^{131}\text{I}$** 

Поглощение  $^{131}\text{I}$  метастатической тканью зависит от стимулирования ТТГ и потому требует состояния гипотиреоза. Тотальная тиреоидэктомия и послеоперационное удаление остатков ткани ЩЖ является поэтому основной предпосылкой для проведения радионуклидного сканирования. Необходимый для адекватного накопления  $^{131}\text{I}$  неопластическими тканями минимальный уровень в сыворотке крови ТТГ (около  $30 \text{ мкЕД} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) обычно достигается после прекращения приема L-тироксина через 30–45 дней или L-трийодтиронина — через 2 нед. Для обеспечения эффективного поглощения метастазами радиойода важно также исключить поступление в организм стабильного йода.

СВТ выполняют с помощью сканера или гамма-камеры через 48–72 ч после введения  $^{131}\text{I}$  (2–5 мКи). Если несмотря на повышение сТТ после прекращения приема L-тироксина патологическое поглощение  $^{131}\text{I}$  не определяется, сканирование должно быть проведено через 5–7 дней после применения  $^{131}\text{I}$  в терапевтической дозе (100 мКи). Это позволяет выявлять малые участки накопления  $^{131}\text{I}$  в более чем 80% случаев. При отрицательном результате для выявления метастазов применяют рентгенографию грудной клетки, КТ, сцинтиграфию костей и эхографию печени.

Клинические, биохимические, сцинтиграфические исследования и терапию радиойодом при необходи-

every 8–12 months in patients with persistent disease. Patients considered disease-free (i.e. negative WBS and undetectable serum Tg off L-thyroxin) may be followed annually with clinical examination and serum Tg measurement. If serum Tg becomes detectable on L-thyroxin, an iodine-131 whole body scan should be immediately planned.

### **Treatment of local disease and metastases**

#### ***Treatment of local and regional disease***

Recurrences in the neck after primary surgery may develop in the thyroid bed and the surrounding soft tissues or in the regional lymph nodes. Any clinically detectable local recurrence should be treated by surgery, although radical reoperations involving central dissections are difficult and expose to the risk of complication of the parathyroid glands and recurrent laryngeal nerve.

Recurrent disease in the lateral cervical nodes is easier to treat surgically, because, usually, the operative field has not been previously operated. The surgical procedure to be preferred is a modified radical neck dissection. When lymph node recurrences concentrate iodine, treatment with  $^{131}\text{I}$  is an effective alternative to reoperation. Two–three therapeutic courses of  $^{131}\text{I}$  are usually effective in treating more than 60% of the patients. If the disease persists after 2–3 courses of  $^{131}\text{I}$ , reoperation may be considered.

Local recurrences which cannot be completely excised and do not take up  $^{131}\text{I}$ , can benefit from external radiotherapy.

#### ***Treatment of distant metastases***

Effective treatment of distant metastases depends largely on the size, location, number of metastatic lesions, and their ability to take up radioiodine. Micronodular diffuse lung metastases and, to a lesser extent, small metastatic bone foci revealed by WBS in the absence of radiographic changes, have the greatest chance of cure. This is particularly true in children, who often have a diffuse pattern of metastatic pulmonary spread, and do exceptionally well with radioiodine therapy. Macronodules in the lung and large bone metastases have a poor prognosis. Loss of radioiodine uptake is also a prognostic indicator of poor outcome. All together, these findings emphasise the concept that early recognition and early treatment of distant metastases is of paramount importance on the final outcome.

#### ***Surgical treatment***

Lung metastases are frequently cured by radioiodine therapy, leaving the choice of surgical therapy to the treatment of a minority of selected patients with a single macronodular lesion, or more than one in the same lobe, particularly when they are devoted of radioiodine uptake. In case of bone metastases the surgical approach is gaining more and more consent due to their relative insensitivity to radio-

мости следует проводить каждые 8–12 мес. Пациентам с отрицательными данными СВТ и неопределяемым уровнем сТТ вне терапии L-тироксина клиническое обследование и определение сТТ следует проводить ежегодно. Если сТТ начинает определяться при приеме L-тироксина, незамедлительно следует назначать СВТ с использованием  $^{131}\text{I}$ .

### **Лечение локальных проявлений и метастазов**

#### ***Лечение локальных и регионарных проявлений***

Рецидивы после первого оперативного вмешательства могут развиваться в ложе ЩЖ и окружающих мягких тканях или в регионарных лимфатических узлах. Клинически выявляемые локальные рецидивы должны лечиться хирургически, несмотря на тяжесть повторных радикальных вмешательств и риск возникновения осложнений со стороны паращитовидных желез и возвратного гортанного нерва.

Выполнение вмешательств в области латеральных шейных узлов легче, поскольку, как правило, операционное поле ранее не затрагивалось. Предпочтительной методикой является модифицированная радикальная диссекция. Если рецидивы в лимфатических узлах концентрируют йод, альтернативой оперативному лечению является применение  $^{131}\text{I}$  — как правило, более чем в 60% эффективны 2–3 курса. При отсутствии эффекта решается вопрос о хирургическом лечении.

Если локальные рецидивы не могут быть целиком удалены и не поглощают  $^{131}\text{I}$ , целесообразно применение внешней радиотерапии.

#### ***Лечение при отдаленных метастазах***

Эффективность лечения пациентов с отдаленными метастазами зависит от размера, локализации, количества, способности накапливать радиойод. Микроузловые диффузные метастазы в легких и, в меньшей степени, мелкие метастатические очаги в костях, определяемые при СВТ при отсутствии радиографических изменений — наиболее курабельны. Это особенно справедливо в отношении детей, у которых метастазы в легких часто имеют диффузный характер распространения и действительно хорошо поддаются лечению радиойодом. Большие узлы в легких и крупные метастазы в кости имеют плохой прогноз. Прогностическим показателем неблагоприятного исхода является также утрата способности поглощать радиойод. Таким образом, ранние диагностика и лечение отдаленных метастазов в значительной степени влияют на исход заболевания.

#### ***Хирургическое лечение***

При наличии метастазов в легких терапию радиойодом, особенно при хорошем поглощении, применяют часто, хирургическое лечение — в отдельных случаях при выявлении единичных крупноузловых поражений или большего их количества в пределах одной доли. При метастазах в костях ввиду их относительной нечувствительности к терапии радиойодом все большее значение приобретает хирургичес-

iodine therapy. The intent of bone surgery may be palliative or curative. Curative surgery is possible in case of single, localised metastases.

### Radioiodine treatment

The results of  $^{131}\text{I}$  therapy are reproducible in large series of patients and indicate a percentage of complete responses ranging between 35% and 45%. Lung metastases, particularly when micronodular, have better response than bone metastases. In the adult patient the treatment dose is usually 100–150 mCi, repeated every 6–8 months. Lower doses (empirically 1 mCi per kg of body weight) should be employed in children with lung metastases, particularly of the diffuse type, to avoid the risk of radiation-induced pulmonary fibrosis.

In the group of patients (15–20%) who have elevated serum Tg levels and no uptake in the diagnostic WBS. The site of metastatic involvement in such patients, usually the lung or mediastinal lymph nodes, may be detected by WBS performed 5–7 days after the administration of high doses of  $^{131}\text{I}$  (100 mCi). This procedure is also of therapeutic value, as indicated by the progressive normalisation of WBS and serum Tg levels over the years and the normalisation of chest CT scan in patients with radiographic evidence of micronodular lung metastases.

Gastro-intestinal side effects after the administration of therapeutic  $^{131}\text{I}$  doses are frequent, but usually very mild and reversible in few days. An increased risk of leukaemia in the order of 5 cases per 1,000 treated patients, has been found cumulating several published series. The risk increases with increasing cumulative doses, reducing the intervals between each treatment, and giving total blood doses per treatment greater than 2 Gy.  $^{131}\text{I}$ -induced genetic damage in offspring of patients has not been documented in two recent series addressing this issue.

### L-thyroxin suppressive therapy

After thyroidectomy, irrespective of its extent, thyroid cancer patients are treated with thyroid hormone. One aim of the therapy is to correct the surgical-induced hypothyroidism, the other one is to suppress the growth of residual or neoplastic disease, by suppressing the TSH growth stimulus. Abolishing or reducing the endogenous TSH secretion will result in a significant reduction of the proliferative capability of neoplastic follicular cells. TSH suppressive therapy must be regarded as a true antineoplastic therapy and should never be omitted in patients with differentiated thyroid carcinoma.

### L-thyroxin

There is universal agreement that the drug of choice for the long-term treatment of thyroid carcinoma is L-thyroxin, based on the stability of both circulating thyroxin ( $\text{T}_4$ ) and triiodothyronine ( $\text{T}_3$ ) levels achieved during L-thyroxin treatment. L-tri-

кий метод лечения, как в паллиативных, так и в лечебных (при единичных, локализованных метастазах) целях.

### Лечение радиоiodом

Результаты терапии  $^{131}\text{I}$ , воспроизведенные на больших контингентах, свидетельствуют о наличии полного эффекта в 35–45% случаев. При наличии метастазов в легких, особенно микронодулярных, результаты лучше, чем при метастазах в костях. Терапевтическая доза для взрослых составляет 100–150 мКи, курс проводят каждые 6–8 мес. У детей при наличии метастазов в легких, особенно диффузного типа, во избежание риска возникновения радиационно-индуцированного фиброза легких применяют меньшие дозы (эмпирически — 1 мКи на 1 кг массы тела).

Как уже упоминалось, у 15–20% пациентов с повышенным уровнем сТТ не наблюдается накопления при диагностическом СВТ. У этих пациентов метастазы (как правило, в лимфатических узлах легких или средостения) могут быть выявлены при СВТ через 5–7 дней после приема  $^{131}\text{I}$  в высоких дозах (100 мКи). Эта процедура имеет и терапевтическое значение, о чем свидетельствует нормализация с годами результатов СВТ, определения сТТ и КТ грудной клетки у пациентов с радиографическими признаками микронодулярных метастазов в легкие.

Побочные эффекты применения  $^{131}\text{I}$  в терапевтических дозах со стороны пищеварительного тракта возникают часто, но, как правило, слабо выраженные и исчезают в течение нескольких дней. В литературе накоплены данные о риске развития лейкоза (около 5 случаев на 1 000 пациентов), который повышается с увеличением кумулятивной дозы, уменьшением перерыва между курсами лечения и при общей курсовой дозе облучения крови более 2 Гр. У потомков этих пациентов генетические повреждения, индуцированные  $^{131}\text{I}$ , не отмечены.

### Супрессивная терапия L-тироксинном

После тиреоидэктомии, независимо от ее объема, больным раком ЩЖ назначают тиреоидные гормоны. Цель терапии — коррекция послеоперационного гипотиреоза, а также подавление остаточного или опухолевого роста путем супрессии ТТГ. Прекращение или уменьшение эндогенной секреции ТТГ способствует существенному снижению пролиферативной способности неопластических фолликулярных клеток. У пациентов с дифференцированным раком ЩЖ супрессию ТТГ следует рассматривать как истинно противоопухолевую терапию, которую никогда нельзя игнорировать.

### L-тироксин

Общепринятым препаратом выбора для длительного лечения больных раком ЩЖ является L-тироксин, поскольку препарат способен поддерживать стабильный уровень циркулирующих тироксина ( $\text{T}_4$ ) и трийодтиронина ( $\text{T}_3$ ). Длительное применение L-триод-

iodothyronine is not indicated in the long term treatment of thyroid carcinoma, but only on short-term basis, during preparation to the administration of diagnostic or therapeutic doses of  $^{131}\text{I}$ .

After oral administration, L-thyroxin absorption from the gut is usually in the range of 60% to 80%, with considerable individual variability. Food intake is an important factor decreasing L-thyroxin absorption, and fasting has been shown to increase absorption of L-thyroxin. For this reason patients should be informed to assume their L-thyroxin preparation in fasting state, preferably early in the morning in one single administration.

### **Dosage of L-thyroxin**

In thyroid cancer patients rendered athyreotic by total thyroidectomy and  $^{131}\text{I}$  ablation, the daily dosage of L-thyroxin necessary to suppress TSH secretion is roughly correlated to body weight, ranging between 1.8 and 2.8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  per day in the adult patient. Younger patients, and especially children, require higher doses per kg of body weight. In one study, the mean dose of L-thyroxin necessary to suppress serum TSH in athyreotic patients, progressively decreased from 3.4  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in patients aged 6–20 years, to 2.8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in those aged 21–40 years, 2.6  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in those aged 41–60 years, and 2.4  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in those aged 61 or more.

In practice, a simple and effective procedure when starting L-thyroxin therapy is to prescribe the estimated suppressive dosage based on age and body weight, and then to check the effectiveness of this regimen by measurement of free serum thyroid hormones ( $\text{FT}_4$  and  $\text{FT}_3$ ), and serum TSH not before 3 months from initiation of therapy. At this time, the right dosage is the one which produces undetectable serum TSH values (less than 0.1  $\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$  according to some authors), and serum  $\text{FT}_3$  within the normal range to avoid iatrogenic thyrotoxicosis.  $\text{FT}_4$  is not considered biologically active, and should not affect the patient status even if the serum levels are slightly increased, as frequently it is observed. When taking blood for  $\text{FT}_4$  measurements after the ingestion of the daily L-thyroxin dose, an increase of  $\text{FT}_4$  by a factor of about 25% is frequently observed in the first 3–4 hours after the ingestion of the drug. For this reason, it is better to advise the patient not to take the medication in the morning of blood testing. If TSH is not suppressed or thyrotoxicosis is present, the dosage of L-thyroxin is appropriately increased or decreased by 25 mg per day at the time, respectively, and the effectiveness of the new dosage is checked again after three months. Once the right dosage has been reached, further controls are made once a year. In case of pregnancy, L-thyroxin treatment, when correctly conducted, does not affect the outcome of pregnancy. In the assessment of thyroid status there is no clinical need to measure markers of peripheral effect of thyroid hormones, such as sex hormone binding globulin or osteocalcin. Nor there

тиронины у больных раком ЩЖ не показано, его кратковременно используют при подготовке пациентов к терапии в диагностических или терапевтических дозах  $^{131}\text{I}$ .

При пероральном приеме всасывание L-тироксина происходит в тонкой кишке и составляет 60–80% в зависимости от индивидуальных особенностей. Установлено, что абсорбция L-тироксина снижается при приеме пищи и повышается при приеме препарата натощак. В связи с этим пациенты должны быть информированы о необходимости приема L-тироксина натощак, предпочтительно — в один прием рано утром.

### **Дозировка L-тироксина**

У больных раком ЩЖ и при атиреозе после тотальной тиреоидэктомии и удаления резидуальной ткани ЩЖ с помощью  $^{131}\text{I}$ , необходимая для супрессии секреции ТТГ суточная доза L-тироксина приблизительно коррелирует с массой тела и составляет у взрослых 1,8–2,8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . У пациентов младшего возраста и особенно у детей требуется применение больших доз. Установлено, что средняя доза L-тироксина, необходимая для супрессии сывороточного ТТГ при атиреозе, у пациентов в возрасте 6–20 лет составляла 3,4  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 21 года–40 лет — 2,8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 41 года–60 лет — 2,6  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 61 года и старше — 2,4  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

На практике простым и эффективным способом проведения терапии L-тироксином является расчет дозы с учетом возраста и массы тела, и последующий контроль ее адекватности путем определения уровня свободных тироксина и трийодтиронины, а также содержания в сыворотке крови ТТГ не ранее чем через 3 мес от начала лечения. Правильной считается доза, при которой уровень сывороточного ТТГ не определяется (по данным ряда авторов — менее 0,1 мкЕД·мл<sup>-1</sup>), а уровень свободного трийодтиронины находится в пределах показателей нормы во избежание ятрогенного тиреотоксикоза. Считается, что свободный тироксин биологически неактивен и не влияет на статус пациентов даже, если его уровень слегка повышен, что наблюдается часто. В первые 3–4 ч после приема внутрь суточной дозы L-тироксина зачастую увеличивается содержание свободного тироксина приблизительно на 25%. Поэтому пациентам не следует принимать препарат утром перед забором крови. Если уровень ТТГ не снижается или возникает тиреотоксикоз, дозу L-тироксина соответственно повышают или снижают на 25 мг в сутки, а ее адекватность через 3 мес снова проверяют. По достижению адекватной дозы дальнейший контроль осуществляют раз в год. Терапия L-тироксином при правильном ее проведении не влияет на исход беременности. В оценке тиреоидного статуса нет клинической потребности в определении маркеров периферических эффектов гормонов ЩЖ (связывающего половые гормоны глобулина или остеокальцина). Также нет данных о необходимости проведения пробы с тиреолиберином, несмотря на

is any indication for measuring the response of TSH to TRH, now that ultrasensitive TSH assays are widely available. When the above mentioned guidelines are followed, L-thyroxin suppressive therapy is safe and is deprived of long-term adverse efforts.

### **Side effects of L-thyroxin suppressive therapy**

A major cause of concern in patients and physicians, is whether L-thyroxin suppressive therapy may be detrimental to target organs. Bone and heart are considered the organs at major risk. Controlled studies have failed to demonstrate any decrease in bone mass in patients submitted to long-term L-thyroxin treatment, and no increase in the risk of fractures has been documented. A recent meta-analysis of 15 available studies in women with L-thyroxin induced subnormal TSH levels, has found a risk for postmenopausal, but not for premenopausal women. However, there is as yet no convincing evidence that patients with a history of thyroid hormone suppressive therapy exhibit a higher incidence of fractures. All together these data suggest that, although the skeleton seems not to be particularly affected by L-thyroxin suppressive therapy, it is prudent to use the lowest L-thyroxin dose which maintains clinical euthyroidism and low TSH.

L-thyroxin suppressive therapy has been associated with an increased nocturnal and daytime heart rate, and decreased systolic time intervals. In one study, patients on L-thyroxin at suppressive doses, were found to have more frequent atrial premature beats, increased left ventricular mass index and systolic function, with higher values of fractional shortening and rate-adjusted velocity of shortening. Although the clinical significance of these findings is not clear for individuals who are otherwise healthy, these observations should prompt further studies directed to understand the intimate relationship between L-thyroxin therapy and the heart. At the moment, there is no demonstration of change in morbidity, mortality, and quality of life, including the occurrence of cardiovascular diseases, in patients receiving long-term treatment with L-thyroxin.

Finally, since thyroid cancer is relatively frequent in children, it is important to underline that also in this particular age group, L-thyroxin suppressive therapy is safe and has no adverse effect on bone maturation, final height, and pubertal development.

### **Treatment of post-surgical hypoparathyroidism**

Permanent post-surgical hypoparathyroidism may occur in a small proportion of patients treated for thyroid carcinoma. It may be transient, especially when the surgeon performed parathyroid transplantation, or permanent. In this case, the patients must be treated with substitutive hormonal therapy to avoid the detrimental effects of hypocalcemia.

доступность в настоящее время этой чувствительной пробы. При следовании приведенным принципам супрессивная терапия L-тироксинам безопасна и не приводит к возникновению отдаленных побочных эффектов.

### **Побочные эффекты супрессивной терапии L-тироксинам**

Возможность неблагоприятного влияния супрессивной терапии L-тироксинам на органы-мишени — основная причина беспокойства пациентов и врачей. Полагают, что наибольшему риску подвержены скелет и сердце. Контролируемые исследования не выявили уменьшения костной массы или повышения риска переломов при длительной терапии L-тироксинам. Согласно последнему метаанализу данных 15 исследований женщины с индуцированными L-тироксинам субнормальными уровнями ТТГ подвержены большему риску в период после менопаузы. Однако убедительных данных о повышении частоты переломов после супрессивной терапии гормонами ЩЖ нет. Вместе с тем, несмотря на то, что супрессивная терапия L-тироксинам, по-видимому, не причиняет особого ущерба скелету, предусмотрительнее назначать L-тироксин в наиболее низких дозах, обеспечивающих клинический эутиреоз и минимальный уровень ТТГ.

С проведением супрессивной терапии L-тироксинам связывают повышение частоты сердечных сокращений в дневное и ночное время и сокращение интервалов R–R. У пациентов, принимавших супрессивные дозы L-тироксина, чаще наблюдали суправентрикулярную экстрасистолию, повышение индекса массы миокарда левого желудочка и систолической функции с увеличением фракции и скорости сердечного выброса. Эти данные, несмотря на их неясное клиническое значение у здоровых в целом пациентов, являются стимулом к дальнейшему изучению взаимоотношений терапии L-тироксинам и сердечной деятельности. В настоящее время нет данных об изменениях заболеваемости, смертности, качества жизни, включая частоту сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов, которым проводили длительное лечение L-тироксинам.

Поскольку рак ЩЖ относительно часто встречается у детей, важно подчеркнуть, что супрессивная терапия L-тироксинам у них безопасна и не оказывает неблагоприятного влияния на развитие скелета, конечный рост и половое созревание.

### **Лечение послеоперационного гипопаратиреоза**

Стойкий послеоперационный гипопаратиреоз возникает у незначительного числа больных раком ЩЖ. Он может быть преходящим (как правило, после трансплантации паращитовидных желез) или стойким. В последнем случае для предотвращения неблагоприятных эффектов гипокальциемии показана заместительная гормональная терапия.



The treatment is based on the administration of vitamin D derivatives. The drugs of choice are  $1\alpha\text{OHD}_3$  or  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (calcitriol). This last compound is produced in the liver by hydrolysis of  $1\alpha\text{OHD}_3$ . Both drugs correct hypocalcemia promoting the intestinal absorption of dietary calcium and control the bone mineralization. They are preferred to other vitamin D metabolites in view of the short half life, which reduces the risk of vitamin D intoxication and consequent severe hypercalcemia, in case of overdose. The usual replacement dose is 0.5–1.0  $\mu\text{g}$  per day, which can be increased to 1.5–2.0  $\mu\text{g}$  per day, if necessary. On long-term basis, this therapy is sufficient to prevent hypocalcemia, but in some cases, such as in children, pregnancy, or post-menopausal women may be useful to associate calcium gluconate therapy (1–2 g per day).

Monitoring of the correct dosage is easily accomplished by periodical measurements of serum calcium levels. At the beginning of therapy monitoring should be frequent (once a week), but once the right maintaining dose has been achieved, serum calcium measurements every 6 months are sufficient.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

Supported in part by grants from: European Communities: Project JSP4 (CT 93-00-52 and CT 94-00-90); Project NuFiSa (FI4CCT960002); Project INCO-Copernicus (IC 15-CT 96 0310) Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC).

Лечение основано на применении производных витамина D. Препараты выбора —  $1\alpha\text{OHD}_3$  ( $1\alpha$ -гидроксиголекальциферол) или кальцитриол ( $1,25$ -дигидроксиголекальциферол), который образуется в печени при гидролизе  $1\alpha\text{OHD}_3$ . Оба препарата способствуют кишечной абсорбции пищевого кальция и контролируют минерализацию костей. Благодаря короткому периоду полувыведения их применение предпочтительнее — при передозировке снижается риск интоксикации витамином D и развития в дальнейшем тяжелой гиперкальциемии. Обычная заместительная доза 0,5–1,0 мкг в сутки при необходимости может быть увеличена до 1,5–2,0 мкг в сутки. При длительном применении она оказывается достаточной, но в ряде случаев (у детей, в период беременности и после менопаузы) может быть дополнена приемом глюконата кальция (1–2 г в сутки).

Контроль правильного дозирования легко выполняется с помощью периодических измерений уровня кальция в сыворотке крови. В начале лечения контроль должен быть частым (1 раз в неделю), по достижению адекватной дозы достаточными являются измерения каждые 6 мес.

#### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Поддержку обеспечили гранты: Европейской Комиссии: Проект JSP4 (CT 93-00-52 и CT 94-00-90); Проект NuFiSa (FI4CCT960002); Проект INCO-Copernicus (IC 15-CT 96 0310) Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC).