

RESULTS OF RADIOIODINE TREATMENT IN 158 CHILDREN FROM BELARUS WITH THYROID CANCER AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАДИОЙОДОМ 158 ДЕТЕЙ ИЗ БЕЛАРУСИ, ЗАБОЛЕВШИХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

Chr. Reiners¹, J. Biko¹, J. Farahati¹, St. Danilova², N. Kruglova², E.P. Demidchik²

¹Clinic and Policlinic for Nuclear Medicine, University of Würzburg

Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg, Germany

tel.: 49 931 201 58 68, fax: 49 931 201 22 47 E-mail: reiners@nuklearmedizin.uni-wuerzburg.de

²Republican Centre for Thyroid Tumours, Minsk, Belarus

Кр. Рейнерс¹, Дж. Бико¹, Дж. Фарахати¹, С. Данилова², Н. Круглова², Е.П. Демидчик²

¹Клиника и поликлиническое отделение ядерной медицины Вюрцбургского университета

Германия, Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg, Germany

tel.: 49 931 201 58 68, fax: 49 931 201 22 47 E-mail: reiners@nuklearmedizin.uni-wuerzburg.de

²Республиканский центр опухолей щитовидной железы, Минск, Беларусь

BACKGROUND

After the Chernobyl Reactor Accident in 1986, the frequency of thyroid cancer in children from the most contaminated parts of Belarus, Ukraine and Russia increased considerably since 1990 (Demidchik E.P., Demidchik Y.U., 1995; Demidchik E.P., 1998). In total, in the 3 republics afflicted by radioactive fallout from the Chernobyl accident more than 1,000 cases of thyroid cancer in children and adolescents have been diagnosed between 1990 and 1997 as compared to approximately 100 cases diagnosed between 1986 and 1989. The most reliable epidemiological data are available from Belarus (Demidchik E.P., Demidchik Y.U., 1995; Demidchik E.P., 1998). The relative incidence of thyroid cancer per 100,000 children below the age of 15, which amounted to 0.1–0.3 between 1986 and 1989 increased to 1.2–3.5 between 1990 and 1995. In the region of Gomel, which has been most heavily contaminated after the Chernobyl accident by radioactive fallout, the relative incidence increased from 0.3–1 between 1986 and 1989 to 3.3–13.5 between 1990 and 1997. On the whole, 574 cases of childhood thyroid cancer have been diagnosed and operated on by the Centre for Thyroid Tumours in Minsk between 1986 and 1996 (Demidchik E.P., Demidchik Y.U., 1995; Demidchik E.P., 1998). 97% of those tumours had been classified histologically as papillary thyroid cancers. At the time of surgical intervention, 49% of the tumours had to be classified as the most advanced stage pT4 (tumours invading soft tissue surrounding the thyroid gland). In 66% of pT4 tumours, cancer growth was classified histologically as multifocal. In 67% of the children lymph node metastases have been observed during surgery (pN1). The relative frequency of dis-

ВВЕДЕНИЕ

После аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в 1986 г. у детского населения наиболее загрязненных районов Беларуси, Украины и России с 1990 г. значительно возросла заболеваемость раком щитовидной железы (ЩЖ) (Demidchik E.P., Demidchik Y.U., 1995; Demidchik E.P., 1998). В целом, в трех республиках, пострадавших вследствие радиоактивных выпадений при Чернобыльской аварии, на протяжении 1990–1997 гг. было диагностировано более 1000 случаев рака ЩЖ у детей и подростков по сравнению с приблизительно 100 случаями заболевания в 1986–1989 гг. Наиболее надежные эпидемиологические данные получены в Беларуси (Demidchik E.P., Demidchik Y.U., 1995; Demidchik E.P., 1998). Относительная заболеваемость раком ЩЖ на 100 000 детей в возрасте до 15 лет, составлявшая 0,1–0,3 в 1986–1989 гг., возросла до 1,2–3,5 в 1990–1995 гг. В Гомельской области, наиболее радиоактивно загрязненной после Чернобыльской аварии, относительная заболеваемость раком ЩЖ увеличилась с 0,3–1 в 1986–1989 гг. до 3,3–13,5 в 1990–1997 гг. Всего у 574 детей был диагностирован рак ЩЖ и выполнено оперативное вмешательство в Республиканском центре опухолей щитовидной железы в Минске с 1986 и 1996 гг. (Demidchik E.P., Demidchik Y.U., 1995; Demidchik E.P., 1998). Гистологически 97% опухолей были классифицированы как папиллярный рак ЩЖ. Во время выполнения хирургического вмешательства 49% опухолей классифицированы как наиболее тяжелая стадия pT4 (прорастание опухоли в окружающие ЩЖ мягкие ткани). У 66% больных с опухолями стадии pT4 злокачественный рост гистологически классифицирован как мультифокальный. У 67% детей во время хирургического вмешательства выявлены метастазы в лимфатических узлах (pN1). Относительная частота возникновения от-

tant metastases (pM1) diagnosed postoperatively in Minsk amounted to 15%.

Between April 1st, 1993 and March 31st, 1998 a joint German-Belarussian project «Scientists help Chernobyl Children» has been carried out by the Joint Committee for Radiation Research (Reiners C. et al., 1996). This committee consists of 7 German scientific societies, which are active in the field of radiation research. The project has been supported by the German Minister of the Environment, Radiation Protection and Reactor Safety as well as by the Minister of Health of the Republic of Belarus. Generous funds for this project amounting to more than 5 Million German Marks have been raised from German Electricity Suppliers.

PATIENTS

Surgical resection of thyroid tumours and removal of lymph nodes was performed by the surgical team of the Centre for Thyroid Tumours in Minsk. In selected children with most advanced tumour stages, radioiodine treatment followed at the Clinics for Nuclear Medicine in Essen and later Würzburg. Between April 1st, 1993 and March 31st, 1998, 158 children from Belarus with the most advanced stages of thyroid cancer were selected for repeated treatment with radioiodine in Germany (table 1).

даленных метастазов (pM1), диагностированных в послеоперационный период в Минске, достигала 15%.

С 1 апреля 1993 г. по 31 марта 1998 г. Совместный комитет по радиационным исследованиям осуществлял выполнение совместного Германско-Белорусского проекта «Помощь ученым детям Чернобыля» (Reiners C. et al., 1996). Этот комитет объединяет 7 немецких научных обществ, занимающихся радиационными исследованиями. Проект поддержали министр Германии по вопросам окружающей среды, радиационной защиты и реакторной безопасности, а также министр здравоохранения Республики Беларусь. Щедрая финансовая поддержка данного Проекта в 5 млн немецких марок была предоставлена электроэнергетическими компаниями Германии.

ПАЦИЕНТЫ

Операции по удалению опухолей ЩЖ и лимфатических узлов осуществляли в Республиканском центре опухолей щитовидной железы в Минске. В дальнейшем детей с опухолями в наиболее тяжелых стадиях лечили с применением радиоioda в Клинике ядерной медицины в Эссене, затем — в Вюрцбурге. С 1 апреля 1993 г. по 31 марта 1998 г. для продолжения лечения радиоiodом из Беларуси в Германию были направлены 158 детей больных раком ЩЖ в наиболее тяжелых стадиях.

CHILDREN WITH ADVANCED THYROID CANCER FROM BELARUS:
¹³¹I-THERAPY AT THE UNIVERSITIES OF ESSEN AND WURZBURG (1.04.93 — 31.03.98)

TABLE 1

ДЕТИ ИЗ БЕЛАРУСИ, БОЛЬНЫЕ РАКОМ ЩЖ В НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ СТАДИЯХ:
ТЕРАПИЯ ¹³¹I В ЭССЕНСКОМ И ВЮРЦБУРГСКОМ УНИВЕРСИТЕТАХ (1.04.93 — 31.03.98)

ТАБЛИЦА 1

Number	158 children 530 treatment courses		
Origin	71 Gomel area 87 other parts of Belarus		
Sex	95 girls 63 boys		
Age	7–18 years (11.9±2.5) at the time of diagnosis		
Histology	156 papillary cancers 2 follicular cancers		
Stage	pTx — 4 pT1 — 3 pT2 — 17 pT3 — 4 pT4 — 130	pN0 — 5 pN1 — 152	pM0 — 82 pM1 — 76 pulm — 74 oss — 2
Pre-treatment	37 — ¹³¹ I treatment in Minsk 5 — ¹³¹ I treatment in Italy 19 — percutaneous irradiation 6 — chemotherapy		

The children travelled by plane in groups of 4 and were accompanied by a physician from Minsk. They stayed for 1 week in the Clinic and Policlinic for Nuclear Medicine of the University of Essen (since January 1st, 1995 in the Clinic and Policlinic for Nuclear Medicine of the University of Würzburg). Totally 530 courses of ¹³¹I therapy have been applied until March 31st, 1998.

Группы детей (по 4 в каждой) в сопровождении врача прибывали из Минска самолетом. Они находились в течение 1 нед в клинике и поликлиническом отделении ядерной медицины Эссенского университета (с 1 января 1995 г. — в клинике и поликлиническом отделении ядерной медицины Вюрцбургского университета). К 31 марта 1998 г. проведено 530 курсов терапии ¹³¹I.

45% of the children originated from the Gomel region. 60% of them were female and 40% male, their

Из Гомельской области было 45% детей. 60% — женского и 40% — мужского пола; в среднем возраст па-

mean age at the time of diagnoses being 11.9 ± 2.5 years. Approximately two thirds of the children had been below age of 5 at the time of the reactor accident. 99% of the cancers were typed histologically as papillary carcinomas. 82% of the cases selected for treatment in Germany because of the aggressiveness of tumours had to be classified as stage pT4. In 96% of the cases lymph node metastases and in 48% of the children distant metastases had been present. With the exception of two cases with secondaries to bone, distant metastases were localised in the lungs. Nearly all of the cases with lung metastases presented as disseminated miliary spread, only one child showed localised multinodular pulmonary lesions.

PROTOCOL

The diagnostic protocol included ultrasonography and scintigraphy of the neck, thorax X-ray or spiral CT, computer tests of pulmonary function, determinations of thyroglobulin, TSH, free T_4 and free T_3 in serum as well as measurements of calcium, phosphate and differential blood cell counts. For elimination of thyroid remnants 50 MBq of ^{131}I per kg of bodyweight were applied. For ablation of metastases, 100 MBq of ^{131}I per kg of bodyweight were given. Simultaneously, antiemetics and emulsions for the protection of gastric mucosa were administered to reduce gastrointestinal side effects. 2 days after treatment, replacement therapy with levothyroxine which had been withdrawn 4 weeks before treatment was restarted. The mean dose amounted to 2.5 mg of levothyroxine per kg of bodyweight. For staging, wholebody scans were performed 4–5 days after the application of radioiodine.

RESULTS AND DISCUSSION

In 134 out of 158 children more than one course of radioiodine treatment has been performed in Germany up to now. In those cases, the results of treatment could be checked by follow-up with ^{131}I scintigraphy, ultrasonography of the neck, X-ray or spiral CT of the thorax and determinations of thyroglobulin in serum.

In 101 out of 134 children (75%) complete remissions of thyroid cancer could be achieved up to now (table 2). In the remaining 25% of the cases, we were able to recognise partial remissions defined as decrease in tumour volume, tumour marker serum level or intensity of radioiodine uptake for at least 50%. In no single case has progression of disease been observed. It is important to mention that the results given here are not the final results of treatment since in some of the cases without complete remission further courses of radioiodine are applicable.

Formerly, a concept of limited therapeutic radicality has been recommended for children and adolescents with thyroid cancer. Today, it is generally

циентов на время установления диагноза — $11,9 \pm 2,5$ года. Приблизительно $\frac{2}{3}$ детей на момент Чернобыльской аварии были в возрасте до 5 лет. По данным гистологического исследования в 99% случаях диагностирована папиллярная карцинома. У 82% детей, направленных на лечение в Германию в связи с агрессивностью процесса, установлена стадия pT4 опухоли. У 96% детей обнаружены метастазы в лимфатических узлах, у 48% — отдаленные метастазы. За исключением 2 детей с метастазами в костной ткани, у остальных отдаленные метастазы локализовались в легких. Почти во всех случаях при наличии метастазов в легких отмечено милиарное диссеминирование. Локализованное многоузловое поражение легкого выявили только у 1 ребенка.

ПРОТОКОЛ

Диагностический протокол включал ультразвуковое исследование (УЗИ) и сцинтиграфию органов шеи, рентгенологическое исследование или компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости, оценку функций легких, определение содержания в сыворотке крови тиреоглобулина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободных тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), кальция и фосфора, а также развернутый анализ периферической крови. Для элиминации остаточной ткани ЩЖ использовали 50 МБк ^{131}I на 1 кг массы тела, для удаления метастазов опухоли — 100 МБк ^{131}I на 1 кг массы тела. Для уменьшения побочных эффектов терапии со стороны пищеварительного тракта назначали противорвотные и обволакивающие средства. Через 2 сут после лечения возобновляли заместительную терапию левотироксином (отмененный за 4 нед до этого). Средняя доза левотироксина — 2,5 мкг на 1 кг массы тела. Для уточнения стадии заболевания на 4–5-е сутки после радиотерапии проводили сканирование всего организма.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 134 детей из 158 проведено более одного курса терапии радиойодом в Германии. В этих случаях контроль результатов лечения осуществляли с помощью ^{131}I -сцинтиграфии, УЗИ органов шеи, рентгенологического исследования или КТ органов грудной полости, а также определения содержания тиреоглобулина в сыворотке крови.

У 101 (75%) ребенка из 134 удалось достичь полной ремиссии рака ЩЖ (таблица 2); в 25% — частичной ремиссии в виде уменьшения объема опухоли, снижения содержания маркеров опухоли в сыворотке крови, а также интенсивности поглощения радиойода до 50%. Ни в одном случае не отмечено прогрессирования заболевания. Приведенные данные не являются окончательными результатами лечения, поскольку в ряде случаев при отсутствии полной ремиссии заболевания возможна дальнейшая терапия препаратами радиойода.

До недавнего времени была рекомендована концепция ограниченной радикальности в лечении детей и подростков больных раком ЩЖ. В настоящее время

TABLE 2

CHILDREN FROM BELARUS WITH ADVANCED THYROID CANCER TREATED WITH ¹³¹I-THERAPY IN ESSEN AND WURZBURG (1.04.93 — 31.03.98). RESULTS OF SCINTIGRAPHY AFTER MORE THAN 1 COURSE OF ¹³¹I THERAPY

ТАБЛИЦА 2

ДЕТИ ИЗ БЕЛАРУСИ, БОЛЬНЫЕ РАКОМ ЩЖ В НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ СТАДИЯХ, КОТОРЫМ ПРОВЕДЕНА ТЕРАПИЯ ¹³¹I В ЭССЕНСКОМ И ВЮРЦБУРГСКОМ УНИВЕРСИТЕТАХ (1.04.93 — 31.03.98). РЕЗУЛЬТАТЫ СЦИНТИГРАФИИ ПОСЛЕ БОЛЕЕ 1 КУРСА ТЕРАПИИ ¹³¹I

Stage of tumour		Complete remission	
pT1–3	NOMO	1/1	
	N1/MO	6/6	100%
	NO–1M1	3/9	33%
PT4	NOMO	1/1	
	N1/MO	50/52	96%
	NO–1M1	40/65	62%
Totally		101/134	75%

accepted, that therapy guidelines for children and adults have to be identical (Gorlin J.B., Sallan S.E., 1990; Moir C.R., Telander R.L., 1994). Routine treatment has to include thyroidectomy, selective removal of positive lymph nodes and consecutive radioiodine treatment. Only in cases of stage pT1 tumours without lymph node and distant metastases, total thyroidectomy and subsequent radioiodine ablation of thyroid remnants are not mandatory because of the excellent prognosis of such tumours. Generally, children have a prognosis better than adults (Goepfert H. et al., 1984; Schlumberger M. et al., 1987; La Quaglia M.P. et al., 1988; Samuel A.M., Sharma S.M., 1991; Harness J.K. et al., 1992). From 95 children and juveniles, who have been followed at the Mayo-Clinic for more than 30 years (Moir C.R., Telander R.L., 1994), only 7% died (as compared to an expected mortality of 3% for the general population). Even in cases of scintigraphically persistent pulmonary metastases prognosis seems to be good (Vassilopoulou-Sellin R. et al., 1993).

общепризнано, что тактика лечения детей и взрослых должна быть идентичной (Gorlin J.B., Sallan S.E., 1990; Moir C.R., Telander R.L., 1994). Стандартное лечение должно включать выполнение тиреоидэктомии, селективное удаление лимфатических узлов и дальнейшее лечение радиоiodом. Только при наличии опухоли в стадии pT1 и отсутствии метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов применение тотальной тиреоидэктомии с разрушением остатков ткани ЩЖ препаратами радиоiodа в дальнейшем необязательно, поскольку высока вероятность благоприятного прогноза. В целом прогноз у детей более благоприятен, чем у взрослых (Goepfert H. et al., 1984; Schlumberger M. et al., 1987; La Quaglia M.P. et al., 1988; Samuel A.M., Sharma S.M., 1991; Harness J.K. et al., 1992). Из 95 детей и подростков, которых лечили и в дальнейшем в течение более 30 лет наблюдали в клинике Мейо (Moir C.R., Telander R.L., 1994), умерли 7% (прогнозируемая смертность для населения в целом составляла 3%). Даже в случаях метастазирования опухоли в легкие, прогноз считается благоприятным (Vassilopoulou-Sellin R. et al., 1993).

REFERENCES

- Demidchik E.P., Demidchik Y.U. Thyroid cancer promoted by radiation in children of Belarus. In: Radiation Research 1895–1995, Proceedings of the 10th Intern. Congr. of radiat. res., Würzburg 27.08–01.09.1995.
- Demidchik E.P. Personal communication, 1998
- Goepfert H., Dichtel W.J., Naguib A., Samaan N.A. Thyroid cancer in children and teenagers. Arch. Otolaryngol., 1984, 110: 72–75.
- Gorlin J.B., Sallan S.E. Thyroid cancer in childhood. Endocrinol. Metabol. Clin. North America, 1990, 19: 649–662.
- Harness J.K., Thompson N.W., McLeod M.K., Pasieka J.L., Fukuuuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. World J. Surg., 1992, 16: 547–554.
- La Quaglia M.P., Corbally M.T., Heller G., Exelby P.R., Brennan M.F. Recurrence and morbidity in differen-

tiated thyroid carcinoma in children. Surgery, 1988, 104: 1149–1156.

Moir C.R., Telander R.L. Papillary carcinoma of the thyroid in children. Semin. Pediatr. Surgery, 1994, 3: 182–187.

Reiners C., Bike J., Kruglova N., Demidchik E.P. Therapy of thyroid carcinoma in children from Belarus after the Chernobyl accident. In: I. Nauman, D. Glinioer, L.B. Braverman, U. Hostalek (Eds.) The thyroid and iodine. Schattauer, Stuttgart — New-York, 1996, pp. 89–97.

Samuel A.M., Sharma S.M. Differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents. Cancer, 1991, 67: 2186–2190.

Schlumberger M., de Vathaire F., Travagli J.P., Vassal G., Lemerle J., Parmentier C., Tubiana M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. J. Clin. Endocrinol., 1987, 65: 1088–1094.

Vassilopoulou-Sellin R., Klein M.J., Smith T.H., Samaan N.A., Frankenthaler R.A., Goepfert H., Cangir A., Haynie T.P. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. Cancer, 1993, 71: 1348–1352.