

Nowotwory

Journal of Oncology

Zbadanie skuteczności leczenia
jodem promieniotwórczym
zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

(rozprawa habilitacyjna)

Daria Handkiewicz-Junak



Nowotwory

Journal of Oncology

Redaktorzy Działów | Sections Editors

B. Bobek-Billewicz	— diagnostyka obrazowa diagnostic imaging
J. Didkowska	— epidemiologia epidemiology
J. Fijuth	— radioterapia radiotherapy
R. Kordek	— biologia nowotworów tumor biology
W. Polkowski	— chirurgia surgery
P. Rutkowski	— chirurgia surgery
K. Urbański	— ginekologia onkologiczna gynecological oncology
K. Warzocha	— onkohematologia oncohematology
M. Wełnicka-Jaśkiewicz	— onkologia kliniczna clinical oncology

Rada Redakcyjna | Editorial Board

M. Baum (Wielka Brytania UK)	J. Ostrowski (Polska Poland)
M. Baumann (Niemcy Germany)	J. Overgaard (Dania Denmark)
B. Bobek-Billewicz (Polska Poland)	L.J. Peters (Australia Australia)
H. Bonnefoi (Francja France)	W. Polkowski (Polska Poland)
L. Cataliotti (Włochy Italy)	J. Reguła (Polska Poland)
M. Dębiec-Rychter (Belgia Belgium)	M. Reinfuss (Polska Poland)
J. Didkowska (Polska Poland)	R. Rosell (Hiszpania Spain)
R. Dziadziuszko (Polska Poland)	P. Rutkowski (Polska Poland)
A. Eggermont (Francja France)	M.I. Saunders (Wielka Brytania UK)
A. Ferlito (Włochy Italy)	J.A. Siedlecki (Polska Poland)
J. Fijuth (Polska Poland)	B. Sikic (Stany Zjednoczone USA)
B. Gliński (Polska Poland)	A. Skowrońska-Gardas (Polska Poland)
M. Gospodarowicz (Kanada Canada)	I.E. Smith (Wielka Brytania UK)
S. Grodecka-Gazdecka (Polska Poland)	H.D. Suit (Kanada Canada)
H. zur Hausen (Niemcy Germany)	R. Suwiński (Polska Poland)
J. Jarosz (Polska Poland)	A. Szawłowski (Polska Poland)
J. Jassem (Polska Poland)	I. Tannock (Kanada Canada)
J. Jaśkiewicz (Polska Poland)	K.R. Trott (Wielka Brytania UK)
A. Kawecki (Polska Poland)	A. Turrisi (Stany Zjednoczone USA)
B. Koczwara (Australia Australia)	K. Urbański (Polska Poland)
R. Kordek (Polska Poland)	C.J.H. van de Velde (Holandia Netherlands)
J. Kornafel (Polska Poland)	J.B. Vermorken (Belgia Belgium)
I. Kozłowicz-Gudzińska (Polska Poland)	J. Walewski (Polska Poland)
M. Krawczyk (Polska Poland)	K. Warzocha (Polska Poland)
M. Krzakowski (Polska Poland)	M. Wełnicka-Jaśkiewicz (Polska Poland)
M. Litwiniuk (Polska Poland)	M. Werner-Wasik (Stany Zjednoczone USA)
B. Maciejewski (Polska Poland)	P.H. Wiernik (Stany Zjednoczone USA)
A. Nasierowska-Guttmejer (Polska Poland)	M. Wojtukiewicz (Polska Poland)
Z.I. Nowecki (Polska Poland)	

Redaktor Naczelny | Editor in Chief:

Edward TOWPIK (Polska | Poland)

Redaktor | Co-Editor:

Richard F. MOULD (Wielka Brytania | UK)

Nowotwory

Journal of Oncology

ukazuje się od 1923 roku, początkowo jako
Biuletyn Polskiego Komitetu do Zwalczenia Raka
od 1928 roku — *NOWOTWORY*
od 2001 roku — *NOWOTWORY Journal of Oncology*

established in 1923
as the *Bulletin of the Polish Committee Against Cancer*
renamed *NOWOTWORY* in 1928
renamed *NOWOTWORY Journal of Oncology* in 2001

dwumiesięcznik | bimonthly

oficjalny organ | official organ of the



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ONKOLOGICZNEGO

POLISH ONCOLOGICAL SOCIETY



CENTRUM ONKOLOGII — INSTYTUTU
im. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

MARIA SKŁODOWSKA-CURIE
MEMORIAL CANCER CENTER
AND INSTITUTE OF ONCOLOGY

czasopismo | journal of the



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

POLISH SOCIETY
OF SURGICAL ONCOLOGY

Redaktorzy techniczni | Managing Editors: Danuta Sadowska-Osmycka, Izabela Siemaszko

Journal Club: Anna Kowalczyk, Ewa Szutowicz-Zielińska, Anna Wrona, Krzysztof Konopa

Onkologia w Internecie | Oncology in the Internet: Wojciech Wysocki

Adres Redakcji | Address of the Editorial Office:

Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Poland
tel. (48) 22 546 20 21, faks (48) 22 643 93 80
e-mail: redakcja@coi.waw.pl
www.nowotwory.viamedica.pl

Adres Wydawcy | Address of the Publisher:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (48) 58 320 94 94, faks (48) 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, www.viamedica.pl

NOWOTWORY Journal of Oncology
jest indeksowany w: EMBASE/Excerpta Medica
i Index Copernicus (5,91)

NOWOTWORY Journal of Oncology
is indexed in: EMBASE/Excerpta Medica
and Index Copernicus (5.91)

PL ISSN 0029-540X

SUPLEMENT

Zbadanie skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

(rozprawa habilitacyjna)

Daria Handkiewicz-Junak

Centrum Onkologii
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

Spis treści

STRESZCZENIA	1
1. WSTĘP	3
2. CEL PRACY	7
3. MATERIAŁ I METODYKA	8
3.1. Materiał kliniczny	8
3.2. Metody leczenia	8
3.3. Metodyka badań	9
3.3.1. Ocena zakresu i skuteczności leczenia operacyjnego	9
3.3.2. Ocena skuteczności leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym	10
3.3.3. Ocena skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym przerzutów odległych	10
3.3.4. Ocena powikłań terapii ¹³¹ I	10
3.4. Metodyka statystyczna	11
4. WYNIKI	12
4.1. Wyniki ogólne	12
4.2. Niepowodzenia leczenia	13
4.2.1. Wznowy miejscowe w łożu tarczycy (TBR)	13
4.2.2. Wznowy w węzłach chłonnych szyi (NR)	14
4.2.3. Przerzuty odległe	15
4.2.3.1. <i>Dynamika ujawnienia przerzutów w płucach</i>	16
4.2.3.2. <i>Skuteczność leczenia ¹³¹I przerzutów odległych</i>	16
4.2.3.3. <i>Scyntygraficzna vs biochemiczna wartość prognostyczna długotrwałej całkowitej remisji przerzutów do płuc</i>	18
4.3. Ocena wpływu terapii jodem promieniotwórczym na ryzyko późnych powikłań popromiennych	19
4.3.1. Popromienne zwłóknienie płuc	19
4.3.2. Funkcja gonad	20
5. DYSKUSJA	22
6. WNIOSKI	27
7. PIŚMIENICTWO	28

Zbadanie skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

Daria Handkiewicz-Junak

Poza uznanym faktem, że zróżnicowany rak tarczycy (ZRT) u dzieci i młodzieży jest nowotworem o bardzo korzystnym rokowaniu, nieprzerwanie trwa dyskusja, dotycząca skuteczności stosowanych metod terapeutycznych, ich sekwencji i rekomendowanych standardów. Trzy podstawowe metody leczenia to leczenie chirurgiczne, terapia jodem promieniotwórczym (^{131}I) i L-tyroksyną. Jednak na przestrzeni lat, strategie i protokoły postępowania terapeutycznego u dzieci ulegały licznym modyfikacjom, a dostępne w piśmiennictwie informacje są niejednorodne i często oparte na nielicznych retrospektywnych obserwacjach. Przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych badań jest niemożliwe ze względu na małą liczbę przypadków i długi przebieg choroby, dlatego jedynie duże, retrospektywne badania uwzględniające różne metody leczenia i czynniki prognostyczne umożliwiają dobór optymalnego schematu postępowania u dzieci z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy.

Cel pracy. Ocena skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym 131 dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka niepowodzeń lokoregionalnych, wyników leczenia przerzutów do płuc oraz późnych powikłań po leczeniu.

Materiał i metodyka. Badania własne obejmują grupę 235 dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy leczonych w latach 1973–2002. Całkowitą lub prawie całkowitą tyreoidektomię wykonano u 172 dzieci (73%), a u pozostałych chorych tyreoidektomię nieradykalną. Przerzuty do węzłów chłonnych bocznych szyi w czasie pierwotnej diagnozy stwierdzono u 106 (45%) chorych. U 85 (36%) chorych wykonano zmodyfikowaną limfadenektomię (36%), a limfadenektomię selektywną u 26 chorych (11%). Leczenie jodem promieniotwórczym zastosowano u 196 chorych (84%), ale w różnym okresie po zakończonym leczeniu operacyjnym.

Wyniki. W całej badanej grupie specyficzne przeżycie całkowite wynosi 100%, a przeżycie aktualizowane 99,5%. Odnotowano 12 wznów miejscowych w łożu tarczycy (5%), 23 wznowy w regionalnych węzłach chłonnych szyjnych (10%) i 47 przypadków przerzutów odległych (20%), głównie w płucach.

Aktualizowane 200-miesięczne przeżycie bez wznowy w łożu tarczycy wyniosło 96,2%, bez wznowy w węzłach chłonnych 90,6%. Wielowariantowa analiza ryzyka wykazała, że nieradykalny zakres operacji tarczycy i/lub węzłów chłonnych oraz brak terapii ^{131}I są niezależnymi czynnikami istotnie zwiększającymi ryzyko wznowy miejscowej.

Aktualizowane 15-letnie przeżycie całkowite po leczeniu jodem 131 przerzutów w płucach wynosiło 91,8%. Bezpośrednio po leczeniu całkowitą remisję (CR) scyntygraficzną uzyskano u 76% chorych, natomiast CR biochemiczną uzyskano u 11% chorych. W badaniach kontrolnych po upływie około 5 lat, wykonanych w warunkach stymulacji TSH, wskaźniki całkowitej emisji scyntygraficznej i biochemicznej wzrosły znamienne do odpowiednio 97% i 46%. Prawdziwie pozytywne wyniki całkowita remisja biochemicznej stwierdzono odpowiednio u 75% i 100% chorych bezpośrednio i 5 lat po zakończeniu leczenia izotopowego. Odsetek ten jest znacząco wyższy niż prawdziwie pozytywne całkowite remisje scyntygraficzne.

Po zastosowanym leczeniu jodem 131 u żadnego chorego nie stwierdzono cech masywnego zwłóknienia mięszu płucnego. Częstość niewielkiego, ograniczonego zwłóknienia wynosiła 7,5% i nie wykazywała zależności od obecności przerzutów do płuc czy podanej aktywności jodu 131. Badania czynnościowe płuc nie wykazały pogorszenia całkowitej pojemności płuc lub pojemności dyfuzyjnej płuc. Oceniając czynność hormonalną gonad u kobiet, nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy, natomiast u 22% mężczyzn leczonych jodem promieniotwórczym w dzieciństwie obserwowano podwyższony poziom FSH.

Wnioski. U dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy uzupełniająca terapia jodem ^{131}I jest skuteczną metodą leczenia uzupełniającego, która w sposób niezależny zmniejsza ryzyko ujawnienia wznów regionalnych i przerzutów w węzłach chłonnych.

Większość przerzutów odległych w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy wykazuje jodochwytność, a terapia jodem ^{131}I pozwala na osiągnięcie całkowitej remisji u około 50% chorych. W monitorowaniu odpowiedzi na leczenie ^{131}I przerzutów do płuc poziom tyreoglobuliny poniżej 2 ng/ml jest bardziej precyzyjnym wczesnym i późnym kryterium całkowitej regresji przerzutów w płucach niż scyntygrafia jodowa.

Ryzyko późnych zwłóknień popromiennych po leczeniu ^{131}I jest niewielkie i nie stanowi przeciwwskazania do stosowania tej metody leczenia u dzieci.

Evaluation of radioiodine therapy efficacy in treatment of differentiated thyroid cancer in children

Despite the fact that paediatric differentiated thyroid cancer (DTC) is a disease with an excellent prognosis, there is a continuous discussion on optimal therapeutic strategies, their sequence and standards. Surgery, radioiodine and L-thyroxin therapy are key elements in DTC treatment. However, treatment strategies and protocols in paediatric DTC have changed over the years and literature data are equivocal and usually based on small, retrospective studies. Since the questions surrounding the best treatment cannot be resolved by randomized trials due to the small number of cases and long natural disease history, large retrospective studies with multivariate evaluation of potential, confounding prognostic factors may be an alternative choice in tailoring optimal treatment algorithms in paediatric DTC.

Aim. To evaluate results of radioiodine therapy in paediatric DTC with special focus on risk of locoregional recurrence, lung metastases treatment and late side effects.

Material and methods. This is a retrospective study of 235 children and adolescents with DTC treated during the years 1973–2002. Total/near total thyroidectomy was performed in 172 children (73%). Lymph node metastases to lateral neck compartment were diagnosed in 106 (45%) children. Eighty five children (35%) had radical modified neck dissection and selective dissection was performed in 26 (11%). After the surgery 196 (84%) children were treated with radioiodine. In the prospective part of the study, 102 patients were evaluated with respect to late side effects of radioiodine therapy.

Results. Disease specific overall survival and actuarial survival were, respectively, 100% and 99.5%. Thyroid bed and lymph node recurrences were diagnosed respectively in 12 (5%) and 23 (10%) of cases. There were 47 (20%) patients with distant metastases, mostly to lungs.

Actuarial thyroid bed recurrence free survival was 96.2%, and lymph node recurrence free survival was 90.6%. In multivariate analysis non radical thyroid and/or lymph node operation and lack of radioiodine treatment were significant, independent risk factors for locoregional recurrence.

Lung metastases were radioiodine avid in 90% of cases and 15 years after radioiodine treatment actuarial survival was 91.8%. Immediately after radioiodine treatment complete scintigraphic and biochemical (during TSH stimulation) remission was achieved respectively in 76% and 11% of patients. These percentage, increased to 97% and 46% during observation. Complete biochemical remission was true positive in 75% and 100% cases immediately after, and 5 years after, radioiodine treatment. This was significantly higher than true positive results of complete scintigraphic remission. There was no massive lung fibrosis after radioiodine treatment. Small foci of increased lung density were diagnosed in 7.5% of patients, and were not related to diagnosis of lung metastases and radioiodine activity. Total lung capacity and diffusing lung capacity were not decreased. Gonadal function after radioiodine treatment was normal in all evaluated women, but FSH was increased in 22% of treated men.

Conclusions. Radioiodine treatment in children with differentiated thyroid cancer is an effective adjuvant therapy, that significantly decreases risk of thyroid bed and lymph node metastases.

Most of lung metastases in children with DTC are radioiodine avid and ^{131}I results in about 50% of complete disease remissions. Biochemical evaluation (Tg < 2 ng/ml) is more precise prognostic factor of complete remission than lack of radioiodine uptake.

Risk of late side effects is low after radioiodine treatment and is not a contraindication to ^{131}I treatment.

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, dzieci, leczenie ^{131}I , czynniki prognostyczne, przerzuty odległe, późne objawy uboczne

Key words: differentiated thyroid cancer, children, radioiodine therapy, prognostic factors, distant metastases, late side effects

1. WSTĘP

Zróżnicowany rak tarczycy (ZRT) jest najczęstszym nowotworem endokrynnym i jednocześnie jednym z najczęstszych (częściej występują jedynie nowotwory ośrodkowego układu nerwowego) nowotworów litych u dzieci (1,5%). W porównaniu do dorosłych u dzieci zróżnicowany rak tarczycy rozpoznawany jest ponad 10-krotnie rzadziej. W konsekwencji tej epidemiologicznej charakterystyki zebranie reprezentatywnej grupy dzieci (minimum 100 przypadków) leczonych z powodu tego nowotworu i to w jednym ośrodku wymaga co najmniej 10 lat. Większość opublikowanych opracowań [1–18] dotyczy małych liczebnie grup dzieci. Nierzadko, aby zgromadzić stosunkowo reprezentatywną grupę, są to wieloośrodkowe czy wieloletnie badania kliniczne. Tak więc oceny skuteczności stosowanych metod leczenia mają z konieczności charakter retrospektywny. Długi okres zbioru danych oraz wymagany długi (między 15 a 20 lat) okres obserwacji po leczeniu prawie wyklucza możliwość zaplanowania kontrolnych badań klinicznych.

Poza uznanym faktem, że ZRT u dzieci i młodzieży jest nowotworem o bardzo korzystnym rokowaniu, nieprzerwanie trwa dyskusja, nierzadko krytyczna, dotycząca skuteczności stosowanych metod terapeutycznych, ich sekwencji i rekomendowanych standardów. Metody terapeutyczne raka tarczycy stosowane u dzieci nie różnią się zasadniczo od tych wykorzystywanych w leczeniu osób dorosłych. Trzy podstawowe metody to leczenie chirurgiczne, terapia jodem promieniotwórczym (¹³¹I) i L-tyroksyną. Na przestrzeni lat, aż do chwili obecnej, strategie i protokoły postępowania terapeutycznego u dzieci ulegały licznym modyfikacjom, nawet w obrębie jednego ośrodka, i były uzupełniane wnioskami ekstrapolowanymi z badań ZRT u dorosłych. Dostępne w piśmiennictwie informacje są niejednorodne i porównywanie wyników leczenia zróżnicowanych raków tarczycy różnymi metodami jest wyjątkowo trudne i dlatego ich interpretacja powinna być ostrożna i krytyczna.

Przebieg zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci i młodzieży wykazuje różnice w porównaniu do osób dorosłych [19]. U dzieci rak tarczycy rozwija się częściej w wyniku ekspozycji na promieniowanie jonizujące, częściej jest rozpoznawany w zaawansowanym stadium, jak również częściej ujawniają się przerzuty regionalne i odległe oraz nawroty choroby. Jednak w opinii niektórych autorów [20] ten kli-

niczny obraz zmieniał się w kolejnych dziesięcioleciach. W przeszłości nawet u około 50% dzieci z rozpoznaniem ZRT występował epizod radioterapii w obszarze głowy i szyi. Obecnie, poza obszarami objętymi wypadkami radiacyjnymi (np. w Czarnobylu), dotyczy to jedynie około 3%. Również częstość klinicznie badanej szyjnej limfadenopatii zmniejszyła się dwukrotnie, 5-krotnie częstość naciekania otaczających tkanek i 3-krotnie częstość przerzutów odległych. Można to tłumaczyć zwiększoną wczesną wykrywalnością dziecięcego raka tarczycy, przy czym zmian w biologii tego nowotworu też nie można wykluczyć [21–25].

Nie dziwi zatem fakt, że w kolejnych dziesięcioleciach podejście terapeutyczne ulegało zmianom. Poszukiwanie optymalnej strategii leczenia skojarzonego pozostaje nadal przedmiotem nierzadko krytycznej dyskusji. W tej sytuacji wyniki opracowań Zimmermana i wsp. [4] oraz Brinka i wsp. [8] obejmujących nieliczne grupy 58 i 14 dzieci, leczonych ponad dekadę temu, a często w latach 30. i 40. ubiegłego wieku, trudno uznać za wiążące.

Niejednomyślne są także opinie dotyczące rozległości tyreoidektomii. W odniesieniu do pierwotnego, różnicowanego raka tarczycy, konkurują ze sobą 4 różne podejścia chirurgiczne: lobektomia, obustronna subtotalna tyreoidektomia oraz całkowita i prawie całkowita tyreoidektomia [3, 4]. Obecnie większość autorów opowiada się za całkowitą/prawie całkowitą tyreoidektomią [26], a część autorów nadal uważa za uzasadnione mniej radykalne postępowanie chirurgiczne u dzieci z ZRT [27, 28]. Rozróżnienie całkowitej/prawie całkowitej tyreoidektomii jest trudne i opiera się w zasadzie na subiektywnej ocenie operującego chirurga. Podczas całkowitej tyreoidektomii chirurg wycina całość tkanki tarczycowej wraz z torebką tarczycy. Natomiast prawie całkowita tyreoidektomia ma miejsce wtedy, gdy chirurg pozostawia niewielką ilość tkanki tarczycowej (około 1 ml w łoży każdego płata), aby uniknąć uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego lub gruczołów przytarczycowych. Biorąc pod uwagę wymiary tarczycy u dzieci, objętość pozostawionej pooperacyjnie tkanki gruczołowej powinna być mniejsza. W literaturze brak jednak ścisłej definicji, jaka ilość pozostawionego prawidłowego miększu tarczycy decyduje o uznaniu zabiegu operacyjnego za prawie całkowity. Rachmiel i wsp. [29], dokonując w 2006 roku przeglądu

piśmiennictwa (*evidence based*), postulowali, że w praktyce u dzieci należy stosować całkowitą lub prawie całkowitą tyreoidektomię.

Niektórzy autorzy [3, 17, 30] opowiadają się za nie do „końca” radykalnym postępowaniem chirurgicznym, argumentując, że zmniejsza ono ryzyko powikłań pooperacyjnych. W opinii Newmana i wsp. [6] oraz van Santena i wsp. [31] pozostawienie po operacji resztkowego guza tarczycy ma niewielki wpływ na odległe przeżycia, a ewentualna wznowa miejscowa może być leczona operacyjnie lub terapią ¹³¹I. Jednak z punktu widzenia biologii, a nie kliniki tego nowotworu, resztkowe subkliniczne ognisko komórek rakowych z dużym prawdopodobieństwem ulega ewolucji w bardziej agresywne pod względem dynamiki wzrostu i rozsiewu, jak to wynika z badań doświadczalnych nad pasażami kolejnych, potomnych populacji komórek nowotworowych. Również opisy przypadków [32–34] oraz obserwacje własne wskazują, że kolejne wznowy raka tarczycy charakteryzują się mniejszym zróżnicowaniem histopatologicznym i gorszym rokowaniem. Ponadto w zestawieniu ze znacznie dłuższym niż u dorosłych prognozowanym naturalnym przeżyciem u dzieci, czas, w którym może ujawnić się wznowa lub rozsiew, w przypadku dzieci jest znacznie dłuższy. Odmienne stanowisko w tej sprawie reprezentuje Maxon [35], który uważa, że nieradykalna tyreoidektomia zwiększa ryzyko, że dawka jodu stosowana jako leczenie po nieradykalnym zabiegu operacyjnym może okazać się za niska, a jej zasięg zbyt krótki, aby skutecznie wyeliminować (*cell killing*) wszystkie pozostałe komórki raka. Z kolei Hay twierdzi [20], że nieistotne jest, czy chirurgia jest wyłączną metodą leczenia czy też skojarzona jest z terapią ¹³¹I, ponieważ nie wpływa to znacząco na częstość wznów miejscowych, węzłowych czy przerzutów odległych. Jednak ten autor wywiódł argument z badań własnych obejmujących grupę chorych niskiego ryzyka wg kwalifikacji MACIS [36], AMES [37] i AGES [38], co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki (wiek jest bardzo istotnym, jednak nie jedynym ocenianym czynnikiem prognostycznym). A zatem wyniki tego autora należy interpretować z dużą ostrożnością i nie traktować ich jako uniwersalny standard terapeutyczny, tym bardziej, że autor opowiada się za koniecznością ograniczenia wskazań do terapii ¹³¹I, ale ich nie definiuje.

Postępowanie terapeutyczne w przypadkach z przerzutowo zmienionymi regionalnymi węzłami chłonnymi jest również przedmiotem szerokiej dyskusji. Na przestrzeni ponad 60 lat podejście terapeutyczne ulegało zmianie, od wycięcia regionalnych węzłów chłonnych, poprzez wycięcie węzłów z centralnego i/lub bocznego obszaru szyi, ultrasonograficznie monitorowanej selektywnej limfadenektomii do radykalnej obustronnej limfadenektomii. Hay i wsp. [39] oraz Thompson i wsp. [16] rekomendują oszczędzające leczenie miejscowe obejmujące prawie radykalną tyreoidektomię, selektywną limfadenektomię powiększonych

węzłów chłonnych szyi z następową ablacyjną terapią ¹³¹I. Z drugiej strony, ci sami autorzy zdecydowanie opowiadają się za ograniczoną, selektywną terapią ¹³¹I, argumentując, że w porównaniu do samodzielnej chirurgii skojarzenie jej z terapią ¹³¹I nie zmniejsza częstości niepowodzeń węzłowych i przerzutów odległych.

Z przeglądu dostępnego piśmiennictwa wynika, że preferencje autorów dotyczące stosowanych metod terapeutycznych i stopnia ich radykalności są różne. Jedną z przyczyn istniejących kontrowersji jest niejednorodność i niedostateczna liczebność badanych grup chorych. Z drugiej strony większość autorów [1, 2, 6, 9, 10, 14–16, 40–48] w ocenie niepowodzeń miejscowych i przerzutów koncentruje się na cechach i parametrach klinicznych, rzadko zwracając uwagę na biologię raka tarczycy.

Wznowa miejscowa rozwija się z pozostawianego mikroogniska raka poza chirurgicznymi marginesami wycięcia pierwotnej masy nowotworu i czas jej ujawnienia zależy od wielkości tego mikroogniska (liczby komórek). Natomiast przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe mogą ujawnić się jako niepowodzenie po leczeniu zasadniczym na drodze jednego z dwóch mechanizmów. Pierwszy dotyczy komórek przerzutowych, nierzadko genetycznie zmodyfikowanych, które wywędrują z pooperacyjnego, resztkowego mikroogniska raka do węzłów chłonnych lub innych narządów. Zróżnicowany rak tarczycy należy do grupy nowotworów, którą cechuje powolna dynamika wzrostu (względnie długi potencjalny czas podwojenia wynoszący miesiące, w porównaniu do dni w przypadku raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi). Konsekwencją powyższego mechanizmu jest późne, od miesięcy do kilku, a nawet kilkunastu lat, ujawnienie „wznów” węzłowych i przerzutów odległych.

Drugi prawdopodobny mechanizm polega na wyemigrowaniu komórek nowotworowych z pierwotnego ogniska raka już we wczesnym okresie jego wzrostu subklinicznego do węzłów chłonnych i/lub narządów odległych. Wzrost tych mikroognisk w węzłach chłonnych lub np. w płucach postępuje, ale z trudnym do oznaczenia opóźnieniem w stosunku do wzrostu guza pierwotnego. Uznane metody diagnostyki obrazowej (TK, NMR, PET, USG) nie są w stanie ujawnić takich mikroognisk. Również scyntygrafia jodowa stosowana w ocenie zaawansowania zróżnicowanego raka tarczycy nie zawsze jest w stanie zobrazować ogniska mikroprzerzutów z powodu ograniczeń związanych z rozdzielczością badania oraz znacznie niższym powinowactwem jodu do komórek nowotworowych niż do prawidłowego miększu tarczycy. W takich sytuacjach stopień zaawansowania klinicznego jest oznaczany jako N_0M_0 , podczas gdy biologiczne zaawansowanie jest $N_{b+}M_{b+}$. Dowodem istnienia tego drugiego mechanizmu jest bardzo wczesne (do kilku miesięcy) ujawnienie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych lub przerzutów odległych. Jeżeli zatem kryterium czasu

ujawnienia wznowy miejscowej lub przerzutów odległych jest zbyt krótkie, to w rzeczywistości część z nich istniała już w momencie pierwszej diagnozy i nie należałoby traktować ich jako wznowy lub przerzutu, obciążając w ten sposób wskaźnik niepowodzeń. Hay i wsp. [20] ustalili 6 miesięcy jako dolną granicę dla wznów miejscowych i węzłowych oraz 30 dni dla przerzutów odległych. Przy tak krótkiej granicy czasu w około 20% przypadków przerzuty w węzłach chłonnych istniały jako mikroogniska już w momencie pierwszej diagnozy (N_{b+}) i w prawie wszystkich przypadkach, w których przerzuty odległe ujawniły się w do 30 dni po leczeniu (M_{b+}). Zatem część przypadków uznanych za wznowę lub przerzuty odległe, w rzeczywistości nimi nie będąc, ma istotny wpływ na stopień wiarygodności oceny niepowodzeń.

Powyższe rozważania mogą mieć istotne implikacje kliniczne odnośnie stopnia radykalności tyreoidektomii i limfangiektomii. Wysoka radykalność tych dwóch operacji (jak sugeruje Hay) nie jest obciążona wysokim ryzykiem powikłań pooperacyjnych, jeśli operacja przeprowadzana jest we wyspecjalizowanych ośrodkach [49, 50]. Problem nie tylko dotyczy wycięcia podejrzanych węzłów chłonnych szyjnych. Jeśli nawet w trzech lub czterech węzłach stwierdzono ogniska przerzutowe, to jest to jedynie połowa informacji i to nie ta najważniejsza. Zasadnicza klinicznie jest informacja, ile łącznie usunięto węzłów chłonnych i w ilu stwierdzono ogniska raka. Im więcej węzłów wycięto, tym informacja ta staje się bardziej wartościowym i precyzyjnym wskaźnikiem prognostycznym i predykcyjnym, ponieważ znacząco zmniejsza liczbę mikroognisk przerzutowych do terapii ¹³¹I.

W dyskusji nad stopniem radykalności leczenia operacyjnego ZRT Jarzab i wsp. [51] oraz Handkiewicz-Junak i wsp. [52] wykazali w wielowariantowej analizie, że nieradykalna tyreoidektomia skutkuje progresją nowotworu. Z kolei terapia jodem ¹³¹I jest w większości opracowań traktowana jako problem uzupełniający. Dokonując przeglądu piśmiennictwa dotyczącego leczenia raka tarczycy u dzieci, na 100 losowo dobranych prac tylko w 8 terapia jodem ¹³¹I była tematem wiodącym. Dyskusja dotyczy między innymi wysokości aktywności jodu ¹³¹I. Mazzaferrri i wsp. [53] opowiadają się za stosowaniem wyższych aktywności do (3,7 GBq), aby zwiększyć skuteczność diagnostyczną i terapeutyczną przerzutów odległych. Inni autorzy [20] są zwolennikami niskich aktywności i ograniczania terapii ¹³¹I jako leczenia uzupełniającego. Nieliczne są informacje odnośnie czasu stosowania terapii ¹³¹I w sekwencji leczenia uzupełniającego. Chociaż w badaniach retrospektywnych [53], jak i dużych metaanalizach [54] wykazano korzystny wpływ terapii ¹³¹I w zróżnicowanym raku tarczycy u dorosłych, w przypadku dzieci wielu autorów prezentuje krytyczne stanowisko lub tylko formułuje niejasne wskazania do jej stosowania [20, 55, 56]. Pojawia się zatem potrzeba

opracowań, w których ocenia się skuteczność terapii ¹³¹I, również w relacji do różnych stopni radykalności tyreoidektomii i limfangiektomii traktowanych jako niezależne interwencje terapeutyczne.

Istotną trudność w ocenie porównawczej badań prowadzonych w różnych ośrodkach sprawia różna interpretacja pojęć: całkowita regresja (CR), wznowa miejscowa i przerzut odległy [6, 17, 57]. Odróżnienie u dzieci progresji resztkowego nowotworu po operacji od nawrotu nie jest proste i może mieć wpływ na różnice w publikowanych wynikach badań.

W ocenie skuteczności zróżnicowanego raka tarczycy zarówno u dorosłych, jak i u dzieci istotne znaczenie ma ocena scyntygraficzna i biochemiczna. Obie te metody stają się mało wiarygodne w przypadku pozostawienia kikutów tarczycy po samodzielnym leczeniu chirurgicznym. Według amerykańskich i europejskich zaleceń dotyczących leczenia ZRT [55, 56] za graniczną wartość Tg w warunkach stymulacji TSH uznaje się 2 ng/ml. Potwierdzają to badania Kima i wsp. [58], z których wynika silna 98% negatywna predykcja nawrotu u chorych, u których pooperacyjne oznaczenia Tg nie przekraczają 2 ng/ml. Wskaźnik poziomu tyreoglobuliny (Tg) jest w opinii wielu autorów nie tylko użyteczny we wczesnym rozpoznaniu nawrotu (wznowy lub przerzutów), ale także ważny z punktu widzenia decyzji terapeutycznych. Podwyższona wartość Tg po skutecznym leczeniu wznowy lub przerzutów odległych ulega obniżeniu do wartości, które występują u dzieci, u których nigdy nie doszło do wznowy lub przerzutów odległych. Kłopot interpretacyjny pojawia się w przypadku obecności przeciwciał antyTg (przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie), które powodują fałszywie ujemne wyniki oznaczeń stężenia tyreoglobuliny.

Scyntygraficzne gromadzenie jodu jest również traktowane jako użyteczne kryterium CR, ale tylko w przypadkach po radykalnej tyreoidektomii. Scyntygrafia jodowa jest bardzo czułym narzędziem diagnostycznym pozwalającym wykryć jodochwytnie przerzuty nowotworowe, gdy inne badania (np. tomografia komputerowa) nie wykazują żadnej patologii. W tych przypadkach jedynie wykonanie scyntygrafii jodowej, najlepiej po podaniu wysokich terapeutycznych aktywności jodu ¹³¹I, pozwala na właściwą ocenę stopnia zaawansowania choroby [59, 60]. Brak scyntygrafii może przyczynić się do błędnego zaniżenia stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Jeśli pozostawiona została duża masa prawidłowej tkanki tarczycowej, scyntygrafia jodowa może być fałszywie ujemna w ogniskach przerzutowych. Spowodowane jest to wielokrotnie wyższą zdolnością gromadzenia jodu przez prawidłowe tyreocyty w porównaniu do komórek ZRT. Dodatkowo sytuację komplikuje fakt, że u około 30% chorych (osoby dorosłe) ogniska przerzutowe nie wykazują zdolności gromadzenia jodu. Pomimo licznych badań brak jest oceny stopnia korelacji

wyników scyntygrafii z poziomem Tg oraz odpowiedzi na pytanie czy oba badania można uznać za tożsame, czy też wskaźnik fałszywie pozytywny obniża wartość predykcją jednego z nich.

Przedstawione wątpliwości i tocząca się krytyczna dyskusja wokół optymalnych metod terapeutycznych oraz niewystarczające ilości opracowań dotyczących skuteczności

terapii ¹³¹I zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci upoważnia do podjęcia własnych badań nad skutecznością terapii jodem promieniotwórczym w relacji do istotnych czynników klinicznych, poprzedzających ją metod leczenia operacyjnego oraz niezależnej analizy niepowodzeń oraz oceny bezpieczeństwa tej metody z punktu widzenia późnych powikłań popromiennych.

2. CEL PRACY

Celem własnych badań jest ocena skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym 131 dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy z uwzględnieniem radykalności pierwotnego leczenia operacyjnego (tyreoidektomii i limfangiektomii).

Szczególnym celem pracy jest:

a) ocena czynników ryzyka niepowodzeń, tj. wznów miejscowych w łożu tarczycy, wznów w regionalnych

węzłach chłonnych szyjnych i przerzutów odległych oraz skuteczności terapii ¹³¹I tych niepowodzeń;

b) prospektywna ocena późnych powikłań popromiennych w płucach i ewentualnych zaburzeń gonadalnych w wieku dorosłym po terapii ¹³¹I.

3. MATERIAŁ I METODYKA

3.1. Materiał kliniczny

Badania własne obejmują grupę 239 dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) leczonych w latach 1973–2002 w Instytucie Onkologii w Gliwicach.

Przyjęto następujące kryteria doboru materiału klinicznego:

- potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie raka tarczycy z wykluczeniem raka anaplastycznego i rdzenia stęgo,
- wiek ≤ 19 lat w dniu operacji z powodu raka tarczycy,
- stopień zaawansowania pT1-4 N0-1 M0-1,
- chorzy zakwalifikowani do leczenia radykalnego z intencją wyleczenia,
- pełna dokumentacja leczenia ¹³¹I z oceną skuteczności i tolerancji leczenia,
- w przypadku wykrycia niepowodzeń miejscowych i/lub odległych pełna dokumentacja o czasie ich wystąpienia, zastosowanych metodach leczenia i ich skuteczności.

Z grupy 239 chorych wyłączono 4 przypadki zróżnicowanego raka tarczycy, w których z powodu zaawansowania procesu nowotworowego przeprowadzono jedynie leczenie paliatywne. A zatem przedmiotem szczegółowej analizy jest grupa 235 chorych (tab. I). W badanej grupie odsetek dziewczynek był ponad 2,5 krotnie większy niż chłopców (72% vs 28%), prawie połowa dzieci była w wieku powyżej 15 lat, przy czym dziewczynki dominowały w przedziale wieku 15–18 lat, a odsetek dzieci w wieku poniżej 10 lat nie przekraczał 10%. U ponad 80% chorych stwierdzono raka brodawkowatego, w tym u 29% z komponentą pęcherzykową. Ponieważ pierwotne leczenie było w większości prowadzone poza Instytutem, stopień zaawansowania guza pierwotnego można było oznaczyć u 141 dzieci (60%). Przewagę stanowiły przypadki w stopniu pT2 (41%). W 43 przypadkach (18%) nie oceniono histopatologicznie regionalnych węzłów chłonnych, u 9% (20 przypadków) stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych szyjnych przedziału środkowego (grupa V), jednak nie oceniano histopatologicznie węzłów bocznych. W pozostałej grupie 172 chorych, odsetek chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych był prawie dwukrotnie wyższy niż przypadki w zaawansowaniu N0 (45% vs 28%). W momencie pierwotnego rozpoznania choroby przerzuty odległe stwierdzono w 17% przypad-

ków, a u 7 chorych (3%) ujawniły się one w okresie powyżej 2 lat po leczeniu. Łącznie przerzuty odległe stwierdzono u 47 (20%) chorych (tab. I).

3.2. Metody leczenia

Pełne leczenie skojarzone przeprowadzono w Instytucie Onkologii u 58 chorych (25%). U pozostałych 177 chorych w Instytucie przeprowadzono uzupełniające leczenie opera-

Tabela I. Charakterystyka kliniczna

Cechy/parametry	Liczba chorych
Płeć	
Dziewczynki	169 — 72%
Chłopcy	66 — 28%
Wiek	
< 10 lat	24 — 10%
10–15 lat	97 — 41%
15–18 lat	114—49%
Zaawansowanie według UICC 1997	
Guz pierwotny (T)	
1 — jednoogniskowy	1 — 1%
1 — wielogniskowy	12 — 5%
2	97 — 41%
3	13 — 6%
4	18 — 8%
x (brak oceny histologicznej)	94 — 40%
Węzły chłonne boczne szyi (N)	
0	66 — 28%
1: węzły szyjne boczne	106 — 45%
węzły okołotarczycowe	20 — 9%
x (brak oceny histologicznej)	43 — 18%
Przerzuty odległe (M)	
0	188 — 80%
1	47 — 20%
Histologia	
Rak brodawkowaty	125 — 53%
Rak brodawkowaty (typ pęcherzykowy)	68 — 29%
Rak pęcherzykowy	42 — 18%

*stopień zaawansowania T znany jedynie u 141 dzieci

cyjne i/lub leczenie ¹³¹I. Od 1995 roku obowiązuje algorytm skojarzonej terapii zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci i obejmuje on:

- a) całkowitą tyreoidektomię z limfadenektomią centralną i biopsją chirurgiczną węzłów chłonnych bocznych szyi (leczenie wiodące). Biopsja chirurgiczna wykonywana jest w trakcie śródoperacyjnej inspekcji makroskopowej, z badaniem histopatologicznym węzła chłonnego (podejrzanego o obecność ogniska przerzutowego) pobranego z przedziału bocznego szyi;
- b) zmodyfikowaną limfadenektomię boczną szyi w przypadku obecności przerzutów do węzłów chłonnych bocznych szyi, stwierdzonych w przedoperacyjnym badaniu cytologicznym lub w badaniu histopatologicznym węzłów pobranych śródoperacyjnie;
- c) pooperacyjne uzupełniające leczenie jodem 131 z wyjątkiem przypadków:
 - w stopniu zaawansowania pT1aN0M0 (UICC 2002);
 - gdy scyntygrafia diagnostyczna nie wykazuje gromadzenia jodu w łożu tarczycy, a poziom stymulowanej tyreoglobuliny nie przekracza 30 ng/ml [61], od 2003 roku za próg odcięcia przyjęto 2 ng/ml;
- d) terapii L-tyroksyną w każdym przypadku.

Całkowitą lub prawie całkowitą tyreoidektomię wykonano u 172 dzieci (73%), a u pozostałych chorych tyreoidektomię nieradykalną (tab. II). W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych zmodyfikowaną limfadenektomię wykonano u 85 chorych (36%), a limfadenektomię selektywną u 26 chorych (11%). Biopsję chirurgiczną wykonano u 72 chorych (31%). U 52 chorych (22%) nie zastosowano leczenia operacyjnego węzłów chłonnych szyi.

Leczenie jodem promieniotwórczym zastosowano u 196 chorych (84%), ale w różnym okresie po zakończonym leczeniu operacyjnym, tj. u 147 (62,5%) przed upływem 12 miesięcy, u 30 chorych (13%) w czasie między 12 a 24 miesiącem po operacji, u kolejnych 19 chorych (8%) leczenie jodem 131 przeprowadzono po upływie 2 lat od leczenia operacyjnego, a 28 chorych (11,9%) nigdy nie było leczonych izotopowo (tab. II). U 11 chorych (5%) leczenie jodem promieniotwórczym przeprowadzono po rozpoznaniu wznowy procesu nowotworowego w łożu tarczycy.

3.3. Metodyka badań

Z powodu zróżnicowanego materiału klinicznego pod względem miejsca leczenia, zróżnicowanych metod leczenia i kryteriów ich skuteczności metodyka badań własnych jest złożona. Retrospektywnie oceniano skuteczność uzupełniającego leczenia jodem promieniotwórczym po leczeniu operacyjnym, oraz w przypadkach z rozsiały rakiem tarczycy. Natomiast badanie prospektywne dotyczy powikłań po leczeniu jodem 131, ponieważ kliniczne i diagnostyczne badania kontrolne zaplanowano i przeprowadzono w In-

Tabela II. Charakterystyka metod leczenia

Zakres leczenia	Liczba chorych	%
Gruzoł tarczowy		
Całkowita tyreoidektomia	20	8
Całkowita tyreoidektomia + terapia ¹³¹ I	152	65
Niecałkowita tyreoidektomia	19	8
Niecałkowita tyreoidektomia + terapia ¹³¹ I	44	19
Regionalne węzły chłonne		
Limfadenektomia	10	4
Ujemna biopsja chirurgiczna	9	4
Selektywna limfadenektomia	9	4
Brak leczenia operacyjnego	10	4
Limfadenektomia + terapia ¹³¹ I	75	32
Ujemna biopsja chirurgiczna + terapia ¹³¹ I	63	27
Selektywna limfadenektomia + terapia ¹³¹ I	17	7
Brak leczenia operacyjnego + terapia ¹³¹ I	42	18

stytucie. Ocenę czynnościową płuc prowadzono we współpracy z Samodzielnym Szpitalem Klinicznym nr 3 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

3.3.1. Ocena zakresu i skuteczności leczenia operacyjnego

Efekt leczenia operacyjnego oceniano niezależnie dla tarczycy i regionalnych węzłów chłonnych szyjnych.

W ocenie zakresu leczenia operacyjnego tarczycy przyjęto następujące kryteria: całkowitą/prawie całkowitą tyreoidektomię uznawano, jeśli jodochwytność w łożu tarczycy wynosiła < 10% i/lub objętość pozostawionych kikutów tarczycy w badaniu USG nie przekraczała 1 ml po każdej stronie, natomiast niecałkowite wycięcie tarczycy, jeśli powyższe kryteria nie były spełnione

W odniesieniu do węzłów chłonnych szyi zmodyfikowaną limfadenektomię stosowano w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych szyjnych, lub wykonywano biopsję chirurgiczną węzłów chłonnych bocznych szyi w przypadku gdy w badaniach przedoperacyjnych nie stwierdzono obecności przerzutów. Za niewystarczające leczenie uznawano selektywną limfadenektomię lub kliniczną/ultrasonograficzną ocenę węzłów chłonnych.

Aktywność terapeutyczną ¹³¹I ustalano w relacji do wieku i stopnia zaawansowania raka tarczycy. Dzieci w wieku do 12 lat otrzymywały 74–92,5 MBq/kg wagi ciała. Starszym dzieciom podawano aktywność 2,2–3,7 MBq w pooperacyjnej terapii uzupełniającej przy nieobecności przerzutów odległych lub 3,7 GBq w terapii przerzutów odległych. Większość chorych otrzymała jednorazowo wyznaczoną aktywność ¹³¹I. Wskazania do kolejnego leczenia stanowiła przetrwała jodochwytność na szyi stwierdzana w diagno-

Tabela III. Kryteria skuteczności leczenia przerzutów odległych jodem promieniotwórczym

Kryteria skuteczności	Wyniki badań diagnostycznych		
	Scyntygrafii ¹³¹ I	Poziom tyreoglobuliny (Tg) po stymulacji TSH	Badanie radiologiczne (rtg/TK)
Całkowita remisja (CR)	Brak patologicznego gromadzenia ¹³¹ I	< 2 ng/ml	Brak ognisk(a) odległego przerzutu
Częściowa remisja* (PR)	Brak patologicznego gromadzenia ¹³¹ I lub zmniejszenie ilości/intensywności gromadzenia ¹³¹ I**	Obniżenie Tg powyżej 50% wartości wyjściowej	Zmniejszenie wymiarów przerzutu(ów) o minimum 30% w więcej niż jednym ognisku
Stagnacja (SD)	Nie spełnione żadne z powyższych kryteriów		
Progresja (PD)	Pojawienie się nowych ognisk gromadzenia	Wzrost stężenia Tg o > 50%	Obecność nowych ognisk przerzutowych lub wzrost wymiaru o 30% w więcej niż jednym ognisku przerzutowym

*spełnienie tylko jednego kryterium przy braku progresji w dwóch pozostałych; **ocena wizualna

stycie izotopowej wykonywanej 6–12 miesięcy po leczeniu izotopowym lub obecność przerzutów odległych. W tym ostatnim przypadku podawano od 2 do 10 kursów leczenia, a mediana skumulowanej aktywności ¹³¹I wynosiła 14,5 GBq.

Nie stosowano terapii ¹³¹I w przypadku całkowitej tyreoidektomii, gdy wychwyty radioznacznika na szyi wynosił < 1%, z wyjątkiem gdy stymulowany poziom tyreoglobuliny w surowicy przekraczał 30 ng/ml [61].

3.3.2. Ocena skuteczności leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym

Za podstawowe kryterium skuteczności leczenia przyjęto brak lub obecność wznowy miejscowej w łożu tarczycy i/lub w regionalnych węzłach chłonnych potwierdzone cytologicznie (obecność komórek zróżnicowanego raka tarczycy) w okresie nie wcześniej niż 9 miesięcy od zakończenia leczenia pierwotnego. Przypadki, w których wznowa ujawniała się wcześniej, w okresie do 9 miesięcy po leczeniu operacyjnym, traktowano jako efekt nieradykalnej operacji i kwalifikowano do reoperacji.

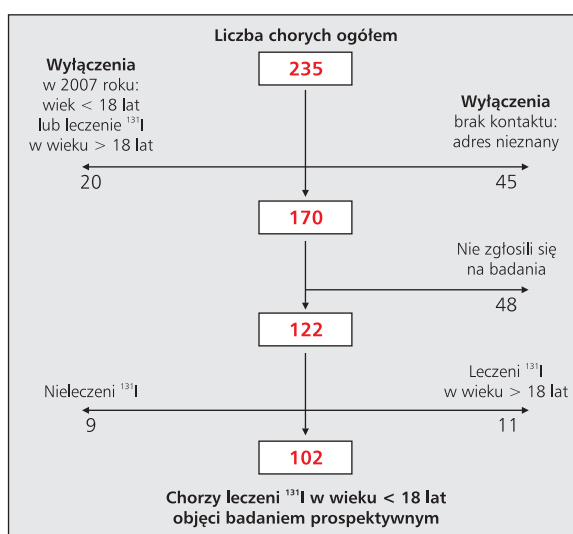
Jeżeli wznowa ujawniała się jednocześnie w tarczycy i węzłach chłonnych, skuteczność leczenia jodem ¹³¹I oceniano osobno dla każdej z dwóch lokalizacji wznowy.

3.3.3. Ocena skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym przerzutów odległych

Jako kryteria skuteczności wykorzystano wyniki badania scyntygraficznego, radiologicznego i oznaczeń tyreoglobuliny (tab. III).

3.3.4. Ocena powikłań terapii ¹³¹I

Prospektywną ocenę efektów ubocznych leczenia ¹³¹I raka tarczycy rozpoczęto w 2007 roku i objęto nią 102 dorosłych (grupa B, ryc. 1) leczonych jodem promieniotwórczym z powodu raka tarczycy przed ukończeniem 18 roku życia, u których przeprowadzono regularne badania kontrolne



Rycina 1. Charakterystyka doboru materiału klinicznego do prospektywnego badania powikłań po terapii ¹³¹I

według przyjętych kryteriów, po uzyskaniu ich zgody. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Centrum Onkologii w Gliwicach. Przypadki w grupie B stanowiły 43% materiału retrospektywnego grupy A.

Przyjęto następujące kryteria oceny powikłań terapii ¹³¹I:

- wywiad w kierunku rozpoznania innych niż rak tarczycy nowotworów złośliwych, które ujawniły się po zakończeniu leczenia raka tarczycy;
- cechy radiologiczne (TK z użyciem algorytmu wysokiej rozdzielczości) popromiennego zwłóknienia płuc;
- ocena czynnościowa układu oddechowego na podstawie:
 - oznaczenia pojemności całkowitej płuc (pletyzmoGRAFIA — ocena restrykcji);
 - oznaczenia stopnia obturacji dróg oddechowych (spirometria);
- oznaczenia zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach (ocena stopnia zmian śródmiąższowych);

- e) oznaczeń poziomu FSH, LH, estradiolu (kobiety) lub testosteronu (mężczyźni) — ocena wydolności hormonalnej jajników/jąder;
- f) liczba i stan zdrowia potomstwa.

3.4. Metodyka statystyczna

Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

Częstość i czas ujawnienia wznovy miejscowej (LR) w łożu tarczycy lub węzłach chłonnych analizowano metodą

Kaplana-Meiera. W ocenie związków wybranych czynników prognostycznych (płeć, wiek, stopień zaawansowania, typ histopatologiczny raka, radykalność operacji tarczycy oraz regionalnych węzłów chłonnych oraz zastosowanie lub niezastosowanie pooperacyjnej terapii jodem 131) z wystąpieniem wznovy miejscowej wykorzystano analizę jednowariantową testem Coxa-Mantla oraz analizę wielowariantową z wykorzystaniem modelu regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa. Wartość prognostyczną scyntygrafii jodowej w porównaniu do oznaczeń Tg oceniano metodą diagramów Venna.

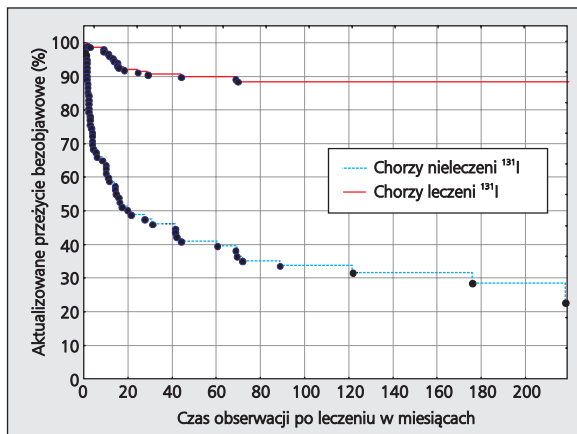
4. WYNIKI

4.1. Wyniki ogólne

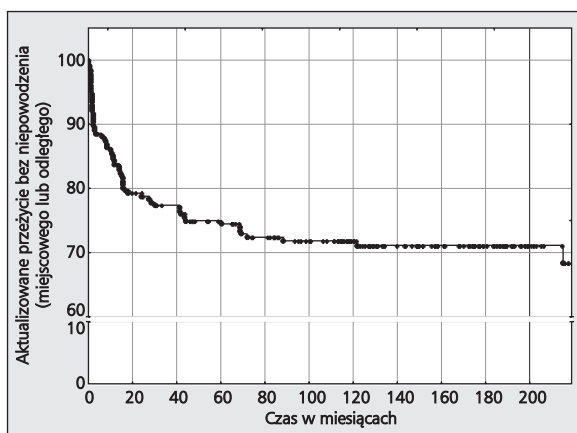
W grupie 235 chorych odnotowano 1 zgon z powodu raka piersi w wieku 33 lat (chora leczona z powodu raka tarczycy w wieku 13 lat, następnie trzykrotnie operowana z powodu wznowy, u której uzyskano całkowitą remisję). A zatem specyficzne przeżycie całkowite wynosi 100%, a przeżycie aktualizowane 99,5%.

Retrospektywny charakter i niejednorodność materiału klinicznego utrudnia objęcie analizą szczegółową całej grupy 235 dzieci, ponieważ były one kierowane do Instytutu z różnych rejonów kraju, w różnym czasie po leczeniu operacyjnym, nie zawsze radykalnym w zakresie tarczycy oraz regionalnych węzłów chłonnych. Część z nich (28 przypadków — 12%) w ogóle nie była leczona jodem 131, a kolejnych 56 (24%) otrzymało leczenie ¹³¹I po niepowodzeniu miejscowym i/lub odległym lub dopiero w trakcie leczenia izotopowego stwierdzono przetrwałą chorobę nowotworową. Pozostałą część chorych leczono jodem promieniotwórczym w różnym okresie po leczeniu operacyjnym, tj. w krótszym niż 12 miesięcy (113 przypadków), pomiędzy 12 i 24 miesiącem (25 przypadków), a 13 chorych nawet po upływie 24 miesięcy po leczeniu operacyjnym. Wszystkie te czynniki wzięto pod uwagę w kolejnych etapach analizy, przyjmując arbitralnie czas obserwacji 200 miesięcy jako kryterium odcinające dla wyników leczenia. Powyżej 200 miesięcy w obserwacji pozostawało jedynie 12 (5%) chorych.

Niejednorodność retrospektywnego materiału klinicznego umożliwia wszechstronną analizę szeregu zmiennych klinicznych terapeutycznych, ale jednocześnie wymaga ostrożnej i krytycznej oceny wyników. Na ogólne wyniki leczenia miały wpływ niepowodzenia miejscowe i przerzuty odległe (82 niepowodzenia odnotowane u 72 chorych), ale również w przypadku tych zdarzeń chorzy byli leczeni jodem 131 w celu uzyskania scyntygraficznej (brak gromadzenia radioznacznika) i biochemicznej (stężenie Tg podczas stymulacji TSH < 2 ng/ml) całkowitej regresji (CR), którą przyjęto jako kryterium wyleczenia. Odnotowano 88% 200-miesięczne przeżycie bezobjawowe (DFS) w grupie leczonej jodem promieniotwórczym (ryc. 2) w porównaniu do 28% w grupie, w której nie zastosowano terapii ¹³¹I ($p < 0,0001$). Po uwzględnieniu wznów miejscowych i przerzutów odległych jako zdarzeń niekorzystnych, 200-miesięczne przeżycie



Rycina 2. Aktualizowane przeżycie bezobjawowe w zależności od zastosowania terapii ¹³¹I. Grupę chorych nieleczonych jodem 131 ($n = 83$) stanowią osoby nigdy nieleczone izotopowo ($n = 28$) oraz osoby, u których leczenie ¹³¹I zastosowano dopiero po ujawnieniu wznowy i/lub przerzutów odległych



Rycina 3. Aktualizowane przeżycie bezobjawowe bez wznów miejscowych i przerzutów odległych

bezobjawowe bez niepowodzeń (*local-distant disease free survival* — L/D-DFS) wyniosło 71,5% (ryc. 3). Czas podania ¹³¹I przed lub po upływie 24 miesięcy od leczenia operacyjnego tylko nieznacznie ($\leq 5\%$) i niezamiennie wiązał się z obniżeniem wskaźnika L/D-DFS.

Ocena wyników leczenia na podstawie ostatniego badania scyntygraficznego i oznaczonego poziomu Tg objęła grupę chorych, u których te badanie wykonano i wyniki uznano za wiarygodne. Z oceny wyłączono chorych, którzy na badania kontrolne zgłaszali się nieregularnie lub zostali straceni z obserwacji oraz chorych, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (przeciwciała antyTg).

Kontrolne badanie scyntygraficzne wykonano u 215 chorych (91%). W tej grupie ujemny wynik oznaczający całkowitą regresję (CR) odnotowano u 197 chorych (92%). Znamienne częściej ujemny wynik scyntygrafii uzyskiwano w grupie chorych leczonych jodem promieniotwórczym (tab. IV). Nie stwierdzono znaczącej różnicy w odsetkach wyników ujemnych w relacji do czasu włączenia leczenia jodem ^{131}I po leczeniu operacyjnym. Spośród 18 kontrolnych badań scyntygraficznych, w których stwierdzono gromadzenie radioznacznika, w 17 przypadkach było to gromadzenie w łożu tarczycy (11 chorych nie leczonych ^{131}I , u 6 leczonych jodem ^{131}I stwierdzono śladowe gromadzenie w łożu tarczycy przy stężeniu Tg < 2 ng/ml w warunkach stymulacji TSH), a w jednym śladowe gromadzenie w rzucie klatki piersiowej po wcześniejszej terapii ^{131}I przerzutów do płuc.

Oznaczenie tyreoglobuliny (w warunkach stymulacji TSH) po zakończonym leczeniu wykonano u 212 chorych. Całkowitą regresję biochemiczną (Tg < 2 ng/ml) odnotowano w 159 przypadkach (75%). Jednak u 20 chorych stwierdzono obecność przeciwciał anty-Tg i dlatego uzyskany wynik potraktowano jako mało wiarygodny. Tę podgrupę włączono z dalszej oceny. Ostatecznie biochemiczną CR oceniano w grupie 192 chorych z brakiem przeciwciał anty-Tg i u 141 chorych (73%) odnotowano całkowitą remisję (tab. IV). W pozostałych 51 przypadkach poziom stymulowanej tyreoglobuliny wynosił > 2 ng/ml, z czego 27 (53%) chorych przeżyło leczenie z powodu przerzutów odległych i/lub wznowy lokoregionalnej.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że odsetek biochemicznej CR był znacznie (p < 0,0001) niższy niż scyntygraficzna CR (73 vs 92%). Ta różnica odnosi się jedynie do grup chorych, których terapię ^{131}I zastosowano w czasie krótszym niż 24 miesiące po leczeniu operacyjnym, natomiast nie dotyczyła chorych nie leczonych lub leczonych jodem ^{131}I po upływie 24 miesięcy od operacji. Uzyskane wyniki

Tabela V. Częstość wznów miejscowych (łoża tarczycy) w zależności od radykalności leczenia operacyjnego i terapii ^{131}I

Terapia ^{131}I	Tyreoidektomia	
	Radykalna	Nieradykalna
Tak	1 — 117%	0
Nie	0	11 — 83%

skłaniają do sugestii, że poziom Tg > 2 ng/ml jest bardziej wiarygodnym kryterium wyleczenia (CR) niż ujemny wynik scyntygrafii, który w średnio 10–20% przypadków może dać wynik fałszywie negatywny, to znaczy wskazywać na brak ogniska raka tarczycy, podczas gdy oznaczony poziom Tg > 2 ng/ml przemawia za ich obecnością.

4.2. Niepowodzenia leczenia

W grupie 235 chorych odnotowano 12 wznów miejscowych w łożu tarczycy (5%), 23 wznowy w regionalnych węzłach chłonnych szyjnych (10%) i 47 przypadków przerzutów odległych (20%), głównie w płucach.

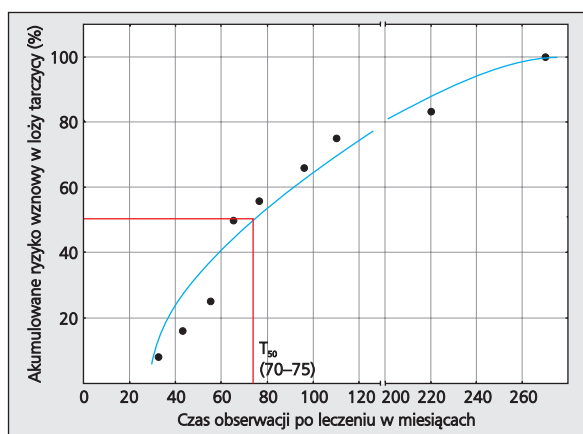
4.2.1. Wznowy miejscowe w łożu tarczycy (TBR)

Wśród 12 przypadków TBR 11 wystąpiło u chorych, u których leczenie operacyjne było nieradykalne i nie zastosowano terapii ^{131}I bezpośrednio po operacji (tab. V). Tak więc odsetek (ryzyko) wznów miejscowych w grupie chorych z radykalną tyreoidektomią wynosi 1/172 (< 0,1%) w porównaniu do 17% (11/63) w przypadku nieradykalnej tyreoidektomii (p < 0,0001).

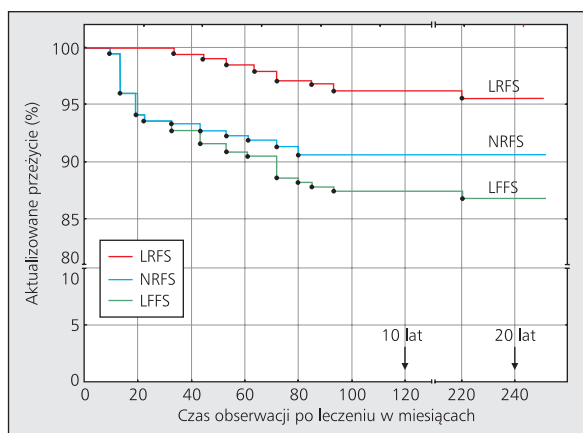
Rycina 4 przedstawia krzywą akumulowanego ryzyka wznowy miejscowej w łożu tarczycy w funkcji czasu po leczeniu operacyjnym. Wskaźnik T_{50} oznaczający czas ujawnienia 50% wznów wyniósł 70–75 miesięcy. Przyjmując, że przetrwały ogniska komórek raka po nieradykalnej operacji zawiera 10^3 komórek raka (1 μg), to ujawnienie wznowy miejscowej wymaga około 20 podwojeń tej liczby w celu ujawnienia ogniska o objętości około 0,5 cm^3 . Przyjmując $T_{50} = 70\text{--}75$ miesięcy, oszacowano średni czas podwojenia raka brodawkowatego tarczycy (T_v) ≈ 105 dni ($T_v = 70\text{--}75$ miesięcy/podwojeń = 2100–2150 dni/20 podwojeń = 105–107 dni), tj. około 3,5 miesiąca. Wcześniejsze lub późniejsze niż 70–75 miesięcy ujawnienie wznowy wskazuje

Tabela IV. Ocena skuteczności terapii ^{131}I (CR) na podstawie ujemnej scyntygrafii* i poziomu tyreoglobuliny < 2 ng/ml w warunkach stymulacji TSH

Terapia ^{131}I	Ogólna liczba chorych	Liczba chorych z kontrolną scyntyografią	Kontrolna scyntygrafia (brak gromadzenia)	Liczba chorych z oznaczoną Tg	Tg < 2 ng/ml
≤ 12 mies.	147	137	132 — 96%	126	89 — 71%
12–24 mies.	30	29	29 — 100%	27	23 — 85%
> 24 mies.	30	29	27 — 93%	25	20 — 80%
Brak	28	20	9 — 45%	14	9 — 64%
Ogółem	235	215 (91%)	197 — (92%)	192	141 — 73%



Rycina 4. Akumulowane ryzyko wznowy w łozy tarczycy w funkcji czasu



Rycina 5. Aktualizowane przeżycie bezobjawowe: bez wznów miejscowych (LRFS, local recurrence free survival), wznów węzłowych (NRFS, nodal recurrence free survival) i łącznie (LFFS, local failure free survival)

na większą lub mniejszą liczbę komórek w przetrwałym mikroognisku raka.

Aktualizowane 200 miesięczne przeżycie bez wznowy miejscowej (LRFS) wyniosło 96,2% (ryc. 5). Z analizy wielowariantowej klinicznych czynników ryzyka (tab. VI) wynika, że płeć, wiek i typ histopatologiczny raka tarczycy nie wykazuje znamiennej niezależnej korelacji z ryzykiem wznowy TBR, natomiast czynniki terapeutyczne, tj. nieradykalna tyre-

idektomia i brak terapii ^{131}I znamienne ($p = 0,03$ i $p = 0,002$) i niezależnie zwiększają prawie 11-krotnie ryzyko wznowy w łozy tarczycy.

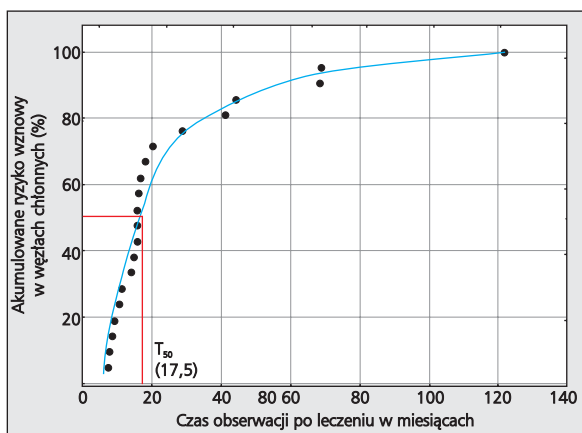
4.2.2. Wznowy w węzłach chłonnnych szyi (NR)

Wznowa w węzłach chłonnnych szyjnych wystąpiła w 23 chorych (10%), przy czym u 3 chorych współistniała ze wznową w łozy tarczycy. Wznowa NR ujawniła się w okresie od 9 do 122 miesięcy po pierwotnej tyreoidiektomii. Wyznaczony z krzywej akumulowanego ryzyka wznów węzłowych (ryc. 6) wskaźnik T_{50} dla ujawnienia 50% NR wynosi 17,5 miesiąca. Przyjmując takie samo założenie jak w rozdziale 4.2.1, oznaczony wskaźnik T_{50} wykorzystano do oznaczenia czasu podwojenia (T_{vpot}) dla komórek przerzutowych w węzłach chłonnnych, który wyniósł około 23–35 dni. Wprawdzie z badań radiobiologicznych wynika, że potencjalny czas podwojenia objętości komórek przerzutowych jest krótszy niż pierwotnych komórek raka, ale oznaczony $T_{\text{vpot}} \approx 23\text{--}25$ dni w porównaniu do T_v pierwotnych komórek raka brodawkowego tarczycy jest mało prawdopodobny. Bardziej logiczna wydaje się sugestia, że niewykrywalne mikroogniska nowotworowe w wielu przypadkach były obecne już w trakcie pierwszej diagnozy i wykonane limfadenektomie nie były w pełni radykalne. Analiza częstości NR w zależności od radykalności pierwotnego leczenia operacyjnego i terapii ^{131}I (tab. VII) wskazuje, że w 15 spośród 23 NR (87%) limfadenektomia była nieradykalna (selektywna) lub jej nie wykonano. W ponad połowie NR pacjenci nie byli leczeni jodem promieniotwórczym bezpośrednio po pierwotnym leczeniu operacyjnym.

Aktualizowane 5-letnie przeżycie bez wznowy węzłowej (NRFS) wyniosło 92,3%, a 200-miesięczne 90,6% (ryc. 5). Ogółem 200-miesięczne przeżycie bezobjawowe bez niepowodzeń miejscowych wyniosło 86,6%. Wielowariantowa analiza ryzyka wznowy węzłowej, podobnie jak w przypadku wznowy miejscowej raka tarczycy, wykazała, że spośród 7 analizowanych czynników typ histopatologiczny, selektywna limfadenektomia lub jej brak oraz brak terapii ^{131}I są trzema niezależnymi czynnikami zwiększonego ryzyka NR, ale w innym stopniu niż dla TBR. Najsilniejszym i wyraźnie znamionym czynnikiem okazał się brak terapii ^{131}I , który niezależnie od pozostałych czynników prawie 6-krotnie zwiększał ryzyko wznowy węzłowej (tab. VIII).

Tabela VI. Analiza wielowariantowa ryzyka wznowy w łozy tarczycy w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

Czynnik ryzyka	Względne ryzyko wznowy procesu nowotworowego	95% CI	p
Wiek (zmienna ciągła)	0,9	0,8–1,1	n.z (0,5)
Płeć (chłopcy vs dziewczynki)	1,5	0,3–8,6	n.z (0,7)
Typ histopatologiczny (rak brodawkowy vs pęcherzykowy)	0,5	0,1–2,8	n.z (0,5)
Zakres tyreoidiektomii (nieradykalna vs radykalna)	11	1,3–78,1	0,03
Terapia jodem promieniotwórczym (nie vs tak)	11,1	2,5–50	0,002



Rycina 6. Akumulowane ryzyko wznowy w węzłach chłonnych szyjnych w funkcji czasu

Tabela VII. Częstość wznów w regionalnych węzłach chłonnych szyi w zależności od radykalności leczenia operacyjnego i terapii ¹³¹I

Terapia ¹³¹ I	Leczenie operacyjne			
	T _R L _R	T _R L _{n(-)}	T _n L _R	T _n L _{n(-)}
Tak	3 — 13%	6 — 26%	–	2 — 9,5%
Nie	–	2 — 9,5%	5 — 22%	5 — 22%

T — guz tarczycy; L — limfadenektomia; R — operacja radykalna; n — operacja nieradykalna; (-) lub brak

4.2.3. Przerzuty odległe

Przerzuty odległe (DM) odnotowano u 47 chorych (20%), najczęściej w płucach (40 chorych — 82%). Oprócz tego w 5 przypadkach przerzuty odległe zdiagnozowano w śródpiersiu, a 2 przypadkach wyłącznie w kościach. Ze względu na niewielką liczbę DM w tych lokalizacjach szczegółową analizę objęto 40 przypadków DM w płucach (tab. IX).

Najczęściej (70%) DM w płucach występowały w postaci mikroroziewu rozpoznanego na podstawie scyntygrafii jodowej. Tylko u jednego chorego stwierdzono makroogniska przerzutowe o średnicy powyżej 1 cm. W większości przypadków (82%) pierwotne leczenie operacyjne było radykalne. Gromadzenie jodu promieniotwórczego potwierdzono

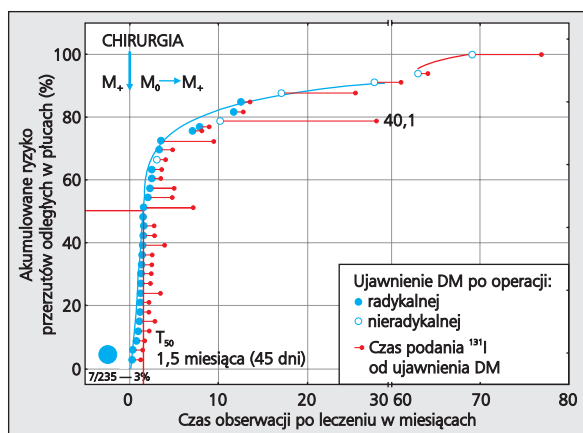
Tabela IX. Charakterystyka przerzutów odległych (płuca) w grupie 40 chorych

Cecha przerzutów odległych	Liczba chorych	(%)
Rodzaj przerzutów		
Mikroogniska	28	70
Ogniska prosówkowe	11	28
Makroprzerzuty > 1 cm	1	2
Czas ujawnienia		
W trakcie pierwszej diagnozy (M+)	7	18
Po leczeniu (M0 → M1)		
≤ 18 miesięcy	30	75
24–30 miesięcy	1	2
> 60 miesięcy	2	5
Radykalność leczenia operacyjnego		
Tak	33	82
Nie	7	18
Czas włączenia terapii ¹³¹I po ujawnieniu przerzutów		
Bezpośrednio	14	35
≤ 6 miesięcy	23	58
> 24 miesiące	3	7
Przed ujawnieniem przerzutów wznowa miejscowa		
Tarczyca	2/2	
Regionalne węzły chłonne	2/4	

w scyntygrafii w 38 przypadkach DM (dodatkowo u jednej chorej uzyskano jodochwytność po stymulacji kwasem 13-cis retinowym). Czas od rozpoznania DM w płucach do leczenia ¹³¹I wynosił od 0 do 93 miesięcy. Bezpośrednio po rozpoznaniu DM leczenie ¹³¹I włączono u 14 (35%) chorych, u 23 czas rozpoczęcia leczenia nie przekraczał 6 miesięcy i tylko u 3 chorych był dłuższy niż 24 miesiące (tab. IX). Liczba cykli leczenia ¹³¹I wynosiła od 1 do 10 (średnio 4 cykle), a skumulowana aktywność ¹³¹I wynosiła od 60 do 100 mCi (mediana 14,5 GBq). Czas obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił od 40 do 250 miesięcy.

Tabela VIII. Analiza wielowariantowa ryzyka wznowy w węzłach chłonnych w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci

Czynnik ryzyka	Względne ryzyko wznowy procesu nowotworowego	95% CI	p
Wiek (lata)	1	0,9–1,1	0,9
Płeć (dziewczynki/chłopcy)	1,4	0,4–4,1	0,6
Przerzuty w węzłach chłonnych (tak lub brak informacji/brak przerzutów)	1,4	0,3–6,7	0,7
Typ histopatologiczny raka brodawkowatego tarczycy (klasyczny/pęcherzykowy)	1,7	1–3,3	0,07
Zakres tyreoidektomii (subtotalna vs całkowita)	1,7	0,7–4,1	0,3
Leczenie chirurgiczne węzłów chłonnych (limfadenektomia selektywna/brak leczenia chirurgicznego vs zmodyfikowana limfadenektomia/biopsja chirurgiczna)	3,4	1,2–9,2	0,02
Terapia jodem promieniotwórczym (nie vs tak)	5,9	2,5–14,3	0,0001

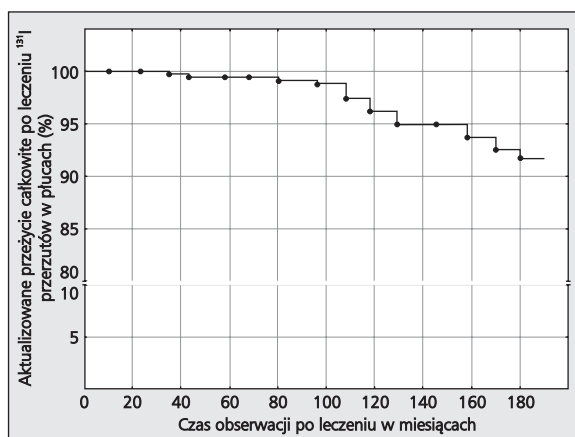


Rycina 7. Akumulowane ryzyko przerzutów odległych w płucach w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy

4.2.3.1. Dynamika ujawnienia przerzutów w płucach

Z krzywej akumulowanego ryzyka ujawnienia przerzutów w płucach (ryc. 7) wynika, że w 7 przypadkach (3%) przerzuty w płucach stwierdzono już w trakcie pierwotnej diagnozy. Dlatego sklasyfikowano je jako M+ pierwotnej diagnozy. Tak więc, jedynie 33 przypadki DM w płucach można zakwalifikować jako niepowodzenie po leczeniu zasadniczym. W 30 przypadkach DM w płucach ujawniły się w okresie do 18 miesięcy po zakończeniu leczenia zasadniczego operacyjnego. Czas ujawnienia 50% przerzutów do płuc (T_{50}) wyniósł 45 dni. Przyjmując, zgodnie z założeniami radiobiologicznymi [62], że wzrost ogniska przerzutu z 1–500 komórek do ogniska wykrywalnego klinicznie ($0,5 \text{ cm}^3$) wymaga 22–30 podwojeń, czas podwojenia (T_v) przerzutowych komórek raka tarczycy powinien wynosić 1,5–2 dni. Biorąc pod uwagę generalnie wolny wzrost raka brodawkowatego tarczycy, obliczony wskaźnik T_v należy uznać za mało prawdopodobny.

Stromy przebieg początkowego odcinka krzywej na Rycinie 7 przemawia i to — z wysokim prawdopodobieństwem — za sugestią, że wcześniej ujawnione ogniska przerzutowe istniały jako subkliniczne mikroogniska już w trakcie pierwszej diagnozy raka tarczycy i należałoby je potraktować jako mikroM+, a nie jako niepowodzenie po leczeniu. Niewykrycie tych ognisk może tłumaczyć fakt, że mogły być rozpoznane jedynie w scyntygrafii jodowej, a nie w badaniach radiologicznych (rtg/TK). Jednak czułość diagnostyczna scyntygrafii jodowej w wykrywaniu mikroprzerzutów odległych może być niewystarczająca ze względu na konkurencyjny charakter gromadzenia jodu 131 w zdrowej tarczycy i/lub resztkowym raku tarczycy po nieradykalnej operacji. W analizowanym materiale w 8 (20%) przypadkach przerzuty w płucach zobrazowano dopiero w scyntygrafii po podaniu terapeutycznej aktywności ^{131}I , podczas gdy



Rycina 8. Aktualizowane przeżycie całkowite po leczeniu ^{131}I przerzutów w płucach w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy

w scyntygrafii diagnostycznej nie były one widoczne. Dlatego nie przeprowadza się przedoperacyjnej diagnostyki izotopowej, uznając ją za niedostatecznie wiarygodną.

Wydaje się zatem, że końcowy odcinek krzywej na rycinie 7 jest bardziej reprezentatywny i biologicznie wiarygodny. W tym odcinku krzywej czas ujawnienia DM w płucach wynosił 65–70 miesięcy. Przyjmując wcześniejsze założenia radiobiologiczne, odpowiedni czas podwojenia T_v wynosi 88–95 dni ($T_v = 65 \text{ miesięcy} \times 30 \text{ dni}/22 = 88 \text{ dni}$; $T_v = 70 \text{ miesięcy} \times 30 \text{ dni}/22 = 95 \text{ dni}$), czyli około 3 miesięcy.

Wzrost guza nowotworowego (ogniska pierwotnego lub przerzutowego) z 10^2 (minimalna liczba komórek konieczna dla przetrwania mikroogniska raka) do 10^9 (ognisko o objętości około $0,5 \text{ cm}^3$) wymaga 22–23 podwojeń liczby komórek. Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że czas konieczny do wzrostu ze zorganizowanego mikroogniska raka tarczycy do wielkości rozpoznawalnej klinicznie, przy założeniu $T_v \approx 3$ miesiące, wynosi prawdopodobnie około 5,5 roku.

4.2.3.2. Skuteczność leczenia ^{131}I przerzutów odległych

Aktualizowane 15 letnie przeżycie całkowite po leczeniu jodem 131 przerzutów w płucach wyniosło 91,8% (ryc. 8). Szczegółową charakterystykę 37 przypadków przerzutów do płuc, wyniki leczenia bezpośrednio po jego zakończeniu i co najmniej 5-letnim okresie obserwacji przedstawiono w załączniku nr 1. Z analizy wyłączono 3 przypadki z powodu nieregularnych kontroli.

Bezpośrednio po leczeniu całkowitą remisję scyntygraficzną (CR_s — brak gromadzenia jodu 131) uzyskano u 76% chorych, natomiast CR_b — poziom tyreoglobuliny poniżej 2 ng/ml w warunkach stymulacji TSH) uzyskano u 11% chorych (tab. X). U 3 (8%) chorych stwierdzono jednocześnie całkowitą remisję scyntygraficzną i biochemiczną.

Tabela X. Wczesna i późna (~ 5 lat) całkowita regresja przerzutów w płucach w ocenie scyntygraficznej i biochemicznej w relacji do poziomu Tg przed leczeniem jodem 131

Poziom Tg (ng/ml) przed leczeniem	Całkowita regresja (w warunkach stymulacji TSH)				Całkowita regresja biochemiczna w warunkach supresji TSH po upływie ~ 5 lat
	Scyntygraficzna		Biochemiczna (Tg < 2 ng/ml)		
	Bezpośrednio po leczeniu	Kontrola (~ 5 lat)	Bezpośrednio po leczeniu	Kontrola (~ 5 lat)	
> 1000	5/6 — 89%	6/6 — 100%	1/6 — 17%	1/6 — 17%	3/6 — 50%
999—500	6/7 — 86%	7/7 — 100%	0/7 — 0%	0/7 — 0%	4/7 — 57%
499—100	10/12 — 83%	12/12 — 100%	1/12 — 8%	8/12 — 67%	11/12 — 92%
< 100	7/12 — 58%	11/12 — 92%	2/12* — 8%	8/12 — 67%	11/12 — 92%
Ogółem	28/37 — 76%	36/37 — 97%	4/37 — 11%	17/37 — 46%	29/37 — 78%
	p < 0,005		p < 0,001		p < 0,005

*u trzech chorych obecne były przeciwciała anti-Tg; które uległy normalizacji w toku obserwacji po leczeniu

Załącznik 1. Szczegółowa charakterystyka wyników leczenia ¹³¹I przerzutów w płucach

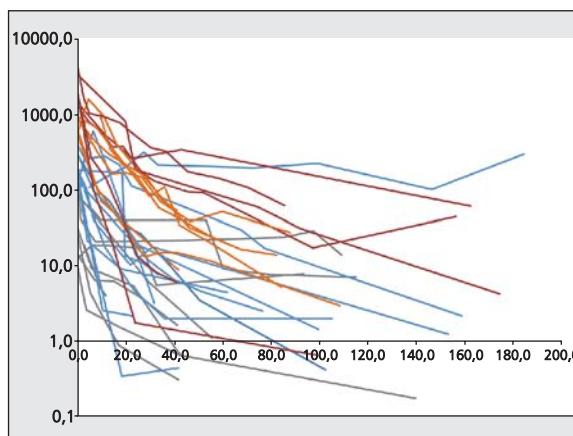
Typ przerzutów w płucach	Liczba cykli ¹³¹ I	Wyjściowy poziom Tg	Skuteczność leczenia ¹³¹ I				Czas obserwacji w latach
			Bezpośrednio po leczeniu		Ostatnia kontrola po leczeniu		
			Scy	Tg	Scy	Tg	
Tg powyżej 1000 ng/ml							
pros	10	3944	CR	PR	CR	PR (60)	6
pros > 1 cm	5	3222	CR	PR	CR	PR (4,1)	18
mikro (dx)o	7	1779	CR	PR	CR	PR (5,9)	12
mikro (tx)	4	1667	CR	CR	CR	CR (0,2)	11
pros	8	1384	RD	PR	CR	PR (46)	9
pros	4	1219	CR	PR	CR	PR (59)	14
Tg: 500–999 ng/ml							
pros	10	956	CR	PR	CR	PR (13)	6
pros	8	890	CR	PR	CR	PR (5,1)	9
mikro (dx)	8	857	CR	PR	CR	PR (26,8)	13
mikro (dx)	6	819	RD	PR	CR	PR (5,6)	6
mikro (dx)	2	589	CR	PR	CR	PR (8,5)	17
pros	7	581	CR	PR	CR	PR (17,9)	5
mikro (dx)	7	507	CR	PR	CR	PR (2,9)	11
Tg: 100–499 ng/ml							
mikro (tx)	5	370	RD	PR	CR	CR (2,0)	17
mikro (dx)	4	279	CR	PR	CR	CR (1,4)	7
mikro (dx)	7	278	CR	PR	CR	CR (0,4)	8
mikro (dx)	10	177	CR	PR	CR	PR (7,5)	12
mikro (dx)	3	175	CR	PR	CR	CR (1,2)	12
mikro (dx)	5	165	CR	PR	CR	CR (2)	10
mikro (tx)	3	148	CR	PR	CR	CR (2)	6
mikro (dx)	4	127	CR	PR	CR	CR (1,9)	15
mikro (tx)	3	126	CR	PR	CR	PR (3,1)	9
mikro (dx)	3	123	CR	PR	CR	PR (4,3)	7
mikro (tx)	2	107	CR	CR	CR	CR (0,4)	5
pros	6	105	RD	PROG	CR	PROG (289)	11

Tg: poniżej 100 ng/ml							
pros	2	84	RD	PR	CR	CR (1,1)	14
mikro (dx)	2	83	RD	PR	CR	PR (13)	12
mikro (dx)	3	75	CR	PR	CR	PR (6,8)	8
mikro (tx)	3	29	CR	PR	CR	CR (0,6)	14
mikro (tx)	3	24	CR	CR	CR	CR (0,3)	13
mikro (dx)	1	18	RD	PR	CR	PR (3,9)	5
mikro (tx)	4	13,4	CR	PR	CR	CR (1,6)	11
mikro (dx)	6	12,5	RD	PR	RD (śląd)	PR (7,6)	10
mikro (dx)	2	8,8	RD	CR	CR	CR (0,3)	15
pros	4	p/ciała	CR	PR*	CR**	CR (0,2)	14
mikro (dx)	4	p/ciała	CR	PR*	CR**	CR (0,2)	11
pros	2	p/ciała	CR	PR*	CR**	CR (0,3)	11

*spadek miana przeciwciał antiTg; **normalizacja miana przeciwciał antiTg, Tg < 2 ng/ml; [mikro — mikrorzysiew; pros — rozsiew prosówkowaty; CR — całkowita regresja (brak gromadzenia ¹³¹I/Tg < 2 ng/ml); PR — częściowa regresja (śladowe gromadzenie ¹³¹I/spadek Tg > 50%)]

W badaniach kontrolnych po upływie około 5 lat, wykonanych w warunkach stymulacji TSH, wskaźniki CR_s i CR_b wzrosły znamienne do odpowiednio 97% i 46%. Wartość wskaźnika CR_b ocenianego w warunkach supresji TSH (Tg < 1 ng/ml) była znacznie wyższa i wynosiła 78%. Wyniki wczesnych i 5-letnich badań scyntygraficznych nie wykazały istotnego związku z wyjściowym poziomem Tg przed leczeniem ¹³¹I. Natomiast odsetek biochemicznych CR oznaczonych 5 lat po leczeniu ¹³¹I był wysoce znamienne wyższy (p < 0,0001) wyższy, jeżeli wyjściowy poziom Tg nie przekraczał 500 ng/ml.

Analizując odsetek scyntygraficznych CR w relacji do rodzaju przerzutów w płucach, nie stwierdzono istotnych różnic zarówno we wczesnej, jak i w późnej diagnostyce. Natomiast w odniesieniu do badań biochemicznych odnotowano wyraźną, chociaż nieznamienne, tendencję do wyższego odsetka CR_b u chorych z mikrorozsiewem do płuc niż innymi typami przerzutów (53% vs 30%). Różnica ta jeszcze wzrosła i osiągnęła próg znamiennej statystycznej (96% vs 45%, p = 0,006) w toku dłuższej obserwacji i oceny w warunkach supresji TSH. Dynamikę spadku poziomu Tg w indywidualnych przypadkach w okresie 15 lat po zakończonym leczeniu ilustruje rycina 9. Generalnie można rozróżnić dwa tory regresji Tg (oznaczenia wykonane w warunkach stymulacji TSH). Tor regresji powolnej w czasie o przebiegu zbliżonym do horyzontalnego charakteryzuje przypadki z wyjściowym Tg powyżej 600 ng/ml i w tej grupie rzadko osiągnano CR_b. Przypadki z wyjściowym Tg < 600 ng/ml charakteryzuje bardziej dynamiczna regresja poziomu Tg w czasie do stężenia poniżej 10 ng/ml i odsetek CR w tej grupie był wyraźnie wyższy niż w grupie pierwszej.

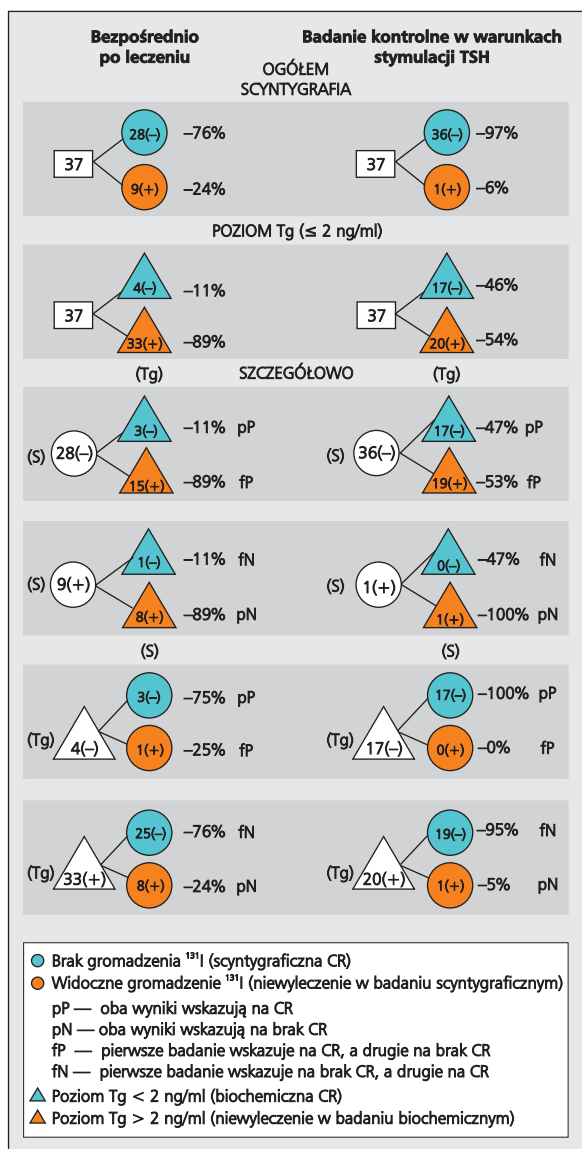


Rycina 9. Zmiany stężenia Tg (w warunkach stymulacji TSH) w trakcie leczenia izotopowego i po jego zakończeniu. Kolorem szarym oznaczono przypadki z wyjściową Tg < 100 ng/ml, niebieskim 100–500 ng/ml, pomarańczowym 501–1000 i czerwonym > 1000 ng/ml

4.2.3.3. Scyntygraficzna vs biochemiczna wartość prognostyczna długotrwałej całkowitej remisji przerzutów do płuc

Szczegółowa analiza indywidualnych wyników leczenia przerzutów odległych (załącznik nr 1) wskazuje jednoznacznie, że wyniki scyntygrafii w okresie dłuższej obserwacji korelują z poziomem Tg wskazującym na całkowitą remisję biochemiczną. W celu odpowiedzi na pytanie, czy oba analizowane wskaźniki mają porównywalną wartość predykcyjną dla osiągnięcia całkowitej remisji po przeprowadzonym leczeniu izotopowym przerzutów do płuc, posłużono się metodą diagramu Venna (ryc. 10).

Za wynik prawdziwie pozytywny (pP) przyjęto brak gromadzenia ¹³¹I w badaniach scyntygraficznych (scyntygrafia „-“)



Rycina 10. Ocena prognostyczna scyntygrafii i poziomu tyreoglobuliny u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i przerzutami do płuc

oraz biochemicznych (poziom Tg stymulowanej TSH poniżej 2 ng/ml [Tg „-“]). Natomiast wskaźnik prawdziwie negatywny (pN) oznacza dodatni wynik scyntygrafii, któremu towarzyszy poziom Tg stymulowanej TSH powyżej 2 ng/ml. W przypadku niezgodności pomiędzy badaniem scyntygraficznym a poziomem Tg wyniki traktowane są jako wyniki niezgodne (fałszywe). Wskaźnik fałszywie pozytywny (fP) oznacza, że pierwsze badanie wskazuje na CR, a drugie na brak CR, fałszywie negatywny (fN) oznacza brak CR w pierwszym badaniu przy stwierdzonym CR w badaniu drugim.

Ze szczegółowej analizy wyników przedstawionych na rycinie 10 wynika, że bezpośrednio po leczeniu ¹³¹I w 89% przypadków z scyntygraficzną CR wynik biochemiczny jej nie potwierdzał (Tg 2 ng/ml). Ten wysoki wynik fałszywie pozytywny (fP) znajduje potwierdzenie również w ocenie

wyniku fałszywie negatywnego (fN), który wyniósł 76%, co oznacza, że spośród 33 przypadków z brakiem biochemicznej CR w 25 scyntygrafia wskazywała na wyleczenie. To przemawia za niezadawalającą predykcją pozytywną wczesnych wyników badania scyntygraficznego i biochemicznego.

Ocena późnych wyników (~ 5 lat) wskazuje na znaczny wzrost wskaźnika pP zarówno dla scyntygrafii, jak i badania biochemicznego. Na uwagę zasługuje fakt, że wskaźnik pP biochemiczny osiągnął 100% co oznacza, że w przypadku obecności biochemicznego CR znajduje ono potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym. Natomiast gdy biochemicznie stwierdza się brak CR, to tylko w 5% znajduje potwierdzenie scyntygraficzne (pN), a aż w 95% wynik scyntygrafii jest fałszywie negatywny (fN), wskazując błędnie na osiągnięcie CR. Wynika z tego, że badanie biochemiczne należy uznać za bardziej wiarygodne w predykcji CR — zarówno wczesnej, jak i późnej — niż badanie scyntygraficzne. Nie oznacza to jednak, że należy z tego drugiego badania zrezygnować, a jedynie wykazywać dużą ostrożność w interpretacji negatywnego wyniku, szczególnie gdy wskazuje on na uzyskanie całkowitej regresji, ponieważ zarówno w okresie wczesnym jak i późnym wynik ten jest obciążony co najmniej 50% ryzykiem fałszywie pozytywnym. Ponadto stwierdzenie braku CR we wczesnej ocenie nie wyklucza jej uzyskania w trakcie dalszej obserwacji.

4.3. Ocena wpływu terapii jodem promieniotwórczym na ryzyko późnych powikłań popromiennych

U wszystkich chorych włączonych do badania prospektywnego ocena późnych powikłań popromiennych obejmowała:

- wywiad w kierunku innych niż rak tarczycy nowotworów złośliwych ujawnionych po leczeniu raka tarczycy;
- ocenę radiologiczną płuc;
- ocenę czynności hormonalnej gonad: FSH, LH, testosteron (mężczyźni), estradiol (kobiety);
- wywiad w kierunku liczby ciąży, poronień i porodów oraz stanu zdrowia potomstwa.

U chorych z przerzutami do płuc oraz dobranej losowo grupy bez przerzutów odległych wykonano ocenę czynnościową układu oddechowego (pojemność całkowita płuc [TLC] i zdolność dyfuzyjna gazów w płucach [DLCO]) oraz TK wysokiej rozdzielczości (HRCT).

4.3.1. Popromienne zwłóknienie płuc

W ocenie rtg płuc wykonanej u wszystkich 102 chorych, którzy zgłosili się do badania prospektywnego. W żadnym przypadku nie stwierdzono obszarów mogących odpowiadać zmianom włóknistym tkanki płucnej.

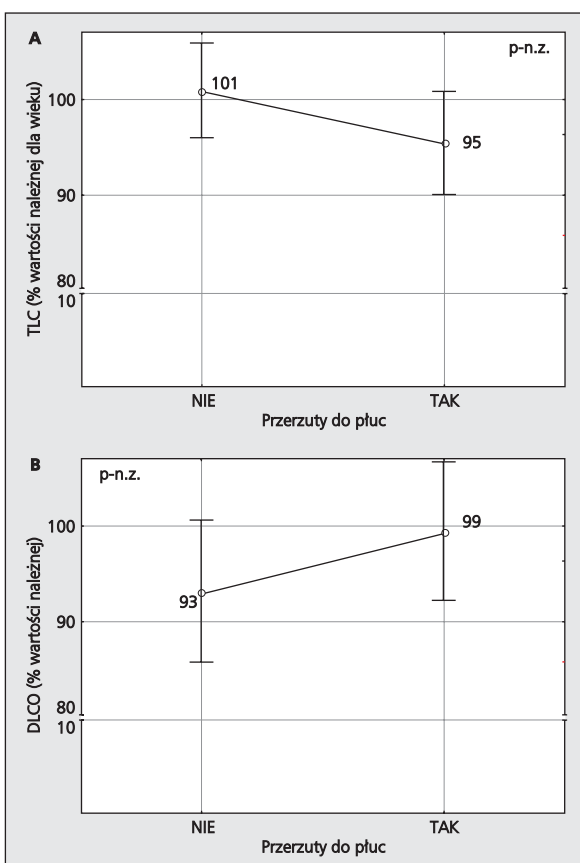
Badaniem prospektywnym obejmującym badanie TK-HRCT oraz badania funkcjonalne płuc objęto łącznie 51 chorych, którzy zgłosili się do badania, w tym 29 z przerzutami

Tabela XI. Wyniki HRCT płuc w zależności od obecności przerzutów w płucach (DM)

Wynik badania HRCT	Po leczeniu jodem promieniotwórczym ¹³¹ I		Znamiennosc (p)
	Z DM (n = 29)	Bez DM (n = 22)	
Bez zmian	17 — 58%	17 — 77%	n.z.
Niewielkie ograniczone zwłóknienie	2 — 7%	2 — 9%	n.z.
Zagęszczenia	4 — 14%	2 — 9%	n.z.
Zmiany drobnoguzkowe			n.z.
n ≤ 5	2 — 7%	1 — 5%	n.z.
n > 5	4 — 14%	—	n.z.

Tabela XII. Wyniki HRCT płuc w zależności od skumulowanej aktywności jodu promieniotwórczego

Wynik badania HRCT	Skumulowana aktywnosc ¹³¹ I		Znamiennosc (p)
	≤ 100 mCi (n = 31)	> 100 mCi (n = 20)	
Bez zmian	20 — 64%	14 — 70%	n.z.
Niewielkie ograniczone zwłóknienie	2 — 7%	2 — 10%	n.z.
Zagęszczenia	4 — 13%	2 — 10%	n.z.
Zmiany drobnoguzkowe			n.z.
n ≤ 5	1 — 3%	2 — 10%	n.z.
n > 5	4 — 13%	—	n.z.



Rycina 11. Czynność płuc w zależności od obecności przerzutów odległych w płucach w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy

do płuc i 22 dobranych losowo chorych bez przerzutów co najmniej 5 lat po zakończonym leczeniu. U żadnego chorego nie stwierdzono cech masywnego zwłóknienia miąższu płucnego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli XI. Częstość niewielkiego, ograniczonego zwłóknienia płuc była w obu grupach niezamienna i porównywalna (7% vs 9%). Nie stwierdzono różnic w częstości ocenianych zmian w relacji do skumulowanej aktywności ¹³¹I (tab. XII).

Na przeprowadzenie oceny czynnościowej układu oddechowego zgodziło się 39 chorych, w tym 19 leczonych jodem promieniotwórczym z powodu przerzutów do płuc. Stwierdzono, że leczenie jodem ¹³¹I przerzutów do płuc nie zmniejsza zasadniczo całkowitej pojemności płuc — (TLC) (ryc. 10.A) oraz nie pogarsza pojemności dyfuzyjnej płuc (ryc. 10.B). Wykazano brak korelacji między TLC a skumulowaną aktywnością jodu ¹³¹I.

4.3.2. Funkcja gonad

Spośród 63 kobiet leczonych jodem ¹³¹I z powodu raka tarczycy w wieku dziecięcym u 17 (27%) odnotowano 29 ciąż, z czego na świat przyszło 24 dzieci. U jednego (4%) spośród urodzonych dzieci stwierdzono wrodzoną hipotyreozę, przy czym jego rodzeństwo jest zdrowe. U jednego (4%) dziecka stwierdzono wrodzone wodogłowie.

W trakcie oceny hormonalnej wyniki oznaczenia stężenia FSH, LH i estradiolu były niemiernodajne z powodu stosowania antykoncepcji u 17 chorych oraz z powodu ciąży u 1 chorej. Chore te zostały wyłączone z oceny czynności hormonalnej gonad. U pozostałych 50 chorych wartości

FSH i estradiolu w odniesieniu do fazy cyklu miesięcznego były w zakresie normy. U jednej chorej podwyższone było stężenie LH przy prawidłowym stężeniu FSH.

Do badań stężenia hormonalnego FSH i LH po upływie co najmniej 5 lat od zakończenia leczenia zgłosiło się 27 mężczyzn leczonych jodem ^{131}I w wieku < 18 lat z powodu raka tarczycy. Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych mężczyzn dobranych losowo, w porównywalnym wieku jak grupa badana. W grupie badanej stwierdzono podwyższone stężenie FSH w 6 przypadkach (22%) w porównaniu do 1 przypadku (4%) w grupie kontrolnej, jednak różnica ta nie była znamienna statystycznie. Wśród przypadków ze skumulowaną aktywnością ^{131}I powyżej 100 mCi (tab. XIII)

Tabela XIII. Częstość podwyższonego stężenia FSH u mężczyzn w odniesieniu do skumulowanej aktywności ^{131}I

Aktywność ^{131}I	Liczba przypadków z podwyższonym FSH	Znamienność (p)
≤ 100 mCi (n = 13)	1–8%	p < 0,02
≥ 100 mCi (n = 14)	5–36%	

wartość FSH była wyższa niż wśród tych chorych, u których dawka ^{131}I była ≤ 100 mCi, 35 vs 8%. Wykorzystując poprawkę Yatesa dla małych liczebności, różnica ta była znacznie powyżej progu znamienności statystycznej (p < 0,02).

5. Dyskusja

Mimo nagromadzonego doświadczenia rola i skuteczność terapii jodem ^{131}I w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) u dzieci, jest nadal przedmiotem dyskusji. Materiał własny obejmujący 235 dzieci z tym nowotworem jest wprawdzie retrospektywny i niejednorodny pod względem terapeutycznym (radykalności leczenia operacyjnego, braku lub stosowania terapii ^{131}I w różnym czasie po leczeniu operacyjnym), ale dzięki temu umożliwił analizę wielu aspektów skojarzonej terapii ZRT oraz różnych czynników prognostycznych mogących mieć wpływ na jej skuteczność. I tak przed niepowodzeniem miejscowym lub odległym terapię ^{131}I zastosowano u 151 dzieci (64%), przy czym czas jej zastosowania po leczeniu operacyjnym był różny, od bezpośredniego podania ^{131}I po leczeniu operacyjnym do ponad 24 miesięcy. Tę ostatnią grupę stanowiło jedynie 19 (8%) dzieci. W badaniach własnych przyjęto 200 miesięcy jako arbitralne kryterium przeżycia. W tym okresie odnotowano jedynie 1 zgon i to z powodu raka piersi ujawnionego w 33 roku życia.

Bezwzględne aktualizowane 200-miesięczne przeżycie (*overall survival* — OS) wynosiło 99,5%, natomiast swoiste (dla raka tarczycy) przeżycie (*specific overall survival* — SOS) wynosiło 100%. Analiza 200-miesięczna przeżycia bezobjawowego (DFS) w grupie chorych z terapią ^{131}I oraz w grupie chorych nieleczonych jodem promieniotwórczym wynosiła odpowiednio 88% i 28% ($p < 0,00001$, ryc. 2). Tak wysoką i znamiennej różnicę można uznać za silny argument przemawiający za wysoką skutecznością leczenia ^{131}I . Interpretacja wyników leczenia jodem promieniotwórczym jednak nie jest prosta i wymaga szerszego omówienia. Obrazowanie ^{131}I jest wyjątkowo czułą metodą wykrywania przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy. Natomiast brak terapii jodem ^{131}I , i wynikający z tego brak scyntygrafii, może skutkować niepewną oceną stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Ponadto istotnym, ale często pomijanym, kryterium jest czas ujawnienia przerzutów odległych. W materiale własnym w 30 spośród 37 przypadków przerzutów w płucach (81%) ujawniło się w okresie do 18 miesięcy po leczeniu operacyjnym. Jest wysoce prawdopodobne, że były one obecne w postaci niewykrywalnych mikroognisk przerzutowych już w momencie pierwotnego rozpoznania. Nie powinny być zatem zaliczane do niepowodzeń po lecze-

niu zasadniczym, a raczej podwyższyć stopień wstępnego zaawansowania raka tarczycy. Natomiast w przypadku leczenia jodem promieniotwórczym ujemne wyniki scyntygrafii poterapeutycznej i oznaczenia poziomu Tg przemawiają za prawidłowo ustalonym wstępnym stopniem zaawansowania raka tarczycy.

Opinie niektórych autorów o skuteczności terapii ^{131}I nie są jednoznaczne. We wcześniejszych opracowaniach, w latach 1999–2006, Welch-Dinauer i wsp. [57], Shapiro i wsp. [63], Demidchik i wsp. [64], nie odnotowano korzystnego wpływu terapii ^{131}I u dzieci z ZRT na redukcję ryzyka nawrotu. Autorzy tych opracowań krytycznie oceniają wskazania do terapii ^{131}I , a niektórzy podważają nawet celowość jej stosowania [20]. Newman i wsp. [6] oceniając grupę chorych na brodawkowatego raka tarczycy rozpoznanego w wieku poniżej 21 lat, nie stwierdzili różnic w przeżyciu bez cech progresji nowotworu po leczeniu ^{131}I , w porównaniu do grupy, w której nie użyto tej terapii. Te wyniki budzą uzasadnione wątpliwości ponieważ terapię ^{131}I stosowano preferencyjnie u dzieci z wyższym stopniem zaawansowania ZRT, a więc w grupie z największym ryzykiem niepowodzenia lokoregionalnego i/lub przerzutów odległych. W takiej sytuacji analiza jednowariantowa może okazać się niewystarczająca i błędnie wskazywać na brak zysku terapeutycznego terapii ^{131}I . W przeciwieństwie do tej grupy autorów Chow i wsp. [65], wykorzystując analizę wielowariantową, wykazali, że po zastosowaniu pooperacyjnej terapii ^{131}I odsetek wznów miejscowych uległ znacznemu obniżeniu z 42% w porównaniu do 6%, gdy terapii nie stosowano. To oznacza wysoką, ponad 85%, redukcję ryzyka wznowy miejscowej.

W badaniach własnych, obejmujących większą liczbowo grupę dzieci i dłuższy czas obserwacji, wyniki wielowariantowej analizy wykazały, że radykalna tyreoidektomia i terapia ^{131}I , niezależnie i znamienne ($p < 0,002$), 11-krotnie obniża ryzyko wznowy miejscowej (tab. VI) i prawie 6-krotnie ryzyko wznowy węzłowej (tab. VIII). Należy podkreślić, że w grupie 12 wznów miejscowych w 11 przypadkach (92%) tyreoidektomia była nieradykalna i/lub nie zastosowano terapii ^{131}I . Uzyskane wyniki przemawiają za celowością rutynowego stosowania terapii ^{131}I po radykalnej tyreoidektomii, co miało miejsce w około 74% przypadków w badaniu własnym. Badania własne wyraźnie dokumen-

tują korzystny efekt terapeutyczny leczenia ^{131}I , tj. znaczną redukcję ryzyka nawrotu lokoregionalnego i to niezależnie od stopnia radykalności tyreoidektomii i limfadenektomii węzłów chłonnych szyjnych.

Korzystne wyniki leczenia jodem promieniotwórczym sugerują, że promieniowrażliwość ognisk zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci, a przynajmniej u dużej części z nich, jest względnie wyższa niż u dorosłych, co może być między innymi wynikiem wyższej ekspresji symportera sodowo-jodowego u dzieci niż u osób dorosłych [66, 67]. A zatem, może należałoby rozważyć zastąpienie terminu „ablacyjna terapia ^{131}I ” określeniem „uzupełniająca terapia ^{131}I ”, w celu podkreślenia celowości jej rutynowego stosowania jako wymaganego elementu leczenia skojarzonego dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Biorąc pod uwagę czas włączenia terapii ^{131}I po leczeniu operacyjnym, można stwierdzić nieznaczny trend do obniżenia wieloletniego przeżycia bezobjawowego wraz z wydłużeniem tego czasu od < 12 do powyżej 24 miesięcy. Wprawdzie ostatnia grupa była nieliczna (8% chorych leczonych ^{131}I), ale nie można wykluczyć, że opóźnienie włączenia terapii ^{131}I może mieć niekorzystny wpływ na łączną skuteczność leczenia skojarzonego. Ponadto, tzw. „opóźniona” terapia ^{131}I nie spełnia kryteriów leczenia skojarzonego i dlatego należałoby traktować ją raczej jako „terapię interwencyjną” w przypadku wznów lub przerzutów odległych.

W uzupełniającej terapii ^{131}I niewątpliwie istotne znaczenie ma aktywność jodu ^{131}I [68]. Rutynowo u osób dorosłych stosuje się 1,1–3,7 GBq ^{131}I . U dzieci aktywności te są modyfikowane w zależności od masy ciała i wynoszą od 1,85 do 2,7 MBq/kg masy ciała [69]. Jednak wyższe aktywności są bardziej skuteczne w wykrywaniu jodochwytnych przerzutów oraz w sterylizacji mikroognisk przerzutowych (większa aktywność jodu ^{131}I skutkuje wyższą dawką zdeponowanego promieniowania jonizującego). W materiale własnym tylko dwoje najmłodszych dzieci otrzymało aktywność 1,11 GBq, 15 dzieci (6%) otrzymało aktywności pomiędzy 1,11 a 2,22 mCi, a pozostałych 218 przypadków leczonych było aktywnością powyżej 2,22 GBq. Tak więc stosowane aktywności jodu ^{131}I były w przedziale „wysokich aktywności”, które wykazują większą skuteczność w zapobieganiu wznowy ZRT u dorosłych [53]. W tej sytuacji nie analizowano wpływu aktywności podanego jodu ^{131}I na wyniki leczenia, ponieważ uzyskane wyniki byłyby mało wiarygodne. Większość autorów nie podaje dokładnych informacji, jakie aktywności jodu ^{131}I stosowano w badanej grupie dzieci [6, 20].

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że w badaniach własnych po raz pierwszy niezależnie analizowano zbiory wznów miejscowych w łożu tarczycy (LR), wznów w węzłach chłonnych szyjnych (NR) oraz przerzutów odległych (DM) i aktualizowane 200-miesięczne przeżycia bez cech powyższych niepowodzeń wynosiły odpowiednio 95,6%, 90,1%

i 82,4% (ryc. 5 i ryc. 8). Wyniki własnych badań wskazują, że radykalna tyreoidektomia i zmodyfikowana radykalna limfadenektomia w klinicznych przypadkach N+ lub z brakiem ognisk przerzutowych w węzłach chłonnych szyjnych, znacząco i niezależnie zmniejszają ryzyko wznowy węzłowej (NR). Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje własne [51, 52]. Niski odsetek niepowodzeń miejscowych w materiale własnym można tłumaczyć faktem, że u ponad 70% chorych podstawowe leczenie obejmowało radykalne leczenie operacyjne z uzupełniającym leczeniem ^{131}I . W przypadku nieradykalnej chirurgii bez terapii ^{131}I niepowodzenia miejscowe lub węzłowe wystąpiły odpowiednio w 11 i 7 przypadkach, tj. u 25% i 37% dzieci leczonych według takiej nieoptymalnej metody terapeutycznej.

Ocena niepowodzeń miejscowych (LR i NR) w badanym materiale — łącznie u 35 chorych (15%) — wymaga ostrożnej interpretacji, ponieważ są one w piśmiennictwie różnie definiowane i interpretowane [17, 20, 57]. Różnice w ich interpretacji stają się szczególnie ważne, gdy leczenie operacyjne jest opóźnione z powodu późnej decyzji rodziców, jak to miało miejsce u niektórych dzieci włączonych do badań własnych. Dlatego jako kryterium LR lub NR przyjęto ujawnienie miejscowego nawrotu w czasie powyżej 9 miesięcy po pierwotnym leczeniu operacyjnym. Racjonalnym wydaje się stanowisko, że ujawnienie tzw. „wznowy miejscowej” w okresie kilku miesięcy po leczeniu operacyjnym jest wynikiem niedostatecznie radykalnej chirurgii i należy ją raczej interpretować jako „pseudonawrót”. W tej sytuacji przyjęty przez Welsch-Dinauer i wsp. [57] czas ujawnienia wznowy miejscowej ≥ 4 miesiące po radykalnym leczeniu operacyjnym wydaje się zbyt krótki.

Istotnym wydaje się również pytanie, czy uzyskane wyniki upoważniają do rekomendacji radykalnej tyreoidektomii z natychmiastową, uzupełniającą terapią ^{131}I u wszystkich chorych. W opinii Van Santen i wsp. [31] oraz Newmana i wsp. [6] niewielkie, „resztkowe” ogniska raka pozostawione po tyreoidektomii mają niewielki wpływ na ostateczny wynik leczenia i mogą z powodzeniem podlegać reoperacji. Jednak z punktu widzenia terapeutycznego resztkowe ogniska nowotworowe u dzieci mogą mieć bardziej niekorzystne znaczenie prognostyczne niż takie ogniska u dorosłych. Wynika to między innymi z dłuższego u dzieci i młodzieży naturalnego, prognozowanego przeżycia niż u dorosłych pacjentów. Wydają się to potwierdzać obserwacje Landau i wsp. [11], którzy wykazali, że nawrót zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznanego w dzieciństwie wiąże się z prawie 10-krotnym większym ryzykiem zgonu w późniejszych latach, a mediana przeżycia w badanej grupie nie przekraczała 53 lat. Czas ryzyka ujawnienia nawrotu raka tarczycy (miejscowego lub odległego) według Mazzafferi i wsp. [53] u chorych na brodawkowatego raka tarczycy jest znacznie dłuższy w grupie diagnozowanej w wieku poniżej 18–20 lat, niż u chorych z rozpoznaniem tego nowotworu w wieku

20–45 lat. Z drugiej strony u dzieci z ryzykiem LR po nieradykalnej tyreoidektomii Maxon [35] uważa, że dawka promieniowania deponowana w trakcie terapii ^{131}I w zbyt dużych ogniskach raka pozostawionych po operacji może okazać się niewystarczająca, aby wywołać efekt letalny we wszystkich pozostawionych komórkach raka. W badaniach własnych T_{50} (czas ujawnienia 50% LR) wyniósł około 6 lat (70–75 miesięcy; ryc. 4), a w czterech przypadkach LR ujawniła się nawet w okresie powyżej 10 lat. Potwierdza to konieczność długiego okresu obserwacji dzieci po zakończeniu leczenia pierwotnego, szczególnie chorych, u których odstąpiono od leczenia jodem promieniotwórczym.

Ta problematyka skłoniła do podjęcia próby radiobiologicznego oszacowania dynamiki wzrostu komórek zróżnicowanego raka tarczycy na bazie własnego materiału. Według modelu zaproponowanego przez Steela [62] wzrost guza do poziomu wykrywalności klinicznej (objętość $0,5\text{ cm}^3$ — 10^9 komórek) wymaga średnio 30 podwojeń. Zakładając racjonalnie, że subkliniczne „resztkowe” ognisko(a) raka zawierają 10^3 komórek (1 ug), to w celu ujawnienia wznowy wymagane jest około 20 podwojeń. A zatem przyjmując T_{50} jako średni wskaźnik czasu ujawnienia LR, czas potencjalnego podwojenia (T_{vpot}) wynosi, według obliczeń własnych, około 3,5 miesiąca. Potencjalny czas podwojenia oznacza kolejne przedziały czasowe, w których wyjściowa liczba komórek ulega podwojeniu bez naturalnego ubytku, który jest procesem stale towarzyszącym wzrostowi guza, ale zmiennym ilościowo w funkcji czasu. Ta podstawowa zasada radiobiologii klinicznej opracowana w 1966 roku przez Fletchera [70] i następnie przez Steela [62] i Withersa i wsp. [71] jest istotna z punktu widzenia interpretacji rycin 4, 6 i 7. Przebieg akumulowanej krzywej ujawnienia LR może bowiem sugerować, że jej początkowy odcinek opisuje T_{vpot} krótszy niż 3,5 miesiąca, natomiast jest dłuższy dla końcowego odcinka krzywej ryzyka LR. Należy podkreślić, że wartość oznaczonego T_{vpot} jest jedynie szacowana, a nie rzeczywista, ponieważ nieznana jest liczba komórek w „resztkowych” subklinicznych ogniskach raka. Nie mniej wskaźnik T_{vpot} dla określonego typu nowotworu ma wartość stałą. Dlatego z ryciny 4 wynika, że im krótszy jest czas ujawnienia LR, tym większa jest liczba komórek w „resztkowym” subklinicznym ognisku raka, pozostałym po nieradykalnej tyreoidektomii. I tak, ujawnienie LR w trzy miesiące po zakończeniu leczenia wskazuje, że „resztkowe” subkliniczne ognisko raka powinno zawierać około 10^6 komórek (1 mg) i 10 podwojeń jego liczby wystarczyło dla ujawnienia LR.

Oprócz tyreoidektomii krytycznym czynnikiem prognostycznym jest rozległość i stopień radykalności limfadenektomii. Szereg autorów uważa [72–75], że nieradykalna limfadenektomia lub jej brak znacząco zwiększa ryzyko NR (przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych szyjnych), co z kolei jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i obniża wskaźnik przeżycia bezobjawowego [64, 76, 77].

Wyniki badań własnych potwierdzają tę opinię. Spośród 23 przypadków wznów węzłowych w 15 przypadkach limfadenektomia była nieradykalna lub jej nie stosowano, a w 12 z nich nie zastosowano terapii ^{131}I bezpośrednio po pierwotnej tyreoidektomii. Aktualizowane 200-miesięczne przeżycie bez wznowy węzłowej (NRFS) wynosiło 90,6% (ryc. 5).

Analiza wielowariantowa wskazała na trzy niezależne i znamienne czynniki ryzyka NR, tj.: brodawkowaty typ raka tarczycy (około 2-krotny wzrost ryzyka NR), nieradykalną limfadenektomia oraz brak terapii ^{131}I (niezależny 3-krotny wzrost ryzyka NR).

Interesujące wydaje się ujawnienie ponad 50% wznów w ciągu pierwszych 18 miesięcy (T_{50}) obserwacji po leczeniu pierwotnym, co ilustruje stromy przebieg początkowego odcinka aktualizowanej krzywej NR (ryc. 6). Według przytaczanego modelu Steela [62] oszacowany potencjalny czas podwojenia (T_{vpot}) dla przerzutów w węzłach chłonnych wyniósł od 23 do 25 dni. Wprawdzie wiadomo, że podobnie jak w badaniach in vitro, wszystkie kolejne pasażę komórek raka charakteryzuje wzrastające tempo wzrostu i można zaakceptować krótszy T_{vpot} ognisk przerzutowych w węzłach chłonnych niż pierwotnego guza nowotworowego, ale jest mało prawdopodobne, aby taka różnica była 3-krotna (T_{vpot} raka tarczycy ~ 3,5 miesiąca). Bardziej racjonalnym wyjaśnieniem wcześniejszego ujawnienia NR wydaje się założenie, że subkliniczne mikroogniska raka były w tych przypadkach liczbowo większe i tylko kilka podwojeń koniecznych było do ich ujawnienia. W tej sytuacji może budzić wątpliwość deklarowana radykalność limfadenektomii. O rzeczywistej wartości limfangiektomi decyduje możliwie największa liczba wyciętych węzłów chłonnych. I tak na przykład obecność przerzutów w dwóch z 15 wyciętych węzłów w porównaniu do dwóch z 35 wyciętych węzłów stwarza dwie zasadniczo różne kategorie prognostyczne. To skłania do praktycznego wniosku, że wykonując radykalną limfadenektomię, chirurg powinien dążyć do wycięcia i weryfikacji histopatologicznej jak największej liczby węzłów chłonnych bez podejmowania subiektywnej oceny, które z węzłów chłonnych są podejrzane, a które nie. Badania własne potwierdzają, że radykalna limfadenektomia, w przeciwieństwie do selektywnych zabiegów, zmniejsza ryzyko wznowy węzłowej na szyi. Za takim postępowaniem opowiada się również Demidchik i wsp. [64].

Podobną sytuację odnotowano w odniesieniu do 40 przypadków przerzutów odległych w płucach. W 30 (75%) przypadkach ujawniły się one w okresie do 18 miesięcy po leczeniu (ryc.7). Z przeprowadzonej analizy wynika, że oznaczony T_{vpot} wynosi około 1,5–2 dni. Realność tego wskaźnika jest w ogóle nieprawdopodobna i niewątpliwie subkliniczne mikroprzerzuty w płucach były obecne już w trakcie pierwszej diagnozy, ale nie zostały rozpoznane. W tym okresie, przy ujemnych obrazach TK płuc,

ich scyntygraficzne lub biochemiczne (w oparciu o stężenie tyreoglobuliny) rozpoznanie jest trudne, ponieważ jod jest gromadzony przede wszystkim w tarczycy, a poziom Tg nie różnicuje ognisk pierwotnych i przerzutowych. Tak więc spośród przypadków DM w płucach jedynie 4 można by skwalifikować jako odległe niepowodzenia, ponieważ pozostałe istniały z dużym prawdopodobieństwem już w momencie pierwszej diagnozy.

Biorąc pod uwagę bardzo wczesne ujawnienie 12 NR i 30 przerzutów w płucach, które należy uznać za istniejące subklinicznie w momencie pierwotnego rozpoznania, odsetek niepowodzeń, szacowany wstępnie na 37% (82/235), powinien na gruncie o racjonalnych przesłankach ulec obniżeniu do 14,5% (34/235) jako rzeczywisty wskaźnik obciążający skuteczność skojarzonego leczenia zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci.

Leczeniem DM i oceną jego skuteczności objęto całą grupę DM. Terapię ¹³¹I włączano natychmiastowo po rozpoznaniu DM w 35% przypadków, w pozostałych do 6 miesięcy i jedynie u 3 chorych był on dłuższy niż 24 miesiące. Aktualizowane 200 miesięczne przeżycie w grupie DM wynosiło 91,8%. Scyntygraficzne gromadzenie jodu i oznaczenia poziomu Tg przyjęto jako dwa istotne kryteria w ocenie skuteczności leczenia. Obniżenie poziomu Tg do wartości niższych niż 2 ng/ml przyjęto jako kryterium całkowitej regresji (CR). Całkowitą regresję scyntygraficzną bezpośrednio po leczeniu DM obserwowano w 76% przypadków, a CR Tg w 11% przypadków. Po okresie dłuższym niż 5 lat scyntygraficzny wskaźnik CR wzrósł do 97%, a Tg do 46%. Jeśli jednak oznaczano Tg w warunkach supresji TSH odsetek CR wzrósł do 78%. Nie stwierdzono korelacji między odsetkiem scyntygraficznych CR i wyjściowym poziomem Tg przed leczeniem. Natomiast w przypadku poziomu Tg odnotowano istotny ($p < 0,0005$) wzrost odsetka CR z 17% do 67% w miarę spadku wyjściowego poziomu Tg sprzed leczenia z > 1000 ng/ml do poniżej 100 ng/ml (tab. X), a w warunkach supresji TSH z 50% do 92%. Wraz ze wzrostem wymiarów ognisk przerzutowych w płucach obserwowano zmniejszenie odsetka całkowitych remisji biochemicznych. Uzyskane wyniki wskazują, że wczesne leczenie jodem promieniotwórczym daje większą szansę na uzyskanie korzystnego efektu terapeutycznego. Za postępowaniem takim przemawia również niskie ryzyko zmian popromiennych w płucach w badanej grupie chorych.

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że zarówno scyntygrafia jodowa, jak i poziom Tg są nieprzydatne we wczesnej diagnostyce wznów węzłowych i przerzutów odległych, ponieważ uniemożliwiają rozróżnienie mikroognisk przerzutowych miejscowych i odległych od ewentualnie resztkowej masy raka po niedostatecznie radykalnej operacji i resztkowej tkanki prawidłowej tarczycy, w których konkurencyjnie gromadzi się jod. Pojawia się za tym pytanie, czy obie metody lub jedna z nich pozwalają na precy-

zyjną predykcję całkowitej regresji ognisk przerzutowych po leczeniu jodem promieniotwórczym. Wyniki własnych badań wskazują, że w odniesieniu do bezpośredniej oceny po leczeniu wartość obu metod jest problematyczna, ponieważ w okresie 5 lat po leczeniu odsetek CR zarówno w ocenie scyntygraficznej, jak i biochemicznej znamienne wzrasta. Stwierdzona niezgodność oceny scyntygraficznej i biochemicznej może mieć źródło w ujemnej scyntygrafii w bardzo małych ogniskach raka, na obecność których wskazuje Tg > 2 ng/ml. Przemawia za tym wysoki wskaźnik fP scyntygrafii wczesnych (89%) i późnych (93%) w porównaniu do wysokiej wartości pP dla poziomu Tg (odpowiednio 78% i 100%).

Z analizy Venna wynika, że dopiero późne (≥ 5 letnie) wyniki tych badań można uznać za reprezentacyjne. Jednak ciągle odsetek scyntygraficznych CR wskazuje na wysoki (97%) wskaźnik wyleczeń, podczas gdy poziom Tg odpowiadający CR jest o połowę niższy (46%), chociaż w warunkach supresji TSH wzrasta do 78% (tab. X). Istotną obserwacją jest fakt, że Tg < 2 ng/ml odnotowany w 17 przypadkach przerzutów do płuc w 100% pokrywa się z ujemną scyntyografią (wskaźnik pP). Z drugiej jednak strony dodatni wynik Tg (> 2 ng/ml) wiąże się z 95% fałszywie negatywnym wynikiem scyntygrafii. Natomiast ujemna scyntygrafia, w 97% przerzutów odległych wskazująca na ich CR, w rzeczywistości tylko w 47% jest prawdziwie pozytywna w relacji do biochemicznej CR (Tg < 2 ng/ml). Te wyniki jednoznacznie sugerują, że ocena biochemiczna poziomu Tg jest bardziej wiarygodna i precyzyjna w predykcji CR przerzutów odległych po leczeniu ¹³¹I niż scyntygrafia jodowa. Nie oznacza to jednak, że z tego badania można zrezygnować, ale nie należy traktować go jako jedyne i wyłącznego kryterium oceny skuteczności leczenia ¹³¹I ognisk przerzutowych.

W związku ze znacznie dłuższym czasem życia dzieci niż dorosłych istotnego znaczenia nabiera ryzyko późnych powikłań po terapii ¹³¹I. Przy ocenie tego problemu badania własne miały charakter prospektywny, a nie retrospektywny jak przeważająca większość publikacji [78–83]. Podobnie jak w większości opracowań wysoki odsetek słabych lub mierznie nasilonych przejściowych ostrych objawów (nudności, wymioty) towarzyszył terapii ¹³¹I.

Oceniając późne powikłania po terapii ¹³¹I, odnotowano porównywalny odsetek (7% vs 9%) delikatnych zwłóknień w płucach w grupie z przerzutami do płuc lub bez przerzutów. W żadnym przypadku nie odnotowano intensywnych i rozległych zwłóknień. Okazało się, że dawki ¹³¹I nie miały istotnego wpływu na częstość ujawnienia późnych odczynów w płucach. Dostępne publikacje [78, 84, 85] wskazują na dodatnią korelację pomiędzy ryzykiem zmian włóknistych w płucach, a aktywnością ¹³¹I zdeponowaną w ogniskach przerzutowych, która to aktywność jest z kolei wprost proporcjonalna do wielkości ognisk przerzutowych. Można przypuszczać, że niski odsetek powikłań popromien-

nych w płucach może wynikać z niewielkich rozmiarów zmian przerzutowych w płucach (w ponad połowie przypadków zmiany miały charakter mikroprzerzutów). Fakt ten, podobnie jak dobre wyniki leczenia w tej grupie chorych, przemawia za jak najwcześniejszym wdrażaniem terapii jodem 131 u chorych z przerzutami do płuc.

Tylko w jednym przypadku stwierdzono zgon z powodu raka piersi, który można raczej przypisać powinowactwu genetycznemu raka piersi i raka tarczycy [86], niż uznać jako karcinogeny efekt terapii 131, ponieważ czas od terapii ¹³¹I do ujawnienia raka był zbyt krótki. Pomimo przeprowadzonych obserwacji nie należy ignorować potencjalnego ryzyka rozwoju nowotworów indukowanych jodem 131 [38]. Hay i wsp. [20] odnotowali zwiększony odsetek przedwczesnych zgonów z powodu wtórnych pierwotnych nowotworów (WNP). Jednak w grupie tej 75% chorych grupy leczonych radiojodem było również leczonych z użyciem zewnętrznych wiązek promieniowania. Autorzy innych opracowań [87, 88] uważają, że w oparciu o dostępne dane trudno rozstrzygnąć, czy występowanie WNP jest mutagennym efektem leczenia jodem promieniotwórczym, czy też predyspozycją do nowotworzenia u osób, u których wcześniej rozwinął się rak tarczycy. Wydaje się, że obu mechanizmów nie można wykluczyć.

U 63 kobiet leczonych jodem 131 w wieku dziecięcym, wartości FSH były w granicach normy, co oznacza prawi-

dłową rezerwę jajnikową. Spośród 26 ciąż, 24 porody były prawidłowe. Z wyjątkiem 1 dziecka z wrodzoną niedoczynnością tarczycy pozostałe rozwijały się prawidłowo. Wyniki te potwierdzają obserwacje na grupie młodych kobiet leczonych jodem 131, wśród których nie obserwowano zwiększonego ryzyka poronień lub wad wrodzonych u potomstwa, jeśli czas od leczenia ¹³¹I do poczęcia był dłuży niż 12 miesięcy [83]. Wśród badanych mężczyzn leczonych jodem 131 w wieku dziecięcym u części (22%) stwierdzono podwyższony poziom FSH, wśród których przewagę stanowili ci, u których dawka ¹³¹I była wyższa niż 100 mCi. Pomimo opinii niektórych autorów [80], uzyskane wyniki w okresie co najmniej 5 lat po zakończonym leczeniu izotopowym mogą sugerować, że ryzyko zaburzeń płodności u leczonych chłopców nie jest przejściowe, ale może być trwałe. To wskazuje na celowość badań nasienia u dorosłych mężczyzn, którzy w wieku dziecięcym byli leczeni jodem 131 z powodu raka tarczycy.

Reasumując, można stwierdzić, że wyniki własnych badań wskazują na wysoką skuteczność leczenia ¹³¹I dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy i ta metoda leczenia stanowi ważne i celowe uzupełnienie leczenia operacyjnego, a niewielkie późne skutki uboczne nie podważają celowości jej stosowania u dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy.

6. WNIOSKI

Uzyskane wyniki upoważniają do sformułowania następujących wniosków:

1. U dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy uzupełniająca terapia jodem ^{131}I jest bardzo skuteczną metodą leczenia, zapewniając 88% ponad 200-miesięcznych przeżyć bez cech nawrotu procesu nowotworowego.
2. Nieradykalna tyreoidektomia, nieradykalna limfadenektomia oraz niestosowanie terapii ^{131}I są niezależnymi czynnikami zwiększonego (3–11-krotnie) ryzyka ujawnienia wznów regionalnych i przerzutów w węzłach chłonnych.
3. W ponad 90% przypadków przerzuty odległe w płucach wykazują jodochwytność, co pozwala na zastosowanie terapii ^{131}I . Scyntygrafia jodowa jest najbardziej czułym badaniem pozwalającym na właściwą ocenę zaawansowania choroby nowotworowej.
4. Poziom tyreoglobuliny poniżej 2 ng/ml jest bardziej precyzyjnym wczesnym i późnym kryterium całkowitej regresji przerzutów w płucach po terapii ^{131}I (100% wyników prawdziwie pozytywnych) i bardziej czułym niż scyntygrafia jodowa (47% wyników prawdziwie pozytywnych).
5. Ryzyko późnych powikłań po leczeniu jodem promieniotwórczym nie przekracza 7% delikatnych zwłóknień w płucach. Utrzymujący się podwyższony poziom FSH u 36% mężczyzn, u których w wieku dziecięcym podano dawkę ^{131}I wyższą niż 100 mCi, wskazuje, że opisywane w literaturze zaburzenie płodności może nie być przejściowe lecz mieć charakter trwały. Nie stwierdzono natomiast wpływu terapii ^{131}I na płodność i zdrowy rozwój potomstwa u kobiet.

7. PIŚMIENNICTWO

- Schlumberger M, Vathaire F de, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1088–94.
- Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F, Elisei R, Arganini M, Miccoli P, Pinchera A. Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery* 1988; 104: 1143–48.
- La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G, Exelby PR, Brennan MF. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 1988; 104: 1149–56.
- Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988; 104: 1157–66.
- Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer* 1996; 78: 493–501.
- Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW3, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients. *Ann Surg* 1998; 227: 533–41.
- Segal K, Shvero J, Stern Y, Mechlis S, Feinmesser R. Surgery of thyroid cancer in children and adolescents. *Head Neck* 1998; 20: 293–97.
- Brink JS, van Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Zimmerman D, Hay ID. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery* 2000; 128: 881–86; discussion 886–7.
- La Quaglia MP, Black T, Holcomb GW3, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, Newman KD. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 955–59; discussion 960.
- Arici C, Erdogan O, Altunbas H, Boz A, Melikoglu M, Karayalcin B, Karpuzoglu T. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Clinical characteristics, treatment and outcome of 15 patients. *Horm Res* 2002; 57: 153–56.
- Landau D, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000; 36: 214–20.
- Giuffrida D, Scollo C, Pellegriti G, Lavenia G, Iurato MP, Pezzin V, Belfiore A. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 18–24.
- Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 724–29.
- Haveman JW, van Tol KM, Rouwe CW, Piers DA, Plukker JTM. Surgical experience in children with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 15–20.
- Kowalski LP, Goncalves Filho J, Pinto CAL, Carvalho AL, Camargo B de. Long-term survival rates in young patients with thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 746–49.
- Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 1187–98.
- Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante J, Augros M, Berger N, Peix J. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1088–92.
- Karnak I, Ardici B, Ekinci S, Ciftci AO, Orhan D, Kale G, Tanyel FC, Senocak ME. Papillary thyroid carcinoma does not have standard course in children. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 931–36.
- Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? *Hormones (Athens)* 2007; 6: 200–09.
- Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 2010; 34: 1192–202.
- Clark OH DQ. Textbook of endocrine surgery: Childhood thyroid carcinoma. Philadelphia: Saunders, 1997.
- Kirkland RT, Kirkland JL, Rosenberg HS, Harberg FJ, Librik L, Clayton GW. Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with a thyroid abscess. *Pediatrics* 1973; 51: 85–90.
- Harness JK, Thompson NW, Nishiyama RH. Childhood thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1971; 102: 278–84.
- Fowler CL, Pokorny WJ, Harberg FJ. Thyroid nodules in children: current profile of a changing disease. *South Med J* 1989; 82: 1472–78.
- Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasiaka JL, Fukuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg* 1992; 16: 547–53; discussion 553–54.
- Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, Dinauer CA, Udelsman R. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2011; 32: 798–826.
- Enomoto Y, Enomoto K, Uchino S, Shibuya H, Watanabe S, Noguchi S. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure. *World J Surg* 2012; 36: 1241–46.
- Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H, Noguchi S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr J* 2013.
- Rachmiel M, Charron M, Gupta A, Hamilton J, Wherrett D, Forte V, Daneman D. Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1377–93.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberger AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26: 879–85.
- van Santen HM, Aronson DC, Vulsma T, Tummers RFHM, Geenen MM, Vijlder JJM de, van den Bos C. Frequent adverse events after treatment for childhood-onset differentiated thyroid carcinoma: a single institute experience. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1743–51.
- Ogawa M, Hori H, Hirayama M, Kobayashi M, Shiraishi T, Watanabe Y, Komada Y. Anaplastic transformation from papillary thyroid carcinoma with increased serum CA19-9. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 64–67.
- Al-Qsous W, Miller ID. Anaplastic transformation in lung metastases of differentiated papillary thyroid carcinoma: an autopsy case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14: 41–43.
- Evans WDG. De-differentiation of papillary thyroid carcinoma into squamous cell carcinoma. A case of coexistence within an excised neck lesion. *BMJ Case Rep* 2012.
- Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 313–23.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050–57; discussion 1057–58.
- Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947–53.
- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retro-

- spective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088–95.
39. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113: 241–60.
 40. Desjardins JG, Bass J, Leboeuf G, Di Lorenzo M, Letarte J, Khan AH, Simard P. A twenty-year experience with thyroid carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 709–13.
 41. Paryani SB, Chobe RJ, Scott W, Wells J, JR, Johnson D, Kuruvilla A, Schoepel S, Deshmukh A, Miller R, Dajani L, Montgomery CT, Puestow E, Purcell J, Roura M, Sutton D, Mallett R, Peer J. Management of thyroid carcinoma with radioactive ¹³¹I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 83–86.
 42. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997; 38: 669–75.
 43. Welch Dinuer CA, Tuttle RM, Robie DK, McLellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 619–28.
 44. Yeh SD, La Quaglia MP. ¹³¹I therapy for pediatric thyroid cancer. *Semin Pediatr Surg* 1997; 6: 128–33.
 45. Ben Arush MW, Stein ME, Perez Nahum M, Zidan J, Kuten A. Pediatric thyroid carcinoma: 22 years of experience at the Northern Israel Oncology Center (1973–1995). *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 85–92.
 46. Collini P, Massimino M, Leite SF, Mattavelli F, Seregini E, Zucchini N, Spreafico F, Ferrari A, Castellani MR, Cantu G, Fossati-Bellani F, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 300–06.
 47. Hallwirth U, Flores J, Kaserer K, Niederle B. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: the importance of adequate surgery and review of literature. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 359–63.
 48. Vassilopoulou-Sellin R, Goepfert H, Raney B, Schultz PN. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up. *Head Neck* 1998; 20: 549–55.
 49. Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, Boudourakis L, Thomas DC, Udelsman R, Ann Sosa J. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? *Surgery* 2008; 144: 869–77; discussion 877.
 50. Scholz S, Smith JR, Chaignaud B, Shamberger RC, Huang SA. Thyroid surgery at Children's Hospital Boston: a 35-year single-institution experience. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 437–42.
 51. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Kalembska B, Roskosz J, Kukulska A, Puch Z. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 833–41.
 52. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, Kukulska A, Prokurat A, Wygoda Z, Jarzab B. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007; 48: 879–88.
 53. Mazzaferri EL, Massoli N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: 227–47.
 54. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3668–76.
 55. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–214.
 56. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
 57. Welch Dinuer CA, Tuttle RM, Robie DK, McLellan DR, Francis GL. Extensive surgery improves recurrence-free survival for children and young patients with class I papillary thyroid carcinoma. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1799–804.
 58. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK. Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1440–45.
 59. Gawkowska M HDRJPZPCJB. Scyntygrafia całego ciała po dawce terapeutycznej ¹³¹I w zróżnicowanym raku tarczycy. *Nowotwory* 1997; 47: 542–50.
 60. Bal CS, Kumar A, Chandra P, Dwivedi SN, Mukhopadhyaya S. Is chest x-ray or high-resolution computed tomography scan of the chest sufficient investigation to detect pulmonary metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2004; 14: 217–25.
 61. Kukulska A. Thyroglobulin as a Marker for Differentiated Thyroid Cancer. [MD thesis]. Zabrze, Poland: Medical University of Silesia; 1996.
 62. Steel G.G. Basic clinical radiobiology. Oxford University Press, NY, 1997: 8–14.
 63. Shapiro NL, Bhattacharyya N. Population-based outcomes for pediatric thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 337–40.
 64. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, Biko J, Mine M, Saenko VA, Yamashita S. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg* 2006; 243: 525–32.
 65. Chow S, Law SCK, Mendenhall WM, Au S, Yau S, Mang O, Lau W. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence—clinical course and role of radioiodine. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 176–83.
 66. Patel A, Jhiang S, Dogra S, Terrell R, Powers PA, Fenton C, Dinuer CA, Tuttle RM, Francis GL. Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediatr Res* 2002; 52: 737–44.
 67. Faggiano A, Coulot J, Bellon N, Talbot M, Caillou B, Ricard M, Bidart J, Schlumberger M. Age-dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue. *J Nucl Med* 2004; 45: 232–37.
 68. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 773–803.
 69. Reynolds J. Comparison of I-131 absorbed radiation doses in children and adults: a tool for estimating therapeutic I-131 doses in children. Washington D.C.: U.S. Department of Energy and U.S. Department of Commerce: Technology, Administration, National Technical Information, 1993.
 70. Fowler GH. Textbook of radiotherapy. Philadelphia: Lea&Febiger 1966.
 71. Withers HR, McBride WH. Biological basis of radiation biology. W: Principles and practice of radiation oncology. Lippincott-Raven, 1997.
 72. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JFC. 2006 Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16: 187–94.
 73. Jarzab B, Sporny S, Lange D, Wloch J, Lewinski A, Baldys-Waligorska A, Barczynski M, Breborowicz D, Brzezinski J, Bruszczyńska E, Chmielik E, Chosia M, Czarniecka A, Czetwertynska M, Dedejusz M, Domagała W, Drabik G, Dusza-Kozera J, Dzieciol J, Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Herman K, Hilarowicz-Pacanowska E, Jakubowski W, Jastrzebska H, Jaworska M, Jurecka-Lubieniecka B, Kaczka K, Kalembska B, Kalicka-Kasperczyk A, Konturek A, Kos-Kudła B, Kowalska A, Kozłowicz-Gudzinska I, Krajewska J, Krawczyk A, Kropinska A, Krzakowski M, Kukulska A, Kulig A, Kuzdak K, Lawniczka-Cielinska D, Lacka K, Maksymiuk B, Niedziela M, Olszewski W, Paliczka-Cieslik E, Palyga I, Pankowski J, Pomorski L, Prokurat A, Puch Z, Roskosz J, Shafie D, Sikora K, Slowiaczek M, Slowinska-Klencka D, Sowinski J, Stechly T, Stobiecka E, Sygut J, Syrenicz A, Szramek-Urbaniak A, Szpak-Ulcok S, Tomkalski T, Waler J, Woloszynska K, Wygoda Z. Diagnosis and treatment of thyroid cancer — Polish guidelines. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 518–68.
 74. Czarniecka A, Jarzab B, Krajewska J, Chmielik E, Szczesniak-Klusek B, Stobiecka E, Kokot R, Sacher A, Poltorak S, Wloch J. Prognostic value of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) according to the local advancement and range of surgical excision. *Thyroid Res* 2010; 3: 8.
 75. Stack BC, JR, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Saha A, Sheth S, Sosa JA, Tufano RP. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 501–08.
 76. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart J, Travagli J, Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5723–29.
 77. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg* 2012; 36: 1274–78.

78. Rall JE, Alpers JB, Lewallen CG, Sonenberg M, Berman M, Rawon RW. Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1263–76.
79. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976; 17: 460–64.
80. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994; 35: 1418–22.
81. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine ¹³¹I thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 128–31.
82. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1531–36.
83. Bal C, Kumar A, Tripathi M, Chandrashekar N, Phom H, Murali NR, Chandra P, Pant GS. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 449–55.
84. Reiners C, Demidchik YE, Drozd VM, Biko J. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 381–95.
85. Chen L, Shen Y, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R. Pulmonary fibrosis following radioiodine therapy of pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20: 337–40.
86. Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, Masojc B, Mierzejewski M, Debniak T, Teodorczyk U, Byrski T, Gronwald J, Matyjasik J, Zlowocka E, Lenner M, Grabowska E, Nej K, Castaneda J, Medrek K, Szymanska A, Szymanska J, Kurzawski G, Suchy J, Oszurek O, Witek A, Narod SA, Lubinski J. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1131–35.
87. Verkooijen RBT, Smit JWA, Romijn JA, Stokkel MPM. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 801–06.
88. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe M, Ceccarelli M, Schwartz C, Henry-Amar M, Bardet M, Rubino C, De Vathaire F. Impact of radioiodine treatment on the risk of second primary malignancy (SPM) following thyroid cancer: A European cohort study. Program of the 14th Annual International Thyroid Conference, Paris, France, 2010.