

УТИЦАЈ УДАЉЕНИХ МЕТАСТАЗА НА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ПАЦИЈЕНАТА СА ДИФЕРЕНЦИРАНИМ КАРЦИНОМИМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Љубомир Стефановић, Јелена Војичић, Милица Малешевић,
Јасна Михаиловић, Долорес Србован

УВОД

Пацијенти (рст) оболели од диференцираних карцинома штитасте длезде (DTC) могу се успешно лечити када се примени комбинована терапија Ђ радикално хируршко лечење, радиоактивни јод (RAJ), хормонотерапија, по потреби радиотерапија. Хирушким лечењем - тоталном или скоро тоталном тиреоидектомијом одстрањује се примарни тумор и нормално тиреоидно ткиво или његов највећи део. Уколико постоје регионални метастатски депозити ради се дисекција одговарајућих ланаца лимфних чворова, а ако постоје удаљене метастазе (мета) долази у обзир њихово оперативно уклањање када су солитарне и хируршки доступне. Радиоактивним јодом уништавају се постоперативни заостаци нормалног тиреоидног ткива и јод-авидних туморских структура Ђ локалних, регионалних и удаљених. Радиотерапија се примењује повремено, у циљу уништења великих туморских маса које нису могле да буду одстрањене хируршки, нарочито ако не акумулирају RAJ. Мада се и у лечењу ових неоплазми чине покушаји примене хемиотерапије (цитостатици избора су Doxorubicin и Cisplatin), но резултати су изузетно лоши, те хемиотерапија по правилу не улази у стандардне протоколе терапије DTC. Трајна хормонска терапија препаратима синтетског тироксина је неопходна као супституција због тога што су активним лечењем рст уведени у тешко хипотиреоидно стање, али и као супресија секреције TSH како би се спречило његово стимулативно деловање на раст евентуалних резидуа туморских структура.

Диференцирани карциноми штитасте длезде који нису дали удаљене мета доводе ретко до смртног исхода рст, у случајевима локално или регионално инвазивних, обично не адекватно и/или не благовремено лечених карцинома, или уколико тумори имају тенденцију ка дедиференцијацији. Најчешће рст оболели од DTC умиру када дође до генерализације болести са појавом удаљених мета, мада се у знатног дела и ових рст моде постићи заустављање болести, па и дуготрајна ремисија.

Циљ овог рада је утврђивање дудине предивљавања лечених рст оболелих од DTC са присутним удаљеним мета и испитивање фактора који могу утицати на њихово предивљавање.

ИСПИТАНИЦИ

У Заводу за нуклеарну медицину Института за онкологију у Сремској Каменици (Завод) од 1977. до краја 1999. године лечено је радиоактивним јодом (¹³¹J) 321 рст оболелих од DTC.

Удаљене мета имало је 54 (16.8%) рст. Међу њима било је 36 (66.7%) дена и 18 (33.3%) мушкараца. Животна доб рст са мета у моменту постављања дијагнозе малигног тумора штитасте длезде кретала се у распону од 8 до 65 година; 25 (46.3%) рст били су млађи од 45 година, а 29 (53.7%) рст имали су 45 или више година. У 53 (98.2%) рст мета су биле локализоване у плућима (PUL) и/или костима (OSS) – PUL мета у 44 (81.5%) рст, OSS мета у 18 (33.3%) рст, а у 6 (11.1%) рст и у другим системима (у 3 рст у јетри, у 2 у мозгу, у једног у лимфном чвору који

није регионалан). Мета у једном систему биле су присутне у 42 (77.8%) рст (у 33 рст PUL мета, у 8 рст OSS мета, у једног рст мета у лимфном чвору аксиле), а у 2 или 3 система у 12 (22.2%) рст (најчешће у плућима и костима). Папиларне (PAP) карциноме имало је 31 (57.4%) рст, фоликуларне (FOL) карциноме 21 (38.9%) рст, а поуздани податак није могао да се добије из документације о коме од ова два типа карцинома се ради у 2 (3.7%) рст.

Мета су откривене истовремено када и примарни тумор у штитастој длезди у 25 (46.3%) рст, а у 29 (53.7%) рст појавиле су се 9 месеци до 20.8 година (медијана 4.6 година) након дијагностикованог примарног тумора и његове иницијалне терапије; тумор је у време када је дијагностикован био значајно локорегионално проширен (T_4 и/или N_1) у првој од ове две подгрупе у 20 (80%) рст, а у другој у 12 (41.4%) рст, али у овој подгрупи у 10 (34.5%) рст нису постојали подаци о проширености примарног тумора ($T_x N_0$). У осталих рст прве и друге подгрупе тумор је локорегионално био непроширен (T_2 или $T_3 N_0$).

Од момента када је рст запазио промене проузроковане болешћу, до постављања дијагнозе малигнитета штитасте длезде временски распон кретао се између мање од месец дана и 30 година, медијана 1.6 година.

МЕТОДОЛОГИЈА

Оперативно лечење (у једном или у више аката), терапија применом RAJ и супституцијоно-супресивна хормонска терапија спроведене су у свих рст, а екстерна радиотерапија или хемиотерапија у дела од њих. Врсте лечења рст са метастатским DTC приказане су у табели 1.

Табела 1.

Оперативно лечење рст обављено је у разним институцијама на територији Југославије, у једном или више аката, а обухватало је тоталну или скоро тоталну тиреоидектомију у већине, у малог броја само субтоталну ресекцију штитасте длезде, тамо где је било индиковано одстрањивани су регионални лимфни чворови врата и/или медијастинума, у неколико рст оперативно су одстрањене удаљене мета. По завршеном хируршком лечењу сви рст са метастатским DTC у нашем Заводу су лечени помоћу RAJ, примењеног од један до седам пута са планом потпуне ерадикације јод-авидног туморског ткива, мада у дела рст овај циљ ње могао да буде постигнут; у 5 рст прве терапијске дозе RAJ апликоване су у другим установама, а наредне су дате у нашем Заводу. Сви рст били су на трајној супституционо-супресивној хормонској терапији сем у време када им је рађено сцинтиграфско испитивање и када су примали терапијске дозе RAJ. Екстерна радиотерапија дела рст спроведена је у циљу уништења великих постоперативних остатака примарног тумора или удаљених мета (великих или оних које не накупљају RAJ). Хемиотерапија је предузета у малог броја рст, у којих мета нису накупљале RAJ или нису реаговале на терапију помоћу RAJ.

Рст су после откривања удаљених мета и спроведеног лечења праћени у распону од један месец до 12.2 године, медијана 2.1 година.

Значајности разлика процентуалне заступљености мета испитане су т-тестом пропорција. Анализа вероватноће предивљавања извршена је методом Kaplan и Meiera. У испитивању фактора који могу утицати на предивљавање, значајности разлика тестиране су Logrank тестом (1).

РЕЗУЛТАТИ

Вероватноћа укупног кумулативног предивљавања наших рст оболелих од DTC са удаљеним мета након 5 година била је 0.6280 ± 0.0923 , а након 10 година 0.4893 ± 0.1142 . Кривуља предивљавања у функцији времена приказана је на графикону 1.

Графикон 1. Укупно преживљавање

Вероватноћа кумулативног предивљавања рст када су мета акумулирале RAJ била је након 5 година 0.7349 ± 0.0931 , а након 10 година 0.5726 ± 0.1267 . Када није било накупљања RAJ у мета након 3.9 година праћења није било предивелих рст. Кривуље предивљавања у функцији времена приказане су на графикону 2. Разлика у предивљавању између ове две подгрупе рст врло високо је сигнификантна ($p < 0.001$).

Графикон 2. Преживљавање и акумулирање радиоактивног јода у метастазама

Вероватноћа кумулативног предивљавања рст који су имали метастатску болест, млађих од 45 година у моменту дијагностиковања малигнитета, износила је након 5 и 10 година 0.7835 ± 0.1129 . У рст са мета који су имали 45 и више година вероватноћа петогодишњег предивљавања била је 0.5371 ± 0.1223 , а десетогодишњег 0.3357 ± 0.1378 . Кривуље предивљавања у функцији времена приказане су на графикону 3. Предивљавање ове две подгрупе рст разликовало се сигнификантно ($p < 0.05$).

Графикон 3. Преживљавање и животиња доб њацијенаија

PUL мета биле су врло високо сигнификантно чешће него OSS мета и мета у друге системе ($p < 0.001$), а OSS мета врло високо сигнификантно чешће од мета у друге системе ($p < 0.001$). Када су постојале само PUL мета вероватноћа петогодишњег кумулативног предивљавања била је 0.8140 ± 0.0862 , а десетогодишњег 0.7123 ± 0.1215 , док је код OSS мета вероватноћа петогодишњег и деветогодишњег кумулативног предивљавања била 0.3429 ± 0.1951 ; када су мета биле присутне у 2-3 система вероватноћа петогодишњег кумулативног предивљавања била је 0.4571 ± 0.2122 , а након 7.3 године праћења није било ни једног дивог из ове категорије рст. Кривуље предивљавања у функцији времена приказане су на графикону 4. Предивљавање рст са мета у 2-3 система било је значајно краће ($p < 0.03$) него у рст са PUL мета, а између рст са мета у 2-3 система и OSS мета није се разликовало значајно ($p > 0.6$), као ни између рст са PUL и OSS мета ($p > 0.1$).

Графикон 4. Преживљавање и локализација метастаза

Од 321 лечених рст оболелих од DTC 254 (79.1%) имало је PAP, 65 (20.2%) FOL карцино-

ме, а патохистолошки (PH) тип није прецизно утврђен у 2 (0.6%) рст. Метастатска болест била присутна у 31 рст са PAP карциномима (12.2% од рст лечених због PAP карцинома) и у 21 рст са FOL карциномима (32.3% од рст лечених због FOL карцинома). Разлика учесталости метастатске болести између ова два PH типа је врло високо сигнификантна ($p < 0.001$). Вероватноћа петогодишњег кумулативног предивљавања рст са метастатским PAP карциномима била је 0.7278 ± 0.0993 , а десетогодишњег 0.6239 ± 0.1285 , док је у рст са FOL карциномима била након 5 година 0.5014 ± 0.1659 , а након 9 година 0.2507 ± 0.1955 . Кривуље предивљавања у функцији времена приказане су на графикону 5. Иако кривуље предивљавања показују тенденцију већег деветогодишњег кумулативног предивљавања рст са метастатским PAP карциномима, није доказано постојање статистички значајне разлике у односу на рст са FOL карциномима ($p > 0.5$).

Графикон 5. Преживљавање и патохистолошки тип тумора

Међу свим леченим рст оболелим од DTC 234 (72.9%) биле су дена, а 87 (27.1%) мушкарци; однос међу половима био је 2.67 : 1. Однос дена (36 рст) према мушкарцима (18 рст) са метастатским DTC био је 2 : 1. Однос дена према мушкарцима са метастатском болешћу није се разликовао сигнификантно од односа свих лечених дена и мушкараца ($p > 0.05$). Вероватноћа петогодишњег кумулативног предивљавања дена са метастатском болешћу била је 0.6041 ± 0.1182 , десетогодишњег 0.5178 ± 0.1291 , а у мушкараца петогодишњег 0.6738 ± 0.1377 , десетогодишњег 0.4492 ± 0.2051 . Кривуље предивљавања у функцији времена приказане су на графикону 6. Разлика предивљавања међу половима није статистички значајна ($p > 0.7$).

Графикон 6. Преживљавање и пол пацијената

Дискусија

Учесталост појаве удаљених мета у рст оболелих од DTC по литературним подацима креће се у интервалу од 10%-50% (2); према кумулативним подацима мета се јављају просечно у око 20% рст (3). Завод за нуклеарну медицину Института за онкологију у Сремској Каменици од 1977. године бави се интензивно дијагностиком малигнух тумора штитасте длезде, лечењем DTC применом RAJ, праћењем и периодичним контролама лечених рст. Од 1992. Завод је једина институција на територији садашње Југославије у којој се спроводи лечење DTC помоћу RAJ. Епидемиолошки подаци о учесталости DTC на територији Југославије су непоуздани пошто се део новооткривених случајева ових тумора не пријављује, но скоро сви рст у којих се појаве удаљене мета бивају упућени у нашу институцију са предлогом да се предузме лечење применом RAJ. У највећег дела од њих ово лечење се и спроведе, сем појединачних случајева када је оно контраиндиковано (инфаустни случајеви у терминалној фази болести, потпуна непокретност или некооперативност рст, одсуство акумулирања RAJ у мета депозитима). У нашој установи удаљене мета нађене су у 16.8% лечених рст. Пошто део рст, посебно оних чији малигни тумор није у категорији локорегионално проширених и без удаљених мета није упућен у нашу установу ради лечења помоћу RAJ, за очекивати је да је проценат рст са удаљеним мета у нашој популацији оболелих од DTC нешто мањи од процента рст са мета у групи свих рст лечених помоћу RAJ, могуће и значајно мањи.

Диференцирани карциноми штитасте длезде који нису дали удаљене мета благовремено дијагностиковани и адекватно лечени обично не доводе до смртог исхода. У нашем Заводу од 199 рст без удаљених мета, лечених помоћу RAJ у од 1977. до краја 1997, смртни исход је наступио због проширене и прогресивне локорегионалне болести само у 3 (1.5%) (4). Слични су резултати Надјјеве према којима, у групи од 417 лечених рст са DTC, од умрлих само 6.4% (2/31) рст није имало удаљене мета (5). Међутим, ситуација у погледу предивљавања се битно мења када су присутне или се накнадно појаве удаљене мета. По старим литературним подацима који се односе на период до 1974. године 75% рст са тиреоидним карциномима и удаљеним мета умирало је унутар 5 година након постављања дијагнозе (2). Veierwaltes и сар. имају петогодишње предивљавање PAP карцинома са удаљеним мета 80%, а десетогодишње 68%, док је код FOI карцинома оно након 5 година 75%, а након 10 година 53%, с тим што он није раздвајао рст према узроку смрти (2). Сличне резултате има Канмаз са сар; петогодишње предивљавање његових рст оболелих од DTC са удаљеним мета је након 5 година 76%, а након 10 година 68% (6). Лошији резултати су у рст са удаљеним мета лечених од стране Schlumbergera, Tubianaе и сар. у којих је петогодишње предивљавање било 53%, десетогодишње 38%, а петнаестогодишње 30%, али део њихових рст је лечен у периоду пре увођења радиојодне терапије као рутинског поступка (7). Кључни фактор у побољшању успеха лечења рст са метастат-

ским DTC задњих деценија био је примена RAJ као стандардног терапијског поступка, уз претходну максималну хируршку редукују туморске масе. У нашој групи рст са удаљеним мета вероватноћа кумулативног предивљавања израчуната по методи Kaplan и Meiera након 5 година је 62.8%, а након 10 година 48.9%, углавном у складу са подацима из литературе. Ови резултати недвосмислено потврђују да у рст са DTC и удаљеним мета треба активно терапијски деловати, пошто се њима у знатном броју случајева може помоћи. Дефетистички став и поред присуства удаљених мета апсолутно је недопустив.

Beierwaltes и сар. су утврдили у својих рст да они којима су мета биле уништене применом RAJ диве три пута дуде од оних у којих се то није могло постићи (2). Према низу аутора одсуство акумулирања RAJ у мета и следствено томе немогућност њиховог лечења на тај начин је један од најважнијих негативних прогностичких параметара (7, 8, 9). Рад Kanmaza и сар. је један од ретких у коме није доказан значајан утицај акумулирања RAJ у мета на предивљавање (6). Радиоактивни јод обично се не примењује терапијски у рст чије га мета не накупљају. У 8 наших рст мета нису акумулирале RAJ; у њих је извршена радиооблација постоперативних заостатака тиреоидног ткива применом RAJ а удаљене мета су се појавиле касније, или су били присутни велики постоперативни заостаци тиреоидног ткива па је апликована терапијска доза RAJ полазећи од претпоставке да ће након уништења нормалног ткива штитасте длезде мета почети да накупљају RAJ, што се није догодило. Само у једног од ових 8 рст постигнута је ремисија - хируршким одстрањењем мета, у једнога се стање погоршава, а сви остали су умрли током периода праћења; рст који је најдуде дивео умро је након 3.9 година. Вероватноћа кумулативног предивљавања ових рст била је високо сигнификантно краћа него рст чије су мета акумулирале RAJ.

Опште је прихваћено да је у рст оболелих од DTC старија дивотна доб негативан прогностички показатељ (5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Животна доб преко 45 година према Shermanu представља фактор високог ризика за ове рст (13), мада до смртног исхода долази и у рст млађих од 45 година (11). Ми смо такође утврдили значајан утицај дивотне доби на предивљавање рст са метаастатским DTC. У складу са критеријумима ТНМ класификовања поделили смо рст на подгрупу оних који имају 45 година или више и на подгрупу млађих од 45 година (15). У наших рст са метастатским туморима који имају 45 година или више предивљавање је било сигнификантно краће него у рст млађих од 45 година. Међутим, и у рст у којих је малигни тумор штитасте длезде откривен пре 45 година старости у 4 случаја (16% од свих рст са метастатским туморима, млађих од 45 година) дошло је до смртног исхода пре него што су напунили 45 година дивота, што евидентно говори да младе особе оболеле од ове болести треба исто тако интензивно мултидисциплинарно лечити као и старије особе.

Beierwaltes и сар. имали су боље резултате у лечењу PUL него OSS мета (2). Према Harbertu прогноза рст са OSS мета је много лошија него када су присутне PUL мета; готово сви рст са OSS мета умиру од своје болести (9). Brown и сар. су након 10 година имали 54% предивљавања рст-а са PUL мета, а ни једног дивог рст-а са OSS мета (16). Међутим, Schlumberger са сар. није нашао да између PUL и OSS локализација мета има значајне разлике у дудини предивљавања (7). Salvatori са сар. је утврдио да је мултипло метастазирање у кости један од најважнијих негативних фактора у погледу предивљавања (8), док Kanmaz и сар. нису доказали сигнификантан утицај мултиплог метастазирања у разне органске системе на дудину предивљавања (6). Међутим, неспорно је да је метастазирање у више органских система знак опседног хематогеног ширења болести. У наших рст врло сигнификантно најчешће су биле PUL мета, ређе су нађене OSS мета или комбинација PUL+OSS мета, док су се мета у друге системе сретале ретко, само у појединачних рст, по правилу удружене са PUL и/или OSS мета. Кумулативно предивљавање рст са PUL мета било је значајно дуде него оних са мета у 2-3 система, док је предивљавање рст са OSS мета било између претходне две групе, много блиде предивљавању рст са мета у 2-3 система.

Према подацима публикованим у више радова рст оболели од PAP карцинома имају повољнији исход него оболели од FOL (3, 5, 9, 11). Међутим, Beierwales није нашао сигнификантну разлику у кумулативном предивљавању између ова два типа карцинома (2), а такође ни Kanmaz са сарадницима (6). По Harbertu постоје два типа FOL карцинома: добро диферентновани, обично у младих особа, чија се прогноза не разликује од прогнозе PAP карцинома и слабије диферентновани, обично у старијих особа, лоше прогнозе (9). Tubiana и сар. између рст са

PAP и са добро диференцираним FOL карциномима нису нашли разлику у дудини предивљавања, док је у умерено диферентованих FOL карцинома прогноза у погледу предивљавања била лошија (10). Према кумулативним подацима из литературе упркос адекватне терапије коначно умире од своје болести 5%-15% рст са PAP карциномима и 20%-40% са FOL карциномима (3); већина од њих умире након појаве удаљених мета. У наших лечених рст удаљене мета су врло значајно чешће откриване у FOL него у PAP карцинома, што је одраз ангиоинвазивности FOL карцинома, те према томе посматрано у односу на све лечене рст моде се очекивати већа смртност рст са FOL карциномима. Међутим, анализом само рст са метастатском болешћу, иако су кривуље предивљавања показале тенденцију већег петогодишњег и десетогодишњег предивљавања PAP карцинома, није доказана статистичка значајност разлике предивљавања у односу на FOL карциноме.

У делу литературе наводи се да DTC, посебно PAP карциноми, имају лошију прогнозу у мушкараца него у жена (5, 8, 9, 12, 13). Међутим, Kanmaz и сар. нису утврдили сигнификантан утицај пола на дудину предивљавања (6). Ми такође нисмо доказали постојање значајне разлике између полова у погледу дудине предивљавања рст са метастатском болешћу, мада постоји тенденција нешто мање вероватноће десетогодишњег предивљавања у мушкараца, али без доказане статистичке значајности.

Литературни подаци и анализа лечења наших рст недвосмислено показују да се интензивним мултидисциплинарним лечењем оболелих од DTC са удаљеним мета моде и у њих постићи дуготрајно предивљавање, а у дела од њих долази до трајне потпуне ремисије. Међутим, ипак део рст са метастатском болешћу умире, према нашим истраживањима 10 година предиви само око половина од њих. Са друге стране, адекватним лечењем рст оболелих од DTC у којих не постоје удаљене мета смртни исход је веома редак. Због тога значајно је тумор штитасте длезде благовремено дијагностиковати и лечити, пре него што дође до хематогеног метастатског расапа. Много већа шанса је да дође до удаљеног метастазирања ако је тумор локорегионално проширен (T_4 и/или N_1), него ако је интратиреоидан. Посебно значајно утиче на појаву удаљених мета и представља лош прогностички знак локална проширеност тумора на екстратиреоидне структуре, док мањи значај на исход има метастазирање у регионалне лимфне чворове, а по неким ауторима чак нема никакав утицај (12), мада има и мишљења да присутност мета у регионалним лимфним чворовима повећава вероватноћу PUL мета, док према Harbertu између цервикалног лимфогеног метастазирања и развоја мета у костима постоји обрнута корелација (9). У наших рст који су имали удаљене мета, од момента када је рст запазио болест (нодус у штитастој длезди и/или повећани лимфни чвор на врату) до постављања дијагнозе малигног тумора у 50% рст протекло је више од годину и по дана, а у дела рст чак неколико година. Тиме се моде објаснити да је у 72.7% рст са удаљеним мета тумор био локорегионално проширен (T_4 и/или N_1) у време када је DTC дијагностикован, од 44 рст за које смо имали поуздане податке о локорегионалној проширености у време постављања дијагнозе малигнитета штитасте длезде. Кривица је делом до рст који нису придавали значај појави нодуса на врату, али делом и до лекара који у појединих рст нису дијагностику спровели до утврђивања природе патолошког процеса који је довео до настанка нодуса, него су се задовољавали само вишегодишњим праћењем његове еволуције. Veierwaltes и сар. у својих рст открили су удаљене мета у 60.6% истовремено када је откривен примарни тумор, у 39.4% оне су се развиле 1-25 година након откривања примарног тумора (2), а Filesi и сар. истовремено у 54.3%, накнадно у 45.7% рст (17). У нашој серији у 46.3% рст мета су откривене у време када је постављена дијагноза малигног тумора штитасте длезде. У 53.7% рст удаљене мета у то време нису доказане, а појавиле су се 9 месеци до 20.8 година касније (медијана 4.6 година); у овој подгрупи спроведено иницијално лечење по нашем мишљењу било је непотпуно у 72.4% од њих (у 9.5% тих рст урађена је само екстирпација лимфних чворова на врату, у 38.1% парцијална ресекција штитасте длезде, а у 52.4% спроведено је адекватно хируршко лечење али није примењена терапија помоћу RAJ), што је свакако био фактор који је допринео накнадној појави удаљених мета, у дела од њих са локорегионалним рецидивом болести. Према томе, да би се максимално редуковао број рст у којих ће доћи до мета расапа неопходна је благовремена адекватна дијагностика одмах када се открије нодусна струма или повећани лимфни нодус на врату, као и енергично мултидисциплинарно лечење након постављања дијагнозе DTC. Ово мишљење деле и бројни други аутори (5, 7, 11, 12), мада не сви. У том по-

гледу врло су илустративни подаци Mazzaferri и Younga: десетогодишње предивљавање рст са PAP карциномима било је 78% када је урађена само лобектомија или лобоистмектомија, ако је након оперативног лечења уведена трајна хормонска терапија предивљавање је порасло на 89%, а када је уз ове поступке примењен терапијски и RAJ предивљавање је било 97.3% (18).

ЗАКЉУЧАК

Удаљене мета најчешћи су узрок смрти рст оболелих од DTC. Интензивном мултидисциплинарном терапијом већина ових рст моде се успешно лечити Ђ у дела од њих постиде се дуготрајно предивљавање, па и трајне комплетне ремисије болести. У њиховом лечењу кључну улогу игра радикална хируршка терапија, на коју се надовезује лечење помоћу RAJ, а потом трајна супституционо-супресивна хормонска терапија. У појединих рст са метастатском болешћу примењује се и екстерна радиотерапија као допунски вид лечења, док хемиотерапија лековима којима данас располадемо није од битне помоћи. Фактори који значајно скраћују вероватноћу предивљавања су мета које не акумулирају RAJ, старост рст 45 или више година и опседан хематогени расап болести са присуством мета у 2 или 3 система.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mould R. F.: Introductory Medical Statistics. Bristol and Philadelphia: Adam Hilger, 1989.
2. Beierwaltes W. H., Nishiyama R. H., Thompson N. W., Copp J. E., Kubo A. Survival Time and „Cure” in Papillary and Follicular Carcinoma with Distant Metastases: Statistics Following University Michigan Therapy. *J. Nucl. Med.* 1982;23:561-8.
3. Menzel K., Grünvald F., Schomburg A., Palmed H., Bender H., Späth G., et al.: „High-Dose” Radioiodine Therapy in Advanced Differentiated Thyroid. Carcinoma. *J. Nucl. Med.* 1996;37:1496-503.
4. Malešević M., Vojičić J., Stefanović Lj., Mihailović J., Gudurić B., Bogdanović J., et al.: 20 year follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma treated surgically and with radioiodine. Abstracts of Joint Congress of the European Association of Nuclear Medicine and the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, Berlin, Germany, 1998. In: *Eur. J. Nucl. Med.* 1998;25:1046 (Abstr.).
5. Hadjičjeva T.: Mortality from papillary and follicular cancer of the thyroid. *J. BUON* 1999;4:193-8.88 88888.8
6. Kanmaz B., Firuzi F., Önsel Ç., Gonca, Sönmezoglu K., Kabasakal L., et al. The results and statistical analysis of distant metastases from differentiated thyroid cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999;26:1091(Abstr.).
7. Schlumberger M., Tubiana M., De Vathaire F., Hill C., Gardet P., Travaglini J. P., et al.: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986;63:960-7.
8. Salvatori M., Rufini V., Romano L., Reale F., Garganeze M. C., Maussier M. L., et al.: Clinical outcome of patients with bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999;26:1219(Abstr.).
9. Harbert J. C.: Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: Harbert J. C. *Nuclear Medicine Therapy*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1987;37-89.
10. Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P., Laplanche A., Banhamou E., Gardet P., et al.: Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
11. Harness J. K., McLeod M. K., Thompson N. W., Noble W. C., Burnez R. E.: Deaths Due to Differentiated Thyroid Cancer: A 46-Year Perspective. *World J. Surg.* 1988;12:623-9.
12. Mazzaferri E. L.: Papillary Thyroid Carcinoma: Factors Influencing Prognosis and Current Therapy. *Semin. Oncol.* 1987;14:315-32
13. Sherman C. D.: Thyroid Cancer. In: Hossfeld D. K., Sherman C. D., Love R. R., Bosch FX, eds. *UICC Manual of Clinical Oncology*. Berlin: Springer-Verlag, 1990;204-10.

14. Vini L., A'Hern R., Fisher C., O'Connell M. E. A., Rhys-Evans P., McCready V. R., et al.: Differentiated thyroid cancer: The Royal Marsden experience. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999;26:1219(Abstr.).
15. Sobin L. H., Wittekind Ch.: *TNM Classification of Malignant Tumours*. Fifth Edition New York:Wiley-Liss, 1997:47-50.
16. Brown A. P., Greening W. P., McCready V. R., Shaw H. J., Harmer C. L.: Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital experience. *Br. J. Radiol.* 1984;57:323-7.
17. Filesi M., Signore A., Ventroni G., Malacrinis F. F., Ronga G.: Role of Initial Iodine-131 Whole Body Scan and Serum Thyroglobulin in Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases. *J. Nucl. Med.* 1998;39:1542-6.
18. Mazzaferri E. L., Young R. L.: Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am. J. Med.* 1981;709:511-8.