

# КВАЛИТЕТ ЖИВОТА И ВРЕМЕ ПРЕЖИВЉАВАЊА БОЛЕСНИКА СА ПАПИЛАРНИМ И ФОЛИКУЛАРНИМ КАРЦИНОМОМ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ КОЈИ СУ ЛЕЧЕНИ СА ДВЕ И ВИШЕ ОД ДВЕ ТЕРАПИЈЕ РАДИОАКТИВНИМ $^{131}\text{I}$

М. Малешевић, Љ. Стефановић, С. Регоје, Ј. Војичић

## УВОД

Диференцирани карцином штитасте длезде (DTC), папиларни и фоликуларни карциноми лече се тоталном или  $^{131}\text{I}$  "Искорог тоталном тиреоидектомијом, додатном терапијом радиоактивним јодом  $^{131}\text{I}$ , ако постоје индикације, и трајном супституционо супресивном трапијом L-титосином (1).

Код DTC да би се постигла стабилна ремисија болести, неопходно је уништити све титроидно ткиво, било да оно потиче од штитасте длезде, локорегионог проширења тумора или удаљених метастаза (2, 3). Ово се постиде тоталном тиреоидектомијом и додатним лечењем помоћу радиоактивног  $^{131}\text{I}$  уз драгоцену особину DTC да врло дуго задржава диференцираност, тј. способност малигнух тироцита да акумулирају и метаболишу јод (4). Малигни тироцити DTC не разликују обичан од радиоактивног јода  $^{131}\text{I}$ , акумулирају га у себе и дејством бета честица буду уништени (5). Да би радиоактивни  $^{131}\text{I}$  користили за дијагностику локорегионалних и удаљених метастаза и за њихово лечење, неопходно је што радикалније хируршко одстрањење штитасте длезде (то се постиде тоталном тиреоидектомијом!) и да пацијент буде, у моменту прављења дијагностичког сцинтиграма или добијања терапије  $^{131}\text{I}$  максимално хипометаболичан са високом вредности TSH. Овај услов је вадан да би се активирали остаци нормалног и метастатског ткива DTC под дејством TSH те у себе накупили што више  $^{131}\text{I}$  (6). Дијагностичком дозом од 111 MBq (3mCi) до 185 MBq или (5mCi) прави се дијагностички сцинтиграм целог тела, 6 недеља по урађеној тоталној или скоро тоталној тиреоидектомији, када је пацијент јасно хипометаболичан. На основу података из дијагностичког сцинтиграма целог тела, вредности 24h радиојодне фиксације над подручјем предње стране врата и података о TNM-у одлучује се о врсти терапије радиоактивним јодом: аблативној или туморској дози (1). Аблативна терапија има за циљ да уништи само преостало тиреоидно ткиво код папиларног карцинома, након тоталне или скоро тоталне тиреоидектомије, чији је тумор већи од 1,5 cm и код сваког фоликуларног карцинома. Туморском дозом се уништава локорегионална проширеност тумора и удаљена метастатска проширеност DTC (1, 2). Аблативна доза је од 3,7 GBq или 100 mCi, а туморска доза је од 5.55 GBq до 7.4 GBq или 150 mCi до 200 mCi (1). Туморске дозе се могу давати у више пута у временским размацима од 6 до 12 месеци док се не уништи сво туморско ткиво (1, 2). Ове дозе се дају у дудим временским размацима, да би се спречило штетно радиационо дејство  $^{131}\text{I}$  и да би се организам болесника опоравио између две терапије (7\*). Тај период је од 6 до 12 месеци, према нашем протоколу 12 месеци.

Приметили смо да болесници који су лечени са две или више терапија  $^{131}\text{I}$ , због локорегионалних и удаљених метастаза, имају врло слично клиничко стање и да се међусобно скоро не разликују. Желели смо да видимо шта на то утиче.

Циљ рада је да се евалуира квалитет живота и време предивљавања болесника са DTC штитасте длезде који су додатно лечени са две и више терапија радиоактивним јодом  $^{131}\text{I}$ , након тоталне или скоро тоталне тиреоидектомије и који су под добром терапијом L-тироксина.

## Материјал

У раду су обрађена 44 болесника, која су додатно лечена са две и више од две терапије 131-I, у периоду: 1.1.1980. године до 12.2.2000. године у Заводу за нуклеарну медицину у Институту за онкологију у Сремској Каменици. Било је 31 (70.45%) жена, средње дивотне доби (с.д.д.), 39.64+15.00 и 13 мушкараца с.д.д. 48.07+9.61. Болесника са PАР. карциномом било је 18 (63.63%), с.д.д. 42+14.15, и 16 (36.36%) болесника са FOL. карциномом, с.д.д. 51.25+9.38. Две терапије 131-I, средње вредности 9.52+1.96 GBq, добило је 35 болесника и више од две, а највише 6 терапија 131-I добило је 9 болесника средње вредности 15.42+4.92 GBq радиоактивног 131-I.

## Методи

Квалитет дивота процењен је Karnofsky indeksom (KI) (Табела 0) (8). Време предивљавања болесника помоћу Kaplan-Meierove анализе уз статистичку обраду података Long-Rang програмом (9). За статистичку обраду KI коришћен је T-test пропорција (10).

### **Karnofsky indeks Ђ Табела 0**

- 100 Ђ Нормална активност, нема тегоба, нема знакова болести;
- 90 Ђ Способан за нормалне активности, минимални симптоми болести;
- 80 Ђ Нормалне активности са напором, извесни симптоми болести;
- 70 Ђ Способан да се брине сам о себи, неспособан за нормалан рад;
- 60 Ђ Потребна повремена помоћ, способан за већину својих потреба;
- 50 Ђ Потребна велика помоћ и честа медицинска нега;
- 40 Ђ Неспособан, потребна специјална нега и помоћ;
- 30 Ђ Тешко неспособан, индикована је хоспитализација, смрт није блиска;
- 20 Ђ Врло болестан, неопходна хоспитализација;
- 10 Ђ Морибудан, фатални процес брзо напредује;
- 0 Ђ Смрт.

## Резултати

Болесници су били у следећим стадијумима болести, према p TNM класификацији: у I ст. било је n=12 (27.3%); II ст. n=2 (5.5%); III ст. n=3 (6.8%) и IV ст. n=27 (68.4%) болесника (Табела 1). Жене су имале KI=74.19+17.37, а мушкарци KI=73.07+22.32 (p=0.5). VP за жене било је 0.54 за 20 година, а за мушкарце 0.58 на 12 година (p=0.61). KI за све испитанике било је 73.92+18.19, а VP 0.54 за 20 година (Табела 2). Болесници који су добили само две терапије 131-I имали су KI=72.28+21.26, а болесници који су добили више од две терапије 131-I имали су KI=72.00+13.15 (p=0.5) (Табела 3). Време предивљавања болесника који су добили две терапије 131-I било је: 0.65 за 20 година, а VP болесника који су добили више од две терапије 131-I било је 0.30 на 14 година (p=0.98) према Long rang статистичком програму (Табела 4). Karnofsky indeks за болеснике са PАР. био је 80+16.01 и за болеснике са FOL. DTC био је 63.12+17.57 (p=0.005) (Табела 3). Време предивљавања за болеснике са PАР било је 0.82 за 20 година и за болеснике са FOL DTC 0.29 за 20 година (p<0.05) (Табела 5).

## Дискусија

Из Табеле 1 видимо да су сви болесници које смо лечили са две и више од две терапије 131-I имали велику проширеност болести. У I ст. било је 27.1% болесника млађих од 45 година са pT3, T4 и N1a/b, у II ст. два болесника млађа од 45 година (10 и 14 година у моменту откривања болести), са удаљеним метастазама у плућима и они су добили највећи број терапија 131-I. Оба ова болесника сад су у стабилној ремисији болести и са KI=80. У III ст. била су три болесника са инфилтрацијом тумора у околно ткиво штитасте длезде. У IV ст.

било је 61.4% болесника; сви су имали удаљене метастазе у плућа и костни систем.

Квалитет дивота процењен је Karnofskyim indeksom на тај начин што смо узели средњу вредност уз једну стандардну девијацију. Karnofsky indeks био је најповољнији за процену квалитета дивота јер се одређује код сваког болесника, у отпусници по добијеној терапији и код контролних прегледа болесника. Он је за дене и мушкарце био врло сличан (KI за дене = 74.19+17.37, а за мушкарце KI=73.07+22.32) ( $p=0.5$ ). Време предивљавања за дене и мушкарце такође је било врло слично (VP за дене=0.54 на 20 год. и за мушкарце VP=0.58 на 12 година), без статистичке значајности ( $p=0.61$ ). Показали смо да је квалитет дивота за све испитанике био: KI=73.92+-18.9, (KI се кретао од 92.83: болесници имају нормалну активност са минималним симптомима болести; до KI=55.02: болесницима је потребна повремена помоћ, медицинска помоћ, али сами брину за већину својих потреба). Време предивљавања од 0.54 за све испитанике, врло је мало веће од половине, што је са онколошког аспекта задовољавајуће ако се има у виду да се радило о болесницима са великом проширености основне болести и да су удаљене метастазе биле присутне у 29/44 (65.9%) болесника.

Није било разлике у квалитету дивота ( $p=0.5$ ) и времену предивљавања ( $p=0.98$ ) у болесника који су добили две и више од две терапије 131-I. У литератури нисмо нашли слична поређења. По нама, томе је допринео ефекат терапије 131-I која је својим чешћим дејством, у довољним временским размацима, уништила туморску проширеност и допринела ремисији (стабилној, парцијалној) основне болести, а да при томе било штетног радиационог ефекта слабог радиационог ефекта (фиброза плућа код две болеснице).

Нашли смо да је квалитет дивота болесника са папиларним карциномом значајно бољи у односу на квалитет дивота болесника са фоликуларним карциномом ( $p=0.005$ ) и VP болесника са папиларним карциномом је значајно боље у односу на болеснике са фоликуларним карциномом ( $p<0.05$ ). Овоме доприноси биологија тумора и стадијум болести када се почне са лечењем (11).

## ЗАКЉУЧАК

Наша испитивања су показала, двадесетогодишњим праћењем болесника, али не и на статистички довољном броју болесника, да не постоји разлика у квалитету дивота и времену предивљавања болесника који су лечени са две у односу на болеснике који су лечени са више терапија 131-I, што је показатељ да ова терапија доприноси побољшању квалитета и времену предивљавања болесника са DTC. Нисмо нашли разлику у квалитету дивота и времену предивљавања у дена и мушкараца. Квалитет дивота и време предивљавања значајно је боље у болесника са папиларним него код болесника са фоликуларним карциномом. Укупно време предивљавања болесника је врло мало веће од половине (0.54) на 20 година, што је задовољавајуће са онколошког аспекта, обзиром да су у питању болесници са великом проширености основне болести у моменту започетог лечења. Зато апелујемо на рану дијагностику и савремену терапију DTC.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стефановић Љ., Гудурић Б., Шљapiћ Н., Бабић Ј., Миљковић Љ., Малешевић М., Богдановић Ј.: Протокол дијагностике, лечења и контрола малигних тумора штитасте длезде. Институт за онкологију, Сремска Каменица. Онкл. Арх. 1994, 2: 101Б7.
2. Mazzaferrri E. L., Young R. L.: Papillary Thyroid Carcinoma: A 10-Year follow-up Report of the Impact of Teraphy in 576 Patients. Am. J. Med. 1981, 70: 511–8.
3. Beierwaltes W. H.: The Treatment of Thyroid Carcinoma with Radioactive Iodine. Semin. Nucl. Med. 1978, 8: 79–94.
4. Ingbar H. S., Woeber A. K., Štitasta žlezda. In: Williams W. B. ed. Udžbenik endokrinologije. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga, 1974, 97–263.
5. Stanković, S.: Fizičke osobine nuklearne medicine. In: Borota R., Stefanović Lj., eds. Nuklearna

- medicina. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1992, 1–64.
6. Clark O. H.: TSH Suppression in the Management of Thyroid and Thyroid Cancer. *World. J. Surg.* 1981, 5: 39–47.
  7. Stefanović, Lj., Terapijska primena radioaktivnih izotopa u onkologiji. In: Borota R., Stefanović Lj., Eds. *Nuklearna medicina*. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1992, 772–90.
  8. Karnofsky D. A., Burchend J. H.: In: MeLeod, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents* New York: Columbia University Press, 1949.
  9. Al-Mefty O., Al-Rodkan N. R. F., Phillips R. L.: Factors affecting survival of Children with malignant gliomas. *Neurosurg.* 1987, 20: 416–20.
  10. Хаџивуковић С.: Статистички методи. Нови Сад: РУР Ђирпанов, 1973, 335Б406.
  11. Clark O. H.: Total Thyroidectomy. The Treatment of Choice for Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Ann. Surg.* 1982, 196: 361–71.