

Milica Malešević, Jasna Mihailović<sup>1</sup>

## ROKOLARNO LEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA SA DIFERENCIRANIM TIROIDNIM KARCINOMOM (DTC)

**Sažetak:** U radu je prikazan protokol lečenja i praćenja bolesnika sa DTC (papilarnog-PTC i folikularnog-FTC) sa posebno detaljnim opisom terapije sa radioaktivnim I-131, prema najnovijim literaturnim podacima i višegodišnjem iskustvu autora. Izneta je dijagnostika tiroidnog nodusa, značaj inicijalnog hirurškog tretmana, pTNM kao prognostičkog faktora, terapija radioaktivnim I-131 (osobine radioaktivnog joda, princip delovanja I-131, indikacije za terapiju, značaj dijagnostičkog scintigrama (DrWBS), tireoglobulina (Tg), TSH, anti-Tg -ab, KKS, određivanje terapijske doze I-131, vrste terapije, neželjeni efekti terapije, kontraindikacije Th I-131, priprema bolesnika za terapiju, mesto, način davanja terapije i značaj posterapijskog scintigrama), hormonska terapija L-Thyroxinom, praćenje bolesnika i njihovo vreme preživljavanja u periodu od 20 godina. **Zaključak:** terapija radioaktivnim I-131 je sekundarni vid lečenja DTC, koja se daje posle totalne ili skoro totalne tireoidektomije. Ovom terapijom se bolesnici sa DTC najpouzdanije uvode u kompletnu remisiju (CR), zaustavlja se potpuno ili delimično lokalna i udaljena metastaska proširenost. Protokolarnim praćenjem bolesnika procenjuje se kompletna CR, parcijalna PR remisija kod svakog kontrolnog pregleda, a u slučaju pogoršanje bolesti (PD) donosi se odluka za dalje najpovoljnije lečenje.

**Glavne reči :** Diferencirani tiroidni karcinom (DTC), I-131, lečenje, praćenje.

**Abstract:** The Protocol for the treatment and follow-up of DTC patients is presented in this paper. The Protocol includes: thyroid nodule diagnostics, importance of the initial surgical treatment, pTNM staging as a prognostic factor, I-131 therapy (characteristics of radioactive iodine, principle of I-131 activity, indications for the therapy, importance of the

<sup>1</sup> Prim dr sc Milica Malešević, specijalista nuklearne medicine, pensioner, Institut za Onkologiju, Centar za nuklearnu medicinu, 21204 Sremska Kamenica. E-mail: maleshevic@gmail.com.

diagnostic whole body scan (DrWBS), thyroglobulin (Tg), TSH, anti-Tg –ab, KKS, estimation of therapeutical dose of  $^{131}\text{I}$ , types of therapy, adverse effects of the therapy, contraindications of the therapy, patient preparation for the therapy and importance of post-therapeutic whole body scan), L-Thyroxine therapy, follow-up of patients and their 20-year disease-specific survival. **Conclusion:** Total or near-total thyroidectomy is followed by  $^{131}\text{I}$  radioiodine therapy in DTC patients. Analyzing the outcome of the disease, in most cases complete remission (CR) is achieved. In patients with local and/or distant metastases iodine-avid metastases are cured partially or completely. The Protocol for the follow-up of patients evaluates outcome of disease such as: CR, partial remission (PR) and progressive disease (PD).

**Key words:** Differentiated thyroid carcinoma (DTC),  $^{131}\text{I}$ , treatment, follow-up.

## *Uvod*

Od svih endokrinoloških maligniteta, tiroidni malignitet je najčešći, otkriva se u 87% slučajeva (1). Prema podacima WHO diferencirani tiroidni karcinom (DTC) se otkriva u 87-90% slučajeva i to: papilarni (PTC) u 80% i folikularni (FTC) u 10% slučajeva. Ove dve vrste karcinoma su najčešće i najbolje se dijagnostifikuju, leče i imaju najbolju prognozu. Tireociti ovih karcinoma dugo zadržavaju drgocenu osobinu diferenciranosti, tj. sposobnost da u sebe nakupljaju jod i da ga metabolišu u tiroksin (T4). Zahvaljujući toj osobini DTC se vrlo uspešno leči. Ono što može da doprinosi još boljoj prognozi lečenja DTC je brza racionalna dijagnostika tiroidnog nodusa (2), adekvatan hirurški zahvat i blagovremena i dovoljna terapija radioaktivnog  $^{131}\text{I}$  (3,4). Svakako da je vrlo značajna i dovoljna supstituciono/supresivna terapija L-Thyroxinom (3.4). Adekvatnoj dijagnostici tiroidnog nodusa doprinosi: blagovremeno javljanje pacijenta lekaru, dobra anamneza, klinički i ultrasonografski pregled, kao i ciljana punkcija uz citološku analizu punktata (2). Vrlo je važan citološki nalaz u preoperativnoj dijagnostici nodusne strume. Njegova verovatnoća prema malignetu, po proceni Baysove teoreme je 0.92 (2). Posebno je značajan pravilan incijalni hirurški tretman, koji podrazumeva totalnu ili skoro totalnu tireoidektomiju, nikako neki redukovani hirurški pristup (3,4). Po završenom hirurškom tretmanu kod ovih bolesnika, sprovedi se protokolarno blagovremena i dovoljna terapija radioaktivnim  $^{131}\text{I}$ . Bolesnici koji su lečeni  $^{131}\text{I}$  moraju se redovno, pratiti, kontrolisati po tačno utvrđenom protokolu. Protokolarno praćenje ovih bolesnika je neophodno da bi se znalo u kakvom je stanju bolesnik: kompletnoj (CR), parcijalnoj remisiji (PR) ili u pogoršanju bolesti (PD), kada treba doneti odluku o dodatnom lečenju.. Diferentnim zadatim parametrima u određenom komercijalnom matematičkom programu, kao što je

Kaplan Meireova metoda za određivanje vremena preživljavanja (VP) kod ovih bolesnika, može se pouzdano ukazati na nedostatke u preoperativnoj dijagnostici, inicijalnom hirurškom tretmanu, radiojodnoj, hormonskoj terapiji i o nizu drugih parametara koji se žele proveriti (5). Stavovi u oblasti dijagnostike i terapije DTC su dosta dobro usaglašeni, ali još uvek ne i dovoljno. Međutim, strategija praćenja bolesnika i određivanje njihovog preživljavanja u našoj zemlji, okruženju a i šire nije dovoljno postignuta (6).

### ***Cilj rada***

Cilj rada je da se prikaže lečenje bolesnika sa DTC po protokolu, sa posebno detaljno datim opisom lečenja radioaktivnim <sup>131</sup>I. Cilj je da se tačno zna na svakom kontrolnom pregledu, da li je bolesnik u kompletnoj, parcijalnoj remisiji ili je došlo do pogoršanja bolesti (PD), kada je neophodno dodatno lečenje.

### ***Dijagnostika nodusne strume***

Svaku nodusnu strumu treba dijagnostikovati do potvrde ili isključenja sumnje na malignitet. Dijagnostika se provodi u ambulantnim uslovima, neinvazivna je, brza i jeftina. Na malignitet upućuju sledeći anamnestički podaci: rast nodusa, promuklost, gušenje, bol prema uhu, izlaganje jonizujućem zračenju u detinjstvu. Sledeće kliničke i dijagnostičke podatke treba najozbiljnije shvatiti: čvor tvrdi, neravan, vratna limfadenopatija; ultrasonografski hipoehogen nodus nejasnih kontura, anaehogeni cistični nodus koji recidivira po ciljanoj punkciji i citološki nalaz jasan ili sumnjiv na malignitet. Vrednovanjem nenumeričkih pokazatelja prema malignitetu u nodusnoj strumi, pomoću Baysove formule dobijeni su sledeći rezultati: palpabilni ili vidljivi limfni nodus ili nodusi na ultrasonografskom pregledu uz prisutan čvor u štitastoj žlezdi ima verovatnoću 1.0 (siguran događaj!), citološki nalaz jasan ili suspektan na malignitet ima vrlo visoku verovatnoću 0.92, hipoehogeni nodus ima umereno značajnu verovatnoću 0.55 a scintigrafski afunkcioni čvor ima beznačajnu verovatnoću 0.25 prema malignitetu. Tumačenje po Baysu: verovatnoća ispod 0.50 nije značajni za neki događaj u ovom slučaju za malignitet (2).

Za dijagnostiku nodusne strume vrlo je značajna edukacija lekara: da eutiroidno stanje u bolesnika sa nodusnom strumom ne sme zaustaviti dalju dijagnostiku. Takođe, vrlo je značajna edukacija populacije: da nije civilizacijski dopušten rast strume (7). Sa ova dva upozorenja značajno se doprinosi boljoj dijagnostici tireoidnog maligniteta u ranijim stadijumima bolesti (2).

## ***Terapija DTC***

Terapija DTC je hirurška, dodatna sa radioaktivnim  $^{131}\text{I}$ , hormonaka L- Thyroxinom. Kod progresije bolesti, kada dođe do dediferenciranosti karcinoma, kada karcinom ima vrlo slabu diferenciranosti (PDTC) primenjuje radiološka i hemioterapija. Verovatno će u skoroj budućnosti kod PDTC biti moguća radioimunoterapija (RIT) i receptorska terapija somatostatинима (8).

## ***Hirurška terapija DTC***

Indikacije za hirurški tretman nodusne strume su: brz rast nodusne strume pod sasvim urednom vrednosti TSH, ako je jasan ili sumnjiv citološki nalaz prema malignitetu, kada cistični nodus recidivira po učinjenoj FNAB kada postoji kompresija ili impresija nodusne strume na organe vrata i kada bolesni želi operaciju strume iz estetskih razloga.

Po konsenzusu Američkog tiroidološkog udruženja (ATA) i Evropskog tiroidološkog udruženja (EAT) hirurški tretman kod DTC je totalna ili skoro totalna tireoidektomija, bez obzira na veličinu tumora. Ovaj konsenzus je dat zbog vrlo visoke multicentričnosti do 90%, česte proširenosti u vratne limfne noduse (20%-50%) posebno PTC, moguće hematogene diseminacije u distantne metastaze FTC, sprovođenja blagovremene terapije radioaktivnim  $^{131}\text{I}$  i pouzdanog praćenja bolesnika preko fiziološkog onkomarkera tireoglobulina (Tg) (3,4). Moguće postthiruške komplikacije su: paraliza rekurentnog laringalnog nerva i hipoparatiroidizam. Postthiruška paraliza rekurentnog nerva je dosta retka (<2%) i obično do oporavka dođe od 1-6 meseci. U nekim slučajevima mora da se radi lateralizacija glasnih žica. To je mala komplikacija koja se vrlo efikasno ispravlja (3). Oštećenje paratiroidnih žlezda je dosta retko (<2%) i oporavak hipokalcemije se postiže za 3 meseca. Pacijent treba da bude pod supstitucijom preparata kalcijuma, D vitamina uz kontrolu jonskog kalcijuma i PTH, kako bi se sprečila terapijska hiperkalcemija (4) Ukoliko se hirurški tretman nodusne strume radi u specijalizovanim hirurškim ustanovama, mogućnost ovih komplikacija je vrlo retka.

Hirurg je dužan da patologu pošalje: kliničku dijagnozu, precizan opis šta je hirurški odstranjeno uz potpis. Patolog je dužan da da tačnu patohistološku dijagnozu pregledanog materijala uz napisan pTN (9).

### Vrste i pTNM klasifikacija DTC (PTC i FTC) (10)

Histološki tipovi DTC:

1. Papilarni karcinom (PTC) 75-80%  
PTC, folikularna varijanta

- PTC, tall cell varijanta
- PTC, difuzna slerotska varijanta
- PTC, inisularni karcinom
- PTC, slabo diferentovani PDTC
- 2. Folikularni karcinom, sa minimalnom i većom proširenosti u krvni sud, 10%
- Onkocitni Hurthl cell karcinom 2-4%

Važna napomena: Hurthl cell karcinom je rezistentan na terapiju radioaktivnim <sup>131</sup>I. Može se dati samo ablativna terapija <sup>131</sup>I da se unište postoperativne rezidue tiroidnog tkiva ako je urađena totalna ili skoro totalna tireoidektomija smatra se da je Hurthl cell karcinom tek kada da lokalne i distantne metastaze (mišljenje patologa).

#### Proširenost tiroidnog maligniteta pTNM (6-ta edicija (3.4))

##### Primarni tumor pT

- pT<sub>0</sub> primarni tumor se ne evidentira
- pT<sub>1</sub> tumor 2cm i manje ograničen u št. žlezdi
- pT<sub>2</sub> tumor od 2-4cm, ograničen u št. žlezdi
- pT<sub>3</sub> tumor veći od 4cm ograničen u št. žlezdi ili minimalno proširen u podtiroidne mišiće i lokalno meko tkivo
- pT<sub>4</sub> infiltracija tumora u okolno tkivo, bilo koje veličine
- pT<sub>4a</sub> tumor bilo koje veličine koji probija kapsulu št. žlezde dopire do larinksa, traheje, ezofagusa i rekurentnog laringealnog živca
- pT<sub>4b</sub> tumor bilo koje veličine koji probija prevertebralnu fasciju, vrši eroziju u karotidne arterije ili urasta u medijastinalne krvne sudove.

##### Regionalni limfni nodusi pN

- pN<sub>x</sub> regionalni LN se ne vide
- pN<sub>0</sub> nema regionalnih LN
- pN<sub>1a</sub> nodularne limfne metastaze IV nivoa (pretrahealni, paratrahe., i prelaringealni)
- pN<sub>1b</sub> nodularne limfne metastaze sa jedne ili obe strane vrata i u gornjim medijastinalnim limfnim nodusima

##### Distantne metastaze pM

- M<sub>x</sub> distantne metastaze se ne mogu proceniti
- M<sub>0</sub> nema distantnih metastaza
- M<sub>1</sub> distantne metastaze prisutne

### Stadijumi bolesti kod DTC (PTC i FTC)

#### **PTC I FTC životne dobi do 45 godina**

I stadijum	bilo koji T	bilo koji N	Mo
II stadijum	bilo koji T	bilo koji N	M1

#### **PTC I FTC životne dobi iznad 45 godina**

I stadijum	T1	No	Mo
II stadijum	T2	No	Mo
III stadijum	T3	No	Mo
IVA stadijum	T1	N1a	Mo
	T2	N1a	Mo
	T3	N1a	Mo
	T4a	No	Mo
	T4a	N1a	Mo
	T1	N1b	Mo
	T2	N1b	Mo
IVB stadium	T3	N1b	Mo
	T4a	N1b	Mo
	T4b	bilo koji N	Mo
IVC	bilo koji T	bilo koji N	M1

Lekar koji vodi pacijenta (kliničar, endokrinolog, nuklearni medicinar ili hirurg), koji na osnovu PH dijagnoze, pTN, urađenog dijagnostičkog scintigrama (DgWBS) i dobijenoj potvrdi za prisutne ili odsutne udaljene metastaze (M1 ili Mo), određuje stadijum bolesti DTC. Bolesnik ostaje uvek u stadijumu bolesti PTC ili FTC koji je određen na početku po dobijanju definitivnog PH i pTNM. Stadijum bolesti se ne menja, a stanje bolesti se menja, tako bolesnik može biti u CR, PR ili u pogoršanju bolesti PD.

### **Terapija radioaktivnim <sup>131</sup>I bolesnika sa DTC**

Terapija radioaktivnim <sup>131</sup>I je dodatna terapija u lečenju DTC. Sprovodi se nakon urađene inicijalne hirurške terapije totalne ili skoro totalne tireoidektomije, pod tačno određenim indikacijama.

#### Osobine radioaktivnog <sup>131</sup>I

Radioaktivni <sup>131</sup>I se dobija ozračivanjem telurne kiseline u reaktoru. On je beta i gama emiter sa poluvremenom raspada od 193 h ili 8.06 dana. Beta energija je

0.610 MeV +192 MeV (89.3%) a gama energija je 0.364 MeV (81.2%). Maksimalni domet beta čestica je 0.8 - 2mm. Beta energijom uništavaju se posthirurški ostaci tiroidnog tkiva, rezidue tumora i metastaska proširenost DTC (11).

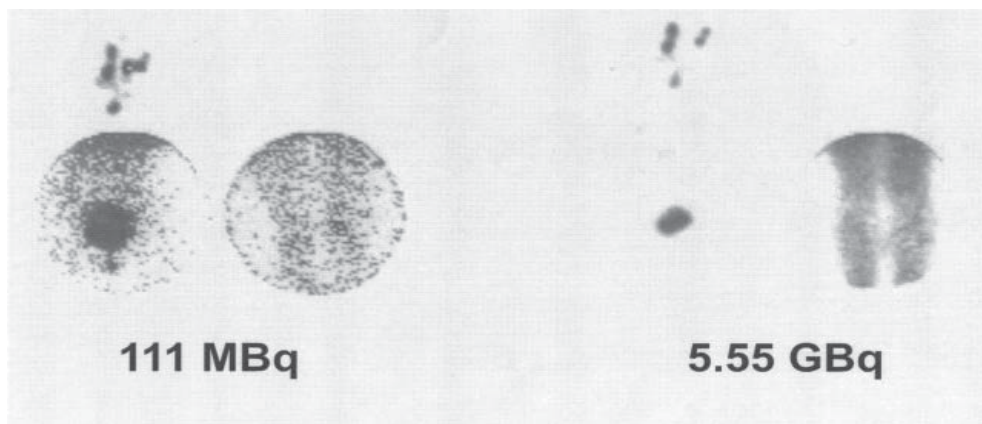
### Princip delovanja 131-I

Tireociti u bolesnika sa DTC nakupljaju dobro 131-I, pod uslovom da postoji dobra endogena stimulacija TSH ( da je TSH>30 ml/l). Na fiziološki način 131-I ulazi u metabolički put normalnih i malignih tireocita DTC i uništava ih svojom beta energijom najvećim delom na principu radiolize vode i stvaranjem slobodnih radikala. Morfološki se to ispoljava procesom ishemije, hemoragije, nekroze, piknoze i fibroze tireocita. Sve ovo vodi gubitku biološke funkcije zdravih i malignih tireocita. U lečenju DTC cilj je uništiti sve zdrave i maligno izmenjeni tireocite (12).

Radioaktivni 131-I se daje bolesniku peroralno u kapsuli, izuzetno retko u rastvoru. Rastvor treba izbegavati zbog štetnog radijacionog efekta po okolinu! 131-I se resorbuje iz digestivnog trakta za 90 min, ulazi u zdrave i maligne tireocite i vrši njihovo uništavanje. Nevezani 131-I ( 10-15%) izlučuje se preko bubrega, creva, pljuvačnih, znojnih, suznih i mlečnih žlezda (13). Poznato je da tireociti DTC vremenom gube dragocenu osobinu diferenciranosti prema jodu i prelaze u PDTC. Biofizičkim ispitivanjem je dokazano da maligni tireociti, čak i u početku bolesti, imaju manji afinitet prema jodu od zdravih. Vremenom se ta osobina smanjuje (13). Zato je vrlo važno u lečenju DTC da prva terapijska doza 131-I bude blagovremena i optimalna.

### Dijagnostički scintigram DgWBS

DgWBS se radi kod bolesnika sa PH dijagnostikovanim PTC i FTC 4-6 nedelje po urađenoj totalnoj ili skoro totalnoj tireoidektomiji. Za to vreme pacijent ne sme biti pod hormonskom terapijom L-Thyroksina. Petnaest dana pred pravljenje ovog scintigrama treba da bude na dijeti siromašnom jodom i da ne uzima lekove koji blokiraju aktivnost tireocita. DgWBS se radi se sa 111 MBq (3mCi), 48h-72h po dobijenju dozi. Radi se na gama kameri pod uslovima za 131-I. Ovaj scintigram se može raditi i sa 123-I, pod uslovima za ovaj ciklotronski radionuklid. Radioaktivni 123-I ima poluvreme života 13h i u tome mu je prednost u odnosu na 131-I. Sa njim se prevenira „STUNNING“ efekat. Na ovaj efekat treba misliti pre no što se aplikuje terapijska doza. STUNNING efekat je efekat “ošamućenosti“ malignih i zdravih tireocita. Javlja se kao posledica umanjena jodaviditeta tireocita od date male dijagnostičke doze 131-I prema terapijskoj dozi. Zbog toga se umanjuje terapijski efekat 131-I, a to se vizualizaciono potvrđuje manje kvalitetanim posterapijskim scintigramom u odnosu na DgBWS. Verovatno da ovaj efekat doprinosi većem radiacionom oštećenju bolesnika.. Da bi se izbegao STUNNING efekat preporučuje se da vremenski period od date dijagnostičke doze za DgWBS do davanja terapije bolesniku bude 8 dana (sl.br 1).



Sl. Br.1

### **Laboratorijske i druge analize**

Pre pravljjenja DgWBS, donošenje odluke za terapiju  $^{131}\text{I}$  i kasnije u praćenju bolesnik mora da ima sledeće analize: TSH, Tg, anti-Tg i KKS. Takođe, pre aplikovanja terapije bolesnik mora imati EKG, rtg pluća i pismenu saglasnost interniste da je sposoban da se leči radiaktivnim  $^{131}\text{I}$ .

Vrednost TSH je potrebna da se zna pre DgWBS i pre terapije da se vidi kakva je endogena stimulacija i kako će bolesnik primiti u svoje tireocite  $^{131}\text{I}$ . Vrednost TSH u kontrolama bolesnika je pokazatelj stepena supstitucije L-Thyroxinom. Kada je bolesnik pod supstitucijom L-Thyroxina, vrednost TSH treba da bude oko 0.1 uU/l kako bi se sprečila progresija bolesti i izbegle kardijalne tegobe (3).

Tg (tireoglobulin) je fiziološki onkomarker. Nakon dobro urađenog inicijalnog hirurškog tretmana i sprovedenog lečenja radioaktivnim  $^{131}\text{I}$ . Pod dobrom supresivno supstitucionom terapijom L-Thyroxina, Tg treba da bude na donjoj granici referentnih rezultata, aproksimativno oko 0.2. Svaki porast Tg pod zadovoljavajućom niskom vrednosti TSH je ozbiljno upozorenje za pogoršanje bolesti.

Titar antitela na tireoglobulin (anti.Tg.ab), mora se odrediti uporedo sa vrednosti Tg jer nivo titra potvrđuje tačnost Tg.

Vrlo je značajan kardiološki status bolesnika pred terapiju  $^{131}\text{I}$ . Generalno internističko stanje bolesnika mora da bude klinički mirno jer se u terapijskom bloku ne sme desiti nikakav akutni problem: infarkt, tromboembolija, hemoptizije i sl, a egzitus nikad! Jer to zatvara terapijski blok!



### ***Uslovi za terapiju 131-I kod DTC***

1. Kod bolesnika mora biti urađena totalna ili skoro totalna tireoidektomija
2. Da se tačno zna PH dijagnoza i pTNM
3. Da je 24h r.j. fiksacija  $>0.5\%$  TSH  $> 30$  mU/l i da se zna vrednost Tg
4. Dg WBS mora biti pozitivan
5. Ne sme se dozvoliti "STUNNING" efekat !

### ***Indikacije za terapiju 131-I kod DTC***

1. Terapija se ne mora dati ukoliko je papilarni karcinom (PTC), monofokalnog, mikrokarcinoma, i kada je tumor veličine do 1cm!
2. Kod svih bolesnika sa folikularnim karcinomom (FTC) kada su ispunjeni uslovi. Kriterijumi za bolesnike sa folikularnim karcinomom su strožiji jer se FTC širi hematogeno.
3. Terapija 131-I je indikovana kod bolesnika sa slabo diferenciranim karcinomom (PDTC) kada je DgWBS negativan, uz dobru endogenu stimulaciju TSH ( $>30$  mU/l) Tg je porastu, ili kada je vrednost TSH uredna, a Tg ima značajno visoku vrednost. Kod ovakvih bolesnika terapijska doza treba da je veća od predhodne jer je avidnost malignih tireocita umanjena.

### ***Određivanje terapijske doze 131-I***

Da bi se postigla kompletna remisija kod bolesnika sa DTC, mora se uništiti svo preostalo tiroidno tkivo, nakon inicijalnog hirurškog tretmana (zdravi tireociti u ostacima štitaste žlezde i maligno izmenjeni tireociti u limfnim nodusima, lokalnim i distantnim metastazama). Remisija se može postići samo ako se blagovremeno da dovoljna doza 131-I. Absorbovana energija beta čestica iz 131-I treba da bude dovoljna da uništi postoperativne ostatke štitaste žlezde i sve maligne tireocite. Ta energija je izražena u grejima (Gy) (14). Stav je, gde ima uslova za to, da se administrirana doza 131-I izračunava po matematičkom modelu (15):

$$\text{Administrirana doza} = \frac{\text{Radiaciona absor.doza (Gy)} \times \text{težina tkiva(gr)} \times 24.8}{T \frac{1}{2} \text{ eff (dani)} \times 24\text{h r.j.fiksacija \%}}$$

Na osnovu egzaktnih proračuna, zna se da je za uništavanje ostataka tiroidnog tkiva, nakon inicijalnog hirurškog tretmana, potrebna energija od 300-500 Gy, što odgovara 1.11-1.85 GBq (30-50 mCi). Za uništavanje metastaza u limfnim nodusima potrebna je beta energija od 100-120 Gy što odgovara dozi od 0.37-0.44 GBq (10-12 mCi) (15).

Ovakav način izračunavanja doze  $^{131}\text{I}$  je najprecizniji, ali zahteva tim stručnjaka koji su za to kompetentni (matematičar, fizičar, biolog, hemičar) uz dodatnu adekvatnu, za tu namenu, potrebnu opremu. Danas se ovako izračunava terapijska doza u nekim nuklearnomedicinskim terapijskim centrima u Americi (15). U Evropi, pa i u našoj Zemlji, terapijska doza se određuje prema aproksimativno empirijskoj proceni i deli se na: ablativnu i tumorsku terapijsku dozu.

### ***Vrste terapijske doze $^{131}\text{I}$***

1. Ablativna terapijska doza je od 1.11GBq -3.7 GB (30m – 100 mCi) i daje se u cilju uništavanja postoperativnih ostataka tiroidnog tkiva i mogućih mikrometastaza. Ona se daje kod bolesnika koji imaju p T1NoMo ako je tumor >od 1cm, pT2NoMo i pT3NoMo ako je tumor ograničen samo u štitastoj žlezdi. Znači samo kod I i II stadijuma bolesti kod bolesnika do 45 i preko 45 godina.
2. Tumorska doza od 5.55 GBq (150 mCi) daje se u cilju uništenja lokoregionalne proširenosti (pT3) ako postoji proširenost u podtiroidne mišiće i lokalno meko tkivo (T4a i T4b), ako postoji proširenost u noduse (N1a/b) i ako postoji M1 u plućima što odgovara IVB i IVC stadijumu.
3. Tumorska doza za uništavanje udaljenih metastaza u kostima i jetri je od 7.4 GBq (200 mCi) i daje se kod svih bolesnika koji su u IVC stadijumu.

Prva doza  $^{131}\text{I}$  treba da bude blagovremena, a to znači da se da najdalje 6 nedelja od učinjenog inicijalnog hirurškog tretmana i da bude optimalna, jer prva doza ima najbolji efekat, kod svih stadijuma bolesti, dok je još očuvana dragocena osobina diferencirnosti malignih tireocita, tj. dok je jodavidnost malignih tireocita očuvana. Ponovljene doze treba da budu uvek veće od prve terapijske doze, zbog osobine smanjenja diferenciranosti malignih tireocita prema jodu.

Po našem zakonu o zaštiti od jonizujućeg zračenja pacijent može da primi ukupnu dozu, sukcesivno kroz duži vremenski period do 29.2 BBq ( 800mCi)(16).

### ***Neželjeni efekti terapije $^{131}\text{I}$***

Neželjeni efekti terapije  $^{131}\text{I}$  mogu biti rani i kasni. Njihovo ispoljavanje upućuje na obavezu da se moraju strogo poštovati indikacije za ovu terapiju i da pacijent mora biti obavешten od strane lekara šta se želi postići terapijom, koji su mogući štetni efekti te terapije. Pacijent treba da da dobrovoljni pristanak na terapiju uz pismeni potpis.

Rani neželjeni efekti su:

1. Posiradijacioni tireoiditis karakteriše bol i lak otok na prednjoj strani vrata uz prisutnu disfagiju. Stepenn ovih tegoba zavisi od veličine postoperativnih ostataka tiroidnog tkiva i avidnosti tireocita prema jodu. Kod ovih tegoba treba uključiti kortikoterapiju Pronisonom.
2. Postiradijacioni gastritis karakterišu sledeće tegobe: mučnina, nagon na povraćanje, bol u epigastrijumu. Ove tegobe se sreću kod mladih i pacijenata koji imaju hronični gastritis ili ulkus. Terapija su antacidni lekovi kroz duži vremenski period.
3. Sialoadenitis je upala pljuvačnih žlezda, praćena gubljenjem ukusa koje traje od 2 dana (prosečno 6) do 2 godine. Ova komplikacija se javlja kod bolesnika koji primaju veće doze ili primaju ponovljene doze 131-I. Obično se javlja posle kumulativne doze od 18Gpbq (486mCi) (17). Da bi se sprečila ova komplikacija preporučuje se uzimanje južnog voća, posebno limuna i redovna i dobra higijena usne duplje.
4. Prolazne hematološke promene - Hematološke promene se mogu primetiti već na prvoj posterapijskoj kontroli na 6 nedelja. Ispoljavaju se u vidu lekopenije, trombocitopenije ili promene na sve tri krvne loze, što se obično normalizuje na sledećoj kontroli za 3 meseca. Zbog ovog neželjenog efekta, neophodne su kontrole bolesnika na 1.5 i 3 meseca, uvek sa kompletnom i diferenciranom KS!. Kod planiranja dodatne terapije 131-I treba biti oprezan!

## **2. Kasni neželjeni efekti su:**

Kasni neželjeni efekti ispoljavaju se posle više godina od primljene terapije i oni su vrlo ozbiljni. To su promene u kariotipu i ispoljavaju se kao:

1. Leukoze,
2. Sekundarni malignitet (u dojci, ovarijumu, debelom crevu, mokraćnoj bešici, bubregu),
3. Fibroza pluća,
4. Sterilitet.

Prema dostupnim literaturnim podacima, leukemija se javlja nakon kumulativne doze 30 GBq (810mCi), a pulmonalna fibroza nakon kumulativne doze od 9.5GBq ili (250 mCi) (18).

Treba biti oprezan sa dodatnom terapijom 131-I kod bolesnika sa ispoljenim ranim hematološkim promenama i proceniti *cost benefit* terapije!

Trudnoća se dozvoljava godinu dana po primljenoj terapiji 131-I uz uslov da je pacijent ušao u kompletnu remisiju, po svim kriterijumima i uz saglasnost genetičara (19). Od naših mladih pacijenata koji su lećeni od DTC terapijom 131-I za 32 godine rođeno je 26 zdravih beba!

### **Kontraindikacije terapije 131-I**

Terapijom radioaktivnog 131-I ne mogu se lečiti: trudnice, žene u laktaciji, bolesnici sa hematološkim obolenjem, malignim obolenjem gastrointestinalnog trakta, bolesnici sa akutnim kardiološkim i pulmološkim obolenjem, bolesnici koji su u teškom opštem stanju kod kojih se ne očekuje duže preživljavanje i bolesnici koji zahtevaju tuđu negu.

Ne sme se dozvoliti da pacijent umre u toku boravka u terapijskom bloku. Terapija radioaktivnim jodom ispoljava svoje dejstvo tek posle 6 nedelja. Lekar mora da vidi bolesnika i njegovu dokumentaciju pre nego što odredi terapiju! Medicinskom osoblju koje aplikuje terapiju ne dozvoljava se nega bolesnika u terapijskom bloku, zbog mera zaštite prema osoblju (19).

### ***Priprema bolesnika za terapiju 131-I***

Pre donošenja odluke za terapiju radioaktivnim 131-I moraju biti ispunjeni sledeći uslovi:

1. Pismeni pristanak bolesnika na terapiju, uz predhodno detaljno objašnjenje lekara šta se postiže terapijom i koji su neželjeni efekti terapije.
2. Žene u reproduktivnom periodu moraju doneti od ginekologa potvrdu da nisu drugom stanju (potvrda testa 72h pred terapiju).
3. Prekid supstituciono/supresivne terapije 4 nedelje, a prema (ATA) najmanje 3 nedelje pre davanja terapije(3)
4. Vrednost TSH treba da bude najmanje 30 mIU/l. Nophodno je pred davanje terapije znati vrednost Tg, anti-Tg-Ab, KKS, EKG i imati potvrdu interniste da se pacijentu može dati terapija.
5. Obavezno biti na dijeti siromašnoj jodom 15 dana (unos joda treba da je manji od 50ug dnevno) i obustaviti lekove koji umanjuju jodavidnosr tireocita (bolesniku se daje spisak tih lekova i dijeta siromašna jodom).
7. Bolesnik najmanje 2h pred terapiju ne sme unositi nikakvu hranu, sem vode.
6. O svemu ovome pacijent mora biti obavešten, usmeno i obavezno pismeno u vreme dobijanja termina za terapiju.

### ***Mesto i način davanja terapije 131-I***

Terapija radioaktivnim 131-I se daje bolesniku u namenski izgrađenom odeljenju koje se zove terapijski blok. Ovo odeljenje je izgrađeno po propisi-

ma Zakona zaštite od jonizujućeg zračenja(16). Pre otvaranja istorije bolesti lekar koji daje terapiju dužan je da pregleda dokumentaciju bolesnika i da u razgovoru sa bolesnikom proveri da li se držao datih upustava. Ako je sve u redu daje se pismena saglasnost da bolesnik otvori istoriju bolesti. Po otvaranju zvanične dokumentacije medicinski tehničar odvodi pacijenta u terapijski blok, detaljno mu objasni kako da se ponaša u toku boravka, uz strogo poštovanje pravila u vezi higijenskih uslova i načina dobijanja hrane. Lekar uzima anamnezu, status bolesti i još jednom detaljno objasni bolesniku kako će dobiti terapiju i da 2h po dobijenoj terapiji ne sme ništa da uzima od hrane, sem manje količine vode.

Terapija se daje tako što pacijent iza propisanog zaklona, uz nadzor lekara popije kapsulu sa vodom u kojoj se nalazi potrebna terapijska doza radioaktivnog  $^{131}\text{I}$ . Bolesnik odlazi u bolesnički krevet gde odleži oko 2h. Po potrebi može ustati.

Bolesnik ostaje u terapijskom bloku dok aktivnost ne padne na zakonski dozvoljenu dozu, koja nema štetan efekat po okolinu. Kada se to postigne, pacijentu se radi postterapijski scintigram, na gama kameri, pod uslovima za  $^{131}\text{I}$ . Piše se otpusno pismo i pacijent se otpušta kući. U otpusnom pismu se upisuje dijagnoza sa pTNM, stadijumom bolesti, doza  $^{131}\text{I}$  koju je pacijentu data, kako je pacijent podneo terapiju, da li je bilo ranih neželjenih komplikacija, sa kolikom aktivnosti odlazi kući, kako da se ponaša u kućnim uslovima, sa upozorenjem da ne bude u bliskom kontaktu sa decom, mlađim osobama ispod 18 godina, trudnicama, da sam spava u postelji i da odmah počne sa terapijom L-Thyroxina sa postepenim uvođenjem leka. Zakazuje se kontrola za 6 nedelja sa nalazima: KKS, TSH, Tg, ant-Tg-ab.

### ***Postterapijski scintigram***

Postterapijski scintigram se radi po izlasku bolesnika iz terapijskog bloka, kada radijacioni propisi zaštite to dozvoljavaju. Ovaj scintigram se radi 48h, 72h pa i duže od dana aplikovane terapije. Na ovom scintigramu se tačno vidi raspodela radioaktivnog joda u postoperativnim ostacima tiroidnog tkiva, u lokalnoj i udaljenoj metastaskoj proširenosti, kao i fiziološko nakupljanje: u paranazalnom prostoru, ponekad u delu jednjaka, želucu, crevima, jetri, mokraćnom mehur (sl. br. 2). Postterapijski scintigram uvek pokazuje više informacija od DgWBS. U slučaju STUNNING efekta dobija se manje informacija u odnosu na informacije iz DgWBS .



Sl.br2

### ***Hormonska terapija L-Thyroksinom***

Diferencirani tiroidni karcinomi, PTC i FTC, spadaju u grupu hormon zavisnih tumora. Kod njih je terapija L-Thyroksinom supresivno-supstitutivna. Lečenje L-Thyroksinom ne sme da bude subdoziran, ali ne i predoziran. Vrednost TSH treba da bude što niža prema preporuci ATA oko 0.1 mUI/l uz normalnu vrednost FT4, u cilju da se ne provociraju kardijalne tegobe, hipokalcemija pa i osteoporoza (3). Potrebne su povremene kontrole: denzitet kosti, Ca<sup>++</sup>, P i PTH. Terapija L-Thyroksinom nikako ne sme biti subdozirana jer povišena vrednost TSH je induktor progresije DTC. Zbog toga su potrebne kontrole TSH, Tg, ant-Tg kod bolesnika sa CR na godinu dana a kod drugih i ranije po protokolu (20).

### ***Praćenje bolesnika sa DTC lečenih radioaktivnim 131-I***

Neophodno je praćenje bolesnika sa DTC koji su lečeni radioaktivnim 131-I, kao dodatnom terapijom koja treba bolesnika da uvede u kompletnu remisiju bolesti, što odgovara izlečenju bolesnika. U onkologiji se termin izlečenje ne upotrebljava, već kompletna remisija (CR). Postavlja se pitanje ko ove bolesnike treba da prati tj kontroliše: endokrinolog, hirurg ili specijalista nuklearne medicine. U svakom slučaju kontrole bolesnika treba protokolarno da budu usaglašene i da se online kompjuterski može pratiti svaki bolesnik, jer bolesnik pripada svim vrstama pomenutih specijalnosti, u zavisnosti od toga ko vodi bolesnika. U Institutu za onkologiju u Centru za nuklearnu medicinu, pacijente sa DTC prate specijalisti nuklearne medicine.

Ranije su svi bolesnici imali svoj bolesnički karton, a sada kompjuterski protokol koji sadrži sledeće podatke: opšte podatke (prezime, očevo ime, ime pacijenta, JMBG i br telefona), anamnestičke podatke: (vreme nastanka nodusne strume, datum hirurške operacije i vrsta operacije, PH dijagnoza pTNM, stadijum bolesti, kada je urađen DgWBS, datum terapije 131-I, vrsta terapije, datumi kliničkih pregleda sa diferentnim preterapijskim i posterapijskim nalazima: TSH, Tg, ant-Tg-ab, KKS, FT4). Stanje bolesti kod poslednjeg pregleda: (CR, PR, NC - nepromenjeno stanje ili je došlo do pogoršanja - PD). U tabeli br. 1 prikazano je šta je najbitnije u praćenju bolesnika.

Glavni fiziološki pokazatelj u praćenju bolesnika sa DTC nakon radiojodne terapije je Tg uz određen titar anti-Tg-ab i vrednost TSH. Vrednost TSH treba da bude niža od donje referentne vrednosti (4). Mora se posebna pažnja obratiti na bolesnike koji imaju lokalnu proširenost (pT3, pT4a/b, N1a/b i distantne metastaze M1), kao i na bolesnike sa PTC koji imaju agresivni tok: (insularni, Columna Cell, Toll cell karcinomi) koji moraju dobiti blagovremeno terapiju u dovoljnoj dozi. Jodaviditet njihovih tireocita je vrlo slab i oni spadaju u grupu slabo diferenciranih karcinoma PDTC, čija je prognoza bolesti vrlo loša.

Generalno pacijenti sa DTC lečeni sa 131-I moraju se doživotno pratiti zbog mogućih komplikacija: upale i tumora pljuvačnih žlezda, maligniteta dojke, žučne kese, debelog creva, mokraćne bešike, limfoma, leukoza, fibroze pluća, metaboličkih poremećaja: osteoporoze, hipokalcemije, hiperkalcemije, kardioloških tegoba i dr (3,4). Praćenje bolesnika trebalo bi usaglasiti na nivou onkološke službe Srbije.

Tabela br 1: Praćenje bolesnika sa DTC

---

**A. Bolesnici sa malom proširenosti bolesti bolest: pT1NoMo, pT2NoMo, pT3NoMo, po primljenoj Th 131-I:**

na :1.5, 3, 6 meseci: klinički pregled, TSH, Tg, ant-Tg-ab, (FT4), KKS i UZ  
na 12 meseci: klinički pregled, TSH, Tg, ant-Tg-ab(FT4), KKS, UZ i DgWBS  
Na osnovu dobijenih rezultat: pacijent je u CR ili dobija još jednu Th 131-I.

---

**B. Bolesnici sa većom proširenosti: pT3, T4a/b, N1a/b, M1**

Na 1,5 i 3 meseca: klinički pregled, TSH, Tg, anti-Tg-ab, KKS (FT4) i UZ  
Na 4-8 meseci:

ako je pod niskom vrednosti TSH, Tg i anti-Tg-ab i KKS b.o treba uraditi  
DgWBS i bolesnika proglasiti da je CR ili PD dati terapiju 131-I

ako pod niskom vrednosti TSH, Tg je u porastu obavezno dati tumorsku dozu  
131-I (od 5.55 GBq ili 7.4 GBq) bez pravljenja DgWBS!

---

**C. Bolesnici koji se nalaze u CR**

Jednom godišnje: klinički pregled, UZ vrata, TSH, Tg, anti-Tg-ab, FT4 i KKS  
Na 3-5 godina: klinički pregled, UZ vrata, TSH, Tg, anti-Tg-ab, (FT4) KKS, i  
DgWBS, a u slučaju sumnje na relaps: dopunsko imaging ispitivanje: CT/ili MMR  
sumnjive regije, po mogućnosti PET-FDG. Ako ima indikacija, daje se još jedna  
terapija 131-I ili se vrši neko od dodatnih vidova lečenja: dodatni hirurški tret-  
man, radiolška i/ili hemioterapija.

---

***Preživljavanje bolesnika sa DTC lečenih 131-I nakon 20 godina***

Za procenu vremena preživljavana (VP) bolesnika sa DTC lečenih radioak-  
tivnim jodom 131-I (4). koristi se matematički model Kaplan Meirove metode uz  
statističku obradu Log-Rang testa (5). Da bi se koristila ova metoda moraju se znati  
sledeći podaci: generalije (ime prezime, starosna dob u vreme postavljene dijagnoze,  
PH dijagnoza pTNM, stadijum bolesti i tačan datum poslednjeg kontrolnog pregleda  
sa stanjem bolesti (CR, PR, PD).

U radu koji je saopšten na Svetskom kongresu nuklearne medicine i biologi-  
je i na Evropskom kongresu nuklearne medicine koji su zajedno održani ub Berlinu  
1998 (WANM&B, EANM) i publikovan u Glasniku; 2002:67-77 prikazali smo VP  
naših bolesnika u periodu 1977-1998 (21). Koristili smo Kaplan Meierovu metodu  
uz Log-Rang test na n=239 bolesnika. Dobili smo VP=0.91 za sve bolesnike; VP za  
PTC=0.93, za FTC=0.83; za I st bolesti =0.99 ( jedna bolesnica umrla od Insular-  
nog karcinoma, post humno PH nalaz nakon revizije dokazan), za II st=0.91, za III



St=0.93 i u St.IV=0.33. Imali smo odlične rezultate u poređenju sa drugim autorima, samo je u IV stadijumu VP bilo vrlo nisko ali sa onkološkog aspekta zadovoljavajuće za period od 20 godina. Preživljavanje bolesnika sa DTC kod bolesnika koji su lečeni samo hirurški i hormonskom terapijom L-Thyroxina VP bilo je za PTC=0.70 i za FTC=0.45. Mazzafferi je na desetogodišnjem praćenju 576 bolesnika sa PTC imao VP=0.97. Shelman je na petogodišnjem praćenju 1500 bolesnika sa PTC imao VP, za St I=1.0. st III.0, St III 0.93 i st IV 0.75. (21).

## **Zaključak**

1. Svaku nodusnu strumu treba dijagnostikovati do potvrde ili isključenje sumne na malignitet, u toj predoperativnoj dijagnostici najveći prognostički značaj ima citološki nalaz nakon ciljane FNAB. Pozitivan citološki nalaz prema malignitetu mora se uvažiti u hirurškom protokolu.

2. Inicijalni hirurški tretman u lečenju bolesnika sa DTC treba da bude totalna ili skoro totalna tireoidektomija, nikako bilo koji redukovni hirurški tretman.

3. Terapija radioaktivnim  $^{131}\text{I}$  mora biti uz saglasnost pacijenta, a potrebne informacije o terapiji  $^{131}\text{I}$  mora da da lekar koji aplikuje terapiju.

4. Terapija se daje prema protokolarnim indikacijama

5. Terapija radioaktivnim jodom mora biti blagovremena i dovoljna

6. Kontraindikacije za terapiju moraju se strogo poštovati

7. Protokolarno praćenje bolesnika je vrlo značajno da bi se kod svakog kontrolnog pregleda znalo da li je bolesnik u CR, PR, NC ili je dšlo do pogoršanja bolesti (PD) kada se donosi odluka za daljim lečenjem.

8. Vereme preživljavanja bolesnika može se proceniti samo na osnovu protokolarnog praćenja bolesnika.

## **Literatura**

1. Correa P, Chen VW. Endocrine gland. Cancer 1995;338-40.
2. Malešević M. Racionalizacija u dijagnostici i terapiji afunkcionog i hipofunkcionog čvora u štitastoj žlezdi. Disertacija, Medicinski Fakultet Novi Sad: 1996.
3. American Thyroid Association: Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Thyroid 2006;16:1-33.
4. Pacini F, Schumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit WAJ, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients differentiated thyroid carcinoma of follicular epithelium. Eur J. Of Endocrinology 2006;154:787-803.
5. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc: 1958; 53:457-81.

6. Malešević M, Mihailović J, Vojičić J, Popadić S. Rana dijaagnostika, terapija, praćenje i preživljavanje bolesnika sa malignitetom štitaste žlezde. Beograd. Acta Chyirurgica. 2003;3:177-83.
7. Ross D. Evaluation of the Thyroid Nodule. J Nucl Med 1991; 32: 2181-92.
8. Goldenberg D. Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies. J of Nucl Med: 2002; Vol 43, No 5, pp. 693-713
9. Dobert N, Menzel C, Oeschger S, Grunwald E, Differentiated thyroid carcinoma: the new UICC 6<sup>th</sup> Edition TNM classification in a retrospective analysis of 169 patients. Thyroid 2004; 14:65-70.
10. Soblin LH, Wittekind CH, editors. UICC TNM Classification of malignant tumors, 6<sup>th</sup> edition, New York: Wiley-Liss, 2002: 52-6.
11. Becker W, Schicha H. The thyroid. Eur J Nucl Med 2002; 29 (Suppl.2):S401-S403.
12. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. J Nucl Med 2005; 45: 4S-12S
13. Ralph R. Calalieri, M.D. In: Orlo H. Clark, Shiro Noguchi Eds: Thyroid Cancer, Diagnosis and Treatment. St. Louis, Missouri, 2000;6:161-93.
14. Chopra S, Wastie MI, Chan S. Et al: Assessment of completeness of thyroid ablation by estimation of neck uptake of 131-I on whole-body scans: comparison of quantification and visual assessment of thyroid bed uptake. Nucl Med Commun 1996;17:687-91.
15. Sherman SI, Tielens ET, Sostre. Clinical utility of post treatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. Cancer 1998; 83 (5):1012-17.
16. Zakon o zaštiti od jonizujućeg zračenja. Službeni glasnik: SJ 1996;46:4-10.
17. Spiegel W, Reiners C, Borner W. Sialdenitis following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma /letter/. J Nucl Med 1985;26:816.
18. Beierwaltes WH, Nishitama RH, Thompson NW, Copp JE, Cuba A. Survival Time "Cure" in Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma with Distant Metastases. Statistics Following University of Michigan Therapy. J Nucl Med 1982;23:561-8.
19. Dietlein M, Moka D, Schich H. Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer In: Biersack J.H, Grunwald F Eds: Thyroid Cancer, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001;6:93-120
20. Malešević M, Mihailović J, Stefanović Lj, Praćenje i preživljavanje bolesnika sa diferenciranim tiroidnim karcinomom (DTC), Dijagnostika i lečenje diferentovanog karcinoma štitaste žlezde, Niš, 2008, str 91-8.
21. Malešević M, Vojičić J, Stefanović Lj, et al. Preživljavanje bolesnika sa dobro diferenciranim karcinomom štitaste žlezde (DTC) lečenih hirurški i radioaktivnim 131-I u vremenu od 1977-1998. Glasnik 2002; 2: 67-77.