

Jasna Mihailović\*

## RADIONUKLIDNA TERAPIJA BOLESNIKA SA REGIONALNIM I UDALJENIM METASTAZAMA DIFERENCIIRANOG KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

**Abstract:** Differentiated thyroid carcinoma (DTC) usually has a good prognosis. Nevertheless, 20% to 30% of patients develop recurrences over several decades; two thirds of which appear within the first decade after initial treatment. Regional metastases (N1) occur in 15%-40% of papillary, and <20% in follicular thyroid carcinomas. Modified regional neck dissection should be performed in cases of regional lymph metastases. Radioiodine treatment should be repeated by administered radioactivity ranging from 5.55 GBq to 7.4 GBq with 3 to 6 month intervals between doses. There is no maximum limit to the cumulative dose of radioactivity that can be administered to patients with persistent disease, provided that individual doses do not exceed 2 Gy of total body exposure. Distant metastases (M1) occur in 10% of DTC patients. Fifty percent of them are present at the time of diagnosis and predict a poor prognosis. Papillary carcinomas develop metastases via lymph nodes in lungs, while follicular carcinoma usually spread hematogeneously into the bones. If possible, surgery is the main treatment of metastatic disease. Radioiodine therapy should be performed in patients with iodine avid metastases. Palliative therapy, including external beam radiotherapy and chemotherapy, is usually performed in non-iodine avid metastases. The 10-year survival rate of 62% is detected in patients with regional recurrences. Their mortality rate has increased in most series. Distant metastases occur more frequently in patients with regional metastases and predict a poor prognosis. The overall survival rate at 10 years from the detection of metastases ranges from 25% to 40%. In our results, we detected a 5-year disease specific survival (DSS) of 67% and 10-year DSS of 55% in patients with iodine-avid lesions, while 15-year and 20-

---

\* Prof dr Jasna Mihailović, Zavod za nuklearnu medicinu, Institut za onkologiju Vojvodine, Institutski put 4, 21204, Sremska Kamenica, jasnans@eunet.rs

year DSS of 45% were observed. Patients with non-iodine-avid distant metastases had a significantly shorter DSS of 18% after 5 and almost 10 years ( $p < 0.0006$ ). Conclusion: Patients with metastatic DTC can be cured in a significant proportion of patients. In others, durable palliation enables better quality of life and prolonged survival.

**Key words:** thyroid gland, differentiated thyroid carcinoma, I-131, radioiodine therapy, metastases

Tretman bolesnika sa diferenciranim tiroidnim karcinomom (DTK) u osnovi se sastoji iz dva dela: inicijalne terapije i perioda praćenja bolesnika. Danas još uvek ne postoji zvanično usvojen konsenzus u pogledu jedinstvenog inicijalnog lečenja bolesnika sa DTK, mada je više zemalja usvojilo određene preporuke i vodiče (1–5). Ipak, generalno prihvaćen stav po pitanju inicijalnog tretmana podrazumeva skoro totalnu odnosno totalnu tiroidektomiju i radiojodnu terapiju ( $^{131}\text{I}$ ). Radiojodna ablacija zaostalih postoperativnih ostataka normalnog tkiva štitaste žlezde preporučuje se u svih bolesnika, bez obzira na njihovu kategorizaciju u pacijente sa niskim ili visokim rizikom, zbog lakšeg praćenja pomoću tireoglobulina (6). Tireoglobulin je glikoprotein koji se proizvode normalne ili neoplastične folikularne tiroidne ćelije. U odsustvu antitireoglobulinskih antitela, nedetektabilni tireoglobulin nakon TSH stimulacije je siguran pokazatelj remisije bolesti i odsustva metastaza. Za razliku od toga, detektabilan tireoglobulin i rastuće vrednosti ovog markera tokom određenog perioda praćenja ukazuju na recidiv bolesti i metastaze. Nakon radiojodne terapije, bolesnicima se uključuje doživotna supstituciono-supresivna terapija tiroidnim hormonima (L-tiroksin). U retkim slučajevima sprovodi se i palijativna terapija koja podrazumeva spoljašnju zračnu terapiju i hemioterapiju (7).

Nakon završenog inicijalnog tretmana, bolesnik mora doživotno, periodično, da se kontroliše. Cilj ovog praćenja je održavanje optimalne terapije tiroksinom i detekcija perzistirajuće bolesti i recidiva. Redovne kontrole podrazumevaju određivanje analiza iz krvi (tiroidnih hormona, tireostimulantnog hormona, tireoglobulina i antitela na tireoglobulin) i ultrasonografiju vratne regije. Rezultat dijagnostičke scintigrafije celog tela sa  $^{131}\text{I}$  ( $^{131}\text{I}$ -WBS) zavisi od afiniteta tiroidnog karcinoma da nakuplja  $^{131}\text{I}$  u prisustvu visokih koncentracija tireostimulantnog hormona (postiže se prekidom terapije tiroksinom u trajanju od mesec dana ili primenom rekombinantnog-TSH) (7). Scintigrafija celog tela rutinski se redovno radi kao kontrolna scintigrafija (godinu dana nakon radiojodne ablacije), a potom samo u izuzetnim slučajevima suspektim na recidiv (8). U detekciji metastaza vratne i grudne regije primenjuju se i kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca (9). Magnetno rezonantno snimanje ima primenu u jod-avidnih metastaza i onih koje su smeštene u medijastinumu (10). Novija metoda, koja se uspešno primenjuje u detekciji jod-avidnih metastaza, jeste pozitronska

emisiona tomografija kombinovana sa kompjuterizovanom tomografijom primenom  $^{18}\text{F}$ -deoksiglukozom (FDG-PET/CT) (11). Kompjuterizovana tomografija je korisna u vizualizaciji malih plućnih metastaza, ali se rede primenjuje u bolesnika sa DTK jer interferencija jodnog kontrasta i  $^{131}\text{I}$  onemogućava radiojodnu terapiju (12).

### ***Lokalni i regionalni recidivi bolesnika sa DTK***

U 5–20% bolesnika sa DTK tokom prvih nekoliko godina praćenja otkriva se lokalni recidiv i/ili metastaze u regionalne limfne čvorove vrata. Regionalne metastaze u limfne čvorove čine oko 60–75% svih metastaza u vratu. One se detektuju putem ultrazvuka (u oko 94% slučajeva) ili na osnovu povišenog tireoglobulina u serumu ili pozitivne scintigrafije celog tela (u 50% slučajeva) (13). Međutim, ovi sekundarni depoziti nisu palpabilni ako su meki, mali ili locirani u centralnom vratnom kompartmanu ili pozadi velikih krvnih sudova vrata. Metastatski izmenjeni limfni čvorovi vrata na ultrazvuku najčešće se prikazuju kao okrugle, hipohogene promene, sa mikrokalcifikacijama i cističnim plažama i na Doppleru su hipervaskularizovane. Ultrazvuk može detektovati metastaze u limfnim nodusima u ranom stadijumu kada su veličine samo nekoliko milimetara. Punkcija limfnih nodusa pod kontrolom ultrazvuka je važna u detekciji regionalnih metastaza, jer određivanje tireoglobulina u aspiratu povećava verodostojnost citološkog nalaza (9).

Nivo tireoglobulina u serumu nije detektabilan u oko 20% bolesnika sa izolovanim metastazama u limfnim nodusima dok su na terapiji L-tiroksinom. Nivo tireoglobulina ostaje nedetektabilan i nakon TSH stimulacije u oko 5% takvih bolesnika. Scintigrafija celog tela otkriva metastaze u 60–80% bolesnika sa klinički ispoljenim metastazama u limfnim nodusima vrata. Metastaze u medijastinalnim limfnim čvorovima su često udružene sa metastazama u plućima. Recidiv u meka tkiva ili u aerodigestivni trakt javlja se u manje od 10% svih metastaza u vratu (9).

Najvažniji tretman loko-regionalnog recidiva je hirurško uklanjanje sekundarnih depozita. U slučaju obimnih metastaza u medijastinalnim limfnim čvorovima (čak i u prisustvu mikrometastaza u plućima), radi se disekcija medijastinuma, a nakon toga se sprovodi radiojodna terapija. Najbolji efekat radiojodne terapije je u slučajevima limfnih nodusa manjih od 1 cm u dijametru. Neki autori preporučuju hirurško lečenje nakon radiojodnog tretmana, koji po njima predstavlja primarnu terapiju recidiva (14). Spoljašnja zračna terapija preporučuje se samo u bolesnika sa jod neavidnim metastazama, u kojih je urađena nekompletna hirurgija, i kod kojih je došlo do invazije aerodigestivnog trakta i mekih tkiva (15). Kombinacija spoljašnje zračne terapije i hemioterapije (doxorubicin u malim dozama od  $10\text{mg}/\text{m}^2$  nedeljno) sprovodi se u ekstenzivnih i neoperabilnih recidiva (16).

Tubiana i saradnici su na DTK bolesnicima sa lokalnim i regionalnim recidivom detektovali desetogodišnje preživljavanje od 62% (17).

## ***Udaljene metastaze u bolesnika sa DTK***

Udaljene metastaze nastaju u do 27% bolesnika (18); od toga prisutne u momentu dijagnostikovanja bolesti (rane metastaze) javljaju se u do 9% bolesnika, a one koje se razvijaju tokom bolesti (kasne metastaze) u 18% slučajeva (19). Prema našim rezultatima, 21.2% udaljenih metastaza nastaje u bolesnika sa DTK; učestalost ranih udaljenih metastaza je 8.5% a kasnih 7.02%. Rane metastaze češće se javljaju u papilarnih karcinoma, dok se kasne metastaze javljaju u folikularnih karcinoma. Vreme pojave udaljenih metastaza ne utiče signifikantno na preživljavanje DTK bolesnika (20).

Bolesnici sa većim rizikom za pojavu udaljenih metastaza su: mladi od 16 godina, stariji od 45 godina, pojedini histološki tipovi papilarnog karcinoma (tip visokih ćelija, difuzni sklerozirajući tip) i folikularnog karcinoma (široko invazivni i slabo diferentovani tipovi), oni sa velikim tumorima, tumorima proširenim van tiroidne kapsule i bolesnici sa metastazama u limfnim čvorovima (multipli, bilateralni, veliki, sa rupturom kapsule), bolesnici kod kojih je urađena nekompletna hirurgija i oni koji nisu dobili radiojodnu terapiju (9).

Plućne metastaze su često udružene sa metastazama u limfnim čvorovima centralnog kompartmana vrata i medijastinuma. Papilarni karcinomi se šire limfnim putem u pluća, dok se folikularni karcinomi hematogenim putem šire u pluća i u kosti.

Udaljene metastaze najčešće se javljaju u plućima (57%), zatim u kostima (24%), i to u kičmi, karlici, dugim kostima, rebrima, sternumu, bazi lobanje. Jedna trećina metastaza u kostima čine solitarne kostne metastaze. Udružene metastaze u plućima i u kostima javljaju se u 16% bolesnika a metastaze u jetri, mozgu i na koži u 3% bolesnika (21).

Hirurgija je primarni vid lečenja kostnih metastaza. Ova vrsta terapije ne preporučuje se u slučaju multiplih plućnih metastaza. Radioaktivni jod se nakuplja u samo 2/3 bolesnika sa udaljenim metastazama a može uništiti samo male fokuse neoplastičnog tkiva. Radioaktivni jod se aplikuje od 5.55 do 7.4 GBq u odraslih, na svakih 6 meseci tokom prve 2 godine, a potom godišnje sve do potpune ablacije rezidualnog uptake na postterapijskom <sup>131</sup>I-WBS. Najveći broj izlečenja postiže se sa kumulativnom aktivnošću od ≤18.5 GBq. I pored rizika od karcinoma i leukemije koji raste sa većim kumulativnim dozama radiojoda, preporuka je da nema limita kumulativne doze koja se može dati u DTK bolesnika sa udaljenim metastazama. Ukoliko nema nakupljanja <sup>131</sup>I na postterapijskoj scintigrafiji celog tela, naredne radiojodne terapije nemaju efekta (9, 22).

Komplementarno lečenje diferenciranog karcinoma štitaste žlezde obuhvata spoljašnju zračnu terapiju i hemioterapiju. Spoljašnja zračna terapija primenjuje se u bolesnika čije kostne metastaze nisu operabilne i ne nakupljaju <sup>131</sup>I. To su metastaze locirane u kičmenim pršljenovima, blizu baze lobanje, mestima gde patološke frakture mogu dovesti do ozbiljnog oštećenja. U bolesnika sa jod-avidnim kostnim metastazama

primenjuje se kombinovan tretman: nakon radiojodne terapije primenjuje se spoljašnja zračna terapija, a 3 do 6 meseci nakon toga dodatna radiojodna terapija. Doze zračenja su 30 Gy za 15 dana ili 40 Gy za 28 dana. Hemioterapija se primenjuje u bolesnika sa progresivnom metastatskom bolešću refrakternom na radiojodnu terapiju. U 33% bolesnika postoji odgovor na doxorubicin primenjen u dozi 60mg/m<sup>2</sup> svake 3–4 nedelje. Kombinacija doxorubicin-cisplatin daje sličan odgovor ali uzrokuje i veću toksičnost. Terapija sa interferonom- $\alpha$ ; interleukinom-2 (pojedinačno ili u kombinaciji sa doxorubicinom) i analogima somatostatina nisu pokazali dobar efekat (9).

Kompletna remisija (CR) nakon radiojodne terapije javlja se u 33–50% DTK sa udaljenim metastazama koje nakupljanju radiojod. Ona se javlja u 83% bolesnika sa urednim RTG pluća u momentu dijagnostikovanja udaljenih metastaza, u 53% bolesnika sa mikronodularnim plućnim metastazama i u 14% bolesnika sa makronodularnim plućnim metastazama (21).

Ukupno preživljavanje nakon 10 godina od detekcije udaljenih metastaza je između 25% i 40%. Prognostički faktori kao što su: jod-avidne udaljene metastaze, mlađa životna dob pacijenta u momentu dijagnostikovanja udaljenih metastaza i metastaze ograničene proširenosti imaju bolju prognozu za izlečenje (9). Prema rezultatima dobijenim u našoj ustanovi, sledeći prognostički faktori značajno utiču na preživljavanje DTK bolesnika sa udaljenim metastazama: životna dob ( $p=0.0001$ ), histološki tip tumora ( $p=0.0138$ ) i inicijalni tretman ( $p=0.0351$ ), dok pol bolesnika nema uticaja ( $p=0.2046$ ) (23). Sposobnost nakupljanja <sup>131</sup>I takođe predstavlja važan prognostički faktor preživljavanja bolesnika sa udaljenim metastazama. U našoj studiji, verovatnoća preživljavanja pacijenata sa jod-avidnim metastazama iznosi 67% nakon 5 godina, 55% nakon 10 godina i 45% nakon 15 i 20 godina, a preživljavanje onih sa jod neavidnim metastazama iznosi 18% nakon 5 i 10 godina ( $p=0.0006$ ) (24).

Zaključak: Bolesnici sa diferenciranim karcinomom štitaste žlezde moraju imati adekvatan i optimalan inicijalni tretman koji podrazumeva totalnu ili skoro totalnu tiroidektomiju i radiojodnu terapiju. Nakon toga se mora sprovoditi njihovo doživotno praćenje u cilju pravovremene detekcije metastatske bolesti. Preživljavanje bolesnika sa metastazama je skraćeno, ali uz savremeno lečenje omogućen je i bolji kvalitet njihovog života.

## Literatura

The British Thyroid Association and the Royal College of Physicians. Guidelines for the Management of Differentiated Thyroid Cancer in Adults. Online document at: [www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm](http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm) Accessed February 10, 2006.

Copper 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;19:1167–1214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W., The European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium, *Eur J Nuc Med* 2006;154:787–803.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E., European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2008;35:1941–59.
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, Luster M, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schober O., Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3), *Nuklearmedizin*. 2007;46:213–199 (Germ).
- Goldsmith SJ., Thyroid carcinoma. In: Khalikhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, eds., *Nuclear Oncology: Diagnosis & Therapy*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:197.
- Shapiro B, Freitas J, Gross M., Follow-up of patients with well-differentiated thyroid cancer. In: Biersack H-J, Grunwald F, editors, *Thyroid cancer*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2005:199–219.
- Stefanović Lj, Gudurić B, Šljapić N, Babić J, Miljković Lj, Malešević M, et al., Protocols of diagnostics, treatment and control of malignant tumors at the Institute of oncology in Sremska Kamenica, *Archive of Oncology* 1994;2:101–107.
- Schlumberger M, Pacini F., *Thyroid Tumors*, Paris: Editions Nucleon, 2006.
- Toubert ME, Gorse FC, Zagdanski AM, Wekstein SN, Cattani P, Billotey C, Sarfati E, Rain JD., Cervicomedial magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: Clinical use and limits, *Thyroid* 1999;9:591–597.
- Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A, Jentzen W, Rosenbaum SJ, Kühl H, Bockisch A, Görges R., Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT and FDG-PET, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:950–957.
- Weber AL, Randolph G, Aksoy FG., The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging with pathology and clinical findings, *Radiol Clin North Am* 2000;38(5): 1105–1129.
- Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R., Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Cancer* 2003;97:90–96.
- Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin M, Caillou B, Parmentier C, et al., Combination of radio-iodine ( $^{131}\text{I}$ ) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma, *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2675–2680.
- Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D., External radiotherapy in thyroid cancers, *Cancer* 1985;55:2062–2071.
- Kim JH, Leeper RD., Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination Doxorubicin and radiation therapy, *Cancer* 1987;60:2372–2375.
- Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al., Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Cancer* 1985;55:794–804.

- Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al., Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma, *J Am Coll Surg* 2003;197:191–197.
- Haq M, Harmer C., Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome, *Clin Endocrinol* 2005;63:955–960.
- Mihailovic J, Stefanovic Lj, Malesevic M, Erak M, Tesanovic D., Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases, *Nuc Med Comm* 2009;30:558–564.
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al., Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma, *J Nucl Med* 1996;37:598–605.
- Haq MS, Harmer C., Nonsurgical management of thyroid cancer. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P, eds., *Practical Management of Thyroid Cancer. A Multidisciplinary Approach*. London: Springer-Verlag, 2006:171.
- Mihailovic J, Stefanovic Lj, Malesevic M., Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biotherapy & Radioph* 2007;22:250–255.
- Mihailovic J, Stefanovic Lj, Malesevic M, Markoski B., The importance of age over radiiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases, *Thyroid* 2009;19:227–232.