

Rezumatul

TEZEI DE DOCTORAT

Studiul factorilor prognostici și calitatea vieții pacienților cu neoplazie tiroidiană

Doctorand **Elena Bărbuș**

Conducător de doctorat Prof. As. Dr. **Doina Piciu**

Studiul factorilor prognostici și calitatea vieții pacienților cu neoplazie tiroidiană

Doctorand: Elena Bărbuș

Conducător de doctorat: Prof. As. Dr. Doina Piciu

Cuprins

Stadiul actual al cunoașterii.....	3
Studiul 1 – Aspecte fizice, psihice, sociale, spirituale și influența lor asupra calității vieții legată de sănătate la pacienții cu neoplazie tiroidiană diferențiată.....	5
Studiul 2- Impactul psihologic al măsurilor de radioprotecție asupra calității vieții legată de sănătate a pacienților cu neoplazie tiroidiană.....	6
Studiul 3- Factori prognostici și calitatea vieții pacienților cu neoplazie tiroidiană.....	8
Concluzii generale și contribuțiile inovative ale tezei.....	9

Cuvinte cheie

- Cancer tiroidian
- Calitatea vieții
- Radioprotecție
- Iod radioactiv
- Prognostic
- Impact psihologic

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cancerul tiroidian este considerat a fi cea mai frecventă patologie neoplazică a sistemului endocrin la nivel mondial. Atât diagnosticul cât și tratamentul acestei patologii implică un cumul de specialități și specialiști pentru atingerea status-ului liber de boală și pentru menținerea unei calități a vieții adecvate. Fiind o boală cu un parcurs lung atât în ceea ce privește etapele diagnostice și terapeutice, cât mai ales cele de supraveghere atentă, studiul calității vieții la această categorie de pacienți trezește deopotrivă interes atât pentru cercetare, cât și în practica clinică. Incidența cancerului tiroidian este în continuă creștere la nivel mondial, atât obiectiv cât și datorită îmbunătățirii și perfecționării tehnicilor de diagnostic imagistic (ecografie performantă și puncții eco-ghidate). În Institutul Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, România în 2017 au fost raportate 726 cazuri noi de cancer tiroidian, creșterea numărului de cazuri-noui fiind generală la nivelul întregii țări.

Diagnosticul cancerului tiroidian cel mai frecvent reprezintă diagnosticul și evaluarea nodulului tiroidian, acesta fiind motivul pentru care cei mai mulți pacienți se prezintă în serviciul medical în vederea efectuării investigațiilor. Cancerul tiroidian diferențiat papilar și folicular însumează aproximativ 90 % din numărul total al cancerelor tiroidiene. Per ansamblu, prognosticul este unul foarte bun, cu toate acestea există anumite subgrupuri de pacienți la care prognosticul este rezervat datorită histologiei agresive și a evoluției naturale a bolii.

Tratamentul oricărei boli oncologice este primordial unul multidisciplinar, iar cancerul tiroidian nu face excepție de la această regulă. Echipa multidisciplinară în cazul managementului cancerului tiroidian trebuie să cuprindă: medic endocrinolog, medic oncolog, medic radioterapeut, medic chirurg specializat în patologia tiroidiană și medicul de medicină nucleară. În ciuda creșterii incidenței din ultimele decenii, cancerul tiroidian este o patologie rară, cu o incidență mică în rândul tuturor cancerelor, de aceea pacientul trebuie orientat spre a fi evaluat și tratat în centrele dedicate și specializate în această patologie. Centrele de expertiză beneficiază de experiența necesară și de infrastructura adecvată pentru a putea evalua, diagnostica și conduce tratamentul specific și personalizat al fiecărui pacient în parte. Tratamentul cancerului tiroidian are la baza 3 piloni importanți, care dacă sunt respectați, în marea majoritate a cazurilor, conduc la atingerea status-ului liber de boală adecvat și la vindecarea pacientului: chirurgia, tratamentul cu iod radioactiv acolo unde se pretează și tratamentul hormonal substitutiv tiroidian în doză supresivă.

Carcinomul tiroidian diferențiat este o neoplazie cu supraviețuire foarte bună, dar durata lungă de urmărire implică o atenție deosebită în ceea ce privește calitatea vieții acestor pacienți. Conceptul de calitate a vieții a devenit foarte important pentru pacienți și în stabilirea strategiilor de sănătate. Procentul de studii clinice randomizate care au ca scop final evaluarea calității vieții legată de sănătate este în continuă creștere. Acest aspect devine tot mai important, inclusiv în deciziile cu privire la aprobarea diverselor tratamente oncologice specifice. Calitatea vieții legată de sănătate reunește și se axează în principal

asupra primelor 4 domenii - sănătatea fizică, psihologică, gradul de independență și a relațiilor sociale.

Momentul chirurgical este cel mai stresant pentru pacient. În asociere cu posibilitatea apariției complicațiilor, cu ideea de substituție medicamentoasă pe viață se produce o anxietate majoră în rândul pacienților. Calitatea vieții legată de sănătate este influențată de diferitele abordări terapeutice chirurgicale: tiroidectomie totală, tiroidectomie robotică, etc. Se constată o scădere majoră a calității vieții legată de sănătate la 6-12 luni postoperator. Calitatea vieții în cancerul tiroidian diferențiat este similară sau mai scăzută decât la pacienții cu alte tipuri de cancer cum ar fi cancerul de colon sau cancerul de sân.

Radioiodoterapia se asociază cu o înrăutățire a calității vieții pacienților și este direct proporțională cu doza administrată. Efectele adverse ale terapiei cu ^{131}I , atât cele imediate (greața, voma, epigastralgiile, tulburări ale gustului, sialoadenita) precum și cele tardive (xerostomia, sialoadenita cronică), modifică substanțial calitatea vieții legată de sănătate a pacienților aflați în aceste situații.

Ulterior efectuării intervenției chirurgicale și a tratamentului cu ^{131}I (acolo unde se pretează) pacientul va începe substituția hormonală tiroidiană, tratament ce va fi urmat întreaga viață. Din punct de vedere al echipei medicale, tratamentul este considerat a fi unul ușor, în care complianța pacientului ar trebui să fie maximă. Pe parcursul stabilizării și individualizării dozei terapeutice eficiente pot exista perioade tranzitorii de hiper/hipotiroidism care să influențeze considerabil, cel puțin pentru moment, calitatea vieții pacientului. Totodată, complicațiile diverselor comorbidități pe care le are pacientul încă dinainte de a avea diagnosticul de cancer sunt relatate de pacienți, incriminând tratamentul hormonal tiroidian și fiind considerat un efect advers. De aceea, o echipă medicală experimentată este cea care poate diferenția cât anume din simptomatologia pacientului se datorează tratamentului hormonal și a posibilelor efecte ale acestuia sau a altor patologii asociate.

În ciuda faptului că, pe parcursul supravegherii, pacientul atinge remisia completă a bolii, calitatea vieții rămâne de cele mai multe ori profund afectată pe tot parcursul vieții. S-a arătat că există o îmbunătățire a calității vieții legată de sănătate cu o revenire la status-ul anterior existenței bolii doar după 12-20 de ani de urmărire atentă a pacientului. Sursele de informare asupra bolii și a consecințelor ei sunt extrem de importante. Acestea pot să aducă clarificări în viața bolnavului sau din contră să îi producă îngrijorări nejustificate. Se poate realiza o așa zisă "prevenție" prin centrarea discuției cu pacientul pe ghidurile clinice internaționale individualizate după caz. Acest gest produce o apropiere mai mare între echipa medicală și pacient, îmbunătățește comunicarea, încrederea și calitatea vieții legată de sănătate.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1 – Aspecte fizice, psihice, sociale, spirituale și influența lor asupra calității vieții legată de sănătate la pacienții cu neoplazie tiroidiană diferențiată

Introducere și ipoteza de lucru: Managementul cancerului tiroidian implică o anumită secvențialitate cu urmărirea unor pași, atât în ceea ce privește diagnosticul cât și tratamentul: actul chirurgical, ablația cu radioiod la pacienții cu indicație și tratamentul hormonal substitutiv tiroidian. Toate aceste momente din parcursul lung al pacientului cu neoplazie tiroidiană diferențiată pot fi însoțite de complicații, punându-și amprenta asupra stării generale a pacientului și implicit asupra calității vieții acestuia. Marea majoritate a studiilor din ultimii 2 ani cu focalizare pe cercetarea calității vieții legată de sănătate în cancerul tiroidian diferențiat concluzionează că, în ciuda faptului că acest tip de cancer are o evoluție favorabilă, calitatea vieții acestor pacienți este scăzută dacă o comparăm cu cea a altor pacienți cu alte tipuri de neoplazii, unde supraviețuirea este mult mai redusă. Pornind de la această premisă evidențiată de studiile menționate s-a hotărât studierea calității vieții populației cu cancer tiroidian diferențiat din cadrul departamentului de Medicină Nucleară al IOCN ce aparține rețelei Endo-ERN (Endo-European Research Network).

Material și metodă: studiu de tip cross-sectional în perioada octombrie-decembrie 2016, pe un număr de 135 pacienți cu diagnostic de neoplazie tiroidiană diferențiată din cadrul departamentului de medicină nucleară a IOCN, cu vârsta cuprinsă între 14-80 de ani, cu tiroidectomie totală, cu ablație cu ^{131}I efectuată în antecedente, aflați în perioada de urmărire post-terapeutică, la control oncologic cu defrenare de 2 săptămâni. S-a aplicat chestionarul QOL-TV ce cuprinde 22 de întrebări și s-a efectuat o analiză statistică descriptivă și a corelației de tip Pearson/Spearman.

Rezultate: 135 pacienți cu vârsta medie de $50,26 \pm 12,54$ DS, 122 femei și 13 bărbați. Oboseala este cel mai important aspect fizic ce influențează calitatea vieții- 30/135 pacienți raportează scor 5. Starea de bine fizic este influențată de: oboseală, edemație și retenție de fluide, înfățișarea generală, creștere în greutate, discomfort/durere și tulburări de somn ($r > 0.615$, $p < 0.05$). Starea de bine psihologic este influențată de: diagnosticul inițial, actul chirurgical, timpul scurs până la încheierea tratamentului, ablația cu radioiod, frica de teste diagnostice ulterioare, apariția unui al doilea cancer, recurența/metastazarea cancerului existent ($r > 0.591$, $p < 0.05$). Impactul diagnosticului inițial nu se corelează cu vârsta. Starea de bine social este influențată de motivația de a lucra, productivitatea muncii, activitățile casnice, aspectele financiare și de izolare ($r > 0.648$, $p < 0.05$). Starea de bine spiritual este influențată de activitățile religioase, de nesiguranța privind viitorul și de schimbările în bine datorate bolii ($r > 0.615$, $p < 0.05$).

Discuții: Studiul de față a avut ca scop analiza calității vieții legată de sănătate la categoria de pacienți cu neoplazie tiroidiană diferențiată. S-a încercat identificarea celor mai importanți factori din cele 4 mari domenii ale calității vieții, prin evaluarea răspunsului la

întrebările chestionarului specific aplicat. Evidențierea acestor factori ajută echipa medicală în a dezvolta strategii pentru îmbunătățirea serviciilor, precum și a limitării impactului diagnosticului de cancer asupra pacienților, ajutându-i pe întreg parcursul terapeutic și de follow-up.

Concluzii: Calitatea vieții legată de sănătate a pacientului cu neoplazie tiroidiană diferențiată poate fi influențată de diverși factori ce aparțin de 4 domenii: starea de bine fizic, psihologic, social și spiritual. Fiecare pas din managementul cancerului tiroidian poate avea un impact asupra calității vieții pacienților, de aceea trebuie să identificăm acei factori ce schimbă major starea generală a pacientului nostru și să încercăm să dezvoltăm strategii de cupare și de perfectare atât a relației medic-pacient cât și a calității vieții pacientului cu neoplazie tiroidiană. Suntem contemporani cu momentul în care un diagnostic corect oferit nu mai reprezintă singura responsabilitate a echipei medicale, cât reprezintă restabilirea confortului vieții și acceptarea “acelui” diagnostic fără a impacta în sens negativ calitatea vieții.

Studiul 2- Impactul psihologic al măsurilor de radioprotecție asupra calității vieții legată de sănătate a pacienților cu neoplazie tiroidiană

Introducere și ipoteza de lucru: Tratamentul cu iod radioactiv ^{131}I în cancerul tiroidian se bazează pe capacitatea celulei tiroidiene foliculare de a capta și organifica iodului. Alegerea tratamentului cu ^{131}I are la bază o serie de date foarte clare precum și ghiduri internaționale de management terapeutic, decizia fiind una cât se poate de personalizată. Acest tip de terapie implică o procedură relativ simplă, sigură pentru pacient și perfect reproductibilă. Cu toate beneficiile pe care lumea medicală le-ar putea enumera în favoarea tratamentului cu iod, perspectiva pacientului este foarte diferită. Există o teamă, în mare măsură nejustificată, dar bine înrădăcinată în rândul populației generale, de tot ceea ce înseamnă radiație sau radioactivitate, unii ajungând chiar să dezvolte o anume “radiofobie”. O bună informare a pacientului poate să îmbunătățească munca echipei medicale și să crească complianța pacientului și încrederea acestuia, atât față de tratamentul urmat, cât și față de actul decizional. Teama de radiație impune o atenție deosebită în explicarea și asumarea, atât a procedurii în sine, cât și a radioprotecției ulterioare a pacientului și a persoanelor din jur. Numărul limitat de studii focalizate strict pe acest subiect a stat la baza alegerii unui chestionar ajustat în vederea evaluării impactului psihologic al măsurilor de radioprotecție la pacienții cu neoplazie tiroidiană diferențiată. Menționăm că acesta este primul studiu ce are în vedere impactul măsurilor de radioprotecție asupra calității vieții efectuat în România.

Material și metodă: studiu de tip cross-sectional desfășurat în perioada octombrie-decembrie 2016 pe un număr de 54 de pacienți cu neoplazie tiroidiană diferențiată din departamentul de medicină nucleară a IOCN, cu vârsta cuprinsă între 18-80 de ani, cu

tiroidectomie totală, cazuri-noi la prima internare în vederea terapiei cu ^{131}I , cu TSH-ul corect defrenat la pauză de medicament. Chestionarul aplicat a fost validat de către Friederike von Muller la Universitatea din Frankfurt, Germania și cuprinde 2 părți- 10 întrebări pre tratament și 10 întrebări post-tratament cu ^{131}I . Analiza statistică a fost una de tip descriptiv și a corelației de tip Pearson/Spearman.

Rezultate: 54 de pacienți, 49 de femei și 5 bărbați cu vârstă cuprinsă între 18-80 de ani. 40,74% din pacienți au primit informații cu privire la procedurile din secția de medicină nucleară de la medicul nuclearist. 38,8% din pacienți nu au simțit frică în ceea ce privește procedurile de medicină nucleară, 37% din pacienți nu se tem de tratamentul cu ^{131}I . 94,4 % din pacienți au încredere în personalul din secția de medicină nucleară iar 68,5 % din pacienți declară că broșurile oferite de către personalul medical precum și informațiile din mediul on-line de pe site-ul dedicat au fost extrem de utile. 83,3 % din pacienți sunt de acord să urmeze o nouă cură cu iod dacă situația medicală o impune și să recomande acest tip de tratament altor pacienți. Există o corelație liniară, pozitivă între anxietatea la momentul prezentării în departamentul de medicină nucleară și anxietatea legată de izolarea din timpul tratamentului ($r=0.408$, $p<0.05$). Corelație puternică, pozitivă între anxietatea privind izolarea din timpul tratamentului în pre tratament și persistența stării de anxietate post-tratament ($r=0.772$, $p=0.001$).

Discuții: Rezultatele studiului de față sunt promițătoare cu atât mai mult cu cât se poate demonstra calitatea actului medical, a încrederii pacientului în echipa medicală și implicit a soluțiilor pentru îmbunătățirea actului medical. Studiul de față a arătat că dacă anxietatea la momentul prezentării în departamentul de medicină nucleară este mare, pacientul va inclina înspre refuzul tratamentului și a utilizării substanțelor radioactive. Percepția negativă asupra tratamentului cu substanțe radioactive există și a fost raportată în studii. Frica de terapie cu iod este strict legată de frica de substanțe radioactive în general. Frica și ideea de izolare, dacă există înainte de internarea în secția de medicină nucleară, ea tinde să își păstreze nivelul ridicat ulterior efectuării tratamentului și a ofertei de informații. Cu cât informația medicală este oferită pacientului în diverse moduri (în scris, verbal sau prin intermediul video-urilor) cu atât mai mult ei nu vor avea nevoie să apeleze la surse "extra-medice" și vor considera ca fiind suficient de clară informația primită de la personalul medical anagajat în tratarea lui.

Concluzii: Pacienții cu un nivel crescut al fricii și anxietății la momentul prezentării tind să își mențină nivelul și după efectuarea tratamentului, în ciuda ofertei informaționale bogate și a explicațiilor personalului medical. Managementul pacienților în aceste condiții, trebuie să se bazeze pe o bună comunicare, pe dovada înțelegerii de către aceștia a informațiilor primite în vederea maximizării complianței terapeutice și a relației medic-pacient pe termen lung.

Studiul 3- Factori prognostici și calitatea vieții pacienților cu neoplazie tiroidiană

Introducere și ipoteza de lucru: Cancerul tiroidian diferențiat în cele mai multe situații are un prognostic favorabil cu o supraviețuire îndelungată. În definirea grupei de risc se include atât stadiul bolii cât și sexul pacientului, gradul și tipul histologic, multicentricitatea și rezecția completă/incompletă a tumorii. Multitudinea de factori prognostici ce sunt prezentați pacientului precum și comunicarea grupei de risc și a supraviețuirii atrage după sine un impact psihologic major cu influență asupra calității vieții. Sunt extrem de puține studii în literatură care să evidențieze dacă există o legătură clară între factorii prognostici cu focus asupra stadiului bolii și influența calității vieții legată de sănătate la pacienții cu neoplazie tiroidiană diferențiată. Acesta a fost și motivul pentru care a fost ales acest subiect ca parte integrantă din prezenta teză de doctorat.

Material și metodă: Prima parte a studiului a fost una de tip epidemiologic descriptiv în care s-au analizat 5680 de pacienți cu neoplazie tiroidiană din baza de date a IOCN, cazuri noi din perioada 2008-2017. A doua parte a studiului a fost una de tip cross-sectional, pe un număr de 66 de pacienți cu neoplazie tiroidiană diferențiată, cu vârstă cuprinsă între 20-80 de ani, cu tiroidectomie totală, la prima prezentare în departament și la prima terapie cu ¹³¹I, cu TSH-ul corect defrenat la pauză de medicament, în perioada septembrie-decembrie 2017. La acești pacienți s-a aplicat chestionarul de distres regăsit în ghidul NCCN. A doua parte a studiului a beneficiat de o analiză statistică, atât descriptivă cât și a corelației Pearson/Spearman.

Rezultate: Prima parte a studiului a evidențiat o creștere a incidenței cancerului tiroidian în perioada 2008-2017 astfel: anul 2008=422 cazuri noi până la anul 2017=731 de cazuri noi, cu predominanță a cancerelor tiroidiene diferențiate (5028/5680 cazuri noi de cancer tiroidian) și a sexului feminin (4251 femei cazuri noi de cancer tiroidian diferențiat/5028 de pacienți cazuri noi de cancer tiroidian diferențiat). Distresul se corelează cu problemele emoționale (frică, tristețe) $r=0.376$ cu $p < 0.05$. Distresul se corelează cu problemele fizice: oboseală ($r=0.339$, $p=0.005$) și cu apariția furnicăturilor ($r=0.253$, $p=0.04$). Distresul nu se corelează cu probleme spirituale și foarte important nu există corelație între distres și stadiul bolii ($r=-0.048$, $p=0.704$).

Discuții: Cel mai important aspect al acestui studiu îl reprezintă demonstrarea faptului că nu există o corelație între stadiul bolii și distres. Mai exact, stadiul bolii nu influențează distresul, fapt care se traduce prin posibilitatea existenței unor pacienți cu boală avansată dar cu un nivel scăzut al distresului și invers, pacienți cu stadiu incipient de boală cu posibilități de vindecare 100%, dar cu un nivel ridicat pe scala distresului. Distresul este știut că împiedică pacientul în a lua decizii cu privire la tratamentele ce urmează a i se efectua, cu privire la acceptarea și asumarea deciziilor, complianța la tratament precum și încrederea în

echipa medicală implicată în gestionarea acestei boli. Recuperarea rapidă în cazul pacienților cu un nivel crescut al distresului este mai lentă.

Concluzii: Distresul nu este influențat de stadiul bolii în care se află pacientul, astfel că nu se pot trage concluzii privind tipologia pacientului predispus la un scor al distresului care să necesite o intervenție de specialitate. Pacienții cu neoplazie tiroidiană diferențiată la prima prezentare în departamentul de medicină nucleară tind să aibă un scor ridicat al distresului și implicit o calitate a vieții scăzută, evaluarea de rutină a acestora privind existența problemelor legate de neoplazia tiroidiana este obligatorie

Concluzii generale și contribuțiile inovative ale tezei

Cele mai importante concluzii sunt următoarele:

- ✓ Cancerul tiroidian reprezintă cea mai frecventă patologie endocrină, managementul ei presupunând o întregă echipă multidisciplinară. Este o patologie cu o incidență în creștere, îndeosebi în ultima decadă de timp, creștere evidentă și pre/post Cernobyl.
- ✓ Cele 4 mari domenii ce pot fi afectate sunt următoarele: starea de bine fizic, psiho-emoțional, social și spiritual.
- ✓ Pacienții aflați la control oncologic cu defrenare acuză o afectare a calității vieții prin apariția oboselei, prin frica de diagnosticul inițial, de teste diagnostice ulterioare, de recurența/metastazarea cancerului tiroidian existent precum și de o neoplazie viitoare.
- ✓ Pacienții ce urmează a fi supuși terapiei cu iod radioactiv raportează o calitate a vieții alterată prin existența anxietății.
- ✓ Gradul de încredere al pacientului în personalul medical al departamentului este unul ridicat.
- ✓ Distresul este puternic influențat de problemele fizice (oboseală, furnicături, aspectul fizic și probleme la deplasare) și de cele emoționale (frică, tristețe).
- ✓ Distresul general nu este influențat de factorii prognostici ai pacientului, cu referire la stadiul bolii.

Contribuțiile inovative principale sunt:

Menționăm ca acestea sunt primele studii de calitate a vieții la pacienții cu neoplazie tiroidiană diferențiată din România. Studiul 2 este unul dintre puținele studii din literatura de specialitate care face referire la impactul măsurilor de radioprotecție impuse pacienților supuși tratamentului cu iod radioactiv. A fost utilizată o completare inovativă a chestionarelor prin intermediul platformei-suport pentru pacientul cu neoplazie tiroidiană. Chestionarele utilizate în studii sunt ușor de folosit, au fost traduse în limba română cu posibilitate de reproductibilitate în alte centre de expertiză pe patologia tiroidiană.

Abstract of the

PhD thesis

Prognostic factors and quality of life in thyroid cancer patients

PhD student **Elena Bărbuș**

PhD supervisor Prof. As. **Doina Piciu, MD, PhD**

Prognostic factors and quality of life in thyroid cancer patients

PhD Student: Elena Bărbuș

PhD Supervisor: Prof. As. Doina Piciu, MD, PhD

Table of contents

Current state of knowledge.....	12
Study 1- Physical, mental, social, spiritual aspects and their influences upon the health-related quality of life in patients with differentiated thyroid cancer....	14
Study 2- Phycological impact of ¹³¹ I radioprotection measures on thyroid cancer patients.....	15
Study 3- Prognostic factors and quality of life in thyroid cancer patients.....	17
General conclusions and innovative contributions of this thesis.....	18

Keywords

- Thyroid cancer
- Quality of life
- Radioprotection
- Radioactive iodine
- Prognostic
- Phycological impact

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Thyroid cancer is considered to be the most frequent neoplastic pathology of the endocrine system on a global level. Both the diagnosis as well as the treatment of this pathology implies a cumulus of specialties and specialist in order to achieve the disease-free status as well as maintain an adequate quality of life. Being a disease with an extended process concerning its diagnosis and therapeutic steps and especially the close supervision afterward, the study of the quality of life of this patient category peaks a certain interest for both research as well as clinical practice. The incidence of thyroid cancer is on a constant rise on a global level, both objectively as well as due to the improvement and refinement of imagistic diagnosis techniques (performance ultrasound and ultrasound-guided biopsies). In 2017, at the Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, Romania, there were reported up to 726 new cases of thyroid cancer, the rise in the number of new cases being generally spread across the country.

The diagnosis of thyroid cancer is most frequently represented by the diagnosis and evaluation of thyroid nodules, this being the reason why most patients present themselves to a medical institution with the intention of undergoing further investigations. Papillary and follicular thyroid cancer represent approximately 90% of the total number of thyroid cancers. On average, the general prognosis is very good, although there are certain subgroups of patients with a more reserved prognosis due to aggressive histology and the natural evolution of the disease.

The treatment of any oncological disease is primordially a multidisciplinary one, and thyroid cancer is no exception to this rule. The multidisciplinary team required for the management of thyroid cancer must include: an endocrinologist, oncologist, radiotherapist, a surgeon specialized in thyroid pathology and a nuclear medicine specialist. In spite of the rise in incidence in the last decades, thyroid cancer is still considered a rare pathology, with a low frequency amongst other cancer types, that is why the patient must be counseled to be evaluated and treated in centers dedicated and specialized in this pathology. Expert medical centers benefit from the necessary experience and adequate infrastructure in order to evaluate, diagnose and conduct specific and personalized treatment for each patient. The treatment of thyroid cancer rests upon three important pillars which, if respected, in the majority of cases, lead to the achieving of the disease-free status and the recovery of the patient: surgery, treatment with radioactive iodine when prescribed and treatment with substitutive thyroid hormone in a suppressive dose.

The differentiated thyroid carcinoma is a neoplasia with a very good survival rate, but the prolonged supervision time implies a great amount of attention in regard to the quality of life of these patients. The concept of ‘quality of life’ has become very important to patients and the establishing of health strategies. The percentage of randomized clinical studies that have as a final objective the assessment of the quality of life related to one's health are constantly growing. This aspect is becoming more important and is included in decisions with regard to the approval of various oncological specific treatments. The health-

related quality of life reunites and focuses predominately upon the first 4 domains- physical and psychological health, the level of independence and social relations.

The surgical phase is the most stressful for the patient. Often associated with the risk of complications and the idea of life long medical substantive treatment this can become produce a major anxiety amongst patients. The health-related quality of life is influenced by various therapeutic surgical approaches: total thyroidectomy, robotic thyroidectomy, etc. A major decline in the quality of life related to health is ascertained in the first 6 to 12 months after the surgery. The quality of life in differentiated thyroid cancer is similar or lower than that of patients with other types of cancers such as colon cancer or breast cancer.

Radioiodine therapy is associated with a decrease in the patient's quality of life and is proportionally related to the administered dose. The adverse effect of ^{131}I therapy, both immediate (nausea, vomiting, epigastric pain, altered taste, sialoadenitis) and latent (xerostomia, chronic sialoadenitis), substantially lower the health-related quality of life in these situations.

After the completion of the surgical intervention and ^{131}I therapy (when prescribed) the patient will begin substitutive hormonal therapy, a treatment which he will have to undergo for the rest of his life. From the point of view of the medical team, the treatment is considered an easy one, in which the patient's compliance such be at its maximum. In the process of establishing the efficient individualized therapeutic doses there will be transient periods of hyper/hypothyroidism which can considerably influence, at that moment, the quality of a patient's life. Concurrently, the complications of various comorbidities which the patient's suffered from before the cancer diagnosis are related by the patient, incriminating the substitutive hormonal therapy and being considered an adverse effect. Because of this, only an experienced medical team can differentiate how much of a patient's symptoms can be attributed to the substitutive hormonal therapy and its possible adverse effects or to an associated pathology.

In spite of the fact that during the course of medical supervision the patients achieves complete remission of the disease, the quality of life remains profoundly altered for the remainder of his life. Studies have shown that there is an increase in the health-related quality of life with a return to the status before the disease only after 12 to 20 years of patient supervision. Information sources about the disease and its consequences are extremely important. These can bring clarity to a patient's life or on the contrary produce unjustified worries. It is possible to realize a so called 'prevention' by centering the discussion with the patient on the international clinical guidelines individualized after each case. This gesture can strengthen the bond between the patient and the medical team, improve communication, trust and the health-related quality of life.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1- Physical, mental, social, spiritual aspects and their influences upon the health-related quality of life in patients with differentiated thyroid cancer

Introduction and working hypothesis: The management of thyroid cancer implies a sequence with the following of certain steps, related both to the diagnosis as well as the treatment: surgical procedure, ablation with radioiodine for patients when prescribed and substitutive thyroid hormonal treatment. All these moments belonging to the prolonged journey of a patient with differentiated thyroid neoplasia can be associated with various complication, leaving their mark upon the general state of a patient and implicitly upon his quality of life. A great majority of studies in the past 2 years focused upon researching the health-related quality of life in differentiated thyroid cancer conclude that, despite the favourable evolution of this cancer type, the quality of life is lower when compared to that of other patient's with other neoplasia types, with lower survival rates. Beginning from this premise ascertained by the aforementioned studies it was decided to study the population quality of life with differentiated thyroid cancer by the department of Nuclear Medicine of OIIC which belongs to the Endo-ERN network (Endo-European Research Network).

Material and method: cross-sectional study type in the October-December 2016 period, on 135 patients diagnosed with differentiated thyroid neoplasia within the department of nuclear medicine of IOCN, with ages ranging between 14-80 years old, with total thyroidectomy, with ^{131}I ablation in their history, currently within the post-therapeutic supervision phase, during the oncological exam. The patients were given the QOL-TV questionnaire formed out of 22 questions and a descriptive statistical analysis and correlation of the Pearson/Spearman type were realized.

Results: 135 patients with an average age of $50,26 \pm 12,54$ DS, 122 women and 13 men. Fatigue is the most specific physical aspect which influences the quality of life – 30/135 patients report a score of 5. The state of physical wellbeing is influenced by: fatigue, edema and fluid retention, general demeanor, weight gain, discomfort/pain and altered sleep ($r > 0.615$, $p < 0.05$). The state of psychological wellbeing is influenced by: initial diagnosis, surgical procedure, time until the completion of the procedure, radioiodine ablation, fear of test diagnosis afterward, the appearance of a second cancer, recurrence/metastases of the existing cancer ($r > 0.591$, $p < 0.05$). The impact of the initial diagnosis is not correlated with the age. The state of social wellbeing is influenced by: the motivation to work, work productivity, household activities, social aspects and isolation ($r > 0.648$, $p < 0.05$). The state of spiritual wellbeing is influence by: religious activities, uncertainty related to the future, changes produced by the disease ($r > 0.615$, $p < 0.05$).

Discussions: the following study had as an objective the analysis of the health-related quality of life belonging to the category of patients with differentiated thyroid neoplasia. The attempt was to identify the most important factors out of the 4 main

domains belonging to the quality of life by evaluating the answers to the questions of the specific questionnaire that was applied. The underlining of these factors could help the medical team develop strategies for the improvement of the medical service, as well as limiting the impact of the cancer diagnosis on the patient, helping them through the entire process and the follow-up.

Conclusions: The health-related quality of life in patients with a differentiated thyroid cancer can be influenced by various factors that belong to 4 categories: the physical, psychological, social and spiritual state of wellbeing. Each step of the therapeutic management of a patient with thyroid cancer can have an impact upon the quality of life, that is why we must identify those factors that can majorly alter the general state of wellbeing of our patient and try to draft strategies meant to prune and perfect both the patient-doctor relation as well as the quality of life for the patient with thyroid cancer.

Study 2- Psychological impact of ^{131}I radioprotection measures on thyroid cancer patients

Introduction and working hypothesis: Treatment with radioactive iodine ^{131}I in thyroid cancer is based upon the follicular thyroid cell's ability to trap and organifying iodine. Choosing the ^{131}I treatment is based upon a very clear series of data as well as international therapeutic management guidelines, the decision being a very personalized one. This type of therapy implies a relatively simple procedure, safe for the patient and perfectly reproducible. Even with all the benefits the medical world can name in favor of the iodine treatment, the patient's perspective is very different. There is a mostly unjustified fear, although one well rooted within the general population, related to everything that implies radiation and radioactivity, some even going as far as to develop as certain "radiophobia". A properly informed patient can improve the work of the medical team and increase patient compliance and trust in both the prescribed treatment as well as in the decisional act. The fear of radiation implies a careful attention both in the explaining and undertaking of the procedure itself, as well as the later radioprotection of both the patient and the surrounding personnel. The limited number of studies focused strictly upon this subject was the basis for choosing an adjusted questionnaire that focused on evaluating the psychological impact of the iodine radioprotection measures in patients with differentiated thyroid cancer. We are also mentioning that this is the first study that focuses on the impact of iodine radioprotection measures upon the quality of life conducted in Romania.

Materials and method: cross-sectional study type conducted in the October-December 2016 period upon 54 patients with differentiated thyroid neoplasia within the nuclear medicine department at IOCN, with ages between 18-80, with total thyroidectomy, new cases on their first appointment for ^{131}I therapy, with TSH properly raised after thyroid hormone withdrawal. The questionnaire that was utilized was verified by Friederike von Muller at Frankfurt University, Germany and is formed out of 2 parts, 10 questions centered on the pre-treatment and 10 questions centered on the post-treatment with ^{131}I . The

statistical analysis employed was of the descriptive type and a Pearson/Spearman type correlation.

Results: 54 patients, 49 women and 5 men with ages between 18-80. 40,74% of patients received information related to the procedures within the nuclear medicine section by the nuclear medicine specialist. 38,8% of patients didn't experience fear related to the nuclear medicine procedures, 37% of patients didn't fear the ^{131}I treatment. 94,4% of patients trusted the personnel within the nuclear medicine section and 68,5% of patients declared that the brochures that were offered by the medical personnel as well the information from the dedicated site were considered extremely useful. 83,3% of patients agreed to undergo a new iodine treatment if the medical situation imposed it and to recommend this kind of treatment to other patients. There is a linear correlation, positive between the anxiety felt at the moment of their first check-in to the nuclear medicine department and anxiety related the isolation during the treatment ($r=0.408$, $p<0.05$). A strong, positive correlation between anxiety related to the isolation during the treatment in the pre-treatment and the persistence of the sense of anxiety in the post-treatment ($r=0.772$, $p=0.001$).

Discussions: The results of the present study appear promising even more so as it is possible to attest the quality of medical act, the patient's trust in the medical team and implicitly the solutions brought forth for the refinement of the medical act. The present study has shown that if a patient's anxiety is great when first presenting himself at the nuclear medicine department, the patient will be more inclined to toward refusing the treatment and the use of radioactive substances. The negative perception toward treatments with radioactive substances exists and has been reported in studies. The fear of iodine therapy is strictly tied to the fear of radioactive substance in general. The fear and idea of isolation, if preexistent before admission in the nuclear medicine section, has the tendency to remain at a high level after completing the treatment and the informational offer. The more the medical information is offered to the patient in diverse mediums (written, verbal or through videos) the less will he have the tendency to call upon "extra-medical" sources and will consider sufficiently clear the information given to him by the medical personnel engaged in his treatment.

Conclusions: Patients with a high level of fear and anxiety at the moment of admission tend to maintain said level even after the completion of the treatment, in spite of the rich informational offer given by the medical personnel. Patient management under these circumstances must rely upon proper communication, proof of understanding by the patient of the supplied information in order to maximize therapeutic compliance and the patient-medic relation in the long term.

Study 3- Prognostic factors and quality of life in thyroid cancer patients

Introduction and working hypothesis: Differentiated thyroid cancer in most cases has a favourable prognosis with a long-term survival rate. In defining the risk group, it was taken in consideration both the disease's stage and the patient's sex, the histological grade and type, multicentricity and the complete/incomplete resection of the tumour. The multitude of prognosis factors that are presented to the patient as well as the communication of the risk group and the survival rate draws upon itself a certain psychological impact that can influence the quality of life. There are extremely few studies in medical literature that underline if a clear correlation exists between the prognosis factors with focus upon the disease's staging and influence upon the health-related quality of life in patients with differentiated thyroid neoplasia. This was also the reason why this subject was chosen to be integrated in the present PhD thesis.

Materials and method: The first part of the study was a descriptive epidemiologic study type in which 5680 patients with thyroid neoplasia were analysed from the data base of the IOCN, new cases from the 2008-2017 period. The second part of this study was a cross-sectional study type, underwent by 66 patients with differentiated thyroid neoplasia, with ages between 20-80, with total thyroidectomy, new cases for their first appointment for ¹³¹I therapy, with their TSH properly raised after thyroid hormone withdrawal, in the September-December 2017 period. These patients were given the distress questionnaire found within the NCCN guideline. The second part of the study benefited from a statistical analysis, both descriptive as well as a Pearson/Spearman correlation.

Results: The first part of the study underlined a rise within the incidence of the thyroid cancer in the 2008-2017 period thus: in the year 2008 = 422 new cases up to the year 2017 = 731 new cases, with the predominance of differentiated thyroid cancers (5028/5680 new cases of thyroid cancer) and the feminine sex (4251 women with new cases of differentiated thyroid cancer/5028 patients with new cases of differentiated thyroid cancer). Distress was correlated with emotional problems (fear, sadness) ($r=0.376$ with $p<0.05$). Distress was correlated with physical problems: fatigue ($r=0.339$, $p=0.005$) and paraesthesias ($r=0.253$, $p=0.04$). Distress wasn't correlated with spiritual problems and most importantly there is no existing correlation between distress and the stages of the disease ($r=-0.048$, $p=0.704$).

Discussions: The most important aspect of the present study is represented by the attesting that there is no correlation between the stage of the disease and distress. More precisely, the stage of the disease doesn't influence the patient's distress, a fact that is proven through the possibility of patients with an advanced disease, but low levels of distress and the opposite, patients in the incipient stage of the disease with the possibility of a 100% remission rate, but with high levels of distress. Distress is known to hinder the patient's decision-making process related to the treatment he is supposed to undergo, the acceptance and undertaking of said decisions, compliance to the treatment as well as trust

in the medical team involved in the management of the disease. A fast recovery in the case of patients with high distress levels is slower.

Conclusions: Distress is not influenced by the stage of the disease in which the patient is in, thus it isn't possible to draw conclusions related to the typology of a predisposed patient given his distress score who would require specific interventions. Patients with differentiated thyroid neoplasia at their first admission in the department of nuclear medicine tend to have a high distress score and implicitly a lower quality of life; the routine evaluation of patients related to the existence of problems tied to the thyroid neoplasia is obligatory.

General conclusions and innovative contributions of this thesis

The most important conclusions are the following:

- ✓ Thyroid cancer represents the most frequent endocrine pathology, its management involving an entire multidisciplinary team. It is a pathology with a growing incidence, especially in the last decade, a growth underlined pre/post Chernobyl.
- ✓ The four main categories it can affect are the following: physical, phyco-emotional, social and spiritual state of wellbeing.
- ✓ Patients undergoing oncological examination with thyroid hormone withdrawal complain of an altering of the quality of life given by the appearance of fatigue, fear of the initial diagnosis, ulterior diagnosis tests, by recurrence/metastases of the current thyroid cancer as well as a future neoplasia.
- ✓ Patients who will undergo therapy with radioactive iodine report an altered quality of life through existence of anxiety.
- ✓ The level of trust of patient in the medical team on the department is a high one.
- ✓ Distress is powerfully influenced by physical problems (fatigue, paraesthesia, physical aspect, movement impediments) and emotional ones (fear, sadness).
- ✓ General distress isn't influenced by the prognostic factors of the patient related to the staging of the disease.

The main innovative contributions are:

We're mentioning that these are the first studies related to the quality of life in patients with differentiated thyroid cancer conducted in Romania. Study 2 is one of the few studies in medical literature that underlines the impact of the radioprotection measures imposed upon the patients undergoing treatment with radioactive iodine. An innovative completion method of the questionnaire was used through the support platform for patients with thyroid neoplasia. The questionnaires that were employed are easy to use, they were translated into Romanian with the possibility of them being reused in other expertise centres specialized in thyroid pathology.