

Radiojodno zdravljenje bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice



Barbara Vidergar – Kralj, dr. med.

bvidergar@onko-i.si

Izvleček

Radiojodno zdravljenje je eno ključnih zdravljenj pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice. Odločitev za radiojodno zdravljenje temelji na oceni tveganja za ponovitev bolezni. Cilji zdravljenja vključujejo uničenje preostalega ščitničnega tkiva po operaciji, mikroskopskih žarišč in znanih ostankov rakavega tkiva ali zasevkov, kar zmanjšuje tveganje za ponovitev bolezni, omogoča zgodnejše odkrivanje morebitne ponovitve ter prispeva k podaljšanju specifičnega preživetja zaradi raka. Zaradi slabšega privzema radiojoda v rakavih celicah ščitnice je potrebna posebna priprava, ki zniža koncentracijo stabilnega jodida v krvi in zviša raven TSH, kar omogoča učinkovito zdravljenje z radiojodom. Zdravljenje poteka v izolaciji zaradi sevanja, ki ga bolniki oddajajo. Akutni stranski učinki so večinoma blagi, kasni stranski učinki pa se pojavljajo predvsem pri visokih kumulativnih dozah. Pri bolnikih, ki so refraktarni na zdravljenje z radiojodom, raziskave nakazujejo nove pristope za povečanje Na-I prenašalca na membranah rakavih celic in s tem možnost učinkovitega zdravljenja z radiojodom.

Ključne besede: radiojod, diferenciran rak ščitnice, personalizacija zdravljenja, klinična obravnava, stranski učinki

Uvod

Standardno zdravljenje bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice vključuje kirurgijo, zdravljenje s ščitničnimi hormoni in pogosto zdravljenje z radioaktivnim jodom ^{131}I (radiojodom). Radiojodno zdravljenje omogoča Na-I prenašalec (NIS), ki je prisoten na membrani folikularnih celic in celic diferenciranega raka ščitnice (papilarnega in folikularnega) ter črpa radiojod iz krvi v celice. Nakopičen radiojod z oddajanjem beta delcev kratkega dometa (1 do 2 mm) povzroči celično smrt. V manjšem obsegu (v približno 10 %) radiojod oddaja tudi gama žarke, kar omogoča scintigrafsko detekcijo radiojoda, nakopičenega v celicah.

Vrste zdravljenja z radiojodom in cilji

1. Zdravljenje z radiojodom neposredno po operaciji:
 - Ablacija ostanka ščitnice: uničenje ostanka normalnega ščitničnega tkiva po operaciji, s čimer se izboljšata senзитivnost in specifičnost tireoglobulina (Tg) kot tumorskega markerja ter scintigrafije telesa z radiojodom za zgodnje ugotavljanje ponovitve bolezni.
 - Adjuvantno zdravljenje z radiojodom: uničenje preostalega ščitničnega tkiva in morebitnih mikroskopskih žarišč rakavega tkiva, kar zmanjšuje tveganje za ostanek ali ponovitev bolezni ter podaljšuje specifično preživetje zaradi raka.
 - Zdravljenje z radiojodom znanih ostankov rakavega tkiva: uničenje preostalega rakavega tkiva, kar zmanjšuje tveganje za ponovitev bolezni in podaljšuje specifično preživetje.
2. Zdravljenje neoperabilne lokalne ponovitve in oddaljenih zasevkov: cilj je uničenje rakavega tkiva in s tem podaljšanje specifičnega preživetja.

Kontraindikacije za zdravljenje z radiojodom

Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z radiojodom sta nosečnost in dojenje, med relativne kontraindikacije pa sodijo trombocitopenija, levkopenija, anemija, infekt, psihična nestabilnost in zasevki v možganih.

Indikacije za zdravljenje z radiojodom

Večina bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice ima zelo dobro prognozo, zato je zdravljenje v zadnjih letih postalo vse manj agresivno in bolj prilagojeno posamezniku. O načinu zdravljenja odloča multidisciplinarni tim na podlagi ocene tveganja za ponovitev bolezni. Na odločitev o zdravljenju z radiojodom vplivajo tudi obseg operacije ščitnice, starost bolnika, spremljajoče bolezni in bolnikove želje.

Radiojodne ablacije ne priporočamo bolnikom po lobektomiji ščitnice, bolnikom po totalni tiroidektomiji z intratiroidnim rakom, manjšim od 1 cm (T1a N0/Nx), ali bolnikom s tumorji ščitnice nejasnega malignega potenciala, saj je tveganje za ponovitev bolezni pri teh bolnikih zelo nizko in ga radiojodno zdravljenje dodatno ne zmanjša.

Pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni se ob upoštevanju drugih dejavnikov odločimo bodisi za spremljanje brez zdravljenja z radiojodom bodisi za ablacijo ostanka ščitnice z radiojodom v odmerku 30–50 mCi (1,1–1,85 GBq).

Dejavniki, ki opredeljujejo nizko tveganja za ponovitev bolezni, so:

- papilarni rak ščitnice brez agresivne histološke slike, brez vaskularne invazije, ki se ne širi v okolne strukture, je odstranjen v zdravo, brez oddaljenih zasevkov, klinično N0 ali N1 z < 5 patološko potrjenimi mikrozasevki,
- intratiroidni minimalno invazivni folikularni rak ščitnice s transkapsularno invazijo, vendar brez vaskularne invazije,
- intratiroidni papilarni mikrokarcinom, unifokalni ali multifokalni ne glede na prisotnost mutacije V600 BRAF.

Adjuvantno zdravljenje z radiojodom v odmerku 50–100 mCi (1,85–3,7 GBq) prejmejo bolniki s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni.

Dejavniki, ki opredeljujejo srednje tveganja za ponovitev bolezni, so:

- mikroskopsko širjenje tumorja izven ščitnice,
- histološko agresivna različica,
- papilarni rak z vaskularno invazijo,
- klinično N1 ali N1 z več kot 5 verificiranimi zasevki, manjšimi kot 3 cm,
- intratiroidni papilarni rak ščitnice premera 1–4 cm z mutacijo V600 BRAF,
- multicentrični papilarni mikrokarcinom ščitnice z ekstratiroidno ekstenzijo in mutacijo V600 BRAF,
- minimalno invazivni folikularni rak ščitnice z vaskularno invazijo.

Zdravljenje z radiojodom v odmerku 100–200 mCi (3,7–7,4 GBq) prejmejo bolniki z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

Dejavniki, ki opredeljujejo visoko tveganje za ponovitev bolezni, so:

- nepopolna odstranitev tumorja,
- obsežna makroskopska invazija v peritumorska mehka tkiva,
- eden ali več zasevkov v bezgavkah, večji od 3 cm,
- ekстранodalno preraščanje,
- široko invazivni folikularni rak ali folikularni rak z obsežno vaskularno invazijo (več kot štirje fokusi),
- oddaljeni zasevki,
- pooperativno zvišan serumski tireoglobulin (sum na oddaljene zasevke).

Neoperabilni lokalni recidiv ali oddaljene zasevke, ki privzemajo radiojod, zdravimo z odmerkom 100–150 mCi (3,7–5,6 GBq) radiojoda, če so prisotni mehko tkivni zasevki, in s 150–200 mCi (5,6–7,4 GBq), če so prisotni kostni zasevki.

Zdravljenje ponavljamo vsakih 6–12 mesecev do ozdravitve oziroma dokler so zasevki odzivni na zdravljenje z radiojodom ali do pojava kontraindikacij.

Z radiojodom ne zdravimo:

- bolnikov z zasevki, ki ne privzemajo radiojoda (primarno ali ob izgubi sposobnosti kopičenja),
- bolnikov z razširjeno boleznijo, pri kateri eni zasevki privzemajo radiojod, drugi pa ne,
- če pride do progressa zasevkov med radiojodnim zdravljenjem.

Diagnostične preiskave pred zdravljenjem z radiojodom

Neposredno pred ablacijo ali adjuvantnim zdravljenjem z radiojodom izvedemo scintigram vratu z radiojodom za prikaz ostanka ščitnice. Če ostanka ščitnice ni ali je ta preobsežen, zdravljenja z radiojodom ne nadaljujemo.

Ob sumu na razširjeno bolezen pri bolniku izvedemo scintigrafijo telesa z radiojodom in FDG PET/CT, s katerima določimo razširjenost bolezni in morebitno prisotnost zasevkov, ki radiojoda ne privzemajo.

Priprava bolnikov na zdravljenje z radiojodom

Bolnice, ki dojijo, morajo prenehati z dojenjem vsaj dva meseca pred načrtovanim zdravljenjem z radiojodom, saj je NIS ob dojenju pomnožen v mlečnih žlezah, kar povzroča znatno kopičenje radiojoda v dojkah in dodatno sevalno obremenitev.

Učinkovitost zdravljenja z radiojodom niža visoka raven stabilnega jodida v krvnem obtoku, zato je poteben ustrezen interval med zdravljenjem z radiojodom in vnosom večjih količin joda zaradi preiskav ali z zdravili (npr. vsaj en mesec po CT z jodnim kontrastnim sredstvom ali več mesecev po terapiji z amiodaronom). Priporočena je tudi 14-dnevna dieta z nizko vsebnostjo naravnega joda.

V primerjavi z normalnimi folikularnimi celicami ščitnice je ekspresija NIS na membrani celic diferenciranega raka ščitnice precej nižja, zato je za učinkovito zdravljenje z radiojodom potrebna povišana vrednost TSH (nad 30 mE/L), ki poveča privzem radiojoda v ščitničnih in tumorskih celicah. Povišano vrednost TSH dosežemo s hormonsko pavzo (prenehanje jemanja ščitničnih hormonov za približno štiri tedne) ali z aplikacijo rekombinantnega humanega TSH (rh TSH).

Za ablacijo ostanka ščitnice in adjuvantno zdravljenje z radiojodom praviloma uporabimo rh TSH, saj se tako izognemo škodljivim učinkom hipotiroze.

Zdravljenje ob hormonski pavzi običajno uporabimo v primeru razširjene bolezni, saj ni zanesljivih dokazov, da je zdravljenje razširjene bolezni z radiojodom ob rh TSH enako učinkovito kot zdravljenje ob hormonski pavzi; poleg tega rh TSH lahko (redko) povzroči nenaden edem zasevkov. Rh TSH pri zdravljenju razširjene bolezni vseeno uporabljamo pri bolnikih, pri katerih je hipotiroza kontraindicirana ali obstaja nevarnost napredovanja bolezni med hormonsko pavzo.

Potek zdravljenje z radiojodom

Zaradi gama žarkov, ki jih oddaja radiojod in se širijo iz telesa v okolico, zdravljenje z radiojodom poteka v izolaciji v posebnih sobah, namenjenih radiojodnemu zdravljenju.

Bolniki radiojod zaužijejo na tešče ali vsaj štiri ure po lahkem obroku.

Poleg kopičenja v ostankih ščitnice in rakavem tkivu se radiojod nahaja tudi v telesnih tekočinah in izločkih (kri, urin, blato, slina, znoj, solze). Za hitrejše izločanje radiojoda iz telesa bolnike spodbujamo k pitju večje količine tekočine (2–3 litre dnevno), pogostemu uriniranju, drugi dan prejmejo odvajalo. Da preprečimo zastajanje radiojoda v slinavkah, bolniki drugi dan prejmejo limonin sok, ližejo bombone in žvečijo.

Akutni stranski učinki radiojoda, ki se pojavijo pri približno 10–30 % bolnikov, so:

- slabost in bruhanje, ki se lahko pojavita kmalu po vnosu radiojoda in trajata od enega do nekaj dni; zdravimo ju z antiemetiki,
- vnetje obustnih slinavk, z oteklino in bolečino; običajno zadoščajo nesteroidni antirevmatiki, redko so potrebni glukokortikosteroidi,
- edem tumorja oz. zasevkov, ki lahko nastopi zaradi stimulacije s TSH in učinka radiojoda; bolnikom, pri katerih bi edem tumorja lahko povzročil obstrukcijo dihalnih poti, nevrološke simptome, hudo

poslabšanje bolečin ali zlome kosti, predpišemo glukokortikosteroide že med aplikacije rhTSH oziroma pred prejemom radiojoda,

- kasneje se lahko prehodno pojavijo izguba okusa in voha ter levkopenija in trombocitopenija, ki se normalizirajo po nekaj tednih.

Ko sevanje, ki ga bolniki oddajajo, pade pod zakonsko dovoljeno mejo (hitrost doze pod $48 \mu\text{Sv/h}$ na oddaljenosti en meter od bolnika), lahko bolniki zapustijo bolnišnico (običajno tretji dan). Pred odpustom opravijo še slikanje celega telesa z gama kamero in po potrebi še SPECT/CT interesnega območja – s tem potrdimo kopičenje radiojoda v ostanku ščitnice in/ali rakavem tkivu ter ocenimo razširjenost bolezni (v približno 10 % primerov prikažemo še neodkrita žarišča).

Varnostni ukrepi po zdravljenju z radiojodom

Bolnik prejme navodila o omejitvah stika z ljudmi (predvsem z nosečnicami in otroki) glede na izmerjeno hitrost doze ob odpustu ter navodila za ustrezno higieno, da se zmanjša možnost kontaminacije drugih.

Ženskam se odsvetuje zanositev v obdobju enega leta po zdravljenju, moškim pa spočetje otrok v prvih treh mesecih po končanem zdravljenju.

Osebam, ki so bile v hormonski pavzi, se priporoča, da še vsaj 14 dni po končanem zdravljenju ne upravljajo motornih vozil.

Kasni stranski učinki zdravljenja z radiojodom

Možni kasni stranski učinki:

- disfunkcija slinavk in kserostomija,
- disfunkcija solznih žlez,

- pri moških prehodna neplodnost v prvih mesecih po zdravljenju z radiojodom, pri kumulativni dozi > 400 mCi (14,8 GBq) pa lahko trajna sterilnost,
- pri približno četrtini žensk prehodna amenoreja ali oligomenoreja, ki traja 4–10 mesecev, vendar ni kasnejših učinkov na plodnost, tveganja za spontane splave ali malformacij pri plodu,
- pljučna fibroza,
- redko, predvsem pri visokih kumulativnih dozah > 600 mCi (22,2 GBq), hipoplazija kostnega mozga, levkemija in drugi sekundarni malignomi (obustnih slinavk, mehkih tkiv, kosti in debelega črevesa).

Nove možnosti zdravljenja z radiojodom pri bolnikih z boleznijo refraktarno na radiojod

Rezistenca na radiojodno zdravljenje je posledica dediferenciacije rakavih celic ščitnice, predvsem izgube funkcije in ekspresije NIS.

Novejše raziskave se osredotočajo na povrnitev sposobnosti privzema radiojoda (rediferenciacijo) in s tem na možnost zdravljenja z radiojodom:

- zdravljenje z nekaterimi tarčnimi zdravili z inhibicijo specifičnih genskih mutacij poveča ekspresijo NIS,
- uporaba kombinacije klorokina in vorinostata z zmanjšanjem endocitoze in povečanjem ekspresije gena za NIS poveča ekspresijo NIS na celični membrani.

Zaključek

Ob ustreznih indikacijah zdravljenje z radiojodom olajša sledenje bolezni, zmanjša tveganje za ostanek in ponovitev bolezni ter podaljša specifično preživetje. Akutni stranski učinki so običajno blagi, kasni stranski učinki pa so redki in se navadno pojavijo ob visokih kumulativnih dozah.



Literatura

1. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevac A, Klevišar IA, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija* 2022;26(1):76-106.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
3. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Borguet P, Daniels GH, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019; 29(4):461-470.
4. Avram AM, Zukotynski K, Nadel HR, Giovanella L. Management of Differentiated Thyroid Cancer: The Standard of Care. *J Nucl Med* 2022; 63:189-195.
5. Vidergar-Kralj B, Schwarzbartl-Pevac AA, Žagar I. Zdravljenje z radioaktivnim jodom pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice. In: *Dan ščitnice: 2. slovensko srečanje*; 2017 maj 26; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2017. Str. 34-37.
6. Schlumberger M, Pacini F, Tuttle RM. *Thyroid tumors*. Paris: Institut Medico-Educatif; 2015.

7. Fard-Esfahania A, Emami-Ardekania A, Fallahia B, Fard-Esfahanib P, Beikia D, Hassanzadeh-Rada A and Eftekharia M. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2014;35:808-17.
8. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second Primary Malignancies in Thyroid Cancer Patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
9. Hamidi S, Hofmann MC, Iyer PC, Cabanillas ME, Hu MI, Busaidy NL, et al. Review article: new treatments for advanced differentiated thyroid cancers and potential mechanisms of drug resistance. *Front Endocrinol* 2023; 14:1-18.
10. Read ML, Brookes K, Zha L, Manivannan S, Kim J, Kocbiyik M, et al. Combined Vorinostat and Chloroquine Inhibit Sodium – Iodide Symporter Endocytosis and Enhance Radionuclide Uptake In Vivo. *Clin Cancer* 2024; 30(7):1352-1366.