

Zastosowanie izotopów jodu w medycynie. Terapia chorób tarczycy

Iodine isotopes used in medicine. Treatment of thyroid diseases

Magdalena Bulska, Bolesław T. Karwowski, Daria Orszulak-Michalak

Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Tarczycza to gruczoł wydzielania wewnętrznego, którego najważniejszymi hormonami są trijodotyronina i tyroksyna, odgrywające znaczącą rolę w przebiegu procesów metabolicznych. Choroby tarczycy, a wśród nich nowotwory tarczycy, szczególnie często dotyczą kobiet. Wczesne wykrycie umożliwia rozpoczęcie odpowiedniego procesu leczenia a także ograniczenie groźnych powikłań zdrowia pacjentów. Rak tarczycy jest zwykle wykrywany w postaci niebolesnego, twardego, gładkiego guzka umiejscowionego w samej tarczycy bądź w innym miejscu na szyi. Leczenie najczęściej polega na połączeniu metody chirurgicznej z terapią jodem promieniotwórczym. Bez względu na zaawansowanie choroby, wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy. Po usunięciu tarczycy ważną metodą eliminacji wszelkiej pozostałej tkanki gruczołu tarczowego, jest zastosowanie jodu radioaktywnego. Najczęściej używa się izotopu ^{131}I . Leczenie jodem promieniotwórczym prowadzą uprawnione ośrodki, a najwłaściwszy czas do jego przeprowadzenia to 4-6 tygodni po zakończonym leczeniu operacyjnym. Zalecana dawka będąca sprawą podlegającą ocenie klinicznej zespołu lekarskiego, powinna być ustalona indywidualnie dla danego przypadku. Terapia musi być zakończona scyntyografią poterapeutyczną całego ciała. (*Farm Współ 2014; 7: 62-71*)

Słowa kluczowe: izotopy jodu, rak tarczycy, NIS – symporter sodowo-jodowy

Summary

The thyroid is a gland of internal secretion, its' most important hormones are triiodothyronine and thyroxine, which play an important role in metabolic processes. Thyroid diseases, including cancer, particularly often affect women. Detected early, allow for initiation of appropriate treatment as well as for reducing the serious complications of patients' health. Thyroid cancer is usually detected in a painless, hard, smooth nodule localized in the thyroid gland or elsewhere in the neck. Treatment usually consists of a combination of the method of surgical treatment with radioactive iodine. Regardless of the severity of the disease, thyroidectomy is recommended. After removal of the thyroid an important method of eliminating any remaining thyroid tissue is the use of radioactive iodine. The most commonly used isotope is ^{131}I . Radioiodine treatment is leading by authorized staff, and the most appropriate time to carry it out is 4-6 weeks after the end of surgery. The recommended dose need to be assessed by the medical team and should be set individually for each case. Treatment must be completed by the whole body scintigraphy. (*Farm Współ 2014; 7: 62-71*)

Keywords: iodine isotopes, thyroid cancer, NIS – sodium iodide symporter

Wstęp

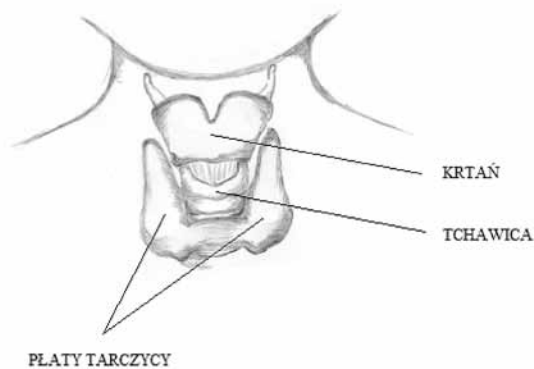
Rak tarczycy jest rzadką chorobą, ujawnia się zwykle jako guz o twardej konsystencji, któremu może

towarzyszyć chrypa i powiększone węzły chłonne szyi. Podobnie jak inne choroby tarczycy występuje kilkakrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Obecnie

dzięki badaniu ultrasonograficznemu i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej rak może zostać wykryty we wczesnym stadium rozwoju [1,2]. Etiologia raka tarczycy nie jest w pełni poznana. Niektóre jego postacie jak rak rdzeniasty, rzadziej rak brodawkowy mogą mieć podłoże genetyczne i występować rodzinnie. Ponadto przypuszcza się, że rozwojowi raka tarczycy sprzyja, przebyte przed 20 rokiem życia napromieniowanie tarczycy np. podczas leczenia nowotworów okolicy głowy oraz szyi lub skażenia radioaktywnego [3]. Rak tarczycy występuje w postaci różnych typów histologicznych, które różnią się częstością występowania, stopniem złośliwości i rokowaniem [3].

▪ **Tarczyca i jej funkcje**

Tarczyca jest gruczołem wydzielania wewnętrznego, zbudowanym z dwóch płatów i cieśni, umiejscowiony jest w dolnej części szyi przed tchawicą (rycina 1) [2,4]. Masa zdrowego gruczołu u człowieka mieści się w przedziale 20-35g. Najważniejszymi hormonami tarczycy są trijodotyronina (T3) i tyroksyna (T4), które odgrywają znaczącą rolę w przebiegu procesów metabolicznych, regulują wzrost i rozwój organizmu. Obok T3 i T4 w tarczycy wytwarzana jest również kalcytonina, która bierze udział w regulacji gospodarki wapniowej [4,5].



Rycina 1. Budowa gruczołu tarczowego i jego umiejscowienie na szyi

Figure 1. Structure of the thyroid gland and its placement on the neck

➤ **Układ autoregulacji**

Substancją odpowiedzialną za pobudzanie gruczołu tarczowego do wydzielania T3 i T4 jest uwalniana przez przysadkę tyreotropina (TSH ang. *Thyroid*

Stimulating Hormone). Wydzielanie TSH zależy zaś od uwalnianej z podwzgórza tyreoliberyny (TRH ang. *Thyrotropin Releasing Hormone*) [5,6].

Wydzielanie TRH przez podwzgórze, TSH przez przysadkę, T3 i T4 przez tarczycę jest sprzężone zwrotnym układem autoregulacji [5,6].

Zwiększenie stężenia T3 i T4 we krwi powoduje zahamowanie wydzielania TSH i TRH – sprzężenie zwrotne długie. Wzrost wydzielania TSH hamuje wydzielanie TRH – sprzężenie zwrotne krótkie. Zwiększenie wydzielania TRH wpływa na zahamowanie pobudzenia podwzgórza przez ośrodkowy układ nerwowy do wydzielania TRH – sprzężenie zwrotne ultrakrótkie [5,7].

W przypadku gdy dochodzi do spadku stężenia T3 i T4, TSH lub TRH układ autoregulacji działa w kierunku odwrotnym (rycina2) [5,7].



Rycina 2. Schemat działania układu autoregulacji
Figure 2. Scheme action of self-regulation system

➤ **Synteza hormonów T3 i T4**

T3 i T4 są wytwarzane w komórkach pęcherzyków gruczołu tarczowego, ich synteza zachodzi przy udziale białka – tyreoglobuliny (Tg), będącego matrycą i substratem dla ich syntezy. Tg to glikoproteina o masie cząsteczkowej 660 kD, wytwarzana przez komórki pęcherzykowe tarczycy. Jest najobficiej występującym białkiem w tarczycy – wewnątrz komórek jak i w koloidzie pęcherzykowym. Nieznaczne ilości Tg są również obecne w krążeniu ustrojowym (do 30 ng/ml). Wskutek zadziałania czynników fizjologicznych i patologicznych może dojść do podwyższenia tego stężenia [8]. W warunkach fizjologicznych wzrost stężenia Tg w surowicy występuje u kobiet w ciąży lub w drugiej połowie cyklu miesięczkowego. W warunkach pato-

logicznych podwyższone stężenie może wystąpić w wyniku uszkodzenia pęcherzyków gruczołowych, a także w przypadku nadczynności tarczycy [8]. Występowanie podwyższonych stężeń Tg zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych, powoduje, iż nie może być ona wykorzystana jako marker raka tarczycy. Z powodzeniem może jednak służyć jako marker do monitorowania skuteczności terapii, wykrywania przerzutów i nawrotów raków zróżnicowanych tarczycy. Dzieje się tak gdyż białko to jest produkowane wyłącznie przez komórki pęcherzykowe tarczycy [8,9].

Tg w jednej cząsteczce zawiera około 120 grup tyrozynowych, mogących ulec reakcji jodowania [4,5]. Proces jodowania tyrozyny wiąże się z czynnym przenoszeniem jonów jodkowych do komórki gruczołowej. Jony I⁻ ulegają utlenieniu do jodu I₂, który wykorzystywany jest do jodowania tyrozyny [5]. Wytworzenie wolnego jodu to pierwszy etap syntezy hormonów tarczycy, zaś jego organifikacja, czyli wbudowanie do reszt tyrozyny w Tg, to etap drugi, który kończy się powstaniem monojodotyrozyny (MIT) i diiodotyrozyny (DIT) [5]. W kolejnym, trzecim etapie, ma miejsce reakcja sprzęgania Harringtona. Polegająca na połączeniu jednej cząsteczki MIT z jedną cząsteczką DIT, w wyniku czego powstaje T3, zawierająca trzy atomy jodu lub połączeniu dwóch cząsteczek DIT i wytworzeniu w ten sposób T4, która zawiera cztery atomy jodu (rycina 3) [2,5].

W końcowym etapie dochodzi do uwolnienia wolnych hormonów T3 i T4, związanych z białkiem Tg. Po uwolnieniu do krwi T3 i T4 łączą się z białkami nośni-

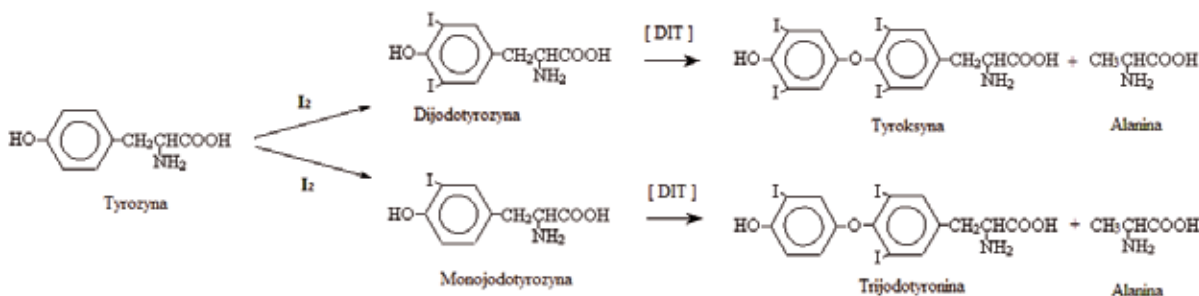
kowymi: nośnik globulinowy (TBG ang. *Thyroxine Binding Globulin*), nośnik prealbuminowy (TBPA ang. *Thyroxine Binding PreAlbumine*), nośnik albuminowy (TBA ang. *Thyroxine Binding Albumine*). Hormony związane z białkami nośnikowymi nie są aktywne biologicznie, jak również nie są metabolizowane, tylko w formie wolnej są one dostępne dla tkanek i mogą wykazywać aktywność biologiczną [5].

➤ **Działanie hormonów tarczycy**

W ciągu doby tarczyca wytwarza około 80-100 µg T4 i 7-12 µg T3, przy czym w tkankach powstaje dodatkowo 25 µg T3, w wyniku przekształcenia T4 w T3 [5].

T4 działa około 4 razy słabiej w porównaniu do T3, ale biologiczne działanie tych hormonów jest takie samo. W fizjologicznych dawkach zwiększają zużycie tlenu w tkankach, pobudzają podstawową przemianę materii oraz ilość wytwarzanego ciepła w organizmie. Przyspieszają rozpad białek, pobudzają metabolizm wapnia, fosforu, magnezu, potasu. Nasilają zużycie witamin, pobudzają rozkład tkanki tłuszczowej oraz zwiększają spalanie kwasów tłuszczowych. Hormony tarczycy zwiększają także tempo syntezy cholesterolu i procesów przemiany cholesterolu do kwasów żółciowych, pobudzają przemianę węglowodanów [4,5].

Silnie wpływają na mięsień sercowy, w wyniku ich działania dochodzi do zwiększenia pojemności minutowej serca, szybkości krążenia, przyspieszenia czynności serca i zwiększenia zużycia tlenu przez serce, a także do rozszerzenia naczyń krwionośnych skóry. Dodatkowo hormony te mają swój udział w utrzymaniu prawidłowej czynności skurczowej żołądka i jelit



Rycina 3. Mechanizm powstawania hormonów tarczycy: jod wbudowywany jest do reszt tyrozyny znajdujących się w strukturze Tg, powstaje MIT i DIT, które łączą się dając T3 i T4 [4,5]

Figure 3. The mechanism of synthesis of thyroid hormones: iodine is incorporated into the tyrosine residues contained in the structure of Tg, MIT and DIT are formed, they combine to give a T3 and T4 [4,5]

[4]. W leczeniu hormonów tarczycy są wykorzystywane głównie w terapii substytucyjnej przy zaburzeniach lub braku ich wytwarzania. Leczenie prowadzone jest wyłącznie przy ścisłych ustaleniach leczniczych, ze względu na możliwe działania niepożądane takie jak: bezsenność, pocenie się, wzrost ciśnienia tętniczego, migotanie przedsionków, zaburzenia jajczkowania [4,5].

▪ **Symporter sodowo-jodowy**

Symporter sodowo-jodowy, zwany białkiem NIS (NIS ang. *sodium iodide symporter*), odpowiada za aktywny transport jodu do komórki i ma podstawowe znaczenie dla czynności gruczołu tarczowego [10]. Zlokalizowany jest w błonie podstawno-bocznej tyrocytów, aczkolwiek jego obecność wykazano również w tkankach pozatarczycowych. Białko NIS pozwala na kumulację jodu we wnętrzu komórek tarczycy w stężeniu 20-40-krotnie wyższym niż w surowicy krwi [11]. Transport jednego jonu jodkowego do komórki odbywa się wspólnie z dwoma jonami sodu. Przezbłonowy gradient sodu, umożliwiający wychwyt jodu, jest utrzymywany przez Na^+/K^+ ATP-azę i może zostać doświadczalnie zahamowany przez inhibitory typowe dla tego enzymu: ubaina, tiocyjanin czy nadchloran [12]. Ekspresja białka NIS podlega złożonej regulacji i zależy od wielu czynników, takich jak: czynniki transkrypcyjne, onkogeny, cytokiny, hormony. Najistotniejszym regulatorem aktywności białka NIS w komórkach tarczycy jest TSH. Stymuluje on ekspresję tarczycowych czynników transkrypcyjnych, które pobudzają ekspresję konkretnych genów, w tym genu symportera sodowo-jodowego. TSH powoduje nie tylko wzrost biosyntezy symportera, ale jest także niezbędnym czynnikiem do prawidłowego umiejscowienia białka NIS w błonie komórkowej [13].

W przypadku chorób tarczycy symporter sodowo-jodowy stanowi podstawę leczenia jodem radioaktywnym, przy czym terapia jodem radioaktywnym jest kolejnym etapem leczenia pacjentów z rakiem tarczycy po interwencji chirurgicznej. Znaczna część raków tarczycy oraz ich przerzutów wykazuje obniżoną kumulację izotopu ^{131}I , a im mniej zróżnicowany jest rak tarczycy, tym mniej skuteczne jest leczenie radiojodem. Wyniki badań nad ekspresją białka NIS w rakach tarczycy, wskazują na obniżenie stężenia symportera sodowo-jodowego w stopniu zależnym od zróżnicowania komórek nowotworowych. Mechanizmy prowadzące do utraty ekspresji i aktywności białka NIS

w procesie transformacji nowotworowej w tarczycy nie zostały jednak do końca wyjaśnione [10].

W celu poprawy aktywności białka NIS, przeprowadza się badania nad wpływem ludzkiej rekombinowanej TSH i czynników stymulujących różnicowanie komórek nowotworowych, na wychwyt jodu przez owe komórki [14,15]. Ponadto przeprowadza się również próby terapii genowej z użyciem wirusowego lub niewirusowego transferu genu NIS. To właśnie terapia genowa stanowi najskuteczniejszy sposób na zwiększenie efektywności leczenia jodem radioaktywnym raków tarczycy, a także stwarza potencjalne możliwości terapii ^{131}I nowotworów innych narządów [10].

▪ **Choroby nowotworowe tarczycy**

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem gruczołów wydzielania wewnętrznego. Guzki, czyli zbite skupiska tkanki w obrębie tarczycy lub obok niej, mogą być pierwszą oznaką ewentualnego problemu z tarczycą. Najczęściej okazują się być łagodnym następstwem zaburzeń czynności tarczycy lub jej zapalenia, bądź w ogóle nie mają uchwytniej przyczyny. Jednak w około 5 % przypadków okazują się zmianami nowotworowymi. Choć przypadków raka tarczycy jest coraz więcej, to współczynnik umieralności jest zaskakująco coraz mniejszy. Wynika to m.in. z faktu, iż rak tarczycy odznacza się bardzo dobrymi wskaźnikami klinicznymi tj.: czas przeżycia, czas przeżycia bez nawrotu, niskie ryzyko przerzutów odległych oraz wysoką skutecznością stosowanych metod leczenia [9,6].

Mimo iż rak tarczycy należy do rzadko występujących, to w Polsce rocznie zgłaszanych jest około 1900 zachorowań. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni, różnica w zachorowalności jest największa między 20. i 50. rokiem życia, zanika po 70. roku życia [16].

Według najnowszych wytycznych, oceniając stopień zaawansowania choroby nowotworowej tarczycy stosuje się klasyfikację TNM (TNM ang. *Tumor Nodules Metastases*), (tabela I) [16].

Histologicznie raki tarczycy dzieli się na cztery główne typy: rak pęcherzykowy, brodawkowy, rdzeniasty i anaplastyczny [9,6]. Odnosząc się do stopnia złożoności komórek nowotworowych możemy dokonać podziału na dwie kategorie: rak wysoko i nisko zróżnicowany. Rak wysoko zróżnicowany to najczęstsza postać raka tarczycy, należy tu rak bro-

Tabela I. Klasyfikacja TNM guzów tarczycy [16]

Table I. TNM classification of thyroid tumors [16]

<p>T - guz pierwotny Tx - nie można ocenić guza pierwotnego T0 - nie stwierdza się obecności guza pierwotnego T1 - guz wielkości do 1 cm, ograniczony do mięszu tarczycy T2 - guz wielkości 1 - 4 cm, ograniczony do mięszu tarczycy T3 - guz powyżej 4 cm średnicy, ograniczony do mięszu tarczycy T4 - guz każdej wielkości wychodzący poza torebkę gruczołu tarczowego T4a - guz pojedynczy T4b - guz mnogi</p>
<p>N - regionalne węzły chłonne (do regionalnych węzłów chłonnych należą węzły szyjne i śródpiersiowe górne) Nx - nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych N0 - nie stwierdza się przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych N1 - obecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych N1a - do węzłów szyjnych po stronie guza N1b - do węzłów szyjnych po stronie przeciwnej, pośrodkowych, obustronnie oraz/lub węzłów śródpiersiowych górnych</p>
<p>M - przerzuty odległe Mx - nie można ocenić przerzutów odległych M0 - nie stwierdza się obecności przerzutów odległych M1 - stwierdza się przerzuty odległe</p>

dawkowy i pęcherzykowy. Rzadziej występującą, ale bardzo groźną postacią jest rak nisko zróżnicowany zwany anaplastycznym, równie rzadko diagnozuje się tzw. raka rdzeniastego, czyli dziedziczną postać raka tarczycy [2].

Rak brodawkowy to najczęstszy nowotwór tarczycy, jest rozpoznawany w 60-70% wszystkich przypadków. Nazwa „brodawkowy” odnosi się do charakterystycznej cechy jego budowy mikroskopowej, ponieważ guz składa się z drobnych wypustek poroździelanych dużymi komórkami gruczołowymi bądź podobnymi do gruczołowych [6]. Cechuje się wolnym wzrostem, częstymi przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i rzadkimi przerzutami odległymi, a także dobrym rokowaniem. Obok wariantu klasycznego, często występuje wariant pęcherzykowy (niekiedy błędnie rozpoznawany jako rak pęcherzykowy). Rzadziej występujący wariant wysokokomórkowy odznacza się wyraźnym gorszym rokowaniem [17].

Rak pęcherzykowy stanowi około 10% wszystkich nowotworów tarczycy. Dość rzadko daje przerzuty do węzłów chłonnych, częściej rozsiewa drogą krwionośną. Jest uznawany za postać bardziej agresywną aniżeli rak brodawkowy, ma większą skłonność do naciekania sąsiednich struktur oraz do przerzutów odległych np. do płuc i kości [6,17].

Rak rdzeniasty jest rozpoznawany zwykle w mniej niż 5% ogółu nowotworów złośliwych tarczycy.

Wywodzi się z komórek C, wydzielających hormon kalcytoninę. W 1/4 przypadków jest dziedziczny i dlatego pacjenci z tym rozpoznaniem powinni poddać się badaniom DNA w kierunku mutacji RET (*RET* ang. *REarranged during Transfection*), w przypadku wyniku dodatniego dalszym badaniom – w kierunku guza chromochłonnego [17-19]. Wydzielanie kalcytoniny przez komórki raka jest istotnym elementem rozpoznania, nowotwór można wykryć m.in. za pomocą badania jej poziomu we krwi [2,17]. Gen odpowiedzialny za dziedziczne postaci raka rdzeniastego tarczycy został zlokalizowany - w 1987 roku - w centromerowym regionie chromosomu 10. W 1993 zidentyfikowano go jako protoonkogen RET, który koduje receptorową kinazę tyrozynową. Mutacje protoonkogeny RET, prowadzące do rozwoju raka rdzeniastego tarczycy, mają charakter mutacji aktywujących funkcję produktu białkowego [20,21]. Protoonkogen RET składa się z 21 eksonów. Mutacje występują jednak tylko w kilku z nich i w większości mają charakter mutacji punktowych. Najczęściej dotyczą one kodonów kodujących cysteiny w części zewnątrzłonowej receptora. W przeważającej liczbie mutacji ulega kodon 634 w eksonie 11, który wchodzi już w skład części przeźłonowej. Większość mutacji w tym kodonie stanowią mutacje, których następstwem jest zamiana cysteiny na argininę, tyrozynę lub tryptofan [21-23]. Badanie predyspozycji zachorowania na rdzeniastego raka

tarczycy zaleca się osobom pochodzącym z rodzin obciążonych rakiem tarczycy, lub chcących sprawdzić, czy posiadają prawidłowy wariant protoonkogenu RET. Badanie genetyczne protoonkogenu RET umożliwiające podjęcie odpowiednich działań profilaktycznych u członków rodziny i osób będących nosicielami mutacji. Uwarunkowane genetycznie nowotwory tarczycy związane są nie tylko z występowaniem dziedzicznego rdzeniastego raka tarczycy, ale również z współwystępowaniem innych chorób, takich jak: guz chromochłonny nadnerczy czy gruczolak przytarczyc [24,25].

Rak anaplastyczny jest rzadko diagnozowany, charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Jest zdecydowanie bardziej inwazyjny w porównaniu do raka rdzeniastego [2]. Nowotwór zbudowany z komórek niezróżnicowanych jest zawsze najbardziej złośliwym typem nowotworu, odznacza się szybkim wzrostem, niszczy sąsiednie struktury i daje przerzuty odległe m.in. do płuc, kości, mózgu [6,17,18].

▪ **Zastosowanie radioaktywnych izotopów jodu (^{131}I , ^{125}I , ^{124}I , ^{123}I) w terapii nowotworów tarczycy**

Rak tarczycy jest wykrywany zwykle w postaci niebolesnego, twardego, gładkiego guzka umiejscowionego w samej tarczycy bądź w innym miejscu na szyi [2]. W przypadku wykrycia guzka następnym krokiem powinna być seria specjalistycznych badań umożliwiających określenie jego charakteru [6]. Wczesne rozpoznanie raka jest zwykle rozpoznaniem cytologicznym z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) [17]. BAC polega na nakłuciu guza cienką igłą i pobraniu niewielkiego skupiska jego komórek do dalszej analizy, która pozwala określić ewentualną obecność komórek nowotworowych [6].

Do niezbędnych badań, które powinny być wykonane w zakresie diagnostyki przed leczeniem operacyjnym, należą [16,26]:

- wywiad i badanie kliniczne;
- badanie ultrasonograficzne (USG) szyi – powinno obejmować tarczycę i węzły chłonne;
- BAC prowadzona pod kontrolą USG;
- badanie TSH, aby wykluczyć zaburzenia czynnościowe tarczycy;
- radiografia (RTG) klatki piersiowej;
- badanie laryngologiczne – ocena funkcji strun głosowych;
- oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy.

BAC powinna być wykonana w przypadku każdego guzka tarczycy wyczuwalnego palpacyjnie oraz w każdym ognisku wykrywanym ultrasonograficznie, o ile jego średnica przekracza 1 cm [26,27]. Biopsji nie powtarza się wcześniej niż po upływie 3 miesięcy, zwykle po 6-12 miesiącach, wyjątek stanowi sytuacja, gdy kliniczne podejrzenie złośliwości jest silne [17].

Leczenie raka tarczycy najczęściej polega na połączeniu metody chirurgicznej z terapią jodem promieniotwórczym [2]. Bez względu na zaawansowanie choroby, nawet jeśli rak został wykryty w postaci małego guzka, wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy. Także w przypadku nosicieli mutacji RET, która prowadzi do raka rdzeniastego, powinno wykonać się profilaktyczne wycięcie tarczycy. Celem jest wyeliminowanie wszelkiego ryzyka [2,17]. Jeśli proces wykroczył poza gruczoł tarczowy i doszło do zmian w obrębie węzłów chłonnych, konieczne jest również ich usunięcie [2]. Można przyjąć, że w leczeniu operacyjnym raka tarczycy działa zasada wzrastającej rozległości operacji przy wzroście ryzyka nowotworu złośliwego i przy rosnącym zaawansowaniu klinicznym nowotworu [16].

Po usunięciu tarczycy ważną metodą eliminacji wszelkiej pozostałej tkanki gruczołu tarczowego, która mogłaby przekształcić się w tkankę nowotworową, jest zastosowanie jodu radioaktywnego [2]. Najczęściej używa się izotopu ^{131}I , okres jego połowicznego rozpadu wynosi 8 dni, stosowany jest doustnie w postaci jodku sodu. Emitowane przez niego promienie β działają niszcząco na tarczycę [4]. Wskazania do leczenia ^{131}I występują jedynie u chorych na zróżnicowane raki tarczycy. U pacjentów chorych na raka anaplastycznego i rdzeniastego nie ma wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym [26].

Innym rodzajem terapii uzupełniającej jest teleradioterapia, czyli radioterapia ze źródła zewnętrznego. Teleradioterapia na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana w niezróżnicowanym raku tarczycy, jak również po nieradykalnej operacji w raku zróżnicowanym, w sytuacji gdy nie jest możliwa operacja wtórna ani leczenie ^{131}I , a także po operacji nieradykalnej w raku rdzeniastym [2,16,17].

W przypadku raków zróżnicowanych wykorzystuje się hormonalne leczenie supresyjne L-tyroksyną. L-tyroksyna stanowi nie tylko substytut brakujących hormonów tarczycy, ale poprzez redukcję stężenia TSH, bierze udział w zapobieganiu wznowcy nowotworu i stabilizacji choroby rozsianej. Efekt działania prze-

ciwnowotworowego jest zależny od stopnia obniżenia TSH. Pacjenci chorujący na raka rdzeniastego, niskorzóżnicowanego i anaplastycznego potrzebują jedynie substytucyjnych dawek L-tyroksyny [16,17].

Stosowanie jodu radioaktywnego w leczeniu raka tarczycy zmieniło się w ciągu ostatnich 50 lat. Zmiany te są związane m.in. ze wzrostem świadomości biofizycznych właściwości ^{131}I [28]. Pierwsze sprawozdanie wykorzystania jodu promieniotwórczego w leczeniu przerzutów raka tarczycy opublikował w 1948r. Seidlin [29]. Stosowanie ^{131}I do dziś uważa się za jedną z głównych metod w walce z rakiem tarczycy [28]. ^{131}I emituje promieniowanie γ (fotony) oraz promieniowanie β (elektrony). Ze względu na emisję promieniowania γ wykorzystywany jest w diagnostyce chorób tarczycy, zaś skutki biologiczne promieniowania β decydują o zastosowaniu w leczeniu chorób tarczycy. Promieniowanie β ma kilkumilimetrowy zasięg w tkankach. Pochłonięte przez narząd prowadzi do tworzenia wolnych rodników, które uszkadzają strukturę DNA. Następstwem uszkodzeń jest śmierć komórki albo utrata zdolności wzrostu i podziału. Dodatkowo ma miejsce obliteracja błony wewnętrznej naczyń krwionośnych. W następstwie dochodzi do powolnej atrofii narządu [30,31]. Terapia jodem promieniotwórczym ^{131}I ma na celu zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym, sterylizację pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i węzłach chłonnych, sterylizację przerzutów [16,32]. Wyróżniamy następujące rodzaje leczenia ^{131}I : leczenie uzupełniające, radykalne i paliatywne [16,26].

Terapia uzupełniająca ^{131}I jest, obok leczenia operacyjnego oraz stosowania L-tyroksyny, podstawową metodą leczenia zróżnicowanych raków tarczycy. Dotyczy pacjentów operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Terapia jodem promieniotwórczym może być również uzupełnieniem operacji niecałkowitego wycięcia tarczycy, jeśli u pacjenta istnieją przeciwwskazania do wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy bądź nie wyraża on na nie zgody [26]. Zakres aktywności jodu radioaktywnego potrzebny do przeprowadzenia leczenia uzupełniającego wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji. Waha się on od 30 do 150 mCi, brak w piśmiennictwie danych, które uzasadniałyby przyjęcie konkretnej, stałej dawki [26,32]. Niemniej jednak najczęściej pozytywnych rezultatów otrzymano, stosując dawki od 60 do 100 mCi [26], gdzie kiur (Ci) to pozaukładowa jednostka

miary radioaktywności. W układzie SI zastąpiona została Bekerelem (Bq). Przelicznik jest następujący:

$$1\text{Ci} \approx 3,7 \cdot 10^{10}\text{Bq}$$

1 Ci miał odpowiadać aktywności 1 g czystego izotopu radu o liczbie masowej 226. Współczesne dokładniejsze badania wykazały, że radioaktywność 1 g radu 226 wynosi w rzeczywistości $3,66 \cdot 10^{10}$ Bq [33].

Radykalne leczenie jodem promieniotwórczym jest wskazane u pacjentów chorujących na zróżnicowane raki tarczycy ze stwierdzoną obecnością przerzutów odległych, które gromadzą jod w takim stopniu, aby pochłonięta energia jonizująca miała działanie sterylizujące, tzn. penetrowała przez struktury komórek wywołując efekt mutageny lub letalny [26].

Leczenie paliatywne wprowadza się u pacjentów chorych na zróżnicowane raki tarczycy z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową miejscową bądź z obecnością przerzutów odległych, które gromadzą jod w niewystarczającym stopniu, przez co dawka pochłoniętej energii nie ma działania sterylizującego. Podawany w takim przypadku jod promieniotwórczy może zmniejszyć objętość guza oraz spowolnić rozwój nowotworu i złagodzić objawy choroby, takie jak ból [26].

Leczenie raka tarczycy jodem promieniotwórczym prowadzą tylko uprawnione ośrodki. Najwłaściwszy czas do jego przeprowadzenia to 4-6 tygodni po zakończonym leczeniu operacyjnym. Pacjenci nie mogą w tym czasie przyjmować hormonów tarczycy oraz leków zawierających jod. Terapia musi być zakończona scyntyografią poterapeutyczną całego ciała, celem oceny ognisk jodochowytnych w ciele pacjenta [26]. Do organizmu jod może być dostarczany jako jod nieorganiczny lub organiczny. Jod nieorganiczny jest stosowany doustnie jako płyn Lugola lub nasycony roztwór jodku potasu lub sodu. Formy te mogą być stosowane w następujących sytuacjach: podczas przygotowania do operacji tarczycy, w leczeniu przełomu tarczycowego – leczenie uzupełniające oraz po podaniu dawki leczniczej radiojodu celem uzyskania efektu zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy. Do niedawna jodek potasu wykorzystywany był także jako lek wykrztuśny – podawany doustnie w postaci mieszanek, w postaci inhalacji solankowo-jodowych oraz roztworów do pędzlowania błon śluzowych gardła. Znajduje się także w licznych, stosowanych miejscowo,

preparatach do odkażania np. Betadin, Polseptol. Jod organiczny (jodek) dostaje się do organizmu podczas podawania jodowych środków kontrastowych zarówno dożylnie, jak i doustnie [2,34].

Mając na uwadze konsekwencje terapii jodem promieniotwórczym należy ostrożnie podchodzić do jego stosowania. Najbardziej widoczne klinicznie działania niepożądane leczenia ^{131}I są zwykle minimalne i przemijające. Po terapii mogą pojawić się nudności i ból żołądka, jednak znikają po kilku dniach. Często pojawia się też zapalenie ślinianek, występuje zwykle w ciągu kilku pierwszych dni po leczeniu, wiąże się z bólem i powiększeniem gruczołów ślinowych, ale rzadko prowadzi do przewlekłej suchości jamy ustnej [35]. Stałym elementem jest utrata smaku, ale trwa zwykle tylko kilka dni [28]. U niektórych pacjentów obserwuje się suchość oczu i niedrożność przewodów nosowych [36]. Przeciwwskazaniem do leczenia ^{131}I jest ciąża – w przypadku kobiet w wieku rozrodczym powinna być wykluczona testem ciążowym, oraz karmienie piersią – czas między zakończeniem karmienia piersią a leczeniem izotopowym powinien wynosić przynajmniej 3 tygodnie. Po przebytych leczeniu jodem promieniotwórczym konieczna jest 12 miesięczna antykoncepcja u kobiet i 6 miesięczna u mężczyzn [16].

Izotopy jodu, w tym ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , są szeroko stosowane w medycynie nuklearnej. Izotop ^{123}I jest używany do obrazowania, wykorzystywany w scyntygrafii tarczycy. W odróżnieniu od izotopu ^{131}I promieniowanie wytwarzane przez ^{123}I jest nieszkodliwe dla tarczycy. Izotop ^{125}I , który nie jest odpowiedni do przetwarzania obrazu, może być stosowany w aplikacjach *in vitro* lub do radioznakowania innych substancji. ^{124}I jest izotopem emitującym pozyton i może być wykorzystywany w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET ang. *Positron Emission Tomography*). Jego użycie pozwala na uzyskanie bardzo precyzyjnych obrazów. Nie powoduje efektu ośłuszenia, a dodatkowo może być wykorzystywany do celów dozymetrycznych przed planowaniem leczenia ablacyjnego z użyciem ^{131}I . Podsumowanie właściwości przedstawionych izotopów przedstawiono w tabeli II [37].

Tabela II. Charakterystyka izotopów jodu [37]

Table II. Characteristics of iodine isotopes [37]

^{123}I	13 godzin	EC, γ	159	diagnostyka
^{124}I	4,1 dnia	$\beta+$	511	PET
^{125}I	60 dni	EC, γ	28+35	radioimmunologia
^{131}I	8,04 dnia	$\beta-$	330 (max)	terapia
		γ	364	diagnostyka

Podsumowanie

Raki tarczycy są najczęściej występującymi nowotworami układu endokrynnego. Co roku w Polsce odnotowuje się 200 przypadków nowych zachorowań. Ze względu na małą śmiertelność, wysoko zróżnicowane raki tarczycy są jednymi z najlepiej rokujących nowotworów złośliwych [38]. Leczenie raka tarczycy wiąże się zwykle z leczeniem chirurgicznym, po którym przeprowadza się leczenie jodem promieniotwórczym [39,40]. Zastosowanie dawek diagnostycznych ^{131}I pozwala na identyfikację przetrwałej tkanki tarczycowej i przerzutów. W sytuacji wykrycia tkanki tarczycowej stosuje się ablacyjne dawki ^{131}I , natomiast w przypadku przerzutów dawki terapeutyczne [38]. Zalecana dawka terapeutyczna to sprawa podlegająca ocenie klinicznej zespołu lekarskiego. Powinna być ustalona indywidualnie dla danego przypadku. Dawkę ustala się na podstawie obliczeń dozymetrycznych, w których podstawowymi wskaźnikami są: objętość tkanki tzw. efektywny okres półtrwania izotopu oraz empirycznie określona wrażliwość zmiany chorobowej na promieniowanie jonizujące [34]. Jod radioaktywny miał i nadal ma ogromny wpływ na postęp w kontroli i terapii chorób nowotworowych tarczycy. Obok leczenia operacyjnego oraz stosowania L-tyroksyny stanowi rutynową metodę leczenia zróżnicowanych raków tarczycy [28,32]. Terapia ^{131}I bez wątpienia będzie nadal wykorzystywana, a rosnąca świadomość stosowanego leczenia, prawdopodobnie pozwoli osiągać jak najlepsze efekty lecznicze [28].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Bulska

Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji

Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Muszyńskiego 1; 90-151 Łódź

☎ (+48 42) 677 91 21

✉ magdalena.bulska@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo

1. Pacini F, Schlumberger M, Tralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
2. Rosenthal MS. Choroby tarczycy. Warszawa: Książka i Wiedza; 2005 (wyd. 1).
3. Makarewicz J, Lewiński A Czynniki rokownicze w zróżnicowanym raku tarczycy. *Post Hig Med Dosw* 2004;58:514-21.
4. Lengwiński R, Kleinrok Z. Farmakologia tarczycy. Kostowski W, Herman ZS (red.). *Farmakologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2010 (wyd. 3). s.347-355.
5. Janiec W. Farmakodynamika. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008 (wyd. 1). s. 672-681.
6. Vaughn L. Choroby tarczycy. Warszawa: Bauer-Weltbild Media Sp. z o.o.; 2007 (wyd. 1).
7. Szymańska J, Bruchajzer E. Jod-dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i metody oceny środowiska pracy 2010;3:61-83.
8. Dziarkowska K, Wieczorek P. Nowotwory tarczycy-klasykne techniki diagnostyczne i markery nowotworowe. *Kosmos* 2006;2-3:267-76.
9. Kopczyńska E, Kwapisz J, Junik R, Tyrakowski T. Komórkowe markery nowotworowe w raku tarczycy. *Pol Merk Lek* 2007;22:295-9.
10. Wolny M, Syrenicz A. Symporter sodowo-jodowy w fizjologii i w stanach chorobowych-aktualny stan wiedzy. *Endokrynol Pol* 2007;6:512-21.
11. Vieja ADL, Dohan O, Levy O, et al. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000;80:1083-105.
12. Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, et al. The sodium iodide symporter (NIS): characterisation, regulation and medical significance. *Endoc Rev* 2003;24:48-77.
13. Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter (NIS) by thyreotropin. *J Biol Chem* 2001;276:21458-63.
14. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyreotropin. *Thyroid* 2001;11:865-9.
15. Woodmansse WW, Haugen BR. Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol* 2004;61:163-73.
16. Herman K, Jarzab M, Fijołek-Warszewska A i wsp. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. [Online] Protokół dostępu: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_08_Nowotwory%20ukladu%20wewnatrzwydzielniczego.pdf (1.04.2014).
17. Jarzab B. Nowotwory tarczycy i inne wybrane nowotwory układu wydzielenia wewnętrznego. Meder J. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011 (wyd. 1), 149-159.
18. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *The lancet* 2003;361:501-11.
19. Krysiak R, Marek B, Okopień B. Rak rdzeniasty tarczycy – aktualny stan wiedzy. *Pol J Endocrinol* 2008;5:446-55.
20. Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999;1:380-93.
21. Jarzab B, Włoch J, Wygoda Z. Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. *Post Nauk Med* 2008;7:472-81.
22. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET Mutation Consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-9.
23. Eng C, Mulligan LM. Mutations of the RET proto-oncogene in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes, related sporadic tumors, and Hirschsprung disease. *Hum Mutat* 1997;9:97-109.
24. Lubiński J. Monografia. Genetyka kliniczna nowotworów 2011. Barbara Jarzab, Jan Włoch, Zbigniew Wygoda. Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin 2012.
25. Wiench M, Włoch J, Wygoda Z i wsp.: Genetic diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B. *Endokrynol Pol* 2000;51:67-76.
26. Jarzab B, Herman K, Krzakowski M, Olszewski W. Rak tarczycy. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk J, Podola-Dawidziak M, Reinfuss M. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Część I. Gdańsk: Via Medica; 2007. s. 295-318.
27. Jarzab B, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. *Pol J Endocrinol* 2010;5:518-68.
28. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46:28-36.
29. Seidlin S, Oshry E, Yallow A. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1948;8:423-5.
30. Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S. Standardy leczenia radiojodem łagodnych chorób tarczycy. *Pol J Endocrinol* 2003;2:187-94.
31. Meier D, Brill D, Becker D,m et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with iodine. *J Nucl Med* 2002;6:856-61.
32. Kukulka A, Krajewska J, Roskosz J i wsp. Optymalizacja leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy: porównanie wczesnych wyników leczenia aktywnością 100 mCi i 60 mCi. *Pol J Endocrinol* 2006;4:374-9.
33. Strupczewski A. Oddziaływanie małych dawek promieniowania na zdrowie człowieka. *Biuletyn miesięczny PSE* 2005;6-7:12-27.

34. Charakterystyka produktu leczniczego. Jodek sodu, Na¹³¹I, roztwór do wstrzykiwań. [Online] Protokół dostępu: <http://test.polatom.pl/sites/default/files/Jodek%20Sodu-do%20wstrzykiwa%C5%84.pdf> (1.04.2014).
35. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265-71.
36. Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, et al. Nasolacrimal obstruction secondary to I(131) therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:126-9.
37. Farid NR. Molecular basis of thyroid cancer. Phan TTH, Jager PL, Tol KM, Links TP. *Thyroid cancer imaging*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004:319-45.
38. Koziński M, Junik R, Dębska-Kozińska K, Makarewicz R. Ocena jakości życia u chorych za zróżnicowanymi rakami tarczycy. *Pol Med Paliatywna* 2003;2:221-6.
39. Łukieńczyk T, Dawiskiba J, Rychlewski D i wsp. Rak tarczycy – postępy w diagnostyce oraz taktyce i technice chirurgicznej w okresie ostatnich 10 lat. *Polish Surgery* 2003;5:155-63.
40. Jarzab B. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych. *Med Prakt* 2006;11:133-57.