

اثر ید رادیواکتیو بر روی عملکرد گنادها در کانسر تمایز یافته تیروئید

دکتر ارمغان فرد اصفهانی، دکتر محمد افتخاری، دکتر نوید علی یاری زنوز، دکتر محسن ساغری، دکتر داود بیکی
بخش پزشکی هسته ای، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر درمان با ید رادیواکتیو بر روی عملکرد غدد جنسی مردان و زنان مبتلا به سرطان‌های پاپیلری و فولیکولر تیروئید بود.

مواد و روشها: در مجموع ۲۴۶ بیمار در سنین باروری (۱۵۹ زن و ۸۷ مرد) وارد مطالعه شدند و بر حسب میزان تجمع ید دریافتی گروه بندی شده، حداقل ۱۲ ماه پی گیری شدند. برای آقایان، آزمایشهای LH،FSH و تستوسترون و در تعدادی آنالیز مایع اسپرم و برای بانوان، آزمایشهای LH،FSH، استروژن و پروژسترون انجام شد.

یافته‌ها: متوسط مقادیر FSH سرم در آقایان بعد از هر بار درمان، نسبت به قبل از درمان افزایش قابل توجه نشان می‌داد ($p<0.01$) و از نظر آماری، ارتباط معنی داری با مقدار جمعیتی ید دریافتی داشت ($p<0.001$). در ۳۵/۸٪ بیماران کاهش تعداد اسپرم‌ها نیز به چشم می‌خورد که در ۷۳/۷٪ موارد با کاهش تحرک آنها همراه بود. در ۳۶/۸٪ بیماران، در طی پی گیری، کاهش اسپرم‌ها پایدار ماند و در ۲۰/۷٪ موارد افزایش FSH پایدار ماند. بین تغییرات سطح FSH با تغییر شمارش اسپرم بر حسب افزایش دوز درمانی ارتباط معنی دار به دست آمد ($p<0.005$). تستوسترون و LH سرم آقایان ارتباط حائز اهمیت با دریافت ید نداشت ($p=0.47$). در بانوان، هیچ یک از هورمونهای هیپوفیزی-گونادی، ارتباط معنی داری با دریافت ید رادیواکتیو نشان نمی‌دادند و علائم بالینی اختلال عملکرد جنسی بروز نکرد. همچنین ناباروری در هیچیک از این بیماران خانم مشاهده نشد، صرفاً یک مورد سقط بروز کرد.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد سلولهای رده اسپرماتوگونی برخلاف سلولهای لیدیک، حساسیت پرتویی نسبتاً زیادی دارند (حداقل به صورت گذرا) که وابسته به مقدار جمعیتی ید رادیواکتیو دریافتی است، اما در رده اووگونی، حساسیت پرتویی ناچیز به نظر می‌رسد.

مقدمه

سرطان‌های نمایز یافته تیروئید، در صورت درمان به موقع و قاطع، معمولاً پیش‌آگهی خوبی دارند (۱). یکی از مراحل عموماً ضروری در درمان این نوع سرطان، ید رادیواکتیو ۱۳۱- I است که متعاقب جراحی بیماران، برای از بین بردن بقایای بافت باقیمانده تیروئید در محل غده و نیز کانون‌های مناساز دوردست تجویز می‌شود (۲،۳). با ورود ید رادیواکتیو به بدن، پرتوآبسی به مناطق مختلف مانند دستگاه گوارش، مغز استخوان، غدد بزاقی، ریه‌ها، دستگاه ادراری - تناسلی و ... رخ می‌دهد که عوارضی چون تهوع و استفراغ، سیالانیت، کم‌خونی، لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، فیبروز ریه، و اختلال عملکرد گونادی را به همراه دارد (۴،۵). در این مطالعه، اثر روی گنادها بررسی می‌شود. مطالعات محدودی تاکنون در دنیا روی این عارضه انجام شده است. در یک مطالعه توسط پاسینی و همکاران، افزایش FSH در ۳۶/۸ درصد مردان رخ داد که وابسته به مقدار تجمعی ید رادیواکتیو بود و در ۱۹/۱ درصد آنها پایدار بود. همچنین، آنالیز مایع اسپرم ۱۱ بیمار، در ۷۷ درصد بیماران، کاهش تحرک و تعداد آنها را نشان داد (۶). در تحقیق انجام شده توسط هابز، اختلال فونکسیون گنادها در مردان فقط به صورت موقتی وجود داشت (۷). نتیجه کمابیش مشابهی در مطالعه ویچر بدست آمد (۸). در مطالعه‌ای توسط ریموند و همکاران روی عملکرد تخمدان‌ها، در ۲۷ درصد بیماران آموره موقت همراه با افزایش گونادوتروپین‌های سرم وجود داشت (۹). در تحقیقی اخیر توسط وینی و همکاران، آموره گذرا یا نامنظمی پریودها تا ۱۰ ماه، در ۱۷ درصد بیماران مشاهده شد، اما هیچ موردی از نارسایی دائمی تخمدان دیده نشد (۱۰).

مواد و روش‌ها

ما ۲۴۶ بیمار مبتلا به سرطان نمایز یافته تیروئید (۲۳۶ مورد پاپیلاری و ۱۰ مورد فولیکولار) را مورد بررسی قرار دادیم که ۱۵۹ بیمار زن و ۸۷ بیمار مرد بودند. این بیماران، در بدو بستری، ۲ ماه بعد، ۶ ماه بعد، و ۱۲ ماه بعد (و بیشتر) تحت

پی‌گیری قرار می‌گرفتند که در آقایان به صورت انجام آزمایش‌های هورمونی (LH، FSH، تستوسترون) و آنالیز اسپرم، و در بانوان به صورت آزمایش‌های هورمونی (LH، FSH، استروژن، و پروژسترون) بود. در مواردی که بیمار در طول مطالعه بیش از یک بار بستری شده بود، هر دفعه به عنوان یک نمونه مجزا تلقی می‌شد به نحوی که بطور متوسط هر مرد ۲/۴ بار و هر زن ۲/۵ بار بر حسب میزان ید دریافتی به عنوان نمونه وارد مطالعه شد. آزمایش‌های هورمونی، از طریق خونگیری وریدی و آنالیز اسپرم از طریق بررسی آن سه روز پس از آخرین مقاربت بیمار انجام می‌شد. در مجموع، ۱۶۴۳ نمونه خون از بیماران گرفته شد. تداخل صورت گرفته در این مطالعه، تجویز ۱۳۱- I بود که بسته به گسترش بیماری و نیز پاسخ بیمار، در مقادیر ۲۰۰-۳۰۰ میلی‌کوری در هر بار بستری (مقادیر تجمعی تا ۱۰۰۰ میلی‌کوری) تجویز می‌شد. بیماران، برحسب دوز تجمعی ید رادیواکتیو دریافتی، در ۶ گروه قرار گرفتند. برای سنجش هورمون‌ها، از کیت‌های معمول رادیوایمونواسی RIA استفاده شد و مطالعه در آزمایشگاه بخش پزشکی هسته‌ای صورت گرفت. در صورت غیرطبیعی بودن نتایج آزمایش‌های هورمونی یا آنالیز اسپرم، درخواست تکرار آزمایش می‌شد. زمان نمونه‌گیری برای خانم‌ها، ۹ روز پس از شروع آخرین قاعدگی بیمار بود تا نتایج قابل مقایسه با یکدیگر باشند. حداقل مدت پی‌گیری ۱۲ ماه بعد از یددرمانی بود.

یافته‌ها

دامنه سنی بیماران مرد، ۱۷-۵۱ سال (میانگین $۱۲/۴ \pm ۱$) و بیماران زن، ۱۸-۴۵ سال (میانگین $۱۳/۶ \pm ۳/۸$) بود. میانگین سنی بیماران مطالعه‌شده در هر گروه برحسب جنس، در جدول ۱ آمده است و از نظر سنی، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های مختلف در هر جنس وجود نداشت ($p > ۰/۳۱$)، لذا اختلاف سن نمی‌توانست توجیه‌کننده علت تفاوت نتیجه آزمایش‌های هورمونی در بین گروه‌ها باشد.

از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری بین سطوح سرمی LH و تستوسترون قبل و بعد از یددرمانی وجود نداشت ($p > 0.38$) و نیز ارتباطی بین سطح سرمی LH و تستوسترون با مقادیر تجمعی ید رادیواکتیو دریافتی مشهود نبود (به ترتیب $p > 0.41$ و $p > 0.46$) (جدول‌های ۳ و ۴).

جدول شماره ۱- توزیع جنسی بیماران مطالعه شده بر حسب مقدار ید دریافتی

تعداد	موارد مرد	موارد زن
مقدار ید (میلی‌کوری)		
۰-۱۰۰	۷۲	۱۲۳
۱۰۱-۲۰۰	۵۴	۱۰۲
۲۰۱-۴۰۰	۴۲	۹۰
۴۰۱-۶۰۰	۲۴	۴۸
۶۰۱-۸۰۰	۱۵	۳۹
۸۰۱-۱۰۰۰	۶	۸

نمونه‌های گرفته‌شده در ۶ ماه پس از بستری بیماران، در مرحله هیپوتیروئیدی بیمار تهیه می‌شدند (به علت قطع یک ماهه قرص لووتیروکسین جهت آمادگی برای اسکن تمام بدن). این بیماران عموماً TSH بالای ۳۰ mIU/L داشتند، اما از نظر آماری، ارتباط معنی‌داری بین مقدار TSH و FSH سرمی بیماران در این مرحله وجود نداشت ($p > 0.17$). در آقایان ارتباط معنی‌داری بین افزایش FSH سرم و مقدار تجمعی ید دریافتی وجود داشت ($p < 0.001$) و بیشترین میزان افزایش FSH، ظرف ۶-۲ ماه اول پس از بستری بیماران مشاهده شد (جدول ۲). در مجموع، در بین بیمارانی که حداکثر ۱۰۰، ۱۰۱-۲۰۰، ۲۰۱-۴۰۰، ۴۰۱-۶۰۰، ۶۰۱-۸۰۰ و ۸۰۱-۱۰۰۰ میلی‌کوری ید دریافت کرده بودند، به ترتیب ۱۷ نفر (۲۳/۶٪)، ۱۸ نفر (۳۳/۳٪)، ۱۷ نفر (۴۰/۴٪)، ۱۱ نفر (۴۵/۸٪)، ۹ نفر (۶۰٪)، و ۵ نفر (۸۳/۳٪) افزایش قابل توجه FSH سرم ظرف ۶-۲ ماه پس از درمان نشان دادند که به ترتیب در ۱ نفر (۵/۹٪)، ۲ نفر (۱۱/۱٪)، ۳ نفر (۱۷/۶٪)، ۳ نفر (۲۷/۲٪)، ۴ نفر (۴۴/۴٪)، و ۳ نفر (۶۰٪) این بیماران، FSH به طور پایدار بالا باقی ماند.

جدول شماره ۲- سطح سرمی FSH در آقایان قبل و بعد از درمان (بر حسب mIU/ml)

تعداد بیماران	سطح سرمی FSH			مقدار ید (میلی‌کوری)
	بدو بستری	۲ ماه بعد از بستری	۶ ماه بعد از بستری	
۷۲	۶/۴±۳/۱	۶/۸±۳/۲	۶/۷±۳/۱	<۱۰۰
۵۴	۶/۷±۳/۳	۷/۹±۳/۶	۸/۱±۴/۷	۱۰۱-۲۰۰
۴۲	۶/۹±۳/۱	۸/۷±۳/۹	۹/۰±۴/۶	۲۰۱-۴۰۰
۲۴	۷/۱±۳/۴	۱۰/۶±۴/۶	۱۰/۳±۴/۹	۴۰۱-۶۰۰
۱۵	۹/۳±۳/۵	۱۲/۲±۵/۱	۱۳/۰±۵/۹	۶۰۱-۸۰۰
۶	۱۱/۷±۴/۲	۱۶/۴±۶/۲	۱۶/۸±۶/۸	۸۰۱-۱۰۰۰

جدول شماره ۳- سطح سرمی LH در آقایان قبل و بعد از درمان (بر حسب mIU/ml)

تعداد بیماران	سطح سرمی LH			مقدار ید (میلی‌کوری)
	بدو بستری	۲ ماه بعد از بستری	۶ ماه بعد از بستری	
۷۲	۴/۳±۲/۴	۴/۲±۲/۵	۴/۸±۲/۷	<۱۰۰
۵۴	۴/۱±۲/۶	۴/۵±۲/۷	۴/۵±۲/۹	۱۰۱-۲۰۰
۴۲	۴/۶±۲/۶	۳/۸±۲/۱	۴/۱±۲/۳	۲۰۱-۴۰۰
۲۴	۴/۹±۳/۱	۵/۱±۲/۷	۵/۳±۳/۲	۴۰۱-۶۰۰
۱۵	۳/۸±۱/۷	۳/۶±۱/۸	۳/۹±۲/۰	۶۰۱-۸۰۰
۶	۵/۰±۲/۷	۵/۰±۲/۸	۵/۰±۲/۹	۸۰۱-۱۰۰۰

جدول شماره ۴- سطح سرمی تستوسترون در آقایان قبل و بعد از درمان (بر حسب mIU/ml)

مقدار ید (میلی کوری)	تعداد بیماران	سطح سرمی تستوسترون		
		بدو بستری	۲ ماه بعد از بستری	۶ ماه بعد از بستری
<۱۰۰	۷۲	۶/۴±۳/۱	۶/۳±۳/۳	۶/۲±۳/۱
۱۰۱-۲۰۰	۵۴	۶/۷±۳/۶	۶/۳±۳/۷	۷/۰±۳/۸
۲۰۱-۴۰۰	۴۲	۶/۲±۳/۵	۶/۴±۳/۸	۷/۱±۴/۱
۴۰۱-۶۰۰	۲۴	۷/۲±۳/۹	۷/۵±۴/۵	۶/۹±۳/۵
۶۰۱-۸۰۰	۱۵	۷/۰±۳/۸	۷/۲±۳/۸	۷/۲±۳/۵
۸۰۱-۱۰۰۰	۶	۶/۴±۳/۴	۶/۷±۳/۷	۶/۴±۲/۹

جدول شماره ۵- تعداد اسپرم‌ها در هر میلی‌لیتر مایع منی (بر حسب میلیون اسپرم)

مقدار ید (میلی کوری)	تعداد بیماران	تعداد اسپرم (x میلیون)		
		بدو بستری	۲ ماه بعد از بستری	۶ ماه بعد از بستری
<۱۰۰	۱۵	۱۰۰/۳±۴۳/۲	۹۳/۲±۴۴/۶	۸۸/۹±۴۰/۸
۱۰۱-۲۰۰	۱۱	۹۷/۱±۳۸/۴	۸۴/۳±۳۳/۳	۸۲/۴±۳۵/۹
۲۰۱-۴۰۰	۸	۸۶/۹±۴۱/۹	۸۰/۲±۳۹/۱	۸۳/۴±۴۰/۰
۴۰۱-۶۰۰	۷	۸۴/۰±۳۸/۵	۷۸/۶±۲۹/۶	۷۴/۳±۲۷/۴
۶۰۱-۸۰۰	۷	۶۰/۲±۲۷/۴	۵۰/۳±۱۷/۳	۵۲/۹±۱۶/۴
۸۰۱-۱۰۰۰	۵	۵۳/۱±۲۱/۱	۳۴/۷±۲۱/۶	۳۵/۱±۱۹/۸

حسب افزایش دوز درمانی ید رادیواکتیو ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($p < 0.05$). در هیچ یک از بیماران، شکایت از کاهش میل جنسی و ناتوانی جنسی وجود نداشت.

در گروه بانوان، در هیچ یک از موارد، افزایش LH و FSH یا کاهش پروژسترون و استروژن بعد از درمان دیده نشد و نیز ارتباطی بین سطح سرمی هورمون‌ها و مقدار جمعی ید دریافتی وجود نداشت. این امر نشان‌دهنده حساسیت کمتر فعالیت تخمک‌گذاری و هورمون‌سازی در جنس مؤنث است. بجز منوراژی که در ۶/۶ درصد بیماران در مرحله هیپوتیروئیدی دیده می‌شد و یک مورد دفع لخته هنگام پرورد (که مشخص شد به علت لیومیوم رحمی است)، شکایات دیگر (آمنوره، الیگومنوره، دیسمنوره، کاهش لیپیدو...) در بیماران وجود نداشت. از مجموع ۱۵۹ بیمار خانم، ۲۱ نفر پس از دریافت ید (متوسط 27 ± 275 میلی‌کوری) تصمیم به باردارشدن گرفته بودند که همه آنها باردار شدند و بجز یک

از مجموع ۸۷ بیمار مرد، ۵۳ نفر در مراحل مختلف به دفعات تحت آزمایش آنالیز اسپرم قرار گرفتند و مهم‌ترین یافته، کاهش تعداد اسپرم‌ها بر حسب مقدار جمعی ید دریافتی بود که از نظر آماری، این ارتباط معنی‌دار محسوب می‌شد ($p < 0.05$). در مجموع، ۱۹ بیمار (۳۵/۸٪) ظرف ۲-۶ ماه پس از ید درمانی، کاهش چشمگیر تعداد اسپرم‌ها را نشان می‌دادند که در ۱۴ نفر از آنها (۷۳/۷٪) همراه با کاهش تحرک اسپرم‌ها بود (جدول ۵). در پایان دوره پی‌گیری، تداوم کاهش تعداد اسپرم‌ها در ۷ بیمار وجود داشت که از این تعداد، ۴ بیمار بین ۸۰۱-۱۰۰۰ میلی‌کوری و ۳ بیمار بین ۶۰۱-۸۰۰ میلی‌کوری ید دریافت کرده بودند (از مجموع ۷ بیمار، ۵ نفر به علت درگیری غدد لنفاوی گردنی، یکی به علت متاستازهای ریوی، و یکی هم به علت متاستاز به مهره T ۵ به دفعات ید درمانی شده بودند). ضمناً با تعیین ضریب همبستگی بین تغییرات سطح FSH و شمارش اسپرم، مشخص شد که بین این دو بر

سلول‌های رده اسپرماتوگونی، برخلاف سلول‌های لیدیگ سازنده تستوسترون، نسبت به پرتوتابی ناشی از ^{131}I حساس باشند، چرا که $35/8\%$ دچار کاهش تعداد اسپرم شدند و $87/4\%$ درصد افزایش FSH نشان می‌دادند. تغییرات فوق، نسبت مستقیم با مقدار تجمعی ید رادیواکتیو دریافتی داشت و بیشترین تغییرات، ظرف ۶-۲ ماه اول پس از پددرمانی دیده می‌شد.

نتیجه‌گیری

در خانم‌ها ید درمانی تأثیری بر روی فونکسیون غدد جنسی ندارد، اما از آنجا که بر اساس مطالعه فعلی اسپرم ساری حداقل به صورت موقت تحت تأثیر تشعشع ناشی از ید درمانی مختل می‌گردد و این اثر وابسته به دوز می‌باشد، توصیه می‌گردد اقدامات لازم جهت کاهش پرتودهی به گونادها صورت بگیرد (از جمله برداشتن متاستازهای حجیم قبل از پددرمانی، تجویز مایعات فراوان و در صورت لزوم داروهای مدر و نیر تعیین دوز در هر بیمار بر حسب دوزیمتری جهت تجویز حداقل دوز) تا احتمال اختلال گونادی در بیماران جوان‌تر به حداقل برسد.

مورد سقط، همگی فرزندان سالم (بدون ناهنجاری مادرزادی) به دنیا آوردند. ضمناً تمام زایمان‌ها سر موعد صورت گرفت و زایمان زودرس یا دیررس دیده نشد.

بحث

با انجام این مطالعه، می‌توان چنین نتیجه گرفت که غدد جنسی مؤنث ظاهراً نسبت به پرتوتابی ناشی از ^{131}I مقاوم هستند، چرا که متعاقب درمان با ید رادیواکتیو، اختلالی در هورمون‌های هیپوفیزی (FSH و LH) و تخمدانی (استروژن و پروژسترون) در هیچ یک از بیماران در گروه‌های مختلف دیده نشد. ضمناً هیچ یک از بانوان علایمی چون آمنوره، دیسمنوره، و الیگومنوره نداشتند، اما $66/7\%$ بیماران در مرحله هیپوتیروئیدی (۶ ماه پس از درمان)، دچار منوراژی می‌شدند که به نظر می‌رسید به علت هیپوتیروئیدی آنها باشد. همه بیماراتی که پس از دریافت ید تصمیم به باردارشدن گرفته بودند، باردار شدند و بجز یک مورد سقط، مابقی فرزندان سالم (بدون ناهنجاری مادرزادی) به دنیا آوردند. ضمناً تمام زایمان‌ها سر موعد صورت گرفت. در مورد آقایان، به نظر می‌رسد که

منابع

1. Leslie J. DeGroot and J. Larry Jameson, *Endocrinology*, 4th Edition, W.B. Saunders, 2001, Chap. 109.
2. Mazzaferri EL, Impact of initial tumor features and treatment selected on the long-term course of differentiated thyroid cancer, *Thyroid Today*, 1995; 18 (3): 1.
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer, *Am J Med*, 1994; 97: 418-428.
4. Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, *Nuclear Medicine: diagnosis and therapy*, Thieme Medical Publishers, 1996: 975-1020.
5. Lewis E. Brauerman, Robert D. Utiger, Werner and Ingbar's *the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th Edition Lippincott Williams & Wilkins 2000, Chap. 77.
6. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al, Testicular function in patients with thyroid carcinoma treated with radioiodine, *J Nucl Med* 1994; 35:1418-22.
7. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Sep;57(3):313-4.
8. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma *Eur J Nucl Med* 2000 May;27(5):503-7.
9. Raymond JP, Izembrot M, Maliaac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine, *Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(1):186-90.
10. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with ¹³¹I for thyroid cancer *Postgrad Med J* 2002; 78: 92-3