

تأثیر ید درمانی در زنان مبتلا به سرطان افتراق یافته تیروئید

بر بارداری‌های آینده؛ مروری بر مطالعات انجام گرفته

دکتر عطیه محمدزاده وطنچی^۱، دکتر نرجس آیتی^{۲*}، دکتر رامین صادقی^۳،

دکتر لیلا پورعلی^۴، دکتر سیدرسول زکوی^۵، عطیه زاده کفاش^۶

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استاد گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۷/۰۷

خلاصه

مقدمه: ید درمانی، درمان استاندارد بیماران سرطان افتراق یافته تیروئید بعد از عمل جراحی می‌باشد. بررسی اثر این درمان در بارداری‌های بعدی زنانی که ید درمانی شده‌اند، حائز اهمیت است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی عوارض بارداری در بیمارانی که با تشخیص DTC تحت ید درمانی قرار گرفته‌اند، انجام شد.

روش کار: در این مطالعه که به روش مروری تشریحی غیرسیستماتیک انجام شد، ۳ پایگاه اطلاعات پزشکی شامل google scholar، pubmed و ISI مورد جستجو قرار گرفتند. برای جستجوی مقالات از کلید واژه‌های thyroid carcinoma یا cancer یا neoplasm و (iodine یا 131 یا radioiodine) و (pregnant یا labor یا parity یا gravid) استفاده شد و مقالات با زبان انگلیسی و چاپ شده از سال ۱۹۵۰ مورد جستجو قرار گرفتند. مقالات مروری و معرفی مورد و مقطعی حذف و در نهایت ۷ مقاله مورد بحث قرار گرفتند.

یافته‌ها: در بررسی ۷ مطالعه حاصل از جستجو، مرگ داخل رحمی، زایمان زودرس، ناهنجاری مادرزادی جنینی، وزن پایین هنگام تولد و مرگ نوزادی در سال اول تولد در گروه‌های مورد مقایسه مشابه بود و تفاوت‌های به‌دست آمده در برخی مطالعات بین گروه‌های مورد مقایسه شامل افزایش میزان کلی سقط، افزایش سقط القایی و کاهش تولد نوزاد زنده بود.

نتیجه‌گیری: خطر عوارض بارداری در زنانی که ید درمانی شده‌اند، بیشتر نمی‌باشد. کاهش تولد زنده و افزایش سقط القایی مشاهده شده در برخی مطالعات می‌تواند ناشی از اثرات روانی و ذهنی ترس از عوارض بارداری پس از ید درمانی در بیمار، پزشک معالج و یا اطرافیان باشد.

کلمات کلیدی: سرطان افتراق یافته تیروئید، سقط القایی، عوارض بارداری، کاهش وزن هنگام تولد، ید درمانی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نرجس آیتی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۱۲۴۷۷؛ پست الکترونیک:

ayatin@mums.ac.ir

مقدمه

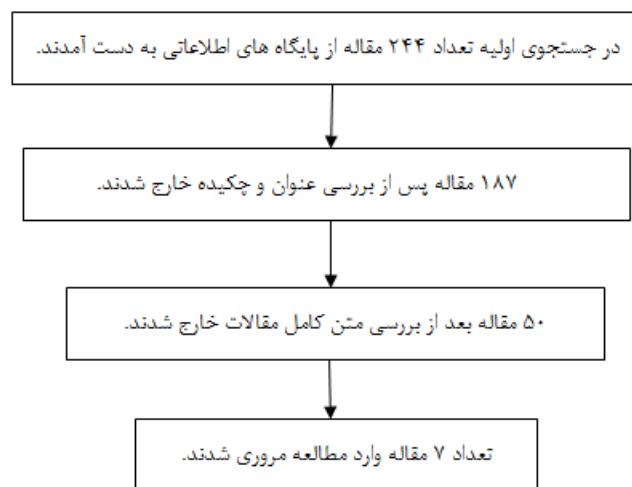
سرطان افتراق یافته تیروئید (DTC)^۱، شایع‌ترین بدخیمی دستگاه اندوکراین می‌باشد که شیوع آن طی دهه‌های اخیر به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. درمان با ید رادیواکتیو (I-131)، یک درمان استاندارد و قطعی به‌دنبال جراحی برداشتن کامل یا نزدیک به کامل تیروئید در اکثر بیماران DTC است که به‌طور معمول تنها بیماران با مرحله بسیار پایین بیماری (T1aN0M0) بی‌نیاز از آن می‌باشند (۴-۱). این درمان با سه هدف مهم تخریب باقی‌مانده بافت تیروئید جهت تسهیل پیگیری بیمار (از طریق افزایش حساسیت و ویژگی سطح سرمی تیروگلوبولین)، تخریب کانون‌های تومورال میکروسکوپی و ماکروسکوپی و جلوگیری از عودهای ناحیه‌ای و دوردست و در نهایت به‌عنوان یک روش تصویربرداری (اسکن تمام بدن با ید) صورت می‌گیرد (۵).

شیوع این بیماری در جمعیت زنان دو برابر مردان بوده و بیشترین موارد ابتلاء زنان جوان تا میانسال (سنین باروری) می‌باشند (۱، ۵). به دلیل پیش‌آگهی بسیار خوب بیماری، زنده بودن فرد برای سالیان دراز پس از تشخیص اولیه و متعاقب ید درمانی بسیار محتمل بوده که توجه به کیفیت زندگی بیمار از لحاظ جسمی، ذهنی و روحی را ایجاب می‌نماید. یکی از مهم‌ترین جنبه‌های زندگی هر فرد، قابلیت باروری سالم بوده که در بیماران DTC نیز همواره مورد توجه و نگرانی بوده است. بر این

اساس و با توجه به افزایش شیوع این بیماری طی دهه‌های اخیر (۸-۶)، بررسی تأثیر ید ۱۳۱ بر بارداری‌های بعدی فرد بسیار حائز اهمیت است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی عوارض بارداری در بیمارانی که با تشخیص DTC تحت ید درمانی قرار گرفته‌اند، انجام شد.

روش کار

در این مطالعه که به روش مروری تشریحی غیرسیستماتیک انجام شد، ۳ پایگاه اطلاعات پزشکی شامل google scholar، pubmed و ISI مورد جستجو قرار گرفتند. برای جستجوی مقالات از کلید واژه‌های thyroid و (carcinoma یا cancer یا neoplasm) و (iodine یا 131 یا radioiodine) و (pregnan یا labor یا parity یا gravid) استفاده شد و مقالات با زبان انگلیسی و چاپ شده از سال ۱۹۵۰ مورد جستجو قرار گرفتند. در ابتدا مقالات بر اساس عنوان و سپس خلاصه مقاله بررسی شدند. مطالعات مروری و معرفی مورد و مقطعی حذف شدند و در نهایت ۷ مقاله به‌دست آمد که با مطالعه متن کامل مقالات، به بررسی عوارض بارداری در بیماران ید درمانی شده پرداخته شد.



شکل ۱- فلوجارت ورود مقالات به مطالعه

¹ Differentiated thyroid carcinoma

مروری بر مطالعات

در مطالعه مورد شاهدی براندو و همکاران (۲۰۰۷)، ۶۶ بیمار باردار مبتلا به سرطان تیروئید با سابقه ید درمانی با ۶۰ زن باردار سالم بدون سابقه بیماری تیروئید مقایسه شدند. در این مطالعه گروه کنترل زنان باردار سالم با TSH نرمال و anti TPO منفی بودند. فاصله زمانی بین آخرین ید درمانی و لقاح از یک ماه تا ۱۰ سال بود. بین دو گروه از نظر عوارض مادری و جنینی تفاوت معناداری وجود نداشت. در مطالعه مذکور، میزان ید دریافتی در افراد گروه مورد، ۳۰-۵۵۰ میلی کوری بود که محدوده بزرگی را شامل می‌شود. از آنجا که ممکن است اثرات جانبی ید رادیواکتیو بر بارداری متناسب با دوز دریافتی باشد، تقسیم‌بندی افراد دریافت‌کننده ید ۱۳۱ بر حسب دوز دریافتی (شامل دوزهای تشخیصی کمتر از ۱۰ میلی کوری)، دوزهای درمانی سرپایی (تا ۳۰ میلی کوری) و دوزهای درمانی بالا (بیش از ۳۰ میلی کوری) مهم می‌باشد (۹).

در مطالعه چو و همکاران (۲۰۰۳)، بیماران مبتلا به سرطان افتراق یافته تیروئید به سه گروه شامل عدم دریافت رادیواکتیو، دریافت دوز تشخیصی و دریافت دوز درمانی مقایسه شدند. در هیچ‌کدام از تولدهای زنده، ناهنجاری مادرزادی و مرگ نوزادی در یک سال اول مشاهده نشد. تعداد سقط در این گروه‌ها تفاوتی نداشت و در مجموع تفاوتی از نظر عوارض بارداری در این گروه‌ها مشاهده نشد (۱۰).

از آنجایی که همیشه این فرضیه وجود دارد که یک زمینه ژنتیکی می‌تواند فرد را مستعد ابتلاء به سرطان تیروئید و عوارض بارداری کند، بهتر است گروه کنترل از بیماران مبتلا به سرطان تیروئید بدون سابقه ید درمانی انتخاب شوند. در این مطالعه گروه کنترل زنان باردار سالم با TSH نرمال و anti TPO منفی بودند.

بر این اساس در مطالعه کو و همکاران (۲۰۱۶)، زنان باردار با سابقه ابتلاء به سرطان تیروئید در سن باروری به دو گروه با و بدون سابقه ید درمانی تقسیم شدند. این دو گروه نزدیک به ۶ سال تحت نظارت قرار گرفتند. تعداد بارداری و زایمان در گروه ید درمانی شده به صورت قابل توجهی کمتر از گروه دیگر بود، ولی

عوارض بارداری بین دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. تعداد کمتر بارداری و زایمان در گروه دریافت‌کننده ید ۱۳۱ را می‌توان به توصیه پزشک، زمینه مسائل روحی و روانی فرد بیمار و تأثیر بالقوه ید درمانی بر سلامت دستگاه باروری منتسب کرد. نقطه قوت این مطالعه، تعداد زیاد شرکت‌کنندگان در دو گروه (۱۱۷۰۸ نفر) و روش انجام مطالعه بود (۱۱).

در دو مطالعه مشابه دیگر نیز، تأثیر ید دریافتی بر عوارض بارداری بررسی گردید. در این دو مطالعه که در دو مقطع زمانی متفاوت (۱۹۹۳-۱۹۹۰ و ۲۰۰۴-۱۹۹۴) در دانشگاه‌های کشور فرانسه و ایتالیا انجام شده بود، نتایج متفاوتی از نظر عوارض بارداری حاصل شد. در مطالعه اول، میزان سقط گروهی که تحت عمل جراحی برداشت تیروئید و سپس ید درمانی قرار گرفته بودند، بدون توجه به میزان دوز دریافتی ید رادیواکتیو نسبت به گروه ید درمانی نشده افزایش یافته بود، ولی در مطالعه دوم، میزان سقط در دو گروه تفاوتی نداشت. سایر عوارض بارداری شامل مرگ داخل رحمی، زایمان زودرس، وزن پایین موقع تولد، ناهنجاری مادرزادی و مرگ نوزادی در سال اول تولد در دو گروه هر دو مطالعه مشابه بود (۱۲، ۱۳).

همچنین در مطالعه اصفهانی و همکاران (۲۰۰۹) که در بیمارستان شریعتی تهران انجام شد، عوارض بارداری زنان مبتلا به سرطان تیروئید قبل و بعد از ید درمانی با هم مقایسه گردید که ناهنجاری مادرزادی قبل و بعد از ید درمانی در دو گروه تفاوتی نداشت. در گروه ید درمانی شده، سقط القایی افزایش یافته بود که عمدتاً به علت نگرانی مادر از ایجاد عوارض و ناهنجاری در جنین بود، ولی میزان سقط خودبه‌خودی در دو گروه یکسان بود (۱۴).

عوارض بارداری می‌تواند ناشی از تأثیر درمان سرکوبگر با لووتیروکسین باشد که این عوارض، مستقل از عوارض ید درمانی در هر فرد است (۱۵). برای تعیین اثر این عامل مخدوشگر بر عوارض بارداری، مقایسه افراد دچار سرطان افتراق یافته تیروئید که تحت تأثیر ید درمانی قرار گرفته‌اند، در دو گروه تحت درمان سرکوبگر و جایگزین ضروری به‌نظر می‌رسد.

در مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر وو و همکاران (۲۰۱۵)، ۱۸۸۵۰ زن با سابقه ابتلاء به سرطان تیروئید در دو گروه دریافت و عدم دریافت ید ۱۳۱ از نظر تعداد تولد و فاصله تا اولین تولد زنده مورد بررسی قرار گرفتند. سپس تمامی بیماران در ۶ زیر گروه سنی از ۱۵ تا بالای ۴۵ سال تقسیم شدند. در نهایت مشخص شد که ید درمانی با کاهش تولد زنده در دوران باروری همراه است که می‌تواند به علت توصیه پزشک و یا تأثیر ید درمانی بر سیستم باروری باشد (۱۶).

نکته حائز اهمیت دیگر در افراد مبتلا به سرطان افتراق یافته تیروئید، لزوم درمان سرکوبگر با هورمون تیروکسین به صورت طولانی مدت در تعداد قابل توجهی از بیماران است که می‌تواند مستقل از تأثیر ید درمانی بر فرد، عاملی برای ایجاد عوارض بارداری باشد. در درمان سرکوبگر، بیمار در وضعیت هایپر تیروئیدی تحت بالینی قرار می‌گیرد و سطح سرمی TSH بر حسب خطر عود بیمار در مقادیر کمتر از ۰/۵ تنظیم می‌گردد. اگرچه سطوح سرمی T3 و T4 بیمار معمولاً در محدوده طبیعی است، ولی بدن در وضعیت هایپرمتابولیسم قرار دارد و بیمار به‌طور شایع دارای علائم بالینی از جمله تپش قلب، لرزش، ریزش مو، تعریق، اختلال در خواب و کاهش وزن می‌باشد (۱۵). در این وضعیت ایجاد عوارض بارداری از جمله سقط جنین و فشارخون بارداری محتمل خواهد بود. در افراد با خطر عود پایین، درمان با تیروکسین به صورت جایگزین (و نه سرکوبگر) انجام می‌شود و سطح سرمی TSH در محدوده ۲-۰/۵ میلی‌یونیت در لیتر تنظیم می‌گردد که در این صورت متابولیسم فرد، طبیعی خواهد بود (۱). برای تعیین اثر درمان سرکوبگر با تیروکسین (به‌عنوان یک عامل مخدوشگر در مطالعات

تأثیر ید درمانی بر عوارض بارداری)، مقایسه بیماران دچار سرطان افتراق یافته تیروئید تحت ید درمانی، در دو گروه تحت درمان با تیروکسین با دوزهای سرکوبگر و جایگزین ضروری به نظر می‌رسد. بر اساس بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ای در این زمینه پیدا نشد و انجام آن پیشنهاد می‌گردد.

تاکنون مطالعه مروری به زبان فارسی در مورد تأثیر ید درمانی بر نتایج بارداری انجام نشده است و البته می‌توان در یک مطالعه مروری و سریع‌تر به بررسی ید درمانی بر بارداری مردان و سایر اختلالات قاعدگی زنان پرداخت.

نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعات ذکر شده، خطر عوارض بارداری در افراد با سابقه سرطان افتراق یافته تیروئید که تحت ید درمانی قرار گرفته‌اند، بالاتر نبوده و تنها در برخی مطالعات، کاهش تولد زنده و افزایش سقط القایی مشاهده شده است که می‌تواند ناشی از اثرات روانی و ذهنی ترس از عوارض بارداری پس از ید درمانی در بیمار، پزشک معالج و یا اطرافیان باشد و لزوماً به معنای اثر ید رادیواکتیو بر سیستم باروری نیست.

تشکر و قدردانی

این مطالعه منتج از پایان نامه پزشکی عمومی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره ۹۶۰۶۰۳ است که با کد IR.MUMS.fm.REC.1396.424 در مرکز کارآزمایی بالینی ثبت شده است. بدین‌وسیله از شورای محترم پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشکده پزشکی مشهد و همچنین از واحدهای پژوهش که در انجام این مطالعه همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

1. 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.
2. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidencetrends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid* 2013; 23(1):103-10.
3. Raue F, Frank-Raue K. Thyroid cancer: risk-stratified management and individualized therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22(20):5012-21.
4. Ross DS, Tuttle RM. Observing micropapillary thyroid cancers. *Thyroid* 2014, 24(1):3-6.
5. Sherma SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9356):501-11.
6. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140(4):317-22.
7. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1):9-29.
8. Aghaei A, Ayati N, Shafiei S, Abbasi B, Zakavi SR. Comparison of treatment efficacy 1 and 2 years after thyroid remnant ablation with 1110 versus 5550 MBq of iodine-131 in patients with intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2017; 38(11):927-31.
9. Brandão CDG, Miranda AE, Corrêa ND, Sieiro Netto L, Corbo R, Vaisman M. Radioiodine therapy and subsequent pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(4):534-40.
10. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4):992-1000.
11. Ko KY, Yen RF, Lin CL, Cheng MF, Huang WS, Kao CH. Pregnancy outcome after 131I therapy for patients with thyroid cancer: a nationwide population-based cohort study. *Medicine* 2016; 95(5):e2685.
12. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, et al. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008; 49(5):845-52.
13. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37(4):606-12.
14. Fard-Esfahani A, Hadifar M, Fallahi B, Beiki D, Eftekhari M, Saghari M, et al. Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2009; 12(1):37-40.
15. Zakavi SR, Zare NS, Shafiei S, Sadeghi R, Fekri N, Mazloun KZ, et al. Which complaint has the most clinical effect on quality of life of thyroid cancer survivors in long term follow up? *Iran J Nucl Med* 2015; 23(1):21-6.
16. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25(1):133-8.