

Tiroler Landeskrankenanstalten Ges.m.b.H.
Landeskrankenhaus - Universitätskliniken - Innsbruck
Universitätsklinik für Nuklearmedizin
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck
Vorstand: O. Univ.-Prof. Dr. Irene Virgolini
Tel.: +43-512-504/22651, Fax: +43-512-504/22659
nuklearmedizin@i-med.ac.at

3d. Radiojodtherapie beim Schilddrüsenkarzinom

Allgemeine Information für Ärzte und Pflegepersonal

I. Grundlage

Jod-131 wird seit den 40er Jahren erfolgreich in der Therapie von malignen Schilddrüsenerkrankungen, und in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt.

Jod-131 ist ein beta- und gammastrahlendes Isotop mit einer Halbwertszeit von 8.04 Tagen. Die maximale Betaenergie beträgt 0.61MeV, die mittlere Betaenergie 0.19 MeV. Die Reichweite der Betastrahlung beträgt ca. 2 mm im Gewebe. Jod-131 reichert sich spezifisch im Schilddrüsengewebe und dessen Metastasen an. Dadurch wird das umgebende Gewebe geschont.

Histologische Einteilung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms:

- ❖ papilläres Schilddrüsenkarzinom
Histologie: epithelialer Tumor mit herdförmiger oder durchgängiger papillärer Differenzierung.
- ❖ Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
Histologie: epithelialer Tumor mit follikulärem oder trabekulärem Wachstum.

TNM-Klassifikation

TNM-Klassifizierung (seit 2003)

T1: Tumor \leq 2 cm

T2: Tumor $>$ 2 cm aber \leq 4.0 cm

T3: Tumor $>$ 4 cm nicht organüberschreitend
(bzw. maximale Infiltration
auf Musc.sternocleidomastoideus beschränkt)

T4: organüberschreitend (Trachea, Ösophagus,
N. laryngeus recurrens etc.)
und das undifferenzierte Karzinom

TNM-Klassifizierung nach UICC 1997

T1: Tumor \leq 1 cm

T2: Tumor $>$ 1 cm \leq 4 cm

T3: Tumor $>$ 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse

T4: Tumor jeder Größe, Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

N1: regionäre Lymphknotenmetastasen

N1a: einseitig- ipsilateral zum Primärtumor

N1b: bilateral, in der Mittellinie, kontralateral oder mediastinal

Mx: Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.

M0: kein klinischer Nachweis von Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen nachweisbar

Prävalenz der differenzierten Schilddrüsenkarzinome

Klinisch diagnostizierte Schilddrüsenkarzinome betragen weniger als 1% der malignen Neoplasien. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 2: 3-4. Im Autopsiematerial beträgt die Inzidenz 7.5% bei Männern und 5.1% bei Frauen.

Thyreoglobulin (Tg)

Thyreoglobulin ist ein wichtiger und sensitiver Tumormarker in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Es ist ein in der Schilddrüse produziertes Glykoprotein. Thyreoglobulin wird von normalen Thyreozyten, aber auch von Tumorzellen differenzierter Schilddrüsenkarzinome gebildet. In der Nachsorge deutet ein Anstieg des Thyreoglobulins im Serum auf ein Rezidiv (oder auf Metastasen) hin.

Risikofaktoren

Für die Entstehung der Schilddrüsenkarzinome werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Ein anerkannter Risikofaktor für die Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms ist eine vorangegangene Bestrahlung der Halsregion, besonders im Kindesalter mit einer Latenzzeit von 6-30 Jahren.

Jodmangel wird als weiterer Risikofaktor diskutiert. Auffallend ist, dass in Regionen mit ausreichender Jodversorgung überwiegend papilläre Schilddrüsenkarzinome auftreten, in Jodmangelgebieten dagegen mehr follikuläre Tumore diagnostiziert werden (diese haben eine schlechte Prognose).

Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen. In den letzten Jahren wurden charakteristische Veränderungen in verschiedenen Protoonkogenen und Tumor-Suppressorgenen identifiziert.

II. Indikationen

Die Radiojodtherapie des differenzierten papillären bzw. follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist eine wirksame und risikoarme therapeutische Maßnahme. Ziel der Radiojodtherapie ist die Zerstörung von radiojodspeichernden Schilddrüsenresten bzw. von jodspeichernden Tumorrezidiven oder Fernmetastasen.

Bei papillärem Mikrokarzinom (pT1aN0M0, Durchmesser <1.0 cm) besteht nach UICC 1997 keine Indikation zur Radiojodtherapie. In Abhängigkeit von Risikofaktoren wird an der Univ.-Klinik für Nuklearmedizin Innsbruck für das Stadium T1 nach TNM 2003 (Tumor \leq 2 cm) die Durchführung einer Radiojodtherapie individuell diskutiert.

III. Kontraindikationen

Schwangerschaft und Stillperiode

IV. Vorbereitung bzw. Voruntersuchungen

a.) Vor der Ablationstherapie mit ^{131}I (Ersttherapie)

❖ *Thyreoidektomie*

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechetat-Schilddrüsenszintigraphie unmittelbar nach der Operation. Histopathologische Klassifizierung nach WHO und Stadien-Einteilung nach UICC (International Union against Cancer) bzw. TNM. Postoperativ keine Hormonsubstitution und vor allem keine jodhaltigen Kontrast- bzw. Desinfektionsmittel. Weiterhin ist die Gabe von jodhaltigen Medikamenten untersagt. Jodarme Diät (siehe **Merkblatt**)

❖ *4 Wochen nach Thyreoidektomie*

Klinische Untersuchung

Laborparameter: TSH (sollte nach Thyreoidektomie 30-50 mU/L sein), Thyreoglobulin mit Wiederfindung, TAK, Blutbild und Differentialblutbild, Kalzium und Phosphat.

Sonographie mit Volumetrie

Radiojodtest (7.4 MBq ^{131}I , Uptake nach 24 Stunden)

Dosisabschätzung mit Hilfe der Quimby-Marinelli Formel

Aktivität (MBq):
$$\frac{\text{Schilddrüsenreste (g)} \times \text{angestrebte Dosis (Gy)} \times 25}{24 \text{ Stunden-Uptake (\%)} \times T_{1/2 \text{ eff.}}$$

*Ablation der Schilddrüsenreste mit 3.7 - 5.5GBq ^{131}I -NaI
Posttherapeutischer Nativscan am Tag der Entlassung
TSH-suppressive SD-Hormontherapie (2 µg/ kg KG)*

Hormonelle Einstellungskontrolle nach 6 Wochen
Klinisch, FT3, FT4, TSH, TG, Ultraschall.

b) Radiojodtherapie nach Restaging des Patienten

(sollte 4-6 Monate nach Ablation der Schilddrüsen-Reste erfolgen)

Absetzen der Schilddrüsenhormonsubstitution für 4-6 Wochen. Der basale TSH-Wert sollte über 50 mU/L sein. Eine 14-tägige Überbrückung mit Trijodthyronin (25 µg Tab 2x1 tgl. für 2 Wochen) ist möglich. Auch diese muss 2 Wochen vor der Radiojodtherapie abgesetzt werden!

Die *Gabe von Thyrogen®* ohne das Absetzen der Schilddrüsen-Medikation bei Metastasen bzw. bei starken Beschwerden in der Schilddrüsen-Hormonpause ist möglich. Die Dosierung beträgt 0.9 mg Thyrogen® i.m. (2 Tage in Folge) vor der Radiojodtherapie.

Das Therapie- und Nachsorgeschema ist abhängig von der Histologie, TNM-Klassifikation und vom Alter des Patienten.

Bei erhöhtem Thyreoglobulinspiegel, jedoch ohne Nachweis von radiojod-speichernden Metastasen, kann auch im Einzelfall eine Hochdosis ¹³¹I-Nal Therapie mit 7.4 GBq durchgeführt werden.

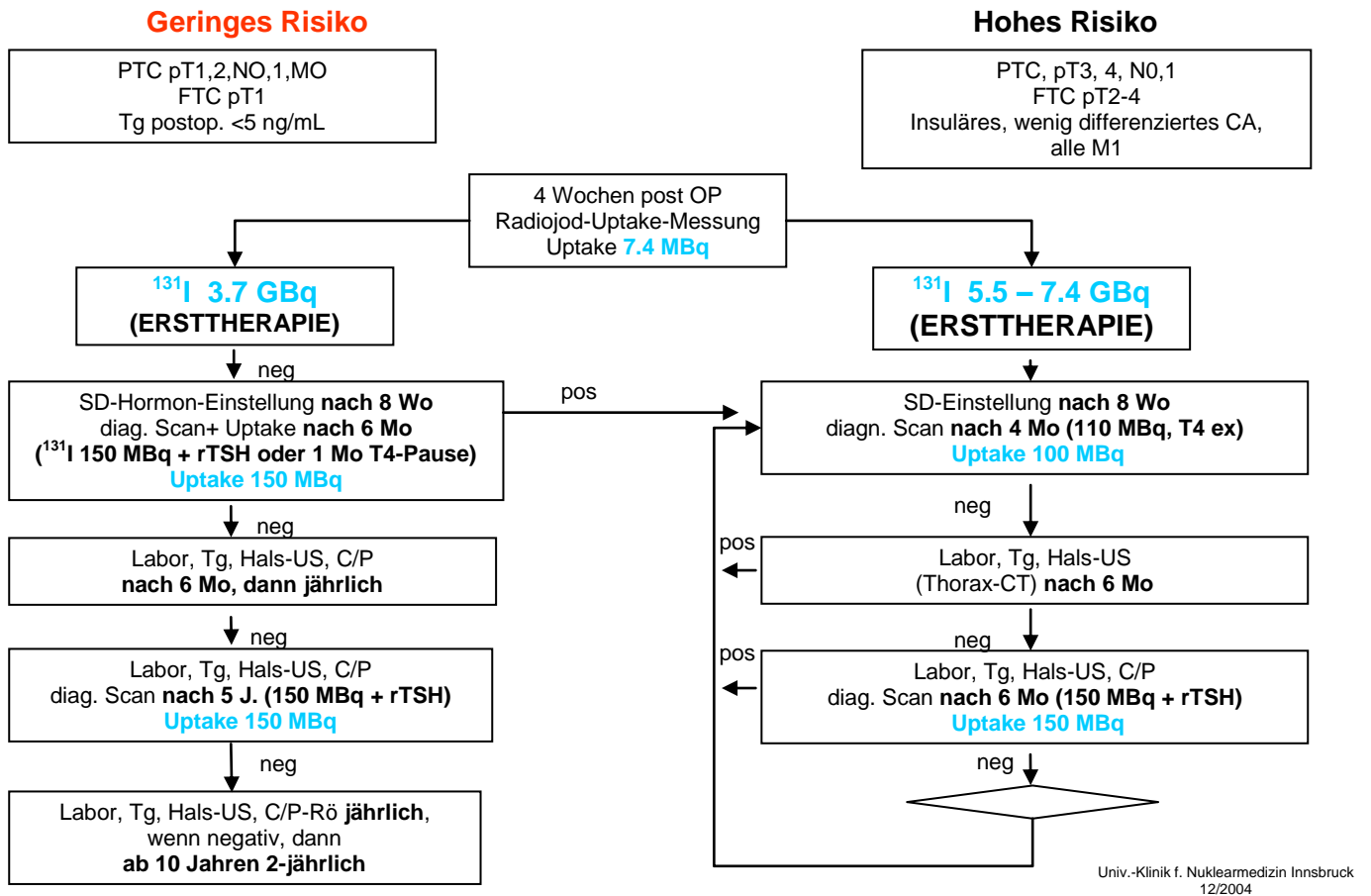
Redifferenzierung entarteter SD-Karzinome

Beim Verlust der Jod-Anreicherungseigenschaft (Dedifferenzierung des Tumors) besteht die Möglichkeit einer Redifferenzierungstherapie mit Hilfe von Retinoiden.

Experimentelle Therapieansätze:

Bei fehlendem Jod-Uptake können alternative Therapieansätze erwogen werden, z.B. eine peptidrezeptor-medierte Therapie mit radioaktiv +/- nicht radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga (siehe eigenes Informationsblatt).

Karzinom-Therapie-Nachsorge-Schema



V. Durchführung

Die Radiojodtherapie ist aus Strahlenschutzgründen nur unter stationären Bedingungen möglich.

Ablation der Schilddrüsen-Reste nach chirurgischer Intervention

- ❖ Standardaktivität mit 3.7 GBq ^{131}I -NaI. In der Regel orale Applikation als Jodkapsel, im Einzelfall auch als Flüssigkeit oder i.v. möglich.
- ❖ Je nach Restgröße der Schilddrüse ist eine Kortikosteroidgabe zu erwägen.
- ❖ Nahrungskarenz mindestens 4 Stunden vor, und 2 Stunden nach der Applikation.
- ❖ Messung der individuellen Kapselaktivität unmittelbar vor Applikation.
- ❖ Tägliche intratherapeutische Aktivitätsmessung des Patienten zur Dosimetrie.
- ❖ Ganzkörper-Szintigraphie zum endgültigen Staging (am Entlassungstag, jedoch nicht früher als 72 Stunden nach Applikation).
- ❖ Begleitende Maßnahmen: reichlich Flüssigkeit, um häufiges Harnlassen zu gewährleisten. Bei Obstipation Laxantiengabe (täglicher Stuhlgang), Stimulation der Speicheldrüsen, z.B. mit Zitronensaft, Magenschleimhaut-Schutz, Eiskrawatte bzw. Antiphlogistika (bei entzündlicher Reaktion im Halsbereich).
- ❖ Radiojodtherapie von Lokalrezidiven, Lymphknoten-, Fernmetastasen-inoperablen sowie nicht vollständig operablen Tumoren:
Weitgehend identisches Vorgehen wie bei Ablation, aber höhere Aktivitäten mit 7.4. GBq verabreicht werden sollen.
Bei der ersten Radiojodtherapie ist die ^{131}I -Aufnahme in den Metastasen am höchsten, während sie in der Folge (bedingt durch Strahlenwirkung im Tumorgewebe) abnimmt.

Beim Vorliegen von zerebralen oder spinalen Metastasen mit lokaler Kompressionsgefahr ist die Gabe von Kortikosteroiden indiziert.

Medikamentöse Begleittherapie

TSH-suppressive Schilddrüsenhormongabe, Beginn 2 Tage nach Applikation der Therapiedosis. Die Dosierung sollte ca. 2.5 µg pro kg Körpergewicht Levothyroxin betragen (individuelle Einstellung).

VI. Resultate

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome gelten allgemein als prognostisch günstige Tumore und heben sich damit positiv von der Mehrzahl bösartiger Geschwulste ab. Die positiven Ergebnisse der standardisierten Therapie (Thyroidektomie, Radiojodtherapie, TSH-suppressive Hormontherapie) sind auch vom histologischen Typ, Tumorstadium und Patientenalter abhängig.

Auch beim Vorliegen von lokal rezidivierenden Lymphknoten, Fernmetastasen, inoperablen sowie nicht vollständig operablen Tumoren verbessert eine Radiojodtherapie die Prognose.

Papilläre Karzinome: 10 Jahre Überlebensrate 85-90%

Follikuläre Karzinome: 10 Jahre Überlebensrate 75-80%

VII. Nebenwirkungen

a) frühe

- ❖ Lokale, schmerzhafte Schwellung der Restschilddrüse, des Tumors bzw. der Metastasen (Häufigkeit 10-20%, abhängig von der Gewebemasse).
- ❖ Passagere Gastritis (Häufigkeit ca. 30%).
- ❖ Passagere Knochenmarksverdrängung mit Abfall der Thrombozyten bzw. Leukozyten (Häufigkeit bis zu 70%, abhängig von der Therapieaktivität).
- ❖ Radiogene Sialadenitis (Häufigkeit ca. 30%).

b) späte

- ❖ Sicca-Syndrom (Häufigkeit 10-20%).
- ❖ Knochenmarksdepression (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Aktivität, selten).
- ❖ Leukämie mit einer Latenz von 5 und mehr Jahren, Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapieaktivität ca. 1%).
- ❖ Lungenfibrose bei speichernden Metastasen (Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapieaktivität ca. 1%).
- ❖ Azoospermie (sehr selten, Häufigkeit abhängig von der kumulativen Therapieaktivität).

VIII. Nachsorge

Die Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome sollte risikoorientiert und lebenslang sein.

Sechs Wochen nach der Ersttherapie wird eine ambulante Kontrolle der Schilddrüsenhormonparameter durchgeführt. Die Substitutionstherapie bzw. Suppressionstherapie muss lebenslang erfolgen.

Das durchzuführende Stagingprogramm (alle 4 bis 6 Monate, 5 Jahre lang, dann jährlich, nach 10 Jahren zweijährlich) umfasst: Tastbefund, Sonographie des Halses, Bestimmung von TG und TG-Wiederfindung, TG-Antikörper (TAK), Schilddrüsenhormone.

Untersuchungen mittels Jod-131 Ganzkörperszintigraphie nach 4-wöchiger Schilddrüsenhormonpause: 4 Monate nach, 2 Jahre nach, 5 und 10 Jahre nach Ablationstherapie.

Bei jodspeichernden Metastasen werden die oben angeführten Untersuchungsabstände verkürzt.

IX. Literatur

1. Biersack HJ, Grünwald F, Thyroid Cancer, *Springer Verlag 2001*
2. Gemenjäger E, Heitz Ph, Seifert B, Martina B, Schweizer I. Differentiated thyroid carcinoma, *Swiss Med Weekly 2001, 131:157-163*
3. Clinical Endocrinology, The role of ¹²³I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to ¹³¹I-scanning: evidence of negative therapeutic uptake due to stunning, *55. 515-521*
4. EANM Procedure Guidelines for Therapy with Iodine-131. *Eur J Nucl Med. 2003; 30:BP-BP31*
5. Riccabona G. *Thyroid cancer: Its Epidemiology Clinical features and treatment. Springer Verlag 1987.*
6. Cavalieri R, Nuclear imaging in the management of thyroid carcinoma.
7. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with Iodine-131 (Sodium-Iodide), *Version 1.0, approved 2002.*
8. Schlumberger MJ, Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med 1998, 338:297-306.*
9. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Leisner B, Moserl E, Reiners Chr, Schicha H, Schober O. Empfehlungen der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie, *AWMF-Leitlinieb.*
10. Sherman St. I, Thyroid carcinoma, *Lancet.*