

UDK 616.441-006-085 ; 615.849.5:546.15

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.224-231

**PRIMENA RADIOJODIDA U TERAPIJI BENIGNIH BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE (SA ISKUSTVOM CENTRA ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE)****RADIOIODINE THERAPY IN BENIGN THYROID DISEASES: 50 YEAR EXPERIENCE OF CENTRE FOR NUCLEAR MEDICINE OF THE CLINICAL CENTRE OF SERBIA***Branislava Radović*

CENTAR ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

**Sažetak:** Prve eksperimente na štitastoj žlezdi zečeva izveli su Sol Herc i Artur Roberts radioizotopom J128, 1937. godine, a već 1941. su 130J primenili u lečenju žene sa hipertireozom. Najveći deo oralno unetog radioaktivnog joda se apsorbira u početnim delovima tankog creva, izlučuje se putem bubrega i fecesa, a pored tireoideje, nakuplja se i u pljuvačnim žlezdama, sluznici želuca, horioidnom pleksusu, posteljici i žlezdanom tkivu dojke. Tireoidni klirens radiojodida je obrnuto srazmeran unosu stabilnog joda. Indikacije za terapijsku primenu radiojodida su: Grejvs-Bazedovljeva bolest; Plamerova bolest, kao terapija izbora; netoksična struma kod pacijenata kod kojih hirurška intervencija nosi prevelik rizik; subklinička hipertireoza. Apsolutna kontraindikacija za primenu radiojodida je trudnoća bolesnice, dojenje i spora akumulacija 131I. Za određivanje doze 131I koriste se metode koje se zasnivaju na procenjenoj masi tireoideje, sposobnosti da akumulira radiojodid, vremenu njegovog zadržavanja u štitastoj žlezdi. Preporučene terapijske doze se kreću od 60Gy do 400 Gy. Željeni efekat terapije je trajna hipotireoza. Najvažniji faktori koju utiču na radiojodidnu terapiju su: uzrast, pol, veličina tireoideje, količina unetog stabilnog joda, antitireoidni lekovi, kortikosteroidi, pušenje. U Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije je pre 54 godine aplikovana prva terapijska doza radiojoda za lečenje hipertireoze. Za to vreme lečeno je preko 5460 pacijenata. Povodom obeležavanja 50 godina radiojodidne terapije u Srbiji evaluirano je 3027 pacijenata Centra za nuklearnu medicinu KCS. Najviše je bilo žena sa Grejvs-Bazedovljevom bolešću (1426). Posle godinu dana od aplikacije RJ, najveći broj pacijenata je bio eutireoidan 1865 (61%).

**Ključne reči:** radiojodid, terapija, benigne bolesti, štitasta žlezda, Grejvs, struma.

**Summary:** Saul Hertz and Arthur Roberts performed first experiments on the thyroid gland of rabbits using radioisotope 128J in 1937, and in 1941 they applied radioiodine to a female patient with hyperthyroidism. A major part of the orally ingested radioactive iodine is absorbed in the initial portions of the small intestine. Radioiodine is excreted by the kidneys and faeces, and is accumulated by salivary glands, gastric mucosa, choroide plexus, placenta and breasts. Radioiodine thyroid uptake is inversely proportional to the intake of stable iodine. The indications for radioiodine therapy in benign thyroid diseases are: failure after antithyroid drug therapy in Graves-Basedow disease, in Plummer's disease as the treatment of choice, in patients with nontoxic goitre in whom surgery may be high risk, subclinical hyperthyroidism. Absolute contraindications for radioiodine therapy are pregnancy, lactation and low radioiodine thyroid uptake. The dose calculation is based on the estimated thyroid mass (volume), thyroid ability to accumulate radioiodine and the radioiodine retention time in the thyroid. The recommended therapeutic doses range from 60Gy to 400Gy. Smaller doses (60Gy to 150Gy) are associated with more frequent recurrence. The higher doses are the most suitable for Plummer disease treatment (up to 400Gy). Permanent hypothyroidism is considered as the desired effect of the 131I therapy. The most important factors that influence the 131I therapy are: age, sex, thyroid size, dietary iodine intake, antithyroid drugs, corticosteroids, smoking. The first radioiodine therapy in benign thyroid disease in the Centre for Nuclear Medicine of the Clinical Centre of Serbia was performed 54 years ago. More than 5,460 patients were treated during that period. On the occasion of the 50<sup>th</sup> anniversary of radioiodine therapy, 3,027 patients of the Centre for Nuclear Medicine CCS were evaluated, mostly being women with Graves-Basedow disease (1426). Nontoxic goitre was treated in 654 patients, Plummer's disease in 576 patients and subclinical hyperthyroidism in 96 patients. The largest number of the treated patients (1865 - 61%) were euthyroid one year

after radioiodine treatment. The experience in radioiodine treatment of benign thyroid diseases in Centre for Nuclear Medicine of Clinical Centre of Serbia, confirmed the effectiveness and safeness of <sup>131</sup>I therapy.

**Key words:** radioiodine therapy, benign diseases, thyroid gland, Graves, goitre

### ISTORIJSKI PODACI

Priča o radiojodidu počinje još 1934. godine, kada je Enriko Fermi na Kraljevskom Univerzitetu u Rimu pronašao novih 14 elemenata jednostavnijim postupkom nego što je do tada to činio bračni par Žolio Kiri, a što je objavljeno iste godine u časopisu *Nejčer*. Jedan od tih novih elemenata bio je J131. Danas poznajemo 37 izotopa <sup>127</sup>J53, a izotopi <sup>123</sup>J, <sup>124</sup>J, <sup>125</sup>J, <sup>127</sup>J, <sup>129</sup>J, <sup>131</sup>J su neki koji se koriste u medicinske svrhe [1, 2, 3].

Ideja da se radioaktivni jod upotrebi za ispitivanje štitaste žlezde javila se 12. novembra 1936, za vreme svečanog ručka koji je na harvardskom Medicinskom fakultetu upriličio dr Karl Kompton, predsednik Tehnološkog instituta u Masačusetsu (TIM). Tema skupa bila je „Šta fizika može da učini za biologiju i medicinu“. Kada je grupa lekara tom prilikom postavila pitanje o radioizotopima joda, Kompton im je predočio Fermijem rad. Jedan od prisutnih lekara bio je i Sol Herc, upravnik Klinike za štitastu žlezdu Opšte bolnice u Masačusetsu.

Sol Herc i Artur Roberts (fizičar TIM) su prve eksperimente na štitastoj žlezdi zečeva izveli radioizotopom J128, koji ima poluvreme raspada od 25 minuta i malu aktivnost. Rezultate su objavili

krajem 1937. Bila je to prva studija o vezivanju radiojodida u tireoideji. Pri eksperimentu je uočeno da vezivanje radiojodida u tireoideji zavisi od količine unetog stabilnog joda. 4. novembra 1940, lekar i fizičar, prvi put primenjuju ciklotronski proizvod J130 u lečenju žene sa hipertireozom. Njena tireoideja je po njihovoj proceni vezivala 80% radiojodida.

Herc je u maju 1941. na sastanku američkog Društva za klinička istraživanja predstavio rezultate 8 osoba lečenih izotopom J130. Prosečna aplikovana aktivnost je bila 144 MBq (55-240 MBq), a, da bi izbegao pogubne efekte tireotoksikoze, pacijentima je davao velike količine stabilnog joda. Autori ove studije su 3 meseca posle aplikacije radiojodida zaključili da je bilo i izlečenih i neizlečenih pacijenata.

11. maja 1946, kad je rat već bio završen, zbog kojeg je morao da prekine svoj rad sa radiojodidnom terapijom i pacijente ostavi svom saradniku Čepmanu, Herc uspeva da objavi u časopisu JAMA rezultate koji pokazuju da je od 29 lečenih pacijenata, 21 postao eutireoidan. Slične rezultate kao i Hercove objavljuje u istom broju istog časopisa i Čepman. Jedina razlika je bila u tome što Čepman nije koristio stabilni jod u saniranju efekata postradiojodidne tireotoksikoze.

Slika 1. Originalna tabela dr Sola Herca sa prvih 29 pacijenata lečenih <sup>131</sup>I (preuzeto sa [http://saulhertzmd.com/yahoo\\_site\\_admin/assets/docs/HistVignette\\_complete031.215110704.pdf](http://saulhertzmd.com/yahoo_site_admin/assets/docs/HistVignette_complete031.215110704.pdf)).

SERIES NO.	CASE-HOSP NO.	DOSE OF <sup>131</sup> I (mCi) DATE OF ADMINISTRATION	BMR BEFORE ADMINISTRATION	BMR LEVEL OFF IODIDES	TIME OFF IODIDES	THYROID SIZE (g)	ESTIMATED THYROID WGT (3m)	% OF BMR FACED BY 12 HOURS	ESTIMATED THYROID IRADIATION (r)
6	MICHAEL K. MGN-227582	23mCi 7-28-41 17mCi 7-30-41	+45	26C-42 (F-9) 14Y-43C-160 JAN-46 (F-7)	4 WRS+	N	45	35 22	320 280 390 300
7	ALLISON D. (CASE 73) MGN-319927	13mCi 5-18-41 13mCi 5-21-41	+65	1-B-26 (F-6)	4 WRS	N	45	20 (P) 2.0 (P)	260 220 (P) 280 250
8	WAGNER R. (CASE 73) MGN-324791	15mCi 9-24-41	+30	2-17-45 (F-3) 3-21-46 (F-9)	7 MOS 2 X N	N	40	15	300 650 420
9	MILDRED G. MGN-322935	49mCi 11-26-41	+30	1-B-45 (F-10)	4 WRS	N	60	17	750 380
11	FRANCES H. MGN-198910	58mCi 4-9-42	+57	7-9-42 (F-2) 2-24-43 (F-9) 2-5-46 (F-3)	3.5 WRS	N	60	17	750 500
12	FREDYAND L. MGN-334330	25mCi 5-15-42	+53	45 (F-10) 2-3-46 (F-3)	3 WRS	N	60-75	26	350 750
13	DOROTHY B. MGN-335541	12mCi 6-9-42	+30	3-45 (F-6) 2-3-46 (F-3)	3 WRS	N	40	71	750
15	MARY V. MGN-362811	4mCi 8-11-42 4mCi 8-11-42	+35	4-45 (F-6) 2-3-46 (F-3)	10 MOS	N	40	10	2000
17	GEORGE T. BEN-101256	13mCi 8-15-42	+50	6-10-44 (F-5) 1-6-46 (F-9)	3 WRS+	N	60	14	1500
18	WALTER G. MGN-367094	105mCi 8-15-42	+35	8-22-46 (F-9) 2-16-46 (F-3)	3 WRS+	N	40	15	2000
20	ANN L. MGN-353371	10mCi 11-14-42	+50	4-3-45 (F-3) 2-16-46 (F-3)	2 WRS+	N	45	20	1600
21	RICHARD T. BEN-47686	14mCi 11-20-42	+45	1-B-46 (F-10)	3 WRS+	N	50	15 (P)	3000
22	ESTHER R. MGN-37176	13mCi 3-9-43	+20	6-30-43 (F-8)	2 WRS+	N (KI)	55	33	2200
23	MARGARET D. MGN-385741	8mCi 3-15-43 10mCi 3-16-43	+55	4-9-43 (F-11) 2-16-46 (F-3)	2 WRS+	N (KI)	75	76	500
24	WIFE ANNE MGN-379402	10mCi 3-26-43 40mCi 3-27-43	+40	12-45 (F-3)	2 WRS+	N (KI) (KI)	50	57 31	1000
25	SOPHIE R. MGN-379581	16mCi 6-2-43	+44	9-28-44 (F-7) 4-27-45 (F-9) 3-20-46 (F-3)	2 WRS+	N (KI) (KI)	50	20.6 63.0	750
26	BESSIE W. MGN-379583	12mCi 4-6-43	+39	45 (F-10) 1-16-46 (F-3)	2 WRS+	N	45	85	550
27	WILFRIED K. MGN-398698	15mCi 4-12-43	+40	7-17-45 (F-3) 2-16-46 (F-3)	2 WRS+	N	50	35	1600
28	MARGARET H. MGN-398698	10mCi 4-13-43 110mCi 4-13-43	+55	12-45 (F-3) 2-3-46 (F-3)	2 WRS+	N	75	---	2080
29	VOLTAIRE R. MGN-398852	8mCi 3-23-43 4mCi 3-30-43	+30	3-16 (F-4)	2 WRS+	N	55	19 33 (P)	1280 250

\* B.M.R. ISOTONE FIGURES INDICATE NO LOSS OF IODINE FROM THYROID DURING DECAY; THEY ARE THEREFORE EXCESSIVE. THEY WERE NOT MEASURED FOR CASES 3-29.

Komisija za Atomsku energiju Sjedinjenih Država je posle Drugog svetskog rata dozvolila upotrebu fisionih produkata u medicinske svrhe. Pošto se pokazalo da izotop  $^{131}\text{I}$  ima bolje fizičke osobine, da ne nosi značajniji rizik od sekundarnih maligniteta i da je njegova proizvodnja jeftinija u odnosu na proizvodnju  $^{130}\text{I}$ , upravnik Medicinskog odeljenja Opšte bolnice u Masačusecu, prof. Huard Minsk zauzima stav da je radioaktivni jod najbolji lek za Grejvsovu bolest.

#### RADIOJODID U TIREOIDEJI

Tireoidni klirens joda je 50ml/min. Klirens radiojodida je obrnuto srazmeran unosu stabilnog joda. 90% oralno unetog radioaktivnog joda se u prvom satu resorbuje u početnim delovima tankog creva, a iz ekstracelularnih prostora se eliminiše akumulacijom u tireoideji i izlučivanjem putem bubrega. U distalnim tubulima Henleove petlje se reapsorbuje 75%, te se mokraćom izluči 40-70%, a fecesom 10%.  $^{131}\text{I}$  se nakuplja u pljuvačnim žlezdama, sluznici želuca, horioidnom pleksusu, posteljici i žlezdanom tkivu dojke.

Veći deo ciklotronski dobijenog joda je izotop  $^{130}\text{I}$ , a svega 10% je  $^{131}\text{I}$ . Razlike u fizičkim osobinama ova dva terapijska izotopa joda su sledeće:  $^{131}\text{I}$  ima vreme poluraspada 8,04 dana, a  $^{130}\text{I}$  0,525 dana; oba izotopa emituju  $\beta$  česticu: njen domet u vodi je kod  $^{131}\text{I}$  2,2mm, a srednja energija 0,191keV, dok  $\beta$  čestica  $^{130}\text{I}$  ima domet od 4,2 mm, a srednju energiju od 0,27MeV. Manja energija zračenja, duži poluživot i manja prodornost u tkivu (manje radijaciono razaranje tkiva) čine  $^{131}\text{I}$  pogodnijim za terapijsku upotrebu [1, 4].

Benigne bolesti štitaste žlezde koje se danas leče radiojodidom su:

- Grejvs-Bazedovljeva (GB) bolest (difuzna toksična autoimuna struma);
- Plamerova bolest (jedan ili više hipersekretujućih autonomnih fokusa);
- netoksična struma;
- subklinička hipertireoza (biohemijski definisana kao perzistentno nizak nivo TSH uz normalne nivoe T4 i T3 u krvi).

Indikacije za terapijsku primenu radiojodida su:

- GB bolest, kod koje nije postignuta trajna remisija godinu dana posle lečenja antitireoidnim lekovima;
- Plamerova bolest – ovo je terapija izbora jer primena antitireoidnih lekova nema efekta;
- netoksična struma, ako pacijent ima tegobe kao što su dispnea ili disfagija, a hirurška intervencija nosi prevelik rizik;
- subklinička hipertireoza može biti jedna od indikacija s obzirom da ovi pacijenti imaju

povećan rizik od atrijske fibrilacije i smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem. Zato postoji opšta saglasnost (potekla iz USA) da bi lečenje radiojodidom trebalo razmotriti kod ovakvih pacijenata.

Apsolutne kontraindikacije za primenu radiojodida su trudnoća bolesnice, dojenje i spora akumulacija  $^{131}\text{I}$ . Relativne kontraindikacije su veliki čvorovi ili velika struma. Iako postoji strah da će edem tireoideje, koji se dešava prvog dana od aplikacije radiojodida, dovesti do ugušenja, to se u praksi nije dogodilo čak ni kod velikih multinodoznih retrosternalnih struma. Zato je veličina žlezde relativna kontraindikacija.

Kada se govori o leku, uvek se postavlja pitanje odgovarajuće doze za postizanje željenog terapijskog efekta. Doza, u fizičkom smislu, jeste količina energije koju apsorbuje jedinica mase (J/kg = Gy).

$$D = \frac{kA \sum niEi\phi_i}{m}$$

**D** – doza,

**A** – aktivnost  $^{131}\text{I}$ ,

**niEi** – broj čestica sa energijom  $E_i$  koja se emituje po nuklearnoj tranziciji,

**m** – masa tireoideje,

**$\phi_i$**  – frakcija energije apsorbovana u mm.

Za određivanje doze  $^{131}\text{I}$  se koriste metode koje se zasnivaju na procenjenoj masi tireoideje, na njenoj sposobnosti da akumulira radiojodid, kao i na vremenu njegovog zadržavanja u štitastoj žlezdi. U upotrebi su Marineli-Kvimbijev metod, metod interne radijacione doze, metod Internacionalne komisije za radiološku zaštitu.

Marineli jev metod je najčešće i najduže korišćen metod, dok se danas savetuje izračunavanje aplikovane doze metodom Internacionalne komisije za radiološku zaštitu.

Marineli jeva formula:

$$^{131}\text{I}[A] = \frac{D(MBq)m(g)24.67}{RAIU \max(\%)EffT1/2}$$

**A** – aktivnost  $^{131}\text{I}$ ,

**D** – doza ciljnog tkiva,

**m** – masa tireoideje,

**RAIU** – brzina akumulacija  $^{131}\text{I}$  u tireoideji,

**Eff T1/2** – efektivni poluživot  $^{131}\text{I}$  u žlezdi.

Formula koju za računanje aktivnosti za datu dozu preporučuje Evropska asocijacija nuklearne medicine (EANM) jeste [5]:

$$A[MBq] = \frac{F}{\ln 2} \cdot \frac{M[g] \cdot D[Gy]}{\int_0^{\infty} RIU(t) dt}$$

**A** – aktivnost <sup>131</sup>I,

**F** – faktor konverzije,

**M** – masa tireoideje,

**D** – doza za ciljno tkivo,

**RIU** – brzina akumulacija <sup>131</sup>I u tireoideji.

Postojanje brojnih načina za izračunavanje adekvatne doze radiojodida kao leka ukazuje da još uvek ne postoji idealan način. Dosadašnji pristupi su manjkavi zbog neopravdanog očekivanja da su masa tireoideje i njena sposobnost da veže i zadrži <sup>131</sup>I jedine veličine koje utiču na dozu. Bez obzira na aplikovanu dozu, lečeni pacijenti ipak, na kraju, postanu hipotireoidni. Zato se kao krajnji cilj terapije ne postavlja eutireoidno stanje, već hipotireoidizam koji se kontroliše preparatima levotiroksina. Hipotireozu je lakše lečiti nego tireotoksikozu izazvanu navedenim entitetima.

Pri ovakvim načinima računanja terapijske doze (aktivnosti), radijacioni rizik od apsorbovane doze je ipak precenjen, što u krajnjem slučaju može da dovede do aplikacije manje doze nego što je pacijentu neophodno za izlečenje. Postoje dva koncepta određivanja konačne doze: koncept ablativne („fiksne”) doze i koncept „individualne” doze. Većita je dilema koji je od njih bolji.

**Koncept ablativne doze** preporučuje dozu od 250Gy koja u 90% lečenih pacijenata dovodi do eutireoze ili hipotireoze. Doze od 60Gy do 150Gy daju velik procenat eutireoidnih stanja, ali i povećan broj osoba koje zahtevaju aplikaciju nove doze. Kod pacijenata sa GB bolešću, naročito kod onih koji su razvili i tireoidnu orbitopatiju, preporučuje se doza od 300Gy koja brzo destruiše tireoideju i uvodi pacijenta u hipotireoidno stanje. Za pacijente sa autonomnim toksičnim čvorom preporučuju se doze od 300Gy do 400Gy s kojim je uspešnost terapije i do 90%.

**Koncept „individualne” doze** podrazumeva određivanje aktivnosti <sup>131</sup>I za svakog pacijenta ponaosob [6]. Studija Pitersa i dr. je pokazala da su kod individualno računatih aktivnosti <sup>131</sup>I pacijenti primali doze od 50Gy do 150Gy, iako je aktivnost računata da se postigne doza od 100Gy. Srednja primljena doza je bila 119Gy. Terapija je bila „ravnomernije” uspešna (hipotireoza) u grupi ovakvih GB bolesnika, u odnosu na masu tireoideje. Pacijenti kojima je bila namenjena „fiksna” aktivnost od 555MBq primili su srednju dozu od 208Gy. Terapija je u ovoj grupi bolesnika bila uspešnija kod osoba sa manjom

žlezdom. Autori, ipak, zaključuju da ni „fiksna” ni „individualna” doza ne eliminišu GB na zadovoljavajući način, ali zagovaraju upotrebu individualne doze. Poređenje terapijskog uspeha različitih fiksnih doza nije pokazalo statistički značajnu razliku među njima [7, 8].

Ne postoji idealan test koji može da predvidi klinički odgovor na ozračivanje, uključujući i ono koje potiče od <sup>131</sup>I. Efekat na tireocite proizvode β čestice koje prelazeći put od 1-2mm u tkivu i oštećuju ne samo hromozome tireocita, već i drugih ćelija. Pokazalo se da aktivnosti od 111MBq/kg do 2,037GBq/kg tkiva izazivaju sledeće radijacione efekte: prvog dana uočljiv je periglandularni edem sa infiltracijom limfocitima, polimorfonuklearnim ćelijama i mast ćelijama. Drugog dana štitasta žlezda postaje eozinofilna masa sa prepoznatljivim folikulima samo u perifernim delovima, a trećeg dana prisutna dolazi do potpune destrukcije tireoideje. Ove oštećene ćelije se vremenom eliminišu, a potpun oporavak od β čestičnog zračenja <sup>131</sup>I se postiže posle 24 meseca [9]. Interesantno je da upotreba nekih supstanci, kao što je ekstrakt ginkobilobe, neutrališe genotoksični efekat <sup>131</sup>I kod pacijenata sa GB bolešću i pri tom ne remeti klinički ishod.

Radiojodidna terapija dovodi do ireparabilnog oštećenja DNK i inicira destruktivne procese u tkivu štitaste žlezde koji na kraju dovode do kliničkog cilja: smanjenja tireoidne funkcije i/ili njene veličine. Dugo vremena posle terapije histološki se nalaze adenomatozni čvorovi sa cističnim promenama (promene na oksifilnim ćelijama), kao i različit stepen hroničnog tireoiditisa.

Tireoidna ošamućenost (thyroid stunning) je fenomen pri kojem je preuzimanje radiojodida štitastom žlezdom smanjeno zbog prethodnog ozračivanja jonizujućim zračenjem. Ovaj fenomen se javlja u vezi sa smanjenim nivoom natrijum-jodidnog simportera (NIS) i sa znacima prekida ćelijskog ciklusa. Pojava je primećena i pri veoma malim ozračivanjima (0,15Gy), odnosno zavisi od vrste radioizotopa i doze ozračivanja i nije vezana za ćelijsku smrt. Interesantno je da spoljne ozračivanje povećava nakupljanje radiojodida u zavisnosti od doze, bez obzira na usporenu ćelijsku proliferaciju koja se pri tom dešava. Efekat „ošamućenosti” tireoideje ima značaja i kod terapije benignih bolesti štitaste žlezde, naročito pri ponavljanjima aplikacija doza u GB bolest jer se javlja i pri malim dozama ozračivanja. U toku prvih sati posle prve aplikacije terapijskog radiojodida započinje „samoošamućivanje”, koje može biti odloženo i do 2 dana, a pojačava se u sledeće 3 do 4

nedelje, i, čini se, sasvim nestaje posle četiri nedelje od primene radiojodidne terapije [1].

Efekti radiojodidne terapije se procenjuju merenjem nivoa TSH i slobodne frakcije T4 u krvi, najranije posle 2 nedelje, a optimalno posle 2 meseca od primene <sup>131</sup>I [6]. Test brzine akumulacije radiojodida u štitastoj žlezdi, takođe, može da se koristi za procenu efekta terapije kod osoba sa toksičnim adenomom. U ovom slučaju, popravljaju se inicijalno niske vrednosti testa i dostižu vrednosti fiziološkog opsega.

Danas se trajna hipotireoza smatra željenim efektom terapije kod svih bolesnika lečenih radiojodidom. Ona se dešava različitim brzinom, kod različitim osoba (u prvim mesecima posle aplikacija <sup>131</sup>I ili za 5, 10 ili više godina), ali se desi kod svih lečenih osoba. U međuvremenu lečene osobe su eutireoidne.

U 3% do 20% slučajeva javlja se prolazna hipotireoza, definisana kao porast serumskog nivoa TSH i/ili nizak nivo tireoidnih hormona. Teško ju je predvideti, češća je kod pacijenata kod kojih je brzina akumulacije posle 2 sata bila veća od 70%, a vrlo je retka kod pacijenata lečenih dozama većim od 370MBq. Ako je TSH na prvoj postterapijskoj kontroli veći od 45mIU/L, malo je verovatno da je hipotireoza prolazna.

Mehanizmi nastanka prolazne hipotireoze su nejasni: ili je reč o imunološkom odgovoru, ili se radi o smanjenom broju funkcijskih tireocita. Kada se hipotireoza javi posle radiojodidne terapije kod tireotoksičnog adenoma, malo je verovatno da je prolazna, te se supstituciona terapija preparatima levotiroksina može uvesti bez odlaganja.

#### DA LI RADIOJODIDNA TERAPIJA IMA NEŽELJENE EFEKTE?

Neželjeni postterapijski efekti se mogu javiti u vezi sa funkcijom tireoideje, sa njenom veličinom, kao imunološki odgovor, i kao posledica ekstratireoidnog ozračivanja.

Studija sa 7209 hipertireoidnih pacijenata, koji su lečeni radioaktivnim jodom između 1950. i 1989, pokazala je povećanu smrtnost zbog tireoidnih, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, kao i pojavu preloma kostiju u prvoj godini po terapiji. Druga studija je pokazala povećanu smrtnost od kardiovaskularnih bolesti za 12%, a takav trend se nastavio i sledećih 35 godina. Ostaje, ipak, nejasno da li je takav trend posledica preegzistirajuće tireoidne bolesti ili same radiojodidne terapije [10, 11].

Stopa izlečenja radiojodidnom terapijom je obrnuto srazmerna dvadesetčetvoročasovnoj fiksaciji. Ovo se objašnjava brzim obrtom joda u

hipermetaboličkim tireocitima: ovakvi tireociti proizvode veću količinu vodonik-peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) koja je neophodna za sintezu tireoidnih hormona. Smanjenje tireocitnog metabolizma menja intraćelijsku ravnotežu između stvaranja slobodnih radikala i odbrane od istih, što čini da tireocit postane radiosenzitivniji.

#### FAKTORI KOJI UTIČU NA RADIOJODIDNU TERAPIJU

##### *Uzrast i pol*

Ne može se sa sigurnošću proceniti uticaj uzrasta i pola na RJ terapiju. Postoje podaci koji ukazuju da je dečja tireoideja radiorezistentnija u odnosu na adultnu štitastu žlezdu. S druge strane, studije ukazuju na obrnutu povezanost uzrasta i ishoda terapije, podržavajući mišljenje da je mlada tireoideja radiosenzitivnija. Muški pol je povezan sa gorim ishodom terapije, dok se postterapijska hipotireoza češće javlja kod žena.

##### *Veličina štitaste žlezde*

Preterapijska veličina tireoideje može da bude nezavisan prediktor uspeha RJ terapije. Studije uglavnom potvrđuju obrnutu povezanost između preterapijske veličine (zapremine žlezde) i postterapijskog smanjenja iste. Rad Muru-Netoa i dr. je pokazao da je terapija kod žlezde od 62g i manjih, oko 7 puta uspešnija nego u većih žlezda [1, 12].

##### *Tireoidna antitela*

Antireceptorska-TSH antitela su visoko specifični i senzitivni marker GB bolesti. Neke studije su pokazale povezanost pojave postterapijske hipotireoze sa postterapijskim porastom ovih i antitireoidno-stimulišućih antitela.

##### *Kortikosteroidi*

Kortikosteroidi u velikim dozama smanjuju poluzivot <sup>131</sup>I, te mogu da oslabe efekte terapije.

##### *Antitireoidni lekovi*

Metaanaliza 14 randomiziranih kliničkih studija je potvrdila da upotreba antitireoidnih lekova (ATL) smanjuje terapijske efekte radiojodida, bez obzira u kom periodu se primenjivala: pre RJ terapije, za vreme ili posle RJ terapije. Takođe se pokazalo da je rizik od hipotireoze smanjen ako se ATL daju za vreme ili posle aplikacije <sup>131</sup>I. Ovi lekovi utiču na biokinetiku <sup>131</sup>I i ne bi trebalo zanemariti ovu činjenicu ako ne želimo da bolesnik primi manju dozu nego što je potrebno za njegovo izlečenje.

Prekid terapije ATL 2 dana pre aplikacije J131 povećava primljenu dozu za 50% jer povećava „fiksaciju” i produžava radiojodni poluživot. Biokinetika 131J u tireoideji je, zbog prisustva ATL, nepredvidljiva, a samim tim i efekti radiojodidne terapije. ATL, blokiranjem organifikacije joda, menjaju veličinu folikularnog epitela, veličinu samog folikula, te na taj način utiču i na efekte terapije. Neke studije pokazuju da PTU ima dugotrajniji radioprotektivni efekat u odnosu na metimazol (čak i do 55 dana, po jednom istraživanju). Pokazalo se, takođe, i da vreme bez ATL dobro korelira sa stopom izlečenja radijodidom.

Lečenje multinodularne toksične strume AT lekovima povećava rizik od postterapijskog hipotireoidizma zbog „fenomena krađe” (steal phenomena) jer lek utiče samo na zdravo perinodularno tkivo štitnjače.

#### **Pušenje**

Dobro je poznata povezanost pušenja sa bolestima štitaste žlezde. Pušači imaju 3,3 puta veću šansu da razviju GB bolest u odnosu na nepušače. Sa prestankom pušenja nestaje i ovaj rizik. Pušenje povećava i rizik od TO (tireoidne orbitopatije), nezavisno od rizika koji za TO nosi sama GB bolest. Zato se kod ovakvih bolesnika pre RJ terapije započinje preventivna terapija kortikosteroidima. Pušenje nosi i povećan rizik od strume u oblastima siromašnim jodom. U oblastima sa dovoljnom količinom joda, ovakav rizik ne postoji. Ne zna se kako pušenje utiče na izlečenje radiojodidom, niti kako utiče na smanjenje tireocita kod netoksičnih struma [1].

#### **Drugi faktori**

Litijum blokira oslobađanje joda iz tireoideje, smanjuje sintezu tireoidnih hormona i povećava poluživot 131J u štitastoj žlezdi. Ovo je idealna situacija za RJ terapiju jer se povećava radijaciona doza, a smanjuju efekti postterapijske tireotoksikoze.

Rekombinantni humani TSH značajno stimuliše tireocite i unos joda, povećavajući broj natrijum-jodnog simportera na njihovoj bazalnoj membrani. Primena rhTSH ima mnogo veći značaj u postoperativnoj evaluaciji pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde, nego kod RJ terapije benignih tireoidnih bolesti.

Diuretici stimulišu izlučivanje brojnih minerala, pa i joda. Ovo bi moglo poboljšati „fiksaciju” RJ u tireoideji jer se smanjuje put stabilnog joda u organizmu. Ipak, diuretici se ne

koriste za poboljšanje RJ terapije, ni kod karcinomskih, ni kod benignih tireoidnih bolesti.

#### **PRIMENA RADOJODIDA U CENTRU ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE**

Lečenje benignih tireoidnih bolesti je u Srbiji počelo pre 54 godine. Za to vreme lečeno je više od 5460 pacijenata. Način aplikacije 131J se nije menjao do danas, a blisko sledi principe koje je postavio Sol Herc.

Najveći broj od 3027 pacijenata Centra za nuklearnu medicinu KCS, evaluiranih povodom proslave 50 godina nuklearne medicine u Srbiji, jesu žene sa GB bolešću, njih 1426. Od 477 muškaraca, od GB je lečeno 275. Od toksičnog adenoma je lečeno 576 osoba, 474 žene i 102 muškarca; od strume, 654 osoba, 563 žene i 91 muškarac. 96 pacijenata je lečeno radiojodidom iz „drugih” razloga, kao što je subklinička hipertireoza. Samo jednu dozu u toku lečenja primilo je 2045 žena, odnosno 505 muškaraca, a sa dve i više doza lečeno je 355 žena, odnosno 122 muškarca. Hipertireoza je kod žena trajala u proseku 4,9 godina, a kod muškaraca 4,2 godine, pre nego su primili 131J.

Konačna odluka lekara (specijaliste nuklearne medicine) da se aplikuje terapijski radiojodid donosi se na osnovu testa brzine akumulacije radiojodida u štitastoj žlezdi. Prethodno pripremljen pacijent *per os* unosi kapsulu ili rastvor J131 u aktivnosti od 1,85MBq. Pacijent se priprema na sledeći način: obustavi se terapija ATL (tiamazol ili propiltiouracil) na dve nedelje pred planiranu aplikaciju radiojoda. Osigura se da pacijent namirnicama ne unese preveliku količinu stabilnog joda (stabilnog joda ima u ekscesu u mineralnim vodama („Minakva”), orahovači, zelenim oraščićima potopljenim u medu, aroniji, u lekovima kao što je amjodaron hlorid, u antisepticima (polivinilpirolidon jod), u radiološkim kontrastnim sredstvima). Količina radioaktivnog joda koja se nakupila u tireoideji meri se za to dizajniranom sondom 3 sata, odnosno 24 sata posle njegovog unošenja. Opseg fizioloških vrednosti za teren Srbije iznosi 7% do 20% od unete aktivnosti 131J posle 3 sata, odnosno 27% do 45% posle 24 sata. Vrednosti veće od navedenih ukazuju da je žlezda „spremna” da primi 131J u terapijske svrhe. Izuzetak je Plamerova bolest u kojoj se zbog veličine autonomnog hiperaktivnog čvora ne očekuje povećan obrt 131J u tireoideji (perinodularno suprimovano tkivo, tj. „zdravo” tkivo ne vezuje 131J).

Terapijska aktivnost radiojodida se u Centru za nuklearnu medicinu KCS određuje individualno prema svakom pacijentu, a na osnovu mase štitaste žlezde, veličine dvadesetčetvorčasovne „fiksacije” 131I, u cilju da se masi od g tireoideje aplikuje aktivnost od 37 kBq do 44kBq. Masa štitaste žlezde se približno procenjuje palpacijom. Na prvi kontrolni pregled pacijent se poziva posle 3 meseca od aplikacije

radiojodida jer se smatra da je to optimalno vreme za analizu krvi na TSH i FT4. Konačan efekat terapije se procenjuje za godinu dana. Rezultati Centra za nuklearnu medicinu KCS pokazuju da je prve godine posle aplikacije terapijske aktivnosti 131I bilo eutireoidnih 1274 pacijenta (1079 žena, 195 muškaraca). Hipotireoidnih je bilo 929 osoba (786 žena i 143 muškarca).

Slika 2. Terapijska lista pacijenta lečenog radioaktivnim jodom.

КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР СРБИЈЕ		ТЕРАПИЈСКА ЛИСТА	
ИДЕ		5436	
Број протокола			
Тер. број			
Датум			
Презиме и име	Матични број		
Адреса	Година рођења		
Ко упућује на лечење	Занимање: <i>кројачица</i>		
Када је отпочела хипертиреоза (год.)	<i>пре 2,5 године</i>	Досадна терапија	<input checked="" type="checkbox"/> Медикаментна <input type="checkbox"/> Оперативна
Објективни налаз	Пулс: /мин.	Темпер: <i>36,5</i>	Кож: <i>топла</i>
Екзофталмометрија	Баз:	ОС:	ОД:
Локални налаз на врату:	Дифузна струма:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0a <input checked="" type="checkbox"/> 0b <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
Нодозна струма:	Солитарни нодус:	<input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> D	
Лабораторијски налази:	T4	pmol/l	T3
FT4	<i>28,3</i>	pmol/l	FT3
TBG	mg/l	T4/TBG	TSH
			<i>0,005</i>
			( под терапијом )
TGH тест:	0 min.	20 min.	
Тест фиксације I - 131:	3 <sup>h</sup> <i>40,4</i> %	24 <sup>h</sup> <i>59,2</i> %	
Сцинтиграфски налаз:	ЗАКЉУЧАК: Тип хипертиреозе: <input type="checkbox"/> Minstena Graves <input type="checkbox"/> Adenoma toxicum <input type="checkbox"/> Str. polydonosa toxica <input type="checkbox"/> Друго		
Маса тироидеје:	гр	Број uCi по граму ткива:	гр
АПЛИКАЦИЈА I-131	ДОЗА (mCi)	ДОЗА (mBq)	Потпис
I	<i>7. XI 2011.</i>	<i>10 mCi</i>	<i>370 MBq</i>
II			<i>BRADOVIĆ</i>
III			
IV			
V			

### ZAKLJUČAK

Iskustvo lekara Centra za nuklearnu medicinu KCS u lečenju benignih bolesti štitaste žlezde radiojodidom kod više od 5460 pacijenata potvrđuje još jednom efikasnost, bezbednost i jednostavnost primene ove vrste terapije.

### LITERATURA

- Bonnema S, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012; 33: 920-80.
- Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med.* 2012; 42: 164 -70.
- Hertz B. Saul Hertz, MD (1905-1950): A Pioneer in the Use of Radioactive Iodine. *Endocr Pract* [serial on the Internet] 2010 July/August [cited 2014 august 15]; 16 (4): [about 3 p.] Available from: [http://saulhertzmd.com/yahoo\\_site\\_admin/assets/docs/HistVignette\\_complete031.215110704.pdf](http://saulhertzmd.com/yahoo_site_admin/assets/docs/HistVignette_complete031.215110704.pdf)
- Han R. Lečenje Grejvsove bolesti radioaktivnim jodom. *Glasnik* [cited 2014 august 15]; [about 4p.] Available from: <http://www.cigota.rs/sites/default/files/Document4.pdf>
- Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 2218-28.

6. Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: clinical guidelines. Report of a Working Party. London: RCP, 2007. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/radioiodine-management-benign-thyroid-disease.pdf>
7. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated <sup>131</sup>I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25: 186-93.
8. Santos RB, Romaldini JH, Ward L. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed iodine (<sup>131</sup>I) doses for Graves disease treatment. *Clin Nucl Med.* 2012; 37: 241-4.
9. Soley M, Foreman N. Radioiodine therapy in Graves' disease. *J. Clin Invest* 1949; 28: 1367-1374.
10. Franklin J, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge R and Boyle P. Mortality after the Treatment of Hyperthyroidism with Radioactive Iodine. *N Engl J Med* 1998; 338: 712-718.
11. Metso S, Auvinen A, Salmi J, Huhtala H, Jaatinen P. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 450-7.
12. Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, Amorim BJ, de Lima MC, Etchebehere EC, et al. Predictive factors of failure in a fixed 15 mCi <sup>131</sup>I-iodide therapy for Graves' disease. *Clin Nucl Med.* 2012; 37: 550-4.