

Ruben Han

## LEČENJE GRAVESOVE BOLESTI RADIOAKTIVNIM JODOM

**Sažetak:** Postoje tri osnovna terapijska pristupa bolesnicima s hipertireoidizmom. To su lečenje tireosupresivnim lekovima, totalna ili skoro-totalna tireoidektomija i lečenje radioaktivnim jodom. Cilj svakog načina lečenja hipertireoidizma je smanjenje sinteze i sekrecije tireoidnih hormona i dovođenje njihovih nivoa u cirkulaciji u fiziološke opsege. Kao i kod tireoidektomije cilj radiojodne terapije je ablacija funkcionalnog tkiva štitaste žlezde. Ako se aplikuje odgovarajuća količina radioaktivnog joda nastaje ili remisija bolesti ili trajna tireoidna insuficijencija. Iako se radioaktivni jod primenjuje u terapiji više od 60 godina nekoliko kontroverzi su i dalje predmet brojnih stručnih rasprava. Izbor načina lečenja tek dijagnostikovane Gravesove bolesti zavisi od težine kliničke slike, socio-ekonomskih okolnosti u kojima se lečenje sprovodi, životnog doba bolesnika i iskustva tireoidologa-terapeuta. Većina je saglasna u stavu da konačni ishod lečenja zavisi od brojnih činilaca a kada se lečenje sprovodi radioaktivnim jodom od veličine apsorbovane doze jonizujućeg zračenja u datoj zapremini tireoidnog tkiva. Radiojodna terapija Gravesove bolesti je selektivna, interna i metabolička brahi-radioterapija. Konačni izbor načina lečenja se određuje na individualnoj osnovi i menja se u odnosu na svakog bolesnika posebno.

**Ključne reči:** radioaktivni jod, terapija. Gravesova bolest.

**Abstract:** Radioiodine therapy for Graves' disease Several therapeutic modalities are available for the treatment of patients with hyperthyroidism. These are long-term antithyroid drug medication, total or near-total surgical resection and therapy with radioactive isotopes of iodine. The purpose of all forms of treatment is to diminish thyroid hyperfunction and to lower the thyroid hormones levels in circulation. As with surgery, the objective of radioiodine therapy is to ablate functional thyroid tissue. Radioiodine, given in enough amount can induce either remission of disease or permanent hypothyroidism in all patients. Despite the fact that radioiodine therapy was introduced almost sixty years ago several questions are still the subject of dispute. How to treat patients with Graves disease, when first diagnosed, is influenced by geographical location, volume of the goitre, age of the patient, severity of hyperthyroidism and the personal experience of the treating physician. It is accepted by most thyroidologists that the only factor influencing the outcome of Graves' disease treated by radioiodine is the radioactivity dose delivered to a certain thyroid volume. Radioiodine therapy of Graves' disease is suitable and cost-effective therapy in patients with Graves' disease, though the choice regarding treatment should be taken on an individual basis, paying due respect to the course and severity of disease, the presence of Graves' ophthalmopathy and the wishes of the patient.

**Key words:** radioiodine, therapy, Graves' disease.

\* **Dr Ruben Han**, profesor nuklearne medicine, Medicinski fakultet, 11000 Beograd, Dr Subotića 8, e-mail: han@tehnicom.net

### Uvod

U lečenju hipertireoidizma primenjuju se tri terapijska modaliteta: medikamentni, hirurški i primena radioaktivnog joda. Sva tri načina lečenja su efikasni ali se odluka o izboru i indikacijama razlikuju, jer nijedan, pojedinačan način lečenje ne garantuje trajnu remisiju bolesti i stabilno eutireoidno stanje. Na izbor terapije utiču vrsta i težina kliničke slike hipertireoidizma i socio-ekonomske okolnosti u kojima se lečenje sprovodi. Primena radiokativnog joda preovladava u

Sjedinjenim Američkim Državama i nekim državama zapadne Evrope, gde se oko dve trećine bolesnika s hipertireoidizom leči na ovaj način (1), hirurško lečenje je terapija izbora u Rusiji a medikamentno lečenje u Aziji i državama dalekog istoka. Primena radioaktivnog joda u lečenju bolesti štitaste žlezde postala je moguća u vreme kada su konstruisane nuklearne mašine za proizvodnju radioaktivnih izotopa joda. Iako postoje brojne istorijske kontroverze, prva primena radioaktivnog joda u lečenju hipertireoidizma pripisuje se grupi koju su činili fizičari sa Masačusetskog Instituta za Tehnologiju (MIT) i lekari iz Masačusetske Opšte Bolnice (MGH) tokom 1943 godine (2).

Lečenje hipertireoidizma radioaktivnim jodom je posebna vrsta brahi-radioterapije koja se od uobičajene radioterapije razlikuje po tome što je *interna* (izvor jonizujućeg zračenja se unosi u organizam), *selektivna* (ozračuje se samo tkivo ciljnog organa) i *metabolička* (radioaktivni lek učestvuje u metabolizmu ćelija ciljnog tkiva).

Cilj primene radioaktivnog joda u lečenju hipertireoidizma je trajno smanjenje funkcije štitaste žlezde i normalizovanje nivoa tireoidnih hormona u cirkulaciji.

### ***Fiziološke osnove lečenja Gravesove bolesti radioaktivnim jodom***

#### **Biološka distribucija**

Za lečenje benignih i malignih bolesti štitaste žlezde skoro isključivo se koristi <sup>131</sup>I. Posle peroralnog unošenja on se brzo apsorbuje u početnim delovima tankog creva (oko 90% za jedan sat od unošenja). Apsorbovani jod se po dolasku u cirkulaciju vezuje za belančevine seruma a ekstratireoidni prostor napušta ili akumulacijom u štitastoj žlezdi ili izlučivanjem putem bubrega. Najveći deo <sup>131</sup>I filtriranog u glomerulima se reapsorbuje u distalnim delovima tubula (oko 75%). Manje količine <sup>131</sup>I se akumuliraju u zaušnim i podviličnim pljuvačnim žlezdama, sluznici želudca, horiodnom pleksusu, posteljici i žlezdanom tkivu dojke.

Tokom prvog prolaska kroz štitastu žlezdu ekstrahuje se oko jedna petina ukupne količine <sup>131</sup>I u cirkulaciji. Tireoidni klirens joda u zdravih osoba je do 50 ml/min i obrnuto je proporcionalan unosu stabilnog joda hranom. Intratireoidni pul joda je oko 10 mg u zdravih osoba a metabolički obrt joda je veoma spor. Oko 40% unete količine <sup>131</sup>I ima veoma kratak efektivni poluživot (0.43 dana). Ostatak od oko 60% se znatno duže zadržava u organizmu (efektivni poluživot oko 7.61 dan). Mokraćom se izluči oko 40 – 70% unetog joda, fecesom do 10%. Radioaktivni jod izlučen pljuvačkom se najvećim delom vraća u želudac i ponovo apsorbuje iz tankog creva. Ekskrecija znojem je zanemarljiva a sa aspekta radiobiološke zaštite značajna samo u bolesnika koji su primili velike doze <sup>131</sup>I (više od 3700 MBq).

#### **Mehanizam dejstva**

Aktivni tireociti ne razlikuju stabilni jod od njegovih radioaktivnih izotopa i istim mehanizmom ih akumuliraju i organifikuju. Terapijski efekat radioaktivnog joda se zasniva na unutarćelijskom deponovanju energije beta čestica nastalih raspadom jezgara njegovih atoma. Posledice ozračivanja i sledstvene radijacione povrede tireocita su značajno produženje vremenskog intervala između ćelijskih deoba ( $G_0$  faza u interfazi ćelijskog ciklusa), prestanak deobe, pokretanje mehanizma apoptoze i raspad tireocita praćenih raspadom žlezdanih meškova. Posle destrukcije folikulskih ćelija zapremine štitaste žlezde i sinteza i sekrecija tireoidnih hormona se smanjuju, nastaje bujanje vezivnog tkiva, stvaranje fibroznih traka i pseudolobulizacija žlezdanog parenhima. Izumiranje tireocita posle ozračivanja je spor, višegodišnji proces.

Veličina apsorbovane doze zračenja u žlezdanom parenhimu a i ishod radiojodne terapije zavise od:

- brzine akumulacije radioaktivnog joda u štitastoj žlezdi
- mase funkcionalno sposobnog žlezdanog parenhima i broja aktivnih tireocita u trenutku primene radioaktivnog joda.
- vremena zadržavanja radioaktivnog joda u žlezdanom tkivu
- distribucije radioaktivnog joda u žlezdanom tkivu
- osetljivosti tireocita na dejstva jonizujućeg zračenja

## **Indikacije**

Iako postoje brojne razlike u mišljenjima, većina tireoidologa-terapeuta je saglasna da su osnovne indikacije za primenu  $^{131}\text{I}$  recidivirajuća hipertireoza, neuspeh medikamentne terapije naročito u TRAB pozitivnih bolesnika, stanja posle strumektomije, životna dob bolesnika (smatra se da je optimalna životna dob  $> 45$  g.), neznatno uvećana štitasta žlezda, nepodnošljivost uobičajenih tireosupresivnih lekova i povećan intra ili postoperativni rizik.

Apsolutne kontraindikacija za terapijsku primenu radioaktivnog joda su trudnoća, dojenje i spora akumulacija joda u štitastoj žlezdi izazvana ekstratireoidnim uzrocima. Primena  $^{131}\text{I}$  je relativno kontraindikovana u bolesnika s velikom i/ili retrosternumski položenom strumom, mladih bolesnika, bolesnica koje planiraju trudnoću i bolesnika s izraženim strahom od radioaktivnosti.

## **Određivanje veličine doze radioaktivnog joda $^{131}\text{I}$**

Cilj radiojodne terapije je destrukcija funkcionalnog tkiva štitaste žlezde. Ovaj proces je u funkciji intenziteta akumulacije  $^{131}\text{I}$  u štitastoj žlezdi i mase žlezdanog tkiva. Veličina terapijske doze radioaktivnog joda se određuje na osnovu mase štitaste žlezde i rezultata testa fiksacije radiojoda po uobičajenoj formuli:

$$\text{Doza (mCi)} = (\mu\text{Ci } ^{131}\text{I} / \text{gm} \times \text{MT}) / 24\text{h TU}$$

Gde su MT – masa žlezdanog tkiva a TU rezultat testa fiksacije izražen u procentima. Postoji nekoliko različitih formula za izračunavanje terapijske doze radioaktivnog joda ali nema dokaza o njihovoj izrazitoj kliničkoj prednosti u odnosu na klasičnu formulu. Masa žlezdanog tkiva se može odrediti kliničkim pregledom, palpacijom i upoređivanjem s masom štitaste žlezde zdravih osoba ili, preciznije, pomoću ultrazvuka primenjujući neku od uobičajenih obrazaca. Preovlađuje stav da apsorbirana doza jonizujućeg zračenja od 30000 do 40000 cGy u štitastoj žlezdi sigurno izaziva ablaciju žlezdanog tkiva. Aplikovana doza od 150  $\mu\text{Ci/gm}$  (5.5 MBq/gm) radioaktivnog joda doovodi do apsorbiranja oko 12000 cGy u štitastoj žlezdi odnosno oko 4.0 cGy u čitavom telu (3).

## **Priprema bolesnika i ishod terapije**

Ako bolesnik uzima tireosupresivne lekove, terapija treba da se obustavi 5 dana pre aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda. Terapija s lekovima tipa blokatora beta receptora se nastavlja u neposrednom preterapijskom periodu i oko dva meseca posle aplikacije radiojoda. U izrazito hipermetaboličkih bolesnika može doći do pogoršanja kliničke slike izazvano masovnom destrukcijom žlezdanih meškova i povećanjem nivoa tireoidnih hormona u cirkulaciji. Ovo pogoršanje nastaje posle 10 – 20 dana od primene terapijske doze radioaktivnog joda. Opadanje nivoa tireoidnih hormona u cirkulaciji počinje posle 20 – 25 dana od davanja terapijske doze. Davanje blokatora beta receptora je opravdano sve dok bolesnik ne postane klinički i laboratorijski eutireoidan, odnosno do stabilnog normalizovanja nivoa tireoidnih hormona u cirkulaciji. Ovo nastaje za oko 8 do 12 nedelja od davanja terapijske doze  $^{131}\text{I}$ . Davanje Lugolovog rastvora, nedelju dana posle aplikacije terapijske doze će ubrzati opadanje nivoa tireoidnih hormona u cirkulaciji a neće uticati na konačni ishod terapije. U nekih bolesnika lečenih radiojodom nastaje privremeni pad nivoa tireoidnih hormona, ispod donje granice opsega normalnih vrednosti posle čega, najčešće, nastaje recidiv hipertireoidizma. U približno 20 % bolesnika, zavisno od doze  $^{131}\text{I}$  bolesnik ostaje klinički i laboratorijski hipertireoidan. Ovim bolesnicima se daje druga terapijska doza  $^{131}\text{I}$  po istom terapijskom protokolu kao i kada je dobio prvu dozu. Davanje terapijskih doza se može ponavljati sve do postizanja eutireoidnog stanja (4).

Ishod lečenja u mnogome zavisi od veličine terapijske doze. Do 50% odraslih bolesnika lečenih relativno malim dozama  $^{131}\text{I}$  (40 – 70  $\mu\text{Ci/gm}$ ) će 3 – 12 meseci posle terapije ostati klinički i laboratorijski hipertireoidno a trajna hipotireoza će nastati u 20% lečenih (5). Ako se daju veće doze

<sup>131</sup>I (100 – 200 μCi/gm) samo 5 – 10% lečenih ostaje hipertireoidno do godinu dana posle davanja doze a do 80% postaje hipotireoidno.

Uspeh terapije zavisi i od mase žlezdanog tkiva i prisustva antitela na TSH receptore (TRAb). Ishod radiojodne terapije je nepovoljniji u bolesnika s velikom strumom i visokom koncentracijama TRAb u cirkulaciji (6). Zabeležen je i nepovoljniji ishod terapije u bolesnika prethodno lečenih tiourea preparatima (PTU, MTU) nego u bolesnika lečenih imidazolskim lekovima (Metimazol, Favistan, Tiastat).

### ***Primena radiojodne terapije u bolesnika s hipertireoidizmom i očnim promenama***

Karakteristične očne promene su osobenost Gravesove bolesti. U većine bolesnika one su sasvim diskretne i vidljive samo na kompjuterizovanoj tomografiji ili ehotomografiji kao zadebljanje mišića pokretača očnih jabučica. Najčešće se uočava otok gornjeg pravog mišića (m.rectus superior). U 10 – 25 % bolesnika ove promene progrediraju ka klinički značajnim pojavama kao što su proptoz, edem vežnjača, oftalmoplegija i otok i atrofija optičkog živca (7). U skorašnjem, velikom i dobro postavljenom istraživanju uvršćeno je više od 450 ispitanika s Gravesovom bolesti bez oftalmopatije ili s veoma blago izraženim očnim znacima. Bolesnici su, prema načinu lečenja svrstani u tri grupe: lečeni samo metimazolom, lečeni samo radioaktivnim jodom i lečeni radioaktivnim jodom i kortikosteroidima (prednison u dozi od 0.4 – 0.5 mg/kg dnevno, tokom mesec dana) (8). U grupi bolesnika lečenih samo radioaktivnim jodom u 15% bolesnika je nastalo pogoršanje postojeće oftalmopatije ili se ona pojavila "de novo". Ova pojava je uočena samo u 3% bolesnika lečenih metimazolom i ni u jednog lečenih radioaktivnim jodom i kortikosteroidima (9).

### ***Zaključak***

Primena radioaktivnog joda u terapiji bolesnika s Gravesovom bolesti je efikasan i ekonomski održiv način lečenja. Konačni cilj terapije je ablacija tkiva štitaste žlezde naročito u TRAb pozitivnih bolesnika s većom strumom. I dalje postoje brojne kontroverze oko veličine doze i načina njenog izračunavanja. Posebna pažnja se posvećuje adjuvantnoj terapiji u kojoj osnovu čine blokatori beta receptora a u poslednje vreme ponovo litijum karbonatu koji značajno menja jodnu kinetiku unutar tireocita i tako utiče na usmeravanje težine postterapijske radijacione povrede. U terapiji se gotovo isključivo primenjuje <sup>131</sup>I mada ima autora koji zagovaraju primenu drugih radioaktivnih izotopa joda pre svega <sup>125</sup>I. Primena radioaktivnog joda u lečenju hipertireoidizma u dece ostaje predmet brojnih kontroverzi.

### ***Literatura***

1. Lind P.: Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease, Eur J Nucl Med (2002)29(Suppl.2):S453-S457
2. Chapman, E.M. JAMA, 1983, 250, 2042-2044.
3. Vitti P., Martino E., Aghini-Lombardi, Rago T. et al., J.Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 79, 600-603
4. Vini L., Harmer C.: Radioiodine Treatment for Differentiated Thyroid Cancer, Clinical Oncology (2000) 12:365-372
5. Manders J.M.B., Corstens F.H.M.: Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goitres, Eur J Nucl Med (2002)29(Suppl.2):S466-S470
6. Reiners C., Schneider P.: Radioiodine therapy of thyroid autonomy, Eur J Nucl Med (2002)29(Suppl.2):S471-S478
7. Han R., Žagar I., Marković S., Jakšić E., Beatović S.: Neki aspekti terapijske primene radioaktivnog izotopa joda <sup>131</sup>I, Glasnik, Institut za štitastu žlezdu i metabolizam, V br.2, 19-27
8. Reiners C., Lasman M.: Radioiodine <sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism: radiation protection and quality assurance, Eur J Nucl Med (1999)26 683-685
9. Walsh J.P., Dayan C.M. Radioiodine and thyroid eye disease. BMJ 1999;319:68-69