

## NEKI ASPEKTI TERAPIJSKE PRIMENE RADIOAKTIVNOG IZOTOPA JODA – <sup>131</sup>I

---

Prof. dr Ruben Han, dr Ivana Žagar, dr Svetlana Marković,  
dr Emilija Jakšić, dr Slobodanka Beatović  
Institut za nuklearnu medicinu  
Klinički centar, Beograd

**S a ž e t a k :** Radioaktivni izotop joda <sup>131</sup>I više od 50 godina koristi se u lečenju hipertireoidizma i nekih formi diferentovanih karcinoma štitaste žlezde. Ovaj radioaktivni lek sa fizičkim poluživotom od 8 dana, emituje značajnu količinu beta čestica srednje energije. Najveći deo emitovane energije, oko 90%, deponuje se u zoni od oko 1 mm od mesta radio-aktivnog raspada atomskih jezgara. Posledica apsorpcije energije je jonizacija molekula unutar tireocita, oštećenje molekula DNK i brojnih enzima. Ove promene dovode do smrti ćelije ili značajnog produžavanja interfaze ćelijskog ciklusa, čime se ostvaruje cilj terapije, odnosno, smanjenje produkcije hormona štitaste žlezde ili destrukcija tireocita. Preterapijskim kliničkim ispitivanjima meri se jodavidnost tireoidnog tkiva i pomoću toga određuje veličina terapijske doze. Preporučuje se da doza bude izračunata i prikazana u grejima (Gy). Kod bolesnika sa hiperfunkcijskim autonomnim adenomom i polinodoznom toksičnom strumom doze <sup>131</sup>I su veće od doza koje se daju bolesnicima sa autoimunom Grejvsovom bolešću. Bolesnik lečen radioaktivnim jodom postaje izvor jonizujućeg zračenja. Prevencija ozračivanja osoba iz neposredne okoline lečenog, postaje obaveza terapeuta i svih koji učestvuju u nezi bolesnika. Potreban je razuman kompromis između povoljnih terapijskih efekata primene radioaktivnog joda i nepovoljnih izlaganja njegovom zračenju.

**S u m m a r y :** Therapeutic use of <sup>131</sup>I is a safe and efficient for controlling hyperthyroidism and carcinoma of the thyroid but certain methodological criteria have to be met before administering radioiodine. A <sup>131</sup>I is used for therapy by virtue of its large beta particulate emissions of moderate energy delivering 90% of the energy of decay within a 0.5 – 1 mm zone, associated with an 8-day half-life. Among various effects, the radionuclide deposited in the tissues results in ionization of the thyroid cell which in turn, leads to the prolongation of G<sub>0</sub> phase in cell cycle, damage of DNA and enzymes. These events result in a delay or inhibition of the division of the thyroid cell. Depending on the dose administered, this will allow to reach the goal of the treatment, i.e. lowering thyroid hormone production and/or achieving thyroid tissue destruction. Tracer uptake studies will assess the avidity of the gland for iodine and

are recommended to be calculated in grays i.e. the radiation given to the gland. Because of the heterogeneous distribution of the radioisotope, a higher dose of  $^{131}\text{I}$  is given in multinodular goiter as compared to diffuse hyperplasia. Relatively higher dose of  $^{131}\text{I}$  are also needed in toxic adenoma, probably because of the biological properties of the autonomous thyroid tissue. Reasonable compromises have obviously to be found in order to allow the patient to continue to benefit from radioiodine therapy and at the same time, to minimize the radiation hazards to the public.

### Uvod i istorijski podaci

U savremenim nuklearnomedicinskim ustanovama tri radioaktivna izotopa joda imaju značajnu primenu ( $^{123}\text{I}$  u *in vivo* dijagnostici,  $^{125}\text{I}$  u *in vitro* dijagnostici i  $^{131}\text{I}$  u dijagnostici i terapiji). Primena radioaktivnih izotopa joda ( $^{128}\text{I}$  i  $^{130}\text{I}$ ) u tireoidologiji počinje 1935. godine u Bostonu u zajedničkom projektu Masačusetskog Instituta za tehnologiju i Masačusetske Opšte Bolnice. Tokom 1946. godine počela je rutinska proizvodnja radioaktivnog izotopa joda  $^{131}\text{I}$ . Dijagnostika i lečenje hipertireoidizma i karcinoma štitaste žlezde su od tada dobili veliki zamah a terapijska primena  $^{131}\text{I}$  nepodeljenu potvrdu i podršku stručnjaka. U novije vreme se razmatraju neki drugačiji aspekti ove vrste terapije kao što su radiobiološki pristup određivanja veličine doze i zaštita od jonizujućeg zračenja koja potiče iz lečenog bolesnika.

Cilj ovog saopštenja je da ukaže na neke, ređe razmatrane aspekte terapijske primene radioaktivnog izotopa joda  $^{131}\text{I}$ .

### Proizvodnja i fizičke karakteristike $^{131}\text{I}$

Radioaktivni izotop joda  $^{131}\text{I}$  se proizvodi u nuklearnim reaktorima. Nastaje fisijom uranijuma ( $^{235}\text{U}$ ) ili izlaganjem stabilnog telurijuma snopu neutrona.  $^{131}\text{I}$  se raspada do stabilnog ksenona ( $^{131}\text{Xe}$ ). Tokom radioaktivnog raspadanja  $^{131}\text{I}$  emituje  $\gamma$  fotone energije od 364 KeV (81%), 337 KeV (7.3%) i 284 KeV (6%) i beta čestica različitih energija. Vreme poluraspada  $^{131}\text{I}$  je 8.04 dana. Domet beta čestica ( $\beta$ ) u žlezdanom tkivu je mali, najdalje oko pola milimetra. Pre nego što se zaustavi u tkivu beta čestica može da prođe kroz nekoliko desetina tireocita ili da pređe put od nekoliko

prečnika tireoidnih folikula srednje veličine. Za dijagnostičku ili terapijsku primenu  $^{131}\text{I}$  se isporučuje kao natrijum jodid rastvoren u vodi ili zatvoren u želatinskim kapsulama. Šema radioaktivnog raspada  $^{131}\text{I}$  prikazana je na slici br. 1.

### **Biološka distribucija**

Posle peroralnog unošenja  $^{131}\text{I}$  se brzo apsorbuje u početnim delovima tankog creva (oko 90% za jedan sat od unošenja). Apsorbovani jod se u cirkulaciji vezuje za belančevine seruma a ekstratireoidni prostor napušta ili akumulacijom u štitastoj žlezdi ili izlučivanjem u bubrezima. Najveći deo  $^{131}\text{I}$  filtrovanog u glomerulima se reapsorbuje u distalnim delovima tubula (oko 75%). Manje količine  $^{131}\text{I}$  se akumuliraju u zaušnim i podviličnim pljuvačnim žlezdama, sluznici želuca, horioidnom pleksusu, posteljici i žlezdanom tkivu dojke.

Tokom prvog prolaska kroz štitastu žlezdu ekstrahuje se oko jedna petina ukupne količine  $^{131}\text{I}$  u cirkulaciji. Tireoidni klirens joda kod zdravih osoba je do 50 ml/min i obrnuto je proporcionalan unosu stabilnog joda hranom. Intratireoidni pul joda je oko 10 mg kod zdravih osoba a metabolički obrt joda je veoma spor. Oko 40% unete količine  $^{131}\text{I}$  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 a fecesom do 10%. Radioaktivni jod (kao i stabilni 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  $^{131}\text{I}$  (više od 3700 MBq).

### **Mehanizam dejstva**

Aktivni tireociti u zdravoj ili benigno ili maligno izmenjenoj štitastoj žlezdi istim mehanizmom akumuliraju i organifikuju stabilni jod ili njegove radioaktivne izotope. Terapijski efekat radioaktivnog joda se zasniva na unutarćelijskom deponovanju energije beta čestica nastalih raspadom jezgara njegovih atoma. Posledice ozračivanja

su značajno produženje vremenskog intervala između ćelijskih deoba ( $G_0$  faza u interfazi ćelijskog ciklusa), prestanak deobe ili smrt tireocita praćenih raspadom žlezdanih meškova. Posle destrukcije folikulskih ćelija nastaje bujanje vezivnog tkiva, stvaranje fibroznih traka i pseudolobulizacija žlezdanog parenhima. Izumiranje tireocita posle ozračivanja je spor proces.

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

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

### **Dozimetrija i načini aplikovanja**

Određivanje veličine terapijske doze radioaktivnog joda zasniva se delom na empirijskim, a delom na egzaktnim osnovama, i deli se na dva osnovna i dva sporedna pristupa. Dva osnovna pristupa su „terapijski režim malih” i „terapijski režim velikih doza” a dva sporedna su „terapijski režim jedne aplikacije” i „terapijski režim frakcionalnih aplikacija”. Iskustva velikog broja centara, koji se bave ovom terapijom, ukazuju da izbor pristupa ne utiče značajno na njen konačan ishod odnosno da je učestalost postterapijske hipotireoze nezavisna od primenjenog metoda određivanja veličine doze.

Bez obzira na izbor terapijskog pristupa, formule za izračunavanje veličine doze zasnivaju se na: a) veličini štitaste žlezde; b) postojanju ili odsustvu nodusa u žlezdanom parenhimu; c) brzini akumulacije radioaktivnog joda.

Veličina štitaste žlezde i postojanje intratireoidnih nodusa mogu se proceniti na osnovu scintigrama i palpatornog nalaza ili, mnogo preciznije, pomoću ehotomografije. Brzina akumulacije izračunava se pomoću testa fiksacije radioaktivnog joda. Najčešće i rutinski primenjivana formula je:

$$Doza(MBq) = \frac{Masa(gr) \times MBq / gr}{\% fiksacije(24 h)}$$

Nešto ređe korišćena formula zasnovana na radiobiološkim efektima je:

$$Doza(MBq) = \frac{Masa(gr) \times doza(Gy) \times 25}{T / 2_{eff}(dani) \times \% fiksacije(24 h)}$$

Bez obzira na primenjen terapijski režim, ili formulu za izračunavanje veličine doze, konačni ishod radiojodne terapije teško je predvideti. S kliničkog aspekta ishod terapije zavisi, između ostalog i od:

- vrste strume (nodozne strume su po pravilu rezistentnije i zahtevaju veće doze)
- veličine strume (velike, naročito polinodozno izmenjene strume su rezistentnije)
- intenziteta kliničke slike (bolesti s izrazitom hipertireozom slabije reaguju\*)
- prethodne terapije (izgleda da dugotrajna tireosupresivna terapija povećava radiorezistenciju).

Aplikacija terapijske doze radioaktivnog joda je peroralna, bilo da se koristi vodeni rastvor radioaktivnog joda ili želatinske kapsule.

### Uticaj lekova na biodistribuciju i kinetiku <sup>131</sup>I

Brojne biološki aktivne supstancije u lekovima, dijagnostičkim i pomoćnim lekovitim sredstvima menjaju biološku distribuciju i kinetiku <sup>131</sup>I. Najčešća posledica primene ovih supstancija je usporavanje ili blokada akumulacije joda u štitastoj žlezdi. Pre dijagnostičke ili terapijske primene <sup>131</sup>I neophodno je steći potpuni uvid u dotadašnju medikamentnu terapiju. U tabeli broj 1. su navedeni najčešći primenjivani farmakološki agensi koji menjaju metabolizam unetog radioaktivnog joda kao i vreme potrebno da posle obustave njihovog uzimanja neželjeni efekat postane zanemarljiv.

\* Verovatno zbog ubrzanog intratireoidnog metabolizma joda.

### **Bolesnik lečen sa $^{131}\text{I}$ kao izvor jonizujućeg zračenja**

Odmah posle aplikacije terapijske doze radioaktivnog joda bolesnik postaje izvor jonizujućeg zračenja. Lečenje hipertireoidizma i benigne eutireoidne strume pomoću  $^{131}\text{I}$  u većini zemalja sprovodi se ambulantno, a lečenje bolesnika sa metastazama diferentovanih karcinoma štitaste žlezde u posebnim, namenski građenim terapijskim odelenjima. Zračenju su izloženi bolničko osoblje, članovi porodice lečenog i sve osobe koje se sa njim susreću. Nepotrebno izlaganje jonizujućem zračenju može da se izbegne ili značajno umanji tako što se bolesnik izoluje i da se njemu i osobama iz okoline daju detaljna, najbolje napisana, uputstva o ponašanju tokom postterapijskog perioda. Uputstva se odnose na održavanje telesne higijene obolelog, odsustvo s posla, ograničen boravak na javnim mestima i u javnom saobraćaju, izbegavanje kontakta s decom. Kriterijumi koji određuju ove mere zavise od količine radioaktivnosti date i zadržane u bolesniku. Na tabeli broj 2. prikazane su mere predostrožnosti i trajanje tih mera u odnosu od veličine aplikovane doze radioaktivnog joda.

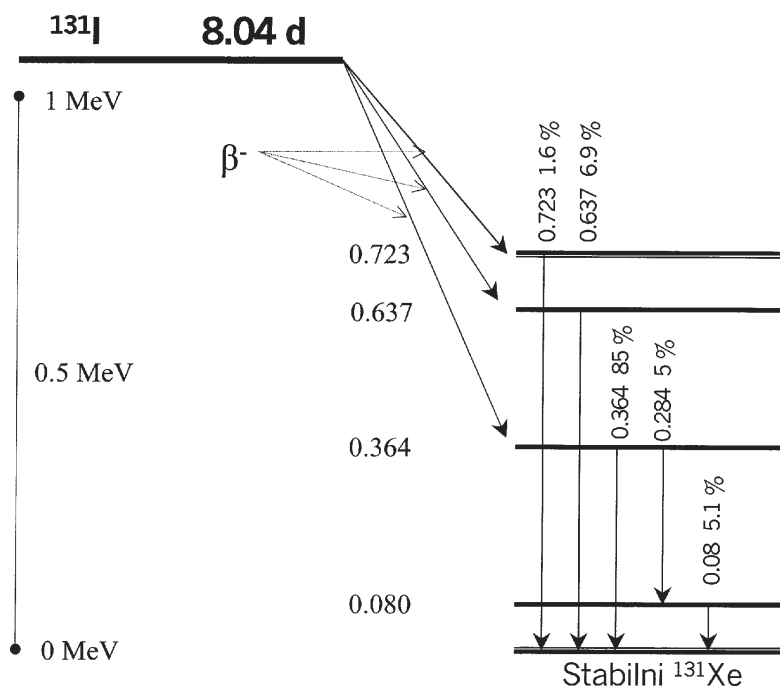
GLASNIK

Lek ili grupa lekova	Mehanizam dejstva na akumulaciju radioaktivnog joda u štitastoj žlezdi	Vreme od prekida terapije do normalizovanja akumulacije radioaktivnog joda u štitastoj žlezdi
Tireosupresivni lekovi (iz grupe imidazola i tiourea preparata)	Ometaju procese jodinacije u tireocitima	3 – 10 dana, zavisi od doze i trajanja terapije
Lekovi koji sadrže hormone štitaste žlezde Samo T4 Samo T3 T3 + T4	Supresija nivoa TSH i smanjenje transmembranskog transporta joda	2 nedelje 4 nedelje 4 nedelje
Ekspektoransi, neki polivitaminiski preparati, preparati "zdrave hrane"	Kompetitivna blokada transmembranskog transporta joda	Zavisi od količine joda i trajanja terapije, 2 – 6 meseci
Lekovi koji sadrže značajne količine joda (Amiodaron)	Kompetitivna blokada transmembranskog transporta joda	Zavisi od količine joda i trajanja terapije, 2 – 6 meseci
Preparati joda za površinsku upotrebu u hirurgiji i stomatologiji	Kompetitivna blokada transmembranskog transporta joda	Zavisi od količine joda i trajanja terapije, do 9 meseci
Kontrastna sredstva u rentgenologiji  - za intravensku upotrebu - za peroralnu upotrebu - uljani preparati - za mijelografiju	Kompetitivna blokada transmembranskog transporta joda	2 meseca 6 – 12 meseci 6 – 12 meseci 2 – 10 godina (!)
Fenilbutazon Salicilati Kortikosteroidi Natrijum nitroprusid Benzodiazepini Antikoagulansi Antihistaminici Antiparazitici Penicilin Sulfonamidi Tolbutamid Tiopental		Zavisi od količine, do 2 nedelje 10 dana 10 dana 7 dana 10 dana 7 dana 7 dana 7 dana 7 dana 7 dana 7 dana 7 dana

Tabela br. 1. Lekovi, dijagnostika i pomoćna lekovita sredstva koja utiču na metabolizam joda

Preporučeno ponašanje	Aplikovana doza $^{131}\text{I}$ u MBq			
	do 200	200 - 400	400 - 600	600 - 800
Izbegavanje putovanja u javnom saobraćaju, odsustvo sa radnog mesta	0	0	1	2
Spavanje odvojeno od partnera i dece	0	0	1	2
Izbegavanje javnih mesta i bliskih susreta s drugim licima	1	5	9	12
Odsustvo sa radnog mesta (ako je neizbežan blizak kontakta sa strankama)	1	5	9	12
Zabranjeni susreti s trudnicama, rad s decom i rad na mestima izloženim drugim vrstama jonizujućeg zračenja	14	21	24	27

Tabela br. 2. Preporučene mere predostrovnosti u ponašanju lečenih pomoću  $^{131}\text{I}$  i njihovo trajanje (u danima); modifikovano prema: *Journal of the Royal College of Physicians of London* (1995; 29: 464–469).



Slika br. 1. Šema radioaktivnog raspada  $^{131}\text{I}$



**Literatura**

1. Hamilton D.: *<sup>131</sup>I Therapy for thyroid Cancer: Environmental Consideration*, Nuclear Medicine Newsletter, King Saud University, Volume 3, No. 4, 21–22, 1996.
2. Mettler Jr. A. F., Guiberteau M. J.: *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, 4<sup>th</sup> Edition, W. B. Saunders Comp. Chapter 7, pp. 121–123, 1983.
3. Becker D. V., Hurley J. R.: *Radioiodine treatment of hyperthyroidism*. In: Sandler M. P., Coleman R. E., Wackers F. J., et al. (eds): *Diagnostic Nuclear Medicine* (ed 3), Baltimore, Williams & Wilkins, Chapter 50, pp. 943–958, 1996.
4. Hurley J. R., Becker D. V.: *Treatment of thyroid cancer with radioiodine (<sup>131</sup>I)* In: Sandler M. P., Coleman R. E., Wackers F. J., et al. (eds): *Diagnostic Nuclear Medicine* (ed 3), Baltimore, Williams & Wilkins, Chapter 51, pp. 959–990, 1996.
5. Buchanan R. B., Lewington V. J.: *Radionuclide Therapy*, Editorial in: *Nuclear Medicine Communications*, Vol. 20, No. 8, p. 687, 1999.
6. Reiners C., Lasman M.: *Radioiodine <sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism: radiation protection and quality assurance*, *Eur. J. Ncl. Med.* 26: 683–685, 1999.