

Zdravljenje z radiojodom

Edvard Pirnat

Uvod

V medicini izotope joda uporabljamo praktično že od njihovega odkritja v štiridesetih letih dvajsetega stoletja (1). Za diagnostiko bolezni ščitnice „in vivo“ uporabljamo ^{123}I in ^{131}I , za „in vitro“ diagnostiko ^{125}I , za zdravljenje bolezni ščitnice pa ^{131}I . Uporaba ^{131}I povsod po svetu in tudi pri nas narašča (2). Aktivne folikularne celice ščitnice prenašajo jodid in podobne anione proti elektrokemijskemu gradientu iz krvi v celice preko Na^+/I^- simporterja, kar omogoča uporabo ^{131}I za zdravljenje bolezni ščitnice. ^{131}I apliciramo per os v obliki kapsul. Po zaužitju se naglo in popolnoma absorbira iz prebavil, nakopiči v aktivnih folikularnih ščitničnih celicah, kjer se tudi oksidira in organificira. Ob razpadu v več kot 90% oddaja žarke β , ki imajo v tkivu doseg nekaj mm. Približno 10% je žarkov γ z dosegom nekaj metrov. Sevanje povzroči propad ščitničnih celic, zmanjšata se sinteza in izločanje ščitničnih hormonov in hipertiroza izzveni (3). Zaradi fibroze ščitničnega tkiva pa se izdatno zmanjša tudi volumen ščitnice (4). Učinek zdravljenja je odvisen od energije, ki jo ^{131}I pri svojem razpadu preda tkivu, kar imenujemo prejeta doza sevanja. Uspeh zdravljenja z ^{131}I se pokaže 6 do 8 tednov po aplikaciji.

Indikacije in kontraindikacije za ^{131}I

Indikacije za uporabo ^{131}I so:

- hipertiroza zaradi avtonomnega tkiva ščitnice,
- bazedovka (avtoimunska hipertiroza),
- evtirotična difuzna in nodozna golša (5),

^{131}I uporabljamo tudi pri zdravljenju diferenciranega karcinoma ščitnice (po totalni ali skoraj totalni tiroidektomiji). Pri hipertirozi zaradi avtonomnega tkiva ščitnice in bazedovke želimo s ^{131}I trajno odpraviti hipertirozo. Namen zdravljenja difuzne in nodozne evtirotične golše je zmanjšanje golše, pri diferenciranih karcinomih ščitnice pa želimo uničiti vse ščitnične celice in tako preprečiti ponovitev bolezni. V prispevku se bom omejil na uporabo ^{131}I pri zdravljenju benignih bolezni ščitnice.

Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z ^{131}I sta *nosečnost* in *dojenje* (5), ker ^{131}I prehaja skozi placento, izloča se tudi v materino mleko. Lahko je teratogen ali povzroči hipotirozo pri plodu, oziroma otroku. ^{131}I ne apliciramo, kadar ščitnica joda ne kopiči. Najpogostejši vzrok za to so nekatera zdravila, ki vsebujejo velike količine joda (npr. amiodaron) in RTG kontrastna sredstva, redkeje polivitaminski preparati, ki vsebujejo tudi jod, oziroma hrana, bogata z jodom. Pred aplikacijo terapevtskega odmerka ^{131}I zato vedno opravimo test kopičenja majhne testne aktivnosti ^{131}I . Bolnik zaužije 3,7 MBq ^{131}I , po določenem času – navadno 2 ali 4 in 24 urah, pa opredelimo delež izotopa, ki se je nabral v ščitnici. Starost bolnika ni zadržek za

zdravljenje z ^{131}I , tako, da ^{131}I lahko varno apliciramo tudi starejšim otrokom.

O **avtonomnem tkivu** govorimo, kadar del ščitnice deluje neodvisno od regulacijskih mehanizmov. Kadar imamo v žlezi le eno področje, ki deluje samostojno, govorimo o solitarnem avtonomnem gomolju. Če je takih področij več, gre za multifokalno ali diseminirano avtonomno tkivo. Vzrok za razvoj avtonomnega tkiva je mutacija gena za TSH receptor ali G protein in pojav klona celic, ki delujejo avtonomno (6). Bolezen je pogostejša na področjih s pomanjkanjem joda v prehrani, kamor je do nedavnega sodila tudi Slovenija. Incidenca bolezni pri nas v zadnjih letih pada in znaša okoli 20/100.000 prebivalcev. Za bolezen je značilna golša, ki je lahko difuzna ali nodozna. Funkcijsko stanje ščitnice je odvisno od volumna in aktivnosti avtonomnega tkiva, preskrbe z jodom in starosti bolnika. Ščitnica lahko deluje normalno lahko pa je prisotna latentna (klinično nezaznavna) ali manifestna hipertiroza. Navadno traja vrsto let, da se razvije hipertiroza. Posebej pri starejših bolnikih se pogosto pojavijo samo posamezni simptomi in znaki hipertiroze, t.i. oligosimptomatska oblika bolezni. Najpogosteje se pojavijo motnje srčnega ritma, posebej atrijska fibrilacija, srčno popuščanje, hujšanje, nemir, čustvena labilnost. Poleg kliničnega pregleda, ultrazvoka ščitnice in laboratorijskih preiskav je za diagnozo najpomembnejša scintigrafija ščitnice, na kateri je avtonomno tkivo vedno hiperfunkcijsko, kar nam omogoča učinkovito uporabo ^{131}I pri zdravljenju (6,7). Zdravljenje s tirostatiki pri teh bolnikih ne privede do trajne remisije. V veliki večini primerov je nepotrebno, oziroma celo kontraindicirano, ker povzroči normalizacijo TSH, reaktivacijo zdravega ščitničnega tkiva in lahko onemogoči učinkovito aplikacijo ^{131}I . Pri nas za zdravljenje hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva uporabljamo 740 do 925 MBq ^{131}I . Učinek zdravljenja ocenjujemo tri mesece po aplikaciji. Pri približno 90% bolnikov je delovanje ščitnice tri mesece po aplikaciji ^{131}I normalno, pri ostalih pa je potrebna ponovna aplikacija ^{131}I , navadno šest mesecev po prvi. Pri 2 do 5% bolnikov se po aplikaciji ^{131}I pojavi bazedovka s protitelesi proti TSH receptorju (TSI), kar lahko poslabša hipertirozo. Posebej rizični so bolniki, ki imajo že pred aplikacijo ^{131}I prisotna protitelesa proti tiroksinperoksidazi (antiTPO) (8). Bolnike, ki so prejeli ^{131}I , je potrebno spremljati klinično in laboratorijsko, ker se lahko pojavi hipotiroza. Svetujemo določitev TSH pri izbranem zdravniku, enkrat letno. Zgodnja hipotiroza je odvisna od prejete doze, kasneje pa incidenca narašča približno 3% letno (9), po petih letih je hipotirozičnih približno 15% bolnikov.

Bazedovka (avtoimunska hipertiroza) je avtoimunska bolezen ščitnice, za katero so značilna protitelesa proti TSH receptorju TSI, ki se podobno kot TSH vežejo na receptor na membrani tirocitov. Povzročijo hipertrofijo in hiperplazijo ščitničnih celic, kar poveča volumen ščitnice in pojavi se golša. Trajno se poveča tudi proizvodnja in izločanje ščitničnih hormonov s hipertirozo (10). Izraženost klinične

slike je odvisna od serumske koncentracije ščitničnih hormonov, od trajanja bolezni in od starosti bolnika. Pri več kot polovici bolnikov se pojavijo nemir, napetost, nervoza, utrujenost, pospešen srčni utrip oziroma palpitacije, slabo prenašanje vročine in hujšanje. Pri starejših bolnikih se pogosto pojavita srčno popuščanje in atrijska fibrilacija. Pri približno polovici bolnikov se pojavita tudi očesna prizadetost ali endokrina oftalmopatija (EO)(10). Gre za vnetne spremembe na zunanjih očesnih mišicah in tkivom za orbito. Bolniki navajajo fotofobijo, občutek peska v očeh, solzenje, otekanje, včasih bolečino za zrkli ali celo dvojni vid. Klinično pa najdemo retrakcijo trepalnic, eksoftalmus, periorbitalne edeme, konjunktivalno draženje, hemozo veznice in pri hujših oblikah moteno motoriko zrkla ter oslabljen vid. Kadilci so posebej ogroženi za razvoj EO. Bazedovko pričnemo zdraviti s tirostatiki (tiamazol, propiltiouracil). Pri večini bolnikov po približno enem letu zdravljenja dosežemo remisijo bolezni. Bolezen se ponovi pri več kot 70% bolnikov. V tem primeru se odločamo za aplikacijo ^{131}I , ali tiroidektomijo. Posamezni centri za zdravljenje bolezni ščitnice se med seboj zelo razlikujejo glede na to, kdaj v poteku bolezni, in kakšne aktivnosti ^{131}I aplicirajo. Izkušnje preteklih desetletij so pokazale, da uporaba majhnih aktivnosti ^{131}I (37 do 110 MBq), s katerimi so želeli doseči normalno delovanje ščitnice, ni bila uspešna. Zelo velik je bil delež bolnikov, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje ponoviti, ker so ostali po aplikaciji ^{131}I še vedno hipertirotični. Danes hipertirozo zdravimo z enkratno aplikacijo radiojoda. Zdravljenje je uspešno, kadar je bolnik šest mesecev po aplikaciji ^{131}I hipotirotičen ali eutirotičen. Hipotiroza je pričakovani izid zdravljenja (11,12). Uspeh zdravljenja z ^{131}I je odvisen od absorbirane doze (AD) sevanja, to je energije, ki jo izotop odda v tkivo. Enota za AD je Gy (J/kg). AD je odvisna od aplicirane aktivnosti ^{131}I (Bq), mase tkiva, v katerem razpada (volumen ščitnice), sposobnosti žleze za privzem ^{131}I , to je deleža aplicirane aktivnosti, ki se nabere v žlezi in od časa, v katerem izotop v žlezi razpada. Rezultati nemških multicentričnih prospektivnih kliničnih raziskav so pokazali, da je uspeh terapije pri prejeti dozi 200 Gy približno 80% (13). Ponekod računajo aplicirano aktivnost po različnih formulah, drugje pa aplicirajo v naprej določene aktivnosti. Uspeh zdravljenja pri uporabi individualno izračunanih in fiksnih v naprej določenih aktivnosti je primerljiv (14). Računanje individualne aplicirane aktivnosti je zamudno in drago, uspeha zdravljenja pa ne izboljša, zato v večini centrov bolnikom z bazedovko aplicirajo v naprej določene aktivnosti. Pri nas je to 555 do 925 MBq, glede na velikost golše. Dolga leta je veljalo prepričanje, da aplikacija ^{131}I lahko poslabša hipertirozo in celo privede do tirotoksične krize. Zato so pred aplikacijo ^{131}I priporočali zdravljenje s tirostatiki (5). Rezultati prospektivnih kliničnih študij so pokazali, da se ravni ščitničnih hormonov po aplikaciji ne zvišajo, ampak že po nekaj dneh statistično značilno znižajo (15,16). Predhodno zdravljenje s tirostatiki zato pri večini bolnikov ni potrebno. Na drugi strani lahko predhodno zdravljenje s tirostatiki zmanjša uspeh zdravljenja z ^{131}I (17), zato je potrebno tiamazol ukiniti vsaj nekaj dni, propiltiouracil pa verjetno celo par tednov pred aplikacijo ^{131}I . Odprto ostaja tudi vprašanje ali lahko aplikacija ^{131}I poslabša EO? Glede na podatke kliničnih študij do poslabšanja EO ne pride, če bolniki ob aplikaciji ^{131}I prejmejo tudi kortikosteroide (18). EO se po aplikaciji ^{131}I lahko poslabša pri kadilcih in bolnikih, pri katerih se po aplikaciji pojavi hipotiroza, ki ni ustrezno zdravljena (19). Vsekakor je potrebno tudi bolnike z bazedovko po zdravljenju z ^{131}I spremljati.

O **evtirotični golši** govorimo, kadar je ščitnica povečana, delovanje pa normalno. Pri difuzni golši je ščitnica povečana in zadebeljena v celoti, pri nodozni golši pa so v povečani ščitnici prisotni gomolji ali nodusi. Poleg genetske predispozicije je najpomembnejši dejavnik za razvoj golše pomanjkanje joda (20). Manj pomembni dejavniki so kajenje, ki zviša koncentracijo tiocianata v serumu in zniža vstop jodida v ščitnične celice, nekatera zdravila in goitrogeni v hrani. Včasih so za zdravljenje golše uporabljali L-tiroksin. Cilj takega zdravljenja je bil znižati raven TSH in preprečiti rast, oziroma zmanjšati velikost golše. Le pri 30 do 58% bolnikov so po zdravljenju z L-tiroksinom ugotovili statistično značilno zmanjšanje volumna ščitnice, opazili pa so stranske učinke, kot sta osteopenija in motnje srčnega ritma (20). Danes zdravljenja evtirotične golše z L-tiroksinom pri veliki večini bolnikov ne uporabljamo več. Kirurška resekcija ščitnice je najbolj učinkovit način za zmanjšanje volumna ščitnice, indicirana pa je tudi pri sumu na karcinom ščitnice. Glavna stranska učinka sta pareza povratnega živca in hipoparatiroidizem, ki se kljub najboljši operativni tehniki pojavita pri 1 do 2% operiranih. V zadnjih 20 letih postopoma narašča uporaba ^{131}I za zmanjšanje volumna ščitnice pri bolnikih z evtirotično golšo. Zdravljenje z ^{131}I je posebej primerno za starejše bolnike in bolnike, pri katerih je operativni poseg rizičen. Zmanjšanje volumna je premo sorazmerno z aplicirano aktivnostjo ^{131}I , in obratno sorazmerno z velikostjo golše. Pri velikih, multinodoznih golšah so v žlezi pogostejše cistične in fibrotične spremembe, kar zmanjšuje učinkovitost zdravljenja z ^{131}I . Velikost golše se po aplikaciji ^{131}I zmanjša za približno 50% (21). V večini centrov aplicirajo 3,7 do 5,5 MBq ^{131}I na gram ščitničnega tkiva, glede na velikost golše in delež kopičenja ^{131}I v ščitnici. Pri velikih golšah, ki relativno slabo kopičijo izotop, je včasih potrebno aplicirati tudi 2000 do 3000 MBq ^{131}I , kar je dokaj velika sevalna obremenitev za bolnika in osebo. Da bi povečali delež kopičenja ^{131}I v ščitnici, zvečali prejeto dozo sevanja in s tem večje zmanjšanje volumna ščitnice, so za zdravljenje evtirotičnih golš v zadnjem času pričeli uporabljati rekombinantni TSH. Z uporabo rekombinantnega TSH so pri enakih apliciranih aktivnostih dosegli od 35 do 50% večje zmanjšanje volumna ščitnice, kot v kontrolni skupini, ki rekombinantnega TSH ni prejela (22). Na drugi strani pa so po uporabi rekombinantnega TSH pri nekaterih bolnikih opazili prehodno povečanje volumna ščitnice in zvišanje ravni ščitničnih hormonov z znaki hipertiroze. Pri bolnikih z velikimi golšami, še posebej pri golšah, ki povzročajo kompresijske znake, je pri uporabi rekombinantnega TSH potrebna previdnost. Vsekakor so potrebne kontrolirane prospektivne klinične študije, ki bodo opredelile učinkovitost in varnost uporabe rekombinantnega TSH pri zdravljenju evtirotičnih golš z ^{131}I .

Stranski učinki in riziki zdravljenja z ^{131}I

V prvih 14 dneh po aplikaciji ^{131}I se pri približno 5% bolnikov pojavi radiacijski tiroiditis, ki se kaže kot tiščanje, oziroma blaga bolečina v vratu. Lahko se pojavi tudi blago povišana telesna temperatura. V večini primerov izzveni spontano, včasih je potrebno zdravljenje z analgetiki, redko s kortikosteroidi. Aplikacija ^{131}I ne povzroči poslabšanja hipertiroze, oziroma tirotoksične krize, temveč se ravni ščitničnih hormonov statistično značilno znižajo že po nekaj dneh.

V velikih epidemioloških študijah opravljenih v ZDA in Skandinaviji, ki so zajele več desetisoč bolnikov, ki so jih spremljali od 10 do 20 let, povezave med aplikacijo ^{131}I in umrljivostjo zaradi raka niso našli (23). Nekoliko večja je bila zboleznost za malignimi boleznimi nasploh, kar pa so pripisali večjemu številu kadičev med bolniki s hipertirozo (24).

Po aplikaciji ^{131}I se hipotiroza pojavi skoraj vedno, če bolnike spremljamo dovolj dolgo. Pri bolnikih, ki zaradi hipertiroze prejmejo ^{131}I , hipotiroze danes ne smatramo kot stranski učinek, ampak kot pričakovani izhod zdravljenja. Ocenjeni rizik za genetske abnormalnosti pri bolnikih, zdravljenih z ^{131}I je 0,003%, kar praktično pomeni, da ^{131}I ne vpliva škodljivo na potomstvo. Kljub temu bolnikom odsvetujemo nosečnost prvih 6 mesecev po aplikaciji ^{131}I . Države se med seboj nekoliko razlikujejo glede aktivnosti ^{131}I , ki se jih lahko aplicira ambulantno. Pri nas po trenutno veljavni zakonodaji lahko ambulantno apliciramo do 800 MBq ^{131}I (25). Bolnika je potrebno pred aplikacijo ^{131}I natančno seznaniti z namenom in potekom zdravljenja, podpisati pa mora tudi pismeno soglasje. Bolnik po aplikaciji ^{131}I postane vir sevalne obremenitve za okolico, zato mora prejeti natančna pisna navodila glede ravnanja. Posebej pomembno je, da se v prvih dneh po aplikaciji izogiba majhnim otrokom in nosečnicam.

Zaključek

Aplikacija ^{131}I je enostaven, učinkovit in varen način zdravljenja različnih oblik hipertiroze, učinkovit pa je tudi za zmanjšanje velikosti evtirotične goliše. Pričakovati je, da bo njegova uporaba tudi v prihodnje naraščala.

Literatura:

1. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 1997;7: 213-6.
2. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;97: 243-51.
3. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds: *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers, 2000:691-715.
4. Dederichs B, Otte R, Klink JE, Schicha H. Volume reduction of the thyroid after radioiodine therapy in patients with autonomous goiter and Basedow's goiter. *Nuklearmedizin* 1996;35: 164-9.
5. Dietlein M, Dressler J, Grünwald F et al. Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 3). *Nuklearmedizin* 2004; 43: 217-20.
6. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metabol Clin North America* 1998; 27: 151-68.
7. Corvilain B, Dumont JE, Vassart G. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter In: Braverman LE, Utiger RD, eds: *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 564 – 72.
8. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, et al. Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid* 2006; 16: 218-8.
9. Malone JF, Cullen MJ. Two mechanisms for hypothyroidism after ^{131}I therapy. *Lancet* 1976;2: 73-5.
10. Weetman AP. Graves' disease. *N Eng J Med* 2000; 343: 1236-48.
11. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds: *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers, 2000:691-715.
12. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27: 205-23.
13. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusner H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: Results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997;7: 247-51.
14. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen J. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995;43: 325-9.
15. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4012-6.
16. Pirnat E, Zaletel K, Gaberšček S, Fidler V, Hojker S. Early changes of thyroid hormone concentrations after ^{131}I therapy in Graves' patients pretreated or not with methimazole. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 129-34.
17. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007: 334(7592); 514-21.
18. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Eng J Med* 1998; 338: 73-8.
19. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 396-404.
20. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24: 102-32.
21. Wesche MF, Tiel-v-Buul MM, Smits N, Wiersinga WM. Reduction in goiter size by ^{131}I therapy in patients with non-toxic multinodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 86-7.
22. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Gruppe P, Hegedüs L. Stimulation with 0,3 mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1476-82.
23. Ron E, Doody MM, Becker DV et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study group. *JAMA* 1998; 280: 347-55.
24. Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 230-4.
25. Pravilnik o uporabi virov sevanja in sevalni dejavnosti. Uradni list RS 27/2006