

Terapija i doziranje radioaktivnog joda

metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by

provided by FarFar - Repository of the Faculty of Pharmacy, University

**Valentina Topić Vučenović^{1*}, Zvezdana Rajkovača²,
Sandra Vezmar Kovačević³, Branislava Miljković³,
Katarina Vučićević³**

¹Univerzitet u Banjoj Luci – Medicinski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

²Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitaste žlijezde, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

³Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221, Beograd

*Autor za korespondenciju: Valentina Topić Vučenović,
email: valentina.topic.vucenovic@med.unibl.org

Kratak sadržaj

Radioaktivni jod predstavlja značajnu terapijsku opciju u liječenju benignih oboljenja štitaste žlijezde. Uprkos višedecenijskom iskustvu i velikom broju liječenih pacijenata, mnoga pitanja vezana za terapiju radioaktivnim jodom još su uvijek predmet diskusija, uključujući način određivanja terapijske doze, kao i faktore koji utiču na ishod terapije. Klinička praksa, kao i preporuke odgovarajućih vodiča u pogledu doziranja radioaktivnog joda široko variraju u svijetu, od primjene fiksnih doza do kompleksnih dozimetrijskih protokola. Veća zastupljenost dozimetrijskog pristupa olakšala bi uspostavljanje korelacije doza-efekat i proučavanje uticaja raznih faktora na ishod terapije. Razvoj novih protokola za izračunavanje terapijske doze aktivnosti, kao i nova saznanja o faktorima koji utiču na ishod terapije omogućavaju dalje unaprijeđenje kako efikasnosti, tako i bezbjednosti terapije radioaktivnim jodom za individualnog pacijenta.

Ključne riječi: fiksna doza, dozimetrija, biokinetika, faktori varijabilnosti

Radioaktivni jod je u terapiji hipertireoidizma prvi put upotrijebljen još davne 1941. godine i od tada predstavlja značajnu terapijsku opciju u liječenju benignih oboljenja štitaste žlijezde (1, 2). Ovaj vid terapije je efikasan, a smatra se ekonomičnim, bezbjednim i prihvatljivim za pacijenta (3). Indikacije za primjenu radioaktivnog joda u savremenoj terapiji benignih oboljenja štitaste žlijezde su: toksična autoimuna difuzna struma (Grejvs – Basedovljeva bolest), toksični adenom, toksična multinodozna struma, velika (kompresivna) netoksična multinodozna struma, kao i supklinički hipertireoidizam izazvan nekim od prva tri navedena entiteta (4, 5). Apsolutne kontraindikacije jesu trudnoća i dojenje, budući da radioaktivni jod može izazvati ablaciju štitaste žlijezde fetusa i koncentriše se u žljezdanom tkivu dojke tokom laktacije (5). Uprkos višedecenijskom iskustvu i velikom broju liječenih pacijenata, mnoga pitanja vezana za terapiju radioaktivnim jodom još su uvijek predmet diskusija, uključujući način određivanja terapijske doze, kao i faktore koji utiču na izbor optimalne doze i ishod terapije (6).

Fizičke karakteristike radioaktivnog joda i način primjene

U terapiji se koristi radioaktivni izotop ^{131}I , koji je beta i gama emitujući radionuklid. Emisijom beta čestica on se raspada do stabilnog izotopa ^{131}Xe . Vrijeme poluraspada ^{131}I je 8.02 dana, maksimalna energija beta čestica 0.807 MeV, a srednja energija 0.192 MeV. Prosječni domet ovih čestica u mekim tkivima iznosi 0.4 mm, a maksimalni 3 mm. Najzastupljeniji gama zraci imaju energiju 364 keV i oni su korisni za scintigrafiju štitaste žlijezde, dok su za terapijski efekat gotovo u potpunosti odgovorne beta čestice (4, 7).

^{131}I se u obliku natrijum-jodida najčešće primjenjuje peroralno u obliku kapsula. Takođe, može da se primjeni i u tečnom obliku, peroralno, ukoliko pacijent ima problema sa gutanjem ili intravenskim putem u slučaju da pacijent ima gastrointestinalne probleme (uključujući emezu) prilikom oralne primjene (4).

Biokinetika i radiobiološki efekti radioaktivnog joda

Na isti način kao i stabilni izotop joda (^{127}I), radioaktivni jod se u obliku jodida resorbuje najvećim dijelom u tankom crijevu. Resorpcija je veoma brza i skoro kompletna: 90% peroralno primjenjenog jodida se resorbuje u roku od 60 min nakon primjene, a u roku od 2 h resorbuje se 99%. Jodid se iz plazme veoma brzo uklanja putem renalnog izlučivanja i preuzimanjem od strane štitaste žlijezde, gdje ga aktivnim transportom, pomoću natrijum-jodid simportera, preuzimaju i koncentrišu tireociti. Pri normalnoj funkciji štitaste žlijezde, 20-30% peroralno primjenjenog joda biva preuzeto, dok se ovaj procenat znatno uvećava kod hipertireoidnih pacijenata. Nakon oksidacije u tireocitima, jod se ugrađuje u tireoglobulin, koji proteolizom oslobađa hormone štitaste žlijezde u cirkulaciju. Male količine radioaktivnog joda se nakupljaju i u pljuvačnim

žlijezdama, gastričnoj sluznici, horoidnom pleksusu, kao i u žljezdanom tkivu dojke u periodu laktacije. Urinom se izluči od 37 do 70%, a fecesom oko 10% radioaktivnog joda, dok je izlučivanje putem znoja gotovo zanemarljivo (4, 8, 9). Placenta takođe ima sposobnost da preuzima jod i transportuje ga u fetalni prostor (10).

Radiobiološki efekti ^{131}I na tkiva dijele se na direktne i indirektne. Direktne efekte podrazumijevaju direktna oštećenja DNK i drugih makromolekula dejstvom beta čestica, dok indirektni efekti uključuju stvaranje slobodnih radikala, koji zatim reaguju sa makromolekulama (4, 6). Procesi apoptoze i/ili nekroze, inicirani oštećenjima u tireocitima (11, 12), dovode do smanjenja funkcije, odnosno veličine štitaste žlijezde, tj. omogućavaju postizanje terapijskog cilja (6).

Neki pacijenti mogu biti osjetljiviji na efekte zračenja od drugih. Još uvijek ne postoji idealan metod za procjenu individualne radiosenzitivnosti (13). Otkriće i primjena takvog testa imalo bi veliki klinički značaj, jer bi se tada mogla mnogo preciznije odrediti doza zračenja za individualnog pacijenta (6).

Doziranje radioaktivnog joda

Pri terapiji benignih oboljenja štitaste žlijezde radioaktivnim jodom ^{131}I pacijentu treba da se primjeni doza radioaktivnosti koja će tkivu štitaste žlijezde predati određenu energiju zračenja i izazvati razaranje oboljelog tkiva. To je takozvana terapijska doza aktivnosti, koja se obično izražava u MBq. Veličina za kvantifikaciju apsorbovane energije po jedinici mase tkiva nazvana je doza apsorbovanog zračenja. SI jedinica za dozu apsorbovanog zračenja je Gray ($1 \text{ J/kg} = 1 \text{ Gy}$). Generalno, što je veća doza apsorbovanog zračenja, niža je frakcija ćelija koje prežive zračenje, mada je odnos doza-efekat veoma složen i uključuje ćelijske mehanizme adaptacije (6, 12).

Apsorbovanu dozu zračenja u ciljnim organima nije moguće direktno izmjeriti, već ona mora da se modeluje i izračuna, čime se bavi interna dozimetrija. Prema generalizovanoj šemi za internu dozimetriju Komiteta za medicinsku internu dozu zračenja (*Medical Internal Radiation Dose Committee*) srednja apsorbovana doza zračenja $D(r_T, T_D)$ u ciljnom tkivu (r_T) tokom definisanog integracionog perioda T_D nakon davanja radioaktivne supstance pacijentu izračunava se pomoću jednačine:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S, t) \cdot dt$$

gdje je:

$A(r_S, t)$ aktivnost u izvornom tkivu koja se mijenja sa vremenom, a

$S(r_T \leftarrow r_S, t)$ veličina specifična za radionuklid, koja predstavlja srednju brzinu apsorbovanja doze u ciljnom tkivu u vremenu t nakon davanja radionuklida po jedinici aktivnosti prisutne u izvornom tkivu (14).

U slučaju terapije benignih oboljenja štitaste žlijezde radioaktivnim jodom, ciljno tkivo je štitasta žlijezda u cjelini i/ili njen hiperaktivni dio, a veza primjenjene aktivnosti i apsorbovane doze zračenja se može prikazati sljedećom jednačinom:

$$A_a = \frac{1}{\bar{E}} \cdot \frac{M \cdot D}{\int_0^{\infty} RIU(t) \cdot dt}$$

gdje je A_a - primjenjena aktivnost [MBq],

D - apsorbovana doza zračenja [Gy],

\bar{E} - srednja energija deponovana u 1 g ciljnog tkiva po jednom radioaktivnom raspadu ^{131}I [Gy·g/MBq·dan] koja zavisi od veličine i oblika ciljnog tkiva

M - masa ciljnog tkiva [g],

$RIU(t)$ - frakcija primjenjene radioaktivnosti A_a koja je preuzeta u ciljnom tkivu u određenom trenutku vremena t (*fractional ^{131}I uptake*)

$\int_0^{\infty} RIU(t) \cdot dt$ - vremenski integral frakcije preuzete radioaktivnosti u ciljnom tkivu koji se po novijoj terminologiji naziva *vremenski integrisan koeficijent aktivnosti* (ranije *vrijeme zadržavanja – residence time*) (15).

Vremenski integrisan koeficijent aktivnosti je u suštini površina ispod krive $RIU(t) = f(t)$ i može se procijeniti na osnovu prostornog biokinetičkog modela za ^{131}I u štitastoj žlijezdi (16) ili neprostornom farmakokinetičkom analizom tj. primjenom pravila trapezoida.

U kliničkoj praksi postoji više različitih pristupa u određivanju potrebne doze aktivnosti radioaktivnog joda za postizanje određenog terapijskog cilja:

1. Protokoli koji zanemaruju individualnu kinetiku ^{131}I u štitastoj žlijezdi pacijenta, što podrazumijeva da se svim pacijentima primjenjuje ista fiksna doza aktivnosti za određenu indikaciju ili, alternativno, fiksna doza aktivnosti po g ciljnog tkiva štitaste žlijezde - *metoda fiksne aktivnosti*.
2. Protokoli koji se zasnivaju na individualnoj kinetici ^{131}I u štitastoj žlijezdi, što podrazumijeva primjenu male testne doze aktivnosti ^{131}I pacijentu nakon čega se u štitastoj žlijezdi mjeri aktivnost u toku vremena i na osnovu dobijenih vrijednosti izračuna individualna doza aktivnosti, koja će tkivu štitaste žlijezde isporučiti propisanu dozu apsorbovanog zračenja za datu indikaciju – *dozimetrijski pristup* (4-6).

Protokoli koji uključuju mjerenje individualne kinetike tj. mjerenje preuzimanja i retencije radioaktivnog joda u štitastoj žlijezdi mogu biti različite složenosti. Neke

procedure zahtijevaju samo mjerenje preuzimanja radioaktivnog joda u štitastu žlijezdu 24 h nakon primjene testne aktivnosti (*RIU(24)*), dok se poluvrijeme eliminacije iz štitaste žlijezde aproksimira jednom empirijskom vrijednošću za sve pacijente. S druge strane, složenije procedure, pored mjerenja maksimalnog preuzimanja (obično *RIU(24)*), zahtijeva i individualno određivanje poluvremena ^{131}I , što zahtijeva više mjerenja tokom nekoliko dana (5). Dozimetrijski pristup zahtijeva takođe i precizno mjerenje volumena štitaste žlijezde, odnosno ciljnog tkiva, što se obično izvodi primjenom ultrazvučnih metoda (15, 17).

Doze apsorbovanog zračenja koje treba da primi tkivo štitaste žlijezde za postizanje terapijskog cilja su određene empirijski. Preporučene doze su: 100 – 150 Gy za toksičnu ili netoksičnu multinodularnu gušu, 300 – 400 Gy za pacijente sa autonomnim čvorovima, dok se kod pacijenta sa Grejvsovom bolešću preporučuje za uspostavljanje eutireoidnog stanja 150 Gy, a za totalnu ablaciju 200 – 300 Gy (4). Fiksne doze aktivnosti, nezavisno od metode određivanja, variraju u opsegu od 200 – 800 MBq, pri čemu većina pacijenata prima između 400 i 600 MBq (4).

Primjena radioaktivnog joda ^{131}I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlijezde, preporuke odgovarajućih vodiča, klinička praksa u pogledu doziranja radioaktivnog joda, pa i sam cilj terapije (eutireoidizam ili hipotireoidizam) široko variraju u svijetu (1, 18-22). U Sjedinjenim Američkim Državama ^{131}I je prva linija terapije za Grejvsovu bolest (19), cilj terapije je hipotireoidizam i uglavnom se praktikuje primjena fiksnih doza (5). S druge strane, u Evropi se zagovara dozimetrijski pristup (15), cilj terapije je postizanje eutireoidnog ili hipotireoidnog stanja (otklanjanje hipertireoidizma) (4), ali klinička praksa varira od zemlje do zemlje, kao i od centra do centra. Tako je u Njemačkoj dozimetrija zakonska obaveza (23, 24), dok je u Francuskoj praksa u pogledu doziranja ^{131}I heterogena, s tim da većina centara primjenjuje fiksne doze (25, 26). Istraživanje o dozimetrijskoj praksi u Evropi objavljeno 2017. godine, koje je obuhvatilo 27 zemalja i oko 20% od ukupnog broja centara u Evropi koji primjenjuju radioterapiju, pokazalo je da je terapija benignih oboljenja štitaste žlijezde pomoću ^{131}I najzastupljenija vrsta radioterapije i da 54% centara sprovodi individualno planiranje apsorbovane doze za tu vrstu terapije (27).

Iako je ova tematika već dugo vremena predmet istraživanja i diskusija, još uvijek nije postignut konsenzus stručne javnosti o tome koji je pristup u određivanju doze aktivnosti bolji (1, 6, 22, 28-31). Kada su u pitanju terapijski rezultati, meta analiza studija koje su poredile kliničke ishode metode fiksne aktivnosti i dozimetrijske metode pokazala je da nema značajne razlike između ova dva pristupa, ali metodološki nedostaci pomenute meta analize (heterogenost studija, različiti uzroci hipertireoidizma i periodi praćenja uspjeha terapije, različiti metodi procjene volumena štitaste žlijezde) onemogućavaju donošenje definitivnog zaključka (18). S druge strane, meta analiza u koju su bile uključene samo studije sa toksičnom multinodularnom strumom kao

uzrokom hipertireoidizma ukazuje da dozimetrijski pristup daje bolje rezultate u tretmanu pacijenata sa ovom vrstom oboljenja (32).

U prilog primjene metode fiksne doze idu, prije svega, jednostavnost pristupa i manji zahtjevi u pogledu vremena i potrebnih resursa. Takođe, značajan argument pobornika pristupa fiksne doze predstavlja i nepreciznost izračunate doze apsorbovanog zračenja, koja otežava korelaciju doza-efekat (6, 22, 33). Stvarna doza apsorbovanog zračenja koju prime tireociti nakon primjene izračunate doze aktivnosti može da se razlikuje od namjeravane (propisane) doze, što može biti posljedica primjene pojednostavljenih protokola za procjenu retencije radioaktivnog joda u štitastoj žlijezdi (17, 34, 35), razlika u poluvremenu eliminacije ^{131}I prije i tokom terapije (36, 37), zatim smanjenja volumena štitaste žlijezde u toku terapije (38, 39), razlika u veličini tireoidnih folikula od koje zavisi izloženost tireocita zračenju (40), kao i primjena standardizovanih modela (fantoma) za procjenu \bar{E} vrijednosti (33, 41). Osim toga i brojni drugi faktori mogu da utiču na ishod terapije, poput individualne radiosenzitivnosti pacijenata i primjene antitireoidnih lijekova (42), što je, takođe, otežavajući faktor uspostavljanju korelacije između apsorbovane doze zračenja i efekta terapije (6).

S druge strane, primjena fiksnih doza aktivnosti može da dovede do nepotrebnog, ekscesivnog izlaganja zračenju kod izvjesnog broja pacijenata (35). Sa stanovišta zaštite od zračenja kako pacijenata i njihovih porodica, tako i opšte populacije, veoma je važno da se poštuje ALARA (*As Low As Reasonable Achievable*) princip, koji nalaže da se terapija sprovede sa najmanjom mogućom dozom zračenja, kojom se može postići željeni terapijski ishod. U tom smislu, jasno je da je potrebno da se doza individualno planira, odnosno da je potrebno primijeniti dozimetrijski pristup. Imajući ovaj princip u vidu, Evropska asocijacija nuklearne medicine (*European Association of Nuclear Medicine, EANM*) je 2013. godine izdala vodič za dozimetriju prije terapije benignih oboljenja štitaste žlijezde radioaktivnim jodom (15).

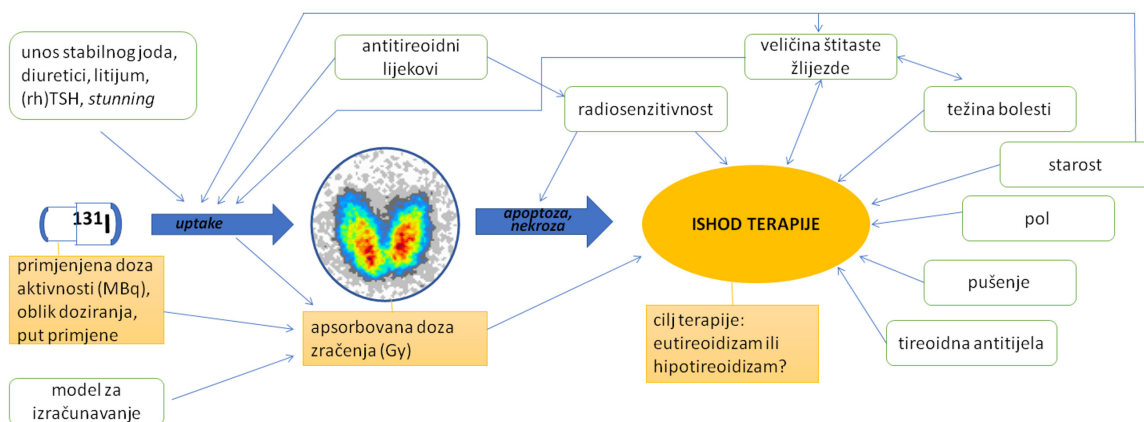
U prilog primjene dozimetrijskog pristupa ide i Direktiva Evropske zajednice za atomsku energiju (*European Atomic Energy Community, EURATOM*) 2013/59: „Za sva medicinska izlaganja pojedinaca u svrhu radioterapije, izloženost ciljnih tkiva treba da se planira individualno tako da apsorbovane doze zračenja za ostala tkiva budu što niže, koliko je moguće postići, a da to bude konzistentno sa namjeravanom radioterapijskom svrhom izlaganja“ (43). Odredbe ove direktive u pogledu obezbjeđivanja informacija o izlaganju pacijenata zračenju moraju da se implementiraju do 6. februara 2018. u svim zemljama članicama Evropske unije (22, 27).

Trenutno nema dovoljno znanja o tome koji nivo dozimetrije je potreban da bi se u potpunosti razumjeli i predvidjeli efekti zračenja (44). Postoji značajan prostor za unapređenje postojećih dozimetrijskih protokola npr. uzimanje u obzir promjena u masi

štitaste žlijezde u toku terapije (45), poboljšanje metoda mjerenja individualne kinetike radioaktivnog joda (46, 47). Preciznije kvantifikovanje apsorbirane doze zračenja u toku terapije doprinijeće boljem razumijevanju efekata zračenja i uspostavljanju korelacije doza-terapijski efekat, što će kao krajnji rezultat imati i bolji ishod za individualnog pacijenta (30).

Faktori koji utiču na ishod terapije radioaktivnim jodom

Osim primjenjene doze apsorbiranog zračenja, na efekte terapije radioaktivnim jodom utiče i veći broj drugih faktora, pri čemu ovi faktori vjerovatno međusobno stupaju u interakcije na veoma složan način (Slika 1), tako da je teško odvojiti i procijeniti uticaj svakog faktora ponaosob (6).



Slika 1. Shematski prikaz faktora koji utiču na frakciju primjenjene radioaktivnosti koja je preuzeta u štitastu žlijezdu i na ishod terapije radioaktivnim jodom

Figure 1. Factors affecting the uptake and the outcomes of the treatment with radioactive iodine

Među faktore koji mogu da ispolje uticaj na efekat terapije spadaju starost i pol pacijenta, veličina štitaste žlijezde, veličina tireoidnih folikula, tzv. *thyroid stunning* fenomen (pojava da male, testne, doze radioaktivnosti mogu da dovedu do prolaznog suprimiranja funkcije preuzimanja jodida u štitastu žlijezdu), težina bolesti, preuzimanje radioaktivnog joda od strane štitaste žlijezde, pušenje, antitireoidni lijekovi, ostali lijekovi (beta adrenergički blokatori, kortikosteroidi), antioksidansi, tireoidna antitijela, individualna radiosenzitivnost, metabolički status tireocita (6).

Neki od navedenih faktora uticaja su proučavani u većem obimu, ali su zaključci studija često kontradiktorni, moguće upravo zbog prikazane složenosti međusobnih interakcija, ali i nedostataka u dizajnu studija (mala veličina uzorka, nedostatak kontrolne grupe, retrospektivne studije), kao i činjenice da je u mnogim studijama primjenjivana fiksna doza ^{131}I i da nema podataka o apsorbiranoj dozi zračenja. Takođe je vjerovatno, da jedan ili više faktora koji značajno utiču na ishod terapije tek treba da budu identifikovani (6).

Uzimajući u obzir sve navedeno, može se zaključiti da je potrebno dobiti još mnogo odgovora da bi se preporuke o terapiji temeljile na čvrstim dokazima, ali i da će veća zastupljenost dozimetrije u planiranju terapije generisati kvalitetnije informacije koje će olakšati dobijanje tih odgovora.

Zaključak

Nova saznanja o faktorima koji utiču na ishod terapije, kao i razvoj novih protokola za izračunavanje terapijske doze omogućavaju dalje unaprijeđenje kako efikasnosti, tako i bezbjednosti terapije radioaktivnim jodom.

Literatura

1. McCready VR. Radioiodine - the success story of Nuclear Medicine: 75th anniversary of the first use of Iodine-131 in humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(2):179-82.
2. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*. 1997;7(2):163-76.
3. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2016;388(10047):906-18.
4. 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(11):2218-28.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
6. Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012;33(6):920-80.
7. Wong FC. MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes. *J Nucl Med*. 2009;50(12):2091.
8. Leggett RW. A physiological systems model for iodine for use in radiation protection. *Radiat Res*. 2010;174(4):496-516.
9. Melo DR, Brill AB, Zanzonico P, Vicini P, Moroz B, Kwon D, et al. Organ dose estimates for hyperthyroid patients treated with (^{131}I) : An update of the thyrotoxicosis follow-up study. *Radiat Res*. 2015;184(6):595-610.

10. Burns R, O'Herlihy C, Smyth PP. Regulation of iodide uptake in placental primary cultures. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):243-51.
11. Marx K, Moka D, Schomäcker K, Fischer T, Gabruk-Szostak B, Kobe C, et al. Cell death induced by ¹³¹I in a differentiated thyroid carcinoma cell line in vitro: Necrosis or apoptosis? *Nucl Med Commun*. 2006;27(4):353-8.
12. Russo E, Guerra A, Marotta V, Faggiano A, Colao A, Del Vecchio S, et al. Radioiodide induces apoptosis in human thyroid tissue in culture. *Endocrine*. 2013;44(3):729-34.
13. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Giorgio MD, et al. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(3):351-68.
14. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry-standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009;50(3):477-84.
15. Hanscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(7):1126-34.
16. Topić Vučenović V, Vučićević K, Rajkovača Z, Stanimirović D, Vuleta G, Jelić D, et al., editors. Nonlinear mixed effects modelling approach for investigation of ¹³¹I kinetics in patients with benign thyroid disease (Abstr 7151). Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe - PAGE 26; 2017 Jun 6-9; Budapest, Hungary. Available from: <https://www.page-meeting.org/?abstract=7151>
17. Willegaignon J, Sapienza MT, Coura-Filho GB, Watanabe T, Traino AC, Buchpiguel CA. Graves' disease radioiodine-therapy: choosing target absorbed doses for therapy planning. *Med Phys*. 2014;41(1):012503.
18. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):771-7.
19. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4549-58.
20. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(12):724-34.
21. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):115-20.
22. Hegedus L, Bonnema SJ. Calculating the incalculable. Optimal radioiodine dose in Graves' hyperthyroidism. *Endocrine*. 2017;56(1):222-3.
23. Dietlein M, Grunwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M. [Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2016;55(6):213-20.

24. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioiodtest (Version 4), Stand: 10/2014 – AWMF-Registernummer: 031-012 (2014). Available from: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-0121_S1_Radioiodtest_2014-10.pdf
25. Bernard D, Desruet MD, Wolf M, Roux J, Boin C, Mazet R, et al. Radioiodine therapy in benign thyroid disorders. Evaluation of French nuclear medicine practices. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(4):241-6.
26. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of clinical practice patterns in the management of 992 hyperthyroid patients in france. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):152-9.
27. Sjogreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, Gabina PM, Cicone F, Stokke C, et al. Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI physics*. 2017;4(1):28.
28. Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(7):1129-30.
29. van Isselt JW, de Klerk JM, Lips CJ. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(11):1883-4.
30. Stabin MG. Update: the case for patient-specific dosimetry in radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008;23(3):273-84.
31. Flux G, Bardies M, Chiesa C, Monsieurs M, Savolainen S, Strand SE, et al. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1699-700.
32. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(2):e14424.
33. Stabin MG. Uncertainties in internal dose calculations for radiopharmaceuticals. *J Nucl Med*. 2008;49(5):853-60.
34. Amato E, Campenni A, Leotta S, Ruggeri RM, Baldari S. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine targeted activity: A comparison between two dosimetric methods. *Phys Med*. 2016;32(6):847-53.
35. Jonsson H, Mattsson S. Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry*. 2004;108(2):107-14.
36. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ¹³¹I? *Nucl Med Commun*. 2010;31(3):201-5.
37. Guhne F, Kuhnel C, Freesmeyer M. Comparing pre-therapeutic (¹²⁴I) and (¹³¹I) uptake tests with intra-therapeutic (¹³¹I) uptake in benign thyroid disorders. *Endocrine*. 2017;56(1):43-53.
38. Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M. A dosimetric approach to patient-specific radioiodine treatment of Graves' disease with incorporation of treatment-induced changes in thyroid mass. *Med Phys*. 2004;31(7):2121-7.

39. Traino AC, Di Martino F, Grosso M, Monzani F, Dardano A, Caraccio N, et al. A predictive mathematical model for the calculation of the final mass of Graves' disease thyroids treated with ¹³¹I. *Phys Med Biol.* 2005;50(9):2181-91.
40. Eterovic D, Antunovic Z, Markovic V, Grosev D. Planning of ¹³¹I therapy for graves disease based on the radiation dose to thyroid follicular cells. *J Nucl Med.* 2008;49(12):2026-30.
41. Stabin M, Xu XG. Basic principles in the radiation dosimetry of nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 2014;44(3):162-71.
42. Topić Vučenović V, Vučićević K, Rajkovača Z, Stanimirović D, Vuleta G, Jelić D, et al., editors. Investigation of influence of anti-thyroid drug discontinuation time on ¹³¹I biokinetics in patients with benign thyroid disease. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine; 2017 Oct 21-25; Vienna, Austria: European Association of Nuclear Medicine, Vienna, Austria: Springer; 2017. S809 p. (*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Oct; vol. 44 (Suppl 2)).
43. European Commission. Council Directive 2013/59/Euratom laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Official Journal of the European Union L13/2014.* 2014;57:1-73.
44. Mattsson S. Patient dosimetry in nuclear medicine. *Radiat Prot Dosimetry.* 2015;165(1-4):416-23.
45. Traino AC, Grosso M, Mariani G. Possibility of limiting the un-justified irradiation in (¹³¹)I therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation. *Phys Med.* 2010;26(2):71-9.
46. Shapiro B, Zanin DE, Schipper R. Reference-free thyroid uptake measurement. *Nucl Med Commun.* 2014;35(4):382-90.
47. van Gils K, Brinks P, Lavalaye J, Verberne HJ, Habraken JBA. A method to measure the absorbed dose of the thyroid during I-131 therapy, using a collar detector system and a SPECT acquisition. *Med Phys.* 2017;44(10):5450-6.

Challenges and current views on dosing of radioactive iodine in the treatment of benign thyroid disease

**Valentina Topić Vučenović^{1*}, Zvezdana Rajkovača²,
Sandra Vezmar Kovačević³, Branislava Miljković³,
Katarina Vučićević³**

¹University of Banja Luka - Faculty of Medicine, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

²University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Institute of Nuclear Medicine and Thyroid Gland Disease, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosnia and Herzegovina,

³ University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Coessponding author: Valentina Topić Vučenović,
e – mail: valentina.topic.vucenovic@med.unibl.org

Summary

Radioactive iodine represents the significant therapeutic option in the treatment of benign thyroid disease. Despite a decades-long experience and a large number of treated patients, many issues related to the therapy with radioactive iodine are still under discussion, including the method of therapeutic dose determination and the factors that affect the therapy outcome. Clinical practice, as well as recommendations of the relevant guidelines in terms of the dosing of radioactive iodine, vary widely in the world: from the fixed dose application to the complex dosimetric protocols. A greater presence of dosimetric approach would facilitate the establishment of dose-effect correlation and the study of influence of various factors on the therapy outcome. Development of the new dosing protocols, as well as new insights into factors that affect therapeutic outcome, enable further improvement of both efficacy and safety of the radioactive iodine therapy for an individual patient.

Keywords: fixed dose, dosimetry, biokinetics, variability factors
