



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**ВЕСНА Д. ИГЊАТОВИЋ**

**УТИЦАЈ ТЕРАПИЈЕ ДИУРЕТИЦИМА НА ИЗЛУЧИВАЊЕ**  
**РАДИОАКТИВНОГ ЈОДА  $^{131}\text{I}$  КОД ПАЦИЈЕНАТА СА**  
**ДИФЕРЕНТОВАНИМ КАРЦИНОМИМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ**

**-ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА-**

Крагујевац, 2017. година

## САДРЖАЈ

<b>1. Увод .....</b>	<b>5</b>
1.1. Епидемиологија.....	13
1.2. Могући разлози повећане инциденце тиреоидних карцинома.....	15
1.2.1. Боља детекција папиларних микрокарцинома.....	15
1.2.2. Штетни утицаји средине као узрок настанка ДТС.....	16
1.2.2.1. Излагање јонизујућем зрачењу.....	16
1.2.2.2. Чернобилска катастрофа .....	16
1.2.3. Генетски чиниоци .....	23
1.2.4. Остали етиолошки чиниоци.....	28
1.3. Улога <sup>131</sup> I у лечењу ДТС .....	30
1.3.1. Биофизичка својства и терапијски ефекат изотопа <sup>131</sup> I.....	30
1.3.2. Величина терапијске дозе <sup>131</sup> I.....	32
1.3.3. Нежељена дејства радиојодне терапије .....	33
1.3.4. Контраиндикације за радиојодну терапију.....	34
1.4. Припрема пацијената за примену аблативно/терапијске дозе <sup>131</sup> I и методе за повећање акумулације радиојода (радиојодног „uptake-a”) .....	35
1.4.1. Преаблациона радиојодна скинтиграфија.....	35
1.4.2. TSH стимулација.....	36
1.4.3. Дијета сиромашна јодом .....	38
1.4.4. Литијум .....	38
1.4.5. Ретиноиди .....	39
1.4.6. Јодна деплеција диуретцима.....	39
1.5. Методе за повећање излучивања невезаног радиојода .....	40
1.5.1. Повећање хидратације.....	41
1.5.2. Давање лаксативних средстава.....	41
1.5.3. Давање диуретика .....	42
1.5.3.1. Фуросемид.....	43
1.5.3.2. Хидрохлоротиазид .....	44
1.5.3.3. Спиринолактон.....	45
1.6. Циљ рада.....	47
1.7. Хипотезе истраживања.....	48
1.8. Научна и друштвена оправданост истраживања .....	49
<b>2. Пацијенти и методе.....</b>	<b>50</b>
2.1. Врста студије .....	50

2.2. Критеријуми за селекцију случајева и контрола .....	50
2.3. Критеријуми за искључивање пацијената из студије .....	51
2.4. Групе пацијената и поступак апликовања дозе .....	53
2.5. Мерења и сакупљање узорака за мерења .....	55
2.5.1. Сакупљање узорака урина.....	55
2.5.2. Спољашња мерења радиоактивности .....	56
2.5.3. Узорковање крви.....	57
2.6. Лабораторијске анализе.....	59
2.7. Статистичка обрада .....	60
2.8. Инструментација.....	61
2.8.1. Гама бројач (Wallac Wizard 1470) .....	61
2.8.2. Калибратор доза (CRC-127R; Capintec).....	62
2.8.3. Монитор зрачења (TBM-15-D, Technical Associates) .....	62
<b>3. Резултати .....</b>	<b>63</b>
3.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената.....	63
3.2. Лабораторијске анализе.....	63
3.3. Показатељи преостале радиоактивности у телу пацијената.....	67
3.3.1. Преостала радиоактивност у телу пацијената прилагођена величини примењене терапијске дозе $^{131}\text{I}$ .....	70
3.3.2. Однос радиоактивности серума након 72 сата хоспитализације и преостале радиоактивности у телу пацијената (срм/ml/MBq) .....	71
3.3.3. Разлика у односу радиоактивности серума која је прилагођена величине примењене дозе $^{131}\text{I}$ (срм/ml/GBq) .....	73
3.3.4. Експозициона доза након 72 сата као проценат (%) иницијалне експозиционе дозе.....	75
3.4. Радиоактивност узорака урина .....	76
3.5. Међусобна повезаност серумских концентрација натријума и хлорида и параметара који указују на преосталу радиоактивност у телу пацијента .....	79
<b>4. Дискусија .....</b>	<b>82</b>
<b>5. Закључци .....</b>	<b>103</b>
<b>6. Литература .....</b>	<b>105</b>
<b>7. Прилози.....</b>	<b>119</b>

7.1. TNM Класификација и скоринг системи за карцином штитасте жлезде .....	119
7.2. Радиоизотопи ослобођени током Чернобиљског акцидента .....	124
7.3. Дијета сиромашна јодом .....	126
7.4. Формулар који је дат пацијентима да уписују време мокрења и количину измочреног урина.....	127
7.5. Слика градуисане мензуре и сталка са шприцевима .....	128

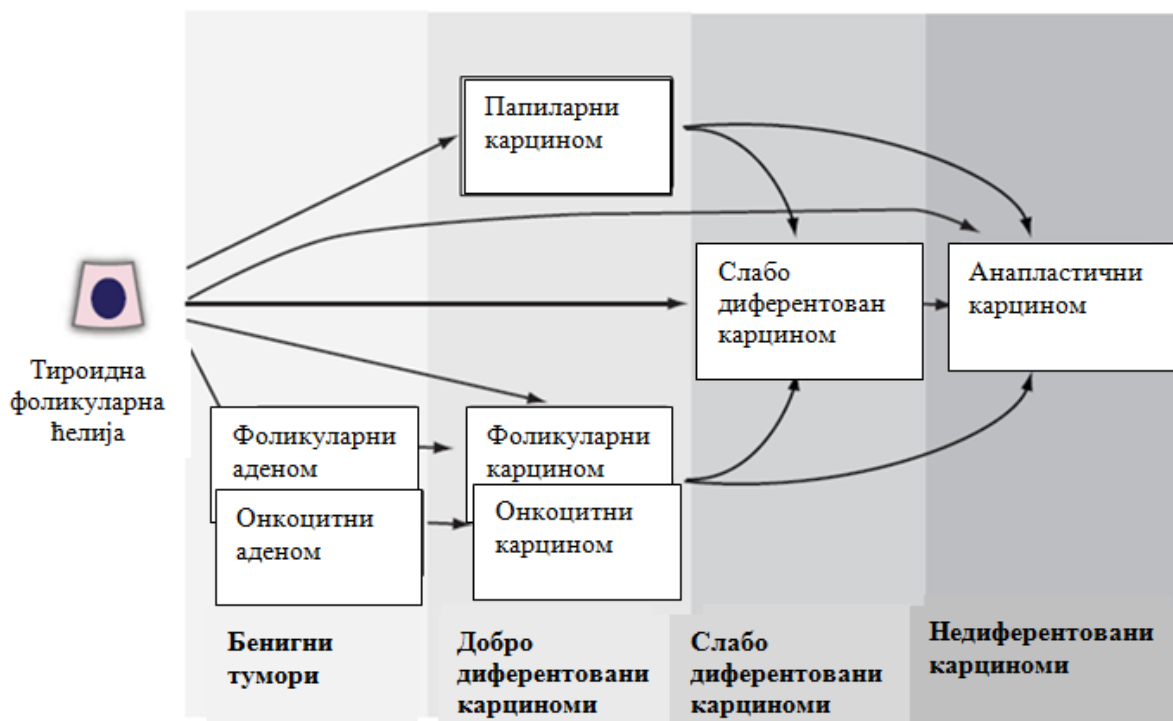
# 1. Увод

Малигни тумори штитасте жлезде се деле на примарне и секундарне. Примарни тумори могу настати од тиреоидних фоликуларних ћелија, парафоликуларних ћелија и строме (1–5). Највећи проценат ових тумора представљају тиреоидни карциноми који настају малигном трансформацијом фоликуларних епителних ћелија (енгл. *follicular cell derived thyroid carcinoma*, у даљем тексту – *FCDTC*). Карцином штитасте жлезде као најчешћи ендокрини малигни тумор чини 95% свих карцинома ендокриног система (1). Обухвата туморе различитог порекла са различитом прогнозом, од окултних, диферентованих карцинома са индолентним понашањем, до агресивних, анапластичних карцинома, који су скоро увек летални (2, 3). Према степену диферентованости ћелија разликујемо три групе FCDTC: добро диферентовани, слабо диферентовани и недиферентовани карциноми (4, 5). Шема малигне трансформације тиреоидне фоликуларне ћелије приказана је на Слици 1.

Добро диферентовани карциноми штитасте жлезде (енгл. *differentiated thyroid carcinoma*, у даљем тексту DTC) задржавају неке биолошке карактеристике здравог ткива: експримирају рецепторе за тиреостимулишући хормон (TSH, енгл. *thyroid-stimulating hormone*) и натријум-јодидни котранспортер и синтетишу тиреоглобулин (2). Захваљујући експресији натријум-јодидног котранспортера (NIS, енгл. *sodium iodide symporter*) ћелије DTC акумулирају радиојод, који има истоветну биокинетичку као и стабилан јод и користи се за дијагностиковање и лечење DTC (2). Основни начин лечења DTC је тотална тиреоидектомија, а додатна терапија  $^{131}\text{I}$  се користи за селективну ирадијацију остатка тиреоидног ткива и/или локалних и удаљених метастаза или рецидива болести (7–13). Радиојодна аблација је део стандардне терапијске процедуре лечења DTC и препоручена је од бројних ауторитета из ове области (6-10).

У DTC се сврставају папиларни и фоликуларни карциноми са својим подтипovima. Папиларни карциноми обухватају 80–90%, а фоликуларни 5–10% свих малигних тумора штитасте жлезде (3, 5).

Слика 1: Малигна трансформација фоликуларне епителне ћелије штитасте жлезде.  
 Модификовано из: *Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nature Reviews Endocrinology 2011;7:569–580.*



## Папиларни тиреоидни карцином

Папиларни тиреоидни карцином (енгл. *papillary thyroid carcinoma*, у даљем тексту РТС) најчешћи је малигни тумор штитасте жлезде. (2). Обично има повољан клинички ток, метастазира у регионалне лимфне нодусе, у којима су нађене метастазе код 50% пацијената приликом постављања дијагнозе (2, 5). Упркос захваћености лимфних нодуса, прогноза је добра, петогодишње преживљавање је око 97.5% (5,11), двадесетогодишње преживљавање је око 90% (5). Поред РТС конвенционалне (класичне) морфологије, постоје варијанте РТС које се по клиничком току и прогнози битно не разликују од папиларног карцинома класичне морфологије:

- Према дефиницији СЗО из 2004. године, папиларни карцином који је величине  $\leq 1\text{cm}$  и откривен је инцидентално назива се папиларни микрокарцином (енгл. *papillary thyroid microcarcinoma* – РТМС) (12). Папиларни микрокарцином се у ранијој номенклатури називао окултни склерозирајући карцином или окултни папиларни карцином. Има добру прогнозу, иако понекад постоје регионалне метастазе у лимфним чворовима у време постављања дијагнозе (12, 13).

- Инкапсулирана варијанта РТС представља тумор потпуно окружен капсулом која може бити фокално инфилтрирана туморским ћелијама. Ови тумори, такође, имају изузетно добру прогнозу (2, 12, 13).

За разлику од наведених, одређен проценат РТС има клинички агресивније понашање, то су тзв. биолошки агресивне варијанте папиларног карцинома (2, 12, 13). Карактеришу се екстратиреоидном пропацијом, чешћом дисеминацијом у лимфне чворове, појавом удаљених метастаза и рецидивирањем. Са нуклеарно-медицинског аспекта значајно је што су поједине биолошки агресивне варијанте РТС резистентне на терапију радиоактивним јодом (12–14). У агресивне варијанте се сврставају:

- фоликуларна варијанта РТС (FVPTC, енгл. *follicular variant of papillary thyroid carcinoma*) је други најчешћи облик РТС, после РТС класичне морфологије. Има једарне карактеристике типичне за РТС и фоликуларни образац раста. Презентује се у два облика: као инкапсулирана FVPTC, која има мање агресиван клинички ток и добру прогнозу, и дифузна FVPTC са агресивнијим клиничким током (15). Дифузна FVPTC се првенствено јавља код младих жена. Карактерише се

мултицентричним растом, екстратиреоидном пропагацијом и чешћом појавом удаљених метастаза (13, 15).

- солидна варијанта (енгл. *solid variant*) је подтип РТС који се најчешће јавља код деце. Дијагностикована је код више од 30% оболелих од папиларног карцинома у Белорусији након чернобиљског акцидента. У многим папиларним карциномима су запажене зоне солидног раста туморских ћелија, а када овакав начин раста показује више од 50% туморских ћелија, поставља се дијагноза солидне варијанте РТС (16).
- високоћелијска варијанта (енгл. *tall cell variant*), која чини 1.3–12% свих РТС. Углавном се јавља након педесете године живота и показује агресивно биолошко понашање (12, 17, 18). Већина пацијената има метастазе у лимфним чворовима у време постављања дијагнозе. За разлику од РТС класичне морфологије, прогноза је неповољнија и петогодишње преживљавање је око 81.9% (17–19). Значајна је и чињеница да високоћелијска варијанта РТС представља највећи проценат РТС резистентних на радиојодну терапију (19, 20).
- дифузно склерозирајућа варијанта (енгл. *diffuse sclerosing variant*) је први пут описана 1985. године, и чини 1.8% свих РТС (21). Јавља се код деце и млађих особа, обично у узрасту 15–30 година (22). Карактерише се дифузним захватањем једног или оба режња, а клинички се манифестује појавом билатералне струме (22, 23). Прогноза је релативно добра уколико је терапијски приступ агресиван (23).
- цилиндрично ћелијска варијанта (енгл. *columnar cell variant*), која је редак подтип РТС са варијабилним биолошким понашањем. Поједини аутори наводе да оболели имају асимптоматски клинички ток (24), други да је у питању тумор са агресивним клиничким током и да га треба класификовати као посебан морфолошки тип, а не подтип РТС (25).
- клинасто-ћелијска варијанта (енгл. *hobnail*) је први пут описана 2010. године (26). Ово је ретка варијанта РТС, која се чешће дијагностикује код жена и повезана је са значајном смртношћу: 50% од осам пријављених случајева (27).



### **Фоликуларни тиреоидни карцином**

Фоликуларни карцином чини око 5% свих FCDTC у подручјима са задовољавајућим уносом јода, где се углавном јавља PTC. Насупрот томе, у подручјима са недовољним уносом јода чешће се дијагностикује фоликуларни карцином и чини 25–30% свих FCDTC (5). Генерално, у односу на папиларни, фоликуларни карцином показује агресивније биолошко понашање (28). Према степену проширености у штитастој жлезди, фоликуларни карциноми се деле у две групе (28):

- инкапсулирани тумори, који су минимално инвазивни. Прогноза је углавном добра, мада и код ових тумора може доћи до удаљене дисеминације и смртог исхода.
- широко инвазивни тумори, који се агресивно шире на околна ткива и дају удаљене метастазе у 80% случајева, па имају лошу прогнозу. Код 15% оболелих долази до смртог исхода у периоду од 10 година од тренутка постављања дијагнозе.

Посебан подтип фоликуларног тиреоидног карцинома представља онкоцитна варијанта или *Hürthle cell carcinoma*, који чини 3–5% свих FCDTC (29). Иако поједини аутори (29) наводе да овај тумор има повољан клинички ток, већина сматра да *Hürthle cell carcinoma* представља агресивну варијанту FCDTC (30,31). Подаци о ефикасности радиојодне терапије такође су опречни. *Ozlem* и сарадници (29) износе резултате о успешној примени радиојода код пацијената оболелих од *Hürthle cell carcinoma* (29), а с друге стране *Sobrinho-Simões* и сарадници (29), као и други аутори (28, 31) наводе да у појединим случајевима метастазе *Hürthle cell carcinoma* не акумулирају радиојод.

### **Слабо диферентован карцином штитасте жлезде**

Слабо диферентован карцином штитасте жлезде је посебан тип карцинома штитасте жлезде. На основу карактеристичног обрасца раста, у виду острва или „инсула“ униформних малих ћелија, са округлим једрима и оскудном цитоплазмом, назван је инсуларни карцином (2,32). Ово је агресивна неоплазма повезана са регионалним и удаљеним метастазама и високом стопом смртности. Прогноза је лошија у односу на DTC, зато што су углавном резистентни на радиојодну терапију, али знатно боља него код анапластичних карцинома. Десетогодишње преживљавање оболелих од слабо диферентованог карцинома штитасте жлезде је око 30% (11, 32).

### **Анапластични (недиферентовани) карцином**

Анапластични (недиферентовани) карцином је редак тумор који се углавном јавља код старијих особа (5), нису утврђени фактори који доводе до развоја анапластичног карцинома, мада, наводи се да између осталог може настати малигном трансформацијом фоликуларних епителних ћелија штитасте жлезде. Патохистолошком анализом у оквиру анапластичних (недиферентованих) тиреоидних карцинома су нађене зоне добро диферентованих ћелија, што је у складу са претпоставком да могу настати дедиференцијацијом диферентованих карцинома штитасте жлезде (4). Карактерише се инвазивним биолошким понашањем, инвазијом околних структура, удаљеним метастазама и врло лошом прогнозом (4).

### **Медуларни карцином**

Медуларни карцином (енгл. *medullary thyroid cancer*, у даљем тексту МТС) настаје од парафоликуларних ћелија (С-ћелија). Чини 5% свих малигних тумора штитасте жлезде, а појављује се спорадично или у оквиру различитих синдрома (MEN синдрома тип 2 или фамилијарни *non*-MEN МТС) (5).

Симултана појава МТС и DТС у штитастој жлезди истог пацијента, се може срести у две клиничке ситуације: мешовити и колизиони тумори. Ентитет "collision tumor" представља коегзистенцију два хистолошки различита тумора. Колизиони тумори у оквиру штитасте жлезде су изузетно ретки, и забележени случајеви су обично комбинација папиларног (или фоликуларног) и медуларног карцинома. Колизиона теорија сугерише да су МТС и DТС два независна тумора који се налазе у истој штитастој жлезди случајно, тумори имају две посебне ћелијске популације - тиреоглобулин позитивне и калцитонин позитивне. Колизионе туморе штитасте жлезде треба разликовати од мешовитих тумора који садрже парафоликуларне и фоликуларне ћелијске елементе. Мешовити тумори имају заједничко ћелијско порекло; туморске ћелије показују експресију како тиреоглобулина, тако и калцитонина (33).

**Други примарни и секундарни малигни тумори штитасте жлезде** су веома ретки, и у структури малигних тумора штитасте жлезде учествују са неколико процената. Међу њима су најчешћи лимфоми (2, 5).

**Лимфоми** чине 8% свих тиреоидних малигнитета. Најчешће се јављају код старијих жена које болују од хроничног лимфоцитног тиреоидитиса и клинички се манифестују увећаном штитастом жлездом, симптомима компресије трахеје и ларинкса. Углавном су то *non-Hodgkin* лимфоми В ћелијског фенотипа, затим плазмоцитом и Хочкинов лимфом (2, 12).

**Саркоми** се изузетно ретко јављају у штитастој жлезди. Хистолошки могу бити фибросаркоми, липосаркоми, лејомиосаркоми, хондросаркоми, остеосаркоми, и малигни шваноми. Углавном се дијагностикују се код старијих особа, брзо расту и имају лошу прогнозу (2).

**Сквамоцелуларни карцином** штитасте жлезде је агресиван тумор који се типично презентује компресивним симптомима (отежано гутање и отежано дисање) и инфилтрацијом околних структура. Ово је изузетно редак тумор, чини мање од 1% тиреоидних неоплазми (2).

Иако многи малигни тумори могу метастазирати у штитасту жлезду, у њој се ретко налазе **секундарни тумори**. Метастазе у штитастој жлезди се према подацима са аутопсија срећу код 1.25%-24.2% пацијената (34). Примарни тумор се обично може идентификовати у 95% случајева. Директно се у штитасту жлезду шире карциноми ждрела, гркљана, душника и једњака. Лимфним путем карцином дојке, а хематогеним путем у штитасту жлезду могу метастазирати меланом, карциноми плућа, дојке, бубрега и гастроинтестиналног система.

Патохистолошка класификација тумора штитасте жлезде је приказана у Табели 1. Модификовано из: *Nikiforov Y. Thyroid Tumors: Classification, Staging, and General Considerations. In: Nikiforov Y; Biddinger PW; Thompson LDR. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid, Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, ©2012.2nd ed*

Табела 1. Хистолошка класификација малигнух тумора штитасте жлезде

<b>I. Примарни тумори</b>	
1. Епителне ћелије	2. Неепителне ћелије
<b>А. Фоликуларне епителне ћелије</b> (follicular cell derived thyroid carcinoma)	- Примарни лимфом и плазмоцитом
1) Бенигни	- Ангиосарком
- Фоликуларни/папиларни аденом	- Тератом
2) Неизвесног малигног потенцијала	- Тумори пореклом од глатких мишићних ћелија
- хијалинизирајући трабекуларни тумори	- Шваном
3) Малигни	- Параганглиом
- Папиларни карцином	- Солитарни фиброзни тумор
- Фоликуларни карцином	
- Слабо диферентован карцином	
- Недиферентовани (анапластични) карцином	
<b>Б. Парафоликуларне ћелије</b>	
- Медуларни карцином	
<b>В. Мешовити тумори од фоликуларних и парафоликуларних ћелија</b>	
- Мешовити медуларни и фоликуларни карцином	
- Мешовити медуларни и папиларни карцином	
<b>Г. Тумори пореклом од епителних ћелија или ћелија којима није у потпуности познато порекло</b>	
- Мукоепидермоидни карцином	
- Склерозирајући мукоепидермоидни карцином са еозинифилијом	
- Сквamoцелуларни карцином	
- Муцинозни карцином	
- Spindle cell tumor with thymus-like differentiation (SETTLE)	
- Carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE)	
- Ектопични тимом	
<b>II. Секундарни тумори</b>	

## 1.1. Епидемиологија

Иако је карцином штитасте жлезде релативно ретка неоплазма и чини 1–2% свих малигних болести у општој популацији (5, 11), представља најчешћи малигни ендокрини тумор. Епидемиолошки подаци показују да се током последње три деценије широм света бележи тренд пораста инциденце карцинома штитасте жлезде (11, 12, 35, 36).

Тако је у САД 1975. године регистровано 4.9 новооболелих на 100 000 становника, а 2011. године број новооболелих је износио 13.8 на 100 000 становника (11, 35). Ово представља повећање инциденце скоро 2.8 пута, а слична ситуација је запажена и у Европи (36). *Ferlay* и сарадници (36) након истраживања инциденце различитих малигних болести код житеља Европе наводе да је број новооболелих од ДТС повећан са 1.8 жена и 0.8 мушкараца на 100 000 становника, колико их је било 1975. године, на 9.3 новооболелих жена и 3.5 новооболела мушкарца на 100 000 становника у 2012. години. Ово представља повећање учесталости ДТС скоро 4.5 пута у односу на 1975. годину, а према наведеним подацима инциденца ДТС у популацији је повећана са просечно 1.4 на 6.5 новооболелих на 100 000 становника (36).

Како би утврдили која је варијанта тиреоидног карцинома одговорна за повећану инциденцу болести, *Davies u Welch* (37) су пратили хистолошке карактеристике карцинома штитасте жлезде код новооболелих. Наводе податке према којима је у 2002. години инциденца папиларног карцинома повећана 2.9 пута у односу на 1973. годину: 5.9 новодијагностикованих РТС на 100 000 становника 2002. године, наспрам два новодијагностикована РТС на 100 000 становника 1973. године (37). Како у поменутом периоду није регистровано повећано оболевање од фоликуларног и медуларног карцинома, сугерише се да је инциденца карцинома штитасте жлезде повећана због већег броја новооболелих од РТС (37).

ДТС се знатно чешће појављује код жена него код мушкараца, у пропорцији 3:1. Међутим, инциденца ДТС се разликује код мушкараца и жена у одређеним старосним групама. Код жена инциденца ДТС најпре показује први пик од 10. до 14. године, а потом од 40. до 49. године, када се болест дијагностикује код 9.1 новооболелих жена на 100 000 жена (17). Код мушкараца је нешто другачије – инциденца ДТС расте са годинама старости и постиже пик од 60. до 69. године, када се дијагностикује код 5.6 новооболелих

на 100 000 мушкараца годишње. Након 85. године живота инциденца DTC код оба пола се изједначава (17).

Иако је евидентно повећање инциденце DTC, увидом у епидемиолошке податке се може видети да повећана инциденца DTC није резултовала повећањем морталитета (5, 35-38). На основу броја умрлих од DTC у више земаља широм света, од 2006. до 2011. године, процењено је да стопа морталитета од DTC износи 0.7 на 100 000 становника на годишњем нивоу (39). Ово представља смањење стопе морталитета у односу на 1973. годину, када је регистровано 0.9 умрлих на 100 000 становника на годишњем нивоу. Смањење морталитета упркос повећању инциденце се може објаснити тиме да је вероватно последица благовременог дијагностиковања и примене стандардизованих терапијских протокола код ове врсте болести.

Иако се стопа морталитета од DTC није значајно мењала током година, у појединим узрастним категоријама морталитет је висок. Тако је према "*National cancer institute*" САД (39) проценат умрлих међу мушкарцима старијим од 45 година чак 24.7–29.5%.

Светски тренд пораста инциденце DTC запажен је и у Србији. Извештај Института за заштиту здравља “Др Милан Јовановић Батут“ за 2009. годину показује да постоји пораст инциденце 2–3 пута, у односу на 2000. годину (40). Наиме, током 2009. године у Србији је регистровано 3.9 новооболелих на 100 000 становника (5.8 жена и 1.6 мушкараца на 100 000 становника), што представља значајан пораст, јер је 2000. године инциденца износила 1.9 новооболелих на 100 000 становника (односно 2 жене и 0.7 мушкараца на 100 000 становника) (41).

У датом периоду у Србији, у складу са подацима за светску популацију, морталитет се није значајно мењао. За 2009. годину стопа морталитета од карцинома штитасте жлезде је 0.4 мушкарца и 0.9 жена на 100 000 становника (41), док је за 2000. годину износила просечно 0.2 мушкарца и 0.7 жена на 100 000 становника (41).

## 1.2. Могући разлози повећане инциденце тиреоидних карцинома

Последњих година више истраживања се бавило факторима који доприносе повећаној инциденци карцинома штитасте жлезде. Објашњења за повећање инциденце су различита и у појединим случајевима контрадикторна. С једне стране, као разлози наводе се употреба савремених дијагностичких процедура и детекција субклиничких форми тиреоидних карцинома, што раније није било могуће (35, 42–45). Такође, извесни генетски фактори могу бити разлог за већу предиспозицију за оболевање од ДТС и могу се разматрати као узрок повећане инциденце ДТС (30). С друге стране, наводи се повећање учесталости и субклиничких и клинички манифестних облика ДТС, као последица изложености штетним утицајима средине (зрачење, хемикалије, нутритивни фактори) који могу допринети настанку ДТС (46-49).

### 1.2.1. Боља детекција папиларних микрокарцинома

Употребом савремених дијагностичких процедура (ултразвук, магнетна резонанца, компјутеризована томографија) током прегледа врата или грудног коша откривају се нодалне промене које се не палпирају и не стварају тегобе пацијенту (35, 37, 44).

У складу са раном детекцијом нодалних промена је и податак да пацијенти којима је ДТС дијагностикован после 1990. године, у поређењу са пацијентима којима је ДТС дијагностикован пре 1990. године, имају туморе мањих димензија, који су мање узнапредовали и имају бољу прогнозу (44).

*Elisei* и сарадници (45) анализирањем карактеристика тумора код 4187 пацијената са дијагностикованим ДТС наводе да је од 1996. до 2005. године, у односу на период 1988–1995. године, повећана инциденца РТМС за чак 120.85% (45). Истовремено је запажено повећање броја пацијената са тумором пречника >4 cm за 56.2% (45). Повећање учесталости РТМС такође наводи и *Mazzaferrri* (46), и то у свим узрасним групама, а нарочито код особа старијих од 45 година.

Поред могућности ране дијагнозе нодуса савременим дијагностичким методама, нодуси који пацијентима нису дијагностиковани током живота, детектују се и приликом аутопсије. Учесталост инциденталом штитасте жлезде дијагностикованих током аутопсије креће се од 2.7% (40) до 28% (46).

## 1.2.2. Штетни утицаји средине као узрок настанка DTC

### 1.2.2.1. Излагање јонизујућем зрачењу

Излагање јонизујућем зрачењу је главни фактор ризика за настанак карцинома штитасте жлезде, тврде *Ron* и сарадници (48). Од 1930. до 1960. године различита бенигна обољења главе и врата (увећани крајници, увећан тимус, *tinea capitis*) су лечена рендгенским зрачењем. Након вишегодишњег праћења особа које су лечене на овај начин, *Ron* и сарадници (48) закључују да излагање јонизујућем зрачењу, нарочито у дечјем узрасту, може допринети појави FCDTC у току живота. Наиме, поменути аутор (48) истиче да је код деце штитаста жлезда изузетно осетљива на експозицију јонизујућем зрачењу, па је ефекат ове врсте зрачења тада знатно јаче изражен него код одраслих и представља фактор ризика за развој FCDTC.

У последњој деценији значајно је порасла употреба радиолошких дијагностичких процедура, посебно компјутеризоване томографије (енгл. *computed tomography*, CT). У САД је 1980. године урађено два милиона CT прегледа, а у 2006. години – 65 милиона, од тога седам милиона код деце (49). *Baker* и *Bhatti* сматрају да изложеност јонизујућем зрачењу током CT прегледа у дечјем узрасту такође може бити разлог за настанак карцинома штитасте жлезде током живота (49).

### 1.2.2.2. Чернобилска катастрофа

Чернобилска катастрофа је нуклеарна несрећа која се догодила 26. априла 1986. у нуклеарној електрани у Украјини. Сматра се је то највећа еколошка катастрофа у историји нуклеарне енергије и да представља вероватно један од најзначајнијих разлога повећања учесталости FCDTC (50). Нуклеарна електрана се састојала од 4 реактора, и према плану тог дана реактор број 4 требао је да се угаси због редовног одржавања и да се обаве додатни тестови на систему за хлађење, који би повећали сигурност у раду. Због неискуства оператора или саме конструкције реактора (још увек се полемисе око тачног узрока), приликом извођења теста долази до наглог загревања реактора, огромна температура доводи до деформације и топљења управљачких шипки и блокира даље спуштање шипки. Температура реактора наставља муњевито да расте и у делићу секунде реактор експлодира, а убрзо након прве, долази до још једне експлозије. Ове две експлозије избацују огромну количину радиоактивних елемената у атмосферу. Након

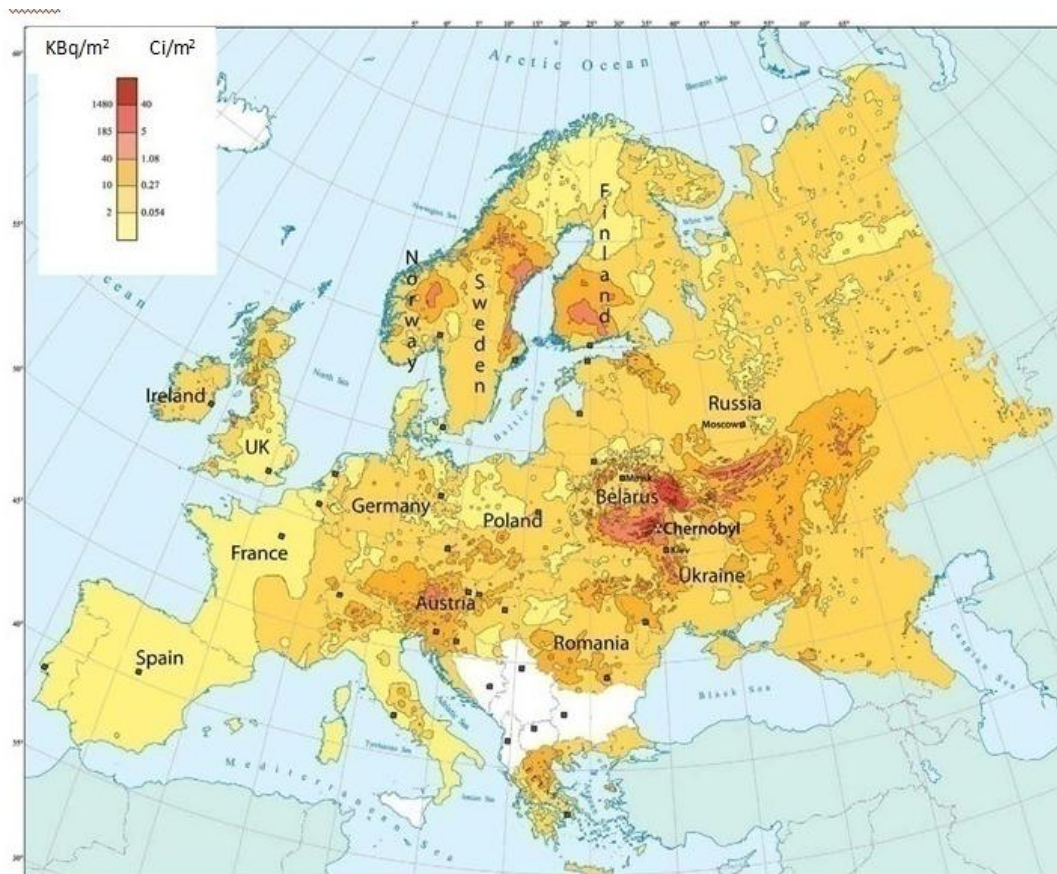


експлозије ватра се брзо ширила, а само језгро реактора горело је још 9 дана, што је било праћено ослобађањем велике количине радиоактивних елемената у атмосферу (50).

Приликом чернобилског акцидента у атмосферу је ослобођена количина радиоактивности око 5200 PBq (1 PBq=1.000.000 GBq), са преко 100 различитих радиоактивних изотопа (у Прилогу 7.2. је дата табела у којој су наведени ослобођени радиоизотопи, њихово време полураспада и количине које су доспеле у биосферу). Радиоактивни облак који је том приликом настао углавном је довео до контаминације више европских земаља, а доспео је и до Азије и Северне Америке, где су апсорбованој дози значајно допринели радиоизотопи цезијума ( $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ). Испарљиви радиоизотопи  $^{131}\text{I}$  и  $^{137}\text{Cs}$  детектовани су у већини земаља северне хемисфере (51).

Ваздушна струјања су најпре ослобођену радиоактивност однела ка северној Украјини и Гомелској области јужне Белорусије, потом ка северним деловима Белорусије, Шведској и Финској (51). Након тога, промена струјања ваздушних маса је усмерила радиоактивни облак ка јужним деловима Белорусије и југозападним пределима Русије, а затим и према југозападу Европе, што је довело до контаминације Балканског полуострва и Алпа (делова Аустрије, источне и јужне Швајцарске, делова јужне Немачке). Најмања количина радионуклида доспела је до Шпаније, Француске и Португалије (51). Правац кретања радиоактивног облака и степен контаминације захваћених области приказани су на карти Европе (Слика 2).

Слика 2: Ширење радиоактивног облака, насталог приликом чернобиљског акцидента. Модификовано из: *U.S. National Council on Radiation Protection (NCRP)*

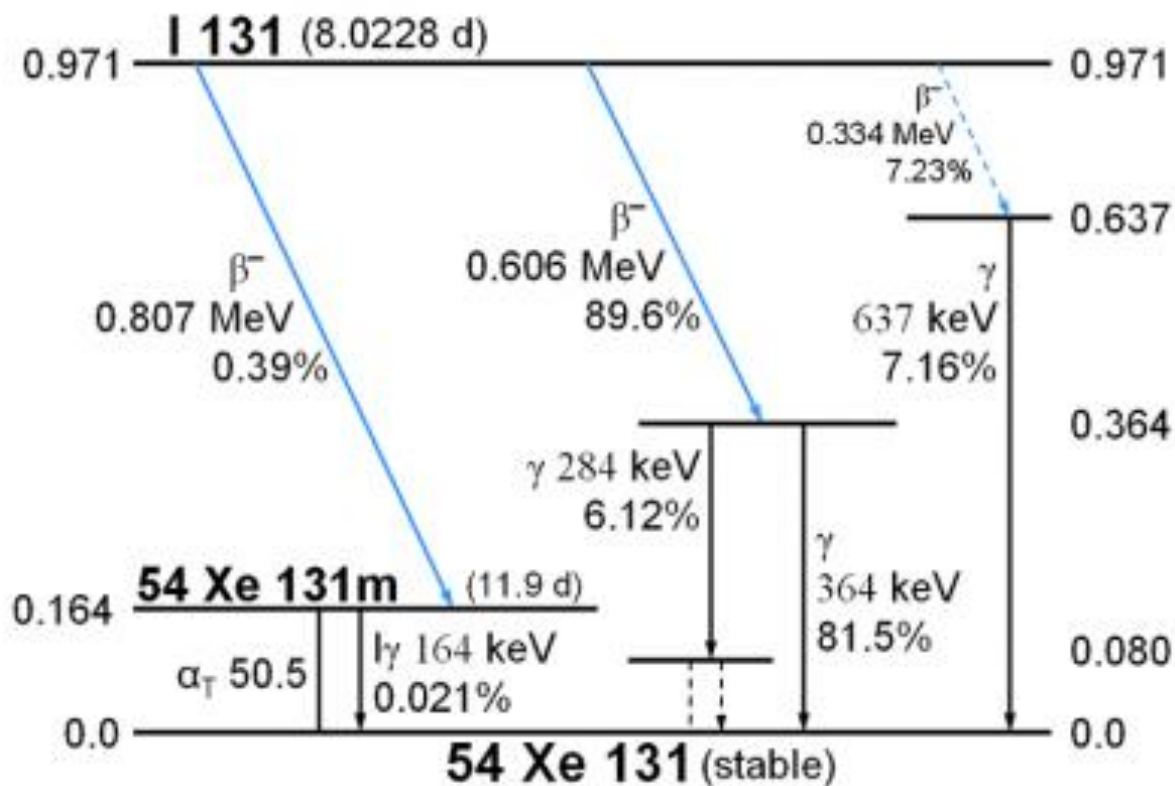


Као продукти фисије урана у нуклеарном реактору настају елементи који се налазе у средини периодног система. Од ослобођених радиоизотопа најзначајнији утицај на здравље људи имају  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$ ; они су доспели у организам инхалацијом или ингестијом контаминираних хране и воде (50-52).

С обзиром да је јод волатилан и радиоизотоп јода  $^{131}\text{I}$  је доспео у околину из нуклеарних реактора у гасовитом стању. Пошто се раствара и у води и у алкохолу, радиојод може контаминирати и течност и чврста тела. Преко траве доспева у млеко домаћих животиња, а у организам човека се може унети и путем поврћа и воћа. Карактерише се бета и гама емисијом и временом полураспада од 8.02 дана. Приликом радиоактивног распада се трансформише у стабилни ксенон ( $^{131}\text{Xe}$ ) у два корака – након бета распада рапидно наступа гама распад. Биокинетика радиоактивног јода је идентична биокинетици стабилног јода, тако да се по доспевању у организам радиоизотопи јода у

највећој количини акумулирају у штитастој жлезди. Услед акумулирања радиојода, ткиво штитасте жлезде је примило значајну апсорбовану дозу, што је у складу са стохастичким схватањем позних радиобиолошких ефеката јонизујућег зрачења допринело последично високој инциденци малигнух тумора штитасте жлезде (51, 52). Највећи проценат бета-минус честица (89.3%) које се емитују током распада  $^{131}\text{I}$  има енергију 606 keV. Просечна енергија емитованих бета-минус честица је 192 keV, а домет у ткиву је просечно 0.8 mm (53). Највећи проценат гама кваната (81.2%) који настају приликом радиоактивног распада  $^{131}\text{I}$  има енергију 364 keV (53). Графички приказ радиоактивног распада  $^{131}\text{I}$  дат је у Графикону 1.

Графикон 1: Радиоактивни распад  $^{131}\text{I}$ . Модификовано из: *Update of X Ray and Gamma Ray Decay Data Standards for Detector Calibration and Other Applications*", IAEA



Vol.1 (2007)

Фисиони продукт  $^{90}\text{Sr}$  има време полураспада од 28.8 година,  $\beta^-$  (бета-минус) распадом се трансформише у  $^{90}\text{Y}$  (итријум) уз емитовање  $\beta^-$  честица енергије од 546 keV. У биокинетском смислу понаша се као аналог калцијума и по доспевању у организам углавном се накупља у коштаном ткиву. Акумулација  $^{90}\text{Sr}$  у скелету може довести до малигнух обољења коштаног ткива, костне сржи и околних меких ткива (53).

Радиоактивни изотоп цезијума  $^{137}\text{Cs}$  је један од фисионих продуката уранијума – 235 ( $^{235}\text{U}$ ). Изузетно је хидросолубилан па се лако шири у природи и последично контаминира воду и храну. Због дугог времена полураспада (30.1 година) дуго се задржава у животној средини, а време полуелиминације из људског организма је 70–100 дана. Бета-минус ( $\beta^-$ ) распадом се трансформише у метастабилни изотоп баријума  $^{137\text{m}}\text{Ba}$ , који има време полураспада 153 секунде. Приликом бета-минус распада  $^{137}\text{Cs}$ , највећи проценат (94.6%) емитованих  $\beta^-$  честица је енергије 512 keV. Изомерним прелазом  $^{137\text{m}}\text{Ba}$  до стабилног изотопа баријума  $^{137}\text{Ba}$  емитују се гама кванти енергије 662 keV. Радиоцезијум се у биокинетском смислу понаша као аналог калијума и углавном се акумулира у меким ткивима, нарочито у мишићном ткиву, тако да је апсорбована доза коју тело прими од радиоцезијума релативно равномерно распоређена (53).

Према процени Светске здравствене организације, у регионима где је површинска контаминација прелазила  $1\text{Ci}$  ( $37\text{GBq}$ )/ $\text{km}^2$  живело је око 5 милиона људи (51). Као последица акутне изложености високим дозама јонизујућег зрачења дошло је до повећаног оболевања људи, пре свега од карцинома штитасте жлезде (50-52).

Повећање инциденце FCDTC регистровано је након 1991. године код деце узраста до 15 година у деловима Белорусије, Украјине и Руске Федерације, до којих је након чернобиљског акцидента доспео облак са радиоизотопима (54, 55). У Белорусији је учесталост DTC у захваћеним областима порасла са 3 до 62 новооболела детета на 100 000 деце на годишњем нивоу. Углавном је то био папиларни карцином са агресивним клиничким током, локалном инвазијом ткива и давањем удаљених метастаза, пре свега у плућа (54, 55). У Украјини је инциденца порасла са 8 на 22 новооболела детета на 100 000 деце на годишњем нивоу (55). Табела 1 приказује број новооболеле деце на годишњем нивоу од 1986. до 1998. године.

Табела 1: Број новооболеле деце, млађе од 15 година, годишње, на 100 000 деце, 1986–1998. година.

Модификовано из: <https://www.oecd-nea.org/rp/chernobyl/c02.htm/AssessmentofRadiologicalandHealthImpacts>

Број деце узраста до 15 година новооболеле од FCDTC, на годишњем нивоу на 100 000 деце													
	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Белорусија	3	4	6	5	31	62	62	87	77	82	67	73	48
Русија	-	1	-	-	1	1	3	1	6	7	2	5	-
Украјина	8	7	8	11	26	22	49	44	44	47	56	36	44

Током чернобиљског акцидента од радиоизотопа јода највише је ослобођено  $^{131}\text{I}$  у количини од 1760 РВq, али било је и других радиоизотопа јода: краткоживећи  $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ ,  $^{134}\text{I}$ ,  $^{135}\text{I}$  и дугоживећи  $^{129}\text{I}$  (50).

Количине ослобођених радиоизотопа, за које се сматра да су допринели повећаној инциденци ДТС, као и њихово време полураспада, дати су у Табели 2.

Табела 2: Радиоизотопи ослобођени током чернобиљске катастрофе са најзначајнијим утицајем на здравље људи

Модификовано из: <http://www.oecd-nea.org/rp/reports/2003/nea3508-chernobyl.pdf>

Радиоизотопи јода и радиоизотопи других елемената ослобођени током чернобиљског акцидента са највећим потенцијалним ефектима на здравље људи			
Радиоизотоп	Време полураспада	Количина (PBq)	Врста и енергија распада
$^{131}\text{I}$	8.0 дана	1760	$\beta$ -, $\gamma$ *
$^{132}\text{I}$	2.2 сата	1040	$\beta$ - (3.581 MeV)
$^{133}\text{I}$	20.8 сати	910	$\beta$ - (1.757 MeV)
$^{134}\text{I}$	52.5 сати	25	$\beta$ - (4.052 MeV)
$^{135}\text{I}$	6.6 сати	250	$\beta$ - (2.627 MeV)
$^{129}\text{I}$	$1.57 \cdot 10^7$ година	0.00013	$\beta$ - (0.194 MeV)
$^{134}\text{Cs}$	2.0 година	~54	$\beta$ - (2.058 MeV)
$^{137}\text{Cs}$	30.1 година	~85	$\beta$ - (1.176 MeV) $\gamma$ (0.512 MeV, 1.174 MeV)
$^{89}\text{Sr}$	52.0 дана	~115	$\beta$ - (1.492 MeV)
$^{90}\text{Sr}$	28.8 година	~10	$\beta$ - (0.546 MeV)
*енергија емитованих $\beta$ -честица и гама кваната је дата у тексту који претходи табели			

Поједини аутори сматрају да географска дистрибуција DTC корелира са дистрибуцијом краткоживећих радиоизотопа јода ( $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ ,  $^{134}\text{I}$  и  $^{135}\text{I}$ ) који су доспели у организам инхалацијом више него са  $^{131}\text{I}$  (51). С друге стране, *Stabin* и сарадници (53), као и *Tronko* и сарадници (54) наводе да је за повећање инциденце DTC одговорно уношење контаминираних хране, пре свега млека контаминираних  $^{131}\text{I}$  и  $^{137}\text{Cs}$ . С обиром на то да се биокинетика стабилног и радиоактивног јода не разликује, тироцити их истим механизмима акумулирају и органификују. Акумулација радиоизотопа јода довела је до значајне апсорбоване дозе за ткиво штитасте жлезде, а као последица тога настају хромозомске промене (транслокација, делеција, инверзија...) које претходе малигној

трансформацији (50-52). *Minenko* и сарадници (56) су проучавали допринос дугоживећих радиоизотопа јода апсорбованој дози и истичу да највећи проценат апсорбоване дозе коју је примила штитаста жлезда потиче од  $^{131}\text{I}$ , а краткоживећи радиоизотопи јода ( $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ ) и њихов прекурсор  $^{132}\text{Te}$  су допринели апсорбованој дози до 30%. Такође наводе да се радиоцезијум ( $^{137}\text{Cs}$ ) релативно равномерно акумулирао у неким ткивима по организму и услед тога на њега отпада око 1.8% апсорбоване дозе за штитасту жлезду (56).

Зависно од захваћене области, апсорбована доза коју је примило ткиво штитасте жлезде је у опсегу 0.17–2 Gy (54, 55). *Bouville* и сар. (57), који су вршили дозиметријска мерења у мање и више контаминираним подручјима, тврде да апсорбоване дозе ове величине нису довољне да изазову летални ефекат код изложених ћелија, већ имају канцероген ефекат. У складу са њиховим истраживањем су и подаци *Jacob-a* и сарадника (55), који указују на то да код људи апсорбована доза од 0.5 Gy статистички значајно повећава ризик за настанак карцинома штитасте жлезде код особа које су биле изложене јонизујућем зрачењу у поређењу са онима које му нису биле изложене.

### 1.2.3. Генетски чиниоци

Осим утицаја срединских фактора, испитивана је и повезаност генетских фактора и настанка малигних неоплазми штитасте жлезде. Забележена је појава карцинома штитасте жлезде у аутозомно-доминантним поремећајима, типа фамилијарне аденоматозне полипозе (у даљем тексту FAP, енгл. *Familial adenomatous polyposis*) и његовом подтипу, Гарднеровом синдрому, који означава FAP удружену с остеомима, епидермоидним цистама и дезмоидним туморима (58). Други фамилијарни синдром је Cowden-ova болест; редак аутозомно-доминантни поремећај, који укључује мултипле хамартоматозне полипе, мукокутане пигментације и екстраинтестиналне манифестације, као што је карцином штитасте жлезде (58). Осим породичне појаве медуларног карцинома, који се у око 25% болесника може појавити у облику наследних синдрома (5), позната је појава папиларног карцинома у породицама, али с много слабијим степеном повезаности (5, 6). Генетски фактори вероватно доприносе разлици у инциденци карцинома између појединих раса и етничких група. Тако нпр. највиша инциденца карцинома штитасте жлезде забележена је на Хавајима у етничким групама Кинеза и Филипинаца, односно у етничкој групи Филипинаца у САД (5, 6).

Развој тумора се иначе одвија као последица активације онкогена и/или губитка функције тумор-супресорских гена. Неколико онкогена, пре свега RAS, RET, Trk (енгл. *tropomyosin receptor kinase gen*) и тумор-супресор гена (p53, Rb, p16/CDKN2, p21waf1) је повезано са појавом различитих тумора штитасте жлезде (30).

Најчешћа генетска абнормалност нађена код пацијената са PTC је тачкаста мутација BRAF и RAS гена као и RET/PTC реаранжман, односно трансформација тироидних ћелија у DTC настаје углавном услед активације неког од делова сигналног пута RET/PTC-RAS-BRAF (2, 30, 58-61). Ове мутације су нађене код више 70% PTCs, али се само у изузетно ретким случајевима срећу заједно, односно ретко се код једног истог пацијента истовремено детектују RET/PTC, BRAF или RAS мутација (58).

**BRAF V600E мутација** је најчешћа мутација, детектована код 40-60% пацијената са PTC (59, 61). У ћелијама сисара су идентификоване 3 изоформе серин-треонин киназе RAF: ARAF, BRAF и CRAF или RAF1, које имају различиту дистрибуцију и експресију у ткивима (60). Изоформа BRAF је доминантна у тироцитима. Највећи број BRAF мутација (98%) настаје услед тимин-аденин трансверзије у положају 1796, што доводи до замене валина глутаматом у положају 600 (BRAF V600E) и до повећане активности BRAF протеин киназе (60, 61).

Током последње три деценије је дошло до измене генетског профила оболелих од PTC, у виду повећане фреквенце BRAF мутације и последичног смањења RET/PTC мутације (63). Међутим, иако више истраживања повезује BRAF мутацију са агресивнијим биолошким понашањем тумора и BRAF мутација се среће код 40%-60% оболелих од PTC, само 5%-10% PTC се сматрају високо агресивним (62). BRAF V600E мутација је углавном детектована код пацијената са класичном и *tall cell* варијантом PTC, ређе код фоликуларне варијанте PTC, као и код 15% пацијената са слабо-диферентованим и недиферентованим тироидним карциномима (61).

Када се пореде пацијенти који имају класичну или фоликуларну варијанту PTC, број рецидива је статистички значајно већи код пацијената који имају BRAF мутацију у односу на оне који је немају (63). Након спроведене мултицентричне студије на више од 2000 пацијената у 8 земаља, *Xing* и сарадници (63) наводе да је постојање мутације BRAF V600E значајно повезано са повећаним ризиком од рецидива PTC и метастазирањем, као и смањеном јодавидношћу метастаза. Код форми рефракторних на радиојодну терапију



такође је детектована BRAF мутација, што је значајно јер омогућава идентификацију пацијената који би могли имати корист од примене инхибитора BRAF V600E киназе (30, 63).

**Промене RET протоонкогена** представљају другу најчешћу генетску измену код пацијената са PTC (2.6-34% пацијената) (64). RET прото-онкоген се налази на хромозому 10q11.2 и кодира трансмембрански тирозин-киназа рецептор укључен у регулацију раста, диференцијације и пролиферације ћелија. Наведени протоонкоген је експримиран у ткивима пореклом од неуралног гребена, укључујући и тироидне С ћелије и ћелије сржи надбубрега, али се не експримира у нормалним тироцитима. (64). RET/PTC реаранжман настаје након инверзије дела хромозома 10 чиме се генерише химерични ген фузијом RET тирозин-киназног домена са 5' терминалним регионом новог гена иницијално названог CCD6. Експериментално је потврђено да RET/PTC онкоген може да трансформише тироидне ћелије пацова и мишева — мења им морфологију, доводи до тога да пролиферација и раст ћелија више нису TSH зависни, што у крајњој инстанци доводи до настанка PTC (65). Да активација RET/PTC онкогена претходи тироидној карциногенези је потврђено и имунохистохемијски, доказивањем RET/PTC активације у узорку ткива из тироидних нодуса са некомплетним морфолошким доказима PTC (66). Тироидни аденоми, фоликуларни и анапластични карциноми немају активирани RET/PTC онкоген, чија активација је карактеристична за PTC и није нађена у вантироидним туморима. Подаци о детекцији RET/PTC онкогена код оболелих од Хашимото тироидитиса су различити, активација је потврђена код 68% оболелих у две студије (66), док једна студија није потврдила повезаност поменутог онкогена и Хашимото тироидитиса (67).

Идентификовано је 13 варијанти RET/PTC реаранжмана, али осим RET/PTC1 и RET/PTC3 друге варијанте немају значајну улогу у настанку PTC. Током времена смањен је број тумора са RET/PTC3 аранжманом који се налазио код оболелих који су били изложени јонизујућем зрачењу, а повећан број тумора са RET/PTC1 (64, 68).

Повезаност експозиције јонизујућем зрачењу и активације RET/PTC онкогена је потврђена испитивањем педијатријске популације оболеле од солидне варијанте PTC након чернобиљског акцидента (68), где је RET/PTC3 реаранжман заступљен код 80% пацијената, док је BRAF V600E мутација постојала у мање од 10% болесника. Реаранжман RET/PTC и BRAF мутације нису забележене код пацијената са фоликуларним карциномом

(69, 70). Мутације других молекуларних маркера, попут RAS-а и p53 нису укључене у патогенезу радијацијом индукованих РТС (68).

**Тачкаста мутација RAS гена** је детектована код приближно 10-15% оболелих од РТС (нарочито код фоликуларне варијанте РТС), али чешћа је код фоликуларних карцинома (40%-50%) (69,70). Осим тога, RAS мутација је нађена код око 35% слабо диферентованих и 50% анапластичних карцинома, код којих постојање RAS мутације корелира са агресивнијим понашањем тумора и лошијом прогнозом (69-71). Мутација RAS гена се повезује са настанком фоликуларних аденома у 20-40% случајева (70). Како у патогенези фоликуларних аденома и карцинома, долази до активације RAS онкогена сматра се како фоликуларни аденоми претходе развоју фоликуларних карцинома (70).

**PAX8/PPAR $\gamma$  реаранжман** је дијагностикован код 30-40% оболелих од конвенционалних варијанти фоликуларних карцинома и 5% онкоцитних карцинома (69, 71). Тумори са PAX8/PPAR $\gamma$  реаранжманом немају RAS мутацију, што сугерише да фоликуларни карциноми настају на два независна начина или PAX8/PPAR $\gamma$  транслокацијом или RAS мутацијом (71). PAX8/PPAR $\gamma$  је детектована код 1% РТС (71).

Код оболелих од ДТС такође је утврђена повећана експресија гена који регулишу ангиогенезу, и појачана активност различитих фактора раста (70) као што су VEGF (енгл. vascular endothelial growth factor), EGF (енгл. epidermal growth factor), PDGF (енгл. platelet-derived growth-factor), FGF (енгл. fibroblast growth factor).

**Мутација тумор супресорског гена p53** је детектована код оболелих од анапластичног карцинома, који се као што је већ поменуто, карактерише агресивним биолошким понашањем (72). Иначе, p53 је нађен мутиран код 50% хуманих карцинома, а код само 10% тироидних карцинома, углавном код слабо диферентованих и агресивних варијанти (72, 73), а сматра се и да је постојање наведене мутације код ДТС предиктор за прелаз од добро диферентованог до анапластичног карцинома.

**Ген FHT** (енгл. *fragile histidine triad*) је високо конзервиран ген, чији је губитак функције важан за развој и/или прогресију различитих карцинома. Конкомитантна аберација FHT гена и p53 је вероватно пропраћена ниском стопом апоптозе, што би могло бити важно у развоју и/или прогресији тумора штитасте жлезде (72).

Употреба молекуларних маркера (BRAF, RAS, RET/РТС, и PAX8/PPAR $\gamma$ ) је препоручена за дијагностиковање ДТС од стране Америчке тироидне асоцијације, ниво

препоруке С (6). Једна проспективна студија је показала да употреба поменутих молекуларних маркера приликом испитивања узорака ткива штитасте жлезде добијених FNA (74) повећава сензитивност за дијагностиковање тироидних карцинома са 44% на 80%, у поређењу са цитолошким маркерима самостално (74). Наравно, треба знати да скоро 20% РТС и до 30% FTC немају ниједну од поменутих мутација и не могу се дијагностиковати употребом генетских маркера.

Генетска истраживања имају потенцијал да усмеравају дијагнозу, а посебно да прилагоде терапију и праћење тока болести за сваког појединачног пацијента (69).

#### 1.2.4. Остали етиолошки чиниоци

##### Унос јода

Експериментална истраживања повећан унос јода повезују са већом учесталошћу РТС (76), али ова веза код људи није дефинитивно утврђена. Познато је да код људи унос јода утиче на хистолошку дистрибуцију ДТС, тако што је у јод-дефицијентним подручјима чешћи фоликуларни него папиларни карцином (77). У прилог овој тврдњи је податак да је након увођења јодне профилаксе смањена инциденца фоликуларног, а последично је регистровано повећање инциденце папиларног карцинома (78, 79).

Експерименти на животињама су показали да услед недовољног уношења јода током дужег периода расте концентрација серумског ТSH и последично се повећава инциденца ДТС (76). Овај ефекат није потврђен код људи који живе у јод-дефицијентним подручјима (79, 80).

##### Бенигне болести штитасте жлезде и могућа улога ТSH

Више студија је испитивало везу између аутоимуних обољења штитасте жлезде и ДТС (80-84), али резултати су опречни.

*Boelaert* и сарадници (80) наводе да је инциденца ДТС 2.77 пута већа код пацијената који имају повишену концентрацију антитиреопероксидазних антитела (анти-ТРО-антитела) у серуму, у поређењу са контролном групом којој је налаз концентрације серумских анти-ТРО-антитела у оквиру референтних вредности. Насупрот томе, *Fiore* и сарадници (83) након истраживања спроведеног на 27 914 испитаника тврде да је учесталост ДТС повећана код пацијената оболелих од Хашимото тиреоидитиса, не због повишених вредности анти-ТРО-антитела, већ због повишеног нивоа ТSH, који се јавља у поодмаклој фази болести. У складу са њиховом тврдњом су и подаци других аутора који сматрају да Хашимото тиреоидитис утиче на настанак ДТС, не само због повишених вредности ТSH у поодмаклој фази болести, већ и услед продукције проинфламаторних цитокина током хроничног запаљенског процеса (81). Претпоставља се да се исти механизам налази у основи повећане учесталости примарног хиперпаратиреоидизма код пацијената са Хашимото тиреоидитисом (82).

Из експерименталних истраживања је познато да је TSH главни фактор одговоран за пролиферацију фоликуларних ћелија штитасте жлезде (76). Повишени ниво TSH је удружен са повећаном пролиферацијом фоликуларних ћелија, што може индуковати промене, које могу довести до настанка карцинома штитасте жлезде (80). Према подацима из више студија, серумска концентрација TSH може бити предиктор тиреоидног малигнитета код пацијената са нодозно измењеном штитастом жлездом (80, 83–85). Након испитивања и спровођења биопсије танком иглом код 10 178 оваквих пацијената *Fiore* и сарадници (85) су установили да пацијенти са РТС имају значајно више серумске концентрације TSH (0.70–1.70 mIU/l) у односу на пацијенте који имају бенигне нодусе (0.30–1.20 mIU/l). Концентрације TSH код пацијената којима је дијагностикован РТС су у горња три квантила референтног опсега, а код пацијената са бенигним обољењем су у доњем квантилу. Сличне закључке износе и *Boelaert* и сарадници (84) након испитивања 1500 пацијената са палпабилним нодусима у штитастој жлезди. Они наводе да пацијенти са нодозно измењеном штитастом жлездом имају већи ризик за постојање ДТС уколико им је виша серумска концентрација TSH, чак и када је концентрација TSH у референтном опсегу, али ближа горњој граници (84).

На значајну улогу TSH у прогресији ДТС указује и чињеница да супресивно/супституциона терапија левотироксином смањује рецидиве и утиче на боље преживљавање оболелих (86).

### **Хемикалије**

Последњих деценија на људску популацију утиче велики број хемикалија из окружења, као што су азбест, формалдехид, нитрити, пестициди, бисфенол А, полихлоровани бифенили, бензени, различити ароматични угљоводоници (87–89). Ове хемикалије интерферирају са регулаторном осовином хипоталамус–хипофиза–штитаста жлезда на различитим нивоима (88). Полихалогени ароматични угљоводоници и диоксини код животиња изазивају хипотиреоидизам, а фталати стимулишу продукцију TSH (87). Код људи полихалогени ароматични угљоводоници и диоксини доводе до тиреоидне дисфункције, али није утврђена њихова тачна улога у тиреоидној туморогенези (89).

### 1.3. Улога $^{131}\text{I}$ у лечењу ДТС

Основни начин лечења ДТС је тотална тиреоидектомија, која је у пракси најчешће скоро тотална (енгл. *near total thyroidectomy*). Додатна терапија  $^{131}\text{I}$  се користи за селективну ирадијацију остатка тиреоидног ткива и/или локалних и удаљених метастаза или рест-рецидива болести (6-10). Према подацима *Mazzaferrri*-ја (90) и више других аутора, радиојодна терапија смањује смртност и учесталост рецидива (6-10). Применом  $^{131}\text{I}$  могу се уништити евентуална микроскопска жаришта ДТС, која су преостала након учињеног оперативног захвата, што доприноси смањењу стопе локалних и регионалних рецидива, па тиме и смртности од карцинома штитасте жлезде (90). Тиреоглобулин се после тиреоидектомије и радиојодне терапије користи као високоспецифичан туморски маркер, и врло је битно одређивање његове серумске концентрације ( увек у комбинацији са антитиреоглобулинским антителима), јер сваки пораст његове концентрације указује на рецидив болести (6-10).

#### 1.3.1. Биофизичка својства и терапијски ефекат изотопа $^{131}\text{I}$

У медицини се изотопи јода користе у дијагностичке и терапијске сврхе. Познато је 37 изотопа јода, а највише коришћен радиоизотоп јода у терапијске сврхе је  $^{131}\text{I}$ .

Терапијска примена изотопа јода  $^{131}\text{I}$  у клиничкој пракси је више од 50 година (91, 92) саставни је део стандардне процедуре лечења ДТС и препоручена је од бројних ауторитета из ове области (6–10). Хемијске карактеристике свих изотопа јода су истоветне, те се биолошка дистрибуција радиојода одвија на исти начин као и дистрибуција стабилног јода. Радиоактивни јод ( $^{131}\text{I}$ ) активним транспортом преко NIS-а доспева у ћелије тиреоидног остатка и/или ћелије ДТС.

Примена  $^{131}\text{I}$  у терапији ДТС је заснована на чињеници да ћелије ДТС експримирају NIS преко кога акумулирају  $^{131}\text{I}$ , који доводи до интензивне, високо селективне тумороцидне ирадијације ових ћелија, уз минималне ефекте на остала ткива. Терапијски ефекат  $^{131}\text{I}$  испољава највећим делом (око 90%) преко бета-минус честица ( $\beta^-$ ), а мањим делом преко гама фотона (10%) (53). Шематски приказ радиоактивног распада  $^{131}\text{I}$  дат је претходно у Графикону 1.

Терапијски ефекат радиојода се заснива на унутарћелијском депоновању енергије, што доводи до радијационог оштећења ћелија, односно до одређеног биолошког ефекта. Јонизујуће зрачење може деловати на два начина: директном и индиректном интеракцијом (93).

Директна интеракција са биолошки важним органским молекулима резултира оштећењем тих молекула и у зависности од предате енергије може да изазове губитак способности деобе ћелије, престанак специфичних функција или њено тренутно уништење (93).

Индиректно дејство зрачења подразумева да је органски молекул реаговао са молекулом или продуктом молекула који је већ претрпео директно дејство зрачења. Приликом примене радиојода терапијски ефекат највећим делом настаје индиректно.

Око 70% масе тела човека чини вода. Као резултат дејства јонизујућег зрачења на молекуле воде долази до њихове јонизације и екситације, што представља физичке промене, до којих долази током десетобилионитог дела секунде. Електрон и јонизован атом воде су веома нестабилни, па током десетомилијардитог дела секунде пролазе кроз ланац реакција, који доводи до настанка високореактивних радикала или тзв. „слободних радикала“ (углавном су то хидроксилни „ОН<sup>•</sup>“ и водонични „H<sup>•</sup>“). Дејство слободних радикала је израженије у присуству кисеоника, при чему настају пероксидни H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>•</sup> и супероксидни O<sub>2</sub><sup>•</sup> радикал, а ефекат јонизујућих зрачења се вишеструко појачава. Сви ново-настали молекули су веома реактивни и доводе до измена молекула, који су биолошки важни за функционисање ћелија и до последичног настанка оштећења DNK, протеина и ћелијских мембрана. Као последица поменутих интеракција долази до морфолошких промена, после неколико минута до неколико дана, које могу одмах да униште ћелију или да је измене на начин који води престанку функције ћелије (93).

Морфолошка оштећења се манифестују: прскањем, истезањем, измењеном пропустљивошћу ћелијске мембране, као и појавом вакуола у цитоплазми, бубрењем и смањивањем броја септи митохондрија, слепљивањем рибозома и дилатирањем ендоплазматског ретикулума, пикнозом једра и прекидањем континуитета ћелијске мембране. Услед наведених неповратних оштећења долази до смрти ћелије, тј. некрозе и апоптозе (93).

Апоптоза (или програмирана ћелијска смрт) се дешава након што ћелија прими „летални сигнал“. Апоптоза је ограничена на појединачне ћелије и подразумева смањење запремине једра и цитоплазме, као и њихову фрагментацију на мање фрагменте ограничене мембраном. Апоптоза се одвија кроз три фазе, у завршној фази се активирају ензими каспазе, који врше фрагментацију цитоскелета, једра и ДНК. Фрагменти цитоскелета обухватају делове цитоплазме и на тај начин се формирају апоптотска тела, која буду фагоцитована од стране околних ћелија и макрофага, тако да се не развија инфламаторна реакција (93).

Некроза настаје након повреде ћелије и карактерише се низом промена у виду кидања хромозома, ћелијске мембране, као и мембрана субцелуларних органела. Крајњи ефекат је аутолиза ћелије проузрокована дејством хидролитичких ензима ослобођених из лизосома. Како садржај ћелије доспева у међућелијски простор, на нивоу ткива некроза је обично праћена упалним процесима (93).

### 1.3.2. Величина терапијске дозе $^{131}\text{I}$

Постоје три приступа при одређивању оптималне терапијске активности  $^{131}\text{I}$ : емпиријска фиксна активност, одређивање активности на основу дозиметрије целог тела и крви и квантитативна туморска дозиметрија (94). У клиничкој пракси најчешће се користи приступ емпиријским фиксним активностима  $^{131}\text{I}$  у распону од 1110 MBq (30 mCi) до 7400 MBq (200 mCi), зависно од величине примарног тумора и присуства локалних и удаљених метастаза (95–98).

Због претпоставке да првобитно дате терапијске активности  $^{131}\text{I}$  које су сублеталне за малигне ћелије могу смањити ефективност накнадно примењених терапијских доза  $^{131}\text{I}$  и да ћелије DTC услед тога могу изгубити способност акумулације јода, *Leeper* (99) препоручује да прва аблативно/терапијска активност  $^{131}\text{I}$  буде у опсегу 5550–7400 MBq (150–200 mCi). Такође сматра да високе активности  $^{131}\text{I}$  врше аблацију не само тиреоидног остатка, већ и евентуалних микрометастаза (99). Међутим, након истраживања последњих година, *Cheng* и сарадници (100), као и *Schlumberger* (101), наводе да су ниже активности радиојода, у опсегу 1073–1850 MBq (29–50 mCi), подједнако ефикасне у превенцији рецидива, као и високе активности  $^{131}\text{I}$  1887–7400 MBq (51–200 mCi).



Поред разлике у ставовима о величини примењене активности  $^{131}\text{I}$  међу различитим центрима, постоје и различити ставови о томе да ли ову терапију треба применити код нискоризичних пацијената (7). За процену ризика, уз TNM, могу се користити и скоринг системи, као што су AGES, MACIS или AMES (10,12), који су детаљније објашњени у Прилогу 7.1.

### 1.3.3. Нежељена дејства радиојодне терапије

Када се у радиојодној терапији користе дозе  $^{131}\text{I}$  мање од 3700 MBq, нежељена дејства су ретка. Иначе, према времену настанка, она могу бити рана и касна. У ране нежељене ефекте се убрајају радијациони тиреоидитис (који се клинички манифестује појавом отока и бола у пределу врата), сијалоаденитис (који се манифестује сувоћом уста, болом и отоком у ретроаурикуларном, преаурикуларном и субмандибуларном пределу) (96), гастритис (осећај бола или нелагодности у желуцу, губитак апетита), мучнина, повраћање, пролазна супресија костне сржи (манифестује се као тромбоцитопенија и леукоцитопенија), абнормалности укуса и мириса, хипоспермија и циститис (102). Рана нежељена дејства су најчешће пролазна и реверзибилна, а касни нежељени ефекти који се ретко јављају, знатно су озбиљнијег карактера. Плућна фиброза се јавља код мање од 15% болесника, најчешће код оних са милијарним плућним метастазама које накупљају  $^{131}\text{I}$ . Поред овог, у касна нежељена дејства се убрајају хронични сијалоденитис уз осећај сувих уста, трајна супресија костне сржи, хронична хипоспермија или азооспермија, ранији почетак менопаузе (96), абнормалност укуса и мириса, хронична сувоћа ока, као и секундарни малигнитети (леукемија) (6–10, 103). Ризик за појаву секундарних малигнитета након радиојодне терапије је нешто виши него за општу популацију која се није излагала јонизујућем зрачењу (103, 104). *Rubino* (103) наводи да ће приликом примене активности радиојода од 3.7 GBq код 10 000 пацијената у наредних 10 година 53 од њих добити солидни тумор, а 3 од 10 000 ће се разболети од леукемије.

Пре отпуштања пацијента на кућно лечење, што је обично након 72 сата од апликовања радиојодне терапије, ради се посттерапијска сцинтиграфија целог тела. Даље праћење болесника укључује контролисање концентрације серумског тиреоглобулина

свака три месеца. Уз концентрацију тиреоглобулина се обавезно упоредо одређује и концентрација антитиреоглобулинских антитела и TSH. Код пацијената са повишеном концентрацијом антитиреоглобулинских антитела ниска серумска концентрација тиреоглобулина није довољно поуздан налаз. Уколико је висока концентрација антитиреоглобулинских антитела, она интерферирају са тиреоглобулином, у том случају можемо регистровати лажно ниске концентрације тиреоглобулина. (90). Регистровање пораста концентрације тиреоглобулина и/или антитиреоглобулинских антитела, представља индикацију за контролну сцинтиграфију целог тела применом  $^{131}\text{I}$  (или  $^{123}\text{I}$  или  $^{124}\text{I}$ ) и евентуално планирање нове терапије радиојодом (6–10).

#### **1.3.4. Контраиндикације за радиојодну терапију**

Иако примена  $^{131}\text{I}$  нема пуно нежељених дејстава, постоје одређене околности у којима је примена овог радионуклида контраиндикована. Контраиндикације се могу поделити на апсолутне и релативне. У апсолутне контраиндикације спадају трудноћа и дојење. У релативне контраиндикације се убрајају депресија костне сржи, рестрикција плућне функције (код пацијената који имају милијарне метастазе у плућима које акумулирају радиојод), поремећај функције пљувачних жлезда и код постојања различитих коморбидитета и оштећења када инфламација узрокована радијационим оштећењем и локални оток могу створити тешке компресивне ефекте (6–10).

Након апликације терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  женама се препоручује избегавање зачећа наредних шест месеци (102), а мушкарцима се саветује да не планирају потомство минимално четири месеца (96).

## 1.4. Припрема пацијената за примену аблативно/терапијске дозе $^{131}\text{I}$ и методе за повећање акумулације радиојода (радиојодног „uptake-a”)

У припреми пацијената за примену аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  примењују се одређене процедуре, као што су претерапијска скинтиграфија целог тела, дијета сиромашна јодом и TSH стимулација. Циљ ових процедура је процена величине тиреоидног остатка и евентуалног постојања екстратиреоидне пропагације болести, као и повећање акумулације радиојода у тиреоидном остатку и/или ткиву DTC а све у циљу постизања што бољег ефекта радиојодне терапије.

### 1.4.1. Преаблациона радиојодна скинтиграфија

Ставови о спровођењу претерапијске скинтиграфије  $^{131}\text{I}$  због њене релативно мале клиничке важности су подељени (105–107). *De Klerk* (107) и сарадници је препоручују код готово свих пацијената. Насупрот овом ставу, већина других аутора саветује избегавање ове дијагностичке методе зато што претерапијско скинтиграфско снимање целог тела  $^{131}\text{I}$  (енгл. *whole body scan – WBS*) може изазвати ошамућеност (енгл. *stunning*) штитасте жлезде (105). Ошамућеност штитасте жлезде се дефинише као смањена способност акумулације терапијске дозе радиојода у остатку ткива штитасте жлезде и/или ткиву DTC након примене дијагностичке дозе радиојода.

Услед тога претерапијски *WBS*  $^{131}\text{I}$  се саветује само у ситуацијама када не постоје јасне индикације за радиојодну терапију (7, 105) и тада се за *WBS* користе ниске активности  $^{131}\text{I} < 5 \text{ mCi}$  (185 MBq), а препоручује се доза од 2 mCi (74 MBq)  $^{131}\text{I}$  (12). Према *Phan*-у (108) и *Mandel*-у (109), ако за то постоје могућности, за *WBS* треба користити  $^{123}\text{I}$  или  $^{124}\text{I}$ .

*Mandel* и сарадници (109), као и *Ali* и сарадници (110), дају предност  $^{123}\text{I}$  у односу на  $^{131}\text{I}$  због краћег времена полураспада  $^{123}\text{I}$  од 13.2 сата. Сем тога, овај изотоп емитује само гама кванте без емисије бета честица, што доприноси мањој апсорбованој дози за пацијента, па се могу дати веће активности и због тога, применом  $^{123}\text{I}$  добијају се скинтиграми бољег квалитета у односу на скинтиграме добијене након апликовања  $^{131}\text{I}$

(109, 110). Међутим, због скупе циклотронске производње  $^{123}\text{I}$  је углавном доступан само у већим нуклеарно-медицинским центрима (109, 110).

Према *Phan*-у (108) и *Kolbert*-у и сарадницима (111), применом  $^{124}\text{I}$  за *WBS* се добијају скинтиграми бољег квалитета у односу на  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , без изазивања ошамућености штитасте жлезде. Приликом радиоактивног распада  $^{124}\text{I}$  емитује  $\beta^+$  (бета плус) честице, а време полураспада  $^{124}\text{I}$  је 4.2 дана. Употреба  $^{124}\text{I}$  омогућава и тераностички приступ, односно дозиметријским рачунањем величине апсорбоване дозе може се одредити потребна терапијска активност  $^{131}\text{I}$  за лечење *DTC* за сваког појединачног пацијента (94, 109).

#### 1.4.2. TSH стимулација

Према Америчком (6) и Европском удружењу нуклеарне медицине (7) оптимални серумски ниво TSH за спровођење радиојодне аблације је  $>30$  mIU/ml. Постизање поменутих концентрација TSH је потребно јер да TSH повећава акумулацију радиојода у тиреоидном остатку и/или ћелијама *DTC*, тако што стимулише биосинтезу и експресију *NIS* (95), кога поред примарног тумора експримирају и метастазе (6-8, 112, 113).

Пораст концентрације серумског TSH се може постићи ендогеним путем (обуштављањем супституционо/супресивне терапије левотироксином) или егзогеним путем (применом рекомбинатног TSH) (6–10).

Код пацијената којима након оперативног лечења, односно тоталне тиреоидектомије није уведена супституциона терапија левотироксином, ендогени пораст TSH се постиже најмање 3 недеље након тиреоидектомије, а оптимална концентрација серумског TSH и време за апликовање аблативно/терапијске дозе радиојода је око 4 недеље након операције (6-8).

Код пацијената којима је након тоталне тиреоидектомије укључена супституционо/супресивна терапија левотироксином, потребно је њено обуштављање током 4–6 недеља пре радиојодне терапије (6-10) како би се постигао адекватан пораст концентрације TSH. Услед прекидања терапије левотироксином, пацијенти долазе у стање хипотиреозе, што поједини тешко подносе. Алтернативни приступ обуштављању терапије левотироксином је примена рекомбинантног хуманог TSH (*Thyrogen*®, *Genzyme, USA*). Рекомбинантни хумани TSH (у даљем тексту: rhTSH) се препоручује пацијентима који

имају довољну количину циркулишућих хормона што спречава пораст TSH након обустављања терапије тиреоидним хормонима, пацијентима који су интолерантни на хипотиреозу и онима који имају инсуфицијенцију хипофизе или хипоталамуса (114-116). Примена rhTSH је одобрена у САД и Европи за дијагностичке сврхе и за аблацију тиреоидног остатка, с тим што поједини аутори наводе да аблација тиреоидног остатка уз примену rhTSH захтева веће терапијске активности радиојода него приликом обуставе супституционо-супресивне терапије левотироксином (115, 116). Употреба rhTSH у лечењу пацијената са удаљеним метастаза још увек није одобрена. Иако се врше истраживања још увек није објављена рандомизована, двоструко-слепа студија која би оправдала примену rhTSH за поменути индикацију (115, 116).

Претерапијска примена rhTSH се врши према одређеном протоколу: пацијенту се у виду интрамускуларне инјекције апликује 0.9 mg rhTSH првог и другог дана (24 сата након прве инјекције) (10, 114). Трећег дана (24 сата после друге инјекције) пацијенту се апликује  $^{131}\text{I}$  и WBS се врши 48-72 сата по апликовању радиојода. Приликом примене rhTSH не препоручује се рутинска контрола концентрације серумског TSH. Предност примене rhTSH је већи комфор за пацијента због избегавања стања хипотиреозе, а мана је висока цена.

*Remu* и сарадници (95), као и *Taïeb* и сарадници (115), наводе да пацијенти обустављањем супституционо/супресивне терапије левотироксином долазе у стање хипотиреозе, услед које имају смањен бубрежни клиренс радиојода до 30%, као и успорену елиминацију радиојода (95), што се не дешава код пацијената који у склопу припреме за радиојодну терапију добијају рекомбинатни хумани TSH. Међутим, накнадна истраживања *Luster*-а и сар. (117), као и истраживања других аутора (116, 118), утврдила су да употреба рекомбинатног TSH не утиче значајно на биокинетичку радиојода. Односно, примена рекомбинатног TSH не убрзава значајно излучивање радиојода путем мокраће у односу на излучивање радиојода код пацијената који су хипотиреоидни због прекида супституционе терапије левотироксином (116-118). Ефекти радиојодне терапије на DTC код пацијената припреманих обустављањем супституционо/супресивне терапије левотироксином и пацијената који су примали rhTSH су компарабилни – не даје се битна предност ниједној од ове две методе (117, 118).

### 1.4.3. Дијета сиромашна јодом

Дијета с ограниченим уносом јода је саставни део припреме пацијената за радиојодну аблацију/терапију ДТС. Од укупне количине јода у организму човека, штитаста жлезда садржи 70–90% јода. Како би се смањиле резерве јода у организму, а у циљу што боље акумулације терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  у тиреоидном остатку и/или ткиву ДТС, препоручује се ограничено уношење јода. Уобичајен дневни унос јода за здраве одрасле особе је око 150  $\mu\text{g}$ , а дијета сиромашна јодом подразумева дневни унос јода у количини од 25–75  $\mu\text{g}$  (119). Након дијете сиромашне јодом забележено је знатно повећање преузимања радиојода од стране туморског ткива (120) и већи степен аблације тиреоидног остатка у односу на пацијенте који нису били на дијети сиромашној јодом (121).

Ставови око трајања дијете сиромашне јодом су неусаглашени. Европско удружење нуклеарне медицине препоручује да пацијенти имају ограничен дневни унос јода 1–2 недеље пре радиојодне терапије (9), *Dietlein* и сарадници (8) саветују двонедељно трајање дијете, а Европска радна група за карцином штитасте жлезде препоручује дијету сиромашну јодом у трајању од три недеље (7). Уз ограничени унос јода саветује се избегавање: снимања током којих се користе једна контрастна средства, лекова богатих јодом као што је *amiodaron*, антисептика, јодираних мултивитамина и минералних додатака 4–6 недеља пре планиране примене радиојода (9, 10).

*Maruca* и сар. (122), као и *Matovic* и сар. (123), наводе да додатна примена диуретика након аблативно/терапијске дозе радиојода доводи до ретенције радиојода у организму пацијената који су претходно били на дијети сиромашној јодом. У Прилогу 7.3. приказан је начин исхране саветован нашим пацијентима током припреме за радиојодну терапију, тј. намирнице које се препоручују и не препоручују у оквиру дијете сиромашне јодом.

### 1.4.4. Литијум

Код пацијената који имају брз клиренс  $^{131}\text{I}$ , примена литијум-карбоната продужава биолошко време полуживота радиојода. Давањем литијум карбоната у дози од 0.8–1.2 mmol/L постиже се повећање акумулације и продужење ретенције радиојода у тиреоидном остатку и/или ткиву ДТС (10). На тај начин се постиже преко два пута већа апсорбована доза у циљном ткиву (124, 125), без значајнијег нежељеног озрачивања целог тела.

Међутим, литијум има малу терапијску ширину, те је неопходна опрезна примена овог лека и мониторинг његових концентрација у плазми како би се избегла нежељена дејства у виду тремора, атаксије, дизартрије, полидипсије и полиурије (126).

#### 1.4.5. Ретиноиди

Интензивнија акумулација  $^{131}\text{I}$  у тиреоидном остатку и туморском ткиву може се постићи повећањем експресије гена који контролишу синтезу NIS. Ретиноиди и њихови метаболити се везују за ретиноичне А и Х рецепторе (RAR, RXR) и доводе до појачане синтезе натријум-јодидног симпортера (127–129). Ово би теоријски требало да повећа акумулацију јода у тиреоидном и ткиву DTC. Међутим, постоје опречни подаци о утицају овакве врсте додатне терапије на повећање акумулације јода у тиреоидном ткиву (127–129).

*Damle* и сарадници (129) на основу резултата истраживања код 13 пацијената препоручују примену ретиноичне киселине у циљу повећања акумулације радиојода. Они наводе позитивне ефекте након примене ретиноичне киселине у виду повећања степена акумулације радиојода и последично детектованог пада концентрације тиреоглобулина. Насупрот њима, *Grüning* и сарадници (127) на основу резултата примене изотренионина код 25 пацијената не препоручују његову примену. Сличне, негативне резултате су добили и *Courbon* и сарадници (128), који такође не препоручују примену ретионида..

#### 1.4.6. Јодна деплеција диуретицима

Велики број аутора на основу спроведених истраживања наводи да се акутно смањење количине јода у организму може постићи применом диуретика пре радиојодне терапије (122, 130–133).

*Norfray* и *Quinn* (131) су у експерименталним условима, на животињама, доказали да фуросемид, који је изузетно снажан диуретик, доводи до деплеције јода у организму чак и када се јод уноси довољно. Ефикасност фуросемида у смањењу укупне количине јода у организму потврђена је и код људи (122, 132). *Кариси* и сарадници (132) наводе да је петодневна примена фуросемида у циљу пражњења депоа јода, ефикаснија од дијете сиромашне јодом. До сличних података, али о ефикасности хидрохлоротиазида у смањењу

резерви јода, дошли су и *Ding* и сарадници (134). Они су након примене хидрохлоротизида код пацијената са DTC постигли значајно већу апсорбовану дозу у остатку тиреоидног ткива и/или туморском ткиву у односу на пацијенте који су били на дијети сиромашној јодом, највероватније услед пражњења депоа јода у организму под дејством хидрохлоротиазида. *Maruca* и сарадници (122) такође наводе да је петодневна примена хидрохлоротиазида или фуросемида код пацијената који се припремају за радиојодну аблацију, смањила укупну количину јода у телу пацијената за 25–66%.

## 1.5. Методе за повећање излучивања невезаног радиојода

Након постизања максималне концентрације радиојода у преосталом тиреоидном и/или туморском ткиву, пожељан је рапидан клиренс преосталог невезаног  $^{131}\text{I}$  из васкуларног одељка. У прва 24 сата пацијенти излуче 30–75% примењене активности радиојода (135). Највећи део примењеног радиојода се излучи урином, један део доспева у дигестивни тракт, путем пљувачке и гастричном секрецијом. Мала, али мерљива количина се излучи и перспирацијом (6–10).

Степен уринарног излучивања јода је пропорционалан серумској концентрацији јода. Јод има сличан механизам излучивања као уреа (136), филтрира се и пасивно реапсорбује у проксималним и дисталним бубрежним тубулима.

Узимајући у обзир да поједини диуретици повећавају излучивање хлорида и јодида, испитивана је могућност да хлор и јод имају сличан механизам излучивања преко бубрега и да је тај процес натријум завистан (136, 137). У експерименталним условима, код мишева је утврђено да акутна примена натријума, калијума, рубидијума, хлорида и бромида повећава екскрецију радиојода (138). С друге стране, акутно примењени литијум, калцијум, амонијум, карбонат и ацетат код мишева не повећавају излучивање радиојода (138).

Добијени подаци о излучивању радиојода код мишева су највероватније „*species*“ специфични, зато што је код људи уочено да је клиренс  $^{131}\text{I}$  независан од клиренса натријума, калијума и хлорида и да акутне промене у излучивању неког од наведених јона дају само мање промене клиренса  $^{131}\text{I}$  (136).



Након апликовања радиојода у терапији ДТС у највише случајева је потребна хоспитализација у зони са ограниченим кретањем, под посебним третманом (6–10).

Законским актима је прописана максимална радиоактивност коју у свом организму пацијент сме да има да би био отпуштен на кућно лечење. У неким земљама ЕУ и САД хоспитализација и боравак у изолацији су обавезни након примене  $^{131}\text{I}$  за пацијенте којима је радиоактивност у телу изнад 1100 МВq (139). У Србији су прописи рестриктивнији (140), пацијент може бити отпуштен на кућно лечење када је радиоактивност у његовом телу мања од 400 МВq, што је три пута више него у САД.

У нашој земљи је број смештајних капацитета за лечење пацијената радионуклидном терапијом ограничен, а задржавање пацијената у болници након радионуклидне терапије до пада преостале радиоактивности у телу на законом прописан ниво је релативно дуго. Скраћење трајања хоспитализације би се могло постићи убрзањем елиминације невезаног  $^{131}\text{I}$ .

### **1.5.1. Повећање хидратације**

Постоји линеаран однос између GFR (*engl. glomerular filtration rate*) и клиренса  $^{131}\text{I}$  код пацијената са стабилном бубрежном хемодинамиком (136). Акутно повећање или смањење GFR је увек праћено променом клиренса  $^{131}\text{I}$  у истом односу (136). Међутим, водена диуреза не индукује јододиурезу јер се 95% филтрираног јодида реапсорбује у тубулима проксимално од места где се реапсорбује вода (137). Додатном хидратацијом пацијената не постиже се убрзање елиминације радиојода, већ само смањење апсорбоване дозе за урогенитални систем (96) и околне органе. Наиме, приликом уношења веће количине течности постиже се дилуција излученог радиојода у већој количини створеног урина, што индиректно резултује смањењем апсорбоване дозе за уринарни тракт и околне органе.

### **1.5.2. Давање лаксативних средстава**

Како је код пацијената услед хипотиреозе успорена перисталтика, поједини аутори (141) препоручују примену лаксатива код пацијената који имају мање од две столице недељно. На тај начин би се постигла бржа елиминација столице која садржи радиојод и смањила апсорбована доза за трбушне органе, карлицу и лумбосакралну кичму (141).

Међутим, према *Williams*-у (142), излучивање јода столицом није значајно, износи око 10  $\mu\text{g}/24\text{h}$ , тако да примена лаксативних средстава није неопходна, нарочито код пацијената који имају столицу свакодневно. Једина ситуација у којој се значајна количина  $^{131}\text{I}$  излучује путем столице је код тешке бубрежне инсуфицијенције, када се пацијентима након примене  $^{131}\text{I}$  не спроводи дијализа (142).

### 1.5.3. Давање диуретика

Један од начина за повећање брзине елиминације невезаног радиојода и самим тим скраћење боравка пацијената у зони са ограниченим кретањем могла би бити примена диуретика. Већина студија на животињама показује да диуретици утичу на повећање брзине излучивања радиојода (137, 138, 143, 144). Резултати студија на људима су контрадикторни и тешко је извести конзистентан закључак о утицају диуретика на елиминацију радиојода код људи. Услови под којим су спроведена ова истраживања (122, 134, 145) били су различити од услова који постоје у свакодневној клиничкој пракси, а коришћене активности  $^{131}\text{I}$  (132, 134, 146, 147) значајно су ниже у односу на активности  $^{131}\text{I}$  које се рутински користе у лечењу пацијената са ДТС (6–10). Такође, неке студије на људима, као што су истраживања *Fregly*-ја (145), и *Кариси*-ја (132), извођене су на еутиреоидним особама, а *Hamburger* и сарадници (147) су испитивали утицај диуретика на излучивање радиојода код пацијената са иноперабилним карциномом.

Осим тога, остаје неразјашњен утицај претходно спровођене дијете сиромашне јодом у дејству диуретика на биокинетику радиојода код људи. *Seabold* и сарадници (148) наводе да примена фуросемида или хидрохлоротиазида код испитаника који нису били на дијети сиромашној јодом скраћује време полуелиминације радиојода. Насупрот томе, *Matović* и сар. (123), као и *Maruca* и сар. (122) износе податке према којима примена диуретика након исхране са ограниченим уносом јода узрокује повећање акумулације радиојода у тиреоидном и/или туморском ткиву и успорену елиминацију радиојода из организма у односу на уобичајену елиминацију без додатне диуретске терапије. Претпостављамо да је за ово одговоран механизам на нивоу тиреоцита, независан од бубрежне функције, што је потврђено код пацијента са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом (149).

### 1.5.3.1. Фуросемид

Фуросемид је снажан диуретик који се врло често примењује у клиничкој пракси. Инхибира *Na/K/2Cl* котранспортер (NKCC2, енгл. *Na-K-2Cl cotransporter*), који се налази у усходном делу Хенлеове петље, везујући се за везивно место које иначе користе хлоридни јони, а реадсорпција натријума и воде се смањује секундарно. До места дејства фуросемид доспева интралуминалним транспортом после секреције у проксималним тубулима. Због инхибиције котранспортера, јони натријума, калијума, хлорида и водоника остају у лумену и губе се мокраћом. Поред тога што активно смањује реадсорпцију натријума и хлорида и тиме повећава њихово излучивање, фуросемид повећава излучивање и калијума, калцијума и магнезијума (150). Брзо се ресорбује из дигестивног тракта, па диуретичко дејство почиње 30 минута након пероралне примене, достиже максимум после 1–2 сата, а траје 4–6 сати. Везује се за протеине плазме 90–95%, а само слободна фракција испољава фармаколошку активност (150). Фуросемид се везује за NKCC2 једино у бубрезима, али испољава ефекат и у другим ткивима и органима у којима је детектована изоформа *Na/K/2Cl* котранспортера – NKCC1. Код сисара је изоформа NKCC1 детектована у попречно-пругастим и глатким мишићним ћелијама, фибробластима, неуронима, ендотелу крвних судова, еритроцитима, у егзокриним жлездама и у више делова срца, плућа и мозга, док у штитастој жлезди није детектована (151).

На основу података добијених из експерименталних истраживања на животињама, *Norfray* и *Quinn* (131) указују да фуросемид повећава излучивање хлоридног и јодидног анјона, изузев код постојања хипонатремије. Својство фуросемида да повећава излучивање јодидног јона коришћено је за пражњење депоа јода у организму током припреме пацијената са DTC за радиојодну терапију (122), као и након примене терапијске дозе радиојода у циљу убрзања његове елиминације (122, 148). *Seabold* и сарадници (148) наводе да је код пацијената који су због спорог клиренса радиојода након аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  добили фуросемид запажено повећање брзине елиминације  $^{131}\text{I}$  у односу на пацијенте који нису додатно добили фуросемид. С друге стране, *Матовић* и сарадници (123) истичу да додатна диуретска терапија фуросемидом након апликовања аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$ , код пацијената који су претходно били на дијети сиромашној јодом, показује супротан ефекат на биокинетику радиојода, узрокујући смањење уместо повећања брзине његове уринарне екскреције. Такође сматрају да је овај

ефекат вероватно „*species*“ специфичан, јер је под истим условима код мишева регистровано повећање брзине елиминације радиојода (152). Постојање специфичне биокинетике радиојода код мишева је у складу и са резултатима *McCarthy-ja* и сар. (139), који су утврдили да код мишева, поред пасивних, постоје и активни механизми реапсорпције јодидног јона.

### 1.5.3.2. Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид је тиазидни диуретик који повећава излучивање натријума, хлора и пратећег волумена воде преко бубрега тако што блокира натријум/хлоридни котранспортни систем у проксималном делу дисталних тубула (150). Такође повећава излучивање калијума, магнезијума, бромида и јодида, а смањује излучивање калцијума и мокраћне киселине. Повећање излучивања натријума и количине излученог урина је промтно и максимално прва два дана након увођења у терапију, затим се смањује, али остаје изнад контролних вредности (150).

Након пероралне примене хидрохлоротиазид се брзо апсорбује из дигестивног тракта. Диуретски ефекат почиње 30 минута после пероралног уношења и траје око 12 сати. Време полуелиминације лека је 6–15 сати и у првом реду се елиминише путем бубрега – више од 95% примењене дозе се излучује мокраћом у непромењеном облику (153).

У експерименталним условима код пацова и паса (137, 144) примена терапијских доза хидрохлоротиазида значајно повећава уринарно излучивање хлорида, натријума, калијума и јодида.

*Ding* и сарадници (134) наводе да четвородневна примена хидрохлоротиазида пре терапијске дозе радиојода код пацијената са ДТС значајно повећава 24-сатну фиксацију  $^{131}\text{I}$  и апсорбовану дозу у тиреоидном остатку и/или туморском ткиву (134). Слична искуства има и *Terpongkol* (130) са пацијентима са хипертиреозом, код којих је узимање хидрохлоротиазида пре примене радиојода повећало тросатну и 24-сатну фиксацију  $^{131}\text{I}$  у штитастој жлезди. Аутори поменутих истраживања сматрају да је повећана фиксација радиојода у тиреоидном остатку и/или туморском ткиву (134), односно у штитастој жлезди (130), резултат претходне примене хидрохлоротиазида, који је подстичући интензивнију елиминацију јода урином, испразнио његове депое у организму.

Као што је већ раније поменуто, биокинетика стабилног и радиоактивног јода је истоветна. Након што је запажено да хидрохлоротиазид убрзава излучивање јода из организма, испитиван је његов утицај на елиминацију радиојода који је примењен у виду аблативно/терапијске дозе код оболелих од ДТС. Примена хидрохлоротиазида код пацијената оболелих од ДТС, који су након тоталне тиреоидектомије лечени  $^{131}\text{I}$  имала је контрадикторне ефекте на елиминацију радиојода (122, 148).

*Seabold* и сарадници (148) наводе податке, према којима је примена хидрохлоротиазида код пет пацијената лечених  $^{131}\text{I}$  због ДТС убрзала излучивање  $^{131}\text{I}$ . Услед убрзане елиминације  $^{131}\text{I}$ , ови пацијенти су били краће хоспитализовани у односу на пацијенте који нису додатно добијали диуретик. За разлику од њих, *Maruca* и сарадници (122) наводе да примена хидрохлоротиазида након аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  код пацијената који су претходно били на дијети сиромашној јодом доводи до успорене елиминације радиојода и повећања апсорбоване дозе како за тиреоидни остатак и /или туморско ткиво, тако и за цело тело (122).

О хроничној примени тиазидних диуретика нема пуно података. Код животиња је хронична примена тиазидних диуретика доводила до увећања штитасте жлезде (136). Струмоген ефекат није запажен код људи (154), само је регистрована већа количина јодида у 24-сатном урину код оних који су месецима и годинама уносили тиазиде због повишеног крвног притиска, у односу на здраве контроле (154).

### 1.5.3.3. Спиринолактон

Спиринолактон је диуретик из групе диуретика који штеде калијум. У цитосолу ћелија сабирних каналића везује се за алдостеронски рецептор и блокира га као структурни аналог алдостерона (150). На тај начин смањује реапсорпцију натријума и воде, повећава излучивање натријума и хлора и смањује излучивање калијума (150, 155).

Потребно га је примењивати током 5–7 дана да би дошло до испољавања диуретског ефекта. Исто тако, по престанку употребе, ефекти постепено ишчезавају. После оралне употребе ресорбује се око 70%, а пик плазматског нивоа се постиже 2.6 сати након пероралне примене. Метаболише се у јетри до активних метаболита (енгл. *7-alpha-thiomethylspiro lactone*, *6-beta-hydroxy-7-alpha-thiomethylspiro lactone*, *canrenone*) преко

којих остварује ефекте у организму (155). Време полуелиминације спиронолактона је 1.3–2.0 сати, а време полуелиминације метаболита је 13.8–16.5 сати (155). Од нежељених дејстава приликом примене спиронолактона, могу се јавити гастроинтестинални поремећаји, летаргија, поспаност, главобоља, конфузија; код мушкараца гинекомастија, а код жена андрогени ефекти (150).

Спиронолактон је самостално релативно слаб диуретик, јер само око 3% од укупно филтрованих јона натријума у гломерулима доспева до сабирних каналића. Комбиновање с другим диуретицима му повећава ефикасност (150). У литератури не постоје подаци о утицају акутне или хроничне употребе спиронолактона на излучивање радиојода из организма пацијената оболелих од ДТС.

## 1.6. Циљ рада

Циљ рада је испитивање ефекта примене диуретика, тј. утицаја: фуросемида, хидрохлоротиазида и спиронолактона на уринарно излучивање  $^{131}\text{I}$ , који је примењен у процедури лечења пацијената оболелих од ДТС.

Поред поређења утицаја сваког диуретика понаособ на елиминацију радиојода у односу на пацијенте без додатне диуретске терапије, упоредиће се дејства диуретика међусобно да би се утврдило који од њих има највећи, а који најмањи ефекат на убрзање елиминације радиојода из организма.

Циљ је да се одговори на питање да ли додатна диуретска терапија може да убрза елиминацију невезаног  $^{131}\text{I}$  и тако постане саставни део процедуре лечења оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде.

## 1.7. Хипотезе истраживања

На основу података из литературе, приликом планирања истраживања постављене су следеће хипотезе:

1. Примена диуретика ће утицати на брзину излучивања неvezаног радиојода из организма пацијената у односу на уобичајено излучивање радиојода без додатне диуретске терапије.
2. Може се очекивати ефекат убрзања или успорења излучивања радиојода зависно од врсте примењеног диуретика
3. Очекује се да најизраженији утицај на излучивање радиојода има фуросемид, потом хидрохлоротиазид, па спиронолактон.
4. Уколико би услед примене диуретика дошло до повећања брзине излучивања радиојода, то би могло довести до скраћења хоспитализације пацијената и самим тим до бржег повратка свакодневним обавезама, што би могло имати позитиван економски ефекат како на здравствени систем, тако и на пацијента.
5. С друге стране, уколико би се услед примене диуретика постигла већа ретенција радиојода у телу пацијената, то би могло резултовати већим терапијским ефектом радиојода а то би омогућило примену мањих активности радиојода.



## 1.8. Научна и друштвена оправданост истраживања

Примена радиојодне терапије у лечењу диферентованих карцинома штитасте жлезде има повољан утицај на преживљавање оболелих и смањење броја рецидива (7–13). Приликом радиојодне терапије, поред тиреоидног остатка и/или туморског ткива, зрачењу се излажу и друга ткива која садрже натријум-јодидни симпортер, хематопоезни систем, као и уринарни систем (и околна ткива), преко кога се излучује највећи део радиојода.

Повећањем брзине елиминације неvezаног радијода смањила би се апсорбована доза коју прими пацијент. Скратио би се и боравак пацијента у изолацији и убрзао повратак свакодневним обавезама. С обзиром на то да наша земља располаже ограниченим бројем тзв. контролисаних зона (енгл. *restricted area*) у којима се хоспитализују пацијенти који добијају радионуклидну терапију, када би се применом додатне диуретске терапије убрзала елиминација радиојода и скратила хоспитализација, била би могућа боља искоришћеност ограничених капацитета за спровођење радионуклидне терапије ДТС. Ово је од великог значаја с обзиром на пораст броја оболелих од ДТС.

У нашој студији је испитиван утицај додатне примене диуретика различитог механизма дејства на излучивање радиојода. Покушано је да се одговори на постављене хипотезе коришћењем проспективно сакупљених података. Детаљно су анализирани серумске концентрације електролита и њихов евентуални утицај на излучивање радиојода из организма путем бубрега. Адекватан терапијски протокол који би евентуално произашао из оваквог истраживања имао би велики утицај на клинички приступ лечењу ове најчешће дијагностиковане варијанте карцинома штитасте жлезде.

## 2. Пацијенти и методе

### 2.1. Врста студије

Изабрана је врста студије „case-control“, односно „случај-контрола“. Популација из које су узимани случајеви и контроле су пунолетни пацијенти оба пола код којих је након тоталне тиреоидектомије патохистолошким налазом утврђен DTC. У циљу процене величине тиреоидног остатка, свим пацијентима урађен је тест фиксације  $^{131}\text{I}$  у пределу врата, а укључени су они који имају вредност теста фиксације радиоактивног јода  $^{131}\text{I} < 3\%$  после 24 сата и који немају удаљене метастазе.

Студију је одобрио Етички одбор Клиничког центра Крагујевац. Пацијенти су обавештени о циљу истраживања, евентуалним нежељеним дејствима и очекиваном исходу испитивања. Сви су претходно дали писану сагласност за предложену процедуру.

### 2.2. Критеријуми за селекцију случајева и контрола

Истраживање је спровођено у Центру за нуклеарну медицину у Клиничком центру у Крагујевцу. У студију су укључени сви пацијенти којима је дијагностикован DTC и због чега је индикована примена радиојодне терапије, а који испуњавају одређене критеријуме. За прорачун узорка узети су резултати наших прелиминарних истраживања као и других сличних студија. Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије ( $1 - \beta$  err prob) од 95%, вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0.05 и effect size од 0.3. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма (G\*Power software 3.0.10) израчуната је укупна величина узорка од 112 пацијената, односно 28 пацијената по групи.

**Случајеви** су пацијенти којима је дијагностикован DTC, примењује се радиојодна терапија, а у додатној терапији имају један од диуретика (хидрохлоротиазид, фуросемид или спиронолактон).

**Контроле** су пацијенти којима је дијагностикован DTC, који добијају радиојодну терапију без адјувантне примене диуретика.

Код свих пацијената су најпре урађене основне лабораторијске анализе за процену бубрежне функције (уреа, креатинин) и јонограм ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ). Одређена је серумска вредност тиреостимулишућег хормона, како би се проценило да ли је постигнут довољно висок ниво ендogene стимулације TSH за спровођење радиојодне терапије.

Критеријуми за укључивање пацијената у истраживање су:

- старост пацијента изнад 18 година
- проценат везивања  $^{131}\text{I}$  у остатку ткива штитасте жлезде после 24 сата је испод 3% (претходно спроведена опсежна хируршка интервенција, са потпуним уклањањем штитасте жлезде и потенцијално захваћених лимфних нодуса);
- неувођење супресивно/супституционе терапије левотироксином после операције или обустављање ове терапије у трајању 30 дана пре апликације  $^{131}\text{I}$ , са постигнутом серумском концентрацијом тиреостимулишућег хормона од преко 30 mIU/ml;
- спровођење дијете сиромашне јодом 15 дана пре терапије  $^{131}\text{I}$ .
- потписан формулар информисаног пристанка (дато довољно времена после детаљног информисања о студији)

### 2.3. Критеријуми за искључивање пацијената из студије

Из истраживања су искључени пацијенти који су испуњавали неки од наведених критеријума:

- старост испод 18 година
- трудноћа
- постојање удаљених метастаза;
- вредности теста фиксације  $^{131}\text{I}$  у остатку ткива штитасте жлезде после 24 сата више од 3%
- бубрежно обољење (концентрације креатинина и уреје нису у референтном опсегу);

- уролошко обољење
- поремећај концентрације електролита (концентрација електролита испод или изнад референтног опсега); Пацијентима ће се контролисати концентрација калијума у серуму 15 и 7 дана пре апликовања радиојодне терапије, на сам дан апликације, као и 72 часа од примене ове терапије. У случају регистравања хиперкалијемije или хипокалијемije пацијенти ће бити искључени из даљег истраживања.
- редовна употреба лека за придружено хронично обољење који би интерреаговао са неким од коришћених диуретика

## 2.4. Групе пацијената и поступак апликовања дозе

Истраживање је обухватило 112 пацијената који су лечени у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац. Пацијенти су подељени у четири групе: контролна група (без диуретика) и још три групе, у зависности од тога који је диуретик коришћен за додатну диуретску терапију: хидрохлоротиазид, фуросемид и спиронолактон група. У свакој групи се налазило по 28 пацијената.

**Контролну групу** чине пацијенти који су због дијагностикованог DTC лечени радиоактивним јодом  $^{131}\text{I}$ , а који нису добијали додатну диуретску терапију.

**Прву групу** чине пацијенти који у саставу редовне терапије имају диуретик спиронолактон (Spironolakton®, Галеника а.д. Београд, Србија) у уобичајеној дневној дози од 100 mg дневно, минимално седам дана пре апликације  $^{131}\text{I}$ .

**Другу групу** чине пацијенти на терапији хидрохлоротиазидом (препарат Diunorm® табл. 25 mg, SLAVIAMED D.O.O. Београд, Србија) у дневној дози од 50 mg, тј. на 12 сати по 25 mg током тродневне хоспитализације (у даљем тексту хидрохлоротиазид група).

**Трећу групу** сачињавају пацијенти који користе фуросемид 20 mg (LASIX® JUGOREMEDIJA A.D. Зрењанин, Србија) на осам сати свакодневно током тродневне хоспитализације (у даљем тексту фуросемид група).

Терапијско/аблативна доза  $^{131}\text{I}$  је одређивана фиксним дозним приступом. Коришћене су активности  $^{131}\text{I}$  у распону 1850–7400 MBq (50–200 mCi) произвођача IBA CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, Cedex, France.

Пацијенти су узимали аблативно/терапијску дозу  $^{131}\text{I}$  у преподневним сатима, у периоду од 10 до 11 сати. Додатну диуретску терапију: спиронолактон, хидрохлоротиазид, или фуросемид пацијенти су добијали истог дана око 16 сати и потом настављали употребу, по претходно прописаном режиму.

Пацијентима који су добијали додатну диуретску терапију контролисана је концентрација калијума у серуму седам дана пре апликовања радиојодне терапије, на сам дан апликације, као и 72 сата од примене ове терапије. У случају регистровања хиперкалијемije или хипокалијемije пацијенти су искључени из даљег истраживања.

Осим података о динамици излучивања радиојода прикупили смо податке о старости, полу, степену проширености основне болести, примењеној активности

радиојода које смо као демографске и клиничке карактеристике пацијената детаљно табеларно приказали у одељку са резултатима.

Жене су чиниле 72.2% (81 жена), а мушкарци 27.8% (31 мушкарац) испитиваних (Табела 4). Просечна старост пацијената је  $49.1 \pm 13.4$  године. Најмлађи је имао 22, а најстарији 74 године, мушкарци су просечно имали  $53.3 \pm 13.0$  година, а жене  $47.3 \pm 13.2$  године.

У свим групама је било више жена него мушкараца: 69–76% жена и 24–31% мушкараца.

Од 112 пацијената, њих 103 (92.06%) је имало папиларни карцином, фоликуларни карцином имало је 9 (7.94%), а од 9 пацијената са фоликуларним карциномом, два пацијента (2.39% од укупног броја) имала су *Hürthle cell* карцином.

Према TNM класификацији (у Прилогу 7.1. је детаљно објашњена TNM класификација тиреоидног карцинома и категорије pT1a, pT1b, као и захваћеност лимфних нодуса и стадијуми N1a и N1b), највећи проценат пацијената је имао DTC ограничен на штитасту жлезду, без потврђених метастаза у лимфним чворовима. За наше пацијенте, подаци су приказани збирно за pT1a и pT1b, као и N1a и N1b у складу са патохистолошким налазима који су добијани од пацијената:

- pT<sub>1</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> код 50 пацијената (43.79%);
- pT<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> код 10 пацијената (8.96%);
- pT<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> код 26 пацијената (22.23%);
- pT<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> код 9 пацијената (8.34%);
- pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> код 5 пацијената (4.79%);
- pT<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> код 4 пацијената (3.97%);
- pT<sub>4</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> код 2 пацијента (2.38%);
- pT<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> код 6 пацијената (5.54%).

Примењене активности <sup>131</sup>I крећу се 1.85–7.40 GBq. Једном од пацијената (0.89% свих) апликована је активност <sup>131</sup>I од 1.85 GBq, 54 (49.37%) пацијента су добила активност 3.7 GBq, 51 (44.24%) пацијената 5.55 GBq <sup>131</sup>I, а активност <sup>131</sup>I од 7.40 GBq апликована је код шест (5.50%) пацијената.

## Мерења и сакупљање узорака за мерења

### 2.5.1. Сакупљање узорака урина

Приликом упознавања са циљем истраживања сви пацијенти су добили:

- упутство како да сакупљају и одлажу узорке урина уз формулар (Прилог 7.4) у који се бележи време мокрења и запремина урина;
- градуисану мензур у коју мокре сваки пут после узимања  $^{131}\text{I}$  и којом мере запремину измокреног урина за сваки акт мокрења (слика градуисане мензуре је дата у Прилогу 7.5);
- шприцеве запремине 5 ml којима узоркују урин, након што измере и забележе колико су измокрили (слика сталка са обележеним шприцевима који смо давали пацијентима је дата у Прилогу 7.5.). Шприцеве напуњене урином пацијенти су одлагали у посуду намењену за одлагање узорака.

По завршеној хоспитализацији вршено је мерење узорака урина у калибратору доза (*CRC-127R; Capintec, Ramsey, NJ*). Сва мерења су коригована за основну активност. После корекције за радиоактивни распад  $^{131}\text{I}$ , измерене радиоактивности мокраће за свако мокрење су изражене као проценат апликоване дозе. Израчунавање је вршено према следећој формули:

$$Ac = \frac{100 \times (Vu \times Au)}{D} \quad [\%]$$

Ac – активност узорка урина, изражена као проценат примењене дозе радиојода

Vu – измокрена количина урина при једном мокрењу (ml)

Au – активност 1 ml узорка (MBq)

D – примењена доза  $^{131}\text{I}$  (MBq)

Из ових појединачних вредности су израчунате средње вредности измокрене фракције (%) апликоване терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  за временске интервале после 6, 12, 24, 36, 48 и 72 сата од апликације  $^{131}\text{I}$ .

## 2.5.2. Спољашња мерења радиоактивности

Непосредно након примене терапијске активности  $^{131}\text{I}$  мерена је експозициона доза *pancake* сондом *survey* метра (*TBM 15D, Technical Associates, CA, USA*), која је постављена на удаљености два метра од пацијента. Пацијенти су приликом мерења лежали у болничкој постељи, на леђима, са главом на јастуку и рукама поред тела. Мерење је под истим условима поновљено и након 72 сата. Експозициона доза након 72 сата, после корекције на распад  $^{131}\text{I}$  је изражавана као фракција (%) иницијалне експозиционе дозе, према следећој формули:

$$D = \frac{100 \times D_{72}}{D_0} \quad [\%]$$

$D$  – фракција (%) иницијалне експозиционе дозе

$D_{72}$  – експозициона доза након 72 сата (mR/h)

$D_0$  – иницијална експозициона доза (mR/h)

На основу измерених вредности иницијалне експозиционе дозе и експозиционе дозе након 72 сата, знајући апликовану количину радиоактивности, може се израчунати преостала радиоактивност у телу пацијента по завршеној 72-сатној хоспитализацији.

Израчунавање је вршено према следећим релацијама:

$ED_0 : A_0 = ED_{72} : A_{72}$  из ове релације следи:

$$A_{72} = \frac{A_0 \times ED_{72}}{ED_0} \quad [\text{MBq}]$$

где је:

$ED_0$  – иницијална експозициона доза (mR/h)

$A_0$  – апликована активност  $^{131}\text{I}$  (аблативно/терапијска доза) (MBq)

$ED_{72}$  – експозициона доза након 72 сата (mR/h)

$A_{72}$  – израчуната преостала радиоактивност у телу пацијента након 72 сата (MBq)



Преостала радиоактивност у телу пацијента је нормирана у складу са примењеном терапијском активности  $^{131}\text{I}$ , према следећој формули:

$$A = \frac{A_{72}}{D} \left[ \frac{\text{MBq}}{\text{GBq}} \right]$$

$A$  – преостала активност у телу пацијента изражена у односу на апликовану дозу  $^{131}\text{I}$  (MBq/GBq)

$A_{72}$  – израчуната преостала радиоактивност у телу пацијента након 72 сата (MBq)

$D$  – примењена доза  $^{131}\text{I}$  (GBq)

### 2.5.3. Узорковање крви

Након 72 сата хоспитализације од свих испитаника је узет узорак венске крви. Крв је центрифугирана на 3000 обртаја у трајању од 15 минута, а затим је издвојен 1 ml серума у епрувету и мерена је радиоактивност узорка у гама бројачу (*WALLAC WIZARD 1470 Automatic, Perkin Elmer Life Sciences, Wallac Oy, 2005, Finland*) на фотопику  $^{131}\text{I}$  од 364 keV, у трајању од једног минута, под истим условима за све узорке. Како би се постигла што већа прецизност, мерење је вршено у дупликату, у обе сонде по један минут, а измерена средња вредност из два мерења је изражавана у *imp/min po mililitru (cpm/ml)*.

С обзиром на то да је протекло 72 сата од апликације аблативно/терапијских доза  $^{131}\text{I}$  пацијентима до мерења, било је потребно извршити корекцију измерених вредности на распад  $^{131}\text{I}$ . Како Закон радиоактивног распада гласи:

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda t} \quad [2.1.]$$

где су:

$A_t$  – радиоактивност у времену  $t$

$A_0$  – радиоактивност у почетном времену  $t_0$

$t$  – време које је протекло од тренутка  $t_0$

$e$  – основа природног логаритма

$\lambda$  – константа радиоактивног распада, односно:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad [2.2.]$$

Време полураспада  $^{131}\text{I}$  је  $T_{1/2} = 8.0197$  дана = 192.473 h, па је

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = \frac{\ln 2}{8.02 \text{ d}}$$

[2.3.]

Из једначине [2.1.] добија се коефицијент корекције радиоактивног распада у времену  $t=72 \text{ h}$ :

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

$$A_{72} = A_0 \cdot e^{-0.0036 \cdot 72}$$

$$A_0 = A_{72} \cdot 1.295986 \approx A_{72} \cdot 1.3 \quad [2.4.]$$

Овим коефицијентом, чија је вредност приближно 1.3, треба помножити све измерене вредности у времену  $t=72 \text{ h}$ , како би се узео у обзир физички распад изотопа  $^{131}\text{I}$ .

Измерене вредности радиоактивности серума су изражаване у односу на апликовану дозу ( $\text{cpm/ml}$  крви по апликованом  $\text{GBq } ^{131}\text{I}$ ), према следећој релацији:

$$A = \frac{A_b}{D} \quad \left[ \frac{\text{cpm/ml}}{\text{GBq}} \right]$$

$A$  – активност узорка серума изражена у односу на апликовану дозу  $^{131}\text{I}$  ( $\text{cpm/ml/GBq}$ )

$A_b$  – активност 1 ml узорка серума ( $\text{cpm/ml}$ )

$D$  – примењена доза  $^{131}\text{I}$  ( $\text{GBq}$ )

Измерена радиоактивност серума је такође изражавана у односу на израчунату преосталу радиоактивност у телу пацијента након 72-сатне хоспитализације као  $\text{cpm/ml /MBq}$ .

## 2.6. Лабораторијске анализе

Концентрација TSH је одређена имунорадиометријски у радиоимунолошкој лабораторији Центра за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац, употребом дијагностичког комплета IRMA TSH произвођача INEP, Београд, Србија. Мерено је у гама-бројачу *WALLAC WIZARD 1470 Automatic, Perkin Elmer Life Sciences, Wallac Oy, 2005, Finland*, у условима који су у складу са спецификацијама произвођача за гама-бројач, на температури 20–22°C и влажности ваздуха до 85%. Вредности TSH су мерене на фотопику  $^{125}\text{I}$  од 29 keV, у трајању по минут за сваки појединачни узорак.

Серумске вредности урее, креатинина, натријума, калијума, хлорида, магнезијума и калцијума су одређене у Центру за лабораторијску медицину, КЦ Крагујевац, на апарату *Beckman UniCel<sup>®</sup>DxC800 Synchron clinical system*, коришћењем дијагностичких комплета произвођача *Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland*. Методологија одређивања и референтни оквири наведених параметара су представљени у Табели 3.

Табела 3: Методологија одређивања и референтни опсези лабораторијских анализа.

Параметар	Кит	Методологија	Произвођач	Уређај	Референтни оквир
TSH	IRMA TSH	IRMA (immunoradiometric assay)	INEP, Serbia	Wallac 1470 Automatic Wizard	0.3–5.5 mIU/L
уреа	UREA	enzymatic conductivity rate	Beckman Coulter Inc Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland.	Beckman Coulter Unicel DXC 800 synchron clinical system	3.5–7.5 mmol/l
креатинин	CREATININE	Jaffe rate method			49–106 $\mu$ mol/l
калцијум	Calcium CALC	I.C.E. (Ion Selective Electrode)			2.2–2.65 mmol/l
натријум	Natrium				135–147 mmol/l
калијум	Kalium				3.5–5.3 mmol/l
хлорид	Chloride				95–105 mmol/L
магнезијум	Magnesium				end point method

## 2.7. Статистичка обрада

Добијени подаци су обрађени методама дескриптивне и аналитичке статистике, употребом програмског пакета SPSS верзија 18.0 за Windows. Kolmogorov–Smirnov тест је коришћен да се процени каква је расподела. У зависности од добијене расподеле, коришћен је Kruskal-Wallis и Mann–Whitney тест за параметре који нису имали нормалну расподелу или анализа варијансе (ANOVA) за параметре који су имали нормалну расподелу. Јачина и смер повезаности између две промењиве испитивани су тестом корелације.

Подаци су приказани као средња вредност±стандардна девијација (СВ±СД) за параметре који имају нормалну расподелу, а подаци који нису имали нормалну расподелу су приказани и медијаном (Ме). Разлике међу добијеним вредностима су сматране значајним, ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ( $p < 0.05$ ).

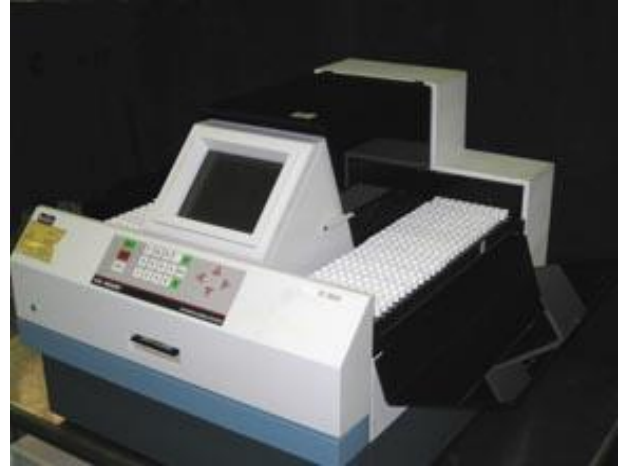
## 2.8. Инструментација

### 2.8.1. Гама бројач (Wallac Wizard 1470)

Бројач *Wallac Wizard 1470*, којим располаже Центар за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, има две сцинтилационе сонде у којима се могу мерити два узорка истовремено (Слика 3). Основна намена му је мерење у радиоимунолошкој лабораторији.

Према спецификацији произвођача, мртво време гама бројача *Wallac Wizard 1470* је  $25\mu\text{s}$ . Релативна ефикасност за гама кванте енергије 364 keV, које емитује  $^{131}\text{I}$  је 97.9%. Ефикасност за детекцију гама фотона које емитује је  $^{125}\text{I}$  >82%.

Бројач је редовно калибрисан према упутству произвођача.



Слика 3: Гама-бројач  
Wallac Wizard 1470

### 2.8.2. Калибратор доза (CRC-127R; Capintec)

Калибратор доза *CRC-127R Capintec* (Слика 4) мери у опсегу 0.01  $\mu\text{Ci}$  (0.37 kBq) до максималних 8 Ci (296 GBq). Према техничким подацима произвођача, прецизност уређаја је  $\pm 2\%$ , линеарност  $\pm 2\%$ , време одзива до две секунде. Уређај је редовно калибрисан према упутству произвођача. Сваки пут пре мерења рађен је дневни тест.



Слика 4: Калибратор доза CRC-127R, Capintec

### 2.8.3. Монитор зрачења (ТВМ-15-Д, Technical Associates)

Монитор зрачења, којим је опремљен Центар за нуклеарну медицину, КЦ Крагујевац (ТВМ-15-Д, Technical Associates, СА, United States) спада у *Geiger-Müller*-ове детекторе (Слика 5). Монитори зрачења могу бити различите су конструкције, а ми располажемо уређајем са *pancake* сондом *Capintec T-1190*, која је пречника 5 cm.

Уређај је ефикасан је за детекцију алфа, бета и гама зрачења. Ефикасност за алфа и бета честице је 100%, уколико оне имају довољно енергије да продру кроз прозор за регистровање честичног зрачења *pancake* сонде (према спецификацији произвођача енергија бета честица треба да је виша од 50 keV, а X-зрака 5 keV-а и виша да би били регистровани). Сензитивност *pancake* сонде за гама фотоне рачуната употребом извора  $^{125}\text{I}$  је 130 cpm за активност 0.05  $\mu\text{Ci}$   $^{125}\text{I}$ . Прозор за регистровање честичног зрачења је заштићен жичаним екраном на 79% површине. Према спецификацији произвођача, максимална дужина трајања мртвог времена је 70  $\mu\text{s}$ , линеарност је  $\pm 15\%$ . Најнижа активност која може да се детектује овим уређајем је 0.01 mR/h, а највиша 100 mR/h. Уређај је уредно баждарен у Институту за нуклеарне науке “Винча“, на две године.



Слика 5: Монитор зрачења ТВМ-15-Д, Technical Associates

Мерна несигурност референтних вредности је 1.8%, одређена је са нивоом поверења од 95%.

## 3. Резултати

### 3.1. Демографске и клиничке карактеристике пацијената

Подаци који имају нормалну расподелу су анализирани ANOVA тестом: старост пацијената и примењена терапијска активност радиојода. Није било статистички значајне разлике у демографским карактеристикама као што су старост и пол пацијената између група ( $p > 0.05$ ). Демографске и клиничке карактеристике пацијената су приказане у Табели 4. Непостајање статистички значајне разлике ( $p > 0.05$ ) у процентуалној заступљености мушкараца и жена у групама је утврђено употребом  $\chi^2$ -квадрат теста.

### 3.2. Лабораторијске анализе

Обустанов левотироксина 30 дана пре примене аблативно/терапијске дозе код свих пацијената постигнут је адекватан пораст концентрације TSH ( $> 30$  mIU/L). Није постојала статистички значајна разлика у концентрацији TSH између група ( $p > 0.05$ ).

*Kolmogorov–Smirnov* тестом је утврђено да нормалну расподелу имају концентрације: натријума, хлорида, калцијума, магнезијума и креатинина. Потом смо применом ANOVA теста констатовали да не постоји статистички значајна разлика у концентрацијама натријума, хлорида, калцијума и магнезијума између испитиваних група ( $p > 0.05$ ), али је има у серумским концентрацијама креатинина ( $p = 0.000$ ). Додатном статистичком анализом података је утврђено да је средња вредност концентрације креатинина значајно виша у спиронолактон групи у односу на контролну ( $p = 0.005$ ), фуросемид ( $p = 0.005$ ) и хидрохлоротиазид групу ( $p = 0.002$ ). Пацијенти у контролној, хидрохлоротиазид и фуросемид групи су имали релативно приближне вредности концентрације креатинина: контролна група  $66.8 \pm 10.6$   $\mu\text{mol/l}$ , хидрохлоротиазид  $70.1 \pm 18.2$   $\mu\text{mol/l}$  и фуросемид  $67.4 \pm 12.3$   $\mu\text{mol/l}$  и између ових група није регистрована статистички значајна разлика у концентрацији креатинина ( $p > 0.05$ ). Вредности концентрације лабораторијских параметара су приказане у Табели 5.

Табела 4: Основне клиничке и демографске карактеристике пацијената

		Контролна	Хидрохлоротиазид	Фуросемид	Спиринолактон	Значајност
<b>Број пацијената</b>		28	28	28	28	
<b>(% од укупног броја)</b>		25.00%	25.00%	25.00%	25.00%	
<b>Старост пацијената</b>		49.6± 12.2	44.4 ± 13.1	52.5±14.7	52.3 ±8.6	p>0.05 <sup>a</sup>
<b>Пол</b>	Мушкарци	7 (25.00%)	6 (21.43%)	7 (25.00%)	9 (30.40%)	p>0.05 <sup>b</sup>
	Жене	21 (75.00%)	22 (78.57%)	21 (75.00%)	19 (69.60%)	
<b>TNM класификација</b>	T1	55.94%	61.32%	61.55%	60.88%	p>0.05 <sup>b</sup>
	T2	33.86%	32.28%	30.75%	17.42%	
	T3	3.45%	3.20%	7.70%	17.42%	
	T4	6.75%	3.20%	0.00%	4.28%	
<b>Метастазе у лимфним нодусима</b>	Има	64.40%	67.70%	61.50%	82.60%	p>0.05 <sup>b</sup>
	Нема	35.60%	32.30%	38.50%	17.40%	
<b>Доза (GBq) (% од укупног броја)</b>	1.85	0 (0.0%)	1 (3.57%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p>0.05 <sup>a</sup>
	3.7	13 (47.45%)	11 (38.68%)	18 (64.28%)	12 (42.86%)	
	5.55	14 (49.98%)	13 (50.04%)	9 (32.15%)	15 (53.57%)	
	7.4	1 (3.57%)	3 (10.71%)	1 (3.57%)	1 (3.57%)	
<sup>a</sup> ANOVA, <sup>b</sup> $\chi^2$ (хи-квадрат тест),						



Табела 5: Концентрације лабораторијских параметара у групама.

Диуретик		Контролна	Хидрохлоротиазид	Фуросемид	Спиринолактон	Значајност
Натријум	Средња вр.	140.6±1.2	138.3±1.6	138.0±1.1	140.2±1.1	p>0.05 <sup>a</sup>
	Медијана	141.0	138.0	139.0	140.0	
Калијум	Средња вр.	4.0±0.1	4.2±0.6	4.1±0.1	4.3±0.3	p>0.05 <sup>b</sup>
	Медијана	4.0	4.2	4.2	4.2	
Уреа	Средња вр.	3.90±0.80	3.78±1.71	4.2±0.7	4.75±1.75	p<0.05 <sup>b</sup>
	Медијана	3.8	3.7	4.0	4.2	
Креатинин	Средња вр.	66.8±10.6	70.1±18.2	67.4±12.3	87.6±13.0	p<0.05 <sup>a</sup>
	Медијана	65.0	62.5	64.0	86.0	
Хлорид	Средња вр.	100.4±2.7	100.0±2.7	99.8±1.6	100.4±2.7	p>0.05 <sup>a</sup>
	Медијана	101.0	100.7	100.5	101.0	
Калцијум	Средња вр.	2.2±0.1	2.3±0.1	2.3±0.1	2.3±0.1	p>0.05 <sup>a</sup>
	Медијана	2.3	2.4	2.3	2.3	
Магнезијум	Средња вр.	0.99±0.09	0.9±0.10	0.9±0.06	0.85±0.09	p>0.05 <sup>a</sup>
	Медијана	1.0	0.9	0.9	0.9	
<sup>a</sup> ANOVA, <sup>b</sup> Kruskal-Wallis тест,						

Како концентрације калијума и урее у серуму нису имале нормалну расподелу, статистичка анализа је вршена применом *Kruskal-Wallis* теста.

Поменути тестом је утврђено да не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности концентрације калијума, али је регистрована разлика у серумској концентрацији урее (p=0.025) између испитиваних група. Накнадно *Mann-Whitney* тестом, констатовано је да је концентрација урее статистички значајно виша у спиринолактон групи у односу на хидрохлоротиазид групу (p=0.009; 4.75±1.75 mmol/L у односу на 3.78±1.71 mmol/L). Не постоји значајна разлика у концентрацији уреје између спиринолактон групе и преосталих група. Такође, контролна, хидрохлоротиазид и фуросемид група се међусобно не разликују статистички значајно у вредностима концентрације урее. Статистичком обрадом података добијене вредности „p“ за концентрације лабораторијских анализа дате су у Табели 6.

Табела 6: Додатна статистичка анализа концентрације лабораторијских параметара претходно објашњена у тексту.

		Контролна	Хидрохлоротиазид	Фуросемид	Спиринолактон
Натријум	Хидрохлоротиази	p>0.05	/	p>0.05	p>0.05
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	/	p>0.05
	Спиринолактон	p>0.05	p>0.05	p>0.05	/
Калијум	Хидрохлоротиази	p>0.05	/	p>0.05	p>0.05
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
	Спиринолактон	p>0.05	p>0.05	p>0.05	/
Уреа	Хидрохлоротиази	p>0.05	/	p>0.05	<b>0.009*</b>
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	/	p>0.05
	Спиринолактон	p>0.05	<b>0.009*</b>	p>0.05	/
Креатинин	Хидрохлоротиази	p>0.05	/	p>0.05	<b>0.002*</b>
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	/	<b>0.005*</b>
	Спиринолактон	<b>0.005*</b>	<b>0.002*</b>	<b>0.005*</b>	/
Хлорид	Хидрохлоротиази	p>0.05	/	p>0.05	p>0.05
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	/	p>0.05
	Спиринолактон	p>0.05	p>0.05	p>0.05	/
Калцијум	Хидрохлоротиази	p>0.05	/	p>0.05	p>0.05
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
	Спиринолактон	p>0.05	p>0.05	p>0.05	/
Магнезијум	Хидрохлоротиази	p>0.05	/	p>0.05	p>0.05
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	/	p>0.05
	Спиринолактон	p>0.05	p>0.05	p>0.05	/
* има статистички значајне разлике					

### 3.3. Показатељи преостале радиоактивности у телу пацијената

У циљу испитивања утицаја примењене диуретске терапије на брзину елиминације радиојода, као и због међусобног поређења утицаја диуретика на елиминацију радиојода, анализирани су показатељи преостале радиоактивности у телу пацијената. С обзиром на то да ниједна од анализираних варијабли нема нормалну расподелу (*Kolmogorov-Smirnov* тест,  $p < 0.05$ ), а групе су међусобно независне, анализа показатеља преостале радиоактивности у телу пацијената је вршена применом *Kruskal-Wallis* теста. Претходно поменути тест је показао да између испитиваних група постоји статистички значајна разлика у (Табела 7):

- радиоактивности серума ( $p=0.016$ );
- експозиционој дози након 72 сата као проценту иницијалне експозиционе дозе ( $p=0.002$ );
- односу преостале радиоактивности у телу пацијента после 72 сата и апликоване активности  $^{131}\text{I}$  (MBq/GBq) ( $p=0.016$ );
- односу радиоактивности серума након 72 сата од апликовања радиојодне терапије и апликоване активности  $^{131}\text{I}$  (cpm/ml/GBq) ( $p=0.006$ );
- односу радиоактивности серума и преостале радиоактивности тела (cpm/ml/MBq),  $p=0.004$ .

Ради утврђивања које се групе међусобно разликују, додатно је коришћен *Mann-Whitney* тест, добијени коефицијенти значајности су дати у Табели 8 и додатна објашњења су дата у тексту након табеле.

Табела 7: Параметри преостале радиоактивности у групама.

		Контролна	Хидрохлоротиазид	Фуросемид	Спиринолактон	Значајност
Радиоактивност 1ml серума (cpm/ml)	медијана	57857.00	73455.48	72208.12	76244.72	<b>p&lt;0.05<sup>a*</sup></b>
	СВ±СД	71098±55796	96185±57315	109870±65336	166216±123742	
Радиоактивност након 72 сата (MBq)	медијана	267.00	375.00	395.00	370.00	p>0.05 <sup>a</sup>
	СВ±СД	331±211	357±177	436±322	412±312	
MBq након 72 сата/ апликован GBq (MBq/ GBq)	медијана	60.70	71.61	112.32	82.45	<b>p&lt;0.05<sup>a*</sup></b>
	СВ±СД	72.71±45.28	70.96±29.58	110.83±59.29	97.21±64.72	
cpm/ml крви/ MBq након 72 сата (cpm/ml/MBq)	медијана	253.46	242.44	203.97	348.69	<b>p&lt;0.05<sup>a*</sup></b>
	СВ±СД	310.67±117.87	300.01±178.19	213.45±85.57	356.57±158.93	
cpm/ml / апликован GBq (cpm/ml /GBq)	медијана	11731.61	16380.89	19515.71	34000.41	<b>p&lt;0.05<sup>a*</sup></b>
	СВ±СД	24707±21809	23017±9478	24935±19404	34128±27357	
Експозициона доза након 72 сата (mR/h)	медијана	0.43	0.48	0.70	0.68	p>0.05 <sup>a</sup>
	СВ±СД	0.55±0.35	0.51±0.23	0.86±0.89	0.69±0.44	
Експозициона доза након 72 сата као % иницијалне експозиционе дозе	медијана	6.14	7.05	11.24	9.12	<b>p&lt;0.05<sup>a*</sup></b>
	СВ±СД	7.36±4.55	7.42±3.23	11.08±5.93	10.31±7.07	

<sup>a</sup>Kruskal-Wallis тест, \* има статистичке значајности,

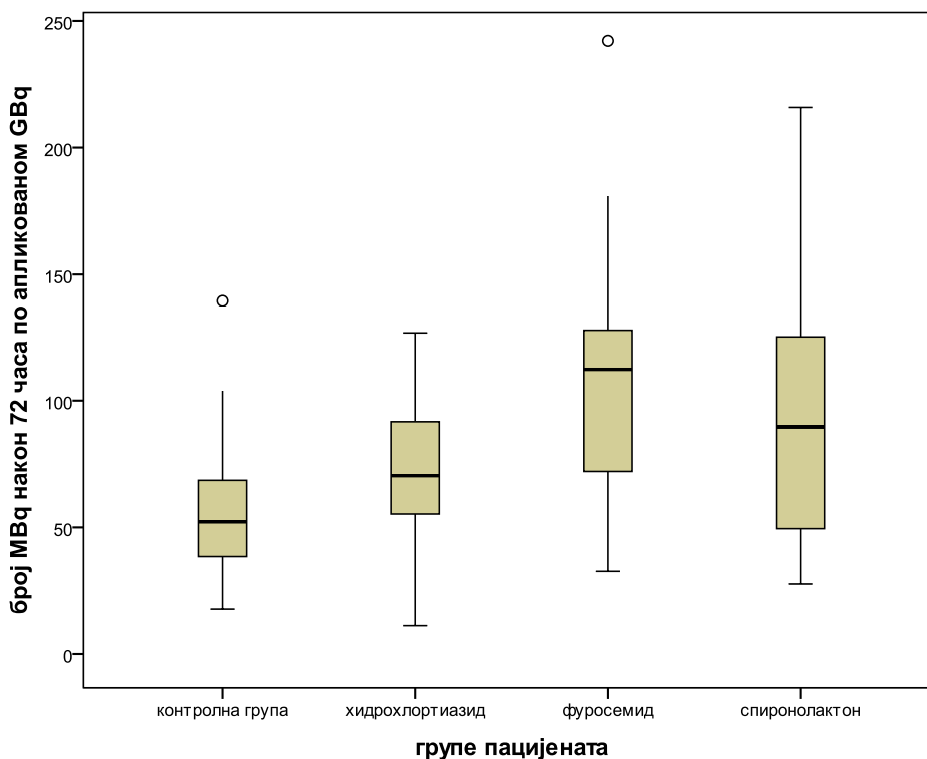
Табела 8: Додатна статистичка анализа параметара преостале радиоактивности у телу пацијената *Mann–Whitney* тестом

		Контролна	Хидрохлоротиазид	Фуросемид	Спиринолактон
MBq / GBq	Хидрохлоротиазид	p>0.05	/	p>0.05	p>0.05
	Фуросемид	<b>0.009*</b>	p>0.05	/	p>0.05
	Спиринолактон	<b>0.045*</b>	p>0.05	p>0.05	/
срm/ml / MBq	Хидрохлоротиазид	p>0.05	/	<b>0.017*</b>	<b>0.025*</b>
	Фуросемид	p>0.05	<b>0.017*</b>	/	<b>0.002*</b>
	Спиринолактон	<b>0.008*</b>	<b>0.025*</b>	<b>0.002*</b>	/
срm/ml / GBq	Хидрохлоротиазид	<b>0.05*</b>	/	p>0.05	<b>0.016*</b>
	Фуросемид	p>0.05	p>0.05	/	p>0.05
	Спиринолактон	<b>0.002*</b>	<b>0.016*</b>	p>0.05	/
Експозициона доза након 72 сата као % иницијалне експозиционе	Хидрохлоротиазид	p>0.05	/	<b>0.009*</b>	p>0.05
	Фуросемид	<b>0.009*</b>	<b>0.031*</b>	/	p>0.05
	Спиринолактон	<b>0.05*</b>	p>0.05	p>0.05	/
Mann–Whitney тест * - има статистички значајне разлике					

### 3.3.1 Преостала радиоактивност у телу пацијената прилагођена величини примењене терапијске дозе $^{131}\text{I}$

Као што је раније поменуто, применом *Kruskal-Wallis* теста је регистрована разлика у вредностима преостале радиоактивности у телу пацијената која је прилагођена величини примењене терапијске активности  $^{131}\text{I}$ . Додатним испитивањем *Mann-Whitney* тестом је утврђено да је поменути параметар статистички значајно виши у фуросемид у односу на контролну групу ( $p=0.009$ ) и у спиронолактон групи у поређењу са контролном групом ( $p=0.045$ ). Хидрохлортиазид група се у овој ставци није статистички значајно разликовала од контролне, фуросемид и спиронолактон групе ( $p>0.05$ ). Такође, фуросемид и спиронолактон група се међусобно не разликују значајно ( $p>0.05$ ) у вредностима преостале радиоактивности у телу пацијената прилагођеним величини примењене терапијске активности  $^{131}\text{I}$  (MBq/GBq). Графикон 2 приказује да је медијана испитиваног параметра најнижа у контролној групи, а највиша у фуросемид групи и померена је ка трећем квантилу, што значи да је највећа ретенција радиојода у организму пацијената регистрован у фуросемид, а најмањи у контролној групи.

Графикон 2: Преостала радиоактивност у телу пацијената након 72 сата прилагођена величини примењене терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  (MBq/GBq).

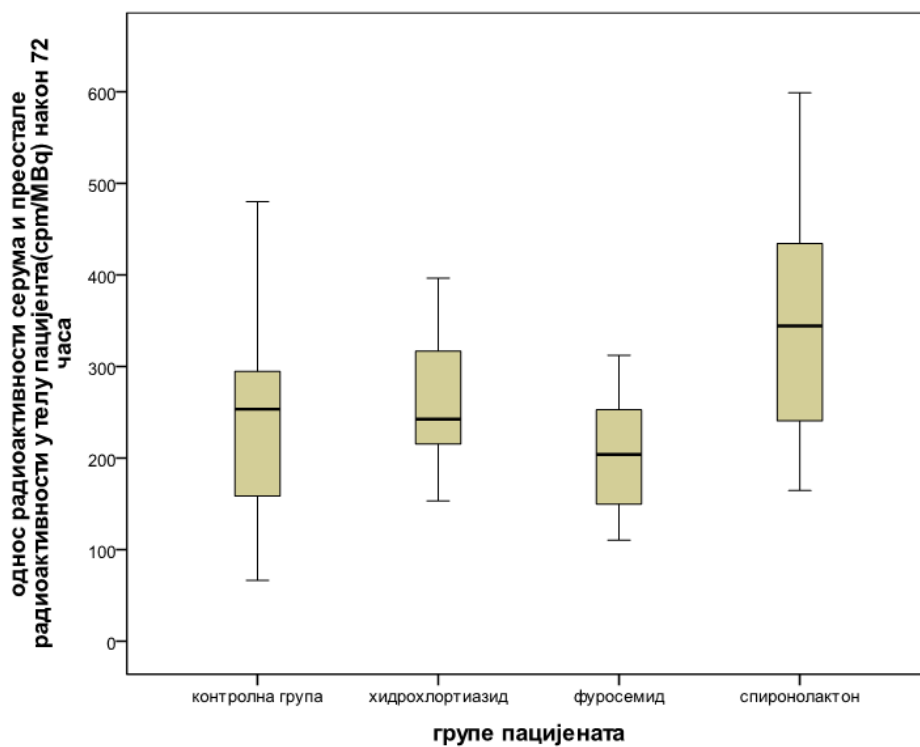


### 3.3.2. Однос радиоактивности серума након 72 сата хоспитализације и преостале радиоактивности у телу пацијената (cpm/ml/MBq)

Утврђено је да се групе међусобно статистички значајно разликују у радиоактивности крви израженој у односу на преосталу радиоактивност у телу пацијената након 72 сата хоспитализације (cpm/ml/MBq),  $p=0.004$  (*Kruskal-Wallis* тест). Применом *Mann-Whitney* теста је констатовано да су статистички значајно ниже вредности наведеног параметра у хидрохлоротиазид групи у односу на спиронолактон групу ( $p=0.025$ ) и фуросемид групи у поређењу са спиронолактон ( $p=0.002$ ) и хидрохлоротиазид групом ( $p=0.017$ ). У спиронолактон групи су статистички значајно више вредности cpm/ml/MBq у односу на контролну групу ( $p=0.008$ ).

Контролна и хидрохлоротиазид група, као и контролна и фуросемид група се међусобно не разликују значајно (*Mann-Whitney* тест,  $p>0.05$ ) у погледу преостале радиоактивности у телу пацијената изражене као однос радиоактивности серума и радиоактивности тела. Када се преостала активност у васкуларном простору изрази у односу на преосталу радиоактивност у телу (до чијих смо вредности дошли индиректно преко експозиционе дозе) најниже вредности су у фуросемид групи. У Табели 7 се може видети да су поменути параметри највиши у фуросемид групи (што значи да је највећа ретенција радиојода у организму пацијената регистрован у фуросемид групи), па је услед тога однос ова два показатеља заостале активности у телу пацијента најнижи код пацијената који су додатно добијали фуросемид. Графикон 3 приказује да медијана датог параметра има најниже вредности у фуросемид групи, а највиша вредност је у спиронолактон групи.

Графикон 3: Дистрибуција вредности односа радиоактивности серума након 72 сата хоспитализације ( $срп/мл$ ) и преостале радиоактивности тела ( $МВq$ ).

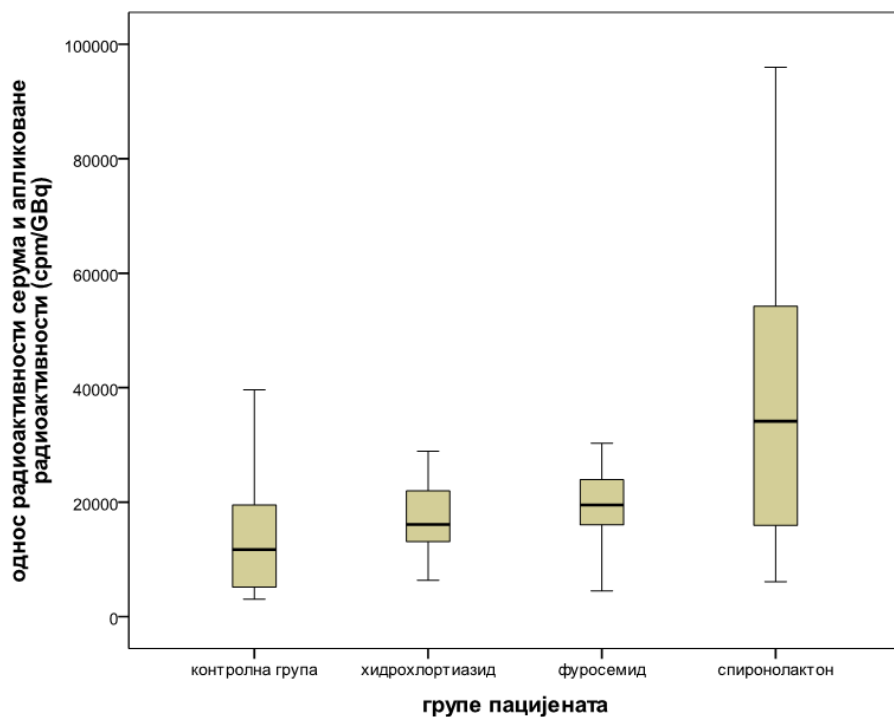




### 3.3.3. Разлика у односу радиоактивности серума која је прилагођена величине примењене дозе $^{131}\text{I}$ (cpm/ml/GBq)

Применом *Kruskal-Wallis* теста је регистровано постојање статистички значајне разлике између испитиваних група у радиоактивности серума израженој у односу на примењену дозу  $^{131}\text{I}$  ( $p=0.006$ ). Накнадно, према резултатима *Mann-Whitney* теста констатовали смо да хидрохлоротиазид група има значајно више вредности анализираних параметра у односу на контролну групу ( $p=0.05$ ; 16380.89 наспрам 11731.61 cpm/ml/GBq), али ниже од спиронолактон групе ( $p=0.016$ ; 16380.89 према 34000.41 cpm/ml/GBq). Спиронолактон група такође има значајно више вредности радиоактивности серума прилагођене величини примењене дозе  $^{131}\text{I}$  у односу на контролну групу ( $p=0.002$ ; 34000.41 у поређењу са 11731.61 cpm/ml/GBq). За разлику од њих фуросемид група се статистички значајно не разликује у поменутој варијабли од контролне, као ни од хидрохлоротиазид и спиронолактон групе ( $p>0.05$ ). Графикон 4 показује да је медијана радиоактивности серума прилагођена величини примењене дозе  $^{131}\text{I}$  најнижа у контролној групи, а највиша у спиронолактон групи, где се налази у другом квантилу. Овај графикон одсликава добијене резултате—више радиоактивности је преостало у телу пацијената који су добијали додатну диуретску терапију у односу на пацијенте у контролној групи, што значи да диуретици нису повећали брзину елиминације радиојода у односу на уобичајену елиминацију. Поменути параметар има више вредности у фуросемид и спиронолактон групи у поређењу са хидрохлоротиазид групом, што указује да су ови диуретици више успоравају елиминацију радиојода у односу на хидрохлоротиазид.

Графикон 4: Дистрибуција радиоактивности серума прилагођене величини примењене дозе  $^{131}\text{I}$

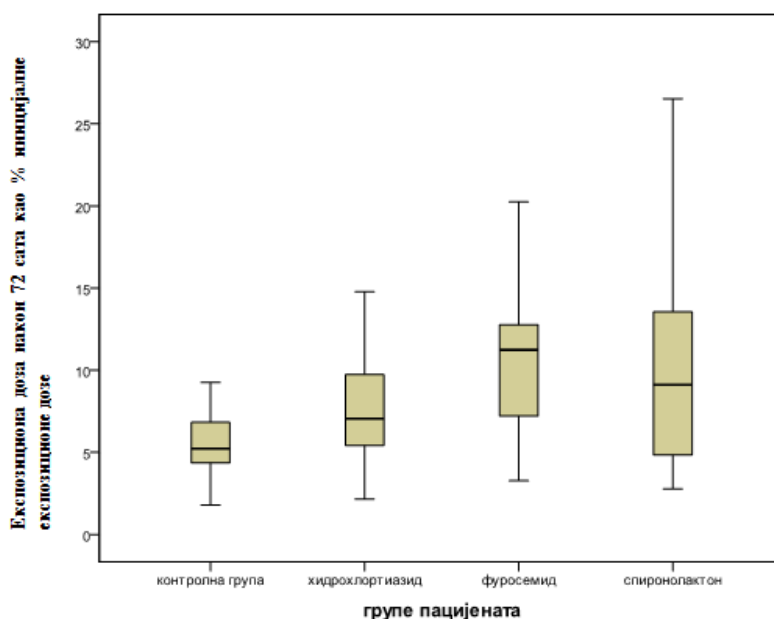


### 3.3.4. Експозициона доза након 72 сата као проценат (%) иницијалне експозиционе дозе

Према резултату *Kruskal-Wallis* теста групе пацијената се статистички значајно разликују у вредности експозиционе дозе након 72 сата као процента (%) иницијалне експозиционе дозе ( $p=0.002$ ). Коришћењем *Mann-Whitney* теста је утврђено да је медијана експозиционе дозе након 72 сата као процента (%) иницијалне експозиционе дозе значајно нижа у хидрохлоротиазид групи у односу на фуросемид групу ( $p=0.031$ ), а значајно виша у фуросемид ( $p=0.009$ ) и спиронолактон ( $p=0.05$ ) групи у поређењу са контролном групом.

Нема статистички значајне разлике у погледу експозиционе дозе након 72 сата као процента (%) иницијалне експозиционе дозе између: контролне и хидрохлоротиазид групе, хидрохлоротиазид и спиронолактон, као и фуросемид и спиронолактон групе. Медијана је најнижа у контролној групи и померена је ка првом квинтилу, а највиша је у фуросемид групи и померена је ка трећем квинтилу (Графикон 5), што значи да највише заостале радиоактивности има у фуросемид групи, да је фуросемид најмање ефикасан у повећању брзине елиминације радиојода односно да фуросемид највише успорава уринарно излучивање радиојода. Најмања ретенција радиојода је у контролној групи, а што се тиче група које су имале додатну диуретску терапију—најмање заостале активности има у хидрохлоротиазид групи.

Графикон 5: Експозициона доза након 72 сата као проценат (%) експозиционе дозе приликом пријема.



### 3.4. Радиоактивност узорака урина

Након што је утврђено да вредности процента урином излучене терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  изражене у интервалима имају нормалну расподелу (*Kolmogorov–Smirnov* тест,  $p>0.05$ ) *ANOVA* тестом је констатовано да статистички значајна разлика постоји између средњих вредности процента излучене дозе  $^{131}\text{I}$  након 60 ( $p=0.048$ ) и 72 ( $p=0.028$ ) сата од апликације радиојода. Мултипла поређења помоћу *post-hoc* анализе и *Tukey HSD* теста су утврдила да фуросемид група излучи статистички значајно мањи проценат радиојода у односу на контролну групу након 60 ( $p=0.037$ ;  $65.85\pm 16.07\%$  према  $77.84\pm 12.49\%$ ) и 72 сата ( $p=0.025$ ;  $67.65\pm 15.61\%$  у поређењу са  $83.81\pm 13.46\%$ ). Вредност *ета квадрата* износи 0.14.

Фуросемид група се не разликује значајно од спиронолактон и хидрохлоротиазид групе у укупној количини урином излученог радиојода. Групе пацијената које су као додатну терапију имале хидрохлоротиазид и спиронолактон не разликују се статистички значајно у проценту урином излученог радиојода ни међусобно, а нити од контролне друге групе ни у једном анализираном временском интервалу ( $p>0.05$ ). Процент урином излучене дозе  $^{131}\text{I}$  у временским интервалима је дат у Табели 9. Из приложене Табеле 9 може се видети да највећи број пацијената излучи око 50% радиојода у прва 24 сата од његове апликације и да су највише радиојода излучили пацијенти у контролној, а најмање у фуросемид групи. Ово указује да фуросемид највише успорава излучивање радиојода, односно да је највећа ретенција радиојода регистрована код пацијената који су додатно добијали фуросемид. Спиронолактон мање од фуросемида, али више од хидрохлоротиазида успорава излучивање радиојода. Динамика излучивања радиојода је приказана у Графикону 6.

Табела 9: Процент урином излучене дозе  $^{131}\text{I}$  у временским интервалима.

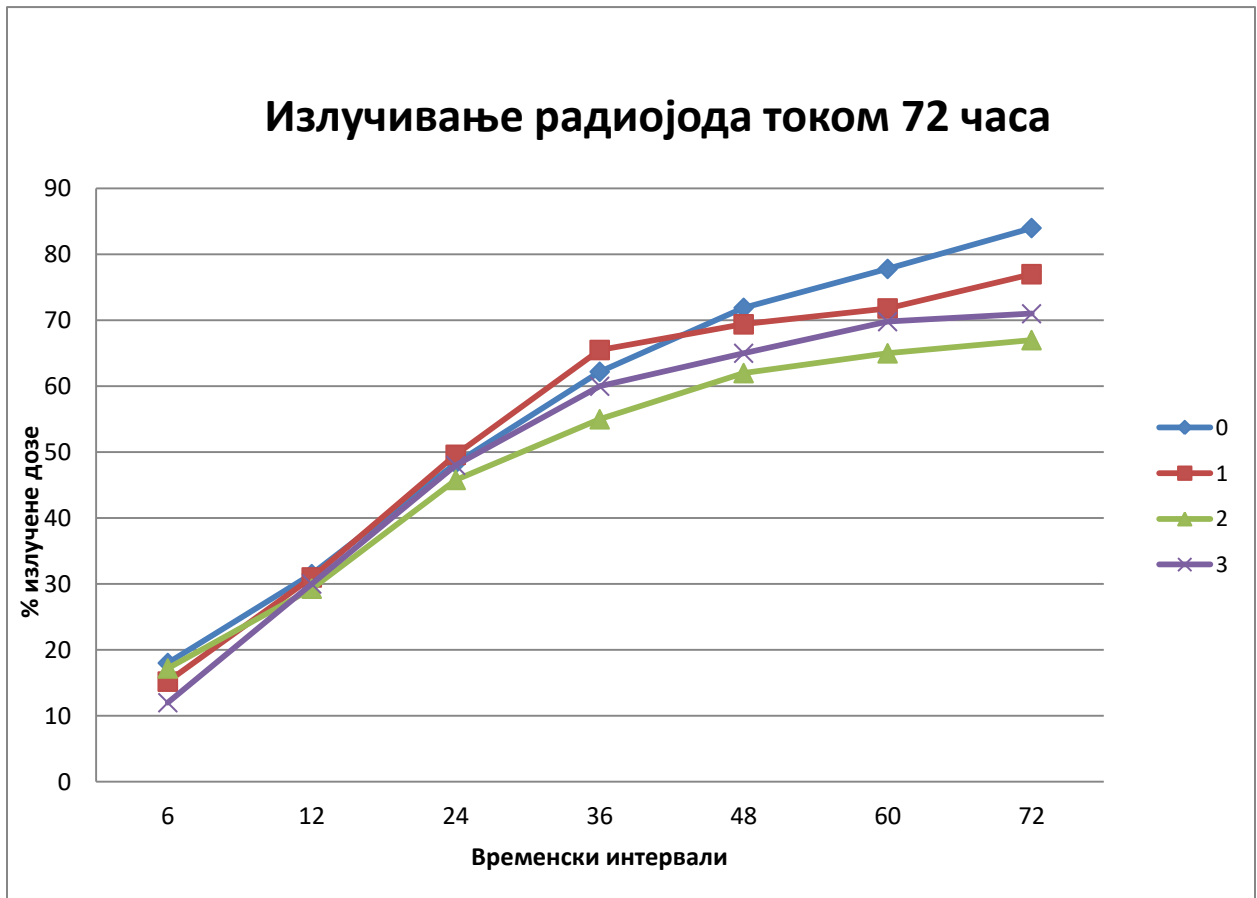
Групе	Временски интервали						
	0-6h	12h	24h	36h	48h	60h	72h
Контролна	18.02±8.95	31.35±9.71	48.36±10.53	62.21±11.25	71.91±12.11	<b>77.84±12.49*</b>	<b>83.81±13.46*</b>
ХЦГЗ	15.21±7.00	31.1±11.05	49.9±13.41	65.45±12.12	69.43±13.27	71.18±13.90	76.54±10.16
Спиронолактон	12.01±7.83	30.6±10.60	49.6±11.93	60.43±11.84	65.62±11.53	69.81±10.87	70.98±13.81
Фуросемид	17.28±7.48	29.13±8.59	45.05±10.46	54.66±10.55	62.00±16.26	<b>65.85±16.07*</b>	<b>67.65±15.61*</b>
"p"	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	*0.048	*0.028
ANOVA тест; *статистички значајна разлика између контролне и фуросемид групе							

Највећу количину урина су измокрили пацијенти који су као додатну терапију добијали фуросемид (6865±3416 ml), а најмању пацијенти који су користили спиронолактон (4553±2889 ml). Испитивања ANOVA тестом, након што је утврђено да запремина излученог урина има нормалну расподелу, нису показала статистички значајну разлику у количини урина који су измокрили пацијенти између група ( $p=0.12$ ). У Табели 10 приказане су запремине урина које су пацијенти измокрили током 72-сатне хоспитализације.

Табела 10: Запремина излученог урина.

	контролна	хидрохлоротиазид	фуросемид	спиронолактон
запремина урина (ml)	6010±2310	5500±2660	6865±3416	4553±2889

Графикон 6: Динамика излучивања радиојода у групама током 72-сатне хоспитализације.



Легенда: 0 – контролна група; 1 – хидрохлоротиазид група; 2 – фуросемид група; 3 – спиронолактон група

### **3.5. Међусобна повезаност серумских концентрација натријума и хлорида и параметара који указују на преосталу радиоактивност у телу пацијента**

Испитивана је корелација серумске концентрације натријума и хлорида са показатељима преостале активности у телу пацијената (радиоактивност серума, преостала радиоактивност након 72 сата хоспитализације, експозиционе доза након 72 сата као процента иницијалне експозиционе дозе, као и радиоактивности серума и преостале радиоактивности изражених у односу на примењену терапијску активност радиојода) и степена излучивања  $^{131}\text{I}$  урином.

Није нађена статистички значајна корелација између серумске концентрације натријума и параметара који указују на преосталу радиоактивност у телу пацијената. Што се тиче концентрације хлорида, регистрована је статистички значајна, негативна корелација између концентрације хлорида и радиоактивности серума ( $p=0.046$ ) и преостале радиоактивности у телу пацијента након 72 сата хоспитализације ( $p=0.05$ ). Нађена корелација је слаба, коефицијент корелације је у опсегу 0.18–0.21. Регистрована корелација би могла да значи да пацијенти са нижим концентрацијама хлорида у серуму имају већу ретенцију радиојода у организму. У Табели 11 су дате вредности коефицијента корелације и ниво значајности „ $p$ “ за концентрације натријума и хлорида у серуму и радиоактивност серума, као и за преосталу радиоактивност приликом отпуста, након 72 сата хоспитализације.

У погледу односа између серумске концентрације натријума и процента излучене дозе  $^{131}\text{I}$  постоји позитивна корелација, али без статистичке значајности. Поменута позитивна корелација би могла указивати да пацијенти са вишом концентрацијом натријума у серуму излуче више радиојода путем урина. Концентрација хлорида у серуму нема статистички значајну корелацију са процентом излучене дозе  $^{131}\text{I}$ . Табела 12 приказује вредности коефицијента корелације и ниво значајности „ $p$ “ за концентрације натријума и хлорида у серуму и проценат излучене дозе.

Такође, није утврђена значајна корелација између концентрације серумског калијума и процента урином излучене дозе радиојода, као ни са показатељима преостале активности у телу пацијента.

Табела 11: Коефицијенти корелације концентрација натријума и хлорида у серуму и параметара који указују на преосталу радиоактивност у телу пацијента.

		Натријум	Хлорид
Радиоактивност 1ml серума (срп/ml)	Pearson correlation	0.618	-0.152
	Sig.(2- tailed)	0.083	<b>0.046</b>
Радиоактивност након 72 сата (MBq)	Pearson correlation	0.541	-0.34
	Sig.(2- tailed)	0.086	<b>0.05</b>
MBq након 72 сата/ апликован GBq	Pearson correlation	0.685	-0.49
	Sig.(2- tailed)	0.205	0.873
срп/ml крви/ MBq након 72 сата	Pearson correlation	0.141	0.198
	Sig.(2- tailed)	0.68	0.517
срп/ml/GBq	Pearson correlation	0.834	0.052
	Sig.(2- tailed)	0.354	0.862
Експозициона доза након 72 сата (mR/h)	Pearson correlation	0.55	0.564
	Sig.(2- tailed)	0.08	0.176
Експозициона доза након 72 сата као % иницијалне експозиционе дозе	Pearson correlation	0.75	0.127
	Sig.(2- tailed)	0.705	0.678



Табела 12: Коефицијенти корелације концентрација натријума и хлорида у серуму и процента урином излучене дозе  $^{131}\text{I}$ .

Процент излучене дозе $^{131}\text{I}$		Натријум	Хлорид
0-6h	Pearson correlation	0.98	0.556
	Sig.(2-tailed)	0.526	0.202
12 h	Pearson correlation	0.225	0.115
	Sig.(2-tailed)	0.142	0.505
24 h	Pearson correlation	0.075	0.704
	Sig.(2-tailed)	0.614	0.119
36 h	Pearson correlation	0.094	-0.610
	Sig.(2-tailed)	0.890	0.198
48 h	Pearson correlation	0.021	-0.557
	Sig.(2-tailed)	0.543	0.232
60 h	Pearson correlation	0.006	-0.564
	Sig.(2-tailed)	0.971	0.27
72 h	Pearson correlation	0.007	-0.537
	Sig.(2-tailed)	0.966	0.268

## 4. Дискусија

Радиоактивни јод се више од 50 година користи у постоперативном лечењу пацијената са диферентованим карциномом штитасте жлезде (91, 92). Током претходних година обновљене су и објављене препоруке многих међународних и националних удружења лекара које се односе на постоперативну примену  $^{131}\text{I}$  код пацијената са ДТС. Постоји општа сагласност да радиојодна аблација након (суб)тоталне тиреоидектомије смањује морталитет и број рецидива болести (6–10).

У поменутиим препорукама за лечење ДТС наводе се раличите активности радиоактивног јода у зависности од раширености тумора и стратегије лечења, а у циљу постизања што бољег аблативно/терапијског учинка. Уобичајене активности радиојода које се користе у клиничкој пракси за аблацију тиреоидног остатка су у распону од 30–150 mCi (1110–5550 MBq), док се за лечење пацијената са метастазама користе активности радиојода од 200–300 mCi (7400–11100 MBq) (99, 156, 157).

У доношењу одлуке о величини терапијске активности, поред медицинских фактора (карактеристике болесника и тумора, врста оперативног лечења), често се узимају у обзир и немедицински фактори. Вероватно је најзначајнији немедицински чинилац законска регулатива, односно прописи појединих земаља, којима је регулисано подручје рада у зони јонизујућег зрачења, а у којима се наводи максимална резидуална радиоактивност  $^{131}\text{I}$  у телу пацијента при којој је допуштен отпуст пацијента из болнице. Осим тога, не може се занемарити ни финансијски фактор, за здравствени систем је исплативија примена ниских терапијских активности, јер је тада могућа краћа хоспитализација или лечење пацијената на тзв. „*outpatient*“ бази у земљама где је то дозвољено, што знатно редукује трошкове болничког лечења. Осим скраћења трајања хоспитализације, примена ниских активности радиојода редукује изложеност ткива ван штитасте жлезде јонизујућем зрачењу, као и изложеност болничког особља. Због тога је у клиничкој пракси честа употреба аблационо/терапијских активности радиојода у доњем терапијском распону, мада постоје и супротна мишљења.

Заговорници примене виших активности радиојода у лечењу ДТС тврде да су ове активности ефикасније у аблацији микрометастатских депозита и удаљених метастаза (99, 156, 157), па код пацијената са удаљеним метастазама саветују примену активности до 300 mCi (11100 MBq) (156, 157). Међутим, приликом примене високих терапијских активности је већи ризик за развој нежељених дејстава (158), нарочито код вишеструких апликација радиојода, тако да уколико за то постоји могућност код ових пацијената би оптималан приступ био тераностички (94).

Приликом примене радиојодне терапије тежи се постизању што бољих терапијских ефеката уз што мање нежељених дејстава. Рационалним приступом и избегавањем високих активности  $^{131}\text{I}$  у болесника код којих то није индиковано постигло би се неколико позитивних ефеката за пацијента: мање нежељених ефеката и редукција апсорбоване дозе (пре свега у екстратиреоидним ткивима која садрже натријум-јодидни симпортер, као и у хематопоезном и у уринарном систему), скраћење хоспитализације и бржи повратак свакодневним обавезама. Такође би се постигао и повољан ефекат за здравствени систем у виду смањења трошкова лечења. Један од могућих начина да се редукује апсорбована доза у претходно поменути ткивима и нежељени ефекти без умањења терапијског ефекта  $^{131}\text{I}$  је повећање брзине елиминације невезаног радиојода.

*Bricker* и *Hlad* (136) су у студији спроведеној на 49 особа испитивали механизам елиминације радиојода, као и његов однос са излучивањем сличних јона, посебно хлоридног јона. Закључили су да  $^{131}\text{I}$  има сличан механизам излучивања као уреа, филтрира се у гломерулима и пасивно реапсорбује у тубулима, без учешћа активних транспортних механизма. Такође наводе да постоји одређена повезаност између јодидног и хлоридног јона приликом њиховог излучивања, али и да акутне промене у излучивању натријума, калијума и хлорида не утичу битно на излучивање радиојода.

Повезаност излучивања хлоридних и јодидних јона испитивана је и на животињама (137, 144). Код паса се бубрежна реапсорпција јодида значајно повећава када је током више дана смањен унос хлорида храном. Наиме, мале промене у излучивању хлорида код паса не утичу значајно на излучивање јодида, али у стањима са израженим недостатком хлорида (као што је случај код вишедневне рестрикције уноса соли), када је однос излучен/филтриран хлорид мањи од 0.002, јодиди могу нестати из урина, вероватно због компензаторно повећане реапсорпције (144).

*McCarthy* и сарадници (137) наводе да је однос јодидног клиренса ка хлоридном клиренсу релативан, а повезаност је израженија код животиња него код људи, што објашњавају мишљењем да поред пасивних, код појединих животиња (мишева) постоје и активни механизми реапсорпције јодидног јона. Код људи, за разлику од животиња, молекуларни механизми одговорни за тубуларну реапсорпцију (радио) јода нису прецизно утврђени.

На основу ових сазнања неколико истраживача је испитивало примену диуретика различитих механизма дејства у циљу повећања брзине елиминације радиојода. Услови под којим су спроведена ова истраживања (122, 134, 147) били су другачији од услова који постоје у свакодневnoj клиничкој пракси, а коришћене терапијске активности  $^{131}\text{I}$  (132, 134, 146, 147) значајно су ниже у односу на активности  $^{131}\text{I}$  које се рутински користе у лечењу пацијената са ДТС (6–10). Тако, неке студије на људима које су спроводили *Fregly* (145), *Schteingart* (159) и *Karisci* (132), извођене су на еутиреоидним особама. С друге стране, *Hamburger* и сарадници (147) су испитивали утицај диуретика на излучивање радиојода код пацијената са иноперабилним тиреоидним карциномом. Услед различитог дизајна и стратегије лечења, резултате поменутих студија није могуће поредити како би се утврдило да ли је неки диуретик и по ком режиму апликовања погодан за редовну клиничку праксу у циљу повећања брзине елиминације радиојода након примене аблативно-терапијске дозе. Место диуретика у радиојодној терапији још увек није прецизно дефинисано, а такође није упоређиван ни утицај диуретика различитих фармаколошких својстава на елиминацију радиоактивног јода из организма.

Наше истраживање је обухватило 112 пацијената, при чему су жене су чиниле 72.2% (81 жена), а мушкарци 27.8% (31 мушкарац) испитаника. Процентуална заступљеност полова се слаже са подацима из литературе, према којима жене три пута чешће оболевају од мушкараца (3, 36, 37). Учесталост ДТС расте са годинама старости (6–10). Просечна старост оболелих мушкараца у овој студији је  $53.3 \pm 13.0$  година, а жена  $47.3 \pm 13.2$ , што је у складу са узрастом када се обољење углавном јавља, најчешће између 40–65. године (3, 36, 37). Није било статистички значајне разлике између група испитаника у заступљености мушкараца и жена, нити у њиховој старости. Такође, групе које су имале додатну диуретску терапију се нису значајно разликовале од контролне групе, а ни међусобно према стадијуму тумора, а ни према величини примењене дозе  $^{131}\text{I}$ .

Радиојодна терапија је примењена због папиларног карцинома штитасте жлезде код 103 (92.06%) пацијента. Фоликуларни карцином штитасте жлезде имало је 9 (7.94%) пацијената, а од тог броја два пацијента (2.39% свих испитаника) имала су *Hürthle cell* карцином. Према литературним подацима (3, 5) у САД папиларни карцином чини око 84% од укупног броја ДТС, док у Европи чини 70–80% од укупно дијагностикованих ДТС (11, 34). Међу нашим пацијентима је нешто већа заступљеност РТС у укупном броју ДТС од процента који се наводи у епидемиолошким подацима (3, 5, 11, 34). Међутим, заступљеност оболелих од РТС је подједнака по групама испитиваних пацијената, тако да ова разлика нема утицаја на резултате везане за излучивање радиојода у нашем истраживању. Са становишта епидемиологије може се тумачити као значајан податак, јер указује на чешће дијагностиковање РТС у односу на друге европске земље.

У литератури се наводи да се након радиојодне аблације ДТС, проценат урином излучене дозе  $^{131}\text{I}$  у прва 24 сата креће 35%–75% (135, 141). Подаци из нашег истраживања о уринарном излучивању  $^{131}\text{I}$  су у складу са налазима других аутора – већина пацијената је у прва 24 сата урином излучила око 50% примењене аблативно/терапијске дозе радиојода (што се може видети у Табели 9).

Иако водена диуреза не доприноси јододиурези (137), пацијентима је препоручено уношење већих количина течности током читавог периода хоспитализације, пар сати после апликовања аблативно/терапијске дозе радиојода. На тај начин се врши дилуција радиојода у урину и постиже се мања апсорбована доза за уринарни систем и органе у малој карлици. Како бисмо добили податке о количини радиојода која је излучена уринарним путем, пацијенти су бележили количину урина коју су измокрили и узимали узорке урина, којима смо мерили радиоактивност  $^{131}\text{I}$ . Највећу запремину мокраће (Табела 10) излучили су пацијенти третирани фуросемидом, а најмању пацијенти у спиронолактон групи. Разлог за ово би могао бити снажан диуретски учинак фуросемида, односно то што спиронолактон има најслабији диуретски ефекат од свих примењених диуретика (150). Узимајући у обзир да се највећи проценат апликоване активности радиојода излучује урином, анализирали смо да ли постоји значајна разлика у количини излученог урина између група пацијената. Међутим, разлике у количини излученог урина обрадом података нису регистроване као статистички значајне. Чак пацијенти у фуросемид групи која је излучила највише урина, имају највећу ретенцију радиојода, што додатно потврђује

да количина излученог урина није пропорционална количини излученог радиојода. Ови резултати су у складу са подацима других аутора (137), који наводе да водена диуреза не индукује јододиурезу, јер се 95% филтрираног јодида реапсорбује у тубулима проксимално од места где се реапсорбује вода. Осим тога, на количину измокреног урина утичу и навике пацијената везане за унос течности, јер нисмо у потпуности могли да утичемо на то колико ће течности уносити, иако су сви добили исте препоруке.

Метод ендогене TSH стимулације коришћен је за повећање везивања радиојода у тиреоидном остатку и/или ткиву тумора. Сходно препорукама (6–10), пацијенти су за радиојодну терапију припремани обуставом терапије левотироксином 30 дана пре примене терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  (они којима је након тиреоидектомије уведена супституционо/супресивна терапија левотироксином), а они којима после оперативног лечења није уведена поменута медикаментозна терапија су добили радиојод у временском интервалу када је постигнута оптимална концентрација TSH за споровођење радиојодне аблације/терапије. Пацијентима је непосредно пре хоспитализације одређена концентрација TSH у серуму и код свих је била повишена ( $>30 \text{ mIU/L}$ ). Обрадом података утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у серумском нивоу TSH између група испитаника.

У току припреме за радиојодну терапију свим пацијентима је саветована дијета сиромашна јодом у трајању 15 дана пре апликовања аблативно/терапијске дозе радиојода. У оквиру дијете сиромашне јодом, поред напомене какву врсту хране (не)могу да узимају, пацијентима је речено да не користе кухињску со, која се по закону у нашој земљи јодира. У Прилогу 7.3. је дат садржај препоручене дијете сиромашне јодом.

Унос неслане хране може бити један од разлога што су приликом контроле електролита непосредно пре укључивања у истраживање регистроване ниже концентрације натријума и хлорида у серуму испитаника, претежно ближе доњој референтној граници. Код пацијената концентрација серумског натријума се креће у опсегу  $137\text{--}140 \text{ mmol/l}$ , а хлорида  $98\text{--}101 \text{ mmol/l}$ . Након обраде података је нађено да не постоји статистички значајна разлика у концентрацији натријума и хлорида у серуму између група које су додатно добијале диуретике с једне стране и контролне групе с друге стране. Такође, није утврђена значајна разлика у концентрацијама натријума и хлорида између група са додатном диуретском терапијом. Као разлог детектованих концентрација

натријума и хлорида, изузев дијете сиромашне јодом, може се разматрати и стање хипотиреозе. *Montenegro* и сарадници (160) су испитивали промене бубрежне функције код хипотиреоидних пацијената. Они наводе да се хипонатремија у хипотиреози јавља као последица удружености више фактора. У стању хипотиреозе долази до неадекватне секреције антидиуретског хормона, која је повезана са смањеним степеном гломерулске филтрације и смањеним доспевањем воде до дисталних тубула, што доводи до редукције излучивања унете течности и смањења концентрације натријума у плазми (160). Као што је већ речено, јони хлорида се у највећем проценту (65%) реапсорбују пасивно уз јоне натријума (161) и могуће да је промена концентрације хлорида код наших пацијената настала пратећи промену концентрације натријума.

Спинолактон спада у диуретике који штеде калијум (150), па је услед тога могла да се претпостави разлика у концентрацији калијума између спинолактон групе и преостале три групе. У складу са фармаколошким карактеристикама лека и нашем претпоставком, у спинолактон групи је забележена нешто виша серумска концентрација калијума у односу на друге групе, али вредности су у референтим оквирима, без статистички значајне разлике у поређењу са преосталим испитаницима. Сматрамо да је разлог регистрованих концентрација калијума у спинолактон групи претходна дуготрајна терапија поменути диуретиком.

Иако су у истраживање укључени само пацијенти са неоштећеном бубрежном функцијом и серумском концентрацијом урее и креатинина у референтним оквирима, анализом података су регистроване разлике у њиховим концентрацијама. Спинолактон група је имала статистички значајно вишу концентрацију урее у односу на хидрохлортиазид групу и значајно вишу концентрацију креатинина у поређењу са контролном, фуросемид и хидрохлортиазид групом. Статистички значајно веће концентрације урее и креатинина у спинолактон групи су вероватно последица редовне употребе овог диуретика, коме је једно од нежељених дејстава пораст концентрације урее и креатинина у серуму (150). Спинолактон, као и остали диуретици, приликом недовољног уноса течности може довести до дехидратације и пораста серумске концентрације урее или креатинина због мањег циркулишућег волумена (150). Осим тога, као узрок повишених концентрација креатинина *Montenegro* и сар. (160) наводе и стање хипотиреозе, када се код пацијената може детектовати пролазни пораст концентрације

креатинина услед смањеног степена гломерулске филтрације. Након увођења терапије левотироксином хипотиреоидним пацијентима и корекције хипотиреозе долази до измене концентрације креатинина и њеног повратка у референтне оквире (160).

Испитивањем повезаности серумске концентрације хлорида и натријума са параметрима који указују на утицај диуретика на промену брзине излучивања аблативно/терапијске дозе радиојода из организма, регистровани смо одређене корелације. Постоји сигнификантна негативна корелација, на нивоу статистичке значајности између концентрације хлорида у серуму и измерене радиоактивности серума, као и концентрације хлорида у серуму и преостале радиоактивности у телу пацијента. Између других показатеља преостале радиоактивности у телу пацијента и концентрације хлорида постоји негативна корелација, али без статистичког значаја (Табела 11). Иако је констатована слаба корелација, овај налаз би могао делимично објаснити добијене резултате, у смислу да пацијенти са нижом концентрацијом серумског хлорида имају веће вредности радиоактивности серума и преостале радиоактивности у телу након 72 сата, тј. на крају хоспитализације. Односно, пацијенти који имају мању концентрацију хлорида у серуму, спорије излучују радиојод и имају већу ретенцију радиојода у организму. Као што је већ поменуто, излучивање радиојода је у одређеном степену хлорид зависно (136) и највероватније када је смањен унос хлорида храном, долази до повећане реапсорпције јодида и последичне ретенције радиојода у телу пацијената, што примена диуретика може још више потенцирати.

Обрадом података није нађена статистички значајна корелација између серумске концентрације натријума и параметара који говоре о ретенцији радиојода у телу пацијената.

Када смо анализирали однос серумске концентрације натријума и хлорида и количине  $^{131}\text{I}$  излучене путем урина, констатовали смо позитивну корелацију, али без статистичке значајности (Табела 12). Ако бисмо тумачили количину урином излученог  $^{131}\text{I}$  у складу са утврђеном позитивном корелацијом, могло би се рећи да пацијенти који имају више серумске концентрације натријума и хлорида, чак и у оквиру референтних опсега, излуче више  $^{131}\text{I}$  путем урина. Претходно поменути резултати нашег истраживања поткрепљују ову регистровану корелацију, констатовали смо најнижу серумску концентрацију натријума и најмању количину излученог радиојода код пацијената у



фуросемид групи. Свеукупно, на основу добијених резултата можемо рећи да пацијенти који имају ниске концентрације серумског натријума и хлорида имају већу ретенцију радиојода у организму услед смањеног уринарног излучивања радиојода.

Повезаност између измена у уношењу натријум-хлорида и ретенције радиојода у организму испитаника су регистровали аутори раније спровођених истраживања (122, 123, 131, 147). Тако је *Hamburger* (147) констатовао повећање акумулације радиојода у тиреоидном/туморском ткиву код пацијената са иноперабилним карциномом штитасте жлезде након четвородневне примене етакринске киселине и натријум-хлорида уз дијету сиромашну јодом (147). Иако су пацијенти уносили натријум-хлорид регистрована је повећана фиксација радиојода у тиреоидном региону, узрок може бити диуретски ефекат етакринске киселине, која је као потентан диуретик направила деплецију натријума и хлора и поред њиховог редовног уношења. Пражњење депоа натријума и хлорида и поред њиховог свакодневног уношења је уочио *Norfray* (131) приликом примене фуросемида код пацова, а етакринска киселина и фуросемид су диуретици сличних фармаколошких карактеристика.

*Maruca* и сарадници (122) су препоручили пацијентима сличан дијететско-терапијски режим као и *Hamburger* (147), комбинацију дијете сиромашне јодом и свакодневни унос натријум-хлорида, али уз примену диуретика пре и после примене аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  и као крајњи ефекат регистровали су повећање апсорбоване дозе за туморске лезије и тело пацијената. Тешко је резултате истраживања *Maruca-e* и сар. (122) и *Hamburger-a* (147) поредити са нашим јер се методологија и карактеристике пацијената разликују. Они су користили диуретике у циљу постизања бољег терапијског учинка код иноперабилних карцинома (147), односно након тоталне тиреоидектомије (122), а ми у циљу убрзања елиминације невезаног радиојода. Иако су пацијенти у поменутих истраживањима (122, 147) у саставу дијететског режима имали свакодневно уношење натријум-хлорида, за разлику од наших пацијената, код већине пацијената у поменутих истраживањима је регистровано повећање акумулације радиојода у организму. Међутим, заједничко за наше и поменута истраживања је примена диуретске терапије и ретенција радиојода у телу пацијената.

Испитивања утицаја диуретика на уринарну елиминацију радиојода су вршена уз додатно уношење натријум-хлорида (122, 147) или су пацијенти били на дијети

сиромашној јодом (123) и самим тим и натријумом и хлоридом због неуношења кухињске соли, па је тешко проценити да ли је недовољан унос натријума и хлорида, заједно или појединачно, одговоран за ретенцију радиојода. Поред тога, у бубрезима се 65% јона хлорида реапсорбује пасивно пратећи јоне натријума, што отежава одвојено тумачење њихове биокинетике.

У истраживању *Матовића* и сарадника (123) наводи се да су пацијенти уз терапију фуросемидом добијали и калијум-хлорид, који би поред спречавања хипокалијемije, могао да анулира смањен унос хлорида због неслане хране. Како је и уз унос калијум-хлорида регистрована ретенција радиојода, могуће је да је она настала због недовољног уноса натријума. Према ранијим истраживањима бубрежног клиренса радиојода, која је спроводио *Bricker* (136), акутне промене у излучивању натријума, калијума и хлоридног јона код људи не мењају степен излучивања радијода. Међутим, у нашем истраживању пацијенти су 15 дана пре примене радиојода били на дијети сиромашној јодом (и натријумом и хлоридом), тако да код њих постоји вишедневна рестрикција уноса, а највероватније и последично измењено излучивање поменутих електролита. *Walser* и *Rahill* (161) су констатовали да се реапсорпција јодида и хлорида врши у истом сегменту нефрона, пасивном дифузијом са константним степеном пермеабилности. У случају када је прописана дијета сиромашна јодом, што код наших пацијената подразумева и смањен унос натријума и хлорида, смањен унос хлорида може бити праћен порастом реапсорпције (радио)јода у усходном сегменту Хенлеове петље и проксималним тубулима. Услед тога, смањује се излучивање радиојода и самим тим не долази до пада, већ до пораста радиоактивности серума, а све то продужава трајање хоспитализације пацијената након радиојодне терапије. На основу претходно поменутих резултата, претпостављамо да измењена биокинетика хлорида и радиојодида на нивоу бубрега може бити узрок ретенције радиојода у организму наших пацијената, а поменути ефекат је још више изражен приликом примене диуретика који пре свега подстичу излучивање натријума и хлорида.

Узимајући у обзир да није детаљно разјашњено излучивање (радио)јода преко бубрега у стањима хипохлоремije, испитивана је улога пендрина као фактора који може бити одговоран за повећану реапсорпцију (радио)јодида у стањима хипохлоремije. Пендрин представља натријум независан хлоридно/јодидни транспортер који је присутан

у више ћелија у телу (165). Између осталог, детектован је у епителу сабирних каналића бубрега, проксималним, дисталним тубулима и на апикалној страни тироцита, где транспортује јод из цитоплазме у лумен фоликула. Приликом смањеног уноса хлорида, повећава се експресија пендрина, што повећава апсорпцију хлорида у сабирним каналићима, тиме се постиже одржавање натијум-хлоридне равнотеже (162). Након овог запажања, у експерименталним условима је испитивано да ли смањен унос других халогена попут јодида утиче на повећану експресију пендрина, и да ли пендрин учествује у излучивању јодида преко бубрега. *Kim* и сарадници (162) су на животињском моделу утврдили да унос јодида не утиче на експресију пендрина, али на његову експресију утиче унос воде. Код уноса великих количина течности, да би се очувала равнотежа хлора, повећано се експримира пендрин (162).

Нашим пацијентима је саветовано да након примене аблативно/терапијске дозе радиојода уносе више течности него иначе, како би се постигла дилуција радиојода у урину и смањила апсорбована доза за уринарни тракт. Анализом података није уочена статистички значајна корелација између количине излученог урина (која индиректно указује на количину течности коју су пацијенти унели) и параметара који указују на преосталу радиоактивност у телу пацијента. Ово показује да ретенција радиојода у организму пацијената који су били на дијети сиромашној јодом и додатно користили диуретике највероватније није узрокована повећаном експресијом пендрина.

Време задржавања радиојода у организму пацијената зависи од величине примењене активности  $^{131}\text{I}$ , бубрежне функције и волумена тироидног остатка (163). Као што је поменуто у методологији, у истраживање су укључени само пацијенти са неоштећеном бубрежном функцијом, који имају мали тироидни остатак тј. ниске вредности теста фиксације  $^{131}\text{I}$  после 24 сата. Просечна вредност теста фиксације  $^{131}\text{I}$  код наших испитаника је мања од 3%, а није било статистички значајне разлике у вредности теста фиксације  $^{131}\text{I}$  између анализираних група пацијената.

Што се тиче величине терапијске активности  $^{131}\text{I}$ , највећи проценат употребљених аблативно/терапијских доза  $^{131}\text{I}$  је у опсегу 3.70–5.55 GBq (49.40% пацијената је добило 3.70 GBq  $^{131}\text{I}$ , 43.10% пацијената 5.55 GBq  $^{131}\text{I}$ ). Код 4.30% пацијената је апликовано 7.40 GBq, а код 3.20% 1.85 GBq. Није регистрована статистички значајна разлика у примењеној

активности радиојода између група које су добијале додатну диуретску терапију и контролне групе.

До сада су, од диуретика, испитивани ефекти фуросемида, хидрохлоротиазида, манитола, етакринске киселине и ацетозоламида на уринарну екскрецију радиојода. Највише је испитиван утицај фуросемида.

Фуросемид је ефикасан, јефтин и у клиничкој пракси широко употребљаван диуретик. *Abbot* и *Kovacic* (151) су анализирали податке о његовој примени код људи и животиња и закључили су да је један од главних ефеката фуросемида на биокинетику јода – пражњење депоа јода у организму, што настаје као последица смањене реасорпције јода у дебелом краку усходног дела Хенлеове петље. Диуретски ефекат постиже блокирањем Na–K–Cl котранспортера 2. Инхибиција котранспортера је дозно зависна и пропорционална је концентрацији фуросемида у лумену бубрежних тубула.

Подаци које наводе *Abbot* и *Kovacic* (151) су у складу са резултатима истраживања које су код животиња спроводили *Norfray* (131), *McCarthy* (137) и Матовић и сарадници (152), а који такође указују да примена фуросемида подстиче уринарно излучивање радиојода. Испитујући утицај фуросемида на биокинетику радиојода код пацова *Norfray* (131) је утврдио да вишедневна примена фуросемида пре апликовања радиојода, значајно повећава 24-сатну фиксацију радиојода у штитастој жлезди, у односу на фиксацију радиојода код животиња које нису третиране овим диуретиком. Повећана акумулација радиојода може бити резултат снажног диуретског учинка фуросемида, који приликом вишедневне примене празни депое јода у организму, чак и у условима када се јод редовно уноси. Осим тога, како су испитиване животиње свакога дана добијале натријум и хлор, могуће да је повећано излучивање јода настало не само због диуретског ефекта фуросемида, већ и услед повећаног клиренса натријума и хлорида и последичног повећања клиренса јодида. С обзиром на то да истраживачи животињама нису мерили радиоактивност серума, не може се искључити могућност да је овај диуретик довео не само до ретенције радиојода у штитастој жлезди, већ и у васкуларном простору испитиваних животиња.

Насупрот резултатима које наводи *Norfray* (131), након примене фуросемида код мишева *Матовић* и сарадници (152) нису запазили повећање акумулације радиојода у ткиву штитасте жлезде, иако су испитиване животиње биле на дијети сиромашној јодом.

Као разлог нижих вредности теста фиксације  $^{131}\text{I}$  у групи мишева којој је апликован фуросемид у односу на групу мишева која додатно није добила диуретску терапију поменути аутори сугеришу убрзање уринарне елиминације радиојода након примене фуросемида (152) и претпостављају да код мишева постоји "*species*" специфична биокинетика радиојода. *McCarthy* и сарадници (137) такође су претпоставили разлику у биокинезици јода код људи и животиња. На основу резултата свог истраживања сугерисали су да код мишева, за разлику од људи, у бубрежним тубулама постоје активни транспортни механизми за реапсорпцију јода.

Утицај фуросемида на процес елиминације радиојода је испитиван не само код животиња већ и код људи. Значајно мању елиминацију радиојода урином код пацијената који су за терапију припремани рекомбинантним TSH и тродневном применом фуросемида у односу на пацијенте који су само добијали само рекомбинантни TSH су регистровани *Barbaro* и сарадници (146). У питању су еутиреоидни пацијенти који су имали значајно мању елиминацију радиојода урином него контролна група, а од које се разликују само по примени фуросемида (146). На основу резултата истраживања које наводе *Barbaro* и сарадници (146) можемо закључити да хипотиреоза, која се код наших пацијената развила после обустављања терапије левотироксином, и смањен степен гломерулске филтрације (услед хипотиреозе), нису узрок смањене брзине елиминације радиојода код наших пацијената који су добијали додатну диуретску терапију. Сви испитивани пацијенти су на исти начин припремани за радиојодну терапију, тако да смањена брзина елиминације радиојода урином код пацијената који су додатно користили диуретике (пре свега фуросемид) и ретенција радиојода у њиховом организму је вероватно последица неких других фактора.

У оквиру припреме за радиојодну терапију наши пацијенти су били на дијети сиромашној јодом током 15 дана пре апликовања аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$ . У литератури су доступни бројни, али често контрадикторни подаци о утицају диуретика на излучивање радиојода у ситуацијама када су испитаници претходно уносили храну сиромашну јодом (122, 123, 148).

*Maruca* и сарадници (122) су утврдили да акутна примена фуросемида и хидрохлоротиазида код пацијената током припреме за радиојодну терапију DTC доводи до повећаног излучивања јода. У комбинацији са дијетом сиромашном јодом, уносом веће

количине воде и натријум-хлорида, ови диуретици су довели до смањења количине јода у организму пацијената и смањења волумена дистрибуције јодида. Међутим, наставак употребе диуретика након примене аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  довео је до успорене елиминације радиојода из организма (122) и повећања апсорбоване дозе за тиреоидни остатак и/или туморско ткиво (просечно 46%), али и за цело тело (просечно 68%). Као објашњење за успорену елиминацију радиојода и добијене резултате *Maruca* и сар. (122) наводе смањен циркулишући волумен због дијете сиромашне натријумом и примене диуретика пре апликовања радиојода. Према подацима *Maruca-e* и сарадника (122), измерена ретенција радиојода у телу пацијената је највећим делом последица ретенције радиојода у целом телу, а мањим делом последица ретенције јода у туморском ткиву/остатку тиреоидног ткива. Ово је регистровано без обзира на то да ли су пацијенти користили фуросемид или хидрохлоротиазид.

Матовић и сарадници (123) објавили су податке сличне резултатима нашег истраживања о ретенцији аблативно/терапијске дозе радиојода након додатне примене фуросемида, код пацијената са ДТС који су током припреме за радиојодну терапију били на дијети сиромашној јодом. Код пацијената који су добијали фуросемид регистровани су смањену уринарну елиминацију радиојода и повећану радиоактивност серума у односу на контролну групу (123). На значај дијете сиромашне јодом такође може указати и истраживање *Seabold*-а и сарадника (148), који су након аблативно/терапијске дозе  $^{131}\text{I}$  применили фуросемид код девет пацијената, а пет пацијената који су иначе имали хидрохлоротиазид у саставу антихипертензивне терапије наставили су примену по устаљеном режиму. Према њиховим резултатима (148), време полуелиминације  $^{131}\text{I}$  преко бубрега је скраћено код пацијената који су третирани фуросемидом, у односу на вредности пре укључивања овог диуретика. Осим тога, код свих пацијената који су добијали додатну диуретску терапију, поред повећања брзине елиминације  $^{131}\text{I}$ , постигнуто је и скраћење хоспитализације просечно за 18 сати. Пацијенти који нису добијали додатну терапију диуретика нису имали значајну промену времена полуелиминације  $^{131}\text{I}$ , нити промену дужине трајања хоспитализације (148).

Да је дијета сиромашна јодом одговорна за ретенцију радиојода у организму пацијената, можемо претпоставити када наше резултате поредимо са резултатима *Seabold*-а и сарадника (148) који је након примене додатне диуретске терапије код пацијената који

нису имали ограничен дневни унос јода, констатовао повећање брзине елиминације  $^{131}\text{I}$  и скраћење хоспитализације. Разлог за неуспех додатне диуретске терапије у подстицању елиминације радиојода у нашем истраживању може бити то што су пацијенти били на дијети сиромашној јодом (а самим тим и натријумом и хлоридом). Фуросемид је иначе у условима када не постоји деплеција натријума ефикаснији у односу на хидрохлоротиазид у подстицању излучивања радиојода, што је показано у истраживањима које су спроводили *Fregly* (145), *Bricker* (136) и *McCarthy* и сарадници (137). Тако да је стање деплеције натријума и хлора услед дијете сиромашне јодом, највероватнији разлог смањене брзине елиминације радиојода након примене додатне диуретске терапије код наших испитаника и изражене ретенције радиојода у фуросемид групи.

На значајну улогу претходне дијете сиромашне јодом може указивати и студија *Hamburger*-а (147), који је код 25 пацијената са иноперабилним карциномом штитасте жлезде применио комбинацију диуретика (манитол или етакринска киселина) и дијете сиромашне јодом у циљу повећања акумулације радиојода у тиреоидном и/или туморском ткиву. Код дела пацијената је постигнута значајно већа 24-сатна фиксација радиојода у односу на вредности пре примене дијететско-терапијског режима и вредности теста фиксације радиојода остале су високе 96 сати након примене диуретика. Ми смо регистровали ретенцију радиојода код свих пацијената који су додатно добијали фуросемид (а и друге диуретике), а *Hamburger* (147) је применио исти терапијско-дијететски режим код свих пацијената, али повећана фиксација радиојода није констатована код свих, већ код дела пацијената.

Да ретенција радиојода у организму пацијената након примене фуросемида највероватније настаје услед повећане акумулације радиојода у тиреоидном ткиву, осим претходно поменутих истраживања (131, 147) указују и резултати испитавања пацијената са дифузном нетоксичном струмом (132). Испитивање утицаја петодневне примене фуросемида на смањење резерви јода у организму, у односу на четрнаестодневну дијету сиромашну јодом је показало да примена фуросемида статистички значајно повећава 24-сатну фиксацију радиојода за 58.40% у односу на базалне вредности, док је група која је била на дијети сиромашној јодом имала повећање 24-сатне фиксације радиојода за 17.7%. Како су *Кариси* и сарадници (132) констатовали смањење клиренса и уринарне елиминације радиојода током примене фуросемида, у односу на вредности пре примене

диуретика, а и у односу на вредности код групе која је имала редукован дневни унос јода, повећана 24-сатна фиксација није узрокована повећаним излучивањем радиојода. Пацијенти који су добијали фуросемид у наведеном истраживању (132) нису имали ограничења у исхрани за разлику од наших пацијената, тако да се ни дијета сиромашна јодом ни недовољан унос натријума и хлорида не могу довести у везу са повећањем акумулације радиојода у штитастој жлезди.

На чињеницу да фуросемид неким за сада неутврђеним и недовољно истраженим механизмом доводи до повећаног преузимања радиојода у ткиво штитасте жлезде/тиреоидни рест и/или ткиво ДТС, може указати и случај пацијента са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом који је због ДТС лечен радиојодом (149). Наиме, због скока крвног притиска, 18 сати након апликовања радиојода пацијенту који је иначе ануричан и у програму хемодијализе апликован је фуросемид. Након примене диуретика, поред снижавања вредности крвног притиска, регистрован је пад радиоактивности у крви и истовремено пораст радиоактивности над тиреоидним регионом (149). Пацијент је у терминалном стадијуму бубрежне инсуфицијенције са потпуном ануријом, тако да је искључен утицај бубрега на пад радиоактивности крви, тј. на одстрањење невезаног радиојода из организма. Матовић и сарадници (149) на основу извршених мерења наводе да је  $^{131}\text{I}$  прешао из крви у тиреоидни остатак и/или туморско ткиво под дејством фуросемида, али се на основу њихових резултата не може закључити који би то тачан механизам могао бити.

Циљ нашег истраживања био је процена утицаја додатне диуретске терапије на уринарну елиминацију радиојода, па пацијентима није мерен степен акумулације аблативно/терапијске дозе радиојода над тиреоидним регионом. Међутим, на основу претходно поменутих истраживања (132, 146, 147) као и студије Матовића и сар. (149), можемо закључити да је смањена брзина елиминације радиојода код пацијената у фуросемид групи претежно последица задржавања радиојода у тиреоидном региону, у ткиву ДТС/тиреоидном остатку.

Осим услед примене диуретика, ретенција радиојода у организму наших пацијената може бити узрокована активацијом специфичног интратиреоидног механизма, који се према истраживању које су спроводили *Barakat* и *Ingbar* (133) активира у условима деплеције јода и доводи до повећаног трансфера (радио)јода у штитасту жлезду. Поменути



аутори (133) су још 1965. године приликом испитивања ефекта дефицита јода на тиреоидну функцију и биокинезику  $^{131}\text{I}$ , претпоставили постојање интратиреоидног, од хипофизе независног механизма који се активира приликом смањења концентрације јодида у плазми како би се обезбедило довољно јодида да тиреоцити обављају своју функцију. Према њиховим резултатима, деплеција јода у организму резултује смањењем нивоа серумског јодида, што доводи до активације поменутог механизма и повећане акумулације радиојода у тиреоидном ткиву.

На основу претходно поменутог истраживања *Maruca-e* и сарадника (122), претпостављамо да је ретенција радиојода код наших пацијената који су додатно добијали хидрохлоротиазид највероватније узрокована задржавањем радиојода у целом телу, тачније у васкуларном простору. Како у нама доступној литератури не постоји пуно података о утицају спиронолактона на процес елиминације невезаног радиојода и узимајући у обзир другачији механизам дејства спиронолактона у односу на фуросемид и хидрохлоротиазид, не може се са сигурношћу тврдити да ли спиронолактон доводи до ретенције радиојода у организму пацијената због његове акумулације у остатку ткива штитасте жлезде и/или туморског ткива или постоји ретенција радиојода у целом телу пацијената, тј. ретенција невезаног радиојода у васкуларном простору.

Да бисмо проценили утицај диуретика на измену брзине излучивања радиојода, пацијенти су сакупљали узорке урина и измерену радиоактивност узорака урина смо анализирали и приказали у одређеним временским интервалима. У погледу динамике излучивања радиојода констатовали смо да је у првих шест сати фуросемид група излучила више радиојода у односу на групе третиране другим диуретицима, али мање од контролне групе. У наредним временским интервалима ова разлика се губи. Овај налаз је вероватно у складу са фармаколошким карактеристикама фуросемида, коме ефекат почиње већ након 30 минута од оралног уношења, максималан је после 1–2 сата, а траје 4–6 сати (150). У стандардно примењиваној дневној дози од 40 mg, фуросемид има потентан утицај на излучивање натријума, калијума, хлорида, магнезијума, калцијума, јодида и течности (150). Изражена елиминација електролита настаје у првих шест сати од примене фуросемида (164). Након периода од шест сати, јавља се *rebound* феномен који траје 6–24 сата након примене лека (164). Овај феномен се не јавља након примене хидрохлоротиозида (153). Због јављања *rebound* феномена приликом коришћења

фуросемида појединачна примена хидрохлоротиазида у дози од 25 mg дневно у односу на фуросемид у дози од 40 mg дневно, има потентнији утицај на излучивање електролита и течности (164, 165). Наши резултати, као што је већ поменуто и може се видети у Табели 9, показују иницијално већи степен урином излучене дозе радиојода код пацијената у фуросемид групи у односу на хидрохлоротиазид и спиронолактон групу, али мањи него код пацијената у контролној групи. Међутим, у наредним временским интервалима поменута разлика нестаје и на крају истраживања пацијенти у хидрохлоротиазид и спиронолактон групи су урином излучили више радиојода него пацијенти који су користили фуросемид. Осим веће количине радиојода излучене урином, у прилог веће ефикасности хидрохлоротиазида у односу на фуросемид у повећању брзине елиминације радиојода из организма пацијената иду и ниже вредности: радиоактивности серума која је прилагођена величини примењене дозе, експозиционе доза након 72 сата као проценат (%) експозиционе дозе приликом пријема и преостале радиоактивности у телу пацијената кориговане у односу на примењену терапијску дозу  $^{131}\text{I}$  у хидрохлоротиазид у односу на фуросемид групу (Табела 7). Ови налази су у складу са резултатима других аутора (136, 137, 145) који наводе да је у условима када постоји деплеција натријума хидрохлоротиазид ефикаснији од фуросемида у подстицању елиминације радиојода.

Да би се израчунала величина утицаја фуросемида на значајност разлике у проценту урином излучене дозе  $^{131}\text{I}$ , израчунат је *ета квадрат*, који је један од најчешће употребљаваних показатеља величине утицаја. Вредност *ета квадрата* износи 0.14, што се по *Cohen*-овом критеријуму класификује као велики утицај. Ово би у склопу наших резултата могло да се тумачи тако да фуросемид, за разлику од других примењених диуретика, има значајан утицај на смањење брзине излучивања радиојода, тј. на ретенцију радиојода у организму пацијената.

Осим утицаја фуросемида, испитиван је и утицај хидрохлоротиазида на излучивање радиојода. Подаци из истраживања на животињама указују да примена хидрохлоротиазида доводи до повећања брзине излучивања (радио)јода путем урина (134, 143, 145). *Fregly* (143) и *McCarthy* (139) наводе да код пацова након акутне примене хидрохлоротиазида долази до значајног повећања излучивања хлорида, натријума, калијума и јодида. Слични резултати су добијени и у експерименталним условима код паса, *Beyer* (144) и *McCarthy* (137) наводе да акутна примена терапијских доза хидрохлоротиазида значајно повећава

уринарно излучивање хлорида, натријума, калијума и јодида (како стабилног тако и  $^{131}\text{I}$ ). Хидрохлоротиазид код паса удвостручава стопу нестанка  $^{131}\text{I}$  из плазме, смањује излучивање  $^{131}\text{I}$  преко столице и повећава стопу његовог бубрежног излучивања (144).

Насупрот подацима из наведених истраживања (130, 134, 137, 144, 145) о повећању брзине елиминације радиојода под утицајем хидрохлоротиазида, *Schteingart* (159) истиче да након акутног апликовања хидрохлоротиазида еутиреоидним пацијентима није регистровао промене 24-сатне фиксације радиојода у штитастој жлезди, нити уринарног излучивања радиојода.

За разлику од *Schteingart-a* (159) већина аутора студија на људима (130, 134, 145) констатовала је да је хидрохлоротиазид ефикасан у подстицању елиминације (радио)јода из организма пацијената. *Fregly* и *McCarthy* (145) су приликом примене хидрохлоротиазида код здравих еутиреоидних добровољаца, уврдили да овај диуретик има значајан ефекат на повећање брзине излучивања јодида. Такође наводе да је излучивање јодида повезано са излучивањем хлорида и да лекови који повећавају излучивање хлорида повећавају и излучивање јодида.

*Termongkol* (130) је испитујући фиксацију радиојода код пацијената оболелих од хипертиреозе, констатовао да се акумулација радиојода у штитастој жлезди значајно повећава након петодневне примене хидрохлоротиазида и дијете сиромашне јодом. Група која је била на дијети сиромашној јодом и није добијала ниједан диуретик, имала је значајно мање повећање фиксације радиојода (130). До сличних резултата дошао је и *Ding* (134), који наводи да четвородневна примена хидрохлоротиазида пре примене терапијске дозе радиојода код пацијената оболелих од ДТС може значајно повећати апсорбовану дозу у остатку ткива након (суб)тоталне тиреоидектомије.

У складу са подацима које износе претходно поменути аутори (139, 143, 145), претпоставили смо да је повећана акумулација радиојода у штитастој жлезди коју су констатовали *Termongkol* (130) и *Ding* (134) настала као последица испражњених депоа јода у организму, а да је смањење резерви јода у организму пацијената настало услед повећаног уринарног излучивања јода приликом краткотрајне примене хидрохлоротиазида. Услед тога, очекивали смо да ће хидрохлоротиазид код наших пацијената повећати брзину елиминације радиојода путем урина.

Хидрохлоротиазид испољава активност у различитим деловима нефрона у односу на фуросемид, а максималан утицај на излучивање јона остварује прва два дана од увођења у терапију (150), након тога излучивање натријума, хлорида и других јона се смањује, али остаје изнад контролних вредности. У складу са овим, измерили смо да су током првих 36 сати од примене радиојода, пацијенти који су додатно користили хидрохлоротиазид излучили већи проценат апликоване активности радиојода у односу на пацијенте у контролној групи ( $49.6 \pm 11.41\%$  vs.  $48.36 \pm 10.53\%$  после 24 сата, односно после 36 сати  $65.45 \pm 12.12\%$  vs.  $62.21 \pm 11.25\%$ ), али и у односу на пацијенте који су користили друге диуретике (Табела 9). Током другог дела хоспитализације (36-72 сата од апликовања радиојода) разлика у количини урином излученог радиојода се мења, тако да су након 72 сата хоспитализације пацијенти у хидрохлоротиазид групи излучили мање радиојода него пацијенти у контролној групи. Међутим, ова разлика није статистички значајна ( $p=0.084$ ;  $76.54 \pm 10.16\%$  vs.  $83.81 \pm 13.46\%$ ).

Слично нашим резултатима, *Maruca* и сарадници (122) наводе транзијентно убрзање елиминације радиојода, код пацијената који су претходно били на дијети сиромашној јодом и користили су хидрохлоротиазид. Пролазно убрзање елиминације радиојода се може објаснити фармаколошким својствима хидрохлоротиазида, чију иницијалну примену (прву дозу), прати повећана 24-часовна диуреза и натриуреза, које се значајно смањују при поновљеној употреби хидрохлоротиазида (164). Осим тога, смањена брзина елиминације радиојода у другој половини хоспитализације у односу на прву половину хоспитализације, може се развити услед неуроендокрине реакције изазване натриурезом приликом примене диуретика. Наиме, појачано излучивање натријума приликом примене диуретика доводи до активације ренин-ангиотензин-алдостерон система и последичне реапсорпције натријума у дисталним деловима нефрона (150). Појачана реапсорпција натријума би у условима смањеног уноса хлорида, могла довести до појачане реапсорпције радиојодида и задржавања радиојода у организму пацијената.

Од група које су имале додатну диуретску терапију, пацијенти који су користили хидрохлоротиазид су излучили највећу количину  $^{131}\text{I}$  након 72 сата, што је било у складу са нашом претпоставком да ће хидрохлоротиазид више утицати на елиминацију радиојода од фуросемида и спиронолактона. С обзиром на највећу количину урином излученог радиојода и најниже вредности радиоактивности серума и преостале активности у телу

пацијента након 72 сата у хидрохлоротиазид групи, може се рећи да хидрохлоротиазид има израженији утицај на повећање елиминације  $^{131}\text{I}$  у односу на друге диуретике испитиване у нашем истраживању. Односно, анализа података показује да од примењених диуретика, хидрохлоротиазид доводи до најмање ретенције радиојода у организму пацијената

Спиринолактон је диуретик релативно мале ефикасности који се ретко користи самостално. С обзиром на то да има спор почетак дејства, потребно је примењивати га током неколико дана како би се постигла серумска концентрација диуретика и његових метаболита, која испољава диуретски ефекат. Такође, диуретски ефекат се по престанку употребе губи постепено (150). Сви пацијенти који су укључени у спиринолактон групу су минимално седам дана пре примене аблативно-терапијске дозе радиојода користили поменути диуретик. У нама доступној литератури нисмо нашли податке о испитивању утицаја спиринолактона на излучивање радиојода. Зато је један од циљева овог истраживања да се утврди ефекат спиринолактона на елиминацију радиојода, односно да ли његова примена може повећати брзину елиминације радиојода у односу на уобичајену елиминацију, без примене додатне диуретске терапије. Такође, циљ је био поређење утицаја спиринолактона на излучивање радиојода у односу на друге диуретике, као што су фуросемид и хидрохлоротиазид.

Према добијеним резултатима, употреба спиринолактона није довела до повећања брзине елиминације невезаног радиојода из организма пацијената у односу на уобичајену елиминацију када се не користи додатна диуретска терапија. Параметри који говоре о преосталој радиоактивности у телу пацијената имају више вредности у спиринолактон групи у односу на контролну групу, тј. активност серума и преостала радиоактивност у телу пацијента након 72 сата имају више вредности у спиринолактон него у контролној групи. Такође, количина урином излученог радиојода након 72 сата је мања у спиринолактон групи у поређењу са контролном групом. Што се тиче утицаја на брзину елиминације радиојода у односу на друге диуретике, спиринолактон мање успорава излучивање радиојода од фуросемида, али више него хидрохлоротиазид. Пацијенти који су као додатну диуретску терапију употребљавали спиринолактон путем урина су излучили мање радиојода у односу на пацијенте који су користили хидрохлоротиазид, а више од пацијената који су додатно примењивали фуросемид, мада ове разлике нису

статистички значајне. Осим тога, као што се у Табели 7 може видети показатељи ретенције радиојода у телу пацијената у спиронолактон групи имају више вредности у односу на хидрохлоротиазид групу, а ниже су него у фуросемид групи. Спиронолактон је и иначе када се самостално примењује релативно слаб диуретик, док тиазидни диуретици имају израженији диуретски ефекат од спиронолактона (150), тако да смо и иницијално претпоставили да ће спиронолактон бити мање потентан од хидрохлоротиазида, што је и потврђено.

Већи проценат урином излучене дозе радиојода у спиронолактон групи у односу на фуросемид групу је највероватније резултат иначе мање изражене ефикасности спиронолактона у подстицању излучивања натријума и хлорида у поређењу са фуросемидом. Наиме, од укупно филтрованих јона натријума у гломерулима до сабирних каналића, у којима се спиронолактон везује за алдостеронске рецепторе и испољава свој ефекат, доспева само око 3% (150, 155). Такође, реапсорпција јодида се врши у проксималним и дисталним тубулима, а у сабирним каналићима где спиронолактон испољава дејство тешко се може модулирати излучивање радиојода, уколико је преостала нека количина у дефинитивно формираном урину.

## 5. Закључци

- Примена диуретске терапије (фуросемид, хидрохлоротиазид, спиронолактон), код пацијената оболелих од диферентованих карцинома штитасте жлезде лечених радиојодном терапијом, није довела до повећања брзине уринарне елиминације радиојода.
- Количина урином излученог радиојода у фуросемид групи значајно је нижа у односу на пацијенте у контролној групи, што указује да фуросемид значајно смањује уринарну елиминацију радиојода.
- Хидрохлоротиазид доводи до иницијалног повећања брзине елиминације радиојода у првој половини хоспитализације у односу на контролну групу, али се укупна количина излученог радиојода на крају хоспитализације код пацијената у хидрохлоротиазид групи није разликовала у поређењу са контролном групом.
- Спинонолактон, коме до сада није испитиван утицај на елиминацију радиојода из организма пацијената, такође није довео до повећања брзине излучивања  $^{131}\text{I}$ . Његов ефекат на излучивање радиојода је мањи у односу на фуросемид, а већи од хидрохлоротиазида.
- Од група пацијената који су добијале додатну диуретску терапију (фуросемид, хидрохлоротиазид и спиронолактон) највећа количина излученог радиојода је регистрована у хидрохлоротиазид групи, а најмања у фуросемид групи. Међутим, није било статистички значајне разлике у укупној количини излученог радиојода између поменутих група.
- Судаћи према нашим резултатима, а у складу са публикованим подацима, највероватнији узрок успоравања уринарног излучивања невезаног  $^{131}\text{I}$  приликом примене додатне диуретске терапије је стање деплеције натријума и хлорида, узроковано претходном дијетом сиромашном јодом. Из неког разлога, ово стање се карактерише одсуством блокаде реапсорпције радиојода у тубулима, што резултује смањеним излучивањем  $^{131}\text{I}$ .

- На основу наших резултата можемо рећи да код пацијената са DTC који су претходно били на дијети сиромашној јодом, примена диуретика у циљу повећања брзине елиминације радиојода није оправдана.



## 6. Литература

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2009 Available at: <http://www.cancer.org>.
2. Nikiforov Y. Thyroid Tumors: Classification, Staging, and General Considerations. chapter 7, p109-111. Nikiforov Y, Biddinger PW, Thompson LDR. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Publisher: Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, ©2012. English : 2nd ed.
3. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 2009;20:525-531.
4. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies *Endocr Relat Cancer* 2009;16:17-44.
5. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol* 2010;22(6):395-404.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11):1-48.
7. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W. The European Thyroid Cancer Taskforce. Consensus statement. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinology* 2006;154:787–803.
8. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, et al. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin* 2007;46:213–219.
9. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, LindP, Oyen WJG, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. EANM guidelines, version of 23 April, 2008. pp 54.
10. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke S, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>I 3.0\*. *JNM* 2012; 53(10): 1-19. doi:10.2967/jnumed.112.105148.

11. Kosary CL, "Cancer of the thyroid," in SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988–2001, Patient and Tumor Characteristics, J. L. Young, L. A. G. Ries, G. E. Keel, M. P. Eisner, Y. D. Lin, and M.-J. Horner, Eds., pp. 217–226, National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda, Md, USA, 2007, NIH Publication 07-6215.
12. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004. p.54-55.
13. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl 2):S1–9.
14. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1874–1880.
15. Ivanova R, Soares P, Castro P, et al. Diffuse (or multinodular) follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of ten cases of an aggressive form of differentiated thyroid carcinoma. *Virchows Arch* 2002;440:418–424.
16. LiVolsi VA, Abrosimov AA, Bogdanova T, et al. The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:261–267.
17. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011;33:1052–1059.
18. Abrosimov A, Kozhushnaia SM. Papillary thyroid carcinoma from tall and columnar cells. *Arkh Patol* 2011;73:50–54.
19. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000;88:1902–1908.
20. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008;18:1179–1181.
21. Vickery AL Jr, Carcangiu ML, Johannessen JV, et al. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:90–100.
22. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid* 2009;19:1225–1231.

23. Regalbuto C, Malandrino P, Tumminia A, et al. A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases. *Thyroid* 2011;21:383–389.
24. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, et al. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998;82:740–753.
25. Gaertner EM, Davidson M, Wenig BM. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19:940–947.
26. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:44–52.
27. Albores-Saavedra J, Housini I, Vuitch F, et al. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with minor insular component. *Cancer* 1997;80:1110–1116.
28. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Modern Pathology* 2011; 24: S10–S18. doi:10.1038/modpathol.2010.133
29. Ozlem Küçük N, Kulak H, Tokmak E, Tar P, Ibiş E, Aras G. Hürthle cell carcinoma: a clinicopathological study of thirteen cases. *Nucl Med Commun* 2006;27(4):377-379.
30. Couto JP, Prazeres H, Castro P, et al. How molecular pathology is changing and will change the therapeutics of patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Pathol* 2009;62:414–421.
31. Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996; 172: 692-694.
32. Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with classical papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol* 2007; 66:224-228.
33. Lax SF, Beham A, Kronberger SD et al. Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-mixed or collision tumour? Clinicopathological analysis of three cases. *Virchows Arch* 1994; 424:441-447.

34. Papi G, Fadda G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E, et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clinical Endocrinology* 2007;66:565–571. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02773.
35. Ries LAG, Harkins D, Krapcho D, et al. SEER Cancer statistics review, 1997–2003 Available : [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/results\\_merged/sect\\_25\\_thyroid.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/results_merged/sect_25_thyroid.pdf)
36. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
37. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-2167.
38. Siegel R, De Santis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220–241.
39. Ries L, Hankey B, Miller B, Hartman A, Edwards B. Cancer statistics review 1973-1988. 1991 National Cancer Institute; NIH Publ. No 91-2789.
40. <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Registar%20za%20rak%20u%20Centralnoj%20Srbiji%202009.pdf>
41. <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Registar%20za%20rak%20u%20Centralnoj%20Srbiji%202000.pdf>
42. Kent WDT, Hall SF, Isotalo PA, et al. Increased incidence of differentiated thyroid cancer and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007;177:1357-1361.
43. Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. *Am J Otolaryngol* 2005;26:87-90.
44. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212. doi: 10.1155/2013/965212.
45. Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1516-1527.
46. Mazzaferri E. Managing Thyroid Microcarcinomas. *Yonsei Med J.* 2012;53(1):1-14.

47. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115:3801-3807.
48. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259 – 277.
49. Baker SR, Bhatti W. The thyroid cancer epidemic: Is it the dark side of the CT revolution? *Eur J Radiol* 2006;60:67-69.
50. Chernobyl's Legacy: Health, Environmental and Socio-Economic Impacts. Accessed at <http://www.iaea.org/NewsCenter/Focus/Chernobyl/index.shtml>
51. <https://www.oecd-nea.org/rp/chernobyl/c02.htm>/Assessment of Radiological and Health Impacts
52. Tuttle RM, Becker DV. The Chernobyl accident and its consequences: Update at the millennium. *Seminars in Nuclear Medicine* 2000;30(2):133-140.
53. Stabin MG, da Luz CQPL. Decay Data for Internal and External Dose Assessment, *Health Phys* 2002;83(4):471-475.
54. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A Cohort Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases After the Chornobyl Accident: Thyroid Cancer in Ukraine Detected During First Screening. *JNCI* 2006;98 (13): 897-903 doi:10.1093/jnci/djj244
55. Jacob P, Kenigsberg Y, Zvonova I, Goulko G, Buglova E, Heidenreich WF, et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer* 1999;80(9):1461-1469.
56. Minenko VF, Ulanovsky AV, Drozdovitch VV, Shemiakina EV, Gavrilin YI, Khrouch VT, et al. Individual thyroid dose estimates for a case-control study of chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus--part II. Contributions from long-lived radionuclides and external radiation. *Health Phys* 2006;90(4):312-327.
57. Bouville A, Likhtarev IA, Kovgan LN, Minenko VF, Shinkarev SM, Drozdovitch VV. Radiation dosimetry for highly contaminated Belarusian, Russian and Ukrainian populations, and for less contaminated populations in Europe. *Health Phys* 2007;93(5):487-501.
58. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997;7(1):107-113.

59. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-762.
60. Peyssonnaud C, Eychene A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biol Cell* 2001;93:53-62.
61. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol* 2004;202:247-251.
62. Romei C, Ciampi R, Faviana P, Agate L, Molinaro E, Bottici V, et al. BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:511-520.
63. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al: Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1-13. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8253.
64. Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2006;155:645-653.
65. Santoro M, Chiappetta G, Cerrato A, Salvatore D, Zhang L, Manzo G, et al. Development of thyroid papillary carcinomas secondary to tissue-specific expression of the RET/PTC1 oncogene in transgenic mice. *Oncogene* 1996;12:1821-1826.
66. Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, Yilmaz Y, Vovk V, Chiappetta G, et al. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2414-2423.
67. Pierotti, MA, Bongarzone I, Borrello MG, Mariani, C, Miranda C, Sozzi G, Greco A. Rearrangements of TRK proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas. *J Endocrinol Investig* 1995;18:130-133.
68. Unger K, Zurnadzhy L, Walch A, Mall M, Bogdanova T, Braselmann H, et al. RET rearrangements in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas with a short latency analysed by interphase FISH. *Br J Cancer* 2006;94:1472-1477.
69. Nikiforova MN, Nikiforov YE, Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12): 1351-1361.

70. Ruggeri R, Campenni A, Baldari S, Trimarchi F, Trovato M. What is new on thyroid cancer biomarkers. *Biomark Insights* 2008;3:237-252.
71. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(5):2318-2326.
72. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(1):17-44.
73. Olivier M, Eeles R, Hollstein M, Khan MA, Harris CC, Hainaut P. The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat* 2002; 19: 607–614.
74. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2092-2098.
75. Fallahi P, Mazzi V, Vita R, Ferrari SM, Materazzi G, Galleri D, et al. New Therapies for Dedifferentiated Papillary Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci* 2015;16:6153-6182.
76. Kanno J, Onodera N, Furuta K, Maekawa A, Kasuga T, Hayashi Y. Tumor-Promoting Effects of Both Iodine Deficiency and Iodine Excess in the Rat. *Thyroid Toxicol Pathol* 1992;20:226-235.
77. dal Maso L, Bosetti C, la Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Cause Control* 2009;20 (1):75–86.
78. Feldt-Rasmussen U. “Iodine and cancer,” *Thyroid* 2001;11(5):483-486.
79. Harach HR, Escalante DA, Onativia A. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinologica* 1985;108(1):55–60.
80. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1065-1072 .
81. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *NEJM* 1985;312:601–604.

82. Ignjatovic VD, Matovic MD, Vukomanovic VR, Jankovic SM, Džodić RR. Is there a link between Hashimoto's thyroiditis and primary hyperparathyroidism? A study of serum parathormone and anti-TPO antibodies in 2267 patients. *Hell J Nucl Med* 2013;16(2):86-90.
83. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. L-thyroxinetreated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocrine-Related Cancer* 2010;17(1):231–239.
84. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *JCEM* 2006;91:4295–4301.
85. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role, *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1251–1260.
86. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid* 2008;18:943–952.
87. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2006;154:599 – 611.
88. Christiani DC. Combating environmental causes of cancer. *NEJM* 2011;364(9):791–793.
89. Zhang Y, Guo GL, Han X, Zhu C, Kilfoy BA, Zhu Y, et al. Do polybrominated diphenyl ethers (PBDE) increase the risk of thyroid cancer? *Biosci Hypotheses* 2008;1(4):195–199.
90. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418–428.
91. Halnan KE. The place of non-surgical methods in diagnosis and management and the long-term value in the treatment of thyroid cancer. *Br J Surg* 1965;52:736-739.
92. Winkler C. Perspectives for treatment of malignant goiters with radioactive iodine. *Dtsch Med Wschr* 1950;1438-1440.
93. Vranješ S, Orlić MP, Vučina J. Biološki efekti zračenja na ćeliju. *Acta clinica* 2005;5(1):50-63.
94. Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(3):R161-R172.
95. Remy H, Borget I, Leboulleux S, Guilabert N, Lavielle F, Garsi J, et al. <sup>131</sup>I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2008;49:1445–1450.



96. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):755-758.
97. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-941.
98. Maxon HR, Englaro E, Thomas S, et al. Radioiodine-131 Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer A Quantitative Radiation Dosimetric Approach: Outcome and Validation in 85 Patients. *J Nucl Med* 1992;33:1132-1136.
99. Leeper RD. Controversies in the treatment of thyroid cancer: the New York Memorial Hospital approach. *Thyroid Today* 1982;5:1-4.
100. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, Wang H. Low-or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1353-1360.
101. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1663-1673.
102. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, Pinchera A, Parmentier C. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37(4):606-612.
103. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-1644.
104. Brown, AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Schrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:504-515.
105. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, Burman K, Wartofsky L. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(8):849-55.
106. Teoh CM, Rohaizak M, Chan KY, Jasmi AY, Fuad I. Pre-ablative diagnostic whole-body scan following total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer: is it necessary? *Asian J Surg* 2005;28(2):90-6.

107. de Klerk JM, de Keizer B, Zelissen PM, Lips CM, Koppeschaar HP. Fixed dosage of <sup>131</sup>I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic <sup>131</sup>I scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2000;21(6):529-32
108. Phan HT, Jager PL, Paans AM, Plukker J, Sturkenboom M, Sluiter WJ, et al. The diagnostic value of <sup>124</sup>I-PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(5):958–965.
109. Mandel SJ, Shankar LK, Benard F, Yamamoto A, Alavi A. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2000;26(1):6-9.
110. Ali N, Sebastian C, Foley RR, Murray I, Canizales AL, Jenkins PJ, et al. The management of differentiated thyroid cancer using <sup>123</sup>I for imaging to assess the need for therapy. *Nucl Med Commun* 2006;27:165–169.
111. Kolbert KS, Pentlow KS, Pearson JR, Sheikh A, Finn RD, Humm JL, Larson SM. Prediction of absorbed dose to normal organs in thyroid cancer patients treated with <sup>131</sup>I by use of <sup>124</sup>I PET and 3-dimensional internal dosimetry software. *J Nucl Med* 2007; 48:143–149.
112. Chung JK. Sodium Iodide Symporter: Its Role in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 2002; 43:1188–1200.
113. Park HJ, Kim JY, Park KY, Gong G, Hong SJ, Ahn IM. Expressions of human sodium iodide symporter mRNA in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2000;10:211–217.
114. Toft A, Beckett G. Use of recombinant thyrotropin. *Lancet* 2002;359:1874–1875.
115. Taïeb D, Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C et al. Iodine Biokinetics and Radioiodine Exposure after Recombinant Human Thyrotropin-Assisted Remnant Ablation in Comparison with Thyroid Hormone Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3283-3290.
116. Pacini F, Molinaro E, Grazia Castagna M, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (<sup>131</sup>I): a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4063-4068.

117. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:49–64.
118. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926-932.
119. Institute of medicine of the national academies (<http://www.iom.edu/>). Dietary reference intakes: Elements. 2010 [6.9.2010.]; Available from: <http://www.nap.edu/>
120. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, et al. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983;8:123-126.
121. Pluijmen M, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Pereira Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:428–435.
122. Maruca J, Santner S, Miller K, Santnen R. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma:concize communication. *J Nucl Med* 1984;25:1089-1093.
123. Matović M, Janković SM, Jeremić M, Tasić Z, Vlajković M. Unexpected effect of furosemide on radioiodine urinary excretion in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with iodine 131. *Thyroid* 2009;19(8):843-848.
124. Gershengorn MC, Izumi M, Robbins J. Use of lithium as an adjunct to radioiodine therapy of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:105–111.
125. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):912-916.
126. Pons F, Carrio I, Estorch M, et al. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987;12:644–647.
127. Grüning T, Tiepolt C, Zöphel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer--does it hold its promise? *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):395-402.

128. Courbon F, Zerdoud S, Bastie D, Archambaud F, Hoff M, Eche N, Berry I, Caron P. Defective efficacy of retinoic acid treatment in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16(10):1025-1031.
129. Damle N, Patnecha M, Kumar P, Maharjan S, Bal C. Retinoic acid therapy in patients with radioiodine negative differentiated thyroid cancer and clinical or biochemical evidence of disease: An initial experience *Indian J Nucl Med* 2011;26(3):144–148.
130. Tepmongkol S. Enhancement of radioiodine uptake in hyperthyroidism with hydrochlorothiazide: a prospective randomised control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1307-1310 .
131. Norfray JF, Quinn JL. Furosemide mediated elevations of thyroid iodide uptake in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974;145:286-288.
132. Kapucu LO, Azizoglu F, Ayvaz G, Karakoc A. Effects of diuretics on iodine uptake in non-toxic goitre-comparison with low-iodine diet. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(9):1270-1272.
133. Barakat RM, Ingbar SH. The effect of acute iodide depletion on thyroid function in man. *J Clin Invest* 1965;44(7):1117-1124.
134. Ding H, Kuang AR, Guan CT. Randomized controlled trial of hydrochlorothiazide in augmenting the dose of <sup>131</sup>I absorbed by thyroid remnant. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35(4):546-548.
135. Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela, and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1992;33:2214-2221.
136. Bricker SN, Hlad CJ. Observations on the mechanism of the renal clearance of <sup>131</sup>I. *J Clin Invest* 1955;34:1057–1072.
137. McCarthy JS, Fregly MJ, Nechay BR. Effects of diuretics on renal iodide excretion by rats and dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1967;158(2):294-304.
138. Isler H. The acute effect of salts on the urinary excretion of radioiodide in mice. *Endocrinology* 1959;64:769-774.
139. Tuttle WK 3<sup>rd</sup>, Brown PH Applying Nuclear Regulatory Commission Guidelines to the Release of Patients Treated with Sodium Iodine-131. *J Nucl Med Technol* 2000;28( 4): 275-279.

140. Republika Srbija, Ministarstvo za zaštitu životne sredine 2003, godina."Službeni list SRJ", br 32/98 i 33/98 ispr., "Službeni list SCG"1:8-9.
141. Parthasarathy L, Crawford ES. Treatment of thyroid carcinoma: emphasis of high-dose <sup>131</sup>I outpatient therapy. *J Nucl Med Technol* 2002;30:165-171.
142. Williams RH. "Textbook of Endocrinology" 143 pp WB Saunderson Comp. Philadelphia 1968.
143. Fregly MJ. Effects of thiazides on the thyroid gland of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966;8: 558-566.
144. Beyer KH, Fehr DM, Gelarden RT, White WJ, Lang CM, Vesell ES. Hydrochlorothiazide-induced <sup>131</sup>I excretion facilitated by salt and water. *J Clin Pharmacol* 1981;21:201-212.
145. Fregly MJ, McCarthy JS. Effect of diuretics on renal iodide excretion by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973;25(2):289-298.
146. Barbaro D, Grosso M, Boni G, Lapi P, Pasquini C, Orsini P, et al. Recombinant human TSH and ablation of post-surgical thyroid remnants in differentiated thyroid cancer: the effect of pre-treatment with furosemide and furosemide plus lithium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):242-249.
147. Hamburger JI. Diuretic augmentation of <sup>131</sup>I uptake in inoperable thyroid cancer. *NEJM* 1969;280(20):1091-1094.
148. Seabold JE, Ben-Haim S, Pettit WA, Gurli NJ, Rojeski MT, Flanigan MJ et al. Diuretic enhanced I-131 clearance after ablation therapy for differentiated thyroid cancer. *Radiology* 1993;187:839-842.
149. Matovic MD, Janković SM, Lazarević T, Jeremić M, Vlajković M. Furosemide increases thyroid uptake of radioiodine in anuric patient: First observation. *Hell J Nucl Med* 2012;15(1):66-67.
150. Kazic T. Diuretici lekovi. In: Kazic T, Ostojic M, editor. *Klinicka farmakologija*, IV izdanje. Beograd: Integra; 2004: 545-546.
151. Abbott LM, Kovacic J. The pharmacologic spectrum of furosemide. *J Vet Emerg Crit Care* 2008; 18(1): 26-39.
152. Matovic MD, Jankovic SM, Jeremic M, Novakovic M, Milosev M, Vlajkovic M. Effect of furosemide on radioiodine-131 retention in mice thyroid gland. *Hell J Nucl Med* 2009;12(2):129-131.
153. Beyer KH. Chlorothiazide. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:15-24.

154. Bech K, Skovsted L, Siersbæk-Nielsen K, Mølholm Hansen J. Influence of thiazides on thyroid parameters in man. *Acta Endocrinol* 1978;89:673-678.
155. Guichard JL, Clark D III, Calhoun DA, Ahmed M. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:321–331.
156. Menzel C, Grunwald F, Schomburg A, et al. “High-dose” radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:1496–1503.
157. Haq MS, McCready RV, Harmer CL. Treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma with high activity radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 2004;25:799–805.
158. [http://www.drugs.com/pro/ Sodium Iodide I 131 Official FDA information, side effects and uses.html](http://www.drugs.com/pro/Sodium+Iodide+I+131+Official+FDA+information,+side+effects+and+uses.html).
159. Schteingart DE, Perlmutter M, Numeroff M. Effect of diuretics upon the serum protein bound iodine and the thyroidal uptake of radioactive iodine. *Am J Med Sci* 1960; 239:571-577.
160. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:139–140.
161. Walser MW, Rahill J. Renal Tubular Reabsorption of Iodide as Compared with Chloride. *J Clin Invest* 1965;44(8):1371–1381.
162. Kim YH, Pham TD, Zheng W, Hong S, Baylis C, Pech V, et al. Role of pendrin in iodide balance: going with the flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(4):F1069-79.
163. Kolbert KS, Pentlow KS, Pearson JR, Sheikh A, Finn RD, Humm JL, Larson SM. Prediction of absorbed dose to normal organs in thyroid cancer patients treated with <sup>131</sup>I by use of <sup>124</sup>I PET and 3-dimensional internal dosimetry software. *J Nucl Med* 2007; 48: 143-149.
164. Reyes AJ, Leary WP. Renal excretory responses to single and repeated administration of diuretics in healthy subjects: clinical connotations. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7 Suppl 1:29-44.
165. Reyes AJ. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects. *Drugs* 1991;41 Suppl 3:35-59.
166. Pavelka S, Babický A, Vobecký M. Biological half-life of bromide in the rat depends primarily on the magnitude of sodium intake. *Physiol Res* 2005;54(6):639-644.

## 7. Прилози

### 7.1. TNM Класификација и скоринг системи за карцином штитасте жлезде

Представља систем који описује степен проширености малигне болести штитасте жлезде код пацијента: (модификовано из: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.)

- **T0** - Нема доказа за постојање примарног тумора.
- **T1** - Тумор је величине 2 cm или мање, ограничен на тироидну жлезду.
  - T1a**: Тумор је величине 1 cm или мање, ограничен на тироидну жлезду.
  - T1b**: Тумор је величине > 1 cm, али < 2 cm и ограничен је на тироидну жлезду.
- **T2** - Тумор је величине > 2 cm, али < 4 cm у највећем дијаметру, ограничен на тироидну жлезду.
- **T3** - Тумор је величине > 4 cm у највећем дијаметру, ограничен је на тироидну жлезду или било који тумор са минималном екстратироидном експанзијом.
- **T4a** - Тумор који пробија капсулу и захвата било коју од следећих структура: поткожна мека ткива врата, ларинкс, трахеју, једњак, н.рециренс.
- **T4b** - Тумор који захвата превертебралне фасције, медијастиналне судове или каротидне артерије.
  - **За анапластични карцином:**
  - **T4a\*** - Тумор, било које величине, ограничен на тироидну жлезду.
  - **T4b\*** - Тумор, било које величине, који пробија капсулу.
  - **Nx** - Постојање метастаза у локалним лимфним нодусима се не може проценити.
  - **N0** - Нема метастаза у регионалним лимфним чворовима.
  - **N1** – Постојање метастаза у регионалним лимфним нодусима.
    - N1a** - Постојање метастаза у истостраним лимфним нодусима (претрахеални, паратрахеални, преларингеални).
    - N1b** - Постојање метастаза у другим лимфним нодусима врата, обострани или контралатерални, или у горњим медијастиналним лимфатицима.

- **Mx** - Постојање удаљених метастаза се не може проценити.
- **M0** - Нема удаљених метастаза.
- **M1** - Постојање удаљених метастаза.

Узимајући у обзир TNM класификацију тумора, године старости и хистолошки тип карцинома, врши се класификација у 4 стадијума, као што је приказано у табели:

(Модификовано из: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.)

<b>Папиларни и фоликуларни карцином</b>			
<i>испод 45 година</i>			
Стадијум I	Сви T	Сви N	M0
Стадијум II	Сви T	Сви N	M1
<b>Папиларни, фоликуларни карцином (код старијих од 45 година) и медуларни карцином</b>			
Стадијум I	T1	N0	M0
Стадијум II	T2	N0	M0
Стадијум III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадијум IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Стадијум IVB	T4b	Сви N	M0
Стадијум IVC	Сви T	Сви N	M1
<b>Анапластични /недиферентовани карцином (сви су IV стадијум)</b>			
Стадијум IVA	T4a	Сви N	M0
Стадијум IVB	T4b	Сви N	M0
Стадијум IVC	Сви T	Сви N	M1

Код добро диферентованих тиреоидних карцинома за индивидуалну класификацију болесника у ниско и високо ризичну групу, постоји минимум 13 скоринг система, а најчешће се користе:

**AGES** скор систем – који узима у обзир: узраст, пол, хистолошки градус, локалну проширеност и величину примарног тумора.



**AMES** скор систем - који узима у обзир: узраст, присуство удаљених метастаза, локалну проширеност и величину примарног тумора.

**MACIS** скор систем - који узима у обзир: присуство метастаза, узраст, комплетност ресекције, локалну проширеност и величину примарног тумора.

Најчешће коришћени скоринг системи су приказани у табели број 2. *Модификовано из: Revised ATA thyroid guidelines 2009.)*

Табела 2. Прогностички скоринг системи: AGES, AMES, и MACIS

<b>AGES</b>	Прогностички скор = $0.05 \times$ године (код особа $\geq 40$ )	
	+ 1 (ако је стадијум 2)	
	+ 3 (ако је стадијум 3 или 4)	
	+ 1 (ако је екстратиroidно проширен)	
	+ 3 (код присуства удаљених метастаза)	
	+ $0.2 \times$ величина тумора (максимални пречник у <i>cm</i> )	
	Преживљавање према AGES скоринг систему (20-год):	
	Прогностички скор $\leq 3.99 = 99\%$	
	Прогностички скор $= 4-4.99 = 80\%$	
	Прогностички скор $= 5-5.99 = 67\%$	
	Прогностички скор $\geq 6 = 13\%$	
<b>AMES</b>	Низак ризик:	Млађи пацијенти (мушкарци $\leq 40$ , жене $\leq 50$ ) без метастаза
		Старији пацијенти (интратиroidни папиларни или мања капсуларна инвазија за фоликуларне лезије)
		Примарни тумор $< 5$ cm
		Нема удаљених метастаза
	Висок ризик:	Сви пацијенти са удаљеним метастазама
		Екстратиroidни папиларни, фоликуларни са великом инвазијом
		Примарни тумор $\geq 5$ cm код старијих пацијената
	Преживљавање према AMES систему (20-годишње):	
	Низак ризик = 99%	
	Висок ризик = 61%	

<b>MACIS</b>	Скор = 3.1 (године <40 год) или 0.08 x године (године >= 40 год)
	+ 0.3 x величина тумора (cm максимални пречник)
	+ 1 (ако је некомплетна ресекција)
	+ 1 (ако има локалне инвазије)
	+ 3 (ако има удаљених метастаза)
	Преживљавање према MACIS скору (20-годишње):
	< 6 = 99%
	6-6.99 = 89%
	7-7.99 = 56%
	>= 8 = 24%

## 7.2. Радиоизотопи ослобођени током Чернобилског акцидента

Модификовано из: <http://www.oecd-nea.org/rp/reports/2003/nea3508-chernobyl.pdf>

Радиоизотоп	Време полураспада	Количина (PBq)
$^{33}\text{Xe}$	5.3 дана	6500
$^{131}\text{I}$	8.0 дана	1760
$^{133}\text{I}$	20.8 сати	910
$^{132}\text{I}$	2.2 сати	1040
$^{135}\text{I}$	6.6 сати	250
$^{134}\text{I}$	52.5 сати	25
$^{129}\text{I}$	$1.57 \cdot 10^7$ година	0.00013
$^{134}\text{Cs}$	2.0 година	~54
$^{137}\text{Cs}$	30.1 година	~85
$^{132}\text{Te}$	78.0 сати	~1150
$^{89}\text{Sr}$	52.0 дана	~115
$^{90}\text{Sr}$	28.8 година	~10
$^{140}\text{Ba}$	12.8 дана	~240
$^{95}\text{Zr}$	1.4 сати	196
$^{99}\text{Mo}$	67.0 сати	>168
$^{103}\text{Ru}$	39.6 дана	>168
$^{106}\text{Ru}$	1.0 година	>73

$^{141}\text{Ce}$	33.0 дана	196
$^{144}\text{Ce}$	285.0 дана	~116
$^{239}\text{Np}$	2.4 дана	~95
$^{238}\text{Pu}$	86.0 година	0.035
$^{239}\text{Pu}$	24 400.0 година	0.03
$^{240}\text{Pu}$	6 580.0 година	0.042
$^{241}\text{Pu}$	13.2 година	~6
$^{242}\text{Cm}$	163.0 дана	~0.9

## 7.3. Дијета сиромашна јодом

### ДИЈЕТА СИРОМАШНА ЈОДОМ

У циљу повећања ефикасности терапије, односно дијагностике радиоактивним јодом, потребно је да се придржавате одређених препорука у вези исхране.

Ова дијета се **обавезно примењује у трајању од две недеље** пред радиојодну терапију или пред снимање целог тела радиојодом –Whole Body Scintigraphy. Придржавати се дијете и 24 часа након радиојодне терапије односно до завршетка снимања.

- потребно је избегавати храну богату јодом\* (преко 20  $\mu\text{g}$  по порцији)
- дозвољено је јести храну сиромашну јодом\* (до 5  $\mu\text{g}$  по порцији)
- ограничити количину хране са умереним садржајем јода\* (5-20  $\mu\text{g}$  по порцији)

#### НЕДОЗВОЉЕНА ХРАНА

- јодирана со, морска со
- морски плодови, риба
- млечни производи (млеко, сир, јогурт, бутер, сладолед, млечни намази, сурутка)
- жуманце јајета као и храна која садржи цела јаја
- пециво - већина куповног пецива садржи јодирану со (дозвољен је домаћи хлеб направљен са минималном количином соли)
- чоколада (због садржаја млека)
- сируп, меласа
- производи од соје (соја млеко, соја сос, тофу...)
- црвени пасуљ
- кожица кромпира
- принаоч избегавати или га јести у ограниченим количинама
- витамини, додаци храни, Oligovit
- лекови који садрже јод, црвено, наранџасто или браон обојени лекови (Brufen, Alfa D3, Dilcoran, Rocaltrol 0.5  $\mu\text{g}$  није дозвољен док је Rocaltrol од 0.25  $\mu\text{g}$  дозвољен)
- црвено и наранџасто обојени сокови, коктели који садрже ликер од вишања
- препоручује се избегавање готових јела, грицкалица, конзервисане, ресторанске и fast-food хране с обзиром да је тачан садржај соли у њима непознат

#### ДОЗВОЉЕНА ХРАНА

- воће, осим вишања и рабарбаре
- поврће, сирово, свеже кувано или смрзнуто, без садржаја соли
- ољуштен кромпир
- неосољено језгасто воће (кикирики) без соли
- беланаце јајета
- свеже месо (пилетина, говедина, свињетина, јагњетина, телетина) у количини до 170 грама дневно
- житарице и хлеб са малим садржајем соли (до 4 порције производа од житарица на дан)
- тестенине са малим садржајем соли
- шећер, желе, џем, мед
- црна чоколада и какао прах
- црни бибер, свежи или осушени зачини
- уље (сва уља су дозвољена, чак и сојино уље)

#### ДОЗВОЉЕНЕ ГРИЦКАЛИЦЕ И ПИЋА (на послу, путовању...)

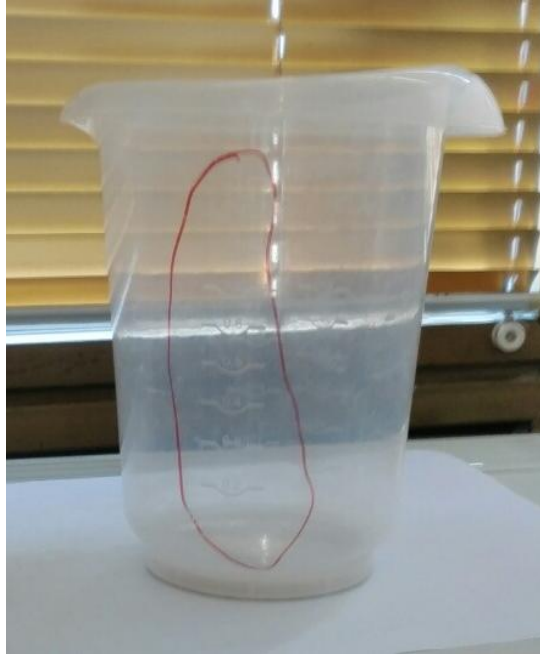
- воће
- суво грожђе
- сирово поврће
- неосољене кокице
- кикирики без соли, бадем без соли
- воћни сокови и газирана пића (осим црвено или наранџасто обојених)
- соса cola, diet cola, црна кафа, пиво, вино, лимунада, воћни сокови (осим црвено или наранџасто обојених пића)

\* напомена: 1 кашичица јодиране соли садржи око 400  $\mu\text{g}$  јода

#### 7.4. Формулар који је дат пацијентима да уписују време мокрења и количину измокреног урина

Редни број узорка	Датум мокрења	Време мокрења	Запремина урина
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			
22.			
23.			
24.			
25.			
26.			
27.			
28.			
29.			
30.			
31.			
32.			
33.			

## 7.5. Слика градуисане мензуре и сталка са шприцевима



градуисана мензура у коју су пацијенти сваки пут мокрили и мерили количину излученог урина



сталак са шприцевима запремине 5 мл које су пацијенти користили за узорковање урина