

Alicja HUBALEWSKA-DYDEJCZYK  
 Monika BUZIAK-BEREZA  
 Magdalena POGWIZD  
 Małgorzata TROFIMIUK  
 Agata BAŁDYS-WALIGÓRSKA  
 Dorota PACH

## Ocena ryzyka uszkodzenia szczytów płuc u pacjentów po leczeniu radiojodem z powodu nadczynności tarczycy

The risk assessment of lungs' apices injury in patients after radioactive iodine therapy due to hyperthyroidism

Katedra i Klinika Endokrynologii CMUJ w Krakowie.

Kierownik: Dr hab. n. med.

Alicja Hubalewska-Dydejczyk, prof. UJ

### Dodatkowe słowa kluczowe:

zwłóknienie szczytów płuc  
 leczenie radiojodem  
 wole guzkowe  
 nadczynność tarczycy

### Additional key words:

lungs' apices injury  
 radioiodine treatment  
 multinodular goiter  
 hypothyroidism

Pojawiły się opinie wśród pulmonologów, że leczenie radiojodem prowadzić może do odczynu zapalnego w szczytach płuc. Ze względu na przypadkowe stwierdzenie obecności wychwytu  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektretotydu w szczycie płuca u chorej uprzednio leczonej  $^{131}\text{I}$  z powodu SNT podjęto badanie, którego celem była ocena ryzyka wystąpienia odczynu zapalnego w szczytach płuc u pacjentów po leczeniu radiojodem z powodu nadczynności tarczycy. Badaniami objęto 15 kobiet (średnia wieku  $75 \pm 10$  lat) z dużym wolem guzkowym i nadczynnością tarczycy, zdyskwalifikowanych od leczenia operacyjnego, z prawidłowymi wynikami BAC. Średnia aktywność terapeutyczna podanego radiojodu wynosiła 940 MBq. Scyntygrafia klatki piersiowej SPECT ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tektretotydu) została wykonana po roku od zastosowanego leczenia  $^{131}\text{I}$ . Jedynie u 1 z kobiet stwierdzono istotne gromadzenie znacznika w szczycie płuca lewego. Pozostałe 14 kobiet nie wykazywało gromadzenia  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektretotydu w szczytach płuc. Wszystkie pacjentki po 6 miesiącach od zastosowanego leczenia osiągnęły stan eutyreozy i zmniejszenie rozmiarów wola. Badanie nie potwierdziło istotnego procesu zapalnego w szczytach płuc wywołanego podaniem radiojodu u pacjentów z nadczynnością tarczycy i wolem guzowatym olbrzymim.

In the light of recent research data hypothesis on radioactive iodine therapy leading to inflammatory reaction in lungs' apices has lately gained wider acceptance among pulmonologists. The study published of late showed that in one female patient previously treated with radioiodine due to toxic multinodular goiter  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectretotide uptake was found in the lung apex. The aim of study was evaluation of the risk assessment of inflammatory reaction in lungs' apices among patients treated with radioactive iodine due to hyperthyroidism. The study was carried out in 15 female patients (mean age 75 years  $\pm 10$  years) with large toxic multinodular goiter and fine needle aspiration biopsy negative for malignancy and who did not qualify for thyroidectomy. Mean radioactive iodine therapeutic dose used in the study was 940 MBq. Chest SPECT scan ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tectretotide) was performed one year after radioiodine therapy. Trace uptake in lung apex has been noted only in one patient. In 14 out of 15 patients in the study tectretotide uptake has not been found in any lungs' apices. All of 15 patients became euthyroid six months after radioactive iodine therapy and had their thyroid gland shrunk. No significant correlation between inflammatory reaction in lung apices and radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism and large multinodular goiter was found in conducted study.

### Wstęp

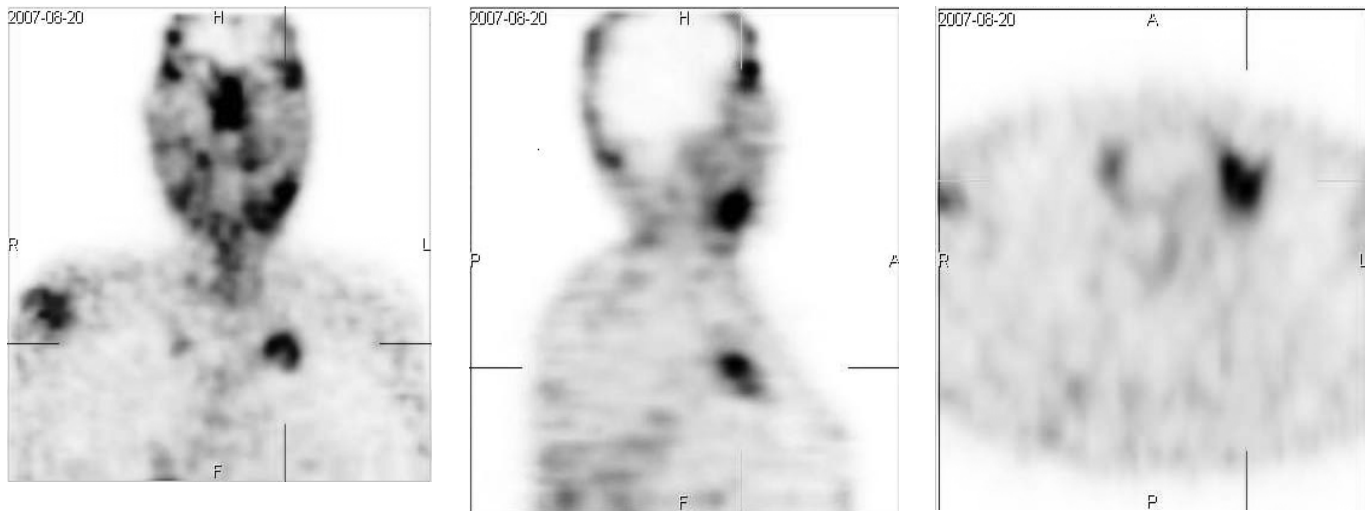
Leczenie radiojodem nadczynności tarczycy powszechnie stosowane na świecie od 1942 roku [6,11], nadal cieszy się nieślabnącą popularnością ze względu na wysoką skuteczność, niskie koszty oraz bezpieczeństwo tej formy terapii. Leczenie to w wielu przypadkach jest jedyną możliwą formą terapii, niejednokrotnie ratującej życie pacjenta, jak w przypadku chorych z objawami ubocznymi po tyreostatykach (agranulocytoza, leukopenia), czy w przypadku współistnienia nadczynności tarczycy u osób

z ciężkimi innymi schorzeniami, zwłaszcza układu krążenia. Podanie izotopu jodu- $^{131}\text{I}$  jest również metodą z wyboru w przypadku osób nie wyrażających zgody na zabieg operacyjny lub też pacjentów z nawrotem nadczynności tarczycy po strumektomii.

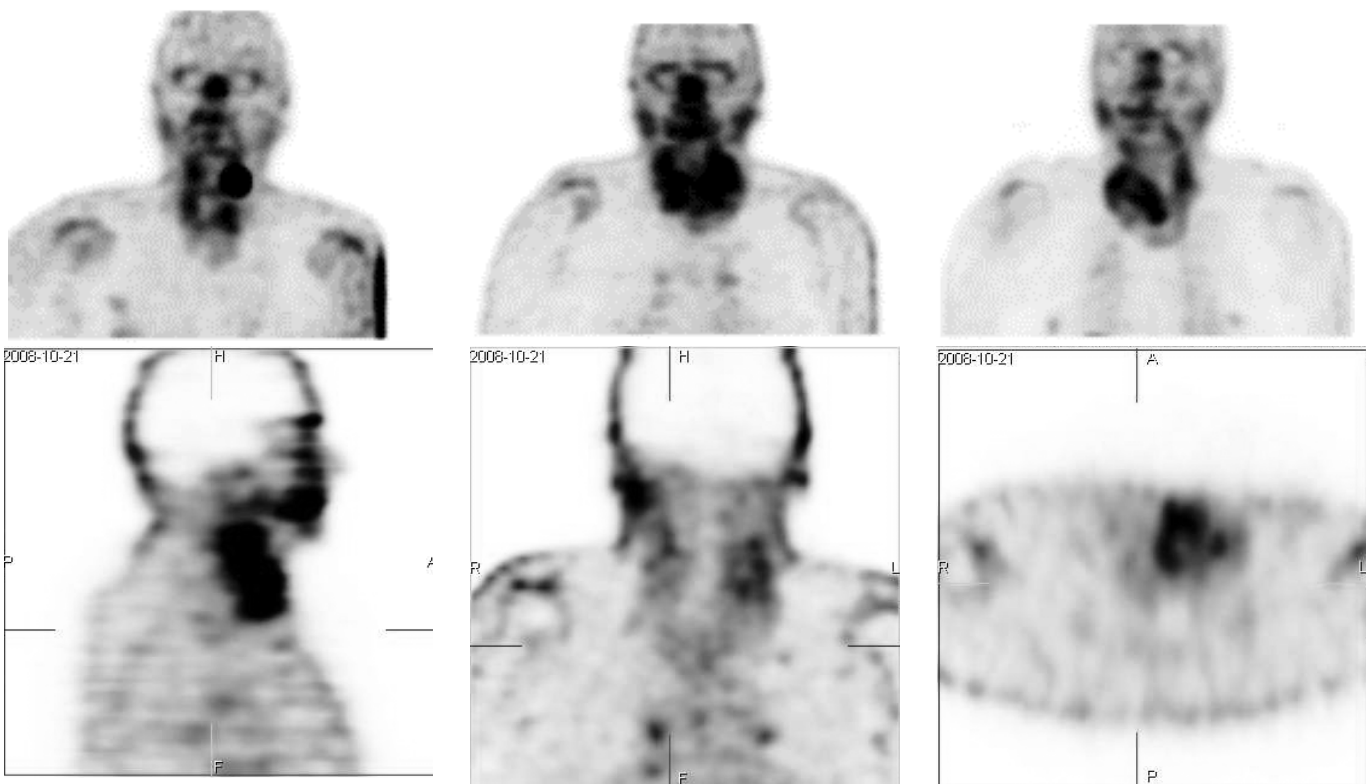
Do terapii  $^{131}\text{I}$  kwalifikowani są pacjenci z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby *Graves-Basełowa* lub wola guzkowego toksycznego po uzyskaniu prawidłowego wyniku biopsji zmian ogniskowych w tarczycy. Przeciwwskazania do leczenia  $^{131}\text{I}$  są nieliczne, a zalicza się do nich cięż-

Adres do korespondencji:

Dr hab. Dorota Pach  
 Katedra i Klinika Endokrynologii CMUJ  
 31-503 Kraków, ul. Kopernika 17  
 Tel.: 12 424 75 00  
 Fax: 12 424 73 99  
 e-mail: pachdor@cm-uj.krakow.pl



**Rycina 1**  
**Pacjentka z patologicznym wychwytem <sup>99m</sup>Tc Tektreotydu w okolicy szczytu płuca lewego.**  
 Patient with pathological <sup>99m</sup>Tc - Tectreotide uptake in the left lung apex.



**Rycina 2**  
**Pacjentki bez wychwytu <sup>99m</sup>Tc Tektreotydu w szczytach płuc.**  
 Patients without <sup>99m</sup>Tc - Tectreotide uptake in lungs' apices.

zę, okres karmienia piersią, podejrzenie zmian złośliwych w tarczycy oraz ucisk wola na sąsiednie narządy. Powikłania związane z leczeniem radiojodem występują rzadko, a najczęściej zalicza się do nich bolesne, zapalne obrzmienie gruczołu tarczowego i/lub zaostrenie nadczynności tarczycy w ciągu pierwszych dwóch tygodni od podania dawki leczniczej. Dotychczasowe obserwacje nie wykazały żadnej zależności między leczeniem <sup>131</sup>I, a zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową [10,14,19,20].

Do tej pory w literaturze nie opisano przypadku zwłóknienia szczytów płuc u pacjentów po leczeniu radiojodem z powodu nadczynności tarczycy. Odczynowe popro-

mienne uszkodzenie tkanki płucnej jest natomiast znanym powikłaniem radioterapii zewnętrznej schorzeń hematologicznych dotyczących lokalizacji nadprzeponowych oraz radioterapii w przebiegu nowotworów, jak np. w raku sutka [3,4,21]. Opisano również zwłóknienia lokalne w tkance płucnej w miejscu przerzutów raka brodawkowatego, czy pęcherzykowego tarczycy po przebytej terapii radiojodem [18].

Wśród pulmonologów pojawiły się opinie, że leczenie radiojodem prowadzić może do powstania odczynu zapalnego w szczytach płuc. W materiale własnym u jednej chorej uprzednio leczonej <sup>131</sup>I z powodu wola guzkowego toksycznego, po operacji guza chromochłonnego nadnercza, w wy-

konanej scyntygrafii z analogiem somatostatyny, zauważono gromadzenie <sup>99m</sup>Tc-Tektreotydu w szczycie płuca.

Znakowane analogi somatostatyny są szeroko stosowane w diagnostyce guzów neuroendokrynnych w wizualizacji ognisk pierwotnych i zmian przerzutowych [1].

Ze względu na obecność receptorów somatostatynowych w błonie komórkowej leukocytów [7,13,15] scyntygrafia z użyciem znakowanych analogów somatostatyny (m.in. <sup>99m</sup>Tc-Tektreotydu) znajduje także zastosowanie w diagnostyce stanów zapalnych.

#### Cel

Ocena ryzyka wystąpienia odczynu zapalnego w szczytach płuc u pacjentów po

leczeniu radiojodem z powodu nadczynności tarczycy.

### Materiał i metody

Badaniami objęto 15 kobiet w wieku od 65 do 85 lat (średnia wieku  $75 \pm 10$  lat) z dużym wolem guzkowym i nadczynnością tarczycy, które były zdyskwalifikowane z powodów kardiologicznych od leczenia operacyjnego.

Wszystkie pacjentki miały wykonane badanie USG oraz biopsję cienkoigłową (BACC) zmian ogniskowych w tarczycy. Pomiar objętości tarczycy w większości przypadków nie był możliwy z uwagi na częściowo zamostkowe położenie gruczołu, wobec tego oceniono wielkość wola na podstawie badania palpacyjnego wg klasyfikacji WHO z 1994. Wszystkie chore z uwagi na wielkie rozmiary wola zakwalifikowano do najwyższego stopnia powiększenia tarczycy, czyli do II°.

Po uzyskaniu prawidłowych wyników BACC wszystkie pacjentki zostały zakwalifikowane do leczenia radiojodem.

Przed leczeniem izotopowym u każdej z pacjentek wykonano badanie RTG klatki piersiowej z oceną światła tchawicy.

Zakres podanych terapeutycznych aktywności  $^{131}\text{I}$  mieścił się w granicach 784-1045 MBq, z zastrzeżeniem, że pacjentki, które otrzymały aktywność wyższą niż 800 MBq były hospitalizowane zgodnie z obowiązującymi przepisami ochrony radiologicznej w Oddziale Izotopowym Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii. W sumie hospitalizowano 9 kobiet, a 6 pozostałych pacjentek otrzymało leczenie  $^{131}\text{I}$  w trybie ambulatoryjnym.

Ostateczna ocena skuteczności leczenia nadczynności tarczycy u w/w pacjentek została przeprowadzona w oparciu o wynik poziomu TSH po 6 miesiącach od zastosowanej terapii izotopowej.

Scyntygrafia klatki piersiowej metodą SPECT z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektretotydu została wykonana po 10-12 miesiącach od zastosowanego leczenia  $^{131}\text{I}$ , po uzyskaniu pisemnej zgody pacjentek na badanie.

Badania scyntygraficzne wykonane zostały przy użyciu dwugłowicowej gamma-kamery firmy Siemens E.CAM połączonej z komputerem akwizycyjno-procesingowym e.soft oraz komputerem procesingowym SYNGO MI i systemem komputerowym ICON.

Badanie scyntygraficzne z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektretotydu zostało przeprowadzone zgodnie z podanym poniżej protokołem:

Pacjentowi podawano dożylnie 740 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektretotydu. Akwizycję przeprowadzano po 4 godzinach od podania radiofarmaceutyku wykonując SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) klatki piersiowej oraz skany całego ciała WBI (Whole Body Imaging) w projekcji przedniej i tylnej.

Narażenie pacjenta było niewielkie, bowiem dawka promieniowania: dla dorosłego człowieka (standardowego) nie przekroczyła  $3 \times 10^{-2}$  mSv/MBq; prawdopodobnie nawet była mniejsza o rząd wielkości.

### Wyniki

Wśród badanych pacjentek u 11 z nich przyczyną nadczynności tarczycy było wole guzkowe toksyczne, a u 4 choroba Graves-Basedowa. Średnia aktywność terapeutyczna podanego radiojodu wyniosła  $940 \pm 132,2$  MBq.

U żadnej z pacjentek nie obserwowano objawów nadczynności tarczycy po podaniu radiojodu związanych z rozpadem tyreocytów pod wpływem promieniowania beta  $^{131}\text{I}$  ani obrzęku gruczołu tarczowego na tle odczynu zapalnego po zastosowanym leczeniu izotopowym.

Wszystkie pacjentki po 6 miesiącach od zastosowanego leczenia izotopowego osiągnęły stan eutyreozy i zmniejszenie rozmiarów wola.

Średni poziom TSH u badanych kobiet

po 6 m-cach wynosił  $0,75 \pm 0,33$  uJ/ml. Po roku od przeprowadzonego leczenia radiojodem u żadnej chorej nie było konieczności włączenia preparatu L- tyroksyny z powodu niedoczynności tarczycy.

W badanej grupie u jednej z kobiet stwierdzono gromadzenie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektretotydu w szczytce płuca lewego (rycina 1). Przeprowadzona fuzja obrazów scyntygrafii ze znakowanym analogiem somatostatyny i tomografią komputerową klatki piersiowej u tej pacjentki - potwierdziła gromadzenie znacznika w okolicy szczytu płuca lewego w miejscu dyskretnych, drobnych zwłóknień w badaniu TK.

Pozostałe 14 kobiet nie wykazywały wychwytu znacznika w szczytach płuc (rycina 2).

### Omówienie

Terapia radiojodem jako uznana metoda leczenia nadczynności tarczycy z wyjątkiem powikłań wczesnych w postaci nasilenia nadczynności tarczycy czy obrzęku gruczołu tarczowego, występujących stosunkowo rzadko, nie niesie za sobą ryzyka innych groźnych dla chorego działań ubocznych [2,6,8,12,17].

Z uwagi na pojawiające się opinie w dyskusjach z pulmonologami, podjęto badania, które miały na celu wyjaśnienie powstałych wątpliwości.

Dobrano w sposób szczególny grupę pacjentek, kwalifikując do badania jedynie chore z nadczynnością tarczycy i wolem olbrzymim, takim, którego rozmiary przekraczały możliwości pomiarowe aparatu USG. Zwracano także szczególną uwagę na prawidłowość wyników biopsji stwierdzonych zmian ogniskowych w tarczycy oraz na ocenę światła tchawicy w wykonanym przed terapią badaniu RTG. Wszystkie pacjentki z uwagi na towarzyszące schorzenia były zdyskwalifikowane od leczenia operacyjnego.

Wyselekcjonowanie takiej grupy pacjentek miało na celu założenie, że obecność tak dużej masy gruczołu tarczowego będzie stanowiło potencjalnie najwyższe ryzyko ewentualnego napromienienia szczytów płuc u tych chorych.

Jako markera uszkodzenia tkanki płucnej użyto analogu somatostatyny znakowanego technetem ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektretotydu). Pierwszym impulsem do wyboru takiego znacznika było przypadkowe stwierdzenie u jednej z pacjentek uprzednio leczonej radiojodem z powodu nadczynności tarczycy, wychwytu znacznika w szczytce płuca lewego w trakcie diagnostyki prowadzonej po operacji guza chromochłonnego nadnercza. Przeprowadzona dalsza diagnostyka wykazała, że w miejscu wychwytu znakowanego analogu somatostatyny w obrazie TK klatki piersiowej stwierdzono drobne zwłóknienia w mięszu płuc.

Wychwył analogu somatostatyny znakowanego indem ( $^{111}\text{In}$ - Octreotide) w miejscu zwłóknień w tkance płucnej w 2008 roku opisali Ha L. i Mansberg R. wraz ze swoimi współpracownikami z ośrodka medycyny nuklearnej w Australii [9].

Valdes Olmos R.A. i wsp. w 1996 roku opublikowali pracę, w której do obrazowania uszkodzenia tkanki płucnej użyto innego analogu receptora dla somatostatyny-

$^{111}\text{In}$ - Pentetreotide. W swoich badaniach autorzy wykazali, że jest to dobry marker wykrywający odczyn zapalny i jego następstwa pod postacią zwłóknień w tkance płucnej w okresie od 1 do 8 miesięcy u chorych po radioterapii zewnętrznej klatki piersiowej z powodu chorób nowotworowych [23].

Przydatność  $^{111}\text{In}$ - Pentetreotide w diagnozowaniu popromiennego uszkodzenia tkanki płucnej została wykazana w eksperymentalnym badaniu przeprowadzonym przez Skopek J. na modelu zwierzęcym [22].

Wychwył znakowanych analogów somatostatyny w uszkodzonej tkance płucnej wynika najpewniej z obecności receptorów somatostatynowych w błonie komórkowej leukocytów [7,13,15], pojawiających się w zaistniałym odczynie zapalnym.

Uzasadniony wybór znacznika izotopowego do wykrycia ewentualnego uszkodzenia szczytów płuc w następstwie radioterapii zewnętrznej, jaką stanowiłoby napromienienie tej tkanki w rezultacie kumulacji  $^{131}\text{I}$  w olbrzymim wolu nadczynnym, stanowiłoby podstawę oceny ryzyka tego zdarzenia.

Wychwył  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektretotydu wykazano tylko u jednej z 15 zbadanych pacjentek.

U pozostałych chorych nie obserwowano wychwytu znacznika w szczytach płuc, co pozwoliło na wykluczenie uszkodzenia tkanki płucnej w tej okolicy po przeprowadzonym leczeniu radiojodem.

Korzystny efekt leczniczy radiojodu w postaci zmniejszenia objętości gruczołu tarczowego i uzyskania stanu eutyreozy [5,16] osiągnięto u wszystkich 15 pacjentek.

### Wnioski

Badanie nie potwierdziło istotnego procesu zapalnego w szczytach płuc wywołanego podaniem radiojodu u pacjentów z nadczynnością tarczycy i wolem guzowatym olbrzymim.

### Piśmiennictwo

- Behr TM., Gratz S., Markus PM. et al.: Enhanced bilateral somatostatin receptor expression in mediastinal lymph nodes ("chimney sign") in occult metastatic medullary thyroid cancer: a typical site of tumor manifestation? Eur. J. Nucl. Med. 1997, 24, 184.
- Berg G., Michanek A., Holmberg E. et al.: Clinical outcome of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a follow-up study. J. Intern. Med. 1996, 239, 165.
- Boersma LJ., Damen EM., de Boer RW. et al.: Estimation of overall pulmonary function after irradiation using dose-effect relations for local functional injury. Radiother. Oncol. 1995, 36, 15.
- Boersma LJ., Damen EM., de Boer RW. et al.: Dose-effect relations for local functional and structural changes of the lung after irradiation for malignant lymphoma. Radiother. Oncol. 1994, 32, 201.
- Bonnema SJ., Bertelsen H., Mortensen J. et al.: The feasibility of high dose iodine-131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84, 3636.
- Chapman EM.: History of the discovery and early use of radioactive iodine. JAMA 1983, 250, 2042.
- Dalm VA., van Hagen PM., van Koetsveld PM. et al.: Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003, 285, 344.
- Guhlmann CA., Rendl J., Börner W.: Radioiodine therapy of autonomously functioning thyroid nodules and Graves' disease. Nucl. Med. 1995, 34, 20.
- Ha L., Mansberg R., Nguyen D. et al.: Increased activity on In-111 octreotide imaging due to radiation

- fibrosis. *Clin. Nucl. Med.* 2008, 33, 46.
10. **Hall P., Mattsson A., Boice Jr. J.D.:** Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat. Res.* 1996, 145, 86.
  11. **Hamilton H.G., Lawrence H.H.:** Recent clinical developments in the therapeutic application of radio phosphorous and radioiodine. *J. Clin. Invest.* 1942, 21, 642.
  12. **Hedley A.J., Lazarus J.H., McGhee S.M. et al.:** Treatment of hyperthyroidism by radioactive iodine. Summary of a UK national survey prepared for the Royal College of Physicians Committee on Endocrinology and Diabetes. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 1992, 26, 348.
  13. **Hiruma K., Koike T., Nakamura H. et al.:** Somatostatin receptors on human lymphocytes and leukaemia cells. *Immunology* 1990, 71, 480.
  14. **Holm L.E., Hall P., Wiklund K. et al.:** Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991, 83, 1072.
  15. **Lichtenauer-Kaligis E.G., Dalm V.A., Oomen S.P. et al.:** Differential expression of somatostatin receptor subtypes in human peripheral blood mononuclear cell subsets. *Eur. J. Endocrinol.* 2004, 150, 565.
  16. **Peters H., Fischer C., Bogner U. et al.:** Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur. J. Clin. Invest.* 1996, 26, 59.
  17. **Radioiodine in the management of benign thyroid disease 2007. Clinical guidelines. Report of a Working Party. The Royal College of Physicians of London.**
  18. **Reiners C., Demidchik Y.E.:** Differentiated thyroid cancer in childhood: pathology, diagnosis, therapy. *Pediatr. Endocrinol Rev.* 2003, 1 (Suppl. 2), 230, discussion 235.
  19. **Robertson J.S., Gorman C.A.:** Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J. Nucl. Med.* 1976, 17, 826.
  20. **Ron E., Doody M.M., Becker D.V. et al.:** Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative thyrotoxicosis therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998, 280, 347.
  21. **Salinas F.V., Winterbauer R.H.:** Radiation pneumonitis: a mimic of infectious pneumonitis. *Semin. Respir. Infect.* 1995, 10, 143.
  22. **Skopek J., Kolesnikov-Gauthier H., Wirquin V. et al.:** Experimental radiation pneumonitis studied with indium-111-pentetreotide. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2000, 15, 30.
  23. **Valdés Olmos R.A., van Zandwijk N., Boersma L.J. et al.:** Radiation pneumonitis imaged with indium-111-pentetreotide. *J. Nucl. Med.* 1996, 3, 584.