

RADIOFARMAKI V OBRAVNAVI BOLEZNI ŠČITNICE

RADIOPHARMACEUTICALS IN THE MANAGEMENT OF THYROID DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Marko Krošelj, mag.farm., spec.

*Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marko.kroselj@kclj.si

1 RADIOFARMAKI IN NUKLEARNA MEDICINA

Nuklearna medicina uporablja odprte vire radioaktivnega sevanja tako v diagnostiki kakor zdravljenju različnih patofizioloških stanj. V obravnavi bolezni ščitnice omogoča nuklearna medicina prikazovanje oziroma lokalizacijo sprememb v ščitničnem tkivu, ciljano zdravljenje oziroma uničevanje prizadetih/spremenjenih celic in spremljanje uspešnosti zdravljenja. **Radiofarmaki** so radioaktivna zdravila in so običajno sestavljeni iz radioaktivne komponente (radioizotopa oz. radionuklida) in vektorske (nosilne) molekule, na katero vežemo radionuklid. Za dostavo radioaktivnosti v celice, tkiva oz. organe je odgovorna vektorska molekula, pri čemer izkoriščamo morfološke značilnosti in/ali (pato)fiziološke procese. V obravnavi ščitničnih bolezni se uporabljajo tudi nekateri radiofarmaki, ki nimajo vektorske

POVZETEK

Bolezni žleze ščitnice so v Sloveniji zelo pogoste, saj naj bi imelo kar 20 odstotkov odraslih težave s ščitnico. V klinični obravnavi teh bolezni imajo pomembno vlogo nuklearno-medicinske preiskave, kjer uporaba radiofarmakov omogoča prikazovanje funkcije žleze ščitnice, ciljano zdravljenje bolezni in spremljanje uspešnosti zdravljenja. Radiofarmaki so radioaktivna zdravila, ki so običajno sestavljeni iz radionuklida (radioaktivnega izotopa) ter neke vektorske molekule. V uvodnem delu so opisani radionuklidi in njihove glavne lastnosti ter različni detektorski sistemi za zaznavanje radioaktivnosti. V nadaljevanju so predstavljeni najpomembnejši radiofarmaki za diagnostiko ter zdravljenje bolezni ščitnice ter glavni poudarki iz varstva pred ionizirajočim sevanjem tako z vidika radiofarmacevta kot preiskovanca oz. bolnika.

KLJUČNE BESEDE:

radiofarmaki, nuklearna medicina, radiojod, bolezni ščitnice, varstvo pred sevanji

ABSTRACT

Around 20% of adult population in Slovenia is affected by some sort of thyroid disorders. Nuclear medicine has an important role in the management of thyroid disease. The use of radiopharmaceuticals enables functional imaging of thyroid, targeted radionuclide therapy and monitoring of patient response to therapy. Radiopharmaceuticals are medicinal products that usually have two components - the radionuclide and vehicle molecule. The characteristics of different radionuclides and detection systems are presented in the introduction, followed by description of most important radiopharmaceuticals in the management of thyroid disease. In the last part, radiation protection of both employees and patients is briefly explained.

KEY WORDS:

radiopharmaceuticals, nuclear medicine, radioiodine, thyroid disease, radiation protection

molekule, saj se sami radionuklidi specifično kopičijo in združujejo v tarčnem tkivu (npr. radioizotopi joda). Glede na vrsto radionuklida lahko radiofarmake uporabljamo za diagnostiko ali zdravljenje ščitničnih bolezni (Preglednica 1).

Preglednica 1: Najpogosteje uporabljeni radionuklidi v obravnavi bolezni ščitnice (za uporabo v enofotonski izsevni tomografiji oz. SPECT, pozitronski izsevni tomografiji oz. PET in radionuklidi za terapevtske namene), njihove razpolovne dobe ($T_{1/2}$), tip sevanja ter način pridobivanja.

Table 1: Clinically relevant radionuclides in the management of thyroid disease (SPECT, PET and therapeutic radionuclides), half-lives ($T_{1/2}$), type of radiation and production mode.

	Radionuklid	$T_{1/2}$	Tip sevanja	Pridobivanje
SPECT	tehnecij-99m (^{99m}Tc)	6,0 h	γ	generator
	jod-123 (^{123}I)	13,2 h	γ	ciklotron
PET	fluor-18 (^{18}F)	110 min	β^+ (97%)	ciklotron
	galij-68 (^{68}Ga)	67,6 min	β^+ (89%)	generator
Terapija	jod-131 (^{131}I)	8 dni	β^- (90%), γ	fisija
	lutecij-177 (^{177}Lu)	6,71 dni	β^-	reaktor

Večina radiofarmakov se uporablja v diagnostične namene z uporabo radionuklidov, ki izsevajo bodisi žarke gama (jod-123, tehnecij-99m) ali pozitrone (fluor-18, galij-68), ki se po združitvi z elektronom anihilirajo in izsevajo dva žarka gama pod kotom 180° . Za zdravljenje oz. ciljano radionuklidno terapijo uporabljamo radionuklide, ki pri razpadu izsevajo delce beta (jod-131, lutecij-177) ali delce alfa. Pri interakciji s celicami ti delci povzročijo visoko gostoto poškodb, kar ima za posledico celično okvaro in/ali smrt celice. Radiofarmaki, ki so označeni s terapevtskimi radionuklidi, se morajo v čim večji meri nakopičiti in delovati lokalno v obolelem organu ali v tumorju, saj lahko sicer poškodujejo tudi zdrava (netarčna) tkiva, kar lahko vodi v neželene stranske učinke ciljane radionuklidne terapije (1).

Aplikaciji diagnostičnega radiofarmaka (večinoma intravenjski) ter nakopičenju v tarčnem tkivu sledi slikovni prikaz z uporabo ustreznega detektorskega sistema (slika 1). Glede na uporabljene radionuklide in princip zaznavanja radioaktivnosti, diagnostične preiskave ločimo na:

1. Planarna scintigrafija, kjer uporabljamo radionuklide, ki neposredno izsevajo žarke gama oz. fotone (sevalci gama) in jih zaznamo s planarno gama kamero, s katero lahko prikažemo dvodimenzionalne slike.
2. Računalniška tomografija, ki jo delimo na:
 - Enofotonska izsevna tomografija oz. SPECT (*ang.* »single photon emission computed tomography«), pri kateri uporabljamo sevalce gama. Z uporabo rekonstrukcijskih algoritmov obdelamo dobljene podatke ter prikažemo tridimenzionalno sliko porazdelitve radiofarmaka.
 - Pozitronski izsevna tomografija oz. PET (*ang.* »positron emission tomography«), pri kateri uporabljamo radionuklide, ki izsevajo pozitrone. Le-ti se po združitvi z elektronom anihilirajo in izsevajo 2 žarka gama pod kotom

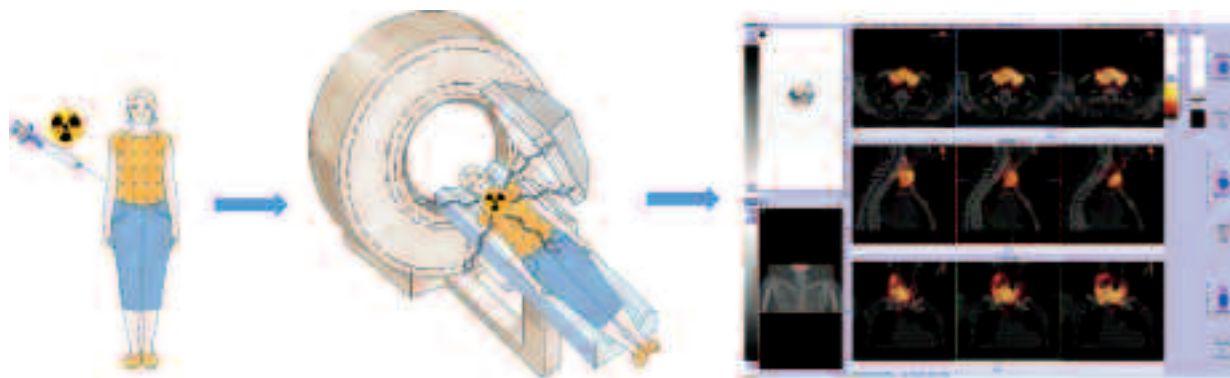
180° . Ko oba fotona skoraj sočasno zazna obroč detektorjev v snemalniku PET, lahko na osi med mestoma detekcije ugotovimo točno mesto, kjer se je anihilacija zgodila, kar nam da informacijo o mestu kopičenja radiofarmaka.

Pri obeh postopkih nastane nuklearno medicinska slika z detekcijo nekaj milijonov fotonov (planarna scintigrafija, SPECT) oz. fotonskih parov (PET). Večina novejših snemalnikov je povezanih z rentgensko računalniško tomografijo (CT – *ang.* »computed tomography«). Medtem, ko nam SPECT oz. PET nudita informacije o funkciji tkiv in organov, nam CT nudi informacijo o morfolgiji. S kombinacijo obeh tehnik (SPECT/CT oz. PET/CT) lahko v eni preiskavi pridobimo slikovno informacijo o določenem procesu ter natančno lokalizacijo, kje se ta proces dogaja. Z združenjem (fuzijo) informacij lahko občutno izboljšamo diagnostično vrednost nekaterih preiskav. Na združeni (zliti) sliki prikazujemo morfološke (CT) podatke v sivi lestvici, funkcijske (SPECT, PET) pa v barvni lestvici in tako funkcijsko informacijo natančno lokaliziramo in prikažemo (slika 1).

2 RADIOFARMAKI V OBRAVNAVI BOLEZNI ŠČITNICE

Radioaktivna izotopa joda (jod-123 ter jod-131) se že od 40-ih let prejšnjega stoletja uporabljata za slikovni prikaz ter zdravljenje ščitničnih bolezni. Radioaktivni jod se po vnosu v telo obnaša popolnoma enako kot stabilen izotop jod-127 (slika 2). Po zaužitju (peroralni aplikaciji) se skoraj



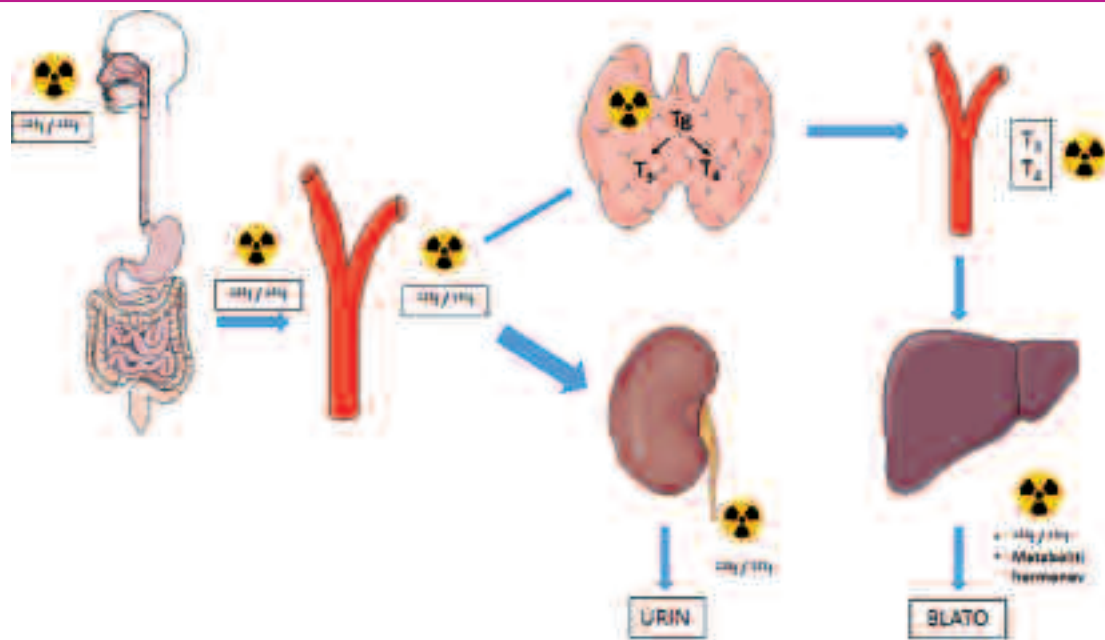


Slika 1: Shematski prikaz nuklearno-medicinske diagnostične preiskave ščitnice. Aplikaciji radiofarmaka (^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v obliki pertehnetata) ter nakopičenju v tarčnem tkivu / organu sledi slikovni prikaz z ustreznim detektorskim sistemom (planarna gama kamera ali enofotonska izsevna tomografija, sklopljena z rentgensko računalniško tomografijo oz. SPECT/CT). Desno: fuzijski SPECT/CT prikaz ščitnične golve po aplikaciji $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v obliki pertehnetata. (Vir: Arhiv Klinike za nuklearno medicino, UKC Ljubljana)

Figure 1: Schematic representation of thyroid imaging. The administration of radiopharmaceutical (^{123}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ as pertechnetate) and SPECT/CT imaging. Right panel: fused SPECT/CT image of thyroid goitre with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ as pertechnetate.

v celoti (90%) absorbira iz tankega črevesja v kri. Večina absorbiranega jodida se izloči skozi ledvica, okoli 10% plazemskega jodida pa se aktivno prenaša preko bazalne membrane ščitnične celice (tirocita) s pomočjo natrij/jodidnega (Na/I) simporterja (NIS). Jodid nato prehaja skozi apikalno membrano, kjer na stiku apikalne membrane s koloidom poteka sinteza ščitničnih hormonov. V t.i. procesu

organifikacije se jodid oksidira ter pripne na tirozilne ostanke glikoproteina tiroglobulina (Tg) – na tak način nastaneta hormona tiroksin (T_4) ter trijodotironin (T_3). Ob potrebi organizma po ščitničnih hormonih se T_4 in T_3 kot prosta hormona iz ščitnične celice sprostita v kri in se v plazmi v več kot 99% vežeta na prenašalne beljakovine, ki predstavljajo zunaj ščitnično skladišče teh hormonov v telesu (2).



Slika 2: Absorpcija, porazdelitev, metabolizem in izločanje (radio)joda. Tg – tiroglobulin, T_3 – trijodotironin, T_4 – tiroksin.

Figure 2: Absorption, distribution, metabolism and excretion of (radio)iodine. Tg – thyroglobulin, T_3 – triiodothyronine, T_4 – thyroxine.

2.1. RADIOFARMAKI V DIAGNOSTIKI BOLEZNI ŠČITNICE

Glede na sevalne lastnosti lahko ^{131}I uporabljamo tudi v diagnostične namene (scintigrafijo). Vendar ^{131}I izseva visoko energijske delce beta ter žarke gama, zato je lahko preiskovanec izpostavljen relativno visokim sevalnim obremenitvam. Za diagnostiko bolezni ščitnice zato večinoma uporabljamo jod-123 ali tehnecej-99m v obliki pertehnetata ($^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$). Scintigrafija ščitnice je slikovna metoda za dvodimenzionalen oz. tridimenzionalen prikaz velikosti in lege ščitnice, lahko pa pridobimo informacijo tudi o funkcijskem stanju celotne žleze ali posameznih področij. Scintigrafija ščitnice je običajno le del klinične poti v obravnavi preiskovanca, saj se vedno vrednoti skupaj s kliničnim pregledom (palpatornim izvidom), biokemijskimi kazalniki ter ultrazvokom ščitnice (2).

S scintigrafijo ščitnice lahko:

- določimo velikost ščitnične žleze,
- lokaliziramo ščitnične noduse,
- določimo aktivnost ščitničnih nodusov,
- določimo funkcijski status ščitnice ali
- vrednotimo prisotnost ektopičnega ščitničnega tkiva.

^{123}I je sevalec žarkov gama (energija fotonov je 159 keV) z razpolovno dobo 13 ur, ki ga pridobivamo v **ciklotronu**. V Sloveniji ciklotrona za pridobivanje medicinskih radionuklidov nimamo, zato smo vsi nuklearno-medicinski oddelki, ki uporabljamo ^{123}I , odvisni od tedenskega uvoza teh radionuklidov iz tujine. Za razliko od ^{123}I pa **tehnecej-99m** pridobivamo iz t.i. radionuklidnega generatorja, ki predstavlja elegantno rešitev logistične težave dostopnosti radionuklidov na nuklearno-medicinskih oddelkih v večini bolnišnic. **Radionuklidni generator** je sistem, ki vključuje trdno vezan starševski radionuklid, iz katerega z radioaktivnim razpadom nastaja potomčevski radionuklid, ki ga pridobimo z eluiranjem ali drugo separacijsko tehniko in ga uporabimo kot radiofarmak ali radiofarmaceutski predhodnik. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pridobimo iz molibden-99 (^{99}Mo) / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radionuklidnega generatorja, kjer iz molibdata ($^{99}\text{Mo}[\text{MoO}_4^{2-}]$) nastaja pertehnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$), katerega z eluiranjem s fiziološko raztopino na osnovi ionske izmenjave s Cl^- ioni ločimo od starševskega radionuklida (3). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ima optimalne sevalne lastnosti za uporabo v nuklearni medicini - je sevalec žarkov gama z energijo 140 keV ter razpolovno dobo 6 ur, kar je optimalen čas za pripravo posameznega radiofarmaka, aplikacijo radiofarmaka preiskovancem, porazdelitev po telesu in zajemanje podatkov z ustreznimi detekcijskimi sistemi. Glavne prednosti uporabe $^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$ v diagnostiki bolezni ščitnice v primerjavi z ^{123}I

so i) nižja sevalna obremenitev za preiskovanca, ii) hitrejša kopičenje ter izločanje radiofarmaka, kar omogoča hitrejšo izvedbo preiskave (celotna obravnava preiskovanca v enem dnevu) ter iii) dostopnost (4). Kljub prednostim $^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$ pa ^{123}I vseeno uporabljamo kot radiofarmak izbora pri določenih indikacijah. Pred samim zdravljenjem z ^{131}I za določanje kopičenja radiojoda uporabljamo ^{123}I , saj imata popolnoma enako biodistribucijo in sta tako idealen primer t.i. teranostičnega para učinkovin. Na tak način lahko z ^{123}I natančno določimo, kako se bo v telesu (tako v tarčnih kot netarčnih organih) kopičil ^{131}I ter lahko tako prilagodimo odmerek terapevtskega radiofarmaka za določenega bolnika pri zdravljenju z ^{131}I .

2.2. RADIOFARMAKI, NAMENJENI ZDRAVLJENJU BOLEZNI ŠČITNICE

^{131}I je sevalec delcev beta (90% sevanja) ter sevalec žarkov gama (10 % sevanja) s fizikalno razpolovno dobo 8 dni. Najpogosteje v dnevni klinični praksi uporabljamo ^{131}I v obliki natrijevega jodida. Običajno ga zaužijemo v obliki kapsul, lahko pa ga apliciramo tudi kot i.v. injekcijo. Doseg delca beta v tkivu je 1 do 2 mm. Zaradi aktivnega transporta v celice ščitnice se ^{131}I kopiči v njih ter jih ciljano uničuje.

Najpogostejše **indikacije** za uporabo ^{131}I so:

- Hipertiroza zaradi avtonomnega tkiva ščitnice
- Bazedovka
- Evtirotična difuzna in nodozna golša
- Diferencirani rak ščitnice

Absolutni **kontraindikaciji** za zdravljenje z ^{131}I sta nosečnost in dojenje, saj ^{131}I prehaja skozi placento ter v materino mleko. Lahko je teratogen ali pa povzroči hipotirozo pri plodu oz. otroku. Prav tako ^{131}I ne apliciramo, kadar ščitnica joda ne kopiči; ponavadi so vzrok za to zdravila, ki vsebujejo velike količina joda (npr. amiodaron) ter rentgenska kontrastna sredstva. Starost bolnika danes ni več zadržek za zdravljenje z ^{131}I , tako da lahko ^{131}I varno apliciramo tudi starejšim otrokom (5).

Avtonomno tkivo ščitnice je del ščitnice, ki deluje neodvisno od regulacijskih mehanizmov. Pri odkrivanju in potrjevanju te bolezni je scintigrafija s $^{99\text{m}}\text{Tc}[\text{TcO}_4^-]$ najpomembnejša diagnostična preiskava. Pri hipertirozi zaradi avtonomnega tkiva je za zdravljenje metoda izbora aplikacija ^{131}I z običajnimi odmerki od 740 do 925 MBq (Bq = becquerel; 1 razpad na sekundo). Pri **bazedovki oz. Gravesovi bolezni** je aplikacija ^{131}I indicirana ob recidivu bolezni, neuspešnem zdravljenju s tirostatiki ali ob poslabšanju ščitnične orbitopatije. Običajni odmerki ^{131}I so 555 ali 740

MBq, le izjemoma pri zelo velikih golšah uporabimo aktivnosti 925 MBq. Za zdravljenje **evtirotične difuzne in nodozne golše** pa se zdravljenje z ^{131}I uporablja redko, običajno pri starejših bolnikih, pri katerih je operacija ščitnice tvegana. Zaradi nizkega kopičenja ^{131}I ter večjega volumna ščitnice, so potrebni višji odmerki ^{131}I (od 925 MBq do 1100 MBq).

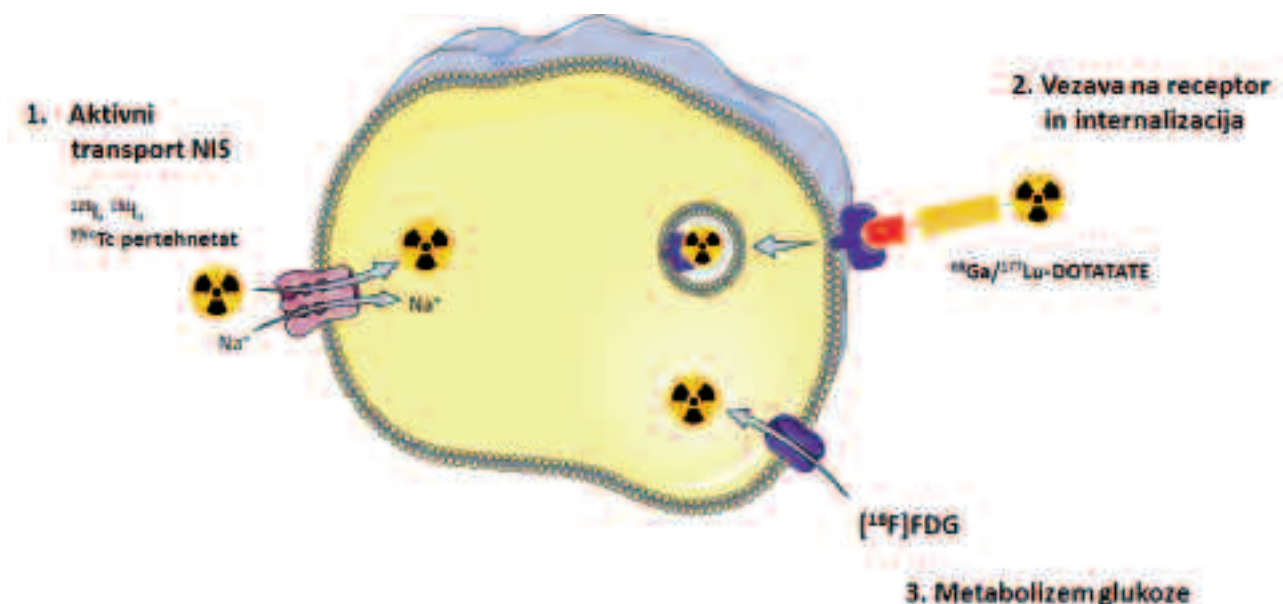
Rak ščitnice predstavlja 1% vseh malignomov, je pa najpogostejši med raki endokrinih žlez (90%). Rak ščitnice lahko delimo na:

- Papilarni rak ščitnice: je najpogostejši rak ščitnice (80%), ki sicer lahko hitro zaseva v vratne bezgavke, vendar ima kljub temu zelo dobro prognozo. Poseben podtip je papilarni mikrokarcinom, ki ima premer 10 mm ali manj. 20-letno preživetje je večje od 99 odstotkov.
- Folikularni rak ščitnice je bistveno redkejši od papilarnega (15-20%), v približno 10% zaseva v pljuča oziroma kosti. Ima slabšo prognozo kot papilarni rak.
- Anaplastični (nediferencirani) rak ščitnice je izjemno redek, ob odkritju je ponavadi že razširjen. Je eden najbolj malignih tumorjev, saj polovica bolnikov umre v treh mesecih.
- Medularni rak ščitnice.

Pri diagnostiki raka ščitnice scintigrafijo ščitnice s ^{123}I ali $^{99\text{m}}\text{Tc}\text{TcO}_4^-$ po potrebi opravi že tirolog. Ob sumu na razsejano bolezen je smiselno opraviti tudi PET/CT preiskavo z analogom deoksiglukoze, radiooznačenim s fluorom-18 (^{18}F FDG). ^{18}F FDG je nespecifičen radiofarmak, ki se kopiči v vseh celicah, kjer je zvišan metabolizem glukoze (rakave celice, vnetni procesi, možgani), vendar je kljub temu najpogosteje uporabljen radiofarmak na področju PET preiskav (slika 3) (6).

Za zdravljenje diferenciranih rakov ščitnice (**papilarni ter folikularni**) je metoda izbora (totalna / delna) kirurška resekcija ščitnice. V primeru preostanka ščitničnega tkiva na vratu oz. razširjene bolezni pa se uporablja tudi aplikacija ^{131}I , saj je v primeru raka ščitnice potrebno odstraniti ščitnično tkivo v celoti. Zasevki raka ščitnice relativno slabo kopičijo ^{131}I , zato so odmerki zelo visoki, običajno od 3700 do 5500 MBq ^{131}I .

Poseben primer je **medularni rak ščitnice (MTC)** za katerega je značilno, da je nevroendokrini tumor, ki izhaja iz parafolikularnih ščitničnih celic (celic C), ki sintetizirajo in izločajo kalcitonin ter karcinoembrionalni antigen (CEA). Ker celice C ne izražajo gena za natrij-jodidni simporter



Slika 3: Možni mehanizmi privzema radiofarmakov v ščitnično celico. 1. Aktivni transport ^{123}I , ^{131}I ter $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v obliki pertehnetata preko natrij/jodidnega simporterja (NIS). 2. Vezava peptidnih radiofarmakov na receptor ter posledična internalizacija kompleksa radiofarmak – receptor. 3. Privzem ^{18}F FDG (analog deoksiglukoze, radiooznačen s ^{18}F) preko transporterja za glukozo.

Figure 3: Radiopharmaceutical uptake mechanisms into thyroid cell. 1. ^{123}I , ^{131}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (as pertechnetate) uptake as a result of an active transport mechanism mediated by NIS protein. 2. Binding of peptide radiopharmaceuticals to the receptors on a cell membrane followed by internalization of peptide-receptor complex. 3. Uptake of ^{18}F FDG through glucose transporter.

(NIS), zasevki MTC **ne kopičijo radioaktivnega joda**, zato je obravnava in zdravljenje te bolezni bolj zahtevno od ostalih vrst raka ščitnice (7). Edina možnost zdravljenja je agresivno kirurško zdravljenje, vendar se kljub temu pri skoraj 50% bolnikov bolezen ponovno pojavi (8). Dejstvo, da so pri MTC (ter še nekaterih ostalih rakih) prekomerno izraženi receptorji za somatostatin in holecistokininski receptor 2 (CCK₂R), je omogočilo razvoj peptidnih radiofarmakov, ki se specifično vežejo na te receptorje (9). Ti radiofarmaki predstavljajo pomembno skupino zdravil, saj imajo visoko afiniteto in specifičnost za ta receptorska mesta in omogočajo slikovni prikaz in/ali ciljano uničevanje tumorskih celic. Mehanizem delovanja teh radiofarmakov je predstavljen na sliki 3. Primer teranostičnega para v obravnavi bolnikov z MTC je z galijem-68 (⁶⁸Ga) oz. lutecijem-177 (¹⁷⁷Lu) radiooznačen peptid DOTATATE, ki se specifično veže na receptorje za somatostatin. Za slikovno diagnostiko peptid DOTATATE radiooznačimo z ⁶⁸Ga, kar nam omogoča prikaz in lokalizacijo tumorja in/ali zasevkov ter oceno prejete doze radioaktivnega sevanja v tumorju in netarčnih tkivih. ⁶⁸Ga je eden redkih sevalcev pozitronov, ki je na voljo (podobno kot ^{99m}Tc) v obliki radionuklidnega generatorja. Bolnikom z napredovalo boleznijo, ki so primerni za zdravljenje s ciljano radionuklidno terapijo, pa lahko apliciramo peptid DOTATATE, ki ga radiooznačimo s sevalcem delcev beta – ¹⁷⁷Lu.

3 VARSTVO PRED IONIZIRAJOČIM SEVANJEM

Pri pripravi, aplikaciji ter obravnavi preiskovancev po aplikaciji radiofarmaka moramo vsi delavci na nuklearno-medicinskem oddelku upoštevati pravila varnega dela z odprtimi viri sevanja. V splošnem se moramo držati principa ALARA (*ang.* »as low as reasonably achievable«), s katerim izpostavljenost sevanju zmanjšamo na najmanjšo možno raven. Princip ALARA sloni na treh faktorjih, ki jih moramo upoštevati tudi radiofarmacevti pri vsakdanjem delu:

1. Krajši kot je **čas** izpostavljenosti viru sevanja, manjšo dozo sevanja prejmemo. V praksi to pomeni, da so vsi procesi, ki jih radiofarmacevti izvajamo, natančno določeni ter optimizirani. Izjemnega pomena je ustrezno izobraževanje ter usvajanje postopkov aseptične priprave radiofarmakov, kontrole kvalitete ter ravnanja z radioaktivnimi odpadki, s čimer zmanjšamo izpostavljenost sevanju na minimum.

2. **Razdalja** od vira sevanja. Hitrost doze sevanja (ter posledično tudi absorbirana doza sevanja) pada s kvadratom oddaljenosti od vira sevanja. Virov sevanja se tako nikoli ne dotikamo z roko, ampak vedno uporabljamo pripomočke, s katerimi oddaljenost od vira sevanja povečamo (npr. pincete za premikanje vial z radioaktivnim materialom, posebne nastavke za aplikacijo terapevtskih odmerkov ¹³¹I, ipd.).

3. **Zaščita**. Vsak vir sevanja (viale, brizge, generatorji) vedno ustrezno zaščitimo ter označimo. Zaščita se razlikuje pri različnih tipih sevanja: za sevalce žarkov gama uporabljamo zaščito iz materialov z visokim atomskim številom, največkrat svinca ali volframa različnih debelin. V tem materialu se fotoni absorbirajo, debelina zaščitnega sredstva pa je odvisna od energije fotonov ter gostote zaščitnega sredstva. Za zaščito pred delci beta (elektroni) pa uporabljamo pleksi steklo v kombinaciji s svincom.

Radiofarmacevti pri rokovanju z odprtimi viri sevanja uporabljamo ustrezno osebno zaščito (rokavice, plašči, kape, obrazne maske, svinčeni plašči) ter ves čas nosimo osebne dozimetre, s katerimi kontinuirano spremljamo prejeto dozo sevanja na telo ter roke (10). Varnost zaposlenih ter okolice zagotavljamo tudi z ustreznimi prostori za pripravo (ustrezne razlike tlakov med prostori, ustrezno prezračevanje, svinčene komore za aseptično pripravo radiofarmakov, itd.) in aplikacijo radiofarmakov (6). Za pripravo radiofarmakov, ki so označeni z visokoenergijskimi sevalci pozitronov (⁶⁸Ga) ter terapevtskimi radionuklidi (¹⁷⁷Lu), na Kliniki za nuklearno medicino, UKC Ljubljana uporabljamo tudi avtomatizirane sisteme za pripravo radiofarmakov, ki omogočajo nižjo sevalno obremenitev osebja, visoko ponovljivost priprave, večje število pripravljenih radiofarmakov, hitrejši odziv na klinične potrebe ter enostavnejšo uporabo (11).

Poleg zdravstvenega osebja morajo tudi preiskovanci oz. bolniki, ki jim apliciramo radiofarmake, upoštevati zakonske predpise o varstvu pred ionizirajočim sevanjem. Predvsem so za okolico lahko problematični bolniki, ki prejmejo terapevtske odmerke ¹³¹I ali so zdravljeni z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. ¹³¹I ter ¹⁷⁷Lu izsevata, poleg delcev beta, tudi zelo prodorne žarke gama in tako lahko bolnik predstavlja tveganje za okolico. Ambulantno lahko bolniki prejmejo do 800 MBq ¹³¹I, pri višjih aktivnostih pa so bolniki hospitalizirani, dokler aktivnost ne pade pod zakonsko določeno mejo (12). Zaradi dolge učinkovite razpolovne dobe ¹³¹I (okoli 8 dni) dobijo bolniki ob odpustu posebna navodila, kako so se dolžni obnašati, pri čemer je trajanje ukrepov odvisno od aplicirane aktivnosti. Posebej pomembno je upoštevanje navodil v prvih 14 do 30 dni po odpustu (5).



4 SKLEP

Nuklearno-medicinski posegi predstavljajo pomemben del klinične obravnave bolnikov z boleznimi ščitnice. Z radioaktivnimi zdravili oz. radiofarmaki lahko uspešno odkrivamo in lokaliziramo patofiziološke spremembe v ščitnici ter jih tudi zdravimo. Jod-131 je bil eden izmed prvih radiofarmakov, ki je bil uporabljen v medicinske namene, vendar se ga kljub temu danes še vedno najpogosteje uporablja za zdravljenje bolezni ščitnice. V diagnostične namene danes namesto joda-123 zaradi boljše dostopnosti ter boljših sevalnih lastnosti večinoma uporabljamo tehneций-99m v obliki pertehnetata. V diagnostiki in zdravljenju nekaterih tipov raka ščitnice pa uporabljamo novejša radiofarmake, kot so s fluorom-18 radiooznačen analog deoksiglucoze ter peptidne radiofarmake, ki omogočajo personaliziran pristop pri obravnavi bolnikov. Ne glede na vrsto radiofarmaka moramo vedno slediti osnovnim načelom varstva pred ionizirajočim sevanjem in s tem poskrbeti za varnost tako preiskovancev, okolice kot tudi zaposlenih.

10. Pravilnik o uporabi virov sevanja in sevalni dejavnosti, 27/2018 (2018).
11. Kroselj M, Socan A, Zaletel K, Dreger T, Knopp R, Gmeiner T, et al. A novel, self-shielded modular radiosynthesis system for fully automated preparation of PET and therapeutic radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun.* 2016;37(2):207-14.
12. Pravilnik o pogojih za uporabo virov ionizirajočih sevanj v zdravstvene namene in pri namerni izpostavljenosti ljudi v nemedicinske namene, 33/2018 (2018).

5 LITERATURA

1. Krošelj M, Peitl PK, Sočan A, Leskovec M, Mlinarič-Raščan I, Gmeiner T. Radiooznačeni peptidi v nuklearni medicini. *Slovenian Medical Journal.* 2018;87(9-10):439-52.
2. Gaberšček S. Ščitnica. In: Košnik M ŠD, editor. *Interna medicina.* Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča; 2018. p. 743-61.
3. Peitl PK, Stopar TG, Dolenc MS. Radiofarmaki = Radiopharmaceuticals. *Farm Vestn.* 2004;55:587-95.
4. IAEA. *Nuclear medicine resources manual* Vienna: Springer; 2006. p. 299-311.
5. Pirnat E. Zdravljenje z radiojodom. *Farmaceutski vestnik : strokovno glasilo slovenske farmacije.* 2007;55(3):100-2.
6. Theobald T. *Sampson's textbook of radiopharmacy:* Pharmaceutical Press; 2010.
7. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP, editors. *Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues.* *Semin Nucl Med;* 2016: Elsevier.
8. Šabani M, Jelovac DB, Petrović MB, Gavrić M. Management of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. *Journal of Tumor.* 2014;2(8):202-7.
9. Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med.* 1997 Sep-Dec;70(5-6):471-9.