

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
UNIVERZITETA U BEOGRADU - FARMACEUTSKOG FAKULTETA**

KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU – DOKTORSKE STUDIJE

Na osnovu Odluke Nastavno-naučnog veća Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta, donete na sednici održanoj 15. jula 2021. godine, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije pod nazivom: „**Razvoj populacionog biokinetičkog i dinamičkog modela radioaktivnog joda (¹³¹I) i primena u optimizaciji doziranja kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde**“, kandidata dipl. farm. Valentine Topić Vučenović, u sastavu:

1. Dr sc. Branislava Miljković – predsednik komisije, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet,
2. Dr sc. Zvezdana Rajkovača – redovni profesor, Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet,
3. Dr sc. Momir Mikov – redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet,
4. Dr sc. Dijana Jelić – vanredni profesor, Univerzitet u Banjoj Luci, Prirodno-matematički fakultet,
5. Dr sc. Marija Jovanović – docent, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet.

Posle izvršene analize priložene doktorske disertacije, članovi Komisije podnose Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta sledeći:

IZVEŠTAJ

1. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata dipl. farm. Valentina Topić Vučenović, pod nazivom „**Razvoj populacionog biokinetičkog i dinamičkog modela radioaktivnog joda (¹³¹I) i primena u optimizaciji doziranja kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde**“, napisana je na 112 strana standardnog formata sa jednostrukim proredom i fontom *Times New Roman* veličine 12. Sadržaj teze je izložen u sledećim poglavljima: *Uvodna razmatranja* (30), *Ciljevi istraživanja* (2), *Metodologija istraživanja* (6), *Rezultati istraživanja* (34), *Diskusija* (12), *Zaključak* (2), *Literatura* (18) i *Prilozi* (8). Sadrži 40 slika (4 u *Uvodnim razmatranjima*, 1 u *Metodologiji istraživanja* i 35 u *Rezultatima istraživanja*), 15 tabela (1 u *Uvodnim razmatranjima* i 14 u *Rezultatima*), 235 literaturnih navoda i 5 priloga. Na početku disertacije je priložen sažetak/*abstract*, a na kraju kratka biografija kandidata i potpisane izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju doktorske disertacije.

U poglavlju *Uvodna razmatranja* je najpre dat kratak osvrt na trenutne naučne, stručne i regulatorne stavove o doziranju ¹³¹I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde, mogućnosti primene populacione farmakometrijske analize u oblasti dozimetrije radiofarmaceutika, kao i na potrebu za uvođenjem radiobioloških principa u procedure nuklearne medicine. Zatim je,

kroz dva potpoglavlja, opisana primena ^{131}I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde (1) i principi populacionog farmakometrijskog modelovanja (2).

U okviru potpoglavlja *^{131}I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde* date su savremene indikacije i kontraindikacije za primenu ^{131}I u terapiji benignih oboljenja štitaste žlezde, a zatim istorijat njegove primene u terapiji hipertireoidizma. U nastavku su navedene fizičke karakteristike ^{131}I , zatim je opisano njegovo biokinetičko ponašanje i radiobiološki efekti. U okviru ovog potpoglavlja takođe su opisani osnovni principi interne dozimetrije, kao i formalizma biološki efektivne doze (*BED*). Prikazani su razni pristupi doziranju ^{131}I u terapiji benignih oboljenja koji su trenutno preporučeni od strane relevantnih vodiča, a zatim prednosti i nedostaci pojedinih pristupa opisanih u literaturi, heterogenost njihove primene u kliničkoj praksi, kao i potreba za optimizacijom načina doziranja.

U okviru potpoglavlja *Populaciono farmakometrijsko modelovanje* opisana je najpre populaciona farmakokinetička analiza pristupom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata, a zatim i populaciono farmakodinamičko modelovanje diskontinuiranih podataka. U prvom delu ovog potpoglavlja opisane su komponente populacionog farmakokinetičkog modela, metode za ocenu parametara pomenutih komponenti, te su predstavljeni koraci u građenju modela, uključujući razvoj osnovnog modela, odabir kovarijata i dobijanje finalnog modela, kao i metode za evaluaciju i validaciju modela. U drugom delu prikazan je pristup analizi diskontinuiranih farmakodinamičkih podataka, sa naglaskom na modelovanje ordinalnih kategoričkih podataka.

U poglavlju *Ciljevi istraživanja* jasno su definisani ciljevi istraživanja u okviru disertacije – razvoj biokinetičkog modela ^{131}I , ispitivanje faktora uticaja na interindividualnu varijabilnost u njegovom biokinetičkom ponašanju i validacija ovog modela, a zatim kroz razvoj dinamičkog modela utvrđivanje mere izloženosti koja najbolje koreliše sa verovatnoćom ishoda, ispitivanje uticaja karakteristika pacijenata na varijabilnost pomenutih ishoda i zatim primena u modela u simulacijama različitih kliničkih scenarija i optimizaciji doziranja.

U prvom delu poglavlja *Metodologija istraživanja* opisani su pacijenti, odnosno predstavljeni podaci koji su prikupljeni o njima i kriterijumi za njihovo uključivanje/isključivanje u/iz ispitivanje/a. Opisano je merenje fiksacija ^{131}I u štitastoj žlezdi nakon primene testne doze aktivnosti i način izračunavanja funkcionalnog volumena štitaste žlezde, kao i način na koji su praćeni i definisani ishodi terapije nakon primene terapijske doze ^{131}I . U drugom delu ovog poglavlja je predstavljena populaciona analiza podataka. Prvo je opisan postupak razvoja i validacije populacionog biokinetičkog modela, a zatim i dinamičkog modela ^{131}I korišćenjem programa *NONMEM*[®].

U poglavlju *Rezultati istraživanja* prikazani su originalni rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije. Rezultati su prikazani kroz 35 slika i 14 tabela u okviru 2 potpoglavlja koji odgovaraju fazama istraživanja.

U prvom delu poglavlja predstavljeni su rezultati populacione biokinetičke analize. Detaljno su opisani rezultati razvoja osnovnog modela, uključujući građenje odgovarajućeg strukturnog i stohastičkog modela, kao i rezultati ispitivanja uticaja faktora varijabilnosti na biokinetički profil ovog radiofarmaceutika. Dobijeni finalni model je zatim validiran primenom nekoliko tehnika. U drugom delu poglavlja dati su rezultati razvoja populacionog dinamičkog modela. Opisan je rezultujući osnovni model, korelacija ispitivanih mera izloženosti sa verovatnoćom ishoda terapije u okviru osnovnog modela, kao i rezultati ispitivanja uticaja različitih kovarijata. Prikazana je validacija finalnog dinamičkog modela primenom vizuelne prediktivne provere (VPC), kao i rezultati *bootstrap* i tehnike uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti (SIR) za procenu preciznosti parametara pomenutog modela. Takođe, prikazane

su modelom predviđene ciljne vrednosti *BED* povezane sa 80% verovatnoćom uspešnog ishoda terapije stratifikovane prema funkcionalnom volumenu štitaste žlezde, kao i odgovarajuće apsorbovane doze zračenja za hipotetičke pacijente sa brзом i sporom eliminacijom ^{131}I iz štitaste žlezde. Prikazani su simulirani profili devet hipotetičkih pacijenata sa različitim biokinetičkim ponašanjem ^{131}I i uticaj različitih pristupa doziranja na profil brzine doze kod tih pacijenata.

U okviru poglavlja *Diskusija* detaljno su razmotreni rezultati modelovanja, data je analiza i diskusija rezultata disertacije uz poređenje sa dostupnim literaturnim podacima i istaknut naučni doprinos.

U poglavlju *Zaključak* su prikazani najznačajniji zaključci koji proizilaze iz rezultata istraživanja.

U *Literaturi* je naveden spisak referenci (235 navoda) koje su korišćene u okviru doktorske disertacije.

Poglavlje *Prilozi* sadrži listu skraćenica i oznaka (*Prilog 1*), spisak tabela (*Prilog 2*), spisak slika (*Prilog 3*) koje su prikazane u disertaciji, kao i delove setova ulaznih podataka za građenje biokinetičkog (*Prilog 4*) i dinamičkog modela (*Prilog 5*).

2. Opis postignutih rezultata

U okviru ove disertacije razvijen je populacioni biokinetički model ^{131}I na osnovu podataka dobijenih u realnim kliničkim uslovima od odraslih pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde, izvršena je karakterizacija biokinetičkih karakteristika ^{131}I i identifikacija i kvantifikacija izvora varijabilnosti. Dobijeni populacioni biokinetički model dalje je upotrebljen za izračunavanje različitih mera izloženosti štitaste žlezde nakon primene terapijske doze ^{131}I , što je omogućilo ispitivanje odnosa izloženost-efekat terapije, odnosno razvoj dinamičkog modela. Razvijeni dinamički model za ordinalne kategoričke podatke o ishodu terapije omogućio je da se utvrdi koje od ispitivanih mera izloženosti (primenjena doza aktivnosti, maksimalna brzina apsorbovane doze, apsorbovana doza zračenja, *BED*) najbolje korelišu sa ishodom ^{131}I terapije, zatim ispitivanje i kvantifikovanje interindividualne varijabilnosti kliničkog odgovora, kao i iznalaženje uticajnih kovarijata, a dobijeni rezultati su zatim upotrebljeni za diskusiju načina optimizacije doziranja u određenim subpopulacijama pacijenata.

U okviru populacionog biokinetičkog modelovanja najpre je definisan osnovni model, koji obuhvata strukturni i stohastički model za interindividualnu i rezidualnu varijabilnost. Kao strukturni model korišćen je dvoprostorni model biokinetike ^{131}I u kome prvi prostor predstavlja sistemsku cirkulaciju, a drugi ciljno tkivo štitaste žlezde uz pretpostavku da je apsorpcija ^{131}I u sistemsku cirkulaciju nakon peroralne primene trenutna i potpuna. Interindividualna varijabilnost je opisana za konstanu brzine preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu (k_{TP}), kao i konstantu brzine eliminacije ^{131}I iz štitaste žlezde fizičkim raspadom i hormonskom ekskrecijom (k_{TE}) primenom eksponencijalnog modela. Za opisivanje rezidualne varijabilnosti su testirani proporcionalni, aditivni i kombinovani model greške, a proporcionalni model je pokazao najbolje karakteristike. Ispitana je korelacija parametara interindividualne varijabilnosti η_{kTP} i η_{kTE} na osnovu koeficijenta korelacije, kondicionog broja i korelacije normalizovanih grešaka raspodele predviđanja za empirijske *Bayes*-ove procene parametara (EBE_{npde}) i ustanovljeno je da ne postoji značajna korelacija ovih parametara. Nakon razvoja strukturnog i statističkog modela izvršena je procena osnovnog modela putem odgovarajućih dijagnostičkih grafika. Ovaj model je dalje korišćen za

ispitivanje uticaja kovarijata i razvoj finalnog modela. Efekti uticaja kovarijata ispitani su na parametre k_{TP} i k_{TE} . Kovarijate su najpre analizirane grafički, putem zavisnosti EBE_{npde} od kovarijata. Prisustvo, odnosno odsustvo trenda u podacima na ovim graficima poslužilo je za procenu da li postoji verovatni uticaj ispitivane kovarijate na parametar i potpomogao izboru odgovarajuće funkcionalne zavisnosti u unikovarijatnim modelima. Uticaj svake kovarijate je zatim testiran stepenovanim građenjem kovarijatnih modela (postupak *forward inclusion – backward exclusion*). Pri tome je praćena promena vrednosti ciljne funkcije (OFV) u odnosu na prethodni model. Ukoliko je promena bila statistički značajna kovarijata je zadržana u modelu i tako sve do formiranja potpunog modela. U prvom, *forward* delu procedure kovarijate koje su ispunile kriterijum za uključivanje su bile starost, klinička dijagnoza, fT_4 , funkcionalni volumen štitaste žlezde, prethodna terapija antitireoidnim lekovima (ATL) – PRETH i vreme prekida terapije pre primene ^{131}I (THDT) na parametar k_{TP} , dok je značajan uticaj na k_{TE} imala starost. U drugom koraku (*backward exclusion*) sve uključene kovarijate su testirane po strožem kriterijumu. Nijedna kovarijata nije ispunila kriterijum za isključivanje, tako da su sve kovarijate zadržane u finalnom modelu odnosno potpuni model je bio jednak finalnom modelu. U unikovarijatnim modelima efekti kontinuiranih kovarijata starosti, fT_4 , funkcionalnog volumena i THDT na parametar k_{TP} su najbolje opisani segmentiranim modelima, a efekat starosti na k_{TE} linearnim modelom. Uključivanjem kovarijata u osnovni model dobijen je finalni model, pri čemu je došlo do pada OFV za 383,505 ($p < 0,001$). Pored pada u OFV , uključivanje kovarijata u osnovni model dovelo je do smanjenja interindividualne varijabilnosti u k_{TP} sa 91% na 53,9%. Dobijeni finalni model je procenjen odgovarajućim dijagnostičkim graficima (*goodness of fit*) koji su pokazali adekvatnost modela. Procena stabilnosti finalnog populacionog modela je uspešno izvršena *bootstrap* metodom. Medijane ocena parametara i 95% *CI* zasnovani na percentilima dobijeni ovom metodom uporedivi su sa procenama dobijenim na originalnom setu podataka. Prediktivne karakteristike finalnog modela su ispitivane i simulacionim tehnikama: vizuelnom (VPC) i numeričkom prediktivnom proverom (NPC), koje su pokazale validnost modela.

U drugom delu istraživanja, u okviru populacione dinamičke analize, za opisivanje verovatnoće ishoda terapije ^{131}I benignih oboljenja štitaste žlezde upotrebljen je kumulativni logit model za ordinalne kategoričke podatke o efektu terapije ^{131}I koji opisuju 3 nivoa odgovora na terapiju: hipertireoidizam, eutireoidizam i hipotireoidizam. Korišćen je model proporcionalnih šansi, a pretpostavka o proporcionalnosti šansi testirana je tako što je pretpostavljen različit vektor parametara za svaki nivo efekta. Za opisivanje uticaja izloženosti štitne žlezde ^{131}I na verovatnoću određenog ishoda terapije testirani su linearni, log-linearni, E_{max} i sigmoidni E_{max} model za efekat leka, pri čemu je log-linearni model pokazao najbolje karakteristike. Interindividualna varijabilnost je najbolje opisana eksponencijalnim modelom i to na nagib log-lineranog modela za efekat leka. S obzirom na prirodu bolesti, verovatnoća hipotireoidizma kao ishoda terapije je manja za toksičnu multinodularnu strumu i adenom nego za *Graves*-ovu bolest, te je u osnovni model takođe uključena klinička dijagnoza kao faktor uticaja na kumulativni logit početne verovatnoće ove kategorije. Na značajnost uključivanja ovog faktora uticaja u osnovni model ukazao je pad OFV za 65,659 jedinica ($p < 0,001$). Model za razvoj odgovora organizma na terapiju ^{131}I u toku vremena testiran je u interakciji sa efektom leka. Kao osnovni model koji najbolje opisuje podatke dobijen je model proporcionalnih šansi koji obuhvata kumulativne logite početne verovatnoće kategorija i log-linearni model efekta ^{131}I sa eksponencijalnim modelom za razvoj odgovora na terapiju u toku vremena. U opisanom osnovnom modelu ispitan je uticaj nekoliko parametara izloženosti: primenjena doza aktivnosti, totalna apsorbovana doza zračenja, maksimalna brzina apsorbovane doze zračenja i *BED*. Mere izloženosti izračunate su primenom individualnih *Bayes*-ovih procena dobijenih u biokinetičkoj analizi, prema odgovarajućim jednačinama. Uključivanje efekta leka u model sa svakom od ispitivanih mera

izloženosti bilo je statistički značajno ($p < 0,001$). Dobijeni modeli su rangirani prema vrednostima *OFV*, *Akaike*-ovog informacionog kriterijuma (*AIC*) i *Akaike* težinama. *BED* kao mera izloženosti koja je dala osnovni model sa najmanjom vrednošću *AIC*, odnosno sa najvećom *Akaike* težinom i odnosom dokaza je uključena u finalni model. Uzimajući razliku u *AIC* veću od 2 jedinice ($\Delta AIC > 2$) kao statistički značajnu, *BED* i apsorbovana doza zračenja su bili statistički značajno bolji od maksimalne brzine apsorbovane doze i primenjene doze radioaktivnosti. Razlika *AIC* vrednosti između modela sa *BED* i apsorbovanom dozom iznosila je 1,8 što se može smatrati graničnom vrednošću u pogledu statističke značajnosti. U osnovnom modelu su zatim kao potencijalni faktori uticaja testirani starost, klinička dijagnoza, prethodna terapija sa *ATL*, vrednosti *TSH* i *fT4*. Kontinuirane kovarijate su ispitivane primenom linearnog, segmentiranog i stepenovanog modela uz razmatranje biološke odnosno fiziološke verovatnosti pretpostavljenih funkcionalnih zavisnosti. Za dobijanje finalnog modela primenjen je stepenovani *forward inclusion-backward deletion* pristup. U *forward inclusion* koraku u model su uključene tri statistički značajne kovarijate prema zadatom statističkom kriterijumu ($p < 0,05$) i to: funkcionalni volumen štitaste žlezde u obliku stepenovanog modela, zatim klinička dijagnoza kao kategorička kovarijata i starost u vidu segmentiranog modela. U koraku *backward deletion*, kada je upotrebljen strožiji kriterijum ($p < 0,01$), samo kovarijata funkcionalni volumen štitaste žlezde je bila statistički značajna i zadržana je u finalnom modelu. *VPC* finalnog modela prikazan u odnosu na dozu, vreme i funkcionalni volumen štitaste žlezde pokazao je dobre performanse modela sa izmerenim vrednostima u okviru 95% *CI* predviđenih vrednosti. Za evaluaciju preciznosti parametara finalnog modela korišćene su neparametarska *bootstrap* analiza kao i tehnika uzorkovanja i reuzorkovanja po značajnosti koje su dale vrednosti medijana parametara i 95% *CI* intervale zasnovane na percentilima uporedive sa vrednostima dobijenim na originalnim podacima. Prema dobijenom finalnom dinamičkom modelu, vrednost *BED* koju treba primeniti da bi verovatnoća uspešne terapija iznosila 50% 12 meseci nakon primene terapije iznosi 88,2 Gy, procenjeno za medijanu tireoidnog volumena u ispitivanoj populaciji (32,28 mL). Ova vrednost za 80% verovatnoće uspešnog ishoda iznosi 289,7 Gy. Budući da je funkcionalni volumen štitaste žlezde značajan faktor uticaja na verovatnoću ishoda terapije, iz modela se mogu proceniti vrednosti *BED* povezane sa odgovarajućom verovatnoćom postizanja terapijskog cilja u zavisnosti od volumena štitaste žlezde pacijenta.

3. Uporedna analiza rezultata sa podacima iz literature

U okviru istraživanja je primenom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata razvijen populacioni model intratireoidne biokinetike ^{131}I u mešovitoj populaciji pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde na osnovu rutinskih kliničkih podataka o fiksacijama ^{131}I . U uslovima kada nije moguće ili je ograničeno individualno merenje biokinetičkog profila ^{131}I , populaciono modelovanje može značajno da doprinese da se izvrši bolja procena vrednosti biokinetičkih parametara potrebnih za bliže određivanje potrebne terapijske doze aktivnosti [1,2]. Međutim, primena populacionog modelovanja pristupom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata u oblasti terapije radioaktivnim jodom je oskudna, sa svega nekoliko publikovanih modela i ispitanih kovarijata [1-4]. U pomenutim publikacijama populaciona analiza je vršena neparametarskim pristupom [1] ili nelinearnim pristupom kombinovanih efekata [3,4] u mešovitoj populaciji pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde [3] ili kod pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću [1,4].

Kao strukturni model za opisivanje biokinetike ^{131}I u štitastoj žlezdi u ovoj disertaciji upotrebljen je dvoprostorni model, objavljen od strane *Hanscheid*-a i saradnika [5] koji je usvojio Komitet za dozimetriju Evropske asocijacije za nuklearnu medicinu [6]. Prethodno

pomenute populacione studije [1,3,4] su takođe koristile pojednostavljene jednodimenzionalne ili dvodimenzionalne modele za opisivanje biokinetike ^{131}I , jer ovi modeli omogućavaju da se adekvatno opiše intratireoidno biokinetičko ponašanje ^{131}I uz manji broj merenja [5,7]. Rezidualna greška je najbolje opisana proporcionalnim modelom što odgovara rezultatima studije *Merrill*-a i saradnika [4]. U studiji *Areberg*-a i saradnika [3] upotrebljen je aditivni model rezidualne greške, dok proporcionalni model nije testiran.

Interindividualna varijabilnost za parametre k_{TP} i k_{TE} u osnovnom populacionom modelu ove studije najbolje je opisana eksponencijalnim modelom, što je slučaj i u ostalim navedenim populacionim studijama sa parametarskim nelinearnim modelovanjem kombinovanih efekata [3,4]. Vrednost koeficijenta varijacije (CV) za interindividualnu varijabilnost u k_{TP} osnovnog modela u ovoj disertaciji je uporediva sa vrednošću u studiji *Merrill*-a i saradnika [4], dok k_{TE} ima manji CV u pomenutoj studiji, što je i očekivano budući da je model dobijen u uniformnijoj populaciji, sastavljen samo od pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću. U studiji *Areberg*-a i saradnika [3] su dobijene nešto drugačije vrednosti, što može biti posledica različite strukture modela za interindividualnu varijabilnost parametara, koja uključuje i procenu varijabilnosti između različitih merenja (*interoccasion variability*).

Rezultati ove studije su pokazali da, od ispitivanih kovarijata, na brzinu preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu značajno utiču klinička dijagnoza, funkcionalni tireoidni volumen, starost, fT_4 , $PRETH$ i $THDT$, dok na retenciju, odnosno brzinu eliminacije utiče starost pacijenata. Kao što je prethodno spomenuto, u literaturi je opisano veoma malo populacionih modela koji ispituju uticaj kovarijata na biokinetiku ^{131}I kod pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde. U studiji *Merle*-a i saradnika [1] četiri kovarijate koje su bile dostupne za analizu u studiji: starost, težina i visina pacijenata i masa štitaste žlezde, nisu pokazale jasnu statističku povezanost sa ispitivanim izvedenim parametrom u ovoj analizi (normalizovana površina ispod krive), dok u istraživanju *Merill*-a i saradnika [4] nije ispitivan uticaj kovarijata na biokinetiku radioaktivnog joda. U jedinoj prethodno publikovanoj populacionoj studiji sa parametarskim nelinearnim modelovanjem kombinovanih efekata u kojoj je ispitivan uticaj kovarijata [3], testirani su starost, pol, dijagnoza i funkcionalni volumen štitaste žlezde i dobijeni su rezultati slični nalazima ovog istraživanja. U pitanju su, takođe, i slične populacije pacijenata. Brzina preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu prema tom istraživanju je, takođe, pod uticajem kliničke dijagnoze, godina i funkcionalnog tireoidnog volumena kao i u ovoj studiji, dok uticaj fT_4 , $PRETH$ i $THDT$ nisu ispitivani. Na konstantu brzine eliminacije ^{131}I iz štitaste žlezde u pomenutoj studiji utiču dijagnoza i starost pacijenata, dok su u ovom istraživanju samo godine života pacijenta imale statistički značajan uticaj na ovaj parametar.

Kada je u pitanju uticaj kliničke dijagnoze kao kovarijate, ova studija je pokazala da pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću imaju najbrže preuzimanje radioaktivnog joda u štitastu žlezdu. Ovakav rezultat je u skladu sa poznatom činjenicom da pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću imaju kraće vreme postizanja maksimalne vrednosti (t_{max}) i generalno više vrednosti fiksacija ^{131}I u poređenju sa drugim benignim oboljenjima štitaste žlezde [3,8]. Prema finalnom biokinetičkom modelu dobijenom u ovoj studiji prosečan pacijent iz ispitivane populacije sa *Graves*-ovom bolešću koji je lečen sa ATL , pri čemu je prema uobičajenom protokolu terapija povučena 5-7 dana pre merenja fiksacija, ima $k_{TP} = 0,2241 \text{ h}^{-1}$, RIU_{max} iznosi 64,7%, a ova vrednost se postiže 12,8 h nakon primene testne doze aktivnosti. Kada se finalni model *Areberga*-a i saradnika [3] primeni da se dobiju procene za pacijenta sa istim demografskim i kliničkim karakteristikama dobijaju se uporedivi rezultati. Budući da su u pitanju različiti strukturni modeli, konstanta brzine apsorpcije ^{131}I iz *Areberg*-ovog modela u suštini odgovara k_{SC} iz modela razvijenog u ovoj studiji, a vrednosti ovih konstanti pod navedenim uslovima su slične i iznose redom $0,356 \text{ h}^{-1}$ i $0,322 \text{ h}^{-1}$. Vrednosti RIU_{max} i t_{max} procenjene pomoću pomenutog modela [3] iznose 65,02% i 13,27 h nakon primene testne doze ^{131}I . U

populacionom modelu koji su razvili *Merrill* i saradnici za pacijente sa *Graves*-ovom bolešću [4] populacione procene RIU_{max} i t_{max} iznose 69% i 12,54h. Dakle, rezultati sve tri studije su veoma slični, što implicira da model na adekvatan način opisuje preuzimanje ^{131}I u štitastu žlezdu kod pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću.

Ova analiza je, takođe, pokazala da pacijenti sa ostalim benignim oboljenjima štitaste žlezde sporije preuzimaju radioaktivni jod u odnosu na *Graves*-ovu bolest, pri čemu pacijenti sa netoksičnom multinodularnom strumom imaju najsporije preuzimanje. Ovo je generalno poznato i predstavlja relativnu kontraindikaciju za terapiju radioaktivnim jodom, a problem se pokušava prevazići primenom rekombinantnog TSH [9-11] ili primenom ATL pre terapije sa ^{131}I [12,13]. U ovoj studiji konstanta brzine preuzimanja ^{131}I u štitastu žlezdu kod pacijenta sa toksičnim adenomom je za 35,2% manja od vrednosti te konstante za *Graves*-ovu bolest, kod pacijenata sa toksičnom multinodularnom strumom za 43,4%, a kod pacijenata sa netoksičnom multinodularnom strumom za 57,3%, pod uslovom da su sve ostale kovarijate iste. U studiji *Areberg*-a i saradnika [3] je takođe nađeno da parametar koji odražava uticaj *Graves*-ove bolesti na populacionu vrednost konstante brzine apsorpcije ^{131}I ima veću vrednost (0,0869) u poređenju sa ostalim dijagnozama, čiji je uticaj modelovan zajedno i iznosi 0,018.

Klinička dijagnoza u ovoj studiji nije imala statistički značajan efekat na k_{TE} , već samo starost pacijenta. S druge strane, više studija je pokazalo da pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću imaju kraće prosečne vrednosti efektivnog poluvremena u poređenju sa adenomom, kao i pacijentima sa multinodularnom strumom, mada sa velikim rasponima vrednosti kod svih dijagnoza [8,14-16], ali pacijenti u ovim studijama su, takođe, imali i veliki raspon godina starosti (po sedam decenija). Međutim, godine starosti u ovim studijama nisu razmatrane kao faktor uticaja na pomenuti parametar. Od navednih, jedino je u studiji *Kobe*-a i saradnika [8] navedena prosečna starost pacijenta sa različitim dijagnozama. Pacijenti sa *Graves*-ovom bolešću su u proseku bili najmlađi, zatim pacijenti sa adenomom, a najstariji su bili pacijenti sa toksičnom i netoksičnom multinodularnom strumom. Istim redosledom su u ovoj studiji opadale i vrednosti efektivnog poluvremena. Za razliku od populacionog modela u okviru ovog istraživanja, u populacionoj studiji *Areberg*-a i saradnika [3] klinička dijagnoza je uključena kao faktor uticaja na k_{TE} , iako je procena parametra uticaja dijagnoze različite od *Graves*-ove bolesti imala izrazito visoku relativnu standardnu grešku (78,4%), tako da je CI uključivao nulu, što praktično znači da ovaj parametar nema uticaj na procenu populacione vrednosti k_{TE} u tom modelu. Međutim, i u populacionoj studiji *Areberg*-a i saradnika [3] starost pacijenata je imala značajan uticaj na efektivno poluvreme.

Kada je u pitanju uticaj volumena štitaste žlezde na preuzimanje, odnosno fiksacije, ^{131}I u štitastoj žlezdi *Areberg* i saradnici [3] su pronašli linearnu zavisnost RIU_{max} i konstante brzine preuzimanja ^{131}I sa funkcionalnim tireoidnim volumenom u mešovitoj grupi pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde. U modelu razvijenom u okviru ove studije u sličnoj populaciji pacijenata, k_{TP} linearno raste, u proseku 1,24% sa svakim dodatnim mL funkcionalnog tkiva štitaste žlezde, sve do vrednosti volumena od 50 mL, dok se kod većih vrednosti volumena korelacija se gubi. Ovo se može pripisati činjenici da se za pacijente sa multinodularnom strumom, koji imaju najveće mase štitaste žlezde, funkcionalni volumen uobičajeno računa kao ukupni tireoidni volumen, iako su samo delovi štitaste žlezde hiperfunkcionalni. *Bonnema* i saradnici [17] takođe su našli da nema korelacije između $RIU(24)$, kao i $RIU(96)$ sa volumenom štitaste žlezde kod pacijenata sa nodularnom strumom. *De Bruin* i saradnici [18] su kod pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću pokazali da nema linearne zavisnosti između tireoidnog preuzimanja ^{131}I i volumena štitaste žlezde. Međutim, vizuelna inspekcijom njihovog grafičkog prikaza podataka o $RIU(24)$ u funkciji tireoidnog volumena može se uočiti linerana zavisnost do vrednosti volumena od 50 mL, nakon čega se

ova zavisnost gubi. Ovakvi nalazi mogu se pripisati funkcionalnim razlikama u tireoidnom tkivu većih žlezda, koje su više fibrozne i degenerisane [19]. U ovoj studiji nije pokazan uticaj funkcionalnog tireoidnog volumena na eliminaciju ^{131}I tj. k_{TE} , što je u skladu sa nalazima *Areberg*-a i saradnika [3].

Serumski fT_4 kao kovarijata objašnjava deo interindividualne varijabilnosti u preuzimanju radioaktivnog joda u štitastu žlezdu. U ovom modelu, fT_4 utiče na k_{TP} ukoliko je nivo u serumu iznad 21 pmol/L. k_{TP} se povećava za 2,75% sa svakim pmol/L iznad ove prelomne vrednosti, koja približno odgovara gornjoj granici vrednosti fT_4 za eutireoidno stanje. Ovakav rezultat je u skladu sa nalazima *Bonnema*-e i saradnika [17] u čijoj studiji je pronađeno da je fT_4 indeks glavna odrednica preuzimanja ^{131}I .

Poznato je da ATL utiču na intratireoidnu biokinetiku radioaktivnog joda [19,20]. Ovi lekovi deluju preko blokade organifikacije joda u tiroidnim folikulima i istovremena primena ^{131}I terapije sa ovim lekovima dovodi do smanjenja preuzimanja [21-25] i efektivnog poluvremena ^{131}I u štitastoj žlezdi [14,21,23,25]. Međutim, prekid terapije sa ATL može dovesti do tendencije ka povećanju preuzimanja ^{131}I usled ispražnjenih intratireoidnih depoa joda. Ovaj fenomen se opisuje kao povratni efekat (*rebound effect*) [26], gde je povećano preuzimanje prisutno nekoliko dana nakon prestanka uzimanja ATL, a zatim se postepeno vraća na početnu vrednost. Nekoliko studija je pokazalo povećanje preuzimanja kod pacijenta koji su prekinuli primenu ATL u poređenju sa pacijentima koji nisu koristili ove lekove [12,21]. S druge strane, neki autori nisu pronašli razlike u preuzimanju radioaktivnog joda procenjenog 24 h posle primene testne doze [27-29] niti u efektivnom poluvremenu [29] nakon povlačenja ATL u odnosu na netretirane pacijente. *Kubota* i saradnici [30], kao i *Zakavi* i saradnici [31] nisu pronašli značajnu razliku u preuzimanju radioaktivnog joda kod pacijenata kod koji je terapija sa ATL povučena 2 do 7 dana pre primene ^{131}I , što bi moglo da podrži ideju da je povratni efekat prisutan nešto duže od ovog perioda nakon povlačenja ATL. Rezultati ove studije podržavaju postojanje povratnog efekta i pružaju procenu njegovog trajanja i brzine opadanja. U ovoj studiji prekid primene ATL nije značajno uticao na efektivno poluvreme ^{131}I u tireoidi.

Populaciona vrednost k_r radioaktivnog joda dobijena u ovom modelu iznosi $0,0945 \text{ h}^{-1}$ što je u saglasnosti sa vrednošću medijane za k_r od $0,091 \text{ h}^{-1}$ koju su odredili *Hanscheid* i saradnici [5]. Prethodna ispitivanja biokinetike jodida kod ljudi ukazuju da je renalni klirens jodida pod normalnim okolnostima relativno konstantan odnosno pokazuje malu interindividualnu varijabilnost [32,33]. Podaci o proceni renalne funkcije za pacijente koji su uključeni u ovu studiju nisu bili dostupni i interindividualna varijabilnost ovog parametra stoga nije ispitivana.

Populacioni biokinetički model razvijen u ovoj studiji validiran je odgovarajućim tehnikama interne validacije i omogućio je dalju analizu korelacije izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom jodu sa hiper-, eu- i hipotireoidizmom kao ishodima ^{131}I terapije benignih oboljenja štitaste žlezde.

U drugom delu istraživanja u okviru ove disertacije razvijen je populacioni dinamički model tj. generalizovani nelinearni model kombinovanih efekata za verovatnoću ishoda ^{131}I terapije benignih oboljenja štitaste žlezde u vidu modela proporcionalnih šansi. U literaturi nije pronađen populacioni dinamički model ovog tipa za verovatnoću ishoda terapije benignih oboljenja štitaste žlezde radioaktivnim jodom.

Odgovor na terapiju ^{131}I je u ovom istraživanju analiziran kao kategorička ordinalna slučajna varijabla sa 3 nivoa: hipertireoidizam, eutireoidizam i hipotireoidizam, a procenjuju se kumulativne verovatnoće kategorija pomoću modela proporcionalnih šansi. Kao funkcija veze koja transformiše zavisnu promenljivu i povezuje je sa sistematskom komponentom modela tj. prediktorom upotrebljena je logit transformacija, koja se i najčešće koristi za ovu vrstu

podataka [34,35]. Kumulativni logiti verovatnoće ishoda su modelovani kao funkcija izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom jodu, a ovaj prediktor je prikazan u interakciji sa vremenom. Razvoj efekta terapijske doze ^{131}I , odnosno odgovarajuće mere izloženosti u toku vremena, je adekvatno opisan primenjenim modelom za vreme, u skladu sa podacima da se efekat terapije ^{131}I razvija postepeno, pri čemu se efekti na funkciju žlezde i poboljšanje kliničkih simptoma mogu javiti već nakon 4 nedelje, mada se uobičajeno razvijaju u periodu od 2 do 6 meseci, pa i do godinu dana od primene doze [19,36].

Efekat izloženosti štitaste žlezde radioaktivnom jodu na verovatnoću određenog ishoda terapije u ovom istraživanju najbolje je opisan log-linearnim modelom. Efekat izloženosti leku u farmakodinamičkoj analizi najčešće se opisuje nelinearnim *E_{max}* modelom [34,35,37]. U ovoj analizi *E_{max}* model je bio nestabilan, dok je log-linerani model dao zadovoljavajuće rezultate. Log-linearni model je aproksimacija *E_{max}* modela, koja nije toliko fiziološki utemeljena, ali je često jedina opcija kada podaci imaju visoku intrinzičku varijabilnost [37].

Protokoli za terapiju benignih tireoidnih oboljenja u realnoj kliničkoj praksi široko variraju i zahtevaju optimizaciju [38-40], te je jedan od ciljeva ove disertacije bio da se utvrdi koja od navedenih mera izloženosti najbolje koreliše sa verovatnoćom ishoda terapije ovih oboljenja radioaktivnim jodom. U modelu su testirane 4 mere izloženosti: primenjena doza aktivnosti, maksimalna brzina apsorbovane doze, apsorbovana doza zračenja i *BED*, od kojih prve tri odgovaraju pristupima doziranju koje trenutno preporučuju relevantni vodiči [36,41].

Ciljanje postizanja određene apsorbovane doze zračenja u štitastoj žlezdi je u skladu sa ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) principom, ali još uvek nisu dobijeni klinički dokazi o superiornosti ovog pristupa sa aspekta uspešnosti terapije u odnosu na fiksni pristup doziranju [42,43]. *Krohn* i saradnici [44] su u populaciji pacijenata sa *Graves*-ovom bolešću pronašli da se hipotireoidizam kao uspešan ishod terapije može povezati sa maksimalnom brzinom apsorbovane doze, dok apsorbovana doza zračenja i *BED* nisu pokazali statistički značajnu korelaciju. Za opisivanje korelacije verovatnoće ishoda terapije i izloženosti štitaste žlezde ^{131}I može da se upotrebi i *BED* koja se procenjuje iz apsorbovane doze zračenja, ali uzima u obzir i profil brzine apsorbovane doze, koja je takođe određena biokinetičkim profilom ^{131}I , odnosno nadmetanje brzine isporuke zračenja tkivu sa njegovom sposobnošću (brzinom i kapacitetom) da popravi subletalna oštećenja ćelija izazvanih zračenjem [45,46]. U više studija je pokazano da ova mera izloženosti može uspešno da se upotrebi da se opišu klinički ishodi terapije radiofarmaceuticima [45], a kada je u pitanju terapija benignih oboljenja štitaste žlezde ^{131}I publikovane su 2 studije [44,47] u kojima je ispitivana korelacija ove mere izloženosti i ishoda terapije, ali sa suprotnim rezultatima.

U istraživanju u okviru ove disertacije utvrđeno je da apsorbovana doza zračenja i *BED* imaju statistički značajno bolju korelaciju sa verovatnoćom ishoda u poređenju sa primenjenom dozom aktivnosti i maksimalnom brzinom apsorbovane doze. Kada se uporede prve dve mere, *BED* je nešto informativnija u opisivanju verovatnoće ishoda u posmatranom modelu od apsorbovane doze zračenja (odnos dokaza u korist modela sa ovom merom izloženosti iznosi 2,5) i uključena je u finalni model. Rezultati analize podržavaju nalaze studije *Strigari*-ja i saradnika [47], koji su takođe pokazali da je ishod terapije hipertireoidizma u značajnoj korelaciji sa *BED*. Prema ovom dinamičkom modelu, vrednost *BED* potrebna da se postigne uspešan ishod terapije (eu- ili hipotireoidizam) kod 50% pacijenata godinu dana nakon primene terapije iznosila je 88,2 Gy pri tireoidnom volumenu koji odgovara medijani ispitivane populacije (32,28 mL). *Strigari* i saradnici [47] su objavili vrednosti *TD50* (doza tolerancije sa verovatnoćom komplikacija od 50%) od 60 Gy za pacijente sa *Graves*-ovom bolešću i 96 Gy za toksičnu nodularnu strumu izraženo kao normalizovana ekvivalentna doza $NTD2 = BED/(1+2/\alpha/\beta)$, što je u skladu sa pomenutim rezultatom dobijenim u ovoj studiji.

U ovoj studiji, pored *BED* kao mere izloženosti leku, jedina statistički značajna kovarijata koja je uključena u finalni model bio je funkcionalni volumen štitaste žlezde. Prema modelu, tireoidni volumen ima inverzni uticaj na ishod terapije tj. veće žlezde su refraktarnije na dejstvo terapije i potrebne su više vrednosti *BED* da bi se postigla ista verovatnoća uspešnog ishoda. Ovakav rezultat implicira da bi ciljane vrednosti *BED* trebalo stratifikovati na osnovu vrednosti funkcionalnog volumena štitaste žlezde pre terapije, što dalje dovodi do različitih vrednosti apsorbovane doze zračenja koje treba primeniti pacijentima sa različitim tireoidnim volumenom. Slični rezultati za efekat tireoidnog volumena kao nezavisnog faktora uticaja dobijeni su u više drugih studija koje su uzimale u obzir apsorbovanu dozu zračenja isporučenu štitastoj žlezdi [47-51].

Uključivanje *BED* formalizma u protokole za određivanje doze aktivnosti za individualnog pacijenta u skladu je sa nedavno prepoznatom potrebom da se u procedure nuklearne medicine uvedu principi radiobiologije [52,53].

Literatura

1. Merle Y, Mentre F, Mallet A, Aurengo A (1993) Computer-assisted individual estimation of radioiodine thyroid uptake in Grave's disease. *Comput Methods Programs Biomed* 40 (1):33-41. doi:10.1016/0169-2607(93)90047-o
2. Merle Y, Mentre F, Mallet A, Aurengo AH (1994) Designing an optimal experiment for Bayesian estimation: application to the kinetics of iodine thyroid uptake. *Stat Med* 13 (2):185-196. doi:10.1002/sim.4780130209
3. Areberg J, Jonsson H, Mattsson S (2005) Population biokinetic modeling of thyroid uptake and retention of radioiodine. *Cancer Biother Radiopharm* 20 (1):1-10. doi:10.1089/cbr.2005.20.1
4. Merrill S, Horowitz J, Traino AC, Chipkin SR, Hollot CV, Chait Y (2011) Accuracy and optimal timing of activity measurements in estimating the absorbed dose of radioiodine in the treatment of Graves' disease. *Phys Med Biol* 56 (3):557-571. doi:10.1088/0031-9155/56/3/003
5. Hanscheid H, Lassmann M, Reiners C (2011) Dosimetry prior to I-131-therapy of benign thyroid disease. *Z Med Phys* 21 (4):250-257. doi:10.1016/j.zemedi.2011.01.006
6. Hanscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M (2013) EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40 (7):1126-1134. doi:10.1007/s00259-013-2387-x
7. Rink T, Bormuth FJ, Braun S, Zimny M, Schroth HJ (2004) [Concept and validation of a simple model of the intrathyroidal iodine kinetics]. *Nuklearmedizin* 43 (1):21-25. doi:10.1267/nukl04010021
8. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, Dietlein M, Schicha H (2010) Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ¹³¹I? *Nucl Med Commun* 31 (3):201-205. doi:10.1097/MNM.0b013e328333d303
9. Bonnema SJ, Fast S, Hegedus L (2014) The role of radioiodine therapy in benign nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28 (4):619-631. doi:10.1016/j.beem.2014.02.001
10. Fast S, Nielsen VE, Grupe P, Bonnema SJ, Hegedus L (2009) Optimizing ¹³¹I uptake after rhTSH stimulation in patients with nontoxic multinodular goiter: evidence from a prospective, randomized, double-blind study. *J Nucl Med* 50 (5):732-737. doi:10.2967/jnumed.108.060152
11. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P (2016) American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and

Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocr Pract* 22:1-60. doi:<https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>

12. Kyrilli A, Tang BN, Huyge V, Blocklet D, Goldman S, Corvilain B, Moreno-Reyes R (2015) Thiamazole Pretreatment Lowers the (131)I Activity Needed to Cure Hyperthyroidism in Patients With Nodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 100 (6):2261-2267. doi:10.1210/jc.2015-1026
13. Szumowski P, Abdelrazek S, Sykała M, Mojsak M, Żukowski Ł, Siewko K, Maliszewska K, Adamska A, Popławska-Kita A, Krętowski A, Myśliwiec J (2020) Enhancing the efficacy of 131I therapy in non-toxic multinodular goitre with appropriate use of methimazole: an analysis of randomized controlled study. *Endocrine* 67 (1):136-142. doi:10.1007/s12020-019-02100-x
14. Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M (1996) Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med* 37 (2):228-232.
15. Jönsson H, Mattsson S (2003) Single uptake measurement for absorbed dose planning for radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 18 (3):473-479. doi:10.1089/108497803322285233
16. Strigari L, Benassi M, Chiesa C, Cremonesi M, Bodei L, D'Andrea M (2011) Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 55 (2):205-221.
17. Bonnema SJ, Fast S, Nielsen VE, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Andersen PB, Hegedus L (2011) Serum thyroxine and age--rather than thyroid volume and serum TSH--are determinants of the thyroid radioiodine uptake in patients with nodular goiter. *J Endocrinol Invest* 34 (3):e52-57. doi:10.1007/BF03347076
18. de Bruin TW, Croon CD, de Klerk JM, van Isselt JW (1994) Standardized radioiodine therapy in Graves' disease: the persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Intern Med* 236 (5):507-513. doi:10.1111/j.1365-2796.1994.tb00837.x
19. Bonnema SJ, Hegedus L (2012) Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 33 (6):920-980. doi:10.1210/er.2012-1030
20. Moka D, Dietlein M, Schicha H (2002) Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 Suppl 2:S486-491. doi:10.1007/s00259-002-0868-4
21. Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, Rohde B, Groth P, Schuemichen C (2007) Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34 (2):228-236. doi:10.1007/s00259-006-0234-z
22. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L (2006) Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (8):2946-2951. doi:10.1210/jc.2006-0226
23. Walter MA, Christ-Crain M, Muller B, Muller-Brand J (2005) Radioiodine uptake and thyroid hormone levels on or off simultaneous carbimazole medication: a prospective paired comparison. *Nuklearmedizin* 44 (1):33-36. doi:10.1267/NUKL05010033
24. Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U (1999) Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (4):1229-1233. doi:10.1210/jcem.84.4.5588
25. Urbanek V, Voth E, Moka D, Schicha H (2001) Radioiodine therapy of Graves' disease - a dosimetric comparison of different strategies concerning antithyroid drugs. *Nuklearmedizin* 40 (4):111-115. doi:10.1055/s-0038-1625922
26. Grayson RR (1960) Factors which influence the radioactive iodine thyroidal uptake test. *Am J Med* 28:397-415. doi:10.1016/0002-9343(60)90171-6

27. Andrade VA, Gross JL, Maia AL (2001) The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (8):3488-3493. doi:10.1210/jcem.86.8.7707
28. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS (2002) The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid* 12 (2):135-139. doi:10.1089/105072502753522365
29. Connell JM, Hilditch TE, Robertson J, Coghill G, Alexander WD (1987) Radioprotective action of carbimazole in radioiodine therapy for thyrotoxicosis--influence of the drug on iodine kinetics. *Eur J Nucl Med* 13 (7):358-361. doi:10.1007/BF00252995
30. Kubota S, Ohye H, Yano G, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Fukata S, Amino N, Kuma K, Miyauchi A (2006) Two-day thionamide withdrawal prior to radioiodine uptake sufficiently increases uptake and does not exacerbate hyperthyroidism compared to 7-day withdrawal in Graves' disease. *Endocr J* 53 (5):603-607. doi:10.1507/endocrj.k06-057
31. Zakavi SR, Khazaei G, Sadeghi R, Ayati N, Davachi B, Bonakdaran S, Jabbari Nooghabi M, Moosavi Z (2015) Methimazole discontinuation before radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun* 36 (12):1202-1207. doi:10.1097/MNM.0000000000000384
32. Leggett RW (2010) A physiological systems model for iodine for use in radiation protection. *Radiat Res* 174 (4):496-516. doi:10.1667/RR2243.1
33. Saller B, Fink H, Mann K (1998) Kinetics of acute and chronic iodine excess. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106 Suppl 3:S34-38. doi:10.1055/s-0029-1212044
34. Bonate PL (2011) *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. Springer, Boston, MA. doi:10.1007/978-1-4419-9485-1
35. Paule I, Girard P, Freyer G, Tod M (2012) Pharmacodynamic Models for Discrete Data. *Clin Pharmacokinet* 51 (12):767-786. doi:10.1007/s40262-012-0014-9
36. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 26 (10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
37. Upton RN, Mould DR (2014) Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: part 3-introduction to pharmacodynamic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 3:e88. doi:10.1038/psp.2013.71
38. Sjogreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, Gabina PM, Cicone F, Stokke C, Chiesa C, Paphiti M, Brans B, Sandstrom M, Tipping J, Konijnenberg M, Flux G (2017) Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI Phys* 4 (1):28. doi:10.1186/s40658-017-0193-4
39. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P (2017) Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of 992 Hyperthyroid Patients in France. *Eur Thyroid J* 6 (3):152-159. doi:10.1159/000453260
40. Stokke C, Gabiña PM, Solný P, Cicone F, Sandström M, Gleisner KS, Chiesa C, Spezi E, Paphiti M, Konijnenberg M, Aldridge M, Tipping J, Wissmeyer M, Brans B, Bacher K, Kobe C, Flux G (2017) Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Phys* 4 (1):27. doi:10.1186/s40658-017-0194-3
41. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M (2010) EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 (11):2218-2228. doi:10.1007/s00259-010-1536-8
42. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, Verburg F, Hindorf C, Hustinx R, Lassmann M (2021) EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards)

for nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48 (1):67-72. doi:10.1007/s00259-020-05038-9

43. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM (2009) Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 161 (5):771-777. doi:10.1530/EJE-09-0286

44. Krohn T, Hanscheid H, Muller B, Behrendt FF, Heinzl A, Mottaghy FM, Verburg FA (2014) Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after ¹³¹I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. *J Clin Endocrinol Metab* 99 (11):4109-4115. doi:10.1210/jc.2014-1347. doi:10.1210/jc.2014-1347

45. Yonekura Y, Mattsson S, Flux G, Bolch WE, Dauer LT, Fisher DR, Lassmann M, Palm S, Hosono M, Doruff M, Divgi C, Zanzonico P (2019) ICRP Publication 140: Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals. *Ann ICRP* 48 (1):5-95. doi:10.1177/0146645319838665

46. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR (2009) MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry-standardization of nomenclature. *J Nucl Med* 50 (3):477-484. doi:10.2967/jnumed.108.056036

47. Strigari L, Sciuto R, Benassi M, Bergomi S, Nocentini S, Maini CL (2008) A NTCP approach for estimating the outcome in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Med Phys* 35 (9):3903-3910. doi:10.1118/1.2964089

48. Haase A, Bahre M, Lauer I, Meller B, Richter E (2000) Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108 (2):133-137. doi:10.1055/s-2000-5807

49. Hyer SL, Pratt B, Gray M, Chittenden S, Du Y, Harmer CL, Flux GD (2018) Dosimetry-based treatment for Graves' disease. *Nucl Med Commun* 39 (6):486-492. doi:10.1097/MNM.0000000000000826

50. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM (2002) Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 (9):1118-1124. doi:10.1007/s00259-002-0877-3

51. Schiavo M, Bagnara MC, Camerieri L, Pomposelli E, Giusti M, Pesce G, Reitano C, Caputo M, Bagnasco M (2015) Clinical efficacy of radioiodine therapy in multinodular toxic goiter, applying an implemented dose calculation algorithm. *Endocrine* 48 (3):902-908. doi:10.1007/s12020-014-0398-4

52. Aerts A, Eberlein U, Holm S, Hustinx R, Konijnenberg M, Strigari L, van Leeuwen FWB, Glatting G, Lassmann M (2021) EANM position paper on the role of radiobiology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. doi:10.1007/s00259-021-05345-9

53. Terry SYA, Nonnekens J, Aerts A, Baatout S, de Jong M, Cornelissen B, Pouget JP (2019) Call to arms: need for radiobiology in molecular radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46 (8):1588-1590. doi:10.1007/s00259-019-04334-3

4. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

Vrhunski međunarodni časopis (M21)

- Topić Vučenović V, Rajkovača Z, Jelić D, Stanimirović D, Mikov M, Miljković B, Vučićević K (2021) Population exposure-response model of ¹³¹I in patients with benign thyroid disease. *Eur J Pharm Sci* 165:105942. doi:10.1016/j.ejps.2021.105942

Istaknuti međunarodni časopis (M22)

- Topić Vučenović V, Rajkovača Z, Jelić D, Stanimirović D, Vuleta G, Miljković B, Vučićević K (2018) Investigation of factors influencing radioiodine (^{131}I) biokinetics in patients with benign thyroid disease using nonlinear mixed effects approach. *Eur J Clin Pharmacol* 74(8): 1037-1045. doi:10.1007/s00228-018-2459-8

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34)

- Topić Vučenović V, Rajkovača Z, Jelić D, Stanimirović D, Mikov M, Miljković B, Vučićević K (2021) The influence of biologically effective dose (BED) on the ^{131}I therapy response in patients with benign thyroid disease – nonlinear mixed effect modelling approach. Sydney 2021 Virtual Meeting. Population Approach Group in Australia and New Zeland – PAGANZ, Jan 27-29,2021. <https://www.paganz.org/abstracts/the-influence-of-biologically-effective-dose-bed-on-the-131i-therapy-response-in-patients-with-benign-thyroid-disease-nonlinear-mixed-effect-modelling-approach/>
- Topić Vučenović V, Vučićević K, Rajkovača Z, Stanimirović D, Vuleta G, Jelić D, B M (2017) Investigation of influence of anti-thyroid drug discontinuation time on ^{131}I biokinetics in patients with benign thyroid disease. 30th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Oct 21-25, 2017, Vienna. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44 (Suppl 2): S809
- Topić Vučenović V, Vučićević K, Rajkovača Z, Stanimirović D, Vuleta G, Jelić D, Miljković B (2017) Nonlinear mixed effects modelling approach for investigation of ^{131}I kinetics in patients with benign thyroid disease. Annual Meeting of the Population Approach Group Europe – PAGE 26, Jun 6-9, 2017, Budapest, Hungary. Abstract 7151. <https://www.page-meeting.org/?abstract=7151>

Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M64)

- Topić Vučenović V, Jelić D, Rajkovača Z, Miljković B, Vučićević K (2018) Investigation of the influence of functional thyroid volume on the probability of ^{131}I therapy outcome in patients with benign thyroid disease. VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 10-14. oktobar 2018, Beograd, Srbija. Zbornik sažetaka. *Arh farm* 68(2): 360-361
- Topić Vučenović V, Jelić D, Rajkovača Z, Miljković B, Vučićević K. (2018) Prediction of the radioiodine therapy outcomes in patients with benign thyroid disease based on pre-therapeutic dosimetry. Kongres nuklearne medicine Srbije 2018 sa međunarodnim učešćem, 27-29. septembar 2018, Beograd, Srbija. Program i zbornik sažetaka; 135

5. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Terapija radiofarmaceuticima u savremenoj nuklearnoj medicini teži individualnom pristupu pacijentu radi postizanja efikasnog lečenja uz poštovanje ALARA principa, čime se smanjuje

izlaganje zračenju i rizik za pacijente, njihove porodice i medicinsko osoblje. Ova težnja je i formalizovana u članu 56 direktive Saveta Evropske unije EURATOM 2013/59 koja je stupila na snagu 2018. godine i kojom se nalaže individualno planiranje svih formi radioterapije, uključujući i terapijsku nuklearnu medicinu. Međutim, nedavna istraživanja kliničke prakse su pokazala različite interpretacije ovih zahteva u kliničkoj praksi nuklearne medicine, pri čemu još uvek nedostaju optimizovane metode doziranja radiofarmaceutika. Ovo se odnosi i na terapiju benignih oboljenja štitaste žlezde ^{131}I , gde se pristupi doziranju kreću od propisivanja fiksnih doza aktivnosti, pa do dozimetrijskih procedura koje podrazumevaju individualno određivanje biokinetike ^{131}I .

Ova doktorska disertacija kroz razvoj populacionog biokinetičkog i dinamičkog modela ^{131}I kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde daje doprinos individualizaciji terapije ^{131}I i utvrđivanju optimalne metode doziranja u ovoj populaciji pacijenata.

Populaciona farmakokinetička i farmakodinamička analiza pristupom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata danas jeste integralni deo procesa razvoja i primene lekova, ali u oblasti biokinetike i dozimetrije radiofarmaceutika nije mnogo korišćena. Rezultati ove disertacije potvrđuju da je moguće primeniti ovaj metod za razvoj biokinetičkog modela ^{131}I u populaciji odraslih pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde uz korišćenje programa *NONMEM*[®] na osnovu rutinskih kliničkih podataka o fiksacijama ^{131}I . Ovom analizom je dobijena adekvatna procena populacionih i individualnih vrednosti biokinetičkih parametara, interindividualne i intraindividualne varijabilnosti. Takođe, identifikovani su faktori biokinetičke varijabilnosti i kvantifikovan je njihov uticaj. Za individualni pristup doziranju potrebno je poznavanje individualnih vrednosti biokinetičkih parametara pacijenta. U kliničkim uslovima u kojima često, iz različitih razloga, nije moguće izvršiti veći broj merenja potreban za klasičnu biokinetičku analizu, populacioni biokinetički model može da se upotrebi kao *a priori* informacija za njihovo predviđanje primenom metode *Bayes*-ove procene uz manji broj direktnih merenja, ili kada merenja nisu moguća, obezbeđuje procenu vrednosti parametara samo na osnovu demografskih i kliničkih karakteristika pacijenta uključenih u model, u čemu se ogleda značaj razvijenog modela.

U okviru disertacije razvijen je i populacioni dinamički model tj. model proporcionalnih šansi za ordinalne kategoričke podatke za verovatnoću ishoda terapije benignih oboljenja štitaste žlezde ^{131}I . Razvoj ovog modela omogućio je da se ispita korelacija različitih mera izloženosti sa verovatnoćom ishoda terapije i tako utvrdi optimalan pristup doziranju, da se proceni interindividualna varijabilnost u odgovoru na terapiju i ispituju različiti faktori uticaja. Rezultati istraživanja pokazali su da apsorbovana doza zračenja i *BED* imaju bolju korelaciju sa ishodom u odnosu na ostale ispitane mere izloženosti, pri čemu je *BED* kao informativnija mera prema *AIC* uključena u finalni model. Rezultati ovog istraživanja, takođe, ukazuju da bi primena *BED* formalizma mogla da omogući korak dalje u personalizaciji terapije kroz individualizaciju apsorbovanih doza zračenja, kao i da bi ciljne vrednosti *BED* trebalo definisati za subpopulacije pacijenata sa različitim funkcionalnim volumenom štitaste žlezde.

6. Provera originalnosti doktorske disertacije

Korišćenjem programa *iThenticate* u Univerzitetskoj biblioteci Svetozar Marković, Beograd završena je provera originalnosti doktorske disertacije. Dobijena vrednost za *Similarity index* iznosi 5% i ovaj stepen podudarnosti posledica je podudarnosti ličnih imena, citata, reči korišćenih u opisu metodologije, uobičajenih fraza koje se koriste u opisu rezultata istraživanja, kao i publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz rezultata ove doktorske disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika. Shodno tome,

može se izvesti zaključak da je priložena doktorska disertacija kandidata dipl. farm. Valentine Topić Vučenović originalno naučno delo.

7. Mišljenje i predlog komisije

Doktorska disertacija pod nazivom „**Razvoj populacionog biokinetičkog i dinamičkog modela radioaktivnog joda (¹³¹I) i primena u optimizaciji doziranja kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde**“, čija je izrada odobrena na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka na Univerzitetu u Beogradu održanoj 25.9.2018. godine, kandidata dipl. farm. Valentine Topić Vučenović, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, odgovarajućoj metodologiji, iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji, i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume adekvatno napisanog naučnog dela. Može se konstatovati da je kandidat uspešno ostvario postavljene ciljeve, što je potkrepljeno objavljivanjem rezultata disertacije u vrhunskom i istaknutom časopisu međunarodnog značaja. Komisija, stoga, sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Univerziteta u Beogradu – Farmaceutskog fakulteta da prihvati pozitivan izveštaj o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom „**Razvoj populacionog biokinetičkog i dinamičkog modela radioaktivnog joda (¹³¹I) i primena u optimizaciji doziranja kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde**“, i kandidatu dipl. farm. Valentini Topić Vučenović odobri javnu odbranu doktorske disertacije po dobijanju saglasnosti Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 30. avgust 2021. godine

ČLANOVI KOMISIJE

dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

dr sc. Zvezdana Rajkovača, redovni profesor
Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

dr sc. Momir Mikov, redovni profesor
Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

dr sc. Dijana Jelić, vanredni profesor
Univerzitet u Banjoj Luci, Prirodno-matematički fakultet

dr sc. Marija Jovanović, docent
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
