

Diferansiye Tiroid Kanseri ve Radyoaktif İyot Tedavisi
Differentiated Thyroid Cancer and Radioactive Iodine Treatment

Serdar Savaş Gül¹, Öznur Dilek Çiftçi¹, Zekiye Hasbek²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nükleer Tıp
Anabilim Dalı, Tokat.

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim
Dalı, Sivas.

Yazışma Adresi:

**Yrd. Doç. Dr. Serdar Savaş
Gül**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
AD, Tokat.

Kaleardı Mahallesi. Muhittin
Fisunoğlu Caddesi. Ali Şevki
Erek Yerleşkesi Tıp
Fakültesi-Merkez/Tokat

Tel:03562129500

GSM: 05432712122

E-mail:

serdarsavasgul@mynet.com

Özet

Radyoaktif iyot tedavisi tiroid kanserli hastaların cerrahi tedavisi sonrası kalan dokuları ve tiroid kanserinin vücuttaki dağılım odaklarını yok ederek kanserin nüksetme olasılığını ortadan kaldıran bir tedavi yöntemidir. Radyoaktif iyot ile ablasyonun bakiye tiroid dokusunu, bu dokuda veya diğer alanlarda okkült mikroskopik karsinom odaklarını yok etmesi: Daha sonra oluşan reküren ve persistan hastalığın kolay bir şekilde tanısına, tedavi dozunun bu odaklarda tutulumunun artmasına, takipte serum tiroglobulin seviyelerinin bir tümör belirteci olarak kullanılmasına olanak verecektir. Radyoaktif iyot tedavisi ile hastaların takipleri daha kolay yapılabilmekte ve beklenen sağ kalım süresi uzamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, Radyoaktif iyot tedavisi

Abstract

Radioactive Iodine treatment is a method that eliminates the cancer recurrence by eradicating the remnant gland after surgery and thyroid cancer that have spread to lymphnodes and other parts of the body. Radioactive Iodine ablation destroyed remnant throid tissue and occult microcarcinoma foci. As a result of this, recurrence and persistant disease are diagnosed easily and plasma thyroglobulin levels are used in follow-up patients. With Radioactive Iodine treatment, follow-up patients can be made easily and expected survival time is prolonged.

Key Words: Thyroid cancer, Radioactive iodine treatment

Giriş

Tiroid kanseri belirgin farklılıkları olan bir grup tümörü kapsar. Foliküler hücrelerden köken alan diferansiye tiroid kanserleri (DTK) tüm malign kanserler içerisinde nadir görülüyor olmakla birlikte, endokrin sistem kanserleri arasındaki sıklığı fazladır. Özellikle diferansiye tiroid kanserlerinin (folliküler ve papiller) görülme sıklığı son 30 yılda artmıştır ve sadece ABD’de tüm yeni kanser vakalarının %1’ini oluşturur (1). 1973-2001 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde tiroid kanseri sıklığı iki kattan fazla artış göstermiş, 1973’de 3.6/100000 olan oran 2.4 katlık bir artışla 2002’de 8.7/100000’e çıkmıştır (2). Dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda bu artışın nedeni, iyonizan radyasyon (3), iyot profilaksisi (4) ve histolojik tanı kıstaslarındaki değişiklikler (5) ile ilişkilendirilse de, artışın esas nedeninin, boyun ultrasonografisinin sıklıkla kullanılması ve genellikle erken dönem kanserleri olan ve “rastlantısal” olarak adlandırılan, bulgu vermeyen tiroid kanserlerinin saptanması olduğu da literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır. (2,6). Ayrıca tiroid kanserlerinin moleküler etyolojik faktörleri konusunda da çok sayıda araştırma yapılmaktadır (7) ve özellikle BRAF mutasyonunun nöks papiller tiroid kanserinde (PTK) yüksek

prevalansı üzerinde durulmaktadır (8). Hatta Xing ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmaya göre, PTK hastalarında BRAF V600E mutasyonunun varlığı, tiroid kanseri ile ilişkili mortalite artışı ile ilişkilidir (9).

Papiller tiroid kanseri, tüm tiroid kanserlerinin içerisinde en sık görülen ancak en az agresif olan tipidir. Bununla birlikte, sıklıkla multifokal olması, tanısında yaklaşık % 80’inde servikal lenf nodlarında mikrometastazların olması ve hastaların yaklaşık % 10-15’inde akciğerde gizli metastazlarının olması bu tümöre hassasiyetle yaklaşılmamasını gerektirir (10). Folliküler tiroid kanseri ise ikinci en sık görülen DTK grubudur. Papiller tiroid kanserlerine göre daha agresif seyreder ve en sık boyun lenf nodlarına, kemiklere ve akciğerlere metastaz yapar. Bununla birlikte iyot tutuyor olması bu grup kanserlerin de radyoaktif iyotla tedavi edilebilmesini sağlamaktadır.

Diferansiye tiroid kanserleri her yaşta görülebilir ancak hayatın ilk on yılındaki sıklık her iki cinsiyette de aynıdır, ama daha sonra kadınlarda orta yaşlarda (yaklaşık 40 yaş civarı) üç kat daha fazla görülmekte olup, bu dönem, erkeklerden yaklaşık 20 yıl daha öncedir. Buna rağmen kadınlarda en hızlı artan kanserdir (11). Her ne kadar tümör evresi

histolojik diferansiyasyonun en önemli prognostik faktörler olduğu bilinse de yaş, DTK için önemli prognostik faktörler içerisinde sayılmaktadır. Yaşı <16 yıl ve > 60 yıl olan hastalarda prognoz kötüdür (12,13).

Tiroid kanserlerinin görülme sıklığındaki artışa rağmen son 30 yıldır ölüm oranları hemen hemen tüm diğer kanserlerden daha fazla düşüş göstermiştir (14). Bu iyi sonuçlar tanı anında 40 yaş üzerindeki kadınlarda daha belirgindir (11). Bunun nedeni kesin olarak bilinmiyor olmakla birlikte, olası sebeplerinin erken tanı ve erken evredeki tümörlerin tedavisi olduğu düşünülmektedir (2,11). Literatürde, östrojenin tiroid kanserleri üzerindeki etkisi, östrojen seviyesi ile tümör insidansı ve agresifliği ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). Çoğunlukla erkekler daha ileri yaşlarda ve daha ileri evredeki kanser ile başvurular ve ABD’de erkeklerde kansere bağlı en hızlı artan ölüm nedeni haline gelmiştir (14).

Cerrahların çoğunun yaptığı gibi hastada ameliyat öncesi diferansiye tiroid kanseri teşhis edildiğinde yapılan ilk optimal tiroid cerrahisi; total ya da totale yakın tiroidektomidir (16-18). Aynı zamanda yüksek yayılım oranlarından ötürü yaşın ileri olması da (<45 yaş) total ya da totale yakın tiroidektomi için bir kriter olabilir. Geçici rekürren sinir

paralizisi en sık görülen yan etki olmakla birlikte, genellikle 6 ay içerisinde düzelir. Lenf nodu yayılımı durumunda lenf nodlarının çıkarılması tümörlü hastaların sağ kalım oranlarını belirgin derecede düzeltir (19). SEER 1988 ve 2003 yılı kayıtlarına göre, <45 yaş olan PTK hastalarında lenf nodu tutulumu sağkalım üzerinde etkili değilken, ≥45 yaş ve lenf nodu tutulumu olan PTK hastalarında ölüm oranı %46 daha fazla bulunmuştur (20). Total tiroidektomi ile birlikte profilaktik radikal boyun diseksiyonu konusunda farklı görüşler vardır. Birçok kılavuzda diseksiyon rutin olarak önerilmezken, Japonya’da ve Fransa’da uzman görüşleri de dikkate alınarak yapılması önerilmektedir (21). Ülkemizde profektik radikal boyun diseksiyonu rutin değildir. Total tiroidektomide görülebilen bütün malign tiroid dokusu normal tiroid parankimi ile birlikte başarılı bir şekilde çıkarıldığında bile, çoğunlukla tiroid yatağında bir miktar iyot tutulumu olabilir. Tekrarlama potansiyeli olan tümörlü hastalarda kalan tiroid dokusu radyoaktif iyot (iyot-131) verilerek yok edilmelidir (radyoablasyon) (22). Bu tedavinin amacı normal tiroid doku kalıntısı ve gizli tümörü yok etmek, serum tiroglobulin (tiroid kanser belirteci) ölçümleri ile beraber uzun süreli sağ kalımı sağlamaktır. Geriye dönük çalışmalar tümör nüksünde (23-25)

ve kansere özgü ölüm oranlarında ciddi bir azalma olduğunu göstermiştir (23).

Radyoaktif İyot Tedavisi

Çok iyi cerrahi operasyonlarla bile tiroidin komplikasyonsuz tam olarak çıkarılması nadirdir. Diferansiye tiroid kanserleri, normal tiroid dokusu gibi TSH cevabı oluşturma, tiroglobulin sekrete edebilme ve iyotu konsantre etme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi, bakiye tiroid dokusunu, bu dokuda veya diğer alanlarda okkült mikroskopik karsinom odaklarının yok edilmesini sağlayarak, daha sonra oluşan reküren veya persistan hastalığın kolay bir şekilde tanısına, tedavi dozunun bu odaklarda tutulumunun artmasına, takipte serum tiroglobulin seviyelerinin sağlıklı bir şekilde yorumlanmasına ve Tg testinin duyarlılığının artmasına olanak verecektir. Ayrıca yapılan çalışmalarda başarılı ablasyonun, rekürrensi azalttığı ve yaşam süresini uzattığı saptanmıştır (26,27).

I-131, yarı ömrü 8.02 gün olan, hem gama hem beta ışını salınımı yapan ve nükleer reaktörlerde üretilen yüksek enerjili bir radyoaktif maddedir. Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi tiroid kanserli hastaların cerrahi tedavisi sonrası kalan dokuları ve tiroid kanserinin

vücuttaki dağılım odaklarını yok ederek kanserin nüksetme olasılığını ortadan kaldıran, tüm dünyada kabul görmüş bir tedavi yöntemidir. Eksternal radyoterapi ile karşılaştırıldığında, RAI tedavisinin bazı avantajları vardır. Bunlardan en önemlisi tümör dokusuna verilen radyasyon dozunun daha yüksek olması ve ortalama 0.45mm'lik bir mesafede doku penetrasyonu sayesinde tümör dışı doku radyasyonunun az olmasıdır. Ayrıca eksternal radyasyon belirli bir bölgeye uygulanabilir. Oysa RAI tedavisi vücuda sistemik olarak verilir ve vücuttaki tüm tümör odaklarına ulaşılabilir. I-131'in vücuda alınmasının ardında haftalar hatta aylar içerisinde hücre ölümü oluşur.

İyot-131 ablasyon tedavisi histolojik olarak diferansiye tiroid kanseri olduğu kanıtlanmış olan her hastaya cerrahi takiben uygulanabilir. Cerrahi "Totale yakın tiroidektomi: Larengeal sinir ve paratiroid bezleri korunarak tiroidin tamamına yakınının çıkarılması" şeklinde olmalıdır. Subtotal tiroidektomi uygulanan olgularda TSH düzeyi (<25-30 µIU/mL) ve I-131 uptake düzeyine bakılarak ikinci bir cerrahi işlem ile kalan tiroid dokunu çıkarılmasına veya ikinci operasyon yapılamayanlara iyot-131 ablasyonu verilmesine karar verilir. Boyun ve uzak metastazı olan, cerrahi olarak primer tümörün tam olarak çıkarılmadığı

kanserlerde TSH düzeyine bakılmaksızın tedavi dozunda I-131 verilebilir (28).

Bu tedavinin esası, iyot-131'in fonksiyone tiroit dokusunda yerleşerek beta partikülleri aracılığı ile tiroid follikül hücrelerini tahrip etmesine dayanır. RAI tedavisi öncesinde en az iki hafta süreyle düşük iyot diyeti uygulanmalıdır. Bu amaçla iyotlu tuz, balık, konserve, kuruyemiş gibi iyot içerikleri fazla olan gıdalar ile, iyot içerikli öksürük şurupları, amiodaron ve kontrast madde gibi medikasyonlar kısıtlanır. I-131 kapsül şeklinde veya sıvı formda oral yolla verilir (25,29). İçerken, bir damla sıvının bile yere dökülmemesi için özen gösterilmelidir. Hasta tedavi öncesi 4-6 saat ve içtikten sonra 2 saat süre ile hiçbir şey yememeli ve içmemelidir. Radyoiyot tedavisi tiroid bezi hastalıklarının tedavisinde 50 yıldan beri başarıyla uygulanmaktadır. İyot-131 ile ablasyon tedavisi çok sayıda rehberde tedavi algoritmaları içerisinde yerini almıştır (30-32).

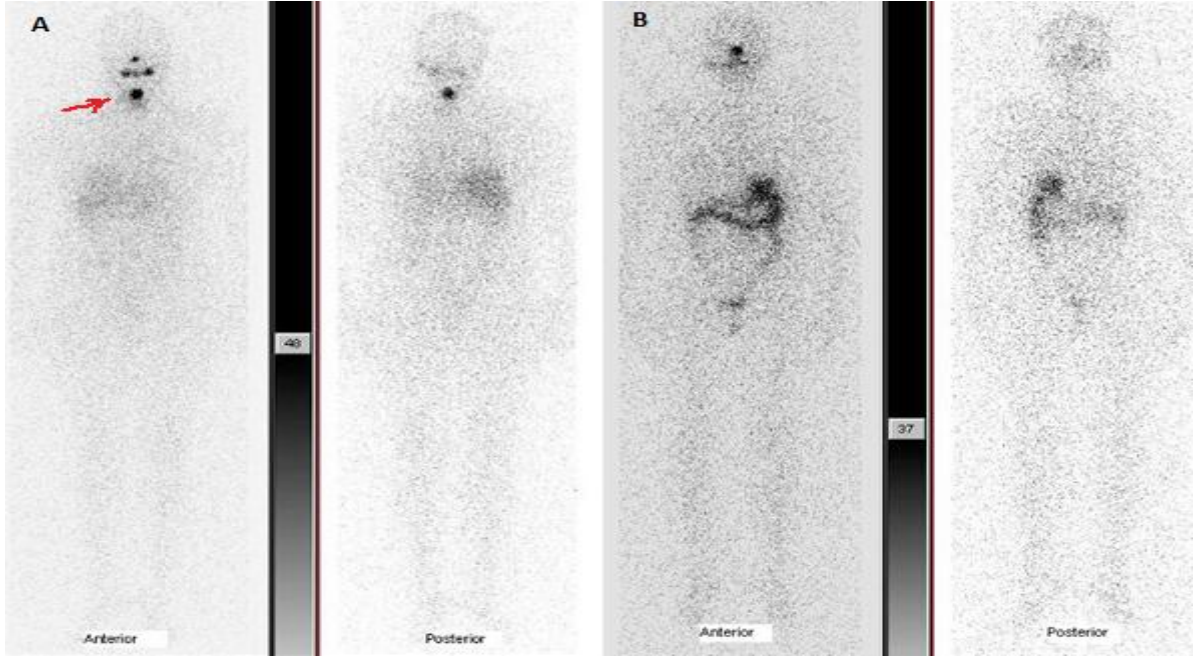
Tedavi öncesinde doz belirlenmesi amacıyla düşük doz I-131 ile tüm vücut taraması yapılabilir. Ancak rutin değildir. Tüm vücut iyot taramada artmış tutulum gösteren iyi differansiye tiroid tümörleri yüksek doz iyot-131 (50-200 mCi) ile tedavi edilirler. Sabit yüksek doz uygulaması, ablasyonda daha başarılı sonuçlar vermektedir. Belerwalters ve ark.

267 differansiye tiroid kanserli olguda ablasyon amacıyla 100-150 mCi iyot-131 tedavisi uygulamış, tedavi başarısını % 87 olarak bulmuşlardır (33). Özalp ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 66 differansiye tiroid kanserli olgu incelenmiş, 100-150 mCi ablasyon dozu verilen hastalarda tedavi başarısı %86 olarak saptanmıştır (34). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, ablasyon başarısında yeterli Tiroid Stimulan Hormon (TSH) uyarısı (>30 μ IU/mL), düşük iyotlu diyet verilmesi ve yüksek dozda iyot-131 tedavisi büyük rol oynamaktadır (33-35). Fonksiyone metastazların tedavisinde genellikle 100-200 mCi arasında doz tercih edilir.

Tedavi sırasında önemli yan etkiler görülmez. En sık karşılaşılabilen yan etki siyaloadenittir. Ancak bu yan etki hastanın yatışı sırasındaki bol su içimi ve limon veya limonlu şeker yenmesi gibi basit tedbirlerle önlenabilir. Dikkat edilmesi gereken yan etkilerden biri ise akciğer metastazı olan hastalarda, özellikle yüksek doz kümülatif aktivite verilen hastalarda (>600 mCi) muhtemel olan akciğer fibrozisidir. Ayrıca tekrarlayan yüksek doz tedavi alan hastalarda kemik iliği depresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Verilen radyoaktif madde dozu yüksek olduğu için hastanın; kurşun zırhlaması yapılmış özel havalandırma sistemi ve atıklar için bekletme sistemi olan

radyoaktif iyot odalarında misafir edilmesi gereklidir. Üzerindeki aktivite miktarı belirlenen limitlere düşmeden hasta evine gönderilmemektedir. Ayrıca radyoaktif iyot tedavisi sonrası ve takiplerinde tüm

vücut tarama görüntülemesi yapılarak, rezidü doku veya metastatik odaklar görüntülenebilir ve tedavinin etkinliği değerlendirilebilir (Resim 1).



Resim 1. Opere papiller tiroid kanserli bir olguda, 100 mCi iyot-131 tedavisi sonrası 7. gün tüm vücut tarama sintigrafisinde (A) boyun bölgesinde izlenen rezidü tiroid dokusuna ait aktivite tutulumunun, 6. Ayda yapılan düşük doz ile yapılan tüm vücut tarama sintigrafisinde (B) kaybolduğu gözlenmektedir.

I-131'in fonksiyone tiroid dokularında tutulumunda bazı faktörler etkilidir. I-13'in uptake derecesi, dokudaki kalış zamanı, hedef dokudaki hücrelerin radyasyon duyarlılığı ve diferansiyasyonu bunlar arasında sayılabilir. Diferansiye tiroid kanserli hastalarda cerrahi tedavi sonrasında yüksek doz radyoaktif iyot ile ablasyon uygulanması, tedaviyi tamamlayıcı rol oynamaktadır. Bu sayede serum tiroglobulin seviyesi, boyun ultrasonografi gibi kolay, rutin tetkiklerle

hastaların takipleri daha kolay yapılabilmektedir.

Kaynaklar

1. Mazzaferri EL. An overview of the management of thyroid cancer. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P, eds. Practical Management of Thyroid Cancer; A Multidisciplinary Approach. London: Springer-Verlag, 2006: 1-28

2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
3. Heidenreich WF, Kenigsberg J, Jacob P, et al. Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after Chernobyl accident. *Radiat Res*. 1999;151:617-25.
4. Huszno B, Szybinski Z, Przybylik-Mazurek E, et al. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotype and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2,suppl):71-6.
5. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control*. 2003;14:13-7.
6. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:133-9.
7. Özdemir S, Özdemir Ö. Tiroid kanserinde moleküler etyolojik faktörler. *Cumhuriyet Tıp Derg*. 2014;36:128-46.
8. Walts AE, Pao A, Sacks W, Bose S. BRAF genetic heterogeneity in papillary thyroid carcinoma and its metastasis. *Hum Pathol*. 2014;45(5):935-41.
9. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309(14):1493-501.
10. Fitzgerald PA. Endocrine Disorders. In: Papadakis MA, McPhee SJ eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Chapter 26, USA, 2014, 53th edition, 1053-149.
11. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER'Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs. National Cancer Institute, 2004.
12. Calò PG, Medas F, Loi G, Erdas E, Pisano G, Nicolosi A. Differentiated thyroid cancer in the elderly: Our experience. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 2:140-3.
13. Mihailovic J, Nikoletic K, Srbovan D. Recurrent disease in juvenile differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors, treatments, and

- outcomes. *J Nucl Med.* 2014;55(5):710-7.
14. Ries LAG, Harkins D, Krapcho D, et al. SEER cancer Statistics review, 1997-2003, posted to the SEERWeb site, 2006.
 15. Papaleontiou M1, Haymart MR. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(1):1-7.
 16. Mazzaferi EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1447-63.
 17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:109-42.
 18. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American Collage of Surgeons Commission on cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer.* 2000;89:202-17.
 19. Scheuman GFW, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18:559-68.
 20. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery.* 2008;144(6):1070-7.
 21. Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Suárez C, Pellitteri PK. Impact of prophylactic central neck dissection on oncologic outcomes of papillary thyroid carcinoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Jun 11.
 22. Mazzaferi EL. Thyroid remnant 131 I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1997;7:265-71.
 23. Mazzaferi EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-28.
 24. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:414-24.

25. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:33-7.
26. Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of nuclear medicine*; WB Saunders Company, Philadelphia PA, USA, 1998;118-23.
27. Görpe A, Cantez S. *Pratik nükleer tıp.* İstanbul Ün. Tıp Fak. Vakfı; 1992:302-6.
28. Doğangün Y. Diferansiye tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot (I-131) ablasyonu ve tedavisi uygulama kılavuzu *Turk J Nucl Med.* 2001;10:23-7.
29. Kibar M, Doğruca Yapar Z. *Radyonüklid Tedavi Arşiv.* 2001;10:347-93.
30. Cooper et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009;19:11.
31. Guidelines for the management of thyroid cancer. British Thyroid Association Royal College of Physicians 2007;Second edition.
32. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2012 ISBN NO: 978-605-4011-15-5.
33. Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, et al. An analysis of "Ablation of Thyroid Remnants" with I-131 in 511 patients from 1947–1984: Experience at University of Michigan. *JNM.* 1984;25:1287-93.
34. Özalp E, Yağcıoğlu H, Atasever T, et al. Diferansiye tiroid kanserli olgularda rezidü doku ve dozun ablasyon başarısına etkisi. *Ankara Tıp Mecmuası.* 1994;47:663-70.
35. Aras T, Kıratlı P, Sarı O, et al. Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda I-131 tedavisinin etkinliği. *Genel Tıp Derg.* 2001;11:77-80.

