



TİROİD HASTALIKLARINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

Kerim ŞEKER¹

GİRİŞ

İyot izotoplarının nükleer tıptaki önemi tartışılmazdır. Mevcut birçok izotop bulunmasına rağmen ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I ve ¹³¹I izotopları tıp ve biyolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. ¹²³I tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografide (SPECT) görüntüleme için yaygın olarak kullanılmaktadır. ¹²⁴I pozitron yayar ve pozitron emisyon tomografisinde (PET) görüntüleme ajanı olarak kullanılır. ¹²⁵I nükleer tıpta özellikle araştırmalarda ve in vitro deneylerde yeni radyofarmasötiklerin araştırılmasında ve geliştirilmesinde önemli rol oynar. Ancak enerjisinin düşük olması nedeniyle görüntüleme için kullanılmaz. Prostat kanserinde ve beyin tümörleri için brakiterapide kullanılmaktadır (1). ¹³¹I ise yüksek enerjili beta emisyonu sayesinde diferansiye tiroid kanserlerinin ve hipertiroidizmin tedavisi için yaklaşık 80 yıldır majör tedavi seçenekleri içerisinde yer almaktadır. Ayrıca gama emisyonu ile tedavi sonrasında tedavi etkinliğinin görüntülenmesini de sağlamaktadır (2). Bu bölümde benign ve malign tiroid hastalıklarında ¹³¹I ile radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi üzerinde durulacaktır.

İYOT-131 (¹³¹I)

Teranostik terimi 2000'li yılların başında popüler hale gelmiştir ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yunanca *therapo* (terapi) ve *gnosis* (bilmek) kelimelelerinin birleşimidir (3, 4). Radyoteranostik kavramı klinik olarak 80 yılı aşkın bir süredir benimsenmiştir. ¹³¹I'in 1942'de Saul Hertz tarafından Graves hastalığında, ardından da 1946 yılında tiroid kanserinin tedavisinde kullanılması teranostiğin erken örneklerinden biridir (5, 6). O dönemden beri RAİ nükleer tıpta temel

¹ Uzm. Dr., Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, kerimskr@gmail.com

BRAF mutasyonlarının aktive edilmesi RAİ tedavisine yanıt için gerekli olan diferansiyasyon özelliklerinin kaybına neden olurken, blokajının ise deneysel modellerde RAİ alımını geri getireceği iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Somatik BRAF ve RAS mutasyonları olan RAİ dirençli DTK'li hastalarda spesifik hedefli inhibitörler ile tedavinin, hastaların üçte ikisinde RAİ yanıtını eski haline getirebileceği ve RAİ uygulamasına izin vererek tümör boyutların üçte birine kadar küçülmesini sağlayacağı gösterilmiştir. Öte yandan, MAPK yolağının aktivasyonu, sodyum iyot ortak taşıyıcısı da dahil olmak üzere çeşitli tiroid genlerinin inhibisyonuna neden olarak, yeniden farklılaşma ajanı olarak Selumetinib gibi seçici MAPK bloke edici ajanların araştırılmasının önünü açmıştır (43).

SONUÇ

Radyoaktif iyot izotopları 1940'lı yılların başından itibaren tiroid hastalıklarının hem görüntülemesinde hem de tedavisinde nükleer tıbbın temel taşlarından biri olmuştur. ¹²³I SPECT görüntüleme yaygın olarak kullanılırken, pozitron yayan radyoizotop olan ¹²⁴I PET görüntüleme kullanılır. Yüksek enerjili beta partiküllerine sahip olan ¹³¹I ise hem benign hem de malign tiroid hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Toksik adenom, toksik multinodüler guatr ve Graves hastalığında antitiroid ilaçları tolere edemeyen ve cerrahi yapılamayan hastaların tedavisinde güvenle kullanılabilir. Tiroid foliküler hücrelerinin iyot metabolizması özelliklerini koruyan diferansiye tiroid kanserlerinde ise mevcut risk sınıflamaları değerlendirilerek tiroid kanseri hastalarının tedavisinde de remnant ablasyonu, adjuvan tedavi ve bilinen hastalığın tedavisi amaçları ile kullanılabilir. Hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir ve başta lakrimal bezler, tükürük bezleri ve gastrointestinal sistem olmak üzere tiroid dışı organlarda da iyot tutulumu olmasına rağmen ciddi yan etkiler olmadan güvenle kullanılabilir. Tiroid kanserlerinde diferansiyasyon kaybına bağlı olarak radyoaktif iyot tutulumu kaybolabilir, bu durum hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Bu hastaların tedavisinde de özellikle son yıllarda kullanıma giren ikinci sıra hedefe yönelik ajanlar umut verici görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferris T, Carroll L, Jenner S, Aboagye EO. Use of radioiodine in nuclear medicine-A brief overview. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2021;64(3):92-108. DOI: 10.1002/jlcr.3891
2. Al-Shakrah IA. Radioprotection using iodine-131 for thyroid cancer and hyperthyroidism: a review. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12(6):905-12. DOI: 10.1188/08.CJON.905-912
3. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol.* 2005;6(2):112-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)01737-7
4. Frangos S, Buscombe JR. Why should we be concerned about a “g”? *Eur J Nucl Med Mol Imma-*

- ging. 2019;46(2):519. DOI: 10.1007/s00259-018-4204-z
5. Hertz S, Roberts A, Salter WT. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. IV. The metabolism of iodine in Graves' disease. *J Clin Invest.* 1942;21(1):25-9. DOI: 10.1172/JCI101275
 6. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc.* 1946;132(14):838-47. DOI: 10.1001/jama.1946.02870490016004
 7. O'Malley JP, Ziessman HA. Nuclear medicine and molecular imaging: the requisites e-book: Elsevier Health Sciences; 2020.
 8. Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012;15(2):120-3.
 9. Leonard JP, Siegel JA, Goldsmith SJ. Comparative physical and pharmacologic characteristics of iodine-131 and yttrium-90: implications for radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2003;21(2):241-52. DOI: 10.1081/cnv-120016421
 10. Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, Orsolini F, Vitti P, Strauss HW. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 2021;62(3):304-12. DOI: 10.2967/jnumed.120.243170
 11. Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. *Semin Nucl Med.* 2000;30(2):88-97. DOI: 10.1053/nm.2000.4597
 12. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-86. DOI: 10.1159/000490384
 13. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(11):2218-28. DOI: 10.1007/s00259-010-1536-8
 14. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
 15. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(2):197-202. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00635.x
 16. Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1984;101(4):488-90. DOI: 10.7326/0003-4819-101-4-488
 17. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(1):69-75. DOI: 10.1530/EJE-07-0450
 18. Kyrilli A, Tang BN, Huyge V, Blocklet D, Goldman S, Corvilain B, et al. Thiamazole Pretreatment Lowers the (131)I Activity Needed to Cure Hyperthyroidism in Patients With Nodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2261-7. DOI: 10.1210/jc.2015-1026
 19. Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy. *Endocr J.* 2005;52(2):237-40. DOI: 10.1507/endocrj.52.237
 20. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. *J Nucl Med.* 2012;53(10):1633-51.
 21. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(10):1489-95. DOI: 10.1007/s002590100621
 22. Häscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, et al. 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*. 2013;40(7):1126-34. DOI: 10.1007/s00259-013-2387-x
23. Nies M, Cantineau AEP, Arts E, van den Berg MH, van Leeuwen FE, Muller Kobold AC, et al. Long-Term Effects of Radioiodine Treatment on Female Fertility in Survivors of Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2020;30(8):1169-76. DOI: 10.1089/thy.2019.0560
 24. Zhang X, Shan G, Liu Q, Lin Y. Regarding the manuscript entitled 'Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism'. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2410-1. DOI: 10.1007/s00259-019-04522-1
 25. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):614-7. DOI: 10.1056/NEJMp1604412
 26. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-11. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12488-9
 27. Ciarallo A, Rivera J. Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(2):285-91. DOI: 10.2214/AJR.19.22626
 28. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
 29. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388
 30. Valerio L, Maino F, Castagna MG, Pacini F. Radioiodine therapy in the different stages of differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022:101703. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101703
 31. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):618-26. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30113-X
 32. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674-85. DOI: 10.1056/NEJMoa1109589
 33. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42. DOI: 10.1089/thy.2006.16.1229
 34. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892-9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
 35. Leenhardt L, Leboulleux S, Bournaud C, Zerdoud S, Schwartz C, Ciappuccini R, et al. Recombinant Thyrotropin vs Levothyroxine Withdrawal in 131I Therapy of N1 Thyroid Cancer: A Large Matched Cohort Study (ThyrNod). *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1020-8. DOI: 10.1210/jc.2018-01589
 36. Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1519-25. DOI: 10.1210/jc.2007-2357
 37. Sparano C, Moog S, Hadoux J, Dupuy C, Al Ghuzlan A, Breuskin I, et al. Strategies for Radioi-

- odine Treatment: What's New. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15). DOI: 10.3390/cancers14153800
38. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1986;27(10):1519-27.
 39. Burmeister LA, du Cret RP, Mariash CN. Local reactions to radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Am J Med*. 1991;90(2):217-22.
 40. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med*. 2003;44(3):451-6.
 41. Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, Toubert ME, Donadille B, Leenhardt L, et al. Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1408-16. DOI: 10.1093/humrep/dey222
 42. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59. DOI: 10.1007/s00259-008-0883-1
 43. Pitoia F, Jerkovich F, Trimboli P, Smulever A. New approaches for patients with advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *World J Clin Oncol*. 2022;13(1):9-27. DOI: 10.5306/wjco.v13.i1.9
 44. Karapanou O, Simeakis G, Vlassopoulou B, Alevizaki M, Saltiki K. Advanced RAİ-refractory thyroid cancer: an update on treatment perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(5):57-66. DOI: 10.1530/ERC-22-0006