

## **Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Radyoaktif İyot [I-131] Ablasyonu ve Tedavisi Uygulama Kılavuzu**

### **Türkiye Nükleer Tıp Derneği**

### **Endokrinoloji ve Radyonüklid Tedavi Çalışma Grubu**

Doğangün Yüksel (1), Murat Argon (2), Tamer Atasever (3), Y. Zeki Çelen (4), Levent Kabasakal (5), Binnur Karayalçın (6), K. Metin Kır (7), Özhan Özdoğan (8), Hayal Özkılıç (2), Oktay Sarı (12), Cüneyt Türkmen (5), Erhan Varoğlu (9), A. Fuat Yapar (10), Mahmut Yüksel (11).

(1) Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, (2) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, (3) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, (4) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, (5) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, (6) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, (7) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, (8) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (9) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, (10) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, (11) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalları, (12) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD.

Turk J Nucl Med, 2001, Vol. 10, (Supp)

### **Guideline for I-131 Ablation and Treatment of Well differentiated Thyroid Cancer**

Turkish Society of Nuclear Medicine

Endocrinology and Radionuclide Treatment Task Group

#### **1. Amaç**

- 1.1. Totale yakın veya total tiroidektomiye takiben kalan tiroid dokusunun ablasyonu.
- 1.2. Diferansiye tiroid kanseri metastaz ve nükslerinin tedavisi (Foliküler kanser, papiller kanser, Hürthle hücreli kanser).

#### **2. Radyofarmasötik**

- 2.1. [I-131] iyot (sodyum iyodür)

#### **3. Kontrendikasyon**

- 3.1. Kesin kontrendikasyon: gebelik

#### **4. Hasta Seçimi**

- 4.1. Histolojik olarak diferansiye tiroid kanseri olduğu kanıtlanmış olan her hastaya

cerrahiye 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) ve [I-131]-uptake düzeyine bakılarak ikinci bir cerrahi işlem ile kalan tiroid dokunun çıkarılmasına veya ikinci operasyon yapılmayanlara [I-131] ablasyonu verilmesine karar verilir.

- 4.2. Boyun ve uzak metastazı olan, cerrahi olarak primer tümörün tam olarak çıkarılmadığı kanserlerde TSH düzeyine bakılmaksızın tedavi dozunda I-131 verilebilir.

- 4.3. Tümör çapı 1 cm'den küçük, soliter ve noninvaziv olan (lenf, damar, kapsül invazyonu veya çok odaklı tümörü olmayan) papiller kanserli ve minimal invaziv folliküler kanserli hastalar dışında anlamlı radyoyot uptake'i (> %0.5) olan tüm olgular ablate edilir. Hipertiroid/Graves hastalarında saptanan diferansiye tiroid kanserine tümörün boyutuna bakılmaksızın radikal yaklaşılmalıdır.
- 4.4. Primer tümör operasyonla çıkarılmıyorsa,
- 4.5. Tümör büyüklüğüne bakılmaksızın 40-45 yaşın üzerindeki hastalarda, I-131 ablasyonu veya tedavisi öncelikle düşünülebilir.
- 4.6. Boyutuna bakılmaksızın diferansiyasyon derecesi düşük tiroid kanserlerinde önerilir.

### 5. Hastanın Hazırlanması

- 5.1. Ablasyon tedavisi
  - 5.1.1. Cerrahi sonrası 4-6 hafta hormon replasman tedavisi verilmeyerek TSH düzeyinin 30  $\mu$ U/ml değerinin üzerine çıkması beklenir. TSH düzeyinde artış olmayan olgularda rekombinant TSH uygulaması yapılabilir.
  - 5.1.2. TSH  $\geq$  30  $\mu$ U/ml, tiroglobülin  $\leq$  10 ng/ml olan olgulara I-131 tarama sintigrafisi yapılmadan doğrudan ablasyon dozu verilebilir. Olası 'Stunning' etkisi de böylece ortadan kaldırılmış olur. Tiroglobülin düzeyi değerlendirilirken antitiroglobülin antikor düzeyleri de dikkate alınmalıdır.
  - 5.1.3. Kalan tiroid dokusundaki [I-131] uptake'inden emin olmak için ve [I-131]-uptake düzeyini (24 saatte > % 0.5) değerlendirmek için ablasyon dozu verilmeden önce Tiroid Uptake Testi yapılabilir.
- 5.2. Nüks ve metastazların tedavisi
  - 5.2.1. Hastalara iyot uygulaması yapılmadan önce L-Tiroksin alanlarda 4 hafta, T3 alanlarda 2 hafta hormon replasman tedavisi kesilir. T4 alan hastalarda 2 hafta kesilen T4 yerine T3 verilebilir.

Bu olgularda [I-131]-tarama sintigrafisinden 2 hafta önce tüm tiroid hormonları kesilmelidir.

- 5.2.2. Nükseden tümör dokusunda ve metastatik odakta [I-131] tutulumunun olup olmadığını saptamak için tedavi dozu uygulanmadan önce (74-185 MBq = 2-5 mCi [I-131] ile ) tüm vücut tarama çalışması yapılır.
- 5.3. Uyarı ve Önlemler
  - 5.3.1. Gebelik ve çocuk emzirme durumu sorgulanır. Şüpheli durumlarda gebelik testi ile gebeliğin olmadığı onaylanır.
  - 5.3.2. I-131 uygulanmadan önce hastadan en az 1 hafta düşük iyotlu diyet alması istenir.
  - 5.3.3. Hastadan TEDAVİYİ kabul ettiğini gösteren imzalı bir belge alınır.
  - 5.3.4. Cerrahi sonrası gelişebilecek kord paralizi veya derin hipotiroidi nedeniyle oluşabilecek larenks ve kord ödemi için KBB konsültasyonu istenir.
  - 5.3.5. Akciğer veya beyin metastazı olan olgularda olası komplikasyonlar açısından steroid kullanılabilir.
  - 5.3.6. Hasta tedavi öncesi 4 saat ve tedavi sonrası 2 saat aç kalmalıdır.
  - 5.3.7. Tedavi öncesi hasta bilgilendirilerek, iyot uygulamasının yapıldığı gün boyunca ve tedaviyi takiben 8 gün bol miktarda sıvı alması istenir.
  - 5.3.8. Tükrük sekresyonunu artırmak için ilk 24-48 saat boyunca hastanın sakız çiğnemesi veya limon dilimi emmesi istenir.
  - 5.3.9. Her kullanım sonrası tuvaletin sifonunun 3 defa çekilmesi veya 3 kere bol su dökülmesini istenir.
  - 5.3.10. Odanın sık sık havalandırılması istenir.
  - 5.3.11. Yattığı süre boyunca hastadan düzenli olarak duş alması istenir.

### 6. Radyofarmasötigin Uygulanması

- 6.1. Hasta tedavi için ayrı bir banyosu bulunan izolasyon odasına alınır. Kullanılan oda diğer hastaların ve çalışanların radyasyona maruz kalmasını önleyecek tarzda seçilmelidir.

- 6.2. İyot sıvı olarak veya kapsül şeklinde uygulanacağı gibi belirgin kusması olan hastalara intravenöz olarak da verilebilir. Antiemetikler gerekirse kullanılabilir.
- 6.3. Zorunlu tecrit süresince ziyaretçi kabul edilmez. Hasta ile temasın gerektiği durumlarda radyasyon güvenliği kuralları uygulanır. İzolasyon odasından hastanın çıkarılma ve evine gönderilme zamanını tespit etmek için hastanın günlük olarak takip altında tutulması gerekir.
- 6.4. Hastanın yaydığı radyasyon dozu, 1 metreden yapılan ölçümde maruz kalınan doz 20  $\mu$ Sv/ saat düzeyine (11 mCi = 400MBq ayaktan tedavi dozuna) düşüldüğünde hasta taburcu edilir.
- 6.5. [I-131]'in tedavi dozu uygulandıktan 1 hafta sonra metastaz odaklarını göstermek amacı ile tüm vücut tarama sintigrafisi uygulanır. Tüm vücut tarama sintigrafisinden 1 gün önce I-131'in GİS atılımını arttırmak amacı ile laksatifler verilebilir.

## 7. Uygulanan I-131 Aktivite Miktarı

### 7.1. Ablasyon

- 7.1.1. Bakiye tiroid dokusunun ablasyonunda kullanılan doz sabit doz olarak verilebilir. Bu doz farklı merkezlerde 1-5 GBq (30-150 mCi) arasında değişmektedir. Tiroidin gram dokusuna 500 Gy'lik maruz kalınan radyasyon dozu verilecek şekilde doz hesabı da kabul edilebilir.

### 7.2. Nüks ve metastazlar

- 7.2.1. 5-7 GBq (150-200 mCi) aktivitede radyoyot dozu kullanılmalıdır. Diffüz akciğer metastazlarında uygulanacak doz seçilirken akciğerlerde gelişebilecek fibrozis komplikasyonu göz önüne alınmalıdır. Kemik metastazlarında daha yüksek dozlar kullanılabilir. Tedavi aralıkları hızlı büyüyen tümörler dışında 6 aydan kısa olmamalıdır, çünkü kısa aralıklar ile yüksek doz uygulamaları, lösemi oluşum riski ile bağlantılı gibi görülmektedir.

## 8. İlaç ve Diğer Etkileşimler

- 8.1. L-Tiroksin, iyot içeren ilaç ve yiyecekler bakiye tiroid dokusunda ve metastatik odaklarda radyoyot tutulumunu engelleyecektir.
- 8.2. Düşük iyotlu diyet uygulamasında alınmaması istenen yiyeceklerin listesi Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1

### SAKINILACAK YİYECEKLER

İyotlu tuz, kaya tuzu
Deniz ürünleri (balıklar dahil)
Süt, dondurma, peynir ve yoğurt
İşlenmiş et ürünleri (Salam, sosis vb.)( Taze et yenilebilir)
Tuzlu yiyecekler (cips, tuzlu bisküvi,kraker, çerezler)
Hazır kahve
Çay ve limonata
Konserve sebze ve meyveler
İspanak, marul gibi bazı sebzeler
Kırmızı biber içeren yiyecekler
Parlak kırmızı renkli hazır gıdalar (iyotlu boya içerebilir.)

- 8.3. Fonksiyone tiroid dokusunda iyot uptake'ini azaltan bileşikler ve ilaçların kesilmesi gereken süreleri Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2

İLAÇ ve BİLEŞİK ADI	SÜRE
Propiltiourasil	1 hafta
Perklorat	"
Sulfonamidler	"
Tapazole	"
Tiyosiyanat	"
Penisilin	"
Nitratlar	"
Antihistaminikler	"
Antikoagülanlar	"
İyot solüsyonları (topikal solüsyonlar, saç boyaları)	2-9 hafta
Bazı öksürük şurupları ve vitamin preparatları	2 hafta
Triiyodotironin (Cynomel)	2 hafta
Tetraiodotironin (Levotiron)	4-6 hafta
Intravenöz kontrast ajanlar (Hypaque, Ürografin vb.)	1-3 hafta
Oral kolesistografik ajanlar (Telepaque, Cholografın)	2-3 hafta
Bronkografi	6-12 ay
Miyelografi	2-10 yıl

## 9. İzleme

### 9.1. Tedavi sonrası kontrol

- 9.1.1. Tiroid kanseri için radyoyot tedavisi, tümörün hızla büyümesi veya tiroglobülin düzeyinin hızla artması gibi güçlü bir klinik endikasyon olmadıkça 4-6 aylık bir süre geçmeden önce tekrarlanmaz.
- 9.1.2. L-Tiroksin veya triiodotironin küçük dozlardan başlayarak idame doza çıkılmak üzere radyoyot tedavisini takiben 24-48 saatte başlanmalıdır.
- 9.1.3. Hedeflene TSH düzeyi  $< 0.1 \mu\text{IU/ml}$  olmalıdır. Duyarlılığı yüksek bir TSH ölçüm tekniği kullanılıyor ise TSH baskılaması için  $\leq 0.01 \mu\text{IU/ml}$  düzeyi kullanılabilir.
- 9.1.4. L-Tiroksinin TSH supresyonu sağlayıp sağlamadığından ve tiroglobülin düzeyinin artmadığından emin olmak için tedaviyi takiben 2.-3. ayda tiroid fonksiyon testleri ve tiroglobülin ölçümü yapılmalıdır. Tiroglobülin değerlendirilirken antitiroglobülin antikor değerlerinin bilinmesi ve tüm tiroglobülin ölçümlerinde aynı tekniğin kullanılması önemlidir.
- 9.1.5. Ablasyon veya tedaviden 6 ay sonra tiroid hormon tedavisi kesilerek, tüm vücut tarama sintigrafisi uygulanır ( $74-185 \text{ MBq} = 2-5 \text{ mCi}$  [I-131] ile).

Tiroglobülin ölçümü tedavinin etkinliğini değerlendirmede de kullanılır.

- 9.1.6. Sonuçlar normal ise ya beş yıl süre ile altı ayda bir ve sonra yılda bir sadece tiroglobülin ölçümü ile izlenir ve/veya 1 yıl, 2 yıl ve 5 yıl sonra [I-131] tüm vücut tarama sintigrafisi ile izlenir. [I-131] tüm vücut tarama sintigrafisi ile izlenen durumlarda sintigrafi öncesi yeterli TSH artışı sağlanmalıdır. Tüm vücut tarama sintigrafisindeki anormallik ve/veya tiroglobülin düzeyindeki değişiklikler görülür ise 5.2.1 maddesindeki işlemlere geçilir.
- 9.1.7. Ultrason, BT, MR ve göğüs grafisi gibi diğer görüntüleme yöntemleri de uygun şekilde kullanılmalıdır. Tiroid kanserli hastaların takibinde Thallium-201 Chloride, Technetium-99m Sestamibi, Technetium-99m Tetrofosmin, Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose ve Indium-111 pentetreotide kullanılabilir.
- 9.1.8. [I-131] ablasyon tedavisi uygulanmayan durumlarda bakiye tiroid dokusu nedeniyle tiroglobülin düzeyi yüksek olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olgularda 9.1.7 maddesindeki yöntemler kullanılır.

*Endokrinoloji ve radyonüklid tedavi grubunun diğer üyeleri: Biray Caner, İlknur Ak, Hayati Akın, Erkan Derebek, Kamil Kumanoğlu, Yavuz Narin, Filtiz Özdemir Özülker, Tamer Özülker, Ahmet Salan, Oktay Sarı, Güzin Töre, Orhan Yenici.*

## Kaynaklar

1. EANM Protocol - [I-131] Iodide, Adenocarcinoma of the thyroid. 2000. <http://www.eanmrc.org/Protocol/>
2. UCLA I-131 Radioiodine Ablative Therapy for Thyroid Cancer. February 1995 <http://www.crump.ucla.edu/NM-Meddiabook/protocols/>
3. Maxon HR, Thomas SR, Henzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1983;309(16):937-41.
4. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med. 1999;43(4):313-23.
5. Lewinski A, Ferenc T, Sporny S, et al. Thyroid carcinoma: Diagnostic and therapeutic approach; genetic background. Endocr Regul. 2000;34(2):99-113.
6. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. Endocr Pract. 2000;6(6):469-76.

7. Rubow S, Klopper J. Excretion of radioiodine in human milk following a therapeutic dose of I-131. *Eur J Nucl Med.* 1988;14(12):632-3.
8. Dydek GJ, Blue PW. Human breast milk excretion of iodine-131 following diagnostic and therapeutic administration to a lactating patient with Graves' disease. *J Nucl Med.* 1988;29(3):407-10.
9. John C. Harbert. In *Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma*, Harbert JC, Eckelman W C, Neumann RD (eds.): Nuclear Medicine, Diagnostic and Therapy, 5<sup>th</sup> ed. Thieme Medical Publishers, New York: 1996;pp 945-1019.
10. Atay-Rosenthal S. Controversies on treatment of well-differentiated thyroid carcinoma and factors influencing prognosis, Freeman LM (ed.) *Nuclear Medicine Annual*. Lippincott W&W, Philadelphia: 1999;pp.303-34.
11. De Keizer B, Koppeschaar HPF, Zelissen PM et al. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(2):198-202.
12. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(1):98-105.
13. Hurley JR, Becker DV. The use of radioiodine in the management of thyroid cancer. In Freeman LM, Weissman HS (eds.), *Nuclear Medicine Annual*. Raven NY: 1983;pp.329-84.
14. Mountford PJ., O'Doherty MJ. Restrictions following iodine-131 treatment- a time for change or more data required? *Eur J Nucl Med.* 1994;21(9):903-5.
15. Hurly JR, Becker DV. Treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. In Gottschack A, Hoffer PB, Potchen EJ, Berger HJ, eds. *Diagnostic Nuclear Medicine*, 2th ed. Williams & Wilkins. Baltimore: 1988;pp. 792-814
16. Tonami N, Hisada K. Tl-201 Scintigraphy in postoperative detection of thyroid cancer; A comparative study with I-131. *Radiology.* 1980;136:461-4
17. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, et al. Role of thallium-201 total-body scintigraphy in follow up of thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1986;27(12):1854-7.
18. Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M., et al. Clinical utility of technetium-99m methoxisobutylisocyanide imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy and serum thyroglobulin quantitation. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(11):1330-8.
19. Russo R, Col A, Cappaglig M, et al. Tc-99m Sestamibi scan in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 1996;23:55
20. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, et al. FDG PET of recurrent or metastatic I-131negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2000;41(6):1010-5.
21. Wang W, Macapinlac H, Larson S, et al. [18F] 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2291-302.
22. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Treatment Guidelines for Patients With Thyroid Nodules and Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Arch Intern Med.* 1996;156(19):2165-72.
23. AACE Clinical Practice Guideline for The Management of Thyroid Carcinoma. 1997, <http://www.aace.com/guidelines/thycancer.html>
24. Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: 'complete' rational approach. *World J Surg.* 2000;24(8):942-51.
25. Hladik III WB, Ponto JA, Lentle BC, Laven DL. Iatrogenic alterations in the biodistribution of radiotracers as a result of drug therapy: Reported Instances In Hladik III WB, Saha GB, Study KT, Friedman BE, eds. *Essentials of Nuclear Medicine Science*. Williams & Wilkins, Baltimore: 1987:189-219.