



Teranostik Yaklaşımın Atası: Radyoaktif İyot “Radyonüklit Tedavi İçin Bir Prolog”

Ancestor of Theranostic Approach: Radioactive Iodine “A Prologue to Radionuclide Therapy”

Levent Kabasakal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Radyasyon ve radyoaktivitenin ilk keşfinden sonra nükleer enerjinin kullanımı iki ayrı yönde seyretmiştir. Nükleer enerjinin insanlık yararına kullanımı nükleer teknolojilerin çeşitli endüstriyel alanlarda kullanılmasının yanında en fazla sağlık alanında olmuştur. Radyoaktivitenin sağlık alanında kullanımı büyük ölçüde radyoaktif iyodun tiroit hastalıklarında kullanılmasıyla başlamıştır ki zaman içerisinde nükleer tıp biliminin kurulmasına sebep olmuştur. Tiroit kanserinin radyoaktif iyot ile tedavisi kanser tedavisi için ideal bir modeli teşkil eder. Bu model modern tıp biliminde güncel hale gelen teranostik, hedeflenmiş tedavi ve kişiselleştirilmiş tedavi kavramlarının doğmasına sebep olmuştur. Radyoaktif iyot tedavisinin ortaya çıkması çok sayıda Nobel ödülü almış devrimsel nitelikteki bilginin bir araya gelmesiyle ortaya çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Radyoaktivite, radyasyon, radyoaktif iyot, tiroit kanseri, teranostik, hedeflenmiş tedavi, kişiselleştirilmiş tedavi

Abstract

After the invention of radioactivity, nuclear energy has been used in two different ways. For the favor of humanity, nuclear technology is used in different industries but mostly for the human health. For the human health, radionuclides were first applied in the therapy of cancer, which resulted in the foundation of science of nuclear medicine. The first radionuclide that is used for radionuclide therapy is radioiodine (in thyroid cancer). Radioiodine therapy for thyroid cancer is an ideal model for contemporary targeted cancer therapy. Its use has led to the development of contemporary concepts of theranostics, targeted therapy and individualized therapy. The development of radioiodine therapy could be possible by bringing several Nobel prize winner revolutionary knowledge together.

Keywords: Radioactivity, radiation, radioiodine, thyroid cancer, targeted therapy, individualized therapy

Giriş

Ne olduğunu bilemediği için “X” adını verdiği ışınları, Aralık 1895’de yayınlayan Wilhelm Conrad Röntgen 1901 yılında ilk Nobel Fizik ödülünü aldığı anda, bilim adamları arasında Röntgen ışınları büyük ilgi uyandırdı ve sayısız bilim adamı bu konuda çalışmaya başladı. Oysa, Henri Becquerel’in tamamen rastlantı sonucu bulunduğu ve Şubat 1896 yılında Fransız Bilimler

Akademisi’nde açıkladığı Uranyum ışıkları çok az ilgi gördü. Paris’te, oldukça ilkel bir laboratuvarında çalışan genç fizikçi Marie Curie bu ilgi görmeyen uranyum ışıkları üzerinde çalışmaya karar verdi ve tereddüt etmeden doktora tezinin konusu olarak seçti (1-3).

Paris’te ahırdan bozma laboratuvarında Pierre ile beraber Marie Curie, geceleri birbirlerine sarılarak deney tüplerinden yayılan “zayıf peri ışıkları”

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Levent Kabasakal, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: lkabasakal@tsnm.org

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

adını verdikleri mavi ışığı seyrederken “radyoaktif” sözcüğünü kullandılar. Nisan 1898 yılında ise bu ışığı tanımlamak üzere “radyoaktivite” terimine ilk kez doktora tezlerinde yer verdiler. Curie’ler çalışmalarını sırasında yeni bir bilim alanı bulduklarının farkında değillerdi. Ancak radyoaktivitenin ve radyasyonun ölümcül etkileri olabileceğinin farkındaydılar. Bu nedenle Pierre Curie 1905 yılında Nobel ödülü töreninde yaptığı kısa konuşmasını “Ben de, Alfred Nobel gibi buluşların insanlık yararına, insanlık zararına olandan daha fazla kullanılacağına inananlardanım” diye bitirdi. Bu öngörüsünün veya dileğinin gerçekleşmesi için çok uzun yıllar beklemesi gerekiyordu (2).

Önceleri, radyoaktif maddeler tanrının bir armağanı gibi değerlendirildi ve özellikle Radium, US Radium şirketi tarafından bolca üretilip pazara sunularak sağlık, kozmetik ve diğer sayısız alanda kullanıldı. Bu süre sonunda “Radium kızları” gibi daha sonra filmi ve müzikali yapılan bazı trajedilerin ortaya çıkmasına sebep oldu. Radyoaktif Radiumun gece saldırdığı ışığı kullanarak görülmesini sağlamak amacıyla, saatlerin üzerindeki rakamları dudaklarıyla ıslattıkları fırçalarla radyumla boyayan gençcik kızların tamamı ağız ve çene kanseri nedeniyle öldü ve 1928 yılında şirket, çalışanlarına tazminat ödemeye mahkum edildi (4). Bu kızların üzerindeki radyasyonu Boston, ABD’den Robley D. Evans adlı bilim adamı, ki kendisini ileride daha yakından tanıyacağız, ilk kez ölçmüştü. Ama radyoaktivite ile daha ölümcül tecrübeler henüz yaşanmamıştı. Radyoaktivitenin ölümcül, ürkütücü görüntüsü 1945 yılında ilk atom bombası patlatıldığında insanların zihnine bir daha silinmemek üzere kazandı. Tahrip gücü o kadar büyüktü ki toplumda yarattığı korkutucu etki neredeyse kalıtsal olarak sonraki nesillere aktarıldı. Ancak bu arada savaş endüstrisi dışındaki sağlık ve enerji endüstrilerinde kontrollü kullanımı arttı.

1980’li yılların sonunda o zamanki adı Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği (SSCB) olan ve başını bugünkü Rusya Cumhuriyeti’nin temsil ettiği birlik hem siyasi hem de ekonomik olarak çok kötü durumdaydı. Nisan 1986 yılında SSCB’nin bir parçası olan Ukrayna’nın Çernobil kentinde bulunan nükleer santralin 4 numaralı ünitesi patladı. Atom bombasından 1000 kat daha büyük bir enerji açığa

çıktı. Sayısız radyoizotop çevreye ve gökyüzüne yayıldı. SSCB’de iletişim o kadar kötü durumdaydı ki insanlar durumun vahametinin farkına varmadan çocuklarını okula gönderdiler kendileri günlük yaşamlarına devam ettiler. Yaklaşık 3 gün sonra, İsveç’te, meteoroloji dedektörleri ağır radyasyonun farkına vardı ve SSCB nükleer kazayı kabul etti. Polonya 24 saat içinde ülkedeki tüm çocuklara Potasyum iyodür (KI) dağıttı. Radyoizotoplar yağmurlarla beraber ülkemizin kuzey kıyıları dahil tüm kuzey ve orta Avrupa’ya yayıldı. SSCB 1989 yılında radyasyonun sağlık üzerine etkilerinin üstesinden gelemeyeceğini bildirerek Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu’na (UAEK) başvurdu. UAEK’da Dünya Sağlık Örgütü’nü (DSÖ) göreve çağırdı ve radyasyonun insanların üzerindeki erken ve geç olumsuz etkileri takibe alındı.

Kazadan 25 yıl sonra DSÖ elindeki bilgileri bir rapor olarak 2011 yılında açıkladı. Elde edilen bilgilere göre bu 25 yıl içerisinde, santrale içeride radyasyon olduğunu bilerek yangını söndürmek için giren ve sayılarının yaklaşık olarak 600 olduğu tahmin edilen insanlardan 134’ünde akut radyasyon hastalığı gelişti ve bunlardan 50’si 25 yıl içerisinde öldü. Kaza anında 4 yaş veya altında olan çocuklarda tiroit kanseri insidansında artış şüphesi belirdi ve 6000 çocukta tiroit kanseri saptandı. Bu çocuklardan 9’u 25 yıl içerisinde bu hastalıktan kaybedildi. Başka hiçbir kanser türünün gelişimine dair kanıt bulunamadı. Hayvanlar dahil hiçbir infertilite ve doğumsal malformasyon artışına dair kanıt bulunamadı. Bulunan tek sağlık problemi “radyasyona maruz kaldım kanser olup öleceğim” düşüncesi nedeniyle gelişen anksiyete bozukluğu oldu. Bu arada binlerce insan yer değiştirdi ve enfeksiyon, diğer hastalıklar ve açlık nedeniyle sayısız çocuk ve yaşlı kaybedildi (5).

Oysa, 1984 yılında Hindistan’ın Bopal kentinde bir kimya fabrikası patladı. Patladığı anda 10.000 kişi öldü, 90.000 kişi kör kaldı. Geçen süre içerisinde kimyasal kirlenmeye bağlı olarak 25.000’den fazla insanın kaybedildiği bildirildi. Ancak kimse yer değiştirmede (6).

Bu iki acı olay, kimyasal ilaçlarla, radyoaktif ilaçlara toplumun gösterdiği genel kanı ve tepkiye örnek gösterilebilir. Oysa, bundan 500 yıl önce Paracelsus bize “ilaç ve zehir arasındaki tek fark dozdur” demişti. Haklı olarak diyebiliriz ki dozu iyi ayarlandığında

radioaktivite olağanüstü bir ilaçtır. Derginin bu sayısında bunun çok başarılı örnekleri görülecektir. Radyoaktivitenin sağlık alanında kullanılması ilk kez P-32 ile olmuş olsa bile, bir ilaç olarak gelişimi ve modern tıp bilimi içerisinde yerini alması radyoiyot ile olmuştur. Bu makalede radyoiyotun ilaç olarak kullanımının tarihsel gelişimi ve yarattığı etkiler ele alınacaktır.

Radyoiyot Tedavisi

Atom bombasının atıldığı yılın sonbaharında, yani bundan tam 70 yıl önce, içerisinde Robley D. Evans'ın da bulunduğu Boston'dan bir grup bilim adamı, hipertiroidin radyoaktif iyot ile tedavi edilebildiğini gösteren çalışmalarının sonuçlarını JAMA adlı dergiye gönderdiler (7). Yeni bir bilim alanının kurulmasına sebep olduklarını bilmiyorlardı. İlginç olanı ise JAMA'nın Mayıs 1946 sayısında, tarihte ilk ve tek olarak, aynı kurumdan, aynı hasta grubuna ait ve aynı radyoizotopu kullanarak Graves' hastalığının radyoiyot ile tedavisine ait, ama farklı isimlerle 2 ayrı makalenin yayımlanmasıydı (8,9). Fizikçiler ve tıp doktorlarının olağanüstü yaratıcı işbirliği, sonunda kişilik çatışmaları, yaralanmış ego ve akademik hırsızlık suçlamasına dönüşerek böyle bir sonuca ulaşmıştı.

PET/BT'nin bulunuşu gibi birçok yaratıcı buluşlar, birkaç bilim adamının kahve sohbeti sırasında paylaştığı düşüncelerin, üzerinde çalışılarak gerçekleşmesi ile ortaya çıkmaktadır. Tiroit hastalıklarının radyoiyot tedavisinin de benzer bir hikayesi vardır (7). Harvard Tıp Fakültesi, 12 Kasım 1936'da akademik personelin bakış açılarını derinleştirmek amacıyla sürekli düzenlenen perşembe toplantısına, o zaman Massachusetts Institute of Technology (MIT) başkanı olan Karl Compton'ı çağırılmıştı. Massachusetts General Hospital tiroit kliniğinde çalışan Saul Hertz ve Howard Means ve diğer 2 personel ile birlikte Compton'ı dinlemeye gitmişlerdi. Toplantı öncesi Compton kendi doçenti olan Roblay D. Evans'dan konuşma konusu hakkında fikir danıştı. Evans "yapay radyoaktif izotoplar ve onların metabolizma üzerinde kullanımının ilginç bir konu olabileceğini Compton'a söyledi. Tiroit kliniği akademik personeli, yapay radyoaktif izotoplarını ilk kez o konuşma sırasında duydular. Konuşma sonunda yapılan sohbet sırasında Saul Hertz iyotun radyoaktif izotoplarının olup

olmadığını ve yapılıp yapılamayacağını sordu. Compton bilmediğini ama araştıracağını söyledi ve bu soruyu Robley D. Evans'a ilettili. Basit bir sohbet sırasında ortaya çıkan düşünce 1938 yılında radyoaktif iyotun tiroit metabolizmasında kullanılmasının sonuçlarının açıklandığı ve tiroit fizyolojisinin araştırılmasında kilometre taşı kabul edilen bir makaleye dönüştü (10). Makalenin sonunda Hertz ve Evans sonuç cümlesini şöyle bitirmişlerdi: "Yüksek aktiviteli elementler bulunduğu, tiroit glandının radyoaktif iyodu biriktirme yeteneğinin önemli klinik ve tedavi sonuçları olacağını öngörmek çok mantıklıdır". Bu öngörülerini 1946 yılında JAMA'da Mayıs ayında yayımlanan makaleleri ile doğrulanıyordu. Çok geçmeden aynı yılın Aralık ayında JAMA'da Samuel M. Seidlin tiroit kanseri metastazlarının radyoiyot ile tedavisini yayınladı (11). Yaptığı çalışmaların büyük kısmını Roblay D. Evans'ın kendisine verdiği radyoaktif iyotlarla yürütmüştü (12).

O tarihten sonra radyoaktif iyot ile tiroit kanseri tedavisi klasik bir yöntem haline gelmiş ve zaman içerisinde, endikasyonları daraltılmasına rağmen giderek artan biçimde yaygın olarak dünyanın dört bir yanında kullanılmıştır. Tiroit kanserinin veya genel olarak tiroit hastalıklarının radyoiyot ile tedavi edilebilmesinin arkasında, tiroit bezinin ve diferansiye tiroit kanserlerinin iyot konsantrasyonunu etme yeteneği, tracer dozlardaki radyoaktif maddelerle biyolojik fonksiyonların analiz edilebileceği, yapay radyoaktif izotop geliştirilebileceği ve radyasyonun dokular üzerinde etkilerinin olabileceği bilgisinin bir araya getirilmesi yatıyordu (7). Radyoaktif iyot tiroit kanserlerinde tedavi amaçlı kullanılmaya başlandıktan sonra gelişen teknoloji sayesinde sadece tedavi amaçlı kullanılmamış, aynı zamanda evreleme, doz hesaplaması ve takip sırasında diyagnostik olarak da başarıyla kullanılmıştır ve halen kullanılmaktadır. Bir ilacın tanı, tedavi ve takibinin tek bir düzlemde kullanılmasına "teranostik" denilir, yani radyoiyotun tiroit kanserinde tanı, tedavi ve takip amaçlı kullanılması modern bir kavram olan teranostik kavramının doğmasına sebep olmuştur. Ancak, teranostik kavramından önce, modern tıp biliminde güncel olarak kullanılan diğer iki kavramın da atası, radyoaktif iyodun tiroit kanserinde kullanılmasıdır. Bu kavramlardan birincisi hedeflenmiş tedavi, ikincisi ise kişiselleştirilmiş tedavidir.

Hedeflenmiş tedavi (targeted therapy) 2000'li yılların sonrasında medikal onkoloji içerisinde geliştirilmiş bir kavramdır. Klasik kemoterapiden farklı olarak hızlı bölünen tüm hücrelere etki eden kemoterapi yerine normal hücrelere etki etmeden spesifik olarak kanser hücresine etki eden ilaçların geliştirilmesi ile ortaya çıkmıştır. Oysa bu kavram radyoiyot tedavisi ve diğer tüm radyonüklit tedavilerin ortak prensibidir. Radyonüklit tedavinin temel prensibi radyofarmasötiklerin hedef dokuya gitmeleri, orada kalmaları ve normal dokulara en az etki etmeleri olarak sıralanabilir. Bu temel prensiplerin ana modeli radyoiyot tedavisidir. Radyoiyot tiroit kanseri dokusunda birikir, orada uzun süre kalır ve normal dokular ya çok az tutulum gösterir veya hiç tutulum göstermez. Uygulaması çok kolaydır, ucuzdur ve yan etkileri yok denecek kadar azdır. Hedeflenmiş tedavi kavramının kemoterapi ilaçlarıyla neredeyse ulaşılamayacak ideal bir modelidir.

Kişiselleştirilmiş tedavi, insanlar arasındaki biyolojik farklılıkları belirleyip bir koruma ve risk modeline göre tedavi planı yapmak olarak açıklanabilir. Burada biyolojik farklılıklar çok geniş anlamda kullanılmıştır ve yaş, cinsiyet, genomik yapı, çevresel faktörler ve yaşam tarzı gibi bireysel farklılıkların tamamını içerir. Ancak, esas gözönünde bulundurulması gereken unsurlar, hastalığın oluşma eğilimi (predisposition), hastalığın ortaya çıkması, hastalığın doğal seyri ve hastalığın tedavi cevabı olarak özetlenebilir. Özellikle genetik bilgiler kanser hastalarının hangi ilaçlardan yararlanıp yararlanamayacağını belirleyerek tedavi planının oluşmasında kullanılmaktadır. Radyoiyot ile tiroit kanseri tedavisi, sadece ve sadece hedef dokuda radyoiyot birikmesi ile gerçekleştirilebilir. Radyoiyotun hedef dokuda birikebilmesi için hedef dokuda tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerinin olması, sodyum iodide simporterlerinin (NIS) çalışması gereklidir. NIS'in hücrede bulunması, tiroit kanseri dokusunda BRAF veya RAS gibi mutasyonların o hastada bulunmadığını gösterir. Diyagnostik bir radyoiyot tüm vücut görüntüsü bize sadece hastalığın evrelemesi hakkında bilgi vermez. Aynı zamanda o hasta için çok önemli olabilecek biyolojik bilgileri elde etmemizi de sağlar. Üstelik bu bilginin o hasta için özgünlüğü diğer yöntemler ile karşılaştırılmayacak kadar yüksektir. Böylece diyagnostik bir tüm vücut görüntüsü o hastayı radyoiyot

ile tedavi edip edemeyeceğimizi, hastalığın prognozunu tedavi edemeyecek ise diğer tedavi seçeneklerini oluşturmamızı sağlar. Bu anlamda değerlendirildiğinde tiroit kanserinin radyoiyot tedavisi kişiselleştirilmiş tedavi kavramının da yaratıcısı ve ideal modelidir.

Tiroit kanseri nispeten daha az görülen bir kanser olmakla birlikte endokrin kanserler arasında en sık kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 50.000 yeni olgu görüldüğü bildirilmiştir ve bunların çok büyük bir kısmı iyi differensiye tiroit kanseridir (13). Tiroit kanserinin tedavisi cerrahi, radyoaktif I-131 ile ablasyon tedavisi ve peşinden L-tiroksin verilerek TSH supresyonunu sağlamaktır. Ablasyon tedavisinden 3-6 ay sonra L-tiroksin 3-4 hafta kesilir ve ablasyon tedavisinin başarılı olup olmadığı kontrol edilir. Radyoaktif I-131 ile ablasyon tedavisinin iyi differensiye tiroit kanserlerinde nüks ve mortaliteyi azalttığı çok iyi bilinmektedir. Ancak son yıllarda düşük risk gurubu hastalarda radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisinin etkinliği sorgulanmaya başlamış ve 1 cm'den küçük ve diğer risk faktörleri olmayan tiroit kanserli hastalarda ablasyon tedavisinin hastalığın seyrine katkısının olmadığı tartışılmıştır. Mazzaferri ve ark. 1994 yılında yayınladıkları yazıda 1500 hastanın 40 yıl takibinden sonra nüks ve mortalite oranlarının radyoaktif I-131 ile tedavi edilen hastalarda, bu tedaviyi almayanlara göre çok daha düşük olduğunu göstermiştir (14). Ancak aynı gurubun 2000 yılında yaptıkları başka bir çalışmada papiller mikrokarsinomaları olan hastalarda radyoaktif I-131 tedavisinin klinik katkısının olmayabileceği ortaya çıkmıştır (15). Sawka ve ark. tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında radyoaktif I-131 ablasyon tedavisi alan ve 1 cm'den büyük tümörü alan hastalarda uzak metastaz gelişme ihtimalinin almayan hastalara göre belirgin düşük olduğu ortaya çıkmıştır (16). Bu verilere göre Amerikan Tiroit Derneği, uluslararası işbirliği ile yayınladığı kılavuzda mikrokarsinomalar için ablasyon tedavisini eğer başka risk faktörleri yoksa tavsiye etmemektedir (17).

Tiroit kanserinde radyoaktif I-131 tedavisi 2 amaçla uygulanır (18). Bunlardan birincisi bakiye normal tiroit dokusunu ortadan kaldırmaya yönelik ablasyon tedavisi, ikincisi ise tiroit kanserinin kendisi veya metastazlarının tedavisidir. Ablasyon tedavisinin 4 temel gerekçesi vardır:

1. Ablasyon tedavisi ile mikroskobik kanser odakları ve mikroskobik metastazları ortadan kaldırarak nüks ve mortaliteyi azaltmak.

2. Tiroglobulin (Tg) ölçümünü kanser belirteci haline getirmek: Tg sadece tiroit follikül hücrelerinde sentezlenip salgılır. Normal tiroit dokusu ortadan kaldırıldığında sentezlenemez ve kanda bulunamaz. Ablasyon tedavisi ile normal tiroit dokusu ortadan kaldırılmış hastalarda eğer Tg salınımı var ise bu iyi diferansiye tiroit kanseri dokularından salgılıyor demektir. Bu nedenle ablasyon tedavisi alan hastalarda Tg çok yüksek sensitivite ve spesifisitede bir tümör belirteci haline gelir. Bu grup hastaların takibinde vazgeçilmez bir kan testi haline dönüşmüştür. Ancak Tg ölçümü antitiroglobulin (AntiTg) antikollarının varlığından etkilenir. AntiTg antikolları yüksek ise kan Tg düzeyi güvenilir değildir.

3. Ablasyon tedavisi sonrası takiplerde yapılan I-131 tüm vücut sintigrafisinin sensitivitesini arttırmak: Normal tiroit dokusunu ortadan kaldırdıktan sonra yapılan I-131 tüm vücut sintigrafilerinde rezidiv hastalığı ve lokal veya uzak metastazları tespit etmek daha kolaydır. Çünkü normal tiroit dokusu sintigrafi çekmek için verilen I-131'i metastazlardan daha çok tutar.

4. Ablasyon tedavisi sonrası alınan sintigrafik görüntülerle hastalığı evrelemek: Ablasyon tedavisinden sonra hastaların tüm vücut görüntüleri alınır. Bu görüntülerde daha önce fark edilmeyen lokal veya uzak metastazlar %9-15 hastada belirlenebilir.

Diğer bir tartışma konusu ablasyon tedavisi için verilen radyoaktif I-131 miktarı olmuştur. En sık kullanılan yöntem sabit doz uygulaması olmakla birlikte radyoaktif I-131 miktarını bir grup düşük doz olarak (30 mCi) diğer grup ise yüksek doz (100 mCi) olarak uygulamıştır. Doi ve ark. 2000 yılında yaptıkları ve düşük ve yüksek doz radyoaktif I-131 ablasyon tedavisinin karşılaştırıldığı 19 çalışmanın meta-analizinde yüksek doz radyoaktif I-131 ablasyon tedavisinin klinik etkinliğinin düşük doza göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (19). Hackshaw ve ark. 2007 yılında yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde 1966-2006 yılları arasında yapılan çalışmaları dahil etmiş ve mevcut çalışmalar ile düşük doz ve yüksek dozun klinik başarılarının benzer olup olmadığını anlamının mümkün olmadığını sonucuna

varmışlardır. Ancak bu tartışma 2012 yılında yılında New England Journal of Medicine'de yayınlanan 2 randomize prospektif çalışmayla son bulmuştur (20). Mallick ve ark. yaptığı çalışmada 438 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalar hem endojen TSH, hem de recombinant human TSH ile hipotiroidiye sokulup düşük ve yüksek doz uygulamasını karşılaştırmışlardır. Düşük doz uygulanan hastalarda başarı oranı %85, yüksek doz alan hastalarda %89 bulmuşlar ve istatistiksel anlam bulamamışlardır (21). Schlumberger ve ark. benzer tasarımı çalışmalarında 752 hastayı çalışmaya dahil etmişler ve klinik başarı oranını hem yüksek doz hem de düşük doz grubunda %93 olarak bulmuşlardır (22). Bu sonuçlara göre bugün için standart radyoaktif I-131 ablasyon tedavisi düşük doz (30 mCi) uygulaması olmuştur.

İnternal Radyonüklit Tedavi

Radyasyonun açık kaynak radyonüklitler aracılığıyla lokal veya sistemik olarak hastalara verilmesi ve radyasyon enerjisinin patolojik hedef dokuya transfer edilmesi şeklinde tanımlanabilir (23). Nükleer Tıp tedavi uygulamalarında pratik ve kolay olması nedeniyle geleneksel olarak sabit miktar uygulaması kullanılır. Ancak sabit miktar uygulaması ampiriktir. Hastalığın I-131 biriktirme ve salıma gibi biyolojik özelliklerini ve dokunun hacmi gibi fiziksel özelliklerini dikkate almaz. Her hastada farklı olan bu özellikleri gözardı ederek hepsine tek bir miktar uygular. Oysa, I-131 tutulumu yüksek, salınımı az ve hacmi küçük olan bir doku çok daha az miktarda radyoaktif I-131 ile ablate edilebilir veya tam tersi durumdaki bir hastada çok daha yüksek miktarlarda radyoaktif I-131'e ihtiyaç olabilir. Bu açıdan bakıldığında, sabit miktar yönteminin kişiselleştirilmiş kanser tedavisi kavramına uygun olmadığı görülmektedir. Radyasyonun tümör dokusu ve organlar üzerindeki etkisi radyasyon dozu miktarı ve tümörün radyosensitivitesi ile ilişkilidir. Başarılı bir internal radyonüklit tedavi ve hasta radyasyon güvenliği için uygulanan radyofarmasötiklerin tedavi doz-cevap ilişkisinin bilinmesi gerekir. Yani kişiselleştirilmiş hasta dozimetrisi için;

a) Her bir hasta için minimum efektif ve maksimum güvenli radyasyon absorbe dozların,

b) Tümör cevabının ve normal organ toksisitesinin öngörülebilmesi için doz cevap ilişkisinin tedavi öncesi bilinmesi gereklidir. Bu nedenle bazı merkezler rutin uygulamalarında kişiselleştirilmiş hedef doku radyasyon dozu veya maksimum güvenli miktar hesaplaması yaparak ablasyon tedavisi uygulamaktadırlar.

İyi differansiye tiroit kanserinde radyoaktif I-131 tedavisi uygulanırken hastaya verilen radyoaktif maddenin miktarı üç temel yöntemle belirlenir;

1. Sabit miktar yöntemi: Bu yöntemin uygulaması çok kolaydır. Kullanılan radyofarmasötüğün miktarı belli olduğu için sipariş etmesi çok kolaydır. Hastalar gelmeden önce bile sipariş edilerek temin edilebilir ve hastanın bekletilmeden tedavisini mümkün kılar. Rutin nükleer tıp klinik uygulamasını pratik hale getirir. Bu yöntem kliniğimizde de kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem hastaların farklılıklarını dikkate almaz ve bir doz cevap ilişkisi kurmak mümkün değildir. Hastalara ihtiyacından çok veya ihtiyacından az radyasyon vererek (her iki durum da gereksiz radyasyon olarak tanımlanır) gereksiz radyasyona maruz kalmasına sebep olur. Hedef dokuya verilen radyasyon dozu bilinmemektedir.

2. En yüksek güvenli doz ölçümü: Benua ve ark. tarafından 1962 yılında tarif edilmiştir (24). Çağdaş kanser tedavisinde temel prensip en yüksek güvenli doz ile tedavi etmektir. Bu yöntemde RAI tedavisindeki kritik organ olan kemik iliğinin 2 Gy'nin altında doza maruz kalmasını sağlayacak en yüksek aktivitenin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu yöntemin güçlü yönleri, maksimum aktivitenin her hasta için ayrı ayrı belirlenebilmesi, düşük aktivite ile yapılan fraksiyone tedavilerin tümör dokusu biyokinetiği üzerindeki etkilerinden kaçınılması, lezyon hacmi hesabının gerekmemesidir. Radyofarmasötiklerle en güvenli yüksek doz hesaplaması oldukça zor ve zahmetli olmakla beraber özellikle metastatik veya yüksek riskli hastalarda sabit doz yöntemine göre daha başarılı bulunmuştur ve bazı merkezler tarafından rutin olarak uygulanmaktadır. Özellikle metastatik hastaların tedavisinde kliniğimizde de bu yöntem uygulanmaktadır.

3. Hedef doku dozimetrisi: Maxon ve ark. tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (25). Bu yöntemde hedef dokuları ortadan kaldırmak için gerekli olan radyasyon

dozu (Gy) için gerekli olan radyofarmasötik miktarı kantitatif dozimetrik tekniklerle hesaplanarak o miktardaki radyoaktif madde hastaya verilir. Tiroit kanserinde bakiye dokunun ablate olabilmesi için gerekli radyasyon dozu 300-350 Gy olarak hesaplanmıştır. Bu miktardaki radyasyon dozunu verebilmek için gerekli radyoaktif I-131 miktarı dokuda birikim oranı ve birikim zamanı hesaplanarak belirlenir. Buna ek olarak, lezyon dozimetrisi için tümör çapının veya hacminin bilinmesi gereklidir. Tümör hacminin hesaplanabilmesi için USG, gama kamera, SPECT/BT ve/veya PET/BT gibi görüntüleme teknikleri kullanılabilir. USG erken dönem post-operatif ödem ve fibrotik değişikliklerden dolayı hatalı ölçümlere yol açabilir. Ayrıca ölçümler, doktor yorumuna ve cihaza bağlı olduğu için bakiye dokunun doğru değerlendirilmesi her zaman için mümkün olmayabilir. I-131 veya I-123 kullanarak gama kamera ve/veya SPECT/BT yöntemi ile görüntüleme ise hacim hesabı daha doğru yapılabilir ve bu doğrultuda lezyona verilecek aktivite dozu hesaplanabilir. Bu işlemi yapmak için hastaya hiçbir ilave girişim yapılmasına, ilaç vs. verilmesine gerek yoktur. Sadece hastanın fazladan 4 gün süre ile çok kısa süreli ölçümlere gelmesi istenir. Hasta yoğunluğunun az olduğu dönemlerde kliniğimizde de bu yöntem uygulanmaktadır.

Kişiselleştirilmiş dozimetrik çalışmalar 1962 yılında Benua ve ark.'nın yaptığı çalışma ile başlamıştır. Yaptıkları çalışmada radyoaktif I-131 tedavisinde kritik organ olarak kemik iliğini almışlar ve konvansiyonel olarak kemik iliğine verilebilecek radyasyon dozu miktarı olan 2 Gy ile sınırlamışlardır. Kan örnekleri alınarak yapılan çalışmada hastaya 2 Gy verecek radyoaktif I-131 miktarını verilebilecek en yüksek güvenli doz olarak hesaplamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda hastaların kemik iliğine 3 Gy'e varan dozlarda radyoaktif I-131 verilse bile kemik iliği toksisitesi oluşmadığı anlaşılmış ve bugün 3 Gy kemik iliği radyasyon dozu en güvenli yüksek doz olarak kabul edilmiştir. Bu yüksek doz radyoaktif I-131 tedavisi özellikle metastatik hastalarda bazı merkezler tarafından kullanılmaktadır.

Kişiselleştirilmiş dozimetri çalışmalarında farklı bir yaklaşım 1983 yılında Maxon ve ark. tarafından geliştirilmiştir (26). Bu çalışmada radyoaktif I-131 tedavisi alan 76 hastada hedef dokuya verilen radyasyon dozu ile klinik sonuç arasındaki ilişkiye bakılmış ve bakiye tiroit dokusuna 300 Gy,

metastazlara 80 Gy veya daha üstü radyasyon dozu verilen hastalarda klinik sonuç alınırken bu radyasyon dozunun altında kalan hastalarda klinik sonuç yetersiz bulunmuştur. Bu bulguları 1992 yılında 85 hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışma ile teyit etmiştir.

Sonuç

Radyoiyot tedavisi, bilim tarihinde özellikle 20. yüzyılda devrimsel nitelikteki ve çok sayıda Nobel ödülünün alınmasına yol açan bilginin işbirliği ile kullanılması sonucunda ortaya çıkmıştır. Klinikte ilk kez kullanılmasından sonra Nükleer Tıp bilim dalının kurulmasına neden olmuştur. Radyoiyot tedavisi onkolojik tedavi için ideal bir modeldir. Kullanılmasından bu yana modern ve güncel teranostik, hedeflenmiş tedavi ve kişiselleştirilmiş tedavi kavramlarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Robinson Andrew. Bilim İnsanları: Bir keşfin destanı. Yapı Kredi Yayınları. Marie Curie ve Pierre Curie:radyoaktivitenin öncüleri; 2014; s:150.
2. Pasachof Naomi. Marie Curie: radyoaktivitenin keşfi. TÜBİTAK, popüler bilim kitapları, En güzel mutlu yıllar; 2002; s:53.
3. Adıvar AA. Tarih boyunca ilim ve din. Remzi yayınevi, 2000; s:396-438
4. GradyDenise. Aglow in the dark, and a lesson in scientific peril. New York Times: Since; 1998.
5. Chernobyl at 25th anniversary, frequently asked questions, april 2011, WHO publications. http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/20110423_FAQs_Chernobyl.pdf
6. A retrospective review of cytogenetic studies on methyl isocyanate with special reference to the Bhopal gas tragedy: is the next generation also at risk? Int J Occup Med Environ Health 2013;26:324-336.
7. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. Thyroid 1997;7:163-176.
8. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. J Am Med Assoc 1946;131:81-86.
9. Chapman EM, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. J Am Med Assoc 1946;131:86-91.
10. Hertz S, Roberts A, Evans RD. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. Proc Soc Exp Biol Med 1938;38:510-514.
11. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J Am Med Assoc 1946;132:838-847.
12. Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, M.D (1895-1955) and his celebrated patient. Cancer Biother Radiopharm 1999;14:71.
13. Meza R, Chang JT. Multistage carcinogenesis and the incidence of thyroid cancer in the US by sex, race, stage and histology. BMC Public Health 2015;15:789.
14. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-428.
15. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1447-1463.
16. Sawka AM, Thepamongkhon K, Brouwers M, et al. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3668-3676.
17. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-1214.
18. Reiners C, Hänscheid H, Luster M, et al. Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease. Nat Rev Endocrinol 2011;7:589-595.
19. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol 2000;52:765-773.
20. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, et al. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. A systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:28-38.
21. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Eng J Med 2012;366:1674-1685.
22. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Eng J Med 2012;366:1663-1673.
23. Saha GB. "Internal radiation dosimetry. 6th Edition. Of Fundamentals of Nuclear Pharmacy; 2010;193-205.
24. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, et al. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1962;196:171-182.
25. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N Eng J Med 1983;309:937-941.
26. Maxon HR 3rd, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well differentiated thyroid cancer-a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. J Nucl Med 1992;33:1132-1136.