



Optimization of ^{131}I ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison of early outcomes of treatment with 100 mCi versus 60 mCi

Aleksandra Kukulka, Jolanta Krajewska, Józef Roskosz, Daria Handkiewicz-Junak, Michał Jarząb, Ewa Paliczka, Zbigniew Puch, Zbigniew Wygoda, Elżbieta Gubała, Barbara Jarząb

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Comprehensive Cancer Center and M. Skłodowska-Curie Memorial Institute of Oncology, Branch Gliwice

Abstract

Introduction: The aim of this study was to compare the early outcomes between two groups of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) who received 60 or 100 mCi of ^{131}I for remnant ablation.

Material and methods: 224 DTC patients with primary tumor > 1cm of diameter or multifocal were randomised into prospective clinical trial. Patients with extrathyroidal extension of primary tumor and nodal metastases or M1 were not enrolled. 99 patients received 60 mCi, and 125 — 100 mCi of radioiodine as the first ablative dose.

Results: The effectiveness of thyroid ablation was evaluated after one year, during endogenous TSH (*thyroid stimulating hormone*) stimulation, and after two years during L-thyroxine therapy. Whole body scintigraphy (WBS) was performed under thyroxine withdrawal and thyroglobulin serum level was assessed.

Distant micrometastases were detected in 9.8% of patients by post-therapy WBS, 11 patients in group A treated with 60 mCi and 11 in group B treated with 100 mCi. In other patients no symptoms of persistent disease were detected.

At one year follow up full remission was diagnosed in 176 patients: 76 in group A and 100 in group B. The remaining ones, 13.3% and 11.2% respectively, received the second course of ^{131}I for remnant ablation. There were no statistically significant differences in Tg (*thyroglobulin*) serum level either 12 or 24 months after ^{131}I treatment.

Conclusions: Our evaluation of early efficacy of adjuvant radioiodine treatment in low risk DTC patients shows no differences between two radioiodine activities — 60 and 100 mCi in relation to thyroid ablation. Thus, the activity of 60 mCi is recommended.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 374–379)

Key words: differentiated thyroid cancer, ^{131}I remnant ablation



Aleksandra Kukulka, M.D.
Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Comprehensive Cancer Center and M. Skłodowska-Curie
Memorial Institute of Oncology, Branch Gliwice
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice



Optimalizacja leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy: porównanie wczesnych wyników leczenia aktywnością 100 mCi i 60 mCi

Aleksandra Kukulska, Jolanta Krajewska, Józef Roskosz, Daria Handkiewicz-Junak, Michał Jarząb, Ewa Paliczka, Zbigniew Puch, Zbigniew Wygoda, Elżbieta Gubała, Barbara Jarząb

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

Streszczenie

Wstęp: Badanie ma na celu porównanie skuteczności ablacynowej dwóch aktywności jodu promieniotwórczego: 60 i 100 mCi stosowanych w leczeniu uzupełniającym chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*).

Materiał i metody: W randomizowanym badaniu prospektywnym analizie poddano grupę 224 chorych na DTC, u których w chwili kwalifikacji do badania nie stwierdzono klinicznych cech uogólnienia choroby nowotworowej. Do badania włączono chorych w stopniu zaawansowania $pT_{1b-3}N_x$ i pT_4N_0 . Pacjentom w grupie A (99 osób) podano 60 mCi, w grupie B (125 osób) — 100 mCi jodu ^{131}I .

Wyniki: Efekt terapii oceniano po roku, przeprowadzając diagnostykę w warunkach stymulacji endogennym TSH i po dwóch latach w czasie leczenia tyroksyną. Po wykonaniu scyntygrafii poterapeutycznej u 22 osób (9,8%) stwierdzono mikroprzerzuty odległe (u 11 w grupie A i u 11 w grupie B). Spośród pozostałych chorych pełną remisję stwierdzono u 77% chorych w grupie A i 80% chorych w grupie B). Do podania kolejnej aktywności ablacynowej kierowano chorych, u których jodochwytność w łożu tarczycy utrzymywała się

powyżej 0,5%, lub u których stwierdzano podwyższone stężenie tyreoglobuliny (Tg). Ponownego leczenia uzupełniającego wymagało 26 osób (13,3% w grupie A i 11,2% w grupie B). W czasie diagnostyki wykonanej 12–24 miesiące od pierwszego leczenia nie obserwowano znaczących różnic w stężeniu Tg w obu grupach badanych.

Wnioski: W analizowanej przez autorów niniejszej pracy grupie nie stwierdzono różnic w skuteczności ablacynowej aktywności 60 i 100 mCi jodu ^{131}I , co przemawia za rutynowym stosowaniem dawki o aktywności 60 mCi, dającej mniejszą ekspozycję na promieniowanie jonizujące.

(*Endokrynol Pol* 2006; 4 (57): 374–379)

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, uzupełniające leczenie ^{131}I

dr med. Aleksandra Kukulska
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział Gliwice
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice

Wstęp

Terapia uzupełniająca ^{131}I stanowi, obok leczenia operacyjnego i stosowania L-tyroksyny, rutynową metodę leczenia zróżnicowanych raków tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*). Skutecznie obniżała ryzyko wznowy z powodu DTC [1, 2], istnieją również dane wskazujące na zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka u chorych, których leczono w ten sposób.

Leczenie uzupełniające ^{131}I ma na celu zniszczenie resztkowego miąższu tarczycy pozostałego po operacji całkowitego wycięcia tarczycy oraz leczenie ewentualnych mikroprzerzutów DTC [3–5]. Umożliwia również prawidłowe monitorowanie przebiegu choroby poprzez poprawę swoistości badania tyreoglobuliny oraz czułości i swoistości scyntygrafii całego ciała wykonywanych w czasie badań kontrolnych. U chorego, u któ-

rego resztki gruczołu nie zostały zniszczone, źródłem tyreoglobuliny w surowicy mogą być zarówno komórki nowotworowe, jak i zdrowe komórki pęcherzykowe. Dopiero po zniszczeniu resztkowej tarczycy można mieć pewność, że podwyższone stężenie wskaźnika jest sygnałem pojawienia się u chorego wznowy miejscowej lub przerzutów odległych [6–8]. Zdrowe komórki pęcherzykowe mają znacznie wyższą zdolność wychwytu jodu od nowotworowych, w obecności resztkowej tarczycy należy liczyć się z ryzykiem, że komórki prawidłowej tarczycy uniemożliwią zobrazowanie istniejących przerzutów odległych. Ryzyko takie jest mniejsze, jeżeli odpowiednio zwiększy się aktywność jodu promieniotwórczego. Wykonanie scyntygrafii po podaniu wysokiej, leczniczej aktywności jodu pozwala wykryć ewentualne ogniska mikrorozszewu raka, niewidoczne w innych badaniach obrazowych [9].

Zakres aktywności jodu promieniotwórczego niezbędny do przeprowadzenia leczenia uzupełniającego nadal pozostaje przedmiotem dyskusji. W piśmiennictwie można spotkać dane na temat stosowania od 30 do 200 mCi (1,1–7,4 GBq), w zależności od doświadczeń ośrodka. Część autorów uważa, że aktywność podanego jodu promieniotwórczego nie ma wpływu na jego skuteczność [10–12]. Rozbieżności w ocenie skuteczności leczenia uzupełniającego przy zastosowaniu różnych aktywności jodu promieniotwórczego autorów niniejszego badania skłoniły do porównania efektywności dwóch, najczęściej przez nich stosowanych. W tym celu przeprowadzono randomizowane badanie prospektywne w celu porównania skuteczności 60 mCi i 100 mCi w leczeniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy.

Material i metody

Badanie przeprowadzone w latach 2003–2005 miało charakter prospektywnego badania randomizowanego. Włączono do niego 224 chorych na DTC, których uprzednio leczono operacyjnie i zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego, dzieląc ich losowo na dwie grupy (tab. I). Grupa A to chorzy leczeni aktywnością 60 mCi (99 osób), grupę B (125 osób) leczono aktywnością 100 mCi. Wszyscy chorzy przebyli całkowite wycięcie tarczycy i u żadnego z nich nie podejrzewano uogólnionej choroby nowotworowej w chwili kwalifikacji do leczenia. Z badania wykluczono pacjentów w najwyższym stopniu zaawansowania miejscowego pT4N1 oraz, z drugiej strony, chorych mniejszego ryzyka z jednoogniskowym rakiem brodawkowatym tarczycy bez przerzutów do węzłów chłonnych.

U wszystkich chorych po leczeniu wykonywano scyntyografię poterapeutyczną, natomiast chorych, u których stwierdzono mikrorozsiew raka, kwalifikowano do kolejnej terapii jodem ¹³¹I.

Wczesną skuteczność leczenia uzupełniającego oceniano po roku, przeprowadzając diagnostykę po miesięcz-

nej przerwie w stosowaniu L-tyroksyny, czyli po stymulacji endogennym TSH (TSH > 25 jm./l). Wykonywano scyntyografię szyi i całego ciała, USG szyi oraz oznaczano stężenie Tg w surowicy i jej odzysk. Do kolejnego leczenia uzupełniającego kierowano chorych, u których jodochwytność w łożu tarczycy była wyższa od 0,5% lub stężenie tyreoglobuliny wyższe od 30 ng/ml.

Wyniki

Po wykonaniu scyntygrafii poterapeutycznej rozpoznano jodochwytnie mikrop przerzuty odległe u 22 osób (9,8%, tab. II). Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości wykrycia mikrorozsiewu między badanymi grupami. U tych chorych przeprowadzono kolejne leczenie. U 6 chorych z grupy A i 5 chorych z grupy B pozwoliło ono na wykrycie remisji, osiągniętej już przez pierwsze podanie jodu promieniotwórczego, gdyż nie stwierdzono patologicznego gromadzenia jodu w scyntyigrafii poterapeutycznej po drugim leczeniu izotopowym, a stężenie tyreoglobuliny było prawidłowe.

U pozostałych chorych skuteczność leczenia uzupełniającego oceniano po 12 miesiącach. Pierwsze podanie jodu promieniotwórczego okazało się niewystarczająco skuteczne u 26 osób, w tym u 23 obserwowano resztkową jodochwytność na szyi, a u 3 stwierdzono wzrost stężenia Tg. U 15% chorych wykryto nieprawidłowy odzysk Tg, zatem nie można było u nich jednoznacznie interpretować wyniku badania Tg we krwi. Stężenia Tg badane po stymulacji endogennym TSH oznaczane po terapii nie różniły się znamienne w obu grupach (tab. III) (test U Manna-Whitneya). Po przeprowadzonej diagnostyce do podania kolejnej dawki ablastycznej zakwalifikowano 12 osób w grupie A (13,3%) i 14 osób w grupie B (11,2%, ryc. 1). Wartości te nie różniły się znamienne (test dokładny Fishera).

Ponadto nie stwierdzono istotnej zależności między pooperacyjną jodochwytnością w łożu tarczycy a sku-

Tabela I

Budowa histopatologiczna i zaawansowanie nowotworu stwierdzone na podstawie badania materiału pooperacyjnego chorych w grupach A i B

Table I

Histological type and stage of thyroid cancer on the basis of histopathological examination

Grupa	Typ histologiczny	
	Rak brodawkowaty	Rak pęcherzykowy
A	83 (84%)	16 (16%)
B	96 (77%)	29 (23%)

Tabela II

Wyniki scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu izotopowym i skuteczność leczenia

Table II

Post-therapeutic WBS (whole body scintigraphy) after the first ¹³¹I treatment and efficacy of the treatment

	Liczba chorych, u których stwierdzono patologiczne gromadzenie izotopu	Remisja po leczeniu izotopowym, oceniana w czasie drugiego kursu leczenia
Grupa A	11 (11%)	6 (6%)
Grupa B	11 (9%)	5 (4%)

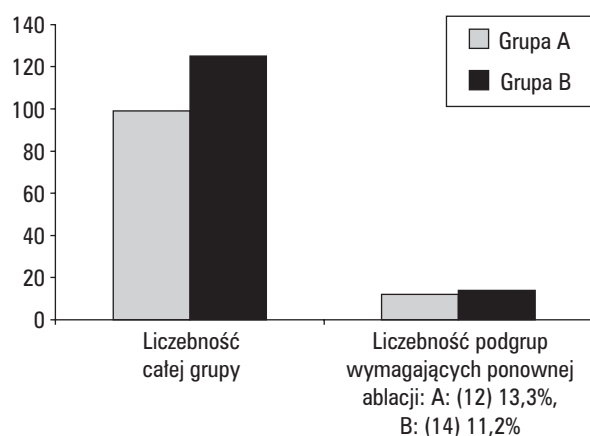
Tabela III

Stężenie tyreoglobuliny w surowicy w obu grupach oznaczanej rok po leczeniu izotopowym podczas stymulacji endogennym TSH (thyroid stimulating hormone). W grupie A wyłączono 14 chorych z nieprawidłowym odzyskiem, a w grupie B — 18 chorych

Table III

Serum Tg (thyroglobulin) level in both group measured a year after ^{131}I ablation on LT4 withdrawal. 14 patients with inadequate Tg recovery were included into the group A and 18 into the group B

	Grupa A mediana [zakres]	Grupa B mediana [zakres]
Stężenie tyreoglobuliny [ng/ml]	0,2 [0,0–10,0]	0,17 [0,0–9,6]



Rycina 1. Wyniki leczenia uzupełniającego ^{131}I oceniane rok później podczas stymulacji endogennym TSH (thyroid stimulating hormone)

Figure 1. The effectiveness of thyroid ablation evaluated after one year, during endogenous TSH stimulation

tecznością leczenia ablacyjnego. Przed leczeniem średnia jodochwytność nad szyją w całej grupie A wynosiła 3,6% — zakres (0,3–23), a w grupie B — 2,9% — zakres (0,4–11). Wśród osób wymagających ponownego leczenia izotopowego średnia jodochwytność nad szyją przed leczeniem była identyczna w grupie A i B (3,6%), a zakres wynosił odpowiednio (0,1–23%) i (0,1–3,5%).

Nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic między podaną aktywnością ^{131}I w zależności od typu histologicznego raka ($p > 0,05$ zarówno dla raka pęcherzykowego, jak i brodawkowatego) oraz stopnia zaawansowania nowotworu ($p > 0,05$ w grupie T1–T2 i T3–T4).

Dyskusja

W leczeniu uzupełniającym raka tarczycy stosuje się szeroki zakres aktywności ablacyjnych, które dobierane są empirycznie lub na podstawie wyników badania dozymetrycznego. Większość ośrodków podaje aktywności stałe, w zależności od doświadczeń własnych od 30 do 200 mCi [1, 2, 6, 11, 13, 14]. Podejmowane są również próby ustalania aktywności na podstawie pomiarów dozymetrycznych, indywidualnie dostosowanych do potrzeb pacjenta [15]. Metoda ta jest pracochłonna, droższa i nie wiąże się ani z większą skutecznością niż przy zastosowaniu dawek rutynowych, ani ze zmniejszeniem działań niepożądanych [16, 17]. Przy wyborze dawki empirycznej bierze się pod uwagę zaawansowanie choroby i przebyte leczenie operacyjne. Chorzy, u których stwierdzono przerzuty odległe, wymagają leczenia dawkami wyższymi (co najmniej 100 mCi). Także obecność dodatniego marginesu makro- bądź mikroscopowego lub guza resztkowego wiąże się z koniecznością podania wyższej dawki w porównaniu z chorym operowanym radykalnie. Z drugiej strony, obecność dużych fragmentów pozostawionego mięszu niesie ze sobą ryzyko popromiennego zapalenia tarczycy, co każe przeprowadzającym badanie zmniejszać wysokość aktywności terapeutycznej [16]. W niniejszym badaniu wzięli udział chorzy bez cech makrorozsiewu raka, po całkowitym wycięciu gruczołu tarczycowego, u których obserwowano niewielkie tylko pozostałości tarczycy, świadczące o doszczętności operacji. W tych warunkach nie obserwowano zależności między jodochwytnością resztkowej tarczycy a skutecznością leczenia przy zastosowaniu obu aktywności. Co więcej, nie stwierdzono też różnic w skuteczności leczenia uzupełniającego ani w kontekście wykrycia mikroprzerzutów, ani w ocenie efektywności zniszczenia resztkowej tarczycy, przeprowadzonej po roku w czasie odstawienia L-tyroksyny. Ponowna ocena po 2 latach, przeprowadzona w czasie terapii supresyjnymi dawkami tyroksyny, także nie przyniosła różnic. Można więc przyjąć, że u chorych niskiego i średniego ryzyka (z badania wyłączono chorych w stadium pT_4N_1), u których nie stwierdza się przerzutów odległych przed leczeniem, stosowanie aktywności 60 mCi jodu promieniotwórczego jest równie skuteczne jak stosowanie 100 mCi.

Pacjent niskiego ryzyka wymaga podania dawki najmniejszej, zapewniającej odpowiednią skuteczność badania. Ocenia się, że aby zniszczyć resztkową tarczycę dawka pochłonięta musi wynosić około 300 Gy [18]. W swojej pracy Bal porównał skuteczność szeregu aktywności ablacyjnych od 25 do 200 mCi. Skuteczność 30 mCi wynosiła 63%, a 50 mCi — 78%, aktywności

wyższe — od 50 mCi, nie były od niej bardziej skuteczne: 74% dla 90 mCi i 77% dla 155 mCi [15]. W niniejszym badaniu skuteczność zniszczenia resztek tarczycy po leczeniu przy użyciu 60 mCi była dobra, wynosiła 76% i nie różniła się znacząco od efektywności ablacyjnej leczenia aktywnością 100 mCi. Podobne wyniki przy zastosowaniu rutynowych aktywności opisywali także inni autorzy [19].

Leczenie uzupełniające ma na celu nie tylko zniszczenie resztkowej tarczycy, ale także sterylizację mikroprzerzutów raka [12, 16, 17]. Jego skuteczność bardzo dobrze odzwierciedla stężenie tyreoglobuliny oznaczane po terapii w czasie stymulacji TSH. W niniejszej analizie stwierdzono niskie stężenie tyreoglobuliny po leczeniu w obu grupach chorych, bez znamienych statystycznie różnic między podgrupami leczonymi wyższą i niższą dawką ablacyjną. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy w ostatnio publikowanej pracy [20].

Schlumberger i wsp. [18] są zdania, że test tyreoglobulinowy stanowi podstawowe kryterium udanej ablacji, obok wyniku scyntygrafii poterapeutycznej. U tych chorych ryzyko wznowy jest bardzo niskie. Z kolei chorzy, u których w scyntygrafii poterapeutycznej wykazano gromadzenie radiojodu w mikroprzerzutach, wymagają dalszego leczenia i wieloletniej obserwacji, która umożliwi ocenę ewentualnego wpływu pierwszej aktywności terapeutycznej na dalszy przebieg choroby. Niemniej należy podkreślić, że u połowy z nich pierwsze leczenie izotopowe doprowadziło do normalizacji scyntygrafii całego ciała, i to scyntygrafii poterapeutycznej, a także do normalizacji stężenia tyreoglobuliny. Jeżeli więc włączyć tych chorych do grupy skutecznie leczonych, skuteczność leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym wzrosła w grupie badanej przez autorów prezentowanego badania do 82% po podaniu 60 mCi i do 84% po podaniu 100 mCi. Także w tej sytuacji nie stwierdza się znaczących różnic między grupami.

Przy wyborze optymalnej aktywności ablacyjnej bierze się pod uwagę przede wszystkim jej skuteczność, nie można jednak zapominać o ewentualnych działaniach niepożądanych terapii, ekspozycji na promieniowanie pacjenta i personelu oraz kosztach leczenia [17]. Poszukuje się więc najniższej skutecznej aktywności, gdyż im wyższa aktywność, tym większe ryzyko działań niepożądanych [21]. Aktywność 60 mCi była przez wiele lat rutynową aktywnością empiryczną, stosowaną w ośrodku autorów, a jej używanie wiązało się z wysoką skutecznością, także w ocenie odległej [13, 14]. Co więcej, stosowanie aktywności 100 mCi wiązało się z wystąpieniem wyraźniejszych działań niepożądanych [22].

Wielu autorów proponuje jeszcze niższe aktywności w leczeniu uzupełniającym raka tarczycy. Johansen i wsp. oceniają skuteczność terapii 30 mCi na 81% [11], Schlumberger i wsp. [18] uważają, że jest ona odpowied-

nia dla leczenia chorych z niskim ryzykiem wznowy i niewielką resztkową tarczycą. Niemniej jednak, w przeprowadzonym w latach 1999–2001 w Zakładzie autorów niniejszej pracy badaniu klinicznym wykazano mniejszą skuteczność leczenia uzupełniającego przy użyciu aktywności 30 mCi w porównaniu z aktywnością 60 mCi [23]. Na niską efektywność ablacyjną 30 mCi wskazują również inne prace [24].

W wyborze pierwszej dawki ablacyjnej należy również brać pod uwagę warunki, w jakich przeprowadzana jest terapia. Chorych leczono w czasie stymulacji endogennym TSH po 4-tygodniowej przerwie w terapii tyroksyną. Niektórzy uważają, że prowadzenie leczenia z użyciem rekombinowanego TSH wymaga zastosowania wyższych dawek [18, 24, 25].

Podsumowując, w niniejszym badaniu nie wykazano różnic we wczesnej skuteczności leczenia uzupełniającego przy zastosowaniu aktywności 60 i 100 mCi. Stwierdzono, że obie aktywności oceniane w krótkiej perspektywie w porównywalny sposób spełniają oczekiwane zadania leczenia uzupełniającego. Z podobną skutecznością niszczą resztki zdrowej tarczycy oraz wykrywają mikroprzerzuty, a odsetek chorych, u których stwierdzono remisję, nie różni się. Aktywność 60 mCi jako niższa, a więc związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i mniejszą ekspozycją na promieniowanie, wydaje się być godna polecenia do stosowania przy pierwszej terapii uzupełniającej u chorych na DTC po całkowitej tyreoidektomii, którzy wykazują niskie i średnie ryzyko wznowy. Wnioski autorów nie dotyczą jednak chorych w stadium pT₄N₁, których nie włączono do badania ze względu na większe ryzyko wznowy i gorsze rokowanie [12, 16, 17]. Uważa się również, że pełna ocena skuteczności obu aktywności będzie możliwa dopiero po dłuższym czasie.

Wnioski

W pierwszej ocenie skuteczności leczenia uzupełniającego nie wykazano różnic w skuteczności ablacji resztkowej tarczycy ani w skuteczności wykrywania mikroprzerzutów raka tarczycy między aktywnością 60 mCi i 100 mCi jodu 131 u chorych w stadium pT_{1b-3}, N₀₋₁ M₀, co przemawia na korzyść stosowania aktywności 60 mCi przy tym zaawansowaniu choroby.

Piśmiennictwo

1. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 421–427.
2. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. 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 (8): 3668–3676.

3. Clarke SE. Radionuclide therapy of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 984–991.
4. Goolden AWG. The use of radioactive iodine in thyroid carcinoma. *J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 339–343.
5. Jarzab B, Roskosz J. Leczenie raka tarczycy izotopem jodu ^{131}I . *Pol J Endocrinol* 1995; 46/1 (supl. 2): 33–42.
6. McDougall RI. Thyroid disease in clinical practice. Chapman & Hall 1992.
7. Harvey D, Matheson NA, Grabowski PS i wsp. Measurement of serum thyroglobulin is of value in detecting tumor recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy. *Br J Surg* 1990; 77: 324–326.
8. Schlumberger M, Fragu P, Garedet P i wsp. A new immunoradiometric assay (IRMA) system for follow-up of thyroid cancer patients. *Eur J Med* 1991; 18: 153–157.
9. Handkiewicz D, Gawkowska M, Roskosz J i wsp. Scyntygrafia ^{131}I całego ciała po dawce terapeutycznej: ocena zysku diagnostycznego. *Pol J Endocrinol* 1995; 46/3 (supl. 2): 293.
10. McCowen KD, Adler RA, Ghaed N i wsp. Low dose radioiodine thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid cancer. *Am J Med* 1976; 61: 52–58.
11. Johansen K, Woodhouse N, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991; 32(2): 252–254.
12. Mazzaferri EL. Thyroid remnant ^{131}I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265–271.
13. Jarzab B. Wskazania do leczenia jodem promieniotwórczym ^{131}I w zróżnicowanym raku tarczycy. *Wiad Lek* 2001; 54 (supl. 1): 254–265.
14. Krajewska J, Czarniecka A, Roskosz J i wsp. Znaczenie pooperacyjne jodu promieniotwórczego w skojarzonym leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy. III Konferencja naukowa „Rak Tarczycy” Szczyrk 23–25.03.06. Materiały zjazdowe.
15. Bal C, Padhy AK, Jana S. Prospective randomised clinical trial to evaluate the optimal dose of ^{131}I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 12: 2574–2580.
16. Ringel MD, Ladenson PW. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 97–116.
17. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (^{131}I) for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46 (supl. 1): 28–33.
18. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM i wsp. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinology* 2004; 151: 539–548.
19. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J of Nuclear Med* 1999; 43: 313–323.
20. Urhan M, Mavi A, Fish S i wsp. Low versus high dose ^{131}I radioablation in post surgical management of differentiated thyroid carcinoma patients. *Eur J Med Mol Imaging* 2005; 32: 241.
21. Van Nostrand D, NeNeutze J, Atkins F. Side effects of rational dose iodine ^{131}I -therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1519–1527.
22. Puch Z, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D. Ocena powikłań po leczeniu ^{131}I u chorych na zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy. III Konferencja naukowa „Rak Tarczycy” Szczyrk 23–25.03.06. Materiały zjazdowe.
23. Gawkowska-Suwińska M. Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie 2003. Ocena wczesnej skuteczności leczenia uzupełniającego izotopem jodu ^{131}I chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Praca Doktorska.
24. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG i wsp. Ablation of thyroid residues with 30 mCi ^{131}I : a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (9): 4063–4068.
25. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M i wsp. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: Results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (3): 926–932.