



Recombinant human TSH stimulation in radioiodine treatment of disseminated differentiated thyroid cancer — update of current and our own experiences

Kornelia Hasse-Lazar, Daria Handkiewicz-Junak, Józef Roskosz, Sylwia Szpak-Ulczok, Jolanta Krajewska, Beata Jurecka-Lubieniecka, Barbara Jarzab

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

Abstract

Traditionally, for diagnostic and therapeutic application of radioiodine in patients with differentiated thyroid cancer (DTC), a 4 to 6 week withdrawal of thyroid hormone was applied. Recombinant human TSH (rhTSH) was developed to provide TSH stimulation without withdrawal of thyroid hormone and associated morbidity. The results of rhTSH administration and endogenous TSH stimulation are equivalent in detecting recurrent DTC. At the present time rhTSH is approved as an adjunct for diagnostic procedures and thyroid ablation in patients with DTC. In addition, rhTSH has potential for use in facilitating the treatment of metastases in patients with DTC.

In this review we have summarized our own experiences with rhTSH aided radioiodine therapy in patients with disseminated thyroid cancer. Generally, rhTSH was very well

tolerated and treatment results were comparable to those achieved with thyroid hormone withdrawal.

(Pol J Endocrinol 2006; 4 (57): 445–450)

Key words: *differentiated thyroid cancer, rhTSH, radioiodine treatment*



Kornelia Hasse-Lazar, M.D., Ph.D.
Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center
and Institute of Oncology, Gliwice Branch
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice
phone: 032 278 93 01
e-mail: klazar@wp.pl



Stymulacja rhTSH w leczeniu jodem promieniotwórczym funkcjonalnych przerzutów zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy — omówienie aktualnego stanu wiedzy i przegląd doświadczeń własnych

Kornelia Hasse-Lazar, Daria Handkiewicz-Junak, Józef Roskosz, Sylwia Szpak-Ulczok, Jolanta Krajewska, Beata Jurecka-Lubieniecka, Barbara Jarząb

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

Streszczenie

Przerwa w stosowaniu hormonów tarczycy, trwająca 4–6 tygodni, jest tradycyjną metodą przygotowania chorych na zróżnicowanego raka tarczycy do leczenia jodem promieniotwórczym. Ludzka rekombinowana tyreotropina (rhTSH, *recombinant human TSH*) umożliwia uzyskanie wzrostu stężenia TSH bez potrzeby odstawienia hormonów tarczycy i związanych z tym działań niepożądanych. Wyniki diagnostyki izotopowej w warunkach stymulacji rhTSH i stymulacji endogennej są porównywalne i umożliwiły wprowadzenie rhTSH jako leku stymulującego jodochwytność w celach diagnostycznych i w celu wspomagania izotopowej ablacji resztkowej tarczycy. Obecnie trwają badania kliniczne oceniające przydatność rhTSH w leczeniu przerzutów odległych. W niniejszej pracy omówiono własne doświadczenia autorów w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem tarczycy. Leczenie to było dobrze tolerowane przez

chorych, a uzyskane wyniki były porównywalne z uzyskanymi po 4-tygodniowej przerwie w stosowaniu hormonów tarczycy.

(*Endokryinol Pol* 2006; 4 (57): 445–450)

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, rhTSH, leczenie jodem promieniotwórczym

□ Dr med. Kornelia Hasse-Lazar
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział Gliwice
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–100 Gliwice
tel.: 032 278 93 01
e-mail: klazar@wp.pl

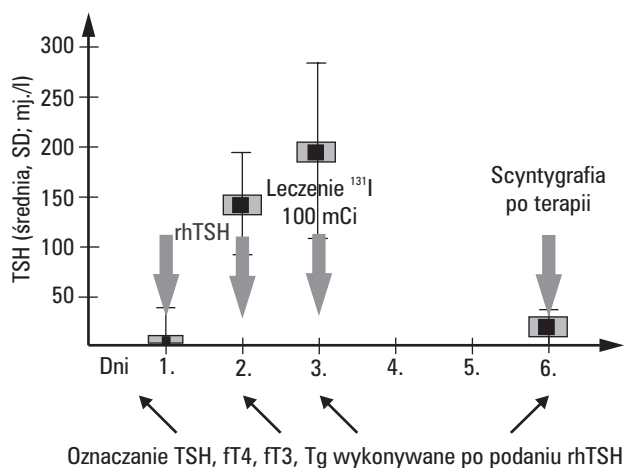
Leczenie jodem promieniotwórczym ^{131}I zróżnicowanego raka tarczycy jest możliwe dzięki ekspresji symportera jodowo-sodowego w komórkach nowotworu. Zarówno diagnostyka izotopowa, ablacja resztkowej tarczycy, jak i leczenie przerzutów prowadzono dotychczas po 4–6-tygodniowym okresie odstawienia hormonów tarczycy, a więc w stanie klinicznej i biochemicznej hipotyreozy. Celem takiego postępowania było uzyskanie wzrostu stężenia tyreotropiny (TSH, *thyrotropin stimulating hormone*) do około 20–30 $\mu\text{m}/\text{l}$, a więc do wartości ogólnie przyjętej jako wystarczająca dla stymulacji jodochwytności, zarówno w resztkowej tarczycy, jak i w komórkach raka [1]. U części chorych jednak nie udaje się uzyskać wystarczająco wysokiego stężenia TSH nawet po wydłużeniu okresu odstawienia L-tyroksyny. Przyczynami takiej sytuacji są: uszkodzenie układu podwzgórzowo-przysadkowego, długotrwałe stosowanie hormonów tarczycy, podeszły wiek chorych, obecność przerzutów czynnych hormonalnie lub du-

żych kikutów tarczycy oraz długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów. U innych chorych odstawienie hormonów tarczycy nasila występujące ciężkie choroby ogólnoustrojowe, takie jak niewydolność serca, nerek czy niewydolność wieńcowa. Znaczna grupa chorych bardzo źle toleruje odstawienie hormonów tarczycy, co prowadzi do obniżenia jakości ich życia [2–4] i jest szczególnie istotnym problemem u chorych będących już w złej kondycji ogólnej z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej [5]. U nich również, wskutek długotrwałej stymulacji TSH, może dojść do zagrażających życiu powikłań, takich jak obrzęk guza nowotworowego lub nawet wzrost jego masy z uciskiem na struktury sąsiednie, co może prowadzić do nasilenia bólów kostnych lub do wystąpienia objawów neurologicznych [6]. W codziennej praktyce skracano czas odstawienia hormonów tarczycy poprzez włączenie do terapii trijodotyroniny przez 2–3 tygodnie, z późniejszym jej odstawieniem lub nawet poprzez zmniejszenie

stosowanej dawki L-tyroksyny — zwykle jednak nie są to działania w pełni skuteczne [6]. Z tego względu, początkowo do celów diagnostycznych, a potem do leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym zróżnicowanego raka tarczycy wprowadzono ludzką rekombinowaną tyreotropinę α (*Thyrogen, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA*), której podanie pozwala uzyskać wzrost stężenia TSH bez potrzeby odstawienia hormonów tarczycy i tym samym uniknąć objawów związanych ze stanem hipotyreozy. W pierwszym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w latach 90. wykazano, że jej zastosowanie pozwala na skuteczną stymulację jodochwytności, wyrażoną 92-procentową zgodnością obrazów scyntygraficznych uzyskanych zarówno w warunkach odstawienia L-tyroksyny, jak i po stymulacji rhTSH [7, 8]. Obserwowane wartości stężeń tyreoglobuliny po podaniu rhTSH były niższe niż po odstawieniu hormonów tarczycy, jednak czułość w wykrywaniu resztkowej lub rozsianej choroby była podobna zarówno po rhTSH, jak i po odstawieniu hormonów tarczycy [8]. Jednocześnie wykazano, że zastosowanie tyreotropiny α jest bezpieczne — z tego powodu zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie wprowadzono ją jako lek stymulujący jodochwytność dla celów diagnostycznych, w Europie dopuszczono ją także do wspomagania izotopowej ablacji resztkowej tarczycy. Obecnie tyreotropina α nie jest jednak lekiem rutynowo stosowanym w stymulacji jodochwytności u chorych leczonych jodem promieniotwórczym z powodu zaawansowanego raka tarczycy, a jej zalety i ograniczenia w tym zakresie są przedmiotem badań. W ostatnich latach ukazało się wiele prac na temat zastosowania rhTSH u chorych z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy [9–14], jednak w dalszym ciągu brakuje dużych wieloośrodkowych opracowań.

We wszystkich pracach przyjęto ten sam sposób stymulacji jodochwytności (ryc. 1): przez 2 kolejne dni stosowano 0,9 mg rhTSH domięśniowo, natomiast 3. dnia podawano aktywność terapeutyczną ^{131}I . Obecnie ten sposób stymulacji jest najbardziej rozpowszechniony i uważa się go za najbardziej efektywny, przyjęto go również jako obowiązujący w ośrodku autorów [8, 13–15].

Leczenie jodem promieniotwórczym po stymulacji rhTSH w Centrum Onkologii w Gliwicach rozpoczęto w 1998 roku, a w 2000 roku opublikowano pierwsze podsumowanie dotyczące efektów leczenia u 4 chorych ze zmianami przerzutowymi zróżnicowanego raka tarczycy do kręgosłupa [13]. Przedłużona ekspozycja na endogenną tyreotropinę może się wiązać z ryzykiem rozwoju raka i powikłań ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Łącznie przeprowadzono u nich 5 kursów leczenia — wszystkie w osłonie steroidowej. Stwierdzono, że uzyskane stężenia TSH były wystarczające dla stymulacji jodochwytności (od 142 do 287 $\mu\text{mU/l}$), co po-



Rycina 1. Stosowany w ośrodku autorów schemat leczenia ^{131}I po uprzedniej stymulacji rhTSH; rhTSH (recombinant human thyroid stimulating hormone) — rekombinowana ludzka tyreotropina

Figure 1. Schedule of radioiodine therapy after rhTSH stimulation used in our center

twierdzono uwidocznieniem ognisk gromadzenia znacznika w guzie w scyntygrafii poterapeutycznej całego ciała u 3 spośród 4 badanych chorych. U jednej z chorych uwidoczniono dodatkowe ognisko gromadzenia znacznika w obrębie łopatki, niewidoczne w scyntygrafii wykonanej uprzednio, po leczeniu ^{131}I przeprowadzonym w warunkach odstawienia hormonów tarczycy. U 2 z nich leczenie przebiegło bez powikłań — nie odnotowano bólu ani objawów neurologicznych. U jednego z chorych dolegliwości bólowe, jakie wystąpiły po rhTSH, były znacznie mniejsze niż dolegliwości obserwowane po odstawieniu hormonów tarczycy. U jednej z pacjentek obserwowano natomiast poważne powikłanie — 12 godzin po podaniu ^{131}I , a więc 24 godziny po podaniu ostatniej porcji rhTSH, pojawił się silny ból w okolicy pleców z następowym niedowładem kończyn dolnych. W badaniu radiologicznym wykazano złamanie patologiczne kręgów Th5-Th6, zaś w poterapeutycznej scyntygrafii całego ciała nie uwidoczniono wychwytu ^{131}I , obecnego w miejscu przerzutu po leczeniu ^{131}I przeprowadzonym uprzednio po stymulacji endogennym TSH. Jakkolwiek powikłanie to może nie mieć bezpośredniego związku z podaniem rhTSH, należy wspomnieć w tym kontekście, że Vargas i wsp. [16] opisali porażenie połowicze po leczeniu rhTSH u jednego ze swoich chorych z przerzutami do mózgu.

W 2003 roku opublikowali pracę [14] podsumowującą ich własne doświadczenia w leczeniu jodem promieniotwórczym po stymulacji rhTSH u 54 chorych z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy, które było badaniem obejmującym największą liczbę chorych w dostępnym piśmiennictwie. U 50 z nich

wcześniej przeprowadzono leczenie ^{131}I po odstawieniu hormonów tarczycy i dysponowano wynikami scyntygrafii poterapeutycznej. U 4 pozostałych leczenie ^{131}I przeprowadzono po uprzedniej diagnostyce izotopowej w warunkach odstawienia hormonów tarczycy. Łącznie u badanych chorych oceniano 75 kursów leczenia (od jednego do czterech). U 49 chorych porównano stężenia TSH po odstawieniu hormonów tarczycy i po podaniu rhTSH. Stwierdzono, że średnie stężenie TSH 4 tygodnie po odstawieniu hormonów tarczycy wyniosło 70 mJ./l, natomiast średnie stężenie TSH dzień po podaniu drugiej porcji rhTSH wyniosło 190 ± 74 mJ./l — wyniki te w sposób istotny statystycznie różniły się między sobą ($p < 0,01$ w teście *t*-Studenta). Tak więc stężenia TSH we krwi po podaniu rhTSH było znacznie wyższe niż po odstawieniu hormonów tarczycy, co znajduje pełne potwierdzenie w pracach innych autorów [9, 10, 17, 18]. Stężenia wolnych hormonów tarczycy u chorych na ogół nie wzrastały po podaniu rhTSH. Wyjątek stanowiła chora z maszynymi, czynnymi hormonalnie przerzutami raka, u której wzrostowi stężenia wolnych hormonów tarczycy towarzyszyły kliniczne objawy tyreotoksykozy w postaci tachykardii i niewydolności serca. Objawy te opanowano jednak stosunkowo szybko po zastosowaniu leków β -adrenolitycznych. Luster i wsp. [9] również opisali podobne powikłanie u jednego ze swoich chorych.

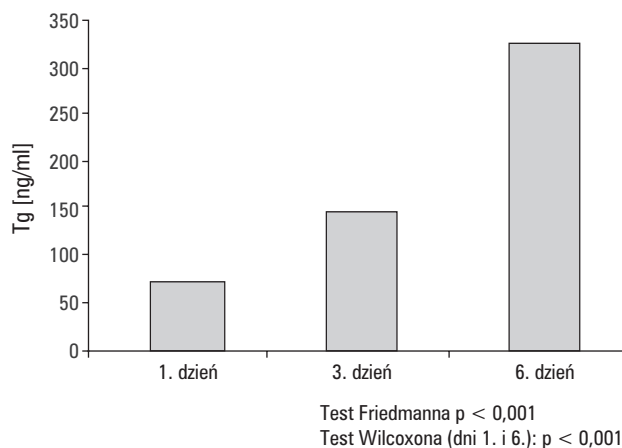
Wzrost stężenia TSH po podaniu rhTSH, mimo że krótkotrwały, skutecznie stymuluje komórki raka do wyrzutu tyreoglobuliny. W materiale autorów mediana stężenia tyreoglobuliny (Tg) wzrosła z 280 ng/ml przed podaniem rhTSH do 1071 ng/ml w 6. dniu badania ($p < 0,05$ w teście Wilcoxon). Oczywiście, wśród chorych notowano różne typy odpowiedzi na rhTSH — od 33-krotnego wzrostu stężenia Tg w 6. dniu badania do braku odpowiedzi u chorych, u których stwierdzono odróżnicowane postacie nowotworu. Wzrost stężeń Tg, jaki obserwuje się po odstawieniu hormonów tarczycy, jest jednak wyraźniejszy i dlatego niektórzy w dalszym ciągu uważają, że jest on bardziej czułym narzędziem w wykrywaniu wznowy lub nawrotu zróżnicowanego raka tarczycy [6].

U 50 chorych, których uprzednio leczono już ^{131}I w warunkach odstawienia hormonów tarczycy, oceniono wyniki scyntygrafii poterapeutycznych, uzyskanych po ostatnim leczeniu i porównano je z wynikami scyntygrafii uzyskanych po pierwszym leczeniu ^{131}I wspomaganym rhTSH. Mediana czasu między wykonaniem porównywanych scyntygrafii wynosiła 8 miesięcy. Ewentualne rozbieżności między wynikami tak uzyskanych badań analizowano na podstawie danych klinicznych, biochemicznych i obrazowych oceniających przebieg choroby nowotworowej. Stwierdzono, że wśród 27 chorych z funkcjonalnymi przerzutami zróżnicowanego raka tarczycy,

u 18 (67%) wykazano taki sam obraz scyntygraficzny, niezależnie od sposobu stymulacji jodochwytności, u 4 (15%) dane scyntygraficzne były rozbieżne, wskazując więcej ognisk gromadzenia znacznika po leczeniu ^{131}I przeprowadzonego w warunkach stymulacji egzogennej, a u 5 z nich (19%) więcej ognisk gromadzenia znacznika obserwowano we wcześniejszych scyntyografiach uzyskanych po leczeniu ^{131}I przeprowadzonym w warunkach stymulacji endogennej. U 23 chorych, u których przerzuty raka nie były funkcjonalne, w 83% przypadków scyntygrafie wykazały ten sam wynik, zaś u 4 chorych (17%) leczenie rhTSH pozwoliło na zgromadzenie ^{131}I w przerzutach i ich ujawnienie w scyntygrafii poterapeutycznej. U wszystkich 4 chorych pojawienie się jodochwytności wiązano nie tyle z zastosowaniem rhTSH, co z wcześniejszym podaniem kwasu cis-retinowego, który działa pobudzająco na różnicowanie komórek nowotworu, w tym nasila ekspresję genu symportera jodowo-sodowego (NIS, *natrum/iodine symporter*) [19, 20]. Wszystkie pozostałe rozbieżności między uzyskanymi scyntygrafiami wiązały się z przebiegiem choroby nowotworowej. Pojawienie się nowych ognisk po podaniu rhTSH wiązano z postępem tej choroby. U chorych, u których w scyntyografiach poterapeutycznych po leczeniu rhTSH wykazano mniej ognisk, stwierdzono progresję choroby i odróżnicowanie raka lub regresję choroby nowotworowej. Lippi i wsp. [10] opublikowali w 2001 roku pracę obejmującą znacznie mniejszy materiał, przy czym stosowali podobną metodologię. Podobnie jak autorzy niniejszej pracy stwierdzili, że rozbieżności między wynikami badań scyntygraficznych wiązały się z przebiegiem choroby nowotworowej, nie zaś ze zmianą czułości badań scyntygraficznych po zmianie sposobu stymulacji.

W latach 2003–2006 grupa chorych leczonych ^{131}I po uprzedniej stymulacji rhTSH z powodu funkcjonalnych przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy wzrosła z 27 do 55 i była przedmiotem doniesienia zjazdowego w Szczyrku w marcu bieżącego roku, podsumowującego doświadczenia własne autorów w tym zakresie. Celem podsumowania była ocena danych scyntygraficznych, biochemicznych i klinicznych u 40 kobiet i 15 mężczyzn leczonych ^{131}I po stymulacji rhTSH z powodu funkcjonalnych przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy.

W latach 1998–2004 chorzy ci przebyli 144 kursy leczenia ^{131}I po stymulacji rhTSH. U 17% przeprowadzono jeden kurs leczenia, u 48% chorych — 2–4 takie kursy, a u 35% z nich — 5–7 leceń. Średni czas obserwacji chorych wynosił 2,5 roku. Ludzką rekombinowaną tyreotropinę (rhTSH) podawano w sposób opisany powyżej. Trzeciego dnia badania stosowano stałą dawkę terapeutyczną ^{131}I — 100 mCi. Uzyskane dane biochemiczne potwierdziły poprzednie wyniki autorów [12, 13] oraz doniesienia innych [17, 18, 21]. Stężenie TSH



Rycina 2. Mediany stężeń tyreoglobuliny (Tg) przed podaniem oraz 3. i 6. dnia badania

Figure 2. Thyroglobulin levels before and on the third and sixth day after rhTSH administration

z wartości nieoznaczalnych 1. dnia badania wzrosło do wartości średniej 190 $\mu\text{g/l}$ w 3. dniu, by zmaleć do wartości 18 $\mu\text{g/l}$ w 6. dniu badania (ryc. 1). Zatem przyjęty schemat podaży rhTSH prowadził do wystarczającego wzrostu stężenia TSH w surowicy. Średnia stężenia Tg wzrastała podobnie jak uprzednio [13], około 4-krotnie (ryc. 2). Skuteczność leczenia w czasie wcześniejszych przerw w leczeniu tyroksyną i po stymulacji rhTSH była porównywalna, a korzyść z leczenia zaobserwowano u 60% chorych.

Podanie rhTSH jest bezpieczne — poza opisanymi w poprzednich pracach nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych. Do tych najczęściej występujących należały bóle kostne, gdy przerzuty były zlokalizowane w obrębie tkanki kostnej (w przypadku ich stwierdzenia rutynowo stosowano leczenie przeciwobrzękowe), nigdy jednak nie osiągnęły one intensywności bólów obserwowanych po odstawieniu hormonów tarczycy i były bardziej krótkotrwałe. Ponadto w kilku przypadkach stwierdzono nudności, wymioty i wysypkę — objawy notowane również u innych autorów.

Podsumowanie

Rekombinowaną ludzką TSH rutynowo stosuje się w ocenie skuteczności leczenia skojarzonego zróżnicowanego raka tarczycy i we wspomaganie leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym. Dane z przeglądu piśmiennictwa i własne dotychczasowe doświadczenia autorów niniejszej pracy wskazują na możliwość stosowania rhTSH także w leczeniu izotopowym przerzutów raka tarczycy.

Piśmiennictwo

- Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297–306.
- Dow K, Ferrel B, Anello C. Quality of life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997; 7: 613–619.
- Schroeder P, Haugen B, Pacini F i wsp. A comparison of short-term changes in health — related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (3): 878–884.
- Luster M, Felbinger D, Dietlein M i wsp. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmaco-economic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005; 15 (10): 1147–1155.
- Jarząb B, Handkiewicz-Junak D, Gawkowska-Suwińska M. Recombinant human TSH in the diagnosis and treatment of disseminated differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2000; 3: 83–88.
- Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 557–563.
- Ladenson P, Braverman L, Mazzaferri E i wsp. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888–895.
- Haugen B, Pacini F, Reiners C i wsp. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877–3885.
- Luster M, Hassmann M, Haenscheid H i wsp. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3640–3645.
- Lippi F, Capezone M, Anellini F i wsp. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on l-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 5–11.
- Chiu A, Delpassand E, Sherman S. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3637–3642.
- Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C i wsp. Clinical experience with recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15: 211–217.
- Jarząb B, Roskosz J, Gawkowska-Suwińska M i wsp. Recombinant human TSH for the treatment of disseminated thyroid cancer metastatic to the spine (short communication). *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2000; 3: 157–160.
- Jarząb B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J i wsp. Recombinant human TSH for the treatment of advanced differentiated thyroid cancer: single center study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1077–1086.
- Luster M, Lippi F, Jarząb B i wsp. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 49–64.
- Vargas G, Uy H, Bazan C i wsp. Hemiplegia after thyrotropin alfa in a hypothyroid patient with thyroid carcinoma metastatic to the brain. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 867–871.
- Berg G, Lindstedt G, Suurkula M i wsp. Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid stimulating hormone. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 44–52.

18. Kovatcheva R, Hadijeva H, Kirilov G i wsp. Recombinant human TSH in radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Rev* 2004; 7: 13–19.
19. Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Wiegk J i wsp. Retinoic acid increase sodium/iodine symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppress expression of functional symporter in non transformed FRTL-5 rat thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 832–838.
20. Schmutzler C, Kohrle J. Retinoic acid in redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2000; 21: 393–406.
21. Pellegrini G, Scollo C, Giuffrida D i wsp. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2001; 11: 1025–1030.