**Применение радиоактивного йода при лечении дифференцированного рака щитовидной железы**

А.А. Родичев, Медицинский Радиологический Научный Центр РАМН (г.Обнинск)

Проблема комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) находится на стыке нескольких разделов медицины: онкологии, эндокринологии, хирургии, радиологии и ядерной медицины. Современные методы лучевой терапии злокачественных новообразований основываются на создании оптимальных доз непосредственно в очаге поражения при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. При использовании открытых источников излучения этому критерию отвечает принцип избирательного накопления радиофармпрепарата (РФП) непосредственно в опухолевой ткани.

Использование радиоактивного йода в медицинской практике имеет более чем 60-летнюю историю. Изучение динамической функции щитовидной железы (ЩЖ) стало реальным с открытием радиоизотопов йода в 1933-34гг. Первые публикации о возможности применении радиойода для лечения принадлежат Hertz (1938г.). В 1941г. в Бостоне и Беркли (США) радиоактивный йод впервые введен с терапевтической целью. В дальнейшем радиойодтерапия (РЙТ) заняла достойное место в лечении как доброкачественных, так и опухолевых заболеваний щитовидной железы.

В медицине используются четыре радиоизотопа йода: 123I (период полураспада — T1/2 = 13,3часа), 125I (Т1/2 = 60,2 дня), 131I (Т1/2 = 8,04 дня) и 132I (Т1/2 = 2,26 часа). Наиболее широкое терапевтическое применение нашел 131I. Относительно короткий период полураспаданеобходим для подведения значительной дозы в сравнительно небольшой временной интервал. Изотоп 131I распадается с испусканием сложного спектра -излучения, основные два из пяти его составляющих обладают максимумом энергии Ев = 0,334 МЭВ (7,0 %) и Ев = 0,606 МЭВ (89,2 %). Спектр -излучения 131I также сложный и состоит из 15 линий (включая -излучение дочернего 131мХе). Максимум -компонента составляет Е= 0,364 МЭВ. Терапевтический эффект обусловлен излучением -частиц, пробег которых in Vivo не превышает 0,5 — 2,6мм. Присутствие -квантов в большей степени используется для осуществления дозиметрического контроля и получения информации о распределении радиопрепарата в организме при сцинтиграфии всего тела.

Лечение ДРЩЖ радиоактивным йодом основано на избирательной концентрации и длительном удержании его опухолевой тканью, в той или иной мере сохраняющей гормонообразовательную функцию. Указанное свойство присуще новообразованиям, в структуре которых имеются коллоидообразующие фолликулы. Опухоли, утратившие фолликулярную структуру или развившиеся не из фолликулярного эпителия, не обладают способностью к концентрации и длительному удержанию йода.

Обмен йода в опухоли характеризуется следующими отличиями. Метаболизм йода в ткани карциномы ускорен. Интенсивность его накопления в неопластической ткани ниже, чем в нормальной. Указанные особенности обусловлены структурным и функциональным атипизмом – тенденции к образованию фолликулов небольших размеров, либо только фолликулоподобных структур, в которых коллоид не образуется или не удерживается. При сохранении нормальной ткани только у 20% больных выявляется способность концентрации изотопа в опухоли. Наиболее интенсивное накопление РФП отмечается при типичных высокодифференцированных папиллярных и фолликулярный вариантах рака щитовидной железы. Слабым захватом радиойода характеризуются Гюртле-клеточные карциномы, низкодифференцированные варианты фолликулярного рака и некоторые варианты папиллярного рака, такие как трабекулярно-солидный, диффузно-склерозирующий, колонно-клеточный и высоко-клеточный.

Подобно разногласиям в выборе объема хирургического вмешательства, отсутствует единое мнение о необходимости, целесообразности и методике радиойодтерапии ДРЩЖ. Часть авторов исходно поддерживают органосохраняющую тактику, считая РЙТ целесообразной только при рецидивах или отдаленных метастазах.

Показания к использованию радиойодтерапии в мировой медицинской практике весьма вариабельны. Существуют следующие подходы:

Обязательное использование после хирургического удаления щитовидной железы независимо от стадии распространенности опухоли;

Только при местно-распространенных опухолях с инвазией в окружающие анатомические структуры;

Множественные регионарные метастазы в шейных лимфатических узлах;

Высокий уровень тиреоглобулина в сыворотке крови после операции;

В группе «высокого» риска, согласно прогностическим критериям AGES, AMES, (молодые пациенты до 20 лет и лица старших возрастных групп с размерами первичного очага более 1 – 1,5см и/или поражением регионарных лимфатических узлов, мультифокальное поражение обеих долей, эстратиреоидное распространение карциномы, наличие отдаленных метастазов, облучение области щитовидной железы в анамнезе).

В последние десятилетия все больше получает распространение рутинная послеоперационная радиойодабляция, если размер первичной опухоли превышает 1-1,5cм и выполнена тиреоидэктомия. Подобная позиция аргументирована мультицентровыми исследованиями анализирующими результаты различных вариантов комбинированного лечения значительного числа больных ДРЩЖ. Наибольший безрецидивный период, лучший прогноз и большая выживаемость отмечены при сочетании тотальной тиреоидэктомии, радиойодтерапии и супрессивной гормонотерапии.

По общему признанию, основными целями РЙТ являются:

окончательная девитализация остаточной тиреоидной ткани на «клеточном» уровне (радиойодабляция) после тиреоидэктомии, как субстрата развития ДРЩЖ, предотвращающая местные рецидивы;

разрушение клеток, синтезирующих тиреоглобулин (ТГ), позволяющее при дальнейшем наблюдении корректно интерпретировать его уровень в крови как опухолевый маркер;

обнаружение не выявляемых прочими методами диагностики оккультных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы и терапевтическое воздействие на них.

Следует отметить, что радионуклидная терапия имеет намного больший потенциал в сравнении с дистанционной гамма — терапией. Предел поглощенной дозы, подводимой при помощи дистанционной гамма-терапии составляет около 70 Гр. А при введении 3700-5550 МБк (100-150мКи) 131I может создать поглощенную дозу на опухоль в диапазоне 500-2500Гр, что в 50 раз выше.

Еще одним аргументом в пользу РЙТ, служит возможность избежать тяжелых осложнений (повреждения возвратных гортанных нервов, удаление паращитовидных желез с последующим стойким гипопаратиреозом, травматизации пищевода и трахеи и т.д.) во время заведомо нерадикальных операции при обширном распространении первичной опухоли с вовлечением в процесс окружающих органов.

Важнейшим условием лечения радиойодом является эндогенная стимуляция тиреотропного гормона – ТТГ (его концентрация в сыворотке крови должна составлять > 30nU/ml). Наиболее оптимальным сроком начала РЙТ считается 3-4 недели после удаления ЩЖ и регионарных метастазов без назначения супрессивной гормонотерапии. При невозможности этого, повышение уровня ТТГ достигается в результате отмены Тироксина за 4 недели, Трийодтиронина за 10-12 дней до РЙТ. В это же время пациенты должны придерживаться безйодовой диеты.

Много споров вызывает активность 131I, необходимая для эффективного разрушения остатка щитовидной железы. Сегодня отвергнута существовавшая методика дробно – протяженного введения (185 — 370МБк (5-10мКи) еженедельно) небольших активностей (Козлова А.В.,1960; Иваницкая В.И.,1978; Прошин В.В.,1985). Остается много сторонников повторного использования стандартных малых (до 1110МБк (30мКи)) активностей радиойода. В рандомизированном ретроспективное исследование применения 1073 (29мКи) и 3700МБк (100мКи) Jochansen K. еt al. (1991) отметил эффективность выключения функции щитовидной железы 80% и 84% соответственно. Bal C., еt al. (1996) сообщали о достижении абляции относительно введенной активности по группам 25-34мКи, 35-64мКи, 65-119мКи и 120-200мКи, соответственно в 63%, 77,8%, 73,7% и 76,7% случаев. Ramanna L. (1985) оценил равный результат однократного введения 3700МБк (100мКи) и двукратного по 1110МБк (30мКи). Авторы аргументируют свою позицию значительно меньшим числом побочных реакций. Отчасти это диктуется нормами радиационной безопасности, принятыми в США и некоторых странах, разрешающими вводить активность до 1110МБк (30мКи) в амбулаторных условиях.

Часть радиологов предлагает использовать средние 1850-2775МБк (50 – 75мКи) активности 131I: Goslings B.M., et al. (1996); Al-Nahhas A.M. et al. (1999); Дроздовский Б.Я. (2001) и большие активности 3,7 –7,4ГБк (100 — 200мКи) 131I: Becker D.V., Zanzonico P.B. (1992); Driedger A.A., et al. (1996); Muratet J.P., et al (1998); Arslan N. et al (1999); Kim J.H., et al et al (2001); De Klerk J.M.H. et al.(2000); De Keizer B. et al (2001).

Стандартная активность назначается на основании оценке накопления йода и распространенности опухолевого процесса – 3700МБк (100мКи) больным без регионарных и отдаленных метастазов, 5550Мбк (150мКи) в случае предоперационного или интраоперационного обнаружения регионарных метастазов, 7400МБк (200мКи) при уже выявленных отдаленных метастазах.

Существует метод индивидуального выбора активности 131I при проведении предварительного исследования йодзахватывающей способности не удаленных при операции фрагментах железы. Hodgson D.C. , et al. (1998) использует для взрослых до 1070МБк 131I при его включении в остатках железы через 48часов менее 2% введенной диагностической активности, 3700МБк до 8% и 4600МБк, если накопление было свыше 8%.

Для выключения функции остаточной ткани щитовидной железы у детей, чаще применяют 37МБк (1мКи) 131I на килограмм массы тела больного. При ином подходе назначают активность 50МБк/кг массы тела при поглощении 131I через 24 часа менее 5%, 25МБк/кг при накоплении йода до 10% и 15МБк при 10-20%.

Альтернативой применения стандартных активностей является индивидуальное планирование РЙТ с расчетом необходимого количества 131I на основании определения массы остаточной ткани, эффективного периода полувыведения и желаемой поглощенной дозы. Существует значительная погрешность при экстраполяции поведения в организме диагностической активности на лечебную. Для достижения более аккуратной оценки поглощенной дозы в остатках железы предлагается двухфазная модель кинетики йода, как замена моноэкспоненциальной.

Представители многих клиник придерживаются обязательного проведения диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ) с введением небольших активностей (37 – 185МБк (1-5мКи)) радиойода спустя 4 – 6 недель после хирургического этапа. По их мнению, СВТ необходима для определения радикальности операции и возможного обнаружения отдаленных метастазов. Утверждается, что в отсутствии выявленных метастазов, РЙТ целесообразна только при наличии накопления 131I, и только в группе с «высоким прогностическим риском». Противники проведения этого исследования мотивируют свою позицию тем, что чувствительность сцинтиграфии всего тела после введения диагностической активности менее 185МБк (5мКи) не превышает 60%.

Широко обсуждается проблема блокирования последующего включения йода после введения диагностической активности (т.н. «станнет» — эффект). Есть сведения, что поглощенная доза в остаточной ткани щитовидной железы снижается в среднем с 410 до 83Гр после проведения диагностической СВТ. По-видимому этот эффект обусловлен транзиторным сублетальным повреждением как тиреоцитов, так и опухолевых клеток. Cholewinski S.P. et al. (2000г.) не находят никакой разницы в картинах сцинтиграфии всего тела после использования 185МБк (5мКи) и последующего через 72 часа введения 5550МБк (150мКи). Есть мнение, что активности менее 370 МБК (2мКи) не вызывают «блокирования, но Kao C.H., Yen T.C. (1998) отметили «станнет»-эффект в отдаленных опухолевых очагах уже после использования 3мКи 131I.

Рассматривается вариант применения 123I для предварительной диагностической СВТ. Даже утверждается, что он имеет большую чувствительность в диагностике местных рецидивов и отдаленных метастазов, в т.ч. легочных и костных.

В огромной степени завершенность девитализации остаточной тиреоидной паренхимы определяется объемом предшествующего хирургического вмешательства. После выполнения тотальной тиреоидэктомии, при однократном введении высоких активностей радиойода в 80-90% наступает абляция. При меньших объемах оперативного вмешательства – не более 50-60%. Подведение дозы 300Гр обеспечивает 95% успех девитализации при массе остаточной ткани менее 2 грамм.

Существует возможность выключения не удаленной доли щитовидной железы, как альтернатива повторного хирургического вмешательства с эффективностью до 65,8% после неоднократного (до 4-х раз и более) введения 1110МБК (30мКи) при средней суммарной активности 163,4мКи. Даже при наличии в оставленной доле микроскопических опухолевых очагов, РЙТ остается достаточно действенным терапевтическим инструментом. Установлено, что опухолевый очаг размером 3мм внутри не удаленной доли получает дозу приблизительно в 100Гр при введении 3500МБк. В подобном случае депозиты опухоли облучаются от окружающих здоровых участков железы, поглотивших радиойод.

Завершенность выключения железы оценивается весьма вариабельно. Значительные расхождения в результатах объясняет различие критериев ее достижения. Сообщается об успехе радиойодабляции менее 50% после введение 100мКи при уровне Тиреоглобулина < 1нг/мл и отрицательной СВТ через 6 месяцев. Другие считают абляцию полной, если спустя 6 – 12 месяцев в ложе ЩЖ было < 0,2 % введенной активности и уровень ТГ < 10нг/мл. Некоторые основываются на полном отсутствии гиперфиксации изотопа и уровне ТГ < 10нг/мл, то в тоже время другие оценивают результат при сохранении включения 131I в проекции ложа железы < 1% от диагностической активности и динамическом понижение уровня ТГ. Есть мнение, что критерием успеха следует брать снижение накопления при повторной СВТ менее 1/20 от первоначального уровня. В практике МРНЦ РАМН критериями завершенности девитализации тиреоидной паренхимы мы используем отсутствие гиперфиксации РФП и снижение уровня ТГ < 5нг/мл

При лечении регионарных метастазов и локальных рецидивов ДРЩЖ первую роль играет их хирургическое удаление. Как самостоятельный метод лечения в подобных ситуациях радиойодтерапия используется редко. Однако, в ряде случаев, невозможность достижения радикального удаления опухоли и риск осложнений, повторных оперативных вмешательств, превышает возможную пользу операции. При лечении взрослых рекомендуемые активности 131I составляют 3700 – 5550 МБк (100-150 мКи), у детей, так же стараются не превышать активности 1мКи/кг массы тела.

Выявление отдаленных метастазов (ОМ) значительно ухудшает общий прогноз. Даже при развитии ОМ, применение радиойода позволяет не только увеличить выживаемость, улучшить качество жизни больных, но и во многих случаях достигать полной ремиссии. Излечение отдаленных метастазов ДРЩЖ в легких по разным оценкам наблюдается у 50 — 92% больных.

Использование 131I имеет неоценимое значение в раннем обнаружении и лечении регионарных и отдаленных метастазов еще до клинических их проявлений. Особенно важным это становится при метастазах карциномы ЩЖ в легких, которые часто асимптомны. Не случайно, согласно классификации, рекомендованной UICC, (TNM Classification of Malignant Tumours, 5th edition 1997) окончательно стадирование рака щитовидной железы по TNM устанавливается после проведения сцинтиграфии всего тела с 131I. Не имеющие отображения при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (т.н. «рентгенонегативные») отдаленные и оккультные регионарные метастазы имеют от 6% -24% до 44% — 59% больных, подвергнутых РЙТ.

Установленные ОМ у взрослых оправдывают введение больших активностей 131I (100 мКи и более) уже при первом курсе лечения. При повторных курсах в большинстве зарубежных госпиталей используются активности от 100 до 150 мКи у взрослых и 1-1,5мКи/кг для детей. Активность радиойода до 200мКи и более могут быть рекомендованы пациентам с костными метастазами.

Существует метод количественной дозиметрии, разработанный Benua R.S. et al. еще в 1960-х годах и применяемый во многих американских клиниках. Он базируется на том, что доза, получаемая метастазами прямо пропорциональна введенной активности 131I. Максимальный терапевтическое действие достигается при определении верхней границы, при которой больной способен переносить побочные эффекты. Этот способ позволяет вводить без опасения однократно до 654мКи 131I. Критерием расчета индивидуальной активности выступает доза поглощенная красным костным мозгом (< 200 рад), или остаточная активность в организме менее 1,8ГБк через 48 часов после введения РФП.

Дозиметрическое планирование при РЙТ отдаленных метастазов, несмотря на свою привлекательность, имеет ряд ограничений:

Оценить объем, в котором концентрируется 131I можно только приближенно. Объем метастазов не может быть измерен, если они слишком малы для визуализации рентгенографическими и другими методами.

Эффективный период полувыведения изотопа (Т1/2 эфф.) для больных индивидуален и даже у одного пациента может варьироваться среди нескольких метастазов и изменяться со временем.

накопление 131I может быть гетерогенным среди опухолевых фокусов, в которых наблюдается включение изотопа, но так же и в одном фокусе.

В крупных неопластических очагах (массой более 1 грамма) распределение поглощенной активности всегда будет гетерогенным. Интенсивность включения радиойода, Т1/2 эфф. и, соответственно, доза подведенная к легочным метастазам изменяются с каждым курсом лечения.

В МРНЦ РАМН для взрослых чаще используется стандартная активность 70мКи 131I при распространенности опухоли Т1-4N1M0 и 1,5-2 мКи/кг массы тела при стадиях T1-4N0-1М1 При лечении детей мы ограничиваемся активностью 1мКи/кг массы тела, редко используя расчет 1,5мКи/кг при множественных отдаленных метастазах.

Стратегия РЙТ подразумевает ее продолжение до исчезновения патологической гиперфиксации изотопа и снижения уровня ТГ. Фазность функционирования фолликулов и неравномерность распределения радиоактивного йода в опухолевой ткани обуславливает необходимость его повторных введений. Интервал между курсами лечения колеблется от 3 до 12 месяцев. Фалилеева (1966), Saenger (1964) показали, что при коротких перерывах между введением изотопа (менее 4 – 6 недель) величина концентрации и Т1/2 эффективного значительно снижены и восстанавливаются до исходного уровня только спустя 2 – 3 месяца Частое введение высоких активностей 131I увеличивает лучевую нагрузку и возможность развития стохастических эффектов: возрастание риска развития лейкоза, второго рака. Интервал между курсами РЙТ в 6 месяцев представляется наиболее оптимальным. Введение диагностической активности радиойода у пациентов с ОМ перед лечением не обосновано, поскольку оно не изменяет стратегии лечения, но может снизить накопление в очагах поражения при введении терапевтической активности.

Продолжительность лечения отдаленных метастазов и требуемая для этого суммарная активность 131I не является фиксированными. Радиойодтерапия может растягиваться на годы, а общая активность йода достигать 2Ки и более. По разным данным, суммарная активность, потребовавшаяся для достижения эффекта лечения отдаленных метастазов ДРЩЖ, колебалась от 2,2 до 13ГБк, и до полного излечения от 14,8 до 99,9ГБк. Есть мнение, что РЙТ следует прекращать при достижении суммарной введенной активности 37–44,4ГБк (1-1,2Ки) во избежание повышения риска развития лейкемии и второго рака.

Вопрос об эффективности лечения радиойодом решается на основании комплексного обследования. Эффект оценивается по результатам:

Рентгенологического исследования легких, (костей скелета по показаниям);

Ультразвуковой сонографии ложа щитовидной железы и зон регионарного метастазирования;

Сцинтиграфия всего тела после введения 131I;

Определение уровня сывороточного ТГ;

У молодых больных ДРЩЖ с отдаленными метастазами отмечена большая эффективность РЙТ и лучший долговременный прогноз. Положительный эффект РЙТ Dottorini M.E. et al. (1997) отмечали у 75% детей, имеющих легочные метастазы при 100% выживаемости за период наблюдения в среднем 137 месяцев. Samuel A.M., et al. (1998) находит полное излечение легочных метастазов у детей и подростков 30,8%, частичный эффект – 65,4%, прогрессирование –3,8%.

Легочные метастазы поддаются лечению радиоактивным йодом значительно лучше и предполагают длительную ремиссию. Наибольшую эффективность РЙТ имеет при лечении «рентгенонегативных» метастазов, концентрирующих йод. У взрослых больных опухолевая регрессия отмечается в 54% легочных, 33% костных, 29% медиастинальных метастазах и не наблюдается при метастазах в головной мозг.

Существуют и более пессимистические взгляды на результаты РЙТ. По оценке Sisson J.C., at al. (1996), полная ремиссия метастазов ДРЩЖ в легких при использовании индивидуального выбора активности от 60 до 350мКи достигнута только в 17%, а положительная рентгенологическая динамика в 50%.

Фармакокинетика 131I имеет следующие особенности:

накопление в отдаленных очагах находят у 80% пациентов с папиллярным РЩЖ и у 96% с высокодифференцированным и минимально инвазивным фолликулярным РЩЖ и только в 54% пациентов с малодифференцированной или широко инвазивным ФРЩЖ;

накопление отмечают у 90% молодых пациентов и только у 56% больных старше 40 лет;

у 95% больных с легочными метастазами, которые не определяются рентгенологически, у 88% в случае микроочаговых и только 37% больных с крупноочаговыми метастазами в легких.

К сожалению, только около 2/3 – 3/4 метастазов ДРЩЖ со временем сохраняют йоднакапливающую функцию.

Результаты лечения зависят от величины поглощенной дозы в опухолевых очагах, которая определяется четырьмя факторами: 1) интенсивностью накопления радиойода, 2) Т1/2 эффективным, 3) объемом неопластической ткани и 4) введенной активностью.

В 1983г. Maxon H.P. и соавт. показали, что главная причина неудачи при РЙТ метастатических очагов была в коротком Т1/2 эфф., который при наличии ответа опухоли на лечение в среднем составил 72,7 часа, в то же время при отсутствии ответа 45,8 часа. У 95% пациентов ткань железы была выключена при подведении к тиреоидному остатку более 300Гр (30 000 рад), и только у 43% получивших меньшую дозу. До 86% — 98% положительного эффекта лечения метастатических фокусов в наблюдается при достижении дозы 80 – 140Гр. Значительно менее эффективно лечение при 40 – 80Гр. Эффект РЙТ при поглощенной дозе менее 35Гр отсутствует. Необходимая суммарная поглощенная доза в регионарных метастазах для их полного излечения оценивается, по крайней мере, в 100Гр.

В ряде случаев микроочаговые легочные метастазы (менее 1-2мм) не поддаются лечению по причине того, что максимум энергии -излучения приходится вне очага – мишени. Биопсия легочных метастазов ДРЩЖ показала, что некоторые были слишком малы, чтобы образовывать фолликулы способные эффективно задерживать йод. Причина радиорезистентности больших метастазов, возможно, в низкой васкуляризация, появление резистентных субклонов, центральном некрозе очага.

Примерно у четверти больных рецидивные и метастатические очаги тиреоидной карциномы утрачивают йоднакапливающую функцию. Уменьшение накопления радиойода в опухолях щитовидной железы вероятно происходит по причине снижения экспрессии гена натрий+/йод- транспортера. Есть мнение, что химиотерапевтические препараты (5-Фторурацил, Циклофосфан, Доксирубицин, Винкристин) в различной степени оказывают влияние на возрастание йодного накопления в опухолях с низкой дифференцировкой или потерявших способность к йодконцентрации.

Значительное повышение уровня ТГ при приеме ретиноидной кислоты («Роакутан»®), и возобновление гиперфиксации йода в очагах опухоли можно расценивать как проявление редифференцировки клеток ДРЩЖ. После 5-6 недельного курса лечения ретиноидной кислотой, отмечено возобновление накопления 131I у 50% больных и возрастание уровня ТГ у 63%.

Использование препаратов лития в качестве адъюванта РЙТ основано на его способности ингибировать выход радиоактивного йода из опухолевых очагов, тем самым, увеличивая Т1/2 эффективный более чем на 50%, что приводит к возрастанию поглощенной дозы в среднем в 2,3  0,58 раза..

Генерализованное лучевое воздействие на организм во время радиойодтерапии, особенно при проведении многократных повторных курсов, служит достаточно серьезный аргумент ее противников. При использовании терапевтических активностей, поглощенная доза на критические органы оценивается как 0,3 – 1,5 рад/мКи введенного 131I, около 0,15 – 0,5 рад/мКи на гонады, молочные железы и до 1,5 – 2 рад/мКи на стенку желудка, мочевого пузыря, слюнные железы. Предполагается, что дети в 2 – 3 раза радиочувствительнее взрослых. Поглощенная доза в нормальных тканях у детей колеблется 42-370 рад в сравнении с 20-190 рад для взрослого в зависимости от органа. По оценке хромосомные аберраций в лимфоцитах каждое введение 100мКи дает нагрузку порядка 0,5Гр (50 рад) на лимфоциты.

Среди негативных эффектов, сопровождающих лечение радиоактивным йодом: транзиторные лейкопения, тромбоцитопения, анемия. При дальнейшем наблюдении не отмечено стойких изменений крови. Временное угнетение клеточной активности природных киллеров у 13,8% больных, получивших высокие активности 131I, может предполагать повреждение иммунных функций. Через 6 месяцев после лечения клеточная активность лейкоцитов восстанавливается. Иногда наблюдается угнетение функции гонад: у женщин первые 2 месяца возможно нарушение менструального цикла, у мужчин — олигоспермия. Вредного влияния на фертильность, массу тела плода, частоту врожденных пороков и преждевременных родов не отмечено.

Наиболее подвержены лучевому воздействию слюнные железы. Дисфункция слюнных и слезных желез (Sicca-синдром), по мнению Solans R., et al. (2001), имеется у трети больных получивших РЙТ и у большинства носит транзиторный характер. По данным Alexander C. et al. (1998), сиаладенит наблюдается в 33%, ксеростомия до 4,4% и у 27% временное снижение аппетита и тошнота. Lin W.Y. (1996) нарушение саливации отметил в 5,4%, отечность, болезненность на шее — 1,8%, тошноту, боли в животе — 3,6%, кератоконъюнктивит в 14% случаев.

После многократных курсов радиойодтерапии существует вероятность развития лучевого фиброза легких при их диффузном метастатическом поражении. Риск развития лейкемии, второго рака возрастает до статистически значимого уровня только при высокой суммарной активности (> 600 – 700мКи). Но польза от проведения РЙТ, в плане снижения вероятности развития рецидива и лечения отдаленных метастазов, отсутствие стойких длительных побочных действий, многократно превышает возможный риск.

Сцинтиграфия всего тела после введения 131I является важным диагностическим инструментом для определения функционирующих метастазов. Чувствительность СВТ зависит от предварительной подготовки пациента и качества оборудования. Корректная интерпретация изображения требует должной квалификации и знаний физиологических законов распределения РФП и артефактов. Необходимо учитывать, что 131I может накапливаться в органах и тканях, не пораженных опухолью, т.е. давать ложноположительный результат. Гиперплазия тимуса и посттравматические изменения в черепе мимикрируют средостенные, черепные и церебральные метастазы. Диффузное включение 131I в проекции печени связано с путем биологического выведения йода и при повторной сцинтиграфии через несколько дней отсутствует. Однако, явное очаговое включение радиофармпрепарата может быть связано с метастазами ДРЩЖ в печень.

Противопоказаниями к радиойодтерапии являются:

общее тяжелое состояние больного, обусловленное сопутствующими заболеваниями;

гипо-, апластическое состояние костного мозга;

заболевания печени, почек, сопровождающиеся выраженным нарушением их функции (почечная, печеночная недостаточность);

острая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;

тяжелые формы диабета;

туберкулез легких в активной фазе при наличии ОМ в легких;

беременность и лактация;

неконтролируемое поведение при психиатрических заболеваних.

Наблюдение за больными после лечения радийодом обязательно включает определение уровня сывороточного ТГ и сканирование всего тела после введения диагностической активности 131I через определенное время. При совместном использовании ТГ и СВТ имеют чувствительность 95,7%, специфичность 100% и точность 96,7%. В некоторых клиниках проводят мониторинг ТГ, а сканирование назначают только при повышении его уровня. Чтобы избежать эффект блокирования, если понадобится последующее введение терапевтической активности, предлагается заменять 131I на 123I. Важна правильная интерпретация уровня ТГ, учитывающая содержание антител и условия проведения анализа: при стимуляции ТТГ или во время супрессивной гормонотерапии. Уровень ТГ во время приема Тироксина ниже, чем при его отмене. Существует проблема т.н. «негативной СВТ» при повышенном уровне тиреоглобулина, наблюдаемой примерно в 13% случаев. McDougall I.R. (1995-1997) не видит необходимости предпринимать введение терапевтической активности 131I в подобной ситуации, Schlumberger M., Pacini F. (1999) полагают ее целесообразность.

После лечения радиойодом, повышенная концентрация тиреоглобулина в крови может оставаться достаточно длительно и полное его отсутствие наблюдается не всегда. При понижении уровня тиреоглобулина в динамике, радиойодтерапии не требуется, но при динамическом увеличении ТГ возможен рецидив и/или прогрессирование опухоли.

Существуют разночтения в установлении минимально допустимого уровня ТГ: менее 2нг/мл, менее 5 или до 10нг/мл. В последние годы появилась замечательная возможность улучшения качества диагностики и лечения с использованием рекомбинантного человеческого ТТГ, позволяющего проводить контроль, а если надо и лечение радиойодом без отмены тиреоидных гормонов. Возрастание уровня тиреоглобулина после введения рекомбинантного ТТГ у 3/4 больных ассоциировалось с положительной СВТ. Сама идеология мониторирования по содержанию тиреоглобулина в крови подразумевает, что терапевтические дозы радиойода используются при его увеличении без других клинических проявлений и, даже, при негативном диагностическом сканировании. При СВТ после введения терапевтической активности обнаруживаются не диагностированные рецидивы или метастазы в 94% подобных ситуаций. В последнее время появляются иные методы, такие как позитронно — эмиссионная томография с 18FDO, находящие приложение в диагностике предполагаемых метастазов у пациентов с негативной СВТ. Ежегодное наблюдение, включающее сцинтиграфию всего тела, измерение ТГ, в течение первых 5 лет, должно проводиться у всех больных. Melliere D., et al. (2000) рекомендуют наблюдать больных с распространенными стадиями ДРЩЖ не менее 10 лет, но большинство онкологов отмечают необходимость пожизненного наблюдения.

**Список литературы**

Богданова Т.И., Козырецкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. — К: Чернобыльинтеринформю, 2000. — 160с.

Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы (хирургические аспекты). — М., 1993. — 223 с.

Губанова С.Г. Рак щитовидной железы у детей. Клинико морфологическое исследование: Автореферат диссертации к.м.н. – Москва. 1999 – 24с.

Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на чернобыльской АЭС). — М.: Медицина, 1996. — 208 с.

Дроздовский Б.Я. Гарбузов П.И. Ядерная медицина – современные технологии в лечении. Потребности, проблемы и перспективы. // Материалы I Евразийского конгресса по ядерной медицине. — М 2001, с

Егоров П.И., Цфасман А.З. Радиоактивный йод в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. — М.: Медгиз, 1962. — 235с.

Жуковский М.А. Детская эндокринология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. — С.231-236

Кимби Э., Гейтельберг С., Сильвер С. Радиоактивные изотопы в клинической практике. — М.: Медгиз, 1963. — 339с.

Киселева Е.С., Резниченко Ф.М., Скоробогатов Н.М. Лучевое лечение отдаленных метастазов рака щитовидной железы: Методические рекомендации. /Отв. ред. В.И. Чиссов. — Москва 1980. — 15с.

Киселева Е.С., Скоробогатов Н.М., Звекоткина Л.С., Воронецкий И.Б. Комплексное лечение метастазов рака щитовидной железы в детском и юношеском возрасте. // Мед. Радиология. – 1987. №3.- С.7-10

Козлова А.В. Методика применения радиоактивных изотопов с лечебной целью. — М.:Медгиз, 1960. — 100с.

Морозов Д.А., Филлипов Ю.В., Горяинов В.Ф. и соав. Выбор объема операции у детей с опухолями щитовидной железы. // Детская онкология. Труды II съезда детских онкологов и гематологов России. — Ростов-на-Дону, 2001. — с.141

Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. — М.., 1995. — 370 с.

Розиев Р.А., Шишканов Н.Г., Матусевич Е.С. и соав. Некоторые аспекты необходимости дозиметрического планирования радионуклидной терапии. // Современные проблемы ядерной медицины и радиофармацевтики. Тезисы докладов. – Обнинск, 2000. — С.55-56

Романчишен А.Ф., Гостимский А.В. Результаты органосберегательных вмешательств при раке щитовидной железы в детском и подростковом возрасте. // Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы IV всероссийского конгресса эндокринологов. — Санкт-Петербург, 2001. — С.621

Скоробогатов Н.М. Клиника и лечение рака щитовидной железы в детском и юношеском возрасте. Автореферат диссертации к.м.н. — Москва 1982. –24с.

Чабань Ю.М., Цыб А.Ф., Розиев Р.А. и соав. Радиойодаблация остаточной ткани щитовидной железы после тиреоидэктомии: дозиметрический подход. // Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы IV всероссийского конгресса эндокринологов. — Санкт-Петербург, 2001. — с.407

Шишкина В.В. Чеботарева Э.Д. Мечев Д.С. Лечебное применение открытых радионуклидов. – Киев. Здоровья. — 1988. — 136с.

Эйн К.Б. Лечение рака щитовидной железы. / Болезни щитовидной железы. Пер. с анг./ Под ред. Бравермана Л.И. — М. Медицина, 2000. — С.313-36

Abduluakhab M., Gavrilov M., Mladenov B. The correlation between serum thyroglobulib and iodine-131 scanning in detecting metastases in patients with differentiated thyriod carcinoma. // Khirurgia (Sofia) 1997; 50(4):33-6

Alexander C., Bader J.B., Schaefer A., et al. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyriod carcinoma. // J Nucl Med; 1998 39(9):1551-4

Allan E., Owens S.E., Waller M.L. Differentiated thyroid cancer: lobectomy and radioiodine, a treatment suitable for all cases? // Nucl Med Commun 1999; 20(11):983-9

Al-Nahhas A.M. Ablation in differentiated thyroid carcinoma: Haw much surgery? How much iodine? Editorial article. // Nucl med Com 1999; 20, 595-597

Arslan N., Ilgan A.,Serdengecti M., et al. Post-surgical ablation of thyroid remnants with high-dose (131)I in patients with differentiated thyroid carcinoma. // Nucl Med Commun; 2001 22(9): 1021-7

Arturi F., Russo D., Giuffrida D., et al. Sodium-iodide symporter (NIS) gene expression in lymph-node metastases of papillary thyroid carcinomas. // Eur J Endocrinol; 2000 143(5):623-7

Attie J.N., Bock G., Moskowitz G.W., et al. Postoperative radioactive iodine evaluation of total thyroidectomy for thyriod carcinoma: reapraisal and therapeutic applications. // Head Neck; 1992 14(4):297-302

Bal C., Padhy A.K., Jana S., et al. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose od 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyriod carcinoma. // Cancer; 1996 77(12):2574-80

Ballantyne A.J. Neck dissection for thyroid cancer. // Semin. Surg. Oncol. – 1991.- Vol 7, № 2. – P.100-106.

Barczynski M., Barczynski M.L. Current management of thyroid cance — a change of therapeutic strategy over the last 20 years. // Przegl Lek; 2000 57 Suppl 5:105-7

Baskin H.J. Effect of postoperative 131I treatment on thyroglobulin measurements in the follow-up of patients with thyriod cancer. Thyriod; 1994 4(3):239-42

Beasley N.J., Walfish P.G., Witterick I., Freeman J.L. Cause of death in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. // Laryngoscope; 2001 111(6):989-91

Becker D.V., Zanzonico P.B. Radioiodine therapy in children // In: NIH proceedings of a workshop, September 10-11, 1992, p. 116-124.

Belleguic C., Quinquenel M.L., Lrena H., et al. Pulmonary metastases with a prolonged development. Two cases of thyroid cancers. // Rev Mal Respir; 1996 13(2):183-6

Benua R.S.,Cicale N.R., Sonenberg., et al. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyriod cancer. // Am J Roentgenol Radiat Therapy Nucl Med; 1962 87:171-82

Borner A.R., Muller-Gartner H.W. Radioiodine therapy and radioiodine after-care in differentiated thyriod gland carcinomas. // ReviewZentralbl Chir; 1997 122(4):274-85

Burmeister L.A., du Cret R.P., Mariash C.N. Local reaction to radioiodine in the treatment of thyriod cancer. // Am J Med; 1991 90(2):217-22

Cailleux A.F., Baudin E., Travagli J.P., et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? // J Clin Endocrinol Metab; 2000 85(1):175-8

Carlisle M. Cortes A., McDougall I.R. Uptake of I-131 in the biliary tract: potential cause of false-positive result of scintiscan. // Clin Nucl Med; 1998 23(8):524-7

Cavalieri R.R. Nuclear imaging in the management of the thyriod carcinoma. // Thyriod; 1996 6 (5):485-92

Ceccarelli C., Bencivelli W., Morciano D., et al. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. // J Clin Endocrinol Metab; 2001 86(8):3512-5

Chebotareva E.D., Dzhuzha D.A., Shishkina V.V., et al. Treatment and monitoring of patients with differentiated cancer of thyroid gland. // Klin Khir; 2000 (11):39-41

Cholewinski S.P., Yoo K.S., Klieger P.S., O'Mara R.E. Absence of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq 131I. // J Nucl Med; 2000 41(7):1198-202

Chopra S., Wastie M.L., Chan S., et al. Assessment of completeness of thyroid ablation by astimation of neck uptake of 131-I on whole-body scans: Comparison of quantification and visual assessment of thyroid bed uptake. // Nucl Med Commun; 1996 17: 687-91

Clark T., Becker S.V., Becker D.V. Radioiodine and clinical medicine: an historical perspectave. // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.33

Connon C.S., Thomas J.H., Robinson R.G., et al. Radioiodine therapy for differentiated thyriod carcinoma. // Am J Surg; 1988 156(6):519-21

David A., Blotta A., Bondanelli M., et al. Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. // J Nucl Med; 2001 42(10):1470-5

de Keizer B., Koppeschaar H.P., Zelissen P.M., 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

De Klerk J.M.H., De Keizer B., Zelissen P.M.J., Lips C.M.J., Korreschaar H.P.F. Fixed dosage of 131I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic 131I scintigrafy. // Nucl Med Comm; 2000 21: 529-532

Delisle M.J., Schvartz C. 131 iodine and differentiated thyroid cancers. // Ann Endocrinol (Paris); 1996 57(3):186-93

Dietlein M., Moka D., Scheidhauer K., et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer: comparison of multiple diagnostic tests. // Nucl Med Commun; 2000 21(11):991-1000

Dottorini M.E., Vignati A., Mazzucchelli L., et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. // J Nucl Med; 1997 38(5):669-75

Driedger A.A., Kidane H.G., Pewe J.E. Impact of I-131 uptake on ablation of post surgical remnants.// International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.68

Falesi M., Signore A., Ventroni G., et al. Role initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyriod carcinoma metastases. // J Nucl Med; 1998 39(9):1542-6

Farahari J., Parlowsky T., Mader U., et al. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. // Langenbecks Arch Surg; 1998 383(3):235 — 239.

Farina G.P., Pisano M., Baccoli A., et al. Therapeutic strategies in differentiated cancer of the thyroid: total thyroidectomy. // G Chir; 2000 21(11-12):469-74

Goslings B.M., Pelikan H.L., Lion J. Resalts of I-131 treatment in advanced stages of differentiated thyroid carcinoma (DTC). // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.61

Grant C.S. Operattive and postoperative manegement of the patient with follicular and Hurthler cell carcinoma: Do they differ- // Surg. Clin. North Am. –1995.-Vol.75,№3. – P.395-403.

Grigsby P. Cost minimization analysis and utility of pretreatment and posttreatment total body ioidine-131 scans in patients with thyriod carcinoma. // Cancer; 1998 82(5):931-5

Grunwald F., Menzel C., Bender H., et al. Redifferentation therapy — induced radioiodine uptake in thyriod cancer. // J Nucl Med; 1998 39(11):1903-6

Gulzar Z., Jana S., Young I., et al. Neck and whole-body scanning with 5-mCi dose of (123)I as diagnostic tracer in patients with well-differentiated thyroid cancer. // Endocr Pract; 2001 7(4):244-9

Haigh P.I., Ituarte P.H., Wu H.S., et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. // Cancer; 2001 91(12):2335-42

Hall P., Mattsson A., Boice J.D. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. // Radiat Res; 1996 145(1):86 — 92.

Hermanska J., Karny M., Zimak J., et al. Improved prediction of therapeutic absorbed doses of radioiodine in the treatment of thyroid carcinoma. // J Nucl Med; 2001 42(7):1084-90

Hodgson D.C., Brierley J.D., Tsang R.W., Panzarella T. Prescribing 131Iodine based on neck uptake produces effective thyriod ablation and reduced hospital stay. // Radiother Oncol; 1998 47(3):325-30

Hurley J.R. Management of thyroid cancer: radioiodine ablation, "stunning," and treatment of thyroglobulin-positive, (131)I scan-negative patients. // Endocr Pract; 2000 6(5):401-6

Ikekubo K. Hino M., Ito H., et al. The early detection of metastases differentiated thyriod cancer using 131-I total body scan and treatment with 131I. // Kaku Igaku; 1991 28(3):247-59

Jochansen K, Woodhoyse N.J., Odugbesan O. Comparison of 1073 and 3700 MBq MBq iodini-131 in postoperative ablation of residual thyriod tissue in patients with differentiated thyriod cancer. // J Nucl Med; 1991 32(2):352-4

Kao C.H, Yen T,C. Stunning effects after a diagnostic dose of iodine-131. // Nuklearmedizin; 1998 37(1):30-2

Kasagi K., Miyamoto S., Endo K., et al. Increased uptake of ioidine-131 in metastases od differentiated thyriod carcinoma associated with less severe hypothyroidism following total thyroidectomy. // Cancer; 1993 72(6):1983-90

Khan J.H., McElhinney D.B., Rahman S,B., et al. Pulmonary metastases of endocrine origin: the role of surgery. // Chest; 1998 114(2):526-34

Kim J.H., Kim E.S., Lee J.V. Radiation dosimetry of in vivo and in vitro irradiation of iodine-131. // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.82

Kitazono M., Robey R., Zhan Z., et al. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na(+)/I(-) symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. // J Clin Endocrinol Metab; 2001 86(7):3430-5

Koerber C., Schmutzler C., Rendl J., et al. Increased I-131 uptake in local recurrence and distant metastases after second treatment with retinoic acid. // Clin Nucl Med 1999 24(11):849-851

Koong S.S., Reynjlds J.C., Movius E.D., et al. Lithyum as a potentional adjuvant to 131I therapy of metastatic well differentiated thyriod carcinoma. // J Clin Endocrinol Met; 1999 84(3):912-6

Krausz Y. Nuclear endocrinology as a monitoring tool. // Semin Nucl Med; 2001 31(3):238-50

Krishnamurthy G.T., Blahd W.H. Radioiodine I-131 therapy in the management of thyriod cance. A prospective study. // Cancer; 1977 40(1):195-202

Kuriakose M.A., Hicks W.L., Loree T.R., et al. Risk group-based management of differentiated thyroid carcinoma. // J R Coll Surg Edinb; 2001 46(4):216-23

Ladenson P.W., Ewertz M.E., Dickey R.A. Practical application of recombinant thyrotropin testing in clinical practice. // Endocr Pract; 2001 7(3):195-201

Leger A.F. Distant metastasis of differentiated thyroid cancers. Diagnosis by 131 iodine (I 131) and treatment. // Ann Endocrinol (Paris); 1995 56(3):205-8

Leger F.A., Izembart M., Dagousset F., et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyriod remnants in differentiated thyriod carcinoma. // Eur J Nucl Med 1998 25(3):242-6

Lerch H., Schober O., Kuwert T., Saur H.B. Survival of differentiated thyriod carcinoma studiedin 500 patients. // J Clin Oncol; 1997 15(5):2067-75

Leung S.F., Law M.W., Ho S.K. Efficacy of low-dose iodine-131 ablation of post-operative thyriod remnants: a study of 69 cases. // Br J Radiol 1992 65(778):905-9

Lin J.D., Chao T.C., Huang M.J., et al. Use of radioactive iodine for thyriod remnant ablation in well-differentiated thyriod carcinoma to replace thyriod reoperation. // Am J Clin Oncol; 1998 21(1):77-81

Lin J.D., Kao P.F., Chao T.C. The effect of radioactive iodine in thyriod remnant ablation and treatment of well differentiated thyriod carcinoma. // Br J Radiol; 1998 71(843):307-13

Lin W.Y., Shen Y.Y., Wang S.J. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. // Clin Nucl Med, 1996 21(10):780-2

Lind P. 131I whole body scintigraphy in thyriod cancer patients. // Q J Nucl Med; 1999 43(3):188-94

Lippi F., Capezzone M., Angelini F., et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. // Eur J Endocrinol; 2001 144(1):5-11

Logue J.P.,Tsang R.W., Brierley J.D., Simpson W.J. Radioiodine ablation of residual tissue in thyriod cancer: relationship between administered activity, neck uptake and outcome. // Br J Radiol; 1994 67(803):1127-31

Makarewicz L., Mikosinski S, Karwowoska A. at al. Comparision of test and therapeutic activity kinetics of 131J. // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.63

Mandel S.J., Shankar L.K., Benard F., et al. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. // Clin Nucl Med; 2001 26(1):6-9

Matsushita T., Toyota S., Katoh N., Nakagawa T. Iodine-131 treatment of thyriod cance: relation between effective half-life and efficacy of treatment. // Radiat Med; 1994 12(4):167-70

Maxon H.P., Thomas S.R., Hertzberg V.S., et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyriod cancer. // New Eng J Med; 1983 309:937

Maxon H.R. The role of radioiodine in the treatment of childhood thyroid cancer – A dosimetric approach. // In: NIH proceedings of a workshop, September 10-11, 1992, p. 109-116.

Mazzaferri E.L. Thyroid remnant ablation in the treatment of differentiated thyroid carcinoma. // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.77

Mazzaferri E.L., Young R.L. Papillary thyroid carcinoma: A 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. // Am J Med; 1981 70(3):511-18.

McDougall I.R. 131I treatment of 131I negative whole-body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyriod carcinoma: what is being treated? // Thyriod; 1997 7(4):669-72

McDougall I.R. Whole-body scintigraphy with radioiodine-131. A comprehensive list of false-positives with some examples. // Clin Nucl Med; 1995 20(10):869-75

Melliere D., Berrahal D., Hindie E., et al. Surveillance after treatment of differentiated thyroid cancers. // Ann Chir; 2000 125(9):856-60

Menzel C., Grunwald F., Schomburg A., et al. "High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. // J Nucl Med; 1996 37(9):1496-503

Miyamoto S., Kasagi K., Endo K., et al. Resalts of radioiodine therapy in 47 patients with distant metastases of differentiated thyriod carcinoma. // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi; 1991 51(7):810-21

M'Kacher R., Schlumberger M., Lregal J.D, et al. Biologic dosimetry in thyroid cancer patients after repeated treatments with iodine-131. // J Nucl Med; 1998 39(5):825-9

Morris L.F., Waxman A.D., Braunstein G.D. The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in 131I-scanned and nonscanned individuals. // J Clin Endocrinol Metab; 2001 86(8):3507-11

Muratet J.P. Giraud P., Daver А., et al. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyriod carcinoma. // J Nucl Med; 1997 38(9):1362-8

Muratet J.P., Daver А., Minier J.F., Larra F. Influence of scanning dose of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyriod carcinoma. // J Nucl Med 1998; 39(9):1546-50

North D.L., Shearer D.R., Hennessey J.V., Donovan G.L. Effective half-life of 131I in thyroid cancer patients. // Health Phys; 2001 81(3):325-9

O`Connel M.E., Flover M,A,, Hinton P,J., et al. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. Dose-response relationships in differentiated thyriod carcinoma using quantitive scanning and PET. // Radiother Oncol; 1993 28(1):16-26

O`Doherty M.J., Coakley A.J. Drug therapy alternatives in the treatment of thyriod cancer. // Drugs; 1998 55(6):801-12

Ozaki O., Ito K., Manabe Y., et al. Clinical study on pulmonary metastases of differentiated thyriod carcinoma — with special reference to the extent of thyriod resection and RI therapy. // Nippon Geka Gakkai Zasshi; 1985 86(12):1596-9

Paloyan E., Walker R.P., Lawrence A.M. Guidelines for the use of radioiodine, thyriod hormone, and treatment of metastatic disease in patients with differentiated thyriod cancer. // Surg Oncol Clin N Am; 1998 7(4):665-80

Paryani S.B., Chobe R.J., Scott W., et al. Manegement of thyroid carcinoma with radioactive 131I. // J Radiat Oncol Biol Phys; 1996 36(1):83-6

Pelican D.M., Lion H.L., Hermans J., Goslings B.M. The role of radioactive iodine in the treatment of advanced differentiated thyriod carcinoma. // Clin Endocrinol (Oxf); 1997 47(6):713-20

Petrich T., Borner A.R., Weckesser E., et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer patients using rhTSH — preliminary results. // Nuklearmedizin; 2001 40(1):7-14

Pichon M.F., Basuyau J.P., Gory-Delabaere G., et al. Standards, options and recommendations for blood tumor markers in thyroid cancers. // Bull Cancer; 2001 88(8):775-92

Pineda J.D., Lee T., Ain K., et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan [see comments]. // J Clin Endocrinol Metab; 1995 80(5):1488-92

Ramanna L., Waxman A.D., Brachman M.B., et al. Evaluation of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyriod cancer patients. // Clin Nuck Med; 1985 10(11):791-5

Reynolds J.C. How much uptake is enough to treat? Are post therapy scans worhwhile? // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.81

Reynolds J.C., Comparison of I-131 absorbed radiation doses in children and adalts: a tool for estimating therapeutic I-131 doses in children. // In: NIH proceedings of a workshop, September 10-11, 1992, p. 125-133.

Reynolds J.C., Robbins J. The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyriod cancer. // Semin Nucl Med; 1997 27(2):152-64

Ronga G., Fiorentino A., Paserio E., et al. Can iodine-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in post-surgical follow-up of differentiated thyriod carcinoma. // J Nucl Med; 1990 31(11):1766-71

Rosler H., Birrer A., Luscher D., Kinser J. Long-term course in differentiated thyroid gland carcinoma. // Schweiz Med Wochenschr; 1992 122(48):1843-57

Salvatori M., Rufini V., Garganese M.C., Di Giuda D. Radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. // Rays; 2000 25(2):221-38

Samaan N.A., Schultz P.N., Haynie T.P., Ordonez N.G. Pulmonary metastases of differentiated thyriod carcinoma: treatment results in 101 patients. // J Clin Endocrinol Metab; 1985 60(2):376-80

Samaan, N.A., Schultz P.N. Hickey R.C. et al. The result of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective rewiew of 1599 patients. // J Clin Endocrin Metabol; 1992 75(3):714-720

Samuel A.M., Rajashekharrao B., Shah D.H. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyriod cancer. // J Nucl Med; 1998 39(9):1531-6

Sanders L.E., Cady B. Differentiated thyroid cancer: Reexamination of risk groups and outcome of treatment. // Arch. Surg. – 1998.-Vol.133.№4.-P.419-425.

Santora J., Nemec J., Kubinyi J. Therapy of thyroid carcinoma using radioiodine. // Cas Lek Cesk; 2001 140(7):217-9

Sarkar S.D., Afriyie M.O., Palestro C.J. Recombinant human thyroid-stimulating hormone-aided scintigraphy: comparison of imaging at multiple times after I-131 administration. // Clin Nucl Med; 2001 26(5):392-5

Schicha H., Dietlein M. Radioiodine therapy in differetiated thyroid gland carcinoma. Zentralbl Chir; 1997 122(4):266-73

Schlumberger M. I 131 therapy for elevated thyroglobulin levels. // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.77

Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F., et al. Radioactive Iodine Treatment and External Radiotherapy for Lung and Bone Metastases from Thyroid Carcinoma. // J Nucl Med; 1996 37(4):598-605

Schlumberger M., Pacini F. Thyroid tumors. // Editions Nucleon, Paris, 1999 317pp.

Schlumberger M.J., Torlantano M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. // Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab; 2000 14(4):601-13

Schmutzler C. Regulation of the sodium/iodide symporter by retinoids--a review.review. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109(1):41-4. Review.

Shyh-Ing Guan, Wei-Jen Chang, Ming-Yang Yeh, Wei-Lian Chen. The effect of I-131 radionuclide therapy for carcinoma of thyroid on natural killer cell activity. // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.79

Siddiqi A., Foley R.R., Britton K.E., et al. The role of 123I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to 131I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. // Clin Endocrinol (Oxf); 2001 55(4):515-21

Simon D., Koehrle J, Reiners C., et al. Redifferentation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyriod carcinoma. // World Surg; 1998 22(6):569-74

Sisson J., Jamader D., Kazerooni T. at al. 131-I treatment of micronodular lung metastases from papillary thyroid cancer: are the tumor too small? // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.82

Sisson J.C., Giordano T.J., Jamadar D.A., et al. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. // Cancer; 1996 78(10):2184-92

Smanik P.A., Cho J-C, Jhiang S.M. Cloning of human sodium/iodine transportet and mechanism of the loss radioiodine uptake activity in thyroid tumors.// International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.80

Solans R., Bosch J.A., Galofre P., et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. // J Nucl Med; 2001 42(5):738-43

Sykes A.J., Gattamaneni H.R. Carcinoma of the thyriod in children: a 25-year experience. // Med Pediatr Oncol; 1997 29(2):103-7

Tatar F.A., Morita E., Ituarte P.H., et al. Association between residual thyroid carcinoma and diffuse hepatic uptake of 131I following radioiodine ablation in postoperative total thyroidectomy patients. // World J Surg; 2001 25(6):718-22

Travagli J.P., Cailleux A.F., Ricard M, et al. Combination of radioiodine (I-131) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. // J Clinl Endocrinol Metab; 1998 83(8):2675-80

Tsahg R.W., Brierley J.D., Simpson W.J., et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyriod carcinoma. // Cancer; 1998 82(2):375-88

van Wyngaarden M., McDougall I.R. What the role of 1100 MBq (<30mCi) radioiodine 131I in the treatment of patients with differentiated thyriod cancer? // Nucl Med Commun; 1996 17(3):199-207

Vermiglio F., Violi M.A., Finocchiaro M.D., et al. Short-term effectiveness of low-dose radioiodine ablative treatment of thyriod remnants after thyroidectomy for differentiated thyriod cancer. // Thyriod; 1999 9(4):387-91

Wong J.B., Kaplan M.M., Meyer K.B., Pauken S.G. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyriod carcinoma. A dicision analitic perspective. // Endocrinol Metab Clin North Am; 1990 19(3):741-60

Zanzonico P.B. Radioiodine dose to patients and relatives incident to I131 therapy. // International symposium on radioiodine. USA Rochester 1996. Program and Abstracts p.35

Zimmerman D., Hay I., Bergstralh T. Papillary thyroid cancer in childhood. // In: NIH proceedings of a workshop, September 10-11, 1992, p. 3 — 10.

Zohar Y., Strauss M. Occult distant metastases of well-differentiated thyriod carcinoma. // Head Neck; 1994 16(5):438-42