

Zdravljenje metastatskega diferenciranega raka ščitnice z radiojodom ob rhTSH

Ivana Žagar

Uvod

Pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice, pri katerih je narejena (skoraj) totalna tiroidektomija, povečana vrednost tireotropina (TSH) v krvi (nad 30 mU/L) poveča privzem radioaktivnega ¹³¹I v celice aktivnega ostanka ščitničnega tkiva ali v tumorske celice in sintezo tireoglobulina (TG) v tumorskih celicah. Zvišana raven TSH je zato pogoj za uspešno zdravljenje diferenciranega raka ščitnice in testiranje z radiojodom (ki ga opravljamo, kadar želimo opredeliti razširjenost bolezni) (1–4). To lahko dosežemo s »hormonsko pavzo« (s prenehanjem jemanja L-tiroksina za 4–6 tednov ali trijodotironina za 12–14 dni) ali z aplikacijo rhTSH (rekombinantni humani TSH).

Posledica prenehanja jemanja ščitničnih hormonov je hipotireoza, ki je pri večini bolnikov združena z neželenimi simptomi in poslabšanjem kakovosti vsakdanjega življenja (5–8). Tudi ko znova začnejo jemati hormonsko zdravilo, lahko simptomi hipotireoze trajajo še nekaj tednov, dokler se koncentracija ščitničnih hormonov v krvi ne vrne na normalne vrednosti. Stanje hipotireoze še težje prenašajo starejše osebe, ki imajo še druge kronične bolezni, in osebe z razširjeno metastatsko boleznijo ščitnice, ki se v hormonski pavzi lahko poslabša (9–15).

Rekombinantni humani TSH (rhTSH) dajemo dva dni zaporedoma v mišico. Zaradi razmeroma kratke biološke razpolovne dobe rhTSH traja zvišanje ravni TSH v krvi le nekaj dni – zato se z uporabo rhTSH lahko izognemo stanju hipotireoze, poslabšanju nekaterih kroničnih obolenj, ki sicer nastopijo ob prenehanju jemanja ščitničnih hormonov, ter tveganju, da bi zaradi stimulacije rasti tumorskih celic prišlo do napredovanja bolezni (6, 7).

Od leta 1998 je v ZDA, od leta 2000 pa tudi v Evropi rhTSH registriran kot dopolnilo in pomoč pri diagnostiki in sledenju pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice (11, 12, 13, 16, 17). Leta 2005 so odobrili tudi uporabo rhTSH ob velikih odmerkih radioaktivnega ¹³¹I za ablacijo ostankov ščitničnega tkiva po radikalni kirurški odstranitvi ščitnice pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice (18).

Zdravljenje diferenciranega, lokalno invazivnega ali neoperabilnega raka ščitnice ali njegovih oddaljenih zasevkov z radioaktivnim ¹³¹I ob rhTSH je še zmeraj eksperimentalno (14, 16), omejeno na nekatere onkološke ustanove in na razmeroma majhne skupine bolnikov (16, 19).

Ugotavljali smo, kako varna in učinkovita je uporaba rekombinantnega humanega TSH (rhTSH) kot alternativna hormonski pavzi za zdravljenje metastatskega napredovelega diferenciranega raka ščitnice. V obdobju 2002–2007 smo

ob rhTSH z radiojodom zdravili 18 bolnikov z metastatskim diferenciranim rakom ščitnice, pri katerih je bila hormonska pavza kontraindicirana zaradi poslabšanja splošnega stanja in spremljajočih bolezni med hipotireozo ali zaradi izrazitega porasta tumorskega označevalca tireoglobulina (TG) in napredovanja maligne bolezni ščitnice med hormonsko pavzo. V naši skupini bolnikov jih je bilo tudi pet s histološko potrjenim rakom Hürthlejevih celic.

Bolniki in metoda

Preiskava je zajemala 18 bolnikov (13 žensk, 5 moških), ki so bili na Onkološkem inštitutu Ljubljana od januarja 2002 do marca 2007 zdravljeni z radiojodom ¹³¹I ob pomoči rhTSH zaradi histološko potrjenega, lokalno napredovelega ali metastatskega diferenciranega raka ščitnice. Bolnikom smo po radiojodnem zdravljenju ob rhTSH povprečno sledili 32 (12–57) mesecev.

Povprečna starost bolnikov je bila 73 let (37–83 let), 14 pa jih je bilo starejših od 65 let. Pet jih je imelo raka Hürthlejevih celic, šest papilarnega raka ščitnice (tri je folikularno varianto, eden pa slabo diferenciran tumor), pri sedmih pa je bil ugotovljen folikularni rak ščitnice (pri enem insularna varianta). Diagnoza diferenciranega raka ščitnice je bila postavljena med letoma 1993 in 2000. Ob zamejitvi bolezni je bilo po TNM-klasifikaciji (17) 11 bolnikov v stadiju T4, trije v stadijih T3, T2 in T1 (po eden), v stadiju Tx pa sta bila dva bolnika. N-stadij je bil pri 14 bolnikih NO, pri enem N1 in pri treh Nx. Ob prvem pregledu in ugotovitvi diferenciranega raka ščitnice jih je osem že imelo oddaljene zasevke, pri dveh pa so se pokazali med sledenjem bolezni, kar je bila indikacija za radiojodno zdravljenje ob rhTSH. Pri 6 od 10 bolnikov smo se za zdravljenje s ¹³¹I ob pomoči rhTSH odločili zaradi napredovanja zasevkov, pri enem zaradi porasta tireoglobulina (Tg) v hormonski pavzi, pri enem zaradi lokalnega recidiva tumorja na vratu, pri enem pa zato, ker tumor na vratu ni bil operabilen. Le pri enem je bila indikacija za zdravljenje slabo prenašanje simptomov hipotireoze, ko je predhodne terapevtske odmerke radiojoda dobil v hormonski pavzi. Pri osmih so se med zamejitvijo bolezni in prvim zdravljenjem z radiojodom ob rhTSH pojavili lokalni recidiv in/ali oddaljeni zasevki v pljučih in/ali skeletu. Ko so prvič dobili terapevtski odmerek ¹³¹I ob rhTSH, so trije imeli zasevke v pljučih, trije v skeletu, pet v pljučih in skeletu, po eden pa je imel poleg zasevkov v skeletu še zasevke v možganih in jetrih ter v pljučih in ledvici.

Pri vseh bolnikih je bila narejena totalna oz. skoraj totalna tiroidektomija, vsi razen enega pa so pred radiojodnim zdravljenjem ob rhTSH že prejeli povprečno 5 terapevtskih odmerkov radiojoda ¹³¹I (1–12 odmerkov), s povprečnim kumulativnim odmerkom radiojoda 24,70 GBq (1,1–50,73

GBq). Povprečno obdobje med predhodno radiojodnim zdravljenjem v hormonski pavzi in prvim radiojodnim zdravljenjem ob rhTSH je bilo 12 mesecev (2,5–84 mesecev). Pri 12 bolnikih sta bila povprečno 6,5 meseca pred zdravljenjem z radiojodom ob rhTSH obsevana vrat in mediastinum, sedem jih je bilo povprečno 6 mesecev pred radiojodnim zdravljenjem ob rhTSH zdravljenih tudi s kemoterapijo (adriamicin ali vinblastin), skupaj šest pa jih je bilo zdravljenih z obsevanjem in kemoterapijo.

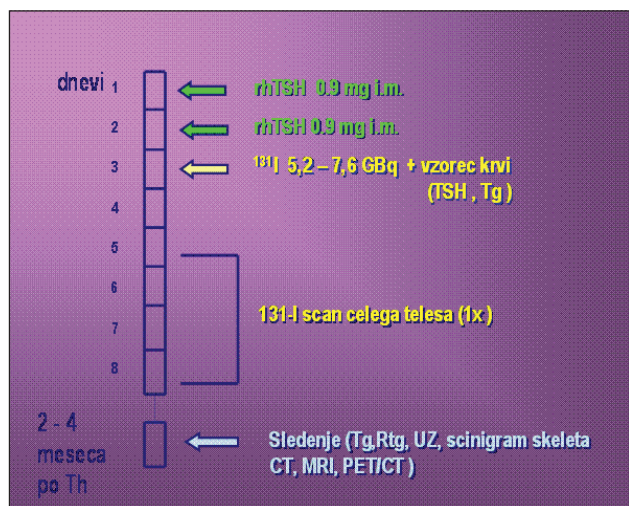
Indikacije za uporabo rhTSH so bile:

- spremljajoče bolezni (2 bolnika),
- nevrolški simptomi zaradi metastatskega procesa (2 bolnika) z nevarnostjo poslabšanja med hipotireozo,
- znano poslabšanje simptomov, rast tumorja ali označevalca Tg v hipotireozi (4 bolniki),
- slabše splošno zdravstveno stanje zaradi bolnikove starosti (10 bolnikov).

Osnovni namen aplikacije rhTSH je bil izogniti se rasti tumorja in poslabšanju maligne bolezni ščitnice s posledičnimi simptomi.

Raziskavo je odobrila etična komisija in je bila izvedena skladno s Helsinško listino. Vsi bolniki so bili ustno in pisno seznanjeni s potekom preiskave in so pred vsako aplikacijo radiojoda ob rhTSH dali tudi pisno privolitev.

Radiojodno zdravljenje ob rhTSH in sledenje bolezni sta potekali glede na vrednosti Tg v serumu bolnikov. Po zdravljenju so imeli v ambulantah OI redne kontrole na 2 in 6 mesecev. Postopek radiojodnega zdravljenja ob rhTSH in sledenja je prikazan na sliki 1. Dva dni zaporedoma so bolniki dobivali po 0,9 mg rhTSH (Thyrogen®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, ZDA) v mišico, tretjega dne pa per os kapsule po 5,5–7,4 GBq ¹³¹I.



Slika 1. Postopek radiojodnega zdravljenja ob rhTSH in sledenja po njem.

O tem, kateremu bolniku dati več terapevtskih odmerkov ¹³¹I ob rhTSH, je individualno odločal Konzilij za bolezni ščitnice na OI, in sicer glede na klinične, biokemične in hematološke pokazatelje, vrednost tumorskega označevalca Tg in izvide scintigrafskih posnetkov vsega telesa s ¹³¹I ob

rhTSH. Glavna izključitvena merila za ponovno aplikacijo novega odmerka ¹³¹I so bila: kumulativni prejeti odmerek ¹³¹I 37 GBq, neučinkovitost že prejetega odmerka radiojoda ali pojav sekundarnega malignoma.

Vsaj dva tedna pred diagnostičnim ali terapevtskim odmerkom ¹³¹I so se morali bolniki izogibati snovem, ki zmanjšajo privzem radiojoda, npr. zdravilom z veliko vsebnostjo joda (ekspektoransi, amiodaron) in z jodom bogatim živilom (jodirana sol, morska hrana, multivitaminski pripravki, rdeče barvilo E 127), še dlje časa pa jodnim kontrastnim sredstvom.

Dvanajst bolnikov s klinično sumljivimi ali že dokazanimi zasevki v osrednjem živčevju, lobanji ali v hrbtenici je dobivalo steroidno profilakso proti peritumorskemu edemu in spremljajočim nevrolškim simptomom (methylprednisolone, 16–48 mg/dan, vsaj 5 dni, z začetkom na dan prve injekcije rhTSH). Ta postopek izhaja iz protokola za bolnike z zasevki v možganih in možganovini, ki jih z obsevanjem zdravimo na OI, in se glede na klinično situacijo prilagaja vsakemu bolniku posebej (14, 25).

Vsi bolniki so med zdravljenjem prejemali nadomestno terapijo s ščitničnimi hormoni v supresijskem odmerku (1,5–2,5 mcg/kg telesne teže). Skladno s predpisi o varnosti pred sevanjem so bili bolniki med zdravljenjem z radiojodom ob rhTSH hospitalizirani in izolirani na posebnem oddelku v enoposteljni sobi. Hitrost sevanja ob odpustu domov je morala biti pod 32 μ Sv/h, ob premostitvi na drug oddenek ali zavod pa pod 5 μ Sv/h na razdalji en meter od bolnika. Vsi so prejeli pisna navodila o postopkih varovanja pred sevanjem, ki so jih morali upoštevati tudi po odpustu z oddelka.

Ocena kopičenja radiojoda in učinka radiojodnega zdravljenja ob rhTSH

Pri vseh bolnikih smo naredili potepovski scintigram telesa med 3. in 6. dnevom po aplikaciji terapevtskega odmerka ¹³¹I, z dvodetektorsko kamero gama s paralelnim kolimatorom za visoke energije. Sledenje bolezni na 6–12 mesecev (pri nekaterih bolnikih glede na klinični status in možen razvoj bolezni tudi prej) je zajemalo določanje ravni TG, TSH, ščitničnih hormonov in protiteles anti-Tg, glede na klinične potrebe pa tudi diagnostični scintigram vsega telesa z radiojodom.

Pri oceni učinkovitosti zdravljenja z radiojodom ob rhTSH smo pri vsakem bolniku primerjali število, mesto in obsežnost jodavidnih zasevkov na potepovskih posnetkih ob rhTSH s potepovskim scintigrafskim izvidom po radiojodnem zdravljenju v hormonski pavzi ali (pri ponovljenem zdravljenju s ¹³¹I ob rhTSH) s potepovskim izvidom ob predhodnem zdravljenju ob rhTSH. Ob tem smo upoštevali tudi izvide drugih laboratorijskih preiskav, bolnikov klinični status in izvide drugih slikovnih preiskav: ultrazvočne preiskave vratu in supraklavikularnega območja, radiografije prsnega koša, glede na klinični problem tudi računalniške tomografije in/ali magnetne resonance. Skupna ocena učinka radiojodnega zdravljenja ob rhTSH je slonela na primerjavi ravni Tg v serumu, kliničnih pokazateljev in izvidov slikovnih preiskav pred zdravljenjem s ¹³¹I ob rhTSH z izvidi po aplikaciji zadnjega terapevtskega odmerka ¹³¹I ob rhTSH.

Odgovor na zdravljenje smo ocenjevali kot:

- *popoln odgovor (PO)* – brez patološkega kopičenja na

posnetkih vsega telesa z radiojodom, popoln regres tumorja (slikovna Dg), Tg v serumu < 1 mcg/L na nadomestni Th ali < 10 ob rh TSH;

- *delni odgovor (DO)* – več kot 25-odstotno zmanjšanje obsega tumorja ali znižanja ravni Tg v serumu;
- *stabilno bolezen (SB)* – manj kot 25-odstotno zmanjšanje ali manj kot 25-odstotno povečanje obsega tumorja in/ali zvišanja ravni Tg;
- *progres (PB)* – več kot 25-odstotno povečanje obsega tumorja in/ali ravni Tg, nova žarišča patološkega kopičenja ¹³¹I na scintigrafskih posnetkih telesa.

Biokemična evalvacija

Raven TSH, prostih ščitničnih hormonov (FT₄, FT₃), Tg in protiteles anti-Tg smo določali pred prvo injekcijo rhTSH ob prvem zdravljenju ob rhTSH, pred prvo in jekcijo rhTSH ob vsaki naslednji aplikaciji ¹³¹I ob rhTSH, 24 ur po drugi injekciji rhTSH ob vsakem naslednjem zdravljenju s ¹³¹I ob rhTSH ter ob rednih ambulantnih kontrolah zaradi sledenja bolezni.

Rezultati

Terapije in kopičenje radiojoda

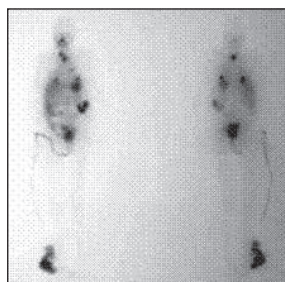
18 bolnikov je dobilo skupaj 46 terapevtskih odmerkov radiojoda ob rhTSH, in sicer: štirje po enega, šest po dva, trije po tri, štirje po štiri, eden pa pet odmerkov. Povprečno obdobje med posameznimi aplikacijami ¹³¹I ob rhTSH je bilo 10 mesecev (razpon 6–22). Povprečni kumulativni prejeti odmerek radiojoda je bil 15,77 GBq (mediana 13,75 GBq, razpon 5,22–34,52 GBq). Pred prvim zdravljenjem z radiojodom ob rhTSH je bilo pri vseh, razen pri enem bolniku, dokazano eno ali več žarišč patološkega kopičenja ¹³¹I na scintigramu telesa ob rhTSH ali v hormonski pavzi. Pri enem bolniku z negativnim scintigramom telesa s ¹³¹I ob rh TSH, z zvišano ravno protiteles anti-Tg in kliničnim napredovanjem bolezni je rentgen pljuč pokazal številne makronodularne zasevke v pljučih.

Učinek zdravljenja s ¹³¹I ob rhTSH

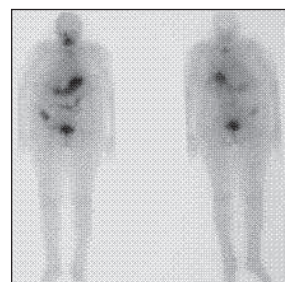
Po 2- do 12-mesečnem sledenju smo ugotovili:

- *delni odgovor* pri 4 bolnikih (22 %), pri katerih se je (po inicialnem porastu) raven Tg znižala za (najmanj) 24–87 % po 2 oz. 6 mesecih v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem s ¹³¹I ob rh TSH;
- *stabilno bolezen* pri 3 bolnikih (17 %), pri katerih se je vrednost Tg spreminjala med 24-odstotnim znižanjem in 23-odstotnim porastom;
- *progres bolezni* pri večini, in sicer pri 11 bolnikih (61 %), 28 % jih je umrlo med sledenjem, vsaj dva pa zaradi hitrega poslabšanja diferenciranega raka ščitnice.

Na sliki 2 so prikazani izvidi ene od treh bolnic s stabilno boleznijo in trajnim odgovorom na zdravljenje s ¹³¹I ob rhTSH. Pri 73-letni bolnici s ščitničnim rakom Huerthlejevih celic se je raven TG po 1. terapiji Tg znižala za 35 %, nato pa še za 35 % po 2. terapiji in je stabilna, raven protiteles anti-Tg je prav tako stabilna, v mejah normale. Radiografsko in scintigrafsko smo ugotovili popoln regres zasevkov v pljučih, ki so kopičili radiojod, in stabilno bolezen v torakalnem vretencu. Bistveno se ji je izboljšala tudi kakovost življenja – bolnica, ki je bila paraplegična, je shodila in je bila sposobna skrbeti zase.



A. Po 1. terapiji s 5,5 GBq ¹³¹I v hormonski pavzi 1997: kopičenje v loži ščitnice, v Th4 in v pljučih obojestransko



B. Po 2. terapiji z ¹³¹I ob rhTSH-7,4 GBq, 2002 - regres metastaz

Slika 2. Izvidi bolnice s stabilno boleznijo in trajnim odgovorom na zdravljenje s ¹³¹I ob rh TSH.

Neželeni učinki, sopojavi ob zdravljenju s ¹³¹I ob rhTSH so bili pri večini bolnikov prehodni (do 5 dni) in blagi: slabost se je pojavila pri deveih, glavobol pri šestih, blago do zmerno stopnjevanje bolečine v kostnih zasevkih pri treh, sindrom, podoban prehladu pri dveh, krči v mišicah pri dveh in potenje pri enem bolniku.

Pri eni bolnici smo zabeležili epizodo atrijske fibrilacije s hitrim odgovorom prekatov, ki se je pojavila pred terapevtskim odmerkom ¹³¹I, spremljala pa sta jo glavobol in prehladu podoben sindrom. Izginila je po antipiretičnem zdravljenju in infuziji Ringerjevega laktata.

Le pri enem bolniku je prišlo pri zdravljenju s ¹³¹I ob rhTSH do resnih sopojavov in zapletov. Ta 58-letni moški s slabo diferenciranim rakom ščitnice in z zasevki v pljučih, torakalnih in lubmalnih vretencih ter rebrih in medenici je bil pred zdravljenjem z radiojodom ob rhTSH že 6-krat zdravjen z radiojodom v hormonski pavzi s kumulativnim odmerkom 32,9 GBq, bil je obsevan in je dobival kemoterapijo. Pred zdravljenjem ob rhTSH je dobival steroidno profilakso – metilprednisolon, 56 mg/dan. Pri 3. terapiji z radiojodom ob rhTSH (po 2. injekciji rhTSH) je začel bruhati, stopnjevala se je bolečina v kosteh, ki je zahtevala opioidno medikacijo (Oxycontin 30 mg/12 h, Sevredol 20 mg/4 h, MO 1/2 am. sc.). 72 ur po aplikaciji radiojoda je nastopila spastična parapareza, ki se je kljub antiedematozni (10-odstotni manitol, furosemid) in zdravljenju s kortikosteroidi v velikih odmerkih (metilprednisolon 120 mg/dan) stopnjevala v kompletno spastično paraplegijo, in sicer zaradi kompresijske frakture Th7, ki je zahtevala nujno kirurško dekompresijo.

Diskusija

Skupina bolnikov, ki smo jih zdravili z radiojodom ob rhTSH, predstavlja doslej drugo največjo znano skupino bolnikov z napredovalim DRŠ, ki so jo zdravili z radiojodom ob rhTSH. Zaznamovali so jih neugodni prognostični napovedniki: starost (78 % starejših od 65 let), vsi so imeli oddaljene zasevke, 39 % bolnikov je imelo slabo diferenciranega papilarnega ali folikularnega raka ščitnice ali raka Huerthlejevih celic. Najpomembnejše vključitveno merilo je bila nezmožnost hormonske pavze zaradi starosti, spremljajočih bolezni, slabega prenašanja hipotireoze ali napredovanja maligne bolezni ščitnice v hormonski pavzi. Od vseh jih je 94 % že

dobilo več terapij z radiojodom v hormonski pavzi (povprečno 5, s srednjim kumulativnim odmerkom 24,70 GBq), 67 % vseh bolnikov je bilo tudi obsevanih, 39 % pa jih je dobivalo kemoterapijo. V primerjavi s podatki iz literature o skupinah bolnikov z metastatskim diferenciranim rakom ščitnice, ki so jih drugje zdravili s ¹³¹I ob rhTSH (8, 14, 19, 20, 26–28), je bila pri naših bolnikih klinična korist (le pri 50 %) manjša, smrtnost pa večja. Naši bolniki pa so bili starejši, več jih je bilo v primerjavi z bolniki iz drugih onkoloških centrov pred zdravljenjem ob rhTSH že imelo zasevke v skeletu, neugodno histologijo (ali oboje), več jih je že prestalo obsevanje in/ali kemoterapijo (7, 14, 20, 21, 26, 28, 30, 31).

Pri vseh petih bolnikih z rakom Huerthlejevih celic smo ugotovili številne jodavidne zasevke, kar potrjuje naše izkušnje, da je pri bolnikih s histološko potrjenim karcinomom Huerthlejevih celic pogosto kopičenje radiojoda v tumorskih celicah, zato je zdravljenje z radiojodom pri njih lahko učinkovito (21, 29). Bolnica z najboljšim in najdaljšim odgovorom na zdravljenje s ¹³¹I ob rhTSH spada prav v to skupino. Pri doslej edinem objavljenem primeru bolnika z rakom Huerthlejevih celic, ki so ga zdravili z radiojodom ob rhTSH, so prav tako opisovali zasevke, ki kopičijo radiojod, ne pa kliničnega odgovora na zdravljenje s ¹³¹I ob rhTSH (20).

Sklepamo, da uporaba rhTSH omogoča zdravljenje z velikim odmerkom ¹³¹I in izboljšanje kakovosti življenja tudi bolnikom z metastatskim diferenciranim rakom ščitnice, pri katerih tako zdravljenje sicer ne bi bilo možno zaradi tveganja resnih sopojavov, napredovanja maligne bolezni ščitnice ali poslabšanja splošnega stanja zaradi spremljajočih bolezni med hipotireozo v hormonski pavzi. Sopojava zdravljenja z radiojodom ob rhTSH so praviloma redki, blagi in prehodni. Klinični odgovor na zdravljenje je pričakovati tudi pri bolnikih z napredovalim diferenciranim rakom ščitnice.

Viri

- Schlumberger M: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998; 338: 297–306.
- Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J: Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50: 734–739.
- Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, et al: Relation between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57: 148–151.
- Mc Dougall IR, Weigel RJ: Recombinant human thyrotropin in the management of thyroid cancer. *Current opinion in Oncology*. 2001; 13: 39–43.
- Dow KH, Ferrell BR, Anello C: Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997; 7: 613–619.
- Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri E, et al: 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 BR, Pacini F, Reinert C, et al: 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.
- Berg G, Lindstedt G, Suurkula M, Jansson S: Radioiodine ablation and therapy in differentiated thyroid cancer under stimulation with recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH). *J. Endocrinol. Invest*. 2002; 25: 44–52.
- Wolf M, Weigert A, Kreymann G: Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol*. 1996 Feb; 134 (2): 168–73.
- Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Lauria MW, Rezende LL, Padrão EL, Barroso AL, Guimarães VC, Purisch S: Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Feb; 50 (1): 91–6. Epub 2006 Apr 17.
- Schlumberger M, Pacini F: Recombinant human TSH (rhTSH): Use in papillary and follicular thyroid cancer, in: *Thyroid tumors*. Editions Nucleon, Paris, France, 2nd edition, 2003; 165–180.
- Vargas GE, Uy H, Bazan C, et al: Hemiplegia after thyrotropin alfa in a hypothyroid patient with thyroid carcinoma metastatic to the brain. *Journal Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 3867–3871.
- Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001; 11: 865–869.
- Luster M, Lassmann H, Haenschneid H, et al: Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3640–3645.
- Rudavsky AZ, Freeman LM: Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine I-131 and recombinant human thyroid stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 11–14.
- Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al: rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocrine-Related Cancer*, 2005; 12: 49–64.
- Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Gawkowska-Suwinska M: Recombinant human TSH in the diagnosis and treatment of disseminated differentiated thyroid cancer. *Nuclear Medicine Review of Central & Eastern Europe*, 2000; 3: 83–88.
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al: 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: 926–932.
- Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J et al: Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1077–1086.
- Kovatcheva RD, Hadjieva TD, Kirilov GG, Lozanov BS: Recombinant human TSH in radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Rev* 2004; 7: 13–19.
- Besic N, Videgar-Kralj B, Zagar I: Radioiodine in Therapy of Patients with Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid, In: *Focus on Thyroid Cancer Research*, Milton CA (Ed.), Nova Science Publishers; 2006.
- Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, Petric R, Pilko G: Aggressiveness of therapy and prognosis of patients with Hürthle cell papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2006 Jan; 16(1): 67–72.
- International Union Against Cancer (UICC), Sobin LH, Wittekind Ch, Eds.: *TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. New York: John Wiley, Sons, Inc, 1997. 5th edition).
- Park S-G, Reynolds JC, Brucker-Davis F, Whately M, McEllin K, Moxted D, et al: Iodine kinetics during I-131 scanning in patients with thyroid cancer: comparison of studies with recombinant human TSH (rhTSH) vs. hypothyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37 (suppl): 15P, abstr 49.

25. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a 130-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison with recombinant thyrotropin administration. *Thyroid* 2005; 15: 1147–55.
26. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, et al: Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxin, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 5–11.
27. Pellegriti G, Scollo C, Giufrida D, et al: Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2001; 11: 1025–1030.
28. deKeizer B, Brans B, Hoekstra A, Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, et al. Tumour dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 367–73.
29. Besic N, Videgar-Kralj B, Frkovic-Grazio S, Movrin-Stanovnik T, Auersperg M. The role of radioactive iodine in the treatment of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13: 577–584.
30. Ringel MD, Ladenson PW: Diagnostic accuracy of ¹³¹I scanning with recombinant human thyrotropin vs. Thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1724–1725.
31. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, de Vathaire F, Schlumberger M. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892–2899.

