

Revisión

Nuevos aspectos del tratamiento con yodo-131 en el cáncer diferenciado de tiroides

D. FUSTER^a, I. HALPERIN^b, S. VIDAL-SICART^a y F. LOMEÑA^a

Servicio de ^aMedicina Nuclear y ^bEndocrinología.
Hospital Clínic. Barcelona.

La medicina nuclear interviene en el manejo clínico de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. El yodo-131 refleja el funcionalismo tiroideo y permite detectar la presencia de tejido tiroideo y de tumor residual tras la tiroidectomía total. La administración de dosis altas de yodo-131 destruye los restos tiroideos tumorales e identifica y permite tratar nuevas lesiones tumorales locales o a distancia. Recientemente han aparecido nuevas técnicas que han variado ostensiblemente los procedimientos de actuación en estos pacientes. Entre ellas destaca el estímulo de tejido tiroideo con hormona estimuladora del tiroides (TSH) recombinante con el fin de evitar los síntomas derivados del hipotiroidismo previo al yodo-131 o la administración de ácido retinoico como factor de rediferenciación tumoral. En algunos casos, pueden tener relevancia la determinación de tiroglobulina o los estudios con PET con el objetivo de mejorar la exactitud diagnóstica en estos pacientes.

En este trabajo se revisa la situación actual de la medicina nuclear en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento evolutivo de este tipo de tumores.

NEW ASPECTS OF IODINE-131 TREATMENT IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Nuclear Medicine plays a role in the clinical management of patients with differentiated thyroid cancer. Iodine-131 reflects thyroid function and enables the detection of the presence of residual thyroid tissue and tumor, after complete thyroidectomy. The administration of high doses of Iodine-131 destroys thyroid tumoral remnants and identifies and treats new local and distant tumoral lesions. Recently new techniques have appeared such as the stimulation of thyroid tissue with recombinant TSH as a means of obviating hypothyroidism prior to studies with Iodine-131, or the administration of retinoic acid as a possible factor of tumoral redifferentiation. Furthermore, thyroglobulin or PET studies are also relevant in some cases in the attempt to improve accuracy in the diagnosis of tumors. In this work, the current situation in Nuclear Medicine in the diagnosis, treatment and follow up of these tumors is reviewed.

Key words: Differentiated thyroid cancer. Iodine-131.

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente¹. La prevalencia actual de nódulos tiroideos palpables es de un 4%, apareciendo en una proporción similar como bocio multinodular o como nódulo solitario². La aparición de un nódulo tiroideo obliga siempre al diagnóstico diferencial de un proceso tumoral. Actualmente, el diagnóstico del nódulo tiroideo incluye estudio ecográfico y punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

El papel de la medicina nuclear en el estudio de cáncer diferenciado de tiroides ha variado significativamente en los últimos años. Así, ha dejado de participar en el estudio prequirúrgico del paciente y se ha hecho fundamental en el tratamiento y en el control evolutivo de la enfermedad en fase posquirúrgica.

El tratamiento con yodo-131 se basa en la capacidad del tiroides de organificar yoduro que persiste únicamente en las células de los cánceres diferenciados (papilar, folicular) de tiroides. La incapacidad de captar yoduro por parte de tumores anaplásicos o de origen no folicular impide el tratamiento con yodo-131 en este tipo de neoplasias.

En esta revisión se expondrán los conceptos básicos y se actualizarán aspectos relacionados con el estudio de extensión mediante rastreo corporal gammagráfico con yodo-131 (RCT), la terapia metabólica con yodo-131 y los estudios de tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa-F-18 (PET-FDG), recientemente introducidos en el tratamiento clínico de estos tumores³.

Correspondencia: Dr. D. Fuster.
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Manuscrito recibido el 26-6-2000; aceptado para su publicación el 20-11-2000.

Palabras clave: Carcinoma diferenciado de tiroides. Yodo-131.

VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CÁNCER DE TIROIDES

La gammagrafía de tiroides permite averiguar si un nódulo tiroideo palpable es funcionante (caliente) o no funcionante (frío). Conceptualmente, un nódulo gammagráfico frío tiene un mayor riesgo de corresponder a una lesión maligna, sin embargo, este dato ha perdido relevancia dada su baja especificidad para el diagnóstico diferencial entre nódulos benignos y neoplásicos⁴.

La sospecha histológica de carcinoma tiroideo de origen epitelial (papilar o folicular) se apoya habitualmente en la PAAF, guiada o no por ecografía. La confirmación diagnóstica se realiza siempre mediante estudio histológico, que con frecuencia es también difícil dada la gran diferenciación de muchos de estos tumores. En ocasiones, el diagnóstico se realiza al encontrar un tumor diferenciado de tiroides durante el acto quirúrgico por un bocio multinodular. La estadificación de la enfermedad se limita a la región cervical, ya que las metástasis a distancia son poco frecuentes y su presencia tampoco modifica la estrategia terapéutica inicial. Por razones radiobiológicas, el yodo-131 ya no se utiliza como herramienta diagnóstica prequirúrgica. El tratamiento de elección es siempre quirúrgico. En la actualidad, sigue existiendo controversia sobre la extensión de la cirugía. Exceptuando en los casos de nódulos únicos, bien delimitados e inferiores a 2 cm de diámetro, que pueden tratarse mediante nodulectomía o lobectomía y exploración de los ganglios linfáticos ipsolaterales, la tiroidectomía total es la estrategia más aceptada⁵. Sin embargo, la tiroidectomía total produce una morbilidad no despreciable (hipoparatiroidismo, lesión del nervio recurrente) por lo que, en ocasiones, el cirujano se ve obligado a practicar una tiroidectomía casi total. La tiroidectomía debe ser siempre lo más amplia posible para hacer una exéresis total o casi completa del tumor. La tiroidectomía extensa produce una elevación mayor y más rápida de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) que estimula la captación de yoduro por parte del tejido tiroideo o tumoral residuales, de los ganglios regionales infiltrados o de las metástasis extracervicales, si existen. Esta mayor captación de yoduro facilitará el tratamiento posterior con yodo-131.

VALORACIÓN POSQUIRÚRGICA DEL CÁNCER DE TIROIDES

El procedimiento habitual, tras la tiroidectomía, consiste en realizar un RCT. Para ello, se mantiene al paciente sin hormona tiroidea sustitutiva durante un período suficientemente largo (4-6 semanas) para asegurar concentraciones elevadas de TSH, superiores a 30 μ U/ml. En estas condiciones de estimulación del tejido tiroideo, el RCT permitirá establecer si existen restos tiroideos, tumor cervical residual, adenopatías o metástasis extracervicales. El RCT sirve, por tanto, para realizar una estadificación posquirúrgica de la enfermedad y establecer la dosis de yodo-131 y las pautas con las que debe administrarse.

El control gammagráfico del RCT debe realizarse 24-72 h tras la administración del yoduro sódico-yodo-131. La dosis de yodo-131 empleada para realizar el RCT oscila entre 1-10 mCi, según distintos autores. Hay grupos que proponen administrar dosis bajas con el fin de irradiar menos al paciente y así evitar el aturdimiento del tejido tiroideo residual o del tejido tumoral captante. El fenómeno del aturdimiento consiste en la pérdida de la capacidad del tejido tiroideo funcionante para organificar yoduro, con lo que la captación del tejido tiroideo residual y de las lesiones tumorales es

más baja y disminuye la efectividad del tratamiento con yodo-131⁶. Los resultados obtenidos con el RCT, tras la administración de dosis bajas de 1-2 mCi, indican que la incidencia de aturdimiento tiroideo es menor⁷, aunque la sensibilidad del RCT disminuye de forma significativa. Hay protocolos que prescinden del RCT y se basan únicamente en la gammagrafía tiroidea con ^{99m}Tc y en las cifras de TSH para indicar el tratamiento con yodo-131⁷. Para evitar el yodo-131 también se ha propuesto el uso de yodo-123, por sus mejores características físicas. Sin embargo, la exactitud del procedimiento es algo inferior y, sobre todo, es más caro⁸. Los radiotrazadores oncotrópicos (^{99m}Tc-isonitrilos o cloruro de talio-201) evitarían con seguridad la aparición de aturdimiento⁹ aunque los resultados revisados, que muestran una elevada sensibilidad para detectar tumor residual o recurrencias, tienen especificidad más baja⁹. Por ello, su uso parece reservado al seguimiento evolutivo, cuando aparece una situación clínica sugestiva de recidiva con RCT negativo y, especialmente, cuando a esta sospecha se asocian cifras elevadas de tiroglobulina (Tg)⁹.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON YODO-131

La finalidad del tratamiento con yodo-131 es la destrucción del tejido tiroideo funcionante ya sea tejido normal o neoplásico, cervical o extracervical^{10,11}. Como ya se ha comentado, es conveniente realizar la tiroidectomía lo más amplia posible ya que en los pacientes con restos tiroideos extensos la TSH podría no elevarse lo suficiente para estimular el funcionalismo del tejido tiroideo neoplásico. Un estímulo insuficiente del funcionalismo tiroideo podría dificultar la entrada de yodo-131 en las lesiones y, por tanto, su eficacia.

La indicación básica del tratamiento con yodo-131 es la ablación del tejido captante visible en el RCT, ya sean restos posquirúrgicos (con o sin neoplasia), recidiva tumoral o metástasis. Sin embargo, hay grupos que proponen realizar tratamiento coadyuvante con yodo-131 aunque el RCT sea negativo, sobre todo cuando hay factores de mal pronóstico o alto riesgo de recidiva^{12,13}. Este tratamiento empírico es actualmente muy controvertido y no existe suficiente evidencia que lo avale.

Hay dos formas de realizar el tratamiento con yodo-131: mediante dosis bajas (< 30 mCi) y fraccionadas, o con una dosis alta única (> 100 mCi). En ambos casos, la vía de administración suele ser la oral, en forma de cápsulas. En pacientes con alteraciones de la mucosa gástrica o con disfga puede ser aconsejable la administración intravenosa del yodo-131. La ventaja del tratamiento con dosis bajas es que evita la necesidad de ingreso hospitalario. Sin embargo, esta modalidad conlleva un mayor riesgo de recidivas y puede producir aturdimiento del tejido tumoral¹⁴⁻¹⁶. El único inconveniente de administrar una dosis alta única es la necesidad de ingreso hospitalario. La tendencia actual es administrar dosis altas y únicas de yodo-131. La dosis administrada oscila entre 100 y 200 mCi. La mayoría de grupos aconsejan administrar 100 mCi si sólo hay restos tiroideos posquirúrgicos cervicales¹⁷, 150-175 mCi cuando hay infiltración ganglionar cervical, 175-200 mCi en metástasis pulmonares y 200 mCi en los casos de metástasis óseas¹⁸. El ingreso del enfermo está motivado por la necesidad de aplicar las normas de radioprotección. El paciente debe estar aislado en una habitación preparada (paredes plomadas o de hormigón baritado) y debe recogerse su orina, ya que es la vía de eliminación principal del yodo-131 que no se fija en el tejido tiroideo residual o en el tumor. El ingreso del paciente durante 48-72 h, dependiendo de la dosis administrada y de la función renal. El paciente es dado de alta cuando produce

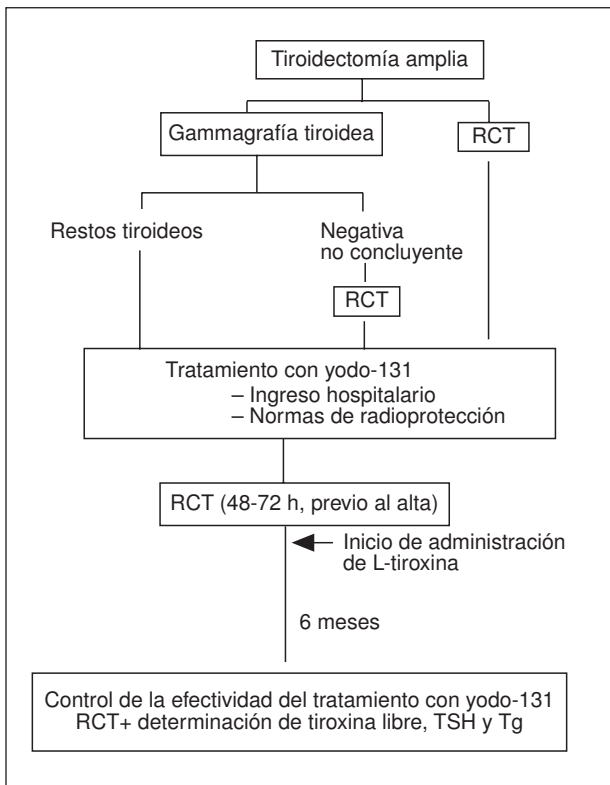


Fig. 1. Esquema del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. RCT: rastreo gammagráfico con yodo-131; TSH: hormona estimuladora del tiroides; Tg: tiroglobulina.

una tasa de exposición a 1 m de distancia inferior a 3-6 mR/h. Previamente debe realizarse un RCT para evaluar la distribución del yodo-131 administrado en la terapia. Este RCT sirve para establecer una reestadificación de la enfermedad, ya que puede hacer visible lesiones no conocidas en el RCT preterapia. Tras el alta, se instaura el tratamiento hormonal tiroideo con L-tiroxina, preferentemente a dosis supresoras de TSH.

La valoración de la eficacia del yodo-131 se realiza mediante nuevo RCT a los 6 meses (fig. 1). Este es el tiempo en el que se establecen los fenómenos de fibrosis reparadora, tras la vasculitis inducida por el yodo-131 en el tejido tiroideo o tumoral. Si en el RCT de control no se observan captaciones patológicas de yodo-131 (figs. 2 y 3), el seguimiento del paciente consistirá en la práctica de RCT anuales durante 2 años. Si estos controles persisten negativos, se realizará el RCT con frecuencias más largas (cada 3-5 años). Tras un período de 10 años con el paciente libre de enfermedad, únicamente estaría indicado control gammagráfico con RCT ante la sospecha clínica y/o analítica de recurrencia tumoral. Por el contrario, si persisten o aparecen nuevas captaciones de yodo-131, deberá repetirse el tratamiento con yodo-131 (fig. 4).

Se ha tratado de aumentar la eficacia del tratamiento incrementando la captación del yodo-131 en el tejido tiroideo o tumoral. Así, se puede seguir una dieta pobre en yodo, usar diuréticos para eliminar yoduro, administrar medicación antitiroidea con el fin de estimular la producción de TSH, e incluso litio, que tiene un efecto inhibitor de la secreción de hormonas tiroideas y produce un alargamiento del tiempo de estancia del yodo-131 en el tumor^{19,20}, aunque con ninguno de estos procedimientos se ha logrado obtener

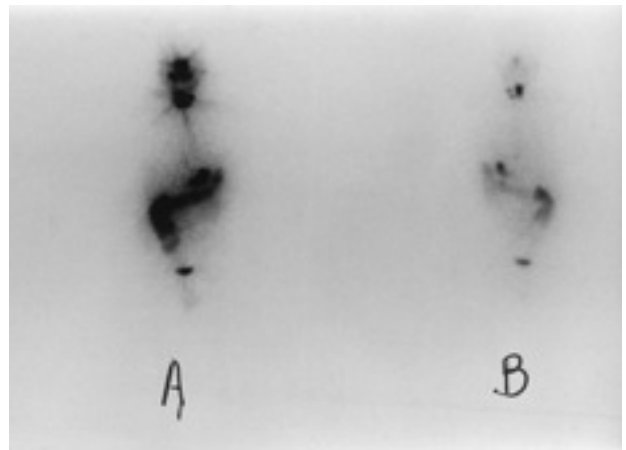


Fig. 2. Rastreo gammagráfico con yodo-131 (RCT) tras tiroidectomía total en un paciente con un carcinoma papilar de tiroides multicéntrico. Proyecciones anterior (A) y posterior (B). En las imágenes se puede observar una captación patológica y focal de yodo-131 en la región cervical compatible con tejido tiroideo residual funcionante.

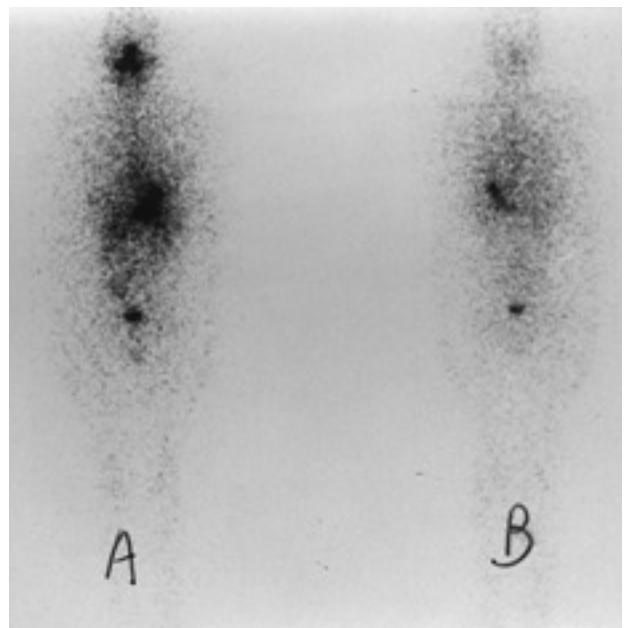


Fig. 3. Rastreo gammagráfico con yodo-131 (RCT) de control del paciente de la figura 1 tras 6 meses postterapia con yodo-131. Distribución fisiológica del yodo-131 en las glándulas salivares, aparato digestivo y vejiga urinaria. No se observan captaciones patológicas de yodo-131.

mejores resultados.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON YODO-131

Las complicaciones se clasifican según sea de aparición precoz o tardía. Las complicaciones precoces son más habituales tras la administración de una dosis alta única y cuando los restos tiroideos son muy extensos. La complicación precoz más frecuente es la tiroiditis, que cursa con dolor, hipersensibilidad e inflamación de la cara interior del cuello.

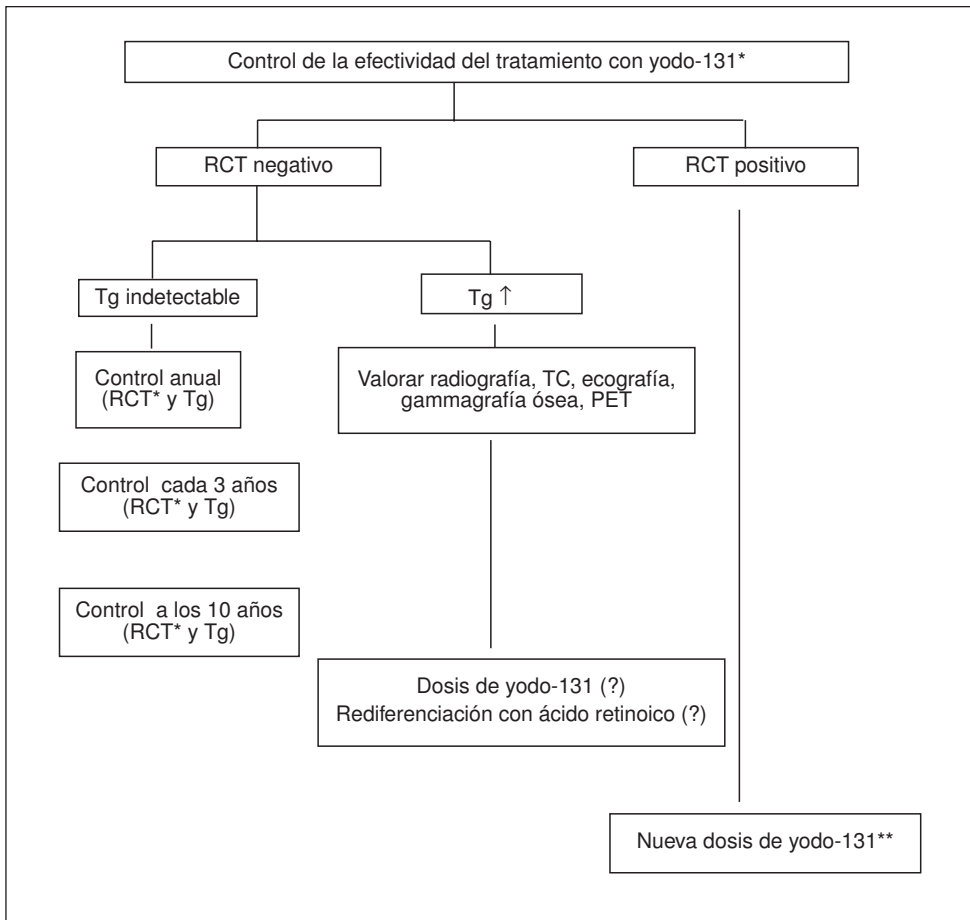


Fig. 4. Esquema del seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Si el RCT es positivo administrar nueva dosis de yodo-131. **Retorno a la fase inicial del seguimiento. RCT: rastreo gammagráfico con yodo-131; Tg: tiroglobulina.

Habitualmente cede en 2-8 días y no precisa tratamiento o, como máximo, deben administrarse analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Sólo en casos graves está indicada la administración de corticoides. También se han descrito gastritis y sialoadenitis en las primeras 72 h tras la terapia con yodo-131, que ceden espontáneamente o con medicación sintomática. La depresión medular transitoria es muy rara y únicamente se ha observado tras la administración de dosis muy altas^{21,22}. Suele ser de mínima intensidad y no necesita tratamiento.

Como complicaciones tardías cabe destacar la fibrosis pulmonar, en caso de metástasis pulmonares extensas de tipo miliar o difuso, y que puede evitarse con dosis que supongan una retención pulmonar máxima de 80 mCi²³. La supresión medular permanente es muy rara y sólo aparece ante dosis altas repetidas en un corto plazo de tiempo o cuando existen metástasis óseas extensas^{24,25}.

Se ha estudiado, en series amplias, la posible relación entre el tratamiento del cáncer de tiroides con yodo-131 y la aparición de efectos estocásticos. La mayoría de estudios concluyen que el riesgo de desarrollar tumores sólidos de otros tejidos o leucemia como consecuencia de este tratamiento es muy bajo, detectándose un aumento significativo de su incidencia únicamente en grupos que han recibido dosis acumuladas por encima de 500 mCi^{26,27}.

CONTROL EVOLUTIVO DEL CÁNCER DE TIROIDES

El seguimiento del cáncer de tiroides tras la terapia con

yodo-131 consiste básicamente en la práctica periódica de RCT y la determinación de la Tg. Ambos procedimientos deben realizarse en condiciones basales y tras la estimulación con TSH endógena, mediante supresión temporal del tratamiento con hormona tiroidea.

La determinación de Tg en estos pacientes es un indicador muy fiable para confirmar la presencia de recurrencia tumoral o metástasis, y prácticamente se puede asegurar que una Tg elevada es sinónimo de presencia de neoplasia tiroidea. La determinación de la Tg evita que puedan pasar desapercibidos restos tumorales que no son visibles en el RCT, ya sea por aturdimiento o por tratarse de tumores que se han indiferenciado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la ausencia de Tg no es un indicador fiable para descartar restos tumorales, ya que en tumores desdiferenciados y ante la presencia de anticuerpos antitiroglobulina, las concentraciones de Tg pueden ser normales^{28,29}.

Hay pacientes con una elevada sospecha de enfermedad residual (Tg sérica elevada, evidencia radiológica de metástasis) que muestran un RCT negativo. La captación tumoral de yodo-131 tiene una clara implicación pronóstica. Como ya hemos comentado, hay partidarios de tratar a los pacientes con la Tg elevada, aunque el RCT sea negativo. En ocasiones, se ha observado una positivización del RCT tras la terapia o una disminución de las cifras de Tg, aunque el seguimiento de estos pacientes ha sido corto y aún no se puede establecer si tienen mejor pronóstico^{1,12}. Es interesante conocer qué papel puede tener la rediferenciación de tumores tiroideos con ácido retinoico en pacientes con RCT ne-

gativo y Tg elevada. Estudios recientes ponen de manifiesto que en algunos casos el tejido tumoral vuelve a captar yodo-131^{30,31}.

La radioterapia paliativa puede realizarse complementariamente al tratamiento con yodo-131, en casos de enfermedad cervical residual o recidivante. En casos de metástasis ósea, la radioterapia suele aplicarse con finalidad paliativa, generalmente analgésica. También se ha ensayado la combinación de embolización de M1 óseas y yodo-131, observándose un mayor descenso de las concentraciones séricas de Tg en comparación con pacientes tratados únicamente con yodo-131³².

Se ha aplicado tratamiento quimioterápico en casos de tumores o metástasis que ya no captan yodo con resultados escasos. La doxorubicina parece ser el fármaco con que obtienen mejores resultados³³.

PAPEL DE LA TSH RECOMBINANTE

La posibilidad de estimular artificialmente la captación de yodo en el tejido tumoral tiroideo, evitando situaciones de hipotiroidismo clínico prolongado, hizo que se empleara la TSH bovina parcialmente purificada. Sin embargo, esta hormona es menos efectiva para estimular el tejido tiroideo que la TSH endógena y, además, produce reacciones alérgicas con cierta frecuencia. Por ello, su uso se limitó a pacientes con gran intolerancia al hipotiroidismo^{34,35}.

En la actualidad, ya se dispone de TSH recombinante (rhTSH) que parece desempeñar un papel prometedor para evitar el hipotiroidismo prolongado previo a los RCT y al tratamiento con yodo-131. La rhTSH sólo produce efectos colaterales mínimos. Sin embargo, en algunas series la sensibilidad diagnóstica del RCT parece algo menor usando rhTSH que provocando un hipotiroidismo tras suspender la administración de levotiroxina^{36,37}. Se ha postulado que esta diferencia podría ser atribuible por una parte a una estimulación más breve y, por otra, al entencimiento en la eliminación del yodo-131 producido por el hipotiroidismo³⁸.

No está demostrado, por el momento, que la administración previa de rhTSH pueda aumentar la efectividad del tratamiento con yodo-131³⁸.

PAPEL DE LA PET

La aparición de la PET-FDG no ha modificado el escaso papel de la medicina nuclear en el estudio prequirúrgico de la neoplasia de tiroides. Aunque se ha conseguido buenos resultados en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo y en el estudio de extensión prequirúrgico, no se han logrado introducir cambios sustanciales en el tratamiento prequirúrgico de estos pacientes³⁹.

En el estudio de extensión posquirúrgico, la PET parece especialmente útil en pacientes con RCT negativo y Tg elevada, en los que aumenta de forma significativa la sensibilidad diagnóstica de lesiones tumorales y metastásicas³. La PET-FDG es más precisa que los radiofármacos oncotrópicos utilizados habitualmente en el diagnóstico y seguimiento de los tumores diferenciados de tiroides, aunque la especificidad es menor que con el yodo-131. Además, puede efectuarse antes de la administración terapéutica de yodo-131, ya que no produce aturdimiento tiroideo y, por tanto, no interferirá en la captación de yodo-131. La captación de glucosa está relacionada con el estado metabólico del tumor, por lo que los estudios de PET-FDG, al igual que el RCT, presentan mayor sensibilidad cuando se efectúan con concentraciones de TSH elevada (supresión de tratamiento con levotiroxina, utilización de rhTSH). La principal aplicación de la PET-FDG en este tipo de tumores se encuentra

actualmente en la sospecha clínica y analítica de recurrencia sin evidencia de localización de la enfermedad tumoral con los métodos de diagnóstico convencionales^{40,41}.

Hay estudios que han relacionado la intensidad de captación de PET-FDG con el comportamiento evolutivo del tumor. Los primeros resultados coinciden en que, igual que sucede con otros tumores, valores de captación altos se relacionan con tumores más indiferenciados^{3,42}. De estos resultados se desprende que captaciones elevadas en la PET-FDG podrían condicionar un peor pronóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El radioyodo, aplicado tras la exéresis quirúrgica del tiroideo, mejora el pronóstico y disminuye el índice de recurrencias en pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides. El RCT continúa siendo imprescindible en el diagnóstico de recidiva tumoral o de metástasis en este tipo de tumores. La tendencia actual es utilizar dosis bajas de yodo-131 en el RCT previo a la terapia con radioyodo con el fin de reducir el aturdimiento tiroideo. La rhTSH evita la sintomatología derivada del hipotiroidismo sin que, por ello, disminuya la eficacia de la terapéutica con radioyodo.

La tiroglobulina sigue siendo el mejor marcador tumoral para el seguimiento evolutivo, especialmente en aquellos casos en que existe alta sospecha de enfermedad tumoral y el RCT es negativo. El empleo de yodo-123 o de radiotrazadores oncotrópicos de naturaleza no yódica no parecen alternativas válidas por su baja especificidad. La PET es una técnica prometedora por su elevada sensibilidad para detectar el aumento del metabolismo glucídico que presentan los tejidos tumorales.

Se ha ensayado el tratamiento con ácido retinoico como factor de rediferenciación tumoral en casos de recidiva o de metástasis con RCT negativo. La rediferenciación puede reactivar la capacidad de organificar yoduros en el tejido tumoral y posibilitar un nuevo tratamiento con radioyodo.

BIBLIOGRAFÍA

- Vilardell E. Pronóstico del cáncer de tiroides. *Med Clin (Barc)* 1997; 2: 62-64.
- Mazzaferrri EL. Papillary thyroid carcinoma: Factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987; 14: 315-332.
- Grünwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1547-1552.
- Sanmartí A, Foz M. Cáncer de tiroides. *Tratado de Medicina Clínica* (Madrid) 1989; 35: 1420-1427.
- Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1964; 88: 610-618.
- Waxman A. The significance of ¹³¹I scan dose in patients with thyroid cancer. Determination of ablation: Concise communication. *J Nucl Med* 1988; 22: 861-865.
- Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 1994; 4: 49-54.
- Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 1997; 7: 277-280.
- Reynolds JC, Robbins J. The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 152-164.
- Varma UM. Treatment of thyroid cancer: death rates after surgery and after surgery followed by sodium iodide ¹³¹I. *JAMA* 1970; 214: 1437-1442.
- Pochin EE. Prospects from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Clin Radiol* 1967; 18: 113-135.
- 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.
- Hurley JR, Becker DV. The use of radioiodine in the management of thyroid cancer. *Nucl Med Ann* 1983; 329-384.
- Kuni CC, Klingensmith WC. Failure of low doses of ¹³¹I to ablate resi-

- dual thyroid tissue following surgery for thyroid cancer. *Radiology* 1980; 137: 773-774.
15. Siddiqui AR, Edmondson J, Wellman HN, Hamaker RC, Lingeman RE, Park HM et al. Feasibility of low doses of I-131 for thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1981; 6: 158-161.
 16. Ramacciotti C, Pretorius HT, Line BR, Goldman JM, Robbins J. Ablation of non malignant thyroid remnants with low doses of radioactive iodine: Concise communication. *J Nucl Med* 1982; 23: 483-489.
 17. Beierwaltes WH. An analysis of ablation of thyroid remnants with ¹³¹I in 511 patients from 1947-1984. Experience at University of Michigan. *J Nucl Med* 1984; 25: 1287-1293.
 18. Beierwaltes WH. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. *Semin Nucl Med* 1984; 25: 1287-1293.
 19. Movius EG, Robbins J, Pierce LR. The value of lithium in radioiodine therapy of thyroid carcinoma. En: Medeiros Neto G, Gaitan E, editores. *Frontiers in thyroidology*. Nueva York: Plenum Press, 1986.
 20. Pons F, Carrió I, Estorch M, Ginajume M, Pons J, Milian R. Lithium as an adjuvant of Iodine-131 when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12: 644-647.
 21. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 383-404.
 22. Golden AW, Davey JB. The ablation of normal thyroid tissue with iodine-131. *Br J Radiol* 1963; 36: 340-345.
 23. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side-effects of rational dose ¹³¹I therapy for metastatic well differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1519-1527.
 24. Edmonds CJ. Treatment of thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab* 1979; 8: 223-243.
 25. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol* 1962; 87: 171-182.
 26. De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, De la Genardiere E et al. Leukemias and cancers following ¹³¹I administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 734-739.
 27. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 598-605.
 28. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 841-863.
 29. Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1994; 4: 199-202.
 30. Grunwald F, Pakos E, Bender H, Menzel C, Otte R, Palmedo H et al. Redifferentiation therapy with retinoic acid in follicular thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1555-1558.
 31. Koerber C, Schmutzler C, Rendl J, Koehrlé J, Griesser H, Simon D et al. Increased uptake in local recurrence and distant metastases after second treatment with retinoic acid. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 849-851.
 32. Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RPF, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 653-659.
 33. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. París: Nucléon, 1999.
 34. Kirkpatrick CH, Meek JC, Rich RR. Mechanism of allergy to components of commercial bovine thyrotropin. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 51: 296-302.
 35. Sherman WB, Werner SC. Generalized allergic reaction to bovine thyrotropin. *JAMA* 1964; 190: 244-245.
 36. Park SG, Reynolds JC, Brucker-Davis F, Whatley M, McEllin K, Maxted D. 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: 15P.
 37. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR 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: 888-896.
 38. Rodríguez JR. La TSH humana recombinante (rhTSH) en el control y seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides: más cerca del objetivo. *Rev Esp Med Nucl* 1999; 18: 401-407.
 39. Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K et al. Fluorine-18-fluoro doxyglucose PET versus thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1998; 39: 453-459.
 40. Grunwald F, Menzel C, Bender H, Pamedo H, Willkomm P, Ruhlmann J et al. Comparison of ¹⁸F-FDG-PET with ¹³¹I-iodine and ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1997; 7: 327-335.
 41. Jadvar H, McDougall IR, Segall GM. Evaluation of suspected recurrent papillary thyroid carcinoma with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron

- emission tomography. Nucl Med Commun 1998; 19: 547-554.
42. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T et al. An evaluation of FDG-PET in the detection and differentiation of thyroid tumours. Nucl Med Commun 1997; 18: 957-963.