

Otrzymano: 2005.02.15
Zaakceptowano: 2005.10.20

The effectiveness of ^{131}I ablative treatment after late surgical radicalization in differentiated thyroid cancer patients who primarily underwent non-total thyroidectomy

Ocena skuteczności leczenia ablacyjnego ^{131}I po późnej radykalizacji chirurgicznej u chorych operowanych pierwotnie niedoszczętnie z powodu zróżnicowanego raka tarczycy

Sławomir Mikosiński¹, Lech Pomorski²

¹ Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

² Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Adres autora: Sławomir Mikosiński, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, WSS w Zgierzu, ul. Parzęczewska 35, 95-100 Zgierz, e-mail izotopy@wss.zgierz.pl

Summary

Background:

There are three main methods of treatment in patients with differentiated thyroid cancer: surgery, ^{131}I ablative therapy, and suppressive doses of thyroxine. The results depend on pathologic findings, clinical stage, and the extent of surgical resection. There is an inverse correlation between the volume of thyroid remnants and the effectiveness of radioiodine ablative treatment. The aim of the study was to estimate the effectiveness of ^{131}I ablative treatment after late surgical radicalization in differentiated thyroid cancer patients who primarily had undergone non-total thyroidectomy.

Material/Methods:

An analysis was performed on 24 patients with nodular goiter who had primarily undergone less than total thyroidectomy and in whom post-surgical pathologic examination revealed differentiated thyroid cancer (19 patients with papillary and 5 with follicular thyroid cancer). Surgical excision was assessed as insufficient after ultrasonographic and scintigraphic thyroid remnant volume estimation. All patients were referred for surgical radicalization 6–10 weeks after primary surgery. An antero-posterior neck scintigraphy was always placed above the patient's head during surgery. Thirty-four thyroid remnants were removed and their real volumes (determined by immersing surgically removed thyroid remnants into a measuring cylinder filled with 0.9% NaCl solution) were compared with the volumes measured by ultrasonography and by scintigraphy. After 4–6 weeks from second surgery, the patients received ^{131}I ablative therapy under endogenous TSH stimulation (58.7–99.1 $\mu\text{IU/ml}$). The administered activity amounted to 2590–2812 MBq (70–76 mCi).

Results:

After incomplete primary surgery there was no significant difference in the volumes of thyroid remnants estimated by ultrasonography, scintigraphy, and the real volume read out from the measuring cylinder. ^{131}I ablative therapy was effective in 95.8% of patients. During 3- to 8-year observation there was cancer recurrence in none of the patients.

Conclusions:

The values of ultrasound and planar ^{131}I scintigraphy are similar with respect to the accuracy of volume estimation of thyroid remnants left after primary non-total thyroidectomy in differentiated thyroid cancer patients. Anterior-view planar ^{131}I scintigraphy is essential for a precise location of thyroid remnants during surgical radicalization in patients with differentiated thyroid cancer. Late surgical radicalization effectively removes or significantly reduces thyroid remnant volume. After surgical radicalization, a very high efficacy of thyroid remnant ablation and a 3–8 year cancer recurrence-free period were achieved.

Key words:

differentiated thyroid cancer • surgical radicalization • ^{131}I ablative treatment

PDF file:

http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_1/7051.pdf

Wstęp

Podstawowymi metodami leczenia zróżnicowanego raka tarczycy są: leczenie chirurgiczne, uzupełniające radiojodem (^{131}I) oraz supresyjne tyroksyną [1,2,3,4,5,6]. Mniejsze znaczenie ma teleradioterapia, a marginalne chemioterapia [1,4].

Wyniki terapii zależą między innymi od rodzaju nowotworu, zaawansowania klinicznego, doszczętności zabiegu operacyjnego i stosowanego leczenia uzupełniającego [7,8,9,10,11]. Istnieje ujemna korelacja między objętością pozostawionej tkanki gruczołu tarczowego a rezultatem leczenia uzupełniającego ^{131}I mierzonego skutecznością ablacji [12,13,14,15,16,17].

Dla potrzeb praktycznych i możliwości leczenia uzupełniającego radiojodem przyjęto, że operacja może być uznana za całkowite wycięcie tarczycy, jeżeli objętość pozostawionego resztkowego mięszu nie przekracza 1 cm^3 po każdej stronie i jodochwytność w warunkach stymulacji endogennym TSH jest mniejsza niż 20%, a opis badania histopatologicznego nie wskazuje na operację nieradykalną [1].

Przy pozostawieniu dużej masy resztkowej gruczołu tarczowego pierwotne leczenie uzupełniające radiojodem może okazać się nieskuteczne. Tacy chorzy wymagają podawania kolejnych aktywności jodu promieniotwórczego. Dobra odpowiedź na leczenie ^{131}I charakteryzuje się: zmniejszeniem objętości resztkowego mięszu gruczołu tarczowego lub objętości guza, obniżeniem lub brakiem miejscowego wychwytu ^{131}I oraz obniżeniem stężenia Tg. Przeciwnie, zmniejszenie jodochwytności bez jednoczesnego zmniejszenia objętości resztkowego mięszu gruczołu tarczowego lub guza wskazuje na progresję raka i możliwą utratę jodochwytności [18].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia ablacyjnego ^{131}I po późnej radykalizacji chirurgicznej z powodu niedoszczętnego zabiegu pierwotnego u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

Materiał i metoda

Protokołem badania objęto 50 osób po strumektomii wykonanej w latach 1997–2003 z powodu wola guzowatego obojętnego i nadczynnego, u których pooperacyjnie, w oparciu o badanie histopatologiczne, rozpoznano zróżnicowanego raka tarczycy. Ze względu na niespełnienie kryterium radykalności zabiegu pierwotnego wszystkich chorych zakwalifikowano do reoperacji. Dwudziestu sześciu pacjentów nie wypełniło protokołu badania – nie wyrazili zgody na powtórne leczenie operacyjne. Dwudziestu czterech chorych – 19 z rakiem brodawkowatym i 5 z rakiem pęcherzykowym poddano radykalizacji chirurgicznej 6–10 tygodni po zabiegu pierwotnym. Wśród chorych były 23 kobiety i 1 mężczyzna. Rozpiętość wieku 27–70 lat; średnia 49,1; mediana 49,0; odchylenie standardowe $\text{SD} \pm 11,69$; błąd standardowy wartości średniej $\text{SEM} \pm 2,39$. Zaawansowanie nowotworów w układzie TNM oceniono pooperacyjnie jako od $\text{pT}_{1b}\text{N}_0\text{M}_0$ do $\text{pT}_{4b}\text{N}_{1b}\text{M}_0$ wg Union International Contre le Cancer 1992 rok i od $\text{pT}_{1(m)}\text{N}_0\text{M}_0$ do $\text{pT}_{4a(m)}\text{N}_{1b}\text{M}_0$ wg UICC

2002 rok. W celu oceny objętości kikutów tarczycy przed i po radykalizacji chirurgicznej u wszystkich chorych wykonano badanie scyntygraficzne przy użyciu ^{131}I i ultrasonograficzne szyi. Oceniono u nich niezależnie 34 kikuty tarczycy w badaniu scyntygraficznym oraz 33 kikuty w badaniu usg: u 16 chorych po 1 kikucie, u 6 po 2 kikuty, u 2 pacjentów po 3 oddzielne skupiska resztek tarczycy pozostałe po operacji pierwotnej. U 1 chorego z pojedynczym kikutem tarczycy nie wykonano badania usg z powodu awarii monitora aparatu ultrasonograficznego.

Scyntyografię planarną szyi wykonywano w projekcji AP i bocznej z oznaczeniem jodochwytności 24 h po podaniu drogą doustną kapsułki diagnostycznej ^{131}I (OBRI „Polatom” Otwock-Świerk, Polska) o aktywności 3,7 MBq (100 μCi). Badania scyntygraficzne przeprowadzano u pacjentów w pozycji leżącej na plecach przy pomocy scyntygrafu (Scintikart Gamma Müvek MB 8100 Budapeszt, Węgry) z wielokanałowym kolimatorem ogniskującym (163 kanały), poruszającym się nad szyją chorego ruchem meandrowym w rzędach co 2 mm ($\Delta Y = 2\text{ mm}$) ze stałą prędkością przesuwu 0,5 m/min. Tło odcinano na poziomie 10–15%. Czas badania wynosił 15 min. Uzyskiwano kolorowy obraz kikutu (kikutów) tarczycy – kolor czerwony odpowiadał najwyższej aktywności, zielony najniższej. Skala odwzorowania wynosiła 1:1. Za kikut tarczycy (region zainteresowania) przyjęto obszar z czerwonymi znakami scyntygraficznymi. Granicę kikutu wykreślono ręcznie, a pomiary dokonywano przy pomocy przymiaru metrycznego z dokładnością do 1 mm (Ryc. 1).

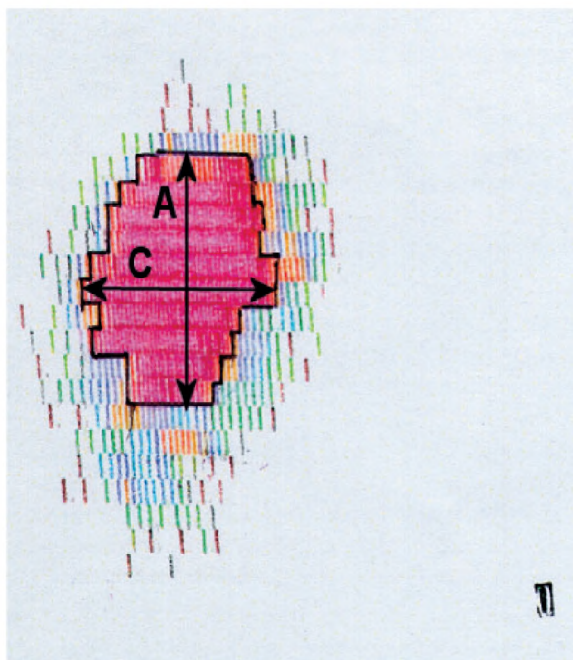


Figure 1. Lateral view planar ^{131}I scintigraphy presents remnant of right thyroid lobe with marked ROI. Measurements of the remnant are marked by arrows: A – length, C – depth.

Rycina 1. Obraz scyntygraficzny w projekcji bocznej przedstawia kikut prawego płata tarczycy z zaznaczonym regionem zainteresowania (ROI). Strzałkami zaznaczono wymiary kikutu: A – długość, C – wysokość (głębokość).

Badanie ultrasonograficzne szyi wykonywano w czasie rzeczywistym przy pomocy sondy liniowej 7,5 i 10 MHz (aparatus AU3 Partner, EsaoteBiomedica, Firenze, Włochy) u chorego w pozycji leżącej na plecach, z głową nieznacznie odgiętą ku tyłowi. Po zatrzymaniu obrazu dokonywano pomiarów liniowych kikutów tarczycy z dokładnością do 1 mm.

W obu badaniach wyznaczano wymiary kikutów tarczycy: A – długość, B – szerokość, C – wysokość kikutu. Na podstawie wymiarów, dla każdej metody badań oddzielnie, obliczano objętość kikutów tarczycy za pomocą własnego uproszczonego wzoru:

$V = 0,5 \cdot A \cdot B \cdot C$, który jest w przybliżeniu średnią arytmetyczną z wzoru Brunna i z wzoru na elipsoidę [19,20].

Za objętość kikutu tarczycy przyjęto średnią arytmetyczną z objętości obliczonej z badania scyntygraficznego i ultrasonograficznego. Wartość ta, jak wynika z wcześniejszych badań własnych, najlepiej koreluje z rzeczywistą objętością tarczycy [19,20].

Przy opisie badania scyntygraficznego i ultrasonograficznego podawano każdorazowo stosunki topograficzne tj. odległość dolnego bieguna kikutu tarczycy od wcięcia szyjnego mostka i od bliższy pooperacyjnej. Przebieg bliższy pooperacyjnej oraz wcięcie szyjne mostka były dodatkowo nanoszone na obraz badania scyntygraficznego (Ryc. 2).

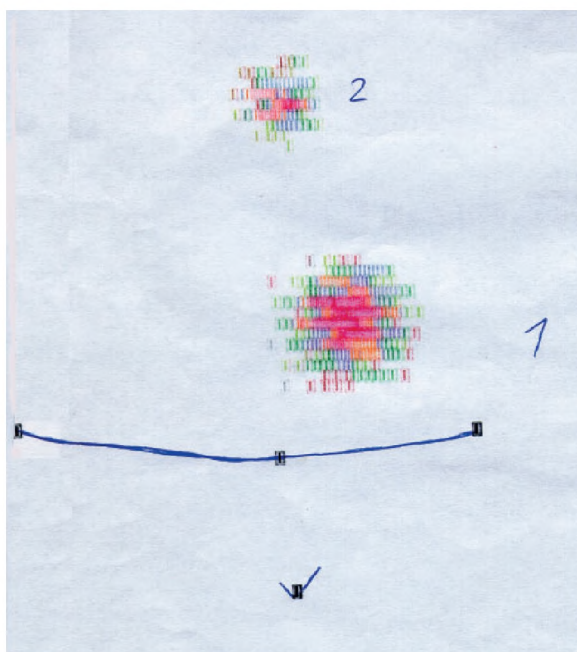


Figure 2. Anterior view planar ^{131}I scintigraphy presents: 1 – left thyroid remnant, 2 – pyramidal lobe (not visible in ultrasound examination). No foci of ^{131}I uptake in the right thyroid bed.

Rycina 2. Obraz scyntygraficzny w projekcji AP przedstawia: 1 – kikut płata lewego, 2 – płat piramidowy (niewidoczny w badaniu usg). Brak wychwytu znacznika w rzucie płata prawego.

Po tych badaniach chorzy byli kierowani na operację uzupełniającą niedoszczętną operację pierwotną, określaną jako radykalizacja chirurgiczna [1,28]. Chorych operowano powtórnie w okresie 6–10 tygodni od scyntygrafii. Wszystkie radykalizacje chirurgiczne były wykonywane przez tego samego chirurga, doświadczonego w zakresie takich operacji. W czasie reoperacji odślaniano pozostałości mięszu gruczołu tarczowego, kierując się danymi z scyntygrafii i z ultrasonografii. Obraz scyntygraficzny szyi w projekcji AP znajdował się każdorazowo nad głową chorego podczas operacji uzupełniającej, co ułatwiało śródoperacyjną lokalizację kikutów płatów tarczycy i innych resztek gruczołu tarczowego. Założeniem radykalizacji chirurgicznej było doszczętne usunięcie pozostałego mięszu gruczołu tarczowego. Bezpośrednio po usunięciu kikutu płata tarczycy wyznaczano jego objętość z dokładnością do 0,1 cm³ zanurzając go w cylindrze miarowym wypełnionym 0,9% NaCl. Wartość tę traktowano jako objętość rzeczywistą. Usunięty kikut oceniano histopatologicznie.

Po 4–6 tygodniach od radykalizacji chirurgicznej chorych poddano leczeniu uzupełniającemu radiojodem (^{131}I). Do czasu leczenia jodem promieniotwórczym pacjenci pozostawali bez preparatów lewoskrętnej tyroksyny oraz leków zawierających jod, jak również byli poinformowani o konieczności przestrzegania diety ubogojodowej. W stanie endogennej stymulacji TSH (58,7 $\mu\text{IU/ml}$ – 99,1 $\mu\text{IU/ml}$) (średnia 88,5 $\mu\text{IU/ml}$; mediana 89,8 $\mu\text{IU/ml}$) chorym podawano radiojod o aktywności 2590–2812 MBq (70–76 mCi). Przed terapią izotopem ^{131}I , oprócz usg i scyntygrafii szyi, oznaczano stężenie tyreoglobuliny w surowicy krwi oraz obliczano jodochwytność w oparciu o pomiar ilości zliczeń w czasie 100 sekund mierzonych przy pomocy sondy scyntylicyjnej dla niskich aktywności („Polon” – Zakład Urządzeń Dozymetrycznych, Bydgoszcz, Polska). Pomiaru zliczeń dokonywano dla kapsułki wzorcowej i diagnostycznej (przed podaniem choremu). Po 24 godzinach od podania choremu kapsułki diagnostycznej o aktywności 3,7 MBq (100 μCi) wykonywano pomiar zliczeń dla kapsułki wzorcowej oraz pomiar zliczeń przed szyją chorego znajdującego się w pozycji siedzącej. Jodochwytność (wychwyty) na szyi obliczano według następującego wzoru:

$$\text{Tup}_{24(\%)} = [(N_{24d}/N_{0d})/(N_{24w}/N_{0w})] \cdot 100\%; \text{gdzie}$$

$\text{Tup}_{24(\%)}$ – jodochwytność w % aktywności podanej, po 24 godzinach od podania izotopu,

N_{24d} – liczba zliczeń nad szyją chorego (po 24 godzinach),

N_{0d} – liczba zliczeń dla kapsułki diagnostycznej przed podaniem choremu,

N_{24w} – liczba zliczeń dla kapsułki wzorcowej po 24 godzinach,

N_{0w} – liczba zliczeń dla kapsułki wzorcowej przed podaniem choremu.

Po upływie 5 dni od podania ^{131}I o leczniczej aktywności wykonywano scyntyografię poterapeutyczną całego ciała. Sześć miesięcy po leczeniu ablacyjnym, po jednomiesięcznej przerwie w przyjmowaniu preparatów lewoskrętnej tyroksyny

– endogenna stymulacja $\text{TSH} \geq 25 \mu\text{IU/ml}$, wyznaczano badania kontrolne, które obejmowały: badanie kliniczne, usg, scyntyografię szyi po podaniu kapsułki diagnostycznej ^{131}I o aktywności 3,7 MBq (100 μCi), jodochwytność, oznaczenie stężenia TSH i tyreoglobuliny (wraz z odzyskiem) w surowicy, scyntyografię całego ciała wykonaną 5 dni po podaniu ^{131}I o aktywności 80 MBq (2,16 mCi). W razie podejrzenia nieskuteczności ablacji w badaniu usg lub uwidocznienia struktur mogących odpowiadać powiększonym węzłom chłonny, protokół kontroli obejmował również wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej monitorowanej ultrasonograficznie.

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej program – Excel i Statgraphics Plus v. 5.1.

Obliczono następujące parametry w badanych grupach: wartość średnią (X_m), błąd standardowy wartości średniej (SEM), odchylenie standardowe (SD), wartość maksymalną (Max), minimalną (Min) i medianę (Med). Porównywano wartości średnie pomiędzy dwoma badanymi grupami pacjentów stosując test t-Studenta.

Wyniki

Zbadaną zależność pomiędzy rzeczywistą objętością kikutów a objętością obliczoną z uproszczonego wzoru z wymiarów uzyskanych z scyntygrafii przedstawiono na ryc. 3. Stwierdzono istnienie dodatniej korelacji ($r = 0,879$; $p < 0,001$).

Dla metody usg współczynnik korelacji liniowej (r) wynosił 0,883 ($p < 0,001$), (Ryc. 4). Dla obu metod razem wykazano również istnienie dodatniej korelacji ($r = 0,922$; $p < 0,001$), (ryc. 5).

Najliczniejszą grupę przed drugą operacją stanowili chorzy z wielkością kikutów od 1 do 6 cm^3 . Dwadzieścia cztery (70,6%) na trzydzieści cztery kikutu mieściły się w tym przedziale. Po drugiej operacji najliczniejszą grupę stanowili pacjenci doszczętnie zoperowani. Dwadzieścia dwa (64,7%) na trzydzieści cztery reoperowane kikutu zostały całkowicie usunięte.

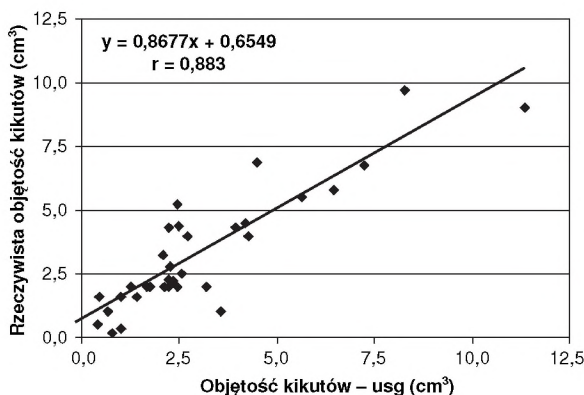


Figure 4. Correlation between the real volume and the volume calculated with the simplified formula $V=0.5 \cdot A \cdot B \cdot C$ based on ultrasonographic measurements.

Rycina 4. Związek między objętością rzeczywistą a objętością obliczoną za pomocą wzoru $V=0,5 \cdot A \cdot B \cdot C$ z wymiarów uzyskanych z ultrasonografii.

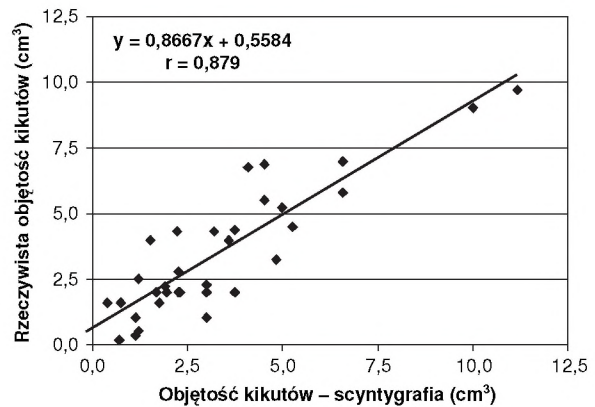


Figure 3. Correlation between the real volume and the volume calculated with the simplified formula $V=0.5 \cdot A \cdot B \cdot C$ based on scintigraphic measurements.

Rycina 3. Związek między objętością rzeczywistą a objętością obliczoną za pomocą wzoru $V=0,5 \cdot A \cdot B \cdot C$ z wymiarów uzyskanych z scyntygrafii.

Po radykalizacji chirurgicznej u 19 (79,2%) na 24 chorych objętość kikutów płatów tarczycy wynosiła poniżej 1 cm^3 . Średnia objętość wszystkich kikutów po operacji uzupełniającej wynosiła 0,53 cm^3 . Rozkład procentowy objętości resztek tarczycy przed drugą operacją i po drugiej operacji przedstawiono na rycinie 6.

Przed radykalizacją chirurgiczną jodochwytność $> 20\%$ stwierdzono u 9 (37,5%) na 24 chorych, po radykalizacji chirurgicznej jodochwytność $> 20\%$ stwierdzono jedynie w 2 (8,3%) przypadkach.

Wychwył jodu przed drugą operacją wynosił od 4% do 37%, średnio $17,6\% \pm 1,90\%$ (średnia \pm SEM). Po drugiej operacji jodochwytność wynosiła od 0% do 21,3%, średnio dla wszystkich kikutów (z uwzględnieniem kikutów zoperowanych

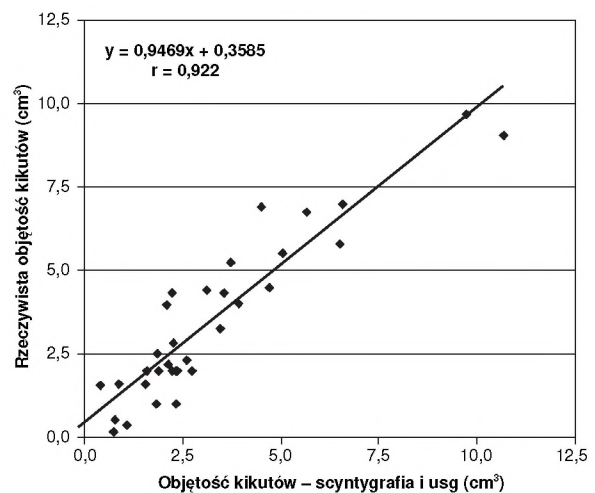


Figure 5. Correlation between the real volume and the volume calculated with the simplified formula $V=0.5 \cdot A \cdot B \cdot C$ based on ultrasonographic and scintigraphic measurements.

Rycina 5. Związek między objętością rzeczywistą a objętością obliczoną za pomocą wzoru $V=0,5 \cdot A \cdot B \cdot C$ z wymiarów uzyskanych z usg i scyntygrafii.

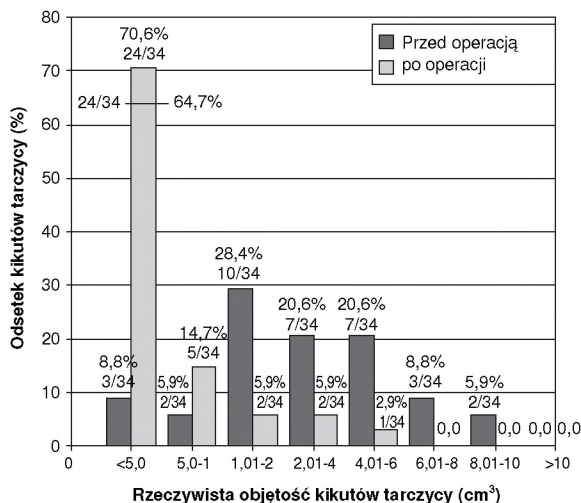


Figure 6. Percentage of thyroid remnant volumes before and after surgical radicalization.

Rycina 6. Rozkład procentowy objętości kikutów płatów tarczycy przed i po operacji uzupełniającej.

doszczętnie podczas drugiej operacji) $4,7\% \pm 1,66\%$, a średni wychwyty jodu dla kikutów pozostawionych po drugiej operacji wynosił $13,3\% \pm 2,34\%$.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi wartościami wychwyty przed i po drugiej operacji dla kikutów pozostawionych (test t-Studenta), natomiast dla wszystkich operowanych kikutów istotność statystyczna wynosi $p < 0,001$ (test różnic), (Ryc. 7).

Średni wychwyty liczony na 1 cm^3 kikutu tarczycy przed drugą operacją wynosił $5,53\%/ \text{cm}^3 \pm 1,27\%/ \text{cm}^3$ (średnia \pm SEM), a po drugiej operacji dla kikutów pozostawionych wynosił $7,43\%/ \text{cm}^3 \pm 1,12\%/ \text{cm}^3$. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami wychwyty na 1 cm^3 kikutu tarczycy przed i po drugiej operacji ($p < 0,05$), (test t-Studenta); (Ryc. 8).

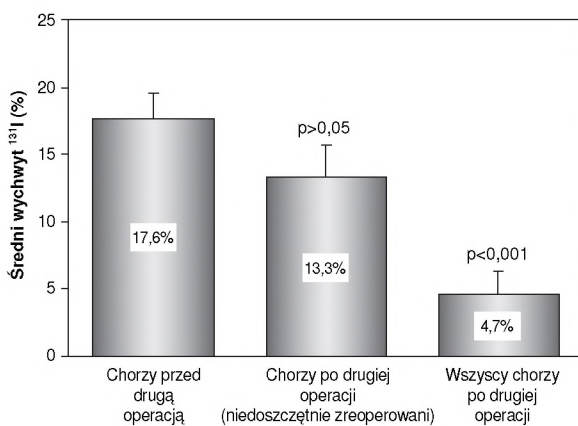


Figure 7. Mean ^{131}I 24-hour thyroid uptake (%) in patients before and after second surgery.

Rycina 7. Średni wychwyty radiojodu (^{131}I) w % (po 24 godzinach od podania) u chorych przed drugą operacją i po drugiej operacji.

Leczenie uzupełniające radiojodem było skuteczne (brak kikutów tarczycy oraz niewykrycie struktur mogących odpowiadać powiększonym węzłom chłonnym w badaniu usg, brak jodochwytności w łożu kikutów oraz stężenie $\text{Tg} < 1 \text{ ng/ml}$) u 23 (95,8%) na 24 reoperowanych chorych. Odpowiadało to 33 (97,1%) na 34 reoperowane kikutu. Żaden z chorych nie kwalifikował się do wykonania BACC pod kontrolą usg, gdyż u 23 z grupy 24 chorych w usg nie stwierdzono obecności kikutów tarczycy, ani struktur mogących odpowiadać powiększonym węzłom chłonnym, a u jednej chorej stwierdzono obecność kikutu tarczycy zarówno w usg jak i w badaniu skandyngraficznym (ablacja nieskuteczna), przy braku struktur mogących odpowiadać powiększonym węzłom chłonnym w badaniu usg. U jednej chorej, u której, mimo operacji uzupełniającej, objętość pozostawionego kikutu wynosiła $2,34 \text{ cm}^3$, leczenie uzupełniające radiojodem okazało się nieskuteczne. Chorą poddano ponownemu leczeniu jodem promieniotwórczym. W czasie rutynowej kontroli zgodnej z algorytmem postępowania w zróżnicowanym raku tarczycy wykonanej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu radiojodem stwierdzono, że ponowne leczenie było skuteczne. U żadnego z chorych w trakcie obserwacji trwającej 3-8 lat nie zaobserwowano wznowy procesu chorobowego.

Dyskusja

Z punktu widzenia radioterapeuty leczenie operacyjne można uznać za radykalne, jeżeli po operacji całkowitego usunięcia tarczycy nie stwierdza się widocznych pozostałości tarczycy w badaniu usg lub też łączna objętość kikutów tarczycy jest mniejsza niż 2 cm^3 , a jodochwytność pooperacyjna jest mniejsza niż 20% [1,21,22].

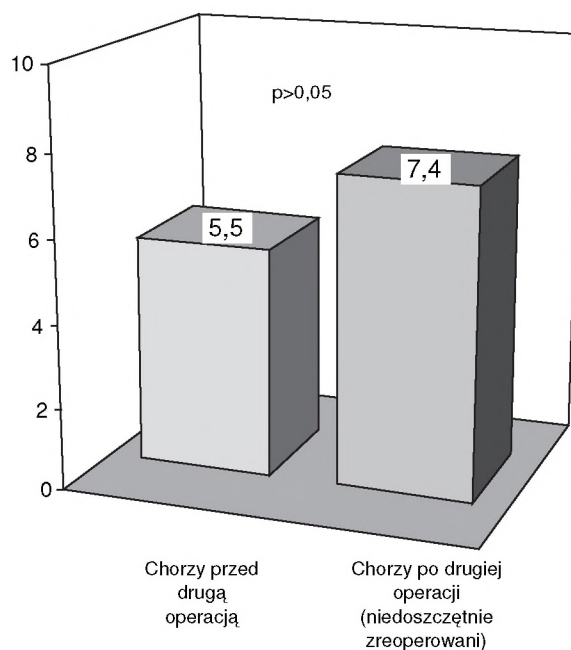


Figure 8. Mean ^{131}I 24-hour thyroid uptake per cm^3 (%/cm³) in patients before and after incomplete second surgery.

Rycina 8. Średni wychwyty radiojodu (^{131}I) w %/cm³ (po 24 godzinach od podania) u chorych przed drugą operacją i po drugiej operacji (niedoszczętnie zreoperowani).

Skuteczność leczenia ablacynego oceniana jest na 39%–91,4% i rośnie wraz ze zmniejszeniem objętości resztek gruczołu tarczowego [7,8,9,10,13,14,15,17,23,24].

Jak wynika z wcześniejszych doniesień z naszego ośrodka, u chorych z masą pozostawionego resztkowego mięszu gruczołu tarczowego > 3 gramów skuteczność leczenia ablacynego wynosiła 55%; z masą > 2,0 gramów do ≤ 3,0 gramów wynosiła 78,6%; z masą > 1,0 grama do ≤ 2 gramów wynosiła 83,9%; a z masą ≤ 1 grama wynosiła 91,4% [17,23].

O skuteczności leczenia ablacynego powyżej 90% po totalnej tyreoidektomii donoszą też inni autorzy [25].

Doświadczenie wskazuje, że rezultat leczenia ¹³¹I jest lepszy w małych ogniskach guza, mniejszych niż 1 cm średnicy. Może to być związane z bardziej heterogennym wychwytem w większych ogniskach guza lub z nagromadzeniem się defektów genetycznych, które powodują większą radiooporność komórek [18].

U chorych z guzami większymi (≥1,5 cm) po operacji niedoszczętej w kikutach obu płatów mogą pozostać stosunkowo duże ogniska nowotworowe. Wewnątrzgruczołowy rozsiew widoczny makroskopowo stwierdzany był w 33% przypadków [16,26].

Istnieje też duże prawdopodobieństwo, że w kikutach znajdują się mikroskopowe ogniska raka, szczególnie w przypadku raka brodawkowatego, który często jest wielogniskowy [9]. Seryjne badania histopatologiczne, nawet w przypadku pierwotnie stwierdzonego mikroraka brodawkowatego, wykazały, że znaczny odsetek tych guzów (57,9%) to guzy wielogniskowe [27]. W polskich badaniach mikroskopowe ogniska raka wykrywano w 17,3–46% kikutów [28,29]. Konieczność całkowitego wycięcia tarczycy jest w tym wypadku oczywista, tym bardziej, że odsetek wzrostu wielogniskowego raka brodawkowatego tarczycy sięga nawet do 80% [9,16,30,31].

Na ogół przecenia się możliwość zniszczenia mikroognisk raka przez podanie takiej aktywności radiojodu, aby dawka pochłonięta przez komórki nowotworowe była letalna. Z geometrii rozkładu energii promieniowania β emitowanego przez ¹³¹I wynika, że im mniejsze ognisko raka, tym mniejsze szanse efektywnego zniszczenia komórek jodem promieniotwórczym [9].

Szczególnie niekorzystna jest sytuacja, kiedy mikroprzerzut jest nieunaczyniony i aktywność izotopu koncentruje się tylko wąską warstwą na jego powierzchni, nie wnikać do środka. Przy średnicy 100 μm absorbowane jest wówczas tylko około 10% dawki emitowanej przez izotop, a w mikroprzerzucie o średnicy 20 μm nawet tylko 0,9% [32,33]. Dawka pochłonięta przez komórki nowotworowe może być więc zbyt niska, aby zadziałać letalnie. Takie niezniszczone mikroogniska nie uwidaczniają się rzecz jasna na scyntygrafii kontrolnej [15]. Chory jest zagrożony większym ryzykiem wznowy miejscowej niż w przypadku doszczętnego wycięcia tarczycy [9,34,35,36,37,38]. Sytuacja jest lepsza, jeśli mikroognisko homogenicznie gromadzi izotop. Wówczas już przy średnicy około 1 mm 100% emitowanej energii gromadzi się wewnątrz tego ogniska i wywiera pełne działanie kancerobójcze [15].

U pacjentów z małymi wewnątrztrzonkowymi rakami (< 1–1,5 cm) oraz u chorych z pierwotnym guzem przekraczającym 1,0 cm–1,5 cm średnicy, lecz niskiego ryzyka, możemy więc zrezygnować z leczenia uzupełniającego, ale warunkiem koniecznym jest doszczętność zabiegu operacyjnego, co podkreślają zgodnie wszyscy autorzy [39,40,41].

Szkodliwe również jest założenie, że leczenie ablacynowe ¹³¹I może zapobiec potrzebie radykalnej operacji. Ograniczona operacja chirurgiczna może rzeczywiście zmniejszyć ryzyko niedoczynności przytarczyc i porażenia nerwu krtaniowego wstecznego, ale powinna być uważana za mniej efektywną w leczeniu ognisk nowotworowych. Obecnie pacjenci, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia radiojodem są dobierani w zależności od dobrze poznanych prognostycznych wskaźników, gdzie brane są pod uwagę wiek pacjenta, początkowe zaawansowanie choroby, raport chirurgiczny i histopatologiczny [41]. Z czasem liczba tych pacjentów będzie się zmniejszała, gdyż zmiany nowotworowe są diagnozowane wcześniej, a chirurdzy nabierają doświadczenia w leczeniu [18].

O konieczności leczenia uzupełniającego można dyskutować, można się z tym zgadzać lub nie, ale nie da się dyskutować z potrzebą radykalnej operacji [1,2,3,4,5,6,7,42,43,44,45,46,47,48,49].

Rekomendacje Komitetu Naukowego przyjęte w Szczyrku oraz standardy PTE i konsensus TChP i PTO są zbieżne z rekomendacjami innych krajów. I tak np. zgodnie z wytycznymi Niemieckiego Towarzystwa Chirurgów Endokrynologicznych (German Society of Endocrine Surgeons), (CAEK) zalecaną operacją u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy jest całkowite wycięcie tarczycy. Za takim postępowaniem przemawiają następujące racjonalne czynniki [50]:

1. Powikłania. W rękach doświadczonego chirurga totalna tyreoidektomia może być wykonywana bez zwiększenia ryzyka powikłań w porównaniu z operacją mniej rozległą niż całkowita tyreoidektomia, ale reoperacja z powodu pozostawienia resztek guza lub wznowy może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powikłań [50].
2. Wielogniskowość. Rak brodawkowaty, zarówno jedno jak i obustronny, jest często wielogniskowy (30–80%) [9,16,27]. Rak pęcherzykowy jest wielogniskowy zaledwie w 10% przypadków. Ze względu na swoje „biologiczne zachowanie” rak pęcherzykowy z małymi ogniskami raka brodawkowatego jest klasyfikowany jako rak brodawkowaty, a ich przedoperacyjne rozróżnienie może być niemożliwe, dlatego też totalna tyreoidektomia jest preferowana [31].
3. Nawroty. Częstość nawrotów raka jest większa po operacjach mniej rozległych niż po totalnej tyreoidektomii. Ryzyko wznowy lub ujawnienia ogniska raka w przeciwległym płacie wynosi 5–24%. Połowa chorych ze wznową raka tarczycy umiera z powodu nowotworu [16,50].
4. Zróżnicowanie. Pozostawione *in situ* tkanki guza mogą się odróżnicować w kierunku tkanki niezróżnicowanej [50].

5. Lepsze warunki leczenia uzupełniającego i łatwiejsza kontrola przebiegu pooperacyjnego – radiojod i tyreoglobulina.; Izotop jodu ^{131}I może być używany do diagnozowania i leczenia lokalnych nawrotów i przerzutów raka. Tyreoglobulina jako marker zróżnicowanego raka tarczycy może być używana do oceny nawrotów guza. Warunkiem wstępnym do tego jest całkowite usunięcie gruczołu tarczowego.

6. Niższa śmiertelność odległa [7,9,29,50,51].

W świetle powyższych faktów nie powinien więc dziwić, w badanej grupie, bardzo wysoki odsetek (95,8%) skutecznych ablacji ^{131}I u chorych po późnej radykalizacji, co stanowiło 97,1% skutecznie zniszczonych ablacyjnie ^{131}I kikutów płatów tarczycy. Było to spowodowane doszczętnością zabiegu późnej radykalizacji: 64,7% kikutów zostało całkowicie usuniętych, 70,6% miało objętość poniżej 0,5 cm³, 85,3% objętość poniżej 1 cm³, a więc spełniało objętościowe kryterium radykalności zabiegu operacyjnego.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że 28 do 95% chorych, którzy przebyli doszczętną w makroskopowej ocenie tyreoidectomię, ma pozostawioną resztkową tkankę mięszu gruczołu tarczowego wychwytyjącą ^{131}I [8,52,53,]. Makroskopowa ocena doszczętności jest zatem zawodna [54]. Dlatego też wykonanie badań obrazowych usg i scyntygrafii ^{131}I przed powtórą operacją jest niezmiernie ważne. Pozwalają one wykryć, zlokalizować, a także obliczyć objętość pozostawionej resztkowej tkanki gruczołowej.

Według danych z piśmiennictwa doszczętność wczesnych radykalizacji jest lepsza niż późnych, przy jednocześnie lepszych warunkach operacyjnych [28,54]. Oddzielnego omówienia wymaga więc ocena radykalności zabiegu operacyjnego. We wcześniejszej publikacji donoszono, że jedynie u 6% chorych udawało się całkowicie usunąć resztki gruczołu tarczowego podczas operacji uzupełniającej [54]. W naszych badaniach przed drugą operacją najliczniejszą grupę (70,6%) stanowili chorzy z kikutami o objętości pomiędzy 1–6 cm³, po operacji uzupełniającej najliczniejszą grupę (64,7%) stanowili pacjenci doszczętnie zoperowani (ryc. 4), przy czym wszystkie operacje uzupełniające zostały wykonane w tym samym ośrodku i przez tego samego chirurga co w przytoczonej powyżej publikacji. Taki wielokrotnie wyższy odsetek całkowicie usuniętych kikutów można wytłumaczyć tym, że, oprócz zdobytego doświadczenia, w badanej grupie podczas reoperacji odsłaniano pozostałości mięszu gruczołu tarczowego kierując się danymi z scyntygrafii i z ultrasonografii z zamieszczonymi stosunkami topograficznymi. Obraz scyntygraficzny kikutu (kikutów) tarczycy w projekcji AP znajdował się każdorazowo nad głową chorego podczas operacji uzupełniającej spełniając rolę „drogowskazu operacyjnego”. Możliwość kierowania się „mapką” scyntygraficzną podczas radykalizacji chirurgicznej z pewnością ułatwia powtórą operację.

Piśmiennictwo:

1. Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak tarczycy Szczyrk 2000”; także Wład Lek, 2001; 54, Supl. 1: 443–461.
2. Pomorski L: Operacje układu chłonnego szyi w zróżnicowanym raku tarczycy: limfadenektomia wybiórcza czy rutynowa? Wład Lek, 2001; 54, Supl. 1: 198–204.

Według danych z piśmiennictwa prawidłowy gruczoł tarczowy gromadzi około 1–1,75% podanej aktywności radiojodu na gram tarczycy [18,55]. W przypadku raka tarczycy wychwyty ten jest mniejszy niż 0,5%/g, a często jest o wiele niższy – 2–20 razy niższy, a nawet 44 razy niższy niż w prawidłowym mięszu gruczołowym, gromadząc zaledwie 0,04% podanej aktywności na gram tarczycy [9,18,55,56].

W naszych badaniach średni wychwyty jodu w kikutach tarczycy przed operacją uzupełniająca wynosił 5,53%/cm³, a po operacji uzupełniającej (liczony jedynie dla kikutów zoperowanych niedoszczętnie – dzielenie przez zero jest niewykonalne) był jeszcze większy i wynosił 7,43%/cm³ (ryc. 6). Tak duży wychwyty na cm³ może być wynikiem stymulacji endogennym TSH powyżej 25 $\mu\text{IU/ml}$ przed operacją uzupełniająca oraz jeszcze większym stężeniem TSH 58,7 $\mu\text{IU/ml}$ – 99,1 $\mu\text{IU/ml}$ po operacji uzupełniającej. Po radykalizacji chirurgicznej mamy więc do czynienia z brakiem lub z bardzo małą objętością resztkowego mięszu gruczołu tarczowego, który z kolei „chętnie” wychwytyuje jed promieniotwórczy, co może tłumaczyć bardzo wysoką skuteczność następnego leczenia uzupełniającego radiojodem.

Przy podaniu aktywności ablacyjnej ^{131}I – 2590 MBq – 2812 MBq (70 mCi – 76 mCi) u chorego z objętością kikutu tarczycy poniżej 1 cm³ uzyskujemy dawkę pochłoniętą radiojodu 2000 Gy, a nawet wyższą, wielokrotnie przewyższającą zakładaną, niezbędną, minimalną dawkę ablacyjną 300 Gy [18,23,38,57,58]. Takie postępowanie zapewnia nie tylko efektywne zniszczenie pozostałego mięszu tarczycy, ale również działanie kancerobójcze dla mikroognisk raka i ewentualnych niewykrytych wcześniej mikroprzerzutów odległych [9].

Wnioski

1. Wartość dwóch różnych badań obrazowych – usg i scyntygrafii przy użyciu ^{131}I – jest zbliżona w ocenie objętości kikutów płatów tarczycy pozostałych po pierwotnym niedoszczętnym zabiegu operacyjnym u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.
2. Scyntygrafia planarna przy użyciu ^{131}I w projekcji AP jest niezbędna do prawidłowej lokalizacji kikutów płatów tarczycy podczas operacji uzupełniającej w zróżnicowanym raku tarczycy.
3. Powtórny zabieg – późna radykalizacja chirurgiczna – skutecznie usuwa lub znacząco zmniejsza objętość pozostałego mięszu gruczołu tarczowego.
4. Po radykalizacji chirurgicznej osiągnięto bardzo wysoką skuteczność leczenia ablacyjnego ^{131}I oraz w obserwacji 3–8 letniej całkowity brak wznowy procesu nowotworowego.

3. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w dziedzinie chirurgii ogólnej. Zalecenia Krajowego Zespołu Konsultanta Medycznego w dziedzinie chirurgii ogólnej pod przewodnictwem prof. dr hab. med. Krzysztofa Bieleckiego. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, 2000.

4. Kułakowski A, Stachlewska E, Kuzdak K: Nowotwory tarczycy. In: Szawlowski W, Szmidt J (eds.): *Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce*. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa, 2003, pp. 126–139.
5. Standardy Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, część III, choroby tarczycy, rak tarczycy. *Endokrynol Pol - Polish J Endocrinol*, 2003; 3(54): 369, 393–395.
6. Jarzab B (ed.): *Rak tarczycy*. In: Krzakowski M (ed.): *Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*. Polska Unia Onkologii, Warszawa, 2003, pp. 68–86.
7. Clark OH: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg*, 1982; 196: 361–370.
8. Maxon HR III, Englaro EE, Thomas SR et al: Radioiodine – 131 therapy for well differentiated thyroid cancer – a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med*, 1992; 33: 1132–1136.
9. Jarzab B, Roskosz J: Leczenie raka tarczycy izotopem jodu 131-I. *Endokrynol Pol - Polish J Endocrinol*, 1995; 46, Supl. 1 do z. 2: 33–42.
10. Driedger AA, Kidane HG, Kidane JE: Impact of I-131 uptake on ablation of post surgical remnants. International Symposium on Radioiodine, Mayo Clinic, Rochester Minnesota, August 24–27 1996; Program and Abstracts: 68.
11. Pomorski L: Zastosowanie detektora ¹³¹I w doszczętnym operacyjnym leczeniu zróżnicowanych raków tarczycy. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Łodzi, Łódź, 1995.
12. Massin JP, Savoie JC, Garnier H et al: Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*, 1984; 53(4): 982–92.
13. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner E et al: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: a development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*, 1993; 114: 1050–1058.
14. Samuel AM, Rajashekhara B: Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. *J Nucl Med*, 1994; 35: 1944–1950.
15. Jarzab B: Wskazania do uzupełniającego leczenia radiojodem po operacji raka tarczycy. *Endokrynol Pol - Polish J Endocrinol*, 1995; 46, Supl. 2 do z. 3: 165–179.
16. Włoch J: Dlaczego chorzy na zróżnicowanego raka tarczycy wymagają radykalnego leczenia operacyjnego? *Endokrynol Pol - Polish J Endocrinol*, 1995; 46, Supl. 2 do z. 3: 89–95.
17. Adamczewski Z, Makarewicz J, Knapska-Kucharska M et al: Wpływ stężeń endogennego TSH i masy resztek tarczycy na skuteczność ablacji jodem ¹³¹I u pacjentów operowanych z powodu zróżnicowanego raka gruczołu tarczowego (ZRT). *Probl Med Nukl*, 2000; 14(27): 17.
18. Klain M, Ricard M, Leboulloux S et al: Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 2002; 29, Supl. 2: 479–485.
19. Mikosiński S, Pomorski L: Ocena wartości scyntygrafii i ultrasonografii w określeniu objętości resztek tarczycy po niedoszczętniej operacji pierwotnej w nierozpoznanym przedoperacyjnie raku tarczycy. II Konferencja Naukowa Rak Tarczycy, Szczyrk, 11–13.12.2000; Streszczenia: 97–98.
20. Mikosiński S: Wartość scyntygrafii i ultrasonografii w ocenie objętości kikutów płatów tarczycy po niedoszczętniej operacji pierwotnej w rakach tarczycy. Praca doktorska. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, 2004.
21. Turska M, Czarniecka A, Roskosz J et al: Wyniki leczenia uzupełniającego izotopem ¹³¹I w zróżnicowanym raku tarczycy. II Konferencja Naukowa Rak Tarczycy, Szczyrk, 11–13.12. 2000; Streszczenia: 132–133.
22. Jamski J, Barczyński M, Cichoń S: Taktyka i technika operacyjna w raku tarczycy. *Pol Przegl Chir*, 2002; 74(1): 61–71.
23. Adamczewski Z: Ablacja resztek tarczycy pozostałych po operacji zróżnicowanego raka tego gruczołu; próba dozymetrycznej optymalizacji stosowanych aktywności radiojodu. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Łodzi, Łódź, 1999.
24. Hennemann G: Raport z 28-jej Corocznej Konferencji Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Göteborg, Szwecja, 7–11.09.2002. *Rak tarczycy. Thyroid International*, 2002; 6: 7–8.
25. Schlumberger M, Pacini F: Follow-up: lesson from the past. In: Schlumberger M, Pacini F *Thyroid tumors*. 2nd Edition, Editions nécléon, Paris, 2003, pp. 1477–164.
26. Russel WO, Ibanez ML, Clark RL: Thyroid carcinoma: classification intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer*, 1963; 11: 1425–1460.
27. Matejkowska-Sobaniec M: Rutynowe i seryjne badania histopatologiczne w ocenie zaawansowania guzów brodawkowatych tarczycy ≤ 1 cm. Praca doktorska. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, 2004.
28. Pomorski L, Rybiński K: Zabiegi wczesne i odległe w radykalizacji niedoszczętniej operacji pierwotnej w raku tarczycy. *Endokrynol Pol - Polish J Endocrinol*, 1995; 46, Supl. 2 do z. 3: 127–134.
29. Włoch J: Ocena skuteczności wtórnego radykalnego leczenia operacyjnego chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Znaczenie klinicznych i histobiologicznych czynników prognostycznych. *Endokrynol Pol - Polish J Endocrinol*, 1995; 46, Supl. 2 do z. 3: 97–111.
30. Dralle H, Gimm O: Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg*, 1996; 67: 788–806.
31. Pacini F, Agate L, Elisei E et al: Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic ¹³¹I whole body scan: comparison of patients treated with high ¹³¹I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 4092–4097.
32. Sautter-Bihl ML, Herbold G, Heinze HG et al: Postoperative externe Radiotherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: wann ist eine alleinige Radiojodtherapie unzureichend? *Strahlenther Onkol*, 1991; 167: 267–272.
33. Sautter-Bihl ML, Herbold G, Heinze HG et al: Late cervical lymph node recurrence in differentiated thyroid carcinoma. An inherent problem of 131-I beta dose distribution in small tumor deposits? *Nuklearmedizin*, 1992; 31: 137–141.
34. Mazzaferri EL: Papillary and follicular thyroid cancer: Selective therapy. *Comp Ther*, 1981; 7: 6–14.
35. Mazzaferri EL: Treating differentiated thyroid cancer: Where do we draw the line? *Mayo Clin Proc*, 1991; 66: 105–111.
36. Glanzmann C, Lutolf UM: Long-term follow-up of 92 patients with locally advanced follicular or papillary thyroid cancer after combined treatment. *Strahlenther Onkol*, 1992; 168: 260–269.
37. Glanzmann C, Lutolf UM: Papillares und follikulares Schilddrüsenkarzinom Langzeitverlauf bei 339 Patienten des USZ 1960 bis 1988 und Übersicht. *Schweiz. Rundsch Med Prax*, 1992; 81: 457–467.
38. Maxon HR III: The role of 131-I in the treatment of thyroid cancer. *Thyroid today*, 1993; 16: 1–9.
39. Hay ID, Grant CS, Heerden JA et al: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50 year period. *Surgery*, 1992; 112: 1139–1147.
40. Baudin E, Travagli JP, Ropers J et al: Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer*, 1998; 83: 553–559.
41. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J et al: Therapeutic controversy. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 4195–4203.
42. Quaglia MP, Corbally MT, Heller G et al: Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery*, 1988; 104: 1149–1156.
43. Reeve TS, Delbridge L, Bredy P et al: Secondary thyroidectomy. A twenty year experience. *World J Surg*, 1988; 12: 449–453.
44. Kułakowski A: Rak tarczycy. Materiały IV Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Chirurgii Onkologicznej TChP Olsztyn-Mragowo 1990, Centrum Onkologii, Warszawa, 1990; 7: 69–76.
45. Kenady DE, McGrath PC, Schwartz RW: Treatment of thyroid malignancies. *Curr Opin Oncol*, 1991; 3: 128–138.
46. Skrzypek J: Wybrane zagadnienia chirurgicznego leczenia raka tarczycy. *Pol Przegl Chir*, 1993; 7: 624–627.
47. Stachlewska-Nasfeter E, Kułakowski A, Lenartowicz J: Leczenie chirurgiczne raka tarczycy. *Pol Przegl Chir*, 1993; 8: 738–745.
48. Włoch J, Zajusz A, Roskosz J et al: Ocena ryzyka powikłań po radykalnie całkowitym wycięciu tarczycy z powodu raka. *Pol Przegl Chir*, 1993; 65: 659–664.
49. Kaplan E, Behar OH, Clark OH et al: Thyroid carcinoma. *Contemp Surg*, 1986; 29: 75–100.

50. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN et al: An update on thyroid surgery. *Eur J Nucl Med*, 2002; 29, Supl. 2: 447-452.
51. Kebebew E, Clark OH: Differentiated thyroid cancer: „complete” rational approach. *World J Surg*, 2000; 24(8): 942-951.
52. Lenquist S, Persliden J, Smeds S: Intraoperative scintigraphy in surgical treatment of thyroid carcinoma: Evaluation of a new technique. *World J Surg*, 1986; 10: 711.
53. Lenquist S, Persliden J, Smeds S: The value of intraoperative scintigraphy as routine procedure in thyroid carcinoma. *World J Surg*, 1988; 12: 568.
54. Pomorski L, Narębski J, Kołodziej-Maciejewska H et al: O doszczędności pierwotnego i wtórnego usunięcia tarczycy z powodu raka w świetle oceny radioizotopowej. *Pol Przegl Chir*, 1997; 69(1): 14-21.
55. Beierwaltes WH, Johnson PC, Solari AJ: Kliniczne zastosowanie izotopów promieniotwórczych. PZWL, Warszawa, 1961, pp. 131, 144, 145.
56. Jarzab B, Skrzypek J: Wartość obrazu klinicznego i badań dodatkowych w rozpoznawaniu pierwotnego raka tarczycy. *Pol Przegl Chir*, 1993; 7: 714-719.
57. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS et al: Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med*, 1983; 309: 1131-1136.
58. European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines for Therapy with Iodine-131. *Eur J Nucl Med*, 2003; 30, No. 3: BP27-BP31.