

Κεφάλαιο 36

Μοριακή στοχευμένη θεραπεία με ραδιοϊσότοπα

Σ. Σαράντη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος ραδιοϊσοτοπική μοριακή στόχευση μπορεί να καθορισθεί σαν η ειδική συγκέντρωση ενός διαγνωστικού ή θεραπευτικού ραδιοϊσοτόπου στα κύτταρα μέσω της σύνδεσης αυτών με μοριακές δομές.

Η ραδιοϊσοτοπική μοριακή απεικόνιση και θεραπεία προϋποθέτουν ως εκ τούτου την ύπαρξη ενός κυττάρου-στόχου στο οποίο ενσωματώνεται ένα ραδιοεπισημασμένο μόριο. Η ενσωμάτωση αυτή επιτυγχάνεται με διάφορους μηχανισμούς π.χ.: σύνδεση με κυτταρικούς υποδοχείς, σύνδεση με αντιγόνο επιφανείας, σύνδεση με μεταφορέα-όχημα, σύνδεση με κυτταρικά ένζυμα, σύνδεση με αντισηματικά ολιγονουκλεοτίδια, σύνδεση με γονίδια^{1,2}.

Οι σπουδαιότερες από της εφαρμογές της ραδιοϊσοτοπικής μοριακής στόχευσης σε θεραπευτικό επίπεδο είναι 1) η θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια, 2) η θεραπεία με ¹³¹Ιώδιο-Μεταϊωδοβενζυλγουανιδίνη (¹³¹I-MIBG), 3) η θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΑΔΙΟΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Τα ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια συνδέονται σε κυτταρικούς υποδοχείς στην επιφάνεια καρκινικών κυττάρων και το σύμπλεγμα υποδοχέως-ραδιοεπισημασμένου πεπτιδίου ενσωματώνεται στο καρκινικό κύτταρο και το ακτινοβολεί.

Η μέριμνα στην παραγωγή και χρήση τέτοιων πεπτιδίων είναι να επιτευχθεί η σύνθεση προϊόντων τα οποία να έχουν την ελάχιστη δυνατή παραμονή στο αίμα (γρήγορη κάθαρση), ικανή συγκέντρωση στον στόχο και την μικρότερη δυνατή ακτινοβολή των κριτικών οργάνων (π.χ. μυελός των οστών, νεφροί).

Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται για την επισήμανση είναι το ιώδιο-131 (¹³¹I), το ύτριο-90 (⁹⁰Y), το λουτέσιο-177 (¹⁷⁷Lu) τα οποία εκπέμπουν β ακτινοβολία και το ίνδιο-111 (¹¹¹In) που εκπέμπει ηλεκτρόνια Auger. Προτιμάται η χρήση β ακτινοβολίας από τα ηλεκτρόνια Auger διότι συνεπεία της μεγαλύτερης εμβέλειας της είναι πλέον αποτελεσματική η ακτινοβολήση του πυρήνα του καρκινικού κυττάρου αλλά και γειτονικών κυττάρων σε ετερογενείς όγκους (cross fire effect).

Πρέπει επίσης να αναφερθεί η εκπομπή γ ακτινοβολίας από το ¹³¹I, το ¹⁷⁷Lu και το ¹¹¹In που καθιστά εφικτή την προθεραπευτική σπινθηρογράφηση με μια μικρή διαγνωστική δόση και η οποία είναι απαραίτητη για την διαπίστωση ικανής σύνδεσης του ραδιοφαρμάκου στον όγκο ώστε να είναι αποτελεσματική η θεραπεία. Όσον αφορά στο ⁹⁰Y για την προθεραπευτική εκτίμηση του αναμενόμενου θεραπευτικού αποτελέσματος χρησιμοποιείται εναλλακτικά η σπινθηρογραφική απεικόνιση με ¹¹¹In καθότι παρουσιάζουν παρόμοια κατα-

νομή και πρόσληψη στον οργανισμό.

Η θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα συνθετικά ανάλογα σωματοστατίνης έχει πλέον ξεπεράσει το ερευνητικό στάδιο ενώ σε ερευνητική εξέλιξη και πειραματικές εφαρμογές ευρίσκονται άλλα πεπτίδια ανάλογα της βομβεσίνης, νευροτασίνης, γαστρίνης/χολοκυστοκινίνης, τα οποία επισημασμένα με ραδιοϊσότοπα μπορούν να στοχεύσουν θεραπευτικά πολλούς κοινούς όγκους συνδεδεμένα με υποδοχείς που εκφράζονται στα νεόπλαστα αγγεία των όγκων αυτών.

Θεραπεία με ραδιενεργό οκτρεοτίδιο

Το οκτρεοτίδιο είναι ένα συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης με υψηλή ικανότητα σύνδεσης με τους υπότυπους των υποδοχέων SSTR2 και SSTR5. Το οκτρεοτίδιο έχει επισημανθεί με ινδίο-111 ως [¹¹¹In-DTPA]-octreotide, με ύτριο-90 ως ⁹⁰Y-DOTA-Tyr3-octreotide, και με λουτέσιο-177 ως ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3-octreotate.

Το DOTA-Tyr3-octreotate είναι το νεώτερο συνθετικό ανάλογο σωματοστατίνης με 9 φορές μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης με τους υποδοχείς SSTR2 συγκριτικά με το octreotide. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η επίτευξη επισημάνσης σε ερευνητικό επίπεδο αναλόγων σωματοστατίνης με γάλλιο-68 και φθόριο-18 οι οποίοι είναι εκπομποί ποζιτρονίων (PET Camera).

Η θεραπευτική χορήγηση ραδιοεπισημασμένων συνθετικών αναλόγων σωματοστατίνης αφορά ανεγχείρητους μεταστατικούς όγκους (όγκοι GEP, καρκίνος θυρεοειδούς κλπ) που υπερεκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης και δεν έχουν ανταποκριθεί στις προηγούμενες θεραπείες (πίνακας 1).

Θεραπευτική χορήγηση ραδιοεπισημασμένων συνθετικών αναλόγων σωματοστατίνης συνιστάται όταν στο προ-

θεραπευτικό διαγνωστικό ελέγχου υποδοχέων σωματοστατίνης η ένταση πρόσληψης του οκτρεοτιδίου στις νευροενδοκρινούς προέλευσης μεταστατικές εστίες είναι μεγαλύτερη της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στο ήπαρ (βαθμός 3). Τούτο θεωρείται απαραίτητη και αναγκαία συνθήκη ώστε να είναι εφικτή η επίτευξη μείωσης του μεγέθους του όγκου με την ακτινοβολήση ενώ σε βαθμού 2 πρόσληψη του οκτρεοτιδίου (ίση με την πρόσληψη στο ήπαρ) δυνατόν να επιτύχουμε σταθεροποίηση της νόσου.

Πίνακας 1. Κριτήρια επιλογής ασθενών για στοχευμένη ραδιοισοτοπική θεραπεία.

Ενδείξεις

Ανεγχείρητοι/μεταστατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι

Αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις παθολογικές εστίες

Σταθερός αιματολογικός έλεγχος (Hb>10g/l, Λευκά>3,0x10⁹/l, Αιμοπετάλια>100 x10⁹/l)

Σταθερός βιοχημικός έλεγχος

(Ουρία<10mmol/l, Κρεατινίνη<160 μmol/l, GFR>40 ml/min)

Αντενδείξεις

Κύηση, γαλουχία, μυελοκαταστολή, νεφρική ανεπάρκεια

Στην Ελλάδα έχει εγκριθεί για θεραπεία το [¹¹¹In-DTPA]-octreotide (θεραπευτικό octreoscan) για την θεραπεία νευροενδοκρινών όγκων (πίνακας 1) και είμαστε σε αναμονή για την θεραπευτική χρήση των λοιπών ραδιοφαρμάκων.

Το θεραπευτικό octreoscan δίνεται σε δόση 160-180 mCi ινδίου-111 συνδεδεμένου με 40-50 μg [DTPA]-octreotide σε 4-8 συνεδρίες με μεσοδιάστημα 15-30 ημερών μεταξύ τους.

Σημειώνεται η απαραίτητη προθεραπευτική σπινθηρογράφηση με διαγνω-

στικό octreoscan (εφικτό επειδή το ^{111}In εκπέμπει γ ακτινοβολία 172 και 245 keV) ώστε να διαπιστωθεί η ικανή ύπαρξη υποδοχέων σωματοστατίνης στον όγκο. Ολόσωμο σπινθηρογράφημα λαμβάνεται 3 ημέρες μετά την θεραπευτική χορήγηση^{3,4}.

Έλεγχος της αιματολογικής εικόνας γίνεται πριν από κάθε συνεδρία και με-

Πίνακας 2. Παρενέργειες GEP όγκων στην θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα θεραπευτικά ανάλογα σωματοστατίνης στις μεγαλύτερες κλινικές σειρές.

Κέντρο	Ligant	Αριθμός αρρώστων	Τοξικότητα			
			Βαθμός 3 ή 4 αιματολογικής τοξικότητας*			
			Αιμοπετάλια	Hb	Λευκά	Λοιπά#
Rotterdam	^{111}In -DTPA ⁰ -octreotide	50	10	15	2	3 AML ή MDS
New Orleans	^{111}In -DTPA ⁰ -octreotide	27	7	11	7	3 ήπαρ, 1 νεφρός
Milan	^{90}Y -DOTA ⁰ , Tyr ³ -octreotide	40	7	3	7	
Basel	^{90}Y -DOTA ⁰ , Tyr ³ -octreotide	29	3	7	0	4 νεφρός@
Basel	^{90}Y -DOTA ⁰ , Tyr ³ -octreotide	39	0	3	0	1 νεφρός
Rotterdam	^{90}Y -DOTA ⁰ , Tyr ³ -octreotide	60	12	8	13	1 MDS, 1 ήπαρ, 1 νεφρός
Rotterdam	^{177}Lu -DOTA ⁰ , Tyr ³ -octreotate	200	3	1	2	1 MDS, 1 νεφρός

* Εκατοστιαία αναλογία αρρώστων με τοξικότητα

Αριθμός αρρώστων με την αναφερόμενη τοξικότητα

@ Στους μισούς αρρώστους δεν χορηγήθηκαν αμινοξέα

Η 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού μυελοκαταστολή είναι η συνήθης παρενέργεια (πίνακας 2). Εμφάνιση λευχαιμίας και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου αναφέρθηκε σε συνολική δόση >2,7 Ci (100 GBq) και συνοδό απορροφούμενη δόση στον μυελό 3 Gy σε επιβαρυνμένους ασθενείς με επιθετική νόσο ενώ σε ένα ασθενή εξ αυτών είχε προηγηθεί ΧΜΘ (Rotterdam experience⁵). Τα κριτικά όργανα πέραν του μυελού των οστών είναι οι νεφροί και ο σπλήνας καθότι δέχονται υψηλή ακτινοβολία. Ήπια τοξικότητα του ήπατος δυνατόν να αναπτυχθεί σε ασθενείς με εκτεταμένες ηπατικές μεταστάσεις⁶.

Σε δύο μεγάλες μελέτες που συμπεριλάμβαναν συνολικά 52 ασθενείς με GEP όγκους – πολλοί από αυτούς με επιθετική νόσο και πτωχή πρόγνωση – που έ-

τά το πέρας της θεραπείας. Έλεγχος της ανταπόκρισης του ασθενούς πραγματοποιείται σπινθηρογραφικά με διαγνωστικό οκτρεοτίδιο και αξονική τομογραφία 1 μήνα μετά το πέρας της θεραπείας.

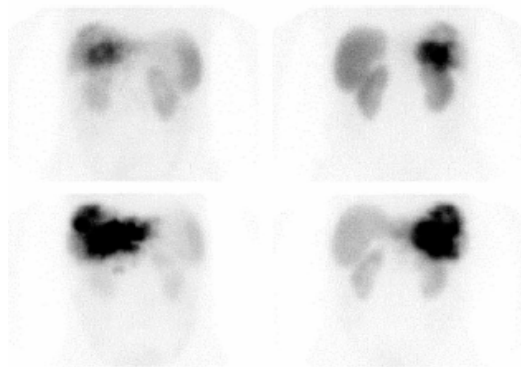
Απαραίτητη προϋπόθεση της χορήγησης είναι η καλή αιματολογική εικόνα και η καλή νεφρική λειτουργία.

λαβαν θεραπευτικό octreoscan, τα αποτελέσματα δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά με 0-8% μόνο των ασθενών να παρουσιάζουν μερική ή ολική ύφεση, 40-80% σταθεροποίηση της νόσου ενώ σημαντική ήταν η βελτίωση της συμπτωματολογίας (Rotterdam experience⁷, New Orleans experience⁶). Το αποτέλεσμα αυτών των μελετών δεν εκπλήσσουν καθότι τα επισημασμένα με ^{111}In πεπτιδία δεν είναι ιδανικά για ραδιοϊσοτοπική θεραπεία λόγω της μικρής διεισδυτικής ικανότητας (μικρότερης της διαμέτρου των κυττάρων) των ηλεκτρονίων Auger που εκπέμπονται.

Σημειώνεται η απαραίτητη προθεραπευτική σπινθηρογράφηση με διαγνωστικό octreoscan (εφικτό επειδή το ^{111}In εκπέμπει γ ακτινοβολία 172 και 245

keV) ώστε να διαπιστωθεί η ικανή ύπαρξη υποδοχέων σωματοστατίνης στον όγκο.

Προτιμότερη του ινδίου-111 είναι η χρήση του υτρίου-90 (^{90}Y) και του λουτέσιου-177 (^{177}Lu)⁸. Το ^{90}Y -DOTA-Tyr3-octreotide και το ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-octreotate εκπέμπουν β ακτινοβολία και επιπλέον εμφανίζουν μεγαλύτερη πρόσληψη από το ^{111}In -octreotide στους όγκους (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Πρόσθιες και οπίσθιες λήψεις στην κοιλιακή χώρα σε ασθενή με ηπατικές μεταστάσεις από νευροενδοκρινή παγκρεατικό όγκο. *Ανω σειρά:* Διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με Octreoscan [^{111}In -DTPA]-octreotide. *Κάτω σειρά:* Μεταθεραπευτικό σπινθηρογράφημα 1 ημέρα μετά χορήγηση 7,4 GBq (200 mCi) ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-octreotate. Είναι εμφανής η συγκριτικά εντονότερη και πλέον εκτεταμένη πρόσληψη του ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-octreotate στις ηπατικές μεταστάσεις.

Τούτο αποδίδεται στην καλύτερη ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα SSTR2 (6 φορές μεγαλύτερη για το ^{90}Y -octreotide και 9 φορές για το ^{177}Lu -octreotate). Και για τα δύο ραδιοφάρμακα κριτικά όργανα είναι ο μυελός των οστών (δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα) και οι νεφροί (σπειραματική διήθηση, επαναρόφηση και καθήλωση των ραδιοφαρμάκων στα εγγύς εσπειραμένα). Η επαναρόφηση των ραδιοφαρμάκων και

ως εκ τούτου η υπέρμετρη τοπική ακτινοβόληση των νεφρών αναστέλλεται με την χορήγηση θετικά φορτισμένων αμινοξέων όπως αργινίνη και λυσίνη και η μεγίστη επιτρεπτή δόση ακτινοβόλησης για τους νεφρούς έχει υπολογισθεί σε 23-27 Gy⁹.

Το ^{90}Y προτιμάται για την θεραπεία μεγάλων όγκων ή με ετερογενή κατανομή υποδοχέων σωματοστατίνης λόγω μεγαλύτερης ενέργειας και μεγαλύτερης διεισδυτικής ικανότητας ενώ ο συντομότερος φυσικός χρόνος υποδιπλασιασμού του οδηγεί σε μεγαλύτερη απελευθερούμενη δόση στον όγκο σε μικρό χρονικό διάστημα. Το ^{177}Lu αντιθέτως προτιμάται για μικρούς όγκους λόγω μικρότερης ενέργειας και μικρότερης διεισδυτικής ικανότητας της β ακτινοβολίας του (πίνακας 3).

Πίνακας 3: Φυσικά χαρακτηριστικά των ραδιοϊσοτόπων με β ακτινοβολία που χρησιμοποιούνται για θεραπευτική χρήση.

Ραδιοϊσότοπο	Ημιζωή (μέρες)	Μέση β ενέργεια (MeV)	Μέση σωματιδιακή διακύμανση (mm)
^{177}Lu	6,7	0,15	0,27
^{131}I	8	0,2	0,45
^{90}Y	2,7	0,94	4,2

Ο μεγαλύτερος επιπλέον χρόνος υποδιπλασιασμού του ^{177}Lu έχει ως αποτέλεσμα την ίδια απελευθερούμενη δόση με το ^{90}Y στον όγκο σε μεγαλύτερο χρόνο, γεγονός που από την μια μειώνει σε ένα βαθμό την αποτελεσματικότητά του επειδή δίνεται χρονικά μεγαλύτερη ευκαιρία στον καρκινικό πληθυσμό για αναγεννητική δραστηριότητα αλλά από την άλλη επιτρέπει μακρότερο χρονικά ακτινοθεραπευτικό αποτέλεσμα¹⁰.

Βάσει των ανωτέρω, για την θεραπεία όγκων με διάφορο μέγεθος και ετερογενή κατανομή των υποδοχέων σωματοστατίνης πιθανή λύση αποτελεί ο συν-

δυναμικός ραδιοφαρμάκων π.χ. ^{90}Y και ^{177}Lu καθώς η υπολογισθείσα ιδανική διάμετρος του όγκου για το ^{90}Y είναι 34 mm και για το ^{177}Lu είναι 2 mm¹¹.

Στον πίνακα 4 καταγράφονται τα αποτελέσματα από τις σπουδαιότερες ερευνητικές εργασίες με ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης. Από αυτές και επιπλέον από την μελέτη του Paganelli¹² για το ^{90}Y -DOTA-Tyr3-octreo-

Πίνακας 4. Ανταπόκριση GEP όγκων στην θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα θεραπευτικά ανάλογα σωματοστατίνης στις μεγαλύτερες κλινικές σειρές Kwekkeboom et al⁸.

Κέντρο	Ligant	Αριθμός αρρώστων	Ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία					
			ΠΥ*	ΜΥ*	ΜΑ*	ΣΝ*	ΠΝ*	ΠΥ+ΜΥ [®]
Rotterdam	^{111}In -DTPA ⁰ -octreotide	26	0	0	5 (19)	11 (42)	10 (38)	0
New Orleans	^{111}In -DTPA ⁰ -octreotide	26	0	2 (8)	ΜΔ	21 (81)	3 (12)	8
Milan	^{90}Y -DOTA ⁰ ,Tyr ³ -octreotide	21	0	6 (29)	ΜΔ	11 (52)	4 (19)	29
Basel	^{90}Y -DOTA ⁰ ,Tyr ³ -octreotide	74	3 (4)	15 (20)	ΜΔ	48 (65)	8 (11)	24
Basel	^{90}Y -DOTA ⁰ ,Tyr ³ -octreotide	33	2 (6)	9 (27)	ΜΔ	19 (57)	3 (9)	33
Rotterdam	^{90}Y -DOTA ⁰ ,Tyr ³ -octreotide	54	0	4 (7)	7 (13)	33 (61)	10 (19)	7
Rotterdam	^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³ -octreotate	76	1 (1)	22 (29)	9 (12)	30 (39)	14 (18)	30

* Αναφέρεται ο αριθμός (εκατοστιαία αναλογία) των αρρώστων.

[®] Αναφέρεται η εκατοστιαία αναλογία των αρρώστων.

ΠΥ = πλήρης ύφεση, ΜΥ = μερική ύφεση, ΜΑ = μείζων αντικειμενική ανταπόκριση, ΣΝ = σταθερή νόσος, ΠΝ = προϊούσα νόσος, ΜΔ = μη διαθέσιμα δεδομένα

Για τον διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (ΔΚΘ) η θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια είναι λιγότερο αποτελεσματική από ότι για τους GEP όγκους. Ένας πιθανός λόγος είναι η υπεροχή των SSTR3 και SSTR5 υποδοχέων στον διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς με τους υποδοχείς SSTR2 να αποτελούν μειονότητα. Η μεγαλύτερη συγκριτικώς έκφραση σε SSTR2 υποδοχείς στον ΔΘΚ παρουσιάζεται στο μυελοειδές και το Hurthle cell καρκίνωμα και δυνατόν αυτοί οι όγκοι να ωφεληθούν από την ραδιοϊσοτοπική θεραπεία¹³.

Μελλοντική θεραπευτική κατεύθυνση αποτελεί η αύξηση του βαθμού πρόσληψης των αναλόγων σωματοστατίνης στους όγκους με συνοδό την αυξημένη

κλίση και του Kwekkeboom⁵ για το ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-octreotate συμπεραίνεται για τους νευροενδοκρινείς όγκους GEP προέλευσης η υπεροχή του ^{90}Y και του ^{177}Lu με επίτευξη κλινικής βελτίωσης κατά μέσο όρο 70% (ολική ύφεση 5%, μερική ύφεση 25%, σταθεροποίηση της νόσου 62%, επιδείνωση νόσου 8%) ενώ κατεγράφη επίσης σημαντική ύφεση της συμπτωματολογίας (>50%).

εκλεκτικά ακτινοβόληση και το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα μέσω της χρήσης ραδιοενδοκρινολογικών και της αύξησης των υποδοχέων σωματοστατίνης με μηχανισμούς upregulation.

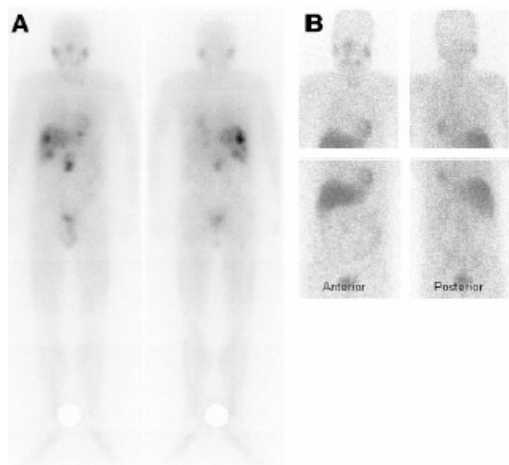
ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΕΤΑΪΩΔΟΒΕΝΖΥΛΟΥΑΝΙΔΙΝΗ-ΙΩΔΙΟ-131 (^{131}I -MIBG)

Η ^{131}I ιώδιο-Μεταΐωδοβενζυλγουανιδίνη (^{131}I -MIBG) είναι ένα ραδιοεπισημασμένο ανάλογο της γουανιδίνης το οποίο χρησιμοποιείται για διαγνωστικό σπινθηρογραφικό έλεγχο αλλά και για ραδιοϊσοτοπική θεραπεία. Το ^{131}I -MIBG συγκεντρώνεται εκλεκτικά στο νευροαδρενεργικό σύστημα και σε όγκους νευροενδοκρινούς προέλευσης (φαιοχρωμοττώμα, καρκινοειδές, μυελοειδές καρ-

κίνωμα του θυρεοειδούς, νευροβλάστωμα, παραγαγγλίωμα).

Η θεραπευτική του δράση οφείλεται στον κυτταρικό θάνατο των καρκινικών κυττάρων συνεπεία της β ακτινοβολήσης (συγκέντρωση σε ενδοκυττάρια αποθηκευτικά κοκκία, ακτινοβολήση του πυρήνα και καταστροφή του DNA).

Η στοχευμένη αυτή θεραπεία αφορά ασθενείς με ανεγχειρίτο/πολυεστιακή νόσο με κύριο στόχο την βελτίωση της συμπτωματολογίας¹⁴. Οι ασθενείς υποβάλλονται σε διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με ¹³¹I-MIBG ή ¹²³I-MIBG και η διαπίστωση ύπαρξης ικανής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στις νεοπλασματικές εστίες είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της θεραπείας (εικόνα 2).



Εικόνα 2. α) Μεταθεραπευτικό σπινθηρογράφημα με ¹³¹I-MIBG σε ασθενή με καρκινοειδές του εντέρου και ηπατικές μεταστάσεις. Υψηλή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στις νεοπλασματικές εστίες. β) Μετά 15 μήνες παρατηρείται σαφής μείωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στις εστίες.

Η χορηγούμενη θεραπευτική δόση ενηλίκων είναι 3,7-11,2 GBq (110-300 mCi). Σε παιδιά με νευροβλάστωμα η θεραπευτική δόση είναι 444 MBq/kg^{*} (12

mCi/kg^{*}) με θεραπευτικό εύρος δόσης 3-19 mCi/kg^{*14,15,16,17,18,19}. Απαιτείται η διακοπή φαρμακευτικών σκευασμάτων που επηρεάζουν την πρόσληψη του ¹³¹I-MIBG (συμπαθομιμητικά, ρεζερπίνη, κοκαΐνη, αναστολείς ασβεστίου) 15 ημέρες πριν την θεραπεία ενώ ο θυρεοειδής προφυλάσσεται από την ακτινοβολήση με την χορήγηση 100-200 mg ιωδιούχου καλίου ημερησίως (έναρξη 24 ώρες πριν την θεραπεία και για 10 ημέρες).

Το ¹³¹I-MIBG συγκεντρώνεται στον μυελό των επινεφριδίων σε ποσοστό 10-15% συνεπεία της φυσιολογικής βιοκατανομής. Η μέγιστη ραδιενέργεια στην καρδιά – συνεπεία της αδρενεργικής νεύρωσης του μυοκαρδίου – ανευρίσκεται 2-3 ώρες μετά την χορήγηση ενώ στους όγκους και τις μεταστάσεις τους μετά από 24-96 ώρες. Η αναμενόμενη απορροφούμενη ακτινική δόση στον όγκο ποικίλλει από 0,4-16,9 mGy/Mbq. Το ραδιοφάρμακο αποβάλλεται με τα ούρα (82-86% ως ακέραιο ¹³¹I-MIBG, 2-6% ως ελεύθερο ιώδιο-131 και το υπόλοιπο ως μεταβολίτες²⁰.

Απαιτούνται συνήθως περισσότερες της μιάς θεραπείες για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος με μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων στα παιδιά και 6 εβδομάδων στους ενήλικες. Πρώιμες παρενέργειες της θεραπείας αποτελούν οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία και έμετος) ενώ απώτερη παρενέργεια είναι η παροδική μυελοκαταστολή. Η μυελοκαταστολή εμφανίζεται 4-6 εβδομάδες μετά την θεραπεία.

Σε ασθενείς με προσβολή του μυελού των οστών και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η μυελοκαταστολή είναι εντονότερη λόγω μεγαλύτερης ακτινοβολήσης του μυελού και παράταση της ακτινοβολήσης συνεπεία καθυστερημέ-

νης νεφρικής κάθαρσης του ραδιοφαρμάκου αντιστοίχως. Δυνατόν – αν και σπανίως – να εμφανιστούν υπερτασικές κρίσεις συνεπεία απελευθέρωσης κατεχολαμινών από τα κατεστραμμένα καρκινικά κύτταρα σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα και σε παιδιά με νευροβλάστωμα.

Σε ασθενείς με καρκινοειδή δυνατόν να επιταθεί το *flashing* συνεπεία απελευθέρωσης σεροτονίνης από τα κατεστραμμένα καρκινικά κύτταρα^{14,19}. Σε περιπτώσεις περιτοναϊκής διασποράς νευροβλαστώματος συνιστάται ενδοπεριτοναϊκή έγχυση καθότι επιτυγχάνεται μεγαλύτερη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα και μεγαλύτερη πρόσληψη στις μεταστάσεις συγκριτικά με την ενδοφλέβια έγχυση²¹.

Οι Loh και συν.¹⁴ σε ανασκόπηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας 116 ασθενών με ¹³¹I-MIBG από 23 κέντρα σε 10 χώρες με μέση δοσολογία 158 mCi (1-11 θεραπείες) σημειώνουν βελτίωση της συμπτωματολογίας σε 76% των ασθενών, μείωση της εκκριτικής παραγωγής των όγκων σε 45% και μείωση του μεγέθους των όγκων σε 30% των ασθενών. Το διάστημα της ύφεσης της νόσου συνεπεία της ραδιοϊσοτοπικής θεραπείας ήταν κατά μέσο όρο 19 μήνες.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΡΑΔΙΟΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Παρότι πέρασαν πλέον των 20 ετών από την εμφάνιση των ραδιοεπισημασμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων και τις πειραματικές εφαρμογές τους στην απεικόνιση και την θεραπεία, η εξέλιξη των τελευταίων χρόνων οδήγησε στην κυκλοφορία των πρώτων εμπορικών σκευασμάτων (Zevalin®).

Οι μεγαλύτεροι φραγμοί στην αποτε-

λεσματικότητα των ραδιοεπισημασμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι η ανάπτυξη ΗΑΜΑ ανοσολογικών αντιδράσεων από τον ξενιστή και η μεγάλη παραμονή τους στην αιματική κυκλοφορία η οποία οδηγεί αφενός σε υψηλή ακτινοβολήση του μυελού και αφετέρου σε πτωχή συγκέντρωση στον όγκο. Έτσι όλη η προηγούμενη εικοσαετία αναλώθηκε αφενός μεν στην παραγωγή ικανών αντισωμάτων και αφετέρου στην ανάπτυξη καταλλήλων τεχνικών ραδιοεπίσημανσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Τα ιδανικά ραδιοεπισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα πρέπει να έχουν στερεή σύνδεση ραδιοφαρμάκου-αντισώματος, να παραμένουν για μικρό χρόνο στην συστηματική κυκλοφορία, να συγκεντρώνονται στον μέγιστο βαθμό στον όγκο και να μην εμφανίζουν τοξικότητα.

Μονοκλωνικά αντισώματα

Τα αρχικά μονοκλωνικά αντισώματα ήταν ολική IgG με την δημιουργία στην συνέχεια Fab' και F(ab')₂ τμημάτων και ακολούθησε η δημιουργία ακόμη μικρότερων δομών μονής αλύσου (scFv με μοριακό βάρος 25,000 Da, diabodies με μοριακό βάρος 50,000 Da κλπ) (εικόνα 3).

Τα τελευταία αυτά μονοκλωνικά με το μικρό μοριακό βάρος παρά το πλεονέκτημα της μικρής παραμονής στην αιματική κυκλοφορία και της γρήγορης συγκέντρωσης στον όγκο εμπεριέχουν το δυσοίωνο της μικρότερης συνολικά πρόσληψης στους όγκους συγκριτικά με την ολική IgG (πίνακας 5).

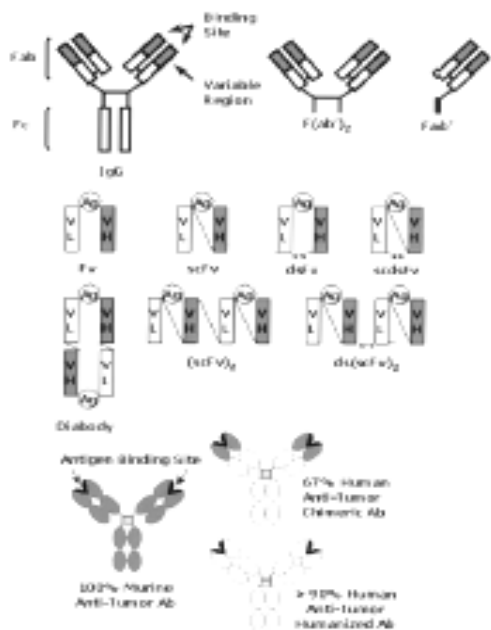
Η δημιουργία πολύ μικρών μορίων (μοριακού βάρους <50kDa) οδηγεί παραλλήλως σε μεγαλύτερη νεφροτοξικότητα λόγω της σωληναριακής επαναρρόφησης αυτών. Προς τούτο συνιστάται συμπληρωματικά η χορήγηση κατιονικών

αμινοξέων ενώ επισημαίνεται η ανάπτυξη της νεφροτοξικότητας μετά τρίμηνο από την ραδιοϊσοτοπική θεραπεία

ενώ ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε προσεκτική παρακολούθηση για ένα έτος.

Πίνακας 5. Βιολογική συμπεριφορά των μονοκλωνικών αντισωμάτων bsAb-bispecific antibody

	IgG	F(ab') ₂	Fab'	Diabody	scFv
Μοριακό βάρος	150 K	100 K	50 K	40 K	20 K
Ανοσολογική λειτουργικότητα	Ναί	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
T _{1/2} αίματος	2-3 ημέρες	1-2 ημέρες	4 ώρες	<4 ώρες	1 ώρα
Όργανο στόχος	Ήπαρ	Ήπαρ	Νεφρός	Νεφρός	Νεφρός
Πρόσληψη (1=μεγάλη, 4=μικρή)	1	2	3	3	4
Διάρκεια (1=μακρά, 4=βραχεία)	1	2	3	3	4
Άριστος χρόνος πρόσφυσης	Ημέρες	Ημέρα	Ωρες	Ωρες	Ωρα



Εικόνα 3: Σχηματική παράσταση των μονοκλωνικών αντισωμάτων [IgG, Fab', F(ab')₂ scFv, diabodies, chimeric κλπ].

Ακόμη όμως και με την χρήση κατιονικών η ακτινοβόληση των νεφρών δεν πρέπει να ξεπερνά τα 2.500 cGy²². Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί το πλεονέκτημα του ιωδίου-131 ως επιλεγέντος ραδιοϊσοτόπου καθότι αυτό συγκριτικά με τα άλλα που εκπέμπουν β ακτινοβολία αποβάλλεται από το γαστρεντερικό και όχι από τα νεφρά.

Εν τούτοις η δημιουργία τμηματικών

και υποτμηματικών μορφών των μονοκλωνικών αντισωμάτων και εν συνεχεία η δημιουργία χιμαιρικών, ανθρωποποιημένων (cdr-grafted) και τελικά ανθρωπίνων μορφών (εικόνα 3) ήταν επιτακτική ανάγκη για να ξεπεραστεί η ανοσολογική (HAMA) αντίδραση του ασθενούς η οποία εξουδετέρωνε την δράση των μονοκλωνικών αντισωμάτων σε επανειλημμένες χορηγήσεις^{23,24}.

Ραδιοϊσότοπα

Η επιλογή του καταλληλότερου ραδιονουκλεοτιδίου ήταν ένα άλλο πρόβλημα. Τα πλέον χρησιμοποιούμενα ραδιοϊσότοπα για θεραπεία είναι το ιώδιο-131 (I¹³¹) και το ύτριο-90 (Y⁹⁰). Το ιώδιο-131 παρουσιάζει όμως το μειονέκτημα της γρήγορης αποσύνδεσης του από τα μονοκλωνικά αντισώματα με αποτέλεσμα την μειωμένη ακτινοθεραπευτική δράση στον όγκο. Το Y⁹⁰ έχει μεγαλύτερη διεισδυτικότητα και υψηλότερη μέγιστη β ενέργεια από το I¹³¹ και ως εκ τούτου είναι καταλληλότερο για την ακτινοβόληση μεγάλων όγκων. Ευαίσθητο σημείο είναι η επίτευξη πολύ στερής σύνδεσης του Y⁹⁰ με το μονοκλωνικό αντίσωμα διότι το μη συνδεδεμένο Y⁹⁰ συνδέεται στα οστά και τούτο επιτυγχάνεται με την βοήθεια της χυλικής ένωσης DOTA (πίνακας 6).

Πίνακας 6. Ραδιοϊσότοπα χρησιμοποιούμενα στην ραδιοισοτοπική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα (RAIT).

Ισότοπο	t _{1/2} (h)	Εκπομπή (θεραπεία)	Max ενέργεια (keV)	Max εύρος σωματιδίων (mm)
¹³¹ I	193	β	610	2,0
⁹⁰ Y	64	β	2.280	12,0
¹⁷⁷ Lu	161	β	406	1,5
⁶⁷ Cu	62	β	577	1,8
¹⁸⁶ Re	91	β	1.080	5,0
¹⁸⁸ Re	17	β	2.120	11,0
²¹² Bi	1	α	8.780	0,09
²¹³ Bi	0,77	α	>6.000	<0,1
²¹¹ At	7,2	α	7.450	0,08

Το λουτέσιο-177 (Lu¹⁷⁷) καταλαμβάνει τελευταία αξιοπρεπή θέση στον χώρο της ραδιοϊσοτοπικής θεραπείας ενώ τα ισότοπα του ρηνίου (Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸) έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Η ραδιοϊσοτοπική θεραπεία με ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν α σωματίδια (Βισμούθιο²¹², Βισμούθιο²¹³) χρησιμοποιείται για μικρομεταστάσεις αλλά όχι για συμπαγείς όγκους προκαλώντας ρήξη των αλύσεων του DNA^{23,24}.

Ο συνδυασμός ραδιοϊσοτόπων με διαφορετικές ενέργειες προτείνεται τελευταία για την θεραπεία διαφόρων μεγέθους μεταστάσεων (π.χ. συνδυασμός ραδιοϊσότοπου με υψηλή ενέργεια και μεγάλη διεισδυτικότητα στους ιστούς με ένα ραδιοϊσότοπο μεσαίας ενέργειας και μικρότερης διεισδυτικότητας για την θεραπεία συμπαγών όγκων και μικρομεταστάσεων).

Στρατηγική της προεπισήμανσης

Οι τεχνικές αυτές έχουν ως σκοπό την μικρότερη παραμονή των ραδιοεπισημασμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων στην συστηματική κυκλοφορία ώστε να μειωθεί η αναίτιος συστηματική ακτινοβολή του οργάνισμού.

Η προεπισήμανση βασίζεται στην χο-

ρήγηση ενός μη ραδιενεργού μονοκλωνικού αντισώματος με δυό θέσεις αναγνώρισης. Με την μια θέση αναγνώρισης προσδένεται στον όγκο (σύνδεση με αντιγόνο) και όταν έχει επιτευχθεί η μεγίστη πρόσφυση στον όγκο χορηγείται το ραδιονουκλεοτίδιο που συνδέεται στην δεύτερη θέση αναγνώρισης^{23,24}.

Η παρατήρηση της υψηλής ικανότητας σύνδεσης της αβιδίνης και της στρεπταβιδίνης (avidin, streptavidin) με την βιοτίνη (biotin) οδήγησε στην χρησιμοποίηση συμπλόκου μονοκλωνικού αντισώματος-avidin ή streptavidin που συνδέεται αρχικά με το κυτταρικό αντιγόνο στον όγκο και εν συνεχεία χορηγείται η ραδιοεπισημασμένη biotin που μέσω της γέφυρας avidin, streptavidin/ biotin συνδέεται στεργά στον όγκο και τον ακτινοβολεί²⁴. Η διαδικασία προεπισήμανσης μέσω του συστήματος avidin, streptavidin/biotin δυνατόν να είναι 2 και 3 σταδίων (εικόνα 4).

Μια άλλη τεχνική προεπισήμανσης γνωστή ως AES-Affinity Enhancement System αφορά την δημιουργία ενός αντισώματος (bsAb-bispecific antibody) από την συνένωση δυό διαφορετικών hapten μονοκλωνικών αντισωμάτων^{23,24}. Με τον ένα βραχίονα το διπλό αυτό μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται με κυτταρικό αντιγόνο του όγκου και με τον δεύτερο βραχίονα συνδέεται με ένα ραδιοεπισημασμένο μεταφορέα (εικόνα 5).

Η πλέον πρόσφατος τύπος προεπισήμανσης αφορά την χρήση των μορφολίνων (morpholinos) που είναι συμπληρωματικά συνθετικά ανάλογα DNA²⁴.

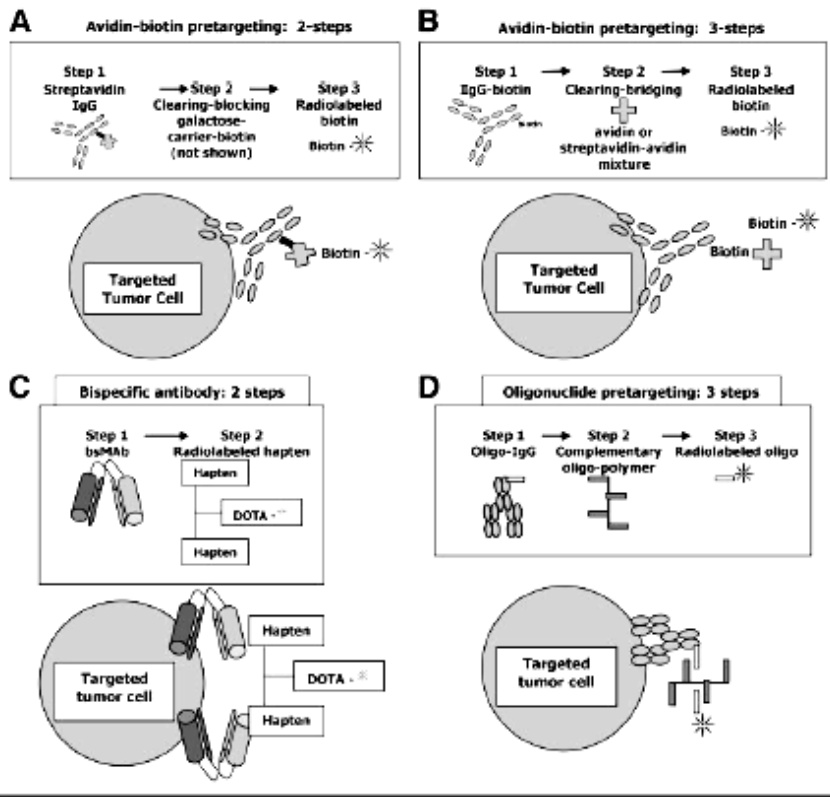
Κλινικές εφαρμογές

1. Non Hodgkin Λέμφωμα

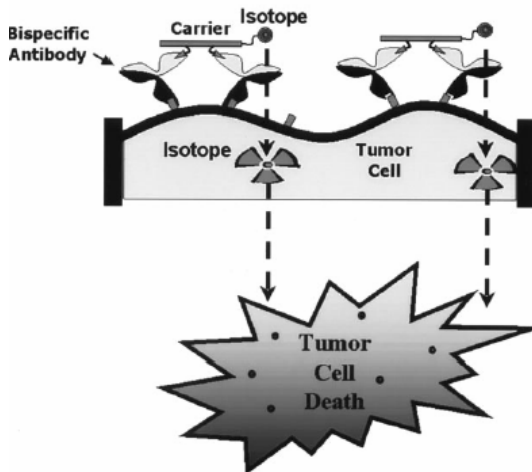
Τα πρώτα και μόνα ραδιοεπισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν εγκριθεί και κυκλοφορούν είναι το ιώ-

διο¹³¹-tositumomab (Bexxar) και το ύτρι-⁹⁰-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) με το

τελευταίο να έχει κυκλοφορήσει πρόσφατα και στην Ελλάδα.



Εικόνα 4. Διαδικασία προεπισήμανσης μέσω του συστήματος avidin, streptavidin/biotin.



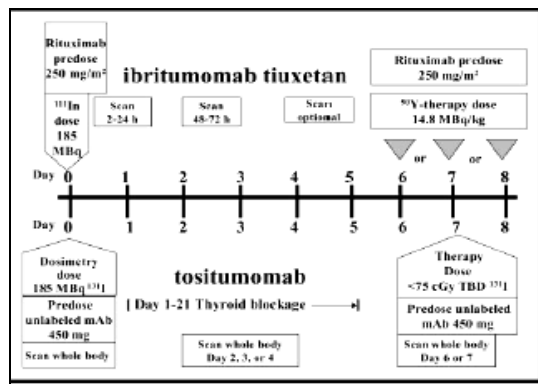
Εικόνα 5. Σχηματική παράσταση που δείχνει την ακτινική δράση ενός bsAb-bispecific αντισώματος συνδεδεμένου με ένα ραδιοϊσότοπο.

Και τα δύο είναι μυικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD20 αντιγόνου που εκφράζεται στην επιφάνεια των φυσιολογικών και των κακοήθων β λεμφοκυττάρων και χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του υποτροπιάζοντος θυλακώδους (χαμηλής κακοήθειας) μη Hodgkin Λεμφώματος^{25,26,27}. Η θεραπευτική αποτελεσματικότητά τους είναι παρόμοια ενώ εκτενέστερα θα αναφερθεί το Zevalin καθότι αυτό κυκλοφορεί στην Ευρώπη και ειδικότερα στην Ελλάδα.

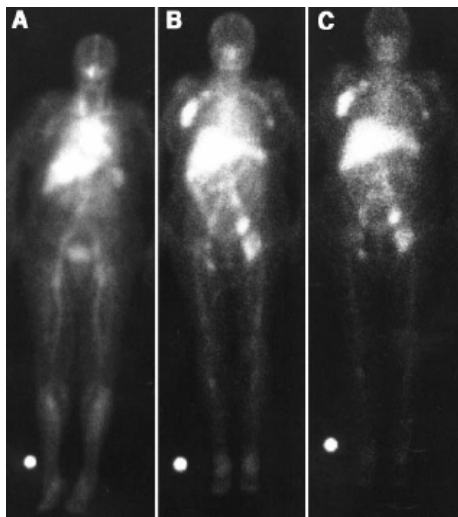
Το Zevalin εμπεριέχει το μυικό αντίσωμα ibritumomab επισημασμένο με ⁹⁰Υ και ψυχρό (μη ραδιενεργό) χημειοτικό (ανθρώπειο/μυικό) αντίσωμα rituximab.

Απαιτείται προθεραπεία με το ψυχρό

αντίσωμα rituximab (250 mg/m²) το οποίο συνδέεται με τα περιφερικά Β λεμφοκύτταρα ώστε το ακολούθως χορηγούμενο ραδιοεπισημασμένο με ⁹⁰Υ (14,8 MBq/kg) αντίσωμα να συνδεθεί σε αυξημένο βαθμό με τα κακοήθη²²(εικόνες 6 και 7).



Εικόνα 6. Πρωτόκολλο χορήγησης του ιώδιο¹³¹-tositumomab (Bexxar) και του ύτριο⁹⁰-ibritumomab tiuxetan (Zevalin).



Εικόνα 7. Πρόσθετες ολόσωμες λήψεις στις 4 (A), 63 (B) και 140 (C) ώρες μετά την χορήγηση 185 MBq (5mCi; 1.6 mg) ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan. Η φυσιολογική βιοκατανομή του ραδιοφαρμάκου αφορά κυρίως την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία (A), το ήπαρ (A,B,C) ενώ παθολογική συγκέντρωση σημειώνεται σε μασχαλιαίους, παρααορτικούς, βουβωνικούς λεμφαδένες (B,C).

Συνιστάται, δίχως να είναι απαραίτητη, η διαγνωστική χορήγηση 5 mCi ινδίου¹¹¹-Zevalin πριν την θεραπεία για τον έλεγχο της δοσιμετρίας (ακτινοβολήση κριτικών οργάνων) καθότι το ινδίο¹¹¹ και το Υτριο⁹⁰ έχουν παρόμοια φαρμακοκινητική²⁵.

Το κριτικό όριο ακτινοβολήσης για τον μυελό των οστών είναι 300 cGy και 2.000 cGy για τα άλλα κριτικά όργανα (ήπαρ, νεφροί, πνεύμονες)^{25,27,28,29}. Η ανάπτυξη HAMA και HACA (αντιμυικά και αντιχμαιορικά ανθρώπεια αντισώματα) είναι πολύ μικρή (1,4 και 0,5% αντιστοίχως) καθότι οι ασθενείς είναι ανοσοκατεσταλμένοι από τις προηγούμενες χημειοθεραπείες^{24,25}.

Προϋπόθεση για την χορήγηση του Zevalin είναι η προσβολή του μυελού των οστών από το λέμφωμα να είναι μικρότερη από 25% διότι σε μεγαλύτερη έκταση αυξάνεται πέραν του κριτικού ορίου η ακτινοβολήση του μυελού λόγω αυξημένης καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου.

Η ολική ανταπόκριση στην θεραπεία με Zevalin σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό χαμηλής κακοήθειας θυλακιώδες NHL είναι 80% ενώ ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μη ραδιοεπισημασμένη rituximab είχαν ανταπόκριση 56%³⁰. Σε άλλη μεγάλη μελέτη σε ασθενείς με θυλακιώδες NHL ανθεκτικούς στην θεραπεία με rituximab η ανταπόκριση στο Zevalin ήταν 74% σύμφωνα με τα κριτήρια κατά Cheson³¹. Ανοσολογική αντίδραση (HAMA) αφορούσε 10% των ασθενών και ήταν ασυνήθης σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία³².

Η MTD (maximum tolerated dose) για το Zevalin είναι 14,8 MBq/Kgr (0,4 mCi/Kgr) σε ασθενείς με αιμοπετάλια

>150.000/mm³ και 11,1 MBq/Kgr (0,3 mCi/Kgr) σε ασθενείς με αιμοπετάλια 100.000-150.000^{25,32,33}.

Η συνήθης αιματολογική τοξικότητα αφορά σε 3^ο βαθμού ουδετεροπενία και θρομβοπενία στο 28% και 4^ο βαθμού στο 10% των ασθενών. Η μέση διάρκεια της 3^ο και 4^ο βαθμού ουδετεροπενίας είναι 8 ημέρες^{22,23,26,32}.

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών χρειάζεται υποστηρικτική θεραπεία (μετάγγιση αιμοπεταλίων 22%, χορήγηση ερυθροποιητίνης 8%) αν και η παρατηρούμενη θρομβοκυτοπενία και ουδετεροπενία σχετίζονται περισσότερο με τις προηγούμενες θεραπείες και την μυελοκατασταλτική τους δράση παρά με μυελοτοξικότητα από το Zevalin^{26,27,32}.

Μυελοδυσπλασία (MDS) ή οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία δυνατόν να εμφανιστούν 8 έως 34 μήνες μετά την θεραπεία σε 1,4% των ασθενών, ποσοστό που συμφωνεί με την εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση 0,6% από τον χρόνο διάγνωσης του λεμφώματος κατά Kaplan-Meyer ανεξάρτητα από την ραδιοϊσοτοπική θεραπεία^{22,24,25,27,32}.

Οι δοκιμές του συνδυασμού Zevalin και χημειοθεραπείας βρίσκονται σε εξέλιξη με ελπιδοφόρα αποτελέσματα, εντούτοις πρέπει να διερευνηθεί ποιό χημειοθεραπευτικό μέσο είναι το κατά το μάλλον ή ήττον ιδανικό για τον συνδυασμό³³.

Άλλα ραδιοφάρμακα που δοκιμάζονται σε ερευνητικές εφαρμογές για το NHL αφορούν στο αντίσωμα CD 22 (LL2) και στο αντίσωμα Lym-1.

Όσον αφορά σε άλλες κακοήθειες του αιμοποιητικού συστήματος σε ερευνητικά στάδια βρίσκονται θεραπευτικά πρωτόκολλα για την νόσο του Hodgkin, την T-cell λευχαιμία και την οξεία μυελογε-

νή λευχαιμία (AML).

2. Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς

Καθώς το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC) δεν συγκεντρώνει το ιώδιο¹³¹ έχουν χρησιμοποιηθεί ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης και μονοκλωνικά αντισώματα. Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) αποτέλεσε και αποτελεί το κύριο ενδιαφέρον για την στοχευμένη θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα καθότι εκφράζεται σε ποσοστό 70-90% στα MTC. Το μονοκλωνικό αντίσωμα MN14 έναντι του CEA, με επικέντρωση τα τελευταία χρόνια στις εξανθρωποποιημένες μορφές hMN προς αποφυγή HAMA, επισημασμένο με ¹³¹I και ⁹⁰Y (⁹⁰Y-MN-14 antiCEA, ¹³¹I-MN-14 και ⁹⁰Y-hMN) έχει χρησιμοποιηθεί ερευνητικά συνδυασμένο με doxorubicin³⁴.

Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα στο MTC παραμένει ακόμη σε ερευνητικό στάδιο με την εξερεύνηση πλέον βελτιωμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων σε συνδυασμό με πλέον αποτελεσματικά χημειοθεραπευτικά.

3. Καρκίνος ωθηκών

Η ραδιοϊσοτοπική θεραπεία με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση διερευνάται συνεχώς καθότι έχει αποδειχθεί ότι οι περιτοναϊκές καρκινικές διηθήσεις ανταποκρίνονται καλύτερα στην ενδοπεριτοναϊκή παρά στην συστηματική χορήγηση του θεραπευτικού ραδιοφαρμάκου. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα μονοκλωνικά αντισώματα (¹⁸⁶Re-NR-LU-10, ¹⁷⁷Lu-CC49, ¹³¹I-OC-125, ¹³¹I-MOV18 chimeric antibody, ⁹⁰Y-B72.3, ¹³¹I-MN-14 anti CEA). Φαίνεται ότι οι μικρές μακρινικές εστίες <5mm και η μικρομεταστατική νόσος ανταποκρίνονται καλύτερα στην ραδιοϊσοτοπική θεραπεία ενώ με την

χρήση εξαθρωποποιημένων αντισωμάτων μειώνεται η ΗΑΜΑ αν και η ανασταλτική δράση της ΗΑΜΑ με την τοπική αυτή ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί³⁴.

Για την βελτίωση της ενδοπεριτοναϊκής ραδιοϊσοτοπικής θεραπείας χρησιμοποιούνται επιπλέον σε ερευνητικές μελέτες 1) μείγματα μονοκλωνικών αντισωμάτων ώστε να στοχευθούν περισσότερα καρκινικά κύτταρα, 2) προθεραπεία με ιντερφερόνη ώστε να αυξηθεί η έκφραση των καρκινικών αντιγόνων στην επιφάνεια των καρκινικών όγκων, 3) ουσίες που τροποποιούν την βιολογική απάντηση και αυξητικοί παράγοντες ενώ εφαρμόζεται πειραματικά και γονιδιακή ραδιοϊσοτοπική θεραπεία.

4. Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού έχει επίσης συγκεντρώσει το ενδιαφέρον της ραδιοϊσοτοπικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα. Έχουν χρησιμοποιηθεί ραδιοεπισημασμένα αντισώματα έναντι του TAG-72 (CC49 αντίσωμα), έναντι του CEA (anti-CEA αντίσωμα), έναντι του MUC1 (BrE3 αντίσωμα) και έναντι της L6 (χιμαιρικό αντίσωμα chL6)³⁴.

Η ραδιοϊσοτοπική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα επικεντρώνεται σε συνεργική δράση με άλλες μορφές θεραπείας π.χ. την Paclitaxel που είναι ιδιαίτερα ελκυστική ως συνεργικό μέσο λόγω της προκαλούμενης απόπτωσης που δεν εξαρτάται από το p53 (συνδυασμός Paclitaxel και ⁹⁰Υ-chL6 έχει χρησιμοποιηθεί σε πειραματικό μοντέλο).

5. Καρκίνος προστάτου

Ραδιοϊσοτοπική στοχευμένη θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί ερευνητικά στον καρκίνο του προστάτη με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι μη ειδικών αντιγόνων

(Cyt-356, Tag-72, epidermal growth factor, HER-2/neu)³⁴.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΙΩΔΙΟ-131 ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Θυρεοειδικός όζος και σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με τεχνητίο^{99m}

Το ραδιοφάρμακο πρώτης επιλογής για την διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς είναι το υπερτεχνητικό νάτριο (^{99m}Tc-perthecnetate) με το οποίο και γίνεται η σπινθηρογραφική διερεύνηση ενός όζου. Το ^{99m}Tc-perthecnetate προσλαμβάνεται στα θυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος αλλά δεν οργανοποιείται.

Ένας όζος ονομάζεται θερμός όταν παρουσιάζει αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου συγκριτικά με το υπόλοιπο θυρεοειδικό παρέγχυμα και ψυχρός όταν δεν προσλαμβάνει το ραδιοφάρμακο. Το τοξικό αδένωμα αποτελεί το 20% των θερμών όζων και χαρακτηρίζεται από έντονη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στον όζο και απουσία διαγραφής του υπόλοιπου αδένου συνεπεία καταστολής από το υπερλειτούργουν αδένωμα.

Ο μονήρης ψυχρός όζος περικλείει υψηλή πιθανότητα κακοήθειας (10-15%) ενώ ο θερμός όζος ελάχιστη (<1%). Σε πολυζώδη βρογχοκήλη οι κυρίαρχοι ψυχροί όζοι δυνατόν να είναι κακοήθεις^{35,36,37}.

Δράση του ραδιενεργού ιωδίου¹³¹ στον θυρεοειδή αδένω

Το ραδιενεργό ιώδιο¹³¹ όπως και το μη ραδιενεργό ιώδιο προσλαμβάνεται στα θυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος όπου και οργανοποιείται (χρησιμοποιείται δηλαδή στην σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών).

Το ιώδιο¹³¹ έχει φυσικό χρόνο υποδι-

πλασιασμού 8,06 ημέρες, εκπέμπει β και γ ακτινοβολία και έχει διαγνωστική και θεραπευτική χρήση. Η διαγνωστική του χρήση οφείλεται στην γ ακτινοβολία των 364 keV που εκπέμπει και η θεραπευτική του χρήση στην β ακτινοβολία της οποίας η διεισδυτική ικανότητα στους ιστούς είναι της τάξεως του 1,0 mm. Στην θεραπευτική χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου¹³¹, η εκλεκτική πρόσληψη του ραδιοϊσοτόπου στον θυρεοειδή αδέννα οδηγεί στον θάνατο των θυρεοειδικών αλλά και των καρκινικών κυττάρων συνεπεία της τοπικής β ακτινοβολίας³⁶.

Μετεγχειρητικός χειρισμός του ασθενούς με ραδιενεργό Ιώδιο¹³¹

Μετά την χειρουργική αφαίρεση του όζου και την θετική ιστολογική εξέταση για διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (ΔΘΚ), ο μετεγχειρητικός έλεγχος δεν γίνεται πλέον με το τεχνητό^{99m} (Tc^{99m}) αλλά με το ιώδιο¹³¹ (I¹³¹).

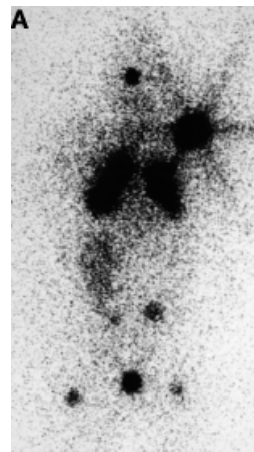
Μετά 6 περίπου εβδομάδες από την θυρεοειδεκτομή και με τον ασθενή εντόνως υποθυρεοειδικό (TSH>30 MU/ml) γίνεται μέτρηση της πρόσληψης του ιωδίου στο θυρεοειδικό υπόλειμμα στις 24 και 48 ώρες μετά χορήγηση 40 μCi I¹³¹ από το στόμα (RAIU I¹³¹ 24-48 hrs). Ακολουθεί το διαγνωστικό προθεραπευτικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα 72 ώρες μετά την χορήγηση 2-5 mCi I¹³¹ (Whole body scanning-WBS-I¹³¹).

Με τις ανωτέρω εξετάσεις (RAIU I¹³¹ 24-48 hrs, WBS-I¹³¹) εκτιμάται η έκταση του θυρεοειδικού μετεγχειρητικού υπολείμματος, η πιθανή ύπαρξη εξωθυρεοειδικής πρόσληψης και υπολογίζεται η δΟΣολογία του θεραπευτικού I¹³¹ που θα ακολουθήσει. Σημειώνεται η μείωση της ευαισθησίας του WBS-I¹³¹ όσο αυξάνεται η έκταση του θυρεοειδικού υπολείμματος

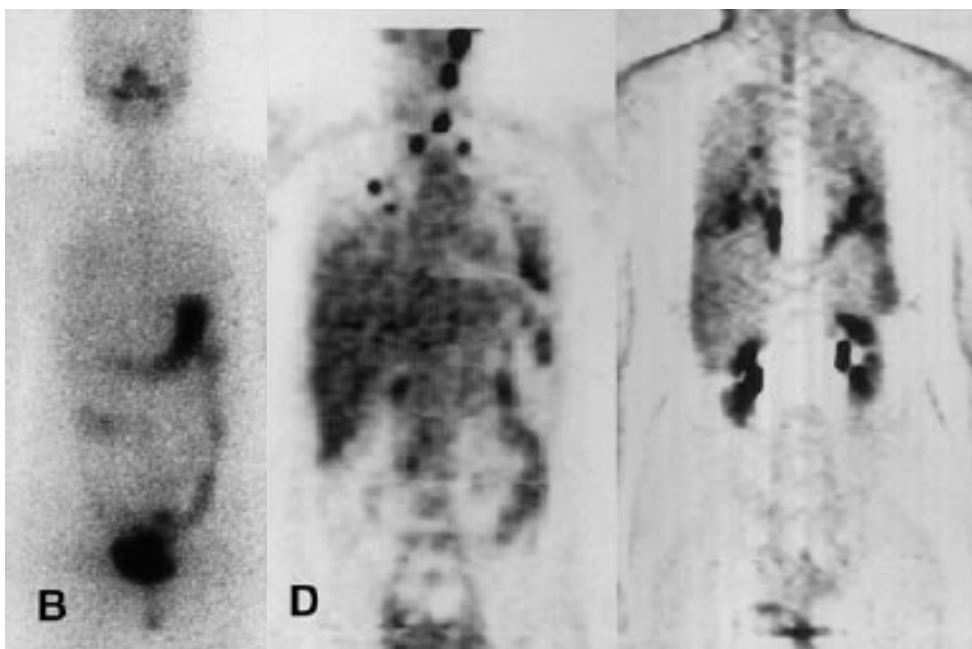
τος διότι το I¹³¹ συγκεντρώνεται εκλεκτικά στο υπόλειμμα και δεν προσλαμβάνεται σε ικανό βαθμό σε μεταστάσεις.

Συνήθως συνιστάται σταθερή δόση εκκρίωσης του ΔΘΚ (συνήθως 50-70 mCi I¹³¹ και παλαιότερον 100 mCi I¹³¹). Ο δοσιμετρικός υπολογισμός δόσης του I¹³¹ δεν προτείνεται γιατί είναι πολύπλοκος δίχως αντίστοιχο κλινικό πλεονέκτημα. Η ριζική εξάλειψη του θυρεοειδικού υπολείμματος επιτυγχάνεται με την πρώτη χορήγηση σε ποσοστό 85% ενώ επισημαίνεται ότι όσο μικρότερο είναι το θυρεοειδικό μετεγχειρητικό υπόλειμμα (ολική θυρεοειδεκτομή) τόσο πιο αποτελεσματική είναι η θεραπεία με μια μόνο θεραπευτική δόση I¹³¹.

Προτείνεται 1 εβδομάδα μετά την θεραπεία με το I¹³¹ να εκτελείται μεταθεραπευτικό WBS-I¹³¹. Αυτό έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από το διαγνωστικό λόγω της υψηλής θεραπευτικής δόσης I¹³¹ που έχει λάβει ο ασθενής και δυνατόν να αποκαλύψει λεμφαδενικές ή άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις (εικόνες 8 και 9).



Εικόνα 8. Παθολογικό διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με ¹³¹Ιώδιο. Πνευμονικές και οστικές μεταστάσεις (αριστερά κατ'ώμον άρθρωση, λεκάνη, μηριαία) προσλαμβάνουν εκλεκτικά το ραδιοφάρμακο (Α).



Εικόνα 9. Ασθενής με αυξημένη Tg και λεμφαδενικές-πνευμονικές μεταστάσεις. Β: Φυσιολογικό διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με ^{131}I . Δ: Οι τραχηλικές και πνευμονικές μεταστάσεις είναι ορατές στο FDG-PET σπινθηρογράφημα.

Μετά την λήψη θεραπευτικού I^{131} συνιστάται η εκτέλεση WBS- I^{131} μετά διακοπή της αγωγής με θυρεοειδικές ορμόνες στους 6 και 12 μήνες και εν συνεχεία ανά έτος μέχρι την ύπαρξη 1-2 διαδοχικών αρνητικών διαγνωστικών WBS- I^{131} . Εν τούτοις συμφώνως με τις νεότερες απόψεις για την παρακολούθηση του ΔΚΘ σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου αρκεί ο έλεγχος με την θυρεοσφαιρίνη (Tg) ενώ το διαγνωστικό WBS- I^{131} παραλείπεται, σε περίπτωση όμως νέας θεραπευτικής χορήγησης I^{131} εκτελείται οπωσδήποτε μεταθεραπευτικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα^{38,39,40,41}.

Ενδείξεις χορήγησης ραδιενεργού θεραπευτικού I^{131}

- Για την εξάλειψη-εκρίζωση του μετεγχειρητικού θυρεοειδικού υπολείμματος. Με το θεραπευτικό I^{131} αφενός θα εκριζωθεί το εναπομείναν θυρεοειδικό παρέγχυμα ώστε να καταστεί δυνατικά πιο

αποτελεσματική η πρόσληψη μιας μελλοντικής χορήγησης I^{131} σε μεταστάσεις αφού δεν θα υπάρχει φυσιολογικός θυρεοειδικός ιστός *in situ* και αφετέρου θα καταστραφούν οι τυχόν παραμένουσες νεοπλασματικές εστίες στο κολόβωμα.

Με την καταστροφή του θυρεοειδικού παρεγχύματος εξαλείφονται οι φυσιολογικές πηγές σύνθεσης της θυρεοσφαιρίνης (Tg) και αυτή αποτελεί πλέον τον κύριο δείκτη παρακολούθησης του ΔΚΘ διότι αύξησή της πλέον στον ορό σημαίνει παραγωγή από καρκινική πηγή και ως εκ τούτου υποτροπή. Η πλήρης εκρίζωση του μετεγχειρητικού υπολείμματος με το θεραπευτικό I^{131} καθιστά επιπρόσθετα πλέον ευαίσθητο το μεταθεραπευτικό WBS- I^{131} για την ανάδειξη εστιών που προσλαμβάνουν το I^{131} και την καλύτερη σταδιοποίηση της νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ολική θυρεοειδεκτομή και θηλώδες καρκίνωμα μεγέθους <1,5 cm από πολλούς δεν συνιστάται θεραπευτική λήψη ιωδίου καθότι έχουν καλή πρόγνωση μόνο με χειρουργική αντιμετώπιση. Εν τούτοις με το σκεπτικό που έχει αναπτυχθεί ανωτέρω είναι ίσως προτιμότερο να λάβουν και αυτοί θεραπευτικό I¹³¹.

- Σε τοπική υποτροπή και σε εξωθυρεοειδικές μεταστάσεις.
- Σε ασθενείς δίχως εμφανείς μεταστάσεις στο διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με I¹³¹ αλλά με αυξανόμενα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης του ορού (Tg) με στόχο την εξάλειψη μικρομεταστάσεων.

Για την θεραπεία με I¹³¹ απαιτείται διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης με LT4 για 4 περίπου εβδομάδες και της T3 για 2 εβδομάδες ώστε ο ασθενής να καταστεί υποθυρεοειδικός (TSH>30 MU/ml).

Απαγορεύεται η χορήγηση θεραπευτικού I¹³¹ στην εγκυμοσύνη ενώ ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ύπαρξη εγκεφαλικών μεταστάσεων όπου η χορήγηση I¹³¹ δυνατόν να οδηγήσει σε θάνατο συννεπεία ακτινικού εγκεφαλικού οιδήματος^{35,36,43}.

Προϋποθέσεις χορήγησης θεραπευτικού I¹³¹

- Ιστολογικός τύπος καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς (θηλώδες,θυλακιώδες και μικτό).
- Μέτρηση της πρόσληψης I¹³¹ στο θυρεοειδικό υπόλειμμα στις 24 και 48 ώρες και εκτέλεση διαγνωστικού ολόσωμου σπινθηρογράφηματος με I¹³¹.
- Διακοπή θυρεοειδικών ορμονών και επίπεδα TSH>30 MU/ml.
- Διακοπή σκευασμάτων που περιέχουν ιώδιο ή ουσίες που ανταγωνίζονται το

ιώδιο και μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα.

- Αξονική τομογραφία εγκεφάλου δίχως σκιαγραφικό εάν υπάρχει μεγάλο μετεγχειρητικό θυρεοειδικό υπόλειμμα προς αποκλεισμό εγκεφαλικών εστιών.

Ο ασθενής θα πρέπει να είναι σωστά ενημερωμένος για την θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και την επιβαλλόμενη ακτινοπροστασία του εμψύχου και αψύχου περιβάλλοντος.

Κατά την παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο συνιστάται η μάζηση μαστίχας προς αποφυγή της σιελαδενίτιδος που οφείλεται σε τοπική ακτινοβόληση των σιελογόνων αδένων από το I¹³¹ συννεπεία κατακράτησης του σε αυτούς καθώς και η άφθονη λήψη υγρών ώστε το υπάρχον στην αιματική κυκλοφορία ελεύθερο I¹³¹ να αποβάλλεται με την διούρηση το και να μειώνεται ως εκ τούτου η ακτινοβόληση της κύστεως και των γειτονικών οργάνων (π.χ. ωοθήκες).

Φαινόμενο stunning: ραδιοβιολογικό φαινόμενο που εμφανίζεται στην διαγνωστική δόση των 3-5 mCi I¹³¹, εξαρτάται από την απορροφούμενη δόση του ιωδίου¹³¹ στο θυρεοειδικό υπόλειμμα και επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής δόσης που ακολουθεί καθότι μειώνεται η καθήλωση και οργανοποίηση του I¹³¹. Για την αποφυγή του stunning effect συνιστάται αφενός μεν η εκτέλεση του διαγνωστικού σπινθηρογράφηματος με δόση μόνο 2 mCi I¹³¹ και εφετέρου η χορήγηση της θεραπευτικής δόσης I¹³¹ να γίνεται την ημέρα εκτέλεσης του διαγνωστικού ολόσωμου σπινθηρογράφηματος (72 ώρες μετά την χορήγηση της διαγνωστικής δόσης I¹³¹) ή άλλως να παρεμβάλλεται χρονικό διάστημα ενός μηνός τουλάχιστον ανάμεσα

στην διαγνωστική και την θεραπευτική χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου.

Εντούτοις υπάρχει αντίλογος από πολλούς ερευνητές κατόπιν της μελέτης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ιώδιο¹³¹ σε μεγάλες σειρές ασθενών που ενεφάνισαν stunning και την σύγκριση με τα αποτελέσματα σε ασθενείς οι οποίοι δεν ενεφάνισαν stunning. Οι πλέον σύγχρονες απόψεις συγκλείνουν στην άποψη ότι το φαινόμενο stunning είναι παροδικό και δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο^{62,63,64,65}. Φαινόμενο stunning δεν παρατηρείται όταν ο διαγνωστικός έλεγχος γίνεται με ιώδιο¹²³, αλλά το ραδιοϊσότοπο αυτό έχει υψηλό κόστος και δεν είναι ευχερώς διαθέσιμο στην Ελλάδα (προϊόν κυκλοτρονίου)^{42,44,45}.

Ανασυνδιασμένη TSH (rhTSH)

Όπως έχει αναφερθεί για να επιτύχουμε την μεγαλύτερη δυνατή πρόσληψη του I¹³¹ στον υπολειμματικό θυρεοειδικό ιστό και στις μεταστάσεις του ΔΘΚ όταν εκτελούμε τον διαγνωστικό έλεγχο με I¹³¹, απαιτείται ειδική προετοιμασία με διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης. Είναι όμως πλέον δυνατή με την χρήση της ανασυνδιασμένης TSH (rhTSH) η διέγερση παραγωγής της θυρεοσφαιρίνης (Tg) και η αύξηση της πρόσληψης του I¹³¹ δίχως ο ασθενής να διακόψει την λήψη LT4.

Το κλασικό πρωτόκολλο περιλαμβάνει την 1^η και 2^η ημέρα χορήγηση 0,9 mg rhTSH IM, την 3^η ημέρα χορήγηση I¹³¹ και την 4^η και 5^η ημέρα εκτέλεση του διαγνωστικού WBS-I¹³¹ ενώ η Tg μετράται την 1^η και την 4^η ημέρα.

Η χορήγηση rhTSH συνιστάται σε βαρύ κλινικό υποθυρεοειδισμό, σε αδυναμία ενδογενούς παραγωγής TSH, σε ύ-

παρξη άλλης συστηματικής νόσου που αποτελεί αντένδειξη (π.χ. ισχαιμική καρδιακή νόσος), σε εκτεταμένη μεταστατική νόσο.

Σε περίπτωση προετοιμασίας με rhTSH για την θεραπευτική χορήγηση I¹³¹, πρέπει να ληφθεί υπόψιν μια σημαντική διαφορά που παρουσιάζει η rhTSH συγκριτικά με την διακοπή των θυρεοειδικών ορμονών. Η διαφορά αυτή έγκειται στο γεγονός ότι η rhTSH δεν επηρεάζει την νεφρική λειτουργία ενώ ο υποθυρεοειδισμός που προκαλείται από την διακοπή των ορμονών συνοδεύεται από μειωμένη σπειραματική διήθηση η οποία οδηγεί σε καθυστέρηση της αποβολής του ραδιενεργού I¹³¹. Συνεπεία της καθυστερημένης αποβολής του ραδιενεργού I¹³¹ αυξάνεται μεν η ολόσωμη ακτινοβολήση του ασθενούς αλλά αυξάνεται και η κατακράτηση του I¹³¹ στον λειτουργικό θυρεοειδικό ιστό με αποτέλεσμα το καλύτερο επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Εν τούτοις πρόσφατες δημοσιευμένες κλινικές μελέτες θεωρούν επαρκές το θεραπευτικό αποτέλεσμα του I¹³¹ μετά χορήγηση rhTSH με αποτέλεσμα να προτείνεται η χορήγηση rhTSH σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του θυρεοειδούς που δεν μπορούν να διακόψουν την θεραπεία καταστολής με LT4 λόγω της επιθετικότητας της νόσου και σε ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση στους οποίους ο υποθυρεοειδισμός θα μπορούσε να αποβεί μοιραίος^{42,46,47,48,49,50}.

Η Θυρεοσφαιρίνη (Tg) στην παρακολούθηση του ΔΚΘ

Η παρακολούθηση του ΔΚΘ γίνεται με την μέτρηση της θυρεοσφαιρίνης (Tg) η οποία είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 600.000 kDa που παράγεται από τον φυσιολογικό θυρεοειδή και από

την πλειονότητα των διαφοροποιημένων καρκίνων.

Η προεγχειρητική τιμή της Tg είναι ενδεικτική του βαθμού διαφοροποίησης του όγκου ενώ ιδιαίτερα υψηλές τιμές είναι ενδεικτικές εκτεταμένης και επιθετικής νόσου. Υψηλή τιμή της Tg στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (40 ημέρες μετά την επέμβαση) θεωρείται ενδεικτική μεταστατικής νόσου με θετική προγνωστική αξία 90%. Τρεις μήνες μετά την επέμβαση επί πλήρους απουσίας φυσιολογικού και νεοπλασματικού ιστού αναμένονται μη ανιχνεύσιμες τιμές Tg.

Η παραγωγή της Tg σε ΔΚΘ εξαρτάται από την μάζα του ΔΚΘ, από την ύπαρξη ή όχι θυρεοειδικού υπολείμματος και από τα επίπεδα της TSH. Σε κάθε μέτρηση της Tg πρέπει να μετρώνται τα αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα (anti-Tg) καθότι η παρουσία τους στον ορό συνδέεται με χαμηλή μη διαγνωστική τιμή Tg δεδομένου ότι αυτά δεσμεύουν την Tg και αφορά 15-20% των ασθενών με ΔΚΘ^{51,52,53}.

Η Tg υπό αγωγή με LT4 είναι μη ανιχνεύσιμη (<1ng/ml) σε ποσοστό 98% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή και θεραπευτική χορήγηση I¹³¹ ενώ μακράν αγωγής με LT4 ((TSH>30 MU/ml) η Tg είναι μη ανιχνεύσιμη στο 80% των ασθενών με ΔΚΘ και με RAIU<2% και ανιχνεύσιμη αλλά με τιμή <10 ng/ml στους υπόλοιπους.

Υπό την προϋπόθεση απουσίας αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων μη ανιχνεύσιμη τιμή Tg μακράν αγωγής με LT4 έχει αρνητική προγνωστική αξία 99% ενώ τιμές Tg>10 ng/ml υπό αγωγή υποδηλώνουν νόσο.

Ειδικότερα εάν η Tg <1 ng/ml υπό αγωγή με LT4, ο έλεγχος της επαναλαμ-

βάνεται εκ νέου μετά 1 έτος όταν ο ασθενής ανήκει στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, εάν όμως ο ασθενής ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου η Tg επανελέγχεται μετά από διακοπή της αγωγής ή μετά από χορήγηση ανασυνδυασμένης TSH (rhTSH). Τιμή της Tg>5 ng/ml υπό αγωγή απαιτεί διακοπή της LT4 θεραπείας και επανέλεγχο μακράν αγωγής μαζί με διαγνωστικό WBS-I¹³¹. Εάν υπό αγωγή 1>Tg<5 ng/ml απαιτείται επανέλεγχος της Tg μετά χορήγηση rhTSH ή μετά από διακοπή της LT4 θεραπείας^{42,54,55,56,57}.

Θεραπεία τοπικής υποτροπής και μεταστάσεων με I¹³¹

Σε υποτροπή της νόσου στη κοίτη του θυρεοειδούς (20% των τοπικών υποτροπών) γίνεται προσπάθεια χειρουργικής εκρίζωσης της νόσου και μετά από νέο διαγνωστικό έλεγχο με I¹³¹ ακολουθεί συμπληρωματική θεραπεία με δόση I¹³¹ 100 mCi ανά εξαήμερο μέχρι αρνητικοποίησης του WBS-I¹³¹. Επί εκτεταμένης διηθητικής νόσου που δεν προσλαμβάνει το I¹³¹ συνιστάται εξωτερική ακτινοβολήση.

Σε λεμφαδενικές τραχηλικές μεταστάσεις (60-75% των τοπικών υποτροπών), όπου δυνατόν να είναι αρνητικό το διαγνωστικό WBS-I¹³¹ και αρνητική η Tg (τούτο συμβαίνει σε 20% των ασθενών υπό αγωγή και σε 5% μακράν αγωγής με θυρεοειδικές ορμόνες), συνιστάται χειρουργικός λεμφαδενικός καθαρισμός και συμπληρωματική χορήγηση I¹³¹ 100-150 mCi. Σε διήθηση λεμφαδένων του μεσοθωρακίου χορηγείται θεραπευτική δόση 100-150 mCi I¹³¹ και επί μη επίτευξης θεραπευτικού αποτελέσματος γίνεται χειρουργικός καθαρισμός.

Σε πνευμονικές μεταστάσεις χορηγείται θεραπευτική δόση I¹³¹ τουλάχιστον

150 mCi. Εάν η πνευμονική βλάβη είναι διάχυτη, είναι εμφανής στο διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με WBS-I¹³¹ και η πρόσληψη ιωδίου στον πνεύμονα είναι >50% τότε θα χορηγήσουμε μικρότερη δόση I¹³¹ λόγω του αυξημένου κινδύνου πνευμονικής ίνωσης ενώ έχει αποδειχθεί ότι εάν το ποσό του I¹³¹ που κατακρατείται στον πνεύμονα είναι μέχρι 80 mCi αποφεύγεται η πνευμονική ίνωση.

Για τις πνευμονικές μεταστάσεις που προσλαμβάνουν το I¹³¹ (θετικό διαγνωστικό WBS-I¹³¹) η πρόγνωση είναι καλύτερη συγκριτικά με τις μεταστάσεις που δεν προσλαμβάνουν το I¹³¹ και διαπιστώνονται μόνον με ακτινολογικές ή άλλες απεικονιστικές μεθόδους.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι θετικό WBS-I¹³¹ έχουμε σε 95% των μεταστάσεων με θετικά ακτινολογικά ευρήματα, σε 88% της μικροοζώδους πνευμονικής νόσου και σε 37% της μακροοζώδους νόσου) και ότι οι μικροοζώδεις μεταστάσεις στον πνεύμονα έχουν περισσότερες πιθανότητες να θεραπευτούν με το ραδιενεργό ιώδιο συγκριτικά με τις μακροοζώδεις^{35,36,38,42,43}.

Οι οστικές μεταστάσεις (24% αμιγώς οστικές, 16% συνδυάζονται με πνευμονικές) έχουν χειρότερη πρόγνωση από τις πνευμονικές ενώ η θεραπεία με I¹³¹ βοηθά στην ύφεση του πόνου και αναστέλλει την εξέλιξη των οστικών βλαβών δίχως όμως να επιτυγχάνεται ριζική θεραπεία όσο υψηλές δόσεις και εάν χορηγήσουμε.

Σε οστική νόσο χορηγούμε μεγαλύτερες από 150 mCi, συνήθως 200 mCi I¹³¹, οι οποίες δυνατόν να επαναλαμβάνονται ανά 6 μήνες τα 2 πρώτα χρόνια και ανά έτος τα επόμενα μέχρι να αρνητικοποιηθεί το WBS-I¹³¹ ή να υφεθούν τα συμπτώματα. Επισημαίνεται ο αυξημένος

κίνδυνος καταστολής του μυελού των οστών και εμφάνισης λευχαιμίας σε συνολικά αθροιστική δόση >800 mCi I¹³¹ χωρίς πιθανότητα να εμφανιστεί αντίστοιχο θεραπευτικό κέρδος. Επιπροσθέτως οι θεραπευτικές δόσεις >200 mCi I¹³¹ δεν θεωρούνται αποτελεσματικές λόγω παρατηρούμενης επιπέδωσης της ανταπόκρισης του ασθενούς^{35,36,42,43,58}.

Στους ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένη Tg και αρνητικό διαγνωστικό WBS-I¹³¹ παλαιότερα δεν εχορηγείτο θεραπευτικό I¹³¹. Μελέτες όμως των τελευταίων χρόνων απέδειξαν ότι θεραπευτικές δόσεις 100-150 mCi I¹³¹ προκάλεσαν πτώση των επιπέδων της Tg στο 1/3 των ασθενών ενώ το ολόσωμο μεταθεραπευτικό σπινθηρογράφημα ανέδειξε λειτουργικές μεταστάσεις σε 50% των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με επιθετικές μακρομεταστάσεις παρόλο που δεν είχαν σημαντική πρόσληψη του I¹³¹ στο μεταθεραπευτικό σπινθηρογράφημα, σημειώθηκε πτώση των επιπέδων της Tg και η αντίφαση αυτή θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως πιθανόν ελάττωμα στον μηχανισμό πρόσληψης του ιωδίου από τις μεταστάσεις.

Ως εκ τούτου στους ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη Tg (ενδεικτική υποτροπής) αλλά ο διαγνωστικός έλεγχος με I¹³¹ είναι αρνητικός χορηγείται θεραπευτική δόση 100-150 mCi I¹³¹ και εκτελείται οπωσδήποτε μεταθεραπευτικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα. Στο ερώτημα ποια είναι η τιμή της Tg μακράν αγωγής με θυρεοειδικές ορμόνες άνωθεν της οποίας θα συστηθεί θεραπευτική λήψη ιωδίου-131 η απάντηση είναι 6-8 ng/ml. Εάν το μεταθεραπευτικό ολόσωμο σπινθηρογράφημα είναι αρνητικό επιβάλλεται περαιτέρω διαγνωστικός έ-

λεγχος με άλλες απεικονιστικές μεθόδους π.χ. με FDG-PET^{38,42,43,55,59,60,61}.

Ένας παράγοντας που πρέπει να αναφερθεί ιδιαίτερος είναι η αποδιαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων που οδηγεί σε απώλεια της δυνατότητας πρόσληψης του ιωδίου από αυτά και ως εκ τούτου το θετικό WBS-I¹³¹ μετατρέπεται σε αρνητικό ενώ η τιμή της Tg παραμένει υψηλή. Το φαινόμενο αυτό καθιστά την θεραπεία με ιώδιο-131 μη αποτελεσματική και συνοδεύεται από κακή πρόγνωση της νόσου.

Η επαναδιαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων δυνατόν να επιτευχθεί με ρετινοϊκό οξύ. Μελέτες που έχουν γίνει είναι ενθαρρυντικές καθότι επιτεύχθηκε σε αρκετούς ασθενείς επαναπρόσληψη του ιωδίου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από την θεραπευτική χορήγηση I131

α. Αμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες^{35,36}

- **Παροδική ξηροστομία** η οποία υποχωρεί με την σταδιακή αποβολή του ραδιοφαρμάκου.
- **Οξεία ακτινική θυρεοειδίτιδα.** Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με μεγάλο κολόβωμα και εκδηλώνεται με τοπικό οίδημα και άλγος.
- **Οξεία σιελαδενίτιδα** που αφορά κυρίως τις παρωτίδες (παρουσιάζουν οίδημα και ευαισθησία) και οφείλεται στην τοπική ακτινοβολή των σιελογόνων λόγω της φυσιολογικής παρουσίας του I¹³¹ στον σίελο. Συνήθως είναι παροδική, εμφανίζεται μετά την 2^η ημέρα από την χορήγηση του I¹³¹ και διαρκεί 4-6 εβδομάδες όπως και η ξηροστομία. Η χρήση μαστίχας και καραμελών λεμονιού κατά τις ημέρες νοσηλείας του ασθενούς μειώνει αφενός μεν την διάρκειά της και αφετέρου την ανάπτυξη χρόνιας σιελαδενίτιδας.

- Σπανιότερα **οξεία γαστρίτιδα**, εκδηλώνεται 1-3 ημέρες μετά την θεραπευτική χορήγηση.

- **Παροδική μυελοκαταστολή** (συνδεόμενη με την χορηγούμενη δόση του I¹³¹ που εκδηλώνεται σε ένα μήνα από την χορήγηση). Πρόκειται για ήπια αναιμία, λευκοπενία και θρομβοκυτοπενία με προοδευτική επαναφορά στις προθεραπευτικές τιμές σε ένα τρίμηνο.

- **Άλγος και τοπικά φαινόμενα στις οστικές μεταστάσεις** λόγω του ακτινικού οιδήματος.

- **Σπανίως οξύ σύνδρομο από ακτινοβολία** (καταβολή, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι), εκδηλώνεται σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις (συνήθως >200 mCi). Επειδή οι έμετοι αρχίζουν μετά 6-8 ώρες από την χορήγηση του I¹³¹ η απορρόφηση του ιωδίου και ως εκ τούτου η απελευθερούμενη ακτινική θεραπευτική δράση στον θυρεοειδή είναι επαρκέστατη.

β. Απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες^{35,36}

- **Μυελογενής λευχαιμία**, σπάνια επιπλοκή, δυνατόν να εμφανισθεί εντός 10 ετών από την έκθεση και αφορά συνολική δόση ιωδίου¹³¹ >1 Ci. Εν τούτοις τεκμηριωμένες αναλύσεις αποκάλυψαν ότι η πιθανότητα λευχαιμίας είναι πολύ μικρή (<0,33%) και τα πλεονεκτήματα της χορήγησης ραδιενεργού ιωδίου είναι αντισταθμιστικά πολύ μεγαλύτερα

- **Απλαστική αναιμία**, σπάνια επιπλοκή που αφορά συνολική δόση ιωδίου¹³¹ >1 Ci.

- **Εμφάνιση δευτεροπαθών νεοπλασμάτων** σε ποσοστό 3,5%. Εν τούτοις σε διεξοδικές μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη δεύτερης κακοήθειας σε ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς που έλαβαν θεραπευτικό ιώδιο συγκριτικά με

ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε θεραπεία με I¹³¹.

- *Μετάπτωση του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος σε αναπλαστικό με ταχεία εξέλιξη.* Τούτο αποδίδεται σε έμφυτη τάση αναπλαστικής μετατροπής του ΔΚΘ ενώ σύμφωνα με άλλη ερμηνεία η μετατροπή αυτή ενεργοποιείται και επιταχύνεται από την ιοντίζουσα ακτινοβολία.

- *Μετακτινική πνευμονική ίνωση επί ύπαρξης εκτεταμένων πνευμονικών μεταστάσεων.*

- *Βλάβη των γονάδων π.χ. αζωοσπερμία ή διαταραχές ωθηθικής λειτουργίας.* Σε μελέτες διαπιστώθηκε παροδική ωθηθική ανεπάρκεια στο ¼ γυναικών που παρουσίασαν παροδική αμηνόρροια και αύξηση γοναδοτροπινών τον πρώτο χρόνο μετά την θεραπευτική χορήγηση I¹³¹. Στους άνδρες δυνατόν να υπάρξει μειωμένη παραγωγή σπέρματος, εξαρτώμενη από την δόση του θεραπευτικού ιωδίου η οποία συνήθως είναι παροδική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Waldherr C, Pless M, Maecke HR et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616
2. Waldherr C, Schumacher T, Maecke HR et al. Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using 90Y-DOTATOC in neuroendocrine tumors? *Eur J Nucl Med* 2002;29(suppl):S100
3. Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith AJ. *Nuclear Oncology: Diagnosis and therapy*, 2001, pp 103-109
4. Kwekkeboom D, Krenning EP, D Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2004;41(10):1704-1708
5. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL et al. Treatment of patients with gastroenteropancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabeled somatostatin analogue 177Lu-DOTA-Tyr3-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:417-422
6. Anthony LB, Woltering EA, Espanan GD, Cronin MD et al. Indium-111 pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132
7. Valkema R, Jong M, Bakker WH et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [111In-DTPA0] octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med*. 2002;33:110-122
8. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(1Suppl):62S-66S
9. De Long M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2002;43(5):617-620
10. D Jong M, Breeman W, Valkema R et al. Combination radionuclide therapy using 177Lu- and 90Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46:13S-17S
11. O' Donoghue JA, Bardies M, Wheldon TE. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J Nucl Med* 1995;36:1902-1909
12. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M et al. Receptor mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001;28:426-434
13. Teuissen J, Kwekkeboom DJ, Kooij P et al. Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46: 107S-114S.
14. Loh KC, Fitzerald PA, Matthay KK et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with 131_I-MIBG: a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocr Invest* 1997 Dec;20:648-58
15. Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith AJ. *Nuclear Oncology: Diagnosis and therapy*, 2001
16. Lewington VJ. *Endocrine-related Cancer*: 2003(10);497-501

17. Hoefnagel CA, Voute PA, De Kraker J et al. Radionuclide therapy revisited. *Eur J Nucl Med* 1991 ;18 ;408-431
18. Nguyen C, Faraggi M, Giraudet A, de Labriolle-Vaylet C, et al. Long-Term Efficacy of Radionuclide Therapy in Patients with Disseminated Neuroendocrine Tumors Uncontrolled by Conventional Therapy. *J. Nucl. Med.* 2004 45: 1660-1668
19. Guidelines for ¹³¹I-meta Iodo Benzylguanidine Therapy. European Association of Nuclear Medicine Guidelines
20. Monsiers M, Boudewijn B, Bacher K et al. Patient dosimetry for 131-I-MIBG therapy for neuroendocrine tumors based on 123-I-MIBG scans. *Eur J Nucl Med* 2002;29;1581-87
21. Seigo K, Li X, Yokoyama K, et al. Local delivery of ¹³¹I-MIBG to treat peritoneal neuroblastoma. *Eur J Nucl Med* 2003;30: 1246-1250
22. Wagner HN, Wiseman GA, Marcus CS, et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with ⁹⁰Y-labelled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med.* 2002; 43:267-272
23. David M. Goldenberg. Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies. *J. Nucl. Med.* 2002 43: 693-713
24. Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med.* 2005 Jan;46 Suppl 1:115S-27S.
25. Juweid M. Radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin lymphoma: from clinical trials to clinical practice. *J Nucl Med* 2002;43(11):1507-1527.
26. Goldenberg DM, Sharkey RM. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma revisited. *J Nucl Med.* 2005 Feb;46(2): 383-4
27. Britton KE. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 2004;45:924-925
28. Hernandez MC, Knox SJ. Radiobiology of radioimmunotherapy with ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Semin Oncol.* 2003;30(suppl):6-10
29. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med.* 2003;44:465-474
30. Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al. Final results of a randomized controlled study of the Zevalin radioimmunotherapy regimen versus a standard course of rituximab immunotherapy for B-cell NHL [abstract]. *Blood.* 2000; 96: 3591
31. Witzig TE, White CA, Flinn, IW, et al. Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma [abstract]. *Blood.* 2000; 96(part 1): 507a
32. Richard L. Wahl Tositumomab and ¹³¹I Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2005 46: 128S-140S
33. Winter JN, Inwards D, Erwin W, et al. Phase I trial combining ⁹⁰Y Zevalin and high-dose BEAM chemotherapy with hematopoietic progenitor cell transplant in relapsed or refractory B-cell NHL [abstract]. *Blood.* 2001;98: 677a-678a
34. Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith AJ. *Nuclear Oncology: Diagnosis and therapy*, 2001
35. Βαϊνάς Η, Καλδρυμίδης Φ. *Οι κακοήθεις όγκοι του θυροειδούς αδένος*, 1994
36. Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith AJ. *Nuclear Oncology: Diagnosis and therapy*, 2001, pp 197-217
37. Ridgeway EC. Clinician evaluation of a solitary thyroid nodule. *J Clin Endocrin Metab* 1992;8:215-224
38. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrin Metab* 2001;86:1447-1463
39. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrin Metab* 2000;85:175-178

40. Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology* 1999;13 (suppl 11A):391-442
41. British Thyroid Association 2002. Guidelines for the management of differentiated thyroid cancer in adults. <http://www.british-thyroid-association.org/guideline.htm>
42. Mansi L, Moncayo R, Cucurullo V et al. Nuclear Medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid cancer. *Quart J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:82-95
43. EANM procedure guidelines for therapy with iodine-131. http://www.eanm.org/scientific_info/guide_hhtml
44. Kalinyak JE, McDougall IR. Whole-body scanning with radionuclides of iodine, and the controversy of "thyroid stunning". *Nucl Med Commun*. 2004 Sep;25(9):883-9
45. Dam HQ, Kim SM, Lin HC, Intenzo CM. 131I therapeutic efficacy is not influenced by stunning after diagnostic whole-body scanning. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):527-33
46. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M et al. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human TSH sufficient by itself to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrin Metab* 2002;87:3242-3247
47. Haugen BR, Pacini F, Reiners C et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrin Metab* 1999;84:3877-3885.
48. David a, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R et al. Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42:1470-1475
49. Hauger BR, Ridgway EC, McLaughlin BA et al. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:37-43
50. Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. Recombinant human thyrotropin is helpful in the follow-up and 131I therapy of patients with thyroid cancer: a report of the results and benefits using recombinant human thyrotropin in clinical routine. *Thyroid*. 2005 Apr;15(4):371-6
51. Demers LM, Spencer CA 7-13-2002 Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG.stm
52. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyanm et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrin Metab* 1998;83:1121-1127.
53. Spencer CA, Wang Cc. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-863
54. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-957
55. Mazzaferri EL, Robbins J, Spencer A et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma 2003;86:1433-1441
56. Pacini F, Capezzone M, Elisei R et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrin Metab* 2002;87:1499-1501.
57. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E et al. 131-I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-276.
58. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F et al. Long term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from DDT. *J Clin Endocrin Metab* 1986;63:960-967
59. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results? *J Nucl Med* 2005;46:1164-70
60. Biscontini G, Possa M, Sara R, Milella M,

- Rossetti C. Diagnostic modalities in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with high thyroglobulin levels and total body Iodine-131 negative: PET/CT use after recTSH. *Minerva Endocrinol.* 2004 Dec;29(4):151-60
61. Mazzaferri E. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 2005;46:1164-1170.
 62. Medvedec M. Thyroid stunning in vivo and in vitro. *Nucl Med Commun.* 2005 Aug;26(8):731-5.
 63. Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C. Impact of ¹³¹I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med.* 2004; Apr;45(4):619-25.
 64. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. *Thyroid.* 2003 Apr;13(4):333-40. Review.
 65. Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ, Cheema A, Postal ES, Cooper JA. Influence of diagnostic and therapeutic doses on thyroid remnant ablation rates. *Nucl Med Commun.* 2003 May;24(5):489-95