

갑상선암의 방사성요오드 치료에서 선량평가에 기반한 치료용량 결정의 방법과 임상적 유효성

서울대학교 의과대학 핵의학학교실

팽진철, 정준기

Methods and Clinical Efficacy of Dosimetry-Based Treatment in Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer

Jin Chul Paeng and June-Key Chung

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Radioiodine (RI) therapy is one of the key factors for the good prognosis of differentiated thyroid cancers. Currently, most of RI treatments are performed with predetermined fixed dose of RI, whereas strict dose adjustment is made in chemotherapy or external radiotherapy for cancer treatment. Although fixed dose methods have been practically effective in RI therapy hitherto, dose determination with individual radiation dosimetry is theoretically superior to use of empirical fixed dose, for maximization of treatment effect and minimization of adverse events. The theoretical superiority of dosimetry-based dose determination is not yet directly supported by clinical data of real world; however, indirect results support the use of dosimetry-based dose determination in several specific patient groups. In this review, the basis of dosimetry is briefly discussed with regard to necessity and practical methods. Additionally, the efficacy of dosimetry is also discussed through the data of clinical studies so far.

Key Words: Thyroid cancer, Radioiodine, Dosimetry, Fixed dose

서 론

갑상선암은 최근 발생이 꾸준히 증가하여 2012년 기준 우리나라에서 연간 46,000여 건 이상이 발생할 것으로 추산되고 있으나, 이에 반해 사망률은 매우 낮아 같은 해 360명 가량의 사망이 추정된다.¹⁾ 이러한 낮은 사망률에는 갑상선암 자체의 생물학적 특성이 가장 큰 요인이 되지만, 방사성요오드(radioiodine, RI) 치료라는 효과적인 치료 수단이 있다는 것도 주요한 요인이 되고 있다. RI 치료는 수술 후 잔여 갑상선제거(ablation)와

전이 또는 재발 병소의 치료 목적으로 사용되는데 전이, 재발 병소의 치료 목적으로는 5.55 GBq (150 mCi) 이상의 고용량을 사용하고, 잔여 갑상선제거 목적으로는 질환의 위험도에 따라 1.1-5.6 GBq (30-150 mCi) 정도의 다양한 용량을 사용하고 있다.

일반적으로 종양의 항암 약물 또는 방사선 치료에 있어서는 뚜렷한 용량-반응 관계를 관찰할 수 있는데, 이러한 관계는 정상 세포에 대한 영향에 있어서도 마찬가지이기 때문에 이들 사이의 안전역을 확보하는 것이 중요하다(Fig. 1). 이러한 목표를 달성하기 위해서 세밀한 용량 조절을 시행하는데, 항암 약물치료의 경

Received September 27, 2012 / Revised November 14, 2012 / Accepted November 30, 2012

Correspondence: June-Key Chung, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-3341, Fax: 82-2-745-7690, E-mail: jkchung@snu.ac.kr

Copyright © 2013, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

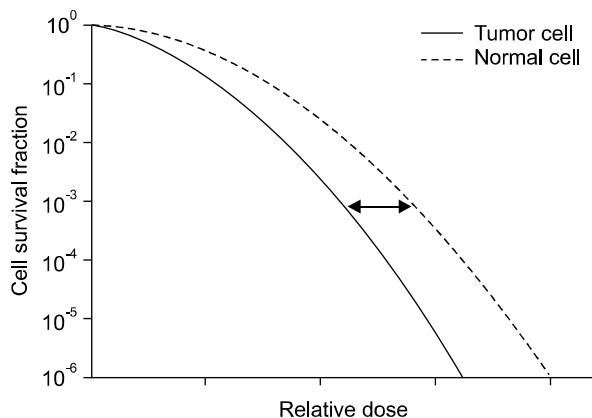


Fig. 1. Dose-response relationships of tumor and normal cells in radiation therapy.

우 개인별로 체중 또는 체표면적당 투여량을 조절하여 혈중 농도를 일정하게 맞추고, 외부 방사선 치료에서는 선량의 공간적 분포를 조절하여 표적 부위와 주변 조직 간의 선량 차이를 두기 위하여 노력한다. 이에 반해 갑상선암의 RI 치료에서는 이와 같은 개인별 용량 조절을 하지 않고 고정용량(fixed dose)을 이용하여 치료를 시행하는 경우가 더 일반적인데(Table 1), 갑상선암의 RI 치료가 대개 넓은 안전역을 가지기 때문에 고정용량법을 사용하는 데 있어서 별문제가 없기는 하지만 더욱 효과적이고 안전한 치료를 위하여 선량평가(dosimetry)를 통한 용량 조절이 필요하다는 주장도 꾸준히 이어져 왔다.

여기서는 갑상선암의 RI 치료에 있어 선량평가를 통한 용량 조절의 필요성을 살펴보고 선량평가 방법 및 그러한 방법의 실제 임상적 유효성을 검토해 보고자 한다.

선량평가에 따른 용량 조절의 일반적 필요성

항암치료에서 약물농도나 방사선량의 조절은, 표적 부위에 대한 효과는 최대화하고 정상 조직의 손상을 최소화하는 것을 목표로 한다. 갑상선암에 대한 RI 치료의 경우 표적 부위는 종양이나 잔여 갑상선이고, 방사선에 의해 손상 받을 수 있는 주요 정상 조직은 골수, 폐, 침샘 등이다. 표적 부위에 대해서는 가능한 한 많은 방사선량을 줄수록 더욱 큰 치료 효과를 기대할 수 있다. 일반적으로 갑상선암의 경우에는 과거 시행된 선량평가 연구에서 80-85 Gy 이상의 방사선량이 필요하다고 보고된 바 있으며,^{4,5)} 이러한 값이 RI 치료에 있어

Table 1. Commonly recommended dose for RI therapy of thyroid cancer

	Van Nostrand et al. ²⁾	Yi et al. ³⁾
Local lymph node metastasis	150-175 mCi	
Lung metastasis	175-200 mCi	100-200 mCi*
Bone metastasis	200 mCi	

*In case of lung metastasis, it is considered to control whole-body remaining dose at 48 hours under 80 mCi

최소 필요량을 정하는 지표가 된다.

반대로 정상 조직에 대한 방사선 영향은 최대 제한량을 정하는 지표가 된다. 방사선의 인체 영향은 결정론적(deterministic) 효과와 확률론적(stochastic) 효과로 나누는데, 방사선 치료에서는 직접적 조직 손상에 해당하는 결정론적 효과만을 고려하고 발암이나 유전적 이상처럼 장애의 발생 확률을 높이는 확률론적 효과는 대개 고려하지 않는다. 다만, 갑상선암의 경우 장기 생존율이 높기 때문에 이에 대한 고려가 필요할 수도 있다. RI 치료에서 직접적 조직 손상의 대상이 되는 가장 중요한 장기는 골수로서, Benua 등⁶⁾이 2 Gy 이하의 골수 방사선량에서는 심각한 골수 장애가 발생하지 않았다고 보고한 이후, 여러 연구를 통해 2-3 Gy가 골수 선량의 제한치로 이용되고 있다. 또 다른 주요 장기인 폐와 관련하여, 같은 연구에서 RI 투여 48시간째 전신 잔류방사선량이 2.96 GBq (80 mCi) 이하이면 폐섬유화가 관찰되지 않았다고 보고하였고, 이에 해당하는 선량으로 25-27 Gy 가량이 폐의 선량 제한치로 이용되고 있다.⁷⁻⁹⁾ 침샘의 경우, 손상이 환자의 삶의 질에 미치는 영향은 적지 않으나 손상에 대한 역치가 설정되어 있지는 않다. 고환이나 난소에 영향을 미쳐 불임을 유발하는 방사선량은, 급성조사로 가정하더라도 남성의 경우 108 GBq (4.0 Ci), 여성의 경우 48-116 GBq (1.8-4.3 Ci) 이상이 역치로 계산되기 때문에 일상적 투여량에서는 역시 이에 대한 별다른 고려가 필요하지 않다.

한편 확률론적 영향 측면에서는 환자의 2차 암 발생과 유전적 영향이 주요한 고려 대상이 된다. 1990년대의 여러 연구에서는 RI 치료가 환자의 2차 암 발생과 통계적으로 유의한 관계를 보이지 않았던 것으로 보고되었으나,¹⁰⁻¹²⁾ 보다 이후의 연구에서는 일정 정도의 상관관계가 보이고 있다. 유럽에서 시행된 한 대규모 후향적 역학 연구에서는 뼈, 연조직, 대장, 침샘 등의 고형암과 백혈병이 RI 치료 용량에 비례하여 증가하는 것으로 보고하였다.¹³⁾ 이 연구 결과를 포함한 보다 최근의 메타 분석 연구에서는 RI 용량과의 직접적 관련

성은 보지 못하였으나 RI 치료를 받은 환자에서 백혈병과 고형암이 각각 2.5배, 1.19배 증가하는 결과를 얻었다.¹⁴⁾ 이 연구와 동일한 환자 데이터베이스를 분석한 또 다른 연구에서도 저위험 갑상선암 환자에서 RI 치료 후 침샘암과 백혈병의 일부 증가를 보고하였다.¹⁵⁾ 이러한 2차 암 발생은, 절대 빈도로는 많지 않지만 고려하여야 할 대상이다. 반면 또 다른 주요한 확률론적 위험인 유전적 영향에 관해서는 RI 치료 후 그 자녀들에게서 유전적 이상이나 암 발생의 증가는 보고된 바 없다.

이와 같은 결과들을 고려할 때, 환자군에 따라 판단의 목적은 다를 수 있겠으나 안전도가 확보되는 최대용량 또는 효과가 확보되는 최소용량 등에 대한 계산과 적용이, 치료 효과의 최대화와 부작용의 최소화에 도움이 될 것으로 볼 수 있다.

선량평가 방법

체내에 투여된 방사능에 의한 조직의 방사선영향은 medical internal radiation dosimetry (MIRD) 개념에 의해 다음의 수식과 같이 계산한다.

$$\bar{D}(r_t) = \sum_s A_0 \cdot f_s \cdot \frac{T_{1/2}}{e} \cdot S(r_t \leftarrow r_s)$$

$\bar{D}(r_t)$: 해당 방사능에 의한 표적(target) 장기의 방사선량 합계

A_0 : 초기 방사선량

f_s : 원인(source) 장기의 방사능 축적 분획

$T_{1/2}$: 방사능의 체류시간(residence time)

$S(r_t \leftarrow r_s)$: 원인 장기로 인해 표적 장기가 받는 방사선 노출량 상수

이러한 계산을 위해서 필요한 자료는, (1) RI 투여 후 특정 부위에 섭취되는 방사능 분율과 (2) 방사능의 해당 부위 체류시간이다. 보다 정밀한 개인별 계산을

위해서는 장기 간의 공간적 관계 역시 알아야 할 자료이지만, 대략적으로 이 두 가지 자료를 통해 계산할 수 있다. 특정 부위에 섭취되는 방사능 분율은 직접적인 검체 채취나 스캔 영상 검사를 통해 얻을 수 있고, 해당 부위에서의 체류시간은 검체나 영상을 시간대별로 반복하여 얻음으로써 구할 수 있다.

Benua 등⁶⁾은 이러한 방법을 적용하여 최초로 실용적인 선량평가 임상 연구를 수행하였는데, 추적자로서 소량의 I-131을 투여한 후 96시간까지 6회에 걸쳐 혈액과 소변을 채취하고 전신의 방사능 계수를 측정함으로써 골수의 선량을 계산하였다. 이러한 방식은 엄밀하게는 혈액의 선량을 측정하는 것이지만 골수가 혈액과 같은 선량을 받는다는 전제하에 이를 계산하였고, 여기서 골수 선량 2 Gy라는 제한치를 제시하여 이후 많은 연구에서도 이 값을 활용하였다. 혈액이나 전신의 방사선량을 반복 측정하여 혈액 또는 골수의 선량을 구하는 방식은 이후 여러 연구자들이 약간씩의 변화를 주어 활용하였는데 그러한 예는 Table 2에 요약된 바와 같다.

이와 같이 혈액에서의 방사능 평가를 통해 선량을 평가하는 방식은, 가장 중요한 선량 제한 장기인 골수의 선량을 평가할 수는 있지만 다른 장기에 대한 선량은 평가할 수가 없기 때문에 영상을 통해 개별 장기의 선량을 평가하는 방법이 함께 연구되어 왔다. 전·후면 평면 영상을 이용하여 시간대별로 각 장기의 방사선량을 평가하는 것이 가장 기본적인 방법이고, 최근에는 크기와 위치 같은 정확한 해부학적 정보를 함께 제공해 줄 수 있는 SPECT/CT나⁹⁾ I-124 PET/CT를 이용하는 선량평가법이 제시되고 있다.²⁰⁻²⁵⁾ 이러한 영상 기반의 선량평가를 이용하면 장기별 선량을 더욱 정확히 평가할 수 있다. 선량평가법에 대한 보다 체계적인 정보는, 관련된 가이드라인과 종설 논문을 통해 얻을 수 있다.^{26,27)}

다만, 추가적인 검사 시행에 따른 시간과 비용의 문제는 차치하고라도 선량평가법이 가지는 현실적 문제

Table 2. Modified dosimetry methods to evaluate dose of bone marrow

Authors	Major modification
Benua et al. ⁶⁾	Monoexponential curve fitting using measurements of blood, urine, and whole body counts, 6 times until 96 hours
Wahl et al. ¹⁶⁾	Substitution of whole body counting with imaging
Furhang et al. ¹⁷⁾	Use of only image counting without blood sampling
Hermanska et al. ¹⁸⁾	Biexponential curve fitting
Hänscheid et al. ¹⁹⁾	Simplified calculation using single measurement at 48 hours

점은 고려하여야 한다. 먼저 선량평가를 시행하는 동안 갑상선호르몬 중단 및 저요오드 식이 기간이 늘어나 환자의 불편이 증가하는 문제가 있다. 또한, I-131로 선량평가를 시행할 경우, 이때 투여된 I-131이 비록 소량이지만 잔여 갑상선 또는 갑상선암에 방사선 영향을 주어 일시적으로 대사가 저하되는 현상, 소위 “thyroid stunning”이 나타날 수 있다는 주장이 꾸준히 제기되고 있다. I-123을 이용하면 이러한 우려를 덜 수 있으나, I-124의 경우에는 I-131의 β^- 선과 인체 영향이 같은 β^+ 선을 내기 때문에 thyroid stunning의 가능성을 배제할 수 없다. 또 I-124의 경우에는 고에너지 사이클로트론을 이용하여 생산하여야 하므로 우리나라에서 공급이 아직 원활하지 않다는 측면도 있다.

선량평가에 기반한 용량 조절의 임상적 유효성

현재 일반적으로 이용되고 있는 고정용량 치료법에 비하여 선량평가에 기반한 용량 조절 치료법이 실제로 어떠한 임상적 유효성을 가지는가의 문제는, 전반적으로 예후가 좋은 갑상선암의 특성상 장기간의 대규모 연구가 필요하기 때문에 직접적으로 비교한 연구가 거의 없으나 간접적 데이터를 통해 그 유효성을 유추해 볼 수 있다.

먼저, 선량평가 활용 치료법의 유효성을 종양의 치료 효과 측면에서 검토해 보면, Sgouros 등²⁸⁾은 자체적으로 개발한 I-124 PET 기반 선량평가법인 3D-ID를 이용하여 15명 환자의 56개 전이 종양에 대하여 선량평가를 시행하고 3.8-16 GBq (100-420 mCi) I-131을 이용하여 치료한 결과를 보고하였다. 이 연구에서 개별 종양이 받은 선량은 1.2-540 Gy까지 매우 넓게 나타나 투여한 용량이 과소 또는 과다했으므로 판단할 수 있는 근거가 되었고, 심지어는 동일한 환자 내에서도 종양에 따라 19-43 Gy로 선량 분포가 꽤 넓음을 보여 주었다. 비슷한 연구로서, Jentzen 등²³⁾은 17명 환자의 37개 종양에 대해 I-124 PET 선량평가를 실시하였는데, 여기서도 선량이 낮은 종양 군은 평균 2.6 Gy/GBq, 높은 군은 89.7 Gy/GBq의 병소 선량을 보여 변이가 매우 넓게 나타났다. 실제 이는 임상에서도 흔히 경험할 수 있는 현상으로, RI 치료 후 섭취가 높은 종양과 낮은 종양의 넓은 변이를 볼 수 있는 것과 같다. 이 연구들은 섭취가 낮은 종양에 대해서는 더 높은 용량을 투여하고 반대의 경우에는 낮은 용량을 투여하는 것이 필요하다는 근거를 제시한 것으로 볼 수 있다.

보다 직접적인 유효성 평가 연구로서, Verburg 등²⁹⁾은 잔여 갑상선제거를 시행하는 환자에서 선량평가를 시행한 후 치료 성공률을 평가하였는데, 치료 성공률은 RI 투여량과는 상관이 없고 혈액 선량과 상관관계를 가진다고 보고하여 선량평가의 의미를 부여하였다. Klubo-Gwiedzinska 등³⁰⁾은 국소진행 또는 전이 병소에 대해 선량평가 후 용량을 결정하는 병원과 고정용량을 사용하는 병원에 대한 직접 비교 연구를 수행하였는데, 국소진행과 전이 환자에 대해 고정용량법은 각각 평균 149, 164 mCi를 사용하였고 선량평가 후 용량 결정법은 각각 평균 304, 251 mCi를 사용하였다. 즉, 선량평가 군에서 더 많은 용량을 사용하였고 그 결과로 유의하게 많은 완전관해 결과를 얻었음을 보고하였으며, 이것이 현재까지 종양의 치료 효과를 직접 비교한 거의 유일한 연구이다.

선량평가가 골수기능 보호에 도움이 되는지에 대해서도 간접적인 근거들이 제시된 바 있다. Kulkarni 등³¹⁾은 7.4 GBq (200 mCi)의 고정용량을 투여한 환자에서 선량평가 시행 후 11%의 환자가 골수 선량 2 Gy를 넘었음을 관찰하였고, Tuttle 등³²⁾은 이처럼 골수 선량 제한치를 넘는 경우가 고령 환자에서 더욱 흔함을 보고하였다. 이는 고령이나 기타 전신 질환으로 대사의 변화가 예상되는 환자들은 고용량 치료를 시행할 경우 선량평가를 통한 골수 선량 제한 및 보호가 필요함을 시사하는 소견이다. 한편 갑상선암에서 선량평가를 통해 최대안전용량(maximal safe dose)을 투여하여 골수에 대한 방사선 장애 없이 치료 효과를 높이하고자 하는 시도도 이어졌다. Dorn 등³³⁾은 자신들이 개발한 선량평가법을 이용하여 골수 선량이 3 Gy 이하가 되는 최대용량을 계산하여 104명의 환자에서 치료를 시행하였다. 이 연구에서 최대 안전용량은 7.4-37.9 GBq (200-1040 mCi)로 계산되었는데, 이러한 용량에서 골수에 영구적인 기능장애가 남은 경우는 없었고, 종양에는 100 Gy 이상의 선량을 줄 수 있었던 경우 완전관해를 볼 수 있었다고 보고하였다. 우리나라에서 시행된 연구로, Lee 등³⁴⁾은 46명의 RI 치료 불응성 환자에서 Benua의 선량평가 방법에 따라 골수 선량 2 Gy가 되는 최대안전용량을 계산하여 9.25-16.7 GBq (250-450 mCi)를 투여하였고, 48%의 환자에서 완전 또는 부분관해를 관찰하였다. 이 연구에서는 3명의 환자가 골수 기능의 일부 장애가 남았다고 보고하였다. 이러한 연구 결과는 비록 직접적인 비교 연구는 아니지만, 선량평가를 통한 최대안전용량 결정이 안전성 확보에 도움이 되며, 치료 불응성 환자 등에서 유효하게 사용될 수 있음을

시사한 것으로 볼 수 있다.

골수 이외의 장기에 대해서 선량평가를 시행하는 것은 주로 폐와 침샘이 대상이 되었다. 폐는 미만성 전이가 있는 경우 전이 병소의 치료를 위해 RI를 투여함으로써 폐섬유화 등의 부작용이 생길 것이 우려되기 때문인데, 정상 폐 실질과 전이 병소를 구분할 수 없을 때는 폐 선량이 과도하게 평가되었으나 SPECT/CT와 같이 해부학적 구분이 가능한 방법으로 선량을 평가하면 폐에 대해 더욱 특이적으로 선량을 계산할 수 있었다.⁹⁾ 이에 대해서는 향후 I-124 PET/CT를 이용하는 방법이 더욱 유효할 것으로 기대된다. 침샘은 손상 시 실질적으로 환자의 삶의 질을 악화시키는 주요한 요인이 되기 때문에 보호를 목적으로 선량 평가를 실시하는 연구가 이어졌다. 비타민 C를 투여하거나 침샘 자극, 재조합 사람 갑상선자극호르몬(rhTSH) 등의 사용 시에 침샘 선량의 변화가 주로 평가되었다. 대개 침샘은 평균 0.2-0.3 Gy/GBq의 선량을 받는 것으로 보고되었는데,^{22,23,35-37)} 다만 침샘 손상이 발생하는 역치 선량에 대해서는 아직 분명한 값이 없기 때문에 이러한 선량 평가를 활용하여 침샘 보호를 위한 제한치를 설정하기에는 근거가 부족하다.

선량평가에 기반한 용량 결정법의 근거와 유효성에 관해서는 최근의 잘 정리된 종설 논문을 함께 참조하면 좋을 것이다.³⁸⁾

결 론

갑상선암의 RI 치료에서 선량평가에 기반한 용량 결정법은 고정용량법에 비하여 이론적으로 더 나은 방법이지만, 실제적, 기술적 어려움에 비하여 아직 임상적 유효성이 뚜렷이 밝혀지지 않아 널리 쓰이고 있지는 않다. 그러나 고령의 환자, 심장이나 신장의 질환 등이 동반되어 요오드 대사에 변이가 있을 것으로 생각되는 환자, 다른 약제 사용이나 기타 조건으로 인해 골수 억제에 대한 세밀한 관리가 필요한 환자 등에서 고정용량 치료를 시행하여야 할 때, 골수 보호를 위해 선량평가를 시행하는 것이 필요할 것이다. 또, RI의 섭취가 높지 않아 치료 불응성을 보이는 종양에서는 최대안전용량을 투여하여 치료 효과를 높이거나 할 경우에도 선량 평가에 의한 용량 결정법이 권장된다. 한편, 어린이 환자 등에서는 장기적 효과를 고려하여 유효한 최소 용량을 계산하기 위한 목적으로 시행하는 것도 적극적으로 고려하여야 한다. 이러한 개별 적응증에서 선량평가를 통한 용량 결정법의 유효성은 향후 임상연구를

통해 밝혀질 것으로 기대된다.

중심 단어: 갑상선암, 방사성요오드, 선량평가, 고정용량.

References

- 1) Jung KW, Park S, Won YJ, Kong HJ, Lee JY, Seo HG, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2012. *Cancer Res Treat* 2012;44(1):25-31.
- 2) Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12(2):121-34.
- 3) Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Endocrinol Metab* 2010;25(4):270-97.
- 4) Maxon HR 3rd, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, 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(6):1132-6.
- 5) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309(16):937-41.
- 6) Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-82.
- 7) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
- 8) Sgouros G, Song H, Ladenson PW, Wahl RL. Lung toxicity in radioiodine therapy of thyroid carcinoma: development of a dose-rate method and dosimetric implications of the 80-mCi rule. *J Nucl Med* 2006;47(12):1977-84.
- 9) Song H, He B, Prideaux A, Du Y, Frey E, Kasecamp W, et al. Lung dosimetry for radioiodine treatment planning in the case of diffuse lung metastases. *J Nucl Med* 2006;47(12):1985-94.
- 10) Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G, Larsson LG, Lindberg S, et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991;64(1):159-63.
- 11) Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36(1):21-7.
- 12) Ishikawa K, Noguchi S, Tanaka K, Fukuda A, Hirohata T. Second primary neoplasms in thyroid cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1996;87(3):232-9.
- 13) Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-44.
- 14) Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic

- review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19(5):451-7.
- 15) Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011;117(19):4439-46.
 - 16) Wahl RL, Kroll S, Zasadny KR. Patient-specific whole-body dosimetry: principles and a simplified method for clinical implementation. *J Nucl Med* 1998;39(8 Suppl):14S-20S.
 - 17) Furhang EE, Larson SM, Buranapong P, Humm JL. Thyroid cancer dosimetry using clearance fitting. *J Nucl Med* 1999;40(1):131-6.
 - 18) Hermanska J, Karny M, Zimak J, Jirsa L, Samal M, Vlcek P. Improved prediction of therapeutic absorbed doses of radioiodine in the treatment of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2001;42(7):1084-90.
 - 19) H nscheid H, Lassmann M, Luster M, Kloos RT, Reiners C. Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1283-9.
 - 20) Freudenberg LS, Jentzen W, Marlowe RJ, Koska WW, Luster M, Bockisch A. 124I-iodine positron emission tomography/computed tomography dosimetry in pediatric patients with differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(10):690-3.
 - 21) Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Fromke C, Marlowe RJ, Heusner T, et al. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: 124I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(12):2267-76.
 - 22) Jentzen W, Balschuwweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/(CT) imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(12):2298-306.
 - 23) Jentzen W, Hobbs RF, Stahl A, Knust J, Sgouros G, Bockisch A. Pre-therapeutic (124I) PET/(CT) dosimetry confirms low average absorbed doses per administered (131I) activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(5):884-95.
 - 24) Sgouros G, Hobbs RF, Atkins FB, Van Nostrand D, Ladenson PW, Wahl RL. Three-dimensional radiobiological dosimetry (3D-RD) with 124I PET for 131I therapy of thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38 Suppl 1:S41-7.
 - 25) Van Nostrand D, Khorjekar GR, O'Neil J, Moreau S, Atkins FB, Kharazi P, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal in the identification of metastasis in differentiated thyroid cancer with 131I planar whole-body imaging and 124I PET. *J Nucl Med* 2012;53(3):359-62.
 - 26) Lassmann M, H nscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(7):1405-12.
 - 27) Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of 124I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38 Suppl 1:S48-56.
 - 28) Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366-72.
 - 29) Verburg FA, Lassmann M, Mader U, Luster M, Reiners C, H nscheid H. The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered 131I activity in thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(4):673-80.
 - 30) Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of 131I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3217-25.
 - 31) Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(10):1019-23.
 - 32) Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2006;47(10):1587-91.
 - 33) Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003;44(3):451-6.
 - 34) Lee JJ, Chung JK, Kim SE, Kang WJ, Park do J, Lee DS, et al. Maximal safe dose of I-131 after failure of standard fixed dose therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med* 2008;22(9):727-34.
 - 35) Jentzen W, Schneider E, Freudenberg L, Eising EG, Gorges R, Muller SP, et al. Relationship between cumulative radiation dose and salivary gland uptake associated with radioiodine therapy of thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27(8):669-76.
 - 36) Liu B, Kuang A, Huang R, Zhao Z, Zeng Y, Wang J, et al. Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of 131I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial. *J Nucl Med* 2010;51(4):618-23.
 - 37) Liu B, Huang R, Kuang A, Zhao Z, Zeng Y, Wang J, et al. Iodine kinetics and dosimetry in the salivary glands during repeated courses of radioiodine therapy for thyroid cancer. *Med Phys* 2011;38(10):5412-9.
 - 38) Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(3):R161-72.