

저용량 대 고용량 방사성요오드 치료

계명대학교 의과대학 동산의료원 핵의학교실

원경숙

Low Dose versus High Dose Radioiodine Therapy

Kyoung Sook Won

Department of Nuclear Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Since 1946, radioiodine (I-131) therapy has been one of the standard treatments for differentiated thyroid cancer (DTC). Recently the occurrence of thyroid cancer was markedly increasing and most of them were limited disease. Several reports said that there is no significant difference of outcome between low and high dose radioiodine therapy in patients with low to intermediate risk category of thyroid cancer. In this review, current effectiveness and toxicity of radioiodine ablation will be compared between low and high dose radioiodine in patient with low to intermediate risk DTC.

Key Words: Thyroid neoplasm, I-131, Therapy, Dose

서 론

분화된 갑상선암에서 방사성요오드(I-131) 치료는 1946년부터 지금까지 표준치료로 사용되어 왔다.¹⁾ 갑상선암은 병기와 상관없이 일차적으로 갑상선절제를 하고, 이후 필요에 따라 방사성요오드 치료를 하고, 평생동안 갑상선호르몬을 투여하여 갑상선기능을 정상화시키고 암의 재발을 감소시키게 된다.

현재 전 세계적으로 가장 많이 사용하는 경험적 방사성요오드 고정치료용량으로 갑상선 수술 후 잔여 갑상선조직의 파괴를 위해 100 mCi, 경부 림프절에 전이가 있는 경우 150 mCi, 원격전이가 있는 경우 175 mCi를 투여해 왔다.²⁾

2006년 유럽갑상선학회(European Thyroid Association, ETA),³⁾ 2009년 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA) 가이드라인⁴⁾ 발표 이후 갑상선암의 방사성요오드 치료에 적지 않은 변화가 있어왔다. 방

사성요오드 치료 중에서도 갑상선 잔여조직 제거는 전 갑상선절제술 또는 아전절제술을 받은 경우 대부분의 환자에서 시행되어 오다가, 최근에는 향후 재발가능성이 매우 낮은 군에서는 방사성요오드 치료는 하지 않게 되었다. 그러나 고위험군에서는 고용량의 방사성요오드 치료가 여전히 추천되며 행해지고 있다.

한편 저위험 또는 중간위험군에서의 방사성요오드 치료는 아직까지 이견이 많으며, 이 글에서 저자는 주로 저위험군과 중간위험군에서의 방사성요오드 치료에 대하여 살펴보고자 한다.

방사성요오드 치료의 이론적 근거

방사성요오드 치료의 목적은 갑상선 수술 후 남아있는 모든 잔여 갑상선조직과 갑상선 암조직을 제거하는 것이다.

방사성요오드 치료는 크게 세 가지로 구분할 수 있다.⁵⁾ 첫째, 갑상선 수술 후 남아있는 잔여 갑상선의 제

Received May 2, 2014 / Revised June 9, 2014 / Accepted June 12, 2014

Correspondence: Kyoung Sook Won, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: 82-53-250-8121, Fax: 82-53-250-8695, E-mail: won@dsmc.or.kr

Copyright © 2015, 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/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

거를 위한 방사성요오드 투여(thyroid remnant ablation), 둘째, 미세암세포가 남아있을 수 있는 상황에서 투여하는 보조적 치료 목적의 방사성요오드 치료(adjuvant radioiodine therapy), 마지막 셋째, 이미 알고 있는 남아있는 잔존암이나, 원격전이 치료를 위한 방사성요오드 치료이다. 임상에서 첫째와 둘째를 명확하게 구분하는 것은 쉽지 않으나, 일반적으로 현미경적으로 갑상선 외 침범이 있는 경우와 림프절 전이가 있는 경우는 미세암 전이가 있을 것으로 생각하고 방사성요오드 치료를 해왔다.

잔여 갑상선조직의 제거는 이후 재발 등을 모니터링 하는 과정에서 행해지는 방사성요오드 전신스캔과 갑상선글로불린 혈중농도 측정 시 검사결과의 특이도를 높이고 해석을 용이하게 해주므로 전갑상선절제술 또는 아전절제술을 받은 경우 대부분의 환자에서 시행되어 왔다. 또한 갑상선 잔여조직 제거 목적으로 투여한 방사성요오드 치료 후 스캔에서 예상치 못한 폐전이를 발견하는 경우도 있어 정확한 병기결정 및 위험도 추정에도 도움이 된다.

갑상선암은 원격전이 등의 진행된 암의 경우에도 방사성요오드 치료에 반응이 좋은 경우가 많아 수술로 제거하지 못한 갑상선암의 경우 최선의 치료로 이용되어 왔으며, 앞으로도 방사성요오드 섭취가 확실한 한, 이에 대해서는 별다른 이견이 없을 것으로 보인다. 원격전이가 있는 경우 방사성요오드 치료 용량 결정은 고정용량 또는 선량평가에 의한 용량 결정으로 나눌 수 있다. 이론적으로는 선량평가에 의한 용량 결정이 더 나은 방법이나, 실제 기술적 어려움에 비하여 임상적 유효성이 확실하지 않아 일부 제한된 환자군에서 추천되고 있다.⁶⁾

원격전이를 이미 알고 있는 경우에도 잔여 갑상선조직의 제거는 매우 중요하다. 방사성요오드는 갑상선여포세포막에 발현된 소듐/요오드 심포터를 통하여 갑상선 세포 내에 들어가게 된 후 베타선을 방출하여 DNA에 직접 또는 간접 손상을 주어 정상 갑상선 세포를 파괴하게 된다.⁷⁾ 분화된 갑상선암 세포에서도 소듐/요오드 심포터가 발현되나, 정상세포에 비하면 적은 편이다. 따라서 정상 잔여 갑상선 세포가 제거되고 나면 갑상선 세포로 들어가는 방사성요오드가 증가되어 치료 효과가 증대될 수 있다.

방사성요오드 치료의 효과

Mazzaferri 등⁸⁾은 방사성요오드 치료를 받은 갑상선

암의 장기추적 결과, 방사성요오드 치료를 받은 군에서 갑상선암의 누적재발률, 사망률 등이 유의하게 낮음을 보고하였고 이후 방사성요오드 치료는 갑상선암의 표준치료로 자리잡았다. Sawka 등⁹⁾은 8280명의 갑상선암 환자들을 대상으로 방사성요오드 치료 유무에 따라 재발률과 원격전이율을 비교하여, 방사성요오드 치료군에서 재발률과 원격전이율이 유의하게 감소하였음을 보고하였다.

최근 갑상선암의 임상상이 변화하고 있다. 즉, 크기가 작은 암 혹은 저 또는 중간 위험군의 암이 많이 증가하였으며, 초음파 등의 진단기술향상에 힘입어 조기 재발 진단이 가능해졌으며, 현미경적 갑상선 외 침범, 미세 림프절전이, 전이림프절의 크기와 분율 등 상세한 병리판독이 행해지고 있다. 이러한 변화에 부응하여 방사성요오드 치료에 대한 재평가가 이루어지고 있으며, 새로운 권고안들이 발표되었다. 즉, 갑상선암 수술 후 방사성요오드 치료는 재발의 위험도에 따라 초저위험군에서는 권고하지 않고, 고위험군에서는 고용량 방사성요오드 치료를 권고하며, 저 또는 중간 위험군에서는 30-100 mCi를 선택적으로 쓰도록 권고하고 있다.^{3,4,10)}

이후 병기 또는 재발위험도 군에 따른 방사성요오드 치료의 효과가 보고되기 시작했다. Jonklaas 등¹¹⁾은 전향적 다기관 연구로 병기에 따라 방사성요오드 치료 효과를 비교하였다. 갑상선암의 크기가 2 cm 미만이고 림프절이나 원격전이가 없는 1 병기 환자군에서는 방사성요오드 치료에 따른 차이가 없었으며, 2 병기 이상의 군에서는 유의한 차이가 있음을 보고하였다. Schwartz 등¹²⁾은 저위험 갑상선암 환자를 대상으로 방사성요오드 치료에 따른 재발과 사망률을 비교하였을 때 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 최근에는 중간위험도 환자들을 대상으로 한 연구에서도 방사성요오드 치료 유무에 따른 재발률의 차이가 없다는 결과가 일부 보고되면서 방사성요오드 치료범위가 점차 감소하고 있는 추세이다.^{13,14)}

다른 한편, 미세갑상선암 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 10% 정도의 재발률이 보고되었으며, 이는 국소림프절전이, 방사성요오드 투여로 인한 잔여 갑상선 제거, 초기치료(전 또는 아전갑상선절제술과 방사성요오드 투여)에 의하여 유의한 차이를 보였고 정확한 재발감시를 위해 전 또는 아전갑상선절제술 후 방사성요오드를 이용한 갑상선 잔여조직 제거가 적절한 초기치료일 수 있다는 보고들도 있다.^{15,16)}

최근 연구보고들을 요약하면, 고위험군이 아닌 갑상

선암 환자에서의 방사성요오드 치료는 재발률 감소에 대하여는 아직 이견이 있고, 사망률 감소효과는 없는 것으로 보인다.

방사성요오드 치료의 부작용

방사성요오드 치료는 전처치 과정이 중요하다. 이 과정은 갑상선자극호르몬을 증가시키는 것과 저요오드 식이가 주가 된다. 갑상선자극호르몬을 증가시키려 갑상선호르몬을 중단하면 일부 환자에서 심한 갑상선 기능 저하증상이 나타날 수 있다. 또한 방사성요오드의 섭취를 증가시키기 위하여 약 2주간 저요오드 식이를 하게 되는데 이 과정 또한 환자를 힘들게 한다. 즉 갑상선 환자의 삶의 질이 떨어지게 된다.¹⁷⁾

방사성요오드를 투여하게 되면 조기 부작용으로 방사선위염, 타액선 종창 및 불편감, 수술 부위가 붓는 느낌 등을 호소하며, 후기 부작용으로 입 마름, 유루증, 이차암의 발생, 월경불순 등이 발생할 수 있다. 이러한 부작용들은 대부분 방사성요오드 투여 용량과 관련 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾

방사성요오드 치료를 받은 환자들이 가장 많이 호소하는 증상은 침샘과 관련된 것이다. Rosario 등¹⁸⁾의 전향적 연구에서 30 mCi, 100 mCi, 150 mCi를 투여한 군을 비교하였을 때 30 mCi 투여군에서는 침샘관련 증상이 없었으나, 100 mCi, 150 mCi를 사용한 군에서는 증상발생률이 유의하게 높았으며, 150 mCi 투여군이 100 mCi 투여군보다 높았다.

다른 한편으로 이차암 발생위험에 대한 몇몇 연구가 발표되었다.¹⁹⁻²¹⁾ 상대적 위험도의 증가는 약 20%로 보고되었으나, 절대적 위험도의 증가는 매우 적으며 300 mCi 미만의 경우에는 관찰되지 않았다. Lang 등²²⁾의 연구에서도 방사성요오드 치료군에서 이차암의 발생률은 13.5%로 대조군의 3.1%에 비하여 유의하게 높았으며, 누적 방사성요오드 투여량이 유일한 독립적 위험인자였다.

방사성요오드 치료 용량 결정: 저용량 대 고용량

암의 치료 목적으로 재발률과 사망률을 낮추는 것, 환자의 고통을 줄여 주어 삶의 질을 높이는 것을 들 수 있으며 갑상선암의 경우도 마찬가지다. 갑상선암 수술 후 방사성요오드 치료 결정도 결국은 위험과 이익을 저울질하여 결정하여야 할 것이다.⁵⁾

갑상선암의 진단과 치료, 그리고 재발 여부를 모니터링할 때 초음파의 역할이 최근 몇 년 동안 두드러지게 됨에 따라 방사성요오드 전신촬영의 역할은 상대적으로 감소하게 되었다. 이에 따라 방사성요오드 치료도 축소되는 경향을 보이고 있으며 환자들의 삶의 질이 화두로 대두됨에 따라 방사성요오드 치료 용량도 감소하는 추세이다. 그러나 초음파검사는 병변을 발견하는 데는 예민하나, 그 병변의 특성을 정의하기는 어려울 수 있다. 또한 갑상선절제 부위의 잔여 갑상선을 방사성요오드로 제거한 후에 시행하는 초음파 추적검사가 더 용이할 수도 있다.²³⁾ 이에 대한 것은 아직 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

초저위험군의 경우 방사성요오드 치료는 하지 않는 것이 일반적이나, 환자가 전 또는 아전갑상선절제술을 받은 상태라면 경우에 따라서 향후 재발에 대한 진단 용이성 등을 고려하여 저용량 방사성요오드 투여를 고려할 수 있다.

저위험군의 경우 방사성요오드 치료는 생략할 수도 있고 저용량을 투여하여 갑상선 잔여조직을 제거할 수도 있다.²⁴⁾ 이는 관련된 의사와 환자가 충분히 대화 후 결정해야 할 것이다. 최근에는 유전자재조합갑상선자극호르몬을 투여하여 방사성요오드 치료에 필요한 갑상선자극호르몬을 높여 갑상선기능저하증을 피할 수 있는 방법도 생겼고, 저요오드 식이도 다양해져 환자들의 불편감을 대폭 줄일 수 있게 되었다. 더군다나 30 mCi 정도의 저용량 방사성요오드는 침샘이나 이차암 등의 후기 부작용이 거의 없고, 조기 부작용도 미미한 정도이다. 따라서 아전 또는 전갑상선절제술 후 저용량 방사성요오드 치료로 갑상선 잔여조직 제거를 하는 것이 향후 재발에 대한 진단 용이성 등을 고려할 때 이득이 더 많을 수도 있다.

Bal 등²⁵⁾은 50 mCi 이하의 저용량 방사성요오드 용량에 따른 갑상선 잔여조직 제거 성공률에 대한 연구 결과 25 mCi 이상의 용량을 사용한 경우 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 또한 이후 100 mCi를 추가하여 시행한 연구에서도 세 군 사이의 성공률에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.²⁶⁾

중간위험도군에 대하여 ATA는 선택적인 방사성요오드 치료를 권하였고, 30-100 mCi의 방사성요오드를 투여하도록 하였다. 2012년 New England Journal of Medicine에 나란히 실린 두 논문에서 30 mCi와 100 mCi의 갑상선 잔여조직 제거 성공률은 차이가 없음을 보고하였으나,^{27,28)} 일부 논문에서는 성공률은 용량이 높을수록 높았으나, 재발률 등에는 차이가 없음을 보

고하기도 하였다.^{29,30)}

저용량 방사성요오드 치료의 이점으로 낮은 독성, 보다 나은 삶의 질, 격리 기간의 단축, 낮은 갑상선 외 방사선 피폭, 저비용 등을 들 수 있다. 저위험 또는 중간위험군을 대상으로 한 최근 대부분의 연구에서 30 mCi의 저용량 치료가 100 mCi 고용량 치료와 비교 시 대등한 치료 효과를 보고하였다.³¹⁻³³⁾ 따라서 선택적 치료가 요망되는 저위험 또는 중간위험군에서 저용량 방사성요오드 치료 용량은 큰 이득이 증명되지 않는 한 저용량 투여가 적당할 것으로 보인다.

결론

갑상선암 환자에서 방사성요오드 치료는 재발과 사망률을 감소시키는 효과적인 방법으로 오랫동안 널리 시행되어 왔다. 그러나 최근 갑상선과 인접부위에 국한된 갑상선암이 대부분을 차지하게 되면서 새로운 국면에 접어들고 있다. 방사성요오드 치료에 대한 지침이 개정되어 치료 대상 환자들이 줄어들었으며, 오랫동안 경험적으로 투여해오던 고정 고용량과 저용량 사이에 유의한 결과 차이가 없음이 연속하여 발표되었다.

지금까지 살펴본 바와 같이 저위험 또는 중간위험군을 대상으로 한 최근 대부분의 연구에서 저용량 방사성요오드 치료가 고용량 치료와 대등한 치료 효과를 보고하고 있고, 저용량 치료가 낮은 독성, 보다 나은 삶의 질, 격리 기간의 단축, 낮은 갑상선 외 방사선 피폭, 저비용 등 여러 가지 장점을 가지고 있으므로 앞으로는 방사성요오드 투여용량이 기존에 비하여 더 낮은 방향으로 진행될 것으로 보인다.

중심 단어: 갑상선암, 방사성요오드, 치료, 용량.

References

- 1) Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med* 2012;53(10):1633-51.
- 2) Park JM. Radioiodine therapy: review of the empiric fixed dose approaches and their selective applications. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(1):34-42.
- 3) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
- 4) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
- 5) Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12):1381-91.
- 6) Paeng JC, Chung JK. Methods and clinical efficacy of dosimetry-based treatment in radioiodine therapy of thyroid cancer. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(1):43-8.
- 7) Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Schlumberger M, Filetti S. Sodium-iodide symporter (NIS) gene expression in lymph-node metastases of papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2000;143(5):623-7.
- 8) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
- 9) Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3668-76.
- 10) 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.
- 11) Jonklaas J, Cooper DS, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Haugen BR, et al. Radioiodine therapy in patients with stage I differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(12):1423-4.
- 12) Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cuffe A, Fieffe S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1526-35.
- 13) Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011;150(6):1242-9.
- 14) Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Di Lorenzo MM, Grewal RK, et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid* 2013;23(6):683-94.
- 15) Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:816386.
- 16) Mihailovic J, Stefanovic L, Stankovic R. Influence of initial treatment on the survival and recurrence in patients with differentiated thyroid microcarcinoma. *Clin Nucl Med* 2013;38(5):332-8.
- 17) Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L, Ezzat S, et al. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors: a qualitative study. *PLoS One* 2009;4(1):e4191.
- 18) Rosario PW, Calsolari MR. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in pati-

- ents with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2013;23(5):617-9.
- 19) Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. *The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):504-15.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. *Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. Surgery* 2012;151(6):844-50.
 - 23) Rosario PW, Tavares WC, Borges MA, Santos JB, Calsolari MR. *Ultrasonographic differentiation of cervical lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma after thyroidectomy and radioiodine ablation: a prospective study. Endocr Pract* 2014;20(4):293-8.
 - 24) Haugen BR. *Radioiodine remnant ablation: current indications and dosing regimens. Endocr Pract* 2012;18(4):604-10.
 - 25) Bal CS, Kumar A, Pant GS. *Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1666-73.
 - 26) Bal C, Chandra P, Kumar A, Dwivedi S. *A randomized equivalence trial to determine the optimum dose of iodine-131 for remnant ablation in differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun* 2012;33(10):1039-47.
 - 27) Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. *Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med* 2012;366(18):1674-85.
 - 28) Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. *Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med* 2012;366(18):1663-73.
 - 29) Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, et al. *Low versus high radioiodine dose in post-operative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. Nucl Med Commun* 2012;33(3):275-82.
 - 30) Kim EY, Kim TY, Kim WG, Yim JH, Han JM, Ryu JS, et al. *Effects of different doses of radioactive iodine for remnant ablation on successful ablation and on long-term recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Commun* 2011;32(10):954-9.
 - 31) Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, et al. *Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1353-60.
 - 32) Valachis A, Nearchou A. *High versus low radioiodine activity in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. Acta Oncol* 2013;52(6):1055-61.
 - 33) Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, Maino F, Memmo S, Claudia C, et al. *Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol* 2013;169(1):23-9.