

第8章 放射性ヨウ素 (RAI) 内用療法

解説8-1 RAI内用療法：定義、適応、方法

2015年の米国甲状腺学会ガイドライン[1]に見られるように、RAI内用療法を、残存腫瘍がないと考えられる患者における正常濾胞細胞除去を目的にした「アブレーション (ablation)」, 微少病巣が残存する可能性のある患者にお

ける「補助療法 (adjuvant therapy)」, 肉眼的残存腫瘍や遠隔転移の存在する患者における「治療 (treatment)」の3つに分類して議論するのが国際的に一般的である[1-3] (表8-1)。わが国においては、以前は「アブレーション」と呼称される症例の多くがここでの「補助療法」であったため、「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」作成時には、これらの用語使用が適切に行われていない印象であったが、昨今はこの定義が正しく用いられるようになってきたと考えられる。

表8-1. RAI内用療法の分類

| 呼称    | アブレーション<br>Remnant ablation | 補助療法<br>Adjuvant therapy                      | 治療<br>Cancer treatment        |
|-------|-----------------------------|---|-------------------------------|
| 対象と意図 | 残存腫瘍がないと考えられる患者における正常濾胞細胞除去 | 画像診断で確認できないが、顕微鏡的な残存腫瘍が存在すると考えられる患者における癌細胞の破壊 | 肉眼的残存腫瘍や遠隔転移が存在する患者における癌細胞の破壊 |
| 目的    | 経過観察の単純化                    | 再発予防, 遅延                                      | 顕在する癌の治療                      |
| 投与量   | 1.1-3.7 GBq<br>(30-100 mCi) | 3.7-5.6 GBq<br>(100-150 mCi)                  | 3.7-7.4 GBq<br>(100-200 mCi)  |

「アブレーション」の主目的は、甲状腺全摘術後のTg値利用の適正化にある。ESTIMABL1試験[4]とHiLo試験[5]により、rhTSHと1.1 GBq (30 mCi) の組み合わせが甲状腺ホルモン休薬法 (thyroid hormone withdrawal method, THW) と7.4 GBq (200 mCi) の組み合わせと同等の効果を示すことが示された。一方で、低リスク患者でアブレーションが必要であるか否かは、頸部超音波、高感度Tg測定 (感度0.1~0.2 ng/ml), TgAbによる術後観察により、全摘術後のアブレーション実施群と再発などに差がないことが複数のデータで示されている[6-10]。国内ではアブレーションに相当する内用療法はほぼ実施されていないと考えられるが、この情報から判断して、この患者群に対してはRAI内用療法不要と考えて良さそうである。

「治療」は形態診断で残存腫瘍が認められる症例に対するRAI内用療法である[1, 2]。効果判定には、画像診断, Tg, TgAb, 症状を総合的に考えることが重要である。たとえば、Tgは全身の腫瘍体積を判断するのに有効であり、そのダブリングタイムが予後と相関するが、病状悪化は必ずしもすべての残存病巣で同じ速度で生じるわけではなく、少数箇所のみが急激な変化を生じ、クリティカルになることもありえる。したがって、Tgで全身の評価をしつつ、各病巣の変化を個別に評価することが肝要である。効果の期待できないRAI内用療法を繰り返すことは、治療時のTSH刺激による腫瘍関連症状の悪化や病変進行の可能性に繋がる可能性もある[11]。したがって、漫然とRAI内用療法を継続することなく、適切なタイミングで治療方針を再考することが求められる。

「補助療法」は、病期的にアブレーションと治療の間に相当する症例群に対するRAI内用療法で、無病生存期間改善を企図するものである[1, 2]。つまり、微少残存腫瘍が疑われる症例におけるRAI内用療法であるが、非常に幅広い症例が含まれるため、施設ごとの考え方の差違が患者選択に関わってくると思われるため、ここでは細部の記載は避ける。なお、補助療法として行う場合には3.7 GBq (100 mCi) 以上の投与量が推奨されている[4, 12]。わが国では治療病室の不足のために、このような症例でも“外来アブレーション”の呼称のもとに1.1 GBq (30 mCi) の外来投与が行われていることも多いようであるが、国際的な考えとは齟齬があることを理解すべきである。

CQ8-1

RAI内用療法にrhTSHは推奨されるか？

推奨文

1. 遠隔転移を認めない症例に対するRAI補助療法にrhTSHを使用することを推奨する。

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| エビデンスの確実性 | C               |
| 推奨度       | 弱 (一致率：7/9=78%) |

2. 遠隔転移を認める症例に対するRAI治療にはrhTSHを使用しないことを推奨する。

|           |                |
|-----------|----------------|
| エビデンスの確実性 | D              |
| 推奨度       | 強（一致率：7/9=78%） |

考慮したアウトカム

- ✓ 遠隔転移を認めない症例における再発率
- ✓ 遠隔転移を有する症例における治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態
- ✓ 治療前準備の容易さ
- ✓ 医療費

エビデンス

- 米国甲状腺学会ガイドライン（ATA）における中・高リスク分化癌のみを対象としたランダム化比較試験はない。
- 中・高リスク分化癌を対象とした後ろ向き研究（3論文）ではrhTSHを使用した場合と甲状腺ホルモン休薬（THW）法で再発率に有意差は認めていない。
- 遠隔転移症例を対象とした後ろ向き研究（3論文）ではrhTSH法とTHW法でPFSおよびOSに有意差は認められないが、いずれの文献も症例数が限られる。
- rhTSH使用により有害事象が軽減されるかどうかは不明であるが、THWによって甲状腺機能低下症に伴う一過性のQOL低下が引き起こされる。
- 治療前準備の容易さに関する報告はないものの、rhTSH使用でのRAI内用療法がより管理しやすい傾向にある。
- 医療費はrhTSH使用群で高くなる。

文献の要約と解説

rhTSHは2009年1月に「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又はTg試験単独による診断の補助」として製造販売承認を受け、2012年5月に「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘または準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射線ヨウ素によるアブレーション補助」の効能追加の承認を受け国内利用に至る。解説8-1にもあるように、RAIによるアブレーションは現在では<sup>131</sup>I 1.1 GBq（30 mCi）での治療を一般的に指すものの、効能追加承認を受けた際のデータは3.7 GBq（100 mCi）での古典的なアブレーション療法（現在の補助療法に準ずる治療量に相当）のデータが元となっている[13]。そのため正常

甲状腺除去が目的に含まれる際の分化癌全摘後の遠隔転移を認めない症例に対するrhTSH併用での3.7 GBq（100 mCi）内用療法は国内における保険診療の枠を超えない。このような背景をもとに本CQは中・高リスク症例を対象とし、補助療法の目的とするところの再発率に主眼をおいてTHW法とrhTSH法に関する文献を検証した。なお、本CQはRAI補助療法にrhTSHを使用することを推奨したが、あくまでもrhTSH法はTHW法の代替案であることに注意し、いずれのリスク分類においてもRAI補助療法にTHW法を使用することは推奨される。また、遠隔転移に対するrhTSH併用RAI治療は適応外使用にあたるため、注意されたい。

1）遠隔転移を有しない症例における再発率

Dehbiらは英国29施設の低・中リスク甲状腺癌症例（434例のうち中リスク147例）を対象としたランダム化比較試験（Hilo試験）において、RAI内用療法時におけるTHW法とrhTSH法とを比較検証した。7年後の再発率はTHW法で5.0%（95% CI：2.5-10.0）、rhTSH法で8.3%（95% CI：4.5-15.3）であり、THW法とrhTSH法で再発率に有意差は認めなかった[14]。ただし、この試験には低リスク症例や低用量1.1 GBq（30 mCi）RAI内用療法群も含まれるために解釈には注意を要する。

Jeongらは後ろ向き研究においてT4またはN1b症例（全253例）に対してrhTSH+3.7 GBq（100 mCi）とTHW+5.6 GBq（150 mCi）でのRAI内用療法症例を対象に再発率を検証した。平均追跡期間43.6±19.4ヶ月での再発率はTHW法+5.6 GBq（150 mCi）で13/125例（10.4%）、rhTSH法+3.7 GBq（100 mCi）で9/128例（7.0%）で、有意差を示さなかった（p=0.936）[15]。Rosarioらは中リスク群に該当するcN1b症例に対するRAI内用療法の短期と長期の再発率を検証し、平均66か月の観察期間中にrhTSH群とTHW群で再発率に有意差は認めなかった（rhTSH群4/91（4.4%）、THW群4/87（4.6%））[16]。Hugoらは中・高リスク症例586例（THW法321例、rhTSH法265例）のRAI内用療法後の再発率（追跡期間中央値9年）はrhTSH法1.5%、THW法1.2%と報告し、再発率に有意差は認められなかった[17]。

2）遠隔転移を有する症例に対する治療成績

遠隔転移症例を対象とした後ろ向き研究ではこれら方法間でのPFSおよびOSにはいずれも有意差を認めなかった[18-21]。ただし、いずれの文献においてもサンプル数が非常に限られており、これら文献のみでは転帰データは不十分と判断される。前述したように、わが国では遠隔転移に対するrhTSH併用RAI治療は適応外使用のため、遠隔転移症例に対するrhTSH併用RAI治療は執筆時点において

推奨できない。

3) 有害事象, QOL, 医療費  
RAI内用療法に伴う副作用は**コラム8-1**を参照されたい。  
また, 健康関連QOLは甲状腺機能低下症が主因であり, これら因子は再発リスクとの因果関係が低い。低リスク症例に対する高用量3.7 GBq (100 mCi) RAI内用療法によって出現する有害事象や健康関連QOL, かかる医療費は中・高リスク症例のそれらと類似点が多く, この項目ではリスク分類に関わらずに文献を採用した。

Mallickらは英国29施設のHilo試験にてrhTSH群とTHW法群でのRAI内用療法にともなう有害事象・健康関連QOL・医療費に関して報告した[5]。有害事象発現率についてはrhTSH群とTHW群で治療後1週間後(23%対30%, p=0.11), および3ヶ月後(27%対24%, p=0.34)でいずれも同程度であり, 治療と因果関係のある重篤な副作用は認められなかった。また, 高用量RAI内用療法を受けた患者の平均コストはrhTSH群で1,582ポンド(2,515ドル), THW法群で1,056ポンド(1,679ドル)としている。治療前4週間においては甲状腺機能低下症に関連する症状はrhTSH使用群で少なく(多くの比較でp<0.001), 就業に関する質問を含む患者調査ではrhTSH使用群の44.6%に対し, THW法群の28.7%が治療前に継続就業していた(p<0.001)。欠勤者の欠勤日数中央値は, rhTSH群では1日, THW群では5日と報告している(p=0.17)。

Borgetらは低リスク甲状腺癌症例を対象にしたランダム化比較試験にてRAI内用療法(低用量, 高用量, rhTSH, THWの4群)に伴う健康関連QOLおよび費用対効果に関して報告している(ESTIMABL試験)。rhTSH使用群はTHWによる一過性の健康関連QOLの悪化を回避する一方で, rhTSH使用群はTHW群よりQALYs (Quality-Adjusted Life Years: 1人当たり0.013QALY増)が高く, フランスにおいてはrhTSHが50,000ユーロ/QALYの閾値で費用対効果の確率は47%であり, 現在の価格では費用対効果が見込めないとしている[22]。

そのほか, ATAガイドラインにおいてはRAI内用療法前に甲状腺ホルモンを休薬できないような重大な併存疾患を有する分化癌では, リスク分類にかかわらずrhTSHを考慮すべきであるとしている。重大な併存疾患には, 甲状腺機能低下症により重篤な有害事象につながる可能性のある医学的または精神医学的な状態, またはTHWによって十分な内因性TSH反応を得ることができない状態が該当する[1]。

CQ8-2

RAIによる補助療法(アジュバント治療)目的で<sup>131</sup>I 1.1 GBq (30 mCi) 投与は推奨されるか?

推奨文

RAIによる補助療法は<sup>131</sup>I 1.1 GBq (30 mCi) で行わないことを推奨する。

|           |                  |
|-----------|------------------|
| エビデンスの確実性 | D                |
| 推奨度       | 弱 (一致率: 8/9=89%) |

考慮したアウトカム

- ✓ アブレーション達成率
- ✓ 再発率
- ✓ 疾患特異的生存率
- ✓ 有害事象

エビデンス

- 中・高リスク分化癌の再発率や生存率に関して, RAI治療の低用量群と高用量群とを比較検証したランダム化比較試験はない。
- 中・高リスク症例を対象としたメタアナリシスでは初回RAI治療によるアブレーション達成が再発率に影響を及ぼすと推定した。
- 中リスク群の一部を対象とした研究では低用量RAI治療でもアブレーション達成に差はないと示している。
- 有害事象発現率は低用量群と比較して高用量群で高くなる。

文献の要約と解説

中・高リスク分化癌のみを対象としたRAI内用療法の投与量差による再発率・生存率を比較検証した前向き研究はなく, 再発率に関して報告されている文献は1つの後ろ向き研究のみであった。そのため, 再発率に影響を及ぼす可能性のあるアブレーション達成に関しても本CQでは検証を行った。アブレーション達成とは一般にRAI内用療法後のTg低値や画像検査にて転移病変を呈していない状態を指すが, RAI内用療法に対するアブレーション達成に対する見解は文献間でもさまざまであり, 文献のアブレーション達成の定義はカッコ書きにてそれぞれ注釈した。また, 本文中の低用量とは1.1 GBq (30 mCi) を指し, 高用量とは3.7 GBq (100 mCi) 以上の量を指す。

KlainらはRAI内用療法(投与量不問)が実施された中・



高リスク分化癌3,103例を対象としたメタアナリシス[23]において、高リスク群（52%）よりも中リスク群（72%）のほうがアブレーション達成率（頸部超音波にて異常所見がなく、TSH刺激下でのTg低値）は高いと報告している。また、追跡調査（平均 $6.4 \pm 1.4$ 年）が可能であった中リスク群の再発率はアブレーション達成症例で2%、初回治療でのアブレーション未達成群で14%と報告しており、初回RAI内用療法でのアブレーション達成が再発率に影響を及ぼすと推定した。

後ろ向き研究でサンプル数が少ないものの、Watanabeらは顕微鏡的に断端陽性の分化癌を対象に低用量RAI内用療法群（17例）と高用量群（31例）において再発率を検証し、再発率（観察期間中央値：低用量群36.2ヶ月、高用量群43.8ヶ月）は低用量RAI内用療法群で52.9%（9例）、高用量群で22.5%（7例）と報告した[12]。

中・高リスク分化癌のみを対象とした初回RAI内用療法の投与量差によるアブレーション達成に関する報告も非常に限られたもののみとなる。Abeらは、後ろ向き研究で中・高リスク分化癌119症例に対する低用量RAI内用療法によるアブレーション達成率（診断シンチ陰性、TSH刺激下での $Tg < 2 \text{ ng/mL}$ ）は23.4%と報告している[24]。これはKlainらのメタ解析と比較すると非常に低い達成率となる。

Hanらは、後ろ向き研究において、顕微鏡的甲状腺外進展を認め、原発巣が2 cm以下および頸部リンパ節転移のない中リスク症例のアブレーション達成率（TSH刺激下でのTg陰性・抗Tg抗体陰性、頸部超音波にて異常リンパ

節なし）は低用量群と高用量群で有意差なしと報告している[25]。ただし一部の中リスク群のみを対象とした報告のため、中・高リスク群全体にこの結果を反映することは難しい。

以上より、中・高リスク群において低用量RAI補助療法がアブレーション達成率を低下させるかどうか、それによって再発率が上昇するかどうかは不明である。投与量不足による再発率増加を否定できない現状において、低用量RAI補助療法を一概には推奨できない。ただし、国内事情として高用量RAIは治療病室でのみ実施可能であるために、待機期間延長によって適切なタイミングでRAI補助療法が実施できない事例が発生することも危惧される。現在、3.7 GBq（100 mCi）の外來投与の承認を目指して日本核医学会で活動を行っているが、依然として承認までに時間がかかりそうである。そのため、承認までの期間は上記のことを十分理解した上で、補助療法を1.1 GBq（30 mCi）で行うこともやむを得ないと思われる。

有害事象に関して、Quら[26]はランダム化比較試験において、低・中リスク群の分化癌を対象にRAI内用療法の有害事象は低用量群で18.18%、高用量群で39.39%と示した。また、Chengら[27]はリスク分類不能の分化癌のメタアナリシスで、高用量群と比較し低用量群で治療後早期の有害事象が低いことを報告している。以上から低用量群と比較し高用量RAI内用療法では治療後早期有害事象が増加すると思われる。

#### コラム8-1 RAI内用療法の副作用とその管理

RAI内用療法により、唾液腺炎・涙腺炎とそれに伴う腺機能低下、悪心・嘔吐などの胃腸障害、骨髓機能障害、性腺機能異常などが生じうる。外來投与可能な1.11 GBq（1,110 MBq）の投与では、生じたとしても軽度である。RAI内用療法後の二次発がんが議論されているが、結論は明らかになっていない。

RAI内用療法に伴って早期に生じる唾液腺炎[28]、悪心嘔吐などの胃腸障害[29]が頻度的に高いものである。報告によって頻度が異なるが、数%から数10%の症例で、唾液腺腫脹・疼痛、悪心・嘔吐が発生する。嘔吐に至るまで強い副作用を呈することもある。唾液腺障害を低減させるために、種々の製剤など（ビタミンE、ビタミンC、キャンディなど）の投与が試みられているが、確実なものはない[30]。急性期には症状に応じて、鎮痛剤、制吐剤などで対応する。累積投与量増加に従い唾液腺分泌低下が増強することがある。涙腺炎の頻度は頻度的に低く、涙液低下などの症状の持続に繋がることが時にある[31]。舌の味蕾障害により味覚の低下が生じることがあるが、時間経過とともに回復する[32]。

治療量RAIの投与により、骨髓被曝が生じるため末梢血球数低下が潜在的に生じるが、対処が必要になることは稀である[29, 32]。累積投与量が増加すると、血球数低下が増強するので注意が必要である。

RAI内用療法に伴い一過性に卵巣機能、精巣機能の低下が生じることがある[33]。男性で14 GBq（400 mCi）を超える治療が想定される場合には、精子の凍結保存を推奨する報告もある[34]。女性ではRAI内用療法後1年間の避妊が勧められるが[35]、長期の不妊、流産、胎児奇形の頻度は増加しないようである[36]。

RAI内用療法後の二次発がん惹起の有無に関しては、議論のあるところである。若年成人を対象にした米国SEERデ

ータベースによる27,050例における検討では、RAI内用療法による白血病を含む血液系悪性腫瘍と乳がんを含む固形癌の増加が示唆されている[37]。また、同様にSEERを基盤にした検討では、RAIを受けていない甲状腺癌患者と一般人の両者よりも、RAI治療群で乳癌増加が示されている[38]。しかし、200,247例の大規模データでの検討では、RAI治療による乳癌増加は確認されていない[39]。また、24,318例の多施設例における検討でも、RAI治療による二次発がんリスクは示されていない[40]。

### コラム8-2 RAI不応性の定義

甲状腺分化癌で、遠隔転移を生じるのは5～10%の例で、このうち約60～70%の患者がRAI不応性となる。したがって、RAI不応例は、全患者の5%未満であると考えられる[41]。

DECISION試験[42]やSELECT試験[43]におけるRAI不応性判断は、(1)シンチグラムでRAIの病巣集積が全病巣で見られない、(2)集積の見られない病巣がある、(3)集積があるものの12～14ヶ月以内に病巣が増大する、(4)総投与量が一定量(600 mCi, 22.2 GBq)に達しているなどとされた。国内の「根治切除不能な分化型甲状腺癌に対する分子標的薬治療の適応患者選択の指針」では、シンチグラムで集積がないかきわめて淡い集積しか示さない病巣が存在する、集積するが3～4回のRAI後に増大・増加する場合をRAI不応性と定義し、多標的分子標的薬(MKI)の適応の条件として2年以内に画像診断や血中Tgで病勢進行することと規定しており、ほぼ上記と合致する[41]。しかし、これらの定義は実のところかなりの曖昧さを含有している。

シンチグラムは、診断量と治療量のRAIでは病巣検出感度が前者では非常に劣ることが知られている。また、全身平面像とSPECT(断層)像では、後者の診断精度が圧倒的に高い。

臨床試験のエントリー基準に用いられた総投与量600 mCi(22.2 GBq)は、これを超えて寛解が得られることはなかったとする一研究結果に依存するものである。100～150 mCi(3.7～5.55 GBq)の投与量が主に用いられるわが国の現状においては、600 mCi(22.2 GBq)よりも早いタイミングで判断されていると考えられる。

RAI不応性となりやすい因子としては、無集積、男性、高齢者(年齢は報告によってばらつきあり)、肺以外の臓器転移などが指摘されている[44]。また、年齢、BMI、喫煙、原発巣サイズ、腺外浸潤、リンパ節転移数、郭清リンパ節の転移陽性率、T因子、N因子、TNMステージ、濾胞癌で多因子解析を行って、有意な因子を危険率の大きさによって点数化して、総合点でRAI不応性リスクを判定するという考えであるが、一般化されていない[45]。RAI集積とFDG集積は逆相関することは報告されているものの、FDG-PET所見でのみでRAI不応性の判断を行うことは困難である。

病巣集積があっても、治療後に腫瘍増大あるいはTg上昇があれば、RAI不応性である。画像診断で縮小傾向が明らかでない場合には、予後不良因子として報告されている1 cmを超える肺転移粗大結節型、肺以外の臓器転移、年齢などを考慮して判断することが求められる。つまり、1～2回のRAIで集積があっても、腫瘍縮小効果が得られないような場合は、RAIを繰り返しても効果が得られないであろう。腫瘍の存在部位によっては、転移巣がクリティカルな症状を惹起するようなことが想定されるような場合には、大きなものでなくても薬物療法導入が必要となることもあるだろう。状況によっては、そのような部位に外照射を行う適応もありえる。

放射線治療病室(アイソトープ病室)が不足している現状においては、RAIを<sup>131</sup>I集積の有無のみで安易に繰り返すのではなく、RAI不応性を適切に判断し、不要なRAIを回避して治療方針を再考することが必要である[46]。

### コラム8-3 甲状腺癌の<sup>177</sup>Lu-DOTATATE治療

RAI不応性分化癌と髄様癌において、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE治療は分子標的薬が奏効しない場合の治療選択肢となる。

Peptide Receptor Radionuclide Therapy(PRRT)は、神経内分泌腫瘍の細胞膜上に発現するソマトスタチン受容体(SSTR、とくにサブタイプ2)に結合する放射性医薬品を用いた内用療法である[47]。我が国では、<sup>177</sup>Lu-

DOTATATEが2021年に承認された。2022年3月に発出された本剤に関する厚生労働省通知に、対象疾患として「その他の悪性腫瘍」の記載がある。したがって、甲状腺由来の悪性腫瘍でも、SSTR発現が示されていれば、保険診療として実施可能である。

甲状腺分化癌にはRAI治療無効例が少なからず存在し、かなりの頻度でSSTRが発現する[48]。また、髄様癌でも発現する例が多い[49]。本治療は8週間隔で最大4回実施することとなっている。4回投与後の再発例への適用も保険診療で可能であり治療選択肢の一つと考えられるものの、十分なエビデンスは存在しない。

SSTR発現の有無は、<sup>111</sup>In-オクトレオスキャンによる核医学検査を実施することにより確認可能である。海外でより精度の高い<sup>68</sup>Ga-PETによる診断が一般的であるが[50]、わが国では保険収載されていない。

RAI不応性分化癌、髄様癌で試みられるようになってかなり時間経過しているが、小規模症例数の報告のみで、十分な症例蓄積がされていない。2021年のシステムティックレビューでは、RAI不応性分化癌で157例、髄様癌で220例が集積され、生物学的効果と客観的効果は、前者では25.3%、10.5%、後者では37.2%、10.6%と報告された[47]。種々の分子標的薬が存在する状態において、この奏効率をどうとらえるか単純に評価することは難しいが、個々の症例において分子標的薬の効果・副作用の発現状態を考慮しつつ、治療選択肢として検討するべきであろう。

## 【文 献】

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26: 1-133, 2016
2. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al.: 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J* 11: e210046, 2022
3. Sparano C, Moog S, Hadoux J, et al.: Strategies for Radioiodine Treatment: What's New. *Cancers (Basel)* 14: 3800, 2022
4. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al.: Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 366: 1663-1673, 2012
5. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al.: Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 366: 1674-1685, 2012
6. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al.: Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol* 169: 689-693, 2013
7. Nakabashi CC, Kasamatsu TS, Crispim F, et al.: Basal serum thyroglobulin measured by a second-generation assay is equivalent to stimulated thyroglobulin in identifying metastases in patients with differentiated thyroid cancer with low or intermediate risk of recurrence. *Eur Thyroid J* 3: 43-50, 2014
8. Kashat L, Orlov S, Orlov D, et al.: Serial post-surgical stimulated and unstimulated highly sensitive thyroglobulin measurements in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine. *Endocrine* 54: 460-466, 2016
9. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR.: Can the follow-up of patients with papillary thyroid carcinoma of low and intermediate risk and excellent response to initial therapy be simplified using second-generation thyroglobulin assays? *Clin Endocrinol (Oxf)* 85: 596-601, 2016
10. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, et al.: Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 386: 923-932, 2022
11. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al.: rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 12: 49-64, 2005
12. Watanabe K, Igarashi T, Uchiyama M, et al.: Relapse-free survival after adjuvant radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma with a microscopically positive tumor margin. *Ann Nucl Med* 34: 920-925, 2020
13. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al.: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 926-932, 2006
14. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, et al.: Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 44-51, 2019



15. Jeong SY, Lee SW, Kim WW, et al.: Clinical outcomes of patients with T4 or N1b well-differentiated thyroid cancer after different strategies of adjuvant radioiodine therapy. *Sci Rep* 9: 5570, 2019
16. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR.: Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b). *Arch Endocrinol Metab* 61: 167-172, 2017
17. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, et al.: Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 22: 1007-1015, 2012
18. Gomes-Lima CJ, Chittimoju S, Wehbeh L, et al.: Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Survival Is Unaffected by Mode of Preparation for (131)I Administration. *J Endocr Soc* 6: bvac032, 2022
19. Simões-Pereira J, Ferreira TC, Limbert E, et al.: Outcomes of Thyrotropin Alfa Versus Levothyroxine Withdrawal-Aided Radioiodine Therapy for Distant Metastasis of Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31: 1514-1522, 2021
20. Tala H, Robbins R, Fagin JA, et al.: Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2105-2111, 2011
21. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al.: Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 22: 310-317, 2012
22. Borget I, Bonastre J, Catargi B, et al.: Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. *J Clin Oncol* 33: 2885-2892, 2015
23. Klain M, Nappi C, Zampella E, et al.: Ablation rate after radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate or high risk of recurrence: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48: 4437-4444, 2021
24. Abe K, Ishizaki U, Ono T, et al.: Low-dose radioiodine therapy for patients with intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 34: 144-151, 2020
25. Han JM, Kim WG, Kim TY, et al.: Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid* 24: 820-825, 2014
26. Qu Y, Huang R, Li L.: Low- and high-dose radioiodine therapy for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial. *Ann Nucl Med* 31: 71-83, 2017
27. Cheng W, Ma C, Fu H, et al.: Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1353-1360, 2013
28. Horvath E, Skoknic V, Majlis S, et al.: Radioiodine-Induced Salivary Gland Damage Detected by Ultrasonography in Patients Treated for Papillary Thyroid Cancer: Radioactive Iodine Activity and Risk. *Thyroid* 30: 1646-1655, 2020
29. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F.: Side effects of “rational dose” iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 27: 1519-1527, 1986
30. Noaparast Z, Hosseinimehr SJ.: Radioprotective agents for the prevention of side effects induced by radioiodine-131 therapy. *Future oncol* 9: 1145-1159, 2013
31. Zettinig G, Hanselmayer G, Fueger BJ, et al.: Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 1428-1432, 2002
32. Dorn R, Kopp J, Vogt H, et al.: Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 44: 451-456, 2003
33. Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, et al.: Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Hum Reprod* 33: 1408-1416, 2018
34. Hyer S, Vini L, O'Connell M, et al.: Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56: 755-758, 2002
35. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, et al.: Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 37: 606-612, 1996
36. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al.: A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 479-490, 2008
37. Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, et al.: Association Between Radioactive Iodine Treatment for Pediatric and Young Adulthood Differentiated Thyroid Cancer and Risk of Second Primary Malignancies. *J Clin Oncol* 40: 1439-1449, 2022

38. Zhao X, Chen M, Qi X, et al.: Association of Radioiodine for Differentiated Thyroid Cancer and Second Breast Cancer in Female Adolescent and Young Adult. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 805194, 2021
39. Nappi C, Klain M, Cantoni V, et al.: Risk of primary breast cancer in patients with differentiated thyroid cancer undergoing radioactive iodine therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49: 1630-1639, 2022
40. Kim S, Bang JI, Boo D, et al.: Second primary malignancy risk in thyroid cancer and matched patients with and without radioiodine therapy analysis from the observational health data sciences and informatics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49: 3547-3556, 2022
41. 伊藤 研一, 清水 一雄, 吉田 明, 他: 放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行性, 再発・転移性分化型甲状腺癌に対する分子標的薬治療の適応患者選択の指針. *内分泌甲状腺外会誌* 31: 310-313, 2014
42. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384: 319-328, 2014
43. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372: 621-630, 2015
44. Kawamoto T, Shikama N, Fukumori T, et al.: Long-term clinical outcomes and prognostic factors for patients with papillary thyroid carcinoma with other organ invasions after adjuvant radioactive iodine. *Endocrine* 80: 79-85, 2023
45. Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, et al.: Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol* 173: 399-408, 2015
46. Li G, Lei J, Song L, et al. Radioiodine refractoriness score: A multivariable prediction model for postoperative radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinomas. *Cancer medicine* 7: 5448-5456, 2018
47. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, et al.: Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 21: 579, 2021
48. Pazaitou-Panayiotou K, Tiensuu Janson E, Koletsa T, et al.: Somatostatin receptor expression in non-medullary thyroid carcinomas. *HORMONES* 11: 290-296, 2012
49. Grossrubatscher E, Fanciulli G, Pes L, et al.: Advances in the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Med* 9: 3507, 2020
50. Tuncel M, Kılıçkap S, Süslü N.: Clinical impact of (68)Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 34: 663-674, 2020